ISSN: 2181-4341, IMPACT FACTOR (RESEARCH BIB) – 9.145, SJIF – 5,431

Murodjonova Dilzoraxon T. ,

Toshpulatov Abdulqahhor Kh

Gistologiya va tibbiy biologiya kafedrasi, Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent 100109

Institute of Genetics and Plant Experimental Biology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent 111208

NUTRIGENOMIKA: OVQATLANISH RATSIONINING GENLAR EKSPRESSIYASIGA TA'SIRI

Annotatsiya. Mazkur maqolada ovqatlanish bilan bog'liq surunkali noinfeksion kasalliklarning molekulyar-genetik asoslari tahlil qilinadi. Inson genomida oziq moddalari ta'sirida ekspressiya qilinadigan genlar majmuasi hamda ularning regulyator mexanizmlari yoritilgan. Nutrigenomikaning zamonaviy tibbiyot va profilaktikadagi o'rni, shuningdek, dietologiya fanidan farqli jihatlari ilmiy manbalar asosida tahlil etilgan. Folat kislotasining SAM (S-adenozilmetionin) sintezidagi ishtiroki hamda DNK va giston oqsillari metillanishi orqali genlar ekspressiyasini boshqarish mexanizmlari ko'rib chiqilgan. Shuningdek, omega-3 yog' kislotalarining gen ekspressiyasiga ta'siri, FADS geni bilan bog'liqligi hamda organizmning detoksikatsiya jarayonlarini boshqaruvchi GSTM1 va GSTT1 genlari faoliyati ilmiy ma'lumotlar asosida bayon etilgan.

Kalit so'zlar: nutrigenomika, gen ekspressiyasi, epigenetika, parhez, folat (vitamin B9), SAM (S-adenozilmetionin), omega-3 yog' kislotalari, FTO geni, FADS geni, CYP1A2 geni, GSTM1 va GSTT1 genlari, Human Genome Project.

Abstract. This article analyzes the molecular-genetic mechanisms underlying chronic non-communicable diseases associated with nutrition. It discusses the set of genes in the human genome whose expression is regulated by dietary factors and explains their regulatory mechanisms. The role of nutrigenomics in modern medicine and preventive healthcare, as well as its differences from classical dietetics, are examined. Particular attention is given to the role of folate in the synthesis of SAM (S-adenosylmethionine) and its involvement in DNA and histone methylation processes that regulate gene expression. The effects of omega-3 fatty acids on gene

expression, their interaction with the FADS gene, and the function of detoxification-related genes such as GSTM1 and GSTT1 are also reviewed.

Keywords: nutrigenomics, gene expression, epigenetics, diet, folate (vitamin B9), SAM (S-adenosylmethionine), omega-3 fatty acids, FTO gene, FADS gene, CYP1A2 gene, GSTM1 and GSTT1 genes, Human Genome Project.

Аннотация. В статье проанализированы молекулярно-генетические механизмы хронических неинфекционных заболеваний, связанных с питанием. Рассматривается совокупность генов в геноме человека, экспрессия которых регулируется пищевыми факторами, а также механизмы их регуляции. Освещена роль нутригеномики в современной медицине и профилактике и её отличия от диетологии. Особое внимание уделено роли фолиевой кислоты в синтезе SAM (S-аденозилметионина) и процессам метилирования ДНК и гистонов, регулирующим экспрессию генов. Также рассмотрены эффекты омега-3 жирных кислот, их связь с геном FADS, а также функции генов детоксикации GSTM1 и GSTT1.

Ключевые слова: нутригеномика, экспрессия генов, эпигенетика, диета, фолат (витамин B9), SAM (S-аденозилметионин), омега-3 жирные кислоты, ген FTO, ген FADS, ген CYP1A2, гены GSTM1 и GSTT1, проект «Геном человека» (Human Genome Project).

Kirish va nutrigenomikaning asoslanishi. Insoniyat qadimdan atrof-muhit va oziq-ovqatning salomatlikka ta’sirini anglab, ta’biat ne’matlaridan shifo manbai sifatida foydalanib kelgan bo‘lsa-da, so‘nggi o‘n yilliklarda sog‘lom ovqatlanishga bo‘lgan qiziqish global miqyosda mutaxassislar va keng jamoatchilik orasida misli ko‘rilmagan darajada ortdi. Zamonaviy Nutrigenomika esa fanlararo integratsiya (genomika, proteomika va metabolomika) orqali ozuqa moddalarining molekulyar darajadagi ta’sir mexanizmlarini ochib berishga xizmat qilib, ovqatlanish nafaqat energiya manbai, balki genetik darajada regulyator omil ekanligini ilmiy asoslab beradi [11].

Metodlar. Ushbu tadqiqot nutrigenomika sohasidagi so‘nggi ilmiy yutuqlarni o‘rganish maqsadida tizimli adabiyotlar tahlili asosida amalga oshirildi. Tadqiqot dizayni sifatida systematic review usuli tanlandi.

Ilmiy manbalarni izlash PubMed, Scopus va Google Scholar xalqaro ilmiy bazalarida olib borildi. Qidiruv 1990–2022-yillar oralig‘ida chop etilgan maqolalarni qamrab oldi. Qidiruv jarayonida “nutrigenomics”, “gene expression”, “epigenetic modifications”, “diet-gene

interaction", "omega-3 fatty acids", "FADS gene", "CYP1A2 polymorphism", "FTO gene", "DNA methylation", "folate metabolism" kabi kalit so‘z va iboralardan foydalanildi.

Maqolalarni tanlash mezonlari quyidagilarni o‘z ichiga oldi: insonlarda o‘tkazilgan molekulyar-genetik yoki klinik tadqiqotlar; oziq moddalar va bioaktiv birikmalarning gen ekspressiyasi hamda epigenetik mexanizmlarga ta’sirini o‘rgangan ishlar; statistik natijalarga ega bo‘lgan ilmiy maqolalar; to‘liq matni mavjud bo‘lgan tadqiqotlar.

Quyidagi ishlar tahlildan chiqarildi: faqat hayvon modellari asosida o‘tkazilgan tadqiqotlar; takroriy yoki metodologik jihatdan yetarli asoslanmagan maqolalar; mavzuga bevosita aloqador bo‘lmagan ishlar.

Saralash ikki bosqichda amalga oshirildi: dastlab maqolalarning sarlavha va annotatsiyalari ko‘rib chiqildi, so‘ngra tanlab olingan manbalarning to‘liq matni batafsil tahlil qilindi. Ma’lumotlarni qayta ishlash jarayonida qiyosiy va tavsifiy tahlil usullaridan foydalanildi. Oziq moddalarning gen ekspressiyasiga ta’siri transkripsiya omillari, DNK metillanishi, epigenetik modifikatsiyalar va signal uzatish yo‘llari darajasida tizimlashtirildi. Statistik ko‘rsatkichlar maqolalarda keltirilgan nisbiy xavf ko‘rsatkichlari, odds ratio va ishonch oralig‘i asosida umumlashtirildi.

Natijalar. Tizimli adabiyotlar tahlili natijasida gen–nutriyent o‘zaro ta’siri murakkab molekulyar va epigenetik mexanizmlar orqali amalga oshishi aniqlandi. Inson genomidagi genetik axborot o‘zgarmas bo‘lsa-da, genlar ekspressiyasi ovqatlanish ratsionining tarkibi va sifatiga sezilarli darajada bog‘liq ekanligi ko‘rsatildi.

Folat (vitamin B9) bir-uglerodli metabolizmning muhim komponenti sifatida SAM (S-adenozilmetionin) sintezida ishtirok etishi va DNK hamda giston oqsillari metillanishida asosiy metil donor vazifasini bajarishi aniqlangan. Tadqiqotlarda past folat darajasiga ega shaxslarda global DNK gipometillanishi 20–30% gacha kamayishi kuzatilgan. Bu holat onkogenlarning faollashish xavfini oshirishi bilan bog‘liqligi qayd etilgan [5].

Omega-3 yog‘ kislotalarining gen ekspressiyasiga ta’siri ularning PPAR oilasiga mansub transkripsiya omillari orqali lipid almashinuvi va yallig‘lanish jarayonlarini tartibga solishi bilan izohlanadi [10]. FADS genlari omega-3 yog‘ kislotalarining biologik faol shaklga aylanishida muhim rol o‘ynashi aniqlangan. Genetik polimorfizmlar mavjud bo‘lgan shaxslarda omega-3 metabolizmi samaradorligi turlicha ekanligi kuzatilgan.

Yuqori yog‘li dieta bilan FTO geni ekspressiyasi o‘rtasida ijobiy bog‘liqlik aniqlangan bo‘lib, genetik moyillikka ega shaxslarda semirish xavfi 1,7–2 barobar yuqori ekani qayd etilgan [16]. Bir xil kaloriya miqdori qabul qilinganda ham genetik jihatdan moyil shaxslarda tana vazni ortishi tezroq kuzatilgan.

CYP1A2 geni polimorfizmi kofein metabolizmi tezligini belgilashi aniqlangan. “Sekin metabolizator” fenotipiga ega shaxslarda kofeinni ko‘p iste’mol qilish yurak-qon tomir kasalliklari xavfini oshirishi, “tez metabolizator”larda esa bu ta’sir kamroq namoyon bo‘lishi qayd etilgan [3].

Shuningdek, GSTM1 va GSTT1 genlari organizmning detoksikatsiya qobiliyatini belgilashi hamda ularning funksional polimorfizmlari toksik moddalar ta’siriga sezuvchanlikni o‘zgartirishi aniqlangan [7].

"Gollandiyadagi ochlik qishi" (1944-45) davrida homilador bo‘lgan ayollarning farzandlari va hattoki nevaralarida IGF2 genining metillanish darajasi pasayganligi aniqlandi [6]. Bu ularda 60 yildan keyin ham semizlik, diabet va xolesterin muammolariga moyillikni keltirib chiqargan.

Brokkoli tarkibidagi sulforafan moddasi Nrf2 signal yo‘lini faollashtirishi va organizmda detoksikatsiya genlarining (masalan, GST) ekspressiyasini 3-5 baravargacha oshirishi kuzatildi [14].

Isroillik olimlarning 800 kishi ustida o‘tkazgan tadqiqoti shuni ko‘rsatdiki, bir xil mahsulot (masalan, oq non yoki banan) turli odamlarda qon glyukozasining turlicha (ba'zilarda keskin yuqori, ba'zilarda normal) ko‘tarilishiga sabab bo‘ladi. Bunda inson genomi va ichak mikrobiomasi 84% holatda aniq prognoz bera olgan [15].

Muhokama. Olingan natijalar ovqatlanish va genlar o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir klassik dietologiya yondashuvlarining cheklanganligini ko‘rsatadi. Bir xil ovqatlanish modeli turli genetik fondga ega shaxslarda turlicha metabolik javoblarni yuzaga keltirishi nutrigenomikaning ahamiyatini asoslaydi.

Folatning epigenetik regulyatsiyadagi o‘rni DNK metillanish jarayonlari orqali gen ekspressiyasini boshqarish mexanizmlarini tushuntiradi. Folat yetishmovchiligi bilan bog‘liq gipometillanish holatlari onkologik kasalliklar xavfining ortishi bilan izohlanishi mumkin. Bu esa ovqatlanish orqali epigenetik jarayonlarga ta’sir qilish mumkinligini ko‘rsatadi [5].

Omega-3 yog‘ kislotalari va FADS genlari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir individual parhez tuzishda genetik xususiyatlarni inobatga olish zarurligini tasdiqlaydi. Shuningdek, FTO geni bilan bog‘liq natijalar genetik moyillik va yuqori yog‘li dieta kombinatsiyasi semirish rivojlanishida muhim omil ekanini ko‘rsatadi[11].

CYP1A2 geni misolida ko‘rinadiki, bir xil oziq komponenti (kofein) turli genotiplarda turlicha klinik oqibatlarga olib keladi. Bu holat universal parhez tavsiyalarining har doim ham samarali emasligini anglatadi [3].

Umuman olganda, natijalar nutrigenomikaning profilaktik tibbiyotdagi istiqbolini ko‘rsatadi. Genetik testlar asosida shaxsiylashtirilgan ovqatlanish dasturlarini ishlab chiqish yurak-qon tomir kasalliklari, 2-tur qandli diabet, semirish va ayrim onkologik kasalliklar xavfini kamaytirishga xizmat qilishi mumkin. Shu bois nutrigenomik tadqiqotlarni kengaytirish va mahalliy populyatsiya genofondi asosida izlanishlar olib borish milliy sog‘liqni saqlash strategiyasini takomillashtirishda muhim ahamiyat kasb etadi [1].

IGF2 genining metillanish darajasi pasayganligi aniqlanishi nutrigenomikaning transgeneratsion (avlodlararo) ta’sirini isbotlaydi. Ozuqa moddalari nafaqat energiya manbai, balki DNK "metillanishi" orqali genlar ifodasini o‘zgartiruvchi signalizatorlardir. Bu shuni ko‘rsatadiki, bugungi ovqatlanishimiz kelajak avlod genomiga o‘chmas iz qoldiradi [6].

Brokkoli tarkibidagi sulforafan moddasi Nrf2 signal yo‘lini faollashtirishi bu natija oziq-ovqatning terapevtik potentsialini ko‘rsatadi. Sulforafan kabi bioaktiv birikmalar "genetik kalit" vazifasini o‘tab, organizmning himoya tizimini ichkaridan yoqadi. Bu ximoprofilaktikada nutrigenomikaning o‘rnini fundamental darajaga ko‘taradi [14].

Isroillik olimlarning 800 kishi ustida o‘tkazgan tadqiqoti shuni ko‘rsatdiki, bu "glikemik indeks" tushunchasining har bir inson uchun individual ekanligini anglatadi. Nutrigenomika mikrobioma bilan birgalikda shuni ko‘rsatadiki, standart parhez jadvallari eskirgan va kelajak individual "biometrik menyu"larda [15].

Foydalanilgan adabiyotlar ro’yxati

1) Afshin A., Sur P. J., Fay K. A., et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis. // The Lancet. – 2019. – T. 393. – № 10184. – B. 1958–1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8.

2) Blau N., van Spronsen F.J., Levy H.L.
Phenylketonuria.
The Lancet. 2010;376(9750):1417–1427.
doi:10.1016/S0140-6736(10)60961-0

3) Číž M, Dvořáková A, Skočková V, Kubala L. The Role of Dietary Phenolic Compounds in Epigenetic Modulation Involved in Inflammatory Processes. Antioxidants (Basel). 2020 Aug 3;9(8):691. doi: 10.3390/antiox9080691.

4) Cornelis, M. C., El-Sohemy, A., Kabagambe, E. K., & Campos, H. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction. JAMA. 2006. DOI: 10.1001/jama.295.10.1135.

5) El-Sohemy A. Nutrigenetika. Forum Nutr. 2007;60:25–30. doi: 10.1159/000107064.

6) Heijmans, B. T., et al. (2008). "Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans." PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences).

7) Kim Y. I. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? // Gut. – 2004. – T. 53. – № 2. – B. 191–193. doi: 10.1136/gut.2003.034546.

8) Lal MK, Sharma E, Tiwari RK, et al. Nutrient-Mediated Perception and Signalling in Human Metabolism: A Perspective of Nutrigenomics. Int J Mol Sci. 2022 Sep 25;23(19):11305. doi: 10.3390/ijms231911305.

9) Nielsen, D. E., & El-Sohemy, A. (2022). Nutrigenetics and Personalized Nutrition. Current Opinion in Biotechnology, 70, 115-121. DOI: 10.1016/j.copbio.2021.10.010.

10) Mutch D. M., Wahli W., Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition //The FASEB journal. – 2005. – T. 19. – №. 12. – C. 1602-1616.

11) Ordovás J. M., Ferguson L. R., Tai E. S., Mathers J. C. Personalized nutrition and health. // British Medical Journal. – 2018. – T. 361. – k2173. doi: 10.1136/bmj.k2173.

12) Rodríguez-Cruz M, Serna DS. Nutrigenomics of ω-3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. Nutrition. 2017. DOI: 10.1016/j.nut.2017.04.012.

13) Sales N. M. R., Pelegrini P. B., Goersch M. C. Nutrigenomics: definitions and advances of this new science //Journal of nutrition and metabolism. – 2014. – T. 2014. – №. 1. – C. 202759.

14) Tortorella, S. M., et al. (2015). "Dietary Sulforaphane in Cancer Chemoprevention: The Role of Epigenetic Regulation and HDAC Inhibition." Antioxidants & Redox Signaling.

15) Zeevi, D., et al. (2015). "Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses." Cell.

16) SonestedtE.et.(2009)“Fat intake modifies the association between FTO genotype and BMI” American Journal of Clinical Nutrition