

## Kalıtımın; mutluluk, zevk alma ve bağımlılık üzerine etkisi

### Effect of heritage on happiness, taking pleasure, and addiction

Ensar Demir<sup>1</sup>, Ali Çimen<sup>1</sup>, Oytun Erbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup>*Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### öz

Yaygın bilinenin aksine, genetik olarak aktarılan özelliklerimiz sadece fiziksel olanlar değildir. Ruh halimizi belirleyen özelliklerimizin de genetik ifadesi vardır. VMAT2 proteini olumlu düşünmeye yatkınlığa GOD geni aracılığıyla etki eder. Benzer şekilde, monoamin oksidaz A proteini de amigdala ve hipokampüste bolca bulunan monoamin yıkımından sorumlu olarak ruh haline etki eder. Kadınlarda daha yaygın bulunan Kappa opioid reseptörü ve erkeklerde daha yaygın bulunan Mü opioid reseptörünün madde arama davranışı ve bağımlılık üzerinde belirleyici etkileri vardır. Dolayısıyla, aşağı regülasyon/yukarı regülasyon mekanizmasına göre, bağımlılık davranışı tamamen çevresel etkenlere bağlı olmayıp genetik etkenlere de bağlıdır.

**Anahtar sözcükler:** Mutluluk, kalıtım, kappa opiat reseptör, mono amino oksidaz geni, mü opiat reseptör, zevk, veziküler monoamin transporter 2.

#### ABSTRACT

Contrary to popular belief, our features that are transferred genetically are not only those that are physical. Our features that determine our mood also have genetic statements. VMAT2 protein affects tendency to positive thinking via the GOD gene. Similarly, the monoamine oxidase A protein affects mood by being responsible for the destruction of monoamine that is present profusely in amygdala and hippocampus. Kappa opioid receptor, which is more common in females, and Mu opioid receptor, which is more common in males, have determinant effects on substance searching behavior and addiction. Therefore, according to the downregulation/ upregulation mechanism, addiction behavior does not only depend on environmental factors, but also depends on genetic factors.

**Keywords:** Happiness, inheritance, kappa opiate receptor, mono amino oxidase gene, mu opiate receptor, pleasure, vesicular monoamine transporter 2.

Kalıtımın ve çevrenin insan özelliklerine göreceli etkisi sorusu uzun süredir biyologlar ve psikologlar için ilgi çekici olmuştur. Geçmişte bir canlı yaşamındaki ilişki ve davranışların anlaşılmasında araştırmaların odağı fiziksel özellikler ve zeka iken son zamanlarda daha çok kişisel özellikler ve genetik faktörler üzerinde durulmaktadır. Bu derlemede de kalıtımın mutluluk, zevk alma ve bağımlılık konusundaki önemi incelenmektedir.

Zevk ya da haz, olumlu ve keyifli olarak yaşanan ruhsal durumları tanımlamaktadır. Kısaca haz, hoşnutluk duygulanımıdır. Haz alma mekanizması

opiat reseptörler aracılığıyla kontrol edilmektedir. Spesifik opiat reseptörleri ilk olarak 46 yıl önce memeli sinir sistemlerinde tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Opiat sistemin mutluluk/haz duygulanımını beynin bölümleri olan başlıca hipokampus ve amigdala kontrolüyle, yine başlıca endorfin ve dopamin aracılığıyla yönlendirdiği yapılan çalışmalarda görülmüştür.<sup>[2]</sup> Genetik faktörler üzerine yapılan bir başka çalışma opiat sistemin mutluluk üzerine etkisinin %35-50 aralığında olduğunu da göstermiştir.<sup>[3]</sup> Endojenik faktör olarak biyolojik faktörler, mutluluğun önemli belirleyicileridir. Elbette mutluluk, biyologlar tarafından araştırılan

**Geliş tarihi:** 06 Şubat 2019 **Kabul tarihi:** 08 Şubat 2019 **Online Yayın:** 18 Şubat 2019

**İletişim adresi:** Ensar Demir, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, 34295 Sefaköy, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.  
Tel: 0545 - 621 68 78 e-posta: ensardemir1999@gmail.com

#### Atrf:

Demir E, Çimen A, Erbaş O. Kalıtımın; mutluluk, zevk alma ve bağımlılık üzerine etkisi. FNG & Demirođlu Bilim Tıp Dergisi 2019;5(1):44-47.

tipik bir konu değildir ancak biyolojik perspektif, mutluluğu veya yaşam kalitesini yorumlamak için yararlıdır.<sup>[2]</sup>

Kapsamlı bir araştırmada, mutluluk (subjektif refah), çok boyutlu kişilik anketinin iyi oluş ölçeği kullanılarak birkaç orta yaşlı ikizin doğum kaydına dayalı bir örneklemede ölçülmüştür.<sup>[4]</sup> Sosyoekonomik durum, eğitimsel kazanım, aile geliri, medeni hal, dini bağlılığın göstergesi, refahın yaklaşık %3'ünden fazlasını oluşturmamaktadır. Bununla birlikte, iyilik halindeki varyansın %44 ila %52'si genetik varyasyon ile ilişkili bulunmuştur. İki yıl birkaç yıl sonra tekrar test edildiğinde, yazarlar öznel iyi oluşun istikrarlı bileşeninin kalıtılabilirliğinin %80'e yaklaştığını tespit etmişlerdir.<sup>[4]</sup>

Kronik metamfetamin kötüye kullanımına maruz kalan sıçanlar üzerindeki bir genomik çalışmada, solute carrier family 6A (SLC6A) geninin ve varyantlarının, metamfetamine maruz kaldığında değiştiği gösterilmiştir. SLC6A geni, kokain bağımlılığı, alkol bağımlılığı, sigara içme davranışı, gençlik suçluluğu, patolojik saldırganlık, bipolar bozukluk, şizofreni, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), itici saldırganlık, bilişsel dürtüsellik ile ilgilidir ve mutluluk gen haritasındaki ana bileşendir. Bu gendeki olumsuz değişimlerin sonucunda dopamin ödül yollarındaki (reward-system) genetik bozukluklar ortaya çıkmaktadır.<sup>[5]</sup>

### **Veziküler monoamin transporter 2 (VMAT2) ve mono amino oksidaz (MAO) genleri**

Veziküler monoamin transporter 2 geni sayesinde monoamine nörotransmitterler nöronal akson boyunca enerji aracılı taşınmaktadır.<sup>[6]</sup> VMAT1 gen ürünü, VMAT2 gen ürününden daha yavaş ve daha az nörotransmitter taşımaktadır. Henüz yeni

ancak yeterli olmasa da yapılan araştırmalar VMAT2 geni baskın olan bireylerin manevi alanlara, spiritüalizme, dini inanışlara daha yatkın olduğuna işaret etmektedir (Tablo 1).<sup>[6,7]</sup>

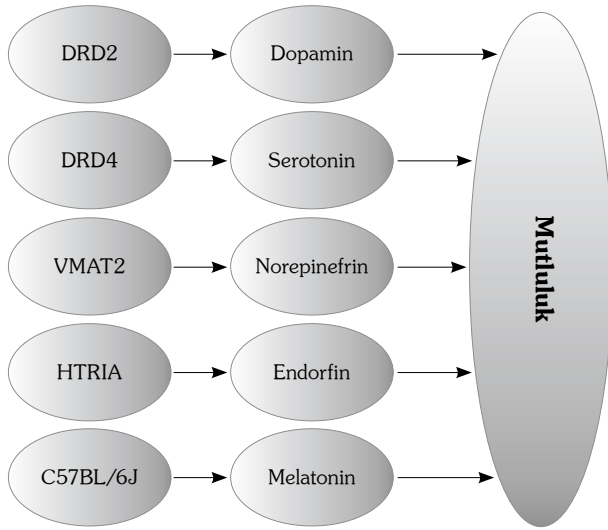
Ayrıca bir başka gen olan MAO geninin de insan ruh hali değişiklikleri üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. MAO; dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi monoaminlerin yıkımında görevli enzimle ilişkili gen bölgesidir. Bazı insanların aşırı öfkelenme durumunun daha uzun veya kısa sürmesindeki etkenlerden biri de MAO proteinin çalışma hızının bireylerdeki farklılığıdır. MAO proteini yavaş çalışan bireylerde öfkelenme anında salgısı artan dopaminin yıkımı daha geç olacağı için öfke hali daha uzun sürer. Tersisi durum da geçerlidir, MAO proteininin hızlı çalıştığı bireyler öfke anında artan dopamin miktarını hızla azalacağı için çabuk sakinleşirler. Fareler üzerinde yapılan bir deneyde MAO miktarı azaltılmış farelerin -özellikle erkek farelerin beyininde 5-HT, dopamin ve norepinefrin seviyelerinin aşırı artışı sonucu agresif davranışların ve strese karşı reaktivitenin arttığı görülmüştür.<sup>[8,9]</sup>

### **Kappa ve Mü reseptörleri**

Morfin reseptörlerinden biri olan mü reseptörü erkek bireylerde daha fazla bulunmaktadır. Morfin bu reseptöre bağlandığı zaman öfori, hedoni, halüsinasyon gibi etkiler ortaya çıkmaktadır. Kappa reseptörü ise kadınlarda daha sık bulunmakta ve mü reseptörünün aksine hüznü, disforiye, strese yatkınlığı artırmaktadır. Ayrıca, bağımlılık modellerinde, KOR (kappa opioid reseptörü) aktivitesi stres etkeni ile kuvvetlendirilir ve madde arama davranışını kritik bir şekilde kontrol eder. Depresyon paradigmalarında, KOR sinyalleri çeşitli stresörlere karşı duyarlıdır ve umutsuzluğa benzer tepkilere aracılık eder.<sup>[10]</sup>

**Tablo 1.** Ruh hali ve duygusal özelliklerle ilgili bazı genler.<sup>[6]</sup>

VMAT2 (Veziküler mono amin transporter 2)	Antidepresan tedavi sonucu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kokain ve metamfetamin bağımlılığı, maneviyat "Tanrı Geni/GOD geni".
MAO-A (monoamine oxidase-A)	Acı duyarlılığı, madde kullanımı, şiddet davranışı, intihar, travma sonrası stres bozukluğu, antidepresan tedavi yanıtı, alkol bağımlılığı
OPRM1 (mu-opioid receptor)	Zevk, sigara bağımlılığı, eroin bağımlılığı, alkolizm, ağrı hassasiyeti
OPRK1 (opioid reseptör, kapa 1)	Alkol ve eroin bağımlılığı, ağrı mekanizmaları ve tolerans.
DRD2 (dopamine D2 receptor)	Alkolizm, madde bağımlılığı, özleme (arzu, creving) davranışı, sigara ve kokain bağımlılığı, depresyon



**Şekil 1.** Genlerin nörotransmitter aracılı mutluluk etkisi.<sup>[2]</sup>  
DRD: Dopamine receptor D; VMAT2; Vesicular monoamine transporter 2; HTR1A; 5-hydroxytryptamine receptor 1A.

Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan deney sonuçları, uyuşturucu bağımlılığının, normalde çevresel uyaranların ve doğal ödüllerin (yemek yemek, seks, aşk vs.) önemini kodlamak için hareket eden beynin dopamin ödül devresinin (reward-system) büyük bozulmalarıyla ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir. Şimdiki klasik “üniter” bağımlılık teorisi, temelde tüm kötüye kullanım ilaçlarının NAc’de (nucleus accumbens) dopamin aktarımını artırdığını, bunun ödüllendirici özelliklerin merkezinde bulunan bir etken olduğunu ileri sürmektedir. Bu doğrultuda, birçok çalışma tutarlı bir şekilde, morfinin akut pekiştirici etkilerinin disinhibisyona, yani dopamin nöronlarının aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, azalmış dopamin sinyallemesinin ise, KOR-aracılı hoşnutsuzluğun kodlanmasında sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>[11]</sup>

### **Dopamin reseptörlerinin artma-azalma regülasyonu (downregulation-upregulation)**

Bağımlılık davranışının genetik düzeydeki kontrol mekanizmalarından biri de hücrelerdeki dopamin reseptörü (DRD) sayısının düzenlenmesidir (Şekil 1). Yapılan araştırmalar neticesinde bağımlı olunan maddenin kullanım dozu artarsa, hücre, dopamin reseptörlerinin genetik ifadesini inhibe ederek, toksisiteden korunmaya çalışmaktadır. Reseptör sayısının azalması içeriye alınan dopamin miktarında da azalmaya neden olduğu için -böylece

alınan zevk de azalmaktadır- bağımlı kişiyi daha fazla madde kullanma davranışına itmektedir. Bu duruma downregulation denmektedir. Tam tersi durum yani upregulation da benzer mekanizmayla çalışmaktadır. Bağımlılık davranışı gösterilen maddenin kullanım sıklığı azaltıldığında dopamin reseptör miktarı artış göstermektedir. Reseptör miktarının artışı da minimal miktarda dopamin salınımı sonucu alınan zevkin maksimal olmasını sağlar ve bağımlı olunan maddeyi arama davranışında azalma görülür.<sup>[12,13]</sup>

Sonuç olarak, bu derlemede zevk ve mutluluğun sadece çevresel etmenlerle öğrenilen değil, genetik olarak da aktarılan bir şey olduğunu açıklamaya çalıştık. Zevk ve mutluluğun patolojik hali yani diğer bir deyişle bağımlılığın da kalıtılabildiği bilinen bir gerçektir. MAO geni pasif olan kişilerin daha asabi, VMAT2’ye sahip bireylerin VMAT1’e sahip olanlara kıyasla daha inançlı ve uysal kişiler olduğu kanıtlanmıştır. Buradan yola çıkılarak zevk alma, mutluluk ve bağımlılık gibi konularda ya da hastalıkların tedavisinde genetik yatkınlık faktörünün göz ardı edilmemesi gerekir. Mendel’in çalışmalarının üzerinden geçen yaklaşık 150 yıldan beri kalıtımın kapsamına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ancak halen madde bağımlılığı, depresyon gibi hastalıkların tedavisinde kalıtsal özelliklere odaklı AR-GE ilaç çalışmalarına gereken önem verilmemektedir.

### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## **KAYNAKLAR**

1. Hawkes CH. Endorphins: the basis of pleasure? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:247-50.
2. Dfarhud D, Malmir M, Khanahmadi M. Happiness & health: the biological factors- systematic review article. Iran J Public Health 2014;43:1468-77.
3. Bartels M, Saviouk V, de Moor MH, Willemsen G, van Beijsterveldt TC, Hottenga JJ, et al. Heritability and genome-wide linkage scan of subjective happiness. Twin Res Hum Genet 2010;13:135-42.
4. Lykken D, Tellegen A. Happiness is a stochastic phenomenon. Psychological Science 1996;7:186-9.

5. Blum K, Chen ALC, Chen TJH, Bowirat A, Downs BW, Waite RL, et al. Genes and Happiness. *Gene Therapy & Molecular Biology* 2009;13:91-129.
6. Schwab SG, Franke PE, Hoefgen B, Guttenthaler V, Lichtermann D, Trixler M, et al. Association of DNA polymorphisms in the synaptic vesicular amine transporter gene (SLC18A2) with alcohol and nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2263-8.
7. Vaas R. Gods, gains, and genes. In: Voland E, Schiefenhövel W, editors. *The biological evolution of religious mind and behavior*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. p. 25-49.
8. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Role of MAO A and B in neurotransmitter metabolism and behavior. *Pol J Pharmacol* 1999;51:25-9.
9. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993;262:578-80.
10. Lalanne L, Ayranci G, Kieffer BL, Lutz PE. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. *Front Psychiatry* 2014;5:170.
11. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:5274-8.
12. Zaliauskiene L, Kang S, Brouillette CG, Lebowitz J, Arani RB, Collawn JF. Down-regulation of cell surface receptors is modulated by polar residues within the transmembrane domain. *Mol Biol Cell* 2000;11:2643-55.
13. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2014;76:259-68.