

# Obezitede Epigenetik Mekanizmalar

## Epigenetic Mechanisms in Obesity

Filiz Guclu-Geyik, Nihan Erginel-Unaltuna

Genetik AD, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Obezite sadece enerji dengesi dengesindeki bozukluktan kaynaklanmamaktadır, farklı epigenetik mekanizmalarda etki etmektedir. Bu mekanizmalar yaş, genetik faktörler, diyet faktörleri ve diğer çevresel etkiler ile interaksiyon halindedir ve buna bağlı olarak da obeziteye yatkınlıkta ve iştah kontrolünde bireysel farklılıklar gelişmektedir. Son yıllarda, obeziteye duyarlılıkta bireylerarası farklılıkların epigenetik faktörlere bağlı olduğu belirgin hale gelmektedir. Epigenetik, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki kalıtılmış değişiklikleri ifade etmektedir. Epigenetik değişiklikler, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatin katlanması ve miRNA'ların regülatör etkilerini içermektedir. Beslenme faktörleri insan sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. Besin ve biyoaktif bileşiklerin metabolik özellikleri, epigenetik mekanizmalar üzerinden etkilediğinin kanıtları hızla artmaktadır. Besin bileşenleri ve epigenetik mekanizmalar, gen anlatımının (hücre fenotipini oluşmasını sağlayan) düzenlenmesini birbirleri arasındaki karmaşık interaksiyon aracılığı ile sağlarlar. Obez bireyler ile sağlıklı normal kilolu bireyler arasında metilasyon paterni farklılıkları gözlenmiştir. Bu derleme, obezitenin gelişimi ve etiolojisinde epigenetik düzenlenmenin önemi üzerine odaklanılmıştır. Diyet ve çevre faktörlerinin epigenetik mekanizmalara olan etkileri vurgulanmıştır. Epigenetik mekanizmalar, obezite patogenezinin açıklanması, önlenmesi ve tedavi için farklı bir yaklaşım olarak kabul görmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, epigenetik, miRNA, histon, diyet

### ABSTRACT

Obesity not only is the product of an energy imbalance, but that different epigenetic mechanisms are involved. These mechanisms would interact with age, the genetic background, dietary factors and other environmental influences to create interindividual differences in appetite regulation and obesity predisposition. In recent years, it is becoming evident that interindividual differences in obesity susceptibility depend also on epigenetic factors. Epigenetics represents a phenomenon of altered heritable phenotypic expression of genetic information occurring without changes in DNA sequence. These processes include DNA methylation, covalent histone modifications, chromatin folding and, more recently described, the regulatory action of miRNAs. Nutritional factors play a life-long role in human health. Indeed, there is growing evidence that one of the mechanisms by which nutrients and bioactive compounds affect metabolic traits is epigenetics. Complex interactions among food components and epigenetics modifications lead to a dynamic regulation of gene expression that controls the cellular phenotype. The methylation pattern differences is observed in obese and over-weight healthy individuals. This compilation is focused on the importance of epigenetic mechanism on the development and etiology of obesity. The effects of the diet and environmental factors on epigenetic mechanism is emphasized by this compilation. Epigenetic mechanism is an acceptable approach for the explanation, prevention and diagnosis of obesity pathogenesis.

**Keywords:** Obesity, epigenetics, miRNA, histone, diet

## Giriş

Obezite, etiyojisinde hormonların, çevresel (sedanter yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları) ve genetik faktörlerin rol aldığı kompleks bir hastalıktır (1,2). Sıklığı dünya çapında gün geçtikçe artmakta ve 2030 yılına kadar, dünya nüfusunun yaklaşık % 58'sinin obez (Vücut kitle indeksi, VKİ> 30kg/m<sup>2</sup>) olacağı tahmin edilmektedir (3). Bu durum klinik ve toplum sağlığı sorunu oluşturmanın yanı sıra tip-2 diyabet, kalp damar hastalığı, kanser ve mortalite riskini de arttırmaktadır (4). Obezite, bireyin yağ dokusunda trigliseridin aşırı (anormal) miktarda depolanması ve yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin fazla miktarda serbest kalması sonucu gelişir (5). Fazla yağ birikimi enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik den dolayı meydana gelmektedir. Fakat genetik yatkınlıktan dolayı bu enerji dengesizliğine yanıtta bireyler arasında farklılıklar oluşmaktadır. Bu durum, bireylerin kilo kaybı için yaptıkları uzun süreli egzersiz ve beslenme rejiminin yeterliği ile kısmen de olsa açıklanabilir. Ayrıca, çocuk ve yetişkinlerde yapılan ikiz çalışmalarında beden kitle indeksinin (BKİ) % 40-70 kalıtım oranı gösterdiği bildirilmiştir. (6).

Obezitedeki bireysel farklılıklardan sorumlu tutulan genetik yatkınlık için ilk çalışmalarda aday gen yaklaşımı ile mutasyon ve polimorfizm çalışmaları yapılmıştır (7). Son zamanlarda ise genlerin ekspresyonlarının epigenetik düzenlenmesinde rol alan farklı mekanizmaların, obezitedeki bireyler arası farklılıktan sorumlu olabileceği ve obeziteye yol açabileceği düşünülmektedir (8,9). Epigenetik, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın, gen anlatımının düzenlenmesi ile ilişkili kalıtılabilen değişiklikleri ifade etmektedir (10). Obez bireyler sağlıklı normal kilolu bireylere göre DNA ve histonlar üzerine farklı bir epigenetik patern göstermektedir. Besinlerin, metabolik uyarıcıların, bioaktif ve çevresel bileşenlerin DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik düzenlenmeleri etkilediği raporlanmaktadır ve bu etkenlerin obezitenin önlenmesi ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda, epigenetik mekanizmalar obezite patogenezinin açıklanması, önlenmesi ve tedavi için farklı bir yaklaşım olarak kabul görmektedir. Biz bu derlemede, obezite gelişiminde rol alan epigenetik mekanizmaları ve bu mekanizmalar üzerine diyet ve çevre faktörlerinin etkilerini açıklamayı amaçladık.

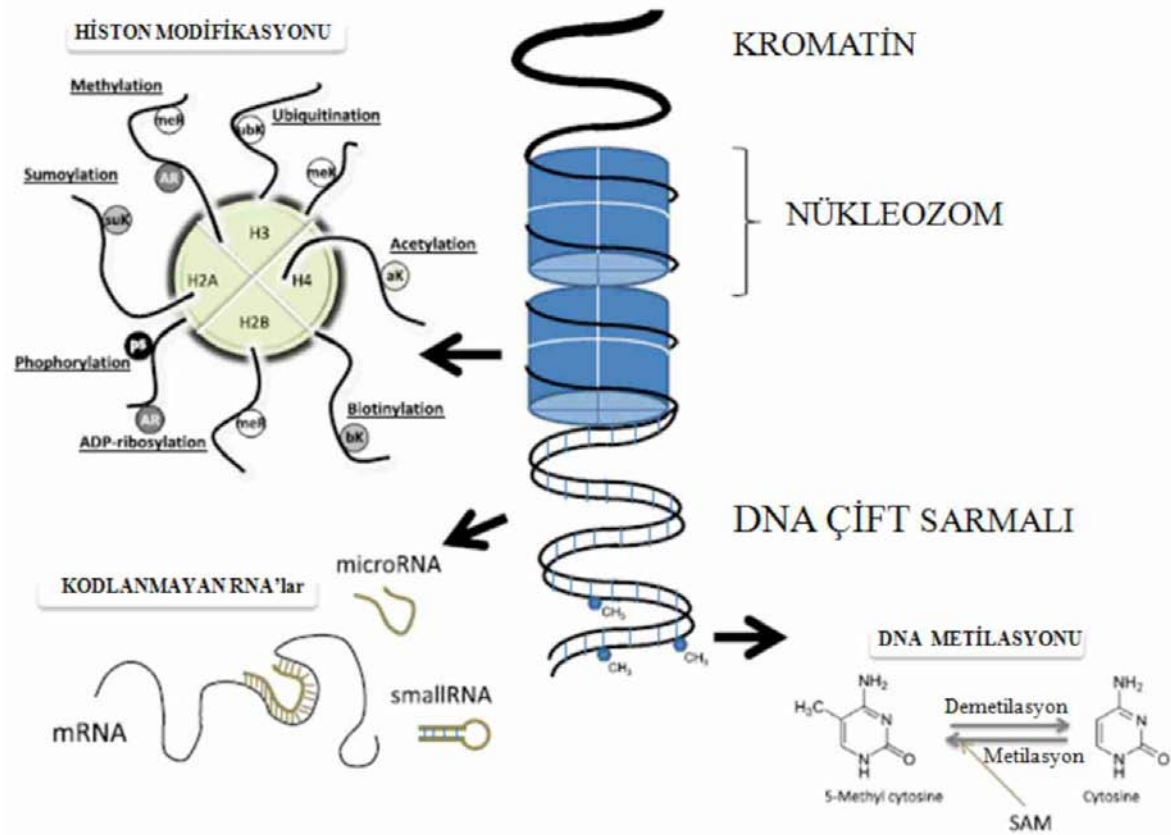
### 1. Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik kelime olarak DNA dizisinde değişiklik

olmaksızın, gen anlatımının düzenlenmesi ile ilişkili kalıtılabilen değişiklikleri ifade etmektedir (10). Epigenetik değişimler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, DNA'nın nükleozom etrafında paketlenmesi, kromatin katlanması ve nüklear matrikse kromatinin bağlanması kapsayan mekanizmalar ile düzenlenmektedir (10). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile RNA temelli (mikroRNA ve lncRNA) değişiklikler de epigenetik mekanizmalara dahil edilmektedir (11). Başlıca önemli epigenetik modifikasyonlar Şekil 1'de özetlenmektedir (12). Bu mekanizmalar DNA ve histonlar arasındaki ilişkiyi düzenleyerek, genlerin transkripsiyonel olarak aktif veya inaktif olmalarını sağlarlar ve ayrıca genom bütünlüğü, dokuya özgü gen ifadelerinin düzenlenmesi, embriyonik gelişim, intragenomik parazitlerin baskılanması, genomik imprinting ve X kromozomunun inaktivasyonundan sorumludurlar (11, 13-15). Epigenetik değişimlerin kalıtım mekanizması henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Fakat epigenetik değişikliklerin genetik değişikliklerden farklı olarak kimyasal ajanlarla geri döndürülebildiği bilinmektedir (16).

### DNA metilasyonu

DNA metilasyonu memeli genomunda en yaygın olarak görülen epigenetik modifikasyondur ve S-adenozil metiyonindeki (SAM), metil grubunun, Guaninden (G) önce yerleşmiş Sitozine (C) transferi ile katalizlenerek 5-metil sitozin (5mC)'in oluşumunu içermektedir (17) (Şekil 1). Sitozin metilasyonu enzimatik olarak üç farklı DNA metiltransferaz (DNMT1, DNMT3A ve 3B) ile katalizlenmektedir (18). Metilasyona hedef olan CG dizileri tüm genom içerisinde eşit olarak dağılmamıştır ve başlıca CpG adalarında (G'nin C'yi takip ettiği CG dizilerinin yoğun olduğu bölgeler), sentromerik tekrar dizilerinde, orta uzunlukta ki rDNA tekrar dizileri ve satellit tekrar dizileri içerisinde bulunmaktadır (19). CpG adaları dokuya özgü ekspresyonu olan genler ile housekeeping genlerin 5' bölgelerinde bulunur. CpG adaları genlerin promotör bölgelerinin yaklaşık % 70'ini kapsar (13,19,20). CpG metilasyonu hem prokaryotik hem de ökaryotik organizmalarda gözlenmektedir (17). DNA metilasyonu gelişim boyunca de novo metilasyon ve demetilasyon işlemlerinin olduğu dinamik bir süreçtir. Embriyonik gelişimin çok erken safhalarında hızlı bir şekilde metilasyon ortadan kalkar (demetilasyon) ve implantasyondan hemen sonra bu bölgelerde yeniden metilasyon oluşur (14). DNA metilasyonu; dokuya özgü gen anlatımının düzenlenmesi, gelişim süresince gen anlatımının kontrolü, genomik imprinting, X-kromozomu inaktivasyonu ve DNA tamir mekanizmalarda önemli rol oynamaktadır (14, 21-23).



Şekil 1: Gen ekspresyonunun düzenlemesinde rol alan başlıca epigenetik mekanizmalar.

### Histon modifikasyonu

Histon modifikasyonları kromatin yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek gen anlatımını kontrol eden epigenetik mekanizmadır (24). Ökaryotik hücrelerde DNA dört farklı tip histon proteini (H3, H4, H2A ve H2B) ile paketlenerek kromatinin çekirdek birimi olan nükleozom yapısını oluşturmaktadır (25). Histonlar modifiye edici rezidülerinin çeşitliliği ve çok sayıda olması ile karakterize edilirler. Histonlar için en az sekiz farklı tip modifikasyon bilinmektedir. Bu modifikasyonlar, metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, sumolizasyon, ubikutinasyon, ADP-ribozilasyon, deaminasyon ve prolin izomerizasyonu sağlayan sekiz farklı enzim tarafından katalize edilirler (Şekil 1). Gen anlatımı histon proteinleri-DNA arasındaki paketlenmenin gevşemesi ve nükleozom yapısının yer değiştirmesi olarak bilinen yeniden modellenme sonucu mümkün olmaktadır (24). Modifikasyonlar histonların elektrostatik yükünü etkileyerek kromatin yapısını değiştirmekte ve protein kompleksleri için tanıma bölgesi oluşturmaktadır (24).

### RNA temelli modifikasyonlar

Diğer bir epigenetik mekanizma miRNA temelli değişimlerdir. miRNA'lar protein kodlamayan RNA genleridir ve 22 nükleotid uzunluğunda dizi spesifik gen düzenleyicileri olarak gen ekspresyonunun kontrollünde rol oynarlar (26).

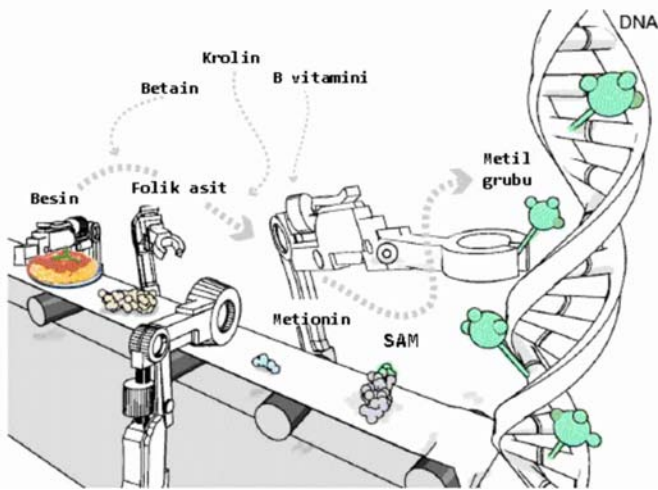
Kodlanmayan RNA'lar, hedef genin anlatımını mRNA'nın post-transkripsiyonel parçalanması veya protein ekspresyonunun transkripsiyonel baskılanması ile durdurmaktadır (15). miRNA'lar DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları ile transkripsiyonel olarak düzenlenir. Ayrıca, kromatin yapısı ve histon modifikasyonunda rol alan anahtar enzimler aracılığı ile epigenetik mekanizmaları etkiyebilirler (27). linc-RNA (*long intergenic non-coding RNAs*) ve X inaktivasyonu sağlayan Xist (*X-inactive specific transcript*) gibi uzun kodlanmayan RNA'lar genomik imprinting'in düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır (28).

### 2. Besinlerin ve çevresel faktörlerin epigenetik mekanizmalar üzerine etkileri

Bazı çevresel faktörlerin DNA metilasyon paterninde farklılık veya tersine dönüşüme neden olmasına rağmen CpG metilasyonu dahil diğer epigenetik işaretlerin somatik hücrelerde genellikle stabil olduğu kabul edilir. Metilasyon paterninin yaşlanma ile doku spesifik olarak değişimi söz konusudur. Yapılan ikiz çalışmalarında epigenetik değişikliklerin yaşa bağlı ilerlediği ve yaşlı ikizlerde daha genç olan ikizlere göre global DNA metilasyonunda farklar olduğu bildirilmiştir (29). Metilasyon paterni, çevresel ve yaşlanma faktörlerin dışında inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksiye bağlı değişiklik gösterebilmektedir

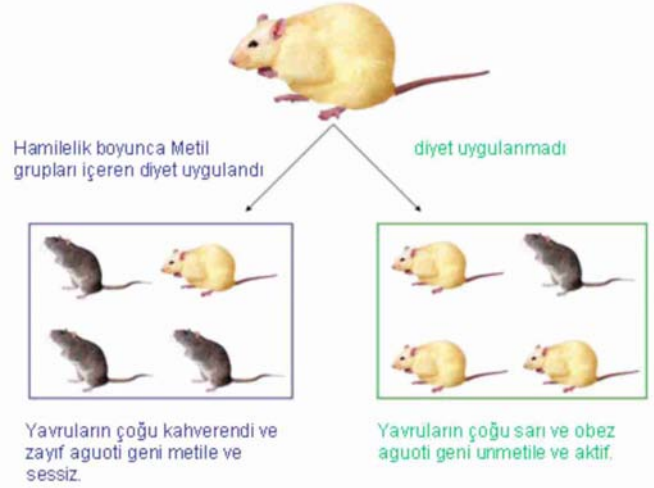
(30-32). İnflamasyon, oksidatif stres ve hipoksi obez bireylerin yağ dokularında DNA metilasyonunu arttırıcı yönde değiştirmektedir (33).

DNA metilasyon paterni beslenmedeki değişiklikler, genetik polimorfizmler ve karşılaşılan kimyasallara bağlı olarak da dalgalanma gösterebilir. Besinler ile alınan metil grupları, folate ve metiyonin aracılığı ile DNA'ya aktarılır (Şekil 2). Folat, B vitaminleri, konil ve betain gibi bioaktif bileşenler DNA ve histon metilasyonunu 1-karbon metabolizmasını değiştirerek etkileyebilirler. Erken gelişim döneminde çevresel etkilerin epigenetik varyasyonları arttırdığı ve böylece metabolik ve kronik hastalık riskine neden olduğu "Epigenom" çalışmaları ile gösterilmektedir. Hamilelik süresinde annenin beslenmesinde metil verici besinlerin az alınması fetal gelişim süresince metilasyon bozukluklarına neden olabilmektedir (34,35). Özellikle gebelik diyetinin önemli bir parçası olarak kabul edilen folik asidin, DNA metilasyonunu doza bağımlı olarak etkilediği Kim ve ark. tarafından gösterilmiştir (36). Hamilelik diyetinde genistein içerikli besinler ile beslenen obez sarı renkli agouti farelerinde, Agouti geninin hipermetilasyonun teşvik edilerek genin ekspresyonun azaldığı ve buna bağlı olarak da yavru agouti farelerinin annelerinden farklı olarak zayıf ve kahverengi olduğu gözlenmiştir (Şekil 3) (37).



**Şekil 2: Besinlerdeki metil gruplarının metiyonin-homosistein yoluyla DNA'ya aktarımının şematize hali.** Bu yolak birçok molekülün birlikte koordineli olarak çalıştığı bir fabrika gibidir ve besinlerden elde edilen metil grupları metilleyici enzimler aracılığı ile DNA'nın yapısına aktarılır.

### Sarı dişi fare (agouti gen unmetile ve aktif)



**Şekil 3: Genetik olarak aynı, epigenetik olarak farklı agouti fare modeli.** Normal olarak agouti faresi doğduğunda zaman yavrular ebeveynlerine tamamen benzerler: sarı, obez ve kanser ve diyabete yatkındırlar.

Perinatal olaylar erişkin yaşa kadar devam edecek epigenetik işaretleri tanımlaması için önemlidir. Bu epigenetik işaretlerin bazıları metabolik hastalık riskinin belirlenebilmesi için erken prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Godfrey ve ark. doğumda gözlenen farklı gen promoterleri (RXRA, eNOS) metilasyonlarının çocuk döneminde obezite ile ilişkisi olduğunu rapor etmişlerdir (38). Buna bağlı olarak, obezite gelişme riski yüksek olan kişilerin belirlenmesine prenatal epigenetik analizin yardımcı olabileceği düşünülebilir. Başka bir ilginç sonuçta, erken doğan bebeklerinde içinde bulunduğu düşük ve yüksek doğum ağırlığına sahip olan bebeklerin kordon kanında global LINE-1 (Long Interspersed Nucleotide Element-1) metilasyonu karşılaştırılmış ve LINE-1 metilasyonunun kronik hastalık riskinin artmasına neden olabileceği vurgulanmıştır (39). Benzer olarak LINE-1 tekrar elementlerinde düşük metilasyon oranının işkemik kalp hastalığı, inme ve total mortalite için riskli olduğu bildirilmiştir (40).

Metaller ya da aromatik hidrokarbonlar gibi çevresel ajanlar da genomu destabilize ederek ya da hücre metabolizmasını etkileyerek epigenetik paternlerde değişikliklere neden olabilir. Fetal veya yenidoğan döneminde bisphenol A gibi DNA hipometilleyici bir maddeye maruz kalındığında vücut ağırlığının arttığı gözlenmiştir (41).

Yetişkin dönemde diyetle indüklenen epigenetik değişiklikler de rapor edilmiştir. Gastrointestinal kanal ve kolorektal kanser gelişiminde alkol, vitamin B6, vitamin A ve bazı minerallerin

DNA metilasyonunu etkileyen diyet faktörleri olduğu bilinmektedir (42,43). Epigenetik değişimleri sadece biyoaktif bileşenler etkilemez. Veteteryan ve omnivor iki grup karşılaştırıldığında MnSOD (mangane superoxide dismutase) gen ekspresyonunu CpG metilasyonunda azalmaya bağlı olarak arttığı belirlenmiştir (44). Yağ asitleride diğer diyet faktörleri gibi DNA metilasyonuna etkilemektedir. Bütirik asitin, kanser hücrelerinde RARbeta2 geninin demetilasyonunu indüklediği gösterilmiştir (45).

### 3. Epigenetik mekanizmaların obezite gelişimi üzerine etkileri

Son yıllardaki bilimsel gelişmeler, kanser, obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların başlaması, seyri ve tedavisinde epigenetik mekanizmaların araştırılmasına ışık tutmaktadır. Obezite gelişiminde rol alan ve epigenetik düzenlenmeye uygun gen promotörlerinin belirlenerek obezitenin moleküler patogenezindeki etkisinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Obezite patogenezinin araştırılmasında yağ dokusu, çizgili kas, hipotalamus, periferik kan lökositleri gibi birçok hücre ve doku tipi epigenetik çalışmalar için kullanılmaktadır. Obezite gelişimi ve onunla bağlantılı yolaklar olan inflamasyon, insulin sinyali, oksidatif stres ve adipogenez yolaklarında rol alan genler üzerinde epigenetik araştırmalar yapılmaktadır. İlk olarak Campion J ve ark. tarafından, kalorisi düşük diyetle beslenme sonrası bireylerin PBMC (periferik kan mononükleer hücre soyu) hücrelerinde tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) promotöründe metilasyon oranının azaldığı gösterilmiştir (46). Sonrasında düşük kalori alan bireylerin yağ dokusunda 35 farklı lokusta DNA metilasyonu belirlenmiş ve yüksek kalorili beslenme sonrasında ise kas dokusunda oksidatif enerji metabolizması ile ilişkili olan PGC-1 $\alpha$  (*peroksizom proliferator-aktif edici reseptör gama koaktivatör 1- alfa*) geninde DNA metilasyonu saptanmıştır (47,48). İnsan preadipositleri ile olgun adipositler arasında DNA metilasyonunda farklılıklar gözlenmiştir (49). Adipogenezde transkripsiyonel düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan PPARgamma geninin promotör bölgesi 3T3-L1 preadipositlerde hipermetile iken farklılaşmanın ilerlemesiyle yavaş yavaş demetillenmektedir (50). Böylece adiposit farklılaşmasında epigenetik mekanizmaların önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır. Yetişkin fare hipotalamusun da iştah ve birçok endokrin fonksiyonun düzenlenmesinde etkisi olan 256 baskılanmış yeni aday gen tanımlanmıştır (51). Obez bireylerin periferik kan lökositlerinde UBASH3A (ubiquitin ilişkili ve SH3 domain içeren A) geninde yüksek metilasyon bulunurken, TRIM3 (Tripartite motif protein 3) geninde düşük metilasyon bulunmuştur (49). Benzer bir çalışmada insulin resistansı ile ilişkili olan TFAM gene promotöründe metilasyon saptanmıştır (53). Bel çevresi ve yağ birikimindeki artış ile ilişkili genlerin ekspresyonlarının epigenetik mekanizmalar ve çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Örneğin, uzun dönem yüksek yağlı beslenme sonrasında DNA demetilaz enzimini kodlayan FTO (fatty mass and obesity associated) ve MCR4 (Melonokortin 4 reseptör)

genlerinde metilasyon azalmaktadır (54,55). Bununla birlikte PPAR $\gamma$ , POMC (proopiomelanokartin) ve leptin genlerinde de diyet ile değişen DNA metilasyonları gösterilmiştir (56-58). Enerji sınırlaması histon modifikasyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. GLUT4 geninde yapılan kromatin immunopresitasyon analizinin sonucunda kalorinin kısıtlanması ile beslenen farelerin adipose dokularında histon 4 asetilasyonun arttığı gözlenmiştir (61). Zheng ve ark. yaptığı başka bir çalışmada çizgili kas dokusunda C/EBPb ve GLUT4 genlerinin promotör bölgelerinde histon 3 ve 4 asetillenmesinin arttığı rapor edilmiştir (67). Bu sonuçlar doğrultusunda enerji dengesinin düzenlenmesinde epigenetik mekanizmaların önemini bir kez daha desteklenmektedir. Tablo 1’de obezite ile ilişkili epigenetik mekanizmalar ile düzenlenen genler özetlenmektedir.

Genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesinde epigenetik açıdan önemli kabul edilen mikroRNA’lar insulin segresyonu, kolesterol biyosentezi, yağ metabolizması ve adipogenez de etkin rol oynamaktadır (73). Obez ve zayıf bireylerin adipoz hücreleri (preadipositler ve olgun adipositler) karşılaştırılarak yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında miRNA regülasyonunun farklı olduğu bildirilmiştir (75). Bu durum preadipositler ve olgun adipositler arasında farklı bir miRNA profilinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmada subkutan adipoz dokudan elde edilen miRNA’lar adipoz doku fizyolojisi, glukoz metabolizması ve obesite ile ilişkilidir (75).

Feinberg ve ark. tarafından periferik kan mononükleer hücreleri ile yapılan çalışmada insan genom boyu epigenetik datası elde edilmiştir. Bu datada yüksek oranda DNA metilasyon çeşitliliği (VMR; variability of DNA metilasyon) bulunan 227 bölge saptanmıştır. Bu bölgeler 74 yetişkin bireyde bulunmuştur. Bu bölgelerin yaklaşık %50si 11 yıllık izlenen kişilerde stabil kalırken geri kalan VMR bölgeleri zaman içinde değişmiştir. Bu durum, genetik tarafından yönetilen stabil epigenetik işaretlerin ve çevre tarafından etkilenen stabil olmayan epigenetik işaretlerin olduğunu desteklemektedir. Bu kararlı VMR bölgeleri benzer genotipdeki bireyler arasında bir epigenetik imza olarak kullanılabilir. Bu stabil bölgeler 11 yıllık takip içinde 2 kez incelenmiş ve 4 bölgenin vücut kitle indeksi ile korele olduğu saptanmıştır. Bu stabil bölgelerin obezite ile ilişkili olan birkaç genin (MMP9) yakınında olduğu bildirilmiştir (75).

Tablo 1: Epigenetik mekanizmalar ile düzenlendiği bilinen ve obezite ile ilişkili genler.

Gen Sembol	Gen Adı	Metabolik yolak	Epigenetik kanıt	Referanlar
LEP	<i>Leptin</i>	İştah kontrolü	DNA metilasyonu	59
POMC	<i>Proopiomelanocortin</i>	İştah kontrolü	DNA ve histon metilasyonu, histon asetilasyonu	57
PPARG	<i>Peroxisome proliferator-aktived receptor -gamma</i>	Adipogenez	DNA metilasyonu	60
FTO	<i>Fatt mass and obesity</i>	Açlık ve tokluk düzenlenmesi	DNA metilasyonu	54
GLUT 4	<i>İnsulin-like growth factor 2</i>	Adipogenez, glukoz transportu	DNA ve histon metilasyonu, histon asetilasyonu	61
TNF	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>	İnsülin rezistansı	DNA metilasyonu	46
ADIPOQ	<i>Adiponectin</i>	Adipogenez	Histon asetilasyonu	62
MCR4	<i>Melanocortin 4 receptor</i>	İştah regülasyonu	DNA metilasyonu	55
IRS1	<i>İnsulin receptor</i>	Glukoz homeostazi	DNA metilasyonu	63
NPY	<i>Neuropeptide Y</i>	İştah regülasyonu	DNA metilasyonu	64
IGF2	<i>İnsulin-like growth Factor 2</i>	Glukoz homeostazi	DNA ve histon metilasyonu, histon asetilasyonu	65,68
CEBPA	<i>CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha</i>	Vücut kilo homeostazi	Histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu	67
FASN	<i>Fatty acid synthase</i>	Lipit depolanması	DNA metilasyonu	68
HIF1A	<i>Hypoxia inducible factor 1</i>	Hipoksi	DNA ve histon metilasyonu, histon asetilasyonu	70
SOD2	<i>Superoxide dismutase 2</i>	Oksidatif stress	DNA metilasyonu	71
SOD3	<i>Superoxide dismutase 3</i>	Oksidatif stress	DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu	72
IFNG	<i>İnterferon, gamma</i>	İnflamatör yanıt	DNA metilasyonu	71

## SONUÇ

Obezite sadece enerji dengesi dengesindeki bozukluktan kaynaklanmamaktadır, farklı epigenetik mekanizmalarda etki etmektedir. Bu mekanizmalar yaş, genotip, diyet faktörleri ve diğer çevresel etkiler ile interaksyonu halindedir ve buna bağlı olarak da obeziteye yatkınlık ve iştahın kontrolünde bireysel farklılıklar gelişmektedir. Bu derlemede obezite gelişimden rol oynayan epigenetik mekanizmaların neler olduğu ve bu mekanizmalara çevresel faktörlerin nasıl etki ettiği özetlenmiştir. Epigenom gen ve çevre etkileşiminde bir ara yüz olarak yer almaktadır. Doğal ürünler ve diyet ile alınan besin bileşenleri

epigenetik mekanizmaları düzenleyebilmektedir. Obeziteden korunmak ve tedavi etmek için bu tür ürün ve bileşenlerin bu özellikleri kullanılabilir. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları şeklindeki epigenetik paterndeki değişikliklerin, insanlarda obezite yer alan anahtar genlerin ifadesindeki değişikliklere neden olmalarına karşılık bunların obezite ile ilişkili fenotipleri nasıl etkileyebildiğinin daha çok incelemesi gerekli olacaktır. Sonuç olarak epigenetik fenomenin obezite gelişimini nasıl etkilediği ile ilgili daha fazla açıklama yapılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR:

---

1. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952-67
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-43.
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431-7.
4. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2028-37.
5. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 2009;462:307-14.
6. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011;69:41-9. Review
7. Marti A, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc* 2008;67: 1-8.
8. Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev* 2007; 8: 487-502.
9. Campi3n J, Milagro FI, Mart3n3z JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev*. 2009;10:383-92. Review.
10. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007; 447:396-398.
11. Lorenzen JM, Martino F, Thum T. Epigenetic modifications in cardiovascular disease *Basic Res Cardiol*. 2012;107:245.
12. Lavebratt, C., Almgren, M., Ekstr3m, T.J., Epigenetic regulation in obesity. *Int. J. Obes*. 2011; 36, 757-765.
13. Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3740-3745.
14. Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 1993; 366:362-365.
15. Kim DH, Saetrom P, Snove O Jr., Rossi JJ. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16230-16235.
16. Ferguson AT, Vertino PM, Spitzner JR, Baylin SB, Muller MT, Davidson NE. Role of estrogen receptor gene demethylation and DNA methyltransferase. DNA adduct formation in 5-aza-2'deoxyctidine-induced cytotoxicity in human breast cancer cells. *J Biol Chem*. 1997;272:32260-6.
17. Bird A. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* 1986; 321:209-213.
18. Laird PW. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(4):253-266.
19. Gardiner-Garden M, Frommer M CpG islands in vertebrate genomes. *J Mol Biol* 1987; 196:261-282.
20. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(5):1412-1417.
21. Panning B, Jaenisch R. DNA hypomethylation can activate Xist expression and silence X-linked genes. *Genes Dev* 1996;10:1991- 2002.
22. Walsh CP, Chaillet JR, Bestor TH. Transcription of IAP endogenous retroviruses is constrained by cytosine methylation. *Nat Genet* 1998; 20:116-117.
23. Penolazzi L, Lambertini E, Giordano S, Sollazzo V, Traina G, del Senno L, Piva R. Methylation analysis of the promoter F of estrogen receptor alpha gene:effects on the level of transcription on human osteoblastic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 91(1-2):1-9.
24. Zhu Q, Wani AA. Histone modifications: crucial elements for damage response and chromatin restoration. *J Cell Physiol* 2010;223:283-8.

- 
25. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693-705.
26. Saetrom P, Snøve O Jr, Rossi JJ. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res*. 2007 May;61(17R-23R). Review.
27. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res*. 2007 May;61(5 Pt 2):24R-29R. Review.
28. Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009;136:629-641.
29. Fraga, M.F., Ballestar, E., Paz, M.F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M.L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J.C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T.D., Wu, Y.Z., Plass, C., Esteller, M., Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102, 10604-10609.
30. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet*. 1994 ;4:536-40.
31. Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, Axelsson J, Suliman M, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Alvestrand A, Nordfors L, Qureshi AR, Ekstrom TJ, Schalling M. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation – a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med* 2007;261: 488-499.
32. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008;266: 6-11.
33. Campion J, Milagro FI, Fernandez D, Martinez JA. Differential gene expression and adiposity reduction induced by ascorbic acid supplementation in a cafeteria model of obesity. *J Physiol Biochem* 2006;62: 71-80.
34. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr* 2007;27:363-88.
35. Poirier LA. The effects of diet, genetics and chemicals on toxicity and aberrant DNA methylation: an introduction. *J Nutr* 2002;132:S2336-9.
36. Kim YI. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *J Nutr* 2005; 135: 2703-270.
37. Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect*. 2006 Apr;114(4):567-72.
38. Odfrey, 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., Emerald, B.S., Gale, C.R., Inskip, H.M., Cooper, C., Hanson, M.A., Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011; 60, 1528-1534
39. Michels, K.B., Harris, H.R., Barault, L., Birthweight, maternal weight trajectories and global DNA methylation of LINE-1 repetitive elements. *PLoS One* 2011; 6, e25254.
40. Baccarelli, A., Rienstra, M., Benjamin, E.J., Cardiovascular epigenetics: basic concepts and results from animal and human studies. *Circ. Cardiovasc. Genet* 2010; 3, 567-573.
41. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001;109: 675-680.
42. van Engeland M, Weijnenberg MP, Roemen GM, Brink M, de Bruine AP, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Baylin SB, de Goeij AF, Herman JG. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res* 2003;63: 3133-3137.
43. de Vogel S, Bongaerts BW, Wouters KA, Kester AD, Schouten LJ, de Goeij AF, de Bruine AP, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van Engeland M, Weijnenberg MP. Associations of dietary methyl donor intake with MLH1 promoter hypermethylation and related molecular phenotypes in sporadic colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2008;29:1765-1773.
44. Thaler R, Karlic H, Rust P, Haslberger AG. Epigenetic regulation of human buccal mucosa mitochondrial superoxide dismutase gene expression by diet. *Br J Nutr*. 2009 Mar;101(5):743-9.



45. Spurling CC, Suhl JA, Boucher N, Nelson CE, Rosenberg DW, Giardina C. The short chain fatty acid butyrate induces promoter demethylation and reactivation of RARbeta2 in colon cancer cells. *Nutr Cancer*. 2008;60(5):692-702.
46. Campi3n J, Milagro FI, Goyenechea E, Mart3nez JA. TNF-alpha promoter methylation as a predictive biomarker for weight-loss response. *Obesity (Silver Spring)* 2009 17:1293-7
47. Br3ns C, Jacobsen S, Nilsson E, R3nn T, Jensen CB, Storgaard H, Poulsen L, Groop L, Ling C, Astrup A, Vaag A. Deoxyribonucleic acid methylation and gene expression of PPARGC1A in human muscle is influenced by high-fat overfeeding in a birth-weight-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3048-56.
48. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie ME, Mill J, P3russe L, Vohl MC. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr* 2010;91:309-20.
49. Zhu, J.G., Xia, L., Ji, C.B., Zhang, C.M., Zhu, G.Z., Shi, C.M., Chen, L., Qin, D.N., Guo, X.R., Differential DNA methylation status between human preadipocytes and mature adipocytes. *Cell. Biochem. Biophys*. 2012; 63, 1–15.
50. Fujiki, K., Kano, F., Shiota, K., Murata, M., Expression of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene is repressed by DNA methylation in visceral adipose tissue of mouse models of diabetes. *BMC Biol*. 2009; 7, 38
51. Gregg, C., Zhang, J., Weissbourd, B., Luo, S., Schroth, G.P., Haig, D., Dulac, C., High-resolution analysis of parent-of-origin allelic expression in the Mouse brain. *Science* 2010; 329, 643–648.
52. Wang X, Zhu H, Snieder H, Su S, Munn D, Harshfield G, Maria BL, Dong Y, Treiber F, Gutin B, Shi H. Obesity related methylation changes in DNA of peripheral blood leukocytes. *BMC Med*. 2010;8:87.
53. Gemma, C., Sookoian, S., Dieuzeide, G., Garc3a, S.I., Gianotti, T.F., Gonz3lez, C.D., Pirola, C.J., Methylation of TFAM gene promoter in peripheral white blood cells is associated with insulin resistance in adolescents. *Mol. Genet. Metab*. 2010;100, 83–87.
54. Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007;318:1469-72.
55. 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.
56. Choy JS, Wei S, Lee JY, Tan S, Chu S, Lee TH. DNA methylation increases nucleosome compaction and rigidity. *J AmChem Soc* 2010;132:1782-3.
57. Plagemann A, Harder T, Brunn M, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol* 2009;587:4963-76.
58. Milagro FI, Campion J, Garcia-Diaz DF, Goyenechea E, Paternain L, Martinez JA. High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. *J Physiol Biochem* 2009;65:1–9.
59. Cordero, P., Campion, J., Milagro, F.I., Goyenechea, E., Steemburgo, T., Javierre, B.M., Martinez, J.A., Leptin and TNF-alpha promoter methylation levels measured by MSP could predict the response to a low-calorie diet. *J. Physiol. Biochem*. 2011;67, 463–470.
60. Noer A, Boquest AC, Collas P. Dynamics of adipogenic promoter DNA methylation during clonal culture of human adipose stem cells to senescence. *BMC Cell Biol*. 2007 May 29;8:18.
61. Wheatley, K.E., Nogueira, L.M., Perkins, S.N., Hursting, S.D., Differential effects of calorie restriction and exercise on the adipose transcriptome in diet-induced obese mice. *J. Obes*. 2011; 2011, 265417.
62. Sakurai, N., Mochizuki, K., Goda, T., Modifications of histone H3 at lysine 9 on the adiponectin gene in 3T3-L1 adipocytes. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 2009; 55, 131–138.
63. Plagemann, A., Roepke, K., Harder, T., Brunn, M., Harder, A., Wittrock-Staar, M., Ziska, T., Schellong, K., Rodekamp, E., Melchior, K., Dudenhausen, J.W., Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J. Perinat. Med*. 2010; 38, 393–400.

- 
64. Kim, S.J., Nian, C., McIntosh, C.H., Adipocyte expression of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor involves gene regulation by PPARc and histone acetylation. *J. Lipid Res.* 2011; 52, 759–770.
65. Gong, L., Pan, Y.X., Chen, H., Gestational low protein diet in the rat mediates Igf2 gene expression in male offspring via altered hepatic DNA methylation. *Epigenetics* 2010; 5, 619–626.
66. Zhou, D., Pan, Y.X., Gestational low protein diet selectively induces the amino acid response pathway target genes in the liver of offspring rats through transcription factor binding and histone modifications. *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 1809, 549–556.
67. Zheng, S., Rollet, M., Pan, Y.X., Maternal protein restriction during pregnancy induces CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBPb) expression through the regulation of histone modification at its promoter region in female offspring rat skeletal muscle. *Epigenetics* 2011; 6, 161–170.
68. Lomba, A., Martínez, J.A., García-Díaz, D.F., Paternain, L., Marti, A., Campión, J., Milagro, F.I., Weight gain induced by an isocaloric pair-fed high fat diet: a nutriepigenetic study on FASN and NDUFB6 gene promoters. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 101, 273–278.
69. Zhang, F.F., Morabia, A., Carroll, J., Gonzalez, K., Fulda, K., Kaur, M., Vishwanatha, J.K., Santella, R.M., Cardarelli, R., Dietary patterns are associated with levels of global genomic DNA methylation in a cancer-free population. *J. Nutr.* 2011; 141, 1165–1171.
70. Brigati, C., Banelli, B., di Vinci, A., Casciano, I., Allemanni, G., Forlani, A., Borzì, L., Romani, M., Inflammation, HIF-1, and the epigenetics that follows. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010, 263914.
71. Bollati, V., Baccarelli, A., Sartori, S., Tarantini, L., Motta, V., Rota, F., Costa, G., Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation. *Chronobiol. Int.* 2011; 27, 1093
72. Zelko, I.N., Stepp, M.W., Vorst, A.L., Folz, R.J., Histone acetylation regulates the cell-specific and interferon-gamma-inducible expression of extracellular superoxide dismutase in human pulmonary arteries. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45, 953–961.–1104.
73. Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev* 2010; 11: 354–361.
74. Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Pardo G, Sabater M, Hummel M, Ferrer A et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation. *PLoS One* 2010; 5: e9022.
75. Feinberg AP, Irizarry RA, Fradin D, Aryee MJ, Murakami P, Aspelund T et al. Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Sci Transl Med* 2010; 2: 49ra67.
- Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 47498, BEK-2017-23933, TAB-2016-22361, 27826