



ГЕНЕТИЧНА ПЕРШОСНОВА ХАРЧУВАННЯ

В.І. Смоляр, доктор мед. наук, професор

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. В статті обговорюються проблеми залежності генетических структур від стану здоров'я людини, ролі геному в процесі споживання та засвоєння їжі; розглядаються фактори, що викликають генно-протеомні зміни в організмі.

Ключеві слова: нутриціологія, геном, харчування, їх взаємозв'язок.

SYMMARY. The problems of dependence of genetic structures from condition of public nutrition are discussed in this article, role of genome in the process of consumption and mastering of meal; factors, defiant genome proteom changes, are examined in an organism.

Key words: nutrition, genome, feed, their intercommunication.

Розвиток теоретичних основ нутриціології — одне із першочергових завдань сьогодення. Усвідомлення першорядної ролі геному в процесах споживання і засвоєння їжі висуває необхідність проведення широких наукових досліджень ушкодження геному при різних порушеннях харчування, нутрієнтзалежної модуляції процесів та експресії білків в клітинах організму людини за цих умов, оскільки ядерний геном контролює хімічний склад їжі за допомогою клітинного синтезу ферментних білків та кофакторів на рівні протеому. Від його дії залежить уся система взаємозв'язаних структур і біохімічних процесів, що в них відбуваються [1].

Геном — це молекулярна першооснова існування кожної клітини і взаємодія всіх клітин в організмі.

Співвідношення певної послідовності структурної частини самого гена та його регуляторних ділянок надали можливість точно визначити як біологічну повноцінність гена, так і порушення в ньому. І стало зрозумілим, що геном кожної людини — це історія її здоров'я, хвороб та прогноз на ті роки, що залишилися прожити, записані на молекулярному рівні. Отже, якщо не брати до уваги екстремальні ситуації, то тривалість життя і стан здоров'я кожної людини цілком залежать від ступеня повноцінності її генів.

Фізіологічні потреби в енергії та харчових речовинах є інтегральним відображенням участі геному в експресії генів та обміні речовин [2]. Ступінь забезпечення організму харчовими речовинами впливає вже на рівні ДНК і РНК. Звідси виходить, що дефіцит окремих нутрієнтів може впливати на функціонування геному.

Пусковим механізмом, який викликає "переключення" процесу зчитування генетичної інформації на шлях, що веде до патології, виступають аліментарні дефіцити харчових речовин. При нестачі їжі накопичуються мутації, які переривають окремі шляхи обміну речовин. Порушуючи цілісність ДНК, аліментарні дефіцити, тим самим, змінюють послідовність зчитуваних ділянок нуклеотидів, що може приводити до синтезу патологічних білків, і, через включення певних молекулярних механізмів,

до появи пошкоджених клітин і до виникнення так званих хвороб дефіциту.

Порушення в генах приводить до класичних захворювань. При менш значних дефектах — розвивається схильність до хвороб, підвищується вірогідність їх виникнення. Саме тому, що ступінь відхилення від повноцінності в заданих генах у різних людей буває різною, одні люди помирають у 50 років, а інші живуть 90—100. Якщо ми знаємо особливості генетичного апарату людини, то вже зараз можемо, навіть таким способом як зміна структури харчування, істотно впливати на фенотипові прояви багатьох генів і, отже, на її здоров'я (рис. 1).

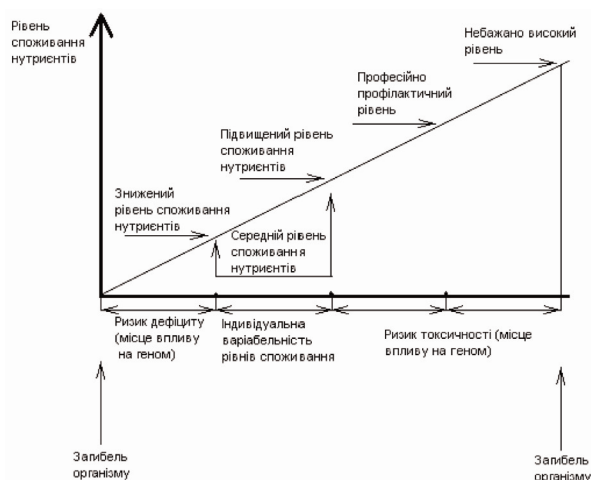


Рис. 1. Теоретична модель, яка ілюструє зміни здоров'я залежно від зміни рівня споживання нутрієнтів

Варіабельність відповіді індивідуумів на прийом їжі зумовлена генетичними відмінностями між представниками різних популяцій. Вона дуже поширена у світі і є частиною важливої гігієнічної проблеми. Тому предметом вивчення нутригеноміки є генетичний поліморфізм, який визначає

варіабельність відповіді різних індивідуумів на приймання їжі. Для вибору правильного харчування тепер використовують різні біологічні маркери: відмінності в структурі ДНК, РНК, алелів, поліморфізм поодиноких нуклеотидів та ін. Сплав нутригеноміки і геномних технологій дозволяє виявити причини різної реакції людей на один і той же продукт і розробити раціони, які прицільно враховують індивідуальні аномалії геному [3].

Розшифрування структури ДНК і геному людини дало можливість розпізнати висхідну частину того ланцюжка, внаслідок дії якого відбувається запуск метаболізму (рис. 2).

Для геномно-протеомної теорії велике значення має вчення про метаболізм, яке інтенсивно розвивалось у другій половині ХХ ст. Внаслідок розвитку цього вчення накопичилися знання про дію і синтез ферментів, інших білків в організмі людини.

Значні досягнення аналітичної хімії дозволили охарактеризувати їжу як надзвичайно складний хімічний комплекс, який містить тисячі основних і сотні тисяч мінорних компонентів, здатних впливати на організм людини. Хімія їжі — це частина хімії природних сполук, основоположником якої був академік М.М. Шемакін.

Забезпечення харчовими речовинами організму людини відбувається за рахунок певної участі ядерного геному в процесах протеоміки та експресії генів які первинно визначають як ступінь і вид руйнування харчових структур, так і всмоктування поживних речовин, необхідних для обміну і побудови тіла. Біосинтез ферментних білків в клітинах як вияв експресії генів запускає обмін речовин. Порушення генної структури може спричинити гальмування біосинтезу необхідних білків, змінювати функцію клітин і викликати різні захво-

рювання організму, зокрема хвороби харчових недостатностей (рис. 3).

Люди мають генетично детерміновані уподобання до сприйняття солодкого смаку і уникнення кислого смаку. Ці уподобання узгоджуються з основними екологічними факторами, адже в природі солодкий смак є свідченням енергетичної цінності продуктів. Навпаки, кислий смак свідчить про вірогідну токсичність, адже алкалоїди і глікозиди, основні класи отрут рослинного походження, як правило, кислі на смак. Природність таких уподобань підтверджена багатьма дослідженнями. Люди, які мають інші смакові уподобання, не виявляють досконалої ідентифікації. Це може бути негативна відповідь на оральне подразнення або, наприклад, знижена реакція на подразнення перцем та позитивна відповідь на жир, білок чи амінокислоти.

Третє генетично детерміноване уподобання — це здатність зберігати в пам'яті відсторонені ефекти засвоєння продуктів. У той час, як більшість знань людина одержує протягом короткого часового інтервалу, знання про суміш продуктів, яку спожили, можуть тривати годинами. Цей феномен найбільш яскраво ілюструється здатністю уникати токсичних продуктів. Отже, аналізуючи одержані результати, люди можуть зробити висновок про те, які продукти зробили їх хворими, а які продукти можуть покращити їхній стан здоров'я. Ці знання згодом були передані наступним поколінням.

Доведено, що тварини здатні підібрати харчові продукти, щоб скорочувати свої харчові недостатності. Так, К. Richter та співавт. [3] довели, що щури здатні ліквідувати в організмі дефіцит натрію, кальцію та інших мінеральних речовин, різних вітамінів, а також вуглеводів і жирів. Автори стверджують, що щури мають як успадковану здатність

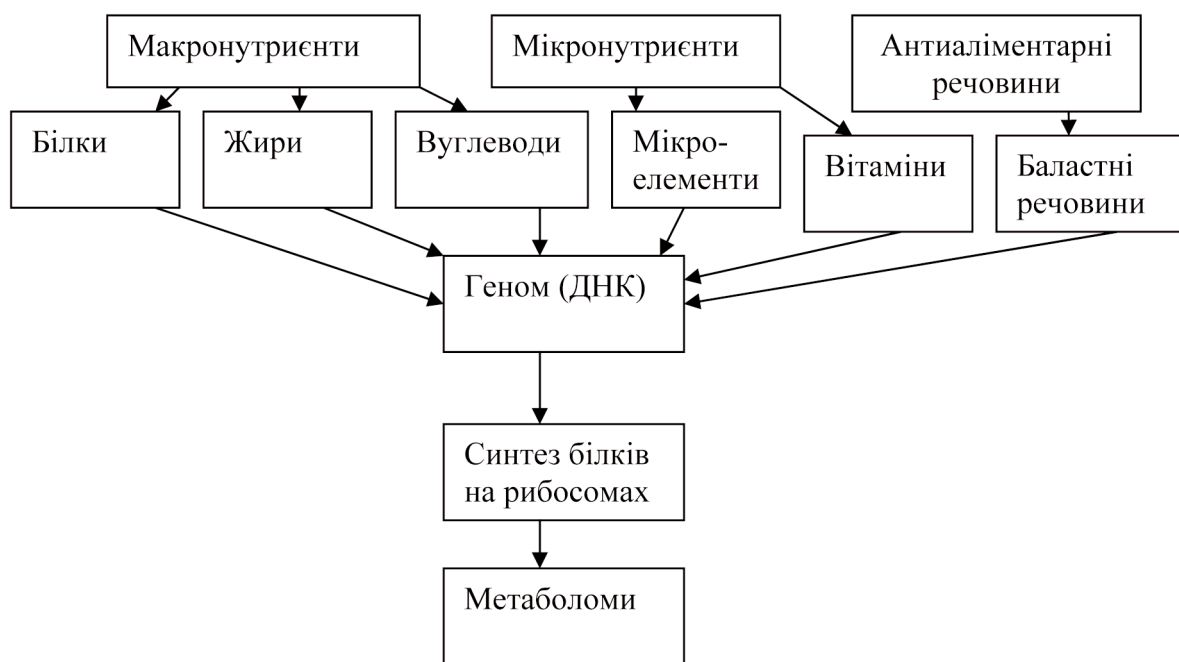


Рис.2. Вплив нутриєнтів на геномно-протеому структуру клітин організму людини

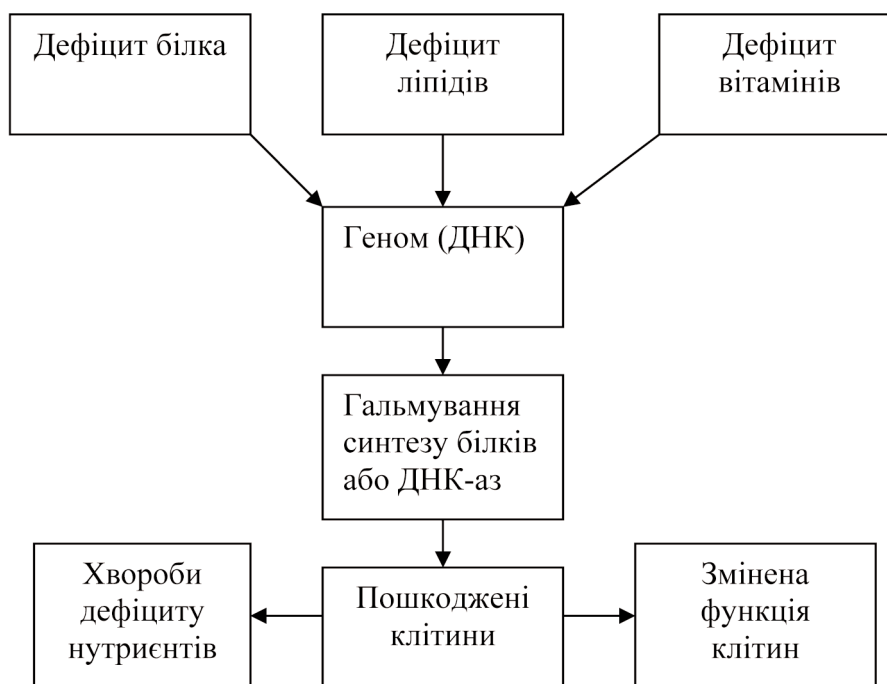


Рис.3. Схема виникнення хвороб дефіциту нутриєнтів

Таблиця 1

Класи точкових мутацій в ДНК

Класи точкових мутацій	Структурні зміни в ДНК
Транзиції	Заміна однієї пари азотистих основ "пурин - піримідин" на іншу пару основ, наприклад А - Т → Г - Ц або Г - Ц → А - Т
Трансверзії	Заміна пари "пурин — піримідин" на пару "піримідин — пурин"
Мутації зі зсувом рамки	Вставлення зайвого нуклеотида
Делеції	Випадіння однієї азотистої основи

розпізнання окремих нутриєнтів, так і здатність до розпізнавання дефіцитного стану, що асоціюється з даним нутриєнтом. Тому тварина в змозі відшукати необхідний нутриєнт. Таке комбінування вродженої здатності яскраво продемонстроване на прикладі дефіциту натрію. В експериментах щури з дефіцитом натрію чітко виявляли потяг до продуктів з високим його вмістом.

На відміну від тварин, на харчові уподобання людей впливають чинники культури. Лише люди мають навички в кулінарному обробленні, приготуванні і сервіруванні їжі. Тому біологічні уподобання у окремих індивідуумів можуть вирости в культурні традиції. Так, особливості використання цукру і штучних солодощів в кухнях багатьох народів спричинені вродженою схильністю до солодкого смаку.

Харчові продукти — основне джерело токсичних, мутагенних і канцерогенних речовин. Мутагенну активність мають багато продуктів: окремі овочі, фрукти, виноградний сік, розчинна кава, м'ясо, риба та ін.

Утворення мутагенних продуктів при виготовленні їжі — це функція часу, температури і фракційного видалення води. Наявність в харчових продуктах мутагенних сполук не свідчить ще про

їхню канцерогенність, тому що є сполуки (вітаміни С, Е, А), які з'єднуються з промоторами (речовинами — активаторами канцерогенезу) гальмують окремі етапи канцерогенезу.

Ступінь мутагенної активності різних сполук в харчових продуктах залежить від повноцінності раціону харчування — при тривалому дефіциті метіоніна, треоніна, лізину, вітамінів А, Е, С збільшується кількість клітин з поломками хромосом. Ступінь мутагенності залежить від стану мікрофлори травного каналу — при дисбактеріозах вона підвищується.

Польські дослідники в галузі харчування ще у 80-х роках ХХ ст. запропонували створити нову науку на стику загальної медицини, нутриціології і генетики і придумали для неї назву — генетотрофія. Але ця назва не прижилась, і тепер ми маємо іншу назву — нутригеноміка. Ця наука призвана визначити харчування людини в залежності від генетичних особливостей [4].

Виконані в останні роки дослідження зробили можливою ідентифікацію різних типів хімічних змін в ДНК, які приводять до появи мутагенних продуктів. За характером змін в ДНК розрізняють 4 класи точкових мутацій (табл. 1).

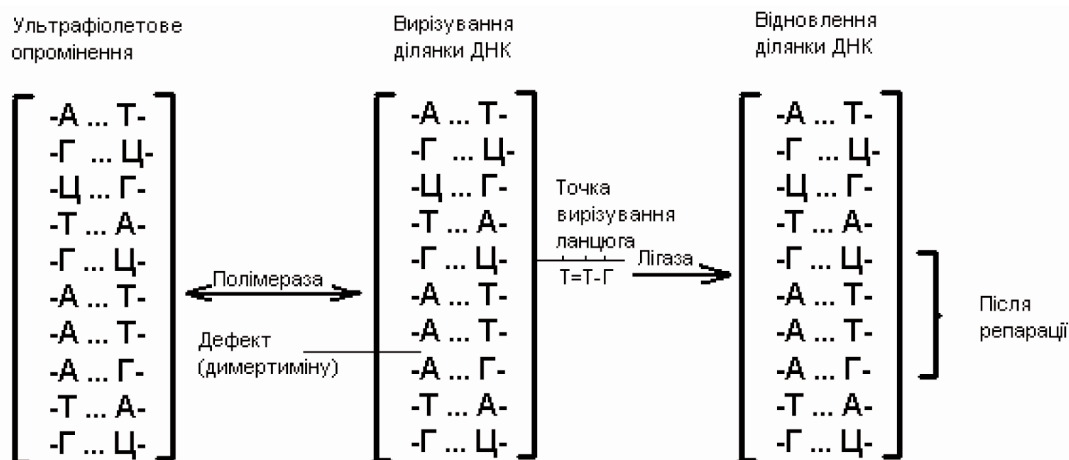


Рис.4. Вирізування ділянки ланцюга ДНК, яка містить димери тиміна, внаслідок дії певних фізичних і хімічних чинників

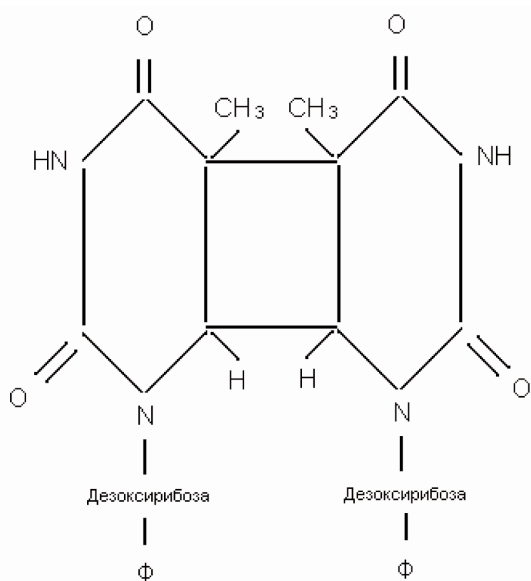


Рис.5. Утворення димеру геміна при дії фізичних і хімічних чинників

Точкові мутації змінюють всього лише один нуклеотидний залишок. Тепер функціонує концепція "один ген — один поліпептидний ланцюг". Оскільки молекули білків, зокрема ферментів, часто складаються з кількох поліпептидних ланцюгів, то формування кожного білка кодується кількома генами.

Транзиції і трансверсії — це порівняно "м'які" мутації, оскільки вони приводять загалом до заміщення лише однієї амінокислоти в поліпептидному ланцюзі. Дефектний білок з однією амінокислотою заміною дуже часто практично не відрізняється у функціональному відношенні від нормального білка. Такі мутації, при яких не виникає функціональних змін, називають "мовчазними" мутаціями. Вставлення і делеції приводять до неправильного зчитування ДНК за мутуючою ділянкою. Такі мутації, як правило, є летальними. Мутації можуть індукувати багато хімічних речовин, а також ультрафіолетове, рентгенівське опромінення та опромінення γ -променями (рис. 4, 5).

В таблиці 2 наведені геномно-протеомні порушення обміну білків і амінокислот та захворювання, які при цьому виникають. Зрозуміло, що зага-

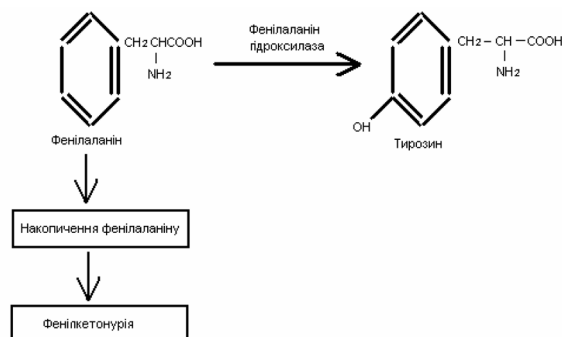
Таблиця 2

Вроджені геномно-протеомні порушення обміну білків і амінокислот

Протеомні порушення	Основні порушення в організмі	Захворювання
Порушення утворення диспептидази	Непереносимість білка клітковини (гліадину)	Целіакія
Порушення утворення фенілаланінгідроксилази	Накопичення фенілаланіну в крові і тканинах	Фенілкетонурія
Порушення утворення оксидази гомогентизинової кислоти та тирозинази	Накопичення тирозину в крові	Алкаптонурия Тирозиноз
Порушення утворення фермента, який відповідає за перетворення гістидину	Накопичення гістидину в крові	Гістидинемія
Порушення утворення фермента, який відповідає за перетворення метіоніну	Порушення обміну метіоніну	Гомоцистинурия
Порушення утворення фермента, який відповідає за обмін лейцину, ізолейцину і валіну	Порушення обміну лейцину, ізолейцину, валіну та їх накопичення	Хвороба кленового сиропу або лейциноз
Порушення утворення фермента, який відповідає за обмін цистину	Порушення обміну цистину і накопичення його в організмі	Цистиноз

лом нестача білків і есенційних амінокислот може викликати БЕН (білково-енергетичну недостатність), квашіоркор і маразм.

Серед вроджених патологій обміну амінокислот найбільш вивченою патологією є фенілкетонурія, яка виникає внаслідок дефіциту фермента гідроксилази. Порушення процесу гідроксилювання фенілаланіну внаслідок відсутності або нестачі фермента фенілаланінгідроксилази можна зобразити таким чином:



Накопичення фенілаланіну в перші місяці життя дитини приводить до тяжких уражень ЦНС, а в подальшому — до невиліковної деменції (рис. 6). Такі хворі часто гинуть в дитячому віці, тому серед дорослих фенілкетонурія мало розповсюджена. Єдиним дієвим способом лікування дітей при фенілкетонурії є своєчасне вилучення фенілаланіну з харчових продуктів та створення дієти з мінімальною кількістю цієї амінокислоти. Широко відомі геномно-протеомні порушення при дефіциті багатьох амінокислот (табл. 3).

Доволі поширеним є геномно-протеомні порушення обміну вуглеводів (табл. 4). Найбільш відомим з них є алактозія, що виникає внаслідок відсутності або недостатності фермента лактази, що розщеплює дисахарид лактозу на глюкозу і галактозу. Біосинтез лактази спричиняє ген LAC*P.

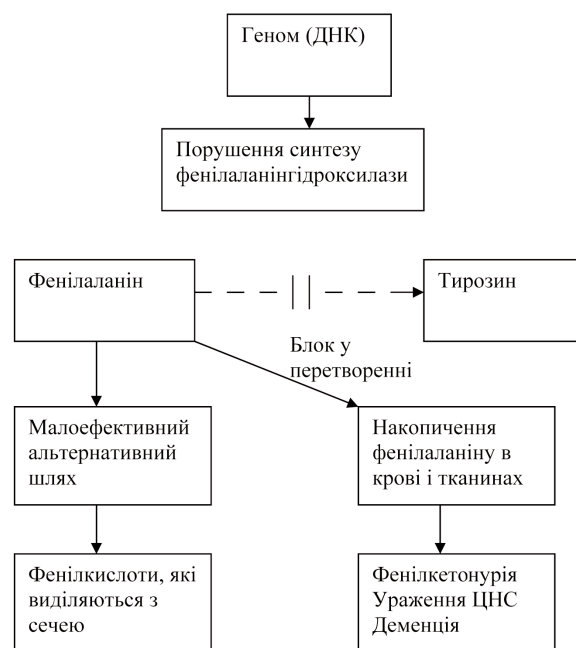


Рис.6. Дефіцит фенілаланінгідроксилази

Таблиця 3

Геномно-протеомні порушення при дефіциті окремих есенційних амінокислот

Амінокислота	Геномно-протеомні порушення при дефіциті	Зміни в організмі при дефіциті
Нестача лізину	Порушення синтезу лізілоксидази	Порушення синтезу білків, оксилізу та процесу кровотворення
Нестача валіну	—	Втрата апетиту, порушення координації рухів, гіперстезія
Нестача гістидину	Порушується склад активних центрів багатьох ферментів	Гальмування синтезу гемоглобіна в крові, анемія, порушення умовно-рефлекторної діяльності та функції нирок
Нестача лейцину	Порушення біосинтезу холестерину та стероїдів	Гальмування росту, патологічні зміни в нирках і щитовидній залозі
Нестача метіоніну	Нестача метильних груп	Порушення обміну та засвоєння жирів, ожиріння печінки
Нестача триптофану	Порушення синтезу білків сироватки крові, обміну нікотинової кислоти, синтезу серотоніну в головному мозку	Відіграє негативну роль при пелагрії
Нестача фенілаланіну	Відсутність ядра для синтезу тироксину, порушення синтезу тироксину	Порушення синтезу гормона щитовидної залози тироксина

Доведено, що жирні кислоти модулюють експресію генів на енергетичний обмін, контролюють внутрішнє клітинне накопичення продуктів β -окислення жирних кислот.

Порушення окислення жирних кислот в мітохондріях клітин обумовлені генетичними дефектами в ферментах β -окислення жирних кислот і в транспортних білках. Виявлені мутації в більшості генів, які кодують ці білки. Доведено, що переважають місенс-мутації, тому основна увага приділяється впливу таких мутацій на процесінг та згорання мутаційних білків.

Ще на початку ХХ ст. Ф. Кнопп встановив, що жирні кислоти в організмі окислюються поступово, втрачаючи за один раз по два атоми вуглецю. При цьому завжди окислюється атом вуглецю, який знаходиться в β -положенні. Спочатку жирні кислоти повинні бути активовані за допомогою фермента ацилкоАсинтетази, а далі відбуваються 4 стадії процесу β -окислення, в якому беруть участь ферменти дегідрогенази.

Внаслідок β -окислення жирних кислот утворюються ацилкоА та ацетилкоА. АцилкоА знову піддається β -окисленню, а ацетилкоА поступає в цикл Кребса, де окислюється до CO_2 і води. Під час β -окислення жирних кислот організм одержує значну кількість АТФ, значно більше, ніж під час окислення вуглеводів. Порушення цього процесу викликає порушення синтезу АТФ.

Останнім часом доведено, що дефіцит багатьох вітамінів в харчових раціонах може викликати геномні порушення (табл. 5).

Нестача вітаміну D_3 в період внутрішньоутробного розвитку викликає збільшення розмірів мозку в неонатальному періоді, а також зміну його форми, збільшення шлуночків, зменшення експресії фактора росту нервів і рецепторів p75 з низькою спорідненістю до зв'язування, а також посилення клітинної проліферації. Це свідчить про ключову роль нестачі $1,25$ -дигідроксивітаміну D_3 в пренатальному періоді в порушенні формування мозку.

З'ясовано, що активація вітаміну D_3 у людини виникає шляхом гідроксилювання атома вуглецю в 25 -му положенні D_3 - 25 -гідроксилазою переважно в мітохондріях печінки. Ген, який кодує D_3 - 25 -гідроксилазу, позначається як CYP27A . Крім того, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ контролює експресію багатьох кандидатських генів, а сам вітамін D стабілізує структуру хроматина.

Вітамін E відіграє істотну роль у контролі пошкодження молекул ДНК та регулює транскрипцію білків.

Вітамін C гальмує процес окисного пошкодження ДНК. Таку ж функцію виконують каротиноїди. Вони захищають молекулу ДНК від окисного стресу, ініціюють експресію окремих генів.

Вітамін B_{12} та фолати також беруть участь в метаболізмі ДНК. Вони необхідні для синтезу метіоніна і S -аденозил-метіоніна, які оберігають структуру ДНК від конформаційних змін і реакцій метилювання. Відсутність в клітинах фолата приводить до втрати експресії білка BCRP/ABCG2 стійкості раку молочної залози. Очевидно, BCRP бере участь в підтриманні гомеостазу фолата в клітинах.

Дефекти нервової трубки — це вроджені вади, викликані її нездатністю закриватися. *Spina bifida* і аненцефалія становлять відповідно 52% і 40% з усіх випадків цих дефектів (аненцефалошале та іненцефалія — останні 8%) [5].

Ще у 80-х роках було помічено, що поширеність дефектів нервової трубки збільшується в періоди неправильного харчування. Так, під час спостереження вагітних жінок, у яких перший триместр вагітності співпадав з голодом в Голландії в кінці Другої світової війни, було виявлено 8 випадків *Spina bifida*, хоча очікували лише 4. Між 1946 і 1951 рр. у голодному Лейпцигу було зареєстровано від 3–6 і більше випадків неправильного розвитку нервової системи новонароджених. Подібне явище спостерігали і в Дрездені за період з 1935 по 1959 роки. Дефекти нервової трубки при народженні до 1945 року і після 1955 року становили близько 7 на 1000 новонароджених. В США між 1920–1949 рр. багаторазово збільшувалась кількість дефектів нервової трубки серед новонароджених, особливо між 1929 і 1932 роками. Оскільки це роки Великої депресії, то підозрювали вплив недостатнього харчування на розвиток цих дефектів. Збільшення кількості дефектів нервової трубки у дітей, зачатих весною, коли в харчуванні має місце нестача вітамінів, також свідчило про вплив недостатнього харчування на розвиток цих дефектів. Крім того, було помічено, що більша кількість випадків дефектів нервової трубки зустрічається у дітей, народжених жінками, які належать до 3–5 соціальних класів, порівняно з новонародженими 1–2 класів [6].

Тоді ж, у 80-х роках ХХ ст., була висловлена думка про те, що вроджені вади, викликані нездатністю нервової трубки закриватися, пов'язані з дефіцитом фолієвої кислоти в ранній період вагітності. Тепер встановлено, що фолієва кислота необхідна для перетворення діоксиридинмонофосфату в діокситимінмонофосфат. Внаслідок дефіциту фолієвої кислоти цей процес не відбувається і виникає накопичення діоксиридинмонофосфату в клітинах. Крім того, в умовах дефіциту фолатів урацил надходить в ДНК замість тиміну, що викликає порушення структури ДНК і пошкодження хромосом. Встановлена нутриентзалежна експресія восьми генів, які контролюють рівень фолатів в клітинах організму [7]. Поширеність дефектів нервової трубки серед новонароджених в різних країнах наведена в таблиці 6.

Нестача мікроелементів може викликати геномно-протеомні порушення в клітинах організму (табл. 7). Доведено, що дефіцит цинку викликає численні зміни рівня м РНК/білків для сотень генів. Під час вивчення експресії генів-переносників цинку в тканинах вісі "кишечник — підшлункова залоза" встановлено, що експресія двох генів ZnT1 та ZnT2 гальмується за умов дефіциту цинку. За нормальних умов ген ZnT1 дифузно розподілений в цитоплазмі ацинарних клітин і локалізується з α -амілазою. Зроблено висновок, що в гомеостазі цинку важливу роль відіграє регуляція експресії переносників цинку в тканинах вісі "кишечник — підшлункова залоза".

Не лише фізіологічні потреби в калоріях та хар-

Таблиця 4

Геномно-протеомні порушення обміну вуглеводів

Геномно-протеомні порушення	Основні зміни в клітинах	Захворювання
Відсутність лактази (внаслідок відсутності гена LAC*P)	Порушення процесу розщеплення лактози на глюкозу і галактозу в тонкому кишечнику	Алактазія
Порушення синтезу галактозотрансферази (галактозо-1-фосфатуридилтрансферази)	Підвищений рівень галактози в крові (гіпергалактоземія)	Галактоземія
Порушення синтезу глюкози	Порушення обміну глюкози (1:50000)	Пентозоурія
Нестача фруктозокінази	Порушення перетворення фруктози на фруктозо-1-фосфат (1:130000)	Фруктозоурія

Таблиця 5

Геномно-протеомні порушення при дефіциті вітамінів

Дефіцит вітамінів	Геномно-протеомні порушення	Основні порушення	Захворювання
Дефіцит вітаміну А	Порушення синтезу родопсину	Гальмування росту Ороговіння епітелію дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту Ослаблення імунітету	Гемералопія (куряча сліпота)
Нестача вітаміну В ₁	Порушення синтезу фермента піруватдегідрогенази	Порушення окислення ПВК	Бері-бері (харчовий поліневрит)
Нестача вітаміну В ₂	Порушення синтезу ФАД, флавінових дегідрогеназ	Затримка росту, запалення слизових оболонок, кератит, глосит	Арибофлавіноз
Нестача вітаміну РР	Порушення синтезу НАД та НАДФ як кофактора дегідрогеназ	Деменція, діарея, дерматит	Пелагра
Нестача вітаміну В ₆	Порушення синтезу кофакторів для піридоксалевих ферментів	Порушення процесів дезамінування, карбоксилювання, трансамінування та ін.	Гангрена пальців, дерматит
Нестача вітаміну В ₁₂	Порушення синтезу S-аденозилметіоніну	Порушення синтезу гемоглобіна	Злоякісна анемія Аддісон-Бірмера
Нестача вітаміну В ₉	Накопичення диоксиуридинмонофосфату, урацил заміщує тимін в нуклеотидах	Дефект утворення нервової трубки у плода Порушення процесів кровотворення, визрівання еритроцитів	Аненцефалія Анемія
Нестача вітаміну С	Порушення структури ДНК та її синтезу	Порушення синтезу колагену	Цинга
Нестача вітаміну Е	Порушення процесів реплікації і транскрипції ДНК	Порушення розвитку і функціонування статевих систем	Резорбція плодів Дегенерація сім'яників М'язова дистрофія Некроз клітин Гемоліз еритроцитів
Нестача вітаміну Д	Порушення регуляційного впливу на експресію генів	Порушення обміну кальцію і фосфату Зниження активності 25-гідроксивітаміну Д	Рахіт, остеопороз

Таблиця 6

Розповсюдженість дефектів нервової трубки в різних країнах

Країна	Розповсюдженість дефектів нервової трубки на 1000 новонароджених	Країна	Розповсюдженість дефектів нервової трубки на 1000 новонароджених
Велика Британія	8,7	Україна (2002—2005 рр.)	2,0
Югославія (до 1990 р.)	0,6	Україна	2,47
Індія	0,6		
Франція	0,6		
Німеччина (м. Лейпциг, 1946—1951 рр.)	3 — 6 і більше		
Нідерланди (в кінці Другої світової війни)	8		
Німеччина (м. Дрезден, 1935—1959 рр.)	7—15		

чових речовинах є інтегральним відображенням участі геному в експресії генів та обміні речовин. Доведено, що кофеїн (доза 5% протягом двох тижнів) підвищує експресію гена CYP1A2 (у 16 разів), а також ферментів глутатіон-S-трансферази, УДФ-глюкуронозилтрансферази (у 2 рази) та утворення N² і N³-глюкуронідів 2-гідрокси-аміно-1-метил-6-фенілімідазо(4,5-б)піридину (метаболіт Ph1P) (на 30%). Етанол (за відсутності глюкози) підвищує експресію м РНК з гена CYP2E1 та рівень білка P-450 2E1. Введення глюкози (25-100 мМ) інгібує індуквану ефективність етанолу на експресію гена CYP2E1. Отже, глюкоза діє як негативний регулятор експресії гена CYP2E1. Крім того, доведена індукція глюкозою процесу транскрипції генів, які контролюють функції гліколітичних і ліпогеназних каскадів у клітинах організму.

Пусковим механізмом, який викликає "переключення" процесу зчитування генетичної інформації на шлях, що веде до патології, виступають також вільні радикали. Порушуючи цілісність ДНК, вони тим самим змінюють послідовність зчитуваних ділянок нуклеотидів, що може сприяти виробленню підвищеної кількості нуклеаз (ДНК-аз) або патологічних білків, що викликає через включення тих чи інших молекулярних механізмів появу пошкоджених клітин.

Останнім часом низка науково-дослідних інститутів Європи і США, зокрема Масачусетський технологічний інститут США, працюють за програмою використання геномних технологій в токсикології [5]. В їхню задачу входить вивчення ефектів протих і складних алкіруючих агентів з числа екотоксикантів, які викликають мутації, загибель клітин,

Таблиця 7

Геномно-протеомні порушення при дефіциті мікроелементів в харчовому раціоні

Нестача окремих елементів	Геномно-протеомні порушення	Основні прояви	Захворювання
Нестача заліза	Порушення утворення залізовмісних ферментів, цитохромів	Зменшення концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові	Залізодефіцитна анемія
Нестача міді	Порушення утворення мідьвмісних ферментів	5 синдромів нестачі міді	Гіпокупроз
Нестача цинку	Порушення утворення цинквмісних ферментів	3 синдроми дефіциту цинку	Гіпогонадизм
Нестача мангану	Порушення утворення манганвмісних ферментів	Порушення утворення глікозаміногліканів, гемоглобіну	Анемія, порушення кісткоутворення внутрішнього вуха
Нестача хрому	Порушення утворення глюкозотолерантного фактора	Порушення засвоєння глюкози	Різні форми преддіабету
Нестача селену	Порушення синтезу глутатіонпероксидази в еритроцитах	Дистрофія і некроз м'язів	Хвороба Кешана (юнацька кардіопатія)
Нестача йоду	Порушення синтезу гормонів тироксину, дийодтирозину і трийодтироніну	Розлад функції щитовидної залози	Ендемічний зоб, кретинізм, мікседема

аномальний розвиток і рак. Одним з напрямків досліджень Масачусетського інституту є вивчення механізмів впливу афлатоксинів на геном.

Не за горами той день, коли можна буде з математичною точністю визначити ту чи іншу мутацію, що призвела до захворювання організму. Залишилось визначитися з функціональною взаємодією генів, щоб вже найближчим часом почати принципово новий метод лікування — генотерапію геномних мутацій. Певні зрушення вже є — це геномна

терапія муковісцидозу. Тепер відомо близько 1000 мутацій, які приводять до цього захворювання, і лише введення з допомогою вірусного вектора нормального гена сприяє значному покращенню стану здоров'я хворих.

Геномно-протеомні порушення, які виникають при порушенні у харчуванні, свідчать про необхідність суворого дотримання принципів оптимального харчування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fenech M. Recommended Dietary allowances for genomic stability // *Mutat. Res.* — 2001. — Vol.480. — P. 51 — 54.
2. Смоляр В.І. Геномно-протеомна парадигма в нутриціології // *Проблеми харчування.* — 2006. — №4. — С. 10 — 17.
3. Смоляр В.І. Сучасний розвиток нутригеноміки // *Проблеми харчування.* — 2004. — №4. — С. 8 — 14.
4. Токсикогеноміка: проблеми и возможности // Тез. докладов. EUROTOX, Будапешт, 2002.
5. Oakley G.P., Weber M.B., Bell K.N., Colditz P. Scientific evidence supporting folic acid fortification of flour in Australia and New Zeland.
6. Фортификация пищевых продуктов витамином В₉ с целью предупреждения дефектов нервной трубки. К., 2006. — С. 15 — 18.
7. Ray J.G., Meier C., Vermeulen M.J. et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada // *Lancet.* — 2002. — 360. — P. 2047 — 2048.