

Epigenetik Mekanizmalar: Maternal Makro Besin Ögesi Alımının Etkileri

Epigenetic Mechanisms: Effects of Maternal Macronutrient Intake

Kadriye Elif İmre¹, Aslı Akyol Mutlu²

Geliş tarihi/Received: 01.11.2021 • Kabul tarihi/Accepted: 21.04.2022

ÖZET

Epidemiyolojik çalışmalar, hassas gelişim evrelerinde alınan maternal besin öğelerinin, yavrularda yaşamın ilerleyen döneminde gelişebilecek kanser, obezite, diyabet, hipertansiyon gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıklara yatkınlığın artmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Maternal beslenme durumunun sonraki jenerasyonların kronik hastalık riskini nasıl etkilediği sorusu epigenetik mekanizmalar ile açıklanabilmektedir. Epigenetik mekanizmalar, erken dönem beslenme varyasyonları ile uzun dönem fizyolojik etkileri arasındaki ilişkiyi gen ekspresyonlarının deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu ya da histon asetilasyonu gibi modifikasyonları ile açığa çıkartmaktadır. Epigenetik dinamiklerin, karbonhidrat, yağ ve protein gibi makro besin öğelerinin maternal beslenmeyle yetersiz ya da aşırı alımına karşı duyarlı olduğu bilinmektedir. Deneysel hayvan modelleri ve retrospektif kohort çalışmaları, maternal diyetin makro besin ögesi örüntüsünün yavrunun epigenetik kodlamasını değiştirerek metabolik bozuklukların gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu derlemenin amacı gelişimin kritik evrelerinde alınan maternal makro besin ögesi içeriklerinin epigenetik mekanizmalar üzerine etkisini güncel literatüre dayanarak incelemektir.

Anahtar kelimeler: Epigenetik, metabolik programlama, makro besin öğeleri, maternal beslenme

ABSTRACT

Epidemiological studies show that maternal nutrient intakes during the sensitive stages of development may play an important role in increasing susceptibility to non-communicable chronic diseases like cancer, obesity, diabetes and hypertension during the later stages of life of the offspring. The question of how maternal nutritional status influences the risk of chronic disease in subsequent generations can be explained by epigenetic mechanisms. Epigenetic mechanisms explain the relationship between early period nutritional variations and long-term physiological effects with modifications of gene expression like deoxyribonucleic acid (DNA) methylation or histone acetylation. Epigenetic dynamics are known to be sensitive to inadequate or excessive intake of macro nutrients like carbohydrates, fat and protein in maternal diet. Experimental animal models and retrospective cohort studies indicate that the macronutrient pattern of maternal diet alters epigenetic coding in the offspring and contributes to the development of metabolic disorders. The aim of this review is to investigate the effect of maternal macronutrient intake on epigenetic mechanisms during the critical stages of development.

Keywords: Epigenetics, metabolic programming, macronutrients, maternal nutrition

1. **İletişim/Correspondence:** Kastamonu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu, Türkiye
E-posta: dyt.elif1992@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0001-6272-8791>

2. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0001-6301-6358>

GİRİŞ

İnsanlar çok benzer genetik kodlara sahiptir; ancak gen ekspresyonunun sonucu olarak ortaya çıkan fenotip insanlar arasında büyük farklılıklar gösterir. Bireyler arasındaki varyasyonun bir kısmı, her bireyin barındırdığı yaklaşık 50.000 tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, tek yumurta ikizleri bile aynı genetik kodlara sahip olmalarına rağmen tamamen aynı değildir. Bireyler her iki ebeveyninden de genler alsa da bu genlerin bazıları için sadece bir ebeveyninden gelen gen eksprese edilmektedir. Kısacası fenotip, deoksiribonükleik asit (DNA) dizisinde kodlanan bilgiden daha ileri bir içerik tarafından belirlenmektedir. Bu durum kısmen, insan fenotipinin değişkenliğini belirleyen gen ekspresyonunun esnekliğini ifade eden epigenetiğin ortaya çıkardığı bir kodlama sisteminden kaynaklanmaktadır (1,2).

Epigenetik, DNA ve bununla ilişkili kromatin proteinlerin enzim aracılı kimyasal modifikasyonları ile oluşan gen ekspresyonunun kararlı kalıtımı olarak tanımlanmaktadır (1). Bu modifikasyonlar, birincil DNA dizisini değiştirmeden genomik fonksiyonların düzenlenmesinde anahtar rol oynar ve birçok hücre nesli boyunca iletilir. Epigenetik değişiklikler; endokrin bozucular, anksiyete, depresyon, beslenme gibi çevresel stres faktörlerine akut veya kronik olarak maruz kalınması sonucu ortaya çıkmakta ve doz, süre ve yaştan büyük ölçüde etkilenmektedir (2). Çevresel stres faktörleriyle hassas fetal gelişim dönemlerinde karşılaşılması, hastalık etiolojisini güçlü bir şekilde etkiler. Bu evrede, hücrelerin ve organ sistemlerinin farklılaşması programlamaya karşı duyarlıdır. Sonuç olarak, çevresel faktörlere bağlı olarak değişen programlama ve gen ekspresyonu, yetişkin yaşamında anormal fizyoloji ve hastalıklara yol açabilmektedir. Temel epigenetik mekanizmalar, kromatin yapının ve genom aktivite durumlarının yayılmasında rol oynayan DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan ribonükleik asit (ncRNA) regülasyonu olarak bilinmektedir (1,2).

DNA metilasyonu, bir grup özel enzimin aracılık ettiği en çok araştırılan epigenetik mekanizmadır. DNA dizisinin sitozinlerine bir metil grubunun eklenmesinden oluşan kovalent bir modifikasyondur. Memelilerde DNA metilasyonu esas olarak, guanozin (5'-CpG-3' bölgeleri) tarafından takip edilen sitozin bazlarında meydana gelmektedir (1). Memelilerde ekzonlar, intergenik DNA ve transpozonlar da dahil olmak üzere DNA'daki çoğu CpG bölgesi metillenir; ancak bazı CpG'lerin metillenmediği, DNA'nın CpG açısından zengin spesifik alanları vardır. Bunlar CpG adaları olarak bilinmektedir. CpG adaları tipik olarak genlerin promotör bölgeleri etrafında bulunmaktadır. Promotörler ve güçlendiriciler gibi genin anahtar unsurlarındaki DNA metilasyonlarının değişmesi, gen işlevi üzerinde derin bir etkiye sahip olabilmektedir. DNA metiltransferazlar (DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b) olarak bilinen bir enzim ailesi, sitozin metilasyonunu katalize eder (1,3). DNMT'lerin aracılık ettiği epigenetik kodların embriyonik gelişim için kritik olduğu bilinmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, DNMT-null farelerin erken gebelik döneminde öldüğü, DNMT'lerdeki mutasyonların insanlarda anormal fetal gelişim ve immün yetmezliğe neden olduğu gösterilmiştir (4).

Histonlar, ökaryotik hücre çekirdeklerinde bulunan, DNA'yı nükleozom adı verilen yapısal birimlere paketleyen ve hücreler üzerindeki gen ekspresyonunun düzenlenmesini kolaylaştıran temel proteinlerdir. Histon kuyruklarının (H3 ve H4 kuyrukları; H3R2, H3R8, H3R17, H3R26 ve H4R3) metilasyonu, lizin ve arjinin kalıntılarında meydana gelmektedir. Histonlar epigenetik düzenlemeye; N-terminal kuyruklarında asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikitinasyon da dahil olmak üzere translasyon sonrası modifikasyonlarla aracılık etmektedir (1-3). Temel olarak DNA, histonların etrafına sıkıca sarılmakta ve transkripsiyon faktörlerinin erişimi engellenmekte, metilasyon veya asetilasyon gibi modifikasyonlarla değiştirildiğinde ise bu proteinler gevşemekte ve

transkripsiyon faktörlerinin geçebileceği boşluklar oluşturarak genomik stabiliteye, DNA tamirine ve hücre döngüsü bütünlüğüne katkıda bulunmaktadır. Histon metilasyonundaki modifikasyonlar, hücre tipleri arasında farklıdır ve fetal gelişim ile ilişkilidir (2).

İnsan genomu yalnızca 20.000 protein kodlayan gen içerir ve genomun önemli bir fraksiyonu, sınırlı protein kodlama kapasitesine sahip ncRNA'lar ile kopyalanabilmektedir. Bunlar arasında en kapsamlı incelenen ncRNA'lar, evrimsel olarak korunan, 22 nükleotit uzunluğunda ve protein kodlayan genlerin intronları ve eksonları içinde veya intergenik bölgelerde bulunan mikroRNA'lardır (miRNA). Olgun miRNA, epigenetikteki anahtar mekanizmalardan bir diğeridir. miRNA'lar proteine çevrilemez. Ana işlevleri; mRNA bölünmesi, translasyonel inaktivasyon ve deadenilasyon da dahil olmak üzere gen ekspresyonunu farklı şekillerde down regüle etmektir (3). Yapılan çalışmalarda miRNA'ların; yavruların hücre bölünmesi, farklılaşması ve gelişiminde önemli roller oynadığı ve diyet faktörlerinin miRNA ekspresyon profillerini, özellikle lipid metabolizması, insülin direnci ve inflamasyon ile ilgili genlerin modifikasyonlarını etkilediği gösterilmiştir (5,6). Bu derlemede makro besin öğelerinin epigenetik mekanizmalar üzerine etkilerinin güncel literatüre dayanarak açıklanması amaçlanmıştır.

Beslenmenin Epigenetiğe Etkisi

Sağlığın ve Hastalıkların Fetal Orijinleri (Developmental Origins of Health and Disease-DOHaD) hipotezine göre sigara, depresyon, beslenme, endokrin bozucular vb. faktörlerin etkisiyle optimal olmayan bir intrauterin ortamın yavruların epigenomu ve fenotipi üzerinde epigenetik modifikasyonlar ile etki ettiği gösterilmiştir (7). Beslenmenin epigenetik ile ilişkisini araştıran çok sayıda kohort ve deneysel çalışma bulunmaktadır (5-7). Beslenme; epigenetik reaksiyonlarda substrat mevcudiyeti, proteinler ve genom üzerindeki doğrudan etkileri, belirli profillere

sahip hücrelerin seçimi ve yayılması yoluyla epigenetik mekanizmaları etkileyebilmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, anahtar epigenetik belirteçleri oluşturan metil ve asetil gruplarının beslenme metabolizmasının merkezinde yer almalarıdır. DNA ve histon metilasyonu, diyetten sağlanan metil gruplarının (metil-folat, kolin, betain veya metionin) mevcudiyetine doğrudan bağlıdır. Tek karbon metabolizması sırasında bu besin öğeleri, DNA metilasyonu için metil gruplarının metabolit kaynağı olan S-adenozilmetiyonin oluşturmak üzere B₁₂ veya B₆ vitaminleri gibi diğer besin öğelerine bağlı yollarda metabolize edilmektedir (6). Asetil grupları ise histonların asetilasyonu için substrat sağlar. Asetil grupları; protein, yağ ve karbonhidrat katabolizmasındaki son ortak ara üründür, yağ asidi ve kolesterol sentezi dahil birçok reaksiyonun substratıdır ve trikarboksilik asit döngüsü içinde enerji üretimi için birincil substrattır (5-7).

Beslenme ve epigenetik ile ilgili yapılan ilk çalışmalar yetersiz beslenme ile fetal programlama ilişkisini araştıran kıtlık çalışmaları ya da bu modeli hayvanlara uyarlayan maternal yetersiz beslenme modelleri ile yapılan araştırmalardır (7). Daha sonra, birçok grup gebelik ya da laktasyon döneminde makro besin öğelerini; izokalorik düşük proteinli diyet, tam diyet kısıtlaması, yüksek sükrözlu/fruktozlu ve yüksek yağlı/kolesterollü diyet gibi beslenme modelleri için de kullanarak epigenetik programlama ile ilişkilerini incelemiştir (8-10).

Karbonhidratlar

Karbonhidratların aşırı alımı; obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişmesine ve ilerlemesine yol açmaktadır. Karbonhidrat alımı; glikoz sinyalizasyonu, ince bağırsakta karbonhidrat sindirimi ve emilimi, karaciğer ve adipoz dokuda yağ sentezi ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile ilgili birçok metabolik genin ekspresyonunu artırır. Metabolik gen ekspresyonunun karbonhidrat alımı

ile indüklenmesi promotör ve güçlendirici bölgelerde bulunan cis-elementlerine bağlanan transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmektedir (11). Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda yüksek karbonhidratlı maternal diyet ile yavruların epigenetik mekanizmalarının değiştiği gösterilmiştir (12,13). Örneğin; annenin yüksek glikoz seviyelerinin, yavru da diyabet ve hipertansiyonla ilgili epigenetik değişiklikler ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (14). Ayrıca, maternal yüksek fruktoz alımının yetişkin yavrularda programlanmış metabolik sendroma ve hipertansiyona yol açtığı bildirilmiştir (11,12).

Yamazaki ve ark. (13)'nın çalışmasında, gebelik ve laktasyon boyunca %20'lik fruktoz çözeltisi verilen sıçan yavrularında kontrol grubuna kıyasla; karaciğer x reseptörü α (LXR α) geninin metilasyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, LXR α ekspresyonunun baskılanmasına yol açan hepatik miR-206 ekspresyonunun indüklendiği ve serum HDL konsantrasyonunda düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada ise gebelik ve laktasyon dönemlerinde %20'lik fruktoz çözeltisi verilen sıçanların 2, 3 ve 4. nesil yavruları kontroller ile karşılaştırıldığında; böbrekteki prorenin reseptör ekspresyonunun arttığı ve H3Ac ve H3K4me2 bölgelerinde histon modifikasyonlarında artış olduğu, ilk iki nesilde kan basıncı ve glikoz intoleransının arttığı gözlenmiştir (14). Benzer şekilde Seong ve ark. (15)'nin araştırmasında, %20'lik fruktoz çözeltisi ile gebelik ve laktasyon boyunca beslenen C57BL/6 fare yavrularından fruktoz solüsyonu verilmeden elde edilen art arda dört nesil yavruları incelendiğinde; ilk üç jenerasyonda renin-angiotensin sistemi genlerinin mRNA ekspresyonlarının ve kan basıncının anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur. Bu çalışmalar ele alındığında, annenin aşırı fruktoz alımının nesiller arası hipertansiyonu indükleyebileceği düşünülmektedir. 2021 yılında yapılan bir çalışmada, enerjinin %32'sinin sükrözdan karşılandığı bir diyetle gebelik boyunca beslenen sıçan yavrularında glikoz intoleransı geliştiği, hepatik trigliserit birikiminin ve ayırıcı protein 2'nin (UCP2) mRNA ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (16). Sprague Dawley sıçanlarında

yapılan bir çalışmada, gebelik ve laktasyon boyunca yüksek fruktoz (%60) içeren diyetle beslenen annelerin yavrularında beyinde HDAC4'ün up-regüle olduğu, öğrenme ve hafızada bozukluklar olduğu gösterilmiştir (17).

Yağlar

Yağlar, beslenmenin en önemli bileşenlerinden biridir. Omega-3 ve tekli doymamış yağ asitleri gibi çeşitlerinin olumlu; doymuş ve trans yağ asitleri gibi çeşitlerinin olumsuz fizyolojik etkilere neden olarak sağlığı etkilediği bilinmektedir. Epigenetik araştırmalar kapsamında yağların etkisi çoğunlukla maternal yüksek yağlı diyet üzerinden incelenmiş ve yağların gelecekteki yavru sağlığını şekillendiren itici güçlerden biri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (18,19). Yüksek yağlı bir diyetle annenin aşırı enerji alması; yavrularda obezite, diyabet ve diğer metabolik bozuklukların görülme riskini arttırmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında maternal yüksek yağlı diyet genellikle prekonsepsiyon, gebelik veya laktasyon dönemlerinden en az birinde enerjinin %40 ya da fazlasının yağlardan karşılandığı modellerle oluşturulmaktadır. Bununla birlikte yağdan gelen enerji yüzdesinin %45-60 gibi daha yüksek ya da %28-30 gibi daha düşük seviyelerde tutulduğu diyetlerle yapılan çalışmalar da mevcuttur (18-21).

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında yüksek yağlı diyetle beslenen annelerin yavrularında, beyindeki dopamin ve opioid ile ilişkili genlerin metilasyonu ve ekspresyonunun değiştiği ve bu değişikliğin lezzetli yiyecekler için davranışsal tercihi etkileyerek obezite ve metabolik sendrom riskini arttırabileceği gösterilmiştir (22). 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada, gebelik ve laktasyon sırasında yüksek yağlı (%60) diyetle beslenen farelerin erkek yavrularında, beyinde anksiyete gelişimi ve alkol alımında rol oynadığı bilinen galanın (GAL5.1) geninde hipermetilasyon olduğu, GAL5.1 gen defekti olan vahşi tip farelerde yapılan ikinci çalışmada ise bu genin genel iştah üzerine etkisinin olmadığı; ancak yüksek yağlı besinlerin tercihini azaltıcı bir etkisi olduğu bulunmuştur (23). Yakın tarihli bir

başka çalışmada ise gebelik ve laktasyon boyunca yüksek yağlı (%28.6) diyetle beslenen sıçanların dişi yavrularında kontrollere (%9) kıyasla; adipoz dokuda kannabinoid reseptör1 (Cnr1) gen ekspresyonunun up-regüle olduğu, 17β -estradiol ve testosteronun plazma seviyelerinin azaldığı bulunmuş; maternal yüksek yağlı diyetin yavruların subkutan adipoz dokusunda cinsiyete özgü bir fenotip oluşturduğu ifade edilmiştir (20). Japon makaklarında yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında yüksek yağlı (%32) diyet tüketiminin, fetal karaciğer trigliserit içeriğini artırdığı ve yavrularda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına yol açtığı; bu fenotipik adaptasyonların, glutamik piruvat transaminaz 2 geninin H3K14 ve H3K18'de artmış histon asetilasyonu ile bağlantılı olarak meydana geldiği gözlenmiştir (24).

Proteinler

Glisin, histidin, metiyonin ve serin gibi amino asitler, DNA ve protein sentezi için metil donör ü sağlanmasında anahtar rol oynamaktadır. Protein kısıtlı diyetler, maternal yetersiz beslenme modellerinden biri olarak epigenetik çalışmalarda sıklıkla kullanılmakta; çoğunlukla %18 kazein (kontrol) ve %9 kazein (düşük proteinli) içeren maternal diyetlerin yavru üzerindeki etkisi karşılaştırılmaktadır. Bununla birlikte bazen farklı protein yüzdeleri de kullanılabilir veya protein kısıtlı diyetle beslenenler standart yem tüketenlerle karşılaştırılabilir (18,25,26). Ayrıca, protein miktarı modifikasyonlarının ötesinde, maternal diyetin protein kalitesinin de yavruların gen ekspresyonu üzerinde değiştirici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (27).

İntrauterin gelişim sırasında beslenme dengesizlikleri ile epigenetik modifikasyonlar arasında bir bağlantı olduğunu gösteren ilk çalışmalardan birinde, gebe sıçanların düşük proteinli diyetle beslenmesiyle, yavruların karaciğerlerinde DNA hipermetilasyonu olduğu bulunmuştur (28). Daha yeni çalışmalarda da gebelik sırasında düşük proteinli diyetle beslenmenin DNA metilasyonunda lokusa özgü değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (29,30). Güncel bir meta-analizde ise maternal düşük proteinli diyetin, erkek

yavrularda akuaporinler (AQP1 ve AQP9) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFa) gibi genlerin epigenetik mekanizmalarını değiştirerek testis ağırlığında, sertoli hücre sayısında, serum testosteron ve sperm sayısında önemli bir azalmaya neden olduğu ve infertiliteyi programladığı belirtilmiştir (10). 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada, maternal protein kısıtlamasına ve laktasyon sonrası tuz yüklemesine maruz kalan inme oluşumuna yatkın spontan hipertansif sıçan yavrularında, anjiyotensin 2 gen reseptörlerinde (AT_2R) DNA hipometilasyonu olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, AT_2R ekspresyonunun, düşük fetal protein seviyelerinin neden olduğu kan basıncındaki artışı antagonize etmek için epigenetik kontrol ile değiştirildiğini, bu mekanizmanın kontrol edilmesi ve güçlendirilmesinin, tuz duyarlılığının önlenmesi ve iyileştirilmesi için etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (29).

Yakın tarihli bir çalışmada; gebelik öncesi, gebelik, laktasyon ve sonrasında serbest seçimli düşük proteinli (%6) kafeterya diyeti ile beslenen sıçanların erkek yavrularının hipotalamusunda transkripsiyon 3'ün sinyal transdüseri ve aktivatörü (STAT3) ekspresyon seviyelerinin ve aktive edici protein kinaz (AMPK) fosforilasyonunun arttığı, iştahı düzenleyen nöropeptidler kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript (Cart) ve agouti ile ilişkili peptid'de (Agrp) cinsiyete özgü değişikliklerin indüklendiği, erkek ve dişi yavrularda vücut ağırlığının arttığı ve hipotalamik leptin sinyalinin regülasyonunun değiştiği belirlenmiştir. Bu çalışmayla, gelişimsel dönemde tüketilen maternal yüksek enerjili düşük proteinli diyetin, yavrularda uzun vadeli cinsiyete özgü bir etki yaratarak hipotalamik iştah düzenleyici sistemde modifikasyona neden olabileceği gösterilmiştir (30). Düşük proteinli maternal diyetin, histon H3 ve H4'ün asetilasyonu ve H3K4'ün metilasyonu yoluyla sıçan yavrularının karaciğerinde embriyogenez, kan basıncı ve lipitlerin düzenlenmesinde görev alan glukokortikoid reseptörü (GR) ve peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa (PPAR α) genlerinin ekspresyonunu etkilediği de bildirilmiştir (26). Özetle, maternal düşük proteinli diyetin epigenetik

Tablo 1. Makro besin ögesi alımı ile epigenetik ilişkisini inceleyen bazı hayvan çalışmaları

Model	Makro besin ögeleri	Hedef Organ	Mekanizma	Referans
Fare	Yüksek sükröz (%30)	Beyin	DAT mRNA ekspresyonu artmış; Drd1, Drd2, Drd4 ekspresyonu azalmış	(31)
Sıçan	Yüksek fruktoz (%10)	Karaciğer	ChREBP mRNA ekspresyonu ve aktivitesi artmış	(8)
Sıçan	Yüksek sükröz (%20)	Aort damarı	AT ₁ R geni H3K9me3 histon modifikasyonu azalmış; mRNA ekspresyonu artmış	(11)
Sıçan	Yüksek fruktoz (%20)	Yumurtalık	StAR ve P450-(17 α) mRNA ve protein ekspresyonları azalmış; ER- α down regüle olmuş	(32)
Sıçan	Yüksek fruktoz (%20)	Beyin	UCP5 ve TFAM genlerinde hipermetilasyon	(33)
Sıçan	Yüksek yağ (%39.7)	Testis	DNMT transkripsiyonu ve global DNA metilasyonu azalmış	(34)
Sıçan	Yüksek yağ (%60)	Aort damarı	AT ₁ R'de DNA metilasyonu azalmış; AT ₂ R'de DNA metilasyonu artmış; ATR gen ekspresyonları değişmiş	(9)
Fare	Yüksek yağ (%45)	Beyin, karaciğer	Cart, Insr, Lepr, Fas ekspresyonu artmış; SrebpL ekspresyonu etkilenmemiş	(18)
Sıçan	Yüksek yağ (%45)	Karaciğer	IL-4 geninde DNA hipometilasyonu ve H4 histon asetilasyonu	(19)
Sıçan	Yüksek yağ (%60)	Kalp	PRC2 global DNA metilasyon seviyeleri azalmış; H3 histon modifikasyonu down regüle olmuş; Six1, Mef2c ekspresyonları up-regüle olmuş	(35)
Fare	Yüksek yağ (%45)	Karaciğer	Irs2 geninde hipermetilasyon; Map2k4 geninde hipometilasyon	(21)
Sıçan	Yüksek yağ (%45)	Karaciğer	Cpt1a geninin DNA metilasyonu azalmış; PPAR γ ekspresyonunda artmış	(36)
Sıçan	Düşük protein (%9)	Plasenta	Wnt2 promotör metilasyonunda artış	(37)
Fare	Düşük protein (%9)	Adacık hücrelerinde	miRNA143'ün aşırı ekspresyonu	(5)
Sıçan	Düşük protein (%6)	Epididimis	AQP1, AQP9, VEGFa ekspresyonu azalmış	(38)
Domuz	Düşük protein (%7.5)	Kas	GR, FoxO3, MSTN ekspresyonu artmış	(39)
Sıçan	Düşük protein (%9)	Adrenal bez	AT _{1b} reseptör promotör artışı	(40)

AT₁R/AT₂R: Anjiotensin II Tip 1/2 Reseptör; Cart: Kokain ve Amfetamin ile Düzenlenen Transkript; ChREBP: Karbonhidrata Duyarlı Element Bağlayıcı Protein; DAT: Dopamin Transporter; Drd: Dopamin Reseptör; ER- α : Estrojen Reseptör α ; Fas: Yağ Asit Sentaz; Insr: İnsulin Reseptör; P450(17 α): Sitokrom P450 17 α -Hidroksilaz/c17,20-Liyaz; SrebpL: Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein; StAR: Steroijenik Akut Regülatör Protein; TFAM: Transkripsiyon Faktör A; UCP5: Ayırıştırıcı Protein-5; AQP1/9: Akuaporin1/9; Cpt1: Karnitin palmitoiltansfraz 1; FoxO3: Forkhead box grup O3; GR: Glukokortikoid reseptörü; IL4: İnterlökin-4; Irs2: İnsülin reseptör substratı; Mef2c: Mads box transcription enhancer factor 2; Map2k4: Mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz 4; MSTN: Miyostatin; PRC2: Polycomb baskılayıcı kompleks 2; PPR γ : Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama; Six1: Six homeobox 1; VEGFa: Vasküler endotelial büyüme faktörü α ; Wnt2: Kanatsız tip MMTV entegrasyon bölgesi ailesi üye 2; AT_{1b}: Anjiotensin II Tip 1 b reseptör.

modifikasyonlar yoluyla gen ekspresyonunda kalıcı değişikliklere neden olabileceğini destekleyen çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (3). Tablo 1'de hayvan modellerinde makro besin ögesi alımı ve epigenetik etkileri ile ilgili yapılan bazı çalışmaların önemli bulguları gösterilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Maternal diyetin makro besin ögesi içeriğinin, yavruların metabolik hastalıklara yatkınlığını belirlemede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda, gebelik ve/veya emzirme döneminde annenin yüksek yağlı, düşük proteinli, yüksek fruktozlu/sükrözlu diyet modelleriyle beslenmesinin, tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların gelişimi için epigenetik modifikasyonları etkilediği gösterilmiştir. İnsanlarda makro besin ögelerinin spesifik maruziyeti ile metabolik hastalıkların programlanmasını ilişkilendiren doğrudan kanıtlar sınırlıdır; ancak hayvan modelleri, bu hastalıklar için epigenetik mekanizmalar ve diğer moleküler değişiklikler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Yüksek yağlı ya da protein kısıtlı

beslenen hayvan modellerinde bazı modifikasyonlar cinsiyete özgü bulunmuştur. Bu durumun östrojen ve testosteronun etki mekanizmalarındaki farklılıklar ve hedef dokulardaki duyarlılık değişimleri ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Makro besin ögeleri ile ilgili sıçanlar, fareler, primatlar, domuzlar, gelincikler gibi birçok hayvan çalışması olmasına karşın epigenetik olayları en iyi gösteren altın standart bir modelleme bulunmamaktadır. Ancak hayvan çalışmalarından yola çıkılarak insan popülasyonlarında da benzer sonuçlarla karşılaşılabilir. Karşılaşılmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, sağlıklı bir gebelik ve emzirme dönemi için yeni kılavuzlar geliştirilmelidir. Hayvan modellerinden elde edilen bilgiler, gebelik ve doğum sonrası gelişim sırasındaki beslenme alışkanlıklarıyla ilgili olarak, yavruların ileride metabolik hastalık geliştirme duyarlılığının artması riskini en aza indirmek için dikkatli önlemlerin alınması gerektiğini göstermektedir. Kamu politikaları sadece toplumun sağlığına değil, aynı zamanda sağlık sisteminin bir sonraki kullanıcıları olacak gelecek nesillerin sağlığına da odaklanmalıdır. Mevcut kanıtlar ışığında, anne adaylarının prekonsepsiyonel dönemden itibaren yaşa ve cinsiyete özgü makro ve mikro besin ögesi içeriği yeterli ve dengeli bir diyetle beslenmelerinin; sodyum, basit şeker, doymuş yağ asidi ve trans yağ asidi içeriği yüksek Batı tarzı beslenme modellerinden ve sedanter yaşam şekline uzak durmalarının, hastalıkların programlanmasında beslenme ile ilgili epigenetik modifikasyonların önüne geçebileceği sonucuna varılmaktadır. Beslenme ile gelişen epigenetik modifikasyonların yaşam ve biyolojik işlevler üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için gelecekte daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: KEİ, AAM; İlgili literatürün taranması: KEİ; Makale taslağının oluşturulması: KEİ; AAM; İçerik için eleştirel gözden geçirme: AAM; Yayınlanacak versiyonun son onayı: AAM. • **Study design:** KEİ, AAM; **Literature review:** KEİ; **Draft preparation:** KEİ, AAM; **Critical review for content:** AAM; **Final approval of the version to be published:** AAM.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Lee HS. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients*. 2015;7(11):9492-507.
2. Chango A, Pogribny IP. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients*. 2015;7(4):2748-70.
3. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, Vatish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics*. 2009;10(1):478.
4. Yung R, Ray D, Eisenbraun JK, Deng C, Attwood J, Eisenbraun MD, et al. Unexpected effects of a heterozygous dnmt1 null mutation on age-dependent DNA hypomethylation and autoimmunity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):B268-76.
5. Alejandro EU, Jo S, Akhaphong B, Llacer PR, Gianchandani M, Gregg B, et al. Maternal low-protein diet on the last week of pregnancy contributes to insulin resistance and beta-cell dysfunction in the mouse offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;319(4):R485-R96.
6. Zheng J, Xiao XH, Zhang Q, Wang T, Yu M, Xu JP. Maternal low-protein diet modulates glucose metabolism and hepatic MicroRNAs expression in the early life of offspring. *Nutrients*. 2017;9(3):205.
7. Barker DJP. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995;25(7):457-63.
8. Rodríguez L, Panadero MI, Rodrigo S, Roglans N, Otero P, Álvarez-Millán JJ, et al. Liquid fructose in pregnancy exacerbates fructose-induced dyslipidemia in adult female offspring. *J Nutr Biochem*. 2016;32:115-22.
9. Chen FY, Cao KF, Zhang HC, Yu HL, Liu YH, Xue Q. Maternal high-fat diet increases vascular contractility in adult offspring in a sex-dependent manner. *Hypertens Res*. 2021;44(1):36-46.
10. Ajuogu PK, Al-Aqbi MAK, Hart RA, McFarlane JR, Smart NA. A low protein maternal diet during gestation has negative effects on male fertility markers in rats - A systematic review and meta-analysis. *J Anim Physiol an N*. 2021;105(1):157-66.

11. Wu L, Shi A, Zhu D, Bo L, Zhong Y, Wang J, et al. High sucrose intake during gestation increases angiotensin II type 1 receptor-mediated vascular contractility associated with epigenetic alterations in aged offspring rats. *Peptides*. 2016;86:133-44.
12. Saad AF, Dickerson J, Kechichian TB, Yin HZ, Gamble P, Salazar A, et al. High-fructose diet in pregnancy leads to fetal programming of hypertension, insulin resistance, and obesity in adult offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):378E1-E6.
13. Yamazaki M, Munetsuna E, Yamada H, Ando Y, Mizuno G, Fujii R, et al. Maternal fructose consumption down-regulates Lxra expression via miR-206-mediated regulation. *J Nutr Biochem*. 2020;82:108386.
14. Cho HM, Kim I. Maternal high-fructose intake induces hypertension through activating histone codes on the (pro)renin receptor promoter. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;527(3):596-602.
15. Seong HY, Cho HM, Kim M, Kim I. Maternal high-fructose intake induces multigenerational activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2019;74(3):518-25.
16. Stevanović-Silva J, Beleza J, Coxito P, Pereira S, Rocha H, Gaspar TB, et al. Maternal high-fat high-sucrose diet and gestational exercise modulate hepatic fat accumulation and liver mitochondrial respiratory capacity in mothers and male offspring. *Metabolism*. 2021;116:154704.
17. Wu KLH, Wu CW, Tain YL, Huang LT, Chao YM, Hung CY, et al. Environmental stimulation rescues maternal high fructose intake-impaired learning and memory in female offspring: Its correlation with redistribution of histone deacetylase 4. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;130:105-17.
18. Roepke TA, Yasrebi A, Villalobos A, Krumm EA, Yang JA, Mamounis KJ. The loss of ERE-dependent ERalpha signaling potentiates the effects of maternal high-fat diet on energy homeostasis in female offspring fed an obesogenic diet. *J Dev Orig Health Dis*. 2020;11(3):285-96.
19. Wang H, Xu GB, Chen H, Pan YX. Maternal high-fat diet activates hepatic interleukin-4 in rat male offspring accompanied by increased eosinophil infiltration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(1):G81-G92.
20. Almeida MM, Dias-Rocha CP, Reis-Gomes CF, Wang HM, Atella GC, Cordeiro A, et al. Maternal high-fat diet impairs leptin signaling and up-regulates type-1 cannabinoid receptor with sex-specific epigenetic changes in the hypothalamus of newborn rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:306-15.
21. Zhang Q, Xiao XH, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, et al. A maternal high-fat diet induces DNA methylation changes that contribute to glucose intolerance in offspring. *Front Endocrinol*. 2019;10:871.
22. Vucetic Z, Kimmel J, Reyes TM. Chronic high-fat diet drives postnatal epigenetic regulation of mu-opioid receptor in the brain. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1199-206.
23. McEwan A, Erickson JC, Davidson C, Heijkoop J, Turnbull Y, Delibegovic M, et al. The anxiety and ethanol intake controlling GAL5.1 enhancer is epigenetically modulated by, and controls preference for, high-fat diet. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(6):3045-55.
24. Suter MA, Takahashi D, Grove KL, Aagaard KM. Postweaning exposure to a high-fat diet is associated with alterations to the hepatic histone code in Japanese macaques. *Pediatr Res*. 2013;74(3):252-8.
25. Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, Maurin AC, Averous J, Bruhat A, et al. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. *FASEB J*. 2011;25(9):3271-8.
26. Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Brit J Nutr*. 2007;97(6):1064-73.
27. Akyol A, Cetin AK, Gulec A, Dasgin H, Ayaz A, Onbasilar I. Maternal low-quality protein diet exerts sex-specific effects on plasma amino acid profile and alters hepatic expression of methyltransferases in adult rat offspring. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(4):409-16.
28. Rees WD, Hay SM, Brown DS, Antipatis C, Palmer RM. Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses. *J Nutr*. 2000;130(7):1821-6.
29. Miyoshi M, Imakado Y, Otani L, Kaji M, Aanzai Y, Sugimoto N, et al. Maternal protein restriction induces renal AT2R promoter hypomethylation in salt-sensitive, hypertensive rats. *Food Sci Nutr*. 2021;9(3):1452-9.
30. Rivera P, Ramirez-Lopez MT, Vargas A, Decara J, Vazquez M, Arco R, et al. Perinatal free-choice of a high-calorie low-protein diet affects leptin signaling through IRS1 and AMPK dephosphorylation in the hypothalamus of female rat offspring in adulthood. *Acta Physiol*. 2019;226(2):e13244.
31. Choi CS, Kim P, Park JH, Gonzales ELT, Kim KC, Cho KS, et al. High sucrose consumption during pregnancy induced ADHD-like behavioral phenotypes in mice offspring. *J Nutr Biochem*. 2015;26(12):1520-6.
32. Munetsuna E, Yamada H, Yamazaki M, Ando Y, Mizuno G, Ota T, et al. Maternal fructose intake disturbs ovarian estradiol synthesis in rats. *Life Sci*. 2018;202:117-23.

33. Yamada H, Munetsuna E, Yamazaki M, Mizuno G, Sadamoto I, Ando Y, et al. Maternal fructose-induced oxidative stress occurs via Tfam and Ucp5 epigenetic regulation in offspring hippocampi. *Faseb J*. 2019;33(10):11431-42.
34. Deshpande SS, Nemani H, Arumugam G, Ravichandran A, Balasinar NH. High-fat diet-induced and genetically inherited obesity differentially alters DNA methylation profile in the germline of adult male rats. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):179.
35. Blin G, Liand M, Mauduit C, Chehade H, Benahmed M, Simeoni U, et al. Maternal exposure to high-fat diet induces long-term derepressive chromatin marks in the heart. *Nutrients*. 2020;12(1):181.
36. Moody L, Xu GB, Chen H, Pan YX. Epigenetic regulation of carnitine palmitoyltransferase 1 (Cpt1a) by high fat diet. *Bba-Gene Regul Mech*. 2019;1862(2):141-52.
37. Reamon-Buettner SM, Buschmann J, Lewin G. Identifying placental epigenetic alterations in an intrauterine growth restriction (IUGR) rat model induced by gestational protein deficiency. *Reprod Toxicol*. 2014;45:117-24.
38. Cavariani MM, Santos TD, Pereira DN, Chuffa LGD, Pinheiro PFF, Scarano WR, et al. Maternal protein restriction differentially alters the expression of AQP1, AQP9 and VEGFr-2 in the epididymis of rat offspring. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):469.
39. Jia YM, Gao GC, Song HG, Cai DM, Yang XJ, Zhao RQ. Low-protein diet fed to crossbred sows during pregnancy and lactation enhances myostatin gene expression through epigenetic regulation in skeletal muscle of weaning piglets. *Eur J Nutr*. 2016;55(3):1307-14.
40. Bogdarina I, Haase A, Langley-Evans S, Clark AJL. Glucocorticoid effects on the programming of at1b angiotensin receptor gene methylation and expression in the Rat. *Plos One*. 2010;5(2):520-6.