

Beslenme ve Epigenetik

Belgin SIRIKEN^{1*}, Fatih SIRIKEN², Cengiz ÜNSAL², Gülay ÇİFTÇİ²

^{1*}Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Su ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁴Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

²Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.

Geliş Tarihi: 25.06.2018

Kabul Tarihi: 12.11.2018

Özet: Epigenetik, DNA diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın kromatin ve DNA'da reverzibil nitelikte meydana gelen moleküler değişiklikleri kapsayan kalıtsal mitotik çalışmalar olarak tanımlanır. Başlıca epigenetik süreçler metilasyon, kromatin modifikasyonu, fosforilasyon, ubiquitinilasyon ve sumülasyondur. Bunlar arasında, DNA metilasyonu ile kromatin modifikasyonu en iyi bilinenidir. Kromatin, çekirdekte bir araya getirilen bir protein (histon) ve DNA kompleksidir. Bu kompleks, mikroRNA'lar ve küçük RNA interferansı (RNA girişimi) gibi bazı RNA formları, enzimler ve asetil gruplar gibi maddeler tarafından değiştirilebilir. Bu değişiklikler gen ifadesinin etkilenmesine neden olarak kromatin yapılarını da değiştirir. Epigenetik modifikasyonlar, büyümenin kritik dönemlerindeki beslenme ve hastalıklara yol açabilen gen ifadelerindeki değişimler arasında potansiyel bir bağlantı sağlar. Bu nedenle, epigenetik işaretlerin çevre, beslenme ve hastalıklar arasında mekanik bir bağlantı sağladığı kabul edilmektedir. Besinler ve biyoaktif gıda bileşenleri ya direk olarak DNA metilasyonu ile histon modifikasyonunu katalize eden enzimleri inhibe ederek ya da bütün enzimatik reaksiyonlar için gerekli ulaşılabilir substratları değiştirmek suretiyle epigenetik fenomenleri etkileyebilir. Örneğin, yeşil çay yapraklarında bulunan folatlar, kahve, hububat taneleri, erik ve kivi meyvelerinde bulunan sinamik asit, yeşil çaydan elde edilen epigallocatechin-3-gallate (EGCG) gibi fenoller, kırmızı üzüm ve ürünlerinde bulunan resveratrol, turpgillerde bulunan izotiyosiyanat ve sulforafan, keten tohumundaki lignanlar, selenyum ve bazı vitaminler epigenetik besinler olarak değerlendirilir. Bu derlemenin amacı epigenetik değişikliklerle beslenme arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, Besinler, Beslenme, Hastalık.

Nutrition and Epigenetic

Abstract: Epigenetics is defined as the mitotically heritable studies on potentially reversible, molecular modifications of DNA and chromatin without any alteration in DNA sequence. Many types of epigenetic processes have been identified such as methylation, chromatin modification, acetylation, phosphorylation, ubiquitylation and sumylation. However, DNA methylation and chromatin modification are the best known epigenetic processes. Chromatin is the a complex of proteins and DNA (histones) in the nucleus. The complex can be modified by substances such as acetyl groups, enzymes and some RNA forms like microRNAs and small interfering RNAs. This modification alters chromatin structure to influence gene expression. Epigenetic modifications provide a potential link between the nutrition during critical periods in development and changes in gene expression that may cause disease. It is recognized that epigenetic marks provide a mechanistic link among environment, nutrition and disease. Nutrients and bioactive food components can influence epigenetic phenomena either directly by inhibiting enzymes that catalyze DNA metylation, histone modifications, or by altering the necessary substrates availability for enzymatic reactions. For example, folate from green leafy vegetables, cinnamic acids from coffee, grain cereals, plums and kiwifruit, polyphenols like epigallocatechin-3-gallate (EGCG), resveratrol, sulforaphane and isothiocyanates, lignans from green tea, red grapes and their products, cruciferous vegetables, linseed, respectively, selenium and vitamin are considered as epigenetic nutritions. The aim of the review have shown that the link between nutrition in epigenetic changes.

Keywords: Epigenetic, Nutrition, Diet, Diseases.

Giriş

Canlı vücudunun düzenli olarak çalışması, DNA'nın kararlı bir şekilde muhafaza edilmesine ve gen ifadesinin doğal olmayan yollardan değişikliğe uğramamasına, başka bir deyişle aynı kalmasına bağlıdır. Bu değişiklikler, kimyasal veya metabolik nedenli mutasyonlar ve modifikasyonlara neden olarak sitotoksik ve kanserojenik etkilere yol açabilmektedir (Portela ve Esteller, 2010). DNA dizisinden bağımsız olarak gen ifadesinde meydana gelen kalıtsal değişiklikler "epigenetik" olarak

adlandırılmaktadır. Bu terim 1940'lı yıllarda Conrad Waddington tarafından "gelişim esnasında genotipin fenotipi nasıl oluşturduğunu inceleyen bilim dalıdır" şeklinde tanımlanmıştır (Dolinoy, 2007; Waddington 1940). Günümüzde ise bu terim "DNA dizisiyle açıklanamayan mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtsal olabilen gen fonksiyonundaki değişiklikler" olarak tanımlanmaktadır (Youngson ve Whitelaw, 2008). Bu değişikliklerin bazıları tüm yaşam boyunca kazanılmış olabileceği gibi, bazıları

reverzibil de olabilir, fakat kısmen stabildir (Bishop ve Ferguson, 2015). Yapılan çalışmalar kişilerin beslenme alışkanlıkları ile epigenetik değişikliklere neden olan gen ifade değişiklikleri arasında ilişkinin varlığını ortaya koymuştur. Başta gebelik döneminde olmak üzere annenin beslenme durumu ile babanın beslenme alışkanlıklarının doğacak çocukların bulaşıcı olmayan hastalıkların (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve kanser gibi) ortaya çıkmasında rol oynadığını göstermiştir (Supic ve ark., 2013; van Dijk ve ark., 2015). Bu nedenle bu derlemede epigenetik değişiklikler ile bu değişikliklerde beslenmenin önemi ele alınmıştır.

Epigenetik

Genetik kod olarak da isimlendirilen DNA, canlı sistemlerin gen ifadesi şeklinde ortaya çıkan metabolik özellikleri taşımakta ve bu özellikleri kalıtsal olarak da yeni nesillere aktarılmasını sağlamaktadır. Genetik kod üzerindeki bazı modifikasyonlar doğal metabolik süreçlerin sonucunda meydana gelir ve canlı metabolizmaların sağlıklı bir şekilde işlemesi gerekir. Bu doğal modifikasyonlar ve bunların kontrolü sayesinde hücre cinsi, hücre statüsü ve gelişim safhası gibi etkilere bağlı olarak DNA'nın hangi bölgelerindeki kodun gen ifadesiyle (transkripsiyon ve translasyon) proteinlere dönüştürüleceği belirlenir (Portela ve Esteller, 2010). Epigenetik, çeşitli faktörlerin etkisiyle farklı genetik varyasyonların oluşmasıdır. Bu epigenetik modifikasyonlar aynı zamanda kalıtsal özellikler taşımakta ve hücre bölünmesi sırasında yeni oluşan hücrelere de aktarılabilir (Eser ve ark., 2016). Epigenetik modifikasyonlar arasında en yaygın olanı metillenmedir. Metillenme, DNA, RNA veya histon proteinlerinde meydana gelebilir. Bu olayda metil-transferaz enzimleri tarafından metil grubu (-CH₃) eklenmektedir. Bu modifikasyon başta gen ifadesinin düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve embriyogenez gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynayabilmektedir (Fu ve ark., 2014). DNA metilasyonu: metil transferaz (DNMT) adı verilen ve DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b olmak üzere 3 izoformdan oluşan enzimler tarafından, 5'-sitosin-fosfat-guanozin-3' dinükleotidlerin sıklıkla bulunduğu 500-2000 baz çifti uzunluğundaki DNA bölgelerinde yer alan CpG (sitosin fosfat Guanin) adacıklarında görülmektedir. Bu enzimlerden DNMT1, mitotik hücre bölünmesi sırasında yeni oluşan hücrelere metilasyon profilini kopyalamaktan sorumlu iken, DNMT3a ve 3b ise

novo metilaz enzimleri olarak işlev görürler (Klose ve Bird, 2006).

Çevresel faktörler tarafından başlatılan epigenetik değişiklikler örneğin, obezite, tip 2 diyabet (T2D) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi metabolik bozukluklar ile ilişkilidir. Epigenetik farklılıklar genetik olarak aynı olduğu düşünülen monozygotik ikizlerde metabolik sağlık farklılıklarına sahip olabilmektedirler (Nilson ve ark., 2014). Günümüzde genetik varyasyonlar düşük oranda-örneğin obezitedeki payı %2-10 oranında-kalıtsal hastalık risklerinden sorumludur (Locke ve ark., 2015). Oysa epigenom ve metabolik hastalık riskleri üzerine prenatal ve postnatal çevresel etkilerini ele alan çalışmalar mevcuttur. Örneğin, prenatal ya da postnatal dönemde besinsel yetersizlik veya fazlalığın önemli oranda obezite insidensinde artışa neden olan epigenetik programlanmaya yol açmaktadır (van Dijk ve ark., 2015). Metabolik bozuklukların altında yatan epigenetik mekanizmalardan birincisi DNA modifikasyonu (metilasyon ve hidoksimetilasyon), ikincisi histon modifikasyonu (metilasyon, asetilasyon, ubiquitilasyon, sumuilasyon, sitrulinasyon ve ADP ribosilasyon) ve üçüncüsü ise non-koding (kodlama yapmayan) RNA'ların değiştirilmiş ifadesidir. Epigenetik varyasyon bireysel mekanizmaya bağlı olarak gen ifadesini uyarabilir veya baskılayabilir (Barres ve Zierath, 2016; Schones ve ark., 2015). Genelde, birinci mekanizmada; gen promotörlerinde DNA metilasyonu ve gen susturulmasına eğilimi artırırken, gen vücudunda DNA metilasyonu gen ifadesini teşvik eder (Dayeh ve ark., 2014). Bir nükleozomu şekillendirmek için, (ikinci mekanizma) DNA histon (H) proteininin merkezi (oktomer H2A, H2B, H3 ve H4'ün iki kopyasından oluşur) etrafını sarabilir ve histon modifikasyonları gen ifadesinin düzenlenmesinde modifikasyon veya transkripsiyon için DNA'nın maruz kalmasını artırabilir (Lawrence ve ark., 2016). H3 histon metilasyonu transkripsiyona hazır genlerin yakınında baskılayıcı bir işarete (H3K27me₃ gibi) veya aktif bir işarete (H3K4me₃ gibi) ev sahipliği yapar. Uzun non-koding RNA ve küçük non-koding RNA'lar (mikroRNA) gibi non-koding RNA'lar üçüncü epigenetik mekanizmayı temsil eder. Bu mekanizmada, metabolik bozukluklarda ya kromatinli etkileşim veya direk olarak gen ifadesini düzenler. Koordine edilmiş epigenetik değişimler sadece gen ifadesini değil, aynı zamanda DNA onarımı ve realizasyonunu da kontrol eder (Barres ve Zierath, 2016; Schones ve ark., 2015).

Epigenetik ve bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH):

Epigenetik süreç, dokuya özel gen ifadesinin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. Bu süreçteki değişiklikler, gen ifadesinde ve tüm yaşam süresince mevcut olan metabolizmada değişikliklere neden olabilir. Diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve obezite gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar dünya genelinde meydana gelen ölümlerin %60'undan sorumludur. Fötal ve erken postnatal çevrenin BOH oluşma riski üzerine güçlü etkileri vardır ve epigenetik süreçler erken yaşam çevrelerinin gelecek hastalık riskleri üzerine etkileri nedeniyle mekanizmada kritik role sahiptir (Lillycrop ve Burdge, 2012). Bu konu ile ilgili olarak, doğum ağırlığı ve KVH kaynaklı ölümler ile obezite, hipertansiyon ve T2D arasında artan şekilde kuvvetli ilişkiler bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Barker ve ark., 1989; Godfrey ve Barker, 2001). Doğum öncesi erken yaşam beslenmesinin, yavruya daha sonra gelişen hastalıklar üzerine etkisi "Hollanda Açlık Kışı (Dutch Hunger Winter)" olarak bilinen ve 1944 yılında Hollanda'da kışın yaşanan kıtlıkta görülmüştür. Bu olayda, hamile anneler gebeliğin ilk üç ayında açlığa maruz kaldıklarında dünyaya gelen çocukların doğum ağırlığı üzerine etkisi olmazken, yetişkinlik dönemlerinde açlığa maruz kalmayanlara göre artan oranda obezite ve KVH riskinde artış görülmüştür. Oysa, anneleri hamileliğin daha ileriki dönemlerinde açlığa maruz kalanlarda daha düşük doğum ağırlığı görülmüş ve bu bireylerde insülin direnci ve hipertansiyon görülme olgularında artış görülmüştür (Painter ve ark., 2005). Bu durum, sadece açlık ile ilişkili fenotipik değişiklikler olmayıp, aşırı beslenme ile ilişkili metabolik hastalıkların görülme oranında da artışlar görülmektedir. Her iki durumda da doğum ağırlığı ve daha sonraki yaşamlarında insülin direnci ve obezite riski arasındaki ilişkide U ve J-şekillerin bu metabolik hastalıkların görülmesine neden olduğu görülmüştür. Beslenme ile ilgili olarak hayvan modelleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Bu amaçla, hamilelikte ve/veya laktasyon dönemlerinde izokalorik düşük proteinli diyet, global diyet kısıtlaması veya yüksek-yağ diyeti ile ratlar ve fareler ile ilgili hayvan modelleri çalışmaları yapılmıştır. Farklı diyetlerle beslenen annelerden doğan çocuklar obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve artan serum kolesterol düzeyleri dahil kardiyometabolik hastalıklı insanlar şeklinde ortaya çıkan bozukluklardan farklı özellikler göstermiştir. Örneğin, gebelik döneminde protein kısıtlı diyetle beslenen ratlarda glukoz dengesinde

bozukluklar (Burns ve ark., 1997), vasküler fonksiyon bozuklukları (Torrens ve ark., 2006), bağışıklık sisteminde bozulmalar (Calder ve Yaqoob, 2000), oksidatif strese yatkınlık (Langley-Evans ve Sculley, 2005), yağ deposunda artış ve beslenme alışkanlığında değişiklikler görülmüştür. Bütün bunlar annenin diyetindeki değişimler tarafından yaşamlarının erken dönemlerinde fizyolojik değişikliklere maruz kalan yavruların fizyolojilerindeki kalıcı değişimler, metabolik yolak aktivitelerinde ve homostatik kontrol proseslerinde değişimlerle ortaya çıkan gen ifadesindeki uzun dönem değişimleri tetiklediğini ve bu nedenle yukarıda belirtilen olumsuz değişimler ortaya çıktığını göstermektedir (Lillycrop ve Burdge, 2012). Gen ifade değişimiyle ilgili olarak, örneğin, gebe ratların düşük proteinli diyet ile beslenmeleri glukokortikoid reseptör (GR) ifadesinde ve yavrularda karaciğer, akciğer, böbrek ve beyinde kortikosteroidleri devre dışı bırakan 11 β -hidroksisteroiddehidrojenaz tip II (11 β HSD)-2 ifadesinin azalmasına neden olur (Whorwood ve ark., 2003). Karaciğerde artan GR aktivitesi fosfofenol piruvat karboksikinas (PEPCK) ifadesini up-regülasyonunda (ortamda hormon az ya da yetersiz bulunduğu hedef hücredeki reseptör sayılarındaki artışı, hormona yanıt artışı ve aktivite glukoneogenezis kapasitesinde) bir artışa neden olur (Burns ve ark., 1997). Gen ifadesindeki uzun dönem değişimleri gebelik sırasında yetersiz diyetle beslenen annelerin yavruları erişkinlik dönemlerinde de bildirilmiştir. Gluckman ve ark. (2007) gebelik sırasında %30 global yetersiz diyet (*ad libitum*) ile beslenen annelerden doğan yavruların erişkinliklerinde peroxisomproliferator-activated receptors (PPARs) ve GR ifadelerinde down-regülasyona (hormon ortamda fazla bulunduğu hedef hücre reseptörlerinin azalışı ve sonucunda hormona yanıt azalışı) neden olur. Başka bir çalışmada ise bu çalışmanın aksine, çiftleşme öncesi – gebelik ve laktasyon süresi boyunca batı tipi beslenme yani aşırı beslenen anne ratların yavruları maternal obesitenin yanı sıra hiperfaji (oburluk-aşırı yeme), yağ dokusunda artış, kas kütlelerinde azalış, lokomotif aktivitede azalış ve yavrunun pubertaya erişim hızında artış yani erken ergenliğe girme görülmüştür (Guo ve Jen, 1995). Hayvan modelleri ayrıca baba diyetinin gelecekte BOH riski ile ilgili potansiyel önemini de göstermiştir. Corone ve ark. (2010) sütte kesme döneminden seksüel olgunluğa kadar düşük protein diyetle beslenen erkeğin yavrusunun karaciğerinde lipid ve kolesterol biyosentezinde görevli pek çok gen ifadesinde artışlar görülürken, kolesterol

esterlerin düzeyinde ise azalış saptanmıştır. Birçoğu hücrel proliferasyon ile ilişkili çok sayıda mikroRNA (miRNA)' ları kalıcı olarak değiştirilmiştir. Ng ve ark. (2010) babanın yüksek-yağlı-diyetinin (YYD) dişi yavrularında vücut ağırlığı, glukoz toleransındaki bozukluklar ve insülin hassasiyetindeki artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu durum babanın YYD' i erişkin dişi yavrularının da 642 pankreatik adacık genlerinin ifadesini değiştirdiği belirlenmiştir. İfadesi değişen bu genler katyon ve ATP bağlanması, hücre iskeleti ve hücre içi transportunu kapsamaktadır.

Beslenmenin epigenetik modifikasyon ve kanser ilerlemesi ve/veya gelişmesi üzerine etkileri

Çok sayıda diyet bileşikleri kanserin gelişmesine veya inhibisyonuna neden olabilir. Bu oluşumlara yeşil yapraklı sebzelerdeki folat, kahve, hububat, erik ve kivedeki sinamik asit, yeşil çaydan epigallocatechin-3-gallate gibi polifenoller, kırmızı üzüm ve ürünlerinden resveratrol, turpgillerdeki izotiyosiyanat ve sulforafan, keten tohumundan lignan, selenyum ve vitamin E örnekleri verilebilir. Pek çok diyet bileşenleri epigenetik modifikasyonu etkilemek suretiyle kansere karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (Supic ve ark., 2013). Bu besinsel etkiler organa özgü olabilir (Khare ve Verma, 2012). Soya fasulyesindeki polifenoller (Genistein) androjen reseptörlerinin ifadesini baskılar (Tablo 1).

Epigenetik obezite, T2D ve KVH' lar gibi eşzamanlı hastalığı pozitif enerji balansıyla büyük ölçüde ilişkilendirilmiştir (Cheng ve Almeida, 2014; Liu ve ark., 2017). Malnutrisyon, obez veya diyabetik hastalarda epigenetik profili değiştirebilir ve etkisi nesiller boyunca yavrularına aktarılabilir (Barres ve Zierath, 2016; van Dijk ve ark., 2015;). Yüksek-yağlı diyetin, kromatinde ve epigenom ara kuşaklarında kendine özgü varyasyonlara neden olduğu gösterilmiş, ayrıca düşük-doğum ağırlıklı kişilerin daha az DNA metilasyon plastisine sahip olduğu görülmüştür (Hjort ve ark., 2017; Jacobsen ve ark., 2014; Leung ve ark., 2014). Gebelik ve laktasyon sırasında yetersiz beslenme (açlık gibi) epigenetik etkileri nedeniyle böyle kişilerin yavrularında obezite ve T2D gelişme riskinde artış olmaktadır (Barres ve Zierath, 2016; van Dijk ve ark., 2015). Aksine, fiziksel aktivite enerji harcamasını artırarak obezite ve T2D gelişmesini önlemek için etkili olduğu ve bu durumun güçlü epigenetik yeniden programlanması ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (Merlotti ve ark., 2014; Mudaliar ve ark., 2016).

Metabolik bozukluklarda epigenetik yeniden programlanması

Obez ve diyabetik hastalarda DNA metilasyonu adipoz doku, karaciğer, iskelet kasları ve pankreas dahil dokularda metabolik değişikliklere giden değişimler keşfedilmiştir. Epigenetik yeniden programlanması; 1) İnsülin işareti (IRS1, IRS2, SORBS2), 2) İnsülin sekresyonu (PPARGC1A, CCD2, CILP2, FHI2 vs.), 3) Adiboz farklılıklar, transdiferasyonlar (PPARG, PPARGC1A vs) 4) Mitokondrial fonksiyon ve redoks regülasyonu (PPARGC1A, TFAM, MT-ND6 vs.) 5) Lipid ve glukoz hemostazı (SREBF1, ABCG1, CPT1A vs), sitokin sinyali ve inflamasyon (SOCS3, ADIPOQ, ABCG1) ve hücre siklus, apoptosis ve otofaji (DAPK3 VS CDKN1A) gibi kritik yolları veya düzenleyici prosesleri etkileyebilir (Cheng ve ark., 2018). Bu yollar obezite ve T2D' in patogeneğinde rol oynadığı vurgulanmıştır. Örneğin, adipozit farklılaşma veya genişleme, kronik yangı ve insülin direnciyle ilişkili olan adibosit ve sitokin sekresyon regülasyonu ve sinyal yollarının bozukluğunda artışa katkıda bulunabilir (Rutkowski ve ark., 2015). Öte yandan, adibosit trans-diferensiyalleşmenin yer alması sonucu beyaz adiboz dokunun kahverengiye dönmesi enerji harcamasını, obeziteyi önleme ve insülin hassasiyetinde iyileşmeyi artırabilir (Atshuler-Keylin ve Kajimura, 2017).

Sonuç

Canlı vücudunun düzenli olarak çalışması, DNA' nın kararlı bir şekilde muhafaza edilmesine ve gen ifadesinin doğal olmayan yollardan değişikliğe uğramasına bağlıdır. Epigenetik, çeşitli faktörlerin etkisiyle farklı genetik varyasyonların oluşmasıdır. Bu epigenetik modifikasyonlar aynı zamanda kalıtsal özellikler taşımakta ve hücre bölünmesi sırasında yeni oluşan hücrelere de aktarılabilir. Epigenetik süreçte beslenmenin önemli rolü vardır. İnsanoğlunun kötü beslenme alışkanlıkları sonucu kimyasal veya metabolik nedenli birtakım mutasyonlar ve modifikasyonlar meydana gelerek gen ifadesi değişebilmektedir. Aşırı yağlı, düşük proteinli veya düşük kalorili beslenme veya aşırı kalorili beslenme tipleri gen ifadesindeki değişiklikleri tetiklemektedir. Bu değişikliklerin sonucu olarak metabolizmada da birtakım değişikliklere neden olmaktadır. Tüm bu

değişiklere bağlı metabolik hastalıklar (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gibi) görülmektedir. Özellikle gebelik dönemindeki beslenme bozuklukları, yavrunun ileriki yaşamında bu metabolik hastalıkların görülme riskini artırmaktadır. Yavrunun epigenetik değişikliklerinde sadece anne değil, baba da önemli rol oynamaktadır. Babanın özellikle erişkinlik dönemine kadar (düşük proteinli diyetle beslenme gibi) beslenme durumu ve sonraki beslenme alışkanlıkları çocuklarının ileriki dönemlerinde adı geçen hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır.

Sağlıklı toplum ve nesil için fiziksel aktivite ile beraber hem annenin hem de babanın beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve doğacak çocukların iyi beslenme alışkanlıkları ile kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite başta olmak üzere epigenetik değişikliklere bağlı hastalıkların görülme oranının azaltılabileceği, selenyum, vitamin E, çinko, omega 3, α -linoleik asit, polifenol, folik asit, izotiyosinat gibi bileşikler içeren gıdaların yenmesi kansere yol açan epigenetik değişikliklerin oluşmasını önleyebileceği bilinmektedir.

Tablo. 1. Gıda bileşenlerinin epigenetik ve anti-kanser etkileri (Bishop ve Ferguson, 2015).

Gıda Bileşeni	Kaynak	Epigenetik veya Hücrel Etkileri	Kanser Etkileri
Polifenoller: Genistein	Soya fasülyesi	Androjen reseptör (ER- β)'ün ifadesinin baskılanması DMNT'in inhibisyonu RAR β , p16 ve MGMT promotorlarının demetilasyonu Mir-29a ve mir-1256 promotorlarının demetilasyonu DNMT 3b inhibitör: resveratrol	PCa hücre proliferasyon ve invazyonunun inhibisyonu PCa ve göğüs kanser riskinin azaltılması
Polifenoller: Resveratrol	Üzüm, fıstık	sirkülasyonunda artışı ile RASSF-1 α metilasyonun azalması Androjen reseptörün ifade baskılanması	PCa ve göğüs kanser riskinin azaltılması
Polifenoller: Epigallocatechin-3-gallat	Yeşil çay	TSG promotorların metilasyonunu baskılatır ve/veya demetilasyonu HDAC aktivitesi inhibisyonu	Antioksidant aktivite; anjiyogenesinin inhibisyonu; Apoptosisin başlaması İnsan pankreatik adenokarsinoma hücre hattında invaziv metastasin inhibisyonu Anti-kanser etkileri:apoptozisi başlatır ve akciğer hücrelerinde metastatic üreme potansiyelini baskılatır.
İsotiyosiyanat	Turpgiller	Ksenobiyotik bileşiklerüketimi, sigara içme ve turpgillerin tüketimi ile etkileşimi	Daha düşük doğum ağırlığı CRC riski ile ilişkili
Folat	Perikonseptiyonal folik asit desteği; Koyu yeşil yapraklı sebzeler	Yavrularda daha yüksek IGF2 metilasyonu Daha yüksek HMLHI promotor metilasyonu	İnsan prostatik karsinoma hücre hattında hücre üremesi inhibisyonu
Çinko	Deniz ürünleri, sığır eti, koyun eti	Çinko yetersizliği protein kinaz B'yi başlatabilir ve böylece PTEN aktivitesini inhibe eder veya yangısal yolak ile ilişkili alternatif kanseri inhibe eder.	Tümör insidensi, çoğalması ve büyüklüğünde küçülme, Yumurtalık kanser insidensinde ve ciddiyetinde azalış, Beyin gelişimi üzerine etkileri
α -linoleik asit	Ketentohumu	Erkek Fisher ratlar beslendiğinde, COX 1 ve COX 2 ifadesinde azalış, Beyin ile ilişkili genlerin ifadesinde değişiklik	Balık yağı tümör başlangıcı sırasında apoptosi artırır ve COX 2 yolak yoluyla hareket eder; Daha düşük COX 2 ifadesi
Omega 3-EPA ve DHA	Balık yağı	Sayırsız kanser hücre hatlarında COX 2'nin metilasyonu COX 2 sessizliği ile ilişkilidir; Maternal PUFA'nın alımı yavruda FADS 2'nin epigenetik regülasyonunu etkiler.	Serum trans MUFA düzeylerinin 7 yıllık takibide invaziv göğüs kanser riski ile ilişkili bulunmuştur.
Trans yağ asitleri	Endüstriyel işlenmiş gıdalar ve ette düşük düzeyde	Yavrunun beyninde DNA hipometilasyonu Histon modifikasyonu Diyetle yüksek omega 6 PUFA 'ya yanıtta Er geninde Sacl bölgesinde hipometilasyon	

PCa: Prostat kanseri

Kaynaklar

- Altshuler-Keylin S, Kajimura S, 2017: Mitochondrial homeostasis in adipose tissue remodeling. *Sci Signal*, 10, pii: eaai9248
- Barker DJ, 2004: Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*, 58 (2), 114-115.
- Barres R, Zierath JR, 2016: The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nat Rev Endocrinol*, 12, 441-51.
- Bishop KS, Ferguson LR, 2015: The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients*, 7, 922-947.
- Burns CM, Chu H, Rueter SM, Hutchinson LK, Canton H, Sanders-Bush E, Emeson RB, 1997: Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature*, 387(6630), 303-8.
- Cheng Z, Almeida FA, 2014: Mitochondrial alteration in type 2 diabetes and obesity: an epigenetic link. *Cell Cycle*, 13, 890-7.
- Cheng Z, Zheng L, Almeida F, 2018: Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *JNB*, 54, 1-10.
- Corona M, Estrada E, Zurita M, 2010: Differential expression of mitochondrial genes between queens and workers during caste determination in the honeybee *Apis mellifera*. *J Exp Biol*, 8(11), e1000506.
- Dayeh T, Volkov P, Salo S, Hall E, Nilsson E, Olsson AH, Kirkpatrick CL, Wollheim CB, Eliasson L, Rönn T, Bacos K, Ling C, 2014: Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and nondiabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet*, 10(3), e1004160.
- Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL, 2007: Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol*, 23, 297-307.
- van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS, 2015: Epigenetics and human obesity. *Int J Obes*, 39, 85-97.
- Eser BE, Yazgan ÜC, Gürses AA, Aydın M, 2016. Diabetes Mellitus ve Epigenetik Mekanizmalar. *Dicle Tıp Derg*, 43 (2), 375-382.
- Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, He C, 2014: Gene expression regulation mediated through reversible m(6)A RNA methylation. *Nat Rev Genet*, 15, 293-306.
- Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, Burdge GC, Hanson MA, 2007: Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(31), 12796-12800.
- Godfrey KM, Barker DJ, 2001: Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*, 4, 611-624.
- Gua F, Jen KI, 1995. High feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiol Behav*, 57(1), 681-686.
- Hjort L, Jorgensen SW, Gillberg L, Hall E, Brons C, Frystyk J, Vaag AA, Ling C, 2017: 36 h fasting of young men influences adipose tissue DNA methylation of LEP and ADIPOQ in a birth weight-dependent manner. *Clin Epigenetics*, 9, 40.
- Lawrence M, Daujat S, Schneider R, 2016: Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression. *Trends Genet*, 32, 42-56.
- Leung A, Parks BW, Du J, Trac C, Setten R, Chen Y, Brown K, Lusic AJ, Natarajan R, Schones DE, 2014: Open chromatin profiling in mice livers reveals unique chromatin variations induced by high fat diet. *J Biol Chem*, 289, 23557-67.
- Lillycrop KA, Burdge GC, 2012: Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocr Metab*, 26, 667-676.
- Liu L, Zheng LD, Donnelly SR, Emont MP, Wu J, Cheng Z, 2017: Isolation of mouse stromal vascular cells for monolayer culture. *Methods Mol Biol*, 1566, 9-16.
- Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE, 2014: Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab*, 16, 719-27.
- Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, Echouffo-Tcheugui JB, Albright AL, Gregg EW, Mohammed KA, 2016: Cardiometabolic risk factor changes observed in diabetes prevention programs in US settings: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 13, e1002095.
- Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, Barres R, Owens JA, Morris MJ, 2010: Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*, 467, 963-966.
- Nilsson E, Jansson PA, Perfilyev A, Volkov P, Pedersen M, Svensson MK, Poulsen P, Ribbel-Madsen R, Pedersen NL, Almgren P, Fadsta J, Rönn T, Klarlund Pedersen B, Scheele C, Vaag A, Ling C, 2014: Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 63, 2962-76.
- Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE, 2015: The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*, 208, 501-12.
- Supic G, Jagodic M, Magic Z, 2013: Epigenetics: A New Link Between Nutrition and Cancer. *Nutr Cancer*, 65, 781-792.
- Torrens C, Brawley L, Dance CS, Itoh S, Poston L, Hanson MA, 2002: First evidence for transgenerational vascular programming in the rat protein restriction model. *J Physiol*, 543, 41-42.
- Jacobsen SC, Gillberg L, Bork-Jensen J, Ribbel-Madsen R, Lara E, Calvanese V, Ling C, Fernandez AF, Fraga MF, Poulsen P, Brønns C, Vaag A, 2014: Young men with low birthweight exhibit decreased plasticity of genome-wide muscle DNA methylation by high-fat overfeeding. *Diabetologia*, 57, 1154-8.
- Karlsson O, Baccarelli AA, 2016: Environmental health and long non-coding RNAs. *Curr Environ Health Rep*, 3, 178-87.
- Khare S, Verma M, 2012: Epigenetics of colon cancer. *Methods Mol Biol*, 863, 177-185.
- Klose JR, Bird AP, 2006: Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*, 31(2), 90-97.
- Langley-Evana SC, Sculley DV, 2005: Programming of hepatic antioxidant capacity and oxidative injury in

- the ageing rat. *Mech Ageing Dev*, 126 (6-7), 804-812.
- Leung A, Parks BW, Du J, Trac C, Setten R, Chen Y, Brown K, Lusi AJ, Natarajan R, Schones DE, 2014: Open chromatin profiling in mice livers reveals unique chromatin variations induced by high fat diet. *J Biol Chem*, 289, 23557-67.
- Liu L, Zheng LD, Donnelly SR, Emont MP, Wu J, Cheng Z, 2017: Isolation of mouse stromal vascular cells for monolayer culture. *Methods Mol Biol*, 1566, 9-16.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al., 2015: Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518, 197-206.
- Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP, 2005: Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Repro Toxicol*, 20, 345-352.
- Portela A, Esteller M, 2010: Epigenetic modification and human disease. *Nat Biotechnol*, 28(10), 1057-1068.
- Pietiläinen KH, Ismail K, Jarvinen E, Heinonen S, Tummers M, Bollepalli S, Lyle R, Muniandy M, Moilanen E, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, Rissanen A, Kaprio J, Ollikainen M, 2016: DNA methylation and gene expression patterns in adipose tissue differ significantly within young adult monozygotic BMI-discordant twin pairs. *Int J Obes*, 40, 654-61.
- Schwenk RW, Vogel H, Schurmann A, 2013: Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Mol Metab*, 2, 337-47.
- Schones DE, Leung A, Natarajan R, 2015: Chromatin modifications associated with diabetes and obesity. *ATVB*, 35, 1557-61.
- Waddington C, 1940: Organisers and genes. UK Cambridge University Press, Cambridge.
- Youngson NA, 2008: Whitelaw, E. Transgenerational epigenetic effects. *Annu Rev Genom Hum G*, 9, 233-257.

***Yazışma adresi:** Belgin SIRIKEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Su Ürünleri Hastalıkları Anabilim Dalı Kurupelit Kampüsü, Samsun-Türkiye
e-mail: bsiriken@omu.edu.tr