

Táplálkozás és genetika – Az egészség feltérképezése^{*)}

Egy új tudományterület alakult ki, a nutrigenomika, amely az emberi genom jellemzéséből és annak a kulcsszerepnek az azonosításából fejlődött ki, amelyet a tápanyagok játszanak a gének kifejeződésében (expressziójában). A rövid monográfia bevezet a nutrigenomikába és bemutatja lehetőségeit. Eddig a tápanyaghiány és az egészségkárosodás kapcsolatával foglalkozott a táplálkozási kutatás, most előzmények nélküli lehetőség nyílik ismereteink elmélyítésére: hogyan módosítják a tápanyagok a gének érvényre jutását, a fehérjék bioszintézisét és az anyagcserét. A nutrigenomikán alapuló kutatás alapot szolgáltat az egészség fenntartásának és védelmének étrendi megközelítéséhez, felhasználva az egyedi genetikai háttér és a tápanyagok összefüggését.

1. A táplálkozástudomány fejlődése

A táplálkozástudomány a 20. században vált „nagykorúvá”. A felfedezések sora a vitaminokkal kezdődött, 1912-ben alkották meg a „vitamin” szót. 1929-ben tisztázták, hogy a linolsav nélkülözhetetlen. Később a linolén-, illetve arachidonsavról derült ki ugyanez. A század folyamán megismerték a rostok, az antioxidánsok és további mikrotápanyagok szerepét. Kialakult a tápanyagbeviteli referencia-értékek fogalma (a populáció átlagos szükséglete plusz kétszeres standard eltérés alapján), meghatározták az ajánlott napi mennyiségeket a különböző korcsoportoknál.

Hasonlóan lényeges változás zajlott le az emberek tápláltsági állapotában. A 20. század első felében az alutápláltság volt a probléma, a század közepétől a nyugati államokban a túltápláltság, az elhízás és a cukorbetegség váltotta ki a legnagyobb figyelmet. Felismerték a táplálkozás és az idült betegségek (pl. szívbetegség, rák, gutaütés) közötti összefüggést. Mivel ezek váltak a vezető halálokokká, égető szükség volt a táplálékfogyasztás mérséklésére. A század utolsó évtizedében kerültek előtérbe a funkcionális élelmiszerek, mint az egészség védelmének eszközei. A tápanyagokat, illetve az étrendek összeállítását ma már, eredeti funkciójukon túlmenően, a megelőzés eszközeinek is tekintik.

^{*)} Janice I. Harland: Nutrition and genetics. Mapping individual health, ILSI Europe Concise Monograph Series, 2005 - részletes ismertetése

A 21. században az emberi genom megismerésével a gének azonosítása fog egy teljesen új területet megnyitni. Azonosítani lehet majd az egyéni genetikai kód és az étrendfüggő betegségek kapcsolatát, és így alkalmas mód nyílik a közbeavatkozásra.

2. A gén struktúrája és működése

A genetikai anyagunkat, amely a 23 pár kromoszóma gerincét képező dezoxiribonukleinsav (DNS) nukleotida (Purin vagy pirimidin bázis + dezoxiribóz cukor + foszfátcsoport együtt képezi a nukleinsav makromolekulát) sorozat gyűjteménye, szüleinktől örököljük. Egy sorozat egy gént jelent. A kromoszómák lineáris, kettős fonalak a sejtek magjában. A különböző élőlényeknek különböző számú kromoszómájuk van, az embernek összesen 46, azaz 22 pár kettős kópia, a 23. pár nőknél két X kromoszómát, férfiaknál egy X és egy Y kromoszómát tartalmaz. Egy kromoszómában 47 és 246 millió közötti DNS sorozat van. A DNS a sejtmagban kromatin formájában van jelen, ez DNS és fehérje komplex. A sejtosztódás előtt minden kromoszóma megkettőződik, és a két azonos nővér-chromatidból (sister chromatid) egy-egy jut a keletkező két utódsejtbe. A DNS felelős a sejt minden genetikai információjáért, oly módon, hogy a bázisok [purinbázisok: adenin (A), guanin (G); pirimidinbázisok: citozin (C), timin (T)] sorrendjének és számának variációja képezi a genetikai kódot. Előfordul, hogy több gén azonos kódot hordoz, ez azt jelenti, hogy ezek a gének együttesen látnak el bizonyos feladatot. A kettős DNS láncban az egymással szemben álló bázisokat hidrogénhidak kötik össze. A C mindig a G-vel, az A a T-vel kapcsolódik. A kettős spirál egy virtuális közös tengely körül csavarodik.

A gének az öröklés legkisebb, oszthatatlan egységei. Egy élőlény teljes génállománya kezelési utasítást jelent valamennyi öröklött tulajdonságnál, és irányítja a specifikus fehérjék termelését. Egy gén egy meghatározott funkciót lát el, működését a gén kódot nem tartalmazó része szabályozza (ez a gén promoter régiója). Az utóbbira hatnak az étrendi tényezők, és meghatározzák, mennyi ribonukleinsavat (RNS) szabadít fel a gén. Az RNS felépítésében hasonló a DNS-hez, de a molekulába foglalt cukor ebben az esetben ribóz, timin helyett uracil (U) van benne, és a fonala nem páros, bár képes megkettőződni egy DNS vagy másik RNS fonál segítségével. RNS közreműködik a sejtben a fehérjeszintézisnél, sokféle szabályozási, katalitikus és más folyamatokban. A genetikai kódban foglalt információ végrehajtásához a kód átíródik (transzkripció) egy „küldönc” RNS-re (messenger RNS, mRNS), amely átfordítja (transzláció) ezt egy vagy több polipeptidre, amelynek minden egyes aminosavát a mRNS három

nukleotidája (ez a kodon, avagy triplet) kódolja. A folyamatot az mRNS indító (initiator) kodonja kezdeményezi, a fordító mechanizmus (riboszomális RNS, rRNS) olvassa az információt, végighaladva a mRNS molekula tripletjein. Maga a kodon nem érintkezik a megfelelő aminosavval, minthogy a növekvő polipeptidlánchoz kerülő aminosav egy adapter molekulához, a transzfer RNS-hez (tRNS) kapcsolódik, amely specifikus az adott aminosavra, és olyan triplettel (anti-kodon) rendelkezik, amely az aminosav kodonjának kiegészítője. Az A, C, G, U bázisok lehetséges tripletjeinek száma 64, ebből 61 kódolja a 20 aminosavat, tehát egy aminosavat kettő vagy három triplet is kódolhat. A maradék három kodon a „megállj” vagy „befejezés” jelzést adja a polipeptid lánc végénél.

A gének a sejtmaghoz érkező metabolikus jeleknek (hormonok, külső tényezők, mint a tápanyagok) megfelelően be- vagy kikapcsolódnak. A fejlődés korai szakaszában a tápanyagok primitív jelzéseként funkcionáltak, amelyek kinyitották, vagy becsukták a szintézis vagy a tárolás útjait az éhezés vagy a bőséges evészet időszakában. Az egyszerű organizmusok sokkal komplexebb formává fejlődtek, de megőrizték a tápanyagokra adott válaszadási képességüket.

A genom egy élőlény teljes DNS sorozata, mindazon információk összessége, amelyek csatasorba állíthatók a túlélésért, növekedésért, és átadhatók az utódoknak.

Az Emberi Genom Projekt (Human Genom Project) a valaha volt legnagyobb együttműködés a biológiában. Eredményeként ma már az emberi DNS hárommilliárd kémiai kódoló egysége ismert. A következő kihívás minden egyes kódsorozat specifikus aktivitásának, következményének azonosítása. Számos gént még nem azonosítottak véglegesen. Egyes becslések szerint az embernek mintegy 30-40000 génje van, de újabban 24500-at génről értekeznek, sőt ezt is túlzásnak tartják. Ez a tény meglepő, hiszen egy egyszerű féregnek 17000 génje van.

Van hasonlóság az ember és az állatok génjei között. Pl. az ember 22-es génje DNS sorozatának 80%-a megtalálható egérnél is. Az emberi genomban 90-95%-ban olyan DNS szakaszok vannak, amelyek látszólag nem kódolnak semmit, ezek szerepét még tisztázni kell.

A genom nem változatlan, bekövetkezhet mutáció, a szülők egyes génjei új kombinációban jelenhetnek meg. A növény-nemesítők és állattenyésztők ezt a jelenséget használják ki a jobb eredmények érdekében, bár vannak kedvezőtlen mutációk is. Az új technológiák lehetővé teszik a genom irányított megváltoztatását, a génmódosítást. A genetikai anyag bevihető

más fajtákból, de módosítható a saját génállomány is, kitörölhetők egyes gének. Főként a terményeknél sikeres ez az eljárás. Van génmódosított és természetesen lévő kukorica, szója és paradicsom. A kikapcsoló („switch off”), azaz a meglévő gén inaktív vagy nem teljes másolatának beépítésével pl. kiiktatható az allergén fehérjék termelése a növényben. Megszüntethető a gén kifejeződése is („knockout”), vagy a kívánt tulajdonságot hordozó gén szűrhető be (gén-transzfer). A módosítás után az új változat fog másolódni. Ezek az eljárások annak kiderítésére is alkalmasak, hogy milyen feladatokat végez az adott gén.

A DNS-ben hordozott információ a kódolt fehérje létrehozásával kezd működni. A fehérje-szintézis aránya, a fehérje elhelyezkedése a sejten belül vagy kívül, a foszforiláció és/vagy glükolizáció foka és helyzete, a leépítés aránya és számos más folyamat határozza meg a különböző fehérjék aktivitását. A fehérjék nem magukban léteznek, hanem beépülnek a sejtfehérjék hálózatába, részt vesznek a kölcsönhatásokban és kapcsolódnak a finomra hangolt zenekarhoz. Az ingerek és a visszacsatolások folyamatosan változtatják a fehérjék hálózatát a sejten belül. A fehérjék aminosavjainak elhelyezkedése határozza meg elsődlegesen a fehérjék térbeli formáját; ez és a felületi aminosavak megjelenése teszi képessé a fehérjéket a specifikus zár-kulcs szerepre a fehérje-partnerekkel, az anyagcseretermékekkel szemben, illetve a szubsztrátum specificitásra és az enzimaktivitásra. A fehérjék térbeli struktúrája az átfordítás után a foszfát, cukor, lipid kapcsolódásával vagy hasítással módosulhat. Beteg sejtben a fehérjehálózat szétesik vagy hiperaktív komponensek jutnak túlsúlyra (pl. a daganatsejtekben a jelző-fehérjék, amelyek ingerlik a sejt növekedését, gátolják elpusztulását).

3. Új technológiák

A gének kifejeződése során – amint ez az előzőekből kiderül – számos részletet kell alaposan tanulmányozni. A génkészlettel a genomika foglalkozik, a gének átírásával a DNS mintaként szolgáló („templát”) fonaláról (azaz a gének aktivitásával, kifejeződésével, mint a változó helyzetekre adott válasszal) a transzkriptomika, a kodonnak a küldönc, a riboszomális és transzfer RNS útján történő átírásával, a fehérje termelésével, a fehérjék összességével a proteomika, végül a sejtekben, szövetekben a sajátos környezeti változásokra adott válaszként lezajló anyagcsere folyamatokkal, szabályozással, anyagcseretermékekkel (metabolitok) a metabolomika.

A sejtekben, vagy szövetekben fellelhető sok ezernyi RNS fajta mérése során a leggyakrabban használt eszközök a DNS chipek, mikrosorok (DNA

Microarray). A sokféle DNS-t vagy oligonukleotidát egy speciálisan bevont szilíciumlemezre nyomják és kovalensen megkötik; ez a tulajdonképpeni microarray. A sejtekből, szövetekből kivont RNS mintát fordított módon zöld, illetve vörös fluoreszcens festékekkel jelzett DNS-re írják át (cDNS). A két cDNS-t kombinálva összehozzák a microarrayvel, egy fedőlemez alatt. Utána lemossák, majd leolvasóval (lézer scanner) vizsgálják a fluoreszcenciát. Az a cDNS, amelyik csak az egyikben mutatkozik, zöld vagy piros színű, ha mindkettőben jelen van, a szín változó árnyalatú narancs vagy sárga. A módszerrel meghatározhatók, hogy egy adott időben, meghatározott körülmények között mely gének aktívak. A gyakorlatban ilyen módon pl. azonosíthatók egy fertőzést kiváltó kórokozó aktív génjei, ezáltal a legcéltobb kezelést az antibiotikumot lehet alkalmazni.

Sok metabolit átalakulása (turnover) rendkívül gyors, ezért az átírást és átfordítást szabályozása, az enzimek aktivitása pillanatról pillanatra változik. Ennek következtében a metabolitokat elkülönítve kell meghatározni a sejt különböző részeiben és a sejten kívüli mátrixban. A kapott eredmény a mintavétel időpontjára érvényes.

A fehérjék kétdimenziós elektroforézissel különíthetők el a sejtek, szövetek fehérjekeverékéből és speciális tömegspektrométerrel azonosíthatók. Jelenleg fejlesztés alatt áll egy új eljárás, amely a kétdimenziós oszlopkromatográfiát és egydimenziós fehérje elkülönítési technológiát foglal magába.

A sejt metabolom (az intermedier anyagcsere kismolekulájú termékeinek összessége) mérhető a nem invazív NMR (nukleáris mágneses rezonancia) vagy IR (infravörös abszorpciós spektroszkópia) módszerével vagy hagyományos eljárásokkal, mint HPLC (nagyteljesítményű folyadék-kromatográfia) vagy GC (gázkromatográfia). A jelenlegi módszerek még nem érik el a kívánatos érzékenységet, nem különítik el mindig az egyes metabolitokat. A metabolomika adatai számítógépes programban összekapcsolhatók sejtélettani paraméterekkel (pH, oxido-redukciós potenciál, növekedési jellemzők). Vannak már kezdeményezések az emberi anyagcsere profilírozására is, testfolyadékok felhasználásával az anyagcserezavarok vagy idegen anyag expozíció felismerésére.

A sejtek különböző körülményeinek összehasonlításából kapott adatok elemzése és értelmezése a bioinformatika felhasználásával valósul meg. A bioinformatika annak a hatalmas biológiai adattömeg kezelésének a tudománya, amely nélkülözhetetlen a modern biológiában és orvostudományban; számítógépes eszközök alkalmazását és biológiai adatok megszerzésének, értelmezésének analízisét jelenti, magában foglal

software programokat és internetet. Utóbbi vonatkozásban két jelentős, díjmentesen hozzáférhető honlap van. Az egyiket a National Center for Biotechnology (www.ncbi.nlm.nih.gov) által kezelt BLAST (basic local alignment search tool), amelyben hasonló nukleotid struktúrával rendelkező gének kereshetők, lehetőséget ad ismeretlen DNS vagy aminosav-sorozat (szekvencia) összehasonlítására. A European Bioinformatics Institute gén és fehérje genom tanulmányokat gyűjt össze, együttműködő partnere a Sanger Centre teszi lehetővé az Ensembl adatbázis hozzáférését (www.ensembl.org).

A nutrigenomika a táplálkozásnak a genom szintjén kifejtett hatását tanulmányozza, és alkalmazza a genomika technológiáját a táplálkozás-tudományban, továbbá az élelmiszer technológiában. Valószínűleg ez a kutatási terület fogja azonosítani olyan alapvető kérdések megértésének a kulcsát, mint a táplálékfelvétel, a tápanyagokra adott válasz egyének közötti különbözősége, és felvilágosítást fog adni annak érdekében, hogy fel lehessen térképezni az egyén egészségi állapotát.

4. Az emberi népesség változatai

Gregor Mendel óta alapozódott meg az öröklődési kép megértése. A népességben belüli egyének közötti változatok azzal a gén-csomaggal vannak kapcsolatban, amelyek a szülőktől származnak. Például annak a valószínűsége, hogy valakinek kék szeme, vagy szőke haja legyen, a szülők génjeihez kapcsolódik, ugyanúgy, mint a bőrszín, az alkat, a hajtípus nyilvánvaló fizikai jellemzői is az örökléssel függenek össze. Bizonyos esetekben a jellemző csak akkor mutatkozhat az egyénben, ha a specifikus gén, vagy gének azonos allélok formájában vannak jelen, tehát kialakul az a helyzet, amely homozigóta elnevezéssel ismert. Az allél egy adott gén kettő, vagy több alternatív formája. Az allélok ugyanarra a jellemzőre vonatkoznak, de a sajátos allélban kódolt termék vagy funkció különbözik a gén más alléljainak kódolásától. Ha az allél-pár tagjai elfoglalják a megfelelő helyeket (loci) a homológ kromoszóma páron és az allélok azonosak, akkor beszélünk homozigótáról. Ha az allélok genetikailag különbözőek, akkor az élőlény heterozigóta erre a sajátos génre vonatkoztatva. A genetikai sokalakúság, a polimorfizmus az alapja az egyének közötti változatoknak. A DNS polimorfizmus a különbséget jelenti az általános elfogadott gén-szekvenciához képest, és legalább 1%-ban előfordul a népességben. A genetikai változatosság legáltalánosabb formái az egyedi nukleotida polimorfizmusok (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs, „snips”). Ebben az esetben a DNS szekvencia egyetlen nukleotidját helyettesíti egy másik (pl. ACGT helyett lehet AGGT). SNPs előfordulási

gyakorisága az emberi genomban durván 1 az 1000-2000 nukleotidára. Eddig 22000 szekvenciát azonosítottak, és meghatározták viszonyukat a génhez. A genetikai variáció járványügyi példái azok az egyének, akik zárt közösségükben addig ismeretlen fertőző betegséget (pl. kanyaró), amelyet felfedezők, utazók hurcoltak be, túléltek.

Létezik a genetikai fogékonyság különbözősége egyének vagy populációk között, fontos népbetegségeknél, mint a koszorúér betegség, cukorbetegség, rosszindulatú daganatok. A felnőttkori, 2-es típusú cukorbetegség jelentősen gyakoribb az észak-amerikai pima indiánoknál: egy új generáció 50%-a, vagy ennél több lesz cukorbeteg, főleg akkor, ha elhízott, és pedig mindig fiatalabb korban, mint a szülei.

Az elhízást genetikai tényezők befolyásolják, a vonatkozó géntérkép 300-nál több gént, markert és kromoszóma régiót foglal magába. Jól bizonyított genetikai kapcsolat van a vérszegénységnél (hemofília), a vérszegénység egy bizonyos formájánál (sarlósejtes anémia), a familiáris magas vérkoleszterinszintnél, ahol egy vagy több SNP-t azonosítottak. Egy másik példa: a csecsemők energiafelhasználása és a gyulladásos válasz elnyomása halolaj kiegészítés következtében SNP függő, amely a gyulladást okozó citokin TNF- α (Citokin: fehérje molekula, amely – antigén hatására aktiválódva – a sejtek között információ átadást és az immunreakciót szolgálja. Többféle citokin van: leukin, limfokin, interferon, az itt említett tumor nekrosis faktor-alpha, TNF- α és van TNF- β is. Ez utóbbiak, számos más feladatuk mellett, részt vesznek a daganatsejtek elpusztításában.) genotípusát érinti. Az újonnan kifejlesztett, átfogó genetikai polimorfizmus adatbázisok nagy teljesítményű genetikai szűrést tesznek lehetővé, és alapos kritikával segítenek a jövő táplálkozási, klinikai kutatási területeinek kijelölésében.

Kutatások indultak a génekhez kapcsolódó komplex betegségeknél. Először a betegséggel szembeni fogékonyság génjének helyét keresték meg a kromoszómán. Rendellenességben szenvedő testvérpárok DNS polimorfizmusát (DNS szekvencia közös variációit) tipizálták, hogy azonosítsák a betegséggel öröklött polimorfizmust. Jelentős számú allél osztozott a testvérek polimorfizmusában, amelyek valószínűleg kapcsolódtak a fogékonyságot előidéző génhez. A polimorfizmus megtalálásához 200-300 testvérpár genomjában elhelyezkedő 300-400 polimorfizmust kell megvizsgálni. Ezt nevezik genom pásztázásnak (genome scan). Az eredményekben számos bizonytalanság van: az egyik kutatócsoport talált kapcsolatot bizonyos esetekben, a másik nem. Tulajdonítható ez a statisztikai gyengeségnek, a hamis pozitivitásnak az eredeti adatkészletben, a gén-környezet kölcsönhatásnak, amely az egyik lakosságcsoportnál megváltoztatja a fogékonyságot, a másikon nem. Végül lehetnek eltérő,

fogékonyságot szabályozó gének a különböző populációkban. Ezért kell óvatosnak lenni az értékelésnél az eredmények megerősítéséig, de a kritikus gént 20-30 millió bázispár között kell megtalálni, mint a tűt a szénakazalban.

5. A táplálkozás, gének és egészség összefüggése

A gének kifejeződésének étrendből származó szabályozói lehetnek tápanyagok (pl. zsírsavak, vas, szelén) és nem tápanyagok (non-nutritív anyagok, pl. növényekből származó vegyületek, fitokemikáliák), a táplálék komponenseinek anyagcseretermékei (pl. eikozanoidok, retinolsav), az ételkészítési folyamat eredményei (pl. heterociklikus aminok a sült húsban) vagy a bélbaktériumok anyagcseréjének végtermékei (pl. rövid-szénláncú zsírsavak).

A gén-expresszió tápanyag eredetű szabályozásának legegyszerűbb magyarázata: a gén másolatának olvasását és ennek átfordítását funkcionális fehérjékre befolyásolhatják ez egyes táplálék összetevők. A kapcsolat a legtöbb esetben nagyon összetett, lehet kölcsönhatás az étrenden belül (pl. zsírsav és retinoidok) vagy étrend-hormon relációjú (pl. zsírsav és pajzsmirigy-hormon). Függetlenül az étrend-gén kölcsönhatástól, a nutritív és non-nutritív komponensek befolyásolják a sejtfehérjék bőségét és működését, különböző szinten irányítva a gének kifejeződését.

A templátok átírását, a RNS szintézist és lebontást befolyásolja: sok telített zsírsav, oxidált lipid, redox stressz, túlságosan sok energia, heterociklikus aminok, retinoidok, n-6/n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak aránya, növényi szterinek, környezeti ösztrogén hatású anyagok, szelén, vas. A mRNS információjának átfordítására hat: kevés nélkülözhetetlen aminosav, leucin, vas az étrendben. A fehérjék működését módosítja a transláció után: kevés folát, kevés antioxidáns, leucin, vas. A következő összeállítás a fehérjék kifejeződésének étrendi összetevők útján megvalósuló szabályozásának néhány további részletéről nyújt tájékoztatást.

Célhely	Példák a szabályozó tápanyagra
Gén átírás	Zsírsavak, glükóz, koleszterin, retinoidok, D-vitamin
mRNS stabilitás	Zsírsavak, glükóz, szelén, vas
mRNS feldolgozás	Többszörösen telítetlen zsírsavak, glükóz
mRNS átírás	Vas, aminosavak
Átírás utáni módosítás	Vitaminok, ásványi anyagok

A fehérjebőség egyik meghatározó kulcsa az mRNS templát szintézisének aránya, ezt viszont eldönti a transzkripció tényezők

kapcsolódása a specifikus DNS felismerő szekvenciához, amely általában egy sajátos régióban helyezkedik el a génen belül (5'-flanking region, 5'-határoló régió). Egy transzkripció faktor tápanyagos szabályozásának példája a szterint szabályozó elemkötő fehérje (SREBP-2) koleszterin szabályozása és a többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA, polyunsaturated fatty acid) SREBP-1 szabályozása. A SREBP molekulák előanyaga az endoplazma hálózat (reticulum) hártájában helyezkedik el. A molekula aktív formája kétfázisú hasítással szabadul fel, ami erősen függ a koleszterin koncentrációjától és valószínűleg a reticulum zsírsav összetételétől. Ha sok a koleszterin vagy a PUFA a reticulumban, a SREBP felszabadulása lassú, ha kevés, akkor a felszabadulás megnő. A SREBP felszabadulása párhuzamos a koleszterint és lipideket termelő gének transzkripciójának összehasonlítható változásaival.

A táplálék összetevői erőteljesen hatnak a transzkripció faktor DNS felismerő szekvencia iránti affinitására. A lipofil faktorok és metabolitjaik gyakran változtatják a transzkripció faktor DNS-kötő aktivitását. A szteroidokhoz hasonló receptorok [retinoid, D3-vitamin, peroxiszóma sokszorozódást aktiváló (PPAR) receptorok] azért hívták fel magukra a figyelmet, mert szerepet játszanak a sejtek differenciálódásában, a lipidek anyagcseréjében, az energiatermelésben, a gyulladáshoz való válaszban, az érleléshez szükséges érelváltozásokban és a rák kialakulásában közreműködő gének szabályozásában. A PPAR aktiváló tényezői az n-3 és n-6 zsírsavak, a konjugált linolsav, prosztaglandinok, leukotriének és oxidált zsírsavak. A fehérjék foszforilációja és defoszforilációja, amelyeket a specifikus protein kinázok és foszfatázok szabályoznak, szintén módosítja sok transzkripció faktor DNS aktivitását. Továbbá közvetlenül a kinázokra és foszfatázokra hatva, az étrendi tényezők befolyásolhatják a DNS-kötő aktivitást, a sejt redox állapotán keresztül. Antioxidánsok, mint pl. az E-vitamin megóvhatja a sejteket az oxidatív stressztől. Másrészt olyan antioxidáns, mint a glutathion növelheti a transzkripció faktorok DNS-kötő aktivitását, az oxidatív helyzetük védelmével. Néhány tápanyag szabályozza a mRNS mozgását a sejt folyadékban (citoszol). Legalább a glükóz és PUFA módosíthatja a mRNS feldolgozási folyamatát.

A glükóz közreműködik a zsírsav szintetáz stabilizálásában, a szelén a glutathion peroxidázban, míg a vas a transferrin receptor mRNS destabilizálásában. Pl. ha a sejt szintjén kevés a vas, a vasat szabályozó fehérjék vasat kötnek és megnő a transzkript stabilitás. Fordítva: a vas kötése gyorsítja a transferrin receptor mRNS lebontását.

A fehérje szintéziséhez a mRNS mintából riboszómák kötésére, és utána az üzenet olvasására van szükség. Aminosavhiány a táplálékban gátolja e

kötést, ezért lassítja, vagy megszünteti a peptidek meghosszabbítását (elongáció). Sajnálatosan ez a kutatási terület még gyermekcipőben jár, legfeljebb egyes aminosavakat lehetséges tanulmányozni, holott egy sor fehérjére vonatkozó transzkripcióról és translációról van szó, és itt tágabb étrendi befolyásra lehet számítani.

Az átfordítás után sok fehérjénél még változások zajlanak le (proteolitikus hasítás, foszforiláció, defoszforiláció, acetiláció, metiláció, glükoziláció). Az élelmiszer-összetevők befolyásolhatják ezeket. Egy másik típusú módosítás vitamin vagy ásványi anyag kofaktor kötése a fehérjéhez, ezzel aktív enzim jön létre, ilyen pl. a tiamin a piridoxin dehidrogenáznál, vagy a mangán az argináznál.

A genetikai mutáció érintheti a genetikai kód fehérjébe fordítása számos lépcsőjének bármelyikét, megváltoztathatja egy fehérje funkcióját és relatív bőségét. A gén polimorfizmus leginkább nyilvánvaló eredménye, amikor egy változás a nukleotida szekvenciájában következik be; a mRNS minta fehérje produktuma elveszíti funkcióját vagy megváltoztatja szubsztrátum affinitását. Egy másik, szövevényesebb lehetőség: a változás a nem átírt régióban van, hanem ott, ahol a transzkripciót, a mRNS stabilitását, a transláció arányát irányító „kapcsolók” vannak. A táplálkozás, a sejten belüli folyamatok és a genetikai polimorfizmus néhány példája látható az alábbi összeállításban:

Sejtfolyamat	Ismert polimorfizmusú gén	Táplálkozási/egészségi behatás
Folát anyagcsere	Metilén tetrahidrofolát reduktáz, cisztation bétaaszintáz, metioninszintáz, glutamát carboxi-peptidáz III	Velőcső rendellenesség, Down-szindróma, szív- és érbetegség, rák kockázata
Vas szintentartás (homeosztázis)	Öröklött hemokromatózis, kapcsoló gén HFE (hemokromatózis) és transferrin receptor	Hatás a vasszükségletre, vérszegénység, vas túlterhelés
Csontok egészsége	D-vitamin receptor, ösztrogén receptor, I. típusú kollagén	Hatás a csont anyagcseréjére, osteoporózis, kalcium és foszfor áthelyeződés közvetítése
Lipid anyagcsere	Apolipoprotein (AIV, B, C3, E), kissűrűségű lipoprotein receptor, lipoprotein lipáz	Hatás a vérkoleszterinre és szív- és érbetegség kockázati tényezőre
Immundefekció	Humán fehérvérsejt antigén (HLA, fő szövetösszeférhetőségi komplex, MHC), tumor nekrozis faktor alfa és más citokinek	Fogékonyság különböző táplálékallergiával szemben (pl. cöliákia), módosult rákfogékonyság, táplálék útján

Egy, a folátszükségletet módosító SNP-t azonosítottak, amely a kulcsenzim metiléntetrahydrofolát reduktáz génkódját érinti és mindössze egyetlen citozin cseréjét jelenti timidinre. Az enzim hőstabilitása, ezért aktivitása is csökken, megemelkedik a vérplazma homocisztein szintje, amely érelmeszesedési kockázati tényező.

A legáltalánosabb öröklött rendellenesség a familiáris hiperkoleszterinémia, amelyet kissűrűségű lipoprotein receptor gén templátjának a mutációja okoz. Megközelítőleg 500-ból 1 ember heterozigóta, azaz egy allélja mutált. A homozigóták vérkoleszterinjé rendkívül magas már fiatalon és megrövidíti az élettartamot. Egy másik általános polimorfizmus az apolipoprotein E génnél van (Apo-E). Az Apo-E szintézise fokozódik, ha az étrend sok telített zsírsavat tartalmaz. Az Apo-E-nek három variánsa van: a normál forma az Apo-E3. Az Apo-E2-ben egy ciszteint helyettesít arginin a 158. helyen, az Apo-E4-ben a 112-es helyzetű ciszteint váltja fel arginin. Az Egyesült Államok lakosságában 60%-ra becsülik a homozigóta allélt, 56%-ra, 1%-ra és 2%-ra az E3, E2 és E4 allélt. E3/E4 heterozigóta allélt hordoz 23%, E3/E2 allélt 12% és E2/E4 allélt 3%. Az E2 és E4 homozigóták zsírsavcsereje sérült.

Előfordul olyan apo-B gén, amelyben az 516-os helyen a citozint timidin helyettesíti, olyan régióban, amely nem íródik át, de befolyásolja a funkciót. Ebben az esetben a transzkripció 40%-kal nő, a homozigóták kissűrűségű lipoprotein szintje 12%-kal magasabb. A májlipáz génjében az 514. nukleotid SNP-je ugyanennek a két bázisnak a cseréjével, azonos régióban, jelentős különbséget eredményez az étrendi zsírbevitelre adott nagy-sűrűségű lipoprotein válaszban. Az apo-E gén 491 pozíciójú nukleotidjában bekövetkezett SNP az Alzheimerkór fokozott kockázatát jelenti.

Az epigenetika a genom olyan változásaira vonatkozik, amelynél nincs változás az elsődleges DNS szekvenciában, azonban van módosulás magában a DNS-ben, pl. metiláció vagy transláció utáni módosulás a hiszton fehérjék oktetjében, amely körül burkolódik a DNS. A metiláció az öregedési folyamat része, amely számos betegség kialakulásánál szerepel (rák, szív- és érbetegség, idegsejt vagy szövet degeneráció – Alzheimer- és Parkinsonkór). A metilációt befolyásolhatják étrendi tényezők, amellet ez valószínűleg visszafordítható, de ma még nem tudjuk, milyen élelmiszer-összetevők jöhetnek itt számításba. A hiszton fehérje csomók kitüremkedései, a „farok” köré burkolódik a DNS, a kromatinon belül, és ezt szokás „dekoráció”-nak nevezni. Úgy gondolják, bár ez még nem tisztázott, hogy ezek a kémiai módosulások valójában epigenetikai jelzések, amelyek a gének kifejeződését szabályozzák. Szoros együttműködés van a dekoráció és a DNS metiláció között. Feltehetően a hiszton dekoráció az egyik út,

amelyen a genom a belső és külső jelzéseket integrálja, és ennek eredménye a gén kifejeződése, illetve a fenotípus (az egyéni megjelenés) módosulása.

6. Következmények és lehetőségek

A géntechnológia alkalmazása a táplálkozási és biokémiai kutatásokban hatékony eszköz annak megértésében, hogy az egyes élelmiszerek vagy tápanyagok milyen mechanizmussal módosítják a testszövetekben végbemenő folyamatokat. A kutatóknak olyan kérdéseket kellene megválaszolniuk, mint az egészség megőrzésében hatékony étrendi komponensek, hogyan, hol és mikor gyakorolnak ezek hatást, vannak-e hátrányos következményű összetevők, ezeket milyen mennyiségben, formában és kombinációban kell megenni a maximális egészségi előny és a minimális kockázat elérésére, hogyan változnak az egyének étrendi ajánlásai genetikai profiljuktól, koruktól, nemüktől, életmódjuktól függően. A választ csak valamennyi érintett tudományág kutatóinak együttes munkájával lehet elérni. Ennek akadálya a kutatások magas költsége, amelynek oka a hatalmas mennyiségű adat kezelése, a csoportok kölcsönös tájékoztatásának megteremtése, logisztikai nehézségek.

Egyes területeken azonban már van előrelépés. Például az Apo-E allél polimorfizmusánál, ahol az E3 alléllal rendelkezőknek (akiknek magas a vérkoleszterinszintjük) más étrendi útmutatást kell adni, mint akiknél E2 vagy E4 allél van. Ugyanez az út járható olyan gén-polimorfizmusnál, amely bizonyos betegségek iránti fokozott fogékonysággal jár. A polygénis betegségeknel a gének közötti és a környezeti kölcsönhatások megismerése még nagyon kezdeti stádiumban van. Például a csontritkulásnál tisztázták, hogy a fenotípusos variáció a csontsűrűség fő meghatározója 50-85%-ban, a környezeti tényezők teszik a maradék részt, a részletek azonban még tisztázatlanok. Ha valahol sikerül meghatározni a táplálkozás és az SNP közötti kapcsolatot, akkor a kockázat már fiatal korban tisztázható, és az étrendi megközelítés javíthatja az élettartamot és az életminőséget.

A táplálék bioaktív nem-tápanyag alkotói is (pl. a fitokemiláliák) szerepet játszanak a gének érvényesülésében. Ez jól felhasználható az újszerű élelmiszerek biológiai értékelésénél, ugyanígy a genetikailag módosított élelmiszereknél is. Kutatások folynak modell élelmiszer összetevők kemopreventív hatásáról sejtvonalakon, feltételezve, hogy így a vastagbélrák megelőzésének mechanizmusát tisztázni lehet.

A kezdődő betegségek biomarkerei nem tükrözik pontosan a vizsgált folyamatot, mert a kórképek több ok miatt jönnek létre. A molekuláris

szintű biomarkerek, ha majd sikerül ilyeneket találni, lehetővé teszik a lényeges változások korai felismerését.

Bonyolítja a munkát, hogy az egyik komponens lehet protektív az egyik területen, adott időben, és lehet hátrányos egy másikonál. Például a szójafehérje, illetve a szója fitoösztrogénjei lehetnek védőhatásúak az emlőráknál különböző életszakaszokban, máskor viszont elősegíthetik a rák kialakulását.

7. Etikai és szociális kérdések

Abban, hogy a fogyasztók elfogadják-e a nutrigenomikai fejlődés eredményeit alapvető az út, amelyen ezeket kommunikálják, illetve akiknek kommunikálják. Világosan közölni kell az előnyöket, az információt fogadók valamilyen kapcsolódásához címezni, és a fogyasztók bízzanak abban, hogy az egyéntől vagy csoporttól érkező tájékoztatás tudományos kérdés. Ez meglehetősen nehéz terület. Sokszor minden igyekezet ellenére a lakosság széles rétegei nem fogadják el, hogy szükséges megismerni a jelenlegi éttrend befolyását jövőbeni egészségi, jóléti állapotukra.

Gátat képez az is, hogy a fogyasztók valószínűleg félnek a genetikai diagnózistól. Attól tartanak, hogy családi rákos diszpozíciójuk, specifikus SNP helyzetük felismerése alkalmazási, biztosítási, vagy pénzügyi hátrányt fog jelenteni. A pozitív vonatkozások (pl. a már említett Apo-3 allél, más kockázatsökkentő tevékenység) segíthetnek az elfogadásban. Az egyénre vonatkozó genetikai térképadatok bizalmassága szintén érdekes terület; vannak, akik névtelennek akarják megtartani.

A nutrigenomika újabb eredményeit rendszeres alapon kell áttekinteni, értékelni. Ez nyújt lehetőséget arra, hogy az innovatív technológiák és kifejlesztett termékek figyelembe vegyék a közösség reakcióit, a fogyasztói vonatkozásokat és etikai kérdéseket, továbbá meg kell őrizni ennek a fejlődő tudománynak az értékét. A nutrigenomika képességeinek túlzott reményei csak aláássák a fogyasztók értékelését, vagy elutasításhoz vezetnek.

Ahogy egyre több részletes információ keletkezik, annál nagyobb szükség van holisztikus szemléletre és globális megközelítésre.

Biró György