

# EPIGENETİK

## ***Hafta 7: Metabolizma ve Epigenetik***

DNA metilasyonunun metabolik regülasyonu,  
Kromatin dinamiklerini etkileyen diyetetik ve metabolik  
bileşikler

Dr Öğr Üyesi Arzu ATALAY

# DİNAMİK METİLOM (DNA METİLASYON PROFİLİ)

- Memelilerde, pek çok protein, fosfolipit ve nüklotide metil gruplarının transferinde görev alan 100'den fazla metil transferaz enzimi (dört DNA metil transferaz dahil olmak üzere) tanımlanmıştır.
- Bu reaksiyonlar, birçok farklı hücresel fonksiyonun temelini oluşturmaktadır.
- Metil donörünün yetersiz olması, DNA nükleotid sentezi ve metilasyonu, gen ekspresyonu da dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlerin bozulmasına neden olabilmektedir.
- Dolayısıyla yeterli metil donörlerinin üretimi, doğru/hatasız hücre bölünmesi ve gelişimi için kritik öneme sahiptir.

**Metillenmiş maternal ve paternal genomlar fertilizasyon aşamasında demetile olur ve gebelik sonrası erken dönemden başlayarak spesifik metilasyon örüntüleri aşamalı olarak yeniden belirlenir.**

Memeli somatik hücrelerin genomik DNA'sı içindeki tüm sitozin nükleotidlerinin yaklaşık % 4'ü metile olduğundan, metilomun hatasız kopyalanabilmesi için bölünen hücrelerde bir metil donör havuzunun bulunması gereklidir.

# TEK KARBON METABOLİZMASI VE METİL DONÖRÜ ÜRETİMİ

- DNA metilasyonunun oluşturulması ve sürdürülmesi için gerekli olan metil grupları, yalnızca belirli enzimler ve ilgili kofaktörlerle ilişkili diyetteki metil donörlerinden elde edilir.
- CpG dinükleotidleri içindeki sitozinin 5. karbonuna bir metil grubunun eklenmesi, yalnızca DNMT'ler tarafından katalizlenir ve tek karbon metabolizması ile üretilen ve metil donörü olan son ürün **-S-adenosilmetionin** (SAM, SAME, adometiyonin, adoMet olarak da bilinir)- kullanır.
- Bu molekül tüm hücrelerdeki evrensel metil donörünü simgeler.
- Folatlar → **Kolin ve B2, B6 ve B12** gibi B grubu vitaminler diğer kofaktörler ile birlikte tek karbon metabolizmasının primer metil donörleri ve temel mediatörleridir.

Folik asit, THF'a kıyasla daha yüksek afinite ile endojen reseptörleri bağladığı için doğal olarak oluşan folatların emilimi üzerinde negatif bir etkiye sahip olabilir.

# S-ADENOZİLMETİONİN (SAM): METİLOMUN YÖNETİCİSİ

- Tüm canlı organizmalarda bulunan önemli bir prekürsör moleküldür. Tüm dokularda ana metil donörü (transmetilasyon) ve aynı zamanda karaciğerde aminopropil gruplarının (aminopropilasyon) ve glutatyonun (transsülfürizasyon) da prekürsörüdür.
- SAM, sadece DNA metilasyonu için değil, aynı zamanda nükleik asit sentezi ve histon metilasyonu gibi diğer metabolik reaksiyonlar için de kritik rol oynar (kendi başına önemli bir epigenetik düzenleyici mekanizma).
- Buna ek olarak çeşitli enzimlerin aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.
- Bir metil donörü rolünden bağımsız olarak, hücre büyümesi, apoptoz ve farklılaşma üzerine bağımsız rolüne ilişkin kanıtlar artmaktadır.

SAM, MAT (metionin adenzil tranferaz) enzimi tarafından ATP'nin adenosil parçasının metionine transfer edilmesinden sonra üretilir.

- SAM, transmetilasyon reaksiyonlarının bir parçası olarak S'ye bağlı metil grubunun, alıcı moleküllere aktarılmasıyla reaksiyona girer. Tüm reaksiyonların ortak ürünü S-adenosylhomosistein (SAH) 'dir.
- Çoğu transmetilasyon reaksiyonları SAH tarafından engellenirken, SAM'de azalma enzim aktivitesini (MAT) stimüle edicidir.



- Bu yolla SAM, transmetilasyona katılan THF'in oluşumunu inhibe ederken aynı zamanda homosisteini sistatyon ve sisteine dönüştüren transsülfürasyon yolunu uyarır.
- Oksidatif stresin transsülfürizasyon ve transmetillasyon reaksiyonları arasındaki dengenin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

# PREKÜRSÖR VE KOFAKTÖR BİYOYARARLANIMI İLE SAM SEVİYELERİNİN REGÜLASYONU

- DNA metilasyonu için bir metil donörü olarak SAM üretimi, metabolik substrat, kofaktör biyoyararlanımı ve enzimatik aktivite arasında kompleks bir etkileşim içerir; bu enzimatik aktivite genetik değişkenlikten de etkilenir.
- SAM en büyük metil donörüdür ve sadece diyetle alınan metionin, kolin ve folatlardan elde edilir.
- SAM'daki tek bir metil grubunun DNA'daki bir sitozin kalıntısına aktarılması, memelilerde yalnızca CpG dinükleotitlerinde gerçekleşir.
- DNA metilasyonu sırasında üretilen SAH, SAM'e bağlı metiltransferazların bir inhibitörü olarak işlev görürken, hücre içindeki metilasyon talebinin karşılanması için bu yan ürünün çıkarılması bir ön şarttır.

# Homosistein Metabolizması

- Homosistein (2-amino-4-merkaptobütirik asit) metionin döngüsü ve transsülfürasyon yolu arasındaki bir kesişme noktasını temsil eder.
- Homosistein, diyetle alınan metionin metabolizmasından elde edilen, birikimi toksisiteye neden olan, esansiyel olmayan bir amino asittir.
- Homosistein, S-adenosylhomosistein hidrolaz enzimi ile SAH'nin hidrolizi ile üretilir.

- Homosistein remetilasyona tabi tutularak metionin üretebilir veya transsülfürizasyon ile sistein üretilebilir. (2 yolla metabolize olur.) Temel metionin döngüsü tüm memeli hücrelerinde oluşur. Buna karşın, transsülfürizasyon memeli hücrelerinde sınırlı bir dağılıma sahiptir ve bu yoldan yoksun olanlar, dış kaynaklı bir sistein kaynağına ihtiyaç duyarlar.
- Karaciğer, homosisteinin dışa aktarımı yoluyla plazma homosistein düzeyine en fazla katkı sağlayacağı düşünülen dokudur.

- Folat ve kolinin metabolizması için yollar homosisteinin metionine dönüşmesi basamağında kesiştiği için folat ve kolin birlikte hareket ederek homosistein konsantrasyonunu düşürür.
- Diyetle alımın eksikliği veya enzim aktivitesini düşüren genetik polimorfizmler sonucu bu yolakların bozulması, plazma homosistein konsantrasyonlarının yükselmesine yol açar.
- Hiperhomosisteinemi kanser, mental sağlık sorunları ve vasküler hastalık gibi çeşitli hastalıklarda bağımsız bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, bunun nedensel bir ajan olup olmadığı veya spesifik patoloji markerı olup olmadığı halen belirsizliğini korumaktadır.

# Glisin-N-metiltransferaz

- ✓ Glisin N-metil transferaz (GNMT), karaciğer, böbrek ve pankreasta bulunan bir SAM-bağımlı enzimdir.
  - ✓ Hücre içinde SAM:SAH oranının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.
- ✓ GNMT aktivitesi, sentezi SAM tarafından inhibe edilen 5-metil THF'nin (5-metil THF sentezi SAM ile inhibe edilir) allosterik bağlanması ile engellenir.
- ✓ Bu nedenle GNMT aktivitesi SAM ve 5-metil THF'in hücre içi konsantrasyonları ile düzenlenebilir.
- ✓ Farelerde folat eksikliğinin GNMT aktivitesine artışa neden olduğu gösterilmiştir.

# Diyetle Alınan Folat, SAM ve DNA Metilasyonu

- Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, folat eksikliğinin DNA metilasyonundaki etkilerinin çok karmaşık olduğunu, hücre tipi ve hedef organa bağlı olduğunu, gen ve bölgeye özgü olduğunu düşündürmektedir.
- Folat yolağındaki bozulma, DNA metilasyonundaki değişiklikler, gen ifadesinin değiştirilmesi ve hastalığa yatkınlık arasındaki bağlantının hem koşula bağlı hem de doğrudan kanıtı bulunmaktadır.
- Hayvan çalışmaları doğum öncesi metil suplemente edilmiş diyetle beslenmenin, DNA metilasyonunu arttırabileceğini ve yavrulardaki genlerin ekspresyonunu azalttığını gösterilirken, insanlarda folat desteği sınırladığında, homosistein seviyelerinin arttığı ve DNA metilasyonunun azaldığı sonuçları elde edilmiştir.

- Tek karbon metabolizmasında yer alan reaksiyonlar için kofaktörler olarak diyetle alınan folatlar (tetrahidrofolatlar veya THF'ler) gereklidir.
- 5-Metil THF, homosisteinin metionine dönüştürülmesi için gereklidir ve bu nedenle, metil donörü olan SAM'ın kullanılabilirliğini etkiler.
- Diyetle alınan kolin, homosisteinin metionine dönüştürülmesi için alternatif bir yolda kullanılabilen betaine oksitlenir ve bu da SAM'ın bulunabilirliğini etkiler.
- Folat ve kolinin diyetle düşük düzeylerde alınması SAM konsantrasyonlarını düşürür ve DNA'nın hipometilasyonuna neden olur.



# Tek Karbon Metabolizmasının Alkol Antagonizmi

- Birçok çalışma, alkol tüketimi gibi çeşitli faktörlerin SAM'ın biyoyararlanımını ve dolayısıyla DNA metilasyon seviyelerini etkileyebileceğini göstermiştir.
- Alkol, vücutta folatın emilimini engelleyerek tek karbon metabolizmasını antagonize eder.
- Buna ek olarak, alkolün, folatın diyetle alımı azalması ve yetersizliği, bağırsak emiliminde bozulma ve renal atılımı artırma yoluyla kaybın artmasına bağlı olarak folat metabolizmasını olumsuz bir şekilde etkilediği bildirilmiştir.

- Alkolün folat metabolizmasına direkt etkileri öncelikle metionin sentazının (MS) inhibisyonu yoluyla oluşur ve bu da downstream ürünleri olan metionin ve SAM konsantrasyonlarının azalmasına ve prekürsör olan homosistein ve SAH konsantrasyonlarının artmasına neden olur.

- Alkolizm, DNA metilasyonunda hem global hem de gen düzeyinde değişikliklerle ilişkilidir. Bununla birlikte özellikle kolon ve karaciğer olmak üzere artmış kanseri riski ile bağlantılıdır.
- Paternal kronik alkol tüketimi, spermde DNMT fonksiyonlarında bozulmalarla bağlantılıdır. Bu durum daha sonra, genomik imprinting ve fetus büyümesinde bozukluklara neden olur.

# GENETİK VARYANTLAR VE SAM DÜZEYLERİNİN REGÜLASYONU

- Tek karbon döngüsü boyunca geçiş hızı/oranı, bu yolda yer alan enzimleri kodlayan genlerin genetik polimorfizmlerinden etkilenebilir. En çok metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninin (677C > T; rs1801133) nükleotid 677'sindeki C ile T yerdeğiştirmesi konusunda çalışmalar bulunmaktadır.
- Daha düşük 5-metil-tetrahidrofolat seviyeleri, 5,10-metilen tetrahidrofolat ve plazma homosistein seviyelerinin yükselmesi ile sonuçlanır.

- Tek karbon metabolik bozma potansiyeline sahip diğer genetik varyantlar arasında MTHFD1 (rs2236225, rs1950902), MTHFD2 (rs1667627), MTRR (rs1532268), MTR (rs1805087), BHMT (rs3733890), RFC-1 (rs1051266) ve SHMT (rs1979277) bulunmaktadır.
- Tek karbon metabolizmasını düzenleyen enzimlerin genetik varyantları arasında önerilen bağlantıya ek olarak, DNMT'lerdeki varyantlar, sistemik lupus eritematosustaki DNMT1 de dahil olmak üzere hastalık için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

# DNA DEMETİLYASYON MEKANİZMASI

- Günümüzde metil gruplarının CpG dinükleotidlerine eklenme mekanizması iyi tanımlanmış olsa da, DNA demetilasyon mekanizması yoğun tartışmaların konusu olmaya devam etmektedir.
- Memelilerde üç aday mekanizma önerilmiştir.

- Birincisi, 5-metil sitozinden metil gruplarının DNA (taban eksizyonu) onarımı temeline dayanan bir sistemle uzaklaştırılmasını içerir. Bu modelde, 5-metil sitozin ilk önce timine deamine olur ve sonuçta bir T-G baz çifti uyumsuzluğu/yanlış eşleşmesi meydana gelir.
- Deaminasyon, DNA metiltransferaz veya zigottaki AID (Aktivasyona bağlı deaminaz) / APOBEC1 (apolipoprotein B mRNA düzenleme enzimi, katalitik polipeptit 1) ailesi gibi DNA deaminazlar ile tetiklenebilir. Bu deaminazlar, erken gelişim döneminde global demetilasyon mekanizması için potansiyel adaylardır.
- T-G uyuşmazlıkları timin DNA glikosilaz (TDG) tarafından algılanır ve baz çıkarılır ve bir abasic bölge bırakılır. Metil Bağlayıcı Domain Protein-4'ün (MBD4) bu süreçte rol oynadığı öne sürülmüştür. Daha sonra DNA tamir sistemi, nonmetile sitozinle yer değiştirerek abasic bölgeyi onarır.

- İkinci önerilen DNA demetilasyon mekanizması, metiltransferaz (DNMT1) idamesinin yokluğunda pasif metilasyon kaybını içerir.
- DNA replikasyonu sırasında, yeni sentezlenen DNA ipliğinin metilasyonu, SAM ile birlikte DNMT1'in etkisiyle oluşturulur.
- Bununla birlikte, enzim seviyesinde veya aktivitesinde bir azalma, hücreler daha sonra bölünme ve DNA replikasyonu döngüsüne girebilecekleri için pasif DNA demetilasyonuna neden olabilir.
- 5-Aza-2'-deoksisitidin (Desitabin-AzdC), pasif DNA demetilasyonu ile ilişkili iyi bilinen bir DNMT inhibitörüdür. (5-aza-C ve 5Aza2' deoksisitidin → DNMT1 yokluğunda DNA replikasyonuna neden olurlar.)



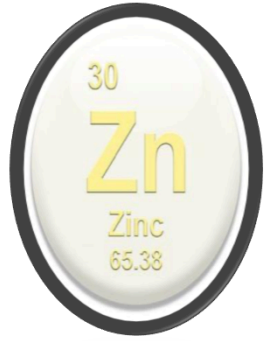
- DNA demetilasyonunun üçüncü ve en tartışılan mekanizması, metil grubunun hidrolitik saldırı, oksidasyon veya bir DNA demetilaz enzimi (MBD2-metil CpG bağlayan domain protein-aday olarak önerilir) aracılığıyla 5-metil sitozinden doğrudan çıkarılmasını içerir.

# TEK KARBON METABOLİZMASI, DNA METİLASYONUNUN BOZULMASI VE HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

- Elde edilen kanıtlar, tek karbon metabolizmasında bozulma ile hastalık patogenezi arasında doğrudan bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, genetik çeşitlilik veya çevresel faktörler (beslenme, yaşam biçimi veya maruziyetler) veya ikisinin bir arada görülmesi ile ortaya çıkabilir.
- Bu bozulmanın downstream sonuçları çeşitlilik göstermekle birlikte **genomik DNA metilasyonundaki değişiklikleri** ve **homosistein düzeylerindeki dengesizliklerini** içerir. Bunların her biri çok sayıda çalışmada hastalık riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir.

# Kanser ve Tek Karbon Yetersizliği

- Bozulmuş tek karbon metabolizması ile hastalıklar arasındaki bağlantı için belki de en göze çarpan kanıt, **NÖRAL TÜP DEFECTİ** oranının düşürülmesinde folik asit desteğine atfedilen başarının sonucudur.
- Bununla birlikte, tek karbon üretimi, DNA metilasyonu ve diğer temel hücresel aktiviteler arasındaki karşılıklı etkileşim göz önüne alındığında, DNA metilasyonunun insan hastalık riskine doğrudan katkısı tartışmalıdır.



- Yapılan bir çalışmada yetersiz çinko alımı, ratlarda karaciğerdeki SAM düzeylerinde azalma, DNA hipometilasyonu, düşük doğum ağırlığı ve büyümenin azalması ile ilişkili bulunmuştur.



- Tek karbon metabolizmasının bir başka kosubstratı olan selenyumun, plazmada homosistein düzeyindeki artışla birlikte rat kolonu ve karaciğerinde hipometilasyona neden olduğu gösterilmiştir.
- Yapılan bir çalışmada, selenyum ile beslenen sıçan grubunun kolon kanserine karşı kontrol grubuna göre daha az duyarlı olduğu bulunmuştur.
- Bu sonuç yeterli selenyum alımının kansere karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgulara rağmen, tek karbon metabolizmasında selenyumun diğer enzimler ve substratlar ile etkileşime girdiği mekanizma(lar) hala açıklığa kavuşturulmamıştır.

- Folat eksikliğinin hastalık riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Çoğu çalışma, folat eksikliğinin doğrudan düşük SAM seviyesiyle ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu durum, bazı kanserler ile bağlantılı tümörigenez ile ilişkili bazı genlerin belirli promoter hipometilasyonuna ek olarak, global donörlerinin bulunabilirliğini sınırlar ve global hipometilasyona neden olur.
- Bununla birlikte bazı çalışmacılar folat alımı ile kanser riski arasındaki bağlantının dozaja ve zamana bağlı olabileceğini öne sürer.
- Yetersiz folat kanser progresyonuna katkıda bulunabilir, ancak yüksek folat düzeyleri oluştuktan sonra kanser gelişimini de teşvik edebilir. Bu durum, folatın, kanserde hızlı DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi için gerekli nükleotidleri sentezlemedeki rolünden dolayı olabilir; dolayısıyla yüksek folat seviyeleri tümörün ilerlemesini artırabilir.
- **Bu nedenle, kanserin önlemesi için optimal bir folat alım düzeyinin olduğu öne sürülmüştür.**

- Buna ek olarak, mevcut kanıtlar, düşük düzeylerde folat ile birlikte vitamin B6 veya B12 vitaminlerinin yetersiz alınmasının → SAM düzeylerini düşürdüğünü ve bunun da tek karbon döngüsünde bir bloktan dolayı kan plazmasında homosistein düzeyinin yükselmesine neden olduğunu ileri sürmektedir.
- Kolin ve metionin eksikliğinin bir arada veya folat eksikliği ile birlikte gerçekleşmesi → kanser riskinde artış ile bağlantılıdır.
- Tek karbonlu metabolitler / kofaktörlerdeki eksiklikler ile kanser progresyonu arasındaki ilişki karmaşık görünmektedir ve daha ayrıntılı araştırmayı gerektirir.

Kromatin Dinamiği/Yeniden  
Modellenmesini Etkileyen Diyetsetel  
ve Metabolik Bileşenler

- Ökaryotik DNA, kromatin oluşturan histonlarla yakından ilişkilidir. İki farklı kromatin biçimi tanımlanmıştır:
  - Heterokromatin, genellikle transkripsiyonel olarak sessiz genomik bölgeyle ilişkilendirilen, sıkıca sıkıştırılmış/yoğunlaştırılmış bir DNA formu iken
  - Ökromatin, aktif transkripsiyon altında genellikle hafifçe paketlenmiş bir kromatin formudur.
- Kromatinin yeniden modellenmesi terimi, kromatin yapısında çok çeşitli değişiklikleri kapsar, ancak histon-DNA temaslarında fark edilebilir bir değişim olarak tanımlanabilir.
- Bu moleküler mekanizma histonların kovalent modifikasyonu, DNA metilasyonu, kodlamayan RNA (mikroRNA ve diğerleri) ve Polycomb-grup proteinleri gibi epigenetik süreçler tarafından düzenlenir.



Kromatinin temel birimi, dört korunmuş çekirdek histondan her birinin iki kopyasını içeren bir histon oktamerinin çevresine sarılan yaklaşık 147 baz çift DNA'dan oluşan nükleozomdur: H2A, H2B, H3 ve H4.

Kromatin, daha yüksek ökaryotlarda sekiz izoforma sahip olduğu bildirilen linker histon H1'in eklenmesiyle daha da kompakt hale getirilir.

- Ayrıca, major histon türlerine göre amino asit sekanslarındaki farklılıklarla tanınan varyant histon alttürleri de vardır. Her proteinin, nükleozom çekirdek parçacıklarının birleşmesi için çok önemli olan histon-histon ve histon-DNA etkileşimlerine aracılık eden bir histon katlama alanı/domaini ve nükleozom çekirdeği parçacıklarından çıkıntı yapan esnek bir amino terminal kuyruk bölgesi/domaini bulunur. Şekil 18.1'de gösterildiği gibi, kanonikal histonların (H2A, H2B, H3 ve H4) yanı sıra varyant histonları (H3.1, H3.3 ve HTZ.1 gibi) oluşturan çeşitli histon post-transkripsiyonel modifikasyonlar vardır.
- Spesifik enzimler tarafından üretilen modifikasyonların ('işaretler') kombinasyonu, gen transkripsiyonu, DNA onarımı ve apoptoz gibi downstream süreçleri düzenleyen bir kod oluşturması önerilmiştir.

Histon modifikasyonları düzeyinde kromatin yapısının değiştirilmesi, post-transkripsiyonel olarak belli amino asitler üzerinde biyokimyasal değişiklikler meydana getiren çoklu enzimlerin katılımını içerir.

- Bu bağlamda lizin asetilasyonu, lizin ve arginin metilasyonu, serin ve treonin fosforilasyonu ve lizin biyotinlenmesi için tanımlanmış enzimlerin yanı sıra, ubiquitination, sumoilasyon, ADP-ribozilasyon, deimination ve prolin izomerleştirme için enzimler tanımlanmıştır.
- Bu enzimlerin fonksiyonları, hücrenin metabolik, inflamatuvar veya redoks durumuna bağlı olarak intranükleer seviyeleri ile asetil CoA, biotin, NAD ve S-adenosil metionin (SAM) gibi kofaktörle bağlıdır.

- Kısa zincirli yağ asitleri veya nikotinamid gibi doğal olarak oluşan inhibitörlerle daha belirgin/hafif etkiler ortaya çıkabilir. Her durumda, yaşlanma, çevresel maruziyet ve yaşam tarzı değişiklikleri (diyet dahil) epigenetik sürüklenme/drift ile yakından ilişkilidir.
- Çevresel işaretlere duyarlı olan, kromatin yeniden modellenmesi ile kontrol edilen geçici, geri dönüşümlü sirkadiyen epigenetik kalıplar bile bulunmaktadır. Epigenetik programlamada özellikle önemli olan, gebelik ve laktasyon döneminde annenin beslenme durumu ve yavrularla etkileşimler sırasındaki annelik davranışıdır.

- Pek çok modifikasyon, amino ve karboksi-terminal histon kuyruklarına lokalizedir ve bir kısmı histone globular domainlerine odaklanmıştır.

lizinler için mono-, di- veya trimetil

argininler için mono- veya di- (asimetrik veya simetrik)

- Bu histon değişikliklerinin büyük çoğunluğu, iki farklı mekanizma ile açıklanan gen transkripsiyonunu düzenler.
- Birincisi, kromatin paketlemesinin doğrudan DNA polimerini açıp kapatacak şekilde değiştirildiğini ve böylece transkripsiyon faktörleri gibi DNA'ya bağlanan proteinlerin erişimini kontrol ettiğini önermektedir.
- Diğeri, bağlı kimyasal parçaların, kromatin bağlayıcı proteinlerin birleşmesini teşvik etmek için nükleozom yüzeyini değiştirdiğini varsayar.

Kromatin modifikasyonlarının protein kodlayan genomun transkripsiyon regülasyonu üzerindeki etkileri büyük ölçüde baskılama ve aktive etme şeklinde sınıflandırılmıştır.

Genel olarak,

- Histon asetilasyon ve fosforilasyonu → **gen ekspresyonunun aktivatörleri** olarak görev yaparken,
- Histon deasetilasyonu, biyotininilasyon ve sumoilasyon → **gen ifadesini inhibe eder.**
- Metilasyon ve ubiquitination hedeflenen histon rezidüsüne bağlı olarak gen ekspresyonunun baskılayıcısı veya aktivatörü olarak görev yapabilir.



- Histonların, enzimlerin farklı familyaları tarafından gerçekleştirilen muhtemel 100'den fazla kimyasal modifikasyonu bilinmektedir (asetilasyon, monometilasyon, dimetilasyon, trimetilasyon, vb.). Bu enzimlerin birçoğu, "histon kodu"nu ve genlerin düzenlenme yolunu düzenleyen substratlar veya kofaktörler olarak ortak metabolitleri gerektirir.
- Bununla birlikte, hücreSEL metabolik bileşiklerde meydana gelen değişiklikler, temel/core histonların N-terminal kuyruk bölgelerinde modifikasyonun substratları veya inhibitörleri olarak rol oynayan enzim fonksiyonuna etki edebilir.

Hücresel metabolik bileşikler genel olarak diyet ve besin öğeleri, vücudun metabolik durumu, endokrin dengesizlik ve histon modifiye eden enzimlerin mRNA ve protein düzeylerini değiştirebilen hastalıklardan etkilenebilir.

# HİSTON ASETİLYASYONU

- Histonlar, özellikle N-terminal kuyruğundaki lizin rezidülerinden asetilasyon ve deasetilasyona uğrarlar. Bu düzenleyici mekanizma, histon asetiltransferaz (HAT) ve histon deasetilaz (HDAC) tarafından katalize edilir.
- Asetilasyon sürecinde, asetil-koenzim A, asetil grubu donörüdür. Nükleer asetil-CoA sentezi, histon asetilasyonu için hız sınırlayıcı bir adımdır.
- Bu nedenle, asetil-CoA metabolizması doğrudan kromatin düzenlenmesine bağlıdır ve hastalık durumları ve yaşlanma gibi asetilasyon ve metabolizmanın kesiştiği farklı hücresel işlemleri etkileyebilir.

# Histon Deasetilaz (HDACs)

- HDAC'ler, histon kuyruklarının lizin rezidülerinin asetil gruplarını uzaklaştıran ve kromatin sıkıştırma ve transkripsiyonel baskılamaya yol açan belirli deasetilazlardır.
- HDAC'ler, sekans homolojisine ve ifade modellerine dayalı olarak dört ana sınıfa ayrılır. Sınıf I, II ve IV HDAC'ler Zn'ye bağımlı deasetilazlar iken, sirtuinler olarak da adlandırılan Sınıf III HDAC'ler NAD'ye bağlı deasetilazlardır.
- Farklı HDAC inhibitörleri kanser tedavisi ve psikiyatri için klinik olarak kullanılmış, inme ve kardiyovasküler hastalıklar, astım, artrit, tip 2 diyabet ve nörodejeneratif süreçler gibi metabolik hastalıkların tedavisinde önerilmiştir.

Biyotin, lipoik asit, sarımsak organosülfür bileşikleri ve vitamin E metabolitleri gibi farklı diyet ajanları → HDAC inhibisyonuyla uyumlu yapısal özellikler göstermektedir.

Sarımsakta bulunan dialil disülfür → karaciğer ve Morris hepatoma hücrelerinde H3 ve H4 asetilasyonunu arttıran bileşiktir.

Sulforaphane (SFN), turpgillerde bulunan ve insan hücre dizilerinde HDAC aktivitesini zayıf bir şekilde inhibe eden bir izotiyosiyanattır.

Mayalarda bulunan diğer doğal organoselenium bileşikleri (metilselenosistein ve selenomethionin), potansiyel anti kanser özelliklerine sahip olan HDAC inhibitörleri gibi davranırlar.

Antiöstrojenik aktivitelerle izoflavon genistein, memeli hücrelerinde ana sitoplazmik deasetilaz olan HDAC6'yı inhibe edebilir.

Histon asetilasyon sürecine etki eden diğer bitki bileşikleri flavon, (isoliquiritigenin) izolikiritigenin, dihidrokoumarin, quercetin ve psammaplin A.'dir.

Yeşil çay teofilinin HDAC etkinliği üzerindeki aktive edici bir rolü rapor edilmiştir.

Yüksek miktarda tuz içeren bir diyet, sıçanlarda Sınıf IIa HDAC'lerin işlevini bloke edebilen bir kinazın ekspresyonunu başlatır.

Bahsedilen HDAC'ler çinkoya bağımlı hidrolazlar olduğundan, diyetteki çinko seviyeleri etkinliklerini etkileyebilir.

- Metabolizma ile ilgili olarak oksidatif stres HDAC aktivitesini inhibe eder.
  - Sigara içme, sınıf I / II HDAC'lerin ifadesini değiştirir.
- Resveratrol, nöroprotektif, antioksidan ve antiaging etki gösteren, kırmızı şarapta ve farklı bitkisel ürünlerde bulunan polifenolik bir SIRT1 aktivatörüdür.
- Diğer SIRT1 aktive edici bileşikler bitki polifenolleri butein ve fisetin, resveratrol metaboliti piceatannol, meyan kökü likörü flavonoid izolikiritigenin ve flavonoid luteolindir.

Benzer şekilde, enerji kısıtlaması insan mononükleer hücrelerdeki, yağdaki, kastaki ve karaciğerdeki SIRT1'i upregüle eder, yaşam süresini uzatır ve insülin direncini düzeltir.

Ancak, sirtuinler NAD + 'ya bağlanmaya ihtiyaç duyduklarından, düşük NAD + seviyeleri, aktivitelerini inhibe eder.



# Histon Asetiltransferaz (HATs)

HAT'ler, histon proteinlerinin lizin bakımından zengin amino terminali kuyrukları içinde lizinleri asetilasyona tabi tutan asetiltransferazlardır.

Daha açık ve transkripsiyonel olarak aktif bir kromatin yapısına neden olur.

- Fonksiyonel lokalizasyonlarına göre iki farklı sınıfa ayrılırlar:

A Tipi HAT: Histon asetilasyonu, genlerin transkripsiyonunda rol oynar.

B Tipi HAT: Yeni sentezlenen histonları replike olmadan önce modifiye eder.

# Histon Asetiltransferaz (HATs)

- HAT inhibitörleri, Alzheimer hastalığı, hiperlipidemi ve diyabet gibi insan hastalıklarının tedavisinde umut vericidir.
- Buna rağmen, rapor edilen doğal HAT inhibitörü birkaç tanedir.

# Histon Asetiltransferaz (HATs)

Doğal ürünler olmasa da, PCAF ve p300 üzerinde bazı alfametilen butirolaktonlar, benziliden asetonlar ve alkilidon malonatlara benzer bir yolla inhibitör etki gösteren bazı isothiazolone-bazlı HAT inhibitörleri tanımlanmıştır.

Son olarak, p300 (lisil CoA) ve PCAF (H3-CoA-20) için spesifik olan farklı sentetik HAT inhibitörleri bulunmaktadır.

- Glikoz → HAT aktivitesini düzenleyerek mayalardaki H3K9, K18 ve K27 ve H4K5, K8 ve K12'nin asetilasyonunu tetikler.
- A vitamininin okside formu olan retinoik asit → H3K9'u asetilleyebilir.
- Etanolün, sıçan hepatositlerinde, aynı zamanda alkol kaynaklı hepatotoksisiteye katkıda bulunan diğer hepatik nükleer ve nükleer olmayan proteinlerde → histone H3'ü lizin 9'da (H3K9) asetillendirdiği bildirilmiştir.
- 1-propanol, 1-butanol ve izopentanol gibi diğer/surrogate alkoller → HAT aktivitesini artırarak H3K9'ı modüle eder.
- Yüksek bir karbonhidrat/yağ oranına sahip diyet → SGLT1 (sodyum glukoz transport protein) geni üzerinde lizin 9'da histone H3 asetilasyonunu ve jejunumdaki ifadesini/ekspresyonunu uyarır.
- Sonuç olarak, HAT'ler ve HDAC'ler dışında, diğer post-translasyonel modifikasyonlar hücresel asetilasyonu düzenlemektedir. Böylece, fosforilasyonun HAT işlevini aktive

# HİSTON METİLASYONU

- Metilasyon histonda bulunan lizin ve arginin bölgelerinde meydana gelir.
  - Lizinler: mono, di ve trimetillenir
  - Argininler: mono ve dimetillenir.
- H3K4 ve H3K79'un metilasyonu → gen aktivasyonu ile korele iken, H3K27'nin metilasyonu → gen baskılanması ile korelasyon gösterir.
- Herhangi bir amino asitteki değişiklikler, enzimlerin modifiye ve demodifiye edilmesi aktiviteleri arasındaki dinamik denge ile belirlenir.

- Histon metilasyonu 1960'larda keşfedilmesine rağmen, histon metil transferazlar (KMT'ler) ve histon lizin demetilazlar (KDM'ler) yakın zamanda tanımlanmıştır.
- Histonlardaki en iyi incelenmiş lizin metilasyon işaretleri **H3K4, K9, K27, K36, K79 ve H4K20'de bulunur.**

- Genel olarak, H3K4, K36 ve K79 metilasyonu → aktif ya da durgun transkripsiyonel birimler yakınında lokalizedir.
- H3K9 ve H4K20 modifikasyonları → susturulmuş ya da heterokromatik bölgelerin işaretidir.
- KMT'ler(histon metiltransferazlar), metil donör olarak SAM kullanırken,
- KDM (histon lizin demetilazlar) mono- ve dimetil lizin (örn., KDME1 / LSD1) veya trimetil lizin (ör., Jumonji alan/domain enzimleri) üzerinde hareket edip etmediğine bağlı olarak, flavin adenin dinükleotid (FAD) veya a-ketoglutarat, oksijen ve Fe<sup>2+</sup> gerektirir.

- Histon arjinin metilasyonu, H3R2, R8, R17 ve R26 ve H4R3'de meydana gelir.
- Lizin metilasyonu gibi transkripsiyon için aktive edici ya da baskılayıcı olabilmektedir.
- Enzimler (protein arginin metiltransferazlar, PRMT'ler) promoterlara transkripsiyon faktörleri tarafından alınmaktadır.
- JmjC ailesinin/familyasının bir üyesinin (JMJD6), histon metilasyonunu tersine çevirdiği gösterilmiştir.



- Bazen, histon modifiye edici enzimlerin protein/mRNA düzeylerindeki değişiklikler, histonların post-translasyonel modifikasyonlarındaki değişikliklerle deneysel olarak ilişkili değildir.
- Dolayısıyla, metabolik bir bileşimin direkt etkisini ayırt edebilmek için metile histonların (lizinlerin ve argininlerin) global düzeyde veya belirli bir bölgedeki değişiklikleri daha önemlidir (Tablo 18.1).
- Histon 3 ve 4'ün lizin ve arginin rezidülerindeki metilasyon seviyelerindeki değişiklikler, diyetle metil donörlerdeki değişikliklerin sonucu olarak tanımlanmıştır.

Transkripsiyonel olarak baskılanmış kromatin işaretleri H3K9Me2 ve H3K27Me3 seviyeleri kolin desteğiyle upregüle edilirken, aktif promoterlarla bağlantılı H3K4Me2 seviyeleri kolin eksikliği olan sıçanlarda en yüksek seviyede tespit edilmiştir.

Kabra ve ark. ROS yoluyla insülinin H3K4me1 ve H3K9me1'i arttırdığını göstermiştir.

Bu sonuç daha önceki teorik çalışmaların, redoks durumu ile epigenetik mekanizmaların kontrolü konusunda doğru olduğunu göstermiştir.

# Histon metilasyon, asetilasyon seviyeleri ve ilişkili enzimlerin aktivitesinde rol oynayan farklı bitkisel,metabolik ve diyet bileşikleri örnekleri

İnflamasyonun epigenetik kontrolüne ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Bu bağlamda LPS, iNOS ve TNF-alfa genleri ve SET1MLL metil transferaz ile ilişkili H3K4me3 ve H3K4 düzeylerini arttırmaktadır. TNF-alfa, artmış H3K4me seviyeleri (özellikle trimetilasyon) ile birlikte, MCP-1 ve TNF-alfa hızlandırıcılarında p65, p300 ve SET7 / 9'un (H3K4 metil transferaz) alımını/recruitment indükler.

Diyabetik durum, db / db farelerinden gelen VSMC hücrelerinde H3K9me3'ün azalmasına ve insan periferal kan hücrelerinde H3K9me2'nin azalmasına ve H3K4me2'nin bir artışına neden olur.

İnsülin, PECK ve G6Paz'ın downregülasyonu ile ilişkili olarak H3R17'deki metilasyon seviyelerini düşürür.

Glikoz ve cAMP, L-PK promoter ve kodlama bölgeleri ile bağlantılı olan histon H3'ün metilasyon durumuna karşıt etkiler üretmektedir.

**Benzer şekilde, genistein gibi bazı polifenollerin yüksek dozları, histon metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir.**

Arsenit, nikel, selenit ya da krom gibi farklı mineraller, çalışmaların çoğunda toksisite ve teratojenik etkilerle ilişkili olmasına rağmen, histon metilasyonlarında (H3K4, H3K9 ve H3K27) değişiklikler de meydana getirir.

Epigenetik ve transkripsiyonel mekanizmalar, özellikle H3K4me2 ve H3K4me3 ile ilişkili değişikliklerde yaşlanmayla ilişkili düzensiz inflamatuvar ve otoimmün yanıtta katkıda bulunur.

# DİĞER HISTON MODİFİKASYONLARI

Diğer önemli post-translasyonel histon modifikasyonları enzimatik reaksiyonlar tarafından yönlendirilir.

## Diğer histon modifikasyonları;

- Yaşlanma ve enerji kısıtlaması ile azalan karbonilasyon,
- Diyetle alınan biyotin düzeyinden etkilenen biyotinizasyon  
ve
  - Nikel tarafından düzenlenen ubikitasyondur.

Daha az bilinen histon modifikasyonları, ADP-ribozilasyon, sumoilasyon, deimination veya sitrullinasyon, prolin izomerizasyonu, lizin propionilasyon ve butirilasyondur.

**Her ne kadar daha az analiz edilmiş olsalar da, bazı metabolik ve diyetel aktivatörler ve inhibitörler tanımlanmıştır.**

Genellikle gen ekspresyonunun bir aktivatörü olan fosforilasyon, genistein, sülforafan veya zearalenon gibi farklı diyet bileşikleri ile düzenlenebilir.

# SONUÇ

- Epigenetik işaretler, kanser ve kronik metabolik hastalıkları da içeren çeşitli hastalıkların etiolojisinde rol oynar.
- Enzimatik değişiklikleri düzenleyen metabolik bileşikler ve fizyolojik durumlar, insan hastalıklarında histon etkilerinde yer alan intrinsik mekanizmaları anlamak için kapsamlı olarak incelenmektedir.
- Beslenme epigenomisinde araştırmalar yeni olsa da, transkripsiyonel etkileri bilinen histon modifikasyonları her yıl artmaktadır.
- Böylece, önümüzdeki yıllar şüphesiz ilgili alanlarda gelişen araştırmaları ve bu konudaki önemli ilerlemeleri gösterecektir.