

# NUTRİGENOMİK TEKNOLOJİLERİ

## NUTRIGENOMIC TECHNOLOGIES

Arzu KART GÜNDOĞDU\*, Aynur Gül KARAHAN

Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta

Geliş tarihi: 06.07.2007

**ÖZET:** Nutrigenomik (Genetik beslenme) bilimi beslenme ve insan genomu arasındaki ilişkileri ele almaktadır. Ayrıca, nutrigenomik teknolojileri (genomik, proteomik, transkriptomik ve biyoinformatik) ile bu ilişkilerin temelinde yatan mekanizmaların anlaşılması yönünde çalışmalar yapmaktadır. Bu teknolojiler sayesinde, kişisel diyet reçeteleri hazırlanarak, ileride daha sağlıklı bir yaşam tarzı geliştirmek ve kronik hastalık risklerini azaltmak mümkün olabilecektir. Bu derlemede nutrigenomik teknolojileri ve bu teknolojiler ile insan beslenmesi arasındaki ilişki hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler :** Nutrigenomik, genomik, proteomik, metabolomik, biyoinformatik

**ABSTRACT:** Nutrigenomics is the study of the interactions between nutrition and human genome. In addition, nutrigenomic technologies (genomics, proteomics, transcriptomics, and bioinformatics) seek to understand the mechanisms underlying these interactions. By means of these technologies, it can lead to future individualized dietary recommendations to promote a healthier lifestyle and reduce the risks of chronic disease. In this review, it was aimed to give information about nutrigenomic technologies and the relationship between these technologies and human nutrition.

**Keywords :** Nutrigenomics, genomic, proteomic, metabolomic, bioinformatic

### GİRİŞ

İnsanlar, yaşamları boyu pek çok bileşenden oluşan gıdaları tüketirler ve her zaman bu konudaki tercihleri değişim göstermektedir. Tatil programları, reklamlar gibi bazı dış faktörler bu değişime katkıda bulunabilir. Bu değişim içinde besleyici özelliği olan ve olmayan pek çok sayıda gıda bulunmaktadır. Besinlerin tüketimi ile insan vücudunda ayrıntılı biyokimyasal reaksiyonlar sonucu enerji ve diğer faydalı pek çok bileşik oluşturulmaktadır. Bu bileşikler vücudumuzda farklı biyolojik etkilere sahiptir (1). Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu, diyet, genler ve hastalıklar arasında sıkı bir ilişki bulunduğu da ortaya konulmuştur (1-5).

İnsanların uzun süreli kötü veya yetersiz beslenmesi sonucu, gelişmiş ülkelerde dahi iskorbüt, beriberi gibi hastalıklar gözlenmektedir (1, 6). Zayıf doğan bebeklerin yetişkin dönemlerinde kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskleri artmakta ve bu insanların sonraki yaşamlarında obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklarla da karşılaştıkları pek çok kez görülmektedir. Yapılan çalışmalarda genellikle düşük oranlarda meyve-sebze ve tahıl ürünleri alan ve daha çok hayvansal yağ içeriği yüksek gıdalarla beslenen insanların kansere yakalanma oranının yüksek olduğu gözlenmiştir (1, 7, 8). Kalp hastalıkları, obezite, tip 2 diyabet (1, 5, 7, 9), bulimia ve anoreksia (9) gibi beslenmeye dayalı pek çok hastalığın İngiltere ve diğer bazı Avrupa ülkeleri gibi zengin topluluklarda benzerlikler gösterdiği ifade edilmektedir (1, 7, 9, 10).

Alınan diyetin kalitesi, içeriği ve miktarı çeşitli dokulardaki pek çok genin ekspresyonunu düzenleyebilmektedir (4, 6, 11-13). Mikroarray teknolojileri kullanılarak yapılan gen ekspresyon analizleri, diyet bileşenlerinin olumlu ya da olumsuz etkileri ile ilişkili olan mekanizmalar hakkında önemli ipuçları sağlamıştır (14). Sonuçta aynı ho-

\*E-posta : arzu@ziraat.sdu.edu.tr

meostasise (organizmada normal şartların devamlılığı) ulaşılsa bile kişiye özgü gen farklılıklarına bağlı olarak, her insanın diyet değişimine verdiği tepkiler farklılıklar gösterebilmektedir (6, 11, 12). Vücudun tüketilen yiyeceklerle karşı göstermiş olduğu tepkilerin nedenlerinin aydınlatılması, gıda ve sağlık arasındaki ilişkiyi ortaya koymak açısından son derece büyük önem taşımaktadır (7, 15, 16).

Bu nedenle kişiye özgü beslenme önerilerinin oluşturulabilmesi için, genetik farklılığın araştırılmasında kullanılabilen alet-ekipman ve bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır. Nutrigenomik teknolojisi bu konuda ihtiyaç duyulan bilgilerin elde edilmesine olanak sağlayacak, dolayısıyla hücrel ve biyolojik organ sistemleri ile ilişkili olan, metabolik ve biyokimyasal olayların anlaşılmasına katkıda bulunacaktır (15-17). Ayrıca, genetik farklılık ve beslenmeye dayalı olan hastalıkların önlenmesi açısından da oldukça önemli bilgiler sağlanacaktır (15, 18).

Biyokimyasal reaksiyonlarla ilgili genlerin kontrolü az ya da çok değiştirilerek, yaş ve diyetle ilişkili olan hastalıklardan etkili bir şekilde korunma başarılabilir. Beslenmeyle ilişkili hastalıkların yaygınlaşmasının nedeni, gen ekspresyonundaki arzu edilmeyen değişiklikler olabilmektedir (19-24).

Diyet-gen etkileşimleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarla pek çok ilginç sonuç elde edilmiştir (1, 11). Genler temel fiziksel ve fonksiyonel birimler olup, insan genomunun yaklaşık 40.000 gen içerdiği tahmin edilmektedir (1). 1989 yılında insan genom projesine başlanmış ve 15 yıllık bir dönemde, 3.2 Gb'lık tüm insan genom dizilim haritası çıkarılmıştır. Çalışma 2003 yılında tamamlanmış ve 1/10.000'den daha az hata payı ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma -insan genom projesi- yeni teknolojilerin geliştirilmesi açısından bir devrim olmuştur (11, 21, 23, 25). Bu yeni teknolojilerin temel karakteristikleri otomasyon, yüksek verimlilik, boyutların küçültülmesi ve bilgisayar sistemlerinin kullanılabilirliğidir. Bilgisayar yazılım ve donanım sistemleri bu kadar gelişmiş olmasaydı, insan genom projesinin başarılamayacağı düşünülmektedir. Bu teknik gelişmelerin kazandırdığı bilgiler ve cihazlar, biyomik teknolojiler döneminin de temelini oluşturmaktadır. Genomik (DNA), transkriptomik (RNA), proteomik (protein), metabolomik (metabolitler), bunların bütünleştirilmesinden oluşan biyoloji sistemleri ve elde edilen karmaşık verilerin analizini sağlayan biyoinformatik teknolojileri biyomik (nutrigenomik) biliminin temel taşlarını oluşturmaktadır (2, 12, 17). Bu yeni 'biyomik' teknolojileri, bir bütün olarak beslenme metabolizmasında, genomdan fenotipe çok yönlü moleküler reaksiyonların araştırılmasına olanak sağlamaktadır (14, 16, 26-28). Biyoloji sistemlerinde kullanılan metodların esas amacı hücrel sistemlerde genotip-fenotip ilişkisini anlamaktır. Besinsel genotip-fenotip ilişkisinin yer aldığı araştırmalara, aynı zamanda nutritional genomic, nutrigenetik, nutrigenomik ve fonksiyonel genomik teknolojisi gibi çeşitli isimler de verilmektedir (2, 3, 18, 19, 21, 29).

Genomik, proteomik ve metabolomik teknolojilerinde kullanılan teknikler sayesinde, tek bir deneyde, DNA dizilimi, RNA transkriptleri, proteinler ve besin-metabolizma etkileşimi sonucu oluşan değişiklikler analiz edilip değerlendirilebilmektedir (12, 13, 16). Ayrıca elde edilen bilgilerin birleştirilmesi sonucu, kişiye özgü bireysel beslenme ve diyet reçeteleri hazırlanabilmektedir. Bu reçeteler sayesinde, insanlar sağlıklı beslenebilecek ve bu durum, bazı kanser çeşitleri, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, obezite gibi kronik hastalıklardan korunmaya yardımcı olacaktır (12, 30-32). Bu reçeteler, sadece sağlığın nasıl geliştirilebileceği konusunda değil, aynı zamanda yetersiz ya da yanlış beslenme ve düşük fiziksel aktivite gibi koşullarla ilişkili olan bazı özel hastalıklara yakalanma riskinin nasıl düşürebileceği konusunda da fikir vermeye çalışmaktadır (6, 16, 32). Örneğin; bazı proteinler, insanlarda alerjik tepkilerin oluşumuna sebep olabilmektedir. Bu durum, diyet içerisinde bulunan söz konusu proteinlerin belirlenerek, inaktif hale getirilmesi veya diyetten uzaklaştırılması ile önlenmektedir (33). Bazı gıda bileşenlerinin, metabolik reaksiyonlar ve fenotip üzerindeki özel etkilerinin daha iyi anlaşılması ve genetik düzeydeki bilgilerin artışı sayesinde, insanın metabolik yapısına uygun, kişiye özel beslenme reçeteleri ve hastalıklar için uzun süreli risk değerlendirmelerinin yapılması mümkün olacaktır (16, 19, 25, 27). Bunların yapılmasında, yaşam biçimi ve çevresindeki bazı farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkan, genotip ve metabolik-fenotip özelliklerinin de dikkate alınması gerekmektedir (16, 25).

Sonuç olarak; diyet bileşenlerine karşı verilen tepkilerdeki kişisel farklılıklar, alınan diyetin metabolik regülasyonu etkileme şeklinin aydınlatılması, elde edilecek bu bilgiler doğrultusunda kişisel diyet reçetelerinin hazır-

lanması, dolayısıyla insanların bu şekilde kronik hastalıklardan korunması açısından önemlidir ve bu konuların daha çok araştırılması gerekmektedir (16, 24, 26, 32).

## BİYOMİK TEKNOLOJİLERİ

### Genomik Teknolojisi

Genomik teknolojisi, DNA ve genomun analizi ve bireyler arasındaki genom farklılıkları ile ilgilenmektedir. Nükleotit dizilimindeki değişiklikler uzun süredir üzerinde çalışılan konulardır (17). Bu analizler sayesinde bireyin genetik yapısına uygun beslenme önerileri yapılabilecektir. Ayrıca tüketilen gıdalardaki mikroorganizmalara ait genom bilgileri, bu organizmalara ait insan sağlığında etkili olan mekanizmaların aydınlatılması açısından son derece büyük önem taşımaktadır. Dolayısıyla son zamanlarda bu alanda pek çok çalışma yapılmaktadır.

Gıda kaynaklı mikroorganizmaların genom dizilimlerinin açığa çıkarılması, transkriptomik, proteomik ve metabolomik analizlerini içeren fonksiyonel genomik teknolojisi için yeni bir yol açmıştır. Bu şekilde bir organizmaya ait gen dizilimi verilerinin daha hızlı toplanacağı umut edilmektedir. Bazı enstitü ve şirketler, ortalama bir bakteriyel genoma ait gen diziliminin sadece iki gün gibi kısa bir sürede belirlenebileceğini ifade etmektedirler. Bu konudaki bilginin etkili bir biçimde açığa çıkarılması amacıyla yeni ve yüksek verimlilikte analitik yöntemler geliştirilmektedir. Bu yöntemlere, DNA mikroarray sistemlerini (transkriptom) (12, 34) ve MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight) kütle spektroskopik analizleri (proteom) ile geliştirilmiş iki boyutlu elektroforez metotlarının birleştirilmesi ile oluşturulan bir sistem örnek olarak verilebilir. Bu konuda yapılan yeni çalışmalar giderek ilgi toplamakta, ayrıca mikrobiyal genlerin belirlenmesi için gerekli yöntemlerin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır (34).

### Transkriptomik Teknolojisi

Transkriptomik teknolojisi, RNA'nın analizi üzerine odaklanan bir teknolojidir (17, 26). Bir örnekte bulunan RNA miktarına bağlı olarak, genlerin seçilmiş bir alt grubunun veya tamamının ekspresyon düzeyini ölçmeyi hedeflemektedir. Transkriptom ise belli bir zamanda bir hücre veya dokudaki gen transkriptlerinin (RNA) tümünü ifade etmek amacıyla kullanılan bir ifadedir (17).

Transkriptomik çalışmalarında kullanılan en etkili araç genellikle DNA mikroarray teknolojisidir. Bir array kullanılarak 50.000 transkripte kadar ekspresyon düzeyi paralel olarak ölçülebilmektedir ve bu şekilde günde on örnek taranabilmektedir (17). DNA mikroarray sistemi, herhangi bir organizmanın tüm genom transkripsiyon analizi için kullanılan etkili bir sistemdir. Bazı firmalar, fotolitografi ile katı materyaller üzerinde (mikro ölçekte) nükleotid dizilerini sentezlemektedir. Bu diziler bakteriyel transkriptom analizlerinde de başarıyla kullanılmaktadır. *Streptococcus pneumoniae*'nin 100 geni ve *Haemophilus influenzae*'nin 106 geninin transkriptom analizinde söz konusu bu diziler kullanılmıştır. Bu yöntemle analiz hassasiyetinin yüksek olduğu ve verilerin geleneksel northern blot sonuçları ile uyum içinde olduğu belirlenmiştir. DNA mikroarray sistemi oluşturmanın diğer bir yolu da belli bir destek materyali üzerinde (tercihen cam materyal) genom diziliminde bulunan her bir Open Reading Frame (ORF) ait amplikonların (sayısı artırılan genetik ürünler) seçilmesi, yani ayırt edilmesine dayanmaktadır. Amplikonlar, PCR ile kolayca üretilebilir ve daha sonra cam materyal üzerine yerleştirilebilirler. Her bir cm<sup>2</sup>'ye 100.000'den fazla amplikon yerleştirilebilir. Flüoresan işaretli cDNA, DNA dizileri için hibridizasyon amacıyla kullanılmaktadır. Yabani tip ve mutant suş cDNA'ları farklı şekilde işaretlenebilir ve bir örnek içerisinde birlikte kullanılmaları mümkündür. Bu yöntem sayesinde hibridizasyon amacıyla farklı flüoresan boyaların kullanılması ile aynı anda farklı cDNA örneklerine ait veriler elde edilebilmektedir. Ayrıca bu veriler farklı gen ekspresyonları hakkında da bilgi sağlamaktadır. Bu teknik daha çok antibiyotik, antimikrobiyal peptidler, fajlar ve/veya endüstriyel stres koşullarına karşı oluşturulan direnç mekanizmaları gibi düzenleyici etkilere yönelik yapılan çalışmalar için elverişli bir tekniktir. Ayrıca özel DNA dizileri, patojen ve bozucu bakterilerin hızlı tanımlanması, mutasyon analizleri ve DNA-protein ilişkilerinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar gibi farklı başka amaçlar için de geliştirilebilir (34).

### Proteomik Teknolojisi

Proteomik teknolojisi, proteinleri ve proteinlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini inceler (17, 24, 34). Proteom, bir genomun proteini olarak ifade edilebilir. Proteomik çalışmaları iki gruba ayrılabilir: 1. grup, protein üretim düzeylerindeki değişiklikleri belirlemeyi hedefler. 2. grup ise proteinlerin izolasyonu ile protein-protein ilişkilerini sistematik olarak çalışmayı hedefler. Proteomik teknolojisi, transkriptomik ve metabolomik çalışmaları arasında ara bir basamak olarak kabul edilebilir. Gerekirse transkriptomik ve proteomik çalışmaları ile ilgili tüm verilerin metabolik ve düzenleyici bir model içine adapte edilmesi de mümkündür (34). Bazı ilaç firmaları çalışmalarında daha çok proteomik araştırmalarına ağırlık vermektedir. Bunun nedeni, teşhis ve tedavide kullanılmak üzere yeni ilaç hedeflerinin tanımlanarak ortaya konulmasıdır (34).

Proteomik çalışmalarında, iki boyutlu jel elektroforezi protein ayrımı amacıyla kullanılırken, MALDI-TOF kütle spektroskopisi ise protein tanımlaması için kullanılmaktadır (25, 34, 35). İki boyutlu jel elektroforezi ile proteinlerin ekspresyon düzeyleri belirlenebilmektedir. Proteomik çalışmalarında sıkça kullanılan, iki boyutlu jel analizlerinde de array teknolojisinde olduğu gibi, iki renkli flüoresan işaretleme tekniği kullanılabilir. Bu şekilde iki örneğin ekspresyonuna ait proteinlerin parlaklıkları, protein farklılıkları hakkında fikir verebilmektedir. Ancak, iki boyutlu jel analizi ile genellikle yeterli miktarda bulunmayan proteinlerin yanı sıra hidrofobik özelliği yüksek, asidik ve bazik karakterde olan proteinler de belirlenememektedir (17).

Proteinlerin parçalanması suretiyle oluşan peptidler ise kütle spektrofotometresi (MS) kullanılarak analiz edilmektedirler (12, 17, 35). Buradaki esas amaç, hücrelerde oluşan protein üretimindeki değişiklikleri miktar olarak belirlemektir (12, 34). Bazı peptidlerin, moleküler kütlesi daha önce belirlenmiş olan peptidlerle uyumadığı durumlarda, bu peptidler çift kütle spektroskopisi (MS-MS tandem mass spectroscopy) ile karakterize edilebilmektedir (17).

MS, özel bir proteinin hızlı bir şekilde belirlenmesi amacıyla kullanılabilir ve çok karmaşık olan protein örneklerinin analizini de kolaylaştırır. İki boyutlu likit kromatografi (2D-LC) ile kombine edilen bir kütle spektroskopisi kullanılarak, kanser teşhisi ve tedavilerine yönelik bir takım araştırmaların yapılmasının da mümkün olabileceği ifade edilmektedir (17, 34, 35). Proteomik teknolojilerinin kullanıldığı teşhis yöntemleri, yumurtalık kanseri gibi bazı hastalıkların tanımlanmasında başarıyla kullanılmaktadır. Kanserli dokular, kanda anormal proteinlerin bulunmasına neden olmaktadır. Yumurtalık kanseri olan ve olmayan kadınlardan serumları alınarak, kütle spektrofotometresi (MS) yardımıyla protein spektrumları çıkarılmaktadır. Özel proteinlerin tanımlanmasına gerek kalmaksızın, hastalıklı olan ve olmayan kadınların serum spektrumlarının farklılıklarınabakılarak, kanser teşhisi başarıyla konulabilmektedir (35).

Ancak proteomik teknolojinin kullanımını sınırlayan önemli bir faktör bulunmaktadır. Bu da veri analizleri için gerekli olan bazı araçların yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Bu konudaki bir diğer yaklaşım ise izotop işaretleme ve daha sonra yapılan ölçme işlemine dayanmaktadır. Bu teknik, protein karışımının parçalanması, proteinden ziyade peptidlerin ayrılması ile gerçekleştirilir. Düşük verim ve örnek bileşiminin değişmesi gibi riskler de bu tekniğin kullanımını sınırlandıran faktörlerdendir.

Bu konudaki daha ileri düzeydeki gelişmeler, protein-array tekniğinin geliştirilmesi ile sağlanabilir. Antikor veya protein arrayleri kullanılarak, protein ekspresyon düzeyi, protein-protein etkileşimleri ve protein aktivitesinin belirlenmesine yönelik olarak bir takım çalışmalar yapılabilir (17).

Süt gibi vücut sıvılarında bulunan proteinler, memeli epitel hücreleri ve süt lökositleri gibi farklı dokularda, mRNA'lardan tercüme edilirler (translasyon). Bu nedenle, süt proteinleri ile ilgili bilgilerin açığa çıkarılmasında da proteomik teknolojilerinden yararlanılabilir. Bu alandaki uygulamalar, bazı biyolojik fonksiyonlara sahip minör süt proteinlerinin tanımlanması ve süt protein değişimlerinin araştırılmasına yönelik olarak yürütülmektedir. Bu şekildeki değişiklikler, sütün besleyici değeri (aminoasit kompozisyonu, sindirilebilirlik oranı gibi kıstaslarla belirlenir) kadar sütün özellikleri ve işlenmesi açısından da anlam taşımaktadır. Bu değişimler, bağırsaklardaki sindirim esnasında ortaya çıkarılan peptidleri de değiştirebilmektedir. Bu durum, söz konusu peptid karışımına

rının neden olduğu alerjik durumlarda ve biyolojik aktivitesinde farklılıklara neden olabilir. Örneğin,  $\beta$ -laktoglobulin, çocuklarda inek sütü alerjisi oluşturan önemli maddelerden biridir. Yani süt tüketimi,  $\beta$ -laktoglobuline özgü IgG seviyesinde artışlara sebep olabilir (17).

Kobaylarda  $\beta$ -laktoglobulin fraksiyonlarından  $\beta$ -laktoglobulin A'nın tüketimi,  $\beta$ -laktoglobulin B'nin tüketimine oranla daha yüksek seviyede antikor oluşumuna neden olmuştur. Bu,  $\beta$ -laktoglobulin A ile  $\beta$ -laktoglobulin B'nin triptik hidrolizi ile ilişkilendirilebilir, çünkü  $\beta$ -laktoglobulin A'nın triptik hidrolizi B'ninkine oranla üç kat daha hızlı gerçekleşmektedir. Dolayısıyla  $\beta$ -laktoglobulin B'nin triptik hidrolizinde  $\beta$ -laktoglobulin A'nın hidrolizinden daha büyük peptidler ortaya çıkmaktadır. Her iki durumda da benzer alerjik tepkimeler meydana gelmektedir (17).

### **Metabolomik Teknolojisi**

Metabolomik teknoloji, metabolit ve metabolomun analizi ile ilgilenen bir teknolojidir. Metabolomik teknoloji bir örnekteki DNA, RNA veya protein dışındaki tüm maddelerin miktarını ölçmeyi esas alır. Metabolom, bir biyolojik sistem ile metabolitlerin sentezlenmesini ifade etmektedir. Böyle bir sistem organizma, organ, doku, hücre organelleri gibi bir biyolojik organizasyon şemasıyla tanımlanabilir (12, 17, 24).

Günümüzde, metabolomik araştırmaları için en çok kullanılan teknikler, proton nükleer manyetik rezonans (NMR) ve kütle spektrofotometresinin kullanıldığı tekniklerdir (17, 25). Biyolojik araştırma materyalleri ise en kolay şekliyle kan, ter, tükürük, idrar ve dışkıdan elde edilebilmektedir (17, 33).

Mevcut metabolik veri tabanları, benzer genomik dizi depoları (gen bankaları) ile oluşturulabilir. Bütün bunların yanı sıra, teknik ilerlemelerle birlikte bilgi birikiminin artışı ve analiz cihazlarının geliştirilmesi, metabolomik veri tabanlarının oluşturulması açısından büyük önem taşımaktadır (17).

### **Biyoinformatik Teknolojisi ve Veri Toplanması**

Biyoinformatik teknoloji, verilerin toplanması, bütünleştirilmesi ve üretilen karmaşık verilerin depolanmasını sağlayan bir teknolojidir. Bu teknoloji sayesinde daha çok bilgi elde edilmekte ve geleneksel tekniklerle elde edilen bilgilerle birleştirilmelerine olanak sağlanmaktadır. Elde edilen deneysel verilerle büyük veri tabanları oluşturulmaktadır. Yeni biyoinformatik teknolojisinden elde edilen veriler sayesinde, çalışmalardan alınan sonuçların yorumlanması ve sınıflandırılması işlemleri de kolaylaşacak ve veri tabanları birleştirilebilecektir. Son zamanlarda biyoinformatik teknolojisinde de hızlı gelişmeler yaşanmaktadır. Gruplandırma analizleri ve tüm genom ekspresyonlarının rolünü belirlemek için geliştirilen sistemler, hücrede gerçekleşen işlemler ve işlevi bilinmeyen genlerin olası işlevleri konusunda bilgi sağlanması açısından son derece büyük önem taşımaktadır (34). Bu konuda elde edilen bilgilerin yer aldığı internet siteleri kurulmuş, elde edilen veri tabanları bu sitelerde toplanarak, diğer araştırmacıların da faydalanması sağlanmıştır (36).

Ancak, farklı veri tabanlarını birbirleriyle bütünleştirebilmek için iki önemli özellik gerekmektedir, birincisi, aynı dilde konuşma zorunluluğu, ikincisi ise, aynı objeler için aynı tanımlayıcı ifadeleri kullanmaktır. Diğer bir deyişle, bilginin sunulmasında standardizasyon sağlanmalıdır. Bu amaçla, gen ontoloji birliği bir sözlük geliştirmiştir. Bu sözlük, herhangi bir organizmada genlerin rollerini ve ürünlerini tanımlamaktadır. Buna benzer sözlükler başka kuruluşlarca da geliştirilmektedir. Bu sözlükler insan geni ekspresyonu çalışmalarında kullanılan örnek ve materyallerin kaynağını yayınlamak için de kullanılabilir. Dolayısıyla, kapsamlı bir gen bankasının oluşturulması, genetik çalışmaları açısından büyük önem taşımaktadır (17).

### **DİYET- HASTALIK İLİŞKİSİ**

Şimdiye kadar yaklaşık 1000 genin hastalıkla (yaklaşık %97'si monogenik hastalıklardır) olan ilişkisi ortaya konulmuştur (37). Bazı diyet bileşenlerinin tüketimi değiştirilerek, galaktozemi ve fenilketonüri gibi bazı monogenik hastalıklar önlenmektedir (18, 21, 37, 38). Galaktozemi, galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz (GALT) enziminin çekinik karakterinden dolayı meydana gelen bir metabolizma bozukluğudur. Galaktozun glikoza çevrilememesi sonucunda kanda galaktoz artışı meydana gelir ve bu durum zeka geriliğine neden olabilecek bir risk

faktörü oluşturabilir. Fenilketonüri ise fenilalanin hidroksilaz (PAH) enziminin eksikliğinden kaynaklanan bir hastalıktır ve kanda fenilalanin artışı söz konusudur. Çok fazla artış olduğunda bu durum nörolojik hasarlara sebebiyet verebilmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde beslenmeye dayalı alternatif bir yöntem olarak, galaktoz içermeyen ve fenilalanin içeriği sınırlandırılmış, tirozin takviyeli diyetlerin kullanımı önerilmektedir. Bu hastalıkların yanı sıra poligenik hastalıklardan olan kanser, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar genellikle biyolojik fonksiyon bozukluklarından dolayı ortaya çıkmaktadır (3, 37). Bu tür hastalıkların önlenmesi açısından, tüketilecek besinlerin sadece çeşidi değil, aynı öğünde hangi besinlerin birlikte tüketildiği de önem taşımaktadır (37).

Diyetle ilişkili olduğu bilinen hastalıkları erken aşamalarda belirleyebilmek ve önlem alabilmek için yaygın ve iyi tanımlanmış biyomarkırlardan istifade etmek mümkündür (22, 25, 37). Bunu gerçekleştirmek için ise epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Örneğin, kardiyovasküler hastalıkların açığa çıkarılması için genellikle plazma kolesterolü, trigliseridler ve C-reaktif proteinler gibi klasik biyomarkırlar kullanılmaktadır (20, 37). Hastalıkların bu şekilde kontrol altına alınabilmesi için hastalık çeşitlerine göre başka biyomarkırların belirlenmesi ve bu yönde daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir.

### **Diyet -Kanser İlişkisi**

Kanser belirtileri, ilk kez Çinliler ve Araplar tarafından tanımlanmıştır. Avrupa da ise 19. yüzyılın başlarında kanserin tanımlanması ve sebepleri üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu konudaki ilk makale, 1806 yılında "kanserin doğası ve tedavisi topluluğu" tarafından yayınlanmıştır. Bu yayında kansere sadece iklim ve yöresel şartların neden olmadığı, fabrikalardaki çeşitli metallerin, çalışma koşullarının, cinsiyet farklılıklarının ve diğer bazı yaşam koşullarının da araştırılması gerektiği kaydedilmiştir. Günümüzde de benzer konularda kanser tartışmalarının devam etmesinin (39) yanı sıra kanserin kronik bir genom hastalığı olduğu düşünülmektedir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, kanser sebebinin hem genetik hem de çevresel faktörlerden kaynaklanabildiğini göstermektedir (16). Kanseri etkileyen çevresel faktörlerin en önemlisinin tüketilen besinler ve beslenme alışkanlıklarının olduğu ifade edilmektedir (8, 16, 40). Göğüs, prostat ve bağırsak kanserlerinin % 80'i, tüm kanser türlerinin de üçte birinin diyet ve yaşam faktörlerinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir (16). Ayrıca son zamanlarda, genetik farklılıklar ve besin etkileşiminin de kanser oluşumunda etkili olabileceği konusu üzerinde fikirler ileri sürülmektedir (40).

Gıdalar, biyomedikal ürünlerden farklı olarak sürekli tüketilen ürünlerdir (11, 12, 16-18) ve karbonhidrat, amino asit, yağ asidi, yapısal lipitler, mineraller ve vitaminleri kapsayan çok sayıda biyoaktif diyet bileşenlerinden oluşmaktadır (11, 12, 16, 17). Buna ilaveten gıda, metabolik homeostasisin devam etmesi için gerekli olan temel bileşenleri (makro ve mikro besinleri) sağlayarak, metabolizmanın en önemli ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Bu durum, gen ekspresyonu, lipit metabolizması ve enzim kofaktörleri gibi pek çok alanda geçerlidir (11, 16, 41). Ayrıca diyetle antikanser aktiviteye sahip olan fitokimyasallar gibi gıda özelliği olmayan bileşenler de bulunmaktadır. Fitokimyasallar, antikarsinojenik ve antimutajenik özelliklere sahip olan bitki kökenli diyet bileşenleridir. İnsanlar tarafından tüketilen meyve, sebze ve diğer bitkilerde tahminen 25.000 farklı kimyasal bileşen bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunlar, karotenoidler, flavonoidler, organosülfür bileşenleri, isotiyosyanatlar, indoller, monoterenler, fenolik asitler ve klorofiller olarak çeşitli sınıflara ayrılmışlardır (11, 16, 42). Bu besinlerin pek çoğunun gen ekspresyon basamaklarını etkileyebileceği düşünülmektedir (11, 16). Ayrıca, *in vitro* ve hayvan denemeleri sonucunda, flavonoidlerin antioksidan ve antimutajenik aktivitelerinin yanı sıra kalp hastalıklarına karşı da koruyucu etkiye sahip olabilecekleri ifade edilmektedir (42).

### **Biyoaktif Gıda Bileşenleri**

Genler, absorpsiyona, metabolizmaya ve bir biyoaktif gıda bileşeninin taşınmasına etkide bulunabilmektedir (39). Bunun yanı sıra, çok sayıda biyoaktif gıda bileşeninin, sağlık ve hastalıkların önlenmesi ile ilişkili olan hücresel olayların genetik ekspresyonlarını değiştirdikleri ifade edilmektedir (13, 22, 39).

Bu şekilde, proteomik teknolojisi kullanılarak yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda önerilen diyet reçeteleri sayesinde tümör oluşumu veya davranışının değiştirebileceği umut edilmektedir (2, 13, 39).

Vücudumuzda biyoaktif gıda bileşenlerine gösterilen tepki, genellikle hücresel olayların çeşitliliğine bağlı olarak değişim göstermektedir. Günlük beslenme ile vücudumuza aldığımız, elzem olan veya olmayan gıda bileşenlerinin, kanser ve tümör oluşumunda rol alan bir veya daha fazla basamağın modifiye edilmesinde etkili oldukları belirtilmektedir (13, 14, 39). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda sebze, meyve, beta karoten, C ve E vitaminleri ve lifli gıdaların tüketiminin, bazı kanser türlerine yakalanma riskini azalttığı ortaya konulmuştur (8). Bu gıda bileşenleri, bitkilerle sınırlı değildir. Bununla birlikte alınan hayvansal ürünler kanser üzerinde etkili olabilen, konjüğe linoleik asit ve n-3 yağ asitleri gibi bileşenleri içerebilmektedir (13, 37, 39, 43). Kanseri oluşumunda etkili olabilen diyet faktörlerine yönelik en çok çalışılan konu besin içeriğindeki lipitler yani uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleridir (LC-PUFA). Daha önce yapılan çalışmalar sonucunda n-3 yağ asitlerince zengin olan balık yağının *in vitro* ve *in vivo* sistemlerde tümör büyümesini önlediği ortaya konulmuştur (25, 37, 43). Ayrıca n-3 yağ asitlerince zengin gıdaların kalp krizi riskini de düşürdüğü belirtilmektedir (29). Bu konuda modern nutrigenomik teknolojileri biyoinformatik tekniklerle desteklenmiş ve bu yağ asitlerinin etki mekanizmasını ortaya koymak için çalışmalara başlanmıştır (20, 25, 37, 43). Bu konuda yapılan ilk mikroarray çalışması sonucunda bu yağ asitlerinin, hücre döngüsü, regülatör genleri, RNA transkripsiyon prosesleri, prostaglandin sentezi, iNOS enzimi ve proinflamator genleri ile ilişkili bazı transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonlarında etkili oldukları bulunmuştur. Ancak bu biyolojik proseslerin ayarlanmasında ne dereceye kadar etkili oldukları tam anlamıyla açığa çıkarılamamıştır. Bu konuda nutrigenomik teknolojilerinin bir arada kullanıldığı çalışmalar sayesinde diyet lipitleri tarafından ayarlanan biyolojik işlevlerin aydınlatılması hedeflenmektedir (37). Bazı mantarlardan alınan fungokimyasal bileşiklerin de antikarsinojen özelliklere sahip olduğu ifade edilmektedir. Gastrointestinal bölgede bulunan mikroorganizmaların oluşturdukları bir takım bakteriyokimyasal bileşikler de kanser üzerinde anahtar bir rol oynayabilmektedirler (13, 39). Her gün diyetle alınan binlerce bileşikten, hangisinin kanser riskini arttırdığı veya azalttığı belirlenebilirse, bu durumda tüketilen besinlere ve beslenme şekline dikkat ederek, kanser tedavi edilebilir veya yakalanma riski azaltılabilir (14, 39). Ancak bazı biyoaktif bileşenler hakkında yeterli bilginin olmaması, bu konudaki yapılabilecek uygulamaları sınırlandırmaktadır. Örneğin; günümüze kadar yapılan çalışmalarla 5000'den fazla flavonoid bileşiminden ancak birkaç tanesinin antikarsinojen etkisi ortaya konulabilmiştir ve bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir (39).

Bir gıdayı oluşturan biyoaktif bileşenlerin miktarında önemli farklılıklar bulunabilir. Gıdanın selenyum içeriği, farklı toprak yapısında yetişmelerine bağlı olarak çok sık değişebilir. Toprakta ileri gelen bu değişiklik, hayvansal gıdalar gibi tüketilen diğer gıdalarda da kendini gösterebilir. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, biftekteki selenyum miktarının bifteğin elde edildiği sığırın yetiştiği ortamdaki oldukça etkilendiği gözlenmiştir. Ayrıca organik bileşen içeriği de bitkiden bitkiye değişim gösterebilir. Örneğin brokolideki  $\alpha$ - tokoferol oranı yetiştirme ortamına göre, 100 gram taze brokolide 0.46-4.25 mg arasında değişmektedir. Bitkilerde gıda bileşen içeriğinin belirlenmesi sadece hazırlanma tekniklerine değil, ayrıca çeşitli çevre faktörlerine (toprak, iklim, mevsim, geleneksel tarım uygulamaları, bitkinin cinsi ve yaşı) bağlı olarak da değişim gösterebilir. Gıda içeriğinin bu şekilde farklılıklar göstermesi, kanseri önlemek amacıyla, hedef bölgeleri ortaya çıkarmak açısından önem taşımaktadır (39).

Yaşam döngüsünün farklı aşamalarında, genotip ve fenotipteki besin-gen ilişkisinin ortaya konulması, kanser, tümör ve diğer pek çok hastalığın oluşumunda etkili olan olayların araştırılması açısından nutrigenomik teknolojilerinin kullanılması ve geliştirilmesi gerekmektedir (2, 14, 16, 20, 23). Bu teknolojiler sayesinde biyolojik ve medikal araştırmalarının yanı sıra klinik uygulamalarda pek çok strateji ve hedeflerin de ortaya konulması mümkün olacaktır (16, 20, 23, 27).

## SONUÇ

Son zamanlarda hızla gelişme gösteren genomik, proteomik, transkriptomik, biyoinformatik teknolojilerine dayanan nutrigenomik beslenme bilimi aracılığıyla, insan vücudunda pek çok hücrenel, metabolik ve biyokimyasal olaylar aydınlatılabilecektir. Bu bakımdan çeşitli gıda bileşenlerinin olumlu veya olumsuz olabilen etkileri belirlenebilecektir. Bu bilgilerle kişiye özel beslenme biçimi geliştirilerek, genetik farklılık ve beslenmeye dayanan hastalıkların erken teşhisi ve önlem alınması sağlanabilecektir. Bu teknolojilerle elde edilen bilgilerin hayata geçirilmesi koruyucu hekimlik uygulamalarının da etkinliğini arttıracaktır. Dolayısıyla insanların daha bilinçli birer tüketici olmaları ve bu yönde hayat kalitelerini arttırmaları mümkün olabilecektir. Ancak, nutrigenomik teknolojilerinin geliştirilebilmesi ve elde edilen bilgilerin kullanılabilirliği açısından, bu alanda geliştirilecek olan strateji ve hedeflerin doğru bir biçimde ortaya konulması gerekmektedir. Ayrıca disiplinler arası yapılacak olan işbirliği, bu alanda yapılacak olan çalışmalara son derece önemli katkı sağlayacaktır.

## REFERENCES

1. Astley SB, Elliott RM. 2004. The European Nutrigenomics organisation- linking genomics, nutrition and health research. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin*, 29: 254-261.
2. Van Ommen B, Stierum R. 2002. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr. Opin. Biotech.*, 13:517-521.
3. Elliott R, Ong TJ. 2002. Nutritional genomics. *BMJ*, 324: 1438-1442.
4. Ferguson LR. 2006. Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Mol. Diagn. Ther.*, 10(2):101-108.
5. Ordovas JM. 2006. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 83(2): 443-446.
6. Kaput J. 2005. Decoding the Pyramid: A Systems- Biological Approach to Nutrigenomics. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1055: 64-79.
7. Johnson RL, Williams SM, Spruill IJ. 2006. Genomics, Nutrition, Obesity, and Diabetes. *J. Nurs. Scholarship*, 38( 1): 11-18.
8. Nair S, Pillai MR. 2005. Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers. *Oral Dis.*, 11: 350-359.
9. De Almeida MDV, Pinhão S, Stewart-Knox B, Parr HJ, Gibney MJ. 2006. An overview of findings from a sixcountry European survey on consumer attitudes to the metabolic syndrome, genetics in nutrition, and potential agro-food Technologies. *British Nutrition Foundation, Nutrition Bulletin*, 31: 239-246.
10. Garosi P, De Filippo C, van Erk M, Rocca-Serra P, Sansone S-A, Elliott R. 2005. Defining best practice for microarray analyses in nutrigenomic studies. *Brit. J. Nutr.*, 93: 425-432.
11. DeBusk RM. 2005. Nutrigenomics and the future of dietetics. *Nutr. Diet.*, 62: 2-3.
12. Van Ommen B. 2004. Nutrigenomics: Exploiting Systems Biology in the Nutrition and Health Arenas. *Nutrition*, 20: 4-8.
13. Trujillo E, Davis C, Milner J. 2006. Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics. *J. Am. Diet. Assoc.*, 106: 403-413.
14. Davis CD, Hord NG. 2005. Nutritional "Omics" Technologies for Elucidating the Role(s) of Bioactive Food Components in Colon Cancer Prevention. *J. Nutr.*, 135: 2694-2697.
15. Stover PJ. 2006. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, 83(2): 436-442.
16. Go VLW, Nguyen CTH, Marris DM, Lee W-NP. 2005. Nutrient- Gene Interaction: Metabolic Genotype- Phenotype Relationship. *J. Nutr.*, 135: 3016-3020.
17. Corthésy- Theulaz I, Dunnen JT, Ferré P, Geurts JMW, Müller M, Belzen N, Ommen B. 2005. Nutrigenomics: The Impact of Biomics technology on Nutrition Research. *Ann. Nutr. Metab.*, 49: 355-365.
18. Stover PJ. 2004. Nutritional genomics. *Physiol. Genomics*, 16: 161-165.
19. Kaput J, Rodriguez RL. 2004. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol. Genomics*, 16: 166-177.



20. Buttriss JL. 2006. Diet–gene interactions and current EU research: something for everybody!. *British Nutrition Foundation, Nutrition Bulletin*, 31: 65–68.
21. Ordovas JM, Mooser V. 2004. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Genetics and molecular biology. Curr. Opin Lipidol.*, 15(2): 101-108.
22. Gillies PJ. 2003. Nutrigenomics: The Rubicon of molecular nutrition. *J. Am. Diet Assoc.*, 103: 50-55.
23. Milner JA. 2003. Incorporating Basic Nutrition Science into Health Interventions for Cancer Prevention. *J. Nutr.*, 133: 3820–3826.
24. Labadarios D, Meguid MM. 2004. Nutrigenomics: Unraveling Man’s Constitution in Relation to Food. *Nutrition*, 20: 2–3.
25. Roche HM. 2006. Nutrigenomics – new approaches for human nutrition research *J. Sci. Food Agric.*, 86:1156–1163.
26. Afman L, Müller M. 2006. Nutrigenomics: From Molecular Nutrition to Prevention of Disease. *J. Am. Diet. Assoc.*, 106: 569-576.
27. Muller M, Kersten S. 2003. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat. Rev. Genet.*, 4(4): 315-22.
28. Nugent AP. 2004a. Nutrigenomics: tailor-made foods for a genetic era?. *British Nutrition Foundation, Nutrition Bulletin*, 29: 82–83.
29. Nugent A. 2004b. LIPGENE: a truly integrated approach to tackling the metabolic syndrome. *British Nutrition Foundation, Nutrition Bulletin*, 29: 152–155.
30. Simopoulos AP. 2002. Genetic variation and dietary response: Nutrigenetics/ nutrigenomics. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 11: 117.
31. Tapsell LC. 2006. Conference Report: International Life Sciences Institute’s First International Conference on Nutrigenomics: Opportunities in Asia. Singapore 7–9 December 2005. *Nutr. Diet.*, 63: 52–53.
32. Debusk RM. 2006. Nutritional Genomics and The Future of Dietetics Practice. *Nutr. Diet.*, 63: A1–A24.
33. Verrips CT, Warmoeskerken MMCG, Post JA. 2001. General introduction to the importance of genomics in food biotechnology and nutrition. *Curr. Opin. Biotech.*, 12: 483–487.
34. Kuipers OP. 1999. Genomics for food biotechnology: prospects of the use of high- throughput technologies for the improvement of food microorganisms. *Curr. Opin. Biotech.*, 10: 511-516.
35. Arab L. 2004. Individualized nutritional recommendations: do we have the measurements needed to assess risk and make dietary recommendations? *P. Nutr. Soc.*, 63: 167–172.
36. Saito K, Kato H, Arai S. 2005. A nutrigenomics database—integrated repository for publications and associated microarray data in nutrigenomics research. *Brit. J. Nutr.*, 94 (4): 493-495.
37. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of Nutrition. *FASEB J.*, 19: 1602–1616.
38. Ordovas JM, Corella D. 2004. Nutritional Genomics. *Annu. Rev. Genom Hum.*, 5: 71-118.
39. Milner JA. 2004. Molecular Targets for Bioactive Food Components. *J. Nutr.*, 134: 2492-2498.
40. Rock CL, Lampe JW, Patterson RE. 2000. Nutrition, genetics, and risks of cancer. *Ann. Rev. Public Health*, 21: 47-64.
41. Kaňková K, Šebeková K. 2005. Genetic variability in the RAGE gene: Possible implications for nutrigenetics, nutrigenomics, and understanding the susceptibility to diabetic complications. *Mol. Nutr. Food Res.*, 49: 700 – 709.
42. Peterson J, Dwyer J. 1998. Flavonoids: Dietary Occurrence and Biochemical Activity. *Nutr. Res.*, 18(12): 1995-2018.
43. Anderle P, Farmer P, Berger A, Roberts M-A. 2004. Nutrigenomic Approach to Understanding the Mechanisms by Which Dietary Long-Chain Fatty Acids Induce Gene Signals and Control Mechanisms Involved in Carcinogenesis. *Nutrition*, 20: 103–108.