



Derleme Makalesi / Review Article

Histon Modifikasyonları ve Biyolojik Önemi

Histone Modifications and Their Biological Importance

Durmuş AYAN^{1,2}, İsmail SARI³

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Niğde, Türkiye

³Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kırklareli, Türkiye

Öz

Genetik ve moleküler biyolojinin kesiştiği noktadan gelişen epigenetik alanı, DNA dizisi değişikliği olmaksızın gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar. Histon proteinlerinde oluşan kimyasal değişiklikler, epigenetik düzenlemenin merkezindedir ve gen ekspresyonunda önemli değişikliklere neden olur. Bu derleme histon modifikasyonlarının, hücresel işlevler üzerindeki kritik rollerini incelemektedir. Histon asetilasyonu, metilasyonu, fosforilasyonu, ubiquitinasyonu, laktilasyonu ve sumoilasyonu gibi modifikasyonlar, gen ekspresyonunu düzenlemede belirleyici bir rol oynar. Bu modifikasyonların anormal düzenlenmesi veya eksikliği, çeşitli hastalıkların, özellikle de kanserin gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, histon modifikasyonlarının moleküler mekanizmalarının ve işlevlerinin daha iyi anlaşılması, hastalıkların tedavisi için potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir.



Anahtar Kelimeler: Epigenetik, Histon, Kanser, Gen İfadesi

Abstract

Epigenetics, an area evolving at the intersection of genetics and molecular biology, provides insights into how gene expression is regulated without altering the DNA sequence. Chemical changes in histone proteins are at the center of epigenetic regulation and cause significant changes in gene expression. This review examines the critical roles of histone modifications on cellular functions. Modifications such as acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination, lactylation, and sumoylation play a decisive role in regulating gene expression. Dysregulation or deficiency of these modifications may contribute to various diseases, particularly cancer. Therefore, a better understanding of the molecular mechanisms and functions of histone modifications could contribute to identifying potential therapeutic targets for diseases.

Keywords: Epigenetic, Histone, Cancer, Gene Expression

İletişim adresi/Address for Correspondence:

Durmuş Ayan  <https://orcid.org/0000-0003-2615-8474>; İsmail Sarı  <https://orcid.org/0000-0003-3732-2102>

Adres: Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye

E-mail: durmusayan@hotmail.com

Telefon: +905336338185

Geliş Tarihi/Received:21 Mart 2024. Kabul Tarihi/Accepted:15 Nisan 2024. Çevrimiçi Yayın/Published Online: 30 Nisan 2024.

GİRİŞ

Genetik ve moleküler biyolojinin kesiştiği noktada gelişen bir alan olan epigenetik, DNA dizisi değişikliği olmaksızın genlerin ifadesinin nasıl düzenlendiğine dair derin bilgiler sunmaktadır^{1,2}. Epigenetik düzenlemenin merkezinde, DNA'nın nükleusta etrafına sarıldığı proteinlerde meydana gelen karmaşık kimyasal değişiklikler olan histon modifikasyonları yer almaktadır^{3,4}. Kromatinin ana bileşenleri olan histonlar nükleusta DNA'nın etrafını çevreleyen, sıkı bir şekilde paketlenmesini sağlayan ve çekirdek içinde organize eden moleküler makaralar görevi görür. Bu proteinler, DNA'nın etrafında bir makromoleküler kompleks olan nükleozomları oluştururlar. Ancak bu yapısal işlevler, bu proteinlerin önemlerinin yalnızca başlangıcıdır. Histon proteinleri, metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, ubikuitinasyon, sumoilasyon, laktilasyon ve daha fazlasını içeren bir dizi transasyon sonrası modifikasyona uğrar⁵⁻⁸. Bu modifikasyonlar, DNA'nın transkripsiyonel mekanizmaya erişilebilirliğini düzenleyen anahtar görevi görür. Sonuç olarak, DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyon modellerini derinden etkilerler⁹⁻¹¹. Histon modifikasyonlarının karmaşık dilini anlamak, epigenetik düzenlemenin karmaşıklığını çözmek için gereklidir². Histon modifikasyonları çok çeşitli enzim ve protein kompleksleri aracılığıyla, transkripsiyona izin veren veya baskılanmasına yol açan değişik kromatin durumlarının oluşumuna aracılık eder^{12,13}. Histon modifikasyonları ve bunların arasındaki etkileşimler, DNA metilasyonu ve kodlama yapmayan RNA'lar gibi diğer epigenetik faktörlerle birlikte embriyonik gelişim, çevresel uyaranlar ve patolojik koşullara yanıt olarak gen ekspresyonunu düzenleyen dinamik bir düzenleyici ağ oluşturmaktadır¹⁴. Histon modifikasyonu süreçlerinin altında yatan mekanizmalar, bunların sağlık ve hastalığındaki önemi derinlemesine bir şekilde araştırılmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Araştırmacılar histon modifikasyonlarının kompleks yapılarını çözerek biyolojik karmaşıklığı anlamaya ve insan sağlığı için hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerini geliştirmeye katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Histon modifikasyonu

Histon modifikasyonları, hücrel epigenetik düzenlemelerin önemli bir parçasını oluşturan histon proteinlerinin kimyasal değişiklikleridir. Bu modifikasyonlar, kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu düzenler. Aşağıda bazı yaygın histon modifikasyonları ve mekanizmaları özetlenmiştir.

Histon asetilasyonu

Histon asetilasyon modifikasyonu, DNA'nın kromatin adı verilen kompakt bir yapıya paketlenmesinde rol oynayan histon proteinlerine asetil gruplarının eklenmesi veya çıkarılması anlamına gelir. Bu modifikasyon, kromatin yapısı, DNA onarımı ve gen ekspresyonu gibi çeşitli hücrel süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar¹⁸. Kromatin yapısı, DNA'nın bir hücrenin çekirdeği içinde paketlenme ve organize edilme şeklini ifade eder. Histon asetilasyon modifikasyonu, sıkı bir şekilde paketlenmiş kromatin yapısını gevşeterek DNA'nın transkripsiyon faktörleri ve diğer düzenleyici proteinler için daha erişilebilir olmasını sağlar⁴. Bu durum transkripsiyon başlatıcılarının DNA'ya daha kolay erişebilmesini ve dolaylı olarak da gen ifadesini sağlar. Histon asetilasyon modifikasyonunun ayrıca, onarım proteinlerinin hasarlı DNA bölgelerine toplanmasını uyararak DNA onarımında rol oynadığı da gösterilmiştir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarla histon asetilasyon modellerindeki değişikliklerin anormal gen ekspresyonuna yol açarak tümör oluşumunu uyarabildiği ve bu nedenle histon asetilasyonunun, tümörögenizde etkili bir mekanizma olduğu ortaya konulmuştur. Anormal histon asetilasyonunun bağışıklık yanıtı, anjiyogenez ve hücre dışı matriks yeniden yapılanmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu etkileyerek tümör mikro ortamının şekillendirilmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Histon asetilasyon düzenleyicilerinin, tümör mikro çevresindeki bağışıklık hücrelerinin alımını ve aktivitesini etkileyerek; tümör büyümesi ve immünoterapiye yanıt üzerinde etkilere sahip olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca histon asetilasyon düzenlerindeki değişikliklerin, tümör hücrelerinin farklı ilaçlara duyarlılığını değişikliğe uğrattığı ve potansiyel olarak tedavi sonuçlarını etkilediği iddia edilmektedir¹⁹.

Histon metilasyonu

Lizin metilasyonu, histon proteinlerinde meydana gelebilecek kimyasal bir modifikasyondur. Bu modifikasyon, histon proteini üzerindeki spesifik bir lizin amino asit kalıntısına bir metil grubunun eklenmesini içerir. Histon proteinlerindeki lizin metilasyonu gen ekspresyonu, hücre döngüsünün ilerlemesi, genom stabilitesinin korunması ve çekirdeğin organizasyonu gibi çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar²⁰. Bu süreçlerin kontrolünde bir "oyuncu" veya anahtar faktör olarak hareket eder. Lizin metiltransferazlar (KMT) histonlardaki lizin kalıntılarına metil grupları ekleyen ve böylece lizin metilasyonunu destekleyen enzimlerdir. Lizin demetilazlar (KDM) ise lizin kalıntılarından metil gruplarını uzaklaştıran ve lizin metilasyonunun ortadan kaldırılmasına yol açan enzimlerdir. KMT'ler ve KDM'ler nükleus gibi histonlarla etkileşime girebildikleri ve lizin kalıntılarını değiştirebildikleri hücrenin belirli bir bölgesinde lokalizedirler. Bu enzimlerin spesifik lokalizasyonu, doğru bir şekilde aktivite göstermeleri ve lizin metilasyonunun düzenlenmesi açısından önemlidir. Lizin metilasyonu dağılımı genom boyunca rastgele değildir ve spesifik hücresel süreç ve işlemlerin düzenlenmesine bağlı olarak değişebilir. KMT ve KDM'lerin aktivitesi proteazomal yıkım, transkripsiyon sonrası mekanizmalar ve hücrenin metabolik durumu gibi çeşitli süreçler tarafından düzenlenebilir²¹. Bu düzenleyici mekanizmalar lizin metilasyon seviyelerinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesini ve hücresel koşullardaki değişikliklere yanıt vermesini sağlar²². KMT'lerin aktivite ve ekspresyonundaki değişiklikler de dahil olmak üzere histon metilasyonundaki anormalliklerin, kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hala keşfedilmeyi bekleyen önemli durumlar olabilir ve bu lizin metilasyonunun düzenlenmesi ve biyolojik etkisi hakkında öğrenilecek daha çok bilgi olduğunu göstermektedir. KMT'ler tarafından nükleozom tanınmanın ve trans-histon düzenleyici yolların moleküler mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yapılacak çalışmalar, bu enzimlerin gen ekspresyonunu ve kromatin yapısını bozarak kanserin gelişmesine ve ilerlemesine nasıl yol açtığına dair bazı öngörüler kazanabilirler²⁰. DNA ve histon metilasyonunun süreçlerindeki aksaklıkların bazı konjenital bozuklukların ve

kanserlerin gelişimine de katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. DNA ve histon metilasyonu arasındaki iş birliğini ve aralarındaki ilişkiyi açığa kavuşturmak genomdaki epigenetik işaretlerin genel modelini ifade eden hücresel epigenomik paterni anlamak için önemlidir. DNA ve histon metilasyonunun incelenmesinden elde edilen bilgiler, insandaki konjenital bozuklukların ve kromatin anormalliklerinden kaynaklanan kanserlerin etiolojisini anlamada önemli sonuçlar sağlayabilir²³.

Histon fosforilasyonu

Fosforilasyon, hücredeki birçok protein için ortak bir düzenleyici mekanizmadır ve heterokromatin düzenlenmesinde de ek bir kontrol sağlamaktadır²⁴. Histon fosforilasyonu, hücrelerdeki genetik materyalin düzenlenmesinde rol alan bir biyokimyasal süreçtir. Histon fosforilasyonu, histon proteinlerinin belirli amino asitlerine fosfat grubunun eklenmesini içerir. Kinazlar histon fosforilasyonunda görev almaktadır. Fosfatazlar ise tam tersi defosforilasyon işleminde görev almaktadır. Dört nükleozomal histon kuyruğunun tümü, bir dizi protein kinaz tarafından fosforile ve fosfatazlar tarafından defosforile edilebilen alıcı bölgeler içerir. Histon fosforilasyonu serin, treonin ve tirozin kalıntıları üzerinde meydana gelebilir. Histonlarda çok sayıda fosforile edilmiş kalıntı tanımlanmış olsa da yeni fosforilasyon bölgelerinin tanımlanması ve biyolojik fonksiyonlarının karakterizasyonu konusunda yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu modifikasyon, gen ekspresyonunu düzenler ve hücre döngüsü, hücre farklılaşması, DNA onarımı ve apoptoz gibi birçok hücresel süreçte rol alır^{8,25}. Uygun hücre bölünmesi için gerekli olan kromozom yoğunlaşması ve ayrılmasında, transkripsiyonun aktivasyonunda rol oynar. Ayrıca histon fosforilasyonu DNA molekülündeki herhangi bir kırılma veya hasarın onarılmasına da yardımcı olur. Ek olarak hücre döngüsünün farklı aşamaları, histon fosforilasyonu da dahil olmak üzere kromatin yapısındaki spesifik değişikliklerle işaretlenir. Histon fosforilasyonunun hücre döngüsünde hangi şekilde rol aldığı mekanizmalarını açığa kavuşturmak hücre bölünmesinin kontrolü ve kanser gibi hastalıkların gelişimi hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Sentromerler, hücre bölünmesi

sırasında kromozom ayrılmasında rol oynayan kromozomların spesifik bölgeleridir. Histon fosforilasyonu sentromerlerin düzgün çalışması için de önemlidir. Sentromerlerin yapısının kurulmasına ve korunmasına yardımcı olarak hücre bölünmesi sırasında kromozomların doğru şekilde ayrılmasını sağlar. Sentromerlerdeki histon fosforilasyonunun düzensizliği, kromozomların yanlış ayrılmasına ve genetik dengesizliğe yol açabilir. Histon fosforilasyonunda yer alan spesifik kinazlar ve fosfatazların anlaşılması, bu sürecin düzenlenmesi ve hastalıklar için potansiyel terapötik hedefler hakkında fikir verebilir⁸.

Histon ubikuitasyonu

Ubikuitinasyon, hücre proteinlerinin hücre içindeki seviyelerini ve aktivitelerini düzenleyen bir post-translasyonel modifikasyon mekanizmasıdır. Bu süreç, ubikuitin adı verilen küçük bir proteinin hedef proteinlere eklenmesini içerir²⁶. Ubikuitinin kromatin ile ilişkili proteinlere bağlandığı da bilinmektedir ve kromatinin ubikuitinasyonu, genom stabilitesinin korunmasında çok önemli bir adımdır. Bu modifikasyon, kromatinin yapısının dinamik düzenlenmesi ve genetik materyalin erişilebilirliği üzerine etkilidir. Histon ubikuitinasyonu, kromatinin açılmasını veya kapanmasını düzenleyerek gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca DNA onarımı, hücre döngüsü kontrolü ve transkripsiyonel aktivasyon gibi çeşitli hücresel süreçlerde de rol aldığı gösterilmiştir. Histon ubikuitinasyonu süreci, hücre içindeki ubikuitin-protein ligaz (E3 ligaz) enzimleri tarafından katalize edilmektedir²⁷. Bu süreçte, hedeflenen histonlara ubikuitin zinciri eklenir. Ubikuitinasyon, genellikle histon H2A ve H2B'ye yöneliktir. H2A'nın K119 pozisyonuna eklenen monoubikuitin transkripsiyonel baskılamayı kolaylaştırırken, poliubikuitinasyon transkripsiyonel aktivasyonu artırır^{28,29}. Histon H2B'nin ubikuitinasyonu ise transkripsiyonel elongasyonu destekler ve RNA polimeraz II'nin aktivitesini düzenler³⁰. Histon ubikuitinasyonu, hücrelerin homeostazını sağlamak için gerekli bir modifikasyondur ve bu sürecin doğru çalışmaması kanserin gelişimine de katkıda bulunabilir. Bu nedenle histon ubikuitinasyonunun moleküler mekanizma ve fonksiyonlarının ayrıntılı olarak anlaşılması,

potansiyel terapötik stratejilerin geliştirilmesinde yararlı olabilir. Son yıllarda histonların ubikuitinasyonu, kromatinin yapısal ve fonksiyonel düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan post-translasyonel bir modifikasyon olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir^{26,27}.

Histon laktasyonu

Glikolizin önemli bir ürünü olan laktatın tümörlerin ilerlemesinde ve hücre kaderinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Bilindiği gibi Warburg etkisi tümörlerin önemli bir metabolik özelliğidir ve glikolizin önemli bir ürünü olan laktat, tümör mikro çevresinde önemli ölçüde birikir. Histon laktasyon kavramı ilk olarak 2019 yılında, Zhang ve ark tarafından insan meme kanseri hücrelerinde kütle spektrometrisi kullanarak lizin kalıntıları üzerinde 72.021 Da'lık bir kütle değişimi tespit edilmesi ve bu değişiminin, bir laktat grubunun histon proteinindeki özgün bir lizin kalıntısının ε-âmin grubuna bağlanmasıyla oluşturulan kütle değişimi ile uyumlu olduğunun ortaya konulmasıyla bilimsel literatüre kazandırıldı³⁰.

Yani laktasyon özellikle hücre içi laktat seviyelerinin arttığı koşullarda indüklenen ve varlığı son zamanlarda ortaya konan bir translasyon sonrası modifikasyondur. Bu, laktatın sentezlendikten sonra proteinlerin yapı ve işlevlerinde değişikliklere yol açabileceği ve tümör mikro çevresindeki laktat metabolizmasına ilişkin yeni bir bakış açısını da beraberinde getirmiştir. Doku mikro çevresindeki laktat birikimi, inflamatuvar bozuklukların ve kanserlerin belirgin bir özelliği arasında olup inflamasyon yanıtı ve tümör immün kaçışını düzenleyerek hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır³¹. Laktat tarafından yönlendirilen histon lizin kalıntısının laktasyonu, metabolik sinyalleri transkripsiyonel düzeyde düzenleyerek hücrelerin karmaşık yeni ortamlara uyum sağlamasına, bağışıklık yanıtına ve homeostasisin korunmasına yardımcı olan yeni bir epigenetik düzenleme olduğu belirtilmektedir^{17,32}. Bu histon modifikasyon şeklinin ortaya konması tümör metabolik yeniden programlaması ve epigenetik modifikasyon arasındaki ilişkinin anlaşılmasına önemli bir atılım sağlamıştır. Bu modifikasyonun hücresel işlevler üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da mevcut araştırmalar, laktasyonun hücre

çekirdeğinde gen ekspresyonunu düzenlediğini ve hücre döngüsü, hücre farklılaşması ve DNA onarımı gibi önemli süreçleri etkileyebileceğini göstermektedir. Histon laktilyasyonunun kanser, akciğer fibrozu, inflamasyon gibi klinik durumlarda rol aldığı rapor edilmiştir^{33,34}. Bağışıklık fonksiyonunu iyileştirmek ve yeniden şekillendirmek için bağışıklık hücrelerindeki histon laktilyasyonunu hedeflemenin, yeni ilaçların geliştirilmesi ve kanser tedavisinin etkinliğinin artırılması konusunda katkı sağlayabileceği iddia edilmektedir³⁴. Bununla birlikte histon laktilyasyonunun moleküler mekanizmaları ve hücresel işlevlerini aydınlatmak için yapılan araştırmalar devam etmektedir.

Histon sumoilasyonu

Küçük Ubikuitin Benzeri Modifikasyon (SUMO) proteinleri tüm ökaryotlarda ifade edilen ve evrimsel olarak korunmuş bir proteindir. İnsanlar SUMO1, -2, -3, -4 ve -5 adında beş SUMO proteini ifade eder. Bu proteinler hedef proteinlerine bağlanıp ayrılarak işlevlerini düzenler. Olgun SUMO proteinleri hedef proteinlerin lizin amino asidine ubiquitin yolağındaki enzim kaskadına benzer bir yolla kovalent olarak bağlanmaktadır ve bu süreç sumoilasyon olarak adlandırılmaktadır. SUMO ligasyonuna uğrayan proteinlerin interaksiyon partnerleriyle etkileşimi de değişir. Bu translyasyon sonrası modifikasyon dinamik bir süreçtir ve SUMO spesifik proteazlar tarafından tersine çevrilebilir. İnsanlar 9 adet SUMO-spesifik proteaza sahiptir⁷. SUMO modifikasyonu, mitokondriyal dinamik, ribozom biyogenezi ve DNA onarımı dahil olmak üzere birçok hücresel süreçte anahtar rol oynar. Bununla birlikte SUMO modifikasyonunun hem maya hem de memelilerde kromatin dinamiği ve transkripsiyonel düzenlemede rol oynaması nedeniyle SUMO'nun gen ekspresyonundaki ilgi odağı haline gelmiştir. Histon proteinlerinin de birçok SUMO modifikasyon bölgesine sahip olduğu belirtilmektedir³⁵. Sumoilasyona uğrayan histon H4'ün histon deasetilaz ve heterokromatin I proteinini bir araya getirerek transkripsiyonu baskıladığı³⁶ yine histon H4'ün SUMO etkileşimli motifinden (SİM) sumoilasyonunun daha kompakt bir kromatin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir³⁷. Histon H2BK123'ün ubikuitinasyonunun histon sumoilasyonunu uyardığı ve bunun da

transkripsiyon elengasyonu sırasında RNA polimeraz II (RNAPII) kinazın nükleozomal ilişkisini bozduğu tespit edilmiştir^{38,39}. Özetle korunmuş bir translyasyon sonrası modifikasyon olan sumoilasyon transkripsiyon da dahil olmak üzere kromatin ile ilgili biyolojik süreçlerde önemli rollere sahipmiş gibi görünmektedir. Ancak sumoilasyon mekanizması, kromatin ile nasıl etkileştiği konusunda hala birçok nokta açık değildir.

Sonuç olarak hücre içindeki sumoilasyon süreçleri gen ekspresyonunun düzenlenmesi, kromatin yapısının modifiye edilmesi, DNA hasar yanıtının düzenlenmesi ve hücre döngüsü ilerlemesinin kontrolü gibi birçok biyolojik olayda kritik öneme sahiptir. Sumoilasyonun anormal düzenlenmesi veya eksikliği, çeşitli hastalıkların, özellikle kanser gibi, gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, histon sumoilasyonunun mekanizmalarını ve işlevlerini daha iyi anlamak, hücre biyolojisi ve hastalıkların anlaşılmasına katkıda bulunabilir ve potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Bu derleme, histon modifikasyonlarının hücresel düzenlemelerdeki önemini vurgulamakta ve epigenetik düzenlemenin karmaşıklığını bir kez daha ortaya koymaktadır. Gelecekte histon modifikasyonlarının moleküler mekanizmalarını ve hücresel işlevlerini daha derinlemesine anlamak üzere çalışmaların yapılması beklenmektedir. Ayrıca bu modifikasyonların hastalıkların patogeneziindeki rollerini ve potansiyel terapötik hedeflerini belirlemeye yönelik araştırmalar daha da önem kazanacaktır. Bu şekilde, histon modifikasyonları ve epigenetik düzenlemenin mekanizmalarının ayrıntılı olarak anlaşılması ve hastalıkların tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmesi için daha sağlam bir temel atılmış olacaktır.

Etik Onay: -

Çıkar Çatışması: Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da firmadan maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Ethical Approval: -

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest regarding this study.

Financial Support: No financial and/or moral support was received from any institution or company for this study.

KAYNAKLAR

1. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer*, 2004;4(2):143-53. <https://doi.org/10.1038/nrc1279>
2. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*, 2016;17(8):487-500. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.59>
3. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007;128(4):693-705. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.005>
4. Zhang Y, Sun Z, Jia J, Du T, Zhang N, Tang Y, et al. Overview of Histone Modification. *Adv Exp Med Biol*, 2021;1283:1-16. https://doi.org/10.1007/978-981-15-8104-5_1
5. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*, 2011; 21(3):381-95. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>
6. Zaib S, Rana N, Khan I. Histone Modifications and their Role in Epigenetics of Cancer. *Curr Med Chem*, 2022;29(14):2399-411. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211108105214>
7. Ryu HY, Hochstrasser M. Histone sumoylation and chromatin dynamics. *Nucleic Acids Res*, 2021;49(11):6043-52. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab280>
8. Zhang B, Dong Q, Su H, Birchler JA, Han F. Histone phosphorylation: its role during cell cycle and centromere identity in plants. *Cytogenet Genome Res*, 2014;143(1-3):144-9. <https://doi.org/10.1159/000360435>
9. Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral Thinking: How Histone Modifications Regulate Gene Expression. *Trends Genet TIG*, 2016;32(1):42-56. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.10.007>
10. Kan RL, Chen J, Sallam T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic mechanisms in gene regulation. *Trends Genet TIG*, 2022;38(2):182-93. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.06.014>
11. Frasca F, Matteucci M, Leone M, Morelli MJ, Masseroli M. Accurate and highly interpretable prediction of gene expression from histone modifications. *BMC Bioinformatics*, 2022. 23(1):151. doi: 10.1186/s12859-022-04687-x.
12. Tan M, Luo H, Lee S, Jin F, Yang JS, Montellier E, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell*, 2011; 146(6):1016-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.008>
13. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister AJ, Schneider R. Histone post-translational modifications - cause and consequence of genome function. *Nat Rev Genet*, 2022;23(9):563-80. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00468-7>
14. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003;33(3):245-54. <https://doi.org/10.1038/ng1089>
15. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*, 2020;1253:3-55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1
16. Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet*, 2012;13(5):343-57. <https://doi.org/10.1038/nrg3173>
17. Xu H, Wu M, Ma X, Huang W, Xu Y. Function and Mechanism of Novel Histone Posttranslational Modifications in Health and Disease. *BioMed Res Int*, 2021;2021:6635225. <https://doi.org/10.1155/2021/6635225>
18. Song C, Liu X, Lin W, Lai K, Pan S, Lu Z, et al. Systematic analysis of histone acetylation regulators across human cancers. *BMC Cancer*, 2023;23(1):733. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11220-7>
19. Xu Y, Liao W, Luo Q, Yang D, Pan M. Histone Acetylation Regulator-Mediated Acetylation Patterns Define Tumor Malignant Pathways and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma. *Front Immunol*, 2022;13:761046. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.761046>
20. Li Y, Ge K, Li T, Cai R, Chen Y. The engagement of histone lysine methyltransferases with nucleosomes: structural basis, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *Protein Cell*, 2023;14(3):165-79. <https://doi.org/10.1093/procel/pwac032>
21. Yang K, Prasse C, Greenberg MM. Effect of Histone Lysine Methylation on DNA Lesion Reactivity in Nucleosome Core Particles. *Chem Res Toxicol*, 2019;32(5):910-6. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00049>
22. Black JC, Van Rechem C, Whetstine JR. Histone lysine methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact. *Mol Cell*, 2012;48(4):491-507. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.11.006>
23. Li Y, Chen X, Lu C. The interplay between DNA and histone methylation: molecular mechanisms and disease implications. *EMBO Rep*, 2021;22(5):e51803. <https://doi.org/10.15252/embr.202051803>
24. Murakami Y. Phosphorylation of repressive histone code readers by casein kinase 2 plays diverse roles in heterochromatin regulation. *J Biochem (Tokyo)*, 2019;166(1):3-6. <https://doi.org/10.1093/jb/mvz045>
25. Rossetto D, Avvakumov N, Côté J. Histone phosphorylation, Epigenetics, 2012;7(10):1098-1108. <https://doi.org/10.4161/epi.21975>
26. Uckelmann M, Sixma TK. Histone ubiquitination in the DNA damage response. *DNA Repair*, 2017;56:92-101. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.06.011>
27. Hu Q, Botuyan MV, Zhao D, Cui G, Mer E, Mer G. Mechanisms of BRCA1-BARD1 nucleosome recognition and ubiquitylation. *Nature*, 2021;596(7872):438-43. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03716-8>
28. Oss-Ronen L, Sarusi T, Cohen I. Histone Mono-Ubiquitination in Transcriptional Regulation and Its Mark on Life: Emerging Roles in Tissue Development and Disease. *Cells*,

- 2022;11(15):2404.
<https://doi.org/10.3390/cells11152404>.
29. Nakata S, Watanabe T, Nakagawa K, Takeda H, Ito A, Fujimuro M. The dynamics of histone H2A ubiquitination in HeLa cells exposed to rapamycin, ethanol, hydroxyurea, ER stress, heat shock and DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016;472(1):46-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.057>.
 30. Yadav P, Subbarayalu P, Medina D, Nirzhor S, Timilsina S, Rajamanickam S, et al. M6A RNA Methylation Regulates Histone Ubiquitination to Support Cancer Growth and Progression. *Cancer Res*, 2022;82(10):1872-89. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2106>.
 31. Mattioli F, Penengo L. Histone Ubiquitination: An Integrative Signaling Platform in Genome Stability. *Trends Genet TIG*, 2021;37(6):566-81. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.12.005>.
 32. Weake VM, Workman JL. Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol Cell*, 2008;29(6):653-63. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.02.014>.
 33. Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou G, Cui C, Weng Y, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019;574(7779):575-80. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1678-1>.
 34. Moreno-Yruela C, Zhang D, Wei W, Bæk M, Liu W, Gao J, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine delactylases. *Sci Adv*, 2022;8(3): eabi6696. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi6696>.
 35. Wang X, Ying T, Yuan J, Wang Y, Su X, Chen S, et al. BRAFV600E restructures cellular lactylation to promote anaplastic thyroid cancer proliferation. *Endocr Relat Cancer*, 2023;30(8):e220344. <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0344>.
 36. Xie Y, Hu H, Liu M, Zhou T, Cheng X, Huang W, et al. The role and mechanism of histone lactylation in health and diseases. *Front Genet*, 2022;13:949252. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.949252>.
 37. Qu J, Li P, Sun Z. Histone lactylation regulates cancer progression by reshaping the tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2023;14:1284344. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284344>.
 38. Ryu HY, Zhao D, Li J, Su D, Hochstrasser M. Histone sumoylation promotes Set3 histone-deacetylase complex-mediated transcriptional regulation. *Nucleic Acids Res*, 2020. 48(21):12151-68. doi: 10.1093/nar/gkaa1093.
 39. Shio Y, Eisenman RN. Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003;100(23):13225-30. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735528100>.
 40. Dhall A, Weller CE, Chu A, Shelton PMM, Chatterjee C. Chemically Sumoylated Histone H4 Stimulates Intranucleosomal Demethylation by the LSD1-CoREST Complex. *ACS Chem Biol*, 2017;12(9):2275-80. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00716>.
 41. Ryu HY, Su D, Wilson-Eisele NR, Zhao D, López-Giráldez F, Hochstrasser M. The Ulp2 SUMO protease promotes transcription elongation through regulation of histone sumoylation. *EMBO J*, 2019;38(16):e102003. <https://doi.org/10.15252/embj.2019102003>.
 42. Chen Z, Zhang Y, Guan Q, Zhang H, Luo J, Li J, et al. Linking nuclear matrix-localized PIAS1 to chromatin SUMOylation via direct binding of histones H3 and H2A. *Z. J Biol Chem*, 2021;297(4):101200. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101200>.