



**Maternal Beslenmenin Epigenetik Mekanizmalar Üzerinden
İnfant Sağlığına Etkileri**

Effects of Maternal Nutrition on Epigenetic Mechanisms in Infant's Health

Ebru ŞURGUN*

*Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
*Başkent Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara

Özet

Epigenetik, DNA dizisine yansımamış fakat kalıtsal olarak aktarılan değişimleri inceleyen bilim dalıdır. Günümüzde bilim insanları, insanın gen haritasını çıkardıkları halde henüz epigenetik mekanizmaları tam olarak anlayabilmiş değillerdir. Bu mekanizmalar diyet faktörü de dahil olmak üzere birçok çevresel etmenden etkilenmektedir. Günümüzde, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla değişen gen ifadelerinin obeziteden metabolik hastalıklara kadar birçok sağlık sorununa yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Maternal beslenmenin infant sağlığı üzerine direkt etkileri mevcuttur. Gebelik süresince ve doğum sonrası emzirme döneminde annenin diyetinin, özellikle takviye edici ajan kullanımının, bebeğin epigenetik değişiklikleri üzerine etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, RNA temelli modifikasyonlar yoluyla gerçekleşmektedir. Bu derleme, infant epigenetik kodlanmasında maternal beslenmenin önemi üzerine odaklanmıştır. Çevresel faktörlerin epigenetik değişikliklere etkisi ve maternal besin ögesi gereksinimleri incelenmiş, güncel çalışma bulguları ile bu konu desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Epigenetik, DNA metilasyonu, maternal, infant

Abstract:

Epigenetic is a study of inheritable changes which are not encoded in DNA. Nowadays, scientists can't totally understand the epigenetic mechanisms although they discovered the gene map of human. These mechanisms are under the influences of various factors such as nutrition. Currently, it is believed that

altered gene expression by epigenetic mechanisms can make predisposition for many health problems including obesity and the other metabolic diseases. Maternal nutrition has direct effects on infant's health. In the studies, it has shown that mother's diet and especially use supplementation during pregnancy and postnatal breastfeeding period has effects on baby's epigenetic changes. These epigenetic changes occur through DNA methylation, histone modification and RNA-based modifications. This review focuses on the importance of maternal nutrition in infant epigenetic coding. In addition, the effects of environmental factors and maternal nutritional requirements were examined in current findings.

Key words: Epigenetic, DNA methylation, maternal, infant

© 2019 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Epigenetik modifikasyonların erken embriyonik ve primordiyal hücre gelişimi sırasında gerçekleştiği büyük ölçüde kabul edilmektedir (Bishop & Ferguson, 2015). Anne karnında başlayan bu değişimlerin sadece infant sağlığını etkilemekle kalmayıp, yaşamın ilerleyen dönemlerinde görülen tip 2 diyabet, insülin direnci, inflamasyon, obezite, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok sağlık sorununda da rol oynadığı düşünülmektedir (Bishop & Ferguson, 2015; Choi & Friso, 2010; Jimenez-Chillaron ve ark., 2012; Jirtle & Skinner, 2007). Üstelik, bu etkiler yavruların üreme alışkanlıklarındaki değişikliklerle sonraki nesillere aktarılabilir. Bu yüzden, maternal beslenmesi ve çevresel etmenlerin kontrolü oldukça önemlidir (Champagne, 2008). Bu konuda çeşitli hayvan çalışmaları ve epidemiyolojik insan çalışmaları yapılmış olsa da iyi kontrol edilmiş müdahale çalışmalarından veri eldesi çok sınırlıdır (Dijk ve ark., 2016). Epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, DNA'nın nükleozom etrafında paketlenmesi, kromatin katlanması, nüklear matrikse kromatin bağlanması ve RNA temelli modifikasyonlar üzerinden gerçekleşir (Bird, 2007). En temel epigenetik süreçler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlanmayan RNA'lardır (Lillycrop & Brudge, 2012). Bu derlemede, bu üç epigenetik mekanizma üzerinden maternal beslenme ve infant sağlığı ilişkisi incelenmiştir.

Beslenme temelinde epigenetik son derece önemlidir çünkü besin öğeleri ve biyoaktif besin bileşenleri, epigenetik fenomenleri ve transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunu değiştirebilir. Folat, vitamin B12, metiyonin, kolin ve betain, 1-Karbon metabolizmasını değiştirerek DNA metilasyonunu ve histon

metilasyonunu etkileyebilir (Choi & Friso, 2010). Prekonsepsiyonel dönemde ve/veya gestasyon döneminde bu mikro besin öğelerinin epigenetik etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu derlemede de metil grup donörleri alımlarının hangi mekanizmalar üzerinden infant epigenomuna etki ettiği incelenmiştir. Maternal beslenmesini epigenetik mekanizmalara etkisiyle ele alan bu derlemenin, maternal ve infant sağlığına yararlı etkileri olabilecek, uygun düzeyde takviye edici ajan ve diyetsetel besin alımının doğru şekilde belirlenmesine ışık tutması amaçlanmıştır.

Epigenetik Tanımı ve Mekanizmaları

Epigenetik, DNA dizisinde bir değişiklik yaratılmadan DNA metilasyonunun modifiye edilmesiyle ve kromatin yapısının yeniden şekillendirilmesiyle meydana gelen gen ifadesindeki değişimlerin incelenmesidir (Jirtle & Skinner, 2007). Epigenetik kalıtım, çok hücreli organizmaların ekspresyon düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar (Alberts ve ark., 2015). Çok hücreli bir organizmada bulunan hücreler, nominal olarak özdeş DNA dizilerine sahiptir, ancak yine de farklı terminal fenotiplerini korurlar. Bu durumun sağlanmasında gelişimsel ve çevresel ipuçlarını kaydeden, genetik olmayan hücresel bellek 'epigenetik'in temelidir (Riddihough & Zahn, 2010). Kromatin yapısı, bu epigenetik bilginin bir hücre kuşağından diğerine geçmesinde rol oynar (Alberts ve ark., 2015). Vücuttaki her hücre tipinin genotipini, gelişimsel tarihini ve çevresel etkilerini yansıtan kendi epigenetik imzası vardır ve bu en nihayetinde hücre ve organizmanın fenotipine yansır (Morgan ve ark., 2005). Embriyogenezin gelişimsel programı hem genetik hem de epigenetik mekanizmalar tarafından kontrol edilir (Li, 2002). Epigenetik modifikasyonlar, hastalık fenotiplerine yol açabilecek gen ekspresyonu değişiklikleri ile çevre arasında olası bir bağlantı sağlar (Jirtle & Skinner, 2007). Bu yüzden, anne karnındaki yaşamın ilk anlarından itibaren bebeğin epigenomunu etkileyebilecek maternal etmenler (maruz kalınan çevresel faktörler, diyetsetel faktörler vb.) infantın ileri dönem sağlığında oldukça önemlidir. Hayvan ve insan çalışmaları, hem geçici hem daha uzun süreli hakim olan epigenetik mekanizmaların adipogenez ve glikoz homeostazını yöneten moleküler olayların düzenlenmesinde rol oynadığını gösteren önemli bulgular mevcuttur (Lavebratt ve ark., 2012). DNA metilasyonu, mikroRNAlar ve uzun intergenik kodlayıcı-olmayan RNAlar tarafından kontrol edilen RNA temelli mekanizmalar başlıca önemli epigenetik değişikliklerdir. Bu modifikasyonlar, genlerin geliştirilmiş ifadesine veya susturulmasına yol açan, çevre koşullarına dayalı olarak aynı genetik bilginin değişken bir ifadesi ile sonuçlanır (Lorenzen ve ark., 2012).

DNA metilasyonu

Çok hücreli organizmaların gelişimi sırasında farklı hücreler ve dokular, farklı gen ekspresyon programları edinirler. Bu olayın, büyük ölçüde DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlarla düzenlendiği düşünülmektedir (Bird, 2002). Memeli genomunda en yaygın görülen epigenetik modifikasyon DNA metilasyonudur ve bu reaksiyon S-adenozil metiyonindeki (SAM) metil grubunun, guaninden önce yerleşmiş sitozinin (CpG) ve CpG olmayan dinükleotid bölgeleri içindeki sitozin kalıntılarının beşinci karbon atomuna transferi ile gerçekleşir (Bird, 1986; Uysal ve ark., 2015). Sonuç olarak, 5-metil sitozin (5mC) oluşur (Bird, 1986). Bu kimyasal reaksiyon DNA metiltransferazların (DNMT'ler) aktiviteleri ile gerçekleştirilir. DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L olmak üzere memelilerde beş DNMT enzimi tanımlanmıştır (Uysal ve ark., 2015). İnsan genomu yaklaşık 20.000 CpG adacığı içerir ve tipik olarak CpG adaları, genlerin promoter bölgeleri etrafında bulunur (Jimenez-Chillaron ve ark., 2012; Alberts ve ark., 2015). DNA metilasyonunun gen ekspresyonunu inhibe ettiği iki temel mekanizma vardır (Klose & Bird, 2006). Birincisi, sitozin bazlarının modifikasyonu ki bu, bazı DNA bağlanma faktörlerinin kendileri ile kökteş DNA tanıma dizileri ile birleşememesine neden olabilir (Watt & Molloy, 1988). İkincisi, metil-CpG'yi ayırt eden proteinlerin metile DNA'nın baskıcı potansiyelini ortaya çıkarabilmesidir (Boyes & Bird, 1991).

Histon modifikasyonu

Histon proteinleri DNA'nın aksine, metilasyon, asetilasyon, ubikitinasyon ve fosforilasyon dahil çok sayıda modifikasyona sahiptir (Martin & Zhang, 2007) (Şekil 1). Hücre proliferasyonu sırasında histon modifikasyonları, DNA replikasyonu ile birleştirilmiş nükleozom kompleksi ile sıkı bir ilişki halindedir (Zhu & Wani, 2010). DNA replikasyonu ile birleştirilmiş nükleozom kompleksi, DNA replikasyonu ve onarımı sırasında epigenetik bilginin kalıtımı için önemlidir (Zhu & Wani, 2010). Nükleozom, dörtlü histon proteinlerinin (H2A, H2B, H3 ve H4) bir oktomerleri etrafına sarılmış 147 DNA baz çiftinden oluşur (Martin & Zhang, 2007). Kromatinin replikasyonu, hücre sentezinin S fazı sırasında koordine olarak meydana gelen iki işlem olan DNA sentezi ve nükleozom kompleksi oluşumunu içerir (Martin & Zhang, 2007). Gen anlatımı, histon proteinleri ile DNA arasındaki paketlenmenin gevşemesi ve nükleozom yapısının yer değiştirmesi olarak bilinen yeniden modelleme sonucu mümkün olmaktadır (Zhu & Wani, 2010). Histon modifikasyonlarının koordineli setlerde olduğu bilinmektedir, memeli hücrelerinde 15'ten fazla bu tür set belirlenebilir (Alberts ve ark., 2015). Kurbağa embriyoları ile yapılan deneyler, hem aktive edici hem de baskıcı kromatin yapılarının epigenetik olarak kalıtsal olabileceğini göstermektedir (Alberts ve ark., 2015).

RNA temelli modifikasyonlar

Bir memeli hücrenin kuru ağırlığının sadece çok az bir yüzdesini RNA'lar oluşturmaktadır (Alberts ve ark., 2015). Bir hücrenin RNA içeriğinin çoğunu oluşturan küçük, kodlayıcı olmayan RNA'lar yaklaşık olarak 20-30 baz çifti uzunluğundadır ve adından da anlaşılacağı gibi proteine çevrilmemiş RNA'lardır (Bishop & Ferguson, 2015). Buna rağmen, insan genlerinin %30 kadarının ekspresyonunu ve protein kodlayan genlerin de en az %60'ını düzenledikleri bilinmektedir (Torano ve ark., 2014). MicroRNA'lar, kodlayıcı olmayan küçük, endojen RNA'ların bir sınıfıdır ve translasyon yoluyla gen ekspresyonunu düzenleyen önemli bir molekül sınıfını temsil eder (Choi & Friso, 2010). MicroRNA'lar DNA metilasyonunun, histon modifikasyonunun kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar ve oldukça kontrollü bir geri bildirim mekanizması oluşturabilir (Choi & Friso, 2010). İlginçtir ki, promotör metilasyonu veya histon asetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar da microRNA ekspresyonunu modüle edebilir (Bishop & Ferguson, 2015; Choi & Friso, 2010).

Gestasyonel Dönemde Maternal Besin Ögesi Gereksinimleri ve Ağırlık Kazanımı

Gebelikte döl, annenin aldığı besin öğelerinin plasenta aracılığıyla dölle taşınması ile büyür. Bu bakımdan, gebelik süresince maternal beslenmede amaç, annenin kendi fizyolojik gereksinimlerini karşılayarak vücudundaki besin öğeleri yedeğini dengede tutmak ve dölün normal büyümesini sağlamaktır. Maternal beslenmenin dölün gelişimine etkileri üzerinde 1930'lu yıllarda başlayan araştırmalar son yıllarda yoğunlaşmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırma sonuçları, gebelikte sınırlanan farklı besin öğelerinin (A vitamini, çinko, folik asit, B12 vitamini, protein vb.) çeşitli konjenital bozukluklara yol açtığını açık olarak göstermiştir (Baysal, 2015). Hamilelik öncesinde sağlıklı bir ağırlıkta olma, hamilelik boyunca uygun ağırlık kazanımı ve yeterli fiziksel aktivite, çok çeşitli gıdaların tüketilmesi, alkol ve diğer zararlı maddelerin tüketiminden kaçınma ve güvenli gıda alımı sağlıklı bir hamilelik sonucuna götüren temel bileşenlerdir (Procter & Campbell, 2014). Fetal gelişimin önemli dönemlerinde bazı besin öğelerinin yetersiz alımı, fetal dokularda yeniden programlanmaya yol açarak bebeğin ileriki yaşamında kronik hastalıklara yatkın hale getirebilir (Hanley ve ark., 2010). Hamilelikte ağırlık kazanımı da infant sağlığı üzerinde oldukça fazla etkiye sahiptir, annenin ağırlığı ile bebeğin ileri yaşamında astım gelişmesi durumunu inceleyen bir çalışmada obez annelerden doğan çocuklarda, normal kilolu annelerden doğan çocuklara göre astım görülme riski daha fazla bulunmuştur (Polinski ve ark., 2017). 2009'da the Institute of Medicine (IOM), Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün zayıf-normal-kilolu-obez olarak sınıflandırdığı vücut kitle indeksi (BKİ) puanlarının

hamilelikten önceki değerlerini baz alarak geliştirdiği, revize edilmiş gestasyonel ağırlık kazanım önerilerini yayımlamıştır (Tablo 1) (IOM, 2009).

Tablo 1: IOM hamilelikte ağırlık kazanımı önerileri.

Hamilelik Öncesi Ağırlık Kategorisi	Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	Önerilen Toplam Ağırlık Kazanım Aralığı (kg)
Zayıf	< 18.5	12.5 – 18
Normal	18.5 – 24.9	11.5 – 16
Kilolu	25 – 29.9	7 – 11.5
Obez	>= 30	5 – 9

Institute of Medicine (US)'ten uyarlanmıştır.

Gebe kadınlarda maternal anemisini, loğusa sepsisini, düşük doğum ağırlıklı bebek riskini ve erken doğumu önlemek için günlük oral 30 mg ila 60 mg elementer demir ve 0.4 mg folik asit takviyesi önerilmektedir (WHO, 2016). Düşük diyet kalsiyum alımı olan popülasyonlarda, hamilelerde preeklampsi riskini azaltmak için günlük kalsiyum takviyesi (1.5 – 2 g oral elementer kalsiyum) önerilmektedir (WHO, 2011). Günlük kafein alımı yüksek olan (günlük 300 mg'dan fazla) gebe kadınlar için bebek kayıplarının ve düşük doğum ağırlığının önlenmesinde kafein alımının düşürülmesi önerilmektedir (WHO, 2016). Anneden fetüse geçişi yüksek olduğu için kolin, gebelik süresince önemli bir mikro besin ögesidir. Kolinin maternal alım eksikliği normal fetal beyin gelişimine etki edebilir, bu mineral birçok besinde bulunmasına rağmen gebe kadınların çoğunluğu günlük 450 mg kolin ihtiyaçlarını karşılayamamaktadır (Procter & Campbell, 2014). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın geliştirdiği Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015 verilerine göre gestasyon dönemi için önerilen besin öğeleri yeterli alım miktarları Tablo 2'de gösterilmiştir (Heijmans ve ark., 2008).

Tablo 2: Gebeler için önerilen günlük besin öğeleri yeterli alım miktarları.

Besin Öğesi	Miktar
Eikosapentaenoik asit + Docosaheksaenoik asit (EPA+DHA)	250 mg
Karbonhidrat	175 g
Posa	25 g
Vitamin A	700 mcg
Vitamin B6	1.9 mg
Vitamin B12	4.5 mcg
Vitamin C	+10 mg*
Vitamin D	15 mcg
Vitamin E	11 mg
Vitamin K	90 mcg
Folat	600 mcg
Niasin	6.7 mg / 1000 kkal
Tiamin	1.4 mg
Riboflavin	1.4 mg
Biotin	40 mcg
Kalsiyum	950 – 1000 mg
Demir	16 mg
Bakır	1.5 mg
Magnezyum	300 mg
Fosfor	550 mg
Sodyum	1.5 g
Potasyum	4.7 g
Selenyum	70 mcg
Çinko	+ 1.6 mg*
İyot	200 mcg
Manganez	3 mg
Su	2000 ml

Türkiye Beslenme Rehberi (T.C. Sağlık Bakanlığı)'nden uyarlanmıştır.

*Bireyin yaşına göre belirlenen yeterli alım miktarlarının üstüne yapılması gereken ek.

Gebelikte elzem yağ asitlerinin yeterli miktarlarda alınması gerekmektedir. Gebelikte önerilen omega-3 yağ asitleri miktarı 1.4 g, omega-6 yağ asitleri miktarı 13 g'dır (Baysal, 2015).

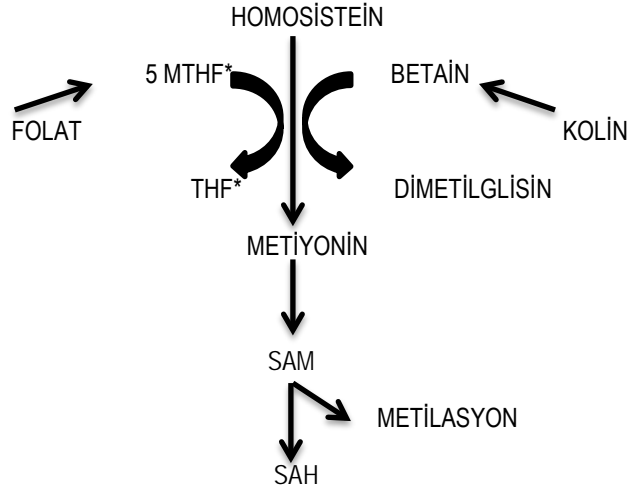
Besin Ögelerinin ve Çevresel Faktörlerin Epigenetik Mekanizmalar Üzerine Etkisi

Daha önce de belirtildiği gibi, epigenetik mekanizmalar çevresel uyarılara göre şekillenebilen modifikasyonları kapsar. Bu modifikasyonlar çeşitli hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği gibi hastalık varlığına göre de şekillenebilir. Örneğin Arteriosklerozisli hastalarda DNA metilasyonu %35 daha düşük bulunmuştur ve bunun nedeni yüksek S-adenosilhomosistein (SAH)'in DNA metiltransferaz enzim aktivitesini baskılamasıdır (Baysal, 2015). Özdeş ikizleri karşılaştırarak epigenetik değişiklikler hakkında bilgi edinebiliriz. İkizlerin genomları aynı nükleotid dizisine sahiptir ve dış görünüşleri dahil bir çok özellikleri kalıtsal olarak aldıkları genom dizileri tarafından belirlenir. Buna rağmen, gen ekspresyonları, histon modifikasyonları ve DNA metilasyon paternleri karşılaştırıldığında birçok farklılık gözlenmiştir ve bu farklılıklar ikizlerin birbirlerinden ayrıldıkları zaman ile ilişkili bulunmuştur. Bu, çevresel faktörlerin etkilerinin hücreden hücreye kalıtsal olarak aktarılabileceğinin bir göstergesidir (Alberts ve ark., 2015).

Literatürde, Hollanda kıtlığı (The Dutch famine) olarak tarihe geçen felakete maruz kalan insanlarda yetersiz beslenmenin epigenetik mekanizmalardaki etkisi de dahil olmak üzere birçok etkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu kıtlık, 1944 – 1945 kışında yaşanmıştır. Yapılan bir çalışmada, hamilelik öncesi dönemde kıtlığa maruz kalan kadınların yetişkinlik dönemine erişmiş çocuklarının IGF2 (insülin benzeri büyüme faktörü 2) gen metilasyonlarını incelemiştir. Karşılaştırma aşamasında, kısmi genetik eşleşmeyi sağlayabilmek için, kıtlığa maruz kalanların aynı cinsiyetteki fakat kıtlığa maruz kalmamış kardeşleri seçilmiş ve farklılıklar rapor edilmiştir. Sonuçta, kıtlığa maruz kalanların IGF2 DMR (farklı olarak metillenmiş bölgeler) metilasyonu, kıtlığa maruz kalmayan kardeşlerine göre daha az bulunmuştur (Heijmans ve ark., 2008). Yine aynı dönemde hamilelik öncesi ya da erken hamilelikte kıtlığa maruz kalan annelerin çocuğu olan 60 birey ve onların aynı cinsiyetteki kardeşleri ile yapılan bir çalışmada (Tobi ve ark., 2009) 15 farklı lokusun metilasyon değerleri karşılaştırılmıştır. GNASAS ve MEG3 mühürlü (ifade edilemez) genlerinde ve IL10, ABCA1, LEP mühürlü olmayan (ifade edilebilir) genlerinde artmış DNA metilasyonu görülürken; INSGF mühürlü geninde azalmış DNA metilasyonu görülmüştür. Geri kalan 9 lokusta ise maruz kalımla anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tobi ve ark., 2009). Bu bulgular, hamilelik öncesi dönemde ya da hemileliğin erken dönemlerinde yetersiz beslenmenin, yaşam boyunca devam eden epigenetik değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir.

Beslenmenin ve çevresel etmenlerin epigenoma etkisini değerlendiren bir başka fenomen ise agouti fareleri ile yapılan çalışmalardır. Epigenetik yarı kararlılığının, erken gelişim sırasında besinsel etkilere karşı duyarlılık yaratması hipotezini test eden bir çalışmada (Waterland & jirtle, 2003) sarı agouti fareleri kullanılmış ve spesifik CpG bölgelerinin metilasyonu ile belirlenen epigenetik çeşitliliklerin farelerdeki kıl renginde geniş bir varyasyon yaratmasından faydalanılarak, besin öğelerinin epigenoma etkileri yorumlanmıştır. Sarı kıl rengi, Agouti geninin hipometile olduğunu; kahverengi kıl rengi ise hipermetile olduğunu göstermektedir (Morgan ve ark., 1999). Çalışmanın sonucunda, folik asit, vitamin B12, kolin ve betainden zengin diyetel metil takviyesinin Agouti geninde CpG metilasyonunu artırarak fenotipte değişiklik meydana getirdiği gösterilmiştir (Waterland & jirtle, 2003). 1-Karbon metabolizmasının yolları Şekil 1'de gösterilmektedir. Maternal genistein alımı ile agouti farelerinde kıl rengi ve obezite durumunu inceleyen bir çalışmada (Dolinoy ve ark., 2006), genistein takviyesi yapılan annelerin yavrularının çoğunluğunun kahverengi kıl rengine; genistein takviyesi yapılmayan annelerin yavrularının ise sarı kıl rengine sahip oldukları gösterilmiştir. Kahverengi kıl rengine sahip farelerin vücut ağırlığının, sarı kıl rengine sahip farelerin vücut ağırlığından daha az olduğu ve sarı kıl rengine sahip farelerin obeziteye yatkın olduğu izlenmiştir (Dolinoy ve ark., 2006).

Maternal beslenmesinin gen ekspresyonunu ve DNA metilasyonunu etkilediğini savunan, koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada (Lan ve ark., 2013) anne koyunlar posadan (P), nişastadan (N), posa + protein + yağdan (PPY) zengin, üç farklı diyet ile beslenmiş ve bu diyetel değişikliklerin yavru koyunların gen ekspresyonu ve DNA metilasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. N ile beslenen koyun yavrularının IGF2 gen ekspresyonu, P ile beslenen koyun yavrularındakinden 1,85 kat farkla daha fazla bulunmuştur. N ve PPY ile beslenen koyun yavrularına göre P ile beslenen koyun yavrularının CEBPA gen ekspresyonu daha fazla bulunmuştur. N ile beslenen koyun yavrularına göre PPY ile beslenen koyun yavrularının perirenal yağ dokularındaki DNMT1 gen ekspresyonu daha fazla bulunmuştur. Bunların dışında birçok farklı gen üzerindeki etkilerini de inceleyen çalışmada, farklı maternal diyet içeriklerinin yavrunun gen ekspresyonunda ve DNA metilasyonunda bir etken olduğu kanıtlanmıştır (Lan ve ark., 2013).



Şekil 1: 1-Karbon metabolizma yolları.

*Metilentetrahidrofolat Redüktaz - Tetrahidrofolat

Metil Grup Sağlayıcılarının İnfant DNA Metilasyonuna Etkileri

Diyetsel metil grup donörleri alımının epigenetik mekanizmalar (özellikle DNA metilasyonu) üzerinde doğrudan etkileri olduğu ve bu konuda yapılan çok çeşitli çalışma (Jiang ve ark., 2014; Pauwels ve ark., 2016) bulunması nedeniyle bu bölümün ayrı bir başlık altında detaylı incelenmesi uygun görülmüştür. Diyetle vücuda alınan başlıca metil grup sağlayıcıları folat, metiyonin, kolin, betain ve vitamin B12'dir. Bu öğeler, DNA metilasyonu sırasında gerekli metil grubunu aktaran SAM'e diyetsel olarak metil sağlanmasında görev alan öğelerdir (Şekil 1). Folik asit, B12 ve B6 vitaminleri direkt olarak homosistein metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan vitaminlerdir. Bu vitaminlerin yeterli miktarlarda sağlanamaması, homosistein metabolizmasının bozulmasına ve sonuç olarak DNA metilasyonunda değişikliklere sebep olabilir. Folat yetersizliğinde SAM oluşumu engellenir ve S-adenozilhomosistein (SAH) düzeyi yükselir, sonuçta yüksek SAH miktarı DNA metilasyonunu engeller. B12 yetersizliğinde de homosistein düzeyi yükselir ve DNA metilasyonu azalır (Baysal, 2015; Anderson ve ark., 2012).

Maternal metil grup donörleri alımının, infantın metabolik genleri üzerindeki DNA metilasyonuna etkisini inceleyen bir prospektif kohort çalışmasında (Pauwels ve ark., 2017) annelerin folat, betain, kolin, metiyonin alımları gözlenmiştir. Metil grup donörleri alım düzeylerinin 6 aylık infantın bukkal epitelyal hücrelerindeki gene özgü (IGF2 DMR, DNMT1, LEP, RXRA) DNA metilasyonuna etkisi incelenmiş ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Hamilelik öncesi dönemde folat, betain, folik asitin diyetsel ve suplement olarak alımı, büyüme

(IGF2 DMR), metabolizma (RXRA) ve iştah kontrolü (LEP) ile ilişkili genlerin metilasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki, RXRA ile pozitif; LEP ve IGF2 DMR ile negatif bulunmuştur. Hamilelik süresince metil grup donörü alımıyla, sadece IGF2 DMR ve DNMT1 metilasyonları arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (Pauwels ve ark., 2017). Aynı çalışmada, emziren annenin kolin alımı ile infant metilasyonları arasındaki ilişki de incelenmiş ve emzirme süresince daha yüksek kolin alımı olan annelerin bebeklerinde RXRA metilasyonu daha yüksek bulunmuştur (Pauwels ve ark., 2017).

Hamilelikte folat maruziyetini etkileyen besinsel ve genetik faktörlerin, infantın epigenetik mekanizmalarına etkisini inceleyen bir çalışmada (Haggarty ve ark., 2013), 913 hamilenin kırmızı kordon kanı hücrelerinden izole edilen PEG3, IGF2 ve LINE-1 genlerinin metilasyonları baz alınmıştır. Hamileliğin 12. haftasından sonra supplement folik asit kullanımı, IGF2'nin yüksek seviyede metilasyonu; PEG3 ve LINE-1'in düşük metilasyonu ile ilişkili bulunmuştur (Haggarty ve ark., 2013). Bu bulgular ışığında, metil grup donörlerinin hamilelik döneminde ve öncesinde diyetset alımının infant epigenomuna önemli etkileri olduğu ve bu etkilerin ileri dönemde kısmen bir sağlık belirteci olarak rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak, çalışmalarda incelenen bebeklerin ileriki yaşlarından elde edilecek verilere ve bu konuda yapılacak daha çok araştırmaya gereksinim vardır. Hamilelikte takviyesi önerilen ve eksikliğinde fetüste nöral tüp defekti gibi anomalilere neden olabilen folat vitamininin kaynağı olan besinler ve 100 gramlarındaki folik asit değerleri Tablo 3'te gösterilmektedir (Baysal, 2015).

Tablo 3: Bazı besinlerin yenebilen kısımlarının folik asit değerleri (mcg / 100 g).

Besin	Folik Asit (mcg)
Kuru Fasulye	125
Mercimek	107
Ceviz	77
Ispanak	75
Buğday Tanesi	49
Badem	45
Lahana	32
Ekmek (tam buğday)	30
Karnabahar	22
Marul	21
Pirinç (kabuğu ayrılmış)	16
Ekmek (beyaz)	15
Peynir	13
Taze Fasulye	12
Kuru Soğan	10

Beslenme (Baysal A,16. Baskı) kitabından uyarlanmıştır.

Maternal DHA Suplementasyonunun İnfant Epigenomuna Etkisi

DHA, 22 karbon atomu ve 6 adet çift zincir içeren bir omega 3 (n-3) yağ asitidir. DHA ve EPA sentezi fitoplanktonlarda ve hayvanlarda bulunur. Fındık, hububat ve tohumlar dahil olmak üzere tüm bitkisel sıvı ve katı yağlar DHA ve EPA'dan yoksundur. En zengin besin kaynakları balık ve deniz ürünleridir. Doğumdan önce DHA plasenta yoluyla taşınır ve transport proteinleri ile fetal dolaşıma salınır. Son çalışmalar DHA'nın nörojenezde, nörotransmisyonunda ve oksidatif strese karşı korunmada rol oynadığını göstermektedir (Innis, 2007).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada (Perfilyev ve ark., 2017), doymuş yağ asitlerinden (SFA) ve çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) zengin beslenmenin insan adipoz dokusunda farklı epigenetik değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Birçok genin DNA metilasyonunu inceleyen bu çalışmada, iki grubun metilasyon seviyeleri ve metile olan genleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda, diyet ile indüklenen kilo alımına yanıt olarak global epigenetik değişikliklerin geliştiği hipotezi desteklenmiştir (Perfilyev ve ark., 2017). Yağ asitlerinin epigenoma olası etkilerini inceleyen çalışmaların yerini son zamanlarda özellikle DHA gibi daha spesifik yağ asitlerinin etkilerini inceleyen çalışmalar almıştır. DHA ve EPA, vücuda dışarıdan besinler yoluyla alınması gereken elzem n-3 çoklu doymamış yağ asitleridir. Hamilelik döneminde fetal beyin ve omurilik gelişimi için n-3 PUFA yeterli alımı oldukça önemlidir (Baysal, 2015). Bu yüzden, literatürde özellikle DHA supplementasyonu ile yapılan güncel çalışmalar mevcuttur.

Meksikalı hamile kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada (Lee ve ark., 2013), bir grup kadına günlük 400 mg DHA takviye edilmiş ve takviye edilmeyen kontrol grubu ile sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, hamilelik sırasında maternal n-3 PUFA takviyesinin, global metilasyon seviyelerini ve infantta T helper 1 (Th1) / T helper 2 (Th2) dengesini değiştirebileceğini göstermektedir (Lee ve ark., 2013). Bir başka çalışma ise, hamilelik sırasında DHA takviyesinin emzirme aracılığı ile çocukluk adipozitesine etkisi olabileceğini göstermiştir (Foster ve ark., 2017). Sıçanlarda hamilelik sırasında n-3 uzun zincirli PUFA alımının, yavruların karaciğerindeki yağ asidi desaturaz promotör DNA metilasyon seviyelerini değiştirdiği gösterilmiştir (Burdge & Lillycrop, 2014). İnsanlarda yapılan bir diğer güncel çalışmada (49), DHA takviyesinin DNA metilasyonuna etkisi üzerine cinsiyetler arasında anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Erkeklerde kadınlara göre DHA takviyesinin metilasyona daha belirgin etkisinin olduğu ortaya

çıkmiştir. Bu durum, erkek epigenomunun doğum öncesi DHA maruziyetine daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (Dijk ve ark., 2016).

Çoğu çalışmada anlamlı sonuçlar bulunduğu gibi, önemli ölçüde farklılık gözlenmeyen çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda kesin bir yargıya varılamamakla birlikte birçok uluslararası kılavuz n-3 yağ asitlerinin bu etkilerinden bağımsız olarak hamilelikteki önemini vurgulamaktadır.

2. Sonuç

Sağlıklı bebekler ve ileriki dönem için de sağlıklı yetişkinler dünyaya getirmek için maternal faktörler oldukça önemlidir. Maternal beslenmenin infant sağlığına direkt ve dolaylı etkileri gün geçtikçe açığa çıkmaktadır. Günümüzde, aile planlaması uygulamaları yaygınlık kazanmış ve toplumun bilinç düzeyi geçmişe nazaran artırılmıştır. Gözle görülmeyen genotipik etkilere karşı da aynı bilinçlenme durumu zamanla gelişmektedir, bu doğrultuda yapılan genetik çalışmaların yeterli gelememesiyle birlikte yeni bir bilim doğmuştur: Epigenetik. Genetik biliminde cevapları bulunamayan sorulara epigenetik temelinde yeni bir bakış açısı kazandırılmış ve bu yönde yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmıştır. Epigenetiğin çeşitli mekanizmalar yoluyla belli gen ekspresyonları üzerindeki etkilerinin anlaşılmaya başlamasıyla, bu fonksiyonları etkileyen etmenler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu derlemede de anlatıldığı üzere beslenme, epigenetik temelinde oldukça dikkat çekici bir konudur. Son on yılda ivme kazanan beslenme – epigenetik araştırmaları, gün geçtikçe bize insan sağlığını yönetmek açısından daha çok veri sağlamaktadır. Araştırma çalışmalarının sonuçları, hamilelik öncesinde veya hamilelik sırasında alınacak önlemlerin ve takviyelerin doğru yönde geliştirilmesinde bilim dünyasına ışık tutmaktadır. Elde edilen bulguların anlamlı hale gelebilmesi için kanıt düzeyini arttıracak daha çok çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2015). *Molecular Biology of Cell*. 6th Edition, Garland Science, Taylor & Francis Group. New York.
- Anderson, O. S., Sant, K. E., Dolinoy, D. C. (2012). Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem*. 23(8):853-59.
- Baysal, A. (2015). *Beslenme*. 16. baskı, Hatipoğlu Yayınevi. Ankara.
- Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 16:6-21.
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*. 447:396-98.

- Bird, A. P. (1986). CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature*. 21(3):209-13.
- Bishop, K. S., Ferguson, L. R. (2015). The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients*. 7(2):922-47.
- Boyes, J., Bird, A. (1991). DNA methylation inhibits transcription indirectly via a methyl-CpG binding protein. *Cell*. 64(6):1123-34.
- Burdge, G. C., Lillycrop, K. A. (2014). Fatty acids and epigenetic. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 17(2):156-61.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front Neuroendocrinol*. 29(3):386-97.
- Choi, S. W., Friso, S. (2010). Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr*. 1(1):8-16.
- Dijk, S., Zhou, J., Peters, T. J., Buckley, M., Sutcliffe, B., Oytam, Y., Gibson, R. A., McPhee, A., Yelland, L. N., Makrides, M., Molloy, P. L., Muhlhausler, B. S. (2016). Effect of prenatal DHA supplementation on the infant epigenome: results from a randomize controlled trial. *Clin Epigenetics*. 8(114).
- Dolinoy, D. C., Weidman, J. R., Waterland, R. A., Jirtle, R. L. (2006). Maternal genistein alters coat color and protects avy mouse offsprings from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect*. 114(4):567-72.
- Foster, B. A., Escaname, E., Powell, T. L., Larsen, B., Siddigui, S. K., Menchaca, J., Aquino, C., Ramamurthy, R., Hale, D. E. (2017). Randomized controlled trial of DHA supplementation during pregnancy: child adiposity outcomes. *Nutrients*. 9(6):566.
- Haggarty, P., Hoad, G., Campbell, D. M., Horgan, G. W., Piyathilake, C., McNeill, G. (2013). Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring. *Am J Clin Nutr*. 97(1):94-99.
- Hanley, B., Dijane, J., Fewtrell, M., Grynberg, A., Hummel, S., Junien, C., Koletzko, B., Lewis, S., Renz, H., Symonds, M., Gros, M., Harthoorn, L., Mace, K., Samuels, F., van Der Beek, E. M. (2010). A review of metabolic programming, imprinting and epigenetics. *Br J Nutr*. Jul;104 Suppl 1:S1-25. doi: 10.1017/S0007114510003338
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw G. J., Susser, E. S., Slagboom, P. E., Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(44):17046-49.

- Innis, S. M. (2007). Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr.* 137(4):855-59.
- IOM. (2009). *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Institute of Medicine Washington, DC: National Academies Press. Date: 20.05.2018.
- Jiang, X., West, A. A., Caudill, M. A. (2014). Maternal choline supplementation: a nutritional approach for improving offspring health. *Trends Endocrinol Metab.* 25(5):263-73.
- Jimenez-Chillaron, J. C., Diaz, R., Martinez, D., Pentinat, T., Ramon-Krauel, M., Ribo, S., Plösch, T. (2012). The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie.* 94:2242-63.
- Jirtle, R. L., Skinner, M. K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 8:253-62.
- Klose, R. J., Bird, A. P. (2006). Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci.* 31(2):89-97.
- Lan, X., Cretney, E. C., Kropp, J., Khateeb, K., Berg, M. A., Penagaricano, F., Magness, R., Radunz, A. E., Khatib, H. (2013). Maternal diet during pregnancy induces gene expression and DNA methylation changes in fetal tissues in sheep. *Front Genet.* Apr 5;4:49. doi: 10.3389/fgene.2013.00049.
- Lavebratt, C., Almgren, M., Ekström, T. J. (2012). Epigenetic regulation in obesity. *Int J Obes.* 36:757-65.
- Lee, H. S., Barraza-Villarreal, A., Hernandez-Vargas, H., Sly, P. D., Biessy, C., Ramakrishnan, U., Romieu, I., Herceg, Z. (2013). Modulation of DNA methylation states and infant immune system by dietary supplementation with n-3 PUFA during pregnancy in an intervention study. *Am J Clin Nutr.* 98(2):480-87.
- Li, E. (2002). Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet.* 3:662-73.
- Lillycrop, K. A., Brudge, G. C. (2012). Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26(5):667-76.
- Lorenzen, J. M., Martino, F., Thum, T. (2012). Epigenetic modification in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol.* 107:245.
- Martin, C., Zhang, Y. (2007). Mechanisms of epigenetic inheritance. *Curr Opin Cell Biol.* 19(3):266-72.
- Morgan, H. D., Santos, F., Green, K., Dean, W., Reik, W. (2005). Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet.* 14:R47-R58.

- Morgan, H. D., Sutherland, H. G. E., Martin, D. I. K., Whitelaw, E. (1999). Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet.* 23:314-18.
- Pauwels, S., Duca, R. C., Devlieger, R., Freson, K., Straetmans, D., Herck, E. V., Huybrechst, I., Koppen, G., Godderis, L. (2016). Maternal methyl-group donor intake and global DNA (hydroxy) methylation before and during pregnancy. *Nutrients.* 8(8):474.
- Pauwels, S., Ghosh, M., Duca, R. C., Bekaert, B., Freson, K., Huybrechst, I., Langie, S. A. S., Koppen, G., Devlieger, R., Godderis, L. (2017). Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infant. *Clin Epigenetics.* 9:16.
- Perfilyev, A., Dalhman, I., Gillberg, L., Rosgvist, F., Iggman, D., Volkov, P., Nilsson, E., Riserus, U., Ling, C. (2017). Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* Apr 105(4):991-1000. doi: 10.3945/ajcn.116.
- Polinski, K. J., Liu, J., Boghossian, N. S., Mclain, A. C. (2017). Maternal obesity, gestational weight gain, and asthma in offspring. *Prev Chronic Dis.* Nov 9;14:E109. doi: 10.5888/pcd14.170196.
- Procter, S. B., Campbell, C. G. (2014). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J Acad Nutr Diet.* Jul 114(7):1099-103. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.05.005>.
- Riddihough, G., Zahn, L. M. (2010). What is epigenetics. *Science.* 330:611.
- Tobi, E. W., Lumey, L. H., Talens, R. P., Kremer, D., Putter, H., Stein, A. D., Slagboom, P. E., Heijmans, B. T. (2009). DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 21(18):4046-53.
- Torano, E. G., Fernandez, A. F., Urduingio, R. G., Fraga, M. F. (2014). Role of epigenetics in neural differentiation: implications for health and disease. *Molecular Mechanisms and Physiology of Disease.* Feb 63-79.
- Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). (2016). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara.
- Uysal, F., Akkoyunlu, G., Öztürk, S. (2015). Dynamic expression of DNA methyltransferases (DNMTs) in oocytes and early embryos. *Biochimie.* 116:103-13.
- Waterland, R. A., Jirtle, R. L. (2003). Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 23(15):5293-300.

- Watt, F., Molloy, P. L. (1988). Cytosine methylation prevents binding to DNA of a HeLa cell transcription factor required for optimal expression of the adenovirus major late promoter. *Genes Dev.* 2:1136-43.
- WHO. *Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.* World Health Organization 2011. Date: 20.05.2018.
- WHO. *Recommendations on antenatal care efor a positive pregnancy experience.* World Health Organization 2016. Date: 20.05.2018.
- Zhu, Q., Wani, A. A. (2010). Histone modifications: crucial elements for damage response and chromatin restoration. *J Cell Physiol.* 223(2):283-88.