



Uyku ve Genetik

Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku ve Bozuklukları Birimi, İstanbul

Uyku, değeri sıklıkla göz ardı edilmesine karşın, yaşamsal önem taşıyan hayati bir süreçtir. Enerjinin korunması, fiziksel ve zihinsel sağlığın sürdürülebilmesi, restorasyon ve rejenerasyon gibi süreçlerin başarılı bir şekilde sağlanabilmesi için sağlıklı bir uyku yapısına sahip olunması gerekir. Nitekim uyku yoksunluğu ile yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere, sağlıklı uyku yapısı bozulduğunda ya da uyku hastalıklarının varlığında, kişinin yaşam kalitesi önemli boyutlarda bozulur, kognisyon ve bilişsel fonksiyonlar etkilenir, ikincil hastalıklar ve hayati risk oluşturan komplikasyonlar ortaya çıkar (Hanson ve Huecker, 2020; Liew ve Aung, 2020). Uyku yoksunluğunun kardiyovasküler, nörolojik, kognitif, endokrin ve immünolojik sistemler üzerindeki etkilerinin altta yatan mekanizmalarından biri, uykunun moleküler düzeyde genetik ve/veya epigenetik mekanizmalar üzerindeki önemli etkileridir.

GENETİK YAPITAŞLARI

Uyku ve genetik ilişkisine değinmeden önce, genetik yapıtaşlarını kısaca özetlemek faydalı olacaktır. Deoksiribonükleik asit (DNA) zincirini oluşturan en temel yapıtaşları nükleotidlerdir. Bir nükleotid, bir nükleosid ile bir fosfat grubundan oluşur. Bir nükleosid ise, merkezinde beş karbonlu şeker (deoksiriboz) ile bir nitrojen bazdan oluşmaktadır; nitrojen bazlar adenin, timin, guanin veya sitozin olabilir. Sonuç itibarıyla, şeker ve nitrojen baz bileşiminden oluşan nükleoside fosfat eklenmesi ile nükleotidler oluşmaktadır (Alberts ve ark., 2002). DNA, polinükleotid dizilerinden oluşan iki zincirin birbiri etrafında çift sarmal oluşturmaları sonucunda elde edilen bir yapıdır ve çoğalma, büyüme, gelişme gibi tüm işlevlerin genetik talimatlarını taşır. Uzun DNA molekülleri, histon proteinleri ile birleşerek yoğun bir yapı olan kromozomları oluştururlar. Kromozomlar üzerinde bulunan genler, belirli bir fonksiyonu kodlayan DNA bölgelerinden oluşmaktadır. DNA'yı oluşturan nükleotid dizisinden, ribonükleik asit (RNA) kopyasının oluşturulması sürecine transkripsiyon adı verilir. Genetik özellikler, bu bağlamda, birincil olarak DNA dizilimini, DNA dizilimi ile ilişkili değişiklikler veya mutasyonları tanımlar. Kalıtım ile ilgili genetik bilgilerin bütünü, genom olarak adlandırılır.

Epigenetik mekanizmalar denildiği zaman ise, nükleotid dizilimini değiştirmeden gen ekspresyonunu veya aktivasyonunu etkileyerek, genin fonksiyonunda değişikliğe yol açabilen mekanizmalar anlaşılmaktadır (Dupont ve ark., 2009). Epigenetik fonksiyonlara örnek olarak DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu verilebilir. Hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve büyümesi gibi pek çok hücreyel işlev esnasında, epigenetik mekanizmalar gen ekspresyonlarını etkilerler ve hastalıkların patogeneğinde, teratojenik veya karsinojenik süreçlerde önemli rol oynarlar.

GENOMİK RİTİM

Genom boyu ilişkilendirme analizleri, DNA mikrodizi (microarray) çalışmaları ile birlikte, hücreyel boyuttaki pek çok biyolojik fonksiyonların daha anlaşılabilir hale gelmesini sağlamıştır. Uykunun hücreyel düzeyde gen ekspresyonu üzerindeki etkileri, uyanıklık ve uyku esnasında olmak üzere iki dönemde de incelenmiş ve hücreyel fonksiyonlarda görev alan pek çok genin sıklık bir ritme sahip olduğu ortaya konulmuştur (Cirelli ve ark., 2004; Porkka-Heiskanen, 2003). Gerek beyin gerekse periferik dokulardaki çok sayıdaki gen ekspresyonu ve transkripsiyon işlemi, uyanıklık ve uyku ritmi ile uyumlu bir şekilde değişkenlik gösterir. Gen ekspresyonu, hem karanlık-aydınlık ritmi ile ilişkili, hem de davranışsal durum ile yani uyanıklık-uyku dönemi ile ilişkili değişkenlik göstermektedir. Gen transkripsiyon işlemlerinin yaklaşık %10'u sirkadiyen salınıma sahiptir, yaklaşık %5'i ise, günün hangi dönemi olduğuna bakılmaksızın, uyanıklık-uyku davranışı ile ilişkilidir. Bu bağlamda, uyku ve uyanıklığın farklı davranışsal ve elektrofizyolojik özelliklerinin olması gibi, moleküler düzeyde de farklılıklara sahip olduğu görülmektedir.

Hücre fonksiyonları ile ilişkili pek çok işlevin gerçekleştirilmesinde görev alan gen ve transkripsiyon işlemlerinin uyanıklık ve uyku dönemlerine göre aktivasyonu, Tablo 1'de verilmiştir (Cirelli ve ark., 2004). Mikrodizi çalışmaları sonucunda elde edilen bu veriler, uykunun fonksiyonu hakkındaki bilgilerin gelişmesinde oldukça yol gösterici olmuştur. Nitekim sinaptik homeostazın sağlanması, yani uyanıklıkta doyumluk seviyesi artan sinaptik yoğunluğun ölçek-küçültme (downscaling) fonksiyonu uykuda gerçekleşmektedir. Uyanıklıkta artan endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı uykuda düzeltilmektedir. Beyinde DNA tamiri ve makro-moleküllerin sentez işlemleri de uyku esnasında ortaya çıkmaktadır. Tüm bu fonksiyonların uyanıklık-uyku döngüsüne göre farklılaşması, uyanıklıkta ve uykuda aktif olan gen ve transkripsiyonları ile mümkün olmaktadır (Mackiewicz ve ark., 2009; Tononi ve Cirelli, 2014).

Uyanıklık ve uykuda aktif genler, yaş ile ilişkili olarak da değişkenlik gösterir (Tablo 2) (Guo ve ark., 2019). Her ne kadar yaş ile birlikte hem uyanıklıkta hem de uykuda aktif olan genlerin ekspresyonunda yaygın bir azalma gösterilse de, uyku bağımlı yolaklar ileri yaşta daha belirgin bir şekilde etkilenir. Bunlar arasında en dikkat çekici yolaklar, özellikle, sinaptik transmisyon, sinaptogenez-ilişkili hücre adezyonu, akson kılavuzu ve nörogenez ile ilişkili yolaklardır. Bu bulgular, sinaptik plastisitenin ve kognitif işlevlerin yaşlanma ile ilişkili olarak azalmasında gen ekspresyonlarındaki değişikliklerin de rol oynadığını göstermektedir.