

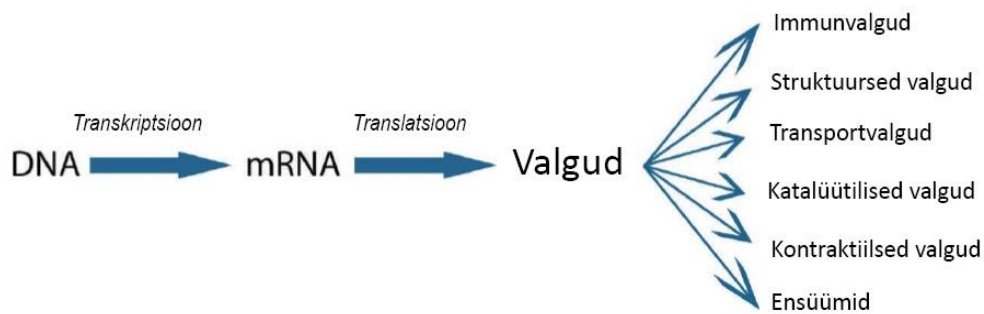
# NUTRIGENOOMIKA

Anna Kazantseva, toitumisnõustaja, Tervisekool 2016



## I. Ülevaade nutrigenoomikast

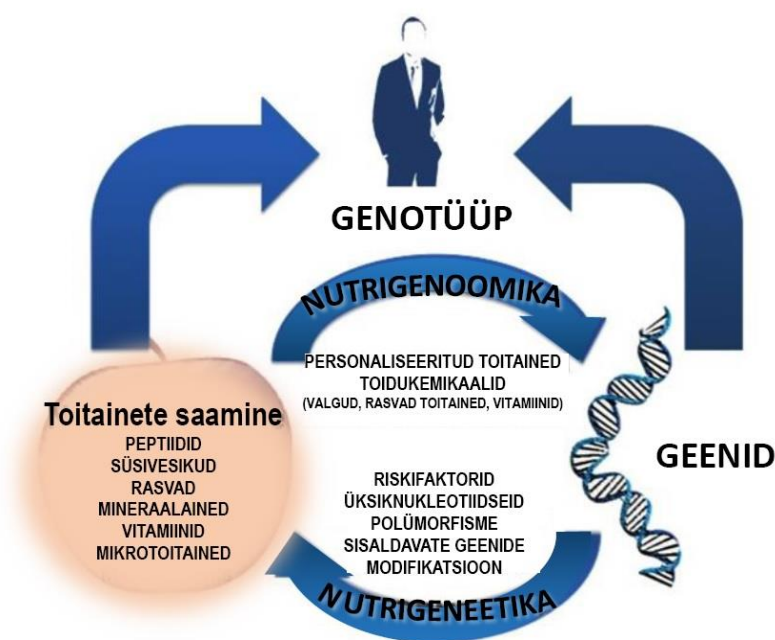
Nutritgenoomika on suhteliselt uus multidistsiplinaarne teadusharu, mis hõlmab nii nutrigenoomikat kui nutrigenetikat. “Nutrigenoomikat” nimetati esmakordselt 2001. a. Peregrin *et al.* poolt kui uus eesliin toitumisteaduses (Peregrin, 2001). See uurib, kuidas toitained või spetsiifilised toidust pärit ühendid (kemikaalid) mõjutavad DNA transkriptsiooni RNA-ks ja siis edasi valkudeks, s.t. geeniekspressiooni (Figure 1) (Mead, 2007).



**Figure 1.** Geeniekspressiooni lihtsustatud skeem

Teine toitumisteaduse ala “nutrigeeneetika” uurib, kuidas inimeste- ja elanikkonna gruppidevahelised geneetilised erinevused võivad mõjutada viisi, kuidas nad reageerivad toidule, mida nad söövad (nt erinevate toitainete imendumine, metabolism, ladustamine, eritamine jne). Isegi sugu on kriitiline geneetiline muutuja, mis mõjutab mikrotoitainete vajadust tervise säilitamiseks (Müller & Kersten, 2003, Preuss et al., 2014).

Seega, toitained ja genoom võivad mõjutada üksteist läbi kahe mehhanismi. Esiteks, toitained võivad aktiveerida või inhibeerida kindlate geenide ekspressiooni, mille tulemuseks on fenotüübi ja biokeemilised muutused. Teiseks, individuaalsed geneetilised variatsioonid (nt. üksiku nukleotiidi polümorfismid ehk SNPid) võivad moduleerida oluliste metaboliitide aktiivsust ja muuta nende efektiivsust.



**Figure 2. Toitainete ja genoomi kahesuunaline interaktsioon** (Preuss et al., 2014)

Nutrigenoomika ja nutrigeneetika viit põhipritsiipi on kirjeldatud:

1. Olenevalt individuaalsusest või teatud asjaoludest võib toitumine/dieet olla osade haiguste tõsiseks riskifaktoriks;
2. Mõned toidu koostisosad võivad kas otseselt või kaudselt moduleerida selliseid protsesse nagu DNA struktuur ja geenide ekspressioon kriitilistest metaboolsetes teedes;
3. Toitumise/dieedi mõju haiguse ja tervise seisundi vahelisele tasakaalule sõltub individuaalsest päritud geneetilisest variatsioonist või taustast;
4. Mõned toidu poolt reguleeritud geenid võivad mängida rolli krooniliste haiguste alguses, arenemises, progresseerumises või tõsiduses;
5. Krooniliste haiguste ärahoidmiseks või raviks võib kasutada personaliseeritud toitumist, mis baseerub teadmisel individuaalsetest toitumislikest nõuetest (Fenech et al., 2011).

Makrotoitained (süsivesikud, rasvhapped ja valgud), mikrotoitained (vitamiinid ja mineraalained) ja looduslikud bioaktiivsed ühendid (flavonoidid, karotenoidid, kumariinid, või fütosteroolid jt), mida leidub toidus, omavad mitmesugust kudede- ja organitespetsiifilisi toimeid:

- Osad nendest on haaratud hormonaalset seisundit, immuunvastust, detoksifikatsiooniprotsesse või makrotoitainete kasutamist reguleerivatesse metaboolsetesse reaktsioonidesse;
- Osad nendest seonduvad valkudega, mis on haaratud DNA transkriptsiooni RNAs, muutes seega otseselt geeniekspressiooni;
- Mõned nendest muudavad rakulist signaliseerimist ja kromatiini struktuuri (rakus leiduvad makromolekulide kompleksid, mis sisaldavad DNAd, valku ja RNAd), mõjutades sellega kaudselt geeniekspressiooni (Mead, 2007).

Nutrigenoomika ja nutrigeneetika teaduse järgi ei ole päevane toitainete vajadus (RDA), mis on loodud üldiselt elanikkonna jaoks, optimaalne geneetiliste alagruppide jaoks, mis võivad erineda oma võime poolest toitaineid metaboliseerida. Seega on uuringute ülim eesmärk sobitada toitainete tarbimist indiviidi genoomi seisundiga nii, et rakud funktsioneeriksid normaalselt ja hinnata toidufaktorite mõju inimese

tervisele, mis olla kasulik inimestele personaalsete toitumuslike nõuannete andmisel (Fenech et al., 2011).

## **II. HAIGUSTE ÄRAHOIDMINE JA PERSONALISEERITUD TOITUMINE**

Inimese genoom on individuaalne, sisaldades unikaalset DNA järjestuste variatsioone (üksikute nukleotiidide polümorfismi ehk SNPe), mis on meie fenotüüpide erinevuse ja haigustele vastuvõtlikkuse aluseks. Geneetiline polümorfism võib samuti modifitseerida inimese vastust dieedile või mõjutada toidueelistusi. On leitud hulk gene, mis on seotud suurema vastuvõtlikkusega teatud haigustele. Näiteks, on näidatud, et spetsiifilised nukleotiidide variatsioonid geenis, mis vastutavad lipiidide metabolismi eest (*SREBP-1C* gene) võivad tõsta riski II tüüpi diabeedi tekkeks, või geneetiline polümorfism apolipoproteiine kodeerivates geenides võib moduleerida inimeste tundlikkust südame-veresoonkonna haiguste arenguks, viidates sellele, et need geenid võivad olla perfektsed sihtmärgi toitumuslikuks sekkumiseks (Preuss et al., 2014).

Nutriogenoomika ja nutrigenetika perspektiivis arvatakse olevat sellised tavalised haigused nagu rasvumine, diabeet, südame-veresoonkonna haigused, vähk, põletikud, vanusega seotud kognitiivsed häired, nägemise funktsioon ja vitamiinide puudus seotud indiviidi geneetilise profiiliga ja kombineeritud tasakaalustamata toidusedeliga (Pavlidis C., 2015). Seega võivad kohased toitumuslikud muutused haigusi ära hoida või sümptomeid vähendada (Mead, 2007).

Praeguste molekulaarbioloogiliste lähenemiste alusel määravad teadlased ja klinitsistid indiviidide DNA-d ja siis, baseerudes nende geneetilisele ülesehitusele annavad personaliseeritud toitumuslikud soovitused, et ära hoida või kaugemale lükata dieedist sõltuvaid haiguslikke protsesse, millele inimesel võib olla eelsoodumus (Pavlidis C, 2015).

Tänapäeval kasutatakse näiteks personaliseeritud toitumist tsöliaakiahaigetel. See peensoolt haarav autoimmuunhaigus resulteerub võimetuses taluda gluteenisisaldavaid teravilju, mis toovad kaasa tõsised põletikulised sümptoomid. Mitmed geneetilised muutused *HLA-DQ* geenides, mis kodeerivad raku pinnaretseptori valke antigeeni esitavates rakkudes, viivad selle haiguse arenemiseni.

Nende muutuste määramine näitab kõrget riski haiguse arenemise võimaluseks ja seda, et haigust tuleb kontrollida range eluaegse dieediga (Fenech et al., 2011).

Toidus leiduvaid bioaktiivseid komponente peaks testima nende potentsiaalsete tervist soodustavate omaduste tõttu, kasutades erinevaid molekulaarseid tehnikaid rakultuuride, loom- ja inimkatsete abiga. Usaldusväärste tulemuste saamiseks peab neid andmeid hindama koos elustiili, kliiniliste, füsioloogiliste, demograafiliste ja keskkondlike faktoritega. Seega, kasutama peab süstemaatilist lähenemist (Fenech et al., 2011).

Ulatuslikud uuringud näitavad, et kasutajad/kliendid on huvitatud nende genotüübil baseeruvates personaalsetest toitumisnõuannetest. Praegusel hetkel on palju väljakutseid tundlike geenide ja toidu tarbimise vaheliste võimalike seoste identifitseerimisel. Momendil on kättesaadavad mitmed nutrigenoomilised testid era geneetiliste laborite poolt, kuid piisava teadusliku tõenduse puudumise tõttu neid praegu veel ei soovitata.

### **III. NUTRIGENOOMIKA JA RASVUMINE**

Rasvumine kui multifaktoriaalne haigus ei sõltu ainult keskkondlikest ja sotsiaalsetest faktoritest, vaid sõltub ka indiviidi geneetilisest ülesehitusest. Geneetilised erinevused indiviidide vahel mängivad olulist rolli haiguse arengus. On leitud, et rasvumine on päritud toidu tarbimise tsentraalse regulatsiooni häire. Rasvumise risk on 2-8 korda kõrgem neil, kellel on seda perekonnas kui isikul, kelle peres ei ole olnud rasvumist. Enamus polügeenseid rasvumise vorme on tõenäoliselt variatsioonide tulemus suures hulgas geenides, mis on haaratud neuronaalsesse küpsemisse ja leptiini/melanokortiini teesse. Hiljutised uuringud, mis viidi läbi 339,224 inimese peal, identifitseerisid 97 geeni varianti, millel on erilisel võimas mõju kehamassi indeksile: paljud nendest näivad töötavat isu reguleerimise muutmisel, mitte baasilise metabolismi mõjutamisel (Locke et al., 2015).

Näiteks, geneetilised variatsioonid *MC4R* ja *FTO* geenides on olnud seotud suurenenud näljatundega lastel ja täiskasvanutel, suurenenud näksimisega ja tõusnud rasva ja valgu tarbimisega (Choquet & Meyre, 2011).

*MCR4* geen kodeerib melanokortiin 4 retseptori, mis on haaratud energia homöostaasi, toidu tarbimisse ja kehakaalu regulatsiooni. Melanokortiinid vahendavad leptiini toimet (nälga inhibeeriva hormooni) kesknärvisüsteemis (CNS) ja

reguleerivad energia tasakaalu läbi melanokortiini retseptorite. Geneetilised mutatsioonid *MCR4* geenis põhjustavad tõsise varakult algava haigusliku rasvumise inimesel (Samama et al., 2003).

*FTO* on rasva massi ja rasvumisega seotud geen, mida laialt ekspresseeritakse aju piirkonnas, mis on seotud toidu tarbimise reguleerimisega. Üldiselt, *FTO* on DNA/RNA demetülaas, kuid siiski ei ole veel selge see mehhanism, kuidas tema funktsioon kehakaalu mõjutab. On demonstreeritud, et selle geeni teatud variandid korreleeruvad inimeste rasvumisega tänu suurenenud kaloraaži tarbimisele, tõusnud valgu või rasva tarbimisele, tõusnud isule ja vähenenud küllastustundele ning söömise üle kontrolli puudumisele (Tung et al., 2014; Speakman, 2015).

Kõige hilisemad uurimused nutrigenoomikas, kasutades molekulaarbioloogia ja bioinformaatika tööriistu, aitavad arendada uusi funktsionaalseid toiduaineid rasvunud isikutele. Paljude looduslike taimedel baseeruvate toidulisandite ja mikrotoitainete positiivset toimet kaaluga toimetulekule on hiljuti kirjeldatud. Nende hulgas on hüdroksüsidrunhape (HCA) ja niatsiinseotud kroom (III)kompleks (NBC).

Hüdroksüsidrunhape (HCA) on ekstrakt, mis on isoleeritud Kagu - Aasias kasvava tsitruselise *Garcinia cambogia* kuivatatud vilja koorest. *Garcinia't* on kasutatud aasia maades sajandeid kulinaarsetel eesmärkidel kui säilitus- ja maitseainet tamarindi või sidruni asemel. Harvem on *Garcinia't* kasutatud kõhuusside jt parasiitide, düsenteeria, reuma ja isegi kõha raviks. Hiljuti on mitmed uuringud toetanud HCA rasvumisevastast toimet suures annuses *Carcinia* tarbimisel läbi isu allasurumise, serotoniinitaseme ja glükoosi imendumise reguleerimise. Ta aitab ka kiirendada rasva oksüdatsiooni ja vähendada rasvhapete biosünteesi. Peale selle on tõendatud HCA kasulikkus rasvumisega seotud tüsistuste elimineerimisel, selliste nagu põletik, oksüdatiivne stress ja insuliinresistentsus. Uuringud inimese küpse rasvkoe rakkude - adipotsüütide kultuuriga avastasid HCA märkimisväärse rolli paljude rasva- ja rasvumisega seotud geenide allareguleerimises. Siiski on raporteeritud vastuolulisi tulemusi tema efektiivsuse ja turvalisuse kohta rasvumisvastase toidulisandina. Tema kasutamise võimalusi on siiski veel edasi vaja uurida (Roy et al., 2007; Lau et al., 2008; Chuah et al., 2013).

Niatsiin-seotud kroom (III) kompleks (NBC) on mikrotoitaine, mis on vähendanud uuringutes rasva massi ja rasvumisega seotud metaboolse sündroomi riskifaktoreid, parandades insuliini tundlikkust. Kroom (III) iseenesest on bioloogiliselt aktiivse glükoosi tolerantsusfaktori (GTF) vormi keskne komponent, mis toimib kui insuliini

toime füsioloogiline edendaja. Seega, NBC- lisanditel on kasulik mõju kaalu langetamisele läbi glükolüüsi, lipiidide metabolismi, lihaste metabolismi ja lihaste arengusse kaasatud geenide spetsiifilise stimulatsiooni. Lihaspetsiifiliste geenide ekspressioon rasvkoos on aja jooksul näidanud vähendavat rasva sisaldust rasvkoos. (Lau et al., 2008).

Tabel 1. Teised tavalised kaalu langust toetavad toidulisandid. (Jeukendrup & Randell, 2011).

<b>Lisand</b>	<b>Mechanism of action</b>
Kibe apelsin ( <i>Citrus aurantium</i> )	Selle aktiivne koostisosa sünefriin surub alla isu ja suurendab lipolüüsi.
Kofeiin	Suurendab rasva oksüdatsiooni, ainevahetuse kiirust, ja on haaratud vaba rasvamassi säästmisese/mittesuurenemisse.
Kaltsium	Suurendab lipolüüsi, vähendab rasva imendumist.
Chitosan -kitosaan	Looduslik krevettide kõvast kestast isoleeritud ühend. Blokeerib toidurasva imendumist.
Kroom	Edendab insuliini toimet, vähendab keharasva sisaldust ja suurendab lahjat (lihas)massi.
Konjugeeritud linoleenhape (CLA)	Leidub veise- ja lambalihas, piimatoodetes, päevalilleõlis. Soodustab apoptoosi (rakusurma) rasvkoos.
Forskoliin ( <i>Coleus forskohlii</i> )	Stimuleerib lipolüüsi rasvkoos, vähendab isu.
(Fucoxanthin) Fukoksantiin	Leidub söödavas pruunis meretaimes ( <i>Undaria pinnatifida</i> ). Surub alla adipotsüütide/rasvarakkude diferentseerumist ja lipiidide kogunemist/akumulatsiooni.
Roheline tee	Selle aktiivne komponent katehhiin parandab kaalu säilitamist läbi termogeneesi ja rasva oksüdatsiooni.
Guar gum (guaarkumm)	See on kiudaine guaritaime seemnetest, mis põhjustab täiskõhutunnet.
L-karnitiin	Leidub suhteliselt suurtes hulkades lihas, parandab rasvade ainevahetust, vähendab rasvamassi ja

	suurendab lihasmassi.
Püruvaat	Suurendab lipolüüsi ja energia kulutamist.
Tauriin	Suurendab lipolüüsi ja rasvade oksüdatsiooni.
Valged neerukujulised oad ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	Sekkub peamiste kaloriaalsete, süsivesikute lagundamisse ja imendumisse.

#### IV. TOITAINED GENOOMI STABIILSUSE JAOKS

Mõlemad, nii toitainete puudus kui liig võivad põhjustada geneetilisi mutatsioone, mis viivad tõsistele tagajärgedele nagu viljatus, arengudefektid, vähk või neurodegeneratiivsed häired (k.a. kiirenenud vananemine). Seetõttu on haiguste ärahoidmisel suure tähtsusega optimaalne mikrotoitainete kontsentratsioon, mis peab jääma defitsiidi ja toksilisuse vahele (Mead, 2007). Sajad geenid on haaratud genoomi stabiilsuse säilitamise ja nende geneetilised variatsioonid omavad negatiivset toimet paljude rakuensüümide toimimisele. Seega on väga oluline identifitseerida mikrotoitainete kombinatsioon ja doosid, mis kindlustavad genoomi stabiilsuse ja DNA parandamise iga indiviidi jaoks.

DNA kahjustus rakus on ka metabolismi tagajärg. Selle käigus hapniku vabad radikaalid ründavad raku komponente, tekitades reaktiivseid vaheaineid, mis seonduvad DNA alustega ja põhjustavad nende kahjustuse, resulteerudes kartsinogeneesis ja tuumori/kasvaja arenemises.

On olemas lai valik võtmetoitaineid, eriti vitamiine ja mineraalaineid, mis võivad mõjutada genoomi stabiilsust, kui neid tarbitakse optimaalsetes kontsentratsioonides. Näiteks, reaktiivsete hapniku aatomite tase rakus on palju väiksem kui seal on olemas optimaalne antioksüdantsete mikrotoitainete tase nagu nt vitamiinid A, C ja E. Osad uuringud on leidnud, et D-vitamiini puudus resulteerub ebastabiilse kromosomaalse struktuuri tekkimisega ja DNA kaksikahela katkemisega. Teised uuringud on näidanud, et suurenenud foolhappe, B12 vitamiini, niatsiini (B3), E-vitamiini, retinooli (A-vitamiini), tsingi ja kaltsiumi tarbimine on seotud üleüldise DNA kahjustuse vähenemisega, aga suurem riboflaviini (B2), pantoteenhappe (B5) ja biotiini tarbimine viib DNA ebastabiilsusele (Fenech et al., 2005; Subhasree R., 2015).



Tabel 2. Peamised mikrotoitained, mida on vaja genoomi stabiilsuse säilitamiseks. (Fenech, 2010).

<b>Mikrotoitained</b>	<b>Genoomi stabiilsuse roll</b>
Vitamiin C, Vitamiin E, polüfenoolid (nt kofeiinhape)	Hoiab ära nii DNA kui lipiidide oksüdatsiooni.
Folaat ja B2, B6 ja B12 vitamiinid	DNA metüülimise säilitamine; dTMP süntees dUMP-st ja folaadi efektiivne ümbertöötlemine.
Niatsiin	Vajatakse substraadina polü (ADP-ribose) polümeraasi (PARP) jaoks, mis on haaratud DNA katkete tekke ja uuesti ühendamise ja telomeeride pikkuse säilitamiseks.
Tsink	Vajatakse kofaktorina Cu/Zn superoksiid dismutaasi, endonukleas IV, p53 funktsiooni, Fapy glükosülaasi jaoks ning Zn <i>finger</i> valkudes, sellistes nagu PARP.
Raud	Vajatakse ribonukleotiid reduktaasi komponendina ja mitokondriaalsetes tsütokroomides.
Magneesium	Vajatakse kofaktorina mitmetes DNA polümeraasides ja DNA reparatsioonis/parandamises. On oluline mikrotoobuli polümerisatsioonis ja kromosoomi segregatsioonis.
Mangaan	Vajatakse komponendina mitokondriaalse Mn superoksiid dismutaasi jaoks.
Kaltsium	Vajatakse kofaktorina mitootilise protsessi regulatsioonis ja kromosoomi segregatsioonis.
Seleen	Selenoproteiinid on haaratud metioniini ja antioksidantide metabolismi (nt selenometioniin, glutatioon peroksüdaas I).

Tulevikus võimaldavad genoomi analüüsid hinnata individuaalsel alusel seda, kuidas iga isik vastab teatud mikrotoitainele ja kui palju ta vajab seda sõltuvalt enda individuaalsest genotüübist võtmegeenide jaoks, mis kontrollivad rakulist metabolismi.

Kasutatud kirjandus:

1. Choquet, H., Meyre, D. (2011) Genetics of Obesity: What have we Learned?. *Curr Genomics* **12**, 169-79
2. Chuah, L. O., Ho, W. Y., Beh, B. K., Yeap, S. K. (2013) Updates on Antiobesity Effect of Garcinia Origin (-)-HCA. *Evid Based Complement Alternat Med* **2013**, 751658
3. Fenech, M., Baghurst, P., Luderer, W., Turner, J., Record, S., Ceppi, M., et al. (2005) Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E, retinol, beta-carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and riboflavin are significantly associated with increased genome instability--results from a dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. *Carcinogenesis* **26**, 991-9
4. Fenech, M., El-Sohemy, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T.-A. C., Tai, E. S., et al. (2011) Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* **4**, 69-89
5. Fenech, M. F. (2010) Nutriomes and nutrient arrays - the key to personalised nutrition for DNA damage prevention and cancer growth control. *Genome Integr* **1**, 11
6. Jeukendrup, A. E., Randell, R. (2011) Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obes Rev* **12**, 841-51
7. Lau, F. C., Bagchi, M., Sen, C., Roy, S., Bagchi, D. (2008) Nutrigenomic analysis of diet-gene interactions on functional supplements for weight management. *Curr Genomics* **9**, 239-51
8. Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., et al. (2015) Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* **518**, 197-206
9. Mead, M. N. (2007) Nutrigenomics: the genome--food interface. *Environ Health Perspect* **115**, A582-9
10. Müller, M., Kersten, S. (2003) Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* **4**, 315-22
11. Pavlidis, C., Patrinos, G. P., Katsila, T. (2015) Nutrigenomics: A controversy. *Applied & Translational Genomics* **4**, 50-53
12. Peregrin, T. (2001) The new frontier of nutrition science: nutrigenomics. *J Am Diet Assoc* **101**, 1306
13. Preuss, C., Das, M. K., Pathak, Y. V. (2014) Genomics and natural products: role of bioinformatics and recent patents. *Recent Pat Biotechnol* **8**, 144-51
14. Roy, S., Shah, H., Rink, C., Khanna, S., Bagchi, D., Bagchi, M., et al. (2007) Transcriptome of primary adipocytes from obese women in response to a novel hydroxycitric acid-based dietary supplement. *DNA Cell Biol* **26**, 627-39
15. Samama, P., Rumennik, L., Grippo, J. F. (2003) The melanocortin receptor MCR4 controls fat consumption. *Regul Pept* **113**, 85-8
16. Speakman, J. R. (2015) The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep* **4**, 73-91
17. Subhasree Ray (2015) Micronutrient, Genome Stability and Degenerative Diseases: Nutrigenomics Concept of Disease Prevention. *Curr Res in Nutrition and Food Sci*
18. Tung, Y. C. L., Yeo, G. S. H., O'Rahilly, S., Coll, A. P. (2014) Obesity and FTO: Changing Focus at a Complex Locus. *Cell Metab* **20**, 710-718