

## DERLEME

**Beslenme ve Epigenetik***Filiz YEŞİLİRMAK<sup>1</sup>***ÖZ**

Epigenetik DNA dizisindeki değişikliklerle açıklanamayan kromatin yapısındaki değişiklikleri ifade eder. Besinler, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik olayları tersine çevirebilir veya değiştirebilir. Besinlerin ve biyoaktif gıda bileşenlerinin, global DNA metilasyonunu ve gen ifadesiyle yakından ilişkili olan gene özgü promotör DNA metilasyonunu veya histon modifikasyonlarını etkileyerek epigenetik olayları etkileyebileceği görülmektedir. Epigenetik artık cazip bir beslenme müdahalesi alanı olarak kabul edilmektedir. Çeşitli yaşam evrelerindeki beslenme durumu DNA metilasyonunu etkilemektedir. Fetal gelişim sırasında annenin yetersiz beslenmesi yada aşırı beslenmesi DNA metilasyon değişiklikleriyle ilişkilidir ve epigenetik değişikliklere neden olur. DNA metilasyonunun fetal programlama ile ilişkili zararlı sağlık etkilerine, özellikle de obezite ve tip 2 diyabet riskine katkıda bulunabileceği bulunmuştur. Bu hastalıklar için bir tedavi geliştirme veya önleyici tedbirler keşfetme olasılığı heyecan verici olsa da, beslenme epigenetiği alanındaki mevcut bilgiler sınırlıdır ve mevcut kaynakları genişletmek ve sağlığımızı korumak ve değiştirilebilir epigenetik mekanizmalar yoluyla hastalıkları önlemek için besinlerin veya biyoaktif gıda bileşenlerinin kullanımını daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Beslenme bilimi; DNA metilasyonu; Epigenetik süreçler

**Nutrition and Epigenetic***Filiz YEŞİLİRMAK<sup>1</sup>***ABSTRACT**

Epigenetics refers to changes in chromatin structure that cannot be explained by alterations in the DNA sequence. Nutrients have the ability to reverse or modify epigenetic events such as DNA methylation and histone modifications. It has been observed that nutrients and bioactive food components can influence epigenetic events by affecting global DNA methylation and gene-specific promoter DNA methylation or histone modifications, which are closely associated with gene expression. Epigenetics is now considered an appealing area for nutritional intervention. The nutritional status at various stages of life affects DNA methylation. Maternal undernutrition or overnutrition during fetal development is associated with DNA methylation changes and leads to epigenetic alterations. It has been found that DNA methylation may contribute to adverse health effects associated with fetal programming, particularly in relation to obesity and type 2 diabetes risk. While the possibility of developing treatments or preventive measures for these diseases is exciting, the current knowledge in the field of nutritional epigenetics is limited, and further research is needed to better understand the use of nutrients or bioactive food components in preserving our health and preventing diseases through modifiable epigenetic mechanisms.

**Keywords:** DNA metylation; Epigenetic processes; Nutrition Science

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** Filiz YEŞİLİRMAK

**E-posta adresi:** filizyesilirmak@aybu.edu.tr

**Gönderi Tarihi:** 07.12.2023

**ORCID No:** 0000-0001-6115-0051

**Kabul Tarihi:** 25.12.2023

## GİRİŞ

Epigenetik, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kromatin yeniden şekillenmesi dahil olmak üzere DNA dizisinde değişiklik olmaksızın kromatin yapısındaki değişikliklerden kaynaklanan gen ifadesinin somatik olarak kalıtsal durumları olarak tanımlanabilir. Epigenetik, bir organizmanın aynı DNA'yı taşıyan tüm hücrelerinin belirli işlevleri yerine getirmek için nasıl farklı gen ifade profilleri sunduğunu açıklar (1). 1940'larda Waddington epigenetik terimini, çevre ve genlerin gelişim ve fenotipi modüle etmek için nasıl etkileşime girdiğini açıklamak için kullanmıştır. Çevresel etkiye bağlı olarak gelişimin nasıl farklı rotaları takip edecek şekilde kanalize edilebileceğini göstermek için gelişimsel bir manzara diyagramı kullanmıştır (2). Epigenetik modifikasyonlar dış veya iç çevresel faktörler tarafından değiştirilebilir ve gen ifadesini değiştirme yeteneğine sahiptir, epigenetik artık birçok hastalığın bilinmeyen etiolojisinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu tür uyarılmış epigenetik değişiklikler hücre bölünmesi sırasında kalıtılabilir ve bu da edinilen fenotipin kalıcı olarak sürdürülmesine neden olur. Böylece epigenetik, birçok çevresel faktörden etkilendiği

bilinen embriyonik gelişim ve yaşlanmanın yanı sıra çevreyle ilişkili hastalıklarda etiyolojik faktörlerin araştırılması için yeni bir çerçeve sağlayabilir (1).

Epigenetik düzenlemeler, birbiriyle sıkı bir şekilde ilişkili olan üç ana mekanizmaya dayanır: DNA metilasyonu ve hidrosimetilasyonu (3), fosforilasyon, asetilasyon ve metilasyon dahil olmak üzere histon transkripsiyon sonrası modifikasyonları ve mikroRNA'lar (4), Piwi etkileşimli RNA'lar, transfer RNA'lar ve uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) gibi kodlamayan ribonükleik asit (RNA'lar) tarafından düzenleme (5). Bu mekanizmalar erken embriyonik gelişim ve gametogenez sırasında zaten iş başındadır. Bu dönemlerde, blastosistlerde ve primordial germ hücrelerinde iki dalga halinde epigenetik işaretlerin silinmesi ve yeniden kurulmasına yönelik dinamik bir süreç yoluyla epigenetik yeniden programlama gerçekleştirirler. Bazı bölgelerde epigenetik yeniden programlama, baskılanmış genlerin kalıtsal iki alelinden yalnızca birinin, ya baba ya da anne tarafından ifade edilmesini sağlar. Baskılanmış genler arasında büyüme için kritik olan İnsülin benzeri büyüme

faktörü 2 (IGF2), H19 (bir lncRNA kodlayan) ve GNAS (bir lokus) bulunur. Anormal metilasyon nedeniyle bu genlerin baskılanmasının kaybı, doğuştan büyüme bozukluklarına neden olur (6). Yerleşik epigenetik manzara nispeten istikrarlıdır ve yetişkinliğin ötesinde mitoz bölünme yoluyla kalıtılabilir. Bununla birlikte, rahimde ve doğum sonrası yaşamın erken dönemlerinde meydana gelen çevresel değişiklikler, epigenetik profilde bireyin daha sonraki yaşamında deneyimlediği çevreye adaptasyonunu teşvik edebilecek değişikliklere neden olabilir. Bu adaptasyonlar yaşamın ilerleyen dönemlerindeki çevreyle uyum sağlamadığında, hastalıklara yatkınlığı artırabilir (7). Yetişkinliğe kadar devam eden baskılanmış genlerin metilasyon modellerindeki değişiklikler, potansiyel olarak bireyleri yaşamın ilerleyen dönemlerinde bulaşıcı olmayan hastalıklara yatkın hale getirmektedir. Beslenme zorluklarına erken maruz kalan hayvan modellerinde, kardiyak inflamasyon, hipertrofi, fibrozis ve metabolik işlev bozuklukları gibi ortak özellikler DNA metilasyon seviyeleri, histon işaretleri ve mikroRNA profillerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (8, 9, 10).

Mekanistik bir bakış açısıyla, diyetlerin epigenetik düzenlemeler üzerindeki etkisi, en azından kısmen, metil aktivasyon döngüsünde kullanılan metil gruplarının sağlayıcıları olarak rollerine veya bu yollarda yer alan enzimlerin, örneğin DNA metil transferazların (DNMT'ler) aktivitesini değiştirme potansiyellerine dayanmaktadır. Bu sayede metiyonin, B vitamini (kolin, piridoksin, folat ve kobalamin), betain (trimetilglisin), çinko ve polifenoller epigenetik üzerinde önemli rol oynamaktadır (11). Bu nedenle, DNA veya histon metilasyon süreçlerini etkileyerek, bu bileşiklerdeki eksiklik, özellikle gelişim sırasında, değişen gen ifadesi ve bozulmuş bilişsel işlev gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (12).

Geçtiğimiz yıllar boyunca, yapılan epigenetik çalışmalar esas olarak embriyonik gelişim (13, 14, 15), yaşlanma (16, 17, 18) ve kanser (19, 20, 21) üzerine odaklanmıştır. Günümüzde epigenetik; enflamasyon, obezite, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve bağışıklık hastalıkları gibi birçok alanda vurgulanmaktadır. Böylece epigenetik, birçok çevresel faktörden etkilendiği bilinen embriyonik gelişim ve

yaşlanmanın yanı sıra çevreyle ilişkili hastalıklarda etiyolojik faktörlerin araştırılması için yeni bir çerçeve sağlamaktadır.

Beslenme alanında epigenetik son derece önemlidir, çünkü besinler ve biyoaktif gıda bileşenleri epigenetik olayları ve transkripsiyonel düzeyde genlerin ifadesini değiştirebilmektedir. Folat, B-12 vitamini, metiyonin, kolin ve betain, 1-karbon metabolizmasını değiştirerek DNA metilasyonunu ve histon metilasyonunu etkilemektedir. 1-karbon metabolizmasının iki metaboliti DNA ve histonların metilasyonunu etkileyebilir: Metilasyon reaksiyonları için bir metil donörü olan S-adenozilmetiyonin (AdoMet)5 ve metiltransferazların bir ürün inhibitörü olan S-adenozilhomosistein (AdoHcy). Dolayısıyla, teorik olarak, dokudaki AdoMet veya AdoHcy seviyelerini etkileyebilecek herhangi bir besin, biyoaktif bileşen veya durum DNA ve histonların metilasyonunu değiştirebilmektedir. Biotin, niasin ve pantotenik asit gibi suda çözünen diğer B vitaminleri de histon modifikasyonlarında önemli rol oynamaktadır. Biotin, histon biyotinilasyonunun bir substratıdır. Niasin, poli (ADP-riboz) polimerazın bir substratı olarak histon

ADP-ribozilasyonunda ve histon deasetilaz (HDAC) olarak işlev gören Sirt1'in bir substratı olarak histon asetilasyonunda rol oynamaktadır (22). Pantotenik asit, histon asetilasyonunda asetil grubunun kaynağı olan asetil-CoA'yı oluşturmak için CoA'nın bir parçasıdır. Biyoaktif gıda bileşenleri epigenetik mekanizmalarda yer alan enzimleri doğrudan etkilemektedir. Örneğin, genistein ve çay kateşini DNA metiltransferazları (Dnmt) etkiler. Resveratrol, bütirat, sülforafan ve dialil sülfid HDAC'ı, curcumin ise histon asetiltransferazları (HAT) inhibe eder. Bu bileşikler tarafından değiştirilen enzim aktivitesi, gen ifadesini değiştirerek yaşamımız boyunca fizyolojik ve patolojik süreçleri etkileyebilir (23). Bu derlemede, besinlerin sağlığımıza nasıl katkıda bulunduğu anlaşılmasına yardımcı olacak beslenme epigenetiği ile ilgili en son bilgileri sentezlemeyi amaçlamaktadır.

### **DNA Metilasyonu**

CpG dinükleotid kalıntılarındaki bir sitozin bazını metil gruplarıyla değiştiren DNA metilasyonu, Dnmt tarafından katalize edilir ve kromatin yapılarını değiştirerek gen ifade modellerini düzenler. Şu anda 5 farklı Dnmt bilinmektedir:

Dnmt1, Dnmt2, Dnmt 3a, Dnmt3b ve DnmtL. Dnmt1 bir bakıma Dnmt'sidir ve Dnmt 3a, 3b ve L de novo Dnmt'dir. Dnmt2'nin işlevi henüz net değildir. Besinler ve biyoaktif gıda bileşenleri, yaşamımız boyunca bu Dnmt'leri etkileyerek, kromozomal bütünlükle ilişkili olan global DNA metilasyonunu ve gen ifadesiyle yakından ilişkili olan gene özgü promotör DNA metilasyonunu değiştirebilir. Ayrıca, bu Dnmt'ler diğer epigenetik olayları katalize eden enzimlerle birlikte çalışır ve bu enzimlerin aktivitesindeki değişiklikler çeşitli hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir (24).

DNA metilasyon reaksiyonları ile karşılaştırıldığında, DNA demetilasyon süreci iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, embriyonik gelişim ve kök hücre farklılaşması sırasında hücrel süreçlerde önemli olduğu için DNA demetilasyon mekanizması son zamanlarda önem kazanmıştır. Birkaç olası mekanizma önerilmektedir: 1) 5-metilsitozin DNA glikozilaz tarafından başlatılan baz eksizyon onarımı; 2) 5-mC'yi T'ye dönüştüren 5-mC deaminaz ve G/T uyumsuzluğunu düzelteren G/T uyumsuzluğu DNA glikozilazın birleşik aktiviteleri tarafından başlatılan baz eksizyon onarımı; 3) metillenmiş

CpG dinükleotidlerini kaldıran nükleotid eksizyon onarımı; 4) metil grubunun oksidatif olarak uzaklaştırılması; ve 5) metil grubunun hidrolitik olarak uzaklaştırılması (25).

### **Beslenme ve DNA Metilasyonu**

Beslenme, DNA metilasyonunun modüle edilmesinde çok önemli bir rol oynar. Suda çözünen bir B vitamini olan folat, DNA metilasyonu üzerindeki etkisi açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, çünkü folat bir metil grubu taşıyıcı ve sonuçta DNA metilasyon reaksiyonları için benzersiz metil donörü olan AdoMet'in sentezi için bu metil grubunu sağlar. Bununla birlikte, folat DNA metilasyonunun tek belirleyicisi değildir, çünkü metiyonin, kolin, betain ve B-12 vitamini gibi diğer metil verici besinlerin yanı sıra diğer çevresel faktörler de DNA metilasyon durumunu değiştirebilir. 2019 yılında yapılan bir hayvan çalışmasında, diyet folat seviyeleri hem genomik hem de p16 promotör DNA metilasyon durumu ve yaşlı fare kolonunda değişen p16 gen ekspresyon seviyesi ile pozitif korelasyon göstermiştir (10). Folatın erken embriyonik dönemde DNA metilasyonunun yeniden programlanması için gerekli olduğu

görülmektedir. Erken gebelikte folat eksikliği nöral tüp defekti riskinde artış ile ilişkili olduğundan, düşük diyet folatı ile DNA metilasyonunun anormal yeniden programlanması olası bir mekanizma olarak önerilmiştir (10).

Suda çözünen bir B vitamini ve 1-karbon metabolizmasında metiyonin sentazın temel kofaktörü olan B-12 vitamininin genomik DNA metilasyonunu etkilediği bilinmektedir. Son olarak, Uekawa ve arkadaşları (26) şiddetli B-12 vitamini eksikliğinin sistatyonin  $\beta$ -sentaz geninin promotör hipometilasyonuna neden olduğunu ve sıçanlarda bu gen transkripsiyonunu baskıladığını, ancak AdoMet'in öncüsü ve metiyonin sentaz ürünü olan metiyonin ile takviyenin bu etkiyi tersine çeviremediğini göstermiştir. Kolin bir metil donör besin maddesidir ve maternal kolin mevcudiyeti, hipokampal gelişim gibi fetal nörogenezin yanı sıra yaşam boyunca hafıza fonksiyonu için gereklidir. Bir fare çalışmasında, embriyonik dönemde kolin yoksunluğu, hipokampus gelişiminde önemli olan calbindin 1 (Calb1) genindeki belirli bir CpG bölgesinin hipermetilasyonuna ve Calb1 ekspresyonunun artmasına neden olmuştur (27).

DNA metilasyonu için ana metil donörü, tek karbon metabolizmasından türetilen bir substrat olan S-adenozilmetiyonindir (SAM). Tek karbon metabolizması, folat, metiyonin, kolin ve diğer B vitaminleri gibi diyetle alınan mikro besinlerin varlığında birkaç enzim tarafından katalize edilir ve DNA metilasyonunu besinlerin mevcudiyetine oldukça bağımlı hale getirir (28). Çeşitli yaşam evrelerindeki beslenme durumu DNA metilasyonunu etkileyebilir. Çevresel faktörlere yanıt olarak epigenetik değişiklikler için en hassas zaman aralığı, epigenetik işaretlerin kritik değişikliklere uğradığı gelişimsel plastisite dönemidir (29). Fetal gelişim sırasında annenin yetersiz beslenmesi, yavruyu hastalıklarla ilişkili genlerin ifadesinde epigenetik değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Bu, açlık çalışmalarının öncü çalışmalarından öğrenilmiştir. Heijmans ve arkadaşları, Hollanda Açlık Kışı (1944-1945) sırasında prenatal olarak kıtlığa maruz kalan bireylerin, 60 yıl sonra, maruz kalmayan aynı cinsiyetten kardeşlerine kıyasla, baskılanmış insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF2) geninin DNA metilasyon seviyesinin daha düşük olduğunu bildirmiştir (30). IGF2, özellikle fetal dönemde

büyüme ve gelişmede rol oynayan önemli bir proteindir (31). Hollanda kıtlık kohortunda yapılan bir sonraki çalışma da olumsuz doğum öncesi beslenmenin, maruz kalan bireyin cinsiyetine ve kıtlığa maruz kalmanın gebelik zamanlamasına bağlı olarak DNA metilasyonunda yaygın ve kalıcı değişiklikleri tetikleyebileceğini göstermiştir (32). Tobi ve arkadaşları DNA metilasyonunun doğum öncesi açlığa maruz kalma ile yetişkin BKİ ve trigliseritler arasındaki ilişkiye aracılık ettiğini göstermiştir (33).

Yetersiz beslenmeye ek olarak, hamilelik sırasında çeşitli besin maddelerinin eksiklikleri veya beslenme değişiklikleri de yavrulardaki DNA metilasyonları ile ilişkilendirilmiştir (34, 35, 36, 37). Örneğin, hamilelik sırasında folik asit takviyesi almak (doz >400 µg/gün), özellikle erkek bebekler arasında IGF2 ifadesini düzenleyen DNA dizisinde önemli ölçüde daha düşük metilasyon seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (34). Benzer şekilde, başka bir çalışmada folik asit takviyesinin 17 aya kadar olan bebeklerde IGF2 geninin DNA metilasyon durumu ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. Godfrey ve arkadaşları gebeliğin erken dönemlerinde makro besin bileşimini

incelemek için bir analiz yapmış ve daha düşük karbonhidrat alımının önemli ölçüde daha yüksek metilasyon RXRA geniyle ilişkili olduğunu ve bunun da çocukluk çağı beden kütle indeksi (BKİ) ve çocuk yağ kitlesinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (35).

Annenin aşırı beslenmesi de (obezite ve diyabet gibi) DNA metilasyon değişiklikleriyle ilişkilidir. Çeşitli kanıtlar maternal obezitenin erken çocukluk döneminde artmış yavru doğum ağırlığı ve kardiyometabolik sağlık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (38, 39). DNA metilasyon modifikasyonu, potansiyel mekanizmalardan biri olarak varsayılmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan sitokinler olan leptin/adiponektin sistemlerinde yer alan çeşitli genlerdeki DNA metilasyon değişiklikleri ile maternal obezite arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar da mevcuttur (40, 41). Bu tür sonuçlar, DNA metilasyonunun fetal programlama ile ilişkili zararlı sağlık etkilerine, özellikle de obezite ve T2D riskine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Bazı çalışmalarda, maternal sigara kullanımı gibi diğer maternal maruziyetler ile doğumda ve hatta yetişkinlik döneminde yavrularda değişen DNA

metilasyonu arasında bir bağlantı olduğu da bildirilmiştir (42). Hollanda nüfusuna dayalı bir doğum kohortu olan GECKO Drenthe'den elde edilen veriler, GFI1 genindeki DNA metilasyonunun, annenin sigara içmesi ile çalışma katılımcılarında gözlenen düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin %12-19'unu açıklayabileceğini göstermiştir (43). Bu veriler birlikte ele alındığında, doğum öncesi beslenme koşullarının yavrunun epigenomunu şekillendirmede ömür boyu sürecek bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Vücut ağırlığı kaybını sağlayan diyet ve yaşam tarzı müdahalelerinin, insülin sinyali, yağ depolanması, enerji harcaması ve iştah kontrolündeki değişiklikler yoluyla vücut ağırlığının yanı sıra diğer metabolik risk faktörlerinin azaltılmasında derin bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (44). DNA metilasyon değişikliklerinin altta yatan mekanizmalardan biri olabileceği öne sürülmüştür (45). DNA metilasyon profilinin diyet ve egzersiz müdahaleleri ile değiştirilebileceğini gösteren müdahale çalışmalarından elde edilen kanıtlar giderek artmaktadır.

Farklı yaşam aşamalarındaki beslenme durumu, DNA metilasyonunu etkileyebilir. Çevresel faktörlere verilen epigenetik tepkilerin en hassas zaman penceresi, gelişimsel plastisite dönemidir, bu dönemde epigenetik işaretler kritik değişikliklere uğrar (29). Fetal gelişim sırasında, annenin yetersiz beslenmesi, çocuğun hastalıklarla ilişkilendirilen genlerin ifadesinde epigenetik değişikliklere neden olabilir.

### **Biyoaktif Gıda Bileşenlerinin DNA Metilasyonu Üzerindeki Etkileri**

Çay polifenolleri, soya fasulyesinden elde edilen genistein veya bitkisel gıdalardan elde edilen izotiyosiyanatlar gibi bazı biyoaktif gıda bileşenlerinin, p16 veya retinoik asit reseptörü beta (RAR $\beta$ ) gibi kanserle ilişkili kritik genlerde DNA hipermetilasyon durumunu azaltarak kanser gelişimini engelleyebileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (46). Diyet polifenollerinin etkileri ya Dnmt1 molekülünün katalitik bölgesi ile etkileşime girerek doğrudan inhibisyon yoluyla ya da enerji metabolizması ile ilişkili metabolik etkiler yoluyla dolaylı olarak metilasyon durumu üzerindeki etkileri yoluyla ortaya çıkmaktadır (47). Bir insan çalışmasında, sağlıklı premenopozal kadınlar,



izoflavonlarla günlük takviyenin, serum genistein seviyeleri ile korele olan intraduktal örneklerden RAR $\beta$ 2 ve siklin D2 (CCND2) gen metilasyonunda doza özgü değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (48). Kültürlü bir hücre çalışmasında, genistein tek başına murin hücrelerine karşı önemli bir antileukemik aktivite göstermiştir ve bu etki, güçlü bir Dnmt inhibitörü ve lösemi tedavisi için etkili bir ajan olan 5-aza-2'-deoksisitidin ile birlikte kullanıldığında artmıştır (49). Bu sonuçlar, genisteinin DNA metilasyonu üzerindeki inhibitör etkisi yoluyla kanser tedavisi için 5-aza-2'-deoksisitidinin klinik etkinliğini artırma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Genistein ile tedavi, güçlü kanser kemoterapötik ajanları ile tedaviden daha fizyolojik olabilir. Öte yandan, CD-1 fareleri kullanılarak yapılan transjenerasyonel çalışmalar, genisteine neonatal maruziyetin, yaşam boyunca nükleozomal bağlayıcı protein 1 (Nsbp1) genindeki CpG adalarının anormal hipometilasyonu ile ilişkili olan uterus adenokarsinomunu indükleyebileceğini göstermiştir. Nsbp1'in kromatin yeniden şekillenmesinde ve transkripsiyonel aktivasyonda rol oynadığı iddia edilmektedir. Bu çalışma,

neonatal genistein maruziyeti ile uterus Nsbp1 ekspresyonunun yeniden programlanmasına DNA metilasyonunun aracılık edebileceğini göstermektedir (34).

### **Diyetin DNA Metilasyonu Üzerindeki Etkileri**

Sıçanlarda orta derecede maternal diyet protein kısıtlamasının yavrularda hipertansiyon, dislipidemi ve bozulmuş glukoz metabolizması olarak ortaya çıkan fenotipleri değiştirdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, bu anormallikler folat takviyesi ile tersine çevrilebilmektedir. Hamilelik sırasında maternal protein kısıtlaması diyetiyle değiştirilmiş bir fenotipin indüklenmesinin, genç ve yetişkin yavruların karaciğerinde glukokortikoid reseptörü (GR) ve PPAR $\alpha$  dahil olmak üzere belirli genlerde DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarındaki değişiklikleri içerdiği gösterilmiştir (50, 51).

Mus musculus'un obez şişman fare soy hattı ve zayıf C57BL/6NCrl soy hattı kullanılarak yapılan bir hayvan çalışmasında, standart ve yüksek yağlı diyetle yanıt olarak vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan melanokortin-4 reseptör (Mc4r) geninin metilasyon durumu ve ifade düzeyleri

incelenmiştir. Standart diyetle, metilasyon durumu hatlar arasında farklılık göstermemiştir. Yüksek yağlı diyetle, transkripsiyon başlangıç bölgesine yakın CpG'lerin metilasyonu her iki hatta da azalmıştır. Sonuçlar, yüksek yağlı diyetin Mc4r geninin metilasyon durumunu etkileyebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, Mc4r gen ifadesi obez fare hattında sadece marjinal olarak artarken, zayıf fare hattında herhangi bir değişiklik olmamıştır (52).

Alkol, metil transfer reaksiyonlarını sınırlandırarak 1-karbon metabolizmasını derinden etkiler. Kaminen-Ahola ve arkadaşları (53) gestasyonel alkole maruz kalma modeli kullanarak bir hayvan çalışması yürütmüştür. Gebeliğin 0,5 ila 8,5. günleri arasında maternal ad libitum %10 (v:v) etanol alımından sonra yavrularda epigenetik olarak hassas bir alel olan Agouti canlı sarı (A<sub>vy</sub>) ekspresyonunda değişiklikler gözlemlenmiştir. Maternal etanol alımı bu lokusta transkripsiyonel susturma olasılığını artırarak agouti renkli kürke sahip daha fazla fareyle sonuçlanmıştır. Bu transkripsiyonel susturma A<sub>vy</sub>'deki hipermetilasyon ile ilişkilidir. Etanole maruz kalan grupta, CpG dinükleotidlerinin %11'i kontrol

grubundaki %2'ye kıyasla metillenmiştir. Bu durum, etanolün erken embriyonun epigenotipini değiştirerek yetişkin fenotipini etkileyebileceğini göstermektedir.

### Histon Modifikasyonu

Sadece metilasyon ile modifiye edilen DNA'nın aksine, histonlar metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, biyotininilasyon, ubikitinasyon, sumoyilasyon ve ADP-ribozilasyon ile modifiye edilebilmektedir. Histon modifikasyonları yeri 15-38 amino asitten oluşan histon kuyruklarıdır. Histon kuyruklarındaki lizin kalıntıları metillenmiş (mono-, di- ve tri-) veya asetillenmiş olabilir ve arginin kalıntıları mono- veya di-metillenmiş olabilmektedir. Histon asetilasyon durumu HAT ve HDAC tarafından dengelenmektedir. Histon metilasyonu, histon metiltransferazlar ve histon demetilazlar tarafından korunmaktadır (54)

Mevcut epigenetik çalışmalar, bireysel modifikasyonların rolünün yanı sıra bu modifikasyonların kombinatoriyal etkilerini de belirlemektedir. Histon modifikasyonlarında ilginç bir soru, DNA ve histonların metilasyon modellerinin nasıl oluşturulduğu, silindiği, tanındığı ve kalıtıldığıdır. Metiltransferazlar,

demetilazlar ve aksesuar proteinlerin etkileşime girdiği ve kromatinin durumunu koordine ettiği görülmektedir. Örneğin, memeli DNA metilasyonu, özellikle gen ifadesi üzerinde karşılıklı etkileri olan H3 lizin (H3K) 4 ve H3K9 histonlarındaki metilasyon durumu ile oldukça ilişkilidir; H3K4 metilasyonu (aktif metil işareti) gen ifadesini artırırken, H3K9 metilasyonu (baskılayıcı metil işareti) gen ifadesini azaltır. Bu nedenle, DNA metilasyonunun metillenmemiş H3K4 ve metillenmiş H3K9 ile korelasyonu, H3K4 ve H3K9'un aynı anda metillenmemesini veya demetillenmemesini sağlayan bir mekanizma gerektirir. Enzimatik ve yapısal çalışmalar, H3K4 veya H3K9'u demetile eden Jumonji demetilazların ve hem sentezleme hem de tanıma için alanlar içeren histon metiltransferazların H3K4 ve H3K9 karşılıklı metilasyonunda kritik roller oynayabileceğini göstermektedir (55).

### **Histon Asetilasyonu**

Histon asetilasyonu en kapsamlı şekilde çalışılan histon modifikasyonlarından biridir. H3'ün 9, 14, 18 ve 23. ve H4'ün 5, 8, 12 ve 16. pozisyonlarındaki N-terminal lizin kalıntılarının geri dönüşümlü asetilasyonu, nükleozom yapısının

dekondensasyonuna aracılık eder, histon ve DNA etkileşimlerini değiştirir ve transkripsiyon faktörlerinin erişimini ve bağlanmasını kolaylaştırır. Genel olarak, H4 lizin 5 veya H4 lizin 8'de artan histon asetilasyonu, transkripsiyonun potansiyel olarak aktif olduğu ökromatin bölgelerinde bulunurken, H4 lizin 12'nin asetilasyonu, transkripsiyonun potansiyel olarak inaktif olduğu heterokromatin bölgelerinde artar. HAT ve HDAC, histon asetilasyonunun kararlı durum dengesini düzenler. İlginç bir şekilde, HDAC inhibitörleri potansiyel kanser terapötik ajanları olarak kabul edilmiştir, çünkü belirli proapoptotik veya hücre döngüsüne aracılık eden genlerin ekspresyonunu artırarak hücre döngüsünün durmasını ve apoptozu indüklerler (56, 57).

### **Histon Metilasyonu**

Histon asetilasyonu ile karşılaştırıldığında, kanser ve yaşlanma histon metilasyonunda önemli değişiklikler göstermesine rağmen, besinlerin veya biyoaktif bileşenlerin histon metilasyonu üzerindeki etkileri henüz kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. AdoMet histon metilasyonu için metil donörü ve AdoHcy histon

metiltransferazların inhibitörü olduğundan, diyet donörü besinlerin histon metilasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ara ve arkadaşları (58), bir fare lösemik monosit makrofaj hücre hattı olan RAW hücrelerinde AdoMet ile tedavinin, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  promotörüne trimetillenmiş H3K4'ün lipopolisakkarit ile indüklenen bağlanmasını engelleyip engellemediğini araştırmıştır. Eksojen AdoMet kararsızdı ve kendiliğinden metiltiyoadenosin ve AdoHcy'ye dönüştü, her ikisinin de histon metilasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Aynı çalışmada, iNOS'un lipopolisakkarit aracılı indüksiyonunda da benzer etkiler gözlenmiştir. AdoHcy histon metilasyon reaksiyonlarını inhibe ettiğinden, AdoHcy'yi homosistein ve adenosine geri dönüşümlü olarak hidrolize eden AdoHcy hidrolaz, epigenetik hastalıkların tedavisi için umut verici bir hedef olabilir. Ayrıca, hücre içi AdoHcy'yi artırabilen beslenme koşullarının da benzer bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (59).

Obezitenin histon metilasyonu ile ilişkili olarak ilerlemesi bulunan en ilgi çekici sonuçlardan biridir. H3K9'a özgü demetilaz Jhdm2a nükleer hormon reseptörü aracılı gen aktivasyonunda ve

erkek germ hücresi gelişiminde önemli bir role sahiptir. Farelerde Jhdm2a işlevinin kaybı obezite ve hiperlipidemi ile sonuçlanır, bu da H3K9 metilasyon durumunun metabolik genlerin ifadesinin düzenlenmesinde önemli olduğunu gösterir (60). Histon metilasyonunun obezitedeki rolünü anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **Histon Biotinilasyonu**

Suda çözünen temel bir B vitamini olan biyotinin, biyotini biyotinidaz ve holokarboksilaz sentaz enzimleri tarafından katalize edilen spesifik lizin kalıntılarına kovalent bağlama yoluyla histon H2A, H3 ve H4 kuyruklarını modifiye ettiği bilinmektedir. Histon H4 lizin 8 ve lizin 12'deki biyotinilasyonlar heterokromatin yapıları, gen susturma, kromatinin mitotik yoğunlaşması ve DNA onarımı ile ilişkilendirilmiştir (61, 62). Histon biyotinilasyonu, debiotinilazlar karakterize edilmemiş olsa da geri dönüşümlü bir süreçtir. Biotinilasyon için diyetle biyotin takviyesi gereklidir ve biyotin eksikliğinin kromatin yapısı üzerinde derin etkileri olabilir (63), ancak yapılan bir kültür hücresi çalışması biyotinin doğal histonlarda bulunmadığını güçlü bir şekilde

savunmaktadır (64). Histon biyotiniilasyonunda cevaplanmamış birçok soru bulunduğundan, histon biyotiniilasyonunun, yani histonda doğrudan bir besin maddesi tarafından yapılan modifikasyonun önemini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **MikroRNA**

MikroRNA, gen ifadesini translasyonel baskılama yoluyla düzenleyen, kodlama yapmayan, endojen, küçük RNA sınıfıdır ve yeni bir önemli düzenleyici molekül sınıfını temsil eder. MikroRNA, DNA metilasyonunu ve histon modifikasyonlarını kontrol etmede önemli roller oynamaktadır ve oldukça kontrollü bir geri bildirim mekanizması oluşturur. İlginç bir şekilde, promotör metilasyonu veya histon asetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar mikroRNA ifadesini modüle edebilir. Epigenetik fenomenler ve mikroRNA arasındaki bağlantı birçok fizyolojik süreçte tanımlanmıştır ve aralarındaki dengenin değişmesi kanser gibi patolojik durumlara yol açan mekanizmalardan birini temsil etmektedir. MikroRNA'nın anormal ifadesi, hücre proliferasyonu ve apoptoz süreçlerini değiştirerek

insan kanserlerinin gelişimi veya ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (65).

### **Modern Epigenetik Teknolojileri**

Epigenetik alanı hızla geliştikçe, sağlık ve hastalıkla ilişkili epigenetik işaretlerin şifresini çözmeye yönelik yeni tekniklerin araştırılmasına olan ilgide artmıştır. Epigenetik alanı ilerledikçe, özellikle bir dizi yeni teknoloji geliştirilmiştir. Bu epigenetik teknikler, lokusa özgü analizden genom çapında dizilemeye kadar birçok boyutta kromatin durumlarını tespit edebilmektedir. Epigenetik metodolojilerinin ilerlemesi, örneğin yüksek kaliteli antikorlar, kromatin fonksiyonel testleri, görüntüleme araçları, yüksek verimli dizileme teknolojileri ve entegre biyoinformatik boru hatları aracılığıyla çoklu stratejiler kullanmaktadır (66).

Epigenetik alanındaki hızlı ilerleme, ileri teknolojiler gerektirmektedir. DNA metilasyon durumunun analizi için bisülfidit sekanslama ve kromatin modifikasyonlarının tespiti için ChIP tahlili gibi geleneksel epigenetik teknolojiler dışında, bilim insanlarının önemli keşifler yapmasına olanak tanıyan geleneksel platformlar temelinde bir dizi yeni araç ve teknik geliştirilmiştir (66).

Yüksek verimli dizileme teknolojilerindeki gelişmeler, sistematik düzeyde kapsamlı epigenom çapında biyolojik verilere erişmek için büyük fırsatlar sunmaktadır. Doğru hesaplama yaklaşımlarının geliştirilmesi, büyük veri kümelerini yorumlamak, yararlı bilgileri ortaya çıkarmak ve gen ifadesinin kontrolünde DNA metilasyonu, kromatin modifikasyonları ve ncRNA'lar arasındaki karmaşık etkileşim ağlarının altında yatan aday genleri tanımlamak için gereklidir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, bireysel besinler ve biyoaktif gıda bileşenleri veya toplam diyet DNA metilasyonunu değiştirebilir ve sonuç olarak gen ifadesini değiştirebilir. Bu epigenetik değişiklikler vücudumuzdaki fizyolojik ve patolojik süreçleri etkileyebilir. Özetle, mevcut veriler epigenetik olayların, özellikle de DNA metilasyonunun obezite, T2D ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Mevcut kanıtlar DNA metilasyonunun kardiyometabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca DNA metilasyonunun fetal gelişim, erken yaşam ve

yetişkinlik de dahil olmak üzere çeşitli yaşam evrelerindeki beslenme durumuyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Ortaya çıkan veriler, diyet ve yaşam tarzı müdahalelerinin epigenetik olaylardaki, özellikle DNA metilasyonu ve miRNA'lardaki değişiklikler üzerindeki potansiyel etkinliğini desteklemiştir. Doğrulandıktan sonra, tanımlanan bu epigenetik belirteçler diyet ve yaşam tarzı müdahaleleri için yeni hedefler olarak hizmet edebilir. DNA metilasyonları ve diğer epigenetik olaylar üzerinde daha büyük örneklem büyüklüğü, ileriye dönük tasarım, yüksek kapsam ve tekrarlanan ölçümlerle gelecekte yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Epigenetik olaylar hücreye özgü olduğundan, gelecekteki çalışmalarda dokuya özgü epigenetik modifikasyonların araştırılması önemlidir. Epigenetik belirteçlerin ve diyet faktörlerinin fiziksel aktivite, uyku davranışları ve diğer çevresel faktörler gibi diğer yaşam tarzı faktörleriyle daha karmaşık etkileşimlerinin incelenmesi de hassas sağlıkla ilgili bireysel değişkenliğin belirlenmesinde önemlidir.

Beslenme epigenetiğine ilişkin bilgilerimiz hala sınırlıdır. Özellikle, besinlerin veya biyoaktif gıda

bileşenlerinin histon metilasyonu veya kromatin yeniden şekillendirme kompleksleri üzerindeki etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Gelecekte, sağlığımız için daha iyilerini bulmak için daha fazla besin maddesi veya biyoaktif gıda bileşeni araştırmamız gerekiyor. Besinlerin veya biyoaktif gıda bileşenlerinin epigenetik kalıpları değiştirmedeki rolünü anlamak, sağlığımızı korumanın daha iyi bir yolunu bulma becerimize yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Peixoto, P., Cartron, P. F., Serandour, A. A., & Hervouet, E. (2020). From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7571. <https://doi.org/10.3390/ijms21207571>
- Noble D. Conrad Waddington and the origin of epigenetics. *J Exp Biol*. 2015;218(Pt 6):816-818.
- Gao, F., & Das, S. K. (2014). Epigenetic regulations through DNA methylation and hydroxymethylation: clues for early pregnancy in decidualization. *Biomolecular concepts*, 5(2), 95–107. <https://doi.org/10.1515/bmc-2013-0036>
- Liu, R., Wu, J., Guo, H., Yao, W., Li, S., Lu, Y., Jia, Y., Liang, X., Tang, J., & Zhang, H. (2023). Post-translational modifications of histones: Mechanisms, biological functions, and therapeutic targets. *MedComm*, 4(3), e292. <https://doi.org/10.1002/mco2.292>
- H. Ding, L. Zhang, Q. Yang, X. Zhang, X. Li Chapter five - epigenetics in kidney diseases G.S. Makowski (Ed.), *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 104, Elsevier (2021), pp. 233-297
- Elhamamsy AR. Role of DNA methylation in imprinting disorders: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(5):549-652.
- Linner A, Almgren M. Epigenetic programming-The important first 1000 days. *Acta Paediatr*. 2020;109(3):443-452.
- Siddeek B, Li N, Mauduit C, et al. Transient postnatal over nutrition induces long-term alterations in cardiac NLRP3-inflammasome pathway. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(9):944-951.
- Blin G, Liand M, Mauduit C, et al. Maternal exposure to high-fat diet induces long-term derepressive chromatin marks in the heart. *Nutrients*. 2020;12(1):181.
- Siddeek B, Mauduit C, Chehade H, et al. Long-term impact of maternal high-fat diet on offspring cardiac health: role of micro-RNA biogenesis. *Cell Death Discov*. 2019;5:71.
- Choi SW, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr*. 2010;1(1):8-16.
- Wang Y, Surzenko N, Friday WB, Zeisel SH. Maternal dietary intake of choline in mice regulates development of the cerebral cortex in the offspring. *FASEB J*. 2016;30(4):1566-1578.
- Palli S. R. (2021). Epigenetic regulation of post-embryonic development. *Current opinion in insect science*, 43, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2020.09.011>
- Xu, R., Li, C., Liu, X., & Gao, S. (2021). Insights into epigenetic patterns in mammalian early embryos. *Protein & cell*, 12(1), 7–28. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00757>
- Wu, S., Zhang, J., Li, F., Du, W., Zhou, X., Wan, M., Fan, Y., Xu, X., Zhou, X., Zheng, L., & Zhou, Y. (2019). One-Carbon Metabolism Links Nutrition Intake to Embryonic Development via Epigenetic Mechanisms. *Stem cells international*, 2019, 3894101. <https://doi.org/10.1155/2019/3894101>
- Ashapkin, V. V., Kutueva, L. I., & Vanyushin, B. F. (2017). Aging as an Epigenetic Phenomenon. *Current genomics*, 18(5), 385–407. <https://doi.org/10.2174/1389202918666170412112130>
- Kane, A. E., & Sinclair, D. A. (2019). Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 54(1), 61–83. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1570075>
- Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., Zhang, W., Ren, J., Zhu, F., & Liu, G. H. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 374. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8>
- Yu, M., Hazelton, W. D., Luebeck, G. E., & Grady, W. M. (2020). Epigenetic Aging: More Than Just a Clock When It Comes to Cancer. *Cancer research*, 80(3), 367–374. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0924>
- Ilango, S., Paital, B., Jayachandran, P., Padma, P. R., & Nirmaladevi, R. (2020). Epigenetic alterations in cancer. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 25(6), 1058–1109. <https://doi.org/10.2741/4847>
- Butera, A., Melino, G., & Amelio, I. (2021). Epigenetic "Drivers" of Cancer. *Journal of molecular biology*, 433(15), 167094. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167094>
- Kirkland JB. Niacin status impacts chromatin structure. *J Nutr*. 2009;139:2397–401
- Choi SW, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr*. 2010;1:8–16.
- Uysal, F., Akkoyunlu, G., & Ozturk, S. (2016). DNA methyltransferases exhibit dynamic expression during spermatogenesis. *Reproductive biomedicine online*, 33(6), 690–702. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.08.022>
- Yano N, Fedulov AV. Targeted DNA Demethylation: Vectors, Effectors and Perspectives. *Biomedicines*. 2023; 11(5):1334. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051334>
- Uekawa A, Katsushima K, Ogata A, Kawata T, Maeda N, Kobayashi K, Maekawa A, Tadokoro T, Yamamoto Y. Change of epigenetic control of cystathionine beta-synthase gene expression through dietary vitamin B12 is not recovered by methionine supplementation. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009;2:29–36
- Niculescu MD, Craciunescu CN, Zeisel SH. Dietary choline deficiency alters global and gene-specific DNA methylation in the developing hippocampus of mouse fetal brains. *FASEB J*. 2006;20:43–9
- Anderson, O.S.; Sant, K.E.; Dolinoy, D.C. Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon

- metabolism and DNA methylation. *J. Nutr. Biochem.* 2012, 23, 853–859.
29. Barouki, R.; Gluckman, P.D.; Grandjean, P.; Hanson, M.; Heindel, J.J. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ. Health* 2012, 11, 42.
  30. Heijmans, B.T.; Tobi, E.W.; Stein, A.D.; Putter, H.; Blauw, G.J.; Susser, E.S.; Slagboom, P.E.; Lumey, L.H. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 17046–17049.
  31. Chao, W.; D'Amore, P.A. IGF2: Epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008, 19, 111–120.
  32. Tobi, E.; Lumey, L.H.; Talens, R.P.; Kremer, D.; Putter, H.; Stein, A.; Slagboom, P.; Heijmans, B.T. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum. Mol. Genet.* 2009, 18, 4046–4053.
  33. Tobi, E.W.; Sliker, R.C.; Luijk, R.; Dekkers, K.F.; Stein, A.D.; Xu, K.M.; Slagboom, P.E.; van Zwet, E.W.; Lumey, L.H.; Heijmans, B.T.; et al. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci. Adv.* 2018, 4, eaao4364.
  34. Hoyo, C.; Murtha, A.P.; Schildkraut, J.M.; Jirtle, R.L.; Demark-Wahnefried, W.; Forman, M.R.; Iversen, E.S.; Kurtzberg, J.; Overcash, F.; Huang, Z.; et al. Methylation variation at IGF2 differentially methylated regions and maternal folic acid use before and during pregnancy. *Epigenetics* 2011, 6, 928–936.
  35. Godfrey, K.M.; Sheppard, A.; Gluckman, P.D.; Lillycrop, K.A.; Burdge, G.C.; McLean, C.; Rodford, J.; Slater-jefferies, J.L.; Garratt, E.; Crozier, S.R.; et al. Epigenetic Gene Promoter Methylation at Birth Is Associated With Child's Later Adiposity. *Diabetes* 2011, 60, 1528–1534.
  36. Amarasekera, M.; Martino, D.; Ashley, S.; Harb, H.; Kesper, D.; Strickland, D.; Saffery, R.; Prescott, S.L. Genome-wide DNA methylation profiling identifies a folate-sensitive region of differential methylation upstream of ZFP57 -imprinting regulator in humans. *FASEB J.* 2014, 28, 4068–4076.
  37. Azzi, S.; Sas, T.C.J.; Koudou, Y.; Le Bouc, Y.; Souberbielle, J.-C.; Dargent-Molina, P.; Netchine, I.; Charles, M.A. Degree of methylation of ZAC1 (PLAGL1) is associated with prenatal and post-natal growth in healthy infants of the EDEN mother child cohort. *Epigenetics* 2014, 9, 338–345.
  38. Martin, C.L.; Jima, D.; Sharp, G.C.; McCullough, L.E.; Park, S.S.; Gowdy, K.; Skaar, D.; Cowley, M.; Maguire, R.L.; Fuemmeler, B.; et al. Maternal pre-pregnancy obesity, offspring cord blood DNA methylation, and offspring cardiometabolic health in early childhood: An epigenome-wide association study. *Epigenetics* 2019, 14, 325–340.
  39. Margerison-Zilko, C.E.; Shrimali, B.P.; Eskenazi, B.; Lahiff, M.; Lindquist, A.R.; Abrams, B.F. Trimester of Maternal Gestational Weight Gain and Offspring Body Weight at Birth and Age Five. *Matern. Child Health J.* 2012, 16, 1215–1223.
  40. Nogue, P.; Dos Santos, E.; Jammes, H.; Berveiller, P.; Arnould, L.; Vialard, F.; Dieudonné, M.-N. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. *Clin. Epigenetics* 2019, 11, 20.
  41. Bouchard, L.; Thibault, S.; Guay, S.-P.; Santure, M.; Monpetit, A.; St-Pierre, J.; Perron, P.; Brisson, D. Leptin Gene Epigenetic Adaptation to Impaired Glucose Metabolism During Pregnancy. *Diabetes Care* 2010, 33, 2436–2441.
  42. Richmond, R.C.; Simpkin, A.J.; Woodward, G.; Gaunt, T.R.; Lyttleton, O.; McArdle, W.L.; Ring, S.M.; Smith, A.D.; Timpson, N.J.; Tilling, K.; et al. Prenatal exposure to maternal smoking and offspring DNA methylation across the lifecourse: Findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Hum. Mol. Genet.* 2015, 24, 2201–2217.
  43. Küpers, L.K.; Xu, X.; Jankipersadsing, S.A.; Vaez, A.; Gemert, S.L.B.-V.; Scholtens, S.; Nolte, I.M.; Richmond, R.C.; Relton, C.L.; Felix, J.F.; et al. DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. *Int. J. Epidemiology* 2015, 44, 1224–1237.
  44. Van Dijk, S.J.; EpiSCOPE, M.O.; Molloy, P.; Varinli, H.; Morrison, J.; Muhlhausler, B.S. Epigenetics and human obesity. *Int. J. Obes.* 2015, 39, 85–97.
  45. Ling, C.; Groop, L. Epigenetics: A Molecular Link Between Environmental Factors and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2009, 58, 2718–2725.
  46. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr.* 2007;137:S223–8
  47. Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem.* 2010;17:2141–51
  48. Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett JE, Ruhlen RL, MacDonald RS, Rottinghaus GE, Chen YC, Sauter ER. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer.* 2009;61:238–44
  49. Raynal NJ, Charbonneau M, Momparler LF, Momparler RL. Synergistic effect of 5-Aza-2'-deoxycytidine and genistein in combination against leukemia. *Oncol Res.* 2008;17:223–30
  50. Lillycrop KA, Phillips ES, Torrens C, Hanson MA, Jackson AA, Burdge GC. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR alpha promoter of the offspring. *Br J Nutr.* 2008;100:278–82
  51. Lillycrop KA, Slater-jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br J Nutr.* 2007;97:1064–73
  52. Widiker S, Karst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet.* 2010;51:193–7
  53. Kaminen-Ahola N, Ahola A, Maga M, Mallitt KA, Fahey P, Cox TC, Whitelaw E, Chong S. Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000811.
  54. Henikoff, S., & Smith, M. M. (2015). Histone variants and epigenetics. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(1), a019364. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019364>
  55. Cheng X, Blumenthal RM. Coordinated chromatin control: structural and functional linkage of DNA and histone methylation. *Biochemistry.* 2010;49:2999–3008
  56. Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, Marks PA. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21WAF1 expression and gene-associated histone acetylation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:10014–9
  57. Johnstone RW. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:287–99
  58. Ara AI, Xia M, Ramani K, Mato JM, Lu SC. S-adenosylmethionine inhibits lipopolysaccharide-induced gene expression via modulation of histone methylation. *Hepatology.* 2008;47:1655–66
  59. Kim BG, Chun TG, Lee HY, Snapper ML. A new structural class of S-adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2009;17:6707–14



60. Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, Zhang Y. Role of Jhd2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature*. 2009;458:757–61
61. Zemleni J, Chew YC, Bao B, Pestinger V, Wijeratne SS. Repression of transposable elements by histone biotinylation. *J Nutr*. 2009;139:2389–92
62. Hassan YI, Zemleni J. A novel, enigmatic histone modification: biotinylation of histones by holocarboxylase synthetase. *Nutr Rev*. 2008;66:721–5
63. Camporeale G, Giordano E, Rendina R, Zemleni J, Eissenberg JC. *Drosophila melanogaster* holocarboxylase synthetase is a chromosomal protein required for normal histone biotinylation, gene transcription patterns, lifespan, and heat tolerance. *J Nutr*. 2006;136:2735–42
64. Healy S, Perez-Cadahia B, Jia D, McDonald MK, Davie JR, Gravel RA. Biotin is not a natural histone modification. *Biochim Biophys Acta*. 1789;2009:719–33
65. Iorio MV, Piovan C, Croce CM. Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network. *Biochim Biophys Acta*. Epub May 20.
66. Li Y. (2021). Modern epigenetics methods in biological research. *Methods (San Diego, Calif.)*, 187, 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.022>