

Sisäinen kello luo yhteisen taustan unen ja mielialan säätelylle

Unen ja mielialan geenit

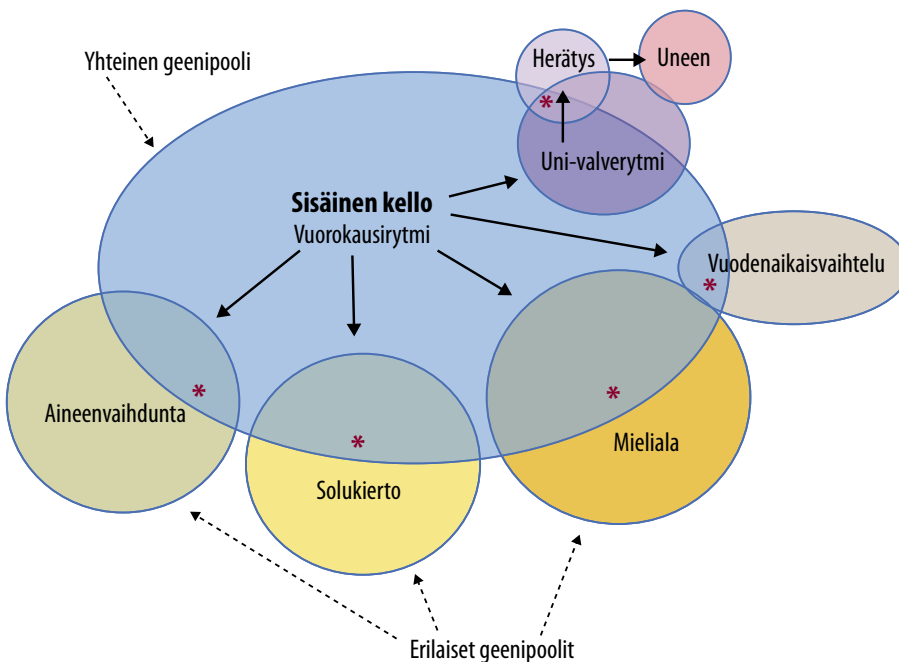
Elimistön toimintoja ajastava keskuskello on kuin suuri tornikello, jonka kumahdukset määrähetkinä kantavat elimistössä kaiken kohinan yli jokaiseen soluun asti. Keskuskello sijaitsee kiasman yläpuolelle tiivistyneissä hermosoluissa, jotka ovat erikoistuneet mittaamaan aikaa. Sinne tulee silmän verkkokalvolta näköhermoista eriytynyt hermoratayhteys. Näiden solujen toiminta luo perustan muutamista tunteista moniin vuosiin kestäville jaksolle, joita elimistön toiminnot noudattavat.

Keskuskello on toiminnassaan sekä koostava että joustava. Se on ikään kuin sinfoniaorkesterin kapellimestari tai elokuvan ohjaaja. Se tarvitsee yksilöllisiä ääniä, mutta se sovitaa ne välittömästi osaksi kokonaisuutta. Ihmistä ympäröivien moninaisten biologisten ja kulttuuristen vaikutteiden keskellä tehtävä ei ole helppo.

Päivän ja yön vuorottelu tahdistaa keskuskellon luontevasti, mutta epäsäännöllinen elämäntapa altistaa kellon rytmihäiriöille. Tämä

voi ilmetä kahtena erilaisena unihäiriönä: uni-valverytmi saattaa joko viivästyä tai aikaistua suhteessa vuorokausirytmiiin. Etenkin unijakson viivästyemisestä on seurauksena riittämättömän yöni. Toistuva univaje johtaa univelkaan. Se on haitallista aivojen, sydämen ja verisuonten toiminnalle ja altistaa näiden elinten sairauksille. Muun muassa mielialahäiriötä sairastavilla potilailla unihäiriöt ovat enemmän sääntö kuin poikkeus. Niin vuorokausirytmien tahdistamisen kuin yöllä valvottamisen vaikutukset heijastuvat herkästi mielialaan. Siten on perusteltua olettaa, että unella ja mielialalla on osittain yhteinen tausta.

Yksi lähtökohta unen säätelymekanismien ymmärtämiseksi on tutkia unen pituutta ja siihen vaikuttavia perintötekijöitä (Hor ja Tafti 2009). Poikkeavan aikaiset heräämisajat eräissä ydinperheessä kiinnittivät tutkijoiden huomion, ja kahden eläinmallinnuksen jälkeen *BHLHE41*-geeni tunnistettiin unigeniksi



KUVA. Yhteinen geenitausta. Sisäisen kellon avaingeenien toiminta säätelee osaltaan paitsi vuorokausirytmiiin myös uni-valverytmiiin, unen homeostaasin, käyttäytymisen vuodenaikavaihtelun, mielialan, solunjakautumiskierron ja syklisen aineenvaihdunnan toimintoja. Tällaisia avaingeenejä ovat muun muassa *CRY1* (cryptochrome 1), *CRY2* (cryptochrome 2), *PER2* (period homolog 2) ja *NPAS2* (neuronal PAS domain protein 2). * = yhteisen geenipooliin avaingeeni

PÄÄKIRJOITUS

(He ym. 2009). Kyseessä on kellogeeni, mutta sen merkitys mielialan säätelyssä on tunnetun. Yöunen pituutta tutkimalla selvisi myös, että tietty *GRIA3*-geenin luenta-asu yhdistyy sekä masennukseen että lyhentyneeseen tai lyhyeen yöuneen (Utge ym. 2011). Löydös viittaa glutamaattivälitteiseen viestinsiirtoon. Samaan suuntaan osoittaa tutkimus, jossa masennusoireita nopeasti lievittävä ketamiini muutti keskeisten kellogeenien luenta saman mekanismin kautta kuin litium (Bellet ym. 2011).

Koska mielialahäiriöissä geneettinen avain sijaitsee joko kellogeeneissä tai niistä alavirtaan (McCarthy ym. 2012), ei siis ylävirtaan kuten keskuskellon glutamaattireseptoreissa, on järkevää etsiä unen ja mielialan yhteisiä geenejä keskeisten kellogeenien joukosta (KUVA). Eräs tällä tavoin tunnistettu geeni on *TIMELESS*, jonka luenta-asu vaikuttaa masennukseen (Utge ym. 2010) ja jota tarvitaan myös solukierron säätelyyn. Systemaattinen unigenien etsintä on puolestaan johtanut myös erään toisen solukierron säätelijän jäljille. *FBXOS*-geeniä vastaavan *Rca1*-geenin ja sen säätelemän sykliini A:n puutokset heikentävät unta, ja rajatulla aivoalueella sijaitsevat sykliini A:ta

sisältävät hermosolut ottavat vastaan sisäisen kellon hermosolujen lähettämän kemiallisen viestiaineen (Rogulja ja Young 2012).

Yllä mainitut löydökset korostavat jo nyt säätelylle ominaista hierarkiaa, jonka huipulla on sisäinen kello (Kawato ym. 1982). Sisäisen kellon avaimet, esimerkiksi kryptokromit *CRY1* ja *CRY2*, yhdistävät toisiinsa vuorokausirytmien, solunjakautumiskierron ja syklisen aineenvaihdunnan (Chen ym. 2007, Zhang ym. 2010) lisäksi myös unen ja mielialan geenitaustat (Franken ja Dijk 2009, Lavebratt ym. 2010, Sjöholm ym. 2010). Koska geeniluennan jälkeinen säätely on olennaista myös sisäisen kellon toiminnassa (Baggs ja Hogenesch 2010), unen ja mielialan säätelyn yhteisiä taustavaikuttajia voidaan tulevaisuudessa löytää myös niiden tekijöiden joukosta, jotka muovaavat sisäisen kellon avaingeeneistä luetujen proteiinien toimintaa (Nakamura ym. 2011, Yoshitane ym. 2012). ■



TIMO PARTONEN, LT, ylilääkäri
Mielenterveys ja päihdepalvelut -osasto
THL

SIDONNAISUUDET

Timo Partonen: Asiantuntijapalkkio (Leiras Finland, Servier Finland), luentopalkkio (Algol Pharma, AstraZeneca, JKL Helsinki, Janssen-Cilag, Koulutus Oy Lernen, Leiras Finland, MCD-team, Nordea, Orton, Servier Finland, Suomen MSD, Suomen Messut, Väestöliiton klinikat, Writing Media), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Informa UK Ltd, Kotimaa-yhtiöt, Kustannus Oy Duodecim, Oxford University Press, Sanoma Magazines Finland, Yleisradio)

KIRJALLISUUTTA

- Baggs JE, Hogenesch JB. Genomics and systems approaches in the mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20:581–7.
- Bellet MM, Vawter MP, Bunney BG, Bunney WE, Sassone-Corsi P. Ketamine influences CLOCK:BMAL1 function leading to altered circadian gene expression. *PLoS One* 2011;6:e23982.
- Chen Z, Odstřil EA, Tu BP, McKnight SL. Restriction of DNA replication to the reductive phase of the metabolic cycle protects genome integrity. *Science* 2007;316:1916–9.
- Franken P, Dijk D-J. Circadian clock genes and sleep homeostasis. *Eur J Neurosci* 2009;29:1820–9.
- He Y, Jones CR, Fujiki N, ym. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. *Science* 2009;325:866–70.
- Hor H, Tafti M. How much sleep do we need? *Science* 2009;325:825–6.
- Kawato M, Fujita K, Suzuki R, Winfree AT.

A three-oscillator model of the human circadian system controlling the core temperature rhythm and the sleep-wake cycle. *J Theor Biol* 1982;98:369–92.

- Lavebratt C, Sjöholm LK, Soronen P, ym. *CRY2* is associated with depression. *PLoS One* 2010;5:e9407.
- McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS One* 2012;7:e32091.
- Nakamura TJ, Ebihara S, Shinohara K. Reduced light response of neuronal firing activity in the suprachiasmatic nucleus and optic nerve of cryptochrome-deficient mice. *PLoS One* 2011;6:e28726.
- Rogulja D, Young MW. Control of sleep by cyclin A and its regulator. *Science* 2012;335:1617–21.
- Sjöholm LK, Backlund L, Cheteh EH, ym. *CRY2*

is associated with rapid cycling in bipolar disorder patients. *PLoS One* 2010;5:e12632.

- Utge SJ, Soronen P, Loukola A, ym. Systematic analysis of circadian genes in a population-based sample reveals association of *TIMELESS* with depression and sleep disturbance. *PLoS One* 2010;5:e9259.
- Utge S, Kronholm E, Partonen T, ym. Shared genetic background for regulation of mood and sleep: association of *GRIA3* with sleep duration in healthy Finnish women. *Sleep* 2011;34:1309–16.
- Yoshitane H, Honma S, Imamura K, ym. *JNK* regulates the photic response of the mammalian circadian clock. *EMBO Rep* 2012;13:455–61.
- Zhang EE, Liu Y, Dentin R, ym. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 2010;16:1152–6.