

TIBBİ BİYOLOJİ DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Prof.Dr. Hülyam KURT

yaz
yayınları

Tıbbi Biyoloji Değerlendirmeleri

Editör

Prof.Dr. Hülyam KURT

yaz
yayınları

2025

Tıbbi Biyoloji Değerlendirmeleri

Editör: Prof.Dr. Hülyam KURT

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8508-14-7

Ekim 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Epigenetic Alterations in Esophageal Barrier Function: New Perspectives on Gastroesophageal Reflux Disease	1
<i>İsmail Mert ALKAÇ, Çığır BİRAY AVCI</i>	
Kanserde Tümör Baskılayıcı GEN PTEN'in İşlevlerinin PI3K/AKT/MTOR Sinyal Yolu Özelinde İncelenmesi.....	34
<i>Hülyam KURT, Didem TURGUT COŞAN</i>	
Ribozom Biyogenezi: Düzenleyici Yolların Fonksiyonları ve Ribozomopatilerle Bağlantısı.....	50
<i>Didem TURGUT COŞAN, Hülyam KURT</i>	
Diyabet Hastalığının Moleküler Mekanizması.....	72
<i>Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER, Nadiye BONCUKÇU, Mehmet Cengiz ÜSTÜNER</i>	
Sirkadiyen Saatin Psikiyatrik Bozukluklarla Hücresel Düzeyde İlişkisi.....	96
<i>Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER, Didem AKINCILAR, Mehmet Cengiz ÜSTÜNER</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

EPIGENETIC ALTERATIONS IN ESOPHAGEAL BARRIER FUNCTION: NEW PERSPECTIVES ON GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

İsmail Mert ALKAÇ¹

Çığır BİRAY AVCI²

1. INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease has an estimated prevalence of 8-33% worldwide and can affect all age groups and genders (El-Serag et al., 2014). Gastroesophageal reflux disease (GERD) transpires when gastric contents reflux into the esophagus, resulting in symptoms such as heartburn, regurgitation, and, in severe cases, injury to the esophageal mucosa. The pathophysiology of GERD has conventionally been associated with mechanical issues such as transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs), inadequate esophageal clearance, and delayed gastric emptying. Recent studies indicate that these mechanical components may not fully account for the complex clinical phenotypes seen in GERD, especially in patients with non-erosive reflux disease (NERD) (Kahrilas et al., 2008; Katz et al., 2013).

The etiopathogenesis of GERD is multifactorial, with unclear initiating agents. Esophageal epithelial defenses rely on cell membranes and intercellular junctions that limit hydrogen ion

¹ Msc, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, mert_alk@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-0847-7738.

² Prof. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, cigir.biray@ege.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8251-4520.

diffusion, but weak tight junctions allow H^+ penetration during acid reflux (L. A. Orlando & Orlando, 2009). Traditionally, the "up-down" mechanism described GERD injury as acid-peptic damage starting at the luminal surface, where refluxate components like hydrochloric acid and pepsin disrupt adherens (e.g., E-cadherin) and tight junctions (e.g., claudins, occludin), compromising epithelial integrity and causing cell damage (Winkelstein et al., 1954). Increased tissue permeability and intercellular space expansion follow hydrogen ion infiltration. However, Souza et al. (2009) proposed a "down-to-up" cytokine-mediated model, where acid indirectly induces esophageal injury through inflammatory cytokines (IL-8, IL-1B) released by the epithelium, leading to mucosal damage via a neuroimmunologic mechanism termed "cytokine leakage." (Souza et al., 2009).

Recent advancements in molecular biology demonstrate that epigenetic alterations influence these processes. Epigenetic mechanisms including DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs may alter gene expression without affecting DNA sequence. These pathways may alter genes involved in esophageal barrier integrity, immune responses, and cellular signaling. This may explain the recurrent nature of GERD keeps coming back (Bhattacharya, 2023; Kailasam et al., 2015). Environmental stressors and personal factors, such as smoking, excessive alcohol use, obesity, and psychological stress, may exacerbate or induce these epigenetic alterations. This connects external causes with cellular damage (Xiao et al., 2020).

2. ESOPHAGEAL EPITHELIAL BARRIER

The stratified squamous epithelium primarily consists of three main layers: the stratum basale (germinativum), stratum spinosum, and stratum corneum. The stratum basale, located at the basal surface, is mitotically active and responsible for the

generation of new cells. The stratum spinosum is characterized by cells connected through desmosomes, which provide strong intercellular adhesion and serve as a critical barrier against paracellular infiltration. The outermost stratum corneum consists of multiple layers of dead, keratinized cells that offer mechanical and chemical protection. Together, these layers form an effective defense mechanism against paracellular permeability in stratified squamous epithelia (“Morphologia,” 2019). The tight junction complex, adherent junctions, and desmosomes make up the apical junction complex, which regulates cell fusion and intercellular gap width (Blevins et al., 2018).

Tight junctions, located at the apex of the apical junctional complex, regulate paracellular ion permeability, form a seal between adjacent cell membranes, and are critical for establishing and maintaining the apical-basolateral polarity of epithelial cells (Zhao et al., 2021). Multiple proteins form the tight junction complex. Key components include transmembrane proteins such as claudins, occludin, and junctional adhesion molecules (JAMs), as well as cytoplasmic scaffolding proteins like zonula occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3), which link these to the actin cytoskeleton (Blevins et al., 2018) (Figure-1).

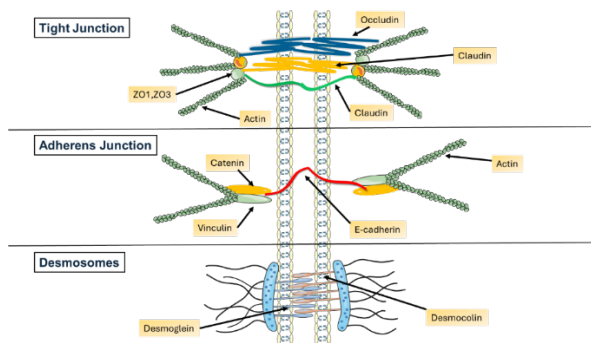


Figure 1. Epithelial intercellular junctional complex. Tight junctions and adherens junctions are located in the most apical region of the cell, while desmosomes are located towards the basal regions (A. A. Bhat et al., 2019).

Cell-cell adhesion is improved by the adhesion junction. It regulates the intracellular actin cytoskeleton, stabilizes cell-cell adhesion, modulates intracellular signaling, and aids transcription. Epithelial-cadherin, vinculin, α -catenin, and β -catenin comprise the adherens junction (Katzka et al., 2014). Desmosomes mechanically support the adhesion junction complex and are key to cell-cell adhesion (R. C. Orlando, 2010). Due to their function in preserving cell-cell adhesion, both adhesion junctions and desmosomes indirectly facilitate intercellular transport.

Various mucosal membranes exhibit differential expressions of these proteins, leading to varying levels of paracellular permeability. Although data on the exact distribution of proteins in the normal human esophagus is scarce, evidence suggests that their abundance and distribution may fluctuate due to different environmental conditions or pathological occurrences (Katzka et al., 2014; Oshima et al., 2012). Epithelial cadherin and mucosal claudin-3,-4 expression has also been shown to decrease in non-acidic reflux (Björkman et al., 2013). Moreover, barrier defects, which occur when the mucosal barrier is disrupted by environmental exposures (including trauma, chemical injury or proteases), inflammatory responses that induce barrier-disrupting TH2 cytokines, and altered central metabolism and hormone imbalances that regulate epithelial homeostasis, can also cause loss or defects in key proteins that form tight or adherent junctions (Schleimer & Berdnikovs, 2017). This evidence provides us with clues on the occurrence of DIS, which is the best marker in patients with GERD shown in many studies (Blevins et al., 2018).

3. EPIGENETIC MECHANISMS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)

Epigenetics refers to heritable modifications that regulate gene expression and function without altering the underlying DNA sequence. Major epigenetic mechanisms include DNA methylation, histone modifications, chromatin remodeling, and non-coding RNAs, all of which modulate chromatin structure and gene accessibility, thereby influencing cellular processes critical to esophageal barrier integrity and GERD pathophysiology (Nur Husna et al., 2021).

3.1. DNA Methylation

DNA methylation typically involves the addition of methyl groups to cytosines within CpG dinucleotides, particularly in promoter regions. Hypermethylation of CpG islands suppresses gene transcription, whereas hypomethylation may increase expression (Kailasam et al., 2015). In GERD, hypermethylation of tumor suppressor genes such as hMLH1 has been observed, suggesting a progressive alteration in the esophageal mucosa that may predispose to neoplastic transformation (Vasavi et al., 2006). Such epigenetic changes appear tissue-specific and underscore the disease's potential for malignant progression.

3.2. Histone Modifications

Histones package DNA into nucleosomes; their post-translational modifications—including methylation, acetylation, phosphorylation, ubiquitination, and sumoylation—alter chromatin compaction and gene accessibility (Ihezie et al., 2021). Although direct evidence associating histone modifications of junctional proteins with GERD is limited, these epigenetic marks have been implicated in Barrett's esophagus (BE), an important GERD complication (Bor & Yüksel, 2017). Histone

modifications also regulate gene expression linked to the competence of the lower esophageal sphincter (LES), a key factor in reflux pathogenesis (Prakash Gyawali et al., 2018).

3.3. Chromatin Remodeling

Chromatin remodeling dynamically reorganizes nucleosomes to regulate DNA accessibility through ATP-dependent complexes and covalent histone modifications (Zhou et al., 2016) (Gangaraju & Bartholomew, 2007). Mutations in chromatin remodelers like SMARCA4/BRG1 are frequent in esophageal adenocarcinoma, highlighting the significance of chromatin architecture in GERD progression and carcinogenesis (Xu & Chi, 2024). Additionally, chromatin remodeling facilitates DNA repair following acid-induced damage; defects in this process may contribute to genetic instability.

3.4. Non-coding RNAs

Non-coding RNAs (ncRNAs), including small ncRNAs such as microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs), exert regulatory control at transcriptional and translational levels (Bansal et al., 2013; Craig et al., 2020). Profiling studies have revealed differential expression of miRNAs in GERD and BE, implicating molecules such as miR-143, miR-145, miR-205, and let-7g-5p in epithelial remodeling and disease progression (Craig et al., 2020) (Lv et al., 2020). These miRNAs can influence tight junction function and inflammatory signaling pathways, contributing to barrier dysfunction. Likewise, lncRNAs are increasingly recognized as modulators of gene expression relevant to GERD and associated malignancies, though their precise roles remain to be fully elucidated (Cao et al., 2020; Y. Liu et al., 2022).

Overall, these epigenetic mechanisms collectively coordinate the regulation of genes involved in esophageal barrier function, inflammation, cellular proliferation, and differentiation.

Their dynamic and potentially reversible nature presents promising targets for developing novel diagnostic biomarkers and therapeutic interventions in GERD and its sequelae.

4. EPIGENETIC CONTROL OF TIGHT JUNCTION PROTEINS IN GERD

Tight junction (TJ) proteins are essential for maintaining the esophageal epithelial barrier, regulating paracellular permeability and protecting underlying tissues from gastric refluxate. Emerging evidence suggests that epigenetic mechanisms play a significant role in controlling the expression and function of these proteins in the context of gastroesophageal reflux disease (GERD) (Matter & Balda, 2003; Zihni et al., 2016).

DNA methylation and histone modifications have been shown to influence the transcriptional regulation of key TJ components such as claudins and occludin, impacting barrier integrity. For example, hypermethylation of promoter regions in genes encoding TJ proteins can lead to reduced expression, thereby weakening the epithelial barrier and facilitating acid penetration (Mathew & Sivasubbu, 2022; Zhao et al., 2021).

Non-coding RNAs (ncRNAs) are also critical regulators of epigenetic processes related to TJ function. They modulate DNA methylation and histone modification patterns, as well as influence transcription factors and signaling pathways that govern tight junction assembly and maintenance (Zhao et al., 2021). This regulatory network is increasingly recognized as pivotal in GERD pathophysiology, where disruption of epithelial barrier function contributes to inflammation and mucosal damage (Sun et al., 2024).

Oxidative stress-induced epigenetic alterations have been implicated in TJ dysfunction in GERD. Reactive oxygen species

(ROS) can modulate signaling pathways including NF- κ B and MAPK cascades, indirectly affecting epigenetic regulators such as histone deacetylases (e.g., HDAC3), which in turn influence TJ protein expression and barrier stability (Nur Husna et al., 2021; Christopher et al., 2024).

Collectively, these findings highlight the importance of epigenetic regulation in maintaining tight junction integrity in the esophageal epithelium and suggest that targeting epigenetic modifications may offer novel therapeutic avenues for GERD.

4.1. Claudin

Claudin proteins are key components of tight junctions critical for esophageal epithelial barrier integrity. Epigenetic regulation significantly influences claudin gene expression and thus affects barrier function relevant to gastroesophageal reflux disease (GERD) (Garcia-Hernandez et al., 2017; Zhang et al., 2015)

In the esophageal epithelium, claudin-2 is upregulated during inflammation associated with GERD, forming paracellular channels that increase permeability and exacerbate mucosal injury. Conversely, reduced expression of claudin-5 and claudin-8 correlates with impaired barrier function, although the specific epigenetic mechanisms regulating these claudins in GERD remain to be fully defined (Ahmad et al., 2014; Zeissig et al., 2007).

DNA methylation and histone modifications play important roles in claudin regulation: for instance, promoter methylation suppresses CLDN6 expression, while histone methylation marks (e.g., H3K27me3) repress claudin-3 and claudin-4 promoters. Additionally, EZH2-mediated H3K27me3-induced loss of CLDN1 contributes to epithelial barrier dysfunction in the esophagus (Qu et al., 2021; Ma et al., 2022).

While direct evidence connecting claudin epigenetics explicitly to GERD is limited, these epigenetic mechanisms are critical for tight junction integrity and likely contribute to GERD pathophysiology. Further research is needed to clarify their precise role in esophageal mucosal barrier function during GERD.

4.2. Occludin

Occludin is a critical component of tight junctions essential for maintaining epithelial barrier integrity. Although occludin expression levels have not been found to significantly change in patients with erosive or non-erosive GERD, its functional regulation remains important for barrier maintenance (Mönkemüller et al., 2012).

Emerging evidence suggests that epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone modifications, may regulate occludin expression and function in epithelial tissues, potentially affecting esophageal barrier integrity in GERD (Chelakkot et al., 2018). Furthermore, occludin participates in apoptosis and cell survival signaling pathways, which could also be modulated epigenetically, contributing to GERD pathophysiology (Al-Sadi et al., 2011; Chelakkot et al., 2018).

While direct links between epigenetic regulation of occludin and GERD are still limited, understanding these mechanisms could provide insight into epithelial barrier dysfunction observed in GERD.

4.3. Zonula Occludens

Zonula occludens (ZO) proteins, including ZO-1 and ZO-2, are cytosolic scaffold proteins that connect tight junction membrane components to the actin cytoskeleton, playing a vital role in maintaining esophageal epithelial barrier integrity.

Although expression levels of ZO-1 and ZO-2 do not appear to be significantly altered in both erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease (GERD), their function remains essential for preserving epithelial barrier stability (Mönkemüller et al., 2012).

Epigenetic regulation is increasingly recognized as a key modulator of ZO protein expression and function. Signaling pathways such as NF- κ B, Nrf2, and Wnt- β -catenin, which have established roles in GERD pathophysiology, are subject to epigenetic control and can influence the transcription of ZO-1, thereby affecting tight junction integrity. Furthermore, alterations in these pathways may lead to epigenetic modifications that disrupt epithelial barrier function in GERD (Zhao et al., 2021).

Although direct evidence of epigenetic modulation of ZO proteins in GERD is still emerging, understanding these mechanisms is critical for elucidating the molecular basis underlying barrier dysfunction in reflux disease.

4.4. Junctional Adhesion Molecules (JAM)

The Junctional Adhesion Molecule (JAM) family, including JAM-A, JAM-B, and JAM-C, plays a crucial role in maintaining epithelial barrier integrity through regulating cell-cell interactions and cellular polarity. JAM proteins interact with tight junction scaffold proteins such as ZO-1, linking them to occludins and claudins, which are key to epithelial barrier function (Garrido-Urbani et al., 2014).

Epigenetic regulation of JAM-A expression has been demonstrated, involving mechanisms such as histone acetylation and microRNA-mediated modulation (Lauko et al., 2020). Although direct evidence linking epigenetic modifications of JAMs to GERD is currently limited, changes in JAM expression and function could impact esophageal mucosal barrier integrity in reflux disease (Mönkemüller et al., 2012).

Given the importance of JAMs in regulating epithelial permeability and inflammation, it is plausible that epigenetic alterations—such as DNA methylation or histone modifications—may contribute to JAM dysregulation in GERD, thereby exacerbating epithelial barrier dysfunction. Future experimental studies are needed to clarify these epigenetic mechanisms and their role in GERD pathophysiology.

Table 1. Comparison of Junctional Protein Expression and Epigenetic Regulation in Normal and GERD Conditions.

Protein	Expression/Function in Healthy Esophagus	Alteration in GERD	Epigenetic Mechanism	References
Claudin-1/2/3/4	Maintain tight cell-cell adhesion; regulate paracellular permeability.	Claudin-2 ↑ (permeability ↑); Claudin-3/4 ↓ (weakened barrier)	Promoter hypermethylation, histone modification (H3K27me3)	(Al-Sadi et al., 2011; Asaoka et al., 2005; Chelakkot et al., 2018; Förster, 2008; Ma et al., 2022; Mönkemüller et al., 2012)
Occludin	Supports tight junction integrity; involved in apoptosis regulation.	Limited change; potential functional impairment	Indirect histone modification via oxidative stress (ROS)	(Garrido-Urbani et al., 2014; Lauko et al., 2020; Mönkemüller et al., 2012; Zhao et al., 2021)
ZO-1 / ZO-2	Link tight junction transmembrane proteins to the actin cytoskeleton.	ZO-1 expression reduced under acidic exposure	Epigenetic regulation via NF-κB and Wnt/β-catenin pathways	(Brosius, 2005; Chen et al., 2013; Mönkemüller et al., 2012; Okuyama et al., 2007)
JAM-A	Regulates cell polarity and intercellular adhesion.	Potential dysfunction; limited direct evidence in GERD	Histone acetylation, miRNA-mediated translational repression	(Abe et al., 2022; Ergun et al., 2023; Mönkemüller et al., 2012)
E-Cadherin	Maintains epithelial	Increased proteolytic	CDH1 promoter	(Hellings & Steelant, 2020;

	integrity through calcium-dependent adhesion.	cleavage, decreased expression	methylation, histone deacetylation by SNAIL/ZE B1	Jovov et al., 2011; Kumar et al., 2024; J. Liu et al., 2022; Wex, Mönkemüller, et al., 2012)
β -Catenin	Mediates signaling in adherens junctions and Wnt pathway.	Wnt/ β -catenin signaling $\uparrow$, inflammation and proliferation $\uparrow$	Lysine methylation by Kdm2a/Kdm2b enzymes	(Benoit et al., 2014; Fang et al., 2013; Hennig et al., 2017; Kulshreshtha et al., 2021; H. Lu et al., 2023; A. Sharma et al., 2021)
Desmoglein / DSC	Provide structural stability of desmosomes and cell adhesion.	DSG2 $\uparrow$, plakoglobin $\uparrow$ $\rightarrow$ compensatory but insufficient	Epigenetic changes affecting Tp63 transcription factor expression	(Chidgey & Dawson, 2007; Cunliffe, 2016; Fan et al., 2019)

5. ADHERENS JUNCTION EPIGENETICS

Adherens junctions (AJs), composed mainly of E-cadherin and catenins, are essential for maintaining esophageal epithelial integrity through stabilizing cell-cell adhesion. In GERD, increased esophageal epithelial permeability is linked to proteolytic cleavage and dysfunction of E-cadherin, compromising barrier function (Jovov et al., 2011).

Epigenetic mechanisms, particularly DNA methylation and chromatin remodeling, have been implicated in GERD-associated pathologies, including the progression to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma (Abe et al., 2022). Although direct evidence of epigenetic regulation of AJs in GERD is limited, studies indicate that the integrity of adherens junctions correlates with epigenetic modifications; for example, calcium-dependent E-cadherin junction formation affects DNA methylation patterns and histone modifications, which in turn

influence gene expression related to cellular adhesion and migration (Brenner et al., 2024; Campàs et al., 2023).

MicroRNAs (miRNAs) also contribute to the epigenetic regulation of genes involved in adhesion dynamics, suggesting a complex regulatory network at play in epithelial barrier maintenance and disruption (Y. Lu et al., 2023). Furthermore, insights into transcriptional regulation during the development of the gastroesophageal squamocolumnar junction may shed light on the molecular underpinnings of GERD and its related epithelial alterations (Kumar et al., 2024).

Overall, epigenetic regulation of adherens junction components represents a promising area for understanding GERD pathophysiology and developing targeted therapeutic strategies. Further research is needed to fully elucidate these mechanisms in the esophageal epithelium under reflux conditions.

5.1. Catenin

Catenins, particularly β -catenin, are key components of adherens junctions and serve as central mediators in the Wnt/ β -catenin signaling pathway. Activation of Wnt signaling inhibits β -catenin degradation, allowing its accumulation and translocation to the nucleus, where it interacts with TCF/LEF transcription factors to regulate target gene expression (Stocker & Chenn, 2015).

In the context of GERD, the Wnt/ β -catenin pathway has been implicated in inflammatory responses of the gastric epithelium. For instance, *Helicobacter pylori* infection activates this pathway, leading to increased inflammation (Zuo et al., 2022). Additionally, GERD promotes proteolytic cleavage of E-cadherin through a redox-sensitive axis involving APE1 and MMP14, disrupting adherens junctions and epithelial barrier integrity (H. Lu et al., 2023). Loss of p120-catenin has also been

associated with mitotic defects in esophageal epithelial cells (Fang et al., 2013).

Epigenetically, enzymes such as Kdm2a and Kdm2b regulate the methylation status of β -catenin at specific lysine residues. Methylation enhances β -catenin's ability to form transcriptionally active complexes with TCF/LEF, whereas demethylation by these enzymes leads to β -catenin degradation and suppression of Wnt signaling (J. Liu et al., 2022; Theka et al., 2019). Furthermore, β -catenin recruits coactivators like CBP and p300 to target gene promoters, promoting histone acetylation and facilitating gene transcription. These epigenetic interactions are context-dependent and can influence processes such as stem cell renewal and differentiation (Benoit et al., 2014; A. Sharma et al., 2021).

Finally, β -catenin's binding to chromatin alters its structure, increasing accessibility for transcriptional machinery and enabling activation of genes essential for pluripotency and differentiation (Kulshreshtha et al., 2021).

5.2. E-Cadherin

E-cadherin, encoded by the CDH1 gene, is a critical Ca^{2+} -dependent adhesion molecule located on the surface of epithelial cells, essential for maintaining esophageal epithelial barrier integrity. Its disruption leads to increased permeability, a hallmark of GERD (Fang et al., 2013; H. Lu et al., 2023). Cadherin-mediated trans- and cis-dimerization stabilizes cell-cell adhesion, preventing cellular detachment (Campbell et al., 2017). Loss of E-cadherin function is closely associated with epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), which promotes disease progression and poor prognosis.

In GERD, increased junctional permeability is linked to proteolytic cleavage of E-cadherin. This is evidenced by detection of a 35-kDa C-terminal fragment and elevated soluble N-terminal

fragments in patient serum. The membrane metalloproteinase ADAM-10 is implicated as a primary mediator of this cleavage (Jovov et al., 2011). Beyond adhesion, E-cadherin influences intracellular signaling pathways that connect adherens junction integrity to chromatin remodeling and epigenetic regulation.

Perturbations in E-cadherin expression correlate with altered DNA methylation patterns critical for epithelial homeostasis (Brenner et al., 2024). The transcriptional repressor SNAIL promotes histone H3 lysine 9 trimethylation (H3K9me3) at the E-cadherin promoter, suppressing its expression. Similarly, ZEB1 and ZEB2 repress E-cadherin by recruiting histone deacetylases (HDACs), leading to condensed, transcriptionally inactive chromatin and further downregulation of cadherin levels (Bure et al., 2019).

GERD-related factors, such as acidic bile salts, induce E-cadherin cleavage via MMP14 proteolytic cascades and contribute to EMT activation through APE1 redox signaling, notably in esophageal adenocarcinoma (H. Lu et al., 2023; Samuels et al., 2023). Biopsy studies confirm E-cadherin proteolysis in GERD patients, correlating with disrupted adherens junctions and epithelial barrier dysfunction.

These findings underscore the pivotal role of E-cadherin in GERD pathophysiology. Further research is warranted to elucidate how epigenetic mechanisms—particularly DNA methylation and histone modifications—modulate E-cadherin expression and function, potentially contributing to disease onset and progression.

6. DESMOSOME EPIGENETICS

Desmosomes are critical structural complexes responsible for maintaining epithelial barrier integrity and regulating

intercellular adhesion. The esophageal epithelial barrier relies heavily on desmosomal proteins to prevent paracellular leakage and maintain tissue homeostasis (Fan et al., 2019; Hellings & Steelant, 2020). Although direct evidence linking epigenetic regulation of desmosomes to GERD pathogenesis is still limited, changes in desmosomal components have been observed in GERD, suggesting a potential role for epigenetic modulation.

GERD, characterized by the reflux of gastric and duodenal contents into the esophagus, causes injury to the esophageal mucosa and disrupts epithelial barrier function (Li & Li, 2009). Studies have identified increased transcript levels of desmosomal proteins, such as desmoglein 2 and plakoglobin, in GERD patients (Wex, Kuester, et al., 2012; Wex, Mönkemüller, et al., 2012), highlighting molecular alterations associated with disease pathology.

The expression of desmosomal genes is tightly controlled by transcription factors that themselves can be regulated by epigenetic mechanisms. For example, tumor protein 63 (Tp63) is essential for epithelial stem cell maintenance and differentiation; it regulates desmosomal genes including DSG1 and DSC3. Alterations in Tp63 expression or function, potentially driven by epigenetic changes, can reduce desmosomal protein levels and impair barrier integrity (Müller et al., 2021).

Furthermore, processes such as epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), which involve epigenetic repression of adhesion molecules like E-cadherin via transcriptional repressors Snail and ZEB, indirectly affect desmosomal stability and contribute to epithelial barrier disruption. While EMT is primarily studied in cancer progression, similar mechanisms may influence tissue remodeling and barrier dysfunction in chronic esophageal injury (Chidgey & Dawson, 2007).

Post-translational modifications of desmosomal proteins also regulate their function and stability; these modifications can be controlled by signaling pathways subject to epigenetic regulation, linking environmental stress responses to barrier integrity (Müller et al., 2021).

In summary, while direct studies on epigenetic regulation of desmosomes in GERD are sparse, existing evidence supports a role for epigenetic and transcriptional modulation of desmosomal components in esophageal epithelial barrier disruption associated with GERD (Wex, Kuester, et al., 2012; Wex, Mönkemüller, et al., 2012). Further focused research is needed to clarify these mechanisms within the specific context of GERD pathophysiology.

7. CONCLUSION

This review highlights the important role of epigenetic modifications in the development of gastroesophageal reflux disease (GERD) and its complications. Dysregulation of non-coding RNAs, DNA methylation, and histone modifications alters the expression of genes involved in esophageal barrier integrity, inflammation, and cellular signaling. These epigenetic changes actively contribute to disease progression beyond being mere consequences of reflux-induced injury.

Emerging evidence points to the identification of specific epigenetic marks as promising targets for therapeutic intervention. Epigenetic modulators, such as DNA methyltransferase (DNMT) and histone deacetylase (HDAC) inhibitors, present potential strategies to restore normal gene expression and reverse pathological remodeling in GERD, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma.

Despite these advances, critical gaps remain. Future research must elucidate how environmental exposures, notably acid and bile salts, mechanistically induce epigenetic changes in the esophageal epithelium. Longitudinal studies tracking temporal epigenetic dynamics throughout disease progression are essential, alongside large-scale epigenome-wide association studies (EWAS) to identify novel epigenetic biomarkers for risk stratification and personalized therapy.

The temporal relationship between barrier dysfunction and reflux onset remains unclear. We propose that dilated intercellular spaces (DIS) result from disrupted junctional complexes caused by acid exposure in erosive reflux disease (ERD), whereas non-erosive reflux disease (NERD) stems from barrier dysfunction-related sensory hypersensitivity without overt acid damage. Early detection of epigenetic alterations affecting junctional proteins and mucosal integrity could enable preemptive interventions before irreversible pathology develops.

Furthermore, social and environmental stressors also affect epigenetic regulation, contributing to disease susceptibility via mechanisms such as DNA methylation and histone modification, as evidenced in contexts ranging from early-life adversity to chronic socioeconomic stress (Cunliffe, 2016).

In this context, deepening our understanding of the epigenetic landscape governing esophageal barrier function and its modulation by environmental and psychosocial factors holds promise for novel insights into GERD pathogenesis, risk factors, and innovative therapeutic approaches.

REFERENCES

- Abe, I., Suzuki, K., Kimura, Y., Tamaki, S., Endo, Y., Ichida, K., Muto, Y., Watanabe, F., Saito, M., Konishi, F., & Rikiyama, T. (2022). Enhancement of DNA hypomethylation alterations by gastric and bile acids promotes chromosomal instability in Barrett's epithelial cell line. *Scientific Reports* 2022 12:1, 12(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25279-y>
- Ahmad, R., Chaturvedi, R., Olivares-Villagómez, D., Habib, T., Asim, M., Shivesh, P., Polk, D. B., Wilson, K. T., Washington, M. K., Van Kaer, L., Dhawan, P., & Singh, A. B. (2014). Targeted colonic claudin-2 expression renders resistance to epithelial injury, induces immune suppression, and protects from colitis. *Mucosal Immunology*, 7(6), 1340–1353. <https://doi.org/10.1038/MI.2014.21>
- Al-Sadi, R., Khatib, K., Guo, S., Ye, D., Youssef, M., & Ma, T. (2011). Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300(6), 1054–1064. https://doi.org/10.1152/AJPGI.00055.2011/ASSET/IMA_GES/LARGE/ZH30061159340008.JPEG
- Bansal, A., Lee, I. H., Hong, X., Mathur, S. C., Tawfik, O., Rastogi, A., Buttar, N., Visvanathan, M., Sharma, P., & Christenson, L. K. (2013). Discovery and Validation of Barrett's Esophagus MicroRNA Transcriptome by Next Generation Sequencing. *PLOS ONE*, 8(1), e54240. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0054240>
- Benoit, Y. D., Guezguez, B., Boyd, A. L., & Bhatia, M. (2014). Molecular pathways: Epigenetic modulation of wnt-glycogen synthase kinase-3 signaling to target human

cancer stem cells. *Clinical Cancer Research*, 20(21), 5372–5378. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2491/86228/AM/MOLECULAR-PATHWAYS-EPIGENETIC-MODULATION-OF-WNT>

Bhat, A. A., Uppada, S., Achkar, I. W., Hashem, S., Yadav, S. K., Shanmugakonar, M., Al-Naemi, H. A., Haris, M., & Uddin, S. (2019). Tight junction proteins and signaling pathways in cancer and inflammation: A functional crosstalk. *Frontiers in Physiology*, 10(JAN), 1942. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2018.01942/BIBTEX>

Bhattacharya, A. (2023). Epigenetic modifications and regulations in gastrointestinal diseases. *Epigenetics in Organ Specific Disorders*, 497–543. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823931-5.00005-0>

Björkman, E. V. C., Edebo, A., Oltean, M., & Casselbrant, A. (2013). Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(10), 1118–1126. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.828772>

Blevins, C. H., Iyer, P. G., Vela, M. F., & Katzka, D. A. (2018). The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(5), 608–617. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2017.06.035>

Bor, S., & Yüksel, E. S. (2017). How is the gastroesophageal reflux disease prevalence, incidence, and frequency of complications (stricture/esophagitis/Barrett's esophagus/carcinoma) in Turkey compared to other geographical regions globally? *The Turkish Journal of*

Gastroenterology, 28, S4–S9.
<https://doi.org/10.5152/TJG.2017.03>

- Brenner, L. M., Meyer, F., Yang, H., Köhler, A. R., Bashtrykov, P., Guo, M., Jeltsch, A., Lungu, C., & Olayioye, M. A. (2024). Repeat DNA methylation is modulated by adherens junction signaling. *Communications Biology*, 7(1), 286. <https://doi.org/10.1038/S42003-024-05990-4>
- Brosius, J. (2005). Waste not, want not – transcript excess in multicellular eukaryotes. *Trends in Genetics*, 21(5), 287–288. <https://doi.org/10.1016/J.TIG.2005.02.014>
- Bure, I. V., Nemtsova, M. V., & Zaletaev, D. V. (2019). Roles of E-cadherin and Noncoding RNAs in the Epithelial–mesenchymal Transition and Progression in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 2870, 20(12), 2870. <https://doi.org/10.3390/IJMS20122870>
- Campàs, O., Noordstra, I., & Yap, A. S. (2023). Adherens junctions as molecular regulators of emergent tissue mechanics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2023 25:4, 25(4), 252–269. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00688-7>
- Campbell, H. K., Maiers, J. L., & DeMali, K. A. (2017). Interplay between tight junctions & adherens junctions. *Experimental Cell Research*, 358(1), 39–44. <https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2017.03.061>
- Cao, R., Chen, Y., Wang, J., Chen, M., Chen, S., & Tang, W. (2020). Association of Long Noncoding RNAs Polymorphisms with the Risk of Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: A Three-Center Study of 1063 Cases and 1677 Controls.

- <https://Home.Liebertpub.Com/Dna>, 39(5), 828–835.
<https://doi.org/10.1089/DNA.2020.5368>
- Chelakkot, C., Ghim, J., & Ryu, S. H. (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & Molecular Medicine* 2018 50:8, 50(8), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
- Chen, H., Fang, Y., Li, W., Orlando, R. C., Shaheen, N., & Chen, X. L. (2013). NFkB and Nrf2 in esophageal epithelial barrier function. <http://Dx.Doi.Org/10.4161/Tisb.27463>, 1(5), e27463. <https://doi.org/10.4161/TISB.27463>
- Chidgey, M., & Dawson, C. (2007). Desmosomes: a role in cancer? *British Journal of Cancer* 2007 96:12, 96(12), 1783–1787. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603808>
- Christopher, H., Zhang, J., Oladejo, S. O., Sharma, S. A., & Kuang, Z. (2024). HDAC3 regulates the diurnal rhythms of claudin expression and intestinal permeability. *Frontiers in Epigenetics and Epigenomics*, 2, 1496999. <https://doi.org/10.3389/FREAE.2024.1496999>
- Craig, M. P., Rajakaruna, S., Paliy, O., Sajjad, M., Madhavan, S., Reddy, N., Zhang, J., Bottomley, M., Agrawal, S., & Kadakia, M. P. (2020). Differential MicroRNA Signatures in the Pathogenesis of Barrett’s Esophagus. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(1), e00125. <https://doi.org/10.14309/CTG.0000000000000125>
- Cunliffe, V. T. (2016). The epigenetic impacts of social stress: how does social adversity become biologically embedded? *Epigenomics*, 8(12), 1653. <https://doi.org/10.2217/EPI-2016-0075>
- El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., & Dent, J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux

- disease: A systematic review. *Gut*, 63(6), 871–880.
<https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2012-304269>
- Ergun, P., Kipcak, S., & Bor, S. (2023). Epigenetic Alterations from Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 7817, 24(9), 7817.
<https://doi.org/10.3390/IJMS24097817>
- Fan, H., Wang, A., Wang, Y., Sun, Y., Han, J., Chen, W., Wang, S., Wu, Y., & Lu, Y. (2019). Innate Lymphoid Cells: Regulators of Gut Barrier Function and Immune Homeostasis. *Journal of Immunology Research*, 2019.
<https://doi.org/10.1155/2019/2525984>
- Fang, Y., Chen, H., Hu, Y., Djukic, Z., Tevebaugh, W., Shaheen, N. J., Orlando, R. C., Hu, J., & Chen, X. (2013). Gastroesophageal reflux activates the NF- κ B pathway and impairs esophageal barrier function in mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 305(1), 58–65.
https://doi.org/10.1152/AJPGI.00438.2012/SUPPL_FILE/TABLES2.XLSX
- Förster, C. (2008). Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochemistry and Cell Biology*, 130(1), 55. <https://doi.org/10.1007/S00418-008-0424-9>
- Frazzoni, M., De Micheli, E., Zentilin, P., & Savarino, V. (2004). Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20(1), 81–88.
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2036.2004.01998.X>
- Gangaraju, V. K., & Bartholomew, B. (2007). Mechanisms of ATP Dependent Chromatin Remodeling. *Mutation*

- Research, 618(1–2), 3.
<https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2006.08.015>
- Garcia-Hernandez, V., Quiros, M., & Nusrat, A. (2017). Intestinal epithelial claudins: Expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1397(1), 66–79.
<https://doi.org/10.1111/NYAS.13360>;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:17496632;WGROU:STRING:PUBLICATION
- Garrido-Urbani, S., Bradfield, P. F., & Imhof, B. A. (2014). Tight junction dynamics: the role of junctional adhesion molecules (JAMs). *Cell and Tissue Research*, 355(3), 701–715. <https://doi.org/10.1007/S00441-014-1820-1>
- Hellings, P. W., & Steelant, B. (2020). Epithelial barriers in allergy and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(6), 1499.
<https://doi.org/10.1016/J.JACI.2020.04.010>
- Hennig, K. M., Fass, D. M., Zhao, W.-N., Sheridan, S. D., Fu, T., Erdin, S., Stortchevoi, A., Lucente, D., Cody, J. D., Sweetser, D., Gusella, J. F., Talkowski, M. E., & Haggarty, S. J. (2017). WNT/ β -Catenin Pathway and Epigenetic Mechanisms Regulate the Pitt-Hopkins Syndrome and Schizophrenia Risk Gene TCF4. *Molecular Neuropsychiatry*, 3(1), 53.
<https://doi.org/10.1159/000475666>
- Ihezie, S. A., Mathew, I. E., McBride, D. W., Dienel, A., Blackburn, S. L., & Thankamani Pandit, P. K. (2021). Epigenetics in blood–brain barrier disruption. *Fluids and Barriers of the CNS* 2021 18:1, 18(1), 1–16.
<https://doi.org/10.1186/S12987-021-00250-7>

- Jovov, B., Que, J., Tobey, N. A., Djukic, Z., Hogan, B. L. M., & Orlando, R. C. (2011). Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(6), 1039–1047. <https://doi.org/10.1038/AJG.2011.102>
- Kahrilas, P. J., Shaheen, N. J., & Vaezi, M. F. (2008). American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 135(4). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.08.045>
- Kailasam, A., Mittal, S. K., & Agrawal, D. K. (2015). Epigenetics in the Pathogenesis of Esophageal Adenocarcinoma. *Clinical and Translational Science*, 8(4), 394. <https://doi.org/10.1111/CTS.12242>
- Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108(3), 308–328. <https://doi.org/10.1038/AJG.2012.444>,
- Katzka, D. A., Tadi, R., Smyrk, T. C., Katarya, E., Sharma, A., Geno, D. M., Camilleri, M., Iyer, P. G., Alexander, J. A., & Buttar, N. S. (2014). Effects of topical steroids on tight junction proteins and spongiosis in esophageal epithelia of patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 12(11), 1824-1829.e1. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2014.02.039>
- Kulshreshtha, R., Allegrucci, C., Eisenstat, D. D., Galande sanjeev, S., Rafeeq Mir, iiserpuneacin, Sharma, A., Mir, R., & Galande, S. (2021). Epigenetic Regulation of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Cancer. *Frontiers in*

Genetics, 12, 681053.
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.681053>

- Kumar, N., Prakash, P. G., Wentland, C., Kurian, S. M., Jethva, G., Brinkmann, V., Mollenkopf, H. J., Krammer, T., Toussaint, C., Saliba, A. E., Biebl, M., Jürgensen, C., Wiedenmann, B., Meyer, T. F., Gurumurthy, R. K., & Chumduri, C. (2024). Decoding spatiotemporal transcriptional dynamics and epithelial fibroblast crosstalk during gastroesophageal junction development through single cell analysis. *Nature Communications* 2024 15:1, 15(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47173-z>
- Lauko, A., Mu, Z., Gutmann, D. H., Naik, U. P., & Lathia, J. D. (2020). Junctional Adhesion Molecules in Cancer: A Paradigm for the Diverse Functions of Cell-Cell Interactions in Tumor Progression. *Cancer Research*, 80(22), 4878–4885. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1829>
- Li, F. Y., & Li, Y. (2009). Interleukin-6, desmosome and tight junction protein expression levels in reflux esophagitis-affected mucosa. *World Journal of Gastroenterology*, 15(29), 3621–3630. <https://doi.org/10.3748/WJG.15.3621>
- Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., Zhou, Z., Shu, G., & Yin, G. (2022). Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 7:1, 7(1), 1–23. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
- Liu, Y., Ao, X., Wang, Y., Li, X., & Wang, J. (2022). Long Non-Coding RNA in Gastric Cancer: Mechanisms and Clinical

- Implications for Drug Resistance. *Frontiers in Oncology*, 12, 841411. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.841411>
- Lu, H., Cao, L., Ballout, F., Belkhir, A., Peng, D., Chen, L., Soutto, M., McDonald, O., Zaika, A., Que, J., & El-Rifai, W. (2023). Abstract 1232: Gastroesophageal reflux disease promotes E-cadherin cleavage and activates EMT via APE1-redox function in esophageal adenocarcinoma. *Cancer Research (Chicago, Ill.)*, 83(7_Supplement), 1232–1232. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-1232>
- Lu, Y., Chai, Y., Qiu, J., Zhang, J., Wu, M., Fu, Z., Wang, Y., & Qin, C. (2023). Integrated omics analysis reveals the epigenetic mechanism of visceral hypersensitivity in IBS-D. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1062630. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1062630/BIBTEX>
- Lv, J., Zhao, H. P., Dai, K., Cheng, Y., Zhang, J., & Guo, L. (2020). Circulating exosomal miRNAs as potential biomarkers for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. [Http://Www.Wjgnet.Com/](http://Www.Wjgnet.Com/), 26(22), 2889–2901. <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I22.2889>
- Ma, T., Gu, J., Zhao, Y., Li, S., Zou, D., & Ge, D. (2022). EZH2-mediated suppression of CLDN1 leads to barrier dysfunction in PPI-refractory gastroesophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease*, 54(6), 776–783. <https://doi.org/10.1016/J.DLD.2021.10.006>
- Mathew, S., & Sivasubbu, S. (2022). Long Non Coding RNA Based Regulation of Cerebrovascular Endothelium. *Frontiers in Genetics*, 13, 834367. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2022.834367/XML>

- Matter, K., & Balda, M. S. (2003). Signalling to and from tight junctions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2003 4:3, 4(3), 225–237. <https://doi.org/10.1038/nrm1055>
- Mönkemüller, K., Wex, T., Kuester, D., Fry, L. C., Kandulski, A., Kropf, S., Roessner, A., & Malfertheiner, P. (2012). Role of tight junction proteins in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterology*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-128>
- “Morphologia,” E. office of journal. (2019). *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. Eighth Edition, 2018 Authors: Wojciech Pawlina; Michael H. Ross. *Morphologia*, 13(4), 76–89. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.76-89>
- Müller, L., Hatzfeld, M., & Keil, R. (2021). Desmosomes as Signaling Hubs in the Regulation of Cell Behavior. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 745670. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.745670/FULL>
- Nur Husna, S. M., Tan, H. T. T., Md Shukri, N., Mohd Ashari, N. S., & Wong, K. K. (2021). Nasal Epithelial Barrier Integrity and Tight Junctions Disruption in Allergic Rhinitis: Overview and Pathogenic Insights. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.663626>
- Okuyama, M., Fujiwara, Y., Tanigawa, T., Watababe, K., Shiba, M., Tominaga, K., Watanebe, T., Oshitani, N., Higuchi, K., & Arakawa, T. (2007). Roles of ZO-1 and epidermal growth factor in esophageal epithelial defense against acid. *Digestion*, 75(2–3), 135–141. <https://doi.org/10.1159/000106454>
- Orlando, L. A., & Orlando, R. C. (2009). Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Current Gastroenterology*

Reports, 11(3), 190–194. <https://doi.org/10.1007/S11894-009-0030-6/METRICS>

Orlando, R. C. (2010). The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology, 24(6), 873–882. <https://doi.org/10.1016/J.BPG.2010.08.008>

Oshima, T., Koseki, J., Chen, X., Matsumoto, T., & Miwa, H. (2012). Acid modulates the squamous epithelial barrier function by modulating the localization of claudins in the superficial layers. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology, 92(1), 22–31. <https://doi.org/10.1038/LABINVEST.2011.139>

Prakash Gyawali, C., Kahrilas, P. J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, A. J. P. M., Vaezi, M., Sifrim, D., Fox, M. R., Vela, M. F., Tutuian, R., Tack, J., Bredenoord, A. J., Pandolfino, J., & Roman, S. (2018). Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. Gut, 67(7), 1351–1362. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2017-314722>

Qu, H., Jin, Q., & Quan, C. (2021). CLDN6: From Traditional Barrier Function to Emerging Roles in Cancers. International Journal of Molecular Sciences 2021, Vol. 22, Page 13416, 22(24), 13416. <https://doi.org/10.3390/IJMS222413416>

Reichel, O., Mayr, D., Durst, F., & Berghaus, A. (2008). E-cadherin but not beta-catenin expression is decreased in laryngeal biopsies from patients with laryngopharyngeal reflux. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and

- Neck Surgery, 265(8), 937–942.
<https://doi.org/10.1007/S00405-007-0568-6>
- Samuels, T. L., Blaine-Sauer, S., Yan, K., Plehhova, K., Coyle, C., & Johnston, N. (2023). Topical Alginate Protection against Pepsin-Mediated Esophageal Damage: E-Cadherin Proteolysis and Matrix Metalloproteinase Induction. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7932. <https://doi.org/10.3390/IJMS24097932/S1>
- Schleimer, R. P., & Berdnikovs, S. (2017). Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(6), 1752–1761.
<https://doi.org/10.1016/J.JACI.2017.04.010>
- Sharma, A., Mir, R., & Galande, S. (2021). Epigenetic Regulation of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Cancer. *Frontiers in Genetics*, 12, 681053.
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.681053>
- Souza, R. F., Huo, X., Mittal, V., Schuler, C. M., Carmack, S. W., Zhang, H. Y., Zhang, X., Yu, C., Hormi-Carver, K., Genta, R. M., & Spechler, S. J. (2009). Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*, 137(5), 1776–1784.
<https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2009.07.055>
- Stocker, A. M., & Chenn, A. (2015). The role of adherens junctions in the developing neocortex. [Http://Dx.Doi.Org/10.1080/19336918.2015.1027478](http://Dx.Doi.Org/10.1080/19336918.2015.1027478), 9(3), 167–174.
<https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1027478>
- Sun, N., Ogulur, I., Mitamura, Y., Yazici, D., Pat, Y., Bu, X., Li, M., Zhu, X., Babayev, H., Ardicli, S., Ardicli, O.,

- D'Avino, P., Kiykim, A., Sokolowska, M., van de Veen, W., Weidmann, L., Akdis, D., Ozdemir, B. G., Brüggem, M. C., ... Akdis, C. A. (2024). The epithelial barrier theory and its associated diseases. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79(12), 3192–3237.
<https://doi.org/10.1111/ALL.16318>;WGROU:STRING: PUBLICATION
- Theka, I., Sottile, F., Cammisa, M., Bonnin, S., Sanchez-Delgado, M., Di Vicino, U., Neguembor, M. V., Arumugam, K., Aulicino, F., Monk, D., Riccio, A., & Cosma, M. P. (2019). Wnt/ β -catenin signaling pathway safeguards epigenetic stability and homeostasis of mouse embryonic stem cells. *Scientific Reports* 2019 9:1, 9(1), 1–18.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37442-5>
- Vakil, N., Van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., Bianchi, L. K., & Cesario, K. B. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology*, 101(8).
<https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2006.00630.X>,
- Vasavi, M., Ponnala, S., Gujjari, K., Boddu, P., Bharatula, R. S., Prasad, R., Ahuja, Y. R., & Hasan, Q. (2006). DNA methylation in esophageal diseases including cancer: special reference to hMLH1 gene promoter status. *Tumori*, 92(2), 155–162.
<https://doi.org/10.1177/030089160609200212>
- Wex, T., Kuester, D., Mönkemüller, K., Stahr, A., Fry, L. C., Kandulski, A., Kropf, S., Roessner, A., & Malfertheiner, P. (2012). Assessment of desmosomal components (desmoglein 1-3, plakoglobin) in cardia mucosa in relation to gastroesophageal reflux disease and

- Helicobacter pylori* infection. *Human Pathology*, 43(10), 1745–1754.
<https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2011.12.024>
- Wex, T., Mönkemüller, K., Stahr, A., Kuester, D., Fry, L. C., Völkel, S., Kandulski, A., Roessner, A., & Malfertheiner, P. (2012). Gastro-oesophageal reflux disease is associated with up-regulation of desmosomal components in oesophageal mucosa. *Histopathology*, 60(3), 405–415.
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2559.2011.04123.X>
- Winkelstein, A., Wolf, B. S., Som, M. L., & Marshak, R. H. (1954). Peptic Esophagitis With Duodenal Or Gastric Ulcer. *Journal of the American Medical Association*, 154(11), 885–889.
<https://doi.org/10.1001/JAMA.1954.02940450005002>
- Xiao, Y., Liu, D., Cline, M. A., & Gilbert, E. R. (2020). Chronic stress, epigenetics, and adipose tissue metabolism in the obese state. *Nutrition & Metabolism*, 17(1), 88.
<https://doi.org/10.1186/S12986-020-00513-4>
- Xu, J., & Chi, Z. (2024). Esophageal carcinoma with SMARCA4 mutation: a narrative review for this rare entity. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 9, 24.
<https://doi.org/10.21037/TGH-23-84/COIF>
- Zeissig, S., Bürgel, N., Günzel, D., Richter, J., Mankertz, J., Wahnschaffe, U., Kroesen, A. J., Zeitz, M., Fromm, M., & Schulzke, J. D. (2007). Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*, 56(1), 61–72.
<https://doi.org/10.1136/GUT.2006.094375>
- Zhang, Y. G., Wu, S., Lu, R., Zhou, D., Zhou, J., Carmeliet, G., Petrof, E., Claud, E. C., & Sun, J. (2015). Tight junction

- CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor. *Scientific Reports* 2015 5:1, 5(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep10642>
- Zhao, X., Zeng, H., Lei, L., Tong, X., Yang, L., Yang, Y., Li, S., Zhou, Y., Luo, L., Huang, J., Xiao, R., Chen, J., & Zeng, Q. (2021). Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *International Journal of Biological Sciences*, 17(3), 712–727. <https://doi.org/10.7150/IJBS.45885>
- Zhou, C. Y., Johnson, S. L., Gamarra, N. I., & Narlikar, G. J. (2016). Mechanisms of ATP-Dependent Chromatin Remodeling Motors. *Annual Review of Biophysics*, 45(Volume 45, 2016), 153–181. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOPHYS-051013-022819/CITE/REFWORKS>
- Zihni, C., Mills, C., Matter, K., & Balda, M. S. (2016). Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2016 17:9, 17(9), 564–580. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.80>
- Zuo, W., Yang, H., Li, N., Ouyang, Y., Xu, X., & Hong, J. (2022). *Helicobacter pylori* infection activates Wnt/ β -catenin pathway to promote the occurrence of gastritis by upregulating ASCL1 and AQP5. *Cell Death Discovery* 2022 8:1, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01026-0>

KANSERDE TÜMÖR BASKILAYICI GEN PTEN'İN İŞLEVLERİNİN PI3K/AKT/MTOR SİNYAL YOLU ÖZELİNDE İNCELENMESİ

Hülyam KURT¹

Didem TURGUT COŞAN²

1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalması ve yayılmasıyla karakterize bir hastalıktır. Sağlıklı bir hücrenin kanser hücresine dönüşümünün tetiklenmesinden sorumlu genler de kanser genleri olarak tanımlanır. Bunlardan **proto-onkogen** olarak adlandırılan hücre büyümesini, bölünmesini ve hayatta kalmasını teşvik eden bu genler şayet mutasyon, gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyon gibi değişiklikler geçirebilirler ve hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına dolayısı ile kanser gelişimine neden olurlar. Onkogeneze dediğimiz bu süreci yöneten genlere de **onkogenler** denir. Kanser genlerinin bir diğer grubunu ise hücre büyümesini, bölünmesini ve DNA hasarını kontrol altında tutarak kanserleşmeyi engelleyen onkogenlerin tersi yönde çalışan **tümör baskılayıcı genler** oluşturur. Çoğu tümör baskılayıcı genlerin kaybı onkogen aktivasyonundan çok daha önemli olabilmektedir. Çünkü bunların bazıları hücre döngüsünü inhibe edip hücreleri faklılaşmaya veya apoptoza

¹ Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, hkurtayda@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2433-9925.

² Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, dcosan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8488-6405.

yönlendirip kontrolsüz çoğalmalarını engelleyici bir özelliğe sahiptir. Bazıları da hücre çoğalmasına neden olan çoğu onkogenik sinyal yolunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar, örneğin *P53* geninde oluşan bir mutasyon sonucu DNA hasarı onarılamaz ve hücre kontrolsüz bölünür. Translokasyonlar, örneğin *P53* geni promotor bölgesinin bozulması sonucu *p53* proteini üretilemez DNA hasarı onarılamadığı için de hücreler kontrolsüz çoğalır. Kromozomal delesyonlar, örneğin *RB1* geninin delesyonu ile retinoblastom gelişimi. Epigenetik değişimler, örneğin *CDKN2A* geninin metilasyonu sonucu hücre döngüsü kontrolünün kaybı gibi durumlar kanserleşmeyi başlatabilir.

PTEN (kromozom 10 üzerinde silinen Fosfataz ve Tensin homologu), hücre içi sinyal yollarını düzenleyen ve tümör baskılayıcı özellikleriyle öne çıkan kritik bir gen olarak kanser biyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Hem lipid hem de protein fosfataz aktivitesine sahip olan PTEN, özellikle PI3K/AKT/mTOR (fosfatidilinositol-3-kinaz/ protein kinaz B/ rapamisinin mekanik hedefi) sinyal yolunu negatif yönde düzenleyerek hücre proliferasyonu, apoptoz ve invazyon gibi temel süreçleri kontrol eder. Bu süreç de birçok kanser türünde mutasyona uğramakta ve bu mutasyonlar kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bu bölümde, PTEN geninin moleküler yapısı, etki mekanizmaları, kanserle ilişkisi ve terapötik potansiyeli ele alınacaktır.

2. PTEN GENİ MOLEKÜLER YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Tümör baskılayıcı genler, hücre bölünmesini kontrol ederek ve DNA hasarını onararak kanser gelişimini engelleyen genlerdir. Bu genlerden biri olan PTEN, İlk olarak 1997'de

keşfedilmiş ve özellikle glioblastom, prostat, meme ve akciğer kanserlerinde sıkça mutasyona uğradığı gösterilmiştir.

PTEN insan tümörlerinde en sık mutasyona uğramış genlerden biri olan ve kansere yatkınlık sendromlarına neden olan germline mutasyonlarına sahip, köklü bir tümör baskılayıcı gendir. Protein vücuttaki tüm dokularda eksprese edilir ve tensin benzeri bir alan ve bir fosfataz katalitik alan içerir.

PTEN geni, 10q23 kromozomunda bulunur ve 9 eksonu, tirozin fosfataz süper ailesinin yanı sıra tensin ve oksilin ile sekans homolojisini paylaşan 403 amino asit ve 48 kDa'nın baskın bir protein ürününü kodlar. Bu nedenle, ilk keşfedildiğinde kromozom 10 üzerinde silinen Fosfat ve Tensin Homolog olarak adlandırılmıştır. Protein dizisi, insan ve fare ortologları arasında yalnızca bir amino asit farkı ile omurgalılar içinde yüksek oranda korunur. İnsan PTEN kristal yapısının ilk analizi, birbirine sıkı sıkıya bağlı 2 alanın varlığını ortaya çıkarmıştır: katalitik bir N-terminal fosfataz alanı (6-185 amino asit) ve membrana bağlanması için gerekli bir C2 alanı (186-351 amino asit). Protein ayrıca substrat içeren membran yüzeyleri ve sitoplazmik ve nükleer lokalizasyon sinyalleri (19–25 amino asit) ile etkileşime izin veren alışılmamış bir N-terminal phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PtdIns (4,5) P2) bağlama sekansı (6-15 amino asit) içerir ki bu hücre altı lokalizasyonunu belirler. Ayrıca, PTEN, iki fosforilasyon bölgesi ve bir hedef proteinlerin C-terminallerindeki kısa amino asit motiflerini sıklıkla tanıyan bol miktarda bulunan protein etkileşim modülleri olan, PDZ bağlama sekansı içeren PTEN proteininin post-translasyonel düzenlenmesine katkıda bulunan daha az yapılandırılmış bir C-terminal kuyruğa (352-403 amino asit) sahiptir.

PTEN proteininin inaktif konformasyonu, C-terminal kuyruk bölgesinde bulunan Ser380, Thr382 ve Thr383 rezidülerinin fosforilasyonu ile stabilize edilir. Bu post-

translasyonel modifikasyonlar, proteinin fosfataz aktivitesini baskılayarak inaktif durumda kalmasını sağlar. Aktif forma geçiş ise, ilgili serin ve treonin bölgelerinin defosforilasyonu ile tetiklenir; bu durum, PTEN'in yapısal düzeninde bir değişikliğe yol açarak fosfataz domaininin erişilebilir hale gelmesini sağlar. Bununla birlikte, aktif PTEN formu, ubiquitinasyon yoluyla proteazomal degradasyona karşı daha duyarlı hale gelir. Hücresel uyarıların bulunmadığı koşullarda bu süreç, negatif geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla PTEN'in yeniden inaktivasyonunu kolaylaştırır ve protein düzeylerinin homeostatik olarak dengelenmesine katkı sunar. Transkripsiyon düzeyinde, diğer tümör baskılayıcı genler, Transkripsiyon Faktörleri (TF'ler) ve kodlamayan RNA'lar PTEN ekspresyonunu düzenler. PTEN fosforilasyon, metilasyon, ubiquitinasyon, SUMO geçişi, asetilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlarından bazılarını içerir. PTEN transkripsiyon inhibisyonu, epigenetik susturma, ve PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu negatif düzenleyicisi gibi birden fazla mekanizma yoluyla tümör gelişimini inhibe edebilir. Ek olarak, PTEN anjiyogenez ve hücre göçü, hücre döngüsü, apoptoz ve invazyon dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri düzenler.

Tümör gelişimi sırasında, PTEN fonksiyonunu inaktive eden veya azaltan PTEN mutasyonları ve delesyonları sıklıkla meydana gelir. PTEN'in genetik inaktivasyonu sıklıkla glioblastomlar, melanomlar ve endometrial, prostat, kolon ve mesane kanserlerinde bulunur ve akciğer ve meme kanserinde azalmış PTEN ekspresyonu gözlenmiştir.

3. PTEN'İN PI3K/AKT/MTOR SİNYAL YOLUNDAKİ ROLÜ VE KANSERLE İLİŞKİSİ

PTEN'in en önemli fonksiyonu, PTEN, sınıf I fosfoinositid 3 kinaz (PI3K), hücre içi sinyal iletiminde görevli Protein Kinaz

B (PKB) olarak da bilinen bir serin/treonin kinaz enzimi (AKT) ve rapamisin'in mekanik hedefi (mTOR) tarafından tanımlanan PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun önemli bir negatif düzenleyicisi olarak hücre proliferasyonu, büyüme, hayatta kalma ve metabolizma gibi çeşitli temel hücresel süreçleri kontrol etmede kilit bir rol oynar. Bu eksenin hassas bir şekilde düzenlenmesi, onkogenik dönüşüm için kritik bir öneme sahiptir.

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu, ökaryotik hücrelerde büyüme, sağkalım ve hücre döngüsünü düzenleyen temel bir ağıdır. Bu yol, büyüme faktörleri ve diğer sinyal yollarıyla çapraz etkileşimler aracılığıyla kontrol edilir. PI3K/AKT/mTOR yolunun düzensizliği, kanser gelişimine ve tedavi direncine neden olabilir. Özellikle PI3K hiperaktivitesi, PTEN kaybı ve AKT aktivasyonu gibi bu yolağın bileşenlerinin işlev bozukluğu, kanserde tedavi direncinin ve hastalık ilerlemesinin bilinen nedenleridir.

PTEN, normal hücrelerde PI3K tarafından üretilen fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfat (PIP3)'ü defosforile ederek fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PIP2)'ye dönüştürüp PI3K sinyal aktivasyonuna doğrudan karşı etki gösteren bir lipid fosfatazdır. PI3K sinyal iletimi hücre büyümesi, sağ kalımı, metabolizma ve metastaz gibi temel hücresel süreçleri etkileyen 110-kDa ve 85-kDa'luk düzenleyici subunitleri olan heterodimerik bir enzimdir. Bu yol, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriksten gelen sinyallerle aktive edilir. Bu dönüşüm, AKT proteininin membrana bağlanmasını ve fosforilasyon yoluyla aktif hale gelmesini engeller. Böylece PTEN, PI3K/AKT/mTOR yolunun aşırı aktivasyonunu önleyerek hücre içi dengeyi korur. Ayrıca DNA hasarı gibi stres durumlarında tümör baskılayıcı p53 proteini, PTEN'i aktive ederek hücre proliferasyonunu baskılar. Bu yolun önemli bir düzenleyicisi olan PTEN tümör baskılayıcı gen, PI3K aktivitesini baskılar. Ancak PTEN fonksiyonunun

kaybı ve PIK3CA genindeki mutasyonlar ya da amplifikasyonlar, PI3K yolunun aşırı aktivasyonuna neden olur.

Böyle PTEN'in mutasyona uğraması, silinmesi veya ekspresyonunun azalması gibi PTEN'den yoksun tümör hücre hatları, ölümsüzleştirilmiş fibroblastlar ve PTEN eksikliği olan farelerde ortaya çıkan tümörler ile yapılan çalışmalarda gözlemlendiği gibi, PTEN fonksiyon kaybı, PIP3 seviyelerinin düzenlenememesine ve AKT'nin sürekli aktif kalmasına neden olur ve bu da yolun hiperaktivasyonunu teşvik eder ve buda hücrel transformasyona ve tümörojenez yol açar. (10,22) Hücrelerin metastaz yapmasına ve antikanser tedavilere karşı direnç geliştirmesine de zemin hazırlar. Bu yoldaki iki ana işlevsel protein PI3K ve AKT'dir.

PI3K'nın aşağı akışında yer alan AKT (PKB) serin/treonin kinaz ailesi (AKT1, AKT2 ve AKT3) hücre çoğalması, sağ kalımı ve metabolik kontrol gibi çeşitli hücrel işlevleri yerine getirir. PI3K aktivasyonunu takiben membran iç yüzünde PIP3 üretimi, AKT'yi uyarır. Membranda 3-fosfoinositid bağımlı protein kinaz 1 (PDK1) AKT'nin aktivasyonu için fosforillenmeyi sağlar. Tam aktivasyon için PDK2 tarafından ek fosforilasyonlar gerekir. Buda AKT'nin çift düzenleyici bir mekanizma ile aktive olduğunu gösterir. AKT'nin downregülasyonu hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. AKT aktivasyonu sonucunda hücre büyümesi, çoğalması ve canlılığı uyarılır. AKT'nin aktive formları tümör indüklü anjiogenezi uyarma, PTEN aracılı anti-apoptotik yollarda da fonksiyonları vardır.

AKT1'in meme tümörü ilerlemesindeki rolünü gösteren çalışmada, aktif AKT1 formlarını ifade eden transgenik farelerde aktif AKT1'in meme epitelinde ifadesi doğrudan tümör oluşturmaya da, meme bezinin involüsyon (geri çekilme) sürecinde ciddi bozulmalara neden olmuştur. Aktive edilmiş AKT1 mutanı (AKT1-DD) ile aktive edilmiş ErbB2 mutanı

(NDL) veya PI3K-defektli orta T onkogeninin birlikte ifadesi, tümör oluşum süresini kısaltmıştır.

mTOR proteini, anjiyogenez ve hücre döngüsü ilerlemesini kontrol eden 289-kDa'lık bir serin/treonin kinazdır. mTOR proteinlerin, lipidlerin ve organellerin biyosentezini, otofaji gibi katabolik sinyallerin sınırlandırılması ve hücre siklusunun ilerlemesini sağlaması hücredeki fonksiyonları olarak sayılabilir. mTOR; mTORC1 ve mTORC2 çoklu protein kompleksinden oluşur ve bu komplekslerin merkezinde yer alır mTORC1; mTOR, Raptor, mLST8 bilenlerinden oluşur. mTORC2'de mTOR, Rictor, mSIN1 bilenlerinden oluşur. mTOR aşırı aktivasyonu tümör büyümesini destekler. Klinik uygulamalara sahip değerli bir ilaç olan rapamisin, protein sentezi ve otofaji de dahil olmak üzere birçok hücresel süreci düzenleyerek hücre büyümesini kontrol eden mTOR'u inhibe eder. Bu ilaçlar bazı kanser türlerinde ve organ nakli sonrası immün baskılama için kullanılır. Son bulgular, mTOR'un birçok kanserde, özellikle de yüksek PtdIns3K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) sinyalleme olan veya tümör baskılayıcı PTEN'de mutasyonlar barındıran kanserlerde hiperaktif bir hücre sağkalım yolunu düzenlemede rapamisine duyarsız bir işlevi olduğunu belirlemiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda, PTEN'in aşırı ekspresyonunun tümör Proteini p53 (TP53) ile birlikte CDK inhibitörleri olan P21 ve P27'nin ekspresyonunun artmasına neden olduğunu göstermektedir. Bu düzenleme, CDK4, CDK6, siklin D3 ve siklin H gibi hücre döngüsünü ilerleten faktörlerin de baskılanmasıyla sonuçlanır ve böylece tümör hücrelerinin G1 fazında durdurulmasını sağlar. Ayrıca PTEN, PI3K/AKT sinyal yolunu ve AKT'nin fosforilasyonunu inhibe ederek pro-apoptotik moleküller olan Bad ve Bax'ın ekspresyonunu artırır.

Bununla birlikte, PTEN'in Hücrede DNA hasarı oluştuğunda devreye giren onarım ve kontrol mekanizmaları sürecinde AKT'yi hedef alarak Wee1 benzeri protein kinaz (Wee1) aktivasyonunu tetiklediği ve bu yolla G2/M kontrol noktasında hücre büyümesini durdurduğu bildirilmiştir.

Bu ek olarak PTEN'in Nükleer Faktör- κ B (NF- κ B) yolunu baskılayabildiği ve PI3K/AKT aracılığıyla kaspaz-3 aktivasyonunu tetikleyerek tümör hücrelerinin proliferasyonunu engellediği, apoptozu ve hücre döngüsünün durmasını teşvik ettiği gösterilmiştir.

PTEN geninin delesyonla veya mutasyonla bozulması, melanom, glioma ve prostat ve endometriyal karsinom dahil olmak üzere çeşitli insan kanserlerinde bildirilmiştir. Glioma ve prostat tümörü gibi bazı kötü huylu tümörlerde, geç evre tümörlerde daha yüksek bir mutasyon oranı bildirilmiştir, bu da PTEN'in tümör ilerlemesine de katkı sağladığını göstermektedir.

Cowden sendromlu hastaların yaklaşık %80'inde PTEN fonksiyonunun kaybına veya düşük PTEN seviyelerine neden olan germline mutasyonlar bulmakta ve birçok sporadik tümörde PTEN delesyonu, mutasyonu veya değişikliği meydana gelmektedir. Sanger Enstitüsü'nde, 30 tümör tipi için 1.904 PTEN mutasyonunun yer aldığı bir veritabanı bulunmaktadır. Bu veri tabanında, spesifik amino asitlerde mutasyon sıcak noktaları olarak bilinen daha yüksek frekanslı mutasyonlar olmasına rağmen sporadik tümörlerde, PTEN boyunca mutasyonlar, küçük insersiyonlar ve delesyonların meydana geldiği görülmektedir. Bununla birlikte, bu sıcak noktalardaki mutasyonlar, belirli bir kanser türü için spesifik değildir. Örneğin, endometriyal tümörler için 250'den fazla farklı PTEN mutasyonu tanımlanmıştır, ancak bildirilen 632 mutasyonun %19'u fosfataz katalitik bölgesinde Arg130'a karşılık gelmektedir. Arg130'daki mutasyonlar diğer tümör tiplerinde (merkezi sinir sistemi-CNS- tümörlerinin %4'ü

gibi) görülür, ancak en sık endometriyal ve yumurtalık tümörlerinde (% 19) görülür. Mutant PTEN, en yüksek frekans (PTEN mutasyonlarının %6'sı) Arg173'e karşılık gelecek şekilde, CNS tümörlerinin %18'inde bildirilmiştir.

Sporadik meme karsinomlarında, PTEN kaybı sıklığı % 30-40, somatik intrajenik PTEN mutasyon sıklığı <%5'tir. Genetik değişimin yanı sıra, anormal DNA metilasyonu, tümör oluşumu ve kanserin ilerlemesi ile ilişkili genlerin epigenetik susturulmasından da sorumludur. PTEN ekspresyonu metilasyon, asetilasyon, ubiquitinasyon gibi mekanizmalarla kontrol edilir.

PTEN'deki mutasyonlar, endometriyal karsinom için bir öncü lezyon olduğu düşünülen endometriyal hiperplazide de gözlenir. Çoğu endometriyal tümör, mikrosatellit kararsızlığının tipik özelliği olan kısa insersiyon veya seleksiyon çerçeve kayması mutasyonlarına sahiptir. Özellikle, kalıtsal polipoz olmayan kolon kanseri sendromu (HNPCC) ile ilişkili endometriyal karsinomlarda PTEN çerçeve kayması mutasyonları gözlemlenir. Ek olarak, DNA mismatch onarım genlerindeki polimorfizmler endometriyal tümör riskini etkiler, bu da PTEN'deki endometriyal tümörlere katkıda bulunan değişikliklerin, DNA onarım mekanizmalarının bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Endometrial tümörlerde AKT'nin aktivasyonu PTEN kaybı ile ilişkilidir.

4. SONUÇ

PTEN, hücre içi sinyal iletiminde PI3K/AKT/mTOR yolunun negatif düzenleyicisi olarak görev yapan güçlü bir tümör baskılayıcıdır. Bu yol, hücre büyümesi, sağkalımı, çoğalması ve metabolizması gibi temel süreçleri kontrol eder. PTEN'in bu yoldaki rolü, özellikle kanser gelişimi açısından kritik öneme sahiptir. PTEN normal hücrelerde Hücre zarında PI3K tarafından üretilen PIP3 molekülünü PIP2'ye defosforile eder, böylece

AKT'nin membrana bağlanması ve fosforilasyonla aktif hale gelmesi, PTEN sayesinde durdurulur ve hücre büyüme sinyalleri baskılanır. PTEN ayrıca mTORC1 ve mTORC2 komplekslerinin dolaylı olarak aktivasyonunu da sınırlar, çünkü AKT bu komplekslerin aktivasyonunda rol oynar. DNA hasarı oluştuğunda, p53 proteini aktive olur, Hücre döngüsünü durdurur gerekirse hücreyi apoptoza yönlendirir. Bu süreçte p53, PTEN'i aktive ederek hücre proliferasyonunu özellikle PI3K/AKT yolunu durdurarak engeller. PTEN'in bu fosfataz aktivitesi, PI3K/AKT/mTOR yolunun aşırı aktivasyonunu önler ve hücreyi denge halinde tutar. PTEN'in mutasyonu, silinmesi veya ekspresyonunun azalması gibi kaybı durumunda PIP3 birikir ve ve AKT'nin sürekli aktif kalmasına neden olur. Bu durum, hücrelerin kontrolsüz büyümesine, anti-apoptotik sinyallerin artmasına, metastaza ve tedaviye direnç gelişimine yol açar. mTORC1 ve mTORC2 kompleksleri de aşırı aktive olur, bu da protein sentezini, hücre büyümesini ve metastazı destekler.

Sonuç olarak, PTEN proteini PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun dengeleyici freni gibi çalışır. Bu freni ortadan kaldıran genetik veya epigenetik değişiklikler, kanserin gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye direnci açısından kritik sonuçlar doğurur. PTEN kaybı, PI3K/AKT/mTOR yoluna yönelik geliştirilen hedefe yönelik tedavilere karşı direnç gelişimini kolaylaştırır. Bu nedenle PTEN durumu, tedavi yanıtını öngörmede önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. PTEN kaybının özellikle PI3K inhibitörlerine karşı dirençli tümörlerde yaygın olduğu belirtilmiştir. PTEN aktivitesinin kaybı, insan kanserlerinin büyük ve giderek artan bir kısmının gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir olay olmaya devam etmektedir. PTEN'in tümör baskılayıcı işlevlerini terapötik olarak güçlendirecek ajanların geliştirilmesinde bugüne kadar çok az ilerleme kaydedilmiş olsa da, PTEN işlevleri ve düzenlenmesi hakkındaki

bilginin hızla artmasıyla birlikte, terapötik amaçlarla kullanımının artacağı kuşkusuzdur.

KAYNAKÇA

- Álvarez-Garcia, V., Tawil, Y., Wise, H. M., & Leslie, N. R. (2019, December). Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 59, pp. 66-79). Academic Press.
- Bermúdez Brito, M., Goulielmaki, E., & Papakonstanti, E. A. (2015). Focus on PTEN regulation. *Frontiers in oncology*, 5, 166.
- Dakal, T. C., Dhabhai, B., Pant, A., Moar, K., Chaudhary, K., Yadav, V., ... & Sharma, A. (2024). Oncogenes and tumor suppressor genes: functions and roles in cancers. *MedComm*, 5(6), e582.
- Dillon, R. L., Marcotte, R., Hennessy, B. T., Woodgett, J. R., Mills, G. B., & Muller, W. J. (2009). Akt1 and akt2 play distinct roles in the initiation and metastatic phases of mammary tumor progression. *Cancer research*, 69(12), 5057-5064.
- Dillon, R. L., White, D. E., & Muller, W. J. (2007). The phosphatidyl inositol 3-kinase signaling network: implications for human breast cancer. *Oncogene*, 26(9), 1338-1345.
- Doyle, D. A., Lee, A., Lewis, J., Kim, E., Sheng, M., & MacKinnon, R. (1996). Crystal structures of a complexed and peptide-free membrane protein-binding domain: molecular basis of peptide recognition by PDZ. *Cell*, 85(7), 1067-1076.
- Glaviano, A., Foo, A. S., Lam, H. Y., Yap, K. C., Jacot, W., Jones, R. H., ... & Kumar, A. P. (2023). PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Molecular cancer*, 22(1), 138.

- Gupta, S., Panda, P. K., Silveira, D. A., Ahuja, R., & Hashimoto, R. F. (2023). Quadra-stable dynamics of p53 and PTEN in the DNA damage response. *Cells*, 12(7), 1085.
- Ha, S. E., Kim, S. M., Vetrivel, P., Kim, H. H., Bhosale, P. B., Heo, J. D., ... & Kim, G. S. (2021). Inhibition of cell proliferation and metastasis by scutellarein regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling through PTEN activation in hepatocellular carcinoma. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 8841.
- Hollander, M. C., Blumenthal, G. M., & Dennis, P. A. (2011). PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nature Reviews Cancer*, 11(4), 289-301.
- Huang, X., Zhang, D., Zhang, D., Guo, J., Gu, G., Wang, Y., ... & Li, K. (2024). Decoding PTEN: from biological functions to signaling pathways in tumors. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 1089.
- Huang, X., Zhang, D., Zhang, D., Guo, J., Gu, G., Wang, Y., ... & Li, K. (2024). Decoding PTEN: from biological functions to signaling pathways in tumors. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 1089.
- Janku, F., Yap, T. A., & Meric-Bernstam, F. (2018). Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway?. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(5), 273-291.
- Jiang, T. Y., Pan, Y. F., Wan, Z. H., Lin, Y. K., Zhu, B., Yuan, Z. G., ... & Wang, H. Y. (2020). PTEN status determines chemosensitivity to proteasome inhibition in cholangiocarcinoma. *Science Translational Medicine*, 12(562), eaay0152.

- Kato, T., Murata, D., Anders, R. A., Sesaki, H., & Iijima, M. (2021). Nuclear PTEN and p53 suppress stress-induced liver cancer through distinct mechanisms. *Biochemical and biophysical research communications*, 549, 83-90.
- Li, C., Xu, Y., Xin, P., Zheng, Y., & Zhu, X. (2020). Role and mechanism of PTEN in Burkitt's lymphoma. *Oncology Reports*, 43(2), 481-490.
- Luongo, F., Colonna, F., Calapà, F., Vitale, S., Fiori, M. E., & De Maria, R. (2019). PTEN tumor-suppressor: the dam of stemness in cancer. *Cancers*, 11(8), 1076.
- Luongo, F., Colonna, F., Calapà, F., Vitale, S., Fiori, M. E., & De Maria, R. (2019). PTEN tumor-suppressor: the dam of stemness in cancer. *Cancers*, 11(8), 1076.
- Maphutha, J., Twilley, D., & Lall, N. (2024). The role of the PTEN tumor suppressor gene and its Anti-Angiogenic activity in melanoma and other cancers. *Molecules*, 29(3), 721.
- Molinari, F., & Frattini, M. (2014). Functions and regulation of the PTEN gene in colorectal cancer. *Frontiers in oncology*, 3, 326.
- Ortega-Molina, A., & Serrano, M. (2013). PTEN in cancer, metabolism, and aging. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24(4), 184-189.
- Stojchevski, R., Sutanto, E. A., Sutanto, R., Hadzi-Petrushev, N., Mladenov, M., Singh, S. R., ... & Avtanski, D. (2025). Translational Advances in Oncogene and Tumor-Suppressor Gene Research. *Cancers*, 17(6), 1008.
- Sun, H., Enomoto, T., Fujita, M., Wada, H., Yoshino, K., Ozaki, K., ... & Murata, Y. (2001). Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and

- hyperplasia. *American journal of clinical pathology*, 115(1), 32-38.
- Tian, L. Y., Smit, D. J., & Jücker, M. (2023). The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2652.
- Vanlı, S., Kurtoğlu, F., & Birinci, A. (2021). Karsinogenezde Önemli Bir Aktör: Fosfatidilinositol-3 Kinaz Sinyal Yolu. *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, 8(15), 110-134.
- Vivanco, I., & Sawyers, C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(7), 489-501.
- Yang, M. H., Lee, J. H., Ko, J. H., Jung, S. H., Sethi, G., & Ahn, K. S. (2019). Brassinin represses invasive potential of lung carcinoma cells through deactivation of PI3K/Akt/mTOR signaling cascade. *Molecules*, 24(8), 1584.
- Yu, L., Wei, J., & Liu, P. (2022, October). Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 85, pp. 69-94). Academic Press.
- Zhang, H. Y., Liang, F., Jia, Z. L., Song, S. T., & Jiang, Z. F. (2013). PTEN mutation, methylation and expression in breast cancer patients. *Oncology letters*, 6(1), 161-168.
- Zhang, Y., Ng, P. K. S., Kucherlapati, M., Chen, F., Liu, Y., Tsang, Y. H., ... & Creighton, C. J. (2017). A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/AKT/mTOR pathway alterations. *Cancer cell*, 31(6), 820-832.
- Zheng, C., Tang, F., Min, L., Hornicek, F., Duan, Z., & Tu, C. (2020). PTEN in osteosarcoma: Recent advances and the

therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1874(2), 188405.

Zoi, V., Kyritsis, A. P., Galani, V., Lazari, D., Sioka, C., Voulgaris, S., & Alexiou, G. A. (2024). The role of curcumin in cancer: a focus on the PI3K/Akt pathway. *Cancers*, 16(8), 1554.

RİBOZOM BİYOGENEZİ: DÜZENLEYİCİ YOLLARIN FONKSİYONLARI VE RİBOZOMOPATİLERLE BAĞLANTISI

Didem TURGUT COŞAN¹

Hülyam KURT²

1. GİRİŞ

Hücrede protein sentezinden sorumlu olan ribozom, biyolojik sistemler içinde en karmaşık ve hassas şekilde organize edilmiş moleküler makinelerden biridir. Ribozomal RNA'lar (rRNA), ribozomal proteinler (RP) ve bunların etkileşimde bulunduğu düzenleyici faktörler, ribozomun işlevsel bütünlüğünü ve translasyon kapasitesini belirler. Ribozomun oluşumu, yani ribozom biyogenezi, hücredeki enerji durumu, büyüme sinyalleri ve stres yanıtları gibi çok sayıda hücresel sinyal tarafından sıkı şekilde kontrol edilen, çok aşamalı ve dinamik bir süreçtir. Bu süreç; rRNA transkripsiyonu, RP'lerin sentezi, ribonükleoprotein komplekslerinin montajı ve çekirdekten sitoplazmaya taşınması gibi adımları içerir.

Ribozom biyogenezinde görev alan düzenleyici yollar arasında p53 (Tumor Protein 53), mTOR ("mechanistic target of rapamycin), ve MYC (Myelocytomatosis oncogene) gibi sinyal yolları öne çıkmakta; bu yollar ribozom üretimini hücresel

¹ Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, dcosan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8488-6405.

² Prof. Dr., Kurum Bilgileri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, hkurtayda@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2433-9925

ihtiyaçlara göre ayarlayarak homeostazın sürdürülmesini sağlar. Bu bileşenlerdeki yapısal bozukluklar ya da ribozomun işlevini etkileyen mekanizmalardaki aksaklıklar, ribozomopatiler olarak adlandırılan geniş ve heterojen bir hastalık grubuna yol açabilir. Ribozomopatiler, ortak paydada ribozomal işlev bozukluğu barındırır da, ortaya çıkış mekanizmaları, klinik belirtileri ve tedaviye yanıtları bakımından oldukça farklılık gösterir. Bu çeşitlilik, ribozomun yalnızca protein üretimiyle sınırlı olmayan, dokuya özgü ve seçici translasyon gibi özelleşmiş roller üstlendiğine dair bilimsel anlayışla örtüşmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, ribozomların ve RP'lerin, kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta merkezi rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle tümör baskılayıcı p53 gibi kritik hücrel yollarla ribozom arasındaki etkileşimler, hastalıkların moleküler temellerini anlamada yeni ufuklar açmaktadır. Bu bölümde, ribozomun hastalıklarla ilişkisini moleküler düzeyde ele alacak; ribozom biyogenezinin ve düzenleyici yolların rolünü irdelleyerek, ribozomopatilerin biyolojik temellerini, ve klinik yansımalarını ele alacağız.

1.1. Ribozomun Bileşenleri ve Görevleri

Ribozom; rRNA, RP'ler ve küçük nükleolar RNA'lar (snoRNA'lar) gibi temel bileşenlerden oluşur. rRNA, protein sentezi sırasında peptit bağlarının oluşumunu katalize ederken; RP'ler, rRNA'nın işlenmesini kolaylaştırır ve ribozomun yapısal bütünlüğünü korur. snoRNA'lar ise genellikle diğer RNA türlerinin kimyasal olarak modifiye edilmesinde rol oynar. rRNA'nın transkripsiyonu ve RP'lerle birleşmesi çekirdekçikte gerçekleşir; ardından ribozomal alt birimler çekirdekten sitoplazmaya taşınarak translasyonun gerçekleştiği bölgeye ulaşır.

1.2. Ribozom Biyogenezi Süreci

Ribozom biyogenezi, hücrede protein sentezinin gerçekleşebilmesi için gerekli olan ribozomların üretimini kapsayan, oldukça karmaşık ve sıkı şekilde düzenlenmiş bir süreçtir. Bu süreç ve translasyon mekanizması, hücredeki protein üretiminin temelini oluşturur.

Bu süreç; RP sentezi, çekirdeğe taşınması, sitoplazmada ribozom dışı mekanizmalarla sentezlenir ve çekirdek zarındaki nükleer porlar aracılığıyla çekirdeğe taşınır. rRNA sentezi çekirdekçikte (nükleolus) gerçekleşir. Ancak 5S rRNA, istisnai olarak nükleoplazmada RNA Polimeraz III tarafından sentezlenir. Bu rRNA'ların işlenmesi, rRNA'lar, çeşitli modifikasyonlardan geçerek olgunlaşır ve ribozomal proteinlerle birleşerek 40S (küçük alt birim) ve 60S (büyük alt birim) olarak iki ayrı kompleks oluşturur. Söz konusu ribozomal alt birimlerin montajı ve olgunlaşmış alt birimlerin sitoplazmaya aktarılması gibi bir dizi olaydan oluşur. Bu alt birimler, çekirdekten sitoplazmaya taşınarak translasyon için hazır hale gelir. Ribozom alt birimleri daha sonra mRNA'lara bağlanır ve onları polipeptitlere dönüştürür. Özellikle, ribozom biyogenezi ve translasyonunda yer alan tüm bileşenleri sentezlemek için üç nükleer RNA polimerazın (RNA pol I, II ve III) koordineli eylemi gereklidir.

1.3. Translasyon Mekanizması

Protein sentezi, ribozomal alt birimlerin mesajcı RNA (mRNA) ve taşıyıcı RNA (tRNA)'larla etkileşimi sonucunda gerçekleşir. Bu süreçte başlatma (initiation), uzatma (elongation) ve sonlandırma (termination) olmak üzere üç temel aşama bulunur.

Translasyonun başlatılması, çok sayıda ökaryotik başlatma faktörü (eIF) tarafından düzenlenir. Bu faktörler, ribozomal alt birimlerin mRNA ve tRNA ile doğru şekilde etkileşmesini sağlar. Ökaryotik hücrelerde protein sentezinin

kontrolü çoğunlukla translasyonun başlangıç aşamasında sağlanır ve bu süreçte eIF adı verilen başlangıç faktörleri görev alır. mRNA'ların büyük bir kısmı, 5' ucundaki 7-metilguanilat başlığı veya 3' ucundaki poli-A kuyruğu aracılığıyla eIF'ler tarafından tanınır ve çeviri ön başlatma kompleksine (PIC) bağlanmaları kolaylaştırılır. Ancak bazı mRNA'lar, başlık bağımsız bir mekanizma olan IRES (Internal Ribosome Entry Site) (İçsel Ribozomal Giriş Bölgesi) dizileri sayesinde doğrudan PIC ile etkileşime girerek translasyonu başlatır. 43S ön başlatma kompleksi: 40S ribozomal alt birimi, eIF1, eIF1A, eIF3 faktörleri ribozomun mRNA'ya bağlanmasını kolaylaştırır. eIF2-GTP-tRNAⁱMet ise başlatıcı tRNA'yı ribozoma getirir. eIF5'de GTP hidrolizini tetikleyerek kompleksin ilerlemesini sağlar.

Translasyonun başlatılması aşamasından sonra mRNA'nın hazırlanması aşaması gelir burada eIF4E, mRNA'nın 5' ucundaki CAP yapısına bağlanır. eIF4G iskele görevi görerek diğer faktörleri bir araya getirir. eIF4A'de RNA helikaz aktivitesiyle mRNA üzerindeki ikincil yapıları açar. Bu üçlü, eIF4F kompleksi olarak adlandırılır. 48S başlatma kompleksi aşamasında 43S kompleksi, eIF4F aracılığıyla mRNA'ya bağlanır. Ribozom, AUG kodonunu bulana kadar mRNA üzerinde tarama yapar. 80S ribozomun oluşumunda AUG kodonu tanındığında, eIF5B ve eIF1A yardımıyla 60S ribozomal alt birimi katılır. Başlatma faktörleri ayrılır ve aktif 80S ribozom oluşur.

Başlatma CAP-bağımlı ve CAP-bağımsız Başlatma olarak gerçekleşir. CAP-bağımlı başlatma, çoğu mRNA için geçerlidir ve 5' ucundaki 7-metilguanozin (m7G) CAP yapısının tanınmasıyla başlar. CAP-bağımsız başlatma, bazı özel mRNA'lar için geçerlidir. Bu mRNA'lar, 5' UTR içinde yer alan IRES dizileri sayesinde ribozomun doğrudan bağlanmasını sağlar. Özellikle mitoz gibi hücre döngüsünün kritik evrelerinde, CAP-bağımsız başlatma ile bazı proteinlerin sentezi sağlanır. Bu

mekanizma, stres koşullarında veya eIF düzeylerinin düşük olduğu durumlarda translasyonun devamını sağlar. Translasyonun uzama aşamasında ribozomun mRNA üzerindeki kodonları okuyarak amino asitleri peptid zincirine eklemesiyle gerçekleşir. Bu aşamada EF1A, EF2 gibi uzatma faktörleri görev alır. Translasyonun sonlanması, ribozomun dur kodonuna ulaştığında eRF1 ve eRF3 faktörleriyle gerçekleşir. Peptid zinciri serbest bırakılır ve ribozom alt birimleri ayrılır.

Bu süreçteki herhangi bir aksama, hücre döngüsünün bozulmasına, stres yanıtlarının tetiklenmesine ve çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve ribozomopatiler gibi durumlar, ribozom biyogeneziyle doğrudan ilişkilidir.

1.4. Translasyonun Başlatılması ve eIF'lerin Rolü

Ökaryotik hücrelerde protein sentezinin kontrolü çoğunlukla translasyonun başlangıç aşamasında sağlanır ve bu süreçte eIF adı verilen başlangıç faktörleri görev alır. mRNA'ların büyük bir kısmı, 5' ucundaki 7-metilguanilat başlığı veya 3' ucundaki poli-A kuyruğu aracılığıyla eIF'ler tarafından tanınır ve çeviri ön başlatma kompleksine (PIC) bağlanmaları kolaylaştırılır. Ancak bazı mRNA'lar, başlık bağımsız bir mekanizma olan IRES (İçsel Ribozomal Giriş Bölgesi) dizileri sayesinde doğrudan PIC ile etkileşime girerek translasyonu başlatır.

1.5. IRES Mekanizması ve Viral mRNA'lar

IRES dizileri ilk olarak başlıksız viral mRNA'larda keşfedilmiştir. Bu diziler, enfekte hücrelerde eIF'lerin baskılandığı durumlarda bile viral mRNA'ların çevirisini mümkün kılar. Ökaryotik genler arasında da IRES içeren transkriptler bulunur; özellikle hücresel stres yanıtlarında görev alan genler bu mekanizmayı kullanır. Bu nedenle IRES

aracılığıyla gerçekleşen translasyon, hücre ölümünü (apoptoz) veya hayatta kalmayı destekleyebilir.

1.6. Ribozomun Düzenleyici Rolü Üzerine Bulgular

Uzun süre ribozomun yalnızca yapısal bir görev üstlendiği düşünülse de, 1960'larda *Escherichia coli* üzerinde yapılan araştırmalar, streptomisin gibi antibiyotiklerin ribozomal yapıyı değiştirerek çeviri doğruluğunu etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, *E. coli* ribozomlarının mutasyon analizleri ve yapısal incelemeleriyle desteklenmiştir. Ayrıca, polipeptit zincirinin uzama hızının incelenmesi, düşük kaliteli mRNA'ların çevirisinin, başlatma öncesi adımların engellenmesiyle baskılandığını göstermiştir. Bu durum, çeviri doğruluğunu sağlamaya yönelik alternatif bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

1.7. Ribozom Filtre Hipotezi ve Dokuya Özgü Translasyon

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ribozomların ve RP'lerin belirli mRNA'ların translasyonunu seçici biçimde düzenleyebildiğini göstermiştir. Bu görüş, ribozom filtre hipotezi olarak adlandırılır. 2011 yılında Kondrashov ve ekibi, Ts/+ farelerde RPL38 proteininin işlev kaybının iskelet gelişiminde bozulmalara yol açtığını ve bazı homeobox proteinlerinin translasyonunun azaldığını ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, 72 RP'nin gen ekspresyon profilleri incelenmiş ve organogenez sırasında farklı dokularda RP ekspresyon düzeylerinin değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu da RPL38 dışındaki RP'lerin de translasyonu dokuya özgü şekilde düzenleyebileceğini düşündürmektedir.

1.8. Hücre İçi Ribozom Dağılımı ve Translasyon Seçiciliği Ekstraribozomal RP Etkileri

Ribozom ve translasyonla ilgili diğer bileşenlerin hücre içindeki dağılımı da farklılık gösterebilir. Özellikle nöronlarda, bazı RP'ler ve RNA'lar somaya kıyasla akson veya dendritlerde daha yoğun bulunabilir. Bu çeşitlilik, belirli mRNA gruplarının translasyonunu etkileyebilir. Örneğin, rRNA ve RP'lerdeki değişiklikler IRES'e bağlı translasyonu seçici biçimde bozabilir. Bazı RP'ler, belirli mRNA'ların translasyonu için gerekli iken, diğerleri için bu gereklilik söz konusu olmayabilir. Bu tür farklılıklar, çeşitli ribozomopatilerin klinik etkileri açısından önem taşır.

Bazı ribozomal proteinler, ribozom dışında da translasyon üzerinde etkili olabilir. Örneğin Rpl26, p53 mRNA'sının hem 5' hem de 3' çevrilmemiş bölgelerine bağlanarak bu genin translasyonunu başlatır. Ancak RP'lerin translasyon üzerindeki etkilerinin ribozomal mı yoksa ekstraribozomal mı olduğu hâlâ netlik kazanmamıştır.

1.9. Ribozomopatiler

Ribozomopatiler, çoğu durumda, yeni oluşan ribozom biyogenezindeki eksikliklerden veya ribozom işlevindeki kusurlardan kaynaklandığı düşünülen genetik olarak kalıtılan bozukluklardır. Bu bozukluklar, vücutta farklı sistemleri etkileyerek çeşitli klinik tablolara neden olabilir. RP'ler ve rRNA gibi integral ribozomal bileşenlerin veya yeni oluşan ribozomların birleştirilmesinde, modifikasyonunda ve işlenmesinde rol oynayan proteinlerin sentezini etkileyen genlerdeki işlev kaybı mutasyonlarından kaynaklanırlar. Bozulmuş ribozom biyogenezinin önemli bir sonucu, hücrenin protein sentez kapasitesindeki azalma veya sorunlar yaşanması ve bunun da özellikle hızlı bölünen hücrelerde (kemik iliği gibi) ciddi etkilere yol açmasıdır. Bu nedenle, protein sentezindeki

lezyonlar ribozomopatilerin önemli bir nedeni olarak kabul edilebilir. Ayrıca, bu hastalıkları taşıyan bireylerde kanser riskinde artış görülebilir.

Ribozomların ve RP'lerin hücrede yaygın olarak bulunmasına rağmen, ribozomopatilerde gözlenen fenotipik çeşitlilik dikkat çekicidir. Bu çeşitlilik, ribozomların yapı ve işlevindeki dokuya özgü farklılıkların translasyon üzerinde düzenleyici bir rol oynadığı "özelleşmiş ribozomlar" kavramıyla açıklanabilir. Bu farklılıklar; RP paraloglarının yani bir genin evrimsel süreçte kopyalanmasıyla ortaya çıkan ve benzer yapıya sahip ama farklı görevler üstlenebilen gen çiftlerinin dokuya göre değişen ekspresyonu, embriyogenez süresince RP düzeylerindeki heterojenlik, translasyon sonrası modifikasyonlar, ribozomla ilişkili faktörlerin değişken ekspresyonu ve rRNA yapısındaki çeşitlilik gibi unsurları içerir. En bilinen bazı ribozomopati örnekleri ise şunlardır:

Diamond-Blackfan anemisi (DBA): En sık görülen ribozomopatilerden biridir. Kırmızı kan hücrelerinin üretiminde ciddi bir yetmezliğe yol açar. Hastalığın en yaygın nedeni RPS19 genindeki mutasyonlardır, ancak 20'den fazla farklı ribozomal genin bu hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Bunlardan bilinen bazıları RPS19, RPS24, RPS17, RPL35A, RPL5, RPL11, RPS7, RPL36, RPS15, RPS27A gibi RP genleridir.

DBA'da tanımlanan ilk 2 mutasyon olan RPS19 ve RPS24'teki mutasyonlar, 18S rRNA'nın pre-rRNA işlenmesini bozar ve bu da 40S ribozomal alt biriminin üretiminin azalmasına yol açar.

5q- sendromu: RPS14 gen defektinden kaynaklanır. RPS14, 5q- sendromu ortak silinmiş bölgesindeki her genin RNA girişim taramasında 5q- sendromu geni olarak tanımlandı. 5q- sendromlu hastalarda, RPS14'ün 1 aleli silinmiştir.

Shwachman-Diamond Sendromu (SDS): RBDS gen defekli SBDS genindeki nedensel mutasyonları bildirdiler. Bu hastalarının yaklaşık % 90'ının SBDS'de biallelik mutasyonlara sahip olduğu bulundu. SBDS'nin yapısı ve işlevi henüz bilinmemektedir, ancak artan kanıtlar genin ribozom biyogenezinde ve RNA işlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca SBDS'nin mitotik iğ ipliğinin stabilize edilmesinde bir rolü olduğu gösterilmiştir.

Konjenital Diskeratoz (DKC): DKC1 ve TINF2 gibi genlerdeki mutasyonlar bu duruma neden olabilir. Kemik iliği yetmezliği, cilt pigmentasyonunda değişiklikler, tırnak distrofisi ve kanser riskinde artış ile seyreden bir hastalıktır.

Treacher-Collins Sendromu (TCS): Yüz ve çene kemiklerinde gelişimsel anormalliklere yol açar. Bu hastalığa TCOF1 genindeki mutasyonlar neden olur.

2. RİBOZOM BİYOGENEZİNDE DÜZENLEYİCİ YOLLARIN ÇEŞİTLİ ROLLERİ

2.1. TP53

Kromozom 17 üzerinde bulunan, p53 proteinini kodlayan tümör baskılayıcı gen hücrede hücre döngüsünü durduran, DNA hasarını onaran veya apoptozu başlatan proteindir. Ribozom biyogenezinde bir aksaklık olduğunda, p53 devreye girerek hücreyi durdurabilir. TP53 geninde mutasyon varsa p53 düzgün çalışmaz hücreler kontrolsüz bölünebilir ve kanser riski artar.

TP53 tümör baskılayıcı yolu, hücre bölünmesinden önce ribozom biyogenezi sürecinin eksiksiz olduğunu doğrulayan kritik bir kontrol noktası olarak işlev görür. Üç ubiquitin-konjuge edici enzim sınıfı arasında, E1 fizyolojik olarak en az düzenlenenidir. E2'ler daha seçicidir ve spesifik E3'lerle etkileşime girdiğine inanılır. Ubikitin konjugasyon

reaksiyonunun substrat özgüllüğü büyük ölçüde E3'ler tarafından belirlenir. E3'ler, substratları özel olarak tanıyan enzimlerdir. E3'lerinden biri, MDM2'dir. Sağlıklı hücrelerde E3 ubiquitin ligazı MDM2, TP53 ile etkileşime girerek onu ubiquitinasyon yoluyla proteazom aracılığıyla yıkıma gönderir ve düşük düzeyde tutulmasını sağlar.

Ancak ribozom biyogenezinin bozulduğu hücrelerde, rRNA ile ribozomal protein sentezi arasındaki denge bozulur (örneğin rRNA sentezinde bozulma veya ribozomal protein eksikliği) ve işlevsel ribozomlara dahil edilemeyen serbest ribozomal proteinler birikir. Bu serbest proteinlerden bazıları örneğin RPL5, RPL11, RPL23, RPL26, RPS3 ve RPS7 MDM2 ile bağlanarak onun TP53'ü yıkmasını engeller. Daha açık ifade ile MDM2'nin TP53'ü ubiquitinleyip yıkıma göndermesi engellenir. Bu serbest ribozomal proteinler, MDM2'ye bağlanarak onun TP53'ü yıkmasını engeller. Sonuç olarak TP53 hücrede birikir, buda hücre döngüsünün durdurulması veya apoptozun tetiklenmesiyle sonuçlanır; böylece ribozom biyogenezinde eksiklik taşıyan hücrelerin yaşaması engellenir. Ribozomal proteinlerdeki bozulmalar, TP53 aracılı nükleolar stres yanıtını aktive edebilir. TP53 stabilizasyonu bazı durumlarda nükleolar bozulması olmaksızın da gözlemlenmiştir.

TP53 ile ribozom biyogenezi arasındaki ilişki, bazı hayvan modellerinde tedavi stratejisi olarak kullanılmıştır. Örneğin, Rps20, Rps7 gibi ribozom yetersizliğiyle ilişkili mutasyonlar da Trp53 yolunun ortadan kaldırılmasıyla iyileştirilebilmiştir. TP53'ün ribozom biyogenezinin düzenlenmesindeki rolü hâlâ tam olarak net değildir örneğin; sbds knockdown zebrafish modelinde TP53 kontrol noktasının ortadan kaldırılması iskelet fenotipini düzeltmiş ve embriyoların genel sağlığını iyileştirmiştir. Ancak pankreas gelişimindeki bozukluk düzelmemiştir, bu da fenotipin yalnızca kısmen TP53 aracılığıyla oluştuğunu göstermektedir. TP53 kontrol noktasının

ribozomopatilerdeki seçici katkısı, hastalıkların değişken fenotiplerini ve kanser gelişimini açıklamada önemli bir rol oynayabilir. TP53 dışında başka yolların da bu fenotipleri yönlendirebildiği düşünülmektedir; örneğin bazı ribozom biyogenezi bozukluklarında TP53 stabilizasyonu olmaksızın p21'in yukarı regüle olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca TP53'ten bağımsız retinoblastoma proteininin fosforilasyonundaki bozulmada bir başka mekanizma olarak bahsedilebilir. PeBoW kompleksi adı verilen rRNA'nın işlenmesi ve ribozom alt birimlerinin olgunlaşması için gerekli ve ribozomun 60S büyük alt biriminin oluşumunda görev alan bir protein kompleksinin bir parçası olan ribozom biyogenezi faktörü pescadillo'nun (PES1) tükenmesi gibi durumlarda, CDK inhibitörü p27'nin artışı retinoblastoma proteininin fosforilasyonunu azaltır. Fosforilasyon olmadığında, retinoblastoma proteini transkripsiyon faktörü E2F1'e bağlı kalır ve S fazı için gerekli genlerin translasyonu engellenir.

2.2. mTOR

Ribozom biyogenezi ile hücresel çevre arasındaki etkileşim, memelilerde besin durumu, hormonal sinyaller, enerji düzeyleri ve hücresel stres gibi faktörleri algılayan mTOR (memeli rapamisin hedefi) sinyal yoluyla sağlanır. Hücre büyümesini engelleyen rapamisinin etkilerini anlamaya yönelik yapılan genetik çalışmalar, *Saccharomyces cerevisiae*'de TOR (Target of Rapamycin) yolunun keşfiyle sonuçlanmıştır. Memeli sistemlerinde yapılan çalışmalar her ne kadar mTOR'un, fosfatidilinositol 3-kinazla ilişkili bir protein kinaz sınıfına dahil edilse de onun esasen bir protein kinaz olduğunu ortaya koymuştur.

mTOR'un hücresel metabolizma üzerindeki etkilerini anlamak amacıyla yapılan araştırmalar, iki farklı kompleksin tanımlanmasına yol açmıştır: mTOR Kompleksi 1 (mTORC1) ve

mTOR Kompleksi 2 (mTORC2). Her iki kompleks, ortak bileşenler olan mLST8 ve DEPTOR içerirken; RAPTOR ve PRAS40 mTORC1'e özgü, RICTOR ve mSIN1 ise mTORC2'ye özgü bileşenlerdir. Rapamisin mTORC1'i seçici olarak hedeflediği düşünülse de, yeni ATP-bölgesi inhibitörleriyle birlikte mTORC2'ye de bağlanabildiği gösterilmiştir. mTOR sinyal yolunun karmaşıklığı, bu iki kompleksin birbirleriyle ve aşağı akış efektörleriyle kurduğu geri bildirim mekanizmaları sayesinde ortaya çıkmıştır.

mTORC1'in aşağı akışında yer alan iki önemli hedef protein, S6 kinazlar (S6K1/2) ve 4E-BP proteinleridir (4E-BP1/2/3). Fare modellerinde bu proteinlerin genetik olarak silinmesi, glikoz ve insülin dengesi, yağ hücresi oluşumu ve sinir sistemi gelişimi gibi süreçlerde özgün roller üstlendiklerini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar, bu efektörlerin protein sentezi ve ribozom biyogenezi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza katkı sağlamıştır.

Ribozom üretiminin artırılması gereken koşullarda, mTORC1, RNA polimeraz I'i aktive ederek rDNA transkripsiyonunu teşvik eder ve pre-rRNA'nın olgunlaşma sürecine katkı sağlar. Ayrıca mTORC1, S6K1 kinazını fosforile eder; bu da küçük ribozomal alt birim proteini RPS6'nın fosforilasyonunu tetikler. Fosforile RPS6, ribozomun translasyon tercihlerini değiştirerek 5' terminal oligopirimidin dizilerine sahip mRNA'ların daha etkin çevrilmesini sağlar. Böylece mTOR aktivitesi, dokulara özgü çevresel sinyaller doğrultusunda ribozom biyogenezi doğrudan etkileyebilir.

Ribozom biyogenezindeki bozulmaların mTOR sinyallemesi üzerindeki etkileri beyin dokusunda da farklılık göstermektedir. Örneğin, rRNA transkripsiyonu baskılandığında, mTOR aktivitesi hipokampal nöronlarda RPS6 fosforilasyonu ile artarken, dopaminerjik nöronlarda ise bu sinyal yolu

baskılanmaktadır. Ancak TP53 stabilizasyonu gibi mekanizmaların aksine, ribozom biyogenezi bozukluklarında mTOR yolunun rolü nadiren araştırılmıştır. Bu durum, ribozomopatilerde mTOR'un katkısını anlamayı güçleştirmekte ve potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilmesini sınırlamaktadır.

2.3. MYC

MYC, hücre büyümesi ve çoğalması gibi temel biyolojik süreçleri yöneten güçlü bir transkripsiyon faktörüdür. C-MYC, N-MYC ve L-MYC olmak üzere üç ana gen içerir. Bu genler, hücre döngüsü, metabolizma, farklılaşma ve apoptoz gibi süreçleri düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kodlar. MYC, ribozom biyogenezi üzerinde bazı etkileri vardır. MYC, ribozomal DNA (rDNA) lokuslarına doğrudan bağlanarak hem kromatin yapısını yeniden şekillendirir hem de RNA polimeraz I'in işe alınmasında rol oynayan kofaktörlerle etkileşime girerek rRNA transkripsiyonunu aktive eder. Bu işlem sırasında RNA polimeraz I, II ve III'ü aktive ederek ribozomal RNA'ların (5.8S, 18S, 28S ve 5S rRNA) üretimini teşvik eder.

MYC, RNA pol II aracılığıyla ribozomal proteinlerin transkripsiyonunu da düzenler. MYC baskılandığında, ribozomal protein genlerinin ekspresyonu azalır. MYC, çekirdek içinde ribozomal alt birimlerin oluşumunu ve bu alt birimlerin sitoplazmaya taşınmasını sağlayan rRNA öncüllerinin işlenmesinde görevli proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu gibi moleküler mekanizmaları koordine eder. Bu proteinler arasında NOP56, BOP1, FBL, DKC1, NCL ve NPM1 yer alır. Bunlardan NPM1 ise rRNA işlenmesi, ribozomal protein stabilitesi ve ribozomal alt birimlerin taşınması gibi birçok adımda görev alır. NPM1'in kaybı veya azalması, ribozomal alt birimlerin sitoplazmaya taşınmasını engelleyerek protein sentezini ve hücre çoğalmasını baskılar. Buna karşın,

NPM1 düzeyindeki hafif bir artış bile protein üretimini destekleyebilir. Ayrıca NPM1'in MYC ile doğrudan etkileşime girerek MYC aracılı hücre proliferasyonu ve hücresel dönüşüm süreçlerine katkı sağladığı bildirilmiştir. rRNA, proteinler ve kofaktörlerin ekspresyonunu düzenlemenin yanı sıra MYC, CAP'ye bağımlı transkripsiyon için gerekli olan eIF4E, eIF2 α , eIF4AI ve eIF4GI dahil olmak üzere transkripsiyon başlatma faktörlerinin transkripsiyonu yoluyla mRNA transkripsiyonunu düzenler. Son dönemde yapılan deneysel çalışmalar, ribozom biyogenezi ile MYC'nin tümör başlatma kapasitesi arasında doğrudan bir bağlantı olabileceğini ortaya koymuştur.

RP genlerindeki mutasyonlar veya ekspresyon değişiklikleri, RPS19 Diamond-Blackfan anemisi, RPL6 Noonan sendromu, RPS18 Camurati-Engelmann hastalığı, RPS4X Turner sendromu ve RPS30'da Bardet-Biedl sendromu gibi genetik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. RP genlerinden Rpl24 veya Rpl38'in bir alelinin kaybı, E μ -Myc transgenik fare modellerinde, lenfoma insidansında yaklaşık %20'lik bir azalma sağlamış ve tümör başlangıcını 100 günden fazla geciktirmiştir. MYC'nin aşırı ifade edildiği B lenfositlerinde Rpl24 geninin bir aleli eksik olsa bile toplam protein sentezi oranları normal kalmıştır. Ancak Rpl24'ün her iki alelinin varlığı, özellikle mitoz sırasında, MYC aşırı ekspresyonuna bağlı olarak protein sentezinde belirgin bir artışa neden olmuştur. Bu veriler, tek bir ribozomal protein geninin ekspresyonunda meydana gelen makul bir azalışın bile MYC'nin tümör başlatma kapasitesini önemli ölçüde sınırlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, ribozomal gen ekspresyonundaki değişikliklerin MYC düzeyleriyle korelasyon gösterip göstermediği ve bu genlerin kanser hastalarında klinik sonuçlarla ilişkili olup olmadığı da araştırılmalıdır. Bu tür analizler, MYC'nin tümör oluşturu etkilerinde rol oynayan ribozomal genlerin tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, ribozomal genlerin belirli alt kümelerini

hedefleyen farmakolojik ajanların geliştirilmesi, MYC'ye bağlı tümör oluşumunu engellemek için potansiyel bir tedavi stratejisi sunabilir.

Özetle; MYC, çeşitli ribozomal protein ve RNA bileşenlerinin ekspresyonunu ve ribozomal RNA (rRNA) işlenmesi, ribozom oluşumu, olgun ribozomal alt birimlerin çekirdekten sitoplazmaya aktarılması ve mRNA translasyonunun başlatılmasını kontrol eden faktörler için gerekli yardımcı faktörleri doğrudan düzenler. MYC'nin ribozom biyogenezi nasıl düzenlediğini anlayarak ve temel düzenleyici bileşenleri belirleyerek, kanseri tedavi etmek için yeni terapötik ajanlar geliştirmek belki mümkün olabilir.

3. SONUÇ

Ribozom biyogenezi, hücresel işlevlerin sürdürülebilirliği açısından kritik bir süreç olup, bu sürecin düzenleyici yollarla kontrol edilmesi, hem translasyon kapasitesinin hem de hücresel homeostazın korunmasında kritik öneme sahiptir. p53, mTOR ve MYC gibi düzenleyici yolların ribozom üretimi üzerindeki etkileri, yalnızca hücre büyümesi ve farklılaşmasıyla sınırlı kalmayıp, ribozomopatilerin patogenezi de belirleyici olmaktadır. Ribozomal bileşenlerdeki yapısal bozukluklar ve düzenleyici yollardaki aksaklıklar, hastalıkların moleküler temellerini anlamada yeni perspektifler sunarken, ribozomun dokuya özgü ve seçici translasyon gibi özelleşmiş işlevleri, klinik çeşitliliğin nedenlerini açıklamada önemlidir. Sonuç olarak, ribozom biyogenezi ve onu yöneten düzenleyici yolların daha iyi anlaşılması, ribozomopatilerin tanı, sınıflandırma ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Aitken, C. E., & Lorsch, J. R. (2012). A mechanistic overview of translation initiation in eukaryotes. *Nature structural & molecular biology*, 19(6), 568-576.
- Amerik, A. Y., & Hochstrasser, M. (2004). Mechanism and function of deubiquitinating enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1695(1-3), 189-207.
- Arabi, A., Wu, S., Ridderstråle, K., Bierhoff, H., Shiue, C., Fatyol, K., ... & Wright, A. P. (2005). c-Myc associates with ribosomal DNA and activates RNA polymerase I transcription. *Nature cell biology*, 7(3), 303-310.
- Boon, K., Caron, H. N., Van Asperen, R., Valentijn, L., Hermus, M. C., Van Sluis, P., ... & Versteeg, R. (2001). N-myc enhances the expression of a large set of genes functioning in ribosome biogenesis and protein synthesis. *The EMBO journal*.
- Brunn, G. J., Hudson, C. C., Sekulic, A., Williams, J. M., Hosoi, H., Houghton, P. J., ... & Abraham, R. T. (1997). Phosphorylation of the translational repressor PHAS-I by the mammalian target of rapamycin. *Science*, 277(5322), 99-101.
- Chen, J., Guo, K., & Kastan, M. B. (2012). Interactions of nucleolin and ribosomal protein L26 (RPL26) in translational control of human p53 mRNA. *Journal of Biological Chemistry*, 287(20), 16467-16476.
- Dai, M. S., & Lu, H. (2004). Inhibition of MDM2-mediated p53 ubiquitination and degradation by ribosomal protein L5. *Journal of Biological Chemistry*, 279(43), 44475-44482.

- Dai, M. S., Zeng, S. X., Jin, Y., Sun, X. X., David, L., & Lu, H. (2004). Ribosomal protein L23 activates p53 by inhibiting MDM2 function in response to ribosomal perturbation but not to translation inhibition. *Molecular and cellular biology*, 24(17), 7654-7668.
- Danilova, N., Kumagai, A., & Lin, J. (2010). p53 upregulation is a frequent response to deficiency of cell-essential genes. *PloS one*, 5(12), e15938.
- Deisenroth, C., & Zhang, Y. (2010). Ribosome biogenesis surveillance: probing the ribosomal protein-Mdm2-p53 pathway. *Oncogene*, 29(30), 4253-4260.
- Donati, G., Montanaro, L., & Derenzini, M. (2012). Ribosome biogenesis and control of cell proliferation: p53 is not alone. *Cancer research*, 72(7), 1602-1607.
- Fumagalli, S., & Thomas, G. (2011, April). The role of p53 in ribosomopathies. In *Seminars in hematology* (Vol. 48, No. 2, pp. 97-105). WB Saunders.
- Fumagalli, S., Di Cara, A., Neb-Gulati, A., Natt, F., Schwemberger, S., Hall, J., ... & Thomas, G. (2009). Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. *Nature cell biology*, 11(4), 501-508.
- Furuichi, Y., & Shatkin, A. J. (2014). Caps on eukaryotic mRNAs. *eLS*.
- Gentilella, A., Kozma, S. C., & Thomas, G. (2015). A liaison between mTOR signaling, ribosome biogenesis and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1849(7), 812-820.

- Heitman, J., Movva, N. R., & Hall, M. N. (1991). Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*, 253(5022), 905-909.
- Hölzel, M., Orban, M., Hochstatter, J., Rohrmoser, M., Harasim, T., Malamoussi, A., ... & Eick, D. (2010). Defects in 18 S or 28 S rRNA processing activate the p53 pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 285(9), 6364-6370.
- Iadevaia, V., Zhang, Z., Jan, E., & Proud, C. G. (2012). mTOR signaling regulates the processing of pre-rRNA in human cells. *Nucleic acids research*, 40(6), 2527-2539.
- Jefferies, H. B., Fumagalli, S., Dennis, P. B., Reinhard, C., Pearson, R. B., & Thomas, G. (1997). Rapamycin suppresses 5' TOP mRNA translation through inhibition of p70s6k. *The EMBO journal*.
- Kaiser, C., Dobrikova, E. Y., Bradrick, S. S., Shveygert, M., Herbert, J. T., & Gromeier, M. (2008). Activation of cap-independent translation by variant eukaryotic initiation factor 4G in vivo. *Rna*, 14(10), 2170-2182.
- Kiryk, A., Sowodniok, K., Kreiner, G., Rodriguez-Parkitna, J., Sönmez, A., Górkiewicz, T., ... & Parlato, R. (2013). Impaired rRNA synthesis triggers homeostatic responses in hippocampal neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 207.
- Kondrashov, N., Pusic, A., Stumpf, C. R., Shimizu, K., Hsieh, A. C., Xue, S., ... & Barna, M. (2011). Ribosome-mediated specificity in Hox mRNA translation and vertebrate tissue patterning. *Cell*, 145(3), 383-397.
- Laplane, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *cell*, 149(2), 274-293.

- Lee, A. S. Y., Burdeinick-Kerr, R., & Whelan, S. P. (2013). A ribosome-specialized translation initiation pathway is required for cap-dependent translation of vesicular stomatitis virus mRNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(1), 324-329.
- Li, J., Yu, L., Zhang, H., Wu, J., Yuan, J., Li, X., & Li, M. (2009). Down-regulation of pescadillo inhibits proliferation and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cancer science*, 100(12), 2255-2260.
- Li, Z., Boone, D., & Hann, S. R. (2008). Nucleophosmin interacts directly with c-Myc and controls c-Myc-induced hyperproliferation and transformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(48), 18794-18799.
- Lindström, M. S. (2009). Emerging functions of ribosomal proteins in gene-specific transcription and translation. *Biochemical and biophysical research communications*, 379(2), 167-170.
- McGowan, K. A., Li, J. Z., Park, C. Y., Beaudry, V., Tabor, H. K., Sabnis, A. J., ... & Barsh, G. S. (2008). Ribosomal mutations cause p53-mediated dark skin and pleiotropic effects. *Nature genetics*, 40(8), 963-970.
- Melnikov, S., Ben-Shem, A., Garreau de Loubresse, N., Jenner, L., Yusupova, G., & Yusupov, M. (2012). One core, two shells: bacterial and eukaryotic ribosomes. *Nature structural & molecular biology*, 19(6), 560-567.
- Narla, A., & Ebert, B. L. (2010). Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(16), 3196-3205.
- Ofir-Rosenfeld, Y., Boggs, K., Michael, D., Kastan, M. B., & Oren, M. (2008). Mdm2 regulates p53 mRNA translation

- through inhibitory interactions with ribosomal protein L26. *Molecular cell*, 32(2), 180-189.
- Popay, T. M., Wang, J., Adams, C. M., Howard, G. C., Codreanu, S. G., Sherrod, S. D., ... & Tansey, W. P. (2021). MYC regulates ribosome biogenesis and mitochondrial gene expression programs through its interaction with host cell factor-1. *Elife*, 10, e60191.
- Provost, E., Wehner, K. A., Zhong, X., Ashar, F., Nguyen, E., Green, R., ... & Leach, S. D. (2012). Ribosomal biogenesis genes play an essential and p53-independent role in zebrafish pancreas development. *Development*, 139(17), 3232-3241.
- Reiter, A. K., Anthony, T. G., Anthony, J. C., Jefferson, L. S., & Kimball, S. R. (2004). The mTOR signaling pathway mediates control of ribosomal protein mRNA translation in rat liver. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(11), 2169-2179.
- Rieker, C., Engblom, D., Kreiner, G., Domanskyi, A., Schober, A., Stotz, S., ... & Parlato, R. (2011). Nucleolar disruption in dopaminergic neurons leads to oxidative damage and parkinsonism through repression of mammalian target of rapamycin signaling. *Journal of Neuroscience*, 31(2), 453-460.
- Russo, A., Esposito, D., Catillo, M., Pietropaolo, C., Crescenzi, E., & Russo, G. (2013). Human rpL3 induces G₁/S arrest or apoptosis by modulating p21waf1/cip1 levels in a p53-independent manner. *Cell Cycle*, 12(1), 76-87.
- Schlosser, I., Hoëlzel, M., MuÈrnseer, M., Burtscher, H., Weidle, U. H., & Eick, D. (2003). A role for c-Myc in the regulation of ribosomal RNA processing. *Nucleic acids research*, 31(21), 6148-6156.

- Schlosser, I., Hoëlzel, M., MuÈrnseer, M., Burtscher, H., Weidle, U. H., & Eick, D. (2003). A role for c-Myc in the regulation of ribosomal RNA processing. *Nucleic acids research*, 31(21), 6148-6156.
- Schmidt, E. V. (2004). The role of c-myc in regulation of translation initiation. *Oncogene*, 23(18), 3217-3221.
- Sonenberg, N., & Hinnebusch, A. G. (2009). Regulation of translation initiation in eukaryotes: mechanisms and biological targets. *Cell*, 136(4), 731-745.
- Van Riggelen, J., Yetil, A., & Felsher, D. W. (2010). MYC as a regulator of ribosome biogenesis and protein synthesis. *Nature Reviews Cancer*, 10(4), 301-309.
- Warner, J. R., & McIntosh, K. B. (2009). How common are extraribosomal functions of ribosomal proteins?. *Molecular cell*, 34(1), 3-11.
- Watkins-Chow, D. E., Cooke, J., Pidsley, R., Edwards, A., Slotkin, R., Leeds, K. E., ... & Keays, D. A. (2013). Mutation of the diamond-blackfan anemia gene Rps7 in mouse results in morphological and neuroanatomical phenotypes. *PLoS genetics*, 9(1), e1003094.
- Xiong, X., Zhao, Y., He, H., & Sun, Y. (2011). Ribosomal protein S27-like and S27 interplay with p53-MDM2 axis as a target, a substrate and a regulator. *Oncogene*, 30(15), 1798-1811.
- Yadavilli, S., Mayo, L. D., Higgins, M., Lain, S., Hegde, V., & Deutsch, W. A. (2009). Ribosomal protein S3: A multi-functional protein that interacts with both p53 and MDM2 through its KH domain. *DNA repair*, 8(10), 1215-1224.
- Yoon, A., Peng, G., Brandenburg, Y., Zollo, O., Xu, W., Rego, E., & Ruggero, D. (2006). Impaired control of IRES-

mediated translation in X-linked dyskeratosis congenita. *Science*, 312(5775), 902-906.

Zeller, K. I., Haggerty, T. J., Barrett, J. F., Guo, Q., Wonsey, D. R., & Dang, C. V. (2001). Characterization of nucleophosmin (B23) as a Myc target by scanning chromatin immunoprecipitation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(51), 48285-48291.

Zhang, Y., Wolf, G. W., Bhat, K., Jin, A., Allio, T., Burkhart, W. A., & Xiong, Y. (2003). Ribosomal protein L11 negatively regulates oncoprotein MDM2 and mediates a p53-dependent ribosomal-stress checkpoint pathway. *Molecular and cellular biology*, 23(23), 8902-8912.

DİYABET HASTALIĞININ MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER¹

Nadiye BONCUKÇU²

Mehmet Cengiz ÜSTÜNER³

1. GİRİŞ

Diyabet mellitus, insülin üretimindeki yetersizlik ya da insülinin etkisizliği sonucu gelişen ve hiperglisemi ile karakterize edilen kronik bir metabolik hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2021 itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 537 milyon insan diyabetle yaşamaktadır ve bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona ulaşması beklenmektedir (Atlas, 2015). Diyabetin kronik doğası ve komplikasyonları; kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, körlük ve amputasyon gibi durumlarla sonuçlanarak hem bireysel hem de toplumsal sağlık yükünü artırmaktadır. Bu nedenle diyabetin yalnızca klinik sonuçları değil, moleküler düzeydeki mekanizmaları da günümüzde yoğun araştırma konusudur.

Diyabetin moleküler temellerini anlamak, hastalığın erken teşhisi, önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Son yıllarda genetik,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Pr., Eskişehir/Türkiye, dustuner5@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8511-946X.

² MSc., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Hücresel Tedavi ve Kök Hücre Üretim, Uygulama ve Araştırma Merkezi (ESTEM), Eskişehir/Türkiye, nadyaboncukcu88@gmail.com, ORCID: 0009-0002-5394-6257.

³ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir/Türkiye, mcustuner@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9802-3988.

epigenetik, hücre sinyal yolları, insülin reseptörleri, beta hücre fonksiyonu, inflamasyon, otoimmünite ve oksidatif stres gibi birçok moleküler mekanizma, diyabetin patogeneze katkıda bulunan faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bu kitap bölümü, diyabetin moleküler mekanizmalarını ayrıntılı bir şekilde ele alarak güncel literatür ışığında hastalığın temel biyolojik süreçlerini açıklamayı amaçlamaktadır (S. E. Kahn, Cooper, & Del Prato, 2014).

2. DİYABETİN GENEL TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Diyabet, pankreastan salgılanan insülin hormonunun yetersiz üretimi veya etkisiz kullanımı ile oluşan bir hiperglisemi durumudur. Temel olarak dört ana başlıkta sınıflandırılmaktadır:

2.1. Tip 1 Diyabet (T1DM)

Tip 1 diyabet, genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlayan ve pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen insülin bağımlı diyabet formudur. Tip 1 diyabette, otoimmün süreçler sonucu insülin üretimi ciddi oranda azalır veya tamamen durur (Atkinson, Eisenbarth, & Michels, 2014). Otoantikorlar (GAD65, IA-2, ZnT8 gibi) bu süreçte önemli biyobelirteçler olarak karşımıza çıkar (Bingley, 2010). HLA genotipleri özellikle DQ ve DR lokusları ile güçlü ilişkiler göstererek genetik yatkınlıkla bağlantılıdır (Todd, 2010).

2.2. Tip 2 Diyabet (T2DM)

Tip 2 diyabet, erişkinlerde daha sık görülen, insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterize edilen diyabet formudur. Bu form, genetik yatkınlıkla çevresel faktörlerin (obezite, sedanter yaşam tarzı, kötü beslenme) etkileşimi sonucu gelişmektedir. T2DM’de başlangıçta pankreas beta hücreleri insülin salgılamaya devam etse de, hücrelerin insüline yanıtı

azalır ve zamanla beta hücre fonksiyonu bozulur (DeFronzo vd., 2015).

2.3. Gestasyonel Diyabet (GDM)

Gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz intoleransı olarak tanımlanan gestasyonel diyabet, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde insülin duyarlılığının fizyolojik olarak azalması ile ortaya çıkar. GDM geçiren bireylerin büyük çoğunluğu doğumdan sonra normale dönse de, ilerleyen yaşlarda Tip 2 diyabet gelişme riski artar (Buchanan & Xiang, 2005).

2.4 Diğer Spesifik Tipler

Monogenik diyabet (MODY), mitokondriyal diyabet ve pankreasın genetik veya edinilmiş hasarlarına bağlı olarak gelişen nadir diyabet formları da bu gruba girer. MODY, genellikle HNF1A, HNF4A ve GCK gibi genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir (Fajans, Bell, & Polonsky, 2001).

3. İNSÜLİNİN MOLEKÜLER YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

3.1. İnsülinin Yapısı

İnsülin, pankreasın beta hücrelerinde üretilen ve glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan bir hormondur. İnsülinin yapısı, 51 amino asit içeren ve A ile B zincirlerinden oluşan bir peptid hormonudur. A zinciri 21 amino asit, B zinciri ise 30 amino asitten oluşur. Bu zincirler, disülfid bağları ile birbirlerine bağlanarak insülinin fonksiyonel yapısını oluşturur. İnsülin, preproinsülin olarak sentezlenir ve endoplazmik retikulumda proinsülini oluşturduktan sonra Golgi cihazında olgunlaşarak aktif insülin formuna dönüşür. Oligomerizasyon sonucu insülinin dimer formu aktif hale gelir ve serbest bırakılarak kan dolaşımına geçer (Steiner, Park, Støy, Philipson, & Bell, 2009).

3.2. İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülin, hücre yüzeyindeki spesifik reseptörler aracılığıyla etkisini gösterir. İnsülin reseptörü, 700-1000 amino asit içeren ve membranla temas eden bir transmembran proteindir. İnsülin reseptörü, alfa ve beta alt birimlerinden oluşur. Alfa alt birimi, insülini bağlayarak sinyal iletimi başlatırken, beta alt birimi ise hücre içindeki sinyal yollarını aktive eder. İnsülin bağlandığında reseptörün iç kısmında autofosforilasyon gerçekleşir, bu da hücre içinde birçok sinyal yolunun tetiklenmesine neden olur (Kasuga, Karlsson, & Kahn, 1982).

İnsülinin etkinliği, öncelikle glukoz alımını artırmak, glikojen sentezini artırmak ve lipit metabolizmasını düzenlemek gibi etkilerle görülür. Karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülinin etkileri, glukoz taşıyıcılarının hücre membranlarına taşınmasını sağlayarak hücre içi glukoz seviyelerini artırır (Mueckler & Thorens, 2013). Ayrıca insülin, glikojen sentezini artırarak karaciğerin glukozu depolamasını sağlar.

4. İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETİN MOLEKÜLER TEMELLERİ

İnsülin direnci, hücrelerin insülini etkin bir şekilde kullanamaması durumudur. Bu durum, genetik yatkınlık, obezite, yaşlanma ve diğer çevresel faktörlerin etkisiyle gelişebilir. İnsülin direnci, vücutta yüksek insülin seviyelerinin gözlemlenmesine yol açar ve zamanla pankreas beta hücrelerinin aşırı çalışmasına neden olur. Uzun süreli insülin direnci, beta hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve sonuçta Tip 2 diyabetin gelişmesine zemin hazırlar (B. B. Kahn & Flier, 2000).

İnsülin direncinin moleküler temeli, insülin sinyal yollarındaki bozulmalarla ilgilidir. İnsülin reseptörü aracılı sinyal yollarında meydana gelen defektler, hücrelerin glukoz alımını azaltır ve

glukoz metabolizmasını etkiler. İnsülin reseptörüne bağlanma ve onunla tetiklenen sinyallerin bozulması, periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisiz hale gelmesine yol açar (Cusi vd., 2000). Bu bozukluk, genetik mutasyonlar, lipid birikimi ve kronik inflamasyon ile daha da kötüleşir.

4.1. İnsülin Sinyal Yolları ve Hücresel Yanıt

İnsülin, hücre içinde bir dizi sinyal yolunu aktive eder. Bunların başında PI3K/Akt yolu gelir. İnsülinin reseptörüne bağlanması, IRS (insülin reseptör substratları) proteinlerinin fosforilasyonunu tetikler. Bu fosforilasyon, PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz) ve Akt (Protein Kinaz B) yollarını aktive eder. Akt, hücre içi glukoz taşıyıcılarının hücre membranına yerleşmesini sağlayarak glukoz alımını artırır. Ayrıca, Akt proteini, glikojen sentezini uyararak karaciğerde glikoz depolamasına yardımcı olur (Saltiel & Kahn, 2001).

İnsülinin diğer önemli sinyal yollarından biri MAPK (mitojen-aktif protein kinaz) yoludur. Bu yol, hücre büyümesi ve çoğalması için gereklidir. İnsülin reseptörünün aktivasyonu, MAPK yolunu da aktive eder ve hücre proliferasyonunu teşvik eder (Gual, Le Marchand-Brustel, & Tanti, 2005). İnsülinin sinyal iletimindeki aksaklıklar, tip 2 diyabetin temel patofizyolojik mekanizmalarından biridir.

5. İNSÜLİN DİRENCİNE SEBEP OLAN MOLEKÜLER FAKTÖRLER

İnsülin direnci, genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı unsurlarının etkileşimiyle gelişir. İnsülinin hücre içi etkinliği, bir dizi moleküler yolak tarafından düzenlenir. Bu yolların bozulması, insülinin hücrelere etkisini engeller ve böylece insülin direncine yol açar. İnsülin direnci, genellikle vücudun yağ dokusunda, karaciğerde ve kas hücrelerinde daha

belirgindir (Galgani, Moro, & Ravussin, 2008). Aşağıda insülin direncine yol açan başlıca moleküler faktörler ve mekanizmalar ele alınmıştır.

5.1. Obezite ve Yağ Asitleri

Obezite, insülin direncinin en güçlü risk faktörlerinden biridir. Aşırı yağ birikimi, özellikle visceral yağ dokusunun artması, insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncine neden olabilir. Obezite birlikte artan serbest yağ asitleri (FFA) de insülinin etkinliğini bozan önemli bir faktördür. FFA'lar, kas hücrelerine ve karaciğere ulaştığında, çeşitli biyokimyasal yolları aktive ederler. Bu yollar, insülin sinyalleme yolunun inhibe edilmesine yol açar. Ayrıca, artan yağ asitleri, serbest radikal üretimini artırarak oksidatif stresin yükselmesine ve inflamasyona neden olabilir. Oksidatif stres, insülin sinyal yollarındaki bozulmalara yol açan bir faktördür (Bjørndal, Burri, Staalesen, Skorve, & Berge, 2011).

5.2. İltihaplanma (Inflamasyon)

Kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynar. Adipoz dokudaki inflamasyon, özellikle makrofajların aktivasyonu, insülinin etkisini bozan pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır. Bu sitokinler arasında TNF- α (tümör nekroz faktörü alfa), IL-6 (interlökin-6) ve IL-1 β (interlökin-1 beta) bulunur. Bu sitokinler, insülin reseptörüne bağlı sinyal iletimini bozar. Özellikle TNF- α , IRS-1 (insülin reseptör substratı-1) proteinini fosforile ederek, PI3K/Akt yolunu inhibe eder, bu da insülinin hücre içindeki etkinliğini azaltır. Yağ hücreleri (adipositler) ve makrofajlar, inflamatuvar sitokinleri sürekli olarak salarak insülinin hücre içindeki etkisini zayıflatır (Hotamisligil, 2006).

5.3. Genetik Faktörler

İnsülin direnci, genetik yatkınlığın etkisiyle de gelişebilir. Ailevi yatkınlık, insülin direncinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Genetik olarak belirli mutasyonlar, insülin sinyal yollarında bozulmalara yol açabilir ve bu da insülinin etkinliğini azaltabilir. Örneğin, bazı genetik varyantlar, insülin reseptörünün işlevselliğini etkileyebilir ve insülinin hücrelere girişini engelleyebilir (Gui vd., 2021). Ayrıca, glukoz taşıyıcıları gibi hücresel proteinlerin genetik varyasyonları da insülin direncine yol açabilir. Örneğin, GLUT4 (glukoz taşıyıcı 4) genindeki mutasyonlar, glukoz alımını azaltarak insülinin etkinliğini engeller (S. E. Kahn, Hull, & Utzschneider, 2006).

5.4. Mitokondriyal Fonksiyon Bozuklukları

Mitokondriler, hücrelerde enerji üretimi ile görevli organellerdir ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, insülin direncinin gelişiminde rol oynar. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stresin artmasına neden olur ve bu da inflamasyonu tetikler. Ayrıca, mitokondriyal disfonksiyon, glukoz metabolizmasını bozarak insülinin hücresel etkinliğini düşürür. Mitokondriyal bozulmaların insülin direnci ile ilişkili olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (Woo vd., 2012). Mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi, insülin duyarlılığının artmasına yardımcı olabilir.

5.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücrelerdeki serbest radikallerin birikmesiyle meydana gelir ve genellikle şeker hastalığının komplikasyonları ile ilişkilidir. Oksidatif stres, insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncine yol açabilir. Serbest radikaller, hücredeki proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar vererek hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Ayrıca, oksidatif stres, inflamasyonu tetikler ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır

(Ceriello vd., 2008). Bunun sonucunda, insülinin hücreler üzerindeki etkisi zayıflar.

6. İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETİN KLİNİK YANSIMASI

İnsülin direnci, klinik olarak hiperglisemi ile sonuçlanır. Hiperglisemi, glukozun hücrelere girişinin engellenmesi sonucu kan dolaşımında glukoz seviyelerinin yükselmesidir. İnsülin direncinin tedavi edilmediği durumlarda, pankreas beta hücreleri sürekli olarak yüksek miktarda insülin üretir, ancak bu insülinin etkinliği azalır. Zamanla, pankreas beta hücreleri yorulmaya başlar ve insülin üretimi azalır. Bu durum, tip 2 diyabetin gelişmesine zemin hazırlar (S. E. Kahn vd., 2006).

6.1. Tip 1 Diyabet ve İnsülin Direnci

Tip 1 diyabet, pankreasın beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tahrip edilmesi sonucu ortaya çıkar. Bu durumda insülin üretimi yoktur ve hastalar insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Tip 1 diyabetin tedavisinde, exogenous (harici) insülin kullanımı, glukoz metabolizmasını düzenlemek için gereklidir. Ancak, bazı durumlarda tip 1 diyabetli hastalarda da insülin direnci gözlemlenebilir. Bu, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ilişkilidir (Pugliese, 2017).

6.2. Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci

Tip 2 diyabet, insülin direncinin klinik olarak en belirgin görüldüğü diyabet türüdür. İnsülin direnci, beta hücrelerinin aşırı insülin üretmesine yol açar, ancak hücreler bu insülini etkili bir şekilde kullanamaz. Tip 2 diyabet, genellikle obezite, yaşlanma ve hareketsiz yaşam tarzı ile ilişkilidir. İnsülin direnci, tip 2 diyabetin en önemli patolojik özelliğidir (DeFronzo & Tripathy, 2009).

7. DİYABETİN GENETİK TEMELLERİ

Diyabet, genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı karmaşık bir hastalıktır. Her iki diyabet türü de genetik yatkınlıkla ilişkilidir, ancak tip 2 diyabet, genetik etmenlerin çevresel faktörlerle etkileşimiyle daha fazla şekillenen bir hastalıktır. Diyabetin gelişiminde yer alan genetik faktörler, insülinin üretimi, salınımı, reseptör aktivitesi ve glukoz metabolizmasını düzenleyen yollarla ilgili çeşitli biyolojik süreçleri etkiler (McCarthy, 2010). Bu bölümde, diyabetin genetik temellerine dair son bulgulara ve genetik varyasyonların hastalık üzerindeki etkilerine odaklanılacaktır.

7.1. Tip 1 Diyabet ve Genetik

Tip 1 diyabet, otoimmün bir hastalık olarak tanımlanır ve genetik yatkınlık bu hastalığın gelişiminde belirleyici bir faktördür. Tip 1 diyabet, insülin üreten pankreas beta hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tahrip edilmesi sonucu meydana gelir. Genetik faktörler, bu otoimmün yanıtın tetiklenmesinde rol oynar. Tip 1 diyabet ile ilişkili en önemli genetik faktör, HLA (Human Leukocyte Antigen) kompleksidir. HLA genleri, bağışıklık sisteminin vücutta bulunan yabancı maddeleri tanıyıp yok etmesini sağlayan proteinleri üretir. Tip 1 diyabetle ilişkilendirilen HLA allelleri, bu otoimmün sürecin başlamasında kritik bir rol oynar (Todd vd., 2007).

Bunun yanı sıra, insülin üretimi ile ilgili genler de tip 1 diyabetin gelişiminde etkilidir. Örneğin, INS genindeki polimorfizmler, pankreas beta hücrelerinin insülin üretimini etkileyebilir ve bu da diyabetin gelişimine yol açabilir (Nerup vd., 1974). Ayrıca, genetik faktörler, bağışıklık sisteminin aşırı yanıtını tetikleyebilir ve otoimmün sürecin hızlanmasına yol açabilir.

7.2. Tip 2 Diyabet ve Genetik

Tip 2 diyabetin genetik temelleri, oldukça karmaşık ve çok faktörlüdür. Tip 2 diyabet, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonundaki bozukluklarla karakterizedir. Genetik varyasyonlar, insülinin etkinliğini etkileyen birçok yolda yer alır. Bununla birlikte, çevresel faktörler, özellikle obezite, diyabetin gelişimini tetikleyebilir ve genetik yatkınlıkla birleştiğinde hastalığın ortaya çıkmasını hızlandırabilir.

7.3. Tip 2 Diyabetle İlişkili Genetik Varyasyonlar

Tip 2 diyabetin gelişimine katkıda bulunan çok sayıda genetik varyasyon keşfedilmiştir. Bunlar arasında en bilinenleri şunlardır:

- **TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2):** Tip 2 diyabetle güçlü bir ilişkiye sahip olan bu gen, glukoz metabolizmasını düzenleyen genetik bir faktördür. TCF7L2'nin varyasyonları, insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Grant vd., 2006). TCF7L2 geninin bazı allelleri, beta hücrelerinin insülin üretimini azaltabilir ve insülin direncini artırabilir.
- **FTO (Fat Mass and Obesity-Associated Gene):** FTO, obezite ile ilişkilendirilen bir gendir ve obezite, tip 2 diyabetin en güçlü risk faktörlerinden biridir. FTO genindeki varyasyonlar, bireylerin daha yüksek vücut kitle indeksine (BMI) sahip olma eğilimlerini artırarak diyabet riskini yükseltir (Frayling vd., 2007).
- **PPARG (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma):** PPARG, yağ hücrelerinin gelişimi ve glukoz metabolizmasıyla ilgili bir gene sahip bir nükleer reseptördür. PPARG genindeki polimorfizmler, insülin

duyarlılığını etkileyerek diyabet riskini artırabilir (Sarhangi vd., 2020).

- **KCNJ11 (Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11):** KCNJ11 genindeki mutasyonlar, insülin sekresyonunu düzenleyen pankreas beta hücrelerinin işlevini etkileyebilir ve tip 2 diyabetin gelişimine neden olabilir (Gloyn vd., 2003).
- **SLC30A8 (Zinc Transporter 8):** SLC30A8, pankreas beta hücrelerinde çinko taşıyan bir proteindir. Çinko, insülinin depo edilmesinde ve salınımında önemli bir rol oynar. SLC30A8 genindeki varyasyonlar, insülin salınımını etkileyebilir ve tip 2 diyabet riskini artırabilir (Sladek vd., 2007).

7.4. Epigenetik ve Diyabet

Genetik faktörlerin yanı sıra, epigenetik değişiklikler de diyabetin gelişiminde rol oynar. Epigenetik, DNA dizisini değiştirmeksizin gen ekspresyonunun değişmesine neden olan biyolojik süreçleri ifade eder. Epigenetik modifikasyonlar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve RNA düzenleme gibi süreçleri içerir. Diyabetin gelişimiyle ilişkili olarak, genetik ve çevresel faktörler bir arada çalışarak epigenetik değişikliklere neden olabilir. Örneğin, beslenme alışkanlıkları, obezite, sigara içme gibi çevresel etmenler epigenetik modifikasyonlara yol açarak insülin direncini artırabilir. Birçok çalışma, genetik faktörlerin tip 2 diyabetin gelişiminde epigenetik değişikliklerle etkileşime girdiğini göstermektedir. Diyabetle ilişkili bazı genler, özellikle beslenme ve çevresel faktörlerle tetiklenen epigenetik değişiklikler nedeniyle farklı bir şekilde ekspresyon gösterir. Bu durum, diyabetin patogenezi daha karmaşık hale getirmektedir (Franks & McCarthy, 2016).

8. DİYABETİN KLİNİK YÖNETİMİ

Diyabetin tedavisinde en temel yaklaşım, kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesidir. Kan şekerini dengelemek için kullanılan tedavi yöntemleri, insülin tedavisi, oral antidiyabetik ilaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet modifikasyonlarını içerir. Bu bölümde, diyabetin klinik yönetimi için kullanılan başlıca tedavi yöntemleri ve bunların etkileri ele alınacaktır (American Diabetes Association, 2023).

8.1. İnsülin ve Oral Antidiyabetik İlaçlar

İnsülin tedavisi, tip 1 diyabetin tedavisinde temel bir yaklaşımdır. Tip 2 diyabetin tedavisinde ise, insülin direncini azaltmaya yönelik oral antidiyabetik ilaçlar kullanılabilir. Bu ilaçlar arasında metformin, sülfonilüreler, GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörleri yer alır.

Metformin, insülin duyarlılığını artıran ve karaciğerin glukoz üretimini azaltan bir ilaçtır. Sülfonilüreler, pankreasın insülin salgılamasını artırarak etki gösterir. GLP-1 reseptör agonistleri, pankreasın insülin salınımını artırır ve iştahı baskılar. SGLT2 inhibitörleri, böbreklerde glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek kan şekeri seviyelerini düşürür (Davies vd., 2022).

8.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri, diyabet tedavisinin önemli bir parçasıdır. Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve kilo kontrolü, insülin duyarlılığını artırabilir ve kan şekeri seviyelerini düzenlemeye yardımcı olabilir. Egzersiz, kas hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin duyarlılığını artırır.

Diyabetin moleküler temelleri, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle karmaşık bir şekilde şekillenir. Genetik faktörler, diyabetin gelişiminde belirleyici bir rol oynarken, çevresel faktörler hastalığın klinik seyrini etkiler. Bu hastalığın tedavisinde, genetik ve moleküler düzeydeki bilgilerin daha fazla

anlaşılması, daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır (Ley, Hamdy, Mohan & Hu, 2014).

8.3. Kan Şekeri İzleme ve Diyabet Yönetimi

Diyabetin yönetimi, düzenli kan şekeri izlemeyi içerir. Bu izleme, hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirmek ve hiperglisemi veya hipoglisemi gibi potansiyel komplikasyonları önlemek için gereklidir. Kan şekeri seviyelerinin izlenmesi için kullanılan yöntemler arasında kan glukozu ölçümleri, A1c testleri ve sürekli glukoz izleme sistemleri (CGMS) yer alır. A1c testi, son 2-3 aylık ortalama kan şekeri seviyesini yansıtarak diyabetin uzun vadeli kontrolünü değerlendirmek için kullanılır (Beck vd., 2019).

8.4. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet, zamanla organlarda hasara yol açabilecek komplikasyonlara neden olabilir. Bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, sinir hasarı (nöropati), retinopati ve diyabetik ayak gibi komplikasyonlar yer alır. Diyabetin erken teşhisi ve tedavi edilmesi, bu komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, diyabetin organlar üzerindeki etkilerini azaltmak için kan şekeri düzeylerinin sıkı kontrolü, antihipertansif tedavi ve lipid düzeylerinin izlenmesi gerekmektedir (Forbes & Cooper, 2013).

9. YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE TEKNOLOJİLER

Diyabet tedavisindeki gelişmeler, yeni tedavi yöntemleri ve teknolojilerle hız kazanmıştır. Bu tedavi yöntemlerinin bazıları, genetik araştırmalar ve moleküler biyoloji alanındaki ilerlemelere dayanmaktadır. Yeni tedavi seçenekleri, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin yönetimini iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

9.1. Hücre Tedavileri

Tip 1 diyabetin tedavisinde, pankreas beta hücrelerinin kaybı önemli bir sorundur. Bu sorunu çözmek için, beta hücrelerinin yeniden üretimi veya dışarıdan sağlanması üzerine araştırmalar yoğunlaşmaktadır. İnsan pluripotent kök hücrelerinden (iPSCs) beta hücreleri elde edilmesi, tedavi edici bir yaklaşım olarak büyük umut taşımaktadır. Bununla birlikte, beta hücrelerinin genetik mühendisliği de bir diğer potansiyel tedavi yöntemidir. Kök hücrelerden türetilen beta hücreleri, tip 1 diyabetli hastalar için insülin üretimi sağlayabilir (Pagliuca vd., 2014).

9.2. Gen Terapisi

Genetik tedavi, diyabetin tedavisinde yeni bir umut olmuştur. Özellikle tip 1 diyabetin tedavisinde genetik mühendislik kullanılarak, beta hücrelerinin insülin üretim kapasitesini arttırmak hedeflenmektedir. CRISPR/Cas9 teknolojisi ile yapılan gen düzenleme çalışmaları, pankreas beta hücrelerinin genetik yapısını modifiye etmeyi ve insülin üretimini artırmayı amaçlamaktadır. Bunun dışında, gen transferi yöntemleriyle insülin üreten hücreler yerleştirilebilir veya insülin reseptörleri üzerinde yapılan modifikasyonlarla insülin duyarlılığı artırılabilir (Vegas vd., 2016).

9.3. İnsülin Tedavisindeki Yenilikler

İnsülin tedavisi, tip 1 diyabetin temel tedavi yöntemidir. Son yıllarda, hızlı etkili insülin analogları ve uzun etkili insülinler gibi yeni formülasyonlar geliştirilmiştir. Bu insülin analogları, daha hızlı emilim sağlar ve kan şekeri kontrolünü daha etkili hale getirir. Ayrıca, sürekli insülin infüzyon pompaları ve yapay pankreas sistemleri gibi teknolojiler de diyabet tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu sistemler, insülinin dozunu otomatik olarak ayarlayarak kan şekeri düzeylerini sürekli olarak izler ve düzenler (Thabit & Hovorka, 2016).

9.4. Akıllı Teknolojiler ve Diyabet Yönetimi

Akıllı teknolojiler, diyabet yönetiminde önemli bir yenilik sunmaktadır. Sürekli glukoz izleme (CGM) sistemleri, kan şekeri seviyelerini sürekli olarak izlemeye olanak tanır ve hastalara gerçek zamanlı veriler sunar. Yapay pankreas cihazları ise, kan şekeri seviyelerini izler ve insülin salınımını otomatik olarak ayarlayarak, diyabetin yönetimini büyük ölçüde kolaylaştırır. Ayrıca, mobil uygulamalar ve online platformlar, hastaların diyabet tedavisi hakkında bilgi almasını ve tedavi süreçlerini takip etmesini sağlar (AAoC, 2015).

9.5. Diyabetin Önlenmesi ve Gelecekteki Perspektifler

Diyabetin önlenmesi, özellikle tip 2 diyabetin yaygınlaşan bir sağlık sorunu olması nedeniyle büyük bir öneme sahiptir. Diyabetin önlenmesi için sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri, erken teşhis ve düzenli sağlık kontrolleri gereklidir. Obezite ve fiziksel inaktivite, diyabetin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle, sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yapmak, diyabetin önlenmesinde etkili yöntemlerdir.

Ayrıca, genetik tarama ve biyomarkerlerin kullanılması, diyabetin erken teşhisinde ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacaktır. Gelecekte, genetik ve moleküler biyolojiye dayalı yeni tedavi yöntemleri ile diyabetin yönetimi daha etkili hale gelebilir (Franks, 2011).

10. YENİ NESİL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE TEKNOLOJİK YENİLİKLER

Diyabet tedavisindeki teknolojik yeniliklerin başında yapay pankreas sistemleri ve sürekli glukoz izleme (CGM) sistemleri gelmektedir. Bu sistemler, kan şekeri seviyelerinin daha hassas bir şekilde izlenmesine ve insülinin daha doğru bir

şekilde verilmesine olanak tanır. Ayrıca, sürekli insülin infüzyon pompaları gibi cihazlar, hastaların günlük insülin dozlarını daha stabil bir şekilde ayarlamalarına yardımcı olur. Bu tür teknolojiler, hastaların tedavi süreçlerini daha yönetilebilir hale getirmekte ve komplikasyon risklerini azaltmaktadır. Genetik tedavi yöntemleri ise, özellikle tip 1 diyabetin tedavisinde büyük bir potansiyel taşımaktadır. CRISPR/Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri, pankreas beta hücrelerinin insülin üretme kapasitesini arttırmak ve hastalığın genetik temellerini hedeflemek için kullanılabilir. Bu yöntemlerle, beta hücrelerinin işlevselliği geri kazandırılabilir veya yeni beta hücreleri üretilebilir, böylece insülin üretimindeki bozulmalar düzeltilebilir. Ayrıca, kök hücre tedavisi ve gen terapisi gibi yeni tedavi yaklaşımları, diyabetin kökenlerine inerek tedaviye yönelik yeni perspektifler sunmaktadır (Zuo vd., 2025).

Diyabetin klinik yönetimi, geleneksel tedavi yöntemlerinin yanı sıra, hastaların yaşam kalitelerini artırmayı hedefleyen bir yaklaşımı da içermelidir. Diyabetik komplikasyonların önlenmesi, kan şekeri düzeylerinin etkin bir şekilde kontrol edilmesi ve düzenli takip, tedavi sürecinin başarısında kritik rol oynamaktadır. Bu bağlamda, yeni tedavi yöntemlerinin yanı sıra hastaların eğitimi ve bilgilendirilmesi de önemlidir. Diyabetle yaşayan bireylerin hastalıkları hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaları, tedaviye uyumlarını artırmakta ve hastalıkla daha etkin bir şekilde mücadele etmelerini sağlamaktadır (Cobelli, Renard, & Kovatchev, 2011). Diyabetin tedavisinde kaydedilen ilerlemelere ek olarak, diyabetin önlenmesi de büyük bir öneme sahiptir. Özellikle tip 2 diyabet, büyük ölçüde obezite ve fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle, diyabetin önlenmesi için toplumsal sağlık politikaları, sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi ve erken teşhis yöntemlerinin kullanılması gereklidir. Düzenli egzersiz yapmak, sağlıklı

beslenme alışkanlıkları geliştirmek ve sigara içmemek, diyabetin gelişme riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, genetik tarama ve biyomarkerlerin kullanılması, bireylerin diyabet riski hakkında daha erken bilgi edinmelerini sağlayarak, daha etkili önleme stratejilerinin uygulanmasına olanak tanır (Ley, Hamdy, Mohan & Hu, 2014).

11. SONUÇ

Diyabet, modern toplumun en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Dünya çapında hızla artan prevalansı, hem sağlık hizmetleri üzerinde büyük bir yük oluşturmakta hem de bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Diyabetin tedavisi ve yönetimi, genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen bir hastalığın çeşitli yönlerini ele almayı gerektirir (Forbes & Cooper, 2013). Son yıllarda yapılan moleküler biyoloji ve genetik araştırmalar, diyabetin patogenezi hakkında önemli bilgiler sunmuş ve bu bilgiler ışığında yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Diyabetin yönetiminde kullanılan mevcut tedavi yöntemleri, genellikle yaşam tarzı değişiklikleri, farmakoterapi ve insülin tedavisi gibi geleneksel yöntemlere dayanmaktadır. Ancak, moleküler biyoloji, genetik mühendislik ve biyoteknoloji alanlarındaki ilerlemeler, diyabetin tedavisinde devrim niteliğinde yeni yöntemlerin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır (Wang, Lovejoy, & Faustman, 2012). Günümüzde diyabet tedavisi, yalnızca hastalığın semptomlarını yönetmeye değil, aynı zamanda hastalığın moleküler ve genetik temellerine inerek kök nedenleri hedeflemeye yönelik stratejiler geliştirmeye odaklanmaktadır. Diyabetin patofizyolojisinin daha derinlemesine anlaşılması, bu hastalığa yönelik tedavi yöntemlerinin de daha hedeflenmiş ve kişiselleştirilmiş hale gelmesini sağlamaktadır. Özellikle insülin direnci, beta

hücrelerinin fonksiyon kaybı ve genetik mutasyonlar gibi faktörlerin diyabetin gelişimindeki rolü, tedavi yaklaşımlarının şekillendirilmesinde temel oluşturmıştır. Bu bağlamda, genetik mühendislik ve hücre tedavileri gibi yenilikçi tedavi yöntemleri, diyabetin tedavisinde yeni bir ışıgı olmuştur (American Diabetes Association, 2023). Gelecekte, diyabetin tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar kullanılacaktır. Kişiselleştirilmiş tıp, bireylerin genetik yapıları, yaşam tarzları ve çevresel faktörleri dikkate alarak tedavi seçeneklerini özelleştiren bir yaklaşımdır. Bu sayede, diyabet tedavisi daha hedeflenmiş ve etkili hale gelebilir. Ayrıca, yapay zeka ve makine öğrenimi gibi teknolojiler, diyabetin yönetiminde verileri daha etkin bir şekilde analiz ederek, tedavi süreçlerini daha verimli hale getirebilir.

Sonuç olarak, diyabetin tedavisi ve yönetimi konusunda kaydedilen ilerlemeler, bu hastalığın gelecekte daha iyi bir şekilde kontrol edilmesini sağlayacaktır. Ancak, diyabetin tamamen ortadan kaldırılması için daha fazla araştırma ve yenilikçi tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Genetik tedavi, hücre tedavisi ve akıllı teknolojiler gibi yeni tedavi yöntemleri, diyabetin yönetiminde devrim yaratabilir. Bununla birlikte, diyabetin önlenmesi ve erken teşhisi de büyük önem taşımaktadır. Diyabetin gelecekteki yönetimi, sadece tedavi yöntemlerinin geliştirilmesiyle değil, aynı zamanda toplumda diyabetin önlenmesi ve farkındalık oluşturulmasıyla da şekillenecektir.

KAYNAKÇA

- AAoC, E. (2015). Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endoc Pract*, 21(1), 1-87.
- American Diabetes Association. (2023). Standards of care in diabetes—2023 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, 41(1), 4-31.
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The lancet*, 383(9911), 69-82.
- Atlas, D. (2015). International diabetes federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation*, 33(2).
- Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Riddlesworth, T. D., Kollman, C., Li, Z., Brown, A. S., & Close, K. L. (2019). Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes care*, 42(3), 400-405.
- Bingley, P. J. (2010). Clinical applications of diabetes antibody testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(1), 25-33.
- Bjørndal, B., Burri, L., Staalesen, V., Skorve, J., & Berge, R. K. (2011). Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *Journal of obesity*, 2011(1), 490650.
- Buchanan, T. A., & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 115(3), 485-491.
- Ceriello, A., Esposito, K., Piconi, L., Ihnat, M. A., Thorpe, J. E., Testa, R., . . . Giugliano, D. (2008). Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative

- stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 57(5), 1349-1354.
- Cobelli, C., Renard, E., & Kovatchev, B. (2011). Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*, 60(11), 2672-2682.
- Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, M. E., Pratipanawatr, T., . . . Mandarino, L. J. (2000). Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase–and MAP kinase–mediated signaling in human muscle. *The Journal of clinical investigation*, 105(3), 311-320.
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., ... & Buse, J. B. (2022). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 65(12), 1925-1966.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., . . . Shulman, G. I. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.
- DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32(Suppl 2), S157.
- Fajans, S. S., Bell, G. I., & Polonsky, K. S. (2001). Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *New England Journal of Medicine*, 345(13), 971-980.
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 93(1), 137-188.
- Franks, P. W. (2011). Gene× environment interactions in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 11(6), 552-561.

- Franks, P. W., & McCarthy, M. I. (2016). Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science*, 354(6308), 69-73.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., . . . Rayner, N. W. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894.
- Galgani, J. E., Moro, C., & Ravussin, E. (2008). Metabolic flexibility and insulin resistance. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*.
- Gloyn, A. L., Weedon, M. N., Owen, K. R., Turner, M. J., Knight, B. A., Hitman, G., . . . Halford, S. (2003). Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic β -cell KATP channel subunits Kir6. 2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(2), 568-572.
- Grant, S. F., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J., . . . Helgadóttir, A. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature genetics*, 38(3), 320-323.
- Gual, P., Le Marchand-Brustel, Y., & Tanti, J.-F. (2005). Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*, 87(1), 99-109.
- Gui, W., Liang, J., Lin, X., Shi, N., Zhu, Y., Tan, B., & Li, H. (2021). Association of genetic variants in IGF2-related genes with risk of metabolic syndrome in the chinese han population. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 654747.

- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.
- Kahn, B. B., & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 106(4), 473-481.
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The lancet*, 383(9922), 1068-1083.
- Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840-846.
- Kasuga, M., Karlsson, F. A., & Kahn, C. R. (1982). Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science*, 215(4529), 185-187.
- Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*, 383(9933), 1999-2007.
- McCarthy, M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *New England Journal of Medicine*, 363(24), 2339-2350.
- Mueckler, M., & Thorens, B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular aspects of medicine*, 34(2-3), 121-138.
- Nerup, J., Platz, P., Andersen, O. O., Christy, M., Lyngsøe, J., Poulsen, J., . . . Svejgaard, A. (1974). HL-A antigens and diabetes mellitus. *The lancet*, 304(7885), 864-866.
- Pagliuca, F. W., Millman, J. R., Gürtler, M., Segel, M., Van Dervort, A., Ryu, J. H., . . . Melton, D. A. (2014). Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. *Cell*, 159(2), 428-439.

- Pugliese, A. (2017). Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 127(8), 2881-2891.
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.
- Sarhangi, N., Sharifi, F., Hashemian, L., Hassani Doabsari, M., Heshmatzad, K., Rahbaran, M., . . . Hasanzad, M. (2020). PPAR γ (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 12764.
- Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., . . . Hadjadj, S. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 445(7130), 881-885.
- Steiner, D., Park, S. Y., Støer, J., Philipson, L., & Bell, G. (2009). A brief perspective on insulin production. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 189-196.
- Thabit, H., & Hovorka, R. (2016). Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 59(9), 1795-1805.
- Todd, J. A. (2010). Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32(4), 457-467.
- Todd, J. A., Walker, N. M., Cooper, J. D., Smyth, D. J., Downes, K., Plagnol, V., . . . Payne, F. (2007). Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nature genetics*, 39(7), 857-864.
- Vegas, A. J., Veiseth, O., Gürtler, M., Millman, J. R., Pagliuca, F. W., Bader, A. R., . . . Olejnik, K. (2016). Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human

stem cell–derived beta cells in immune-competent mice. *Nature medicine*, 22(3), 306-311.

Wang, L., Lovejoy, N. F., & Faustman, D. L. (2012). Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes care*, 35(3), 465-470.

Woo, Y.-C., Tso, A. W., Xu, A., Law, L. S., Fong, C. H., Lam, T.-H., . . . Lam, K. S. (2012). Combined use of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha receptor 2 levels was comparable to 2-hour post-load glucose in diabetes prediction. *PLoS One*, 7(5), e36868.

Zuo, D.-B., Wang, C.-H., Sang, M., Sun, X.-D., Chen, G.-P., & Ji, K.-K. (2025). Stem cell therapy for diabetes: Advances, prospects, and challenges. *World Journal of Diabetes*, 16(7), 107344.

SİRKADİYEN SAATİN PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARLA HÜCRESEL DÜZEYDE İLİŞKİSİ

Derya AKYILDIZ ÜSTÜNER¹

Didem AKINCILAR²

Mehmet Cengiz ÜSTÜNER³

1. GİRİŞ

Canlıların yaklaşık tümüne bulunan sirkadiyen saat, Dünya'nın kendi eksenini etrafındaki dönüşüne uyum sağlayan evrimsel bir zamanlama mekanizmasıdır ve gen ekspresyonundan davranışlara kadar birçok biyolojik sürece 24 saatlik döngüsel bir yapı kazandırır (Roenneberg & Mellow, 2016). Bu biyolojik saat sayesinde organizmalar, gün içinde ve mevsimsel olarak değişen çevresel koşulları önceden öngörebilir ve buna karşılık davranışlarını, metabolik faaliyetlerini ve bağışıklık sistemlerini uygun şekilde ayarlayabilir. *Circa diem* (yaklaşık bir gün) ifadesinden türeyen sirkadiyen ritimler, fizyolojik sistemlerde çevreye yönelik bir hazırlık mekanizması sunarken, sayısız biyokimyasal yolda ritmik dalgalanmalar oluşturur. Memeli organizmalarda, farklı organlarda gözlemlenen genetik faaliyetlerin yaklaşık %10 ila %20'si doğrudan sirkadiyen saat

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Pr., Eskişehir/Türkiye, dustuner5@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8511-946X

² MSc., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Hücresel Tedavi ve Kök Hücre Üretim, Uygulama ve Araştırma Merkezi (ESTEM), Eskişehir/Türkiye, didemakincilar@gmail.com, ORCID: 0009-0009-2840-1205

³ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir/Türkiye, mcustuner@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9802-3988

tarafından düzenlenmekte olup, bu genlerin her 24 saatte bir tepe düzeyde ifade edildiği görülmektedir (Menet, Rodriguez, Abruzzi, & Rosbash, 2012; Panda vd., 2002; Storch vd., 2002).

Memelilerde sirkadiyen saat sistemi, bir merkezi (ana) saat ile çok sayıda çevresel (periferik) saatten oluşur. Merkezi saat, beynin suprachiasmatic nucleus (SCN) adı verilen bölgesinde bulunan nöronlardan meydana gelir. Bu yapı, optik kiyazmanın hemen üzerinde yer alır ve ışık-karanlık bilgilerini gözler aracılığıyla retinohipotalamik yol üzerinden alır. SCN dışında kalan tüm dokularda ise periferik saatler bulunur (Dibner, Schibler, & Albrecht, 2010).

Hem merkezi saat hem de periferik saatler, hücre düzeyinde kendiliğinden çalışan, ritmik bir döngü oluşturma kapasitesine sahiptir. Ancak, çok hücreli organizmalarda bu döngülerin tutarlı kalabilmesi için periferik saatlerin merkezi saatle senkronize edilmesi gerekir. Aksi hâlde, hücreler arasındaki ritmik faaliyetler zamanla birbirinden kopar ve bu düzenli dalgalanmalar zayıflayarak silikleşir (Damiola vd., 2000; Stokkan, Yamazaki, Tei, Sakaki, & Menaker, 2001).

Merkezi saat, çevresel saatleri çeşitli sistemik sinyaller aracılığıyla senkronize eder. Kendisi ise çevreden gelen ışık düzeylerine duyarlı bir yapıdadır ve bu sayede organizmanın içsel zamanlamasını dış çevreyle uyumlu hâlde tutar (Hergenhahn, Holtkamp, & Scheiermann, 2020).

2. SİRKADİYEN RİTİM VE HÜCRESEL MEKANİZMALAR

2.1. Hücre Döngüsü

Hücre döngüsü, belirli moleküllerin döngüsel olarak ifade edilmesiyle ilerleyen, tek yönlü ve sıralı bir salınım mekanizması gibi çalışır. Bu sistemin temelini, özellikle siklinler olmak üzere

bazı anahtar proteinlerin belirli zamanlarda artıp azalarak, hücre döngüsünün evreleri arasında geçişi düzenlemesi oluşturur. Hücre bölünmesinin zamanlamasında görev alan bu moleküler düzeneğin bu kadar ince ayarlanmış olması, onu sirkadiyen saatle olan yapısal ve işlevsel benzerlikler açısından anlamlı kılar (Hunt & Sassone-Corsi, 2007).

Genetik ve fonksiyonel bütünlüğün korunabilmesi için hücreler, ardışık dört evreden oluşan ; G1 fazı, S fazı (DNA replikasyonunun gerçekleştiği evre), G2 fazı ve M fazı (sitoplazmanın ve kromozomların bölündüğü mitoz evresi) döngüsünden geçer. Bazı hücreler, bölünmeyi geçici olarak durdurdıklarında G0 fazı olarak adlandırılan durağan evreye girer. Her fazın ilerlemesi, önceki evrenin eksiksiz tamamlanmasına bağlı olarak gerçekleşir (Gaucher, Montellier, & Sassone-Corsi, 2018).

Moleküler düzeyde hücre döngüsünün ilerleyişi, siklin-bağımlı kinazlar (CDK'lar) ile bunların eşleştiği siklinlerin geçici ve sıralı aktivasyonu ile sağlanır. Siklin-CDK komplekslerinin kinaz aktiviteleri, döngünün farklı noktalarında özgül olayları başlatır (Satyanarayana & Kaldis, 2009).

Örneğin, hücre dışı mitojenik sinyaller, siklin D'nin ekspresyonunu başlatarak CDK4 ve CDK6 ile kompleks oluşturur. Bu kompleks, hücrenin G1 fazını geçmesini sağlar ve hücreyi replikasyona hazırlar. Bu sürecin devamında, Ccn1 (cyclin E) ve Ccn2 (cyclin A2) genlerinin ekspresyonu başlar. Siklin E seviyesi G1 sonuna doğru zirveye ulaşır ve CDK2 ile birleşerek G1-S geçişini başlatır, böylece DNA replikasyonu sürecine girilir. Siklin A2 ise S fazı sırasında ortaya çıkar ve CDK2 ile kompleks oluşturarak hem replikasyonun devamlılığını hem de faz ilerlemesini sağlar (Gaucher vd., 2018; Geng vd., 1996; Koff vd., 1992).

Bu sırada CcnB1 (cyclin B1) geninin transkripsiyonu da S fazında başlar. Siklin B1 proteini, G2 evresinin sonlarına doğru artar ve CDK1 ile birleşerek mitozu başlatacak anahtar kompleksi oluşturur. Ancak bu kompleks başlangıçta WEE1 kinazı tarafından fosforile edilerek inaktif tutulur; böylece mitozun erken başlaması önlenmiş olur. Siklin B1 düzeyi yeterli seviyeye ulaştığında, CDK1 üzerindeki fosfat grupları uzaklaştırılır ve hücre mitozu giriş yapar (Hochegger, Takeda, & Hunt, 2008).

Bu moleküler devreler, siklin-CDK komplekslerinin seviyelerinde ve aktivitelerinde döngüsel dalgalanmalar oluşturur ve bu da hücre döngüsünün devamlılığı için hayati öneme sahiptir. Önemli olarak, bu karmaşık ağın bazı bileşenleri sirkadiyen saat tarafından da doğrudan düzenlenmektedir. Örneğin, WEE1 kinazı, sirkadiyen saat tarafından kontrol edilen elemanlardan biridir (Hirayama, Cardone, Doi, & Sassone-Corsi, 2005; Matsuo vd., 2003).

Hücre döngüsünün işleyişine yönelik çarpıcı bir yorum, CDK'ların döngünün motorları, siklinlerin ise bu motoru evreden evreye yönlendiren dişliler olarak görev yaptığını öne sürmektedir. Bu perspektife göre: Siklin D-CDK4/6, G1 fazını; Siklin E-CDK2 G1'den S fazına geçişi; Siklin A-CDK2 S fazı; Siklin A-CDK1, S-G2 geçişini; Siklin B-CDK1 Mitoz (M) fazına geçişte sıralı olarak görev yaparlar (Lim & Kaldis, 2013).

Bu komplekslerin aktivitesi, bir yandan P16, P21 ve P27 gibi CDK inhibitörleri ile baskılanırken, diğer yandan WEE1 gibi kinazlar aracılığıyla fosforilasyonla kontrol edilir. Bu düzenleyici proteinler, hücre döngüsünü olumsuz çevre koşullarında durdurmak için bir tür fren mekanizması görevi görür. Buna karşılık, CDC25A/B/C gibi fosfatazlar ise CDK-siklin komplekslerini aktive eder; dolayısıyla hücre döngüsünü hızlandıran ivmelendiriciler (accelerator) olarak görev yapar

(Fisher, Krasinska, Coudreuse, & Novák, 2012; Harashima, Dissmeyer, & Schnittger, 2013).

2.2. Moleküler Saat Genleri

Sirkadiyen ritimlerin temel görevi, doku işlevlerini çevredeki gündüz-gece döngüsüne uyumlu hale getirmektir. Vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğu, moleküler saat olarak adlandırılan içsel bir zamanlayıcıya sahiptir. Bu saat, oto-regülatif transkripsiyona dayalı bir geri besleme döngüsü şeklinde işler ve birlikte çekirdek saat genleri olarak adlandırılan bir grup transkripsiyonel düzenleyiciden oluşur.

Memelilerde sirkadiyen ritmin çekirdek döngüsü, BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like 1) adlı transkripsiyon aktivatörü ile onun bağlanma partneri olan CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) proteini tarafından yürütülür. CLOCK aynı zamanda bir histon asetiltransferaz olarak görev yapar. Bu iki protein birlikte, hedef genlerin promotör bölgelerine bağlanarak transkripsiyonu başlatan pozitif bir döngü oluşturur. CLOCK ve BMAL1, Per ve Cry genlerinin promotör bölgelerine bağlanarak bu genlerin transkripsiyonunu başlatır. (Lowrey & Takahashi, 2011). Transkripsiyon sonucunda sentezlenen PER ve CRY proteinleri, hücre içinde heterodimer oluşturarak çekirdeğe girer ve CLOCK ile BMAL1'in transkripsiyonel aktivitesini baskılayan bir kompleks oluşturur. Bu baskılama, Per ve Cry genlerinin transkripsiyonunun durmasını sağlar. Böylece, BMAL1:CLOCK kompleksine bağlı genlerin ekspresyonu, bu proteinlerin ürünleri tarafından kurulan negatif geri besleme döngüsü ile ritmik biçimde düzenlenmiş olur (Buhr & Takahashi, 2013; Ko & Takahashi, 2006; Lowrey & Takahashi, 2011; Nader, Chrousos, & Kino, 2010). Bu negatif döngünün etkisiyle PER ve CRY proteinleri bir süre sonra birbirlerinden ayrılır ve böylece BMAL1 ve CLOCK yeniden aktif hale gelerek döngünün tekrar başlamasına olanak tanır. Bu dinamik etkileşim, yaklaşık 24

saatlik döngüsel bir düzenin sürdürülmesini sağlar (Ko & Takahashi, 2006; Nader vd., 2010).

Moleküler saatin ritmi, farklı düzenleyici mekanizmalarla ince ayar görür. Bu süreçte özellikle casein kinazlar (CK1δ, CK1ε, CK2) kritik rol oynar. Bu enzimler, PER proteinlerini fosforile ederek onların parçalanma sürecini hızlandırır. Öte yandan, PER ve CRY proteinlerinin diğer moleküllerle birlikte oluşturduğu büyük kompleksler, bu proteinlerin stabilitesini koruyarak yıkıma karşı direnç geliştirmelerini sağlar (Minami, Ode, & Ueda, 2013; Stojkovic, Wing, & Cermakian, 2014).

CRY1 ve CRY2 proteinlerinin kararlılığı, F-box ailesine ait FBXL3 ve FBXL21 proteinleri tarafından düzenlenir. Bu enzimler, hedef proteinlere ubiquitin zincirleri ekleyerek onların yıkımını teşvik eder. FBXL3 tarafından gerçekleştirilen ubiquitinasyon, CRY proteinlerinin hızlı bir şekilde yıkılmasına yol açarken; FBXL21 tarafından yapılan modifikasyon, bu yıkımı daha yavaş bir tempoda gerçekleştirir (Lowrey & Takahashi, 2011).

Çekirdek saat genlerinden herhangi birinin baskılanması ya da genetik olarak silinmesi, hücre içindeki sirkadiyen ritmin oluşumunu ciddi şekilde bozar (Hogenesch & Ueda, 2011; Lowrey & Takahashi, 2011). Bu genler arasında, özellikle Bmal1'in yokluğu hem hücresel düzeyde hem de davranışsal düzeyde sirkadiyen ritimlerin en belirgin şekilde bozulmasına yol açar. Bu nedenle Bmal1, moleküler saat bileşenleri arasında en çok araştırılan transkripsiyon faktörüdür (Abraham vd., 2010; Evans, Pan, Liu, & Welsh, 2012; Ko & Takahashi, 2006; Welsh, Logothetis, Meister, & Reppert, 1995).

Moleküler saat genleri, yalnızca kendi transkripsiyon döngülerini sürdürmekle kalmaz; aynı zamanda clock-controlled genes (CCG) olarak adlandırılan ve dokuya özgü fonksiyonları düzenleyen genlerin de ekspresyonunu kontrol eder. Bu sayede

yaklaşık 24 saatlik döngüler içinde çalışan genetik bir ifade modeli oluşur (Koike vd., 2012).

2.3. Sirkadiyen Saat ve Hücre Döngüsü Arasındaki Moleküler Çapraz Konuşma

Erişkin organizmalarda hızlı yenilenen dokularda hücre çoğalmasının yalnızca çevresel sinyallere değil, aynı zamanda içsel zamanlama sistemlerine göre düzenlendiği uzun süredir bilinmektedir. Nitekim timidin alımı, mitotik figürlerin sayısı ve DNA içeriği gibi parametrelerde sirkadiyen dalgalanmalar gözlemlenmiştir (G. M. Brown, 1994; Buchi, Moore, Hrushesky, Sothorn, & Rubin, 1991; Scheving, Tsai, & Scheving, 1986; Smaaland vd., 1991). Bu ritmik değişimlerin, organizmanın aktif olduğu zamana göre faz kilitli (phase-locked) şekilde gerçekleştiği bildirilmektedir. Hücre döngüsünün S (DNA sentezi) ve M (mitoz) evreleri, genellikle canlının aktif zaman dilimine denk gelir (Scheving vd., 1986). Örneğin insanlarda – özellikle epidermis, rektal ve oral mukozada – DNA sentezi gündüz saatlerinde zirve yapmaktadır (W. R. Brown, 1991; Warnakulasuriya & MacDonald, 1993). Nitekim, insan oral mukozasında yapılan çalışmalarda, hücre döngüsünün S fazı sırasında siklin ekspresyonunun, günün aydınlık döneminin ortasında en yüksek düzeye ulaştığı gösterilmiştir (Bjarnason, Jordan, & Sothorn, 1999).

Bu gözlemler yalnızca hücre proliferasyonunun günlük ritmine değil, aynı zamanda bu sürecin sirkadiyen saatle doğrudan bağlantılı moleküler mekanizmalarla düzenlendiğine işaret etmektedir. Nitekim, dışsal mitojenik sinyallere (örneğin büyüme faktörleri) karşı dokuların verdiği yanıt da sirkadiyen değişkenlik göstermektedir (Yeh, Scheving, Tsai, & Scheving, 1981). Bu da hücre bölünmesinin yalnızca dış sinyallere değil, aynı zamanda sirkadiyen saatin zamansal kontrolüne de bağımlı olduğunu ve bu iki sistemin etkileşiminin fizyolojik olduğu kadar

patolojik süreçlerde de etkili olabileceğini göstermektedir (Soták, Sumová, & Pácha, 2014).

Moleküler düzeyde, saat genlerinin, hücre döngüsünün kritik kontrol noktalarını hem transkripsiyonel düzeyde hem de doğrudan protein-protein etkileşimleri aracılığıyla düzenlediği gösterilmiştir. İlginç biçimde, hücre döngüsüyle ilişkili pek çok proteinin sentezinin de saat genleri tarafından ritmik olarak düzenlendiği gösterilmiştir; bu da hücresel biyosentetik taleplerin, metabolik döngüler ve çevresel kaynaklarla eşgüdüm içinde zamanlanmasını sağlayan bir “sirkadiyen geçit (gating)” mekanizmasına işaret etmektedir (de Winter vd., 2014; Krishnan vd., 2007).

Mekanizma düzeyinde örnek vermek gerekirse, BMAL1 ve CLOCK kompleksinin, hücre döngüsünün G0/G1 geçişiyle ilişkili c-Myc onkogeninin transkripsiyonunu düzenlediği bildirilmiştir (Fu, Pelicano, Liu, Huang, & Lee, 2002). Bununla birlikte, G1 ve G1/S kontrol noktaları, tümör baskılayıcı genler olan p21/WAF1/CIP1 ve p16/INK4A’nın döngüsel ekspresyonu üzerinden sirkadiyen kontrol altındadır (Gréchez-Cassiau, Rayet, Guillaumond, Teboul, & Delaunay, 2008; Kowalska vd., 2013). Özellikle BMAL1’in p21’i negatif yönde düzenlediği bilinmektedir; bu durum, Bmal1^{-/-} fare karaciğer hücrelerinde p21 protein düzeyinin artmış olmasıyla da desteklenmektedir (Gréchez-Cassiau vd., 2008). Yine sirkadiyen saatle etkileşimli işlev gören NONO adlı nükleer protein, PER proteinlerine bağımlı olarak p16 gen promotörüne bağlanmakta ve bu genin ritmik transkripsiyonunu sağlamaktadır. PER veya NONO’nun yokluğunda, p16’nın sirkadiyen ekspresyonu ortadan kalkmaktadır (Kowalska vd., 2013).

DNA hasarına yanıt süreçlerinde de sirkadiyen saat bileşenlerinin önemli rolleri vardır. Örneğin, hücrelerin ultraviyole (UV) kaynaklı DNA hasarına yanıt olarak aktive ettiği

ATR/CHK1 sinyal yolu, CRY proteinlerinin, Timeless (TIM) proteini ile doğrudan etkileşimi aracılığıyla tetiklenmektedir (Kang & Leem, 2014; Ünsal-Kaçmaz, Mullen, Kaufmann, & Sancar, 2005). Memelilerdeki TIM proteini, yapısal olarak hücre döngüsü düzenleyicilerine daha yakındır ve özellikle DNA hasar yanıtı süreçlerinde görev almaktadır. CRY2, CHK1 ve ATR ile etkileşimi, bu proteinin S fazı kontrolü ve DNA hasar yanıtında merkezi bir konumda olduğunu göstermektedir (Ünsal-Kaçmaz vd., 2005). Ayrıca, TIM'in ATM bağımlı CHK2 aktivasyonunda da görev aldığı bildirilmektedir (Yang, Wood, & Hrushesky, 2010). Bununla birlikte, CHK2 ve ATM proteinlerinin de PER1 ile doğrudan etkileşime girdiği gösterilmiştir (Gery vd., 2006). Bu çok yönlü etkileşimler, TIM proteininin hem sirkadiyen saat hem de hücre döngüsü süreçlerinde pleiotropik bir rol üstlendiğini ve evrimsel olarak saat bileşeninden hücre döngüsü düzenleyicisine evrilmiş olabileceğini düşündürmektedir (Barnes vd., 2003; Gotter vd., 2000).

Hücre döngüsünün G2/M geçişi de saat mekanizmasıyla doğrudan ilişkilidir. Bu fazda önemli bir kontrol mekanizması olan Wee1 geninin ekspresyonu, BMAL1/CLOCK kompleksi tarafından düzenlenmektedir (Matsuo vd., 2003). G2 evresinde artan Cyclin B1 düzeyi, CDK1 ile birleşerek mitoz girişini başlatacak aktif kompleksleri oluşturur. Ancak bu aktivasyonun erken gerçekleşmesini Wee1 kinazı baskılar. Yapılan bir çalışmada, Clock ya da Bmal1 genlerinin susturulması, NIH3T3 hücrelerinde G2/M geçişinde Cyclin B1 düzeylerinin azalmasına neden olmuş; bunun sonucunda mitoz için gerekli olan eşik düzeyin sağlanamaması hücre döngüsünün ilerleyişini yavaşlatmıştır (Farshadi vd., 2019). Bu bulgular, CLOCK/BMAL1 kompleksinin, G2/M kontrol noktasında hem aktivasyonu destekleyen (Cyclin B1) hem de baskılayıcı (Wee1) faktörleri eş zamanlı olarak düzenlediğini göstermektedir. Ancak hücre döngüsünün CLOCK veya BMAL1 eksikliğinde uzaması,

bu kompleksin aktivasyonu teşvik eden etkisinin (Cyclin B1 üzerindeki), baskılayıcı etkisinden (Weel üzerindeki) baskın olduğunu düşündürmektedir (Farshadi vd., 2019; Soták vd., 2014).

3. SİRKADİYEN SAAT VE NÖROTRANSMİTTERLER

Nörotransmitterler, sinir hücreleri tarafından salınan endojen kimyasallardır. Glutamat, gamma-aminobütirik asit (GABA), glisin, asetilkolin, dopamin (DA), noradrenalin/epinefrin, histamin ve serotonin gibi birçok nörotransmitter, memeli merkezi sinir sisteminde bulunur ve çoğu sirkadiyen saat tarafından düzenlenir (Kiehn, Faltraco, Palm, Thome, & Oster, 2023).

3.1. Dopamin

Nörotransmitterler arasında sirkadiyen kontrolü en detaylı incelenmiş olan dopamindir. Dopaminerjik sistemin duygudurum düzenlenmesindeki rolü çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Chung vd., 2014; Hampp vd., 2008; Roybal vd., 2007). Beyinde dopamin esas olarak, mezolimbik sistemdeki ventral tegmental alan (VTA) ve substantia nigra (SN) kökenli nöronlar tarafından üretilir. Bu nöronlar, nucleus accumbens (NAc), amigdala ve prefrontal korteks gibi bölgelere projeksiyon yaparak mezokortikolimbik yolları oluşturur (Ferris vd., 2014; Hood vd., 2010). Bu iki yol birlikte mezokortikolimbik sistemi oluşturur ve motivasyon, duygu durum ve ödül mekanizmalarının kontrolünde temel rol oynar (Renard, Fiocco, Clenet, Hascoet, & Bourin, 2001; Wise, 1998; Yadid, Overstreet, & Zangen, 2001).

Dopaminin biyosentezi, taşınması ve yıkımı da sirkadiyen saat tarafından kontrol edilmektedir. TH (tirozin hidroksilaz, DA sentezinin hız sınırlayıcı enzimi), DAT (dopamin taşıyıcısı) ve

MAO-A (dopamini parçalayan enzim) genlerinin promotör bölgelerinde sirkadiyen ritme duyarlı E-box elementleri tanımlanmıştır; bu genler sirkadiyen döngüye uygun olarak ifade edilir (Hampp vd., 2008; Sleipness, Sorg, & Jansen, 2007; Yoon & Chikaraishi, 1992).

Dopamin yalnızca sirkadiyen saat tarafından düzenlenen bir nörotransmitter olmakla kalmaz; aynı zamanda sirkadiyen sistemin işleyişine de doğrudan etki eder. Dopamin reseptörleri beş ana alt tipe ayrılır: D1, D2, D3, D4 ve D5. Yapılan in vitro çalışmalarda, primer striatal nöron kültürlerinde D2 tipi dopamin reseptörü agonistlerinin saat genlerinden Clock ve Per1'in ekspresyonunu baskıladığı; buna karşın D1 tipi reseptör agonistlerinin, Per1, Clock, Npas2 ve Bmal1 genlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Imbesi vd., 2009). Ayrıca, dopamin eksikliği in vivo olarak striatal PER2 ekspresyonunu azaltmakta; bu düşüş, D2 reseptörlerinin ritmik aktivasyonu ile geri döndürülebilmektedir (Hood vd., 2010).

Bu çift yönlü etkileşim göz önüne alındığında, saat genlerinde mutasyon taşıyan farelerde dopaminerjik sistemde ortaya çıkan değişikliklerin şaşırtıcı olmadığı söylenebilir (Kiehn vd., 2023). Nitekim Per2 mutant farelerde yapılan çalışmalarda, bazal dopamin salınımının arttığı, dopamin yıkımında görev alan MAO-A enzimi ve D1R (dopamin D1 reseptörü) düzeylerinin azaldığı, buna karşılık D2R (dopamin D2 reseptörü) ekspresyonunun yükseldiği bildirilmiştir. Bu değişiklikler, söz konusu farelerin depresyona karşı dirençli bir davranış fenotipi sergilemesiyle ilişkilendirilmiştir (Hampp vd., 2008).

3.2. Serotonin

Omurgalı ya da omurgasız tüm hayvan türlerinde, serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) sistemlerinin bilişsel ve davranışsal işlevleri modüle ettiği gösterilmiştir. Genellikle “mutluluk hormonu” olarak anılsa da, bu küçük molekülün tam

olarak ne yaptığı hâlâ net biçimde anlaşılmış değildir. Serotonin, hemen hemen tüm hayvan filumlarında bulunan bir nöromodülatör olarak dikkat çeker (Bacqué-Cazenave vd., 2020).

Omurgalılarda, 5-HT üreten nöronlar, orta beyindeki rafe çekirdekleri içerisinde yer alır ve bu çekirdekler B1–B9 olarak tanımlanan hücre gruplarına ayrılmıştır (Dahlstrom, 1964; Jacobs & Azmitia, 1992). Rafe pallidus, obscurus ve pontis’ten oluşan kaudal küme (B1–B5) spinal kord ile bağlantı kurarken; dorsal rafe ve median rafe’den oluşan rostral küme (B6–B9), beyin ön bölgesine yaygın ve dağınık projeksiyonlar yapar (Lidov & Molliver, 1982). Bu yapılar arasında dorsal rafe çekirdeği, en fazla sayıda serotonin üreten nörona ev sahipliği yapar (Hale & Lowry, 2011; Steinbusch, 1984; Walker & Tadi, 2023).

Serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) gibi nöromodülatör sistemlerin tamamı, güçlü biçimde sirkadiyen saat tarafından düzenlenmektedir. Üstelik bu sistemler, yalnızca biyolojik ritimlerin pasif birer çıktısı değil, aynı zamanda bu ritimlerin şekillenmesinde aktif rol oynayan dinamik yapılardır. Hem serotonin hem de dopamin üreten nöronal hücre popülasyonlarında, bu nörotransmitterlerin sentezine yönelik gen ekspresyonları ve nöronal elektriksel aktiviteleri, günlük sirkadiyen döngülere uygun olarak değişim gösterir. Özellikle uyanıklık dönemlerinde serotonin ve dopamin salınımı artmakta; buna karşın uyku sürecinde bu salınım gözle görülür biçimde azalmaktadır (Chung vd., 2014; Grippio, Purohit, Zhang, Zweifel, & Güler, 2017; Oikonomou vd., 2019).

Serotonin (5-HT) düzeyleri, ışık-karanlık döngüsü boyunca belirgin bir sirkadiyen değişim gösterir. Hem gececi hem de gündüzcül kemirgen türlerinde, serotonin düzeyleri organizmanın aktif fazında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (Challet, 2007). Üstelik bu ritmik salınım, sabit çevresel koşullar altında da devam ettiğinden, serotoninin bu döngüsünün endojen

bir biyolojik saat tarafından yönetildiği kabul edilmektedir (Daut & Fonken, 2019)

Bu ritmin moleküler düzeydeki temel düzenleyicilerinden biri, serotoninin öncül maddesi olan L-triptofandan 5-HT sentezini gerçekleştiren hız sınırlayıcı enzim triptofan hidroksilaz-2 (TPH2)'dir. TPH2 geninin ekspresyonu da sirkadiyen özellik gösterir; özellikle orta beyinde yer alan rafe çekirdeklerinde, ışık-karanlık geçişinden yaklaşık iki saat önce en yüksek seviyeye ulaştığı rapor edilmiştir (Ushijima vd., 2012; Ushijima vd., 2005). Bu durum, 5-HT salınımının da aynı ritmik yapıya uygun olarak düzenlendiğini göstermektedir (Ciarleglio, Resuehr, & McMahon, 2011).

Serotonin yalnızca endojen olarak ritmik salınmakla kalmaz, aynı zamanda ışığa bağlı faz kaymalarını da modüle ederek sirkadiyen saatin çevresel uyaranlarla senkronizasyonunda görev alır. Örneğin, serotoninin azaltılması, uyku düzenine ilişkin sirkadiyen ritimlerin bozulmasına neden olur (Cuesta, Mendoza, Clesse, Pévet, & Challet, 2008; Nakamaru-Ogiso, Miyamoto, Hamada, Tsukada, & Takai, 2012). Bu bağlamda, serotonerjik sistem üzerinde etkili olan ilaçların sirkadiyen düzeni etkilemesi şaşırtıcı değildir. Örneğin, majör depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), sirkadiyen ritmin yapısını değiştirebilmektedir. Bu ilaçlardan fluoksetin, farelerde davranışsal olarak faz ilerlemesine yol açmakta ve suprakiazmatik çekirdekte (SCN) yer alan saat genlerinin ekspresyonunu değiştirmektedir (Cuesta, Clesse, Pévet, & Challet, 2009).

3.3. Norepinefrin

Norepinefrin (NE; noradrenalin), dikkat, uyanıklık ve bilişsel süreçlerin düzenlenmesinde görev alan önemli bir nörotransmitterdir. Norepinefrin, dopamin ve epinefrin gibi,

katekolamin yapısında bir nörotransmitterdir ve bu üçü, ortak bir öncül amino asit olan tirozinden türetilir (Palm vd., 2021). Tirozin öncelikle L-dihidroksifenilalanin (DOPA)'ya çevrilir. Bu molekül daha sonra dopamin haline dönüştürülür ve sinaptik veziküllere taşınır. Vezikül içindeki dopamin, epinefrine çevrilir ve epinefrin sitozole salındıktan sonra norepinefrine dönüşerek, sinaptik boşluğa salınır. Salındıktan sonra, NE adrenerjik reseptörlerle etkileşime girerek fizyolojik etkilerini gösterir (Xing, Li, & Gao, 2016).

Dopaminin öncül olduğu biyosentetik yol üzerinden sentezlenen NE, özellikle beyin sapında yer alan lokus seruleus (LC) yapısında yoğun olarak üretilir. LC, aynı zamanda uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen yükselen uyarılma sisteminin bir parçasıdır. NE düzeyleri, hem suprakiazmatik çekirdekte (SCN) hem de alt beyin sapında, özellikle sabahın erken saatlerinde zirveye ulaşmakta; buna karşılık, pineal bezdeki salınımı ise gece saatlerinde artış göstermektedir (Drijfhout, Van Der Linde, Kooi, Grol, & Westerink, 1996; Lew, 1976; Semba, Toru, & Mataga, 1984). İlginç bir şekilde, NE yalnızca salınmakla kalmaz; aynı zamanda melatonin sentezini artırır ve pineal bezde saat genlerinin ritmik ekspresyonunu uyararak melatoninerjik sistemin sirkadiyen ritmini destekler (Andrade-Silva, Cipolla-Neto, & Peliciari-Garcia, 2014).

LC'deki norepinefrinerjik aktivite de gün içinde ritmik bir özellik gösterir. Özellikle dopamin beta hidroksilaz (NE sentezinden sorumlu) ve MAO-A/B gibi parçalama enzimlerinin aktivitesinin gece saatlerinde daha yüksek olduğu saptanmıştır. MAO-A geninin ekspresyonunun, doğrudan saat genleri tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (Hampp vd., 2008). Ayrıca, LC'de tirozin hidroksilaz (TH) pozitif nöronlarda Per1 geninin, gece-gündüz geçişi sırasında, öznel gündüz fazına göre daha yüksek düzeyde ifade edilmesi, bu bölgenin kendi endojen sirkadiyen saatine sahip olabileceğine işaret etmektedir. Bu

ritmik yapı muhtemelen SCN'den DMH (dorsomedial hipotalamus) üzerinden gelen sinyallerle şekillenmektedir; nitekim bu bölgeye yapılan lezyonların LC'deki impuls ritmini bozduğu gösterilmiştir (Aston-Jones, Chen, Zhu, & Oshinsky, 2001).

Öte yandan, NE'nin biyolojik ritmi yalnızca merkezi değil, periferik olarak da düzenlenmektedir. 1940'lardan bu yana yapılan araştırmalar, adrenal hormonların ve katekolaminlerin (NE ve epinefrin dahil) günlük salınımında gece-gündüz döngüsüne bağlı dalgalanmalar olduğunu ortaya koymuştur (Pincus, 1943). İzole adrenal bezlerin kültür ortamında bile metabolik ritim göstermesi, bu yapıların endojen biyolojik saatler tarafından yönetildiğini desteklemektedir (Andrews, 1964). SCN lezyonlarının ardından adrenal kortikosteron ritimlerinin kaybolması da sirkadiyen merkezin bu süreçteki rolünü teyit eder niteliktedir (Moore & Eichler, 1972).

Plazma düzeyinde NE ve EP döngüleri hem insanlarda hem de kemirgenlerde gözlemlenmiştir; ancak NE'nin ritmikliği, çevresel zamanlayıcılara daha bağımlı görünmektedir. Sabit ışıktaki ya da gıda kısıtlamasında NE ritmi ortadan kalkarken (Akerstedt, 1978; Stanley, Schwartz, Hernandez, Hoebel, & Leibowitz, 1989), epinefrin döngüsü endojen olarak devam etmektedir. Bu nedenle NE düzeylerindeki değişim, kimi araştırmalarda postür, uyku hali gibi dışsal faktörlere bağlı geçici bir fizyolojik yanıt olarak yorumlanmıştır (Akerstedt, 1978; Fröberg, Karlsson, Levi, & Lidberg, 1975; Linsell, Lightman, Mullen, Brown, & Causon, 1985). Buna rağmen, beyin omurilik sıvısındaki NE düzeylerinin sirkadiyen ritmi ışık koşulları bozulsa dahi korunmakta; ayrıca, körleştirilmiş farelerde bile pineal bezdeki NE metabolizması günlük döngüsünü sürdürmektedir. Bu bulgular, NE'nin hem merkezi sinir sisteminde hem de çevresel yapılarda kısmen bağımsız sirkadiyen

düzenlenmeye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Wood, Ziegler, Lake, & Ebert, 1976).

3.4. Melatonin

Sirkadiyen ritmin sürdürülmesinde en önemli çevresel göstergelerden biri, uyku-uyanıklık döngüsüdür. Bu döngü, genellikle “uyku hormonu” olarak adlandırılan melatonin ile doğrudan ilişkilidir (G. M. Brown, 1994). Melatonin üretimi, noradrenerjik ve nöropeptiderjik sinyalleme aracılığıyla düzenlenir. Bu süreçte pineal bez, serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) molekülünü melatonine dönüştürür ve bu hormon sistemik dolaşıma salınır. Melatonin salınımı karanlık koşullarda artarken, ışıkla birlikte baskılanır; plazmadaki en yüksek düzeylerine ise gece saat 02.00 ile 04.00 arasında ulaşır (Tordjman vd., 2017).

Melatoninin fizyolojik etkileri büyük ölçüde MT1 ve MT2 adlı zar reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir (Stein vd., 2020). Bu reseptörler, yedi transmembran domeni içeren klasik yapılarıyla G proteinine bağlı reseptörler süper ailesine dahildir (Pandi-Perumal vd., 2008; von Gall, Stehle, & Weaver, 2002).

Cassone (1990), pineal bezden salınan melatoninin, suprakiazmatik çekirdek (SCN) içindeki saat mekanizmasına zamanlayıcı bir geri bildirim sağladığını ve bu yolla sirkadiyen fazın ayarlanması ile ritmik stabilitenin korunmasında rol oynadığını ileri sürmüştür (Cassone, 1990). Bu görüşü destekleyen McArthur ve arkadaşları (1991), kültür ortamındaki sıçan SCN hücrelerinde melatonin uygulamasının elektriksel aktiviteyi modüle ettiğini göstermiş ve melatoninin SCN’deki saat mekanizmasını doğrudan etkileyebileceğini savunmuştur (McArthur, Gillette, & Prosser, 1991). Daha yakın tarihli veriler, melatoninin *bmal1* ve *REV-ERBa* gibi saat genlerinin ekspresyonunu etkileyerek SCN’de faz kayması oluşturduğunu ortaya koymuştur (Agez, Laurent, Pevet, Masson-Pévet, & Gauer, 2007).

Melatonin reseptörlerinin hem hayvanlarda hem de insan SCN'sinde yer aldığı gösterilmiştir (Pevet & Challet, 2011; Weaver, Namboodiri, & Reppert, 1988). Bu bağlamda, melatoninin SCN üzerindeki etkilerini bu reseptörler aracılığıyla gerçekleştirdiği genel kabul görmektedir. Nitekim Armstrong ve Redman (1991) gibi araştırmacılar da, melatoninin geri bildirimsel etkilerinin reseptör aracılı gerçekleştiği görüşünü savunmuştur (Armstrong & Redman, 1991).

4. PSİKİYATRİK HASTALIKLAR VE SİRKADİYEN SAAT

Majör depresif bozukluk (MDD), bipolar bozukluk (BPD), şizofreni, anksiyete gibi duygu durum bozuklukları olan bireylerde; vücut ısısı, hormon salınımı (örneğin kortizol ve melatonin), kan basıncı ve uyku-uyanıklık döngüsü gibi fizyolojik süreçlerde sirkadiyen ritmin bozulduğu gözlemlenmektedir (Kiehn vd., 2023; Wirz-Justice, 2006). Hem insan genetik çalışmaları hem de hayvan modeli araştırmaları, sirkadiyen ritim ile duygudurum bozuklukları arasındaki moleküler bağlantılara işaret etmektedir (McCarthy, Nievergelt, Kelsoe, & Welsh, 2012)

4.1. Majör Depresif Bozukluk

Majör depresif bozukluk (MDD), dünya genelinde yetişkin nüfusun yaklaşık %6'sını etkileyen, ciddi bir psikiyatrik rahatsızlıktır (Otte vd., 2016). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), MDD'nin 2030 yılı itibarıyla küresel hastalık yüküne en fazla katkıda bulunan rahatsızlık olacağını öngörmektedir. Bu hastalık, yaşam kalitesinde belirgin düşüşe (Hofmann, Curtiss, Carpenter, & Kind, 2017) ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (Gilman vd., 2017). Klinik açıdan MDD; anhedoni, çökkün duygudurum ve fizyolojik, davranışsal ve bilişsel düzeydeki

heterojen bozuklukların bir arada görüldüğü tekrarlayan epizodlarla karakterizedir (Harm, Hope, & Household, 2013).

MDD hastalarında yaygın olarak gözlemlenen bir başka durum ise hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının bozulmuş olmasıdır. HPA aksı, glukokortikoid hormonlarının üretim ve salınımından sorumludur; bu hormonlar vücuttaki pek çok fizyolojik sistemi düzenleyen güçlü biyokimyasal ajanlardır. Kortizol, sağlıklı bireylerde sabah uyanmadan hemen önce en yüksek seviyeye ulaşır ve gün boyunca kademeli olarak azalır (Spencer vd., 2013). Ancak depresyon tanısı alan bireylerde sabah kortizol pikinin 2–3 saat daha erken gerçekleştiği ve gün içinde genel olarak kortizol düzeylerinin yüksek seyrettiği bildirilmiştir (Koenigsberg vd., 2004; Stefos vd., 1998). Buna ek olarak, kortizol ritmindeki günlük dalgalanmanın düzleştiği ve dexametazon baskılama testine yetersiz yanıt verildiği de gösterilmiştir (Jarcho, Slavich, Tylova-Stein, Wolkowitz, & Burke, 2013).

Ayrıca, sirkadiyen ritim bozulduğunda TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış gözlemlenir. TNF- α , hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda Per1 ve Per2 saat genlerinin ekspresyonunu baskılayarak E-box aracılı transkripsiyonu bozduğu ve böylece sirkadiyen ritmi doğrudan etkilediği gösterilen bir moleküldür (Cavadini vd., 2007; Ertosun, Kocak, & Ozes, 2019).

Sirkadiyen genlerin özellikle monoaminerjik sistemlerin yoğun olduğu beyin bölgelerinde ruh hali üzerinde belirleyici rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin, kronik sosyal yenilgi stresi, nükleus accumbens (NAc) bölgesinde Per1 ve Per2 genlerinin ekspresyonunu ciddi şekilde azaltmaktadır. Aynı genlerin bu bölgedeki ifadesinin susturulması, stres yokluğunda dahi anksiyete benzeri davranışlarda artışa neden olmaktadır (örneğin, artmış açık alan kaygısı ve azalmış açık kol girişleri) (Spencer

vd., 2013). Fluoksetin tedavisi, stres sonrası bozulan Per gen ekspresyonunu normalleştirmekte ve sosyal etkileşim bozukluklarını tersine çevirebilmektedir, bu da söz konusu genlerin depresif ve anksiyetik davranışlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Porcu vd., 2020).

Dikkat çekici bir şekilde, Bmal1 geninin NAc'te susturulması, öğrenilmiş çaresizlik paradigmasında çaresiz davranışa yatkınlığı azaltmakta; ayrıca bu genin özellikle astroglial hücrelerde susturulması, keşfetme davranışında artışa (yani daha az anksiyete benzeri davranışa) yol açmaktadır. Bu bulgular, MDD gelişiminde sirkadiyen saat genlerinin farklı beyin bölgelerinde ve hücre tiplerinde nasıl işlev gördüğünü daha ayrıntılı şekilde incelemenin önemini vurgulamaktadır (Porcu vd., 2020).

4.2. Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk (BD), mani ve depresyon dönemlerinin tekrar ettiği epizodik bir duygudurum bozukluğu olarak tanımlanır. En yaygın ve en ağır seyreden psikiyatrik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Mevcut verilere göre, bipolar bozukluk, küresel ölçekte zihinsel, nörolojik ve madde kullanımına bağlı hastalıklar arasında en yüksek dördüncü hastalık yüküne sahiptir (Collins vd., 2011; Goldberg, Harrow, & Grossman, 1995). Bununla birlikte, yapılan araştırmalar, BD tedavisinin uzun vadeli sonuçlarının genellikle istenilen düzeyde olmadığını ortaya koymaktadır. Daha spesifik olarak, BD tanısı almış bireylerin yaklaşık %60'ı zaman içinde en az bir işlevsel alanda zorluk yaşamaktadır. Ayrıca, hastaların yarısından fazlası tanı aldıktan sonraki bir ila iki yıl içinde yeniden hastaneye yatırılmaktadır (Goldberg vd., 1995). Bipolar bozukluğu (BD) olan bireylerde sıklıkla uykusuzluk, uyku faz gecikmesi gibi uyku-uyanıklık ritminde bozulmalar görülmektedir. Sirkadiyen ritimle uyumlu yaşam düzeninin bozulması, uyku düzeninde

yaşanan değişiklikler, manik veya depresif atakların başlamasında en sık bildirilen çevresel faktörlerden biri olmuştur. Bu tür sirkadiyen düzensizliklerin, nörotransmitter sistemlerinin anormal düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dopamin, serotonin, norepinefrin (noradrenalin) ve melatonin, bipolar bozukluğun fizyopatolojisinde rol oynadığı belirlenen temel nörotransmitterlerdir. Sirkadiyen ritimdeki bozulmalar bu nörotransmitterlerin dengesini etkileyebilir; bununla birlikte, söz konusu nörotransmitterlerdeki düzensizlikler de sirkadiyen sistemin daha fazla bozulmasına yol açabilir. Bu karşılıklı etkileşim, bipolar bozukluğun gelişimini tetikleyebilecek önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Gonzalez, 2014; Miklowitz & Johnson, 2006).

Klinik gözlemler, depresif dönemlerde norepinefrin, melatonin ve dopamin düzeylerinin genellikle düşük olduğunu; manik dönemlerde ise bu nörotransmitterlerin düzeylerinde belirgin bir artış yaşandığını ortaya koymuştur. Serotonin düzeyleri ise hem depresif hem de manik dönemlerde genel olarak düşük seyretmektedir (Miklowitz & Johnson, 2006).

Genetik düzeyde yapılan araştırmalarda, sirkadiyen ritmi düzenleyen bazı genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) bipolar bozuklukla ilişkili olabileceği belirlenmiştir. En çok dikkat çeken genler arasında CLOCK, PER3 ve ARNTL (BMAL1) yer almaktadır (Gordovez & McMahon, 2020). Özellikle ARNTL geni, bipolar bozuklukla ilgili geniş çaplı genom tarama çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın bir ilişki göstermiştir. Sirkadiyen sistem bir bütün olarak ele alındığında, bipolar bozuklukla olan ilişki daha da belirginleşmektedir (McCarthy vd., 2012).

BD hastalarının %15–25’inde mevsimsel özellik gösteren ataklar gözlemlenmektedir. Bu bireylerde manik atakların çoğunlukla ilkbaharda, depresif atakların ise sonbahar/kış aylarında ortaya

çıktığı bildirilmiştir. Bu örüntüyle ilişkili olarak, PER3 genindeki bir varyantın, bipolar bozukluktaki mevsimsel desenlerle bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (Mervan Aytac, Pehlivan, Oyaci, & Pehlivan, 2022). CLOCK geni özelinde yapılan çalışmalarda, bu genin 3111. pozisyonundaki timin (T) ve sitozin (C) substitüsyonunun, yani 3111C ve 3111T alellerinin bipolar bozukluğu etkileyebileceği gösterilmiştir. 3111C varyantını taşıyan BD hastalarında, akşam aktivitesinin artması, faz gecikmesi ve yaşam boyu daha yüksek insomniya şikayeti bildirilmiştir (Benedetti vd., 2007). Ayrıca, C/C homozigot bireylerde hastalığın ataklarının daha sık tekrarladığı, bunun da muhtemelen uyku yoksunluğunun tetikleyici etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Benedetti vd., 2003). İlginç biçimde, sağlıklı bireylerde 3111C aleli taşıyanlar arasında geçici uyku bozukluğu bildirilmemiştir. ARNTL (BMAL1) geni açısından, bu genin metilasyon düzeyinin bipolar hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun, ARNTL'nin monoamin oksidaz A (MAOA) geninin ekspresyonunu düzenleyerek nörotransmitter düzeylerini etkilemesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgu, saat genlerindeki epigenetik değişikliklerin bipolar bozuklukta rol oynayabileceğini göstermektedir (Bengesser vd., 2018). Son olarak, PER ve CRY genleri de sirkadiyen sistemin vazgeçilmez parçalarıdır. PER genindeki mutasyonların, uyku-uyanıklık döngüsünde kayma ve ileri faz uyku bozukluklarına yol açtığı; CRY1 ve CRY2 genlerinin ise sırasıyla uyku fazının ileri veya gecikmeli olmasında rol oynadığı gösterilmiştir. (Chung vd., 2014).

4.3. Şizofreni

Şizofreni, halüsinasyon, sanrı, düşünce bozukluğu ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi belirtilerle seyreden ve algı, duygu ile yargılama süreçlerini temelden etkileyen ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Son yıllarda yapılan çalışmalar,

şizofreninin yalnızca nörotransmisyonu değil, aynı zamanda beyin gelişimi ve plastisitesini de etkileyen daha karmaşık bir bozukluk olduğunu ortaya koymuştu. (Ross, Margolis, Reading, Pletnikov, & Coyle, 2006). Bu bağlamda, şizofreni etiyolojisinde genetik faktörlerin önemi vurgulanmaktadır; hastalığın kalıtsal geçişi %70–85 arasında değişmekte olsa da, hastaların yaklaşık %60'ında birinci veya ikinci derece akrabalarda hastalık öyküsü bulunmamaktadır (Gottesman & Erlenmeyer-Kimling, 2001).

Moleküler düzeyde ise, sirkadiyen saat genleri ile şizofreni arasında anlamlı bağlantılar olduğu gösterilmiştir. Otopsi sonrası incelenen beyin örneklerinde, özellikle PER1 gibi sirkadiyen saat genlerine ait mRNA düzeylerinin düzensizleştiği ve nöronal yapısal bütünlük ile protein katlanması gibi işlevlerle ilişkili genlerde 12 saatlik döngünün bozulduğu saptanmıştır. Ayrıca, stres ve buna bağlı hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aks aktivasyonu, şizofreninin gelişiminde katkı sağlayan etkenler olarak kabul edilmekte; yüksek kortizol düzeyleri bu bozukluğun potansiyel bir biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (Scott vd., 2023).

Sirkadiyen ritimlerin psikiyatrik bozukluklar üzerindeki etkisine dair ilgi giderek artarken şizofreni ile olan bağlantılar, depresyonla olan ilişkilere kıyasla daha net bir biçimde ortaya konmuştur (Deboer, 2018). Ayrıca, şizofrenide kortizol, dopamin ve serotonin gibi moleküllerin günlük değişimlerinin izlenmesi ve Bmal1, Clock, Per1 gibi genlerin epitel hücrelerdeki aktivitesinin değerlendirilmesi önem taşır. Atipik antipsikotikler, başta dopamin antagonizması olmak üzere serotonin, noradrenalin ve histamin nörotransmisyonunu da etkiler. SCN'nin inhibisyonunun azaldığı gece saatlerinde raphe çekirdeği aktivitesi düşer ve serotonin salımı azalır. Bu bağlamda, atipik antipsikotiklerin gece uygulanmasının, serotonin-melatonin dönüşümünü destekleyerek uyku kalitesini artırabileceği öne sürülmektedir (Colita vd., 2024).

Genetik düzeyde yapılan çalışmalarda, CLOCK geninin 3111C varyantı, şizofreni hastalarında artmış gündüz uykululuğu ile ilişkilendirilmiştir (Lattuada vd., 2004). Japon bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda da bu varyantın şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Takao, Tachikawa, Kawanishi, Mizukami, & Asada, 2007). CLOCK ve PER3 genlerindeki bu polimorfizmler, farklı örneklemelerde benzer sonuçlarla doğrulanmıştır (Zhang vd., 2011). Ayrıca, PER2, PER3 ve NPAS2 genlerinin ekspresyonu da, klorpromazin gibi tedavi ajanlarının uygulanması öncesi ve sonrasında değişkenlik göstermektedir (Sun vd., 2016).

Fibroblast kültürlerinden elde edilen veriler, şizofreni hastalarında CRY1 ve PER2 genlerinin ritmik ifadesinin bozulduğunu, kandaki CLOCK, PER2 ve CRY1 ekspresyonunun da azaldığını göstermiştir. Bu da hastalığın ilk psikoz epizodunda bile sirkadiyen sistemin ciddi şekilde etkilendiğine işaret eder (Johansson, Owe-Larsson, Hetta, & Lundkvist, 2016).

Genel olarak, sirkadiyen saat genleri ile şizofreni arasındaki ilişki hem nörobiyolojik hem de davranışsal düzeylerde çeşitli kanıtlarla desteklenmektedir. Bu bağlamda, tedavi yaklaşımlarının sadece nörotransmisyonu değil, ritmik gen ekspresyonlarını da hedefleyecek şekilde genişletilmesi, şizofreni tedavisinde yeni ufuklar açabilir (Boiko vd., 2024).

5. SONUÇ

Sirkadiyen ritim, organizmanın çevresel zamanlayıcılarla senkronize bir şekilde fizyolojik, davranışsal ve moleküler süreçleri düzenlemesini sağlayan evrimsel bir mekanizmadır. Bu ritmin bozulması; hücre döngüsü, nörotransmitter salınımı ve gen ekspresyonu gibi temel biyolojik işlevlerde düzensizliklere yol açmakta, dolaylı olarak çeşitli psikiyatrik bozuklukların

patofizyolojisine zemin hazırlamaktadır (Jagannath, Peirson, & Foster, 2013; Wulff, Gatti, Wettstein, & Foster, 2010).

Özellikle majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi hastalıklarda, sirkadiyen genlerin ekspresyonundaki değişiklikler, nörotransmitter dengesizlikleri ve hormon salınımındaki faz kaymaları ortak bulgular olarak ortaya çıkmaktadır (Boivin, 2010; McClung, 2013). Moleküler düzeyde, CLOCK, BMAL1, PER, CRY ve NPAS2 gibi saat genlerinin hem kendi iç ritimlerini sürdürebilme hem de dopamin, serotonin ve melatonin gibi nöromodülatör sistemlerin düzenlenmesine katkı sunma kapasiteleri, sirkadiyen sistem ile ruhsal sağlık arasındaki çift yönlü etkileşimi açıkça göstermektedir (Etain, Milhiet, Bellivier, & Leboyer, 2011; Landgraf, McCarthy, & Welsh, 2014; McCarthy vd., 2012). Bu çerçevede, nükleus accumbens, prefrontal korteks ve suprakiazmatik çekirdek gibi beyin bölgelerinde gözlemlenen sirkadiyen bozulmaların, duygu durum regülasyonunu etkileyerek anksiyete, depresyon ve psikotik semptomlara yol açabileceği öne sürülmektedir (McClung, 2013; Wulff vd., 2010).

Gelecek perspektifi açısından, sirkadiyen sistemin psikiyatrik hastalıkların erken tanı, risk grubu belirleme ve tedavi süreçlerine entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır. Saat genlerindeki polimorfizmler, özellikle CLOCK ve BMAL1 gen varyantları, duygu durum bozukluklarına yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (Boivin, 2010; Etain vd., 2011). Ayrıca epigenetik değişiklikler ve gen ekspresyon profilleri, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde umut verici biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir. Öte yandan, farmakolojik müdahalelerin –örneğin melatonin agonistleri, dopamin ve serotonin düzenleyicileri– uygun zamanlamayla verilmesi (kronoterapi) daha etkili sonuçlar doğurabilir. Bunun yanı sıra, sirkadiyen ritim üzerine etkili olan yaşam tarzı değişikliklerinin (ışık maruziyeti, uyku hijyeni, beslenme

saatleri) psikiyatrik semptomlar üzerindeki düzenleyici etkisi daha sistematik biçimde araştırılmalıdır (Frank, Swartz, & Boland, 2007; Jagannath vd., 2013; Landgraf vd., 2014; Wulff vd., 2010).

Bu bağlamda, sirkadiyen ritim bozukluklarının sadece bir belirti değil, aynı zamanda psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde merkezi bir rol oynadığı fikri; gelecekte hem biyolojik hem de davranışsal tedavi stratejilerinde önemli bir paradigma kayması yaratabilecek potansiyele sahiptir.

Kısaltmalar Listesi

BD: Bipolar Bozukluk

MDD: Major Depresif Bozukluk

SCN: Suprachiasmatic Nucleus (Suprakiazmatik Çekirdek)

NAC: Nucleus Accumbens

LC: Locus Coeruleus (Lokus Seruleus)

TH: Tyrosine Hydroxylase (Tirozin Hidroksilaz)

DAT: Dopamine Transporter (Dopamin Taşıyıcısı)

MAO-A / MAO-B: Monoamin Oksidaz A / B

TPH2: Tryptophan Hydroxylase 2 (Tryptofan Hidroksilaz 2)

NE: Norepinefrin (Noradrenalin)

DA: Dopamin

5-HT: 5-Hidroksitriptamin (Serotonin)

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

MT1 / MT2: Melatonin reseptör tip 1 / tip 2

HPA Aksı: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı

GWAS: Genome-Wide Association Studies (Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları)

SNP: Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)

CRY: Cryptochrome

PER: Period

ARNTL: Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like (BMAL1)

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

REV-ERB α : Reverse Erb Alpha (Saat genlerinden biri)

Bmal1: Brain and Muscle ARNT-Like 1

DMH: Dorsomedial Hypothalamus (Dorsomedial Hipotalamus)

KAYNAKÇA

- Abraham, U., Granada, A. E., Westermarck, P. O., Heine, M., Kramer, A., & Herzog, H. (2010). Coupling governs entrainment range of circadian clocks. *Molecular systems biology*, 6(1), 438.
- Agez, L., Laurent, V., Pevet, P., Masson-Pévet, M., & Gauer, F. (2007). Melatonin affects nuclear orphan receptors mRNA in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience*, 144(2), 522-530.
- Akerstedt, T. (1978). Circadian rhythms in the secretion of cortisol, adrenaline and noradrenaline. *Eur. J. Clin. Invest.*, 8, 57-58.
- Andrade-Silva, J., Cipolla-Neto, J., & Pelicciari-Garcia, R. A. (2014). The in vitro maintenance of clock genes expression within the rat pineal gland under standard and norepinephrine-synchronized stimulation. *Neuroscience Research*, 81, 1-10.
- Andrews, R. V. (1964). *Circadian metabolic patterns in cultured hamster adrenal glands*: The University of Iowa.
- Armstrong, S., & Redman, J. (1991). Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties? *Medical hypotheses*, 34(4), 300-309.
- Aston-Jones, G., Chen, S., Zhu, Y., & Oshinsky, M. L. (2001). A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature neuroscience*, 4(7), 732-738.
- Bacqué-Cazenave, J., Bharatiya, R., Barrière, G., Delbecq, J.-P., Bouguiyoud, N., Di Giovanni, G., . . . De Deurwaerdère, P. (2020). Serotonin in animal cognition and behavior. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1649.

- Barnes, J. W., Tischkau, S. A., Barnes, J. A., Mitchell, J. W., Burgoon, P. W., Hickok, J. R., & Gillette, M. U. (2003). Requirement of mammalian Timeless for circadian rhythmicity. *Science*, 302(5644), 439-442.
- Benedetti, F., Dall'Aspezia, S., Fulgosi, M. C., Lorenzi, C., Serretti, A., Barbini, B., . . . Smeraldi, E. (2007). Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(5), 631-635.
- Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C., Barbini, B., Lorenzi, C., Campori, E., & Smeraldi, E. (2003). Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 123(1), 23-26.
- Bengesser, S. A., Reininghaus, E. Z., Lackner, N., Birner, A., Fellendorf, F. T., Platzer, M., . . . Queissner, R. (2018). Is the molecular clock ticking differently in bipolar disorder? Methylation analysis of the clock gene ARNTL. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 19(sup2), S21-S29.
- Bjarnason, G. A., Jordan, R. C., & Sothorn, R. B. (1999). Circadian variation in the expression of cell-cycle proteins in human oral epithelium. *The American journal of pathology*, 154(2), 613-622.
- Boiko, D. I., Chopra, H., Bilal, M., Kydon, P. V., Herasymenko, L. O., Rud, V. O., . . . Zhyvotovska, L. V. (2024). Schizophrenia and disruption of circadian rhythms: An overview of genetic, metabolic and clinical signs. *Schizophrenia Research*, 264, 58-70.

- Boivin, D. B. (2010). Circadian rhythms and clock genes in psychotic disorders. *Israel Journal of Psychiatry*, 47(1), 27.
- Brown, G. M. (1994). Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 19(5), 345.
- Brown, W. R. (1991). A review and mathematical analysis of circadian rhythms in cell proliferation in mouse, rat, and human epidermis. *Journal of investigative dermatology*, 97(2).
- Buchi, K. N., Moore, J. G., Hrushesky, W. J., Sothorn, R. B., & Rubin, N. H. (1991). Circadian rhythm of cellular proliferation in the human rectal mucosa. *Gastroenterology*, 101(2), 410-415.
- Buhr, E. D., & Takahashi, J. S. (2013). Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Circadian clocks*, 3-27.
- Cassone, V. M. (1990). Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends in neurosciences*, 13(11), 457-464.
- Cavadini, G., Petrzilka, S., Kohler, P., Jud, C., Tobler, I., Birchler, T., & Fontana, A. (2007). TNF- α suppresses the expression of clock genes by interfering with E-box-mediated transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(31), 12843-12848.
- Challet, E. (2007). Minireview: entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology*, 148(12), 5648-5655.
- Chung, S., Lee, E. J., Yun, S., Choe, H. K., Park, S.-B., Son, H. J., . . . Hwang, O. (2014). Impact of circadian nuclear receptor REV-ERB α on midbrain dopamine production and mood regulation. *Cell*, 157(4), 858-868.

- Ciarleglio, C., Resuehr, H., & McMahon, D. (2011). Interactions of the serotonin and circadian systems: nature and nurture in rhythms and blues. *Neuroscience*, 197, 8-16.
- Colita, C.-I., Hermann, D. M., Filfan, M., Colita, D., Doeppner, T. R., Tica, O., . . . Popa-Wagner, A. (2024). Optimizing chronotherapy in psychiatric care: the impact of circadian rhythms on medication timing and efficacy. *Clocks & Sleep*, 6(4), 635-655.
- Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., Daar, A. S., . . . Fairburn, C. (2011). Grand challenges in global mental health. *Nature*, 475(7354), 27-30.
- Cuesta, M., Clesse, D., Pévet, P., & Challet, E. (2009). New light on the serotonergic paradox in the rat circadian system. *Journal of neurochemistry*, 110(1), 231-243.
- Cuesta, M., Mendoza, J., Clesse, D., Pévet, P., & Challet, E. (2008). Serotonergic activation potentiates light resetting of the main circadian clock and alters clock gene expression in a diurnal rodent. *Experimental neurology*, 210(2), 501-513.
- Dahlstrom, A. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiol. scand.*, 62(232), 1-55.
- Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & development*, 14(23), 2950-2961.
- Daut, R. A., & Fonken, L. K. (2019). Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in neuroendocrinology*, 54, 100746.

- de Winter, L., Schepers, L. W., Cuaresma, M., Barbosa, M. J., Martens, D. E., & Wijffels, R. H. (2014). Circadian rhythms in the cell cycle and biomass composition of *Neochloris oleoabundans* under nitrogen limitation. *Journal of biotechnology*, 187, 25-33.
- Deboer, T. (2018). Sleep homeostasis and the circadian clock: do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiology of sleep and circadian rhythms*, 5, 68-77.
- Dibner, C., Schibler, U., & Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology*, 72(1), 517-549.
- Drijfhout, W., Van Der Linde, A., Kooi, S., Grol, C., & Westerink, B. (1996). Norepinephrine release in the rat pineal gland: the input from the biological clock measured by in vivo microdialysis. *Journal of neurochemistry*, 66(2), 748-755.
- Ertosun, M. G., Kocak, G., & Ozes, O. N. (2019). The regulation of circadian clock by tumor necrosis factor alpha. *Cytokine & growth factor reviews*, 46, 10-16.
- Etain, B., Milhiet, V., Bellivier, F., & Leboyer, M. (2011). Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 21, S676-S682.
- Evans, J. A., Pan, H., Liu, A. C., & Welsh, D. K. (2012). *Cry1*^{-/-} circadian rhythmicity depends on SCN intercellular coupling. *Journal of biological rhythms*, 27(6), 443-452.
- Farshadi, E., Yan, J., Leclerc, P., Goldbeter, A., Chaves, I., & van der Horst, G. T. (2019). The positive circadian regulators

- CLOCK and BMAL1 control G2/M cell cycle transition through Cyclin B1. *Cell cycle*, 18(1), 16-33.
- Ferris, M. J., España, R. A., Locke, J. L., Konstantopoulos, J. K., Rose, J. H., Chen, R., & Jones, S. R. (2014). Dopamine transporters govern diurnal variation in extracellular dopamine tone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(26), E2751-E2759.
- Fisher, D., Krasinska, L., Coudreuse, D., & Novák, B. (2012). Phosphorylation network dynamics in the control of cell cycle transitions. *Journal of cell science*, 125(20), 4703-4711.
- Frank, E., Swartz, H. A., & Boland, E. (2007). Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 9(3), 325-332.
- Fröberg, J. E., Karlsson, C.-G., Levi, L., & Lidberg, L. (1975). Circadian rhythms of catecholamine excretion, shooting range performance and self-ratings of fatigue during sleep deprivation. *Biological Psychology*, 2(3), 175-188.
- Fu, L., Pelicano, H., Liu, J., Huang, P., & Lee, C. C. (2002). The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell*, 111(1), 41-50.
- Gaucher, J., Montellier, E., & Sassone-Corsi, P. (2018). Molecular cogs: interplay between circadian clock and cell cycle. *Trends in cell biology*, 28(5), 368-379.
- Geng, Y., Eaton, E. N., Picon, M., Roberts, J. M., Lundberg, A. S., Gifford, A., . . . Weinberg, R. A. (1996). Regulation of cyclin E transcription by E2Fs and retinoblastoma protein. *Oncogene*, 12(6), 1173-1180.

- Gery, S., Komatsu, N., Baldjyan, L., Yu, A., Koo, D., & Koeffler, H. P. (2006). The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Molecular cell*, 22(3), 375-382.
- Gilman, S. E., Sucha, E., Kingsbury, M., Horton, N. J., Murphy, J. M., & Colman, I. (2017). Depression and mortality in a longitudinal study: 1952–2011. *Cmaj*, 189(42), E1304-E1310.
- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Grossman, L. S. (1995). Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 152(3), 379-384.
- Gonzalez, R. (2014). The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(4), 17289.
- Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 25(3), 544-559.
- Gotter, A. L., Manganaro, T., Weaver, D. R., Kolakowski, L. F., Possidente, B., Sriram, S., . . . Reppert, S. M. (2000). A time-less function for mouse timeless. *Nature neuroscience*, 3(8), 755-756.
- Gottesman, I., & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 51(1), 93-102.
- Gréchez-Cassiau, A., Rayet, B., Guillaumond, F., Teboul, M., & Delaunay, F. (2008). The circadian clock component BMAL1 is a critical regulator of p21WAF1/CIP1 expression and hepatocyte proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, 283(8), 4535-4542.

- Grippo, R. M., Purohit, A. M., Zhang, Q., Zweifel, L. S., & Güler, A. D. (2017). Direct midbrain dopamine input to the suprachiasmatic nucleus accelerates circadian entrainment. *Current Biology*, 27(16), 2465-2475. e2463.
- Hale, M. W., & Lowry, C. A. (2011). Functional topography of midbrain and pontine serotonergic systems: implications for synaptic regulation of serotonergic circuits. *Psychopharmacology*, 213(2), 243-264.
- Hampp, G., Ripperger, J. A., Houben, T., Schmutz, I., Blex, C., Perreau-Lenz, S., . . . Meijer, J. H. (2008). Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Current Biology*, 18(9), 678-683.
- Harashima, H., Dissmeyer, N., & Schnittger, A. (2013). Cell cycle control across the eukaryotic kingdom. *Trends in cell biology*, 23(7), 345-356.
- Harm, M., Hope, M., & Household, A. (2013). American psychiatric association, 2013, diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn, washington, dc: American psychiatric association anderson, j, sapey, b, spandler, h (eds.), 2012, distress or disability?, lancaster: Centre for disability research. *Arya*, 347, 64.
- Hergenhan, S., Holtkamp, S., & Scheiermann, C. (2020). Molecular interactions between components of the circadian clock and the immune system. *Journal of molecular biology*, 432(12), 3700-3713.
- Hirayama, J., Cardone, L., Doi, M., & Sassone-Corsi, P. (2005). Common pathways in circadian and cell cycle clocks: light-dependent activation of Fos/AP-1 in zebrafish controls CRY-1a and WEE-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(29), 10194-10199.

- Hochegger, H., Takeda, S., & Hunt, T. (2008). Cyclin-dependent kinases and cell-cycle transitions: does one fit all? *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(11), 910-916.
- Hofmann, S. G., Curtiss, J., Carpenter, J. K., & Kind, S. (2017). Effect of treatments for depression on quality of life: a meta-analysis. *Cognitive behaviour therapy*, 46(4), 265-286.
- Hogenesch, J. B., & Ueda, H. R. (2011). Understanding systems-level properties: timely stories from the study of clocks. *Nature Reviews Genetics*, 12(6), 407-416.
- Hood, S., Cassidy, P., Cossette, M.-P., Weigl, Y., Verwey, M., Robinson, B., . . . Amir, S. (2010). Endogenous dopamine regulates the rhythm of expression of the clock protein PER2 in the rat dorsal striatum via daily activation of D2 dopamine receptors. *Journal of Neuroscience*, 30(42), 14046-14058.
- Hunt, T., & Sassone-Corsi, P. (2007). Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell*, 129(3), 461-464.
- Imbesi, M., Yildiz, S., Arslan, A. D., Sharma, R., Manev, H., & Uz, T. (2009). Dopamine receptor-mediated regulation of neuronal “clock” gene expression. *Neuroscience*, 158(2), 537-544.
- Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological reviews*, 72(1), 165-229.
- Jagannath, A., Peirson, S. N., & Foster, R. G. (2013). Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Current opinion in neurobiology*, 23(5), 888-894.
- Jarcho, M. R., Slavich, G. M., Tylova-Stein, H., Wolkowitz, O. M., & Burke, H. M. (2013). Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in

- women with major depressive disorder. *Biological Psychology*, 93(1), 150-158.
- Johansson, A.-S., Owe-Larsson, B., Hetta, J., & Lundkvist, G. B. (2016). Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 174(1-3), 17-23.
- Kang, T.-H., & Leem, S.-H. (2014). Modulation of ATR-mediated DNA damage checkpoint response by cryptochrome 1. *Nucleic acids research*, 42(7), 4427-4434.
- Kiehn, J.-T., Faltraco, F., Palm, D., Thome, J., & Oster, H. (2023). Circadian clocks in the regulation of neurotransmitter systems. *Pharmacopsychiatry*, 56(03), 108-117.
- Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human molecular genetics*, 15(suppl_2), R271-R277.
- Koenigsberg, H. W., Teicher, M. H., Mitropoulou, V., Navalta, C., New, A. S., Trestman, R., & Siever, L. J. (2004). 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *Journal of psychiatric research*, 38(5), 503-511.
- Koff, A., Giordano, A., Desai, D., Yamashita, K., Harper, J. W., Elledge, S., . . . Roberts, J. M. (1992). Formation and activation of a cyclin E-cdk2 complex during the G1 phase of the human cell cycle. *Science*, 257(5077), 1689-1694.
- Koike, N., Yoo, S.-H., Huang, H.-C., Kumar, V., Lee, C., Kim, T.-K., & Takahashi, J. S. (2012). Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science*, 338(6105), 349-354.

- Kowalska, E., Ripperger, J. A., Hoegger, D. C., Bruegger, P., Buch, T., Birchler, T., . . . Brown, S. A. (2013). NNO couples the circadian clock to the cell cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(5), 1592-1599.
- Krishnan, V., Han, M.-H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., . . . Lagace, D. C. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131(2), 391-404.
- Landgraf, D., McCarthy, M. J., & Welsh, D. K. (2014). The role of the circadian clock in animal models of mood disorders. *Behavioral neuroscience*, 128(3), 344.
- Lattuada, E., Cavallaro, R., Benedetti, F., Cocchi, F., Lorenzi, C., & Smeraldi, E. (2004). Genetic dissection of drug effects in clinical practice: CLOCK gene and clozapine-induced diurnal sleepiness. *Neuroscience letters*, 367(2), 152-155.
- Lew, G. (1976). Circadian rhythms in blood pressure and norepinephrine in genetically hypertensive and normotensive rats. *General Pharmacology: The Vascular System*, 7(1), 35-40.
- Lidov, H. G., & Molliver, M. E. (1982). Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain research bulletin*, 9(1-6), 559-604.
- Lim, S., & Kaldis, P. (2013). Cdk, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development*, 140(15), 3079-3093.
- Linsell, C., Lightman, S., Mullen, P., Brown, M., & Causon, R. (1985). Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(6), 1210-1215.

- Lowrey, P. L., & Takahashi, J. S. (2011). Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms. *Advances in genetics*, 74, 175-230.
- Matsuo, T., Yamaguchi, S., Mitsui, S., Emi, A., Shimoda, F., & Okamura, H. (2003). Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science*, 302(5643), 255-259.
- McArthur, A. J., Gillette, M. U., & Prosser, R. A. (1991). Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain research*, 565(1), 158-161.
- McCarthy, M. J., Nievergelt, C. M., Kelsoe, J. R., & Welsh, D. K. (2012). A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS One*, 7(2), e32091.
- McClung, C. A. (2013). How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biological psychiatry*, 74(4), 242-249.
- Menet, J. S., Rodriguez, J., Abruzzi, K. C., & Rosbash, M. (2012). Nascent-Seq reveals novel features of mouse circadian transcriptional regulation. *elife*, 1, e00011.
- Mervan Aytac, H., Pehlivan, M., Oyaci, Y., & Pehlivan, S. (2022). Period3 (Per3) vntr variant associated with seasonal pattern and family history in bipolar disorder. *Psychiatria Danubina*, 34(4), 695-699.
- Miklowitz, D. J., & Johnson, S. L. (2006). The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 2(1), 199-235.
- Minami, Y., Ode, K. L., & Ueda, H. R. (2013). Mammalian circadian clock: the roles of transcriptional repression and delay. *Circadian clocks*, 359-377.

- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain research*.
- Nader, N., Chrousos, G. P., & Kino, T. (2010). Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(5), 277-286.
- Nakamaru-Ogiso, E., Miyamoto, H., Hamada, K., Tsukada, K., & Takai, K. (2012). Novel biochemical manipulation of brain serotonin reveals a role of serotonin in the circadian rhythm of sleep–wake cycles. *European Journal of Neuroscience*, 35(11), 1762-1770.
- Oikonomou, G., Altermatt, M., Zhang, R.-w., Coughlin, G. M., Montz, C., Gradinaru, V., & Prober, D. A. (2019). The serotonergic raphe promote sleep in zebrafish and mice. *Neuron*, 103(4), 686-701. e688.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., . . . Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-20.
- Palm, D., Uzoni, A., Simon, F., Tucha, O., Thome, J., & Faltraco, F. (2021). Norepinephrine influences the circadian clock in human dermal fibroblasts from study participants with a diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*, 128(7), 1147-1157.
- Panda, S., Antoch, M. P., Miller, B. H., Su, A. I., Schook, A. B., Straume, M., . . . Hogenesch, J. B. (2002). Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*, 109(3), 307-320.
- Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D. W., Maestroni, G. J., Zisapel, N., & Cardinali, D. P. (2008). Physiological effects of melatonin: role of melatonin

- receptors and signal transduction pathways. *Progress in neurobiology*, 85(3), 335-353.
- Pevet, P., & Challet, E. (2011). Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *Journal of Physiology-Paris*, 105(4-6), 170-182.
- Pincus, G. (1943). A diurnal rhythm in the excretion of urinary ketosteroids by young men. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 3(4), 195-199.
- Porcu, A., Vaughan, M., Nilsson, A., Arimoto, N., Lamia, K., & Welsh, D. K. (2020). Vulnerability to helpless behavior is regulated by the circadian clock component CRYPTOCHROME in the mouse nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(24), 13771-13782.
- Renard, C. E., Fiocco, A. J., Clenet, F., Hascoet, M., & Bourin, M. (2001). Is dopamine implicated in the antidepressant-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test? *Psychopharmacology*, 159(1), 42-50.
- Roenneberg, T., & Merrow, M. (2016). The circadian clock and human health. *Current Biology*, 26(10), R432-R443.
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A., Pletnikov, M., & Coyle, J. T. (2006). Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139-153.
- Roybal, K., Theobald, D., Graham, A., DiNieri, J. A., Russo, S. J., Krishnan, V., . . . Birnbaum, S. (2007). Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(15), 6406-6411.
- Satyanarayana, A., & Kaldis, P. (2009). Mammalian cell-cycle regulation: several Cdks, numerous cyclins and diverse

compensatory mechanisms. *Oncogene*, 28(33), 2925-2939.

Scheving, L. A., Tsai, T.-H., & Scheving, L. E. (1986). Effect of thioacetamide on the incorporation of [3H]-thymidine into DNA of 13 tissues and on the mitotic index of the corneal epithelium of BD2F1 in male mice while taking into consideration circadian variation. *Chronobiology international*, 3(1), 1-15.

Scott, M. R., Zong, W., Ketchesin, K. D., Seney, M. L., Tseng, G. C., Zhu, B., & McClung, C. A. (2023). Twelve-hour rhythms in transcript expression within the human dorsolateral prefrontal cortex are altered in schizophrenia. *PLoS Biology*, 21(1), e3001688.

Semba, J.-i., Toru, M., & Mataga, N. (1984). Twenty-four hour rhythms of norepinephrine and serotonin in nucleus suprachiasmaticus, raphe nuclei, and locus coeruleus in the rat. *Sleep*, 7(3), 211-218.

Sleipness, E. P., Sorg, B. A., & Jansen, H. T. (2007). Diurnal differences in dopamine transporter and tyrosine hydroxylase levels in rat brain: dependence on the suprachiasmatic nucleus. *Brain research*, 1129, 34-42.

Smaaland, R., Laerum, O. D., Lote, K., Sletvold, O., Sothorn, R. B., & Bjerknes, R. (1991). DNA synthesis in human bone marrow is circadian stage dependent.

Soták, M., Sumová, A., & Pácha, J. (2014). Cross-talk between the circadian clock and the cell cycle in cancer. *Annals of medicine*, 46(4), 221-232.

Spencer, S., Falcon, E., Kumar, J., Krishnan, V., Mukherjee, S., Birnbaum, S. G., & McClung, C. A. (2013). Circadian genes *Period 1* and *Period 2* in the nucleus accumbens

- regulate anxiety-related behavior. *European Journal of Neuroscience*, 37(2), 242-250.
- Stanley, B. G., Schwartz, D. H., Hernandez, L., Hoebel, B. G., & Leibowitz, S. F. (1989). Patterns of extracellular norepinephrine in the paraventricular hypothalamus: relationship to circadian rhythm and deprivation-induced eating behavior. *Life sciences*, 45(4), 275-282.
- Stefos, G., Staner, L., Kerkhofs, M., Hubain, P., Mendlewicz, J., & Linkowski, P. (1998). Shortened REM latency as a psychobiological marker for psychotic depression? An age-, gender-, and polarity-controlled study. *Biological psychiatry*, 44(12), 1314-1320.
- Stein, R. M., Kang, H. J., McCorvy, J. D., Glatfelter, G. C., Jones, A. J., Che, T., . . . Moroz, Y. S. (2020). Virtual discovery of melatonin receptor ligands to modulate circadian rhythms. *Nature*, 579(7800), 609-614.
- Steinbusch, H. (1984). Serotonin-immunoreactive neurons and their projections in the CNS. *Classical transmitters and transmitter receptors in the CNS*, 68-125.
- Stojkovic, K., Wing, S. S., & Cermakian, N. (2014). A central role for ubiquitination within a circadian clock protein modification code. *Frontiers in molecular neuroscience*, 7, 69.
- Stokkan, K.-A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y., & Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291(5503), 490-493.
- Storch, K.-F., Lipan, O., Leykin, I., Viswanathan, N., Davis, F. C., Wong, W. H., & Weitz, C. J. (2002). Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature*, 417(6884), 78-83.

- Sun, H.-Q., Li, S.-X., Chen, F.-B., Zhang, Y., Li, P., Jin, M., . . . Shi, L. (2016). Diurnal neurobiological alterations after exposure to clozapine in first-episode schizophrenia patients. *Psychoneuroendocrinology*, 64, 108-116.
- Takao, T., Tachikawa, H., Kawanishi, Y., Mizukami, K., & Asada, T. (2007). CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*, 17(4), 273-276.
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N., & Fougere, C. (2017). Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current neuropharmacology*, 15(3), 434-443.
- Ushijima, K., Koyanagi, S., Sato, Y., Ogata, T., Matsunaga, N., Fujimura, A., & Ohdo, S. (2012). Role of activating transcription factor-4 in 24-hour rhythm of serotonin transporter expression in the mouse midbrain. *Molecular pharmacology*, 82(2), 264-270.
- Ushijima, K., Sakaguchi, H., Sato, Y., To, H., Koyanagi, S., Higuchi, S., & Ohdo, S. (2005). Chronopharmacological study of antidepressants in forced swimming test of mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 315(2), 764-770.
- Ünsal-Kaçmaz, K., Mullen, T. E., Kaufmann, W. K., & Sancar, A. (2005). Coupling of human circadian and cell cycles by the timeless protein. *Molecular and cellular biology*, 25(8), 3109-3116.
- von Gall, C., Stehle, J. H., & Weaver, D. R. (2002). Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell and tissue research*, 309(1), 151-162.

- Walker, E. P., & Tadi, P. (2023). Neuroanatomy, nucleus raphe. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Warnakulasuriya, K., & MacDonald, D. (1993). Diurnal variation in labelling index in human buccal epithelium. *Archives of oral biology*, 38(12), 1107-1111.
- Weaver, D. R., Namboodiri, M. A., & Reppert, S. M. (1988). Iodinated melatonin mimics melatonin action and reveals discrete binding sites in fetal brain. *FEBS letters*, 228(1), 123-127.
- Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., & Reppert, S. M. (1995). Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14(4), 697-706.
- Wirz-Justice, A. (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *International clinical psychopharmacology*, 21, S11-S15.
- Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and alcohol dependence*, 51(1-2), 13-22.
- Wood, J., Ziegler, M., Lake, C., & Ebert, M. H. (1976). Circadian rhythm in cerebrospinal fluid noradrenaline of man and monkey. *Nature*, 264(5587), 656-658.
- Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(8), 589-599.
- Xing, B., Li, Y.-C., & Gao, W.-J. (2016). Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. *Brain research*, 1641, 217-233.

- Yadid, G., Overstreet, D. H., & Zangen, A. (2001). Limbic dopaminergic adaptation to a stressful stimulus in a rat model of depression. *Brain research*, 896(1-2), 43-47.
- Yang, X., Wood, P. A., & Hrushesky, W. J. (2010). Mammalian TIMELESS is required for ATM-dependent CHK2 activation and G2/M checkpoint control. *Journal of Biological Chemistry*, 285(5), 3030-3034.
- Yeh, Y., Scheving, L., Tsai, T., & Scheving, L. (1981). Circadian stage-dependent effects of epidermal growth factor on deoxyribonucleic acid synthesis in ten different organs of the adult male mouse. *Endocrinology*, 109(2), 644-651.
- Yoon, S. O., & Chikaraishi, D. M. (1992). Tissue-specific transcription of the rat tyrosine hydroxylase gene requires synergy between an AP-1 motif and an overlapping E box-containing dyad. *Neuron*, 9(1), 55-67.
- Zhang, J., Liao, G., Liu, C., Sun, L., Liu, Y., Wang, Y., . . . Wang, Z. (2011). The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Molecular Biology Reports*, 38(1), 349-354.

TIBBİ BİYOLOJİ DEĞERLENDİRMELERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com