

Epigenetik Değişiklikler ve Beslenme İlişkisi

Relationship Between Epigenetic Changes and Nutrition: Review

Zehra SARIGÖL,^a
Ülkü ÜNDEĞER BUCURGAT^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.02.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 23.02.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Zehra SARIGÖL
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD,
Ankara, TÜRKİYE
zehra.sarigol@hacettepe.edu.tr

ÖZET DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlanmayan RNA'lar üzerinden gerçekleşen "epigenetik değişiklikler" kromatin ve gen ekspresyonu düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Epigenetik düzenlemeler, iç ve dış birçok çevresel faktörle değiştiği ve gen ekspresyonlarını doğrudan etkilediği için obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet, yangı, kardiyovasküler hastalıklar, nörodegeneratif hastalıklar ve immün sistem hastalıkları gibi etiyolojisi bilinmeyen birçok hastalığın araştırılmasında önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Çevre-gen etkileşimleri ve çevrenin fenotipik özellikleri şekillendirmesi arasındaki mekanizmalar üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Beslenmenin gelişimsel süreci doğrudan etkilediği bilindiğinden, bu değişikliklerin fetal dönemden itibaren beslenme ile ilişkisi olduğu, bu nedenle de kronik metabolik hastalıkların temelinde epigenetik değişikliklerin rol oynadığı tahmin edilmektedir. Yaşam süresi boyunca besinler, gen ekspresyonu için önemli olan epigenetik mekanizmaları fizyolojik ve patolojik olarak etkilediği bilgisinden yola çıkılarak, bu mekanizmaların diyet veya özel besin bileşenleri ile düzenlenmesi, hastalıklardan korunmayı ve yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayabilir. Ancak, beslenme epigenetiği ile ilgili bilgiler şu an için oldukça sınırlı olduğu için özellikle de besinlerin veya biyoaktif besin bileşenlerinin histon metilasyonları veya kromatin üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmadığı için ayrıca, her epigenetik değişiklik için özgül bir besin veya biyoaktif besin bileşenini tespit etmenin zorluğu da göz önüne alındığında, bu bileşenlerden yararlanmak için daha ileri çalışmalar gerektiği düşünülmektedir. Bu derlemede, epigenetik değişikliklerin beslenme ile ilişkisini araştıran çalışmalar bir araya getirilmiş ve beslenme-epigenetik ilişkisinin kanıtları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Epigenезis, genetik; nutrigenomikler; DNA metilasyonu; histonlar; microRNAlar

ABSTRACT Epigenetic changes occurs the mechanisms of DNA methylation, histone modifications and non-coding RNA play a role on regulation of chromatin and gene expression profiles. It has been known that epigenetic changes can be affected by internal and external factors and directly alters the gene expression levels. Thus, these changes are evaluated as an important mechanism of some etiologically unknown illnesses; obesity, insülin resistance, Type 2 diabetes, inflammation, cardiovascular, neurologic and immune system disorders. There are so many researches are continuing on the mechanisms of environmental-gene interactions and the role of the environment on altering the phenotypes, recently. As nutrition can alter the developmental stage directly, it is suggested that, epigenetic changes have a relationship between nutritional status starting from fetal life and affect the mechanisms of chronic metabolic disorders. As for all over the life time, nutrients effects the epigenetic mechanisms, important for physiological and pathological gene expressions, those mechanisms can be used as protector from diseases and improves the quality of life. But the knowledge of the effects of nutritional epigenetics especially on histone modifications and chromatin structure are very limited now, thus further studies to using these substances are needed. In this review, studies investigating the relationship between epigenetic modification with nutrition are gathered and evidence of nutrition-epigenetic relationship is presented.

Key Words: Epigenesis, genetic; nutrigenomics; DNA methylation; histones; microRNAs

DNA diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın gerçekleşen, kalıtsal olmayan moleküler değişimler “epigenetik” olarak adlandırılmaktadır.¹ Epigenetik ilk olarak 1942 yılında Conrad Waddington tarafından, gen ve gen ürünleri arasındaki ilişki sonucu meydana gelen fenotipik değişiklikler olarak tanımlanmıştır.² Önceleri sadece hücre bölünmesiyle ilgili olduğu düşünülmese de, günümüzde epigenetik sürecin sonraki nesillere aktarılabilirdiği gösterilmiştir ve bitkiler başta olmak üzere mayalarda, meyve sineğinde, fareler ve insanlarda da benzer şekilde bir işleyişe sahip olduğu düşünülmektedir.³⁻⁶

Bir hücreye/organizmaya ait DNA sekansındaki genetik bilgilerin toplamı genom; bir hücre/organizmanın, DNA ve histonlarının kimyasal modifikasyonları ile gen ekspresyonunu DNA sekansından bağımsız olarak düzenlemesi ise “epigenom” olarak adlandırılmaktadır.⁷

Tek bir genom çevresel koşullar, doku özellikleri, gelişimsel aşamalar gibi etkenlere bağlı olarak birçok epigenom oluşturabilmektedir. Genom-epigenom ilişkisi (1 genom/(n) epigenom) denklemlerle ifade edilmekte ve hücre bölünmesi, farklılaşması, fenotipik değişiklikler gibi ana biyolojik konuların temelini oluşturduğu düşünülmektedir.⁷

Bu değişiklikler ana olarak;

- DNA metilasyonu
- Histon modifikasyonları

Kodlanmayan RNA’lar tarafından gerçekleşen gen ekspresyon düzenlemeleri şeklinde özetlenebilir.⁸

DNA metilasyonu: DNA üzerindeki sitozin gruplarına kovalan olarak metil grubu eklenmesi olayıdır.⁸ Doku-özümlü genlerde embriyogenez ve erken postnatal yaşam süresi boyunca gerçekleşen DNA metilasyonu, hücre farklılaşmasının gerçekleştiği süreci oluşturmaktadır.⁹ Memeli hücrelerinde DNA metilasyonu öncelikli olarak CpG adacıkları üzerinde gerçekleşmektedir.⁸ Ökaryotların büyük kısmında S-adenozilmetionin (SAM) grubundan CpG adacıkları üzerinde sitozinin 5-konumuna metil grubu taşınması, en çok çalışılan epigenetik reaksiyonlardan biridir. Bu reaksiyon

DNA metil transferazlar (DNMTs) tarafından katalizlenmektedir.¹⁰ Memelilerde CpG’lerin %50’den fazlası metillenmiştir. Metillenmemiş CpG’ler CpG adacıkları olarak adlandırılan kümeler hâlinde bulunur.¹¹ CpG adacıklarının *de novo* metilasyonunda DNMT 3a ve 3b, yarı metillenmiş DNA’nın mitoz evresinde gen-özümlü metilasyonunda ise DNMT1 görevlidir.^{12,13}

Histon modifikasyonları: Gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde, DNA metilasyonunun yanı sıra, histon modifikasyonlarına da ihtiyaç duyulmaktadır.⁹ Histon, ökaryotik hücre çekirdeğinde bulunan, DNA paketlenmesinde görevli alkali bir proteindir.⁷ Bir hücrede, DNA 8 histon proteinine sarılı hâldedir ve asetilasyon, metilasyon, ubiquitinasyon, sumoilasyon, fosforilasyon şeklinde gerçekleşen kovalan modifikasyonlar, kromatin durumu ve gen düzenlemesinde rol oynamaktadır.^{7,14}

Kodlanmayan RNA’lar (Non-coding RNAs, ncRNA): Proteinlere dönüştürülmeyen, fonksiyonel RNA’lardır.

Kodlanmayan RNA’lar; tRNA (transfer RNA), rRNA (ribozomal RNA) ve snoRNA (küçük nükleolar RNA) dışında yeni keşfedilen, düzenleyici aktivitesi olan; siRNA (küçük interfere RNA), snRNA (küçük nükleolar RNA), miRNA (mikro RNA), piRNA (piwi RNA), ex RNA (ekstraselüler RNA) ve long ncRNA (uzun kodlanmayan RNA) olarak sınıflandırılmaktadır.

Kodlanmayan RNA’ların, gen regülasyonu başta olmak üzere rRNA nükleotid değişimleri, uçbirleştirme (splicing), hedef mRNA ve kromatin regülasyonu, ekspresyonu artan/azalan genlerin düzenlenmesi, translasyonun sessizleştirilmesi ve metilasyonun düzenlenmesi gibi düzenlemelerde rol aldıkları belirlenmiştir.^{15,16} Özellikle bazı uzun kodlanmayan RNA’ların epigenetik değişikliklerde rol aldığı tespit edilmiştir.¹⁷ X-kromozom inaktivasyonu ve gen baskılama gibi durumlardaki rolleri uzun zamandır bilinmekte olmasına rağmen; gelişimsel olmayan mekanizmalar ve kanser üzerindeki rolleri henüz araştırılmaktadır.^{18,19}

Epigenetik değişiklikler iç ve dış birçok çevresel faktörle değiştiği ve gen ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu için etiyolojileri bilinmeyen

birçok hastalığın araştırılmasında önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.¹

Son yıllarda epigenetik çalışmalar, çoğunlukla embriyonik gelişim, yaşlanma ve kanser üzerinde yoğunlaşmıştır. Günümüzde ise epigenetik; obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet, yangı (inflamasyon), kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve immün sistem hastalıkları gibi farklı birçok konu üzerinden çalışılmaktadır.¹

Çevre-gen etkileşimleri ve çevrenin fenotipik özellikleri şekillendirmesi arasındaki mekanizmalar üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Beslenmenin gelişimsel süreçteki güçlü etkileri ve sonraki süreçte sağlığı doğrudan etkilediği ortaya çıktıktan sonra, çalışmaların çoğu obezite ve diğer metabolik hastalıklar gibi hayatın geç döneminde ortaya çıkan kronik durumların erken dönemdeki beslenme ile ilişkileri üzerine yönelmiştir.⁸

Epigenetik değişiklikler ile beslenmenin ilişkisini kısaca; “besinler ve biyoaktif besin içerikleri, DNA üzerinde epigenetik değişikliklere neden olmakta ve transkripsiyon seviyesinde gen ekspresyonlarını değiştirmektedir” şeklinde özetleyebiliriz.¹

Barker ve ark.nın 1934-1944 yılları arasında yenidoğanlar üzerinde yaptıkları *Helsinki Birth Cohort-Helsinki Doğum Çalışması* ile ilk kez erken dönemdeki beslenme ve kronik hastalık riski arasında doğrudan ilişki olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; koroner kalp hastalığı ve Tip 2 diyabet hastası olanların, fetal dönemde ve çocukluk çağında büyüme hızlarının yavaş olduğu ve vücut kitlelerinin hızla arttığı tespit edilmiştir.²⁰

Epigenetik değişiklikler üzerinde beslenmenin rolü; besin öğeleriyle epigenomun etkileşim zamanı, bu etkileşim ile ilgili kanıtlar ve etkileşim mekanizmaları üzerinden açıklanmaya çalışılacaktır.

BESİN ÖGELERİYLE EPIGENOMUN ETKİLEŞİM ZAMANI

Beslenme ile epigenetik değişiklikler arasındaki ilişkiler, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar sonucunda fetal ve erken neonatal büyümeyi içeren, gelişimin kritik dönemi ve erişkin dönemde uzun zaman dilimini kapsayan ‘diyet değişiklikleri (kro-

nik aşırı yeme, yüksek yağlı diyet veya kronik kalori kısıtlaması) olarak iki şekilde özetlenebilir.⁷

1. Gelişimin Kritik Dönemi: Gelişmekte olan organizmalar, hızlı değişimlere açık hâledir. Gelişimin erken evrelerinde, kök hücreler ve organogenez üzerinden epigenetik değişiklikler gözlenebilmektedir.^{21,22} Bu yüzden memelilerde erken embriyogenez, epigenomun belirlenmesinde en kritik evredir.²³

Bu evredeki olası hatalar geri dönüşsüz olmakta ve gen regülasyonunda kalıcı bozukluklara yol açmaktadır.²⁴

DOHaD Hipotezi (Developmental Origins of Adult Health and Disease-Erişkin Sağlığı ve Hastalıklarının Gelişimsel Temelleri) (2000), beslenme gibi çevresel etkenlerin fetal ve/veya neonatal gelişim sırasında hücre/doku yapısında ve fonksiyonlarında, hedef genlerin ekspresyonları üzerinden kalıcı değişikliklere neden olacağını ileri sürmektedir.²⁵ Hollanda Açlık Kışı, insanlar üzerinde bilimsel ve klinik açıdan DOHaD çalışmalarının yapılmasına olanak sağlamıştır.

The Dutch Hunger Winter-Hollanda Açlık Kışı (1944-1945): Hollanda'nın Alman işgali altındaki batı kısmında, Eylül 1944-Mayıs 1945 tarihleri arasında, Nazilerin yiyecek ve yakacak desteğini kesmesiyle, günlük alınabilen kalori 700'ün altına düşmüştür. İnsanlar kronik açlık ve hastalıklarla uğraşmış ve kıtlık sebebiyle yaklaşık 18 bin kişi ölmüştür. Raporlarda en çok çocukların ve yaşlı erkeklerin öldüğü bildirilmektedir.^{26,27} Buradan hareketle, *Dutch Cohort-Hollanda Çalışması* olarak adlandırılan, gebeliğinin ilk, ikinci ve son üç aylık döneminde bulunan kadınlar ve fetüsler üzerinde yapılan çalışma ortaya çıkmıştır.^{26,27}

Bu çalışmayı değerli kılan noktalar; açlığın altı ay kadar kısa bir dönem sürmüş ve bu zaman aralığında ve sadece o bölge ile sınırlı kalmış olması, topluluğun etnik olarak homojen olması ve beslenme özellikleri arasında önemli farklar bulunmaması, resmi olarak elde edilen yiyeceklerin miktarının, yerinin ve doğum zamanına göre alınan kalorilerin tam olarak bilinmesidir. Çocukluk ve erişkinlik dönemlerini kapsayan, uzun dönem izlem mümkün olmuştur.^{26,27}

Konu üzerinde yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre; gebeliğin erken dönemlerindeki açlık sonucu, bireylerde aterosjenik lipid profilini de içeren kardiyovasküler problemler ve kognitif fonksiyonlarda azalma gözlenmiştir.^{28,29} Gebeliğin orta dönemlerinde besin yetersizliği, böbrek ve akciğer fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir.^{28,30,31} Gebeliğin son döneminde açlığa maruz kalan bireylerde ise erişkinlikte glukoz intoleransına rastlanmıştır, ancak bu durum her grup için düşük seviyede gözlenmiştir.^{28,32}

Bu değişikliklerin epigenetik kökenleri henüz bilinmemektedir. Fakat gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda, çevresel faktörlerin zaman, yoğunluk ve süreye bağlı olarak epigenetik değişikliklere neden olacağı kanısına varılmaktadır.⁷

2. Diyet Değişikliği: Epigenetik değişiklikler sadece gelişimin erken evresinde değil, tüm yaşam boyunca meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin birçoğu uzun bir zaman dilimini kapsamaktadır.⁷

Tek yumurta ikizleri ve izogenik laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla uzun süreli değişimler tanımlanmıştır. Her iki durumda da bireyler genetik olarak aynıdır. Fakat yaşam süresince ikizlerden birinde veya topluluktaki bazı bireylerde, epigenetik çeşitliliklerine göre fenotipik değişiklikler gözlenmiştir.^{33,34}

Yaşlanma nedenli değişiklikler, genetik ve en önemlisi çevresel kaynaklıdır.³⁵ Erişkinlerde epigenomun büyük kısmı yerleştiği için çevresel kaynaklı değişiklikler gelişme dönemine kıyasla daha az gerçekleşmektedir, fakat buna rağmen beslenme, özellikle diyet değişiklikleri nedeni ile uzun süreli etkilere sahiptir.⁷

Doğum sonrası beslenme-yaşlanma ve epigenetik değişiklik arasındaki ilişkilere bal arıları örnek oluşturmaktadır. Dişi bal arısı larvalarının kısa ömürlü işçi arı veya uzun ömürlü kraliçe arı olması, beslenme aracılı DNA metilasyonu ile belirlenmektedir. Arı sütü-royal jelly ile beslenen larvalar *Apis, synactin p62* geninde DNA metilasyonunun artması ile yaşamlarını kraliçe arı olarak sürdürmekte; çiçek tozu-beebread ile beslenenler ise işçi arı olarak kısa bir hayat sürmektedirler. Bu genin, lipid düzenlenmesi, hormonal düzenleme,

posttranslasyonel modifikasyonlar, enerji transferi ve diğer bazı fizyometabolik olayları düzenlediği belirlenmiştir.³⁶

BESLENME-EPIGENETİK İLİŞKİSİNDE HAYVAN MODELLERİ

Deney hayvanları üzerinde beslenmenin epigenetik değişiklikleri çoğunlukla protein eksikliği, genel kalori eksikliği, yüksek yağlı diyet ve çok yüksek neonatal beslenme konuları üzerinde yoğunlaşmaktadır.⁷

Özellikle agouti farelerinde yapılan çalışmaların sonuçları konunun önemini belirtmektedir.

Dişi agouti farelerine gebelikten önce ve gebelik sırasında metil donörü yüklemesi yapıldığında, yavruda Axin^{Fu} DNA metilasyonunun arttığı ve kuyrukta Axin^{Fu/+} hipermetilasyonu sonucu bükülmeler olduğu gözlenmiştir.

Dolinoy ve ark.nın yapmış olduğu çalışma sonucunda, genetik olarak aynı, fakat kürk renkleri farklı agouti fareleri elde edilmiştir. Sarı farede, agouti geni üzerinde hipometilasyon oluşturulmuştur. Bu bölgenin hipermetilasyonu ile ektopik agouti gen ekspresyonu susturulmuştur ve farelerin kürk rengi kahverengiye dönüşmüştür. Ayrıca, sarı farelerin kahverengi farelerden daha obez oldukları da açıkça görülmektedir.³⁷

YAŞLANMA

Memeli genomunda genel DNA metilasyon seviyeleri yaşla birlikte azalmaktadır. Fakat beyin, karaciğer, kalp ve kan hücrelerinde CpG adacıkları üzerindeki toplam metilasyon seviyelerinin yaşa bağlı olarak arttığı gösterilmiştir.³⁸

CpG adacıkları üzerindeki metilasyon artışı, kanser hücrelerindeki durumu da açıklamaktadır.

Kolon kanserlerinde *Er, IGF2, SFRPI, MYOD1, N33* genlerinde, karaciğer kanserinde *c-fos* geninde CpG bölgelerinde metilasyonun arttığı tespit edilmiştir.³⁸

PROTEİN EKSİKLİĞİ

Yapılan çalışmalar sonucunda, gebe sıçanlarda düşük protein ağırlıklı diyet sonucunda, yavruların karaciğerinde genel DNA hipermetilasyonuna rastlanmıştır.³⁹ DNA metilasyonundaki değişimler

sonucunda da erişkinde lipid metabolizması, hepatic insülin direnci gibi metabolik fonksiyon bozuklukları gözlenmekte ve erişkinde obezite, insülin direnci ve Tip 2 diyabet gibi hastalıkların gelişmesine neden olmaktadır.⁷

BESİN ÖGELERİ VE DNA METİLASYONU

Beslenmenin, DNA metilasyonunu üç muhtemel yolakla etkilediği düşünülmektedir:

1. *Diyetle alınan metil donörlerinin doğrudan metilasyonu etkilemesi*; SAM, DNMTs'lar ve protein metiltransferazlarda görevli metil donördür.⁴⁰

SAM, metiyonin, folat, kolin, betain, vitamin B₂, B₆ ve B₁₂ gibi birçok diyet öncülünün metiyonin döngüsünde sentezlenmektedir. Bütün diyet öncülleri, metiyonin sentezinde farklı bölgelerde görevlidir ve SAM sentezine girmektedir.⁴¹

Bu yüzden, metil donörlerinin azalması, düşük SAM sentezine ve genel DNA metilasyonunda azalmaya; metil donör miktarının artması da, DNA hipermetilasyonuna yol açmaktadır.⁴¹

2. *DNMT aktivitesi*; DNMTs, aktivite için kofaktör olarak SAM'a ihtiyaç duyar. Yeşil çayda bulunan epigallocateşin 3-gallat (EGCG) ve soyada bulunan genistein gibi diyetle alınan polifenollerin, in vitro olarak DNMT'yi inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴²

Ayrıca, gebelik esnasında, fareye verilen genisteinin, DNA hipometilasyonu ile yavruyu obeziteye karşı koruduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.^{43,44}

Çalışmaların klinik açıdan önemi;

- Diyetle birçok polifenolik bileşik alınmaktadır. Ancak diyetle alınan miktar oldukça düşük düzeyde olduğu için bu bileşiklerin DNA metilasyonu üzerinde etkileri olup olmadığı konusunda sorular gittikçe artmaktadır.

- Diyet desteği ile terapötik etkilerin elde edilip edilemeyeceğini anlamak için ise yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3. *Metiyonin döngüsündeki enzimlerin aktivitesi*; folat döngüsü için vitamin B₆ ve B₁₂ kofaktör görevi görmektedir. Bu kofaktörler, tek

karbon döngüsü ve üretilen SAM miktarını düzenleyerek DNA metilasyonunu etkileyebilmektedir.⁴¹

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; yüksek miktar etanolün vitamin B₆ ve B₁₂'nin etkinliğini inhibe ederek folat/metiyonin döngüleri üzerinden SAM üretimini ve DNA metilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴⁵

BESİN ÖGELERİ VE HİSTON MODİFİKASYONLARI

DNA metilasyonuna benzer şekilde, diyetle alınan metil donörleri SAM yoluyla üzerinden histon metilasyonlarını etkileyebilmektedir. Histon asetilasyonu, histon deasetilaz (HDAC) ve histon asetil transferazın (HAT) tersi etki göstermektedir. Birçok besin ögesinin HDAC aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir. Üçüncü sınıf histon deasetilazdan sınıf I ve II HDAC kısa zincir karboksilik asit ve polifenoller ile inhibe olmakta; sınıf III HDAC – sirtuinler- ise kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotide (NAD⁺) ihtiyaç duymaktadır.

HDAC I ve II için, butiratın (bakteriyel karbohidrat fermentasyonu ile intestinal lümeninde üretilen, kısa zincirli karboksilik asit) in vivo ve in vitro ortamda inhibitör olduğu ve histon hiperasetilasyonuna yol açtığı bilinmektedir.⁴⁶

Ayrıca, histon asetilasyonu ve kolon kanseri riski arasında ilişki olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Butiratın dışında asetat, propiyonat, valerat ve kaproatın da hiperasetilasyona neden olduğu bilinmektedir.⁴⁷ HDAC III-sirtuinler hayat boyunca kalori kısıtlamasındaki yararlı düzenlemeleri nedeni ile önemlidir.⁴⁸

Sirtuinler, hedef proteinlerin asetil gruplarını uzaklaştırmak için kofaktör olarak, aminoasitlerden sentezlenen NAD⁺'e ihtiyaç duyarlar.

Yüksek kalorili diyetler, düşük NAD⁺/NADH oranına sahip olduğu için düşük sirtuin aktivitesine neden olmaktadır. Bu durumun tersi de görülmektedir; kalori kısıtlamasında yüksek NAD⁺/NADH oranı nedeni ile sirtuin aktivitesi artmaktadır. Bu yüzden sirtuinlerin, besin kaynaklı kromatin aktivitesini etkilediği öne sürülmektedir.⁷

Doğal diyet polifenollerinin de, HDAC veya HAT aktivitesi üzerinden histon asetilasyon profillerini değiştirdiği düşünülmektedir. Doğal bir polifenolik bileşik olan resveratrolün sirtuin aktivitesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, yeşil çayda bulunan polifenollerin HAT gibi etki gösterdiği öne sürülmektedir.⁴⁹

Yapılan çalışmaların sonuçları yorumlandığında, diyet bileşenlerinin HDAC-HAT aktivitesi üzerinden gen ekspresyonunu etkilediği ve histon hiper/hipoasetilasyonuna neden olduğu ortaya çıkmaktadır.⁷

BESİN ÖGELERİ VE KODLANMAYAN RNA'LAR

En çok araştırılan kodlanmayan RNA; 20-22 nt uzunluğundaki miRNA'lardır. miRNA'lar, mRNA'nın transkripsiyon sonrası hedeflendirmesi ile ilgili yaklaşık insan genomunun %30'unu düzenlemektedir.

Yapılan çalışmalara göre, yağlı beslenme, protein, alkol, E vitamini, hormonlar ve birçok polifenolik bileşik özel miRNA'ların ekspresyonunu değiştirmektedir.⁵⁰

Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, annenin gebelik ve emzirme dönemlerinde yüksek yağlı diyetle beslenmesi sonucunda yavrunun karaciğerinde 23 miRNA ekspresyonunda değişiklikler gözlenmiştir.⁵⁰ Annenin alkol maruziyeti sonucunda ise yavrunun beyninde bazı miRNA ekspresyonlarının değiştiği bildirilmektedir.⁵¹

Buna benzer şekilde, erişkin dönemde de, beslenme ile miRNA ekspresyonlarında değişiklikler yaşanabilmektedir. Örneğin; yüksek yağlı diyetle

beslenen farelere dört-dokuz hafta linoleik asit desteği sonucu, adipoz dokularında lipid/obezite özgül miRNA ekspresyonunun değiştiği bildirilmiştir.⁵²

Başka bir çalışmada ise sıçanlarda altı aylık E vitamini eksikliğinin lipid metabolizmasını düzenleyen miR-122a ve yangıyı düzenleyen miR125b düzeylerinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.⁵³

SONUÇ

Yaşam süresi boyunca besinler, gen ekspresyonu için önemli olan epigenetik mekanizmaları fizyolojik ve patolojik olarak etkilemektedir. Bu mekanizmaların diyet veya özel besin bileşenleri ile düzenlenmesi, hastalıklardan korunmayı ve yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayabilir.

Fakat her epigenetik değişiklik için özgül bir besin veya biyoaktif besin bileşenini tespit etmek oldukça zordur; çünkü besinler vücutta diğer genlerle, besin bileşenleriyle ve diğer hayati bileşenlerle de etkileşim hâlinindedir. Üstelik sistemlerin birbiriyle olan karmaşık ilişkilerinden dolayı her epigenetik olgu diğerleriyle de etkileşmektedir.¹

Beslenme epigenetiği ile ilgili bilgiler şu an için oldukça sınırlıdır. Özellikle, besinlerin veya biyoaktif besin bileşenlerinin histon metilasyonları veya kromatin üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmış değildir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarla, besin bileşenlerinin epigenetik mekanizmalarla ilişkileri açıklık kazandığında, sağlığı düzeltmek ve yaşam kalitesini artırmak için özgül fizyolojik etkileri nedeni ile, besin düzenleyicilerinin kullanımı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- Choi, SW, Friso S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Adv Nutr* 2010;1(1):8-16.
- Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol* 2012;41(1):10-3.
- Liu L, Li Y, Tollefsbol TO. Gene-environment interactions and epigenetic basis of human diseases. *Curr Issues Mol Biol* 2008;10(1-2): 25-36.
- Chong S, Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr Opin Genet Dev* 2004;14(6): 692-6.
- Cavalli G, Paro R. Epigenetic inheritance of active chromatin after removal of the main transactivator. *Science* 1999;286(5441):955-8.
- Grewal SI, Klar AJ. Chromosomal inheritance of epigenetic states in fission yeast during mitosis and meiosis. *Cell* 1996;86(1):95-101.
- Jiménez-Chillarón JC, Díaz R, Martínez D, Pentinat T, Ramón-Krauel M, Ribó S, et al. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 2012;94(11):2242-63.
- Niculescu MD. Nutritional epigenetics. *ILAR* 2012;53(3-4):270-8.
- Lilycrop KA, Hoile SP, Grenfell L, Burdge GC. DNA methylation, ageing and the influence of early life nutrition. *Proc Nutr Soc* 2014;73(3): 413-21.

10. Lai SR, Phipps SM, Liu L, Andrews LG, Tollefsbol TO. Epigenetic control of telomerase and modes of telomere maintenance in aging and abnormal systems. *Front Biosci* 2005;10:1779-96.
11. Tucker KL. Methylated cytosine and the brain: a new base for neuroscience. *Neuron* 2001;30(3):649-52.
12. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell* 1999;99(3):247-57.
13. Bacolla A, Pradhan S, Roberts RJ, Wells RD. Recombinant human DNA (cytosine-5) methyltransferase. II. Steady-state kinetics reveal allosteric activation by methylated DNA. *J Biol Chem* 1999;274(46):33011-9.
14. Turner BM. Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays*, 2000;22(9):836-45.
15. Collins LJ, Cheni XS. Ancestral RNA: The biology of the eucaryotic ancestor. *RNA Biol* 2009;6(5):495-502.
16. Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mattick JS. The eucaryotic genome as an RNA machine. *Science* 2008;319(5871):1787-9.
17. Kurokawa R, Rosenfeld MG, Glass CK. Transcriptional regulation through noncoding RNAs and epigenetic modifications. *RNA Biol* 2009;6(3):233-6.
18. Chow J, Heard E. X inactivation and the complexities of silencing a sex chromosome. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(3):359-66.
19. Royo H, Cavallé J. Non-coding RNAs in imprinted gene clusters. *Biol Cell* 2008;100(3): 149-66.
20. Barker DJ, Osmond J, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 2009;36(5):445-58.
21. Corry GN, Tanasijevic B, Barry ER, Krueger W, Rasmussen TP. Epigenetic regulatory mechanisms during preimplantation development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2009;87(4):297-313.
22. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007;447(7143):425-32.
23. Santos F, Hendrich B, Reik W, Dean W. Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. *Dev Biol* 2002;241 (1):172-82.
24. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes* 2005;54 (7):1899-906.
25. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305(5691):1733-6.
26. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17046-9.
27. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* 2009;18(21):4046-53.
28. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82(8): 485-91.
29. De Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(39):16881-6.
30. Lopuhaa CE, Roseboom TJ, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax* 2000;55(7):555-61.
31. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, Bossuyt PM, Krediet RT, Osmond C, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):189-94.
32. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351(9097):173-7.
33. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(30):10604-9.
34. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, Ptak C, Oh GH, Wong AH, et al. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet* 2009;41(2):240-55.
35. Rodríguez-Rodero S, Fernández-Morera JL, Fernández AF, Menéndez-Torre E, Fraga MF. Epigenetic regulation of aging. *Discov Med* 2010;10(52):225-33.
36. Kucharski R, Maleszka J, Foret S, Maleszka R. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science* 2008;319(5871):1827-30.
37. Waterland RA, Dolinoy DC, Lin JR, Smith CA, Shi X, Tahiliani KG. Maternal Methyl Supplements Increase Offspring DNA Methylation at Axin Fused. *Genesis* 2006;44(9): 401-6.
38. Bacalini MG, Friso S, Olivieri F, Pirazzini C, Giuliani C, Capri M, et al. Present and future of anti-ageing epigenetic diets. *Mech Ageing Dev* 2014;136-137:101-15.
39. Rees WD, Hay SM, Brown DS, Antipatis C, Palmer RM. Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses. *J Nutr* 2000;130(7):1821-6.
40. Loenen WA. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything? *Biochem Soc Trans* 2006;34(Pt 2):330-3.
41. Feil R, Fraga MR. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 2012;13(2):97-109.
42. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr* 2007;137(1 Suppl):223S-228S.
43. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(32):13056-61.
44. Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect* 2006;114(4):567-72.
45. Ballard MS, Sun M, Ko J. Vitamin A, folate, and choline as a possible preventive intervention to fetal alcohol syndrome. *Med Hypotheses* 2012;78(4):489-93.
46. Drummond DC, Noble CO, Kirpotin DB, Guo Z, Scott GK, Benz CC. Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45(1):495-528.
47. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003;133(7 Suppl): 2485S-2493S.
48. Guarente L, Picard F. Calorie restriction--the SIR2 connection. *Cell* 2005;120(4):473-82.
49. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(6):493-506.
50. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, Vatish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics* 2009;10(1): 478.
51. Wang LL, Zhang Z, Li Q, Yang R, Pei X, Xu Y, et al. Ethanol exposure induces differential microRNA and target gene expression and teratogenic effects which can be suppressed by folic acid supplementation. *Hum Reprod* 2009;24(3): 562-79.
52. Parra P, Serra F, Palou A. Expression of adipose microRNAs is sensitive to dietary conjugated linoleic acid treatment in mice. *PLoS One* 2010;5(9):e13005.
53. Gaedicke S, Zhang X, Schmelzer C, Lou Y, Doring F, Frank J, et al. Vitamin E dependent microRNA regulation in rat liver. *FEBS Lett* 2008;582(23-24):3542-6.