Shahid Bahonar University of Kerman
Agricultural Biotechnology Journal
Iranian Biotechnology Society
Print ISSN: 2228-6705 Online ISSN: 2228-6500

The importance of nutrition in gene expression, replication, repair and prevention of DNA damage

Mohammadreza Mohammadabadi

* Corresponding Author: Professor of Animal Science Department, Faculty of Agriculture, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran. Email: mrm@uk.ac.ir

Fatemeh Hasanzadeh Davarani

Assistant Professor, Department of Plant Pathology, Rafsanjan Branch, Islamic Azad University, Rafsanjan, Iran. Email: fatemeh.hasanzadeh@iaurafsanjan.ac.ir

Abstract

Objective

Since nutrition affects all the interactions of the body, especially the genome as well as the expression of genes, and all organisms are always feeding, and without feeding life is not possible. Therefore, the aim of this study was to review the role of nutrition in gene expression, DNA replication, prevention of DNA damage and DNA repair.

Materials and methods

In this study, the keywords such as cancer, ribonuclease, ribonuclease inhibitor and RNA were used to search in databases including Scopus, SID, IranDoc, PubMed, Google Scholar, Web of Science and IranMedex. In order to select the documents used, all articles published in non-English and Persian languages, duplicate articles, articles that could not be accessed to the full text, as well as articles that were presented as abstracts were removed. Finally, the selected cases were thoroughly studied and summarized in order to prepare the current review.

Results

Regulation of gene expression is essential to life and health and is sensitive to endogenous and dietary and other environmental factors that exert their action at multiple levels and by multiple mechanisms. There are important and intimate links between diet/nutrition, metabolic status, signaling pathways, and gene regulation. Postgenomic technologies including microarray

hybridization and massive next-generation sequencing (RNA-Seq) enable nowadays highthroughput analysis, at genome-wide level, of the transcriptome and its dynamics (presence and quantity of RNAs, RNA expression patterns). Further, changes induced by dietary or other factors in TF binding site occupancy, chromatin features, global patterns of transcript decay, and translational profiling can also be studied nowadays at a genome-wide level. There is overwhelming evidence that a large number of micronutrients (vitamins and minerals) are required as cofactors for enzymes or as part of the structure of proteins (metalloenzymes) involved in DNA repair, prevention of oxidative damage to DNA, as well as maintenance and methylation of DNA. The role of micronutrients in the maintenance of genome stability has been extensively reviewed. Some of micronutrients involved in various genome stability processes. There are various mechanisms by which micronutrient deficiency could cause DNA damage, accelerate senescence and chromosomal instability.

Conclusion

Integration of results from these varied technologies will ultimately allow a comprehensive, system-wide understanding of gene expression control and of diet-gene-health relationships in modern nutrition science.

Key words: nutrition, gene expression, replication, repair, DNA

Paper Type: Rview Paper.

Citation: Mohammadabadi MR, Hasanzadeh Davarani F (2021) The importance of nutrition in gene expression, replication, repair and prevention of DNA damage. *Agricultural Biotechnology Journal* 13 (3), 205-222.

Agricultural Biotechnology Journal 13 (3), 205-222 DOI: 10.22103/jab.2021.18022.1332

Received: July 23, 2021. Accepted: August 25, 2021.

Publisher: Faculty of Agriculture and Technology Institute of Plant Production, Shahid Bahonar University of Kerman-Iranian Biotechnology Society.

© the authors

مجله بیوتکنولوژی کشاورزی
شاپا چاپی: ۶۷۰۵-۲۲۲۸ شاپا الکترونیکی: ۶۵۰۰-۲۲۲۸

اهمیت تغذیه در بیان ژن، همانندسازی، ترمیم و پیشگیری از آسیب DNA

محمدرضا محمدآبادی

* نویسنده مسئول: استاد بخش علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، ایران. تلفن: ۰۹۱۳۳۹۸۷۵۳۴، ایمیل: mrm@uk.ac.ir

فاطمه حسن زاده داورانی

استادیار، بخش بیماری شناسی گیاهی، واحد رفسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، رفسنجان، ایران. ایمیل: fatemeh.hasanzadeh@iaurafsanjan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۳

چکیده

هدف: نظر به این که تغذیه بر تمامی فعل و انفعالات بدن، به ویژه بر ژنوم و نیز بیان ژن‌ها تاثیر گذار است و همه موجودات همواره در حال تغذیه هستند و بدون تغذیه حیات امکان‌پذیر نیست. لذا هدف این پژوهش بررسی اجمالی نقش تغذیه در بیان ژن، همانندسازی DNA، جلوگیری از آسیب DNA و ترمیم DNA بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه با استفاده از کلید واژه‌های سرطان، ریبونوکلئاز، مهارکننده ریبونوکلئازی و اسید ریبونوکلئیک، در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر Scopus، SID، IranDoc، PubMed، Google Scholar، Web of Science و IranMedex جستجو انجام شد. به منظور انتخاب مستندات مورد استفاده، تمام مقالاتی که به زبان غیرانگلیسی و فارسی چاپ شده بودند، مقالات تکراری، مقالاتی که امکان دستیابی به متن کامل مقاله وجود نداشت و همچنین مقالاتی که به صورت چکیده ارائه شده بودند حذف گردیدند. نهایتا موارد منتخب به منظور تنظیم مقاله حاضر به طور کامل مطالعه و خلاصه‌سازی شدند.

نتایج: تنظیم بیان ژن برای حیات و سلامت ضروری است و به عوامل درون زا و رژیم غذایی و سایر عوامل محیطی که در سطوح مختلف و با مکانیسم‌های متعدد عمل می کنند حساس است. پیوندهای مهم و نزدیکی بین رژیم غذایی/تغذیه، وضعیت متابولیک، مسیرهای سیگنال‌دهی و تنظیم ژن وجود دارد. فناوری‌های پساژنومی شامل هیبریداسیون ریزآرایه و توالی‌یابی نسل بعدی امروزه امکان تجزیه و تحلیل با بازدهی و خروجی بالا، در سطح گسترده ژنوم، رونویسی و پویایی آن (حضور و کمیت RNAها، الگوهای بیان RNA) را فراهم می کند. علاوه بر این، تغییرات ناشی از رژیم غذایی یا عوامل دیگر در اشغال محل اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری، ویژگی‌های کروماتین، الگوهای جهانی تباهی رونویسی و پروفایل ترجمه نیز امروزه می تواند در سطح ژنوم مورد مطالعه قرار گیرد. شواهد زیادی وجود دارد که تعداد زیادی از ریز مغذی‌ها، از جمله ویتامین‌ها و مواد معدنی به عنوان کوفاکتورهای

آنزیم‌ها یا به عنوان بخشی از ساختار پروتئین‌ها (متالوآنزیم‌ها) در ترمیم DNA، جلوگیری از آسیب اکسیداتیو به DNA و همچنین نگهداری و متیلاسیون DNA مورد نیاز هستند. نقش ریز مغذی‌ها در حفظ ثبات ژنوم به طور گسترده‌ای بررسی شده است. بسیاری از ریز مغذی‌های در فرآیندهای مختلف پایداری ژنوم درگیر هستند. همچنین مکانیسم‌های مختلفی وجود دارند که به وسیله آن‌ها کمبود ریز مغذی می‌تواند باعث آسیب به DNA، تسریع پیر شدن و ناپایداری کروموزومی شود.

نتیجه گیری: ادغام نتایج حاصل از این فناوری‌های متنوع در نهایت به درک جامع و گسترده ای از سیستم کنترل بیان ژن و روابط رژیم غذایی-ژن-سلامت در علم تغذیه مدرن کمک می‌کند.

کلمات کلیدی: تغذیه، بیان ژن، همانندسازی، ترمیم، DNA

نوع مقاله: مقاله مروری.

استناد: محمدآبادی محمدرضا، حسن زاده داورانی فاطمه (۱۴۰۰) اهمیت تغذیه در بیان ژن، همانندسازی، ترمیم و پیشگیری از آسیب DNA . *مجله بیوتکنولوژی کشاورزی*، ۱۳(۳)، ۲۰۵-۲۲۲.

Publisher: Faculty of Agriculture and Technology Institute of Plant Production, Shahid Bahonar University of Kerman-Iranian Biotechnology Society.

© the authors

مقدمه

همانطور که می دانیم حیات کاملاً به ظرفیت سلول‌ها برای استفاده از انرژی و مولکول‌های محیط برای عملکرد سلولی و تولید مثل بستگی دارد. موجودات چند سلولی، از جمله انسان، انرژی و مواد مغذی ضروری را از غذاها به دست می‌آورند. برخی از این مواد مغذی ضروری برای سنتز DNA، حفظ ساختار طبیعی کروموزوم، ترمیم آسیب DNA ناشی از کمبود مواد مغذی و یا ژنوتوکسین‌های[1] محیطی و برای کنترل بیان ژن توسط مکانیسم‌های اپی ژنتیکی مورد نیاز است (Danino et al. 2015; Barazandeh et al. 2019). ژنومی که موجودات به ارث می‌برند نحوه پردازش مواد مغذی را توسط موجود تعیین می‌کند. این اثرات توسط نوتریژنتیک مورد مطالعه قرار می‌گیرد، که بر شناسایی و درک اثر تغییر شکل ژنوم و اپی ژنوم در جذب و متابولیسم ریز مغذی‌ها و همچنین اثرات رژیم غذایی بر سلامت متمرکز است. از سوی دیگر، رژیم غذایی بر ژنوم موجود تأثیر می‌گذارد (برای نمونه، تعیین آسیب DNA در هر دو سطح مولکولی و کروموزومی) و اپی‌ژنوم (متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی)، و همچنین

[1] genotoxins

بیان RNAها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها (Barazandeh et al. 2016a; Li et al. 2018). نوتریژنومیکس بر شناسایی و درک تأثیر سطح مولکولی مواد مغذی و سایر فعالیت‌های زیستی رژیم غذایی با استفاده از فن آوری‌های با توان بالا، از جمله روش‌های ژنومی، اپی‌ژنومی، ترانسکریپتومی، پروتئومی و متابولومی متمرکز است (Barazandeh et al. 2016b R;eynes et al. 2018). لذا، در این مطالعه به بررسی اجمالی نقش تغذیه در بیان ژن، همانندسازی DNA، جلوگیری از آسیب DNA و ترمیم DNA پرداخته شده است.

کنترل بیان ژن توسط تغذیه

فاکتورهای تغذیه‌ای زیادی بر بیان ژن تأثیر می‌گذارند (شکل ۱) که بعضی از این فاکتورها عبارتند از:

۱- اجزای غذایی خاص (درشت مغذی‌ها، ریزمغذی‌ها، مواد شیمیایی گیاهی و سایر عوامل زیستی، مثل زنوبیوتیک‌ها) و ترکیبات آن‌ها، انواع جیره‌ها (به عنوان مثال، جیره حاوی درشت مغذی‌های مختلف) و شرایط تغذیه‌ای (مانند محدودیت کالری، تغذیه بیش از حد، تغذیه مکرر) (Weake and Workman 2010).

۲- فاکتورهای جیره بر بیان ژن به طور مستقیم یا غیر مستقیم و در مراحل مختلفی از رونویسی تا ترجمه و فعالیت پروتئین تأثیر می‌گذارند. در سطح رونویسی، آنها بر فعالیت فاکتور نسخه برداری و تنظیم کروماتین در کوتاه مدت و بلند مدت تأثیر می‌گذارند (Schmidt and Mangelsdorf 2008).

۳- تغییرات در بیان ژن ناشی از فاکتورهای تغذیه‌ای می‌تواند به سلول/موجود کمک کند تا از مواد مغذی رژیم غذایی استفاده کرده و یا آن‌ها را ذخیره کرده و یا با سازگاری آن با در دسترس قراردادن مواد مغذی در سرنوشت سلول‌ها (به عنوان مثال، رشد و تکثیر سلول‌ها) تأثیرگذار باشد و نیز در حفظ سلامت یا ایجاد بیماریهای مرتبط با رژیم غذایی است موثر باشد (Ross and Davis 2018).

۴- تأثیر عوامل غذایی بر بیان ژن می‌تواند مخصوص بافت باشد و به چندشکلی‌های ژنتیکی، DNA و تغییرات هیستونی (اپی‌ژنتیک)، سایر عوامل همزمان در افرد (به عنوان مثال، وضعیت سلامتی آن‌ها) یا سایر اجزای جیره وابسته باشد (Stover et al. 2018).

در پژوهشی Masoudzadeh et al. (2020) تأثیر سطوح مختلف پودر دانه رازیانه در رژیم غذایی بر عملکرد رشد و بیان ژن DLK1 در بافت مغز، چربی، استخوان ران (ساق پا) و ماهیچه شکمبه بره مطالعه کردند. آنها نشان دادند که افزایش سطح پودر دانه رازیانه در جیره بره‌ها، میزان بیان ژن DLK1 در عضلات ران و بافت شکمبه را افزایش می‌دهد. تغذیه دو درصد رازیانه در مقایسه با جیره شاهد (صفر درصد) منجر به تفاوت معنی داری در میزان بیان ژن DLK1 در عضله ران (ساق پا) و در عضله شکمبه شد. حداکثر میزان بیان ژن در تمام بافت‌های مورد مطالعه بره‌های تغذیه شده با جیره دو درصد رازیانه در مقایسه با صفر درصد مشاهده شد. از طرف دیگر، وزن نهایی، افزایش روزانه وزن زنده، مصرف ماده خشک، وزن لاشه گرم، وزن ماهیچه پشت (کمر)،

وزن ماهیچه ران (ساق پا)، وزن گوشت بدون چربی و ناحیه ماهیچه چشم برای حیواناتی که با جیره دو درصد رازیانه تغذیه می‌شوند، نسبت به افرادی که جیره غذایی کنترل را دریافت کردند بیشتر بود، اما وزن کبد در حیواناتی که با جیره دو درصد رازیانه تغذیه می‌کردند کمتر از حیواناتی بود که جیره غذایی کنترل را دریافت کردند. با توجه به نتایج این تحقیق، می‌توان نتیجه گرفت که رازیانه می‌تواند برای افزایش بیان ژن DLK1 در برخی بافت‌ها، مانند ماهیچه‌ها، و در نتیجه برای افزایش رشد حیوانات و توده عضلانی، که در صنعت گوسفند مهم است، استفاده شود.

این منابع تنوع لایه‌های پیچیدگی دیگری را به کنترل بیان ژن توسط عوامل رژیم غذایی اضافه می‌کند که باید مورد تحقیق قرار گیرند. بیان ژن در سلول‌های خونی ممکن است منعکس کننده تغییرات در حال انجام در بافت‌های مختلف به دلیل ژنتیک یا محیط باشد، و بنابراین به عنوان ابزاری مفید برای پیشرفت در نوتریژنتیک و نوتریژنومیکس شناخته می‌شود.

نقش تغذیه در تهیه مولکول‌های پیش‌ساز ضروری

در ابتدایی‌ترین سطح، تغذیه با تهیه مولکول‌های پیش‌ساز ضروری برای سنتز de novo نوکلئوتیدهای پورین و پیریمیدین که کد ژنتیکی DNA را تعیین می‌کنند، نقش مهمی را ایفا می‌کند (Lane and Fan, 2015). نمونه‌هایی از مولکول‌های پیش ساز تهیه شده توسط تغذیه که برای سنتز نوکلئوتید مورد نیاز هستند، عبارتند از اهداکنندگان متیل مانند فولات، ویتامین B12 و متیونین. فولات در سنتز de novo پورین‌ها مانند۱۰-فرمیل تتراهیدروفولات و در سنتز پیریمیدین‌ها، مانند ۵،۱۰-متیلن تترا هیدروفولات به ترتیب با اهدای بخش‌های فرمیل و متیل نقش مهمی بازی می‌کند (شکل ۲).

علاوه بر این، ۵-متیل تتراهیدروفولات برای سنتز متیونین و S-آدنوزیل متیونین مورد نیاز است، که این‌ها برای تبدیل سیتوزین به ۵-متیل سیتوزین، که نوکلئوتید پنجم در DNA است ضروری هستند. ۵-متیل سیتوزین نقش مهمی در پدیده‌های زیر دارد (Fenech, 2012):

(۱) در پایداری کروموزوم ساختاری، به ویژه در منطقه پری‌سانترومری[۲]

(۲) در حفظ الگوهای متیلاسیون DNA، که بیان ژن سلولی طبیعی و فنوتیپ را در پاسخ به پارامترهای محیطی کنترل می‌کنند.

ویتامین B12 در متابولیسم DNA حیاتی است زیرا در دسترس بودن فولات[۳] برای سنتز نوکلئوتید و متیونین را تعیین می‌کند که این هم به دلیل نقش آن به عنوان یک کوفاکتور[۴] مهم برای آنزیم متیونین سنتاز، که امکان انتقال یک گروه متیل از ۵-متیل تتراهیدروفولات به هموسیستئین را برای تولید متیونین و تتراهیدروفولات فراهم می‌کند، می‌باشد. به علاوه، ویتامین B12 شکلی از

[2] pericentromeric region
[3] folate
[4] cofactor

فولات است که می‌تواند پس از پلی‌گلوتاماسیون[5] (پلی‌گلوتامینه شدن) در سلول‌ها به عنوان پیش ماده ضروری برای تولید مواد زیر ذخیره شود:

(۱) ۱۰–فرمیل تتراهیدروفولات که برای سنتز نوکلئوتید پورین (ATP و GTP) ضروری است.

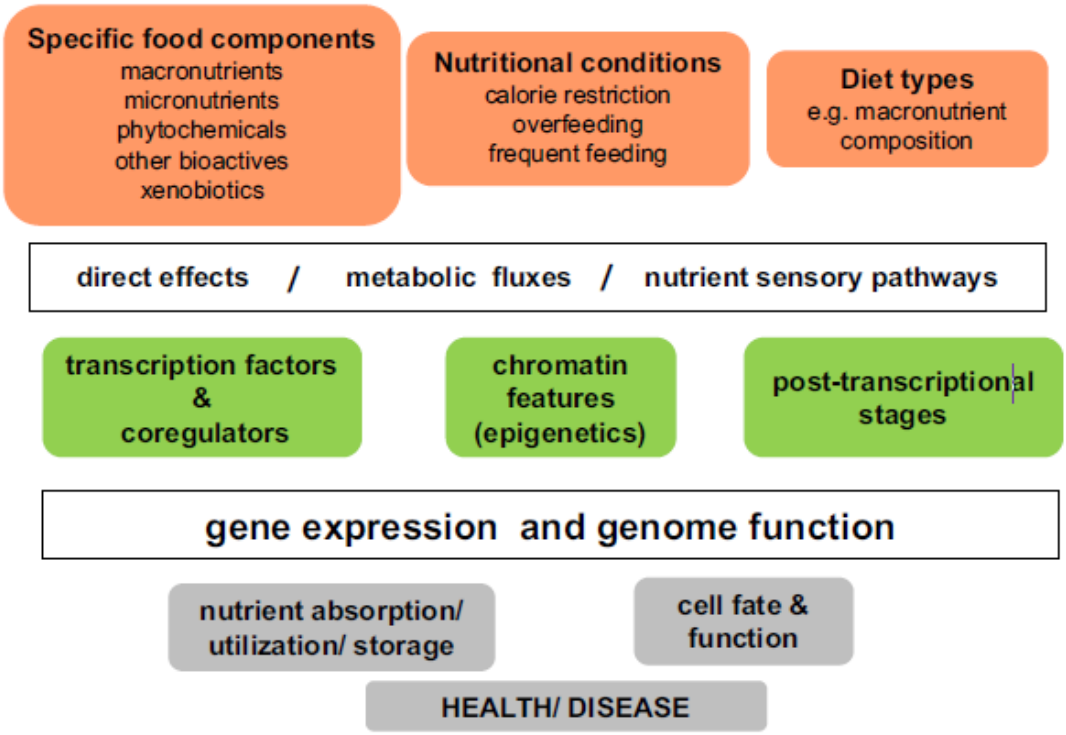
(۲) ۵،۱۰–متیلن تترا هیدروفولات که برای سنتز نوکلئوتید پیریمیدین (TTP و CTP) مورد نیاز است.

وقتی ویتامین B12 و یا فولات کم باشد، سلول نمی‌تواند به اندازه کافی نوکلئوتید تولید کند تا DNA را به درستی تکثیر و همانندسازی کند، که منجر به استرس همانند سازی DNA، شکستگی رشته DNA و انحراف‌های کروموزومی می‌شود (Fenech, 2012).

مواد معدنی حاصل از غذاها، مانند روی و منیزیم، به عنوان کوفاکتورهای DNA پلیمرازهای مورد نیاز برای سنتز DNA هسته‌ای و DNA میتوکندریایی ضروری هستند (Sharif et al., 2012; Hartwig, 2001). علاوه بر این، ثابت شده است که پروتئین‌های کلاستر گوگرد آهن (Fe-S) هسته‌ای[6] عملکردهایی را در فرآیندهای همانندسازی DNA شامل آنزیم‌های POLD1، PRIM2 و DNA2 انجام می‌دهند (Fuss et al., 2015). کمبود این مواد معدنی همچنین ممکن است باعث ایجاد تنش همانندسازی DNA[7] شود و منجر به شکستگی DNA، حذف و جهش‌های نقطه‌ای شود.

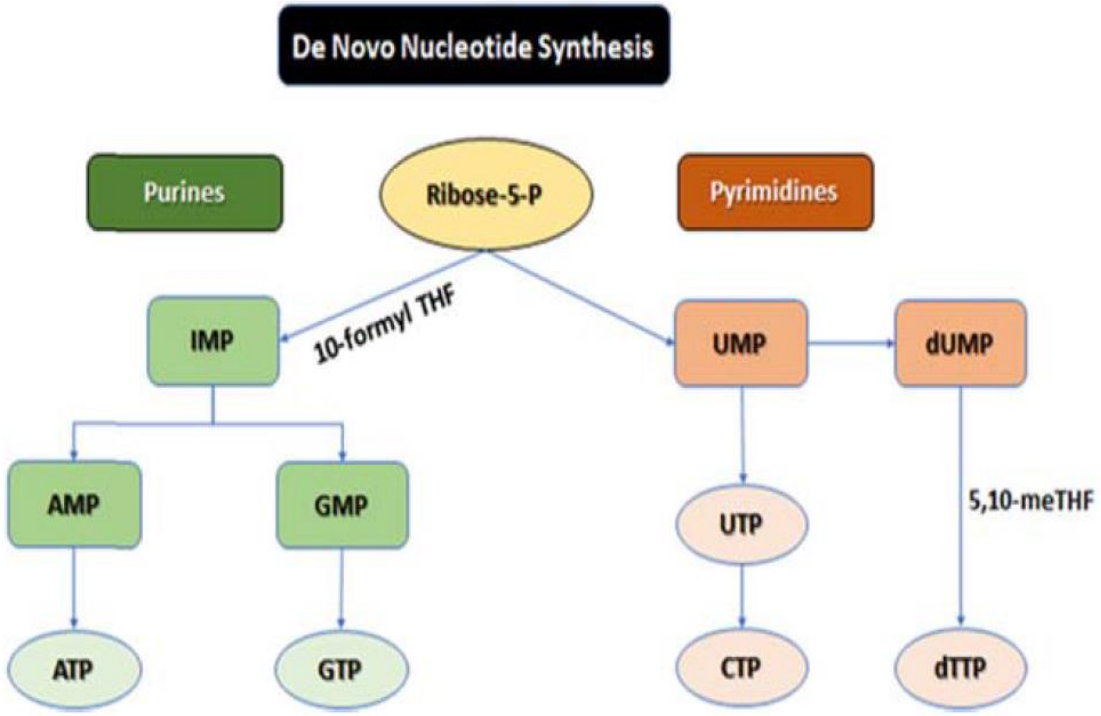
شواهد زیادی وجود دارد که تعداد زیادی از ریز مغذی‌ها (ویتامین ها و مواد معدنی) به عنوان کوفاکتورهای آنزیم‌ها یا به عنوان بخشی از ساختار پروتئین‌ها (متالوآنزیم‌ها[8]) در ترمیم DNA، جلوگیری از آسیب اکسیداتیو به DNA و همچنین نگهداری و متیلاسیون DNA مورد نیاز هستند. نقش ریز مغذی‌ها در حفظ ثبات ژنوم به طور گسترده‌ای بررسی شده است (Ames, 2006; Ferguson and Philpott, 2008; Fenech, 2010). نمونه هایی از ریز مغذی‌های درگیر در فرآیندهای مختلف پایداری ژنوم در جدول ۱ آورده شده است. همچنین برخی از مکانیسم‌های مختلفی که به وسیله آن‌ها کمبود ریز مغذی می‌تواند باعث آسیب به DNA، تسریع پیر شدن و ناپایداری کروموزومی شود نیز در شکل ۳ نشان داده شده است.

[5] polyglutamation
[6] nuclear iron-sulfur (FeeS) cluster proteins
[7] DNA replication stress
[8] metalloenzymes



شکل ۱. مرور اجمالی کنترل بیان ژن توسط عوامل رژیم غذایی. عوامل رژیم غذایی شامل اجزای غذایی خاص، شرایط تغذیه و انواع رژیم غذایی بر بیان ژن به طور مستقیم یا غیر مستقیم و در مراحل مختلف، از رونویسی تا ترجمه و فعالیت پروتئین تأثیر می‌گذارد. در سطح رونویسی، آن‌ها بر فعالیت عوامل تأثیر گذار و همچنین تنظیم کروماتین در کوتاه مدت و بلند مدت تأثیر می گذارند. تغییرات در بیان ژن ناشی از عوامل رژیم غذایی می‌تواند به سلول/موجود برای استفاده یا ذخیره مواد مغذی رژیم غذایی، وضعیت و عملکرد سلول‌ها (به عنوان مثال، با تنظیم رشد و تکثیر سلول ها با در دسترس قراردادن مواد مغذی) و به حفظ سلامتی یا توسعه بیماری‌های مرتبط با رژیم غذایی کمک کند.

Figure 1. Overview of gene expression control by dietary factors. Dietary factors including specific food components, nutritional conditions and diet types impact gene expression directly or indirectly and at multiple stages, from transcription to translation and protein activity. At the transcriptional level, they affect the activity of transacting factors as well as chromatin regulation in the short- and long-term. Changes in gene expression induced by dietary factors can help the cell/organism to utilize or store the dietary nutrients, condition cell fate and function (for instance, by adjusting cell growth and proliferation to nutrient availability), and be linked to health maintenance or the development of diet-related diseases.



شکل ۲- نقش فولات، به عنوان ۱۰-فرمیل تتراهیدروفولات (10-formyl THF) و ۵،۱۰-متیلن تتراهیدروفولات (5,10-meTHF) در سنتز de novo نوکلئوتید. 5,10 meTHF =۵،۱۰ -متیلن تتراهیدروفولات؛ 10-formyl THF =۱۰-فرمیل تتراهیدروفولات؛ AMP= آدنوزین مونوفسفات؛ ATP= آدنوزین تری فسفات؛ CTP= سیتوزین تری فسفات؛ dTTP= دی اکسی-تیمین تری فسفات؛ dump= دی اکسی-اوریدین مونوفسفات؛ GMP= گوانوزین مونوفسفات؛ GTP= گوانوزین تری فسفات؛ IMP= اینوزین مونوفسفات؛ ribose-5-P =ریبوز-۵-فسفات؛ UMP، اوریدین مونوفسفات؛ UTP= اوریدین تری فسفات.

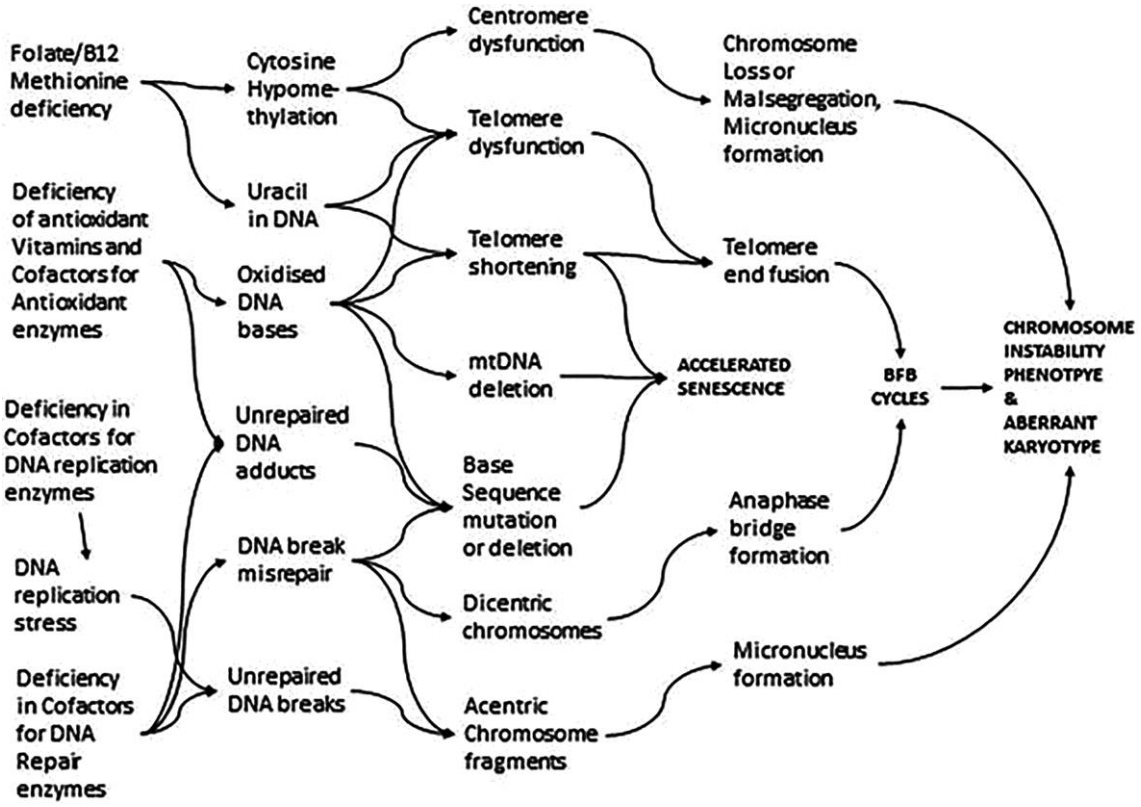
Figure 2. The role of folate, as 10-formyl tetrahydrofolate (10-formyl THF) and 5,10-methylene tetrahydrofolate (5,10-meTHF) in de novo nucleotide synthesis. 5,10 meTHF, 5,10- methylenetetrahydrofolate; 10-formyl THF, 10-formyl tetrahydrofolate; AMP, adenosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate; CTP, cytosine triphosphate; dTTP, deoxy-thymine triphosphate; dUMP, deoxy-uridine monophosphate; GMP, guanosine monophosphate; GTP, guanosine triphosphate; IMP, inosine monophosphate; ribose-5-P, ribose-5-phosphate; UMP, uridine monophosphate; UTP, uridine triphosphate.

جدول ۱. نمونه‌هایی از نقش و تأثیر کمبود ریز مغذی‌های خاص بر پایداری ژنومی

Table 1. Examples of the Role and the Effect of Deficiency of Specific Micronutrients on Genomic Stability

ریز مغذی Micronutrient	نقش در پایداری ژنومی Function in stability of genome	نتیجه کمبود Result of deficiency	منبع Reference
ویتامین C، ویتامین E، پلی‌فنل‌های آنتی اکسیدان (به عنوان مثال، اسید کافئیک)	جلوگیری از اکسیداسیون DNAو لیپیدها	افزایش سطح پایه شکستگی رشته DNA ، شکستن کروموزوم، آسیب‌های DNA اکسیداتیو و ترکیبات اضافی پراکسید لیپید بر روی DNA	Fenech et al. 2005
فولات و ویتامین‌های B2، B6 وB12	حفظ و نگهداری متیلاسیون DNA؛ سنتز نوکلئوتیدها از جمله dTTP از dump و بازیافت کارآمد فولات	استرس همانندسازی DNA. الحاق نادرست اوراسیل در DNA ، افزایش شکستن کروموزوم و هیپومتیلاسیون DNA. کوتاه شدن و اختلال عملکرد تلومر.	Fenech 2012
نیاسین (همچنین به عنوان اسید نیکوتینیک و نیکوتین‌آمید شناخته می‌شود، که پیش ساز نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) و نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADP)هستند)	به عنوان سوبسترا برای پلی [ADPribose] پلی مرازها (PARP) مورد نیاز است، که شکستگی‌های DNA تک رشته (SSB) را تشخیص می‌دهد و کمپلکس‌های تعمیر DNAرا در محل SSBها به کار می‌گیرد. فعالیت PARP نیز برای نگهداری طول تلومر لازم است.	افزایش سطح SSBها در DNA، افزایش شکستگی و بازآرایی کروموزوم‌ها و حساسیت به جهش‌زاها. اختلال در تنظیم طول تلومر.	Ferguson and Philpott 2008
روی	به عنوان یک کوفاکتور برای سوپراکسید دیسموتاز مس/روی، اندونوکلئاز IV، عملکردp53، گلیکوزیلاز Fapy و پروتئین‌های Zinc finger مورد نیاز برای نگهداری ژنوم مانند PARP در تشخیص آسیب DNA، hOGG1 برای ترمیم گوانین اکسید شده و PrimPol، یک پلیمراز–پرایماز دخیل در همانندسازی DNA هسته‌ای و میتوکندریایی نقش دارد.	استرس همانندسازی DNA. افزایش اکسیداسیون DNA، شکستن DNA و افزایش میزان آسیب به کروموزوم.	Sharif et al. 2012

آهن	پروتئین‌های کلاستر Fe-S عملکردهای مهمی را در همانندسازی DNA (POLD1, PRIM2, DNA2) و همچنین در فرایندهای ترمیم DNA (XPD) یا تنظیم طول تلومر (RTEL1)انجام می‌دهند. همچنین به عنوان بخشی از ریبونوکلئوتید ردوکتاز و سیتوکروم‌های میتوکندریایی مورد نیاز است.	افزایش استرس همانند سازی DNA. کاهش ظرفیت ترمیم DNA و افزایش میل به آسیب اکسیداتیو به DNA میتوکندریایی. اختلال در کنترل طول تلومر.	Fuss et al. 2015
منیزیوم	به عنوان کوفاکتور برای انواع DNA پلیمرازها، در ترمیم برش نوکلئوتیدی، ترمیم برش بازی و ترمیم عدم تطابق مورد نیاز است. برای پلیمریزاسیون میکروتوبول و تفکیک کروموزوم ضروری است.	کاهش ثبات و پایداری همانندسازی DNA. کاهش ظرفیت ترمیم DNA . ایجاد خطاهای تفکیک کروموزومی.	Hartwig 2001
منگنز	به عنوان یک جز از سوپراکسید دیسموتاز Mn میتوکندریایی مورد نیاز است.	افزایش حساسیت به آسیب سوپراکسید به DNA میتوکندریایی و کاهش مقاومت در برابر آسیب ناشی از تشعشع به DNA هسته ای.	Fenech 2014
کلسیم	برای تنظیم فرآیند میتوز به عنوان کوفاکتور مورد نیاز است	اختلال عملکرد میتوزی	Lamprecht and Lipkin 2003
سلنیوم	سلنوپروتئین‌های درگیر در متابولیسم متیونین و متابولیسم آنتی اکسیدان (به عنوان مثال، سلنومتیونین، گلوتاتیون پراکسیداز (I	افزایش شکستگی رشته‌های DNA، اکسیداسیون DNA و کوتاه شدن تلومر	Fenech 2010



شکل ۳- مکانیسم‌های مختلفی که به وسیله آن‌ها کمبود ریز مغذی‌ها منجر به آسیب DNA و بی‌ثباتی کروموزومی می‌شود. BFB =پل شکستگی-جوش‌خوردگی کروموزوم[9]

Figure 3. The various mechanisms by which micronutrient deficiency leads to DNA damage and chromosomal instability. BFB, chromosome breakage-fusion-bridge

یک نکته اساسی این است که کمبود یا اضافه ریز مغذی‌ها می‌تواند باعث آسیب ژنومی به همان مقداری شود (اگر بیشتر نشود) که از قرار گرفتن ژنوم در معرض دوزهای قابل توجهی از ژنوتوکسین‌های محیطی[10]، مانند مواد سرطان‌زای شیمیایی، اشعه ماورابنفش و اشعه یونیزان اسیب می‌بیند. به عنوان مثال، آسیب کروموزومی در لنفوسیت‌های انسانی کشت شده ناشی از کاهش غلظت فولات از ۱۲۰ نانومول در لیتر به ۱۲ نانومول در لیتر برابر است با آسیب ناشی از قرار گرفتن در معرض حاد در برابر اشعه یونیزان با انتقال انرژی خطی کم ۰/۲ گری[11] (برای نمونه، اشعه X). که این یک دوز تشعشع است که تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از حد مجاز ایمنی است که یک جمعیت می‌تواند در طی یک سال در معرض آن قرار گیرد (Fenech, 2010).

[9] Chromosome breakage-fusion-bridge

[10] environmental genotoxins

[11] to 0.2 Gy of low linear energy transfer ionizing radiation

حساسیت آسیب DNA به کمبود ریز مغذی‌ها با این واقعیت مشخص می‌شود که حداقل هشت گلیکوزیلاز ترمیم کننده DNA در انسان وجود دارد که به حذف نوع آسیب بازی DNA اختصاص دارند (به عنوان مثال، ۸–هیدروکسی دئوکسی گوانوزین، اوراسیل) که به ترتیب در هنگام کمبود یا ریز مغذی‌های آنتی اکسیدانی (مانند روی، ویتامین C و ویتامین E) یا فولات و ویتامین B12 تولید می‌شوند (Wood et al., 2001).

نتایج حاصل از مطالعات جمعیتی حاکی از آن است که حداقل ۹ ریز مغذی بر پایداری ژنوم در انسان در شرایط in vivo تأثیر می گذارند (Fenech et al., 2005). این مطالعه اپیدمیولوژیکی سیتوژنتیکی روی ۱۹۰ فرد سالم (میانگین سنی ۴۷/۸ سال، ۴۶٪ مرد) اجرا شد تا ارتباط بین مصرف رژیم غذایی (تخمین زده شده با استفاده از پرسشنامه فرکانس مصرف غذا) و آسیب ژنوم (شکستن و یا از دست دادن کروموزوم) در لنفوسیت‌ها (اندازه‌گیری با روش cytokinesis-block micronucleus assay) تعیین و مشخص شود.

تجزیه و تحلیل چند متغیره داده‌های پایه نشان داد که:

الف) بالاترین سهک (یک سوم) میزان مصرف ویتامین E، رتینول، فولات، اسید نیکوتینیک (از قبل ساخته شده) و کلسیم با کاهش معنی‌دار ($P<0.005$) در فراوانی ریز هسته[12] (MN) نسبت به کمترین سهک (یک سوم) مصرف همراه بود (این کاهش‌ها به ترتیب عبارت بودند از: ۲۸–٪، ۳۱–٪، ۳۳–٪، ۴۶–٪ و ۴۹–٪).

ب) بیشترین سهک (یک سوم) میزان مصرف ریبوفلاوین، اسید پانتوتنیک و بیوتین با افزایش قابل توجهی در فراوانی ریز هسته (MN) نسبت به کمترین سهک (یک سوم) مصرف همراه بود (به ترتیب ۳۶+٪ با P=۰/۰۵۴، ۵۱+٪ با P=۰/۰۲۱ و ۶۵+٪ با P=۰/۰۰۱).

ج) سهک (یک سوم) میانی میزان بتاکاروتن با کاهش ۱۸ درصدی در فراوانی ریز هسته (MN) نسبت به کمترین سهک (یک سوم) مصرف همراه بود (P=۰/۰۳۸).

با این حال، بیشترین سهک (یک سوم) مصرف (بیش از 6400 mg/day) منجر به افزایش ۱۸ درصدی فراوانی ریز هسته (MN)نسبت به کمترین سهک (یک سوم) شد. در تفسیر داده های این مطالعه، توجه به این نکته مهم است که ریز مغذی‌ها معمولاً اثرات پاسخ–دوز متابولیکی[13] را نشان می‌دهند که در آن هم کمبود و هم زیادی آن می‌تواند مضر باشد. همچنین احتمال دارد که، در یک رژیم غذایی مختلط خاص، بسته به میزان مصرف فرد، برخی از ریز مغذی‌ها ممکن است خارج از محدوده مصرف باشند که برای جلوگیری از بی‌ثباتی ژنوم بهینه است.

نتایج برای بتاکاروتن مقدار بهینه برای پایداری ژنوم بین ۴۰۰۰ تا ۶۰۰۰ میلی گرم در روز را پیشنهاد می‌دهد. اگر مصرف در سطوح بالاتر یا پایین‌تر از این باشد افزایش قابل توجهی در آسیب ژنومی مشاهده می‌شود. از طرف دیگر، اثرات پیشگیرانه آشکار

[12] micronucleus
[13] metabolic dose-response effects

آسیب ژنوم همبسته با ویتامین E، رتینول، اسید فولیک، اسید نیکوتینیک از قبل ساخته شده و کلسیم هنوز در بالاترین سهک (یک سوم) مصرف در حال افزایش است، که پیشنهاد می‌دهد حد مطلوب می‌تواند حتی در سطوح بالاتر مصرف حاصل شود یا اینکه حداکثر اثر مفید در این سطوح از مصرف حاصل می‌شود. به عنوان مثال، بالاترین سهک (یک سوم) مصرف فولات برابر ۲۵۶ میلی گرم در روز بود، که این نتایج منطبق با نتایج تعدادی از مطالعات است که نشان دادند نقایص رشد و سرطان، و همچنین نشانگرهای زیستی برای بیماری قلبی–عروقی riskdsuch و homocysteinedare در مصرف فولات در سطح ۴۰۰ میلی گرم در روز یا بیشتر به حداقل می‌رسد (Fenech, 2012; Bailey et al., 2015).

اثرات ترکیبی ریز مغذی‌ها

در نظر گرفتن اثرات ترکیبی ریز مغذی‌هایی مانند کلسیم یا ریبوفلاوین با فولات نیز مهم است، زیرا شواهد اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌دهد که این فاکتورهای رژیم غذایی ممکن است در تغییر و تعدیل خطر ابتلا به سرطان با یکدیگر اثر متقابل داشته باشند (Fenech, 2010; Lamprecht and Lipkin, 2003). اثرات متقابل افزایشی، از جمله اثر محافظتی[14] (۴۶–٪) افزایش مصرف کلسیم، و اثر تشدید کننده[15] (۴۲+٪) مصرف بیشتر ریبوفلاوین بر افزایش آسیب ژنوم ناشی از مصرف فولات کم مشاهده شده است. نتایج این مطالعه نشان دهنده تأثیر شدید طیف گسترده‌ای از ریز مغذی‌ها و اثرات متقابل آن‌ها بر یکپارچگی ژنوم، بسته به سطح مصرف است. اثرات این اثرات متقابل لزوم در نظر گرفتن نه تنها ریز مغذی‌های منفرد بلکه ترکی‌های مختلف از این ریزمغذی‌ها در دوزهای مختلف را برجسته می‌کند. اصطلاح نوتریوم[16] در واقع برای تعریف این جنبه مهم از نیازهای تغذیه‌ای که نیاز به توجه زیادی دارد، معرفی شد (Fenech, 2014). هدف نهایی تعریف نوتریوم برای هر فرد عبارت است از تعیین ماده غذایی متناسب با ژنوم تا امکان دستیابی به ثبات بهینه ژنوم فراهم شود.

مقادیر ریز مغذی‌هایی که به نظر می‌رسد در برابر آسیب ژنوم محافظت می‌کنند، بین غذاها بسیار متفاوت است و برای طراحی الگوهای غذایی بهینه شده برای حفظ سلامت ژنوم، انتخاب دقیق لازم است. از آنجا که انتخاب‌های غذایی بین افراد، به دلیل ترجیحات چشایی (که ممکن است از نظر ژنتیکی تعیین شود) یا محدودیت‌های فرهنگی یا مذهبی، متفاوت است، گزینه‌های مختلفی لازم در نظر گرفته شود و ممکن است مکمل‌هایی برای پوشش شکاف در مصرف ریز مغذی‌ها مورد نیاز باشد. بدیهی است که تولید یا شناسایی غذاهای غنی از مواد مغذی[17] و عناصر و اجزای غنی از ریز مغذی‌های مورد نیاز برای تکثیر و ترمیم DNA و پیشگیری از وقایع آسیب رسان به ژنوم در ایجاد امکان برای افراد برای دستیابی به مواد مغذی روزانه برای حفظ یکپارچگی ژنوم، بدون دریافت

[14] protective
[15] exacerbating
[16] nutriome
[17] nutrient-dense foods

کالری اضافی ضروری است. اخیراً نشان داده شده است که بیوانفورماتیک یا همان روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌های زیستی، از جمله رویکردهای مبتنی بر شبکه، نیز می‌توانند در غذا و تغذیه برای تعیین "چشم انداز تغذیه‌ای[۱۸]" مواد غذایی برای طراحی رژیم‌های غذایی سالم که مطابق با نیازهای تغذیه ای خاص هستند، به کار گرفته شوند (Kim et al., 2015). برای شناسایی حداقل مجموعه‌های غذاهای مورد نیاز برای جلوگیری از آسیب DNA، ممکن است از یک رویکرد مشابه استفاده شود.

یک پیشرفت مهمی که در سال‌های اخیر مشاهده این است که، اگرچه آسیب DNA اندازه‌گیری شده توسط هم نشانگرهای زیستی مولکولی و هم سیتوژنتیکی با افزایش سن افزایش می‌یابد (Fenech 2012)، تغییرات مناسب رژیم غذایی یا تکمیل کردن رژیم‌های غذایی توسط ترکیبات ریز مغذی خاص می‌تواند میزان افزایش یا حتی کاهش سطح این نشانگرهای زیستی را کاهش دهد. محدودیت اکثر این مطالعات اثرمتقابلی این است که آنها معمولاً در بازه‌های زمانی کوتاه (۳ تا ۶ ماه) اجرا می‌شوند و محدود به بافت‌های منفرد، معمولاً سلول های خونی می‌شوند، و ارزیابی‌های منفردی از آسیب به DNA انجام می‌دهند.

یک رویکرد قوی‌تر باید شامل موارد زیر باشد:

(الف) اندازه گیری‌ها که در چندین بافت که به راحتی در دسترس هستند، مانند لنفوسیت‌های خون و نوتروفیل‌ها و همچنین سلول‌های باکال[۱۹] انجام شود، چون این سلول‌ها نمایانگر سلول‌های اپیتلیال هستند که قسمت اعظم بدن را تشکیل می‌دهند.

(ب) این موارد باید هر دو رویداد بی ثباتی کروموزومی[۲۰] را که به آسانی با استفاده از روش سیتوم میکرونوکلئوس[۲۱] انجام می‌شود و همچنین ضایعات مولکولی[۲۲]، مانند شکستگی رشته DNA (روش دنباله دار یا سنجش gH2AX)، هیپومتیلاسیون (Roudbar et al. 2020) یا هیپرمتیلاسیون DNA، طول تلومر، اکسیداسیون DNA و حذف‌های DNA میتوکندریایی را اندازه گیری کنند.

جهت‌یابی‌ها و دستورالعمل‌هایی برای آینده

با توجه به دانش فزاینده در مورد همبستگی ریز مغذی‌ها با نشانگرهای زیستی آسیب DNA که به خوبی اعتبارسنجی شده‌اند (به عنوان مثال، ریزهسته‌ها[۲۳] و طول تلومر)، تعریف مقادیر مرجع غذایی بر اساس نیازمندی‌ها برای جلوگیری از اثرات مخرب کمبودهای تغذیه‌ای در آسیب رساندن به DNA امکان پذیر شده است. اولین شواهد مربوط به آسیب DNA ناشی از سوءتغذیه، توسط Armendares et al. (1971) گزارش شده است که افزایش ۵/۵ برابری در انحرافات کروموزومی در کودکان مبتلا به سوءتغذیه پروتئین–کالری را در مقایسه با کودکان دارای تغذیه خوب نشان دادند (Armendares et al., 1971).

[18] nutritional landscape
[19] buccal cells
[20] chromosomal instability events
[21] micronucleus cytome assays
[22] molecular lesions
[23] micronuclei

در مقابل، افزایش ۲/۴ برابری ریزهسته‌ها و افزایش ۶/۴ برابری شکستگی رشته DNA در کودکانی که دارای اضافه وزن و چاقی هستند مشاهده شده است (Scarpato et al., 2011). بنابراین، تعیین مقادیر مرجع غذایی برای درشت‌مغذی‌ها نیز باید عملی باشد. علاوه بر این، داده‌های حاصل از هر دو مدل in vitro و داده‌های متقاطع[۲۴] in vivo، احتمال اثرات متقابل معنی‌دار مواد مغذی با ژنوتیپ را نشان می‌دهد که می‌تواند نیازهای تغذیه‌ای برای جلوگیری از آسیب DNA را تغییر دهد. اگرچه تعریف نیازهای تغذیه‌ای شخصی برای جلوگیری از آسیب DNA با استفاده از اطلاعات ژنوتیپی عملی به نظر می‌رسد، اما در این مرحله سطح شواهد موجود ناکافی است، تا براساس دستورالعمل‌های اخیراً منتشر شده قابل اجرا باشد (Grimaldi et al., 2017). برای تعیین نوع و کیفیت داده‌های لازم برای شروع تعریف توصیه‌های تغذیه‌ای شخصی برای جلوگیری از آسیب DNA، ترجیحاً ابتدا در مورد مواد مغذی خوب مطالعه شده، مانند فولات و ویتامینB12، یک نقشه راه تحقیقاتی مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری: تغذیه نقش مهمی در تأمین مولکول‌های اساسی مورد نیاز برای سنتز DNA و ترمیم DNA دارد. میزان آسیب DNA ناشی از کمبود مواد مغذی و مصرف بیش از حد از موادمغذی به همان میزان آسیبی است که توسط جهش‌دهنده‌های (موتاژن‌های) شیمیایی و فیزیکی ایجاد می‌شود. به همین دلیل، و با توجه به عواقب شناخته شده نقایص رشدی و تکاملی و افزایش خطر بیماری‌های پیش‌رونده[۲۵] و تسریع‌کننده پیری وابسته به افزایش بی ثباتی ژنومی، باید به تعریف مقادیر رژیم غذایی برای جلوگیری از آسیب DNA توجه بیشتری شود. چشم انداز استفاده از تغذیه شخصی برای پیشگیری از آسیب DNA وجود دارد، اما داده‌های بیشتری برای تفسیر مطمئن این مفهوم در عمل مورد نیاز است. به‌علاوه، تغییرات ناشی از رژیم غذایی یا عوامل دیگر در اشغال محل اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری، ویژگی‌های کروماتین، الگوهای جهانی تباهی رونویسی و پروفایل ترجمه نیز امروزه می تواند در سطح ژنوم مورد مطالعه قرار گیرد. ادغام نتایج حاصل از این فناوری‌های متنوع در نهایت به درک جامع و گسترده ای از سیستم کنترل بیان ژن و روابط رژیم غذایی–ژن–سلامت در علم تغذیه مدرن کمک می‌کند.

سپاسگزاری: از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید باهنر کرمان به خاطر حمایت‌های مالی و معنوی در راستای اهداف پژوهشی سپاسگزاری می‌شود.

References

Ames BN (2006) Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. Proc Natl Acad Sci U S A 103 (47), 17589e17594.

[24] crosssectional
[25] degenerative

Armendares S, Salamanca F, Frenk S (1971) Chromosome abnormalities in severe protein calorie malnutrition. Nature 232, 271e273.

Bailey, L.B., Stover, P.J., McNulty, H., et al. (2015) Biomarkers of nutrition for development-folate review. J Nutr 145 (7), 1636Se1680S.

Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi M, Nezamabadipour H (2016a) Genome-wide analysis of CpG islands in some livestock genomes and their relationship with genomic features. Czech J Anim Sci 61, e487.

Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi-Zefrehei M, Nezamabadipour H (2016b) Predicting CpG Islands and Their Relationship with Genomic Feature in Cattle by Hidden Markov Model Algorithm. Iran J Appl Anim Sci 6 (3), 571-579.

Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi-Zefrehei M, Rafeied F, Imumorin IG 2019 Whole genome comparative analysis of CpG islands in camelid and other mammalian genomes. Mammal Biol 98, 73-79.

Danino YM, Even D, Ideses D, Juven-Gershon T (2015) The core promoter: at the heart of gene expression. Biochim Biophys Acta 1849, 1116e1131.

Fenech M (2012) Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. Mutat Res 733 (1e2), 21e33.

Fenech M, Baghurst P, Luderer W, et al. (2005) Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E, retinol, beta-carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and riboflavin are significantly associated with increased genome instability -results from a dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. Carcinogenesis 26 (5), 991e999.

Fenech MF (2010) Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention: current status and a road map to the future. Am J Clin Nutr 91 (5), 1438Se1454S.

Fenech MF (2014) Nutriomes and personalised nutrition for DNA damage prevention, telomere integrity maintenance and cancer growth control. Cancer Treat Res 159, 427e441.

Ferguson LR, Philpott M (2008) Nutrition and mutagenesis. Annu Rev Nutr 28, 313e329.

Fuss JO, Tsai CL, Ishida JP, Tainer JA (2015) Emerging critical roles of Fe-S clusters in DNA replication and repair. Biochim Biophys Acta 1853 (6), 1253e1271.

Grimaldi KA, van Ommen B, Ordovas JM, et al. (2017) Proposed guidelines to evaluate scientific validity and evidence for genotype-based dietary advice. Genes Nutr 12 (35), eCollection 2017.

Hartwig A (2001) Role of magnesium in genomic stability. Mutat Res 475 (1e2), 113e121.

Kim S, Sung J, Foo M, Jin YS, Kim PJ (2015) Uncovering the nutritional landscape of food. PLoS One 10 (3), e0118697.

Lamprecht SA, Lipkin M (2003) Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. Nat Rev Cancer 3, 601e614.

Lane AN, Fan TW (2015) Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis. Nucleic Acids Res 43 (4), 2466e2485.

Li X, Egervari G, Wang Y, Berger SL, Lu Z (2018) Regulation of chromatin and gene expression by metabolic enzymes and metabolites. Nat Rev Mol Cell Biol 19, 563e578.

Masoudzadeh SH, Mohammadabadi M, Khezri A, et al. (2020a) Effects of diets with different levels of fennel (Foeniculum vulgare) seed powder on DLK1 gene expression in brain, adipose tissue, femur muscle and rumen of Kermani lambs. Small Rumin Res 193, e106276.

Reynes B, Priego T, Cifre M, Oliver P, Palou A (2018) Peripheral blood cells, a transcriptomic tool in nutrigenomic and obesity Studies: current state of the art. Compr Rev Food Sci Food Saf 17, 1006e1020.

Ross SA, Davis CD (2014) The emerging role of microRNAs and nutrition in modulating health and disease. Annu Rev Nutr 34, 305e336.

Roudbar MA, Mohammadabadi MR, Mehrgardi AA, et al. (2020) Integration of single nucleotide variants and whole-genome DNA methylation profiles for classification of rheumatoid arthritis cases from controls. Heredity 124 (5), 658-674.

Scarpato R, Verola C, Fabiani B, Bianchi V, Saggese G, Federico G (2011) Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the gamma-H2AX focus assay and micronucleus test. FASEB J 25 (2), 685e693.

Schmidt DR, Mangelsdorf DJ (2008) Nuclear receptors of the enteric tract: guarding the frontier. Nutr Rev 66, S88eS97.

Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M (2012) The role of zinc in genomic stability. Mutat Res 733 (1e2), 111e121.

Stover PJ, James WPT, Krook A, Garza C (2018) Emerging concepts on the role of epigenetics in the relationships between nutrition and health. J Intern Med 284, 37e49.

Weake VM, Workman JL (2010) Inducible gene expression: diverse regulatory mechanisms. Nat Rev Genet 11, 426e437.

Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T (2001) Human DNA repair genes. Science 291 (5507), 1284e1289.