

# Diyabetin Gelişimsel Kökenleri: Epigenetik Mekanizmaların Rolü

## Developmental Origins of Diabetes: The Role of Epigenetic Mechanisms

Rebecca A. SIMMONS<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatrics,  
Children's Hospital Philadelphia and  
University of Pennsylvania,  
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Rebecca A. SIMMONS  
Children's Hospital Philadelphia and  
University of Pennsylvania,  
Philadelphia, Department of  
Pediatrics, Pennsylvania, USA  
simmons@mail.med.upenn.edu

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 14:13–16.2007  
Lippincott Williams & Wilkins.

HDAS histon deasetilaz  
IUGG intrauterin gelişme geriliği

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins  
1752-296X

**ÖZET Derlemenin amacı:** Intrauterin gelişme geriliği ile, ileride tip 2 diyabet gelişimi arasında bağlantı kurulmuştur. Anormal bir intrauterin ortam, kolay etkilenebilen hassas hücrelerde gen ekspresyonunu modifiye ederek, fetusun gelişiminde kalıcı değişikliklere yol açabilir. Gen ekspresyonundaki değişimin, doğumdan sonra da devam etmesi, transkripsiyon ile ilgili değişikliklerden epigenetik bir mekanizmanın sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bu makalenin amacı, temel epigenetik mekanizmaları gözden geçirmek ve epigenetiği, fetal programlama ve tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkilendiren en son araştırmalardan okuyucuyu haberdar etmektir. **Son bulgular:** Intrauterin gelişme geriliği, sıçanların beyin ve karaciğerlerindeki genomik DNA'nın hipometilasyonu ve hiperasetilasyonuna yol açar. Bu bulgular, sıklıkla fetal gelişme geriliğine eşlik eden çinko eksikliği ile ilişkilidir. Intrauterin gelişme geriliği olan sıçanlarda yapılan çalışmalar, anormal bir intrauterin ortamın, beta hücresi gelişimini düzenleyen anahtar genlerin epigenetik modifikasyonunu uyardığını ortaya koymuştur. Deneysel, kromatin remodelasyonunun doğrudan transkripsiyonun baskılanması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Gebe sıçanlarda diyetle alınan proteinlerin kısıtlanması, bunlardan doğan yavruların karaciğerlerinde, glukokortikoid reseptörü ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör y genlerinde hipometilasyonu uyarmaktadır. Bu epigenetik değişikliklerin, bu genlerin ekspresyonunda gözlenen artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. **Özet:** Gelecekte yapılacak olan araştırmalar, bu yavrulardaki epigenetik modifikasyonların mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Epigenetik, yetişkin hastalığının fetal kökenleri,  
intrauterin gelişme geriliği, tip 2 diyabet

**ABSTRACT Purpose of review:** Intrauterine growth retardation has been linked to later development of type 2 diabetes. An abnormal intrauterine milieu affects the development of the fetus by permanently modifying gene expression of susceptible cells. Altered gene expression persists after birth suggesting that an epigenetic mechanism may be responsible for changes in transcription. The purpose of this article is to review basic epigenetic mechanisms and familiarize the reader with the latest research linking epigenetics, fetal programming, and the development of type 2 diabetes. **Recent findings:** Intrauterine growth retardation causes hypomethylation and hyperacetylation of genomic DNA in brain and liver of rats. These findings are associated with zinc deficiency that often accompanies fetal growth retardation. Studies in the intrauterine growth retardation rat demonstrate that an abnormal intrauterine environment induces epigenetic modifications of key genes regulating  $\beta$ -cell development and experiments directly link chromatin remodeling to suppression of transcription. Dietary protein restriction of pregnant rats induces hypomethylation of the glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptor genes in liver of the offspring. It is postulated that these epigenetic changes result in the observed increase in expression of these genes. **Summary:** Future research will be directed at elucidating the mechanisms underlying epigenetic modifications in off-spring.

**Key Words:** Epigenetics, fetal origins of adult disease,  
intrauterine growth retardation, type 2 diabetes

Olumsuz bir intrauterin ortam, hem çoklu potansiyeli olan hem de replikasyon oranı düşük, terminal farklılaşmasını tamamlamış hücrelerde gen ekspresyonunu modifiye ederek fetusun gelişimini etkileyebilir. Böyle bir intrauterin ortamda büyüyen fetüsler üzerindeki uzun vadeli etkiler (yetişkinlik döneminde), annenin besinsel yakıt düzeninde bozukluğun olduğu zaman biriminde diferansiyasyon, proliferasyon ya da fonksiyonel matürasyon süreci içinde olan hücrelere bağlıdır. Doğan yavruların fenotipindeki kalıcı değişiklikler, olumsuz bir intrauterin ortamın, gen ekspresyonunda stabil değişikliklere yol açtığını düşündürmektedir. Bu makalede, epigenetiğe ilişkin genel bir gözden geçirme yapılacak ve ayrıca, tip 2 diyabet gelişiminde kromatin remodelasyonunun olası nedensel rolü tartışılacaktır.

Genomdaki epigenetik modifikasyonlar, genin aktivite durumunun bir hücre neslinden diğerine stabil olarak geçişini sağlayan bir mekanizma olarak etki gösterirler. Bu konuya ilişkin olarak, alandaki bilgilerin ne kadar arttığını gösteren çok iyi derlemelere literatürde sık rastlanılmaktadır.<sup>1-4</sup> Epigenetik durumlar, anormal fenotiplerin gelişimine katkıda bulunabilen çevresel faktörler ile modifiye edilebilir. Kromozomlar ile kalıtılabilen en az iki farklı sınıf epigenetik bilgi vardır. Gen ekspresyonunun epigenetik kontrolünün bir sınıfı, kromatin proteinlerindeki değişiklikleri içine alır. Bu değişiklikler genellikle histonların kuyruklarındaki modifikasyonları kapsar. Ökaryotlarda DNA, histonlar ile birarada toplanarak nükleozomları oluşturur. Bir nükleozomda DNA, H2A, H2B, H3, ve H4 histonlarından herbirinden 2 molekülün katılımı ile oluşan oktamerik kompleksin etrafında yaklaşık iki defa katlanmış durumda bulunur. Histonların amino terminalleri, asetilasyon, metilasyon, sumoilasyon, fosforilasyon, glikozilasyon ve ADP ribozilasyonu ile modifiye olabilirler. En sık görülen modifikasyonlar, H3 ve H4 histonların amino terminallerinde lizin kalıntılarının asetilasyon ve metilasyona uğramasıdır. Asetilasyon artışı, transkripsiyonun aktivasyonunu indüklerken, asetilasyonun azalması genellikle transkripsiyonun baskılanmasına yol açar. H3 histonun 9. pozisyonundaki lizinin metilasyonu da transkrip-

siyonun baskılanması ile ilişkilidir. Metil-lizin birleşmesinin geri dönüşümsüz olması, bu histon modifikasyonunun büyük olasılıkla kalıcı olmasına yol açar. Oysa, lizin kalıntılarının asetilasyonu ya da serin kalıntılarının fosforilasyonu gibi geri dönebilen histon modifikasyonları, kromatin kalıtımında geçici değişiklikler oluşturur. Birçok kromatin modifikasyonu, bir diğerinin modifikasyonunu uyara-bilir niteliktedir. Örnek olarak, H3 histonun 9. pozisyonundaki lizinin metilasyonu DNA metilasyonunu arttırırken, CpG metilasyonu H3 histonun 9. pozisyonundaki lizinin metilasyonunu uyarır.<sup>5</sup> Bu nedenle, olumsuz uyarıların indüklediği kromatin modifikasyonları kendi modifikasyonlarını arttıracak gibi, zincirleme modifikasyon reaksiyonlarına da yol açabilirler.

İkinci bir sınıf epigenetik düzenlenme DNA metilasyonudur. Bunda, nükleik asiddeki bazlardan biri, bir DNA metiltransferaz ile, sitozinin C5 pozisyonunda modifiye edilir, bu tepkime, tek bir enzim sınıfının çeşitli üyeleri ile katalizlenebilir. DNA metiltransferazlar, CpG bölgelerinin metilasyonundan da sorumludur. Genellikle, DNA metilasyonu geni sessizleştirir ve X kromozomunun inaktivasyonuna, genomik imprintinge ve hücre farklılaşması sırasında doku spesifik genlerin transkripsiyonel düzenlenmesine katkıda bulunur.<sup>6-8</sup> Promoter dizilerdeki CpG adalarının metilasyon durumu, transkripsiyon faktörlerinin DNA üzerindeki bağlama bölgelerine bağlanma afinitelerini düzenleyen esansiyel bir faktördür. DNA metilasyonu, transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını doğrudan bozabilir. Ayrıca, promoterin proksimalindeki metillenmiş DNA'lara bağlanıp, nükleozomun yoğunlaşmış yapısını sürdürmesini ve transkripsiyonun baskılanmasını sağlayan metil-CpG bağlayıcı proteinler (metil-CpG bağlayıcı protein-1, methyl-CpG bağlayıcı domain protein-2) de bulunmaktadır.<sup>9</sup> MeCP2 bağlanması da, histon deasetilazları metillenmiş DNA'ya taşıyarak<sup>10,11</sup> ve bir histon 3 lizin 9metiltransferaz aracılığı ile histon modifikasyonunu indükler.<sup>12,13</sup> Deasetilazlar, histonlardan asetil gruplarını uzaklaştırarak genin sessizleşmesine yol açarlar.<sup>14,15</sup> Bu nedenle, MeCP2 ve diğer metil-sitozin bağlayıcı proteinler, DNA metilasyonu ile histon metilasyonu arasında 'mekanis-

tik bir köprü' oluşturarak bu iki farklı metilasyon olayının baskılayıcı işlevini güçlendirirler.<sup>14</sup>

Normal hücrelerde, CpG adalarının büyük kısmı metilasyona uğramaz ancak, kanser<sup>16</sup> ve oksidatif stres (aşağıya bakınız) gibi bazı durumlarda de novo metilasyon olabilir. Bu aberran metilasyona histon modifikasyonu ve kromatin yapısındaki bazı lokal değişiklikler eşlik edebilir. Bunların sonucunda, CpG adası ve derinde yer alan promoteri gen transkripsiyonu ile bağdaşmayan baskılanmış bir konformasyon gösterebilirler. Bazı CpG adalarının neden aberran metilasyona daha yatkın olduğu bilinmemektedir. Fetus ve ark.<sup>17</sup> tarafından yapılan güncel bir çalışmanın sonuçları, 'aberran metilasyonla ilişkili özel bir imza niteliği taşıyan bir dizi' olduğunu düşündürmektedir. Bu araştırmacıların, tip 2 diyabetle ilişkili olarak buldukları anlamlı bir bulgu, DNA sitozin-5-metiltransferaz (DNMT1) sentezindeki artışa bağlı olarak metilasyonun arttığı durumlarda metilasyona duyarlılığı artan 15 CpG geninden birinin *Pdx-1* olmasıdır. Bu sonuca ulaşabilmek için araştırmacılar, CpG adası olan toplam 1749 geni incelemişlerdir.

*Pdx-1* pankreasda bulunan bir homeotik gen bölgesi proteini olan bir transkripsiyon faktörüdür, pankreasın gelişimi ve  $\beta$ -hücresi diferansiasyonunda, insülin geninin transkripsiyonu da dahil olmak üzere ana düzenleyici olarak işlev yapar. Homeobox genleri, sıklıkla, insan kanser hücrelerinde aberran metilasyon ile ilişkili olarak baskılanırlar.<sup>18</sup> HOX geni toplulukları, akciğer kanserlerinde de-novo metilasyon gözlenen sorunlu bölgelerdir.<sup>19</sup> Dış uyaranlara yanıt olarak hedeflenmiş DNA metilasyonundaki değişikliklere ek olarak, yaşlanma sırasında bazı organizmaların çeşitli doku tiplerinde rastgele DNA metilasyon değişiklikleri de olmaktadır.<sup>20,21</sup> Bazı spesifik genlerin hipermetilasyonu, yaşlanan bazı kişilerin dokularında da gösterilmiştir.<sup>22,23</sup> Tip 2 diyabet ile yaş arasında güçlü bir bağlantı vardır, yalnızca yaşlı popülasyonlarda insidansı artmakla kalmayıp, hastanın metabolik profili de zaman ile bozulur. İlerleyen yaşla birlikte biriken DNA metilasyon hataları, bu durum için bir açıklama olabilir.

Organizmanın metabolik ya da beslenme durumu epigenetik modifikasyonları doğrudan etkiler ve kromatin remodelasyonu süreci, S-adenozil metionin, asetil KoA ve nikotinamid adenin dinukleotid (NAD<sup>+</sup>) gibi ara metabolizmadan kaynaklanan ürünlerin sayısına bağlıdır. Embriyo, implantasyon öncesinde, yetişkin döneminde fenotipi kalıcı olarak değiştiren epigenetik modifikasyonları arttıracak uygun olmayan beslenme koşullarına karşı özellikle hassastır. Çiftlik hayvanlarından yapılan in-vitro embriyo kültürü, hatalı epigenetik programlamaya ve büyük yavru sendromu olarak adlandırılan bazı gelişimsel anomalilere yol açabilir [24]. Bu normalden büyük yavrularda, bazı anahtar genlerin ekspresyonu değişmiştir.<sup>25</sup> Güncel yayınlarda, insanlarda, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımından sonra ortaya çıkan çeşitli genetik imprinting hastalıkları yer almaktadır. Bu durumla ilişkili tüm epimutasyonlarda anneden gelen allelde bir metilasyon kaybı olması (Beckwith-Wiedemann sendromunda KvDMR1/KCNQ1OT1 demetilasyonu, Angelman sendromunda SNRPN'in demetilasyonu ve büyük yavru sendromunda DMR2/IGF2R demetilasyonu), yardımcı üreme tekniklerinin, anneden gelen imprinting genlerde metilasyon işaretlerinin oluşmasını ya da devam ettirilmesini bozduğunu düşündürmektedir.<sup>24,26-28</sup>

Epigenetik fenomenlerin çevresel düzenlenmesine ilişkin bir kanıt da agouti farelerinde yapılan deneylerden gelmiştir.<sup>29,30</sup> Agouti farelerinde, agouti loküsünün düzenleyici bölgesindeki mutasyonlar, farelerde dominant 'viable yellow' (Avy), 'IAP yellow' (Aiapy), ya da 'hypervariable yellow' (Ahvy) allellerinin, ömeleninden daha fazla feomelanin sentezlemesine yol açar. Bu hayvanda, Agouti proteinini kodlayan genin yakınına endojen bir retrovirüs benzeri transpozon dizisi yerleştirilmiştir. Metilasyon ile modifiye olan sitozin kalıntılarının büyük bir kısmı paraziter DNA elementleri ya da endojen retrovirüsler gibi retrotranspozonlarda bulunur. Normal olarak, retrotranspozonda yer alan bir kriptik promoter, metilasyon ile sessizleştirilerek, normal doku spesifik ve düzenlenmiş agouti ekspresyonu ortaya çıkar. Eğer bu bölge yeterince metillenmezse, promoter aktif kalır ve agouti geninin yapısal ek-

topik ekspresyonu sonucunda sarı kıl rengi, obezite, hiperinsülinemi, diyabet, somatik büyümede artış, hiperplazi ve tümör oluşumuna yatkınlıkta artış saptanır.<sup>31</sup> Yerleştirilen bu viral DNA dizilerinin metilasyon durumunun, annenin diyetindeki metionin, folik asid ve kolin içeriği ile modifiye edilebileceği gösterilmiştir.<sup>29</sup> Annenin diyetine ilave metil donörleri eklenmesi ile retrotranspozonun metilasyonu artar, ektopik gen ekspresyonu baskılanır ve yavruların sağlığı daha olumlu yönde gelişir.

Başlangıçta, gen sessizleşmesinin bu formunun çevreye duyarlı olabileceği tek zamanın embriyonik dönem olduğu düşünülmüş olsa da, gen ekspresyonunun epigenetik modifikasyonunun hassasiyet penceresinin, embriyonik dönemden de öncesine uzandığı sanılmaktadır. Örneğin, anne sıçanların laktasyon sırasındaki stres ile indüklenen bazı davranışlarının, meme emen yavrularında DNA metilasyonunu değiştirdiği gösterilmiştir.<sup>32</sup>

Gelişmiş dünya ülkelerinde intrauterin gelişme geriliğinin en sık görülen nedeni olan uteroplasental yetmezliğin, doğan bebeklerde epigenetik modifikasyonları uyardığını ileri süren bazı yayınlar vardır.<sup>33-36</sup> Gebe sıçanlarda uterus arterinin iki taraflı ligasyonu ile fetal gelişme geriliği oluşturulur.<sup>37</sup> Bu modeli diğerlerinden ayıran en önemli özellik, yetişkin hayvanlarda, yaklaşık 15-26. haftalarda,  $\beta$ -hücresinde sekresyon bozuklukları ve insülin direnci gibi, insanlarda görülen tip 2 diyabetin en tipik özelliklerini taşıyan bir diyabete yol açmasıdır.<sup>37,38</sup> Postnatal intrauterin gelişme geriliğinde genom taraması sonucunda karaciğerde, asetillenmiş histon H3 miktarı ile ilişkili DNA hipometilasyonu bulunmuştur.<sup>33</sup> Histon H3 hiperasetilasyonunun belirli bir bölgeye spesifik olduğu, H3 lizin-9 (H3/K9), lizin -14 (H3/K14), ve lizin-18 (H3/K18) asetilasyonunun, intrauterin gelişme geriliği olan hayvanların karaciğerlerinde, sırası ile, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör  $\gamma$  koaktivatör 1 (PGC-1) ve karnitin palmitoiltransferaz I (CPTI) promoterlerinde arttığı gösterilmiştir.<sup>35</sup> Yaşamın 21. gününde, neonatal histon H3 hiperasetilasyonunun, yalnızca intrauterin gelişme geriliği olan erkek yavrularda devam ettiği gözlemlendi. Bu bölgelerdeki hiperasetilasyonun,

PGC-1 veya CPTI transkripsiyonunda artışa neden olup olmadığı ve bu bulguların, yavrulardaki bir fenotip ile nasıl ilişkilendirilebileceği geleceğin araştırma konuları arasında yer alacaktır.

İntrauterin gelişme geriliği olan sıçanlarda yapılan çalışmalar, aynı zamanda, anormal bir intrauterin ortamın, beta hücresinin gelişimini düzenleyen anahtar genlerde de epigenetik modifikasyonlara yol açtığını ortaya koymuştur.<sup>36</sup> *Pdx-1*, homeodomaini olan bir transkripsiyon faktörüdür, hem endokrin hem de ekzokrin pankreasın gelişiminde ve beta hücresinin ilerideki farklılaşma ve işlevlerinde kritik bir role sahiptir. Gelişme geriliğinin ortaya çıkışından 24 saat sonra, *Pdx-1* mRNA düzeyleri sıçan fetuslarında %50'den büyük bir azalma gösterir.<sup>38</sup> *Pdx-1* ekspresyonundaki bu baskılanma doğum sonrasında da devam eder ve, epigenetik bir mekanizmanın varlığına işaret eder şekilde kademeli olarak azalır. *Pdx-1*'in proksimal promoterinde, *Pdx-1*'in transkripsiyonu için şart olan bir bölgede, çok iyi bir şekilde korunmuş olan bir CpG adası bulunur. *Pdx-1* promoterinin bu bölgesi, intrauterin gelişme geriliği olan 6 aylık yavruların adacıklarında tamamen metillenmiş iken, aynı durumdaki yenidoğanlarda ya da her iki yaştan kontrol hayvanlarında metillenme gözlenmez. İntrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlar ve 6 aylık yavruların *Pdx-1* promoterinin aynı bölgesinde, histon deasetilaz (HDAC), mSin3A, ve Dnmt1 (DNA metiltransferaz) bileşenlerinden oluşan bir baskılayıcı kompleks yer alır, kontrollerde ise bağlanma görülmez. İntrauterin gelişme geriliği olan hayvanların adacık hücrelerinde, *Pdx-1* promoterinin yapısında yer alan 5-AzaC ile indüklenen DNA demetilasyonu, *Pdx-1* ekspresyonunu normale döndüremez. Tersine, adacık hücrelerinin, histon deasetilaz inhibitörü (trichostatin A) ile muamelesi asetilasyonu normale döndürür ve adacık hücrelerinde *Pdx-1*'i ılımlı derecede aktive eder. Trichostatin A ve 5-AzaC birlikte kullanıldığında *Pdx-1* ekspresyonu normale döner. *Pdx-1* promoterinden baskılayıcı etkili HDAC/mSin3A kompleksinin salınımı için de histon modifikasyonlarının Trichostatin A ile değiştirilmesi ve aynı zamanda demetillenmiş bir promoter gerekir. DNA metiltransferaz da, trichostatin A ya

da trichostatin A artı 5-AzaC varlığında *Pdx-1* promoterinden büyük oranda ayrılır ve promoterin demetillenmiş duruma geçmesi ile metil-CpG bağlayıcı proteinin bağlanması önlenir. İntrauterin gelişme geriliği olan sıçanlarda, *Pdx-1* promoterinin derepresyonu, transkripsiyon aktivatörleri Pol II ve TFIIB'nin aktive promotere çekilmesini artırır. Bunlardan da anlaşılacağı üzere, intrauterin gelişme geriliği olan yenidoğanlarda DNA metilasyonu değil histon modifikasyonları *Pdx-1*'in sessizleştirilmesini indükler.<sup>36</sup> Ancak, yaşamın 6. ayına doğru, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının birlikte etki göstermesi ile *Pdx-1* transkripsiyonunun sessizleştirilmesi indüklenir.

## SONUÇ

Yukarıda sözü edilen çalışmalar, çevresel etkilerin epigenetik değişiklikleri indükleyebileceğini net bir şekilde ortaya koymaktadır. Epigenetik fenomenlerin anlaşılabilmesine katkı sağlayan ilerlemelerin çoğu, doğrudan, araştırmacılara, DNA'ya ulaşımı düzenleyen ve paketlenen proteinlerin genomik konumlarını gösteren teknoloji-

lerin sonucudur. DNA mikroarrayleri ve pahalı olmayan DNA sekanslama yöntemlerinin geliştirilmesi, bu teknolojilerin pek çoğunun tüm genom uygulanmasına olanak tanımıştır. İnsan genomundaki CpG adalarının epigenetik profillerinin belirlenmesi, DNA metilasyonuna açık olan genomik kısımların tanımlanması için bir araç olabilir. O durumda, aberran hipermetilasyon, hastalık için bir biyolojik belirteç olarak kullanılabilir.<sup>39-42</sup>

Histon modifikasyonlarının ChIP-chip ile genomik haritalanması, transkripsiyonel ve epigenetik bellek mekanizmalarının ve maya genomunda farklı kromatin durumlarının nasıl biriktiğinin anlaşılmasını sağlamıştır.<sup>42</sup> Bugüne kadar memeli hücrelerinde yapılan ve yayınlanan genomik, yüksek çözünürlüklü ChIP-chip çalışması sayısı biridir.<sup>43</sup> Yakın gelecekte, genomda, özellikle lazer yakalama mikroskopisi gibi teknikler ile yüksek saflık derecesinde izole edilebilen sınırlı sayıda hücrelere uygulanabilecek epigenetik çalışmalar yapılmasına olanak sağlayacak teknolojilerin geliştirilmesi beklenmektedir.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar

• özel ilgi uyandıran

\*\* önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

- Bannister AJ, Kouzarides T. Reversing histone methylation. *Nature* 2005; 436:1103-1106.
- Yakın zamana kadar, histon metilasyonu, diğer tüm histon modifikasyonlarından farklı olarak, kalıcı bir işaret olarak kabul edilmekte idi. Lizin ve arjininlerin metilasyonunu geri çeviren enzimlerin keşfi, histon metilasyonu ile ilgili olarak bugüne kadar bilinenlerin dışında bazı yolların olduğunu düşündürmekte ve histon modifikasyon yollarının karmaşıklığını önemli derecede artırmaktadır.
- Bernstein E, Allis CD. RNA meets chromatin. *Genes Dev* 2005; 19:1635-1655.
- Mellor J. The dynamics of chromatin remodeling at promoters. *Mol Cell* 2005; 19:147-157.
- Promoterlerden gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde nükleozom merkezi bir rol oynar. Ancak, halen, nükleozomların, gen düzenlenmesi sırasında remodelasyonlarını açıklayacak birleştirici bir mekanizma bulunmamıştır. Güncel gelişmeler, promoterlerdeki nükleozom dinamiklerinin gerçek zamanlı olarak incelenmesine olanak tanımaktadır ve bu durum, kromatin kalıplar üzerindeki gen düzenlenmesine ilişkin düşüncelerimizi çok büyük ölçüde değiştirmiştir.
- Sproul D, Gilbert N, Bickmore WA. The role of chromatin structure in regulating the expression of clustered genes. *Nat Rev Genet* 2005;6:775-781.
- Schubeler D, Lorincz MC, Cimbora DM, et al. Genomic targeting of methylated DNA: influence of methylation on transcription, replication, chromatin structure, and histone acetylation. *Mol Cell Biol* 2000; 20:9103-9112.
- Costello JF, Fruhwald MC, Smiraglia DJ, et al. Aberrant CpG-island methylation has nonrandom and tumour-type-specific patterns. *Nat Genet* 2000;24:132-138.
- Galm O, Yoshikawa H, Esteller M, et al. SOCS-1, a negative regulator of cytokine signaling, is frequently silenced by methylation in multiple myeloma. *Blood* 2003; 101:2784-2788.
- Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, et al. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001; 28:29-35.
- Georgel PT, Horowitz-Scherer A, Adkins N, et al. Chromatin compaction by human MeCP2. *J Biol Chem* 2003; 278:32181-32188.
- Nan X, Ng HH, Johnson CA, et al. Transcriptional re-expression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 1998;393: 386-389.
- Ng HH, Zhang B, Hendrich B, et al. MBD2 is a transcriptional repressor belonging to the MeCP1 histone deacetylase complex. *Nat Genet* 1999;23:58-61.
- Fuks F, Burgers WA, Brehm A, et al. DNA methyltransferase Dnmt1 associates with histone deacetylase activity. *Nat Genet* 2000; 24:88-91.
- Martinovich K, Hattori D, Wu H, et al. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity dependent *Bdnf* gene regulation. *Science* 2003;302:890-893.

- 14 Fuks F, Hurd PJ, Wolf D, et al. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem* 2002; 278:4035-4040.
- 15 Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing: a threeway connection. *EMBO J* 1998; 17:4905-4908.
- 16 He B, You L, Uematsu K, et al. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:14133-14138.
- 17 Feltus FA, Lee EK, Costello JF, et al. Predicting aberrant CpG island methylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:12253-12258.
- 18 Yoshida H, Broaddus R, Cheng W, et al. Deregulation of the HOXA10 homeobox gene in endometrial carcinoma: role in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2006; 66:889-897.
- 19 Shiraishi M, Sekiguchi A, Oates AJ, et al. HOX gene clusters are hotspots of de novo methylation in CpG islands of human lung adenocarcinomas. *Oncogene* 2002;21:3659-3663.
- 20 Kim JY, Siegmund KD, Tavare S, Shibata D. Age-related human small intestine methylation: evidence for stem cell niches. *BMC Med* 2005; 3:10-15.
- 21 Choi SW, Friso S, Keyes MK, Mason JB. Folate supplementation increases genomic DNA methylation in the liver of elder rats. *Br J Nutr* 2005; 93:31-35.
- 22 So K, Tamura G, Honda T, et al. Multiple tumor suppressor genes are increasingly methylated with age in nonneoplastic gastric epithelia. *Cancer Sci* 2006; 5 September [Epub ahead of print].
- 23 Takahashi T, Shigematsu H, Shivapurkar N, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes during multistep pathogenesis of colorectal cancers. *Int J Cancer* 2006;118: 924-931.
- 24 Young LE, Fernandes K, McEvoy TG, et al. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nat Genet* 2001; 27:153-154.
- 25 Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, et al. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1338-1341.
- 26 Young LE, Beaujean N. DNA methylation in the preimplantation embryo: the differing stories of the mouse and sheep. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83:61-78.
- 27 Cox GF, Burger J, Lip V, et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002; 71:162-164.
- 28 Orstavik K, Eiklid K, Van der Hagen C, et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Am J Hum Genet* 2002; 72:218-219.
- 29 Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002;132:2393S-2400S.
- 30 Wolff GL. Regulation of yellow pigment formation in mice: a historical perspective. *Pigment Cell Res* 2003; 16:2-15.
- 31 Miltenberger RJ, Mynatt RL, Wilkinson JE, Woychik RP. The role of the agouti gene in the yellow obese syndrome. *J Nutr* 1997;127: 1902S-1907S.
- 32 Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7:847-854.
- 33 MacLennan NK, James SJ, Melnyk S, et al. Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats. *Physiol Genomics* 2004; 18:43-50.
- 34 Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, et al. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285:R962-R970.
- 35 Fu Q, McKnight RA, Yu X, et al. Uteroplacental insufficiency induces sitespecific changes in histone H3 covalent modifications and affects DNAhistone H3 positioning in day 0 IUGR rat liver. *Physiol Genomics* 2004;20: 108-116.
- 36 Park J, Suponitsky-Kroyter I, Niu H, Simmons RA. Epigenetic silencing of Pdx-1 in growth retarded (IUGR) rats. *Pediatr Res* (in press).
- 37 Simmons RA, Templeton L, Gertz S, Niu H. Intrauterine growth retardation leads to type II diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes* 2001; 50:2279-2286.
- 38 Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes* 2003; 52:734-740.
- 39 Gebhard C, Schwarzfischer L, Pham TH, et al. Genome-wide profiling of CpG methylation identifies novel targets of aberrant hypermethylation in myeloid leukemia. *Cancer Res* 2006; 66:6118-6128.
- 40 Ordway JM, Bedell JA, Citek RW, et al. Comprehensive DNA methylation profiling in a human cancer genome identifies novel epigenetic targets. *Carcinogenesis* 2006; 4 September [Epub ahead of print].
- 41 Mori Y, Cai K, Cheng Y, et al. A genome-wide search identifies epigenetic silencing of somatostatin, tachykinin-1, and 5 other genes in colon cancer. *Gastroenterology* 2006;131: 797-808.
- 42 Lieb JD, Beck S, Bulyk ML, et al. Applying whole-genome studies of epigenetic regulation to study human disease. *Cytogenet Genome Res* 2006; 114:1-15.
- 43 Kim TH, Barrera LO, Zheng M, et al. A high-resolution map of active promoters in the human genome. *Nature* 2005; 436:876-880.
- Genom ekspresyon profilinin incelenmesi ile, hücrenin transkriptomunu oluşturan 4 genel promoter sınıfının varlığı anlaşılmıştır. Bu bulgular, insan hücrelerinde, transkripsiyon ile ilişkili mekanizmalar, kromatin yapısı ve gen ekspresyonu arasındaki fonksiyonel ilişkilere ilişkin global bir görüş sağlamaktadır.