

Kriptokromlar ile Sirkadiyen Ritim Arasındaki İlişkinin Memeliler ve Bitkiler Üzerindeki Fizyolojik ve Psikolojik Etkileri

Kerem Yaman

ÖZ— Sirkadiyen ritim, canlıların sağlığı açısından son derece önemlidir. Sirkadiyen ritimde meydana gelen bozukluklar, canlılar üzerinde birçok olumsuz etkiye sahiptir. Bu derleme, kriptokromlar ile sirkadiyen ritim arasındaki bağlantıyı ve bu bağlantının bitkiler ve memeliler üzerindeki fizyolojik etkilerini ele almaktadır. Ayrıca, son bölümde, bu derleme, insanlarda sirkadiyen ritimle ilişkili olarak gözlemlenen duygudurum bozukluklarını ele almaktadır. Kriptokromların özellikle gündüz-gece döngüsüyle ilgili faaliyetlerde rol oynadığı ve dolayısıyla çeşitli metabolik faaliyetleri düzenlediği gözlemlenmiştir.

I. GİRİŞ

Crys (kriptokromlar), bakterilerden memelilere kadar birçok canlı grubunda bulunur. Bu, canlı organizmalarda ışığa bağlı birçok fizyolojik olayın gerçekleşmesini sağlar. Örneğin, Crys proteinleri, fotoreaktivasyon olarak bilinen bir mekanizma aracılığıyla ultraviyole radyasyonun neden olduğu DNA hasarını onarır. Ayrıca, tüm başlıca evrimsel gruplardaki bitkilerde sirkadiyen ritimleri (circa = yaklaşık, dies = gün), çiçeklenme zamanlarını ve ışıkla şekillenen morfogenezi düzenleyebilirler.

Memelilerde Crys, davranışsal ritimlerin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca, ruh sağlığımız için son derece önemli olan uykunun kontrolünde de rol alırlar. Örneğin, çeşitli kanser türleri, kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların görülme sıklığındaki artışın yanı sıra, uyku ile bağlantılı olarak gözlemlenebilen davranışsal sağlık ve psikiyatrik bozuklukların yaygınlığındaki artış gibi durumların ortaya çıkmasında dolaylı bir rol oynarlar. [1]

II. METOT

Bu çalışmadaki temel soru, “Sirkadiyen ritimler ile kriptokromlar arasındaki ilişkinin sonuçları nelerdir?” idi. Bu sorudan yola çıkılarak, bitkiler ve memeliler üzerindeki etkilerine dair literatürdeki çalışmalar tespit edildi. Ardından, literatürdeki bilgiler derlendi ve bu makale anlaşılır bir dille kaleme alındı.

III. KRİPTOKROMLAR VE SİRKADİYEN RİTİM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Öncelikle, sirkadiyen ritmin yalnızca uyku-uyanıklık döngüsüne bağlı olmadığı belirtilmelidir. Sirkadiyen ritim, “zeitgeber” olarak bilinen çevresel faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte, ışık sirkadiyen ritim için en önemli zeitgeberdir. Aslında, ışık memelilerin hipotalamus bölgesinde bulunan Suprachiasmatic Nükleus için en önemli zeitgeberdir. [8]

Canlıların gün boyunca değişen koşullara uyum

sağlamasına ve önceden hazırlık yapmasına olanak tanıyan sirkadiyen ritim, onlara evrimsel bir avantaj sağlamıştır. Bitkilerde bu ritim, çiçeklenme zamanı ve tohum yayılma zamanı gibi önemli mekanizmaları kontrol eder. Memelilerde ise metabolizmayı düzenlemek açısından hayati öneme sahiptir. Crys, sirkadiyen ritmi düzenlemek için çok sayıda gen ve proteinle birlikte çalışır. Bu konular ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

A. Kriptokromlar ve sirkadiyen ritmin bitkiler üzerindeki etkisi

Bitkilerde, 24 saatlik ritmi oluşturan saat çekirdeği, baskılayıcı ve/veya aktivatör görevi gören genlerden oluşan son derece karmaşık bir ağı içerir; bu ağ, transkripsiyon faktörleri tarafından oluşturulan birbiriyle bağlantılı çok sayıda transkripsiyonel geri besleme döngüsünü oluşturur.

Saat genleri, günün farklı saatlerinde yüksek aktiviteye ulaşan zamansal ekspresyon dalgaları sergiler. Bu genler, çiçeklenme zamanı, fitohormon sentezi, büyüme kontrolü, metabolik aktiviteler ile biyotik ve abiyotik stres tepkileri gibi birçok temel fizyolojik süreci düzenleyerek birbirlerinin transkripsiyonunu kontrol eder. MYB (Myeloblastosis) benzeri transkripsiyon faktörleri CIRCADIEN CLOCK ASSOCIATED 1 (CCA1) ve LATE ELONGATED HYPOCOTYL (LHY), şafak vakti civarında ekspresyon zirvesine ulaşır; Öğleden sonra eksprese edilen PSEUDORESPONSE REGULATOR (PRR) genlerinin (9,7,5 ve 1, Timing of CAB expression 1 (TOC1) olarak da bilinir) transkripsiyonunu baskırlar. TOC1 akşam saatlerinde en yüksek seviyesine ulaştığında, CCA1/LHY'nin ekspresyonunu baskılayarak döngünün devam etmesini sağlar. Ayrıca, ELF3 (EARLY FLOWERING3), ELF4 (EARLY FLOWERING 4) ve LUX (LUX ARRHYTHMO) gibi “akşam kompleksi” olarak adlandırılan belirli genleri de etkiler. Bu üç gen, gece maksimum transkripsiyon gösterir; günün bu saatinde, birkaç sabah ve öğleden sonra genini baskılar ve bu da daha fazla geri besleme döngüsüne yol açar. REVEILLE ailesi (4,6,8) gibi MYB benzeri faktörler, PRR genlerinin ve akşam kompleksinin transkripsiyonunu destekler; özellikle RVE8'in LNK1 ve LNK2 ile oluşturduğu kompleks, öğleden sonra PRR5 ve TOC1 genlerinin transkripsiyonunu artırır. Böylece PRR genleri CCA1/LHY'yi yeniden baskılar ve bu ritim sabaha kadar devam eder. Döngünün başka bir bölümünde, TOC1 gece boyunca ZTL (ZEITLUPE) proteininin parçalanmasını teşvik ederken, gündüzleri GIGANTEA proteini ZTL'yi stabilize ederek bu etkileşimi engeller. [3,4]

Sirkadiyen genler, günün farklı saatlerinde ritmik bir ekspresyon dalgası oluşturmak üzere bu şekilde birbirlerini düzenlerken, ışık reseptörleri bu döngüleri dış sinyallerle senkronize etmede önemli bir rol oynar. Kriptokromlar, mavi ışıkla fotoaktivasyon, korunmuş triptofan kalıntıları ve/veya hücrel metabolitleri içeren bir elektron transfer reaksiyonunu başlatarak kromoforun “sinyal durumuna” indirgenmesini tetikler. Bu, bitkilerde genel ışıkla gelişim

programını kontrol eder. İkinci bir mekanizmada, ışıkla aktive olan cry2, transkripsiyon faktörleri CRY2 INTERACTING bHLH (CIB1,2,4,5) ile etkileşime girer ve çiçeklenmeyi teşvik etmek için FLOWERING LOCUS T (FT) transkripsiyonunu doğrudan aktive eder. Bu, çiçeklenme zamanlaması üzerinde özel bir kontrol sağlar.. [3,4]

B. Memelilerde kriptokromların ve sirkadiyen ritimlerin fizyolojik etkileri

Sirkadiyen ritim, memelilerde çok sayıda mekanizmayı düzenler. Sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilen mekanizmalar, memeliler üzerinde fizyolojik ve davranışsal etkilere sahiptir. Örneğin, memelilerin hipotalamus bölgesinde bulunan SCN (suprakiazmatik çekirdek), birçok hormonun salgılanmasından sorumludur. Örneğin, SCN, cinsiyet steroidlerinin ekspresyonunda önemli bir rol oynar (bu konu daha sonra ele alınacaktır). Bu, memelilerde doğurganlık gibi türün devamlılığını etkileyen mekanizmaların kontrolünü sağlar. Ayrıca, sirkadiyen ritimler canlı organizmaların metabolizmasını etkiler ve bunların bozulması çeşitli fizyolojik hastalıklara ve duygudurum bozukluklarına neden olabilir (Bu konu da daha sonra ele alınacaktır)[1,4,8,14]

Moleküler düzeyde, memelilerde hücre özerk moleküler saat, birbiriyle iç içe geçmiş iki transkripsiyonel/translasyonel pozitif ve negatif geri besleme döngüsü (TTFL) tarafından kontrol edilir. CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) ve BMAL1 (beyin ve kas aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokatorü (ARNT) benzeri protein 1), E-box'a (CACGTG) bağlanarak *Periods* ve *Cryptochromes* dahil olmak üzere saat tarafından kontrol edilen genlerin transkripsiyonunu başlatan transkripsiyon faktörleridir..[8]

Bu genlerden üretilen PER ve CRY proteinleri daha sonra hücre çekirdeğine girerek CLOCK ve BMAL1 proteinlerinin aktivitesini baskılar ve böylece sistemi durdurur. İkinci bir kontrol döngüsünde ise retinoidle ilişkili yetim reseptörler (ROR a, b, g) proteinleri Bmal1'in transkripsiyonel aktivasyonunu başlatırken, REV-ERB'ler bu aktiviteleri baskılar. Bu ikili etki, biyolojik saatin hassas bir şekilde ayarlanmasını sağlar. Ayrıca, bu proteinlerin hücre içinde maruz kaldığı fosforilasyon, ubiquitinasyon, sumoilasyon ve asetilasyon gibi sürekli kimyasal modifikasyonlar, ritmin düzenli çalışması için gereklidir. Özellikle, PER:CRY ubiquitin bağımlı bozunumu, moleküler saatin hassas bir şekilde düzenlenmesine katkıda bulunur. [8]

Memelilerde sirkadiyen ritmi düzenleyen en önemli faktörlerden birinin uyku-uyanıklık döngüsü olduğu vurgulanmalıdır. Daha önce, uyku-uyanıklık döngüsüyle bağlantılı olarak birçok hastalık ve biyolojik düzensizliğin ortaya çıkabileceğinden bahsetmiştim. Ele alacağımız ilk konu doğurganlıktır..

Araştırmalarda sirkadiyen ritim bozukluklarıyla ilişkilendirilen olumsuz üreme sağlığı sonuçları arasında adet düzensizlikleri, dismenore, gebe kalma süresinin uzaması ve gebe kalma oranlarının düşmesi, düşük yapma sıklığının

artması ve düşük doğum ağırlığı sayılabilir. Bu noktada, sirkadiyen ritmi en çok bozan faktör uykuudur. Sirkadiyen ritmin doğurganlık üzerindeki etkilerini incelemek için, uykunun bu ritmi bozduğu mekanizma göz önünde bulundurulmalıdır. [14].

Uyku bozukluklarının infertilite ile ilişkili olabileceği en az üç olası yol vardır: 1) Uyku bozukluklarını tetikleyen HPA eksen (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal eksen)aktivasyonu, üremeyi de etkileyebilir. Uyku süresindeki değişiklikler ve/veya uyku sürekliliği bozuklukları, üremeyi kendileri bozabilir veya HPA eksen aktivasyonunda daha fazla artışa yol açabilir; 3) HPA eksen aktivasyonu, uyku süresi ve/veya uyku sürekliliği bozukluğundan bağımsız olarak (veya bunlarla etkileşim halinde) kısırlığa neden olabilir. Uykunun kadınlarda doğurganlık üzerindeki etkisi kapsamlı ve ayrıntılıdır. Bu makale bu konuyu özetlemektedir. (Daha fazla bilgi için bkz. referans [14])

Bununla birlikte, bu bağlamda özellikle vurgulamak istediğim bir nokta var: melatonin. Melatoninin hayvanlarda ve insanlarda üreme fonksiyonları üzerindeki yararlı etkilerine dair kanıtlar sunulmuştur. Melatoninin, özellikle mevsimsel üreme döngüsüne sahip memelilerde, oosit kalitesini ve gelişimini, yumurtlamayı, luteal fonksiyonu ve embriyo gelişimini destekleyerek önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Melatoninin antioksidan etkileri ve doğurganlığı artırma yeteneği ile ilgili bulgular elde edilmiştir. Melatonin, birçok üreme hormonu üzerinde etkisi olduğu için burada öne çıkarılmıştır. Kadınlarda doğurganlık, yalnızca melatonin hormonuna bağlı değildir. Uyku tarafından düzenlenen birçok hormon vardır. Örneğin, Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH), Luteinize edici Hormon (LH), Folikül Uyarıcı Hormon (FSH), Prolaktin (PRL), Testosteron, Östradiol, Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve Progesteron gibi hormonlar, kadınlarda üreme mekanizmaları üzerinde etkilere sahiptir. [14] Ancak, bunların ayrıntıları bu makalede yer almamaktadır.

Sirkadiyen ritmin erkeklerde doğurganlık üzerindeki etkisi, kadınlardakine benzerdir. Uyku süresi ve kalitesi yetersiz olan erkeklerde sperm kalitesinde ve sayısında bir düşüş gözlemlenmiştir. Bunun temel nedeni, uykuyla ilişkili hormonal değişikliklerdir. Testosteron düzeyleri gündüzleri en yüksek, akşamları ise en düşük seviyededir. Geceleri 6 saatten az uyumanın sperm konsantrasyonunu azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Uykusuzluğun testosteron salınımını azalttığı, ancak kortikosteron ve kortizol düzeylerini artırdığı gözlemlenmiştir. Bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, uyku yoksunluğunun hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive ederek kortizol ve kortikosteron seviyelerini artırdığı ve bu geri beslemenin hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini inhibe ederek testosteron salgılanmasını azalttığı düşünülmektedir. Bu konunun kapsamlı olması nedeniyle, sirkadiyen ritmin kadınlarda doğurganlık üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak tartışılmak yerine özetlenmiştir. (Referans [14,15])

İnsanlarda uyku bozuklukları çeşitli hastalıklara yol

açabilir. Uyku düzensizlikleri, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kan şekeri dengesizlikleri, kanser, depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi sayısız sağlık sorununa neden olabilir.[14]

Bu makale, sirkadiyen ritim ile kriptokrom arasındaki ilişkinin metabolizma üzerindeki etkisini seçici olarak incelemekte ve bu ilişkinin diyabetle olan bağlantısını özetlemektedir. Bu ilişkiyle bağlantılı psikiyatrik bozukluklar ise sonraki bölümde ele alınmaktadır.

Memelilerde, CLOCK ve BMAL1 transkripsiyon faktörleri hipotalamustaki ve hatta periferik dokulardaki merkezi osilatörü düzenler; ancak, enerji ve yakıt kullanım döngülerinin istikrarı da dahil olmak üzere hücrel ritimler ile organizmanın homeostazı arasındaki bağlantı hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. İnsanlarda en önemli fizyolojik özelliklerden biri, 24 saatlik gün boyunca glikoz toleransı ve insülin duyarlılığındaki günlük değişkenliktir. Daha da önemlisi, glikoz metabolizmasının sirkadiyen salınımindaki bozulma, tip 2 diyabete neden olabilir. [5] Pankreas yapısında bulunan biyolojik saatler, metabolizma ile ilgili hormonların salgılanmasını düzenler (Bu ayrıntı bu makalede ele alınmamıştır, bkz. referans [5]).

C. Sirkadiyen ritimlerin ve kriptokromların insan psikolojisi üzerindeki etkileri

Daha önce de belirttiğim gibi, uyku-uyanıklık döngüsü insan sağlığı üzerinde çok önemli etkilere sahiptir. Bu etkilerden biri de ruh sağlığı üzerindedir. Bir önceki bölümde de değindiğim gibi, uyku-uyanıklık döngüsü insan vücudundaki birçok faaliyetin düzenlenmesinde rol oynar. Sonuç olarak, vücudumuzda meydana gelen değişiklikler ruh sağlığımızı etkiler.

Bu makale ruhsal hastalıklar hakkında genel bir özet sunmaktadır; ayrıntılı bilgi verilmemektedir. (Daha fazla bilgi için bkz. kaynak [1])

Uyku-uyanıklık döngüsünü bozan en önemli faktör ışıktır. Günümüzde pek çok kişi yapay ışığa maruz kalmaktadır. Yapay ışık, telefonlar ve tabletler gibi teknolojik cihazlardan ya da yapay aydınlatma kaynaklarından gelebilir.

Ele almak istediğim ilk durum, majör depresif bozukluktur (MDB). Majör depresif bozukluk, ruh hali değişiklikleri, tipik olarak artan üzüntü ve/veya sinirlilik ile karakterize edilir ve aşağıdaki psikofizyolojik belirtilerden en az biriyle birlikte görülür: uyku, iştah veya cinsel istekte değişiklikler, zevk kaybı, konuşma veya hareketlerde yavaşlama, ağlama ve intihar düşünceleri. [1]

MDB(Majör depresif bozukluk), ülkelerin modernleşme düzeyleriyle ilgilidir. Sirkadiyen ritmi bozan faktörlerin (gece aydınlatması, vardiyalı çalışma, jet lag vb.) yaygınlığı, sirkadiyen ritim bozuklukları ile diğer çevresel faktörler arasındaki etkileşimi yansıtır olabilir. [1]

Bahsetmek istediğim ikinci durum ise kaygıdır. Çok sayıda araştırma, jet lag ve gece vardiyalarının kaygıyı tetiklediğini göstermektedir. Sirkadiyen ritim ile kaygı arasındaki ilişki üzerine bir dizi çalışma yapılmıştır. [1] Özellikle fareler ve hamsterlar üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilen

bulgular, sirkadiyen ritmi bozan çevresel faktörlerdeki değişikliklerin (örneğin ışığa maruz kalma) ardından artan kaygı ile ilişkili davranış kalıplarının gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Ancak, bu bulgular bu makalede ele alınmamaktadır (daha fazla bilgi için bkz. referans [1]).

IV. Conclusions

Sirkadiyen ritimler ile kriptokromlar arasındaki ilişki, canlılar üzerinde çok önemli etkilere sahiptir. Gündüz-gece döngüsüne uygun olarak canlılarda meydana gelen değişiklikler, onların değişen çevre koşullarına hızla uyum sağlamasına ve böylece günü en verimli şekilde değerlendirmesine olanak tanır. Bu durum, canlılara evrimsel bir avantaj sağlamıştır.

Bu ilişki, bitkilerde çiçeklenme ve tohum üretimi gibi fizyolojik etkiler yaratırken, memelilerde ise metabolizma, doğurganlık ve bazı hastalıklar gibi etkiler yaratmaktadır. Fizyolojik etkilerin yanı sıra, bu ilişki memelilerde (özellikle insanlarda) psikolojik etkiler de yaratmaktadır.

Bu makale, çeşitli konular arasındaki ortak bağı ele alan disiplinlerarası bir çalışmayı sunmaktadır. Bu ilişkiyi aşırı ayrıntılara girmeden açıklamak, genel okuyucu kitlesinin konuyu daha iyi kavramasını ve bu konuda daha fazla bilgi sahibi olmasını sağlamıştır.

TÜRKÇE ÇEVİRİ NOTU

Bu metin, İngilizce aslından DeepL yazılımı yardımıyla çevrilmiştir. DeepL kullanılması amaç çeviriyi pratik kılmaktır. DeepL'in çevirisi daha sonra düzenlenmiş, anlamına uygun değişiklikler yapılmıştır. Metnin orijinal hali [Youth STEM Initiative](#)'in websitesinde yayınlanmıştır.

Çeviri hatalarına bağlı anlam karmaşaları olabilir. Bu durum gözden kaçmış olabilir. Veya çeviri esnasında kullanılan dilden ötürü anlam karışıklığına sebep olmuş olabilir. Ya da anlatılan terimler hakkında bilginiz olmadığınızdan ötürü yazılan metni anlamamış olabilirsiniz. Böyle bir durum ile karşılaşırsanız irtibat kurmaktan çekinmeyin.

REFERANSLAR

- [1] Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational psychiatry*, 10(1), 28.G.
- [2] Sanchez, S. E., & Kay, S. A. (2016). The plant circadian clock: from a simple timekeeper to a complex developmental manager. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(12), a027748.
- [3] Lopez, L., Fasano, C., Perrella, G., & Facella, P. (2021). Cryptochromes and the circadian clock: The story of a very complex relationship in a spinning world. *Genes*, 12(5), 672. <https://doi.org/10.3390/genes12050672>

- [4] Cashmore, A. R., Jarillo, J. A., Wu, Y. J., & Liu, D. (1999). Cryptochromes: blue light receptors for plants and animals. *Science*, 284(5415), 760-765.
 - [5] Marcheva, B., Ramsey, K. M., Buhr, E. D., Kobayashi, Y., Su, H., Ko, C. H., ... & Bass, J. (2010). Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*, 466(7306), 627-631.
 - [6] Zheng, X., Zhang, K., Zhao, Y., & Fent, K. (2021). Environmental chemicals affect circadian rhythms: An underexplored effect influencing health and fitness in animals and humans. *Environment international*, 149, 106159.
 - [7] Finger, A. M., Dibner, C., & Kramer, A. (2020). Coupled network of the circadian clocks: a driving force of rhythmic physiology. *FEBS letters*, 594(17), 2734-2769.
 - [8] Kavakli, I. H., Gul, S., & Turkay, M. (2022). Identification of novel small molecules targeting core clock proteins to regulate circadian rhythm. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 35, 100730.
 - [9] Vitaterna, M. H., Pinto, L. H., & Turek, F. W. (2005). Molecular genetic basis for mammalian circadian rhythms. In *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 363-374). Elsevier Inc.
 - [10] Heijde, M., Zabulon, G., Corellou, F., Ishikawa, T., Brazard, J., Usman, A., ... & Bowler, C. (2010). Characterization of two members of the cryptochrome/photolyase family from *Ostreococcus tauri* provides insights into the origin and evolution of cryptochromes. *Plant, cell & environment*, 33(10), 1614-1626.
 - [11] Ahmad, M. (2016). Photocycle and signaling mechanisms of plant cryptochromes. *Current Opinion in Plant Biology*, 33, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2016.06.013>
 - [12] Koop, S., & Oster, H. (2022). Eat, sleep, repeat—endocrine regulation of behavioural circadian rhythms. *The FEBS journal*, 289(21), 6543-6558.
 - [13] Galvão, V. C., & Fankhauser, C. (2015). Sensing the light environment in plants: Photoreceptors and early signaling steps. *Current Opinion in Neurobiology*, 34, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.013>
 - [14] Kloss, J. D., Perlis, M. L., Zamzow, J. A., Culnan, E. J., & Gracia, C. R. (2015). Sleep, sleep disturbance, and fertility in women. *Sleep medicine reviews*, 22, 78-87.
 - [15] Li, T., Bai, Y., Jiang, Y., Jiang, K., Tian, Y., Gu, J., & Sun, F. (2022). The potential impacts of circadian rhythm disturbances on male fertility. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1001316.
-