

**Atf İçin:** Çetin, B. ve Aktaş, H. (2023). Gıda ve Genom İnteraksiyonu: Beslenme Genomiği. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(1), 362-374.

**To Cite:** Çetin, B., & Aktaş, H. (2023). Food and Genome Interaction: Nutritional Genomics. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(1), 362-374.

## Gıda ve Genom İnteraksiyonu: Beslenme Genomiği

Bülent ÇETİN<sup>1</sup>, Haktan AKTAŞ<sup>1\*</sup>

### **Öne Çıkanlar:**

- Beslenme gen ekspresyonunu etkileyebilir
- Gıdalar epigenetik mekanizmaları etkileyen bileşenler içerirler
- Gıda bileşenleri moleküler mekanizmalar ile sağlık üzerine olumlu etkide bulunur

### **Anahtar Kelimeler:**

- Beslenme genomiği
- Beslenme
- Sağlık

### **ÖZET:**

Beslenme ile sağlıklı yaşam arasındaki ilişki çok uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişkinin temelini oluşturan beslenme genomiği alanı son yıllarda oldukça fazla dikkat çekmektedir. Genomik, proteomik, transkriptomik, metabolomik, epigenomik gibi “omik” teknolojileri ile yakından ilişkili olan beslenme genomiği, gıda bileşenlerinin gen ekspresyonunda oluşturabilecekleri değişiklikleri ve insan vücudunun bu gıda bileşenlerine verebileceği yanıtları incelemektedir. Gıdalar, özellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA gibi mekanizmalarla doğrudan genomun işleyişini etkilemektedirler. Bunların yanında, çölyak, nörodejeneratif rahatsızlıklar, obezite, diyabet, laktöz intolerans, fenilketonüri ve kanser gibi hastalıklar da dolaylı olarak beslenme ile yakından ilişkilidir. Beslenme genomiği alanı gelişim aşamasında olduğundan dolayı, beslenme-sağlık mekanizmasının tam olarak ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Food and Genome Interaction: Nutritional Genomics

### **ABSTRACT:**

The relationship between nutrition and health has been known for long time. Nutritional genomics, which forms the basis of this relationship, has received a lot of attention in recent years. Nutritional genomics, which is closely related to "omics" technologies such as genomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics, epigenomics, examines the changes that food ingredients can create in gene expression and the responses of the human body to the food components. Foods directly affect the mechanism of the genome, especially through mechanisms such as DNA methylation, histone modifications and non-coding RNA. In addition, diseases such as celiac, neurodegenerative disorders, obesity, diabetes, lactose intolerance, phenylketonuria and cancer are also indirectly related to nutrition. Since the field of nutritional genomics is still developing, more studies are needed to fully reveal the nutrition-health mechanism.

### **Highlights:**

- Nutrition can affect gene expression
- Foods contain components that affect the epigenetic
- Food components have a positive effect on health through molecular mechanisms

### **Keywords:**

- Nutritional genomics
- Nutrition
- Health

<sup>1</sup> Bülent ÇETİN (Orcid ID: 0000-0002-4679-2555), Haktan AKTAŞ (Orcid ID: 0000-0002-1067-061X), Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Erzurum, Türkiye

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Haktan AKTAŞ, e-mail: haktan.aktas@atauni.edu.tr

## GİRİŞ

İyi beslenme; hastalıkların önlenmesi, uygun büyüme/gelişme ve sağlıklı bir yaşam için hayati öneme sahiptir (Chávez ve Muñoz de Chávez, 2003; Ronteltap ve ark., 2008; Öksüz ve ark., 2018). Bu nedenle, binlerce yıl boyunca insanlar yiyecek-sağlık arasındaki ilişkiyi anlamaya çalışmışlardır (Go ve ark., 2005; Sutton, 2007). Antik çağlardan beri insanlar, çevrenin ve yiyeceklerin bir bireyin sağlık durumunu etkileyebileceğini ve yiyeceklerin ilaç olarak kullanılabileceğini biliyorlardı. Modern zamanlarda ise, genler ve diyet arasındaki etkileşimi tanımlayan ilk raporlardan biri, 1945 yılına kadar uzanmaktadır (Bouchard ve Ordovas, 2012). 1960'lardan bu yana sağlık araştırmaları üzerine yapılan önemli miktardaki yatırımlar hastalık sürecinin anlaşılması, sağlıklı ve uzun bir hayat sürülmesi gibi önemli avantajlar sağlamıştır (Kaput ve ark., 2006). Son yıllarda ise, güvenli/yeterli gıdanın sağlanması ile ilgili bilgi arayışının; tıp, beslenme ve gıda gibi farklı bilimsel alanlarda arttığı görülmektedir (Sales ve ark., 2014).

Gelişen moleküler teknikler ve özellikle insan genom projesinin sonuçlanmasından sonra, bilim insanları, genler ve gıda bileşikleri arasındaki etkileşimin bir kişinin sağlığını olumlu veya olumsuz etkileyip etkileyemeyeceğini sorgulamaya başlamışlardır (Collins ve ark., 2018). İlerleyen yıllarda ise gıda-gen etkileşiminin, sağlıklı bir hayatın devam ettirilmesinde ve hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynayabileceği anlaşılmıştır. Gıda ve genler arasındaki etkileşimin araştırılması ile gelişen bilgi birikimi zamanla "beslenme genomiği (nutritional genomics)" çalışma alanının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Beslenme genomiği, genler ve besin maddeleri arasındaki mevcut karşılıklı etkileşimleri moleküler düzeyde araştırmak ve açıklamak için biyokimya, fizyoloji, beslenme, genomik, proteomik, metabolomik, transkriptomik ve epigenetik çalışma alanları ile yakından ilişkili olan multidisipliner bir bilim dalı olarak tarif edilmektedir. Bu etkileşimlerin keşfinin her bireyin genotipine özel diyetlerin reçete edilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir (Peltonen ve McKusick, 2001; Guttmacher ve Collins, 2002; Stover, 2004; Sales ve ark., 2014).

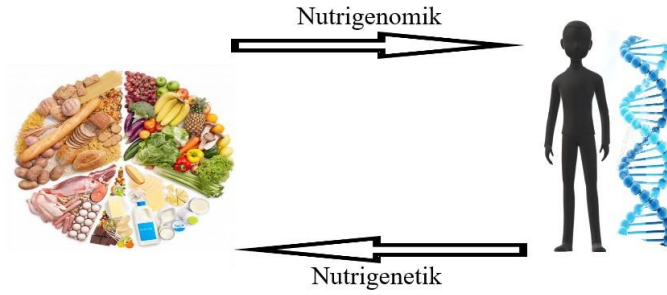
Bu derleme ile beslenme-sağlık arasındaki etkileşimin moleküler düzeyde anlaşılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır. Derleme kapsamında değinilecek başlıklar aşağıda sunulmuştur:

- ✓ Beslenme genomiği ile ilgili bazı önemli kavramlar
- ✓ Beslenmeye etki eden kişisel farklılıklar
- ✓ Beslenme genomiği kapsamında gıda-gen etkileşiminin mekanizması ve bazı hastalıklar ile bağlantısı
- ✓ Sonuç

### Beslenme Genomiği ile İlgili Bazı Önemli Kavramlar

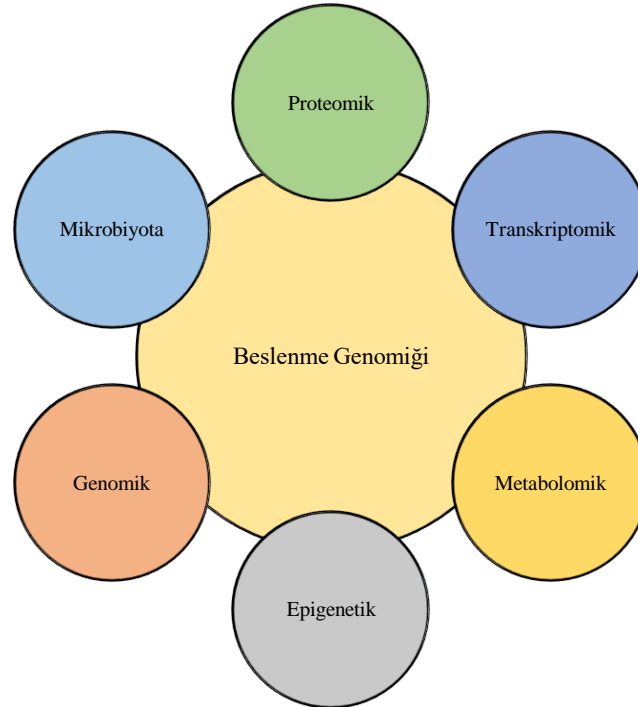
Yakın zamana kadar, beslenme üzerine yapılan araştırmalar, besin eksiklikleri ve sağlığın bozulması üzerine yoğunlaşmaktaydı. Beslenme genomiğinin ortaya çıkışı, besinlerin gen ve protein ekspresyonunu ve nihai olarak hücre ve organizma metabolizmasını nasıl etkilediği konusundaki anlayışımızı artırmak için benzeri görülmemiş fırsatlar ortaya çıkarmıştır. Nihayetinde beslenme genomiği, sağlık ve zindeliği düzeltmek ve diyetle ilgili hastalıkları önlemek için diyet müdahale stratejilerine olanak sağlayacaktır (Ordovas ve Corella, 2004; Afman ve Müller, 2006). Gelişiminin ilk aşamalarında olmasına ve terminolojisinin gelişmeye devam etmesine rağmen, beslenme genomiğinin çalışma tanımı nutrigenomik ve nutrigenetiği kapsamaktadır (Vakili ve Caudill, 2007; Prasad, 2011). Nutrigenomik, besinlerin ilgili hücreler ve dokulardaki gen ekspresyon modelini nasıl değiştirdiği ile ilgilenmektedir. Nutrigenetik ise diyetle verilen yanıtın kişilerdeki farklılıklarının gözlemlenmesi esasına dayanmaktadır. Bu nedenle hem nutrigenomik hem de nutrigenetik, moleküler teknikleri kullanarak

besin maddelerinin etkilerinin değerlendirilmesine yoğunlaşmış olsalar da, bu olaylara yaklaşım yolları farklılık göstermektedir (Şekil 1) (Ordovas, 2004; Debusk ve ark., 2005; Fenech, 2008).



Şekil 1. Nutrigenomik ve Nutrigenetik

Tüketilen gıdaların insan sağlığı üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinin anlaşılabilmesi için beslenme genomini; mikrobiyota, genomik, proteomik, transkriptomik, metabolomik ve epigenetik gibi alanlardan bağımsız düşünmek olanaksızdır (Şekil 2) (Koç, 2018).



Şekil 2. Beslenme genomünün etkileşim içerisinde olduğu alanlar (Koç, 2018)

İnsan vücudunun farklı bölgelerinde (deri, ağız, üst solunum yolu, bağırsak vb.) bulunan ve insan sağlığının korunmasında büyük öneme sahip olan mikroorganizma topluluğuna mikrobiyota adı verilmektedir (Çetinbaş, 2017; Karatay, 2019). Mikrobiyota; bakteri, mantar, virüs, protozoa gibi mikroorganizmalardan meydana gelmektedir. Bebeklik döneminde özellikle anne sütü alımı ile başlayan ve insan yaşamının her anında sağlıklı yaşam için oldukça önemli olan mikrobiyota, beslenme şeklimiz başta olmak üzere birçok çevre faktöründen etkilenip değişiklik göstermektedir. Örneğin, kısıtlı bir tip diyet ile düzenli ve dengeli bir diyetin oluşturacağı bağırsak florası birbirinden farklı olacaktır (Kalip ve Atak, 2018; İsmailoğlu ve Öngün Yılmaz, 2019). Beslenme, iklim, hava kirliliği gibi çevre faktörleri, mikrobiyota üzerindeki değişikliklerin yanında genom üzerinde de önemli değişikliklere neden olabilmektedir. İnsan vücudunda bulunan genetik materyalin tamamı genom, bu genetik materyali inceleyen bilim dalı ise genomik olarak adlandırılmaktadır (Bal ve Budak, 2013; Zimani ve ark., 2021).

Çevresel faktörler, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve protein kodlamayan RNA (ncRNA) gibi mekanizmalar aracılığıyla insan genomunda çeşitli değişikliklere neden olabilmektedir. Bu durum epigenetik terimi ile ifade edilmektedir (Hatipoğlu ve ark., 2012). Epigenetik etkileşimler düşünüldüğünde, bu alanın beslenme genomiği ile çok yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Öyleyse, herhangi bir öğünde tüketilen bir gıda, DNA üzerinde değişikliklere neden olabilmektedir. Bu da, diyetin sağlığı ve özellikle bazı hastalık risklerini nasıl etkileyebileceğini açıklamaktadır (Yaktine ve Pool, 2007).

Bunların yanında, beslenme genomiği ile etkileşim içerisinde olan diğer alanlar ise transkriptomik ve proteomiktir. Transkriptom, belirli bir anda hücre veya dokudaki mRNA'yı temsil etmektedir, transkriptomik ise mRNA üzerinde gerçekleştirilen çalışmaları ifade etmektedir (Romero ve ark., 2006; Lei ve ark., 2016). Diğer taraftan, proteomik, bir hücre veya organizmadaki tüm proteinleri inceleyen bir bilim dalıdır (Coşkun, 2007; Sales ve ark., 2014). İnsan vücuduna gıdalar aracılığıyla alınan bazı biyoaktif bileşikler, transkripsiyon faktörleri olarak görev alarak transkripsiyonu ve dolayısıyla protein sentezini etkileyebilirler. Çok sayıda araştırma, besinlerin; gen düzenlenmesi, sinyal iletimi, kromatin ve protein yapısındaki değişikliklerle genetik bilginin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir (Fenech ve ark., 2011). Transkripsiyon faktörlerinin hücrelere bağlanması, DNA'da konformasyonel bir değişikliğe neden olur ve çevreye uygun tepki vermek için, transkripsiyonu teşvik veya inhibe ederler. Örneğin, A vitamini, retinoik asit reseptörü aracılığıyla çeşitli genlerin ekspresyonunu değiştirebilir. Yani, biyoaktif diyet bileşenleri gen ekspresyonunu etkileyip ve genetik (transkriptomik ve proteomik) işleyişi değiştirebilirler (Debusk ve ark., 2005).

Beslenme genomiğinin etkileşim içerisinde olduğu alanlardan metabolomik ise, metabolizma sürecinde oluşan makro ve mikro molekülleri inceleyen alandır (Kaplan ve Çelebier, 2020). Beslenme açısından metabolomik, bir kişinin diyetinden kaynaklanan metabolik değişimlerin bireyin sağlığı üzerinde nasıl etkili olduğunu anlamaya olanak sağladığı için geniş kullanım alanına sahiptir. Böylece, gıdada bulunan bazı bileşenlerin fazlalık veya eksikliğinin bireylerin sağlık durumunu nasıl etkileyebileceğine, genotip ve fenotip arasındaki ilişkinin anlaşılmasına dair katkıda bulunabilir (Wittwer ve ark., 2011; Sales ve ark., 2014).

Diyetin genetik bilginin akışını etkilemesi birden fazla alanda yaşanabilir. Mikrobiyota, epigenetik, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik alanlarındaki gelişmeler, biyoaktif bileşiklerin insan sağlığını nasıl etkilediğine ilişkin daha hızlı ve kapsamlı bir anlayış sağlamıştır. Beslenme genomiğinin mekanizması, bu farklı teknolojilerin ortak çalışmaları ile daha da aydınlatılabilecektir (Fenech ve ark., 2011).

### **Beslenmeye etki eden kişisel farklılıklar**

Beslenme, sağlık üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ancak, herhangi bir ülke, şehir veya ilçedeki insanlar aynı diyet ile beslenmeleri durumunda hepsi aynı derecede sağlıklı olur muydu? Bu sorunun cevabı, günümüz yaşantısı da düşünüldüğünde "evet" olmayacaktır. Bunun sebebi, insanlar aynı aileden bile olsalar, diyete verdikleri cevaplar veya diyetten vücuda alabildikleri besin öğelerinin aynı olmamasıdır. Bu farklılığın yaş, cinsiyet, sağlık/hastalık durumu, yaşam biçimi ve genetik varyasyon gibi birçok sebebi bulunmaktadır (İşleroğlu ve ark., 2005; Mazzatti ve ark., 2007; Fenech ve ark., 2011). Genç ve yaşlı, kadın ve erkek, sağlıklı ve hasta, durağan ve hareketli yaşayan kişilerin gıdalara verecekleri yanıtlar ve besin öğelerinin vücutları tarafından kullanılabilirlikleri elbette ki farklı olacaktır. Bunların yanında, beslenme genomiği açısından beslenmeyi etkileyen en önemli faktörün genetik varyasyonlar olduğu görülmektedir (Sales ve ark., 2014). Kontrollü koşullar altında bile, diyete verilecek yanıtların bireyler arasında önemli derecede farklı olduğu görülmüştür. Örneğin, hem tek yumurta hem de çift yumurta ikizleri üzerinde yürütülen kontrollü beslenme araştırmalarında, aşırı ve az beslenmeye

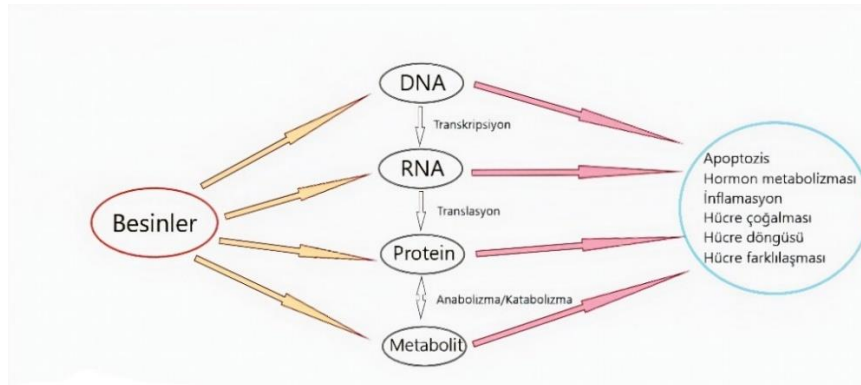
karşı vücut ağırlık değişimlerinde önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. İnsan genom projesinden elde edilen bilgilerle, insanların genomları arasında %99.9'luk bir benzerliğin olduğu ortaya çıkmıştır. İnsanların DNA dizilerindeki bu özdeşliğe rağmen, ağırlık, boy, göz rengi gibi belirgin farklılıklar, DNA'daki %0.1'lik kısımdan kaynaklanmaktadır. Öte yandan, bu genetik farklılıkların, beslenme gereksinimleri ve bazı hastalıkların oluşması üzerinde de etkili olabileceği bilinmektedir (Mazzatti ve ark., 2007; Başaran ve ark., 2010; Sales ve ark., 2014).

### Beslenme geniği kapsamında gıda-gen etkileşiminin mekanizması ve bazı hastalıklar ile bağlantısı

İnsan genom projesi sonuçları elde edildiğinde, bilim insanları daha önceki metotlarla gözlemleyemedikleri ve inceleyemedikleri büyüleyici ve devasa bir genetik bilgi elde etmişlerdir (Goodacre, 2007; Demir, 2013; Demir Karabulut ve ark., 2019). Bu bilgi birikimi neticesinde oluşan beslenme geniği bilimi 3 temel hipotez üzerine kurulmuştur;

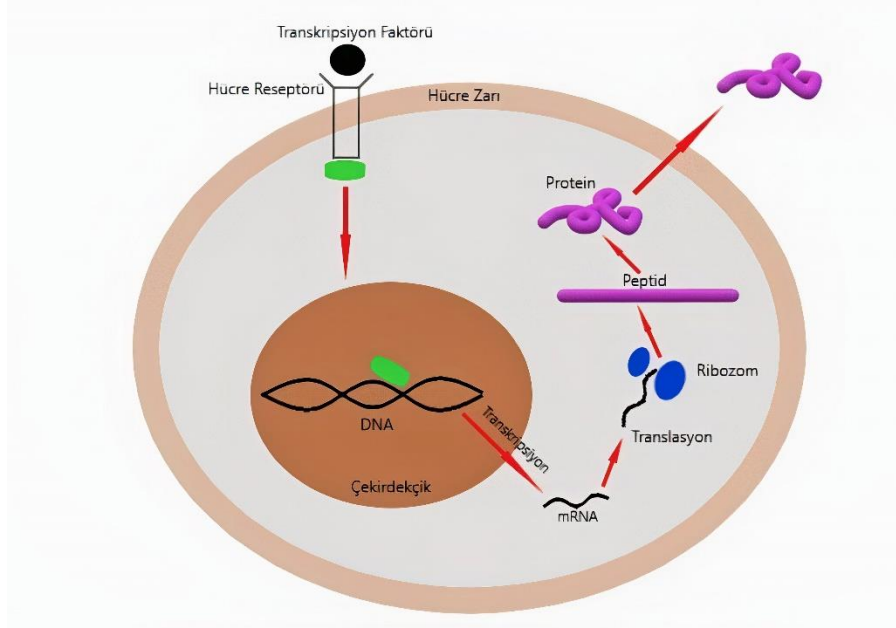
1. Beslenme, metabolik yollardaki genlerin ekspresyonunu doğrudan ve/veya baz diziliminde genetik mutasyonlara neden olarak sağlık üzerinde etkili olabilir.
2. İnsan geniği, gıdaların sindirimi ve metabolizmasını etkileyen çeşitliliğe sahiptir. Bu nedenle aynı gıdanın metabolizması tüm bireylerde bire bir aynı olmayabilir.
3. Beslenme gereksinimleri, yaş, beslenme tercihleri ve sağlık durumuna bağlı olarak bireyin genetik özellikleri göz önünde bulundurularak özelleştirilirse, sağlıklı yaşam açısından daha iyi sonuçlar elde edilebilir (Fenech ve ark., 2011).

Beslenmenin genom aktivitesi üzerindeki etkisi doğrudan ya da dolaylı bir etkileşimle karşılaştırmalı olarak incelenmektedir. Doğrudan etkileşim, bir model sisteme sunulan gıda bileşenleri ve ardından gen ekspresyonundaki değişiklikleri kapsarken, dolaylı etkileşim obezite, Tip II diyabet ve kardiyovasküler bozukluklar gibi hastalıkların beslenme ile ilişkisini kapsamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların çoğu doğrudan etkileşime dahildir (Kaput ve Rodriguez, 2004). Besinlerin nükleer reseptörler için ligand/agonist olarak işlev görmesi doğrudan etkileşime bir örnek olarak gösterilebilir (Şekil 3 ve Şekil 4). Örneğin, yağ asitleri yağ hücrelerine ulaştıklarında peroksizom-proliferatör reseptörünü (PPAR) aktive ettikleri düşünülmektedir. Burada, yağ asitleri birkaç hedef genin promotörüne bağlanır ve gen transkripsiyonel olarak aktive edilir. Bu moleküler olay, yağ depolayan mekanizmaları hızlandırır (Mariman, 2006). Bunun yanında, gıdalarda bulunan genistein, A vitamini ve hiperforin gibi bileşiklerin de sırasıyla östrojen, retinoik asit ve pregnane X reseptörlerine direkt olarak bağlanabildiği ve gen ekspresyonunu etkileyebildiği bildirilmiştir (Çizelge 1) (Kaput ve Rodriguez, 2004).



Şekil 3. Besinlerin beslenme geniği açısından etkileri



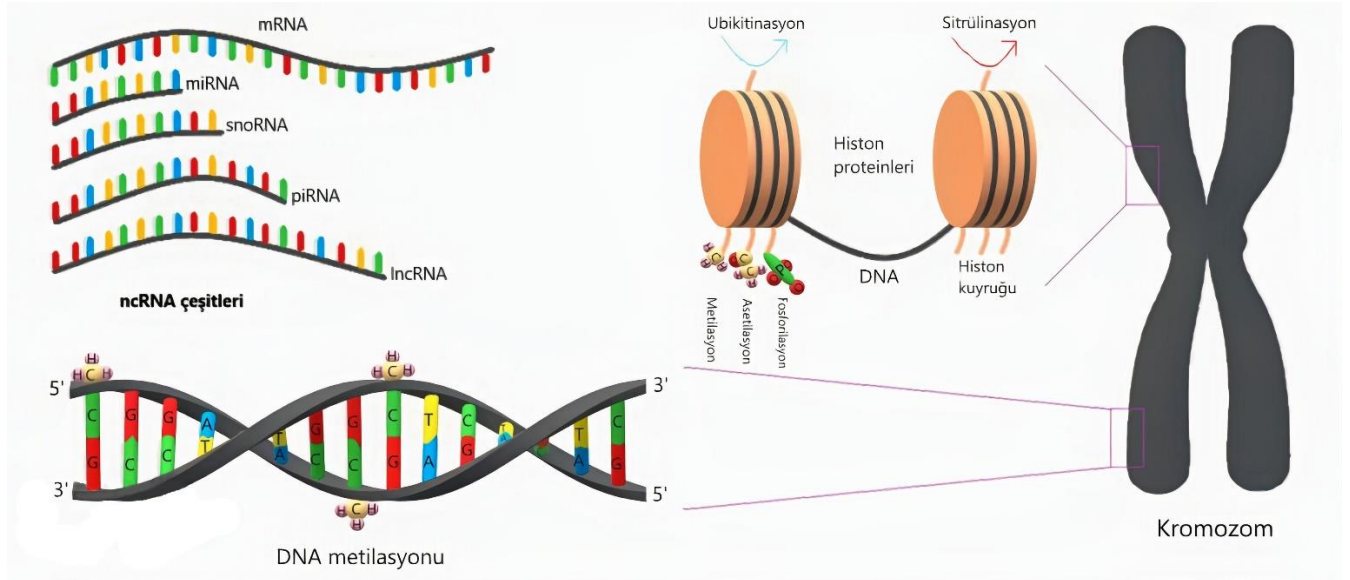


**Şekil 4.** Besin öğeleri aracılığıyla vücuda alınan transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonu üzerine etkisi

Camargo ve ark. (2010) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, vücutta inflamasyon süreçlerinde yer alan *IL1B* ve *PTGS2* genlerinin, fenol bileşikleri bakımından zengin sızma zeytinyağı tüketiminden sonra ekspresyonlarının azaldığını belirtilmiştir. Konstantinidou ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada ise, zeytinyağı tüketiminin DNA onarımından sorumlu *DCLRE1C* ve *POLK* genlerinin ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Kabir ve ark. (2007), Tip II diyabetli hastalarda çoklu doymamış yağ asidi takviyesi sonrasında inflamasyon ile ilgili *MM9* geninin ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Diğer taraftan, Böhn ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada, antioksidan bakımından zengin gıdaların tüketimi ile DNA onarımı ve apoptozis genlerinin iyi yönde ekspresyonlarının arttığı tespit edilmiştir. Boomgaarden ve ark. (2010) ise bitki kaynaklı bir flavonoid olan kuersetinin, immün sistem, nükleik asit metabolizması ve apoptozisle alakalı yollardaki gen ekspresyonlarında etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Epigenetik alanında yapılan araştırmalar, özellikle beslenmenin DNA üzerinde değişikliklere sebep olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve ncRNA mekanizmaları ile gerçekleşmektedir. Bu mekanizmalar, özellikle kanserin önlenmesinde büyük öneme sahiptir. İlgili mekanizmalar Şekil 5’de gösterilmiş ve bazı diyet bileşenlerinin fonksiyonları Çizelge 1’de verilmiştir. DNA metilasyonu, genomda bulunan ve genlerin promotör bölgelerini oluşturan sitozin-fosfat-guanin (5’-CpG-3’) bölgelerine metil grubunun (-CH<sub>3</sub>) bağlanması olayıdır. DNA metilasyonunun gerçekleşmesinde diyetin önemli rolü bulunmaktadır. İnsan genomunda bulunan yaklaşık 28 milyon CpG bölgesinin % 60-80’i metillenmiş durumda bulunmaktadır. Epigenetik alanında önemli mekanizmalardan bir diğeri ise histon modifikasyonlarıdır. Histon modifikasyonları, kromatin yapısını değiştiren ve böylece transkripsiyon, replikasyon, DNA rekombinasyonu ve onarımı gibi çeşitli süreçleri etkileyen düzenleyici mekanizmalardan biridir. Histon modifikasyonları; asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikitinasyon ve sitrülünasyondan oluşmaktadır. Son çalışmalar, histon modifikasyonlarından sorumlu olan enzimlerin işlevsizlikleri durumunda, kanser oluşma riskinin daha da artış gösterdiği tespit edilmiştir. Histon modifikasyonları üzerinde etkili en önemli faktör ise diyet ile vücuda alınan fitokimyasallardır. Örneğin, soya, su teresi, zerdeçal, lahana, sarımsak, kırmızı üzüm ve brokoli tüketimi ile sırasıyla genistein, fenil izotiyosiyanat, kurkumin, sülforafan, organosülfür bileşikler, resveratrol, indol-3-karbinol gibi fitokimyasallar vücuda alınabilir ve bu sayede asetilasyon

mekanizması hızlandırılabilir. DNA üzerinde değişikliklere sebep olan diğer olay ise ncRNA mekanizmasıdır. Bugüne kadar belirlenmiş en önemli ncRNA ise mikro-RNA (miRNA)'dır. Bu RNA çeşidi mRNA ile birleşerek translasyon mekanizmasının kontrol edilmesinde önemli rol oynamaktadır. İnsan genomunda 1800 civarında miRNA'nın kodlandığı bilinmektedir ve bunlar protein kodlayan genlerin yaklaşık %60'ını düzenlemektedirler. Yapılan araştırmalar, miRNA'ların sadece vücut tarafından sentezlenmediğini bunun yanında gıda bileşenleri aracılığıyla da vücuda alınabildiklerini göstermektedir. Örneğin, Zhang ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, pirinçte bulunan bir miRNA olan MIR168a'nın insan ve farelerde düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör adaptör protein 1 (LDLRAP1)'i kodlayan mRNA'ya bağlanarak LDLRAP1 sentezini engellediği tespit edilmiştir. Kısaca, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve ncRNA mekanizmaları doğrudan genom ile ilişkili olduklarından dolayı hem transkripsiyon hem de translasyonu doğrudan etkilemektedirler (İzmirli ve ark., 2012; Shankar ve ark., 2013; Lillycrop ve ark., 2014; Wang ve ark., 2016; Cui ve ark., 2017; Karaaslan ve ark., 2022).

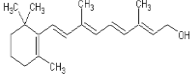
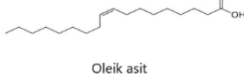
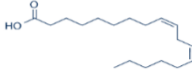
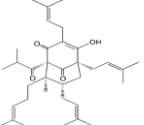
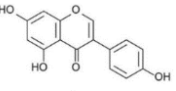

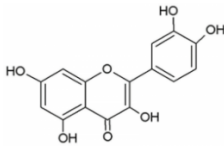
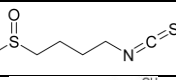
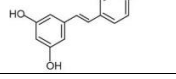
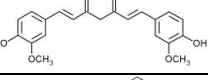
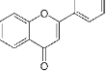
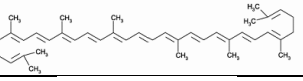
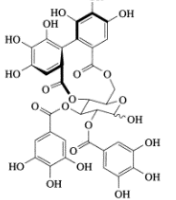


Şekil 5. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve ncRNA'nın genom üzerindeki etkileri

Diyet, organizmayı geliştirmek ve hayatını sürdürmek için hem enerji hem de yapı taşları sağlayan karmaşık bir doğal madde karışımı olarak kabul edilir. Ancak, son yıllarda, beslenme konusundaki görüşler değişmiş ve besinlerin, biyoaktif bileşiklere sahip oldukları öğrenilmiştir. Bu biyoaktif bileşiklerin ise dolaylı etkileşim mekanizmalarıyla insan sağlığının korunmasında oldukça büyük öneme sahip olduğu anlaşılmıştır (Mariman, 2006). Özellikle bazı besin öğelerinin eksikliğinde DNA üzerinde hasar/değişiklikler meydana gelebilmekte ve bu da sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir (Çizelge 2). Bu alanda çeşitli çalışmalarda, çölyak, nörodejeneratif rahatsızlıklar, obezite, diyabet, laktoz intolerans, fenilketonüri ve kanser gibi hastalıkların önlenmesinde diyetin önemi vurgulanmaktadır (Kaput ve ark., 2006; Fenech ve ark., 2011).

Çok sayıda biyoaktif bileşik içeren ve önemli bir kafein kaynağı olan kahve ile kalp sağlığı arasında yakından ilişki vardır. Kahvenin, kafein metabolizasyonunu yavaşlatan gen taşıyan kişilerde kalp krizi riskini artırdığı bulunmuştur. Ancak kafein metabolizasyonunu hızlandıran genlere sahip kişilerde hiçbir etki gözlemlenmemiştir (Cornelis ve El-Sohehy, 2006). Weggemans ve ark. (2001) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, farklı genetik yapıya sahip insanların kahve tüketimine verdikleri metabolik cevaplar incelenmiştir. Buna göre, kahve tüketiminin ApoA1 83 CC genotipine sahip kişilerde LDL kolesterol seviyesini daha çok artırdığı tespit edilmiştir.

Çizelge 1. Beslenme Genomiği Açısından Bazı Gıda Bileşenleri ve Etki Mekanizmaları

| Gıda bileşeni         | Gıda kaynağı   | Etki mekanizması  | Molekül yapısı   | Sağlık üzerine etkisi   |
|-----------------------|--|---|--|---|
| A vitamini            | Domates, havuç, ıspanak, brokoli, süt, yumurta, sakatat (karaciğer)  | Retinoik asit reseptörü (RAR)   |    | Cilt ve göz sağlığının korunması (Kaput ve Rodriguez, 2004)   |
| Doymamış yağ asitleri | Bitkisel yağlar (zeytinyağı, fındık, kanola, mısır, soya, ayçiçeği yağı), ton balığı, uskumru  | PPAR reseptörleri (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ ve PPAR $\gamma$ )  |    | Diyabetin ve obezitenin önlenmesi, glukoz kullanımının artırılması ve insülin direncinin azaltılması (Şenol ve Tunçtan, 2015) |
|                       |  | <i>DCLRE1C</i> ve <i>POLK</i> genlerinin ekspresyonunda artış<br><i>MM9</i> geninin ekspresyonunda azalış |    | DNA onarım mekanizmasının aktivasyonu (Konstantinidou ve ark., 2009)<br>İnflamasyonun önlenmesi (Kabir ve ark., 2007)         |
| Hiperforin            | Sarı kantaron  | Pregnane X reseptörü (PXR)  |    | Vücuttan toksinlerin atılması (detoksifikasyon) (Kaput ve Rodriguez, 2004)  |
| Genistein             | Soya fasulyesi, nohut  | Östrojen reseptörü (ER)<br>Histon modifikasyonu   |    | Hücre büyüme ve bölünmesi (Kaput ve Rodriguez, 2004)<br>Kromatin yapısının düzenlenmesi (Shankar ve ark., 2013)               |
| Fenol bileşikleri     | Tahıllar, soya fasulyesi, kahve, çay, kekik  | <i>IL1B</i> ve <i>PTGS2</i> genlerinin ekspresyon seviyelerinin azalması                                  |   | İnflamasyonun önlenmesi (Camargo ve ark., 2010)   |
| Kuersetin             | Elma, biber, vişne, yaban mersini, böğürtlen, domates, brokoli, lahana, ıspanak, turunçgiller, yaban kereviz, kakao, keçiyoynuzu, zeytinyağı | <i>NFKB2</i> geninin ekspresyon seviyesinde artış   |  | Bağışıklık sisteminin güçlenmesi (Boomgaarden ve ark., 2010)  |
|                       |  | <i>SMC3</i> geninin ekspresyon seviyesinde artış  |  | Kromozom yapısının korunması (Boomgaarden ve ark., 2010)  |
|                       |  | <i>SOD2</i> geninin ekspresyon seviyesinde artış<br>DNA metilasyonu<br>Histon modifikasyonu               |  | Apoptozisin önlenmesi (Boomgaarden ve ark., 2010)<br>Hücre döngüsünün düzenlenmesi (Shankar ve ark., 2013)                    |
| İzotiyosiyanat        | Brokoli  | <i>GSTM1</i> geninin ekspresyon seviyesinde artış   | $R-N=C=S$  | Prostat kanserine eğilimin azalması (Traka ve ark., 2008)   |
| Sülforafan            | Brokoli  | Histon modifikasyonu<br>miRNA   |  | Tümör hücrelerinin çoğalmasının engellenmesi (Shankar ve ark., 2013)  |
| Resveratrol           | Yaban mersini, dut, kızılıçık, fıstık, üzüm  | DNA metilasyonu<br>Histon modifikasyonu   |  | İnflamasyon için ana molekül olan NF- $\kappa$ B'nin aktivitesinin azalması (Shankar ve ark., 2013)                           |
| Kurkumin              | Zerdeçal   | Histon modifikasyonu  |  | DNA hasarının önlenmesi ve NF- $\kappa$ B'nin aktivitesinin azalması (Shankar ve ark., 2013)                                  |
| Polifenol             | Çay  | DNA metilasyonu<br>Histon modifikasyonu<br>miRNA  |  | Tümör hücrelerinde hücre ölümünün teşvik edilmesi (Shankar ve ark., 2013)   |
| Likopen               | Domates  | DNA metilasyonu   |  | Hücre döngüsünün düzenlenmesi (Shankar ve ark., 2013)   |
| Elagitannin           | Nar, ceviz, badem  | miRNA   |  | Hücre proliferasyonunun inhibisyonu (Shankar ve ark., 2013)   |



**Çizelge 2.** Bazı Mikroblesinler ve Eksikliklerinin Sağlık Üzerindeki Etkileri (Kaput ve Rodriguez, 2004)

| Mikroblesinler                           | DNA zararları               | Sağlık etkileri   |
|--|-----------------------------|---|
| Nikotinik asit (B <sub>3</sub> vitamini) | DNA onarımında aksaklıkları | Nörolojik semptomlar<br>Hafıza kaybı  |
| Piridoksin (B <sub>6</sub> vitamini)     | Belirtilmemiş*              | Kolon kanseri<br>Kalp hastalıkları<br>Beyin fonksiyon bozukları                       |
| Folik asit (B <sub>9</sub> vitamini)     | Kromozomal kırılmalar       | Kolon kanseri<br>Kalp hastalıkları<br>Beyin fonksiyon bozukları                       |
| Kobalamin (B <sub>12</sub> vitamini)     | Belirtilmemiş*              | Kolon kanseri<br>Kalp hastalıkları<br>Beyin fonksiyon bozukları<br>Nörolojik hasarlar |
| Askorbik asit (C vitamini)               | DNA oksidasyonu             | Katarakt<br>Kanser  |
| Tokoferol (E vitamini)                   | DNA oksidasyonu             | Kolon kanseri<br>Kalp hastalıkları<br>İmmün sistem bozuklukları                       |
| Demir (Fe)                               | DNA kırılmaları             | Kanser<br>Beyin fonksiyon bozukları<br>İmmün sistem bozuklukları                      |
| Çinko (Zn)                               | Kromozomal kırılmalar       | Kanser<br>Beyin fonksiyon bozukları<br>İmmün sistem bozuklukları                      |

\* ilgili besin öğelerinin eksikliğinden kaynaklanan DNA zararları belirlenememiştir.

Başka bir çalışmada ise, yeşil ve siyah çay tüketiminin meme kanseri riski üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Wu ve ark., 2003). Traka ve ark. (2008), brokoli bakımından zengin 12 aylık bir diyetin prostat kanseri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırma sonuçları karşılaştırıldığında, brokoli bakımından zengin bir diyetle beslenen bireylerin gen ifadesindeki değişikliklerin (*GSTM1*) daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Yani, brokoli tüketiminin gen ekspresyon profilini prostat kanserine daha az eğilimli hale getirdiği tespit edilmiştir.

Genetik yatkınlıkla beraber çevresel faktörlerin (diyet, yaşam tarzı vb.) de etkili olduğu diğer hastalıklar obezite ve diyabettir (Sales ve ark., 2014). PPAR reseptörü lipit ve şeker metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. PPAR reseptörü PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  ve PPAR $\gamma$  olmak üzere üç alt üniteden oluşmaktadır. PPAR $\alpha$  lipit ve inflamasyon metabolizmasında (adipoz doku, karaciğer, kalp ve iskelet kas hücreleri), PPAR $\beta$  lipit ve glukoz homeostazi metabolizmasında (hemen her dokuda), PPAR $\gamma$  ise glukoz homeostazi, hücre döngüsü kontrolü ve inflamasyon metabolizmasında (adipoz doku, düz kas hücreleri) önemli rolü olan düzenleyici reseptörlerdir. PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$  agonistlerinin sırasıyla lipit profili ve insülin direnci üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceği bilinmektedir. PPAR $\gamma$  agonistlerinin ise, insülin direncine sahip kişilerde, glukoz kullanımını artırdıkları ve insülin direncini azalttıkları tespit edilmiştir (Şenol ve Tunçtan, 2015; Koç, 2018).

Alzheimer, özellikle yaşlı toplumlarda oldukça sık rastlanan bir hastalıktır. Bu hastalık üzerindeki genetik etkiler direkt olarak belirlenememiş olsa da, bazı diyet tiplerinin Alzheimer'ın önlenmesinde oldukça önemli olduğu tespit edilmiştir (Mullins ve ark., 2020). Scarmeas ve ark. (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Akdeniz tipi diyetin (yüksek miktarda sebze, meyve, baklagiller, tahıllar, zeytinyağı; düşük miktarda doymuş yağ asidi tüketimi) Alzheimer üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Akdeniz tipi diyet ile beslenen bireylerde Alzheimer hastalığına rastlanma olasılığının daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Laktoz intolerans ve fenilketonüri, gıdaların genlerle nasıl etkileşime girdiğinin anlaşılması için iyi örneklerdir. Laktoz intoleransı, laktoz tüketimini takiben mide rahatsızlığı ile karakterize edilen,

yorgunluk, kas/eklem ağrısı ve alerji gibi bir dizi semptomla bağlı yaygın bir gıda intoleransıdır. Bağırsak laktazı, süt ve süt ürünlerinde bulunan laktozun sindirimi için gereklidir. Ancak laktaz enzimi yetersizliğinde laktoz intolerans denilen hastalık ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan, fenilketonüri, süt, et, balık, fındık ve bakliyalarda bulunan esansiyel bir amino asit olan fenilalanini metabolize etmek için gerekli enzim eksikliğidir ve bu durumda toksik etkiye sahip fenilpiruvik asit miktarını tehlikeli seviyelere çıkabilir. Yani, hem laktoz intolerans hem de fenilketonüri enzim eksikliğinden kaynaklanan rahatsızlıklardır ve enzimler protein yapısında oldukları için bu eksiklikler doğrudan genlerle ilgili bir durumdur (Mazzatti ve ark., 2007; Phillips, 2013).

## SONUÇ

Beslenmenin genom üzerindeki etkilerini inceleyen beslenme genomiği, diyetle ilgili hastalıkların önlenmesinde çok geniş bir potansiyele sahiptir. Önümüzdeki on yıl boyunca beslenme takviyesi ve fonksiyonel gıda endüstrilerinin, beslenme genomiği araştırmalarındaki gelişmelere ve uygulamalarına yanıt olarak güçlü bir büyüme gösterecekleri tahmin edilmektedir. Bu büyümeye paralel olarak, belirli gıda bileşenlerinin metabolik yolak ve hastalıklar üzerindeki spesifik etkilerinin önümüzdeki yıllarda daha da açıklığa kavuşturulacağı beklenmektedir. Bireyler hakkındaki genetik bilgiler elde edildiğinde, bu tür verilerin koruyucu hekimlik kavramını yeniden tanımlaması muhtemeldir. Diyet uzmanları, bu bilgiyi kullanarak, sağlığın devamı ve hastalıkların önlenmesi konusunda küresel ölçekte etkiye sahip olabileceklerdir.

## Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Afman, L. & Müller, M. (2006). Nutrigenomics: From molecular nutrition to prevention of disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(4), 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.01.001>
- Bal, S. H. & Budak, F. (2013). Genomik, proteomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 39(1), 65-69.
- Barnes, S. (2008). Nutritional genomics, polyphenols, diets, and their impact on dietetics. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(11), 1888-1895. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.08.014>
- Başaran, E., Aras, S. & Cansaran-Duman, D. (2010). Genomik, proteomik, metabolomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67(2), 85-96.
- Bøhn, S. K., Myhrstad, M. C., Thoresen, M., Holden, M., Karlsen, A., Tunheim, S. H., Erlund, I., Svendsen, M., Seljeflot, I., Moskaug, J. O., Duttaroy, A. K., Laake, P., Arnesen, H., Tonstad, S., Collins, A., Drevon, C. A. & Blomhoff, R. (2010). Blood cell gene expression associated with cellular stress defense is modulated by antioxidant-rich food in a randomised controlled clinical trial of male smokers. *BMC Medicine*, 16, 8-54. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-54>
- Boomgaarden, I., Egert, S., Rimbach, G., Wolfram, S., Müller, M. J. & Döring, F. (2010). Quercetin supplementation and its effect on human monocyte gene expression profiles in vivo. *British Journal of Nutrition*, 104(3), 336-345. <http://doi.org/10.1017/S0007114510000711>
- Bouchard, C. & Ordovas, J. M. (2012). *Recent Advances in Nutrigenetics and Nutrigenomics*. London-UK: Academic Press. ISBN 978-0-12-398397-8

- Camargo, A., Ruano, J., Fernandez, J. M., Parnell, L. D., Jimenez, A., Santos-Gonzalez, M., Marin, C., Perez-Martinez, P., Uceda, M., Lopez-Miranda, J. & Perez-Jimenez, F. (2010). Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil. *BMC Genomics*, 11, 253. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-253>
- Chávez, A. & Muñoz de Chávez, M. (2003). Nutrigenomics in public health nutrition: Short-term perspectives. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57, 97-100. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601809>
- Chen, L., Yao, H., Hui, J., Ding, S., Fan, Y., Pan, Y., Chen, K., Wan, J. & Jiang, J. (2016). Global transcriptomic study of atherosclerosis development in rats. *Gene*, 592(1), 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.023>
- Collins, J., Adamski, M. M., Twohig, C. & Murgia, C. (2018). Opportunities for training for nutritional professionals in nutritional genomics: What is out there? *Nutrition & Dietetics*, 75, 206-218. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12398>
- Cornelis, M. C. & El-Soheby, A. (2007). Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Current Opinion in Lipidology*, 18(1), 13–19. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3280127b04>
- Coşkun, T. (2007). Nütrisyonel genomik. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 50, 47-66.
- Cui, J., Zhou, B. Y., Ross, S.A. & Zemleni, J. (2017). Nutrition, microRNAs, and human health. *Advances in Nutrition*, 8(1), 105–112. <https://doi.org/10.3945/an.116.013839>
- Çetinbaş, A. (2017). Mikrobiyota. *Eurasian Journal of Family Medicine*, 6(2), 51-56.
- Debusk, R. M., Fogarty, C. P., Ordovas, J. M. & Kornman, K.S. (2005). Nutritional genomics in practice: Where do we begin? *Journal of the American Dietetic Association*, 105(4), 589-598. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.01.002>
- Demir Karabulut, S., Kasapoğlu, N., Kocak, I. A. A., Külhaş, İ. B. & Andıran, A. N. (2019). İnsan genom projesinin korkulan rüyası; ayrıcalıklı insan yaratma. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 6(3), 109-115.
- Demir, A. (2013). Etik açıdan insan genom projesi. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimleri Dergisi*, 23, 317-327.
- Fenech, M. (2008). Genome health nutrigenomics and nutrigenetics—diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 1365-1370. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.06.035>
- Fenech, M., El-Soheby, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T. C., Tai, E. S., Milner, J., Koh, W., Xie, L., Zucker, M., Buckley, M., Cosgrove, L., Lockett, T., Fung, K. Y. C. & Head, R. (2011). Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4(2), 69-89. <https://doi.org/10.1159/000327772>
- Go, V. L. W., Nguyen, C. T. H., Harris, D. M. & Lee, W. P. (2005). Nutrient-gene interaction: metabolic genotype-phenotype relationship. *The Journal of Nutrition*, 135(12), 3016-3020. <https://doi.org/10.1093/jn/135.12.3016S>
- Goodacre, R. (2007). Metabolomics of a superorganism. *The Journal of Nutrition*, 137(1), 259-266. <https://doi.org/10.1093/jn/137.1.259S>
- Guttmacher, A. E. & Collins, F.S. (2002). Genomic medicine: A primer. *The New England Journal of Medicine*, 347, 1512-1520. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012240>
- Hatipoğlu, Ö. F., Kaya, E., Yaykaşlı, E. & Yaykaşlı, K. O. (2012). Epigenetik mekanizmalar ve kanser. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 14(3), 58-68.
- İsmailoğlu, Ö. & Öngün Yılmaz, H. (2019). Probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 38-56.
- İşleroğlu, H., Yıldırım, Z. & Yıldırım, M. (2005). Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 22(2), 23-30.
- İzmirli, M., Tufan, T. & Alptekin, D. (2012). DNA metilasyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 21(4), 274-282.

- Kabir, M., Skurnik, G., Naour, N., Pechtner, V., Meugnier, E., Rome, S., Quignard-Boulangé, A., Vidal, H., Slama, G., Clément, K., Guerre-Millo, M. & Rizkalla, S. W. (2007). Treatment for 2 mo with n 3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: A randomized controlled study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 1670–1679.
- Kalip, K. & Atak, N. (2018). Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. *Turkish Journal of Public Health*, 16(1), 58-73.
- Kaplan, O. & Çelebier, M. (2020). Metabolomik çalışmaların dünü, bugünü ve yarını. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 40(3), 366-374. <https://doi.org/10.5336/medsci.2020-75489>
- Kaput, J. & Rodriguez, R. L. (2004). Nutritional genomics: The next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics*, 16, 166-177. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00107.2003>
- Kaput, J., Astley, S., Renkema, M., Ordovas, J. & Ommen, B. (2006). Harnessing nutrigenomics: Development of web-based communication, databases, resources, and tools. *Genes & Nutrition*, 1, 5-12. <https://doi.org/10.1007/BF02829931>
- Karaaslan, E., Kartalci, Ş. & Acar, C. (2022). Epigenetic perspective in schizophrenia: DNA methylation patterns. *Archives Medical Review Journal*, 31(3), 204-212. <https://doi.org/10.17827/aktd.1096901>
- Karatay, E. (2019). Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(3), 68-71.
- Koç, G. (2018). Nutrigenomik: Genotipten fenotipe beslenme etkisi. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(1), 19-92.
- Konstantinidou, V., Khymenets, O., Fito, M., De La Torre, R., Anglada, R., Dopazo, A. & Covas, M. I. (2009). Characterization of human gene expression changes after olive oil ingestion: An exploratory approach. *Folia Biologica (Praha)*, 55, 85-91.
- Lillicrop, K. A., Hoile, S. P., Grenfell, L. & Burdge, G. C. (2014). DNA methylation, ageing and the influence of early life nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*, 73(3), 413-421. <https://doi.org/10.1017/S0029665114000081>
- Mariman, E. C. M. (2006). Nutrigenomics and nutrigenetics: The ‘omics’ revolution in nutritional science. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 44, 119-128. <https://doi.org/10.1042/BA20050112>
- Mazzatti, D. J., Ouderaa, F. V. D. & Brown, L. (2007). The future of food: Nutrigenomics and nutrigenetics. *Agro Food Industry Hi-Tech*, 18(2), 63-66.
- Mullins, V. A., Bresette, W., Johnstone, L., Hallmark, B. & Chilton, F. H. (2020). Genomics in personalized nutrition: Can you “eat for your genes”? *Nutrients*, 12(10), 3118. <https://doi.org/10.3390/nu12103118>
- Ordovas, J. M. & Corella, D. (2004). Nutritional genomics. *Review of Genomics and Human Genetics*, 5, 71-118. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.5.061903.180008>
- Ordovas, J. M. (2004). The quest for cardiovascular health in the genomic era: Nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63(1), 145-152. <https://doi.org/10.1079/PNS2003313>
- Öksüz, A., Alkan, Ş. B., Taşkın, H. & Ayrancı, M. (2018). Yaşam boyu sağlıklı ve dengeli beslenme için balık tüketiminin önemi. *Food and Health*, 4(1), 43-62. <https://doi.org/10.3153/JFHS18006>
- Peltonen, L. & McKusick, V. A. (2001). Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science*, 291, 1224-1229. <https://doi.org/10.1126/science.291.5507.1224>
- Phillips, C. M. (2013). Nutrigenetics and metabolic disease: Current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients*, 5(1), 32-57. <https://doi.org/10.3390/nu5010032>
- Prasad, C., Imrhan, V. & Rew, M. (2011). Introducing nutritional genomics teaching in undergraduate dietetic curricula. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4(3), 165-172. <https://doi.org/10.1159/000330237>
- Romero, R., Espinoza, J., Gotsch, F., Kusanovic, J. P., Friel, L. A., Erez, O., Mazaki-Tovi, S., Than, N. G., Hassan, S. & Tromp, G. (2006). The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the preterm parturition syndrome. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113, 118-135. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01150.x>
- Ronteltap, A., van Trijp, J. C. M. & Renes, R. J. (2008). Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition. *British Journal of Nutrition*, 101(1), 132-144. <http://doi.org/10.1017/S0007114508992552>



- Sales, N. M. R., Pelegri, P. B. & Goersch, M. C. (2014). Nutrigenomics: Definitions and advances of this new science. *Journal of Nutrition and Metabolism*, Article ID 202759, <https://doi.org/10.1155/2014/202759>
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M. X., Mayeux, R. & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 59, 912-921. <https://doi.org/10.1002/ana.20854>
- Shankar, S., Kumar, D. & Srivastava, R. K. (2013). Epigenetic modifications by dietary phytochemicals: Implications for personalized nutrition. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.11.002>
- Stover, P. J. (2004). Nutritional genomics. *Physiological Genomics*, 16(2), 161-165. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00204.2003>
- Sutton, K. H. (2007). Considerations for the successful development and launch of personalised nutrigenomic foods. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 622, 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.03.007>
- Şenol, Ş. P. & Tunçtan, B. (2015). Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptörlerin insülin direnci ve septik şok patojenezindeki rolü. *Müşbed*, 5(4), 247-258. <https://doi.org/10.5455/musbed.20150715121617>
- Traka, M., Gasper, A. V., Melchini, A., Bacon, J. R., Needs, P. W., Frost, V., Chantry, A., Jones, A. M. E., Ortori, C. A., Barrett, D. A., Ball, R. Y., Mills, R. D. & Mithen, R. F. (2008). Broccoli consumption interacts with *gstml* to perturb oncogenic signalling pathways in the prostate. *Plos One*, 3(7), e2568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002568>
- Vakili, S. & Caudill, M. A. (2007). Personalized nutrition: Nutritional genomics as a potential tool for targeted medical nutrition therapy. *Nutrition Reviews*, 65(7), 301-315. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00308.x>
- Wang, R. L., Xin, M., Li, Y. J., Zhang, P. Y. & Zhang, M. X. (2016). The functions of histone modification enzymes in cancer. *Current Protein & Peptide Science*, 17(5), 438-445. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160122120521>
- Weggemans, R. M., Zock, P. L., Ordovas, J. M., Pedro-Botet, J. & Katan, M. B. (2001). Apoprotein E genotype and the response of serum cholesterol to dietary fat, cholesterol and cafestol. *Atherosclerosis*, 154(3), 547-555. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00720-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00720-6)
- Wittwer, J., Rubio-Aliaga, I., Hoefl, B., Bendik, I., Weber, P. & Daniel, H. (2011). Nutrigenomics in human intervention studies: Current status, lessons learned and future perspectives. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55, 341-358. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000512>
- Wu, A. H., Yu, M. C., Tseng, C. C., Hankin, J. & Pike, M. C. (2003). Green tea and risk of breast cancer in asian americans. *International Journal of Cancer*, 106(4), 574-579. <https://doi.org/10.1002/ijc.11259>
- Yaktine, A. L. & Pool, R. (2007). Nutrigenomics and beyond: Informing the future. *The National Academies of Science*, Washington-USA.
- Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q., Chen, J., Wang, J., Wang, M., Zhang, Q., Zhang, J., Zen, K. & Zhang, C. Y. (2012). Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: Evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Research*, 22, 107-126. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.158>
- Zimani, A. N., Peterlin, B. & Kovanda, A. (2021). Increasing genomic literacy through national genomic projects. *Frontiers in Genetics*, 12, 693253. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693253>