

## Review Paper

# Nutrigenomics: A New Approach to Feed Formulation



\*Seyed Reza Hashemi<sup>1</sup> , Homa Davoodi<sup>2</sup> , Elnaz Arabiyan<sup>1</sup>

1. Department of Genetics, Breeding and Physiology of Livestock and Poultry, Faculty of Animal Science, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.

2. Department of Immunology, Faculty of Medical Science, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran.



**Citation** Hashemi SR, Davoodi H, Arabiyan E. Nutrigenomics: A New Approach to Feed Formulation. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2020; 24(1):80-93. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.5.8>

<https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.5.8>



**Received:** 14 Oct 2019

**Accepted:** 15 Mar 2020

**Available Online:** 01 Apr 2020

### Keywords:

Nutrigenomics, Gene expression, Nutrients, Food formulation

## ABSTRACT

Nutrigenomics is the study of the effect of nutrition on gene expression which discusses how DNA is converted to mRNA and then converted mRNA to protein, and is the basis for understanding the biological activity of edible compounds. Nutritional manipulations and nutritional approaches are key tools to influence the performance and health of organisms. Today, it has been shown that better nutrition of animals selected for further production has a beneficial effect on their function. Despite the importance of this issue in production systems, there are no ways to clearly explain the molecular mechanisms of these changes. This review study aimed to investigate nutrigenomics as a molecular approach to the expression of genes involved in the health and growth of organisms. Searching was conducted in Scopus, PubMed, ScienceDirect, IranMedex, and Google Scholar databases on the studies conducted during 1990-2018 by using the keywords: "nutrigenomics", "gene expression", "nutrients", "food formulation". Initial stage yielded 120 articles. After excluding conferences papers, 58 remained for the final review. There are a limited number of nutrigenomics studies on the laboratory and farm animals, but it has been confirmed that there is an association between nutrition, genetics, fertility and growth. Therefore, the use of nutrients that can express gene expression in a way that improves the function and efficiency of organisms is essential in feed formulation as a new approach in nutrition.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

Gene expression is a dynamic process by which information from a gene is used in the synthesis of a functional gene product. The final products are often proteins, but in non-protein coding genes such as transfer RNA (tRNA) or small nuclear RNA (snRNA) genes, the product is a functional RNA [1, 2]. Nutrigenomics is a new

science studying the interaction between animal genome, nutrition and health. Nutrients are dietary signals to specific cells in the body which in turn influence gene and protein expression and subsequently metabolite production. Dietary manipulation and nutritional strategies are key tools for influencing the performance and health of organisms.

### 2. Materials and Methods

In this review study, Searching was conducted in Scopus, PubMed, ScienceDirect, IranMedex, and Google Scholar

### \* Corresponding Author:

Seyed Reza Hashemi

**Address:** Department of Genetics, Breeding and Physiology of Livestock and Poultry, Faculty of Animal Science, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.

**Tel:** +98 (911) 1704427

**E-Mail:** hashemi711@yahoo.co.uk

databases on the studies conducted during 1990-2018 by using the keywords “nutrigenomics”, “gene expression”, “nutrients”, “food formulation”. Initial search yielded 120 articles. After excluding extended abstracts and conference papers, 58 articles were finally selected for review. The results of some of these studies are outlined in this study.

### 3. Results

A comprehensive approach to the effect of effects of feed formulation and nutritional health at the molecular level requires understanding the interaction between genomes and nutrition. Nutrients that supply body fuel and act as cofactors and micronutrients can have important effects on the gene expression, protein and metabolism [5]. Transcription factors are the most important factors that simulate the effect of nutrients on the gene expression. These transcription factors are present in metabolically active organs, such as liver, intestine, and adipose tissue. They act as nutrient sensors by modifying the DNA transcription levels of specific genes in response to nutrient changes [7, 8]. Almost 40 types of micronutrients are required in the human diet. Low consumption of micronutrients such as vitamin B, vitamin E, carotenoids, folate, and vitamin D, can cause chromosomal abnormalities [9].

### 4. Discussion

Magnesium deficiency or replacement of  $Mg^{2+}$  ions with other divalent metal ions can result in increased genomic instability, inhibition of DNA repair, oxidative stress, aging and carcinogenesis [12]. It has been reported that selenium deficiency can affect protein synthesis patterns in mice by regulating the expression of certain genes at the transcriptional level [13]. Fatty acids, especially unsaturated fatty acids such as omega-3 fatty acids (alpha-linolenic acid) and omega-6 (linoleic acid), can interfere with a large number of transcription factors and thus directly affect the gene expression [14-17]. Amino acids have recently been suggested to play an essential role in regulating gene expression [36, 37]. Plant biotechnology has been a rich source of innovation and creativity in recent years. Herbal plants have been considered as a new dietary supplement. They exert their efficacy through secondary metabolites. The effect of some secondary metabolites on the expression of some genes has already been reported [57].

### 5. Conclusion

In recent years, with the development of equipment and the reduction of genetic testing costs, access to individuals' genotype information has become easier. Given the fact that genetic differences are important in people's dietary responses, it is important to identify the nutritional needs

based on a person's genetic map. The use of essential nutrients that can affect the gene expression in a way that improves the performance and efficiency seems necessary in feed formulation as a new strategy in nutrition.

### Ethical Considerations

#### Compliance with ethical guidelines

This is a best-evidence review with no experiments on human or animal samples.

#### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

#### Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

#### Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.



## میان کنش ژنتیک و تغذیه رهیافتی جدید در تنظیم و فرموله کردن جیره‌های غذایی: مقاله مروری

\* سید رضا هاشمی<sup>۱</sup>، هما داودی<sup>۲</sup>، الناز عربیان<sup>۱</sup>

۱. گروه ژنتیک و اصلاح و فیزیولوژی دام و طیور، دانشکده علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.  
۲. گروه ایمونولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

### چکیده

نوتریژنومیک، مطالعه اثرات تغذیه بر بیان ژن است که در مورد چگونگی تبدیل DNA به mRNA و سپس تبدیل mRNA به پروتئین بحث می‌کند و پایه‌ای برای درک فعالیت بیولوژیکی ترکیبات خوراکی است. دستکاری‌های تغذیه‌ای و رهیافت‌های تغذیه‌ای ابزارهای کلیدی برای تأثیرگذاری در بهبود عملکرد و سلامت موجودات هستند. امروزه ثابت شده است که تغذیه بهتر حیواناتی که برای تولید بیشتر انتخاب شده‌اند، تأثیر مفیدی بر عملکرد آن‌ها دارد. با وجود اهمیت این موضوع در سیستم‌های تولید، روش‌هایی که روشن شدن مکانیسم‌های مولکولی این تغییرات را به طور واضح شرح دهند، وجود ندارد. این مطالعه مروری به منظور بررسی میان کنش ژنتیک و تغذیه به عنوان رهیافت مولکولی در بیان ژن‌های دخیل در سلامت و رشد موجودات انجام شد. منابع صحیح و موثق از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ در پایگاه‌های اسکوپوس، پابمد، ساینس دایرکت، ایران مدکس، رساله‌های دکتری و گوگل اسکالر و با استفاده از کلیدواژه‌های نوتریژنومیکس، بیان ژن، مواد مغذی و فرموله کردن مواد غذایی جست‌وجو و بررسی شدند. در ابتدا تعداد ۱۲۰ مقاله ارائه شده در کنفرانس‌ها از مطالعات خارج و در نهایت تعداد ۵۸ مقاله بررسی شدند. مطالعات نوتریژنومیک روی حیوانات آزمایشگاهی و دام‌های مزرع‌ای نادر است، اما اینکه بین تغذیه، ژنتیک، باروری و رشد ارتباط وجود دارد، تأیید شده است. به همین جهت، استفاده از مواد مغذی‌ای که بتوانند با تأثیر بر بیان ژن، باعث بهبود عملکرد و راندمان موجودات شود، در جیره‌نویسی به عنوان رهیافتی جدید در علم تغذیه ضروری می‌نماید.

تاریخ دریافت: ۲۲ مهر ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۲۵ اسفند ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۳ فروردین ۱۳۹۹

### کلیدواژه‌ها:

نوتریژنومیک، بیان ژن، مواد مغذی، فرموله کردن مواد غذایی

### مقدمه

این مدل مصداق کامل تأثیر محیط تغذیه‌ای بر ژنوم یا همان نوتریژنومیکس<sup>۴</sup> است. وجود و یا عدم لاکتوز در محیط کشت باکتری به ترتیب موجب عدم بیان و بیان ژن بتا - گالاکتوزیداز می‌شود [۳]. مدت‌هاست مشخص شده که بدن افراد مختلف نسبت به یک غذای واحد، واکنش‌های متفاوتی نشان می‌دهد. به عنوان مثال افرادی که عدم تحمل لاکتوز دارند، بعد از مصرف شیر دچار مشکلات گوارشی می‌شوند؛ در حالی که بقیه افراد بدون هیچ مشکلی می‌توانند شیر بنوشند [۴].

اثبات شده است که مواد مغذی زیست‌فعال، از جمله درشت‌مغذی‌ها (کربوهیدرات‌ها، پروتئین، چربی و فیبر)، ریزمغذی‌ها (ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و مواد معدنی) و همچنین متابولیت‌های ثانویه گیاهی<sup>۵</sup> در جلوگیری از سرطان و درمان آن و دیگر بیماری‌ها نقش دارند [۵-۷]. مطالعات نشان داده‌اند که

در دهه ۱۹۵۰ با کشف ساختار مارپیچ مضاعف DNA توسط واتسون و کریک<sup>۱</sup> شاخه‌ای جدید از زیست‌شناسی به نام زیست‌شناسی مولکولی ایجاد شد و در سال ۱۹۶۱ کدی ژنتیکی برای ترجمه توالی بازها در DNA به اسیدهای آمینه در پروتئین و نهایتاً مدل تنظیم ژنتیکی سنتز پروتئین، پیشنهاد شد [۱]. الگوی بیان ژن یک سلول یا یک بافت، ساختار و عملکرد آن را تعیین می‌کند. بیان ژن فرایندی دینامیک است که می‌تواند به صورت گذرا یا دائمی تغییر کند؛ بنابراین می‌تواند تغییرات لحظه‌ای و ماندگاری در حالت بیولوژیک سلول‌ها، بافت‌ها، اعضا و آرگان‌ها را منعکس کند [۲]. وقتی در سال ۱۹۶۱ جاکوب و منود<sup>۲</sup> برای نخستین بار مدل تنظیم بیان ژن در اشریشیا کلای<sup>۳</sup> را توصیف کردند، تقریباً هیچ‌کس به این نکته توجه نکرد که

1. Crick and Watson
2. Jacob and Monod
3. Escherichia coli

4. Nutrigenomics
5. Plant secondary metabolites

\* نویسنده مسئول:

سید رضا هاشمی

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، دانشکده علوم دامی، گروه ژنتیک و اصلاح و فیزیولوژی دام و طیور.

تلفن: ۰۹۸ (۹۱۱) ۱۷۰۴۴۲۷

رایانامه: hashemi711@yahoo.co.uk

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری از منابع صحیح و موثق در سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ با جست‌وجو در پایگاه‌های اسکوپوس<sup>۷</sup>، پابمد<sup>۸</sup>، ساینس دایرکت<sup>۹</sup>، ایران مدکس<sup>۱۰</sup>، رساله‌های دکتری و گوگل اسکالر<sup>۱۱</sup> و با استفاده از کلیدواژه‌های نوتریژنومیکس، بیان ژن، مواد مغذی و فرموله کردن مواد غذایی انجام شد. در جست‌وجوی اولیه، تعداد ۱۲۰ مقاله ارائه شده در کنفرانس‌ها از مطالعات خارج شدند و در نهایت تعداد ۵۸ مقاله به منظور نگارش مقاله مروری بیان بهترین شواهد، بررسی شدند. همچنین نتایج برخی از پژوهش‌ها و مقالاتی که منتشر کرده‌ایم، در این بررسی بیان شده است.

### اثر متقابل بین ژن‌ها و مواد مغذی

مواد مغذی به عنوان سوخت، کوفاکتور و میکرونوترینت<sup>۱۲</sup> می‌توانند اثرات مهمی در بیان ژن، پروتئین و متابولیسم داشته باشند [۱۴]. اثر مستقیم و غیرمستقیم مواد مغذی بر بیان ژن در شکل شماره ۲ نشان داده شده است [۲۶]. سه نوع اثر متقابل بین ژن‌ها و مواد مغذی می‌تواند وجود داشته باشد:

۱. اثرات متقابل مستقیم: مواد مغذی، گاهی بعد از اثر متقابل با یک گیرنده، به عنوان فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند که می‌توانند به DNA متصل شوند و شدت بیان ژن را تحریک کنند.

۲. اثرات متقابل تحولات پیدایشی: مواد مغذی می‌توانند تغییراتی را در ساختمان DNA و یا در پروتئین‌های کروماتین (هیستون‌ها) ایجاد کنند؛ به طوری که بیان ژن به طور دائم تغییر کند. اثرات مداوم مواد مغذی بر روی بیان ژن با متیلاسیون، یا متیلاسیون-استیلاسیون، یا اضافه شدن بیوتین به هیستون‌ها یا با دو تا از این روندها تغییر می‌کند. چنین تغییرات پیدایشی منجر به تغییراتی در بیان ژن می‌شوند که می‌تواند در سراسر زندگی شخص به طول بی‌انجامد و در تمام نسل‌ها پایدار بماند.

۳. اختلافات ژنتیکی: اختلافات ژنتیکی معمولی (پلیمورفیسم تکنوکلوتیدی) می‌تواند بیان ژن یا عملکرد ژن‌ها را تغییر دهد. یک مثال ساده و قابل توجه از اینکه چگونه پلیمورفیسم تکنوکلوتیدی بیان ژن را تغییر می‌دهد تحمل لاکتوز<sup>۱۳</sup> جیره است. پستانداران بالغ نمونه تحمل لاکتوز هستند. یک جهش باعث بیان ژن Lactase-Phlorizin hydrolase می‌شود که تا پیری این اثر باقی می‌ماند [۱۵].

همه این مکانیسم‌ها می‌توانند در اثر تغییر متابولیسم و تغییر نیازهای تغذیه‌ای برای مواد مغذی ایجاد شوند. ساختار مولکولی

غذاهایی با پایه گیاهی، مانع رشد و پیشرفت ریزتومورهای<sup>۶</sup> نهفته و بهبود سیستم ایمنی می‌شوند که به علت وجود متابولیت‌های ثانویه گیاهی است [۸، ۹]. نشان داده شده است که مصرف قهوه در کاهش آسیب آکسایشی القا شده با گونه‌های فعال آکسیژن نقش دارد. کافئین حاوی چندین پلیفنول است که در پاسخ ضدآکسایشی و ترمیم آسیب DNA عمل می‌کنند [۱۰].

همچنین، سلنومتیونین شکلی از سلنیم آلی است که در غذاهایی مانند غلات، پیاز و بروکلی‌ها یافت می‌شود. سلنومتیونین‌ها به عنوان مهارکننده‌های هیستون داستیلاز هستند که ممکن است در جلوگیری از متیلاسیون نادرست نقش داشته باشند. افزون بر سلنیم، ویتامین D در بازگشت تغییرات اپیژنتیکی نقش مهمی دارد [۱۱]. همچنین، در طی دهه‌های گذشته رژیم‌های غذایی بر مبنای افزایش پروتئین، محدود کردن چربی و کاهش کالری بودند که احتمال موفق نشدن و به نتیجه نرسیدن در این گونه رژیم‌ها بسیار زیاد بود. محققان به بررسی علت‌های ناموفق بودن افراد در رژیم‌های مختلف غذایی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که هیچ‌یک از این برنامه‌های غذایی بر اساس خصوصیات ژنتیکی افراد طراحی نشده بود [۱۲]. هدف نهایی نوتریژنومیکس، اختصاصی کردن تغذیه برای هر شخص بر اساس ژنوتیپ آن فرد است.

نوتریژنومیکس تلاشی برای مطالعه تأثیر تغذیه در ژنوم به طور وسیع است. از دید نوتریژنومیکس مواد مغذی موجود در رژیم غذایی سیگنال‌هایی هستند که به وسیله سیستم‌های حساس سلول دریافت می‌شوند و می‌توانند بر بیان ژن‌ها و پروتئین‌ها و متقابلاً تولید متابولیت‌ها تأثیر بگذارند [۱۳]. اثرات متقابل بین تغذیه و ژنوم موجودات در شکل شماره ۱ نشان داده شده است [۲۶]. نوتریژنومیکس تأثیرات متقابل بین تغذیه و ژنوم موجودات را بررسی می‌کند و در زمینه تشخیص ژن‌های مرتبط با بیماری‌های وابسته به تغذیه و چگونگی مکانیسم عمل آن‌ها فعالیت دارد.

همچنین نوتریژنومیکس می‌تواند زیرلایه‌های پنهان متابولیسم بدن در پاسخ به یک ماده مغذی را با صحت بیشتری نشان دهد و بررسی‌های نوتریژنومیکس می‌تواند به حیوانات کمک کند تا با کمک تغذیه اختصاصی، دوره‌های پُراسترس را با سلامت بیشتری سپری کنند. این شاخه از علم می‌تواند با دقت و صحت بیشتری به ما نشان دهد که میکرومواد مغذی پس از هضم و جذب چه اعمالی در سطح ژن انجام می‌دهند؛ بنابراین هدف از این مقاله، مروری بر شیوه نوین تغذیه و مواد مغذی به عنوان یک رهیافت مولکولی در بیان ژن‌هایی است که در سلامت و رشد موجودات نقش دارند.

7. Scopus  
8. PubMed  
9. ScienceDirect  
10. IranMedex  
11. Google Scholar  
12. Micronutrients  
13. Lactose tolerance

6. Micro tumors

ژن‌ها تأثیر خواهد گذاشت [۲۰، ۲۱]. کمبود فولات، رایج‌ترین کمبود در میان افرادی است که مقدار کمی میوه و سبزیجات در رژیم غذایی آن‌ها جای دارد و یکی از مهم‌ترین عوامل شکست دورشته‌های DNA در انسان است. امروزه مکانیسم شکست کروموزومی را ناشی از کاهش متیلاسیون نواحی یوراسیل به تیمین و در پی آن اتصال یوراسیل‌ها به DNA انسان می‌دانند. کمبود ویتامین B12 نیز به علت نقشی که در متابولیسم فولات دارد سبب شکست دورشته‌های کروموزوم‌ها می‌شود.

ویتامین C با عملکرد آنتی‌اکسیدانی خود مانع از تخریب DNA می‌شود. نیاسین در ترمیم شکستگی DNA نقش مهمی ایفا می‌کند. امروزه می‌توان با استفاده از تکنولوژی ریزآرایه<sup>۲۲</sup>، پروفایل بیان همزمان هزاران ژن را در بازه وسیعی از تحلیل‌های ژنومیک، نظیر شناسایی ژن‌ها به کار برد. همچنین می‌توان امکان ارزیابی اثر یک جیره بخصوص یا مواد مغذی را در بیان نسبت بزرگی از کل ژنوم فراهم کرد. مثال‌های جدید از این دیدگاه شامل شکل بیان ژن در طول محدودیت انرژی و روزه‌داری و آزمایش اثرات کمبود یک ماده مغذی است [۲۰]. کمبود میکرونوترینت‌ها و اثر آن‌ها بر DNA و سلامت موجودات در جدول شماره ۲ نشان داده شده است [۱۷].

#### نقش منیزیم در ثبات ژنومیک

منیزیم به همراه کلسیم از عناصر فراوان در سیستم‌های سلولی است و به طور اساسی در همه مسیرهای متابولیکی درگیر است. در غلظت‌های مناسب فیزیولوژیکی، منیزیم سمیت ژنی<sup>۲۳</sup> ندارد و به مقدار زیاد برای نگهداری ثبات ژنومیک لازم است. به عبارت دیگر اثر پایدار کردن در ساختار DNA و کروموزوم دارد. منیزیم به وسیله گروه‌های باردار مثبت کمپلکس‌کننده نقش ساختاری دارد. منیزیم در نوکلئیک‌اسیدها نقش کاتالیکی در فعال‌سازی آنزیم‌ها یا ممانعت‌کنندگی و نقش‌های تنظیمی به وسیله تعدیل کردن تکثیر سلولی، پیشرفت چرخه سلولی و تمایز سلولی دارد؛ اگرچه در مقایسه با هموستاز کلسیم کمتر استفاده می‌شود [۲۱].

محتوای منیزیم داخل سلولی به وسیله افزایش مصرف منیزیم، انتشار به خارج و همچنین در پاسخ به تحریک‌های خارجی تنظیم می‌شود. منیزیم در ارتباط با تثبیت ژنوم چندین نقش دارد که شامل نقش منیزیم در همانندسازی DNA و سنتز پروتئین‌ها، کوفاکتور پروتئین‌های ترمیمی DNA، نگهداری وضعیت ضدآکسایشی سلول و سرانجام اثر در تنظیم چرخه سلولی است. کمبود منیزیم یا جابه‌جایی  $Mg^{2+}$  به وسیله دیگر یون‌های فلزی دو ظرفیتی منتج به افزایش ناپایداری ژنومیک، ممانعت در ترمیم DNA، استرس‌های آکسایشی، پیری و سرطان‌زایی می‌شود [۲۲].

توزیع منیزیم در داخل سلول‌ها بسیار تنظیم شده است و

یک ماده مغذی، مسیر سیگنال‌های بخصوصی که فعال شده‌اند را تعیین می‌کند. تغییرات کوچک در ساختار مولکولی یک ماده مغذی می‌تواند یک تأثیر عمیق در مسیرهای حساسی که فعال شده‌اند، بگذارد. به عنوان مثال اسیدهای چرب غیراشباع امگا ۳ اثر مثبتی بر بی‌نظمی‌های قلبی می‌گذارند؛ در حالی که اسیدهای چرب ۱۶ و ۱۸ کربنه اشباع (اسید استئاریک و اسید پالمیتیک) اثر مثبتی ندارند [۱۶].

#### گیرنده‌های مواد مغذی

فاکتورهای رونویسی مهم‌ترین عواملی هستند که تحت تأثیر مواد مغذی، بر بیان ژن اثر می‌گذارند (جدول شماره ۱) [۲۵]. گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای، خانواده‌های بزرگ از فاکتورهای رونویسی با ۴۸ عضو در ژنوم انسان هستند که گروه بسیار مهمی از گیرنده‌های مواد مغذی را تشکیل می‌دهند. گیرنده‌های بی‌شماری در این خانواده بزرگ با مواد مغذی و متابولیت‌هایشان باند می‌شوند که شامل گیرنده رتینوئیک اسید<sup>۱۴</sup>، گیرنده رتینوئید<sup>۱۵</sup>، گیرنده‌های اسیدهای چرب<sup>۱۶</sup>، گیرنده‌های X کبد<sup>۱۷</sup>، گیرنده ویتامین D12، گیرنده آگری استرول<sup>۱۸</sup>، گیرنده نمک‌های صفراوی<sup>۱۹</sup>، گیرنده دیگر اجزای هیدروفوبیک غذا<sup>۲۰</sup> و گیرنده X آبستنی<sup>۲۱</sup> هستند [۱۸، ۱۷].

در ارگان‌های فعال از نظر متابولیکی همچون کبد، روده و بافت‌های چربی این فاکتورهای رونویسی به عنوان سنسورهای مواد مغذی برای تغییر در سطوح رونویسی DNA از ژن‌های بخصوصی در پاسخ به تغییرات مواد مغذی استفاده می‌کنند.

گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای در تنظیم فرایندهای بی‌شماری از جمله متابولیسم مواد مغذی، توسعه جنین و تکثیر و تمایز سلول نقش دارند؛ بنابراین می‌توان اظهار داشت که مواد مغذی در سطح وسیعی بر فعالیت‌های سلول تأثیر می‌گذارند [۱۵].

#### میکرونوترینت‌ها و تأثیرشان بر DNA

تقریباً ۴۰ نوع ریزمغذی در رژیم غذایی موجودات، حیاتی است. مصرف کمتر از حد نیاز میکرونوترینت‌هایی مانند ویتامین‌های B، ویتامین E، کاروتنوئیدها، فولات و ویتامین D می‌تواند باعث بروز اختلالات کروموزومی شود [۱۹]. کمبود ویتامین‌های B6، B12، E، C، فولات، نیاسین، آهن یا روی یکی از دلایل تخریب DNA به شکل ایجاد شکست تک و دورشته‌ای در آن است (جدول شماره ۲) [۱۷] که این عامل خود بر بیان ژن و نحوه عملکرد

14. Retinoic acid receptor
15. Retinoid X receptor
16. Fatty acid receptors
17. Vitamin D receptor
18. Oxysterols receptor
19. Farnesoid X receptor
20. Constitutive androstane receptor
21. Pregnane X receptor

22. Microarray
23. Genotoxicity

جدول ۱. مواد مغذی و فاکتورهای رونویسی مرتبط با تغذیه

فاکتورهای رونویسی <sup>۱</sup>	ترکیبات	مواد مغذی
PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP	اسید چرب	چربی
SREBPs, LXRs, FXR	کلسترول	
USFs, SREBPs, ChREBP	گلوکز	کربوهیدرات
C/EBPs	اسید آمینه	پروتئین
RAR, RXR	ویتامین A	ویتامینها
VDR	ویتامین D	
PXR	ویتامین E	
Calcineurin/NF-ATs	کلسیم (Ca)	مواد معدنی
IRP1, IRP2	آهن (Fe)	
MTF1	روی (Zn)	
ER, NF-κB, AP1	فلاونوئیدها (Flavonoids)	مواد غیرمغذی (Non-nutrients)
CAR, PXR	مواد شیمیایی با منشأ جانوری (Xenobiotic)	

مجله علمی  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

1 PPAR, peroxisome-proliferator-activated receptor; LXR, liver X receptor; HNF4, hepatocyte nuclear factor 4; ChREBP, carbohydrate-response-element-binding protein; FXR, farnesoid X receptor; USF, upstream stimulatory factor; C/EBP, CCAAT/enhancer-binding protein; RAR, retinoic acid receptor; RXR, retinoid X receptor; VDR, vitamin D receptor; PXR, pregnane X receptor; NF-AT, nuclear factor of activated T-cells; IRP, iron-regulatory protein; MTF1, metal-responsive transcription factor 1; ER, oestrogen receptor; NF-κB, nuclear factor κB; AP1, activator protein 1; CAR, constitutive androstane receptor.

برای برداشت DNA که در اثر موتازنهای محیطی آسیب دیده است، لازم است. با آزمایش روی حیوانات و مطالعات اپیدمیولوژی مشخص شده است که کمبود منیزیم یکپارچگی غشا را کاهش می‌دهد و انجام وظایف غشا به مخاطره می‌افتد [۲۰].

بسیاری از آنزیمها در مسیرهای مختلف بیوشیمیایی به وسیله تغییر در منیزیم آزاد، فعال یا سرکوب می‌شوند که اغلب این آنزیمها در ارتباط با ثبات ژنومیک هستند. منیزیم به طور اختصاصی با صحت همانندسازی DNA در ارتباط بوده و یک پیش‌نیاز مهم برای انتقال اطلاعات در طول همانندسازی است. به علاوه کوفاکتور ضروری در ترمیم شکاف‌های نوکلئوتیدها، ترمیم شکاف بازها و ترمیم عدم تطابق است. همچنین منیزیم



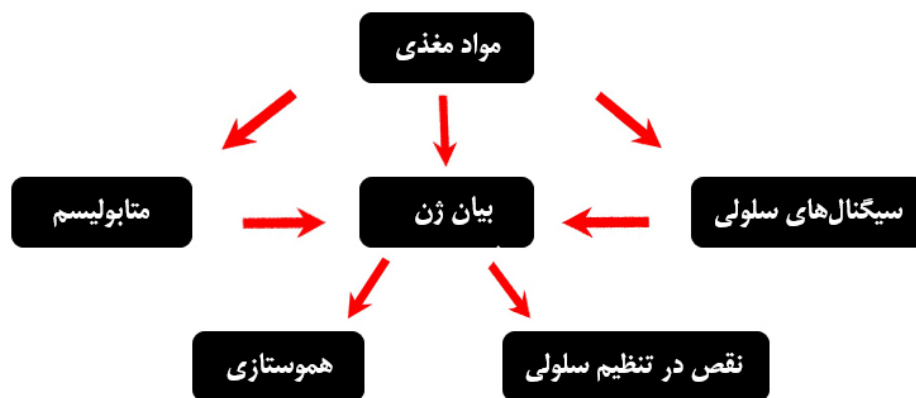
شکل ۱. اثرات متقابل بین تغذیه و ژنوم موجودات

مجله علمی  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

جدول ۲. کمبود میکرونوترینت‌ها و اثر آن‌ها بر DNA و سلامت موجودات

میکرونوترینت	اثر آن‌ها بر DNA	اثر آن‌ها بر سلامت
اسید فولیک	ایجاد شکست در کروموزوم (حساسیت به تابش رادیواکتیو)	سرطان کولون بیماری‌های قلبی اختلالات مغزی نقص‌های مادرزادی
ویتامین B12	ایجاد شکست در کروموزوم	همانند اثرات ناشی از کمبود اسید فولیک صدمات نورونی
ویتامین B6	ایجاد شکست در کروموزوم	همانند اثرات ناشی از کمبود اسید فولیک
ویتامین C	حساسیت به تابش رادیواکتیو اکسیداسیون DNA	آب مروارید (چهار برابر) سرطان بیماری‌های قلبی
ویتامین E	حساسیت به تابش رادیواکتیو اکسیداسیون DNA	سرطان کولون (دو برابر) بیماری‌های قلبی (۱/۵ برابر) اختلالات سیستم ایمنی
آهن (Fe)	ایجاد شکست در DNA حساسیت به تابش رادیواکتیو	اختلالات مغزی اختلالات سیستم ایمنی سرطان
روی (Zn)	ایجاد شکست در کروموزوم حساسیت به تابش رادیواکتیو	اختلالات مغزی اختلالات سیستم ایمنی سرطان
نیاسین	عدم توانایی در تعمیر DNA به علت اختلال در فعالیت آنزیم (poly-ADP-ribose)	اختلالات عصبی کاهش حافظه
سلنیوم (Se)	حساسیت به تابش رادیواکتیو اکسیداسیون DNA	سرطان پروستات

مجله علمی  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین



مجله علمی  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

شکل ۲. اثر مستقیم و غیرمستقیم مواد مغذی بر بیان ژن



### اثر سلنیوم بر بیان ژن

ژن‌های مختلف باشند [۱۵]. به عنوان مثال ایکوزانوئیدها، پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها مشتقاتی از مسیر متابولیسم لیپوکسیژناز و سیکلوآکسیژناز هستند، که به واسطه اثر اسید چرب اولیه، دخیل در بیان ژن هستند. به علاوه مشتقات اسیدهای چرب ممکن است تغییردهنده سیگنال‌رسانی سلولی باشند که باعث تغییر در رونویسی می‌شوند [۲۷]. به عنوان مثال تغییر مشتقات لیپیدهای ورودی به سلول به صورت پیامبرهای ثانویه دی آسیل گلیسرول<sup>۲۸</sup> باعث فعال شدن پروتئین کیناز C خواهد شد که به واسطه بسیاری از فعالیت‌های درون سلولی نظیر رشد، فعالیت، تمایز و تکامل سلول است [۲۸].

بر اساس گزارش روچه<sup>۲۹</sup> (۲۰۰۴) اسیدهای چرب جیره به همراه فاکتورهای رونویسی با حساسیت‌های غذایی بسیاری در ارتباط است [۲۷]. التهاب و متابولیسم چربی ارتباط تنگاتنگی با هم دارند. واسطه‌های لیپیدی، محصولات و کنترل‌کننده‌های پروسه‌های التهابی هستند. التهاب متابولیسم چربی‌ها را تغییر می‌دهد [۲۸]. بنابراین تغییر در میزان مصرف چربی در رژیم غذایی تمام جنبه‌های این روابط پیچیده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اسیدهای چرب غیراشباع مانند اسیدهای چرب امگا ۳ ممکن است از طریق تحریک محرک‌های فعال‌کننده پرولیفراسیون پروکسیزوم<sup>۳۰</sup> عمل کنند [۲۳، ۲۹، ۳۰]. همچنین، تری‌گلیسرید و کلسترول پلاسما نه تنها به چاقی و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط هستند، بلکه در حین تغییرات متابولیک به مواد واسطه‌ای که پاسخ التهابی را افزایش می‌دهند، تغییر می‌یابند [۳۱]. در نهایت می‌توان گفت، لیپیدهای جیره در بیان ژن و حفظ هموستاز سلول که نشان‌دهنده تنظیم رونویسی است، به طور مستقیم یا غیرمستقیم نقش دارند.

### نقش آمینواسیدها در تنظیم بیان ژن

تنش‌های متفاوت مانند تنش فیزیولوژیک، گرمایی، حمل و نقل و اجتماعی می‌تواند منجر به از دست رفتن نیتروژن بدن شود. تغییر سطح نیتروژن و متابولیسم منفی آن به عواملی نظیر تغییرات هورمونی و متابولیکی بستگی دارد. در صدمات شدید و کاتابولیسم بیش از حد نیتروژن، اسیدهای آمینه از طریق پروتئولیز ماهیچه‌ها آزاد می‌شوند و به عنوان پیش‌ساز سنتز پروتئین‌های مرتبط با عفونت و سیستم ایمنی عمل می‌کنند. در چنین شرایطی، تغییرات پروفایل اسیدهای آمینه آزاد در پلاسما و ادرار قابل مشاهده است [۳۲، ۳۳]. در پستانداران، غلظت اسیدهای آمینه در پلاسما به عنوان نشانگری در تغییرات وضعیت تغذیه‌ای و پاتولوژیکی است.

نشان داده شده است که در پستانداران، اسیدهای آمینه

داوسون<sup>۲۴</sup> (۲۰۰۶) با استفاده از ۱۲ هزار ژن ریزآرایه‌های موش، گزارش کرد که کمبود سلنیوم می‌تواند بر الگوهای سنتز پروتئین در موش به وسیله تنظیم بیان ژن‌های خاصی در سطح رونویسی، تأثیر بگذارد. ژن‌هایی که به وسیله نقص سلنیوم در موش بیش از حد بیان<sup>۲۵</sup> می‌شوند شامل ژن‌هایی هستند که وابسته به پاسخ‌های استرسی، رشد و چرخه سلول هستند. در زمان مشابه ژن‌هایی که کمتر از حد بیان<sup>۲۶</sup> می‌شوند شامل آن‌هایی هستند که وابسته به مکانیسم‌های مسمومیت‌زدایی، تولید سلنوپروتئین‌ها، محافظت در مقابل استرس آکسایشی و انتقال لیپیدها هستند. این مطالعه نشان می‌دهد که تأثیر مکمل سلنیوم می‌تواند در تغییرات بیان ژن در بافت‌های روده با بیان بیشتر از ۲۵۰۰ ژن و در کمتر از ۱۰۰ ژن با اعمال تولید مثلی به صورت مستقیم یا غیرمستقیم در ارتباط باشد. [۲۳].

### اسیدهای چرب خوراکی و بیان ژن

چربی‌ها یکی از مواد مغذی‌ای هستند که اثرات نوتریژنومیکی متفاوت و گسترده‌ای دارند. همواره چربی‌ها به عنوان مواد مغذی غنی از کالری و تأمین‌کننده اسیدهای چرب ضروری و واحدهای سازنده سلول‌ها مطرح بوده‌اند. در سال‌های اخیر، اسیدهای چرب به عنوان تنظیم‌کننده‌های حیاتی زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند. در واقع اسیدهای چرب به عنوان مولکول‌های سیگنالینگ، شناخته می‌شوند. در بسیاری از موارد این ترکیبات مانند هورمون عمل می‌کنند و به این صورت اعمال سلولی را کنترل می‌کنند. اسیدهای چرب، مولکول‌های تنظیمی مهمی هستند که با استفاده از مسیرهای گوناگون، وظایف حیاتی را به انجام می‌رسانند [۲۴].

به عنوان مثال، آراشیدونیک اسید<sup>۲۷</sup> پیش‌سازی برای پروستاگلاندین‌هاست. پروستاگلاندین‌ها، لیپیدهای آکسیدشده‌ای هستند که به گیرنده‌های سلولی متصل می‌شوند. فعال شدن گیرنده‌های پروستاگلاندین، آغازگر واکنش‌های سیگنالینگ آبشاری خواهد بود که بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیکی را کنترل می‌کنند. ایکوزانوئیدهای مشتق شده از اسیدهای چرب امگا ۶ اعمال ضدالتهابی انجام می‌دهند. به علاوه این اسیدهای چرب می‌توانند لیپیدهایی با خاصیت ضدالتهابی تشکیل دهند [۲۵].

اسیدهای چرب خوراکی دارای اثرات متقابل با تعداد زیادی فاکتورهای رونویسی بوده و در نتیجه مستقیماً بر بیان ژن اثر می‌گذارند [۲۶]. به علاوه، اسیدهای چرب متابولیسمی ممکن است دارای نقش میانجیگری در نفوذ لیپید جیره بر بیان

28. Diacylglycerol

29. Roche

30. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs)

24. Dawson

25. Up-regulated

26. Down-regulated

27. Arachidonic acid

## ژنومیک تغذیه‌ای در حیوانات مزرعه‌ای

دست‌کاری‌ها و رهیافت‌های تغذیه‌ای ابزارهای کلیدی برای تأثیرگذاری در پرورش حیوانات مزرعه‌ای هستند. عملکرد تولیدمثل و باروری گاوهای شیری و همچنین تخم‌گذاری طیور تا حد زیادی به وسیله تغذیه و همچنین زمینه ژنتیکی حیوان تحت تأثیر قرار می‌گیرند. این مسئله به‌خصوص در مورد گاوهای شیری و در اول شیردهی وقتی که حیوان به عدم تعادل جیره حساس‌تر است، مهم‌تر است [۴۱].

امروزه پرورش طیور به پیشرفت‌های چشمگیری دست یافته است. توفیق در این صنعت ناشی از پیشرفت ژنتیکی، بهبود وضعیت تغذیه‌ای و بهتر شدن مدیریت است. هدف از پرورش طیور تجارتي، رسیدن به بالاترین راندمان تولید به ازای هر واحد مصرف خوراک است [۴۲]. بین صفات تولیدی و پاسخ‌های سیستم ایمنی و صفات مربوط به مقاومت به بیماری‌ها همبستگی منفی وجود دارد. به عنوان مثال این همبستگی منفی بین تولید و ایمنی باعث می‌شود که در سویه‌های پُر تولید عملکرد و تکامل سیستم ایمنی ضعیف‌تر باشد [۴۳، ۴۴].

شاید یکی از عوامل ایجادکننده همبستگی منفی بین صفات تولیدی و پاسخ‌های ایمنی در طیور، عدم تأمین همه احتیاجات فیزیولوژیکی از طریق مصرف اقلام خوراکی باشد. علاوه بر انتخاب ژنتیکی، بعضی از عوامل غیرژنتیکی مانند غلظت مواد مغذی جیره، قادر است تظاهر ژن‌های مسئول پاسخ‌های ایمنی را از طریق ایجاد تغییر در میزان بلوغ سیستم ایمنی و همچنین میزان آنتی‌بادی تولیدشده در برابر عفونت‌ها تغییر دهد [۴۵]. شواهدی در دست است که تفاوت‌های موجود در غلظت انرژی جیره غذایی طیور، میزان پاسخ‌های سیستم ایمنی را تغییر می‌دهد. سطح مناسب متیونین جیره باعث افزایش رشد شده ولی افزایش سطح آن برای ایجاد حداکثر پاسخ ایمنی ضروری است [۴۶-۴۸].

کمبود ویتامین‌ها به عنوان کوفاکتور مورد نیاز برای فعالیت‌های متابولیکی موجب اختلال در فعالیت سیستم ایمنی می‌شود [۴۹]. به طور کلی افزایش مقادیر ویتامین‌ها جیره غذایی طیور میزان عملکرد سیستم ایمنی را بهبود می‌بخشد [۵۰]. گیرنده‌های ویتامین ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی D3 در مونسیت‌های پریفرال شناسایی شده است. ویتامین D3 برای تمایز مونسیت‌های اولیه و مونسیت‌ها به ماکروفاژها و فعالیت مناسب فاگوسیتوز و فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های ماکروفاژ ضروری است. در جیره‌هایی که فاقد مکمل‌های ویتامین D3 است به میزان قابل ملاحظه‌ای عملکرد سیستم ایمنی کاهش می‌یابد [۵۱].

عناصر معدنی نقش مهمی را در عملکرد سیستم ایمنی از طریق تأثیر روی تنظیم فشار اسمزی و به عنوان کوفاکتور و کاتالیزور آنزیمی برعهده دارد و همچنین از طریق بهبود عملکرد هورمونی اعمال سیستم ایمنی را تنظیم می‌کند [۵۲]. غلظت سدیم، کربن،

محرك سنتز پروتئین و مهار پروتئولیز در بافت‌هایی مختلفی مانند پانکراس، کبد، قلب و ماهیچه اسکلتی است. مطالعه روی خوک و جوجه نشان می‌دهد که رابطه نزدیکی بین میزان رشد و سطح محدودیت اسیدهای آمینه در جیره وجود دارد. رشد با مجموعه واکنش‌های عوامل ژنتیکی، هورمونی و غذایی کنترل می‌شود [۳۴]. قسمت اعظم این کنترل از طریق هورمون رشد توسط فاکتور رشد شبه‌انسولینی IGFs<sup>۳۱</sup> است. فعالیت بیولوژیکی IGFها توسط IGFBP<sup>۳۲</sup> و IGF II که به صورت اختصاصی به آن متصل می‌شوند، تنظیم می‌شود. کاهش رشد در ارتباط با سوءتغذیه از جهت پروتئینی با حضور سطح نرمال هورمون رشد در سرم، سطح پایین IGFها و بیان بسیار بالای ژن سنتزگر IGFBP1 کبدی عارض می‌شود [۳۵].

استراوس و تاکموتو<sup>۳۳</sup> (۱۹۹۰) سطح بالاتر بیان ژن را در حیوانات با دسترسی محدود به پروتئین نسبت به حیوان در شرایط گرسنگی ۲۴ ساعته گزارش کردند. این تفاوت نمی‌تواند با اختلاف در سطح گلوکز، انسولین یا هورمون رشد پلازما که به عنوان تنظیم‌کنندگان میزان بیان در شرایط *in vivo* شناخته شده‌اند، توضیح داده شود [۳۵]. کاهش هریک از اسیدهای آمینه ضروری به علاوه آرژنین و سیستمین اثرات معنی‌داری بر سطح mRNA سنتزکننده رشته پپتیدی در کبد موش‌ها می‌گذارد [۳۶]. همچنین براساس گزارش هریک<sup>۳۴</sup> و همکاران (۲۰۰۳) بیان ژن‌ها در سطوح مختلف می‌تواند بر میزان اسیدهای آمینه قابل دسترس در زمان ترجمه و عمل سنتز پروتئین مؤثر باشد [۳۷].

در سال‌های اخیر مبحث اسیدهای آمینه به عنوان تنظیم‌کننده بیان ژن مطرح شده است. در مبحث هورمون‌ها، امروزه مشخص شده است که اسیدهای آمینه نقش اساسی در تنظیم بیان ژن را برعهده دارند. اگرچه مکانیسم عمل آن تاکنون کشف نشده است، ولی نشان داده شده است که اسیدهای آمینه می‌توانند موجب تغییراتی در بیان ژن‌های هدف در سطوح رونویسی و mRNA شوند [۳۸]. اساس مولکولی تنظیمات بیان ژن توسط پروتئین‌های موجود در رژیم غذایی دارای اهمیت است؛ زیرا در افرادی که تحت شرایط غذایی محدود بوده‌اند در مقایسه با افرادی که مواد غذایی بیش از حد مصرف کرده‌اند، تنظیمات عملکردهای فیزیولوژی متفاوت است. مواد مغذی، به‌ویژه اسیدهای آمینه خاص، نقش اساسی در تنظیمات بیان ژن از طریق تعدیل در آغاز ترجمه mRNA را برعهده دارند. تمامی اسیدهای آمینه ضروری توانایی تنظیمات ترجمه mRNA از طریق eIF2<sup>۳۵</sup> کیناز را دارند [۳۹، ۴۰].

31. Insulin-like growth factor
32. Insulin-like growth factor-binding protein
33. Straus and Takemoto
34. Herbeck
35. Eukaryotic initiation factor 2

دارد، بهتر است نیازمندی‌های تغذیه‌ای بر اساس نقشه ژنی فرد مشخص شود و هر فرد توصیه تغذیه‌ای اختصاصی داشته باشد. از طرفی، مطالعات نوتریژنومیک روی حیوانات آزمایشگاهی و دام‌های مزرعه‌ای نادر است. با این حال، ارتباط مابین تغذیه، ژنتیک و باروری و رشد، مورد تأیید قرار گرفته است.

امروزه ثابت شده است که تغذیه بیشتر و بهتر روی حیواناتی که برای تولید بیشتر انتخاب شده‌اند، تأثیر دارد. با وجود اهمیت این موضوع در سیستم‌های تولید، روش‌هایی که این مکانیسم‌های مولکولی را دقیقاً شرح دهند، وجود ندارد. به همین جهت استفاده از مواد مغذی‌ای که بتواند با تأثیر بر بیان ژن، باعث بهبود عملکرد صفات تولیدی و راندمان تولیدمثلی و همچنین بهبود پاسخ ایمنی شود در جیره‌نویسی به عنوان رهیافتی جدید ضروری است.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله از نوع مطالعات مروری بهترین شواهد بوده و نمونه انسانی و حیوانی نداشته است.

#### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌پردازی، بازنگری، مدیریت مطالعه، پیش‌نویس، تدوین، نگارش، اجرا و ویرایش نهایی: سید رضا هاشمی، هما داودی و الناز عربیان. تأیید نسخه نهایی: همه نویسندگان.

#### حامی مالی

این مقاله حامی مالی نداشته است.

#### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

روی، سلنیوم، منگنز، مس، آهن و کبالت جیره پاسخ‌های ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۵۳-۵۵]. به طور کلی فرم‌های معدنی این عناصر کمتر از فرم‌های آلی جذب می‌شوند به همین جهت زمانی که عناصر معدنی در جیره به فرم کیلات<sup>۳۶</sup> باشد پاسخ‌های ایمنی بیشتر است. اثرات مفید کبالت روی سیستم ایمنی عمدتاً مربوط به اثرات مثبت آن در سنتز پروتئین و عملکرد اندام‌های لنفوئیدی است [۵۶].

در سال‌های اخیر، بیوتکنولوژی گیاهی منبعی سرشار از ابداع و خلاقیت بوده است. گیاهان دارویی به عنوان یک مکمل جدید غذایی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۵۷]. گیاهان دارویی اثر بخشی خود را از طریق متابولیت‌های ثانویه<sup>۳۷</sup> اعمال می‌کنند. اثر برخی از متابولیت‌های ثانویه بر بیان برخی از ژن‌ها پیش‌تر به اثبات رسیده است [۵۸]. اثر افزودنی‌های جدید غذایی مانند گیاهان دارویی بر بیان ژن HSP70 در جوجه‌های گوشتی در شرایط استرس گرمایی توسط هاشمی و همکاران (۲۰۱۰ و ۲۰۱۳) گزارش شده است [۵۹، ۶۰].

### یافته‌ها

هدف نوتریژنومیکس اختصاصی کردن تغذیه برای هر شخص بر اساس ژنوتیپ آن فرد است. بر این اساس سه نوع اثر متقابل بین ژن‌ها و مواد مغذی بیان شده است، اثر متقابل مستقیم، اثر متقابل تحولات پدیدایشی و اختلافات ژنتیکی.

وجود ریزمغذی‌ها در بیان ژن و نحوه عملکرد ژن‌ها تأثیر می‌گذارد. گزارش شده است که منیزیم به طور اختصاصی با صحت همانندسازی DNA در ارتباط است و یک پیش‌نیاز مهم برای انتقال اطلاعات در طول همانندسازی است. یافته‌ها بیانگر این است که مکمل سلنیوم در تغییرات بیان ژن در بافت روده می‌تواند با اعمال تولیدمثلی به صورت مستقیم و غیرمستقیم در ارتباط باشد.

بیان شده است که اسیدهای چرب خوراکی دارای اثرات متقابل با تعداد زیادی فاکتورهای رونویسی هستند و مستقیماً بر بیان ژن اثر می‌گذارند. همچنین اسیدهای چرب متابولیکی نیز ممکن است دارای نقش میانجیگری در بیان ژن‌های مختلف اثرگذار باشند. همچنین گزارشات بیانگر آن هستند که مواد مغذی به‌ویژه اسیدهای آمینه نقش اساسی در تنظیمات بیان ژن در سطح رونویسی و mRNA را برعهده دارند و اساس مولکولی تنظیمات بیان ژن توسط پروتئین‌های موجود در رژیم غذایی صورت می‌گیرد.

### بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه در سال‌های اخیر با پیشرفت تجهیزات و کاهش هزینه‌های آزمایشات ژنتیکی، دسترسی به اطلاعات ژنوتیپ افراد آسان‌تر شده است و همچنین با توجه به این واقعیت که تفاوت‌های ژنتیکی در پاسخ افراد به رژیم غذایی اهمیت

36. Chelate  
37. Plant Secondary Metabolites

## References

- [1] Bankston J. Francis Crick and James Watson: Pioneers in DNA research. Newark, Delaware: Mitchell Lane; 2003. [https://books.google.com/books/about/Francis\\_Crick\\_and\\_James\\_Watson.html?id=9w25\\_TXCcrUC](https://books.google.com/books/about/Francis_Crick_and_James_Watson.html?id=9w25_TXCcrUC)
- [2] Trinkle-Mulcahy L, Lamond AI. Nuclear functions in space and time: Gene expression in a dynamic, constrained environment. *FEBS Lett.* 2008; 582(14):1960-70. [DOI:10.1016/j.febslet.2008.04.029] [PMID]
- [3] Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol.* 1961; 3(3):318-56. [DOI:10.1016/S0022-2836(61)80072-7]
- [4] Sandvik AK, Alsberg BK, Nørsett KG, Yadetie F, Waldum HL, Laegreid A. Gene expression analysis and clinical diagnosis. *Clin Chim Acta.* 2006; 363(1-2):157-64. [DOI:10.1016/j.cccn.2005.05.046] [PMID]
- [5] Da-Costa LA, Badawi A, El-Sohemy A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Ann Nutr Metab.* 2012; 60 Suppl:27-36. [DOI:10.1159/000337311] [PMID]
- [6] Davoodi H, Hashemi SR, Seow HF. Increased NF-κB activity in HCT116 colorectal cancer cell line harboring TLR4 Asp299Gly variant. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012; 11(2):121-32. [PMID]
- [7] Rescigno T, Micolucci L, Tecce MF, Capasso A. Bioactive nutrients and nutrigenomics in age-related diseases. *Molecules.* 2017; 22(1):105. [DOI:10.3390/molecules22010105] [PMID] [PMCID]
- [8] Hashemi SR, Davoodi H. Herbal plants as new immunostimulator in poultry industry: A review. *Asian J Anim Vet Adv.* 2012; 7(2):105-16. [DOI:10.3923/ajava.2012.105.116]
- [9] Sharma P, Dwivedi S. Nutrigenomics and nutrigenetics: New insight in disease prevention and cure. *Indian J Clin Biochem.* 2017; 32(4):371-3. [DOI:10.1007/s12291-017-0699-5] [PMID] [PMCID]
- [10] Nikitina D, Chen Z, Vallis K, Poll A, Ainsworth P, Narod SA, et al. Relationship between caffeine and levels of DNA repair and oxidative stress in women with and without a BRCA1 mutation. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2015; 8(4-6):174-84. [DOI:10.1159/000439110] [PMID]
- [11] Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients.* 2015; 7(2):922-47. [DOI:10.3390/nu7020922] [PMID] [PMCID]
- [12] Sapienza C, Issa JP. Diet, nutrition, and cancer epigenetics. *Annu Rev Nutr.* 2016; 36(4):665-81. [DOI:10.1146/annurev-nutr-121415-112634] [PMID]
- [13] Afman L, Müller M. Nutrigenomics: From molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106(4):569-76. [DOI:10.1016/j.jada.2006.01.001] [PMID]
- [14] Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. *J Nutr.* 2002; 132(8):2382S-7S. [DOI:10.1093/jn/132.8.2382S] [PMID]
- [15] Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: Goals and strategies. *Nat Rev Genet.* 2003; 4(4):315-22. [DOI:10.1038/nrg1047] [PMID]
- [16] Simopoulos AP. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17(3):131-4. [DOI:10.1016/j.biopha.2006.07.080] [PMID]
- [17] Escriva H, Langlois MC, Mendonça RL, Pierce R, Laudet V. Evolution and diversification of the nuclear receptor superfamily. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 839(11):143-6. [DOI:10.1111/j.17496632.1998.tb10747.x] [PMID]
- [18] Zhang Z, Burch PE, Cooney AJ, Lanz RB, Pereira FA, Wu J, et al. Genomic analysis of the nuclear receptor family: New insights into structure, regulation, and evolution from the rat genome. *Genome Res.* 2004; 14(4):580-90. [DOI:10.1101/gr.2160004] [PMID] [PMCID]
- [19] Ames BN. Micronutrient deficiencies. A major cause of DNA damage. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 889(11):87-106. [DOI:10.1111/j.1749-6632.1999.tb08727.x] [PMID]
- [20] Jenkins ES, Broadhead C, Combes RD. The implications of microarray technology for animal use in scientific research. *Altern Lab Anim.* 2002; 30(4):459-65. [DOI:10.1177/026119290203000408] [PMID]
- [21] Nasulewicz A, Zimowska W, Bayle D, Dzimira S, Madej J, Rayssiguier Y, et al. Changes in gene expression in the lungs of Mg-deficient mice are related to an inflammatory process. *Magnes Res.* 2004; 17(4):259-63. [PMID]
- [22] Maier JA, Nasulewicz-Goldeman A, Simonacci M, Boninsegna A, Mazur A, Wolf FI. Insights into the mechanisms involved in magnesium-dependent inhibition of primary tumor growth. *Nutr Cancer.* 2007; 59(2):192-8. [DOI:10.1080/01635580701420624] [PMID]
- [23] Dawson KA. Nutrigenomics: Feeding the genes for improved fertility. *Anim Reprod Sci.* 2006; 96(3-4):312-22. [DOI:10.1016/j.anireprosci.2006.08.009] [PMID]
- [24] Pahlavani M, Ramalho T, Koboziev I, LeMieux MJ, Jayarathne S, Ramalingam L, et al. Adipose tissue inflammation in insulin resistance: Review of mechanisms mediating anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Investig Med.* 2017; 65(7):1021-7. [DOI:10.1136/jim-2017-000535] [PMID]
- [25] Ramezani A, Ramezani A. Role of nutrigenetics in controlling inflammation and cardiovascular disease risk factors: A narrative review. *J Health Res Community.* 2018; 4(1):49-64. [In Persian] <http://jhc.mazums.ac.ir/article-1-110-en.html>
- [26] Hashemi SR, Zulkifli I, Davoodi H, Zunita Z, Ebrahimi M. Growth performance, intestinal microflora, plasma fatty acid profile in broiler chickens fed herbal plant (*Euphorbia hirta*) and mix of acidifiers. *Anim Feed Sci Tech.* 2012; 178(3-4):167-74. [DOI:10.1016/j.anifeeds.2012.09.006]
- [27] Roche HM. Dietary lipids and gene expression. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32(10):999-1002. [DOI:10.1042/BST0320999] [PMID]
- [28] Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P, Kopecky J. Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1851(4):503-18. [DOI:10.1016/j.bbali.2014.09.023] [PMID]
- [29] Saboori S, Koohdani F, Nematipour E, Yosefi Rad E, Saboor-Yaraghi AA, Javanbakht MH, et al. Beneficial effects of omega 3 and vitamin E coadministration on gene expression of sirt1

- andpgc1 $\alpha$  and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovas Dis*. 2016; 26(6):489-94. [DOI:10.1016/j.numecd.2015.11.013] [PMID]
- [30] Ramezani A, Djalali M. PPAR $\gamma$  gene expression changes in patients with coronary artery disease. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2016; 26(142):68-81. [In Persian] <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-8853-en.html>
- [31] Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(4):6184-223. [DOI:10.3390/ijms15046184] [PMID] [PMCID]
- [32] Wu G, Bazer FW, Dai Z, Li D, Wang J, Wu Z. Amino acid nutrition in animals: Protein synthesis and beyond. *Annu Rev Anim Biosci*. 2014; 2:387-417. [DOI:10.1146/annurev-animal-022513-114113] [PMID]
- [33] Kopple JD, Massry SG, Kalantar-Zadeh K. Nutritional management of renal disease. London: Academic Press; 2012. <https://books.google.com/books?id=4UDheedDOpC&dq>
- [34] Lord APD, Bastian SEP, Read LC, Walton PE, Ballard FJ. Differences in the association of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I variants with rat, sheep, pig, human and chicken plasma-binding proteins. *J. Endocrinol*. 1994; 140(3):475-82. [DOI:10.1677/joe.0.1400475] [PMID]
- [35] Straus DS, Takemoto CD. Effect of dietary protein deprivation on insulin-like growth factor-I and -II, IGFbinding protein-2, and serum albumin gene expression in rat. *Endocrinolo*. 1990; 127(4):1849-60. [DOI:10.1210/endo-127-4-1849] [PMID]
- [36] Fafournoux P, Bruhat A, Jousse C. Amino acid regulation of gene expression. *Biochem J*. 2000; 351(Pt 1):1-12. [DOI:10.1042/0264-6021:3510001] [PMID] [PMCID]
- [37] Herbeck JT, Wall DP, Wernegreen JJ. Gene expression level influences amino acid usage, but not codon usage, in the tsetse fly endosymbiont *Wigglesworthia*. *Microbiology*. 2003; 149(3):2585-96. [DOI:10.1099/mic.0.26381-0] [PMID]
- [38] Dang Do AN, Kimball SR, Cavener DR, Jefferson LS. eIF2 $\alpha$  kinases GCN2 and PERK modulate transcription and translation of distinct sets of mRNAs in mouse liver. *Physiol Genomics*. 2009; 38(3):328-41. [DOI:10.1152/physiolgenomics.90396.2008] [PMID] [PMCID]
- [39] Kimball SR, Anthony TG, Cavener DR, Jefferson LS. Nutrient signaling through mammalian GCN2. *Top Curr Gen*. 2004; 7:113-30. [DOI:10.1007/978-3-540-39898-1\_6]
- [40] Kimball SR, Jefferson LS. Amino acids as regulators of gene expression. *Nutr Metab (Lond)*. 2004; 1(1):3. [DOI:10.1186/1743-7075-1-3] [PMID] [PMCID]
- [41] Qureshi MA, Havenstein GB. A comparison of the immune performance of a 1991 commercial broiler with a 1957 random-bred strain when fed 'typical' 1957 and 1991 boiler diets. *Poult Sci*. 1994; 73(12):1805-12. [DOI:10.3382/ps.0731805] [PMID]
- [42] Hashemi SR, Davoodi H. Herbal plants and their derivatives as growth and health promoters in animal nutrition. *Vet Res Commun*. 2011; 35(3):169-80. [DOI:10.1007/s11259-010-9458-2] [PMID]
- [43] Yonash N, Cheng HH, Hillel J, Heller J, Cahaner A. DNA microsatellites linked to quantitative trait loci affecting antibody response and survival rate in meat-type chickens. *Poult Sci*. 2001; 80(1):22-8. [DOI:10.1093/ps/80.1.22] [PMID]
- [44] Rao SV, Prahara NK, Reddy MR, Sridevi B. Immune competence, resistance to *Escherichia coli* and growth in male broiler parent chicks fed different levels of crude protein. *Vet Res Commun*, 1999; 23(6):323-6. [DOI:10.1023/A:1006318307103] [PMID]
- [45] Maroufyan E, Kasim A, Hashemi SR, Loh TC, Bejo MH. Responses of performance and differential leukocyte count to methionine and threonine supplementations on broiler chickens challenged with infectious bursal disease in tropical condition. *Asian J Biol Sci*. 2010; 3(2):68-76. [DOI:10.3923/ajbs.2010.68.76]
- [46] Quentin M, Bouvarel I, Picard M. Effects of starter diet, light intensity and essential amino acids level on growth and carcass composition of broilers. *J Appl Poult Res*. 2005; 14(1):69-76. [DOI:10.1093/japr/14.1.69]
- [47] Kidd MT, Gerard PD, Heger J, Kerr BJ, Rowe DE, Sistani D, et al. Threonine and crude protein responses in broiler chicks. *Anim Feed Sci Techno*. 2001; 94(1-2):57-64. [DOI:10.1016/S0377-8401(01)00301-7]
- [48] Maroufyan E, Kasim A, Hashemi SR, Loh TC, Bejo MH. Change in growth performance and liver function enzymes of broiler chickens challenged with infectious bursal disease virus to dietary supplementation of methionine and threonine. *Am J Anim Vet Sci*. 2010; 5(1):20-6. [DOI:10.3844/ajavsp.2010.20.26]
- [49] Silva ICM, Ribeiro AML, Canal CW, Vieira MM, Pinheiro CC, Gonçalves T, et al. Effect of vitamin E levels on the cell-mediated immunity of broilers vaccinated against coccidiosis. *Braz J Poult Sci*. 2011; 13(1):53-6. [DOI:10.1590/S1516-635X2011000100008]
- [50] Lohakare JD, Kim JK, Ryu MH, Hahn TW, Chae BJ. Effect of vitamin C and vitamin D interaction on the performance, immunity and bone characteristics of commercial broilers. *J Appl Poult Res*. 2005; 14(4):670-8. [DOI:10.1093/japr/14.4.670]
- [51] Fritts CA, Erf GF, Bersi TK, Waldroup PW. Effect of source and level of vitamin D on immune function in growing broilers. *J Appl Poult Res*. 2004; 13(2):263-73. [DOI:10.1093/japr/13.2.263]
- [52] Butcher GD, Miles RD. Interrelationship of nutrition and immunity [Internet]. 2002 [Updated 2011 March]. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.487.8972&rep=rep1&type=pdf>
- [53] Deyhim F, Teeter RG. Dietary vitamin and/or trace mineral premix effects on performance, humoral mediated immunity, and carcass composition of broilers during thermoneutral and high ambient temperature distress. *J Appl Poult Res*. 1993; 2(4):347-55. [DOI:10.1093/japr/2.4.347]
- [54] Wang C, Wang MQ, Ye SS, Tao WJ, Du YJ. Effects of copper-loaded chitosan nanoparticles on growth and immunity in broilers. *Poult Sci*. 2011; 90(10):2223-8. [DOI:10.3382/ps.2011-01511] [PMID]
- [55] Echeverry H, Yitbarek A, Munyaka P, Alizadeh M, Cleaver A, Camelo-Jaimes C, et al. Organic trace mineral supplementation enhances local and systemic innate immune responses

- and modulates oxidative stress in broiler chickens. *Poult Sci.* 2016; 95(3):518-27. [DOI:10.3382/ps/pev374]
- [56] Park SY, Birkhold SG, Kubena LF, Nisbet DJ, Ricke SC. Review on the role of dietary zinc in poultry nutrition, immunity, and reproduction. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 101(2):147-63. [DOI:10.1385/BTER:101:2:147]
- [57] Hashemi SR, Davoodi H. Phytochemicals as new class of feed additive in poultry industry. *J Anim Vet Adv.* 2010; 9(17):2295-304. [DOI:10.3923/javaa.2010.2295.2304]
- [58] Röhrdanz E, Ohler S, Tran-Thi QH, Kahl R. The phytoestrogen daidzein affects the antioxidant enzyme system of rat hepatoma H4IIE cells. *J Nutr.* 2002; 132(3):370-5. [DOI:10.1093/jn/132.3.370] [PMID]
- [59] Hashemi SR, Zulkifli I, Somchit MN, Zunita Z, Loh TC, Soleimani AF, et al. Dietary supplementation of *Zingiber officinale* and *Zingiber zerumbet* to heat-stressed broiler chickens and its effect on heat shock protein 70 expression, blood parameters and body temperature. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2013; 97(4):632-8. [DOI:10.1111/j.1439-0396.2012.01302.x] [PMID]
- [60] Hashemi SR. Selected herbal plants as growth and health promoters in broiler chickens [PhD. dissertation]. Seri Kemangan, Selangor: Universiti Putra Malaysia; 2009. <https://core.ac.uk/download/pdf/43000714.pdf>