

Epigenetik ve Tek Karbon Metabolizması: Folat ve B₁₂ Vitamininin Rolü

Epigenetics and One Carbon Metabolism: The Role of Folate and Vitamin B₁₂

Aslı YİĞİT,^a
Fatma Esra GÜNEŞ^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 04.09.2018
Received in revised form: 17.10.2018
Accepted: 17.10.2018
Available online: 03.12.2018

Correspondence:
Aslı YİĞİT
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
asliyigit8@hotmail.com

ÖZET Epigenetik mekanizmalar, DNA diziliminden bağımsız olarak gen ekspresyonunu düzenleyen kimyasal modifikasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Genomun epigenetik süreçleri besin öğeleri gibi çeşitli çevresel faktörlerle modifiye edilebilmektedir. DNA dizisinin belirli bölgelerinde gerçekleşen metilasyonlar, gen ekspresyonunun düzenlenmesi için memeli genomunda meydana gelen başlıca önemli epigenetik modifikasyonlardır. Tek karbon metabolizması DNA metilasyonu ile DNA sentezinde kritik bir rol oynamaktadır ve bu şekilde epigenetik süreçleri etkileyebilmektedir. Tek karbon metabolizmanın görevi, DNA sentezi de dâhil olmak üzere biyolojik metilasyon reaksiyonları için metil gruplarının sağlanması şeklindedir. Tek karbon metabolizmasında rol oynayan enzimler, folat ve B₁₂ vitamini gibi bir dizi vitamin ya da besin maddesine bağımlı olarak çalışmaktadır. Folat, DNA sentezi ve genetik regülasyonun sağlanması gibi önemli biyolojik süreçler için gerekli olan nükleik asitlerin ve aminoasitlerin sentezinde rol oynamaktadır. Folattan türetilen metil grupları DNA metiltransferaz aktivitesini etkilediğinden; folatın, DNA metilasyonunun önemli bir belirleyicisi olduğu öne sürülmektedir. B₁₂ vitamini ise tek karbon metabolizmasında homosisteinin metiyonine dönüşümünde koenzim olarak görev almaktadır. B₁₂ vitamini tek karbon döngüsünün aktivitesini modifiye ederek DNA metilasyonunu etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarla birlikte artan kanıtlar, besin öğelerinin alımı gibi çevresel faktörlerin, özellikle de folat ve B₁₂ seviyelerinin DNA metilasyonunda ve epigenetik süreçlerde farklılıklara yol açtığını göstermektedir. Bu çalışmada, hayvan modelleri ve insan çalışmalarındaki bulgulardan elde edilen mevcut bilgilere dayanarak, tek karbon metabolizmasında rol oynayan besin öğelerinden folat ve B₁₂ ile epigenetik süreçler arasındaki bağlantıya odaklanılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik; folat; B₁₂ vitamini; beslenme

ABSTRACT Epigenetic mechanisms are defined as chemical modifications that regulate gene expression independent from the structural DNA sequence. The epigenetic processes of the genome can be modified by various environmental factors such as nutritional factors. Methylations that occur at specific regions of the DNA sequence are the major key epigenetic modifications in the mammalian genome for regulation of gene expression. One carbon metabolism plays a critical role in DNA synthesis as well as DNA methylation and can affect the epigenetic processes in this way. The function of the one carbon metabolism is to provide methyl groups for biological methylation reactions, including DNA synthesis. The enzymes that play a role in one carbon metabolism are dependent on a range of vitamins or nutrients, such as folate and vitamin B₁₂. Folate plays a role in the synthesis of nucleic acids and amino acids that are essential for important biological processes such as DNA synthesis and genetic regulation. Since folate-derived methyl groups affects DNA methyltransferase activity, it is suggested that folate is an important determinant of DNA methylation. Vitamin B₁₂ is a coenzyme that converts homocysteine to methionine in one carbon metabolism. Vitamin B₁₂ can affect DNA methylation by modifying the activity of the one carbon metabolism. Increasing evidence suggests that environmental factors such as intake of nutrients, especially folate and B₁₂ can lead to differences in DNA methylation and epigenetic processes. This review focuses on the link between folate and B₁₂ and epigenetic phenomena in nutrients that play a role in one carbon metabolism, based on available information from animal models and human studies.

Keywords: Epigenetics; folate; B₁₂; nutrition

EPIGENETİK

Epigenetik; “DNA diziliminden bağımsız olarak gen aktivitesini düzenleyen moleküler olaylar” olarak tanımlanmaktadır.¹ Epigenetik tanımının merkezinde, genlerin nükleotid dizilimlerinin ötesinde düzenleyici bilgiler içermesi bulunmaktadır.² Epigenetik modifikasyonlar, DNA diziliminde herhangi bir değişim olmaksızın gen ekspresyonunda kalıtsal değişiklikler meydana getirebilmektedir.³ DNA dizilimi her ne kadar kalıcı olsa da epigenetik modifikasyonlar yaşam boyunca dinamik olup dış etmenlerden etkilenebilmektedir. Epigenom üzerindeki bu dış etmenler, gen ekspresyonunu değiştirebilmekte ve hastalık oluşumu da dâhil olmak üzere fenotipte farklılıklara neden olabilmektedir.⁴ Epigenetik mekanizmaların beslenme gibi çevresel faktörler ile hastalık gelişimi arasında bir bağ oluşturduğu öne sürülmektedir. Epigenetik mekanizmalardan en önemli üçü; DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve RNA interferens (RNAi) şeklinde sıralanmaktadır.⁵

DNA metilasyonu, DNA’ya metil gruplarının eklenmesiyle sonuçlanan biyolojik bir süreçtir. DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT) aracılığı ile sitozin-fosfat-guanin (CpG) dinükleozid bölgelerinde gerçekleştirilmektedir ve sonuç olarak 5-metil sitozin (5 mC) ortaya çıkmaktadır.⁶ DNA metilasyonları, yaşam boyunca değişmekle birlikte özellikle gelişim ve yaşlanma dönemi ile ilişkili süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bireyler yaşlandıkça, genom düzeyinde kademeli olarak DNA hipometilasyonu gerçekleşmektedir.⁴ Epigenetik süreçlerde, özellikle hastalıkların gelişiminde DNA metilasyonunun rolü giderek daha fazla kabul görmektedir.⁷ DNA, nükleozom denilen ve 146 bp’lik DNA dizisi sarılı histon proteinlerinden oluşmuş protein bloklarında paketlenmektedir.^{8,9} Histonlara bağlanan ve histon kuyrukları adı verilen kısa aminoasit dizileri, gen ekspresyonunu etkileyebilecek histon modifikasyonlarının meydana geldiği kısımlardır.^{9,10} Histon proteinleri; metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, ubiquitinasyon, sumoilasyon gibi gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmalarla modifiye edilebilmektedir.¹¹ Son zamanlarda epigenetik mekaniz-

malar arasında üzerinde durulan mikroRNA’lar (miRNA’lar) genlerin modülasyonunu ve kontrolünü sağlayan önemli moleküllerden kabul edilmektedir. miRNA’lar, hayvan ve bitki genomlarında gen transkripsiyonunu baskılayarak işlev gören kısa (19-25 baz arası) RNA’lardır.¹² miRNA’ların düzenleyici işlevleri, spesifik mRNA’ları hedefleyen RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi vasıtasıyla gerçekleşmektedir.^{13,14}

TEK KARBON METABOLİZMASI

Tek karbon metabolizması; proteinlerin, fosfolipidlerin ve nükleik asitlerin metilasyon reaksiyonları için metil grupları sağlayan biyokimyasal bir yoldur.¹⁵ Hücresel metabolizmanın önemli bir bileşeni olan tek karbon transferi folat ve metiyonin döngülerini içermektedir ve metiltransferaz reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadır. Metiyonin ve folat döngüleri, DNA sentezinde ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde metilasyon tepkimeleriyle epigenetik değişikliğe neden olabilmektedir.¹⁶ Tek karbon metabolizmasını etkileyebilecek beslenme gibi çevresel etmenler hücre fonksiyonlarında, metabolizmasında ve proliferasyonunda ciddi değişikliklere neden olabilmektedir.¹⁶

Suda çözünen B₂, B₆, B₁₂, folat, betain ve kolin gibi B vitaminleri tek karbon metabolizmasında koenzim olarak işlev görmektedir.¹⁵ B₆ vitamini içeren enzim serin hidroksimetiltransferaz, bir karbon birimini serinden tetrahidrofolata (THF) aktararak glisin ve 5,10 metilen THF oluşturmaktadır. Flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren enzim metil-tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 5,10 metilen THF’yi, 5-metilTHF’ye dönüştürmektedir. Bu sayede homosisteinin metiyonine dönüşümü için gereken metil grubu sağlanmış olmaktadır. B₁₂ vitaminini içeren metiyonin sentaz, ara ürün olan metilkobalamin oluşturarak homosisteini metiyonine çevirmektedir.¹⁵ Metiyoninden türetilen S-adenozil metiyonin (SAdoMet) tüm biyolojik metilasyon reaksiyonları için bir metil donörüdür. SAdoMet daha sonra homosisteine dönüştürülmek üzere S-adenozil homosisteine (SAdoHcy) dönüşmektedir. SAdoHcy, DNMT’de dâhil olmak üzere, metil gruplarının transferinden sorumlu olan enzimlerin bir inhibitörüdür.¹⁵

Tek karbon metabolizması hem DNA sentezinde hem de DNA metilasyonunda kritik bir rol oynaması sebebiyle genetik ve epigenetik süreçleri etkileyebilmektedir.¹⁷ DNA metiltransferazlar için metil sağlayan SAdoMet, diyetle bulunan metiyonin, folat, kolin, betain, B₂, B₆ ve B₁₂ vitaminleri gibi çeşitli öncüllerden sentezlenmektedir.^{18,19} Metil öncülleri DNA metilasyonu üzerinde her ne kadar etkili olsalar da bu etkilerin ortaya çıkması için gerekli olan dozlar ve kesin süreleri hakkında çok az şey bilinmektedir.⁶

Tek karbon metabolizma yolağının döngüsel olması ve diyet mikro besin öğeleri yoluyla yenilenmesi önemlidir.⁴ Döngü üzerindeki bazı faktörler bu besin öğelerinin diyetle alımından etkilenmektedir ve SAdoMet ile SAdoHcy'nin oranını değiştirip DNA metilasyonunu modifiye etme potansiyeline sahiptir.¹⁵ DNA metilasyonunun devamlılığı, yaşam boyunca metilasyon modellerinin düzenlenmesine ve hücre proliferasyonu sırasında bunların korunması için gerekli olan metil gruplarının sağlanmasına bağlıdır.²⁰ Bununla ilgili olarak, beslenmenin DNA metilasyonunu üç olası yol ile etkileyebileceği öne sürülmektedir:

1. Uygun DNA metilasyonu için substratların sağlanması,
2. DNMT enzimatik aktivitesini modüle eden kofaktörlerin sağlanması,
3. Tek karbon döngüsünü düzenleyen enzimlerin aktivitesini etkileyen besin öğelerinin sağlanması şeklindedir.

Önemli olan nokta, bu üç mekanizmanın birbiriyle uyumlu olması ve birlikte çalışabilmesidir.⁶ Bunu destekler nitelikte tek karbon metabolizmasına bağlı besin öğeleri ile çeşitli hastalıkların gelişimi arasında ilişki bulunmuştur.¹⁷ Maternal beslenmede görülen sorunlar gen ekspresyonuna etki edebilecek DNA metilasyon anormallikleri (hipo/hipermetilasyon) ile sonuçlanabilmektedir. Hayvan ve insan çalışmalarında artan kanıtlar, çevresel faktörlerin özellikle de fetal gelişim döneminde folat ve B₁₂ alım düzeyinin DNA metilasyonunda farklılıklara yol açabileceğini göstermektedir.²¹

TEK KARBON METABOLİZMASINDA EPİGENETİK SÜREÇLERLE İLİŞKİLİ BESİN ÖGELERİ

Folat ve DNA Metilasyonu

Folat veya folik asit, metabolizmada önemli rol oynayan suda çözünen bir B vitamini'dir.²² Folat, DNA sentezinden genetik regülasyonuna kadar pek çok biyolojik süreç için gerekli olan nükleik asitlerin, aminoasitlerin ve metil donörlerin sentezi için gerekmektedir.²³ Tek karbon metabolizmasında, THF'ye dönüştürülmekte ve biyolojik olarak aktif formu olan 5-metiltetrahidrofolata (5-MTHF) metabolize edilir.²⁴ Sonuç olarak; 5-MTHF, metil grubunu homosisteine vererek tek karbon metabolizma döngüsüne girmektedir. Kofaktör B vitaminleri, bu dönüşümler için gerekli olan enzimatik desteği sağlamakta ve bu da folatın tek karbon metabolizma döngüsüne girmesini mümkün kılmaktadır.⁴

Diyet ile alınan folat, metil gruplarının aktarılmasında önemli bir rol oynadığından, DNA metilasyonu araştırmalarında kapsamlı bir şekilde incelenmektedir.⁴ Folat takviyesi genellikle DNA metilasyonunun artmasıyla, folat kısıtlaması ise bunun tersi ile ilişkilendirilmektedir. Folat eksikliği, gelişimin başlangıcında ya da daha sonraki dönemlerde DNA metilasyon modellerini değiştirerek kişinin sağlığı üzerinde önemli bir etkiye neden olabilmektedir.²⁵ Folattan türetilen metil grubu SAdoMet/SAdoHcy oranını ve DNA metiltransferaz aktivitesini etkilediğinden, folatın DNA metilasyonunun önemli bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir.¹⁵ Folat ve dolayısıyla SAdoMet eksikliği, hücre proliferasyonu sırasında DNA demetilasyonuna neden olabilmektedir.²⁶ Bununla birlikte, DNA metilasyonundaki mikro besin öğeleriyle ilişkili mekanizmaların anlaşılardan daha karmaşık olduğunu gösteren çelişkili kanıtlar bulunmaktadır.⁴ Li ve ark., in vitro bir çalışmada, insan nöroblastom hücrelerini 96 saat boyunca (0-40 µmol/L) folata maruz bırakmışlardır. Yüksek folat konsantrasyonları (20 ve 40 µmol/L) SAdoMet/SAdoHcy oranını artırmıştır.²⁷

Maternal folat eksikliğinin insanlarda nöral tüp defektleri (NTD)ne neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir ve dünya çapında değişen bir

prevalansa sahiptir.²⁸ Folat yetersizliğine bağlı anormal DNA metilasyonunun, folat eksikliği ve nöral tüp defektleri arasındaki bağı açıklayabilecek en akla yatkın mekanizma olduğu düşünülmektedir.^{29,30} Folat eksikliğine bağlı düşük metil seviyelerinin, embriyonik gelişimin kritik aşamasında DNA metilasyonlarının bozulmasına yol açabileceği öne sürülmektedir. Bu hipotezin temeli, DNA metilasyon döngülerinin keşim noktasında olan enzim MTHFR tek gen polimorfizimleri üzerinedir.³¹ Bununla ilgili bir çalışmada, gebeliğin iki ve üçüncü trimesterinde folat takviyesinin, kordon kanında nöral gelişim ile ilişkili genlerin metilasyonunda önemli değişikliklere neden olduğu saptanmıştır.³² Folat eksikliği ile ilişkili başka bir mekanizma ise tek karbon metabolizmasında metiyonin ve SAdoMet için öncül olan homosistein birikimidir. Homosistein birikimi DNMT'lere SAdoMet bağlanmasını engelleyerek DNA hipometilasyonuna yol açabilmektedir.³³

Gebelik ve laktasyon döneminde yüksek folat içeren diyetle (8 mg folat/kg) beslenen annelerin yavrularına göre, düşük folat içeren diyetle (0,4 mg folat/kg) beslenen annelerin yavrularının ince bağırsak dokularında erişkinlik döneminde DNA metilasyonunun azaldığı saptanmıştır.³⁴ Benzer şekilde paternal folat eksikliğinin de DNA metilasyonunda azalmaya yol açabileceği, bu nedenle paternal folat seviyelerinin NTD'lerin önlenmesinde önemli faktörlerden biri olabileceği öne sürülmektedir.^{35,36}

Ratlarda aşırı folat içeren diyet uygulamaları; DNA metilasyonu, leptin ve insülin reseptör sinyal bozuklukları, beraberinde artmış besin alımına yol açan hipotalamik gen ekspresyonu ile sonuçlanmıştır.³⁷ Yapılan başka bir çalışmada; folat takviyesi, fare kolorektal dokusunda DNA metilasyon seviyelerinin azalmasına neden olmuştur. Folat takviyesi maternal diyet aracılığı ile kolorektal adenokarsinom olasılığını yavrularda %64 oranında azaltmıştır. Bu çalışma sonucunda, Amerika Birleşik Devletleri'nde laktasyon dönemindeki kadınlar için önerilen folat seviyelerinin fare yavrularında kolorektal kansere karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.³⁸

Maternal folat kullanımının DNA metilasyon belirteçleri (SAdoMet ve SAdoHcy kan seviyeleri)

ile insülin benzeri büyüme faktörü 2 geni [insulin-like growth factor (IGF2)] metilasyonunu etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Folat kullanımı annede ve çocukta ölçülen SAdoMet/SAdoHcy ortalama düzeylerini etkilememiştir. Bununla birlikte, annenin SAdoMet konsantrasyonu ile çocuğun IGF2 metilasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Perikonsepsiyonel folat takviyesi alan annelerin çocuklarının, IGF2 için kontrol grubundaki çocuklardan %4,5 daha fazla metilasyon seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, perikonsepsiyonel folat takviyesinin çocukta IGF2'nin baskılanma seviyesi ile ilişkili olduğunu ve bunun da intrauterin büyüme ve gelişmeyi etkileyebileceğini göstermektedir.³⁹

Vitamin B₁₂

Nörolojik fonksiyon ve kan oluşumu için elzem olan B₁₂ vitamini (kobalamin), kobalt içeren bir bileşiktir. B₁₂ vitamini, homosisteinin metiyonine dönüşümünde metiyonin sentazın koenzimi olarak görev almaktadır.⁴ B₁₂ vitamini, metiyonin sentaz ile 5-MTHF'den homosisteine bir karbon birimi aktarımını sağlamaktadır. B₁₂ vitamini, folat döngüsünde bulunan enzimlerin aktivitesinin düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Bu nedenle B₁₂ vitamini, tek karbon metabolizmasının aktivitesini ve SAdoMet üretimini modifiye ederek DNA metilasyonunu etkileyebilmektedir.¹⁹ Mevcut B₁₂ vitamini konsantrasyonları yetersiz olduğunda, folat 5-MTHF olarak tutulmakta ve metiyonin oluşumu inhibe edilmektedir. Bunun sonucunda homosistein ve metabolitlerinin konsantrasyonlarında artış söz konusu olmaktadır ve hücrede artmış homosistein konsantrasyonları toksik etki gösterebilmektedir.⁴⁰ Maternal B₁₂ vitamini düzeylerinin kordon kanındaki global DNA metilasyonunu etkilediği, bebeklerde ise B₁₂ vitamini düzeylerinin belirgin DNA metilasyon kalıpları ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.^{41,42} Gebelik sırasında amniyotik sıvı ve kanda serbest transkobalaminde azalma görülürken, kordon kanında maternal kandan daha yüksek bir kobalamin konsantrasyonu söz konusudur.⁴³⁻⁴⁵ Düşük maternal B₁₂ konsantrasyonları sonucu bozulmuş fetal büyüme ve artmış homosistein seviyeleri gözlemlenmektedir.⁴⁶

Ratlarda yapılmış bir çalışma, folat takviyesi ile birlikte B₁₂ vitamini kısıtlamasının plasental DNA hipometilasyonunu artırdığını ortaya koymuştur. B₁₂ vitamini yokluğunda aşırı maternal folik asit takviyesinin DNA metilasyon seviyelerinde azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Bu da mikro besin maddeleri arasındaki etkileşimin önemini ortaya koymaktadır.⁴⁷ Bununla ilişkili, 291 anne-çocuk çiftinin dâhil olduğu bir kohort çalışmasında, maternal B₁₂ ve folat seviyeleri incelenmiştir. Yüksek folat ve düşük B₁₂ seviyeleri olan annelerin bebeklerinin, yeterli folat ve B₁₂ seviyeleri olan annelerin bebeklerine göre %6,2 daha düşük metilasyon seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, yüksek folat ve düşük B₁₂ seviyelerine sahip annelerden olan bebeklerin, yeterli folat ve B₁₂ seviyeleri olan annelerin bebeklerine göre vücut ağırlıklarının %9 daha fazla olduğu saptanmıştır.⁴⁸

Amsterdam'da yapılan bir çalışma (Amsterdam Born Children Study), maternal B₁₂ ve folat seviyeleri ile çocukların sağlık durumları arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum folat seviyeleri en düşük çeyrekte olan annelerin çocuklarında, beden kitle indeksi ve sistolik kan basıncı değerleri yüksek bulunmuştur. Düşük maternal B₁₂ vitamini seviyeleri, çocuklarda yüksek kalp atım hızı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma maternal beslenmenin, çocuklarda kardiyometabolik sağlığın programlanmasında etkili olabileceğine dair kanıtlar sağlamaktadır.⁴⁹ Benzer başka bir çalışmada ise doğum anında kadınların B₁₂ vitamini ve folat seviyeleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; kordon kanındaki IGF2 metilasyonu, maternal serum B₁₂ seviyeleri ile ters korelasyon göstermiştir. Ek olarak, maternal kanda IGF2-P2 metilasyonu, maternal serum B₁₂ seviyeleri ile ters korelasyon göstermiştir.⁵⁰

Hindistan ve Nepal'de yapılan çeşitli çalışmalarda, gebelikte maternal B₁₂ vitamini seviyeleri ile çocukta görülen insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiştir.^{51,52} "Pune Maternal Nutrition" çalışması gebeliğin ilk trimesterinde düşük maternal B₁₂ vitamini ve yüksek folat seviyelerinin, çocukta abdominal obezite ve insülin direnci ile sonuçlandığını göstermektedir.⁵¹ Yüksek maternal folat seviyeleri, çocuklarda yüksek adi-

pozite ve insülin direnci (HOMA-IR) ile ilişkili iken, düşük maternal B₁₂ seviyeleri, daha yüksek insülin direnci riski ile ilişkili bulunmuştur. İlginç olarak, yüksek folat ve düşük B₁₂ vitamin seviyeleri olan annelerin çocuklarında insülin direncinin en yüksek oranda olduğu saptanmıştır.⁵¹ Nepal'in kırsal bölgesinde yapılan bir araştırma, gebelikte düşük B₁₂ vitamini seviyelerinin, erken okul çağındaki çocuklarda insülin direnci riskini artırabileceğini göstermiştir.⁵²

SONUÇ

Epigenetik, DNA dizilimi üzerinde etkisi olmayan ve gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmaları ifade etmektedir. Beslenmenin epigenetik mekanizmalarına olan etkisini inceleyen çalışmalar son zamanlarda oldukça artmıştır. Bir organizmanın ömrü boyunca süren beslenme ve genler arasındaki bu dinamik ilişki, sağlıklı beslenme açısından nasıl hedef alacağımız konusunda umut verici bir bakış açısı sağlamaktadır.

Tek karbon metabolizması metil gruplarının koenzim olarak görev yapan besin ögeleri aracılığı ile aktarılmasını kapsamaktadır. Bu bağlamda, hücre kültürü çalışmalarından, hayvan modellerinden ve insan çalışmalarından elde edilen mevcut bilgiler tek karbon metabolizmasında rol oynayan besin ögeleri ile epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişki için farklı kanıtlar sunmaktadır. Bu besin ögeleri arasından B₁₂ vitamini ve folatın, epigenetik süreçlerde oldukça önemli görevleri olduğu ortaya konulmuştur. Maternal folat ve B₁₂ seviyeleri ile ilişkili spesifik DNA metilasyonları ve bunların fonksiyonel sonuçlarını belirlemeye yönelik daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Metil donörlerinin epigenetik modülatörler olarak işlevlerini saptamak ve DNA metilasyon kalıpları üzerindeki etkilerini sistematik olarak analiz etmek gerekmektedir.

Sonuç olarak; epigenomik araştırmalardan elde edilecek bulgular, beslenme ve sağlıkla ilişkili biyolojik süreçlerdeki anlayışımızı güçlendirecektir. Bu çalışmada üzerinde durulan bulgular ışığında, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için spesifik beslenme müdahalelerinin geliştirilmesi umut edilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aşlı Yiğit, Fatma Esra Güneş; **Denetleme/Danışmanlık:** Aşlı Yiğit, Fatma Esra Güneş; **Kaynak Taraması:** Aşlı Yiğit, Fatma Esra Güneş; **Makalenin Yazımı:** Aşlı Yiğit, Fatma Esra Güneş; **Eleştirel İnceleme:** Aşlı Yiğit, Fatma Esra Güneş.

KAYNAKLAR

- Holder LB, Haque MM, Skinner MK. Machine learning for epigenetics and future medical applications. *Epigenetics* 2017;12(7):505-14.
- Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 2013;19(11):1438-49.
- Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol* 2015;218(Pt 1):59-70.
- Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem* 2012;23(8):853-9.
- Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 2007;22(2):91-103.
- Zhang N. Epigenetic modulation of DNA methylation by nutrition and its mechanisms in animals. *Anim Nutr* 2015;1(3):144-51.
- Kim KC, Friso S, Choi SW. DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging. *J Nutr Biochem* 2009;20(12):917-26.
- Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001;293(5532):1074-80.
- Ruthenburg AJ, Li H, Patel DJ, Allis CD. Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(12):983-94.
- Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling* (No. 61). 4th ed. USA: Oxford University Press; 2011. p.648.
- Margueron R, Reinberg D. Chromatin structure and the inheritance of epigenetic information. *Nat Rev Genet* 2010;11(4):285-96.
- Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009;136(4):642-55.
- Kunej T, Godnic I, Ferdin J, Horvat S, Dovc P, Calin GA. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: an integrated review of literature. *Mutat Res* 2011;717(1-2):77-84.
- Masi LN, Serdan TD, Levada-Pires AC, Hatanaka E, Silveira LD, Cury-Boaventura MF, et al. Regulation of gene expression by exercise-related microRNAs. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(6):2381-97.
- Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med* 2017;54:28-36.
- Kalhan SC. One carbon metabolism in pregnancy: impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol Cell Endocrinol* 2016;435: 48-60.
- Lee YL, Xu X, Wallenstein S, Chen J. Gene expression profiles of the one-carbon metabolism pathway. *J Genet Genomics* 2009;36(5): 277-82.
- McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;202(2):103-18.
- Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 2012;13(2):97-109.
- Zeisel SH. Importance of methyl donors during reproduction. *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):673S-7S.
- Dominguez-Salas P, Cox SE, Prentice AM, Hennig BJ, Moore SE. Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proc Nutr Soc* 2012;71(1): 154-65.
- Liew SC. Folic acid and diseases-supplement it or not? *Rev Assoc Med Bras* 2016;62(1):90-100.
- Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014;44(5):480-8.
- Powell CA, Villa G, Holmes T, Choudhury M. Folate: Could We Live Without It? A Novel Epigenetic Connection. *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation: From Biology to Policy*. Switzerland: Springer, Cham; 2017. p.1-17.
- Irwin RE, Pentieva K, Cassidy T, Lees-Murdock DJ, McLaughlin M, Prasad G, et al. The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development. *Epigenomics* 2016;8(6):863-79.
- Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* 2012;3(1):21-38.
- Li W, Jiang M, Xiao Y, Zhang X, Cui S, Huang G. Folic acid inhibits tau phosphorylation through regulation of PP2A methylation in SH-SY5Y cells. *J Nutr Health Aging* 2015;19(2): 123-9.
- Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One* 2016;11(4):e0151586.
- Chang H, Zhang T, Zhang Z, Bao R, Fu C, Wang Z, et al. Tissue-specific distribution of aberrant DNA methylation associated with maternal low-folate status in human neural tube defects. *J Nutr Biochem* 2011;22(12):1172-7.
- Chang S, Wang L, Guan Y, Shangguan S, Du Q, Wang Y, et al. Long interspersed nucleotide element-1 hypomethylation in folate-deficient mouse embryonic stem cells. *J Cell Biochem* 2013;114(7):1549-58.
- Price EM, Peñaherrera MS, Portales-Casamar E, Pavlidis P, Van Allen MI, McFadden DE, et al. Profiling placental and fetal DNA methylation in human neural tube defects. *Epigenetics Chromatin* 2016;9:6.
- Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018;107(4):566-75.

33. Iacobazzi V, Infantino V, Castegna A, Andria G. Hyperhomocysteinemia: related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues. *Mol Genet Metab* 2014;113(1):27-33.
34. McKay JA, Waltham KJ, Williams EA, Mathers JC. Folate depletion during pregnancy and lactation reduces genomic DNA methylation in murine adult offspring. *Genes Nutr* 2011;6(2):189-96.
35. Mejos KK, Kim HW, Lim EM, Chang N. Effects of parental folate deficiency on the folate content, global DNA methylation, and expressions of FRC, IGF-2 and IGF-1R in the postnatal rat liver. *Nutr Res Pract* 2013;7(4):281-6.
36. Guéant JL, Namour F, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol Metab* 2013;24(6):279-89.
37. Cho CE, Pannia E, Huot PS, Sánchez-Hernández D, Kubant R, Dodington DW, et al. Methyl vitamins contribute to obesogenic effects of a high multivitamin gestational diet and epigenetic alterations in hypothalamic feeding pathways in Wistar rat offspring. *Mol Nutr Food Res* 2015;59(3):476-89.
38. Sie KK, Medline A, van Weel J, Sohn KJ, Choi SW, Croxford R, et al. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on colorectal cancer risk in the offspring. *Gut* 2011;60(12):1687-94.
39. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One* 2009;4(11):e7845.
40. Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(1):2-7.
41. McKay JA, Groom A, Potter C, Coneyworth LJ, Ford D, Mathers JC, et al. Genetic and non-genetic influences during pregnancy on infant global and site specific DNA methylation: role for folate gene variants and vitamin B12. *PLoS One* 2012;7(3):e33290.
42. Kok DE, Dhonukshe-Rutten RA, Lute C, Heil SG, Uitterlinden AG, van der Velde N, et al. The effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. *Clin Epigenetics* 2015;7:121.
43. Adaikalakoteswari A, Vatish M, Lawson A, Wood C, Sivakumar K, McTernan PG, et al. Low maternal vitamin B12 status is associated with lower cord blood HDL cholesterol in white caucasians living in the UK. *Nutrients* 2015;7(4):2401-14.
44. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Maternal folate, methyl donors, one-carbon metabolism, vitamin B12 and choline in foetal programming. *Diet, Nutrition, and Fetal Programming* 2017;293-307.
45. Greibe E, Andreassen BH, Lildballe DL, Morkbak AL, Hvas AM, Nexø E. Uptake of cobalamin and markers of cobalamin status: a longitudinal study of healthy pregnant women. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(11):1877-82.
46. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95(1):130-6.
47. Kulkarni A, Dangat K, Kale A, Sable P, Chavan-Gautam P, Joshi S. Effects of altered maternal folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid on placental global DNA methylation patterns in Wistar rats. *PLoS One* 2011;6(3):e17706.
48. Fard A, Plumpré L, Tammen S, Akbari M, Sohn KJ, Masih S, et al. Effects of maternal high folate and low vitamin B12 on DNA methylation in cord blood mononuclear cells. *FASEB J* 2017;31(1 Suppl):lb296.
49. Krikke GG, Grooten IJ, Vrijkotte TG, van Eijsden M, Roseboom TJ, Painter RC. Vitamin B12 and folate status in early pregnancy and cardiometabolic risk factors in the offspring at age 5-6 years: findings from the ABCD multi-ethnic birth cohort. *BJOG* 2016;123(3):384-92.
50. Ba Y, Yu H, Liu F, Geng X, Zhu C, Zhu Q, et al. Relationship of folate, vitamin B12 and methylation of insulin-like growth factor-II in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(4):480-5.
51. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 2008;51(1):29-38.
52. Stewart CP, Christian P, Schulze KJ, Arguello M, LeClerq SC, Khatri SK, et al. Low maternal vitamin B-12 status is associated with offspring insulin resistance regardless of antenatal micronutrient supplementation in rural Nepal. *J Nutr* 2011;141(10):1912-7.