

# PREHRANSKA GENOMIKA

## NUTRITIONAL GENOMICS

AVTOR / AUTHOR:

Petra Štravs, dipl. bioteh.

Kaja Zevnik, dipl. bioteh.

Prof. dr. Jamnik Polona, univ. dipl. inž. živ. tehnol.

*Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek  
za živilstvo, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: kaja.zevnik@gmail.com

## 1 UVOD

Danes se čedalje bolj zavedamo, da hrana ne vpliva enako na vsakega posameznika, saj smo si med sabo različni, imamo drugačen genetski zapis, črevesno mikrobioto, drugačne življenjske navade in živimo v različnih okoljih ter smo tako podvrženi vplivom različnih okoljskih dejavnikov. Pomembno je, da prehrano za ohranjanje dobrega počutja in zdravja prilagodimo potrebam posameznika. Za uresničevanje te ideje je poleg ostalih področij potrebno tudi dobro poznavanje nutrigenetike, nutrigenomike in nutrie-pigenetike, ki skupaj predstavljajo prehransko genomiko. Naloga nutrigenetike je ugotoviti, kako genetska sestava posameznika vpliva na njegov odziv na različne komponente hrane. Nutrigenomika se ukvarja s posrednimi in neposrednimi učinki zaužitih komponent hrane na genom, njegovo izražanje in posledično na sintezo proteinov (1). Nutrie-pigenetika pa se ukvarja s proučevanjem učinkov komponent hrane, ki povzročijo molekulske spremembe na DNA ali kromatinu. Te spremembe ne vključujejo sprememb zaporedja DNA, vplivajo pa na izražanje genov (2).

## POVZETEK

V članku predstavljamo tri področja prehranske genomike, in sicer nutrie-pigenetiko, nutrigenomiko in nutrigenetiko, ki proučujejo, kako genotipi posameznikov vplivajo na njihov odziv na komponente hrane ter kako komponente hrane in njihovi intermediati posredno oz. neposredno vplivajo na stabilnost DNA ter regulacijo izražanja genov preko epigenetskih mehanizmov in transkripcijskih dejavnikov. Vsa tri področja prehranske genomike se med seboj prepletajo in dopolnjujejo. Končni rezultat vpliva hrane na genom, njegovo izražanje in epigenom pa je odvisen še od številnih drugih okoljskih dejavnikov, ki nas obkrožajo ter vplivajo na nas in biološko razpoložljivost komponent hrane.

## KLJUČNE BESEDE:

nutrie-pigenetika, nutrigenetika, nutrigenomika

## ABSTRACT

In the article three fields of nutritional genomics are described, ie. nutrie-pigenetics, nutrigenomics and nutrigenetics. They investigate how genotypes of individuals affect their response to food components and how food components and their intermediates indirectly and directly affect the stability of DNA, as well as the regulation of gene expression through epigenetic mechanisms and transcription factors. All three areas of nutritional genomics interact among each other. Final result of food impact on the genome, its expression and epigenome also depends on environmental factors that have impact on us and the bioavailability of food components.

## KEY WORDS:

nutrie-pigenetics, nutrigenetics, nutrigenomics

## 2 NUTRIGENETIKA

Nutrigenetika proučuje, kako genetski zapis oz. polimorfizmi vplivajo na interakcije med geni in komponentami hrane (3). Razlike med posamezniki v absorpciji, transportu in metabolizmu komponent hrane povezujejo s specifičnimi razlikami v določenih genih, ki kodirajo ključne proteine v teh procesih (4). Na primer absorpcija kalcija je odvisna od

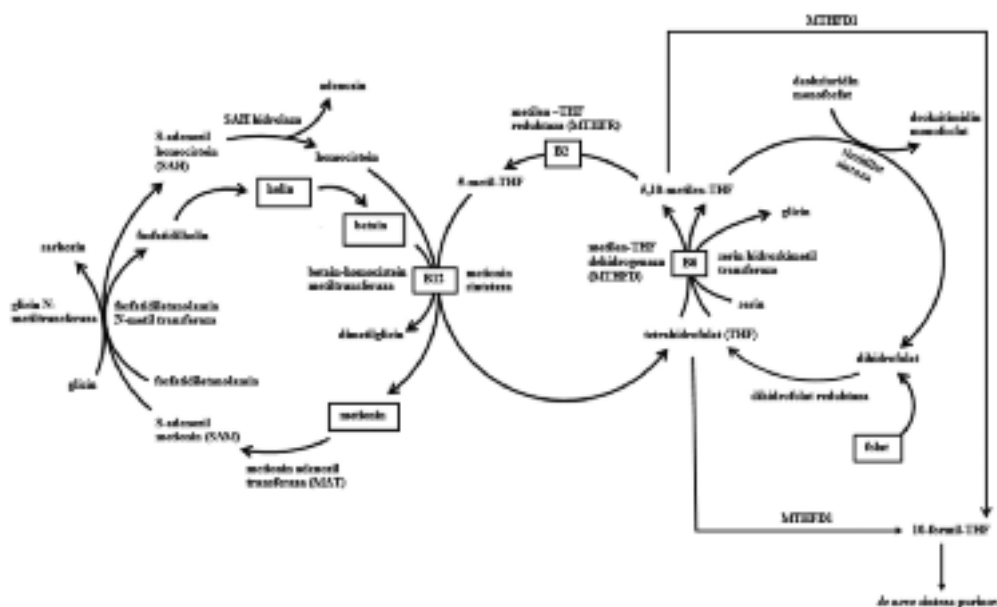
koncentracije kalcija v lumnu črevesja ter tudi od vitamina D in nekaterih polimorfizmov v receptorju za vitamin D (5), saj le ta deluje kot transkripcijski dejavnik, ki med drugimi ob ustreznem signalu povzroči prepis gena za citosolni protein kalbindin-Dk9, ki veže kalcij v črevesnih mukoznih celicah. S tem olajša njegov transport skozi epitel in posledično povečuje učinkovitost absorpcije kalcija v črevesju (6). Sprejem, metabolizem in regeneracijo vitamina C pa med drugim določajo polimorfizmi v genih za transporterje in encime, vključene v te procese, s tem pa genske različice določajo potrebno količino vnosa vitamina C s hrano za vsakega posameznika. Mednje spadajo tudi transporter vitamina C, glutation-S-transferaza, ki je redoks encim za regeneracijo vitamina C, in haptoglobin, protein, ki lovi železo, sproščeno iz hemoglobina starajočih se eritrocitov (7). Primer gena z zelo znanim polimorfizmom posameznih nukleotidov (SNP), ki je povezan s prehrano in boleznijo, je gen, ki kodira encim metilentetrahydrofolat-reduktazo (MTHFR, *methylenetetrahydrofolate reductase*). Ta encim je vključen v cikel enega ogljika, kjer katalizira pretvorbo 5,10-metilentetrahydrofolata v 5-metiltetrahydrofolat (8). Pri polimorfnem genu MTHFR se zmanjša vezavna afiniteta za flavin adenin dinukleotid, ki je koencim encima MTHFR, s tem pa se zmanjša njegova aktivnost (9). Le to vodi do lažje oblike hiperhomocisteinemije, pri kateri posamezniki manj učinkovito

pretvarjajo homocistein v metionin (8), kar lahko vodi do vnetij, srčnih bolezni, motenj pri rojstvu, težkih nosečnosti in potencialno slabše sposobnosti razstrupljanja (10).

Cikel enega ogljika je metabolna pot, posredovana s folatom (11). Folat oz. njegove metilirane oblike služijo kot koencimi v *de novo* sintezi purinov in timidilata, ki je ključen prekursor za sintezo pirimidinov. Poleg tega je v obliki 5-metiltetrahydrofolata tudi donor metilne skupine pri remetilaciji homocisteina v metionin (slika 1) (12, 13). Povišano raven homocisteina zato povezujejo s pomanjkanjem folata ter vitaminov B6 in B12 (10), ki sta pomembna koencima v ciklu enega ogljika.

Polimorfizmi lahko vplivajo tudi na metabolizem aminokislin, na primer fenilalanina, ter ogljikovih hidratov, kot sta laktoza in galaktoza. Oslabljen oz. onemogočen metabolizem teh komponent hrane vodi do nastanka metabolnih bolezni, kot so na primer laktozna intoleranca, fenilketonurija in galaktozemija.

Fenilketonurija je metabolna bolezen, ki jo povzroča mutacija gena za encim fenilalanin-hidroksilazo, zaradi česar imajo bolniki motnje v metabolizmu fenilalanina (2). Galaktozemija je bolezen z okvarjenim encimom galaktoza-1-fosfat-uridil-transferazo, kar vodi do kopičenja galaktoze v krvi (17). Za razliko od stanj, kjer pride zaradi prisotnosti polimorfizma do pojava metabolnih bolezni, pride do laktozne intolerance, če



Slika 1: Cikel enega ogljika je metabolna pot, ki nudi enote enega ogljika za sintezo purinov, pirimidinov, timidilata, aminokislin ter metilacijo DNA in proteinov (14). Slika je povzeta po (12, 13, 15, 16).

Figure 1: One-carbon metabolism is a metabolic pathway that supplies one-carbon units required in the purine, pyrimidine, thymidylate and amino acid biosynthesis, and DNA and protein methylation (14); adapted from (12, 13, 15, 16).

polimorfizma ni, saj se encimski kompleks laktaza-florizin-hidrolaza, ki razgrajuje laktozo, ne more izražati, posledično pa posameznik nima encima, ki bi razgrajeval laktozo. Polimorfno mesto deluje kot cis-delujoči element, kar je nekodirajoče zaporedje DNA v okolici gena za encimski kompleks, ki je povezano z obstankom njegovega izražanja oz. z laktozno toleranco, ki predstavlja običajno stanje pri ljudeh. Le-ta izražanje gena nadzira z vezavo proteinov ter spreminja regulatorne interakcije med DNA in proteini (6, 17, 18).

Polimorfizmi posameznih nukleotidov lahko vplivajo tudi na kontrolo vnosa hrane, ki je lahko spremenjena zaradi SNP v genih za receptorje okušanja in v genih za peptidne hormone, kot so inzulin, leptin, grelin, holecistokinin, in njihove receptorje (1).

## 3 NUTRIGENOMIKA

Izziv nutrigenomike je zapletenost in raznolikost komponent hrane, ki lahko vplivajo na izražanje genov ali spremenjajo strukturo genoma. Interakcije med komponentami hrane in genomom se neposredno kažejo v nastajanju mutacij na DNA in izražanju le teh. Ugotovili so, da pri pomanjkanju vitaminov in mineralov, na primer vitaminov B, C, E, železa, magnezija in cinka, pride do podobnih poškodb, kot pri ultravijoličnem in ionizirajočem sevanju ter izpostavitvi kemičnim karcinogenom. Poškodbe, ki jih povzročijo pomanjkanje vitaminov in mineralov, so zlomi eno- in dvo-vijačnice, napačno parjenje, preurejanje kromosomov, povečana občutljivost do mutagenov, oksidativne poškodbe in slabšanje učinkovitosti popravljalnih mehanizmov DNA (19). Antioksidanti, kot so karotenoidi, vitamina C in E, kurkumin ter drugi, pa preprečujejo oksidativne poškodbe DNA (11), na primer s povečanjem aktivnosti antioksidativnih encimov in z nevtraliziranjem radikalov (20).

Transkripcijski dejavniki so glavni posredniki, preko katerih komponente hrane vplivajo na genom. Direktno interagirajo z DNA, tako da se vežejo na specifične odzivne elemente. Številni jedrni receptorji, ki so transkripcijski dejavniki, vežejo hranila in bioaktivne komponente ter njihove metabolite. Med vezavo liganda jedrni receptorji spremenijo konformacijo, kar povzroči disociacijo korepresorjev in aktivacijo koaktivatorjev, ki omogočijo začetek transkripcije. Koaktivatorji se v obliki multiproteinskih kompleksov zadržajo na transkripcijske dejavnike in modificirajo kromatin, da se lahko prične transkripcija (21).

Primer takega jedrnega receptorja je receptor za vitamin D, ki spada v družino hormonskih receptorjev z vlogo transkripcijskih dejavnikov. Eden izmed njegovih ligandov je tudi hormonska oblika vitamina D,  $1\alpha,25$ -dihidroksivitamin  $D_3$ , ki tvori kompleks z receptorjem za vitamin D, ta pa se v obliki homo- ali heterodimerov z retinoidnim receptorjem X veže na specifična mesta promotorjev tarčnih genov in tako ob sodelovanju koaktivatorjev sprožijo prepis genov (22).

Večkrat nenasičene maščobne kisline npr. delujejo tudi kot regulatorji metabolizma, saj imajo lahko vlogo ligandov transkripcijskih dejavnikov. Vemo, da maščobne kisline omega-3 nadzirajo izražanje različnih genov preko transkripcijskih dejavnikov, kot so vezavni protein odzivnega elementa za sterole, vezavni protein odzivnega elementa za ogljikove hidrate, jedrni faktor  $\kappa B$  in jedrni receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem. S tem regulirajo izražanje proteinov, vključenih v metabolizem maščob in ogljikovih hidratov, termogenezo in vnetne procese (23). Komponente hrane vplivajo na izražanje genov z neposredno vezavo na transkripcijski dejavnik, lahko pa tudi neposredno sprožijo prenos signalov ali slednje preprečijo, pri čemer sodelujejo tudi transkripcijski dejavniki, s tem pa posredno vplivajo na izražanje genov (17).

Nekateri vitamini in minerali, na primer vitamini B2, B6 in B12 (15), cink (24) ter magnezij (25), delujejo kot kofaktorji encimov ali pa so del strukture proteinov, ki so vključeni v sintezo in popraviljanje DNA, v zaščito DNA pred oksidativnim stresom ter ohranjanje metilacije (25).

Tudi na stopnji posttranslacijskih modifikacij proteinov je prisoten vpliv komponent hrane. Eden od primerov je vitamin K, ki vpliva na posttranslacijsko aktivacijo mnogih biološko aktivnih proteinov, ki so vključeni v koagulacijo krvi in metabolizem kosti. Vitamin K je koencim za  $\gamma$ -karboksilazo, ki dodaja karboksilno skupino na ostanke glutamata na določene proteine, s tem pa povečuje njihovo aktivnost (6).

## 4 NUTRIPIGENETIKA

Nutriepigenetika se ukvarja s proučevanjem učinkov komponent hrane, ki povzročajo molekulske spremembe na DNA ali kromatinu. Mednje spadajo metilacija DNA, izražanje nekodirajočih molekul RNA ter posttranslacijske modifikacije histonov, kot so na primer metilacija, demetilacija, acetilacija in deacetilacija (2, 26).

Komponente hrane lahko na epigenetske spremembe vplivajo na več načinov. Lahko predstavljajo vir za pridobivanje substrata za acetilacijo in metilacijo ter vplivajo na aktivnost encimov, ki sodelujejo v procesih njegovega pridobivanja. Univerzalni donor metilne skupine za metilacijo DNA in proteinov, med drugim tudi histonov, je S-adenozilmetionin (SAM) (27). SAM se sintetizira v ciklu enega ogljika iz številnih prekurzorjev, prisotnih v hrani. Mednje spadajo betain, holin, folat in metionin (slika 1). Pomembni pa so tudi s hrano pridobljeni vodotopni vitamini B2, B6 in B12, ki so koencimi oz. služijo kot prekurzorji za koencime encimov, udeleženih v ciklu enega ogljika (slika 1) (28). Zadostno uživanje naštetih komponent hrane je še zlasti pomembno med kot tudi pred nosečnostjo mater, saj so ključnega pomena za razvoj metilacijskih vzorcev njihovega ploda, posledično pa tudi za utišanje genov ter mobilnih genetskih elementov, ki povzročijo izražanje neželenih fenotipov. Primer tega je laboratorijsko izveden poizkus na miših agouti, katerega odkritje se šteje za prelomnega na področju nutrieigenetike. Waterland in Jirtle (2003) sta pokazala, da so metilacijski vzorci in posledično fenotip mladičev odvisni tudi od tega, ali se mati pred in med nosečnostjo hrani s krmo, obogateno s holinom, betainom, folno kislino in vitaminom B12, ali ne. Pomembno je tudi to, da se tako metilacijske oznake na DNA kot tudi fenotip potomcev ohranijo v njihovi odrasli dobi (29).

Donor acetilne skupine za acetilacijo histonov je acetilkoencim A (acetil-CoA). Acetil-CoA nastane iz ogljikovih hidratov, maščob ali proteinov. Vpliv acetil-CoA na acetilacijo histonov so do sedaj raziskovalci proučili le na primeru acetil-CoA, nastalega iz glukoze, acetata in maščobnih kislin. Ne vemo še, v kolikšni meri acetil-CoA, pridobljen iz aminokislin, vpliva na acetilacijo histonov (30). McDonnell in sodelavci (2016) so ugotovili, da je acetil-CoA iz maščobnih kislin, natančneje oktanojske kisline, glavni vir acetilacije histonov in tako tudi v največji meri vpliva nanjo, saj oktanojska kislina tudi ob prisotnosti glukoze prispeva do kar 90 % acetilacije histonskih ostankov (31).

Druga raven vpliva komponent hrane na epigenetske mehanizme je vpliv na delovanje in izražanje encimov, ki sodelujejo pri epigenetskih mehanizmih. Komponente hrane lahko vplivajo na razmerje med SAM in S-adenozilhomocisteinom (SAH) ter tako posredno na delovanje metiltransferaz, saj je SAH zaviralec encimov, odgovornih za prenos metilne skupine, tako da se veže nanje z večjo afiniteto kot SAM. Primeri komponent hrane, ki povzročijo povečanje koncentracij SAH, so retinojska kislina in substance, ki vsebujejo kateholno skupino (32, 33).

Številne naravne komponente hrane vplivajo na epigenetske mehanizme tudi tako, da se neposredno vežejo na ka-

talično mesto encima, in zmanjšajo njegovo aktivnost. Kurkumin (34) in epigalokatehingalat (33) se npr. vežeta na katalitično domeno encima DNA-metiltransferaze 1 (DNMT1), in tako preprečita njegovo delovanje.

Na delovanje DNMT1 lahko komponente hrane vplivajo tudi preko negativne regulacije E3-ubikvitin-protein-ligaze UHRF1. Tega so sposobni npr. polifenoli rdečega grozdja (35). SRA (ang. SET and RING finger-associated) domena E3-ubikvitin-protein-ligaze prepozna hemimetilirano DNA, ki nastane med podvojevanjem DNA. UHRF1 nato veže DNMT1 na mestu, da ta prekopira metilacijski vzorec s starševske verige na novonastalo verigo DNA (36). Ista domena igra tudi pomembno vlogo pri vezavi UHRF1 s histon-deacetilazo 1 (HDAC1) in posledično z modifikacijo histonov (37).

Nekatere komponente hrane, kot so retinojska kislina, vitamin D3 in resveratrol, vplivajo na delovanje encima DNMT1 tako, da omogočajo povečano izražanje od ciklinaodvisnega inhibitorja kinaze p21 (38, 39). p21 z DNMT1 tekmuje za isto vezavno mesto na proliferacijskem celičnem jedrnem antigenu (PCNA, *proliferating cell nuclear antigen*), ki je ključnega pomena za delovanje DNMT1 med replikacijo, da se vzorec metilacije DNA kopira s starševske DNA na hčerinsko (40, 41).

Retinojska kislina, vitamin D3 in resveratrol lahko preprečijo tudi prepisovanje gena za DNMT1 preko inhibicije aktivnosti transkripcijskega dejavnika aktivatorja proteina 1 (39).

Na epigenetske spremembe ne vplivajo samo komponente hrane, ampak tudi zmanjšan ali povečan vnos kalorij, kar vpliva na razmerje med oksidirano (NAD<sup>+</sup>) in reducirano (NADH) obliko nikotinamid adenin dinukleotida v celicah. NAD<sup>+</sup> je kosubstrat histon-deacetilaz (HDAC) sirtuinov. Z zmanjšanjem vnosa kalorij potencialno spodbujamo visoko razmerje med NAD<sup>+</sup> in NADH ter tako vplivamo na deacetilacijo. Visokokalorična hrana ima nasproten učinek (42). Poleg NAD<sup>+</sup> tudi ketonsko telo β-hidroksibutirata vpliva na deacetilacijo histonov, tako da zavre razred 1 HDAC. β-Hidroksibutirat nastane med stradanjem, ko jetra preklopijo na oksidacijo maščobnih kislin (43).

## 5 POVEZAVA MED PODROČJI PREHRANSKE GENOMIKE

Vsa tri področja prehranske genomike, ki jih predstavljamo v članku, se med seboj prepletajo (slika 2). Polimorfizmi, ki jih obravnava nutrigenetika, vplivajo na aktivnost in izražanje

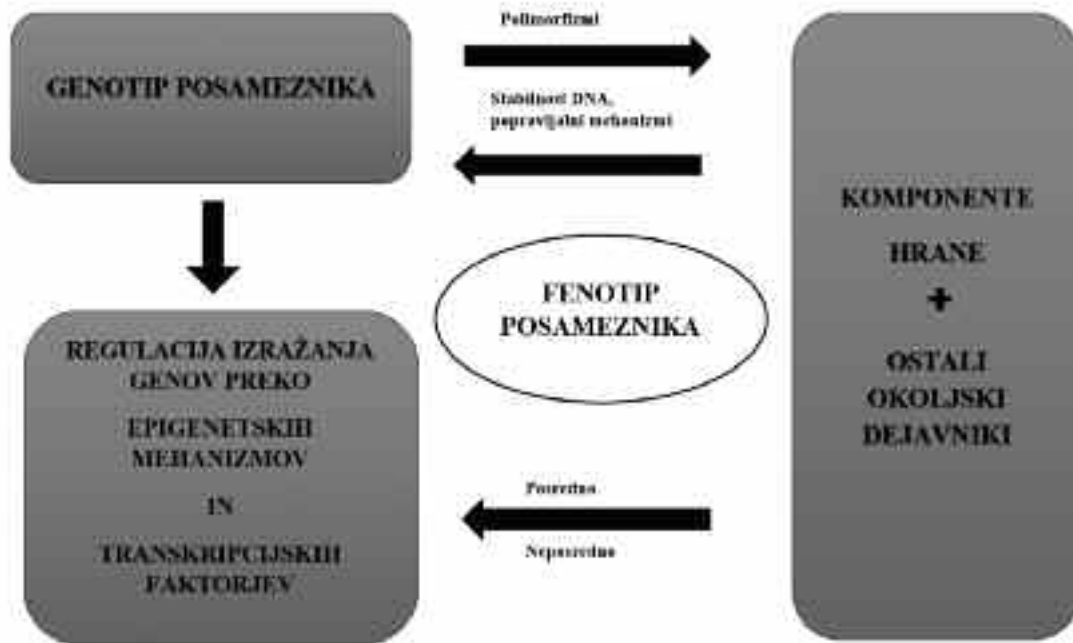
nje encimov ter receptorjev, prisotnih v procesih, ki jih proučujeta nutriepigenomika in nutriepigenetika. To lahko vidimo na primeru absorpcije vitamina B12 v želodcu, na katero lahko vplivajo tudi različice v genih za transportna proteina trans-kobalamin in fukozil-transferazo, s tem pa na slabšo dostavo vitamina B12 celicam. Vitamin B12 kot koencim sodeluje v ciklu enega ogljika in je tako ključen za sintezo in popraviljanje DNA ter vzdrževanje njenih metilacijskih vzorcev (4).

Prav tako se nekateri procesi, ki jih proučujeta nutriepigenetika in nutriepigenomika, med seboj dopolnjujejo, saj skupaj sodelujejo pri regulaciji izražanja genov. Ne samo da dodajanje acetilnih skupin na histonske repe nevtralizira naboj histona, ampak lahko služi tudi kot specifično mesto za zbiranje transkripcijskih regulatorjev. Dodajanje acetilnih skupin oslabi interakcijo med histonom in DNA ter posledično povzroči sproščanje kromatinske strukture in tako olajša transkripcijo DNA (44). Dodajanje glukoze in seruma celicam po stradanju npr. povzroči povišanje ravni acetilacije histonov in pa tudi ustrezno indukcijo genov preko ve-zave na transkripcijske dejavnike, ki so vključeni v metabolizem glukoze (45, 46).

## 6 SKLEP

Večino raziskav vpliva hrane oz. komponent hrane na epigenom in genom so izvedli *in vitro* na celičnih linijah ali *in vivo* na živalih, nimamo pa še dovolj kliničnih raziskav na večjih skupinah ljudi. Prav tako proučujejo predvsem kratkotrajne učinke komponent hrane na genom in epigenom, zaradi česar dolgotrajnih še ne poznamo povsem. Za raziskave uporabljajo večinoma čiste, posamezne komponente hrane, potrebno pa je dokazati še, če so ti učinki enaki pri uživanju živil, ki vsebujejo te komponente, saj so znotraj živil prisotne interakcije med komponentami hrane. Hkrati pa živila, ki jih zaužijemo, v našem prebavnem sistemu prestanejo številne pretvorbe, tako da ni popolnoma jasno, koliko od teh aktivnih komponent dejansko doseže svoje ciljne molekule.

Komponente v obliki prehranskega dopolnila ali kot del živila nimajo vedno enakih stabilnosti in biološke razpoložljivosti. Slednji se razlikujeta glede na vrsto hrane, pa tudi



Slika 2: Medsebojen preplet nutriepigenetike, nutriepigenetike in nutriepigenomike, katerega rezultat je fenotip posameznika.

Figure 2: Intertwining of nutriepigenetics, nutriepigenetics and nutriepigenomics which results in the phenotype of an individual.

način priprave hrane. Nekatere komponente hrane postanejo bolj biološko razpoložljive s pomočjo delovanja mikrobiote v črevesju (8).

Kljub temu, da vseh rezultatov, pridobljenih na modelnih sistemih, ne moremo prenesti na ljudi, pa z njimi lahko pridobimo nove biološke označevalce in kandidatne gene ter izpopolnimo znanje o mehanizmih delovanja, ki bodo pripomogli k razvoju novih zdravil oz. k osebni prehrani. Preko novih proteinskih bioloških označevalcev bi lahko proučili, ali imajo hrana in prehranska dopolnila potencial pri pre-ventivi za določene bolezni (3).

## 7 LITERATURA

1. Gaboon NE. Nutritional genomics and personalized diet. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2011 May;12(1):1-7.
2. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014 Feb;114(2):299-312.
3. Vergères G. Nutrigenomics—Linking food to human metabolism. *Trends in Food Science & Technology*. 2013 May;31(1):6-12.
4. Lucchini V. Nutrigenetics in practice: little is better than nothing. *Current Opinion in Food Science*. 2017 Aug;16:114-119.
5. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2010 Aug;47(4):181-195.
6. Seamans KM, Cashman KD. Nutrigenomics and Nutrigenetics. In: Fuquay JW, Fox PF, McSweeney PLH, editors. *Encyclopedia of Dairy Sciences*. 2nd ed. Academic Press; 2011. p. 1056-1061.
7. Da Costa LA, García-Bailo B, Badawi A, El-Sohehy A. Genetic determinants of dietary antioxidant status. In: Bouchard C, Ordovas JM, editors. *Recent Advances in Nutrigenetics and Nutrigenomics*. Academic Press; 2012. p. 179-200.
8. Barnes S. Nutritional Genomics, Polyphenols, Diets, and Their Impact on Dietetics. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2008 Nov;108(11):1888-1895.
9. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased Km): relevance to genetic disease and polymorphisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002 Apr;75(4):616-658.
10. Sharma P, Dwivedi S. Nutrigenomics and nutrigenetics: new insight in disease prevention and cure. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2017 Oct; 32(4):371-373.
11. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome—diet interactions. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008 Sep;108(9):1480-1487.
12. Lee MS, Bonner JR, Bernard DJ, Sanchez EL, Sause ET, Prentice RR, et al. Disruption of the folate pathway in zebrafish causes developmental defects. *BMC Developmental Biology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Mar 12];12(1):1-11. Available from: <https://bmcdevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-213X-12-12>
13. Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Advances in Nutrition*. 2015 Sep; 6(5):552-563.
14. Appling DR. Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes. *The FASEB Journal*. 1991 Sep;5(12):2645-2651.
15. Hall MN, Gamble MV. Nutritional manipulation of one-carbon metabolism: effects on arsenic methylation and toxicity. *Journal of Toxicology* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Mar 20];2012:1-11. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jt/2012/595307/>
16. West AA, Caudill MA. Applied choline-omics: lessons from human metabolic studies for the integration of genomics research into nutrition practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014 Aug;114(8):1242-1250.
17. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics*. 2004 Jan;16(2):166-177.
18. Hollox EJ, Poulter M, Wang Y, Krause A, Swallow DM. Common polymorphism in a highly variable region upstream of the human lactase gene affects DNA-protein interactions. *European Journal of Human Genetics*. 1999 Oct-Nov;7(7):791.
19. Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis. *Mutagenesis*. 2005 Jul;20(4):255-269.
20. Agarwal R, Goel SK, Behari JR. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury. *Journal of Applied Toxicology*. 2010 Jul;30(5):457-468.
21. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2006 Apr;106(4):569-576.
22. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *The Journal of Biochemistry*. 2000 May;127(5):717-722.
23. Rodríguez-Cruz M, Serna DS. Nutrigenomics of  $\omega$ -3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. *Nutrition*. 2017 Sep;41:90-96.
24. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Rink L, Malavolta M. Zinc homeostasis in aging: two elusive faces of the same "metal". *Rejuvenation Research*. 2006 Summer;9(2):351-354.
25. Fenech M. Genome health nutrigenomics and nutrigenetics—diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Chemical Toxicology*. 2008 Apr;46(4):1365-1370.
26. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*. 2007 Apr;8(4):253-262.
27. Loenen WAM. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything?. *Biochemical Society Transactions*. 2006 Apr;34(2):330-333.
28. McKay, JA, Mathers, JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiologica*. 2011 Jun;202(2):103-118.
29. Waterland, RA, Jirtle, RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*. 2003 Aug;23(15):5293-5300.
30. Sebastián C, Mostoslavsky R. The Various Metabolic Sources of Histone Acetylation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017 Feb;28(2):85-87.
31. McDonnell E, Crown SB, Fox DB, Kitir B, Ilkayeva OR, Olsen CA, et al. Lipids reprogram metabolism to become a major carbon source for histone acetylation. *Cell Reports*. 2016 Nov;17(6):1463-1472.
32. Ozias MK, Schalinske KL. All-trans-retinoic acid rapidly induces glycine N-methyltransferase in a dose-dependent manner and

- reduces circulating methionine and homocysteine levels in rats. *The Journal of Nutrition*. 2003 Dec;133(12):4090-4094.
33. Lee WJ, Shim JY, Zhu BT. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. *Molecular Pharmacology*. 2005 Oct;68(4):1018-1030.
  34. Liu Z, Xie Z, Jones W, Pavlovicz RE, Liu S, Yu J, Li P, Lin J, Fuchs JR, Marcucci G, Li C, Chan KK. Curcumin is a potent DNA hypomethylation agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008 Dec;19(3):706-709.
  35. Sharif T, Auger C, Alhosin M, Ebel C, Achour M, Étienne-Selloum N, et al. Red wine polyphenols cause growth inhibition and apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia cells by inducing a redox-sensitive up-regulation of p73 and down-regulation of UHRF1. *European Journal of Cancer*. 2010 Mar;46(5):983-994.
  36. Unoki M, Brunet J, Mousli M. Drug discovery targeting epigenetic codes: the great potential of UHRF1, which links DNA methylation and histone modifications, as a drug target in cancers and toxoplasmosis. *Biochemical Pharmacology*. 2009 Nov;78(10):1279-1288.
  37. Unoki M, Nishidate T, Nakamura Y. ICBP90, an E2F-1 target, recruits HDAC1 and binds to methyl-CpG through its SRA domain. *Oncogene*. 2004 Oct;23(46):7601-7610.
  38. Wang Q, Lee D, Sysounthone V, Chandraratna RA, Christakos S, Korah R, Wieder R. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and retinoic acid analogues induce differentiation in breast cancer cells with function-and cell-specific additive effects. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2001 May;67(2):157-168.
  39. Stefanska B, Salamé P, Bednarek A, Fabianowska-Majewska K. Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells. *British Journal of Nutrition*. 2012 Mar;107(6):781-790.
  40. Milutinovic S, Knox JD, Szyf M. DNA methyltransferase inhibition induces the transcription of the tumor suppressor p21 WAF1/CIP1/sdi1. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Mar;275(9):6353-6359.
  41. Iida T, Suetake I, Tajima S, Morioka H, Ohta S, Obuse C, Tsurimoto T. PCNA clamp facilitates action of DNA cytosine methyltransferase 1 on hemimethylated DNA. *Genes to Cells*. 2002 Oct;7(10):997-1007.
  42. Michan S. Calorie restriction and NAD<sup>+</sup>/sirtuin counteract the hallmarks of aging. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*. 2014 Jun;19:1300-1319.
  43. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, Grueter CA, et al. Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013 Jan;339(6116):211-214.
  44. De La Cruz X, Lois S, Sánchez-Molina S, Martínez-Balbás MA. Do protein motifs read the histone code? *Bioessays*. 2005 Feb;27(2):164-175.
  45. Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 May;101(19):7281-7286.
  46. Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, Bui TV, Cross JR, Thompson CB. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*. 2009 May;324(5930):1076-1080.