



Nutrigenomikler: Genoma Göre Beslenme ile Üreme Performansının İyileştirilmesi

Uğur ŞEN

Ahi Evran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, 40100, Kırşehir

*Sorumlu yazar: ugur.sen@ahievran.edu.tr

Geliş Tarihi: 24.06.2015

Düzeltilme Geliş Tarihi: 10.10.2015

Kabul Tarihi: 12.10.2015

Özet

Nutrigenomik bilimi, genom teknolojilerini (genomik, proteomik ve transkriptomik) kullanarak beslenme ve genom arasındaki ilişkileri araştırmaktadır. Başlangıçta insan genomunun beslenme eğilimleri ile olan etkileşimine odaklanan nutrigenomik bilimi, son zamanlarda çiftlik hayvanlarının üreme performansı ve fertilitatesini etkileyen genom düzeyindeki faktörlerin beslenme durumu ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu yeni bilim dalı, çiftlik hayvanlarının üreme performansını ve fertilitatesini etkileyen beslenme ile ilgili arazların moleküler düzeyde anlaşılabilmesi için bol miktarda yeni bilgi sağlamaktadır. Çiftlik hayvanlarında beslenmenin fertilitate ve üreme performansı üzerine olan etkileri kısmen bilinmekle birlikte, çiftlik hayvanları üzerinde yapılan ilk nutrigenomik çalışmaları farklı diyet tiplerinin üreme performansı ile ilişkili genlerin ekspresyonları (ifadeleri) üzerine etkili olabildiğini göstermiştir. Bu sebeple, nutrigenomik biliminin genomik düzeyde çiftlik hayvanlarının üreme performansını sınırlayan etmenleri engellemek için yeni besleme stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacağı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Nutrigenomik, Genom, Besleme, Fertilitate

Nutrigenomics: Improving the Reproductive Performance by Feeding According to the Genome

Abstract

Nutrigenomics is the study of the interactions between nutrition and genome by using genome technologies (genomics, proteomics and transcriptomics). The nutrigenomics has focused on the interaction between nutrition pattern and the human genome at first; but now, it is used for the evaluation of relationship between factors, which have effects on livestock reproductive performance and fertility at the genomic level and nutritional status. This new branch of science provides an unprecedented amount of information to understand the symptom affecting the reproductive performance and fertility of farm animals related with the nutrition at the molecular level. As long with the effects of nutrition on fertility and reproductive performance in farm animals is partially known, the first nutrigenomic studies on farm animals show that different diets may have some effects on expression of genes associated with reproductive performance. For this reason, the nutrigenomics will play an important role in the development of new feeding strategies in order to prevent the factors that limiting the reproductive performance of farm animals at the genomic level.

Key word: Nutrigenomic, Genome, Feeding, Fertility

Giriş

Besin maddelerinin gen ifadeleri üzerine etkili olduğunun anlaşılması beslenme biliminde yeni bir dönem başlatmıştır (Zduńczyk ve Pareek, 2009). Genlerin diyet içerisindeki kimyasal bileşenler ile etkileşime girerek ortaya çıkardıkları gen ürünlerinin fenotipik özellikler üzerinde nasıl bir

farklılaşma gerçekleştirebileceği araştırılmaya başlanmış ve Nutrigenomik bilimi ortaya çıkmıştır (Kaput ve ark., 2005). Nutrigenomik bilimi bireysel beslenmenin en uygun formu için en iyi tanımlamanın yapılmasına olanak sağlayarak deneysel düzeyde yapılan uygulamaların pratikteki beslenme değerinin daha gerçek bir şekilde ortaya

konulmasına imkan vermektedir (Muller ve Kersten, 2003). Son yıllarda hayvan beslenmesi üzerine yapılan çalışmalar da besleme seviyesi ve besin maddeleri ile genler ve hastalıklar arasında sıkı bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur (Zduńczyk ve Pareek, 2009). Çiftlik hayvanlarında beslenme durumu veya tüketilen yemin besin madde içeriğinin oosit ve sperma gelişimi, ovulasyon, fertilizasyon, embriyonun hayatta kalması ve gebeliğin oluşması gibi üreme ile ilgili bir çok süreç ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (Robinson ve ark., 2005). Ayrıca beslenme, üreme ile ilgili hormonların ve beslenmeye duyarlı metabolitlerin kandaki konsantrasyonlarını etkileyerek üreme performansını dolaylı yoldan da etkileyebilmektedir (Robinson ve ark., 2005). Çiftlik hayvanları üzerinde yapılan bazı besleme çalışmaları, beslenme durumu veya tüketilen besin maddesinin içeriğinin fertilitite ile ilgili süreçleri kontrol eden moleküler ve hücrenel olaylar üzerine etkili olabileceğini bildirmiştir (Swanson ve ark., 2003).

Moleküler düzeyde beslenme ile üreme performansı arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya çıkarılması; üreme ile ilgili genlerin ifadelerinin beslenmeden nasıl etkilendiğinin belirlenmesinde büyük katkı sağlayacaktır (Butler, 1998). Böylece embriyonik veya fetal dönemde yavrunun hayatta kalması için gerekli gen ifadelerinin anne beslenmesinden nasıl etkileneceği netlik kazanacaktır. Bu derlemede beslenme durumunun genom seviyesinde çiftlik hayvanlarının üreme performansı üzerine olan etkileri incelenmeye çalışılmıştır.

Genomik Bilgi Kullanımı

Uzun yıllar boyunca besin maddelerinin sadece yakıt olarak kullanıldığı veya kofaktör (enzim aktivitesi için gerekli bileşenler) olarak işlev gördükleri düşünülmüş ve klasik beslenme anlayışında her bireyin benzer genetik yapıya sahip olduğu varsayılmıştır (Kaput ve ark., 2005). 2003 yılının Nisan ayında İnsan genom dizisinin büyük bir bölümünün aydınlatılması beslenme biliminde önemli bir dönüm noktası olmuş ve tüketilen besin içerisindeki bileşenlerin moleküler düzeyde gen ifadeleri üzerine etkili olabileceği anlaşılmıştır (Dawson, 2006). Son zamanlarda hızla gelişen genomik, proteomik, transkriptomik, metabolomik ve biyoinformatik teknolojilerine dayanan nutrigenomik bilimi aracılığıyla moleküler düzeydeki pek çok hücrenel, metabolik ve biyokimyasal olaylar aydınlatılabilmektedir (Kaput ve ark., 2005). Ayrıca mikroarray teknolojileri kullanılarak yapılan gen ifade analizleri ile besin bileşenlerinin olumlu ya da olumsuz etkileri hakkında önemli ipuçları sağlanmıştır.

Nutrigenomik bilimi, bir bütün olarak beslenme metabolizmasında, genomdan fenotipe çok yönlü moleküler reaksiyonların araştırılmasına olanak sağlamaktadır (Zduńczyk ve Pareek, 2009). Genomik, proteomik ve metabolomik teknolojilerinde kullanılan nutrigenomik sayesinde, tek bir deneyde, DNA dizilimi, RNA transkriptleri, proteinler ve besin-metabolizma etkileşimi sonucu oluşan değişiklikler analiz edilip değerlendirilebilmekte ve bireysel beslenme ve diyet reçeteleri hazırlanabilmektedir (Dawson, 2006). Hazırlanan özel diyetler sayesinde genetik belirleyiciler kontrol altına alınarak canlının daha sağlıklı olması sağlanabilecektir. Böylece üreme ve üreme üzerine etkili olabilen besin kaynaklı kronik hastalıkların ortadan kaldırılması ya da bunlara karşı önlem alınması mümkün olacaktır (Dawson, 2006). Bu reçeteler, üreme performansının beslenme ile nasıl iyileştirilebileceği konusunda değil, aynı zamanda yetersiz ya da yanlış beslenme ve düşük fiziksel aktivite gibi koşullarla ilişkili olan bazı özel hastalıklara yakalanma riskinin azaltılmasında da yardımcı olmaktadır (Dawson, 2006). Örneğin; bazı yem bitkilerindeki proteinler çiftlik hayvanlarında istenmeyen tepkilerin oluşumuna sebep olabilir, hazırlanan diyet reçeteleri ile söz konusu proteinler diyet içerisinde aktif olmayan hale getirilebilmekte veya diyetten uzaklaştırılabilmektedir (Zduńczyk ve Pareek, 2009).

Bazı gıda bileşenlerinin, metabolik reaksiyonlar ve fenotip üzerindeki özel etkilerinin daha iyi anlaşılması ve genetik düzeydeki bilgilerin artışı sayesinde, hayvanın metabolik yapısına uygun, özel beslenme reçeteleri ve hastalıklar için uzun süreli risk değerlendirmelerinin yapılması mümkün olacaktır (Dawson, 2006). Bunların yapılmasında, sürü yönetimi ve çevresindeki bazı farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkan, genotip ve metabolik-fenotip özelliklerinin de dikkate alınması gerekmektedir.

Çiftlik Hayvanlarında Kullanılan Mikroarrayler

Çiftlik hayvanlarında mikroarray kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalar embriyonal gelişim, gebelik ve peripartürent dönem boyunca ki gen ifadeleri üzerine yoğunlaşmışlardır (Corcoran ve ark., 2006; Davies ve ark., 2006). Embriyonun hayatta kalması ve fizyolojik işlev değişiklikleri ile yakından ilişkili olan ve kritik üreme periyotları boyunca gerçekleşen olaylar ile ilgili olan bu tip çalışmalar hayvanın üreme durumunun daha iyi anlaşılması açısından önemlidir. Son zamanlarda fertilitite ile ilgili gen ifadelerinin tanımlanması üzerine yapılan çalışmaların çoğu daha çok yenidir ve bu çalışmalardan kesin gen ifade tanımlanmalarının yapılması için çok erkendir. Bu temel yaklaşımlar sayesinde basitçe embriyo implantasyonu ve

gelişimi ile ilgili gen ifade değişiklikleri sınıflandırılmaya başlanmıştır (Dawson, 2006).

Corcoran ve ark. (2006) sığır embriyolarının gelişimi boyunca ki gen ifadelerinin başlamasını ve sonuçlanmasını ortaya koyarak embriyonal gelişimdeki önemli değişiklikleri takip için kullanılabilen bazı aday biyomarkerleri saptamışlardır. Bu gen ifade çalışmaları fizyolojik ve gelişme ile ilgili süreçler hakkında önemli ipuçları sağlayabilecek bazı spesifik gen ifade değişikliklerinin sınıflandırılmasına büyük katkı sağlamışlardır. Fakat günümüze kadar fertilitte, embriyo gelişimi ve hayatta kalması ile spesifik ilişkili hiçbir gen marker'ı tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Dawson, 2006). Bu çalışmalar sadece gen ifade eğilimlerinin ilgili süreçlerle olan karmaşık ilişkisini vurgulayabilmişlerdir. Bu tür karmaşık süreçlerin gelecekte yorumlanması ve bu bilgi ile ilgili uygulamaları geliştirmek için yapılan çalışmalar anahtar olacaklardır.

Çiftlik Hayvanlarında Besinsel Genomikler

Çiftlik hayvanlarının üreme performanslarının, besleme ve genom tarafından etkilendiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu durum özellikle hayvanın beslenme dengesizliğine duyarlı olduğu geçiş dönemlerinde ve erken laktasyonda daha da önemli hale gelmektedir. Süt üretiminde yüksek süt verimli hayvanların seçilmesi ve bu hayvanların ihtiyaçlarının en iyi şekilde karşılanabilme isteği son zamanlarda büyük bir ilgi odağı olmuştur (Butler, 1998). Hayvanın besin ihtiyaçlarının tam olarak karşılanması süt üretim sistemlerinde çok önemli olmasına rağmen tüketilen besinlerin kullanımını etkileyen temel moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (Muller ve Kersten, 2003). Nutrigenomik bilimi çiftlik hayvanlarının genomik yapısına göre nasıl bir besleme yönetimi uygulanacağına ve fertilitteyi sınırlayan faktörlerin besleme uygulamaları ile nasıl ortadan kaldırılabileceğini gösteren kullanılabilir yeni araçlar sağlamaktadırlar (Swanson ve ark., 2003; Dawson, 2006). Gen ifade çalışmalarında fertilitteyi sınırlayıcı faktörleri inceleyip, açıklığa kavuşturacak ve bunun için gerekli besleme stratejisine yardım edecek yeni metotlar ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Çiftlik hayvanlarında nutrigenomik çalışmaları çok kısıtlı olmakla birlikte besleme, genetik, doku büyümesi ve fertilitte arasındaki ilişkilerin anlaşılması bakımından bu çalışmalar büyük bir öneme sahiptir. Reverter ve ark. (2003) çeşitli kalitede yemler ile beslenen buzağılardan alınan kas örneklerindeki gen ifade değişikliklerini sınıflandıran bazı yaklaşımlar ortaya çıkarmışlardır. Byrne ve ark. (2005) kalitesiz yem tüketiminden

dolayı yetersiz beslenen danaların gen ifadeleri bazı özel proteinlerin miktarları ile ilişkilendirilmiş ve hücre iskeleti, yapılanması ve metabolik dengenin diyet ile etkilenebildiği bildirilmiştir. Jones ve ark. (2004) ticari rat mikroarrayini kullanarak çayır otunun bakteriyel enfeksiyonun sığırların lüteal dokudaki gen ifadesi üzerine etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Gen ifadelerindeki bu değişikliklerin birçoğu beslenme seviyesinin veya şeklinin hayvanın büyümesi, fizyoloji ve üreme fonksiyonlarını değiştirebileceğini ortaya koymaktadır.

Selenyumun Nutrigenomik Etkisi

Tiroid hormonu olan triiodothyronine (T₃) ve thyroxine (T₄) embriyo gelişimi ve büyümesi için önemli olan gen transkripsiyonlarını tetiklemektedir (Edens ve Gowdy, 2004). Selenyum, T₃ ve T₄ hormonlarının üretimi üzerine etkili olduğundan dolayı embriyonik büyüme ve gelişimi, embriyonal dokuların farklılaşmasını ve erken embriyonal dönemdeki canlılığı etkilemektedir (Matsui ve ark., 1996).

T₃ hormonun fertilitedeki önemi sığırlarda hipotiroidizmin teşvik edilmesiyle ovaryum'un verdiği tepkiler ile belirlenmiştir (Bernal ve ark., 1999). Domuzlarda T₄ etkisi ile üretilen östrojen antioksidan sistemi etkileyerek embriyonun hayatta kalmasını, implantasyonunu ve fertilitteyi etkileyebilmektedir (Deroo ve ark., 2004). Transkripsiyon seviyede T₄ hormonunun vücut dokularında antioksidant görevi gören tiyoredoksin redüktaz enziminin aktivitesini düzenlediği ve böylece T₄ hormonunun üreme dokuları ve embriyonal gelişim üzerindeki rolünün anlaşılabilirliği ileri sürülmektedir (Matsui ve ark., 1996).

T₃ ve T₄ hormonlarının dönüşümlerindeki gecikmenin kanatlılarda embriyonal ölümlerin artmasıyla ilişkili olduğu saptanmış ve bu etkilerin diğer türlerde de gözlemleneceği düşünülmektedir (Christensen, 1985). Çünkü bu hormonlar diğer türlerde de embriyo gelişimi ve canlılığının devamı için gerekli enerji metabolizmasının metabolik düzenlemesi için mutlak gereklidir (Christensen, 1985). Selenyum içeren bazı hormon veya enzimlerin salgılanması selenyumun varlığı tarafından etkilendiği düşünülmektedir, son zamanlarda gen ifadesini düzenleyen aktivitelerdeki değişiklikler üzerine yapılan çalışmalarda selenyum miktarının basit bir şekilde gen ifadesini etkilemediği transkripsiyonun devamında fonksiyonel bir proteine ihtiyaç duyduğu saptanmıştır (Dawson, 2006).

Oksidatif stresin üreme dokuları ve embriyonal gelişim boyunca gerçekleşen üreme performansı üzerine büyük bir etkiye sahip olduğu

(Bilodeau ve ark., 2000) ve bu durumun dişilerde infertiliteye yol açabileceği düşünülmektedir (Shalini ve Bansal, 2005). Antioksidan sistemler ile ilgili çoğu proteinin diyet kaynaklı selenyumun miktarı ve diyet içerisindeki formu tarafından etkilenmediği bilinmektedir (Edens ve Gowdy, 2004). Yapılan çalışmalarda farelerdeki glutasyon peroksidaz 1, 3 selenoproteinlerin diyet kaynaklı selenyum mayası ve sodyum selenit tarafından desteklendiği saptanmıştır (Naziroglu ve Gur, 2000). Bu iki protein pek çok dokuda antioksidan olarak görev yapmakta ve üreme sisteminin dokuları (Naziroglu and Gur, 2000), sperm kalitesi (Bilodeau ve ark., 2000) ve embriyonal gelişimi (Baek ve ark., 2005) üzerine büyük bir etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Bağırsak dokusundaki bu proteinlerin transkripsiyonel düzenlenmesinin belirlenmesi üreme dokuları üzerine diyet kaynaklı selenyumun olabilecek etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Beslenme tarafından kolaylıkla etkilenen üreme ile ilgili genlerin araştırılması henüz başlangıç durumunda olmasından dolayı günümüzde özel besinlerin üreme performansı ile ilgili genlerin transkripsiyonları üzerine olan etkileri hakkında elde edilen bilgi çok eksik ve yetersizdir (Dawson, 2006). Farelerde uygulanan selenyum incelemelerinden açıkça görülmektedir ki fertilitate çalışmalarında kullanılan nutrigenomik araçlar diyetin fertilitate üzerine olabilecek olan etkilerinin tahmin edilmesinde yardımcı olabilecek anahtar gen marker'lerinin tespitine liderlik edebilir (Dawson, 2006). Bu yaklaşımlar ve artan transkripsiyonel bilgi, gelecekte üreme performansını iyileştirmek ve fertilitate ile ilgili konular üzerine özelleştirilmiş diyet formüllerinin nasıl oluşturulup kullanılabileceği konusunda yeni uygulamaları ortaya koymaya yardımcı olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak; hem insanlarda hem de hayvanlarda genetik durum ve beslenme arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalardan elde edilen bilgiler çiftlik hayvanlarının diyet bileşenlerine karşı verdikleri tepkilerdeki farklılıkların aydınlatılması açısından büyük önem taşımaktadır. Dahası diyet bileşenlerine karşı verilen hücresel tepkilerdeki farklılıklar, alınan diyetin metabolik regülasyonu etkileme şeklinin belirlenmesi ile elde edilecek bilgiler doğrultusunda özel diyet reçetelerinin hazırlanması, dolayısıyla çiftlik hayvanlarının bu şekilde üreme performanslarını veya diğer verim özelliklerini etkileyebilecek kronik hastalıklardan korunması açısından önem arz etmektedir. Çiftlik hayvanlarında beslenme, genom ve üreme performansı arasındaki ilişkinin daha açık bir şekilde

ortaya konulması için nutrigenomik alanında daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Baek, I.J., Yon, J.M., Lee, B.J., Yun, Y.W., Yu, W.J., Hong, J.T., Ahn, B., Kim, Y.B., Kim, D.J., Kang, J.K., Nam, S.Y., 2005. Expression pattern of cytosolic glutathione peroxidase (cGPx) mRNA during mouse embryogenesis. *Anatomy and Embryology*, 209: 315–321.
- Bernal, A., DeMoraes, G.V., Thrift, T.A., Willard, C.C., Randel, R.D., 1999. Effects of induced hypothyroidism on ovarian response to superovulation in Brahman (*Bos indicus*) cows. *Journal of Animal Science*, 77: 2749–2756.
- Bilodeau, J.F., Chatterjee, S., Sirard, M.A., Gagnon, C., 2000. Levels of antioxidant defenses are decreased in bovine spermatozoa after a cycle of freezing and thawing. *Molecular Reproduction and Development*, 55: 282–288.
- Butler, W.R., 1998. Review: effect of protein nutrition on ovarian and uterine physiology in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 81: 2533–2539.
- Byrne, K.A., Wang, Y.H., Lehnert, S.A., Harper, G.S., McWilliam, S.M., Bruce, H.L., Reverter, A., 2005. Gene expression profiling of muscle tissue in Brahman steers during nutritional restriction. *Journal of Animal Science*, 83: 1–12.
- Christensen, V.L., 1985. Supplemental thyroid hormones and hatchability of Turkey eggs. *Poultry Science*, 64: 2202–2210.
- Corcoran, D., Fair, T., Park, S., Rizos, D., Patel, O.V., Smith, G.W., Coussens, P.M., Ireland, J.J., Boland, M.P., Evans, A.C., Lonergan, P., 2006. Suppressed expression of genes involved in transcription and translation in in vitro cultured bovine embryos. *Reproduction*, 131: 651–660.
- Davies, C.J., Eldridge, J.A., Fisher, P.J., Schlafer, D.H., 2006. Evidence for expression of both classical and non-classical major histocompatibility complex class I genes in bovine trophoblast cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 55: 188–200.
- Dawson, K.A. 2006. Nutrigenomics: Feeding the genes for improved fertility. *Animal Reproduction Science*, 96: 312–322.
- Deroo, B.J., Hewitt, S.C., Peddada, S.D., Korach, K.S., 2004. Estradiol regulates the thioredoxin antioxidant system in the mouse uterus. *Endocrinology*, 145: 5485–5492.
- Edens, F.W., Gowdy, K.M., 2004. Selenium sources and selenoproteins in practical poultry

- production. In: Lyons, T.P., Jacques, K.A. (Eds.), *Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries*. Proceedings of Alltech's Twentieth Annual Symposium, 35–55.
- Jones, K.L., King, S.S., Iqbal, M.J., 2004. Endophyte-infected tall fescue diet alters gene expression in heifer luteal tissue as revealed by interspecies microarray analysis. *Molecular Reproduction and Development*, 67: 154–161.
- Kaput J., Ordovas J.M., Ferguson L., ve ark. 2005. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. *British Journal of Nutrition*, 94: 623–632.
- Matsui, M., Oshima, M., Oshima, H., Takaku, K., Maruyama, T., Yodoi, J., Taketo, M.M., 1996. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Developmental Biology*, 178: 179–185.
- Muller M., Kersten S., 2003. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics*: 4, 315–322.
- Naziroglu, M., Gur, S., 2000. Antioxidants and lipid peroxidation levels of blood and cervical mucus in cows in relation to pregnancy. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 107: 374–376.
- Reverter, A., Byrne, K.A., Brucet, H.L., Wang, Y.H., Dalrymple, B.P., Lehnert, S.A., 2003. A mixture model-based cluster analysis of DNA microarray gene expression data on Brahman and Brahman composite steers fed high-, medium- and low-quality diets. *Journal of Animal Science*, 81: 1900–1910.
- Robinson, J.J., Ashworth, C.J., Rooke, J.A., Mitchell, L.M., McEvoy, T.G., 2005. Nutrition and fertility in ruminant livestock. *Animal Feed Science and Technology*, 126: 259–276.
- Shalini, S., Bansal, M.P. 2005. Role of selenium in regulation of spermatogenesis: involvement of activator protein 1. *Biofactors*, 23: 151–162.
- Swanson, K.S., Schook, L.B., Fahey, G.C., 2003. Nutritional genomics: implications for companion animals. *Journal of Nutrition*, 133: 3033–3040.
- Zduńczyk, Z., Pareek, Ch. S., 2009. Application of nutrigenomics tools in animal feeding and nutritional research. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 18: 3–16.