



Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri

The effects of nutrition, other environmental factors and microbiota on the epigenetics of obesity

Buğu Usanma Koban¹, Zeynep Vural Tuzcular², Işık Gönenç³, Gülbu Işıtmangil⁴

¹⁾ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, Asistan Dr., İstanbul.

²⁾ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, Doç. Dr., İstanbul.

³⁾ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, Başasistan Dr., İstanbul.

⁴⁾ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji Ünitesi, Doç. Dr., İstanbul.

İletişim adresi:

Dr. Buğu Usanma Koban
buguukoban@gmail.com

Geliş tarihi: 16.11.2017

Kabul tarihi: 16.12.2017

Çevrimiçi yayın tarihi: 30.12.2017

Alıntı Kodu: Usanma Koban B., Vural Tuzcular Z., Gönenç I., Işıtmangil G. Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri Jour Turk Fam Phy 2017; 08 (3): 108-117. Doi: 10.15511/tjtfp.17.00497.

Özet

Günümüzde gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, global bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan obezite ile mücadelede; besinlerin, çeşitli kimyasalların ve mikrobiyotanın epigenetik etkileri güncel araştırma alanları arasındadır. Diyetle alınan folat, B12 vitamini, D vitamini ve retinoik asit gibi maddelerin, özellikle sık karşılaşılan epigenetik mekanizmalar olan DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu yolu ile obezitenin meydana geliş süreci üzerinde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, bireyselleştirilmiş beslenme planlarında adı geçen maddelere yer verilerek düzenlemeler yapılmasının, obeziteden korunmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca mikrobiyota elemanlarından özellikle Firmicutes bakterilerinin, bütirat üretimi aracılığıyla yağ asidi emilimi ve açlık-tokluk sinyallerinin düzenlenmesinde etkili olduğu bildirilmektedir. Gastrointestinal sistem mikroflorasının bu bilgi ışığında geliştirilmesi, obezite tedavisinin etkinliği bakımından destekleyici olabilir. Bu derlemede, obezitenin altında yatan epigenetik mekanizmalar üzerinde etki eden faktörler ele alınarak, korunma ve/ya da tedavisinde alternatif seçeneklere dikkat çekilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: beslenme, diyet, epigenetik, mikrobiyota, nutrigenomik, obezite

Summary

Currently, the epigenetic effect of nutrients, chemicals and microbiota is one of the trendy research areas concerning the fight against obesity, which is a global health problem especially in developed countries. Dietary intake of supplements like folate, vitamin B12, vitamin D and retinoic acid have important roles in the development of obesity via the most frequent epigenetic mechanisms such as DNA methylation and histon modification. According to this information; individualized nutritional arrangements fortified with these substances may be effective in the prevention of obesity. Furthermore, microbiota elements, particularly Firmicutes species are efficient in fatty acid absorption and hunger signal regulation via butyrate production. With reference to this knowledge, improvement of the gastrointestinal flora may be supportive to increase the effectiveness of obesity treatment. In this review, it is aimed to draw attention to the factors that influence epigenetic mechanisms underlying obesity, and new alternative options for its prevention and/or treatment.

Keywords: nutrition, diet, epigenetics, microbiota, nutrigenomics, obesity.

Alıntı Kodu: Usanma Koban B., Vural Tuzcular Z., Gönenç I., Işıtmangil G. Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri Jour Turk Fam Phy 2017; 08 (3): 108-117. Doi: 10.15511/tjtfp.17.00497.

Giriş

Obezite, son yıllarda tüm dünyada, özellikle de gelişmiş ülkelerde sıklığı giderek artan bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. 2016 yılında dünyada 18 yaş ve üzerinde 1,9 milyar kişi fazla kilolu ve bunların 650 milyonu da obez olarak kaydedilmiştir. Bunun yanı sıra; 5 yaşından küçük 41 milyon çocuk, 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve adolesan da obez bulunmuştur.¹ Çocuk ve adolesanlarda da yaygınlaşmış olan bu epidemi, gün geçtikçe dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkileyen bir morbidite ve mortalite sebebi haline gelmektedir. Bu bağlamda, birçok farklı bilim dalında obezitenin nedenleri, meydana geliş mekanizması ve bu sorunu önlemek adına alınabilecek tedbirler üzerine araştırmalar hız kazanmaktadır.²

Günümüzde obezitenin nedenini, sadece “fiziksel aktivite ve metabolik olaylarla harcanan enerji miktarının üzerinde kalori alımı” olarak tanımlamanın yeterli olmadığı bilinmektedir. Genetik, çevresel, kültürel, davranışsal, sosyoekonomik, psikolojik ve metabolik durumların tümünün ortak bir sonucu olarak; fazla kilo alımı ve şişmanlık meydana gelmektedir.² Bu morbiditeye yatkınlığın bireysel farklılıklar göstermesinin altında, multifaktöriyel olmasının yattığı düşünülmektedir. Bu sebeple; obeziteden korunmanın yanı sıra yeni ve etkili tedavi seçenekleri oluşturabilmek açısından bireysel yaklaşımlar önem kazanmaktadır.

Yakın zamana kadar bireysel farklılıkların başlıca sorumlusu olarak genetik özellikler görülmekteyken; son yıllarda çevresel faktörlerin harekete geçirdiği epigenetik mekanizmaların da patogeneizde önemli bir rol oynadığı, gerek hayvan deneyleri gerekse tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır.³ Örneğin; beslenme paterni, egzersiz alışkanlığı, tütün kullanımı, hava kirliliği gibi çevresel faktörlerin yanı sıra, davranışsal, sosyal ve psikolojik etmenler de gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir.^{4,5} Bu derlemede, epigenetik mekanizmaların tanım-

lanmasının yanında beslenmenin, diğer çevresel etmenlerin ve mikrobiyotanın epigenetik üzerindeki etkileri sonucu obezite ile ilişkilerinin açıklanması amaçlanmaktadır.

1- Epigenetik Mekanizmalar

İlk olarak 1950’lerde Conrad Waddington tarafından ortaya atılan “epigenetik” kavramı, “fenotipi oluşturan genler ve onların ürünleri arasındaki nedensel etkileşimler”in incelendiği çalışmaları tanımlamaktadır.⁶ Bu alan, DNA sekansında değişiklik olmaksızın gen ekspresyon potansiyelinde mitotik ve/veya mayotik olarak kalıtılabilen farklılaşmaları kapsamaktadır.⁷ Moleküler anlamda epigenetik; DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, nukleozomal remodeling ve kromatin reorganizasyonu ile protein kodlamayan RNA’ların regülasyonunu içeren geniş bir mekanizmalar grubudur.⁸

Milyarlarca nükleotidden oluşan insan genomu, ulaşılabilir aktif ökromatin ve daha az ulaşılabilir inaktif heterokromatin bölgelerinden meydana gelmektedir.⁹ Çeşitli genleri kapsayabilen bu bölgeler, hücrenin transkripsiyon aktivitesini belirlemektedir. Bu bölgelerin aktivitesi, kromatindeki yapısal değişikliklerle ilgili genin eksprese olup olmaması, “*up-regüle*” ya da “*down-regüle*” olması ile sonuçlanmaktadır.¹⁰ Güncel çalışmalar, epigenetik mekanizmaların kromatindeki yapısal farklılaşmalar ve bunun neticesinde de gen ekspresyonundaki değişiklikler açısından kritik bir öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır.¹¹

DNA metilasyonu

Epigenetik alanında, son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konu DNA metilasyonudur. Bu ölçüm oldukça stabildir ve çok ufak miktarlarda DNA gerektirmektedir.¹² DNA modifikasyonu, guanozinden (G) önce gelen bir sitidinin 5’ pozisyonundaki sitozin (C) bazına bir metil grubunun kovalent olarak bağlanması ile olur.¹¹ CpG metilasyonu - ki buradaki “p”, dinükleo-

tidin arasındaki fosfat grubunu simgelemektedir, gerek kromatin konformasyonunu değiştirdiğinden gerekse metile duyarlı proteinlerin DNA ile bağlanmasını etkilediğinden transkripsiyon süreci ile yakından ilişkilidir.^{11,13}

CpG dinükleotidleri sıklıkla CpG adacıkları adı verilen kısa DNA parçalarında kümelenir.^{9,14} Bu bölgeler insan genomunun promotor bölgelerinin yaklaşık yarısı ile bağlantılı olduğundan fonksiyonel açıdan büyük önem arz etmektedir. CpG dinükleotidlerinin adacıklardan bağımsız olanları çoğunlukla metillenmiş iken, promotor ilişkili genler tipik olarak metillenmemiş durumdadır ve bu denge enzimatik metilasyon ve demetilasyon reaksiyonları ile sağlanır.¹¹

Bu reaksiyonlarda üç farklı DNA metiltransferaz (DNMT) enzimi görev alır: DNMT1, DNMT3A, DNMT3B. Bunlardan DNMT3, gelişim sürecinde de novo metilasyon reaksiyonlarını düzenlerken, DNMT1 daha çok onarım metiltransferazı olarak çalışır.¹¹ Bu enzimlerden DNMT3A ve DNMT3B; yüksek yağlı beslenme yoluyla obezitenin tetiklenmesi durumunda artmış leptin (LEP) promotor metilasyonu ile yakından ilişkilidir.¹⁵ Ayrıca DNMT3'ün enerji metabolizmasının sinirsel düzenlenmesinde rol oynadığı ve bu aktivitenin yaşamın çok erken safhalarında, hatta prenatal olarak programlanabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{16,17}

DNA metilasyonu ayrıca “genomik imprinting” üzerinde de etkilidir. Genomik imprinting, kısaca belirli bir genin ifadesinin, allelin kalıtıldığı ebeveyne göre değişiklik göstermesi olarak tanımlanabilir.^{9,18} Imprinted genler, prenatal büyüme, plasental fonksiyonlar, beyin işlevleri ve davranışlar ile ilişkili olup nadiren DNA'nın CpG'den yoğun alt bölgelerinde bulunabilir.^{9,19} Imprinted genlerde, DNA metilasyonunun kaybı ya da kazanımı sonucunda allele özgül gen profili bozulur ve birtakım hastalıklar meydana gelir (Prader-Willi sendromu, Angelman sendromu, vb).¹⁸

Yakın zamanlarda obezite patogenezinde rolü olan önemli bir gen olan HIF3A'nın (hypoxia inducible factor 3 alpha) gerek hayvan gerek insan üzerinde yapılmış araştırmalar sonucu keşfi de; bu genin metilasyon paterninin doğum öncesi dönemlerde düzenlenebiliyor oluşunun ortaya çıkması ile önem kazanmıştır.²⁰⁻³⁰ Bunun yanı sıra, obeziteyle ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri ile gen ve promotorların epigenetik değişiklikleri önemli oranda birliktelik göstermektedir.³¹ Bu bulgu da obezitenin genetik tetikleyicilerinin, kısmi de olsa epigenetik yollar aracılığı ile çalıştığını desteklemektedir. Buna dayanarak genetik altyapının, epigenetik paterni değiştiren çevresel faktör düzenlemeleri ile manipüle edilmesi, obezite ile mücadelede daha fazla yol kat edilmesine olanak sağlayabilir.³² Bu fikri destekleyen bir başka kanıt da, egzersize yanıt olarak iskelet kaslarında görülen DNA metilasyon değişiklikleridir.^{33,34} Dolayısıyla erişkin yaşta dahi epigenom değişiklikleri gerçekleşebilir.

Histon modifikasyonu

Histon modifikasyonları, kromatin yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek gen ekspresyonunu kontrol eden diğer bir epigenetik mekanizmadır. Bu modifikasyon, kovalan ya da nonkovalan şekilde gerçekleşebilir. Kovalan histon modifikasyonları asetilasyon, metilasyon, ubikitinasyon, sumolasyon, fosforilasyon ve S-nitrilasyon iken; nonkovalan grupta kromozom içi ya da kromozomlar arası etkileşimler, histon takasları, kromatin tamiri ve nonkoding RNA (mikroRNA-miRNA, small interference RNA-siRNA) sayılabilir.³⁵ Sıklıkla aktif kromatine spesifik olan asetilasyon, üzerinde en çok çalışılan modifikasyon yoludur. Asetilasyon, histonlara negatif yük yükleyerek DNA ile histon arasındaki itme gücünü artırır, bu da kromatin yapısının gevşemesine yol açar.¹¹

Histon modifikasyonlarının obezite epigenetiğindeki rolüne örnek olarak; adiposit oluşumunda görev alan genlerin aktivitesini düzenleyen PPAR γ (Peroxisome

proliferator-activated receptor gamma) transkripsiyon faktörüne etkisi gösterilebilir.³⁶ PPAR γ , H4K20 (histon H4 lizin 20) monoaçiltransferaz PR-Set7/Setd8 transkripsiyonunu arttırır. Bu yoldan geri bildirim ile PPAR γ ve birçok hedef faktör aktivitesi tetiklenir. Böylece adipogenez artar.³⁷

RNA modifikasyonları

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu yoluyla kromatin şekillenmesine ek olarak, nonkoding RNA'lar (protein kodlamayan RNA'lar-ncRNA) da epigenetik regülasyona dahildir. Bunların arasında, üzerinde en çok çalışılmış olanı, 19-24 nukleotid uzunluğunda olan mRNA'lardır.¹¹ Bunlar gen ekspresyonunu, mRNA'nın transkripsiyonel parçalanması veya protein ekspresyonunun translasyonel baskılanması ile durdurmaktadır.³

Epigenetik değişimlerde mRNA rolü üzerinde yapılmış çalışmalardan en çarpıcı olanı atletik aktivitelerin, 197'den fazla genin metilasyon ve mRNA ekspresyonunu değiştirdiğini gösteren araştırmadır.³⁸ Sözü edilen gen grubu RALBP1 (viral simian leukemia viral oncogene homolog A binding protein 1/viral simian lösemi viral onkogen homologu A bağlayıcı protein 1), HDAC4 (histone deacetylase 4 / histon deasetilaz 4), NCOR2 (nuclear receptor co-repressor 2 / nükleer reseptör korepresör 2) ki bu genlerin obezite oluşumu ve yağ metabolizması üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir.^{32,38}

2- Çevresel faktörlerin epigenetik etkisi

Her ne kadar genom, vücut tarafından üretilen proteinler için kodları içeriyor olsa da; epigenom, gen aktivitesini belirleyen talimatlardan oluşan bir dış katman olarak görev yapar. Birçok patolojik durumda tedavi edilen asıl bölge genetik değil epigenetiktir.³⁹ Bu nedenle tipik olarak epigenetik mekanizmaları etkileyen çevresel faktörler; birtakım hastalıkların gerek önlenmesinde gerek tedavisinde üzerinde durulması gereken

bir araştırma alanıdır. Bu faktörlere örnek olarak yetersiz ya da fazla beslenme, sigara, hava kirliliği gibi kimyasal etkiler, bakteriyel veya viral maruziyetler sayılabilir.

Beslenmenin epigenetik etkileri

Beslenmenin epigenom üzerindeki etkileri "nutrisyonel genomik" başlığı altında iki farklı alanda incelenebilir: Nutrigenomik ve Nutrigenetik.⁴⁰ Nutrigenomik; hem biyoaktif besinlerin gen ekspresyonu üzerindeki direkt etkilerini, hem de beslenme ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus gibi patolojilerin gelişmesi bakımından indirekt etkilerini irdeler. Nutrigenetik ise genetik varyasyonların, bireylerin besinlere verdiği yanıtta etkilerini araştıran bilim dalıdır. Bu bakımdan, kişinin genetik alt yapısını temel alarak bireyselleştirilmiş beslenme önerileri oluşturulmasına yardımcı olur ve böylece sık rastlanan multifaktöriyel hastalıkların semptomatik hale gelmesinden çok önce engellenmesine olanak sağlar.⁴¹ Bu araştırma alanlarının ışığında; bireyin beslenme, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerinin (nurture), genetik potansiyelin (nature) ortaya çıkmasına zemin hazırladığı anlayışı doğmuştur.³⁹ Öyle ki bu potansiyel, sadece o bireyde değil, gelecek nesillerde de kalıcı fenotipik değişikliklere neden olacak şekilde aktarılabilir. Besinlerle epigenom ilişkisinin en açık şekilde görüldüğü mekanizma DNA metilasyonudur. Çünkü bu reaksiyonda DNA'ya eklenen metil gruplarının ana kaynağı diyetdir (örn. kolin, metionin ve biotin). Bunun yanında birçok besin (folat, B12 vitamini ve B6 vitamini gibi) tek karbon metabolizmasında önemli kofaktörler olarak yer almaktadır.

Beslenme ile obezite epigenomu üzerinde son yıllarda geniş araştırmalar yapılmaktadır. Bu etkilerin prenatal ya da perinatal olarak değişikliğe uğraması ve bu yolla genetik programlamanın varlığı ilk olarak 1986 yılında gösterilmiş olup bunu izleyen çalışmalarla desteklenmiştir.⁴²⁻⁴⁸ Prenatal metilasyon programlamasını araştıran ilk hayvan deneylerinden biri agouti fare

modelidir (Avy).⁴⁵ Agouti geni, siyah ömelenin veya sarı faömelenin üretimine yol açan parakrin sinyalleri kodlamakta ve böylece farelerin tüy renginde belirleyici olmaktadır. Bu gen, metile olmamış durumdayken aktiftir ve sarı, obez, kansere yatkın fareler oluşturur. Fakat hamile olan fare bu süreçte metilden zengin diyetle beslendiğinde doğan farelerin büyük bir kısmında gen metillenmiş ve sessiz hale geçtiğinden fenotipleri kahverengi ve zayıf hale gelir.^{45,49}

Gebelik esnasında metilden zengin diyetin etkileri konusunda farklı birçok besinle ilgili, gerek hayvan gerek insanlarla yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Metil vericiler arasında polifenoller, retinoidler, yağ a-sitleri, izotiosiyanatlar ve allil bileşikleri sayılabilmekle birlikte, insanlar üzerindeki çalışmalarda en sık folat ve folik asidin gebelikteki rolü üzerinde durulmaktadır. Bu besinlerden özellikle folat, kobalamin (B12 vitamini), ve riboflavin (B2 vitamini) direkt olarak tek karbon metabolizmasına etki ederek S adenosil-l-metionin (SAM) düzeylerini belirlerler. SAM, vücutta tek karbon metabolizması yolu ile metioninden folat aracılığı ile sentezlenmektedir. SAM düzeylerinin düşmesi; DNA'da global ya da spesifik hipometilasyonlara ve onkojenlerin aktivasyonuna yol açarken, bir yandan da tümör supresör genleri hipermetile hale getirip sessizleştirerek malign transformasyonlara zemin hazırlar.¹¹

Folat, içlerinden bazıları kuvvetli metil verici olarak sayılabilen bir dizi poliglutamine pteridin-p-aminobenzoik asit çeşidini tanımlar. Folik asit ise, folatın sentetik bir türüdür; diyet kaynaklı bir metil verici olmadığı halde sindirim sonucu redükte ve metillenmiş hale gelerek reaksiyonlara katılır.¹² Annesi folik asit takviyesi almış olan bebeklerin doğum anında umbilikal kord kanında bakılan “uzun serpiştirilmiş nükleotid elementleri” (long interspersed elements LINE-1) (DNA metilasyonunun bir indikatörü) anlamlı derecede artmış bulunmuştur. Aynı çalışmada ayrıca insülin benzeri

büyüme faktörü 2'nin (insülin like growth factor-IGF2) metilasyonunda da artış görülmüştür.⁵⁰

Fosfatidilkolin ve asetilkolin sentezinde kullanılan kolin de önemli bir diğer metil kaynağıdır. Farelerle yapılan çalışmalarda prenatal kolin takviyesi yapılan deneklerin ilerleyen dönemde daha iyi kognitif fonksiyonlar sergilemesi nedeniyle bu besinin beyin gelişimi açısından kritik olduğu düşünülmektedir.⁵¹

DNA metilasyonunu indirekt yollarla etkileyen diğer besinler, retinoik asit ve D3 vitamini. Alkol ve çay kateşinlerinin de içinde bulunduğu bir grup polifenol de DNA metilasyonu ve DNMT aktiviteleri üzerinde kuvvetli inhibitör etkiye sahiptir.^{9,11,52}

Besinler, gen ekspresyonunu histon modifikasyon mekanizmaları üzerinden de şekillendirebilir. Örneğin bütirat, izotiosiyanat ve alil bileşiklerinin, histon deasetilaz aktivitelerinin inhibisyonu yolu ile modifikasyonları etkilediği düşünülmektedir.⁵³ Ayrıca biotin, lipoik asit, organosülfür bileşikleri ve E vitamini metabolitlerinin de histon deasetilazı baskıladığı sanılmaktadır.¹¹

Diğer çevresel faktörlerin epigenetik etkileri

Hava kirliliği, bakteriyel ve viral maruziyetler, tütün kullanımı gibi birçok çevresel faktör de epigenetik etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarda, prenatal polisiklik hidrokarbon maruziyetinin, yağ asidi metabolizmasının anahtar enzimini kodlayan açıl-koA sentaz uzun zincir ailesi 3 geninin (acyl-CoA synthase long-chain family member 3 gene- ACSL3) 5'-CpG adacıklarının metilasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{11,54}

Bununla birlikte, uteroplasental yetmezlik sonucu gelişen oksidatif stresin de fetusta yaşla ilerleyen mitokondrial hasarlara sebep olduğu görülmüştür. Bu hasarlar özellikle pankreatik beta hücrelerinde gözükmektedir. Oksidatif stres sadece mitokondrial DNA'yı değil, genomik DNA'yı da etkilemektedir. Özellikle intrauterin dönemde aşırı beslenmeye maruz kalan be-

beklerde reaktif oksijen radikallerinin artışı ve antioksidan mekanizmaların yetersizliği nedeniyle kronik hastalıklara eğilim olduğu saptanmıştır. Gestasyonel diyabetli annelerin plasentalarında ve kord kanında reaktif oksijen radikallerinde artış saptanmıştır. Buradan yola çıkılarak oksidatif stresin direkt olarak DNA metilasyonunu ve kromatin yeniden yapılanmasını etkilediği öne sürülse de, mekanizmanın aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁹

Mikrobiyota ve epigenetik

İnsan holobiont olarak isimlendirilen ve %10 insan hücreleri ile %90 mikrobiyal hücrelerden meydana gelen bir süperorganizmadır.⁵⁵ Özellikle gastrointestinal sistem mikrobiyotası oldukça geniş olup konağa özgü beslenme kaynaklı enerji üretimi, karbonhidrat, kısa zincirli yağ asidi, amino asit ve vitamin oluşturma, enfeksiyon hastalıklarından korunma gibi birçok mekanizma ile direkt ilişkilidir. İnsan vücudu takriben 10 trilyon parankim hücresine sahipken, gastrointestinal sistem yaklaşık 100 trilyon mikrobiyal organizmaya ev sahipliği yapmaktadır.⁵⁶ Buradan yola çıkılarak, mikrobiyota ile insan vücudu arasındaki ilişki çoğu zaman simbiyoz olarak nitelendirilirken, bazı yazarlar mikrobiyotayı insanın en büyük dış endokrin organı olarak isimlendirmektedir.⁵⁷

Araştırmalar göstermektedir ki, gastrointestinal sistem mikrobiyotasında 1000'den fazla filotip bulunmaktadır. Sağlıklı insanlarda bu tipler altı grupta sınıflandırılabilir: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia.^{58,59} Bacteroidetes ve Firmicutes, bağırsak mikrobiyotasının %90'ını oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmalar birçok düşük moleküler ağırlıklı bioaktif madde üretir. Bu maddeler arasında folat, bütirat, biotin ve asetat epigenetik mekanizmada rol oynayan ürünler olarak sayılabilir.⁶⁰

Bağırsak mikrobiyotası ile beslenme arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Diyetle alınan besinler, ilaçlar ve çeşitli kimyasallar mikrobiyota oluşumunu et-

kilemektedir; bu durumun en belirgin kanıtlarından biri anne sütü ve formula ile beslenen bebeklerin bağırsak florasındaki farklılıklardır.⁶¹ Diğer taraftan, bakteriler de diyetle alınan maddeleri vücuda faydalı ya da zararlı olacak şekilde modifiye edebilmektedir. Özellikle besinlerin mikrobiyal metabolizması, epigenetiği iki yoldan yönlendirebilmektedir. Bunlardan ilki, metilasyon gibi modifikasyonlarda kullanılan substrat havuzunu şekillendirmek, ikincisi ise epigenetik reaksiyonlarda kullanılan enzimlerin aktivitesini etkileyen farklı maddeler üretmektir.⁶²

Mikrobiyota ile beslenme arasındaki etkileşime örnek olarak histon deasetilaz enzimini güçlü şekilde inhibe eden bir kısa zincirli yağ asidi olan bütirat metabolizması verilebilir. Organizmadaki en önemli bütirat üreticilerinden biri, Firmicutes bakterilerden biri olan *Faecalibacterium prausnitzii*'dir.^{60,62,63} Bütirat, özellikle sessiz tümör baskılayıcı genlerden p21 ve BAK'ın aktivasyonunu sağlarken intestinal pH'yı değiştirerek de mikrofloranın yapılanmasına katkıda bulunmaktadır.^{60,64,65}

Kanser genetiği haricinde bütiratın obezite ile ilişkili olduğu da öne sürülmektedir. Bu hipotezin kaynağı son zamanlarda fare ve insanlarda yapılmış çalışmalarda, obez deneklerin florasında Firmicutes/Bacteroidetes oranının artmış olduğunun saptanmasıdır.⁶⁶⁻⁶⁸ Firmicutes bakterilerinin obeziteyle olan bu bağlantısının altında, bu gruptaki çoğu bakterinin bütirat sentezliyor oluşu yatmaktadır. Bütiratın, tip 2 diyabetli, obez ve normal kilodaki bireylerde kısa zincirli yağ asidi reseptörlerinden özellikle FFAR3 (serbest yağ asidi reseptörü) promotör bölgesini epigenetik olarak düzenlediği ve böylece açlık-tokluk sinyallerinin de etkilendiği gösterilmiştir.^{69,70}

Sonuç

Güncel bilgiler ışığında epigenetik değişikliklerin geri dönüşlü olabildiği görülmektedir. Bu durum gelecek dönemlerde obezite ve benzeri birçok hastalığın

tetiklenmesini ya da ilerlemesini engellemede fayda sağlayabilir.

Sıklığı gittikçe artan obezitenin önlenmesi ve tedavisinde epigenetik yolların rolü güncel araştırma alanlarından biridir. Nutrigenetik ve nutri-genomik mekanizmaların, in utero dönemden başlayarak metabolik sağlığı etkileyecek epigenetik faktörler olması ve epigenetik yanlış düzenlemenin bu faktörlerin yönetimi ile büyük oranda engellenmesi dikkat çekicidir. Ayrıca, kimyasal, bakteriyel ve viral maruziyetlerin yanı sıra gastrointestinal sistemde bulunan mikrobiyotanın obezite üze-

rindeki etkileri sıklıkla epigenetik temellere dayanmaktadır. Diyetle alınan folat, diğer B vitaminleri, retinoik asit, D3 vitaminlerinin yanı sıra mikrobiyota tarafından üretilen yağ asitlerinden özellikle bütiratın önemi göze çarpmaktadır. Obeziteyle mücadelede alternatif korunma ve tedavi seçenekleri bakımından, yaşam tarzı ve diyet planlanırken bu mekanizmaların bilinmesi ile fark yaratan yenilikler önerilebilir. Her ne kadar günümüzde epigenetik alanında araştırmalar hız kazanmış olsa da, özellikle obezite ile ilişkilerin aydınlatılması adına daha detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. World Health Organisation: Obesity and overweight. Fact sheet N°311, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> adresinden 03.12.2017 tarihinde erişilmiştir.
2. Whitney E, Rolfes S.R. Weight management: Overweight, Obesity and Underweight. In "Understanding Nutrition". (eds.) Whitney E. ve Rolfes S.R. 14th ed. Stamford, Cengage Learning. 2016; 268-70.
3. Guclu GF, Erginel UN. Obezitede epigenetik mekanizmalar. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi 2013;3(6):7-17.
4. Speliotes E, Willer C, Berndt S, et al. Association analyses of 249, 796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet 2010;42(11):937-48.
5. Barrès R, Yan J, Egan B, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. Cell Metab 2012;15(3):405-11.
6. Waddington CH. The basic ideas of biolog . In Towards a Theoretical Biology. (ed.) CH Waddington . Vol.1. 1st ed. Edinburgh, Edinburgh University Press. 1968; 1-32.
7. Jaenisch R, and Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. Nat Genet 2003; Suppl 33:245-54.
8. Sasaki H, Matsui Y. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. Nat Rev Genet 2008; 9:129-40.
9. Haggarty P, Epigenetics. In "Modern Nutrition in Health and Disease". (eds) Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. 11th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2006;534-9.
10. Schones DE, Zhao K. Genome-wide approaches to studying chromatin modifications. Nat Rev Genet 2008;9:179-91.
11. Takahashi K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. Cell Mol Life Sci 2014 Mar;71(6):1045-54.
12. Waterland RA: Nutritional Epigenetics. In Present Knowledge in Nutrition. (eds) Erdman Jr, JW, Macdonald IA, Zeisel SH. 10th Edition. Iowa, International Life Sciences Institute, Wiley-Blackwell. 2012;14-26.
13. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. Nutrition. 2004 Jan; 20(1):63-8.
14. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. Nat Rev Genet 2000; 1:11-19.
15. Xia L, Wang C, Lu Y, et al. Time-specific changes in DNA methyltransferases associated with the leptin promoter during the development of obesity. Nutr Hosp 2014; 30(6):1248-55.
16. Kohno D, Lee S, Harper MJ, et al. Dnmt3a in Sim1 neurons is necessary for normal energy homeostasis. J Neurosci 2014;34(46):15288-96.
17. Khalyfa A, Mutskov V, Carreras A, Khalyfa AA, Hakim F, Gozal D. Sleep fragmentation during late gestation induces metabolic perturbations and epigenetic changes in adiponectin gene expression in male adult offspring mice. Diabetes 2014; 63(10):3230-41.
18. Bora G, Yurter HE. Epigenetik hastalıklar ve tedavi yaklaşımları. Hacettepe Tıp Dergisi; 2007;38:48-54.

19. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet.* 2001 Jan; 2(1):21-32.
20. Pan H, Lin X, Wu Y, et al. GUSTO Study Group. HIF3A association with adiposity: the story begins before birth. *Epigenomics.* 2015;7(6):937-50.
21. Pietiläinen KH, Ismail K, Järvinen E, et al. DNA methylation and gene expression patterns in adipose tissue differ significantly within young adult monozygotic BMI-discordant twin pairs. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(4):654-61.
22. Huang RC, Garratt ES, Pan H, et al. Genome-wide methylation analysis identifies differentially methylated CpG loci associated with severe obesity in childhood. *Epigenetics* 2015;10(11):995-1005.
23. Mansego ML, Garcia-Lacarte M, Milagro FI, Marti A, Martinez JA. GENOI members. DNA methylation of miRNA coding sequences putatively associated with childhood obesity. *Pediatr Obes* 2017;12(1):19-27.
24. Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, et al. Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(7):1493-501.
25. Ding X, Zheng D, Fan C, et al. Genome-wide screen of DNA methylation identifies novel markers in childhood obesity. *Gene* 2015;566(1):74-83.
26. Ollikainen M, Ismail K, Gervin K, et al. Genome-wide blood DNA methylation alterations at regulatory elements and heterochromatic regions in monozygotic twins discordant for obesity and liver fat. *Clin Epigenetics* 2015;7(1):39.
27. Rönn T, Volkov P, Gillberg L, et al. Impact of age, BMI and HbA1c levels on the genome-wide DNA methylation and mRNA expression patterns in human adipose tissue and identification of epigenetic biomarkers in blood. *Hum Mol Genet* 2015;24(13):3792-81.
28. Almén MS, Nilsson EK, Jacobsson JA, et al. Genome-wide analysis reveals DNA methylation markers that vary with both age and obesity. *Gene* 2014;548(1):61-7.
29. Simar D, Verstehey S, Donkin I, et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism* 2014;63(9):1188-97.
30. Na YK, Hong HS, Lee DH, Lee WK, Kim DS. Effect of body mass index on global DNA methylation in healthy Korean women. *Mol Cells* 2014;37(6):467-72.
31. Voisin S, Almén MS, Zheleznyakova GY, et al. Many obesity-associated SNPs strongly associate with DNA methylation changes at proximal promoters and enhancers. *Genome Med* 2015;7(1):103.
32. Weihrauch-Blüher S, Richter M, Staeger MS. Body weight regulation, socioeconomic status and epigenetic alterations. *Metabolism.* 2018 Mar 8. pii: S0026-0495(18)30072-6
33. Rasmussen M, Zierath JR, Barrès R. Dynamic epigenetic responses to muscle contraction. *Drug Discov Today* 2014;19(7):1010-4.
34. Barrès R, Yan J, Egan B, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab* 2012;15(3):405-11.
35. Izmirli M. Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar. *Van Tıp Dergisi* 2013;20(1):48-51.
36. Cho YW, Hong S, Jin Q, et al. Histone methylation regulator PTIP is required for PPARgamma and C/EBPalpha expression and adipogenesis. *Cell Metab* 2009 Jul; 10(1):27-39.
37. Wakabayashi K, Okamura M, Tsutsumi S, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor alpha heterodimer targets the histone modification enzyme PR-Set7/Setd8 gene and regulates adipogenesis through a positive feedback loop. *Mol Cell Biol* 2009 Jul;29(13):3544-55.
38. Almén MS, Nilsson EK, Jacobsson JA, et al. Genome-wide analysis reveals DNA methylation markers that vary with both age and obesity. *Gene* 2014;548(1):61-7.
39. Wardlaw GM, Smith AM. The Human Body; A Nutrition Perspective. In *Contemporary Nutrition.* (eds) Wardlaw GM, Smith AM. 8th ed. New York, McGraw-Hill. 2011;108-11.
40. German JB, Roberts MA, Watkins SM. Personal metabolomics as a next generation nutritional assessment. *J Nutr* 2003 Dec;133(12):4260-6.
41. Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4:69-89.
42. King K, Murphy S, Hoyo C. Epigenetic regulation of Newborns' imprinted genes related to gestational growth: patterning by parental race/ethnicity and maternal socioeconomic status. *J Epidemiol Community Health* 2015;69(7):639-47.
43. Finer S, Mathews C, Lowe R, et al. Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Hum Mol Genet* 2015;24(11):3021-9.
44. Vidal AC, Benjamin Neelon SE, Liu Y, et al. Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans. *Genet Epigenet* 2014;6:37-44.
45. 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.
46. Wolff GL, Roberts DW, Galbraith DB. Prenatal determination of obesity, tumor susceptibility, and coat color pattern in viable yellow (Avy/a) mice. The yellow mouse syndrome. *J Hered* 1986;77(3):151-8.
47. Dolinoy DC., Weinhouse C, Jones TR, Rozek LS & Jirtle RL. Variable histone modifications at the Avy metastable epiallele. *Epigenetics* 2010;5:637-44.
48. Rosenfeld CS, Sieli PT, Warzak DA, Ellersieck MR, Pennington KA, Roberts RM. Maternal exposure to bisphenol A and genistein has minimal effect on A(vy)/a offspring coat color but favors birth of agouti over nonagouti mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(2):537-42.

49. Dolinoy DC. The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. *Nutr Rev* 2008 Aug;66(Suppl 1):7–11.
50. Steegers - Theunissen RP, Obermann - Borst SA, Kremer D, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One* 2009 Nov; 4(11):e7845 .
51. Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr* 2006;26:229-50.
52. Yang CS, Fang M, Lambert JD, Yan P, Huang TH . Reversal of hypermethylation and reactivation of genes by dietary polyphenolic compounds. *Nutr Rev* 2008; 66(Suppl 1):18–20.
53. Dashwood RH, Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man. *Semin Cancer Biol* 2007;17:363-9.
54. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 2009;4:e4488.
55. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000;288(5464):287-93.
56. Martin FP, Kochhar S. Introduction to Metabonomics in Systems Biology Research. In *Metabonomics and Gut Microbiota in Nutrition and Disease*. (eds) Martin FP, Kochhar S. London, Springer-Verlag, Humana Press. 2015;10-12.
57. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010;1:718–25.
58. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635-8.
59. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489(7415):220-30.
60. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, et al. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics*. 2015 Oct16;7:112.
61. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014 Sep;5:494.
62. Hullar MA, Fu BC. Diet, the gut microbiome, and epigenetics. *Cancer J* 2014 May-Jun;20(3):170-5.
63. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009;294(1):1–8.
64. Canani RB, Costanzo MD, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenetics* 2012;4(1):4.
65. Walker AW, Dunkan SH, Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(7):3692–700.
66. Kumar H, Lund R, Laiho A, Lundelin K, Ley RE, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *MBio* 2014 Dec 16;5(6):e02113-14.
67. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:11070–5.
68. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 Dec;444(7122):1027-31.
69. Schloegl H, Percik R, Horstmann A, Villringer A, Stumvoll M. Peptide hormones regulating appetite—focus on neuroimaging studies in humans. *Diabetes Metab Res Rev*.2010; 27:104-12.
70. Remely M, Aumueller E, Merold C, et al. Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity. *Gene* 2014 Mar 1;537(1):85-92.

Ahntı Kodu: *Usanma Koban B., Vural Tuzcular Z., Gönenç I., Işıtmangil G. Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri Jour Turk Fam Phy 2017; 08 (3): 108-117. Doi: 10.15511/tjtfp.17.00497.*