

Yeni yumurta-tavuk paradoksu: Sirkadiyen ritim ya da yaşam stili mi? Son hücre düzenleyici hangisidir?

The new egg-chicken paradox: Circadian rhythm or lifestyle? Which is the last cell editor?

Müzeyyen İzmirlî¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

İletişim: Müzeyyen İzmirlî

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

e-mail: muzeyyenizmirlî@gmail.com

Gönderim Tarihi: 05 Ekim 2022, **Kabul Tarihi:** 22 Haziran 2023

ORCID ID: Mi 0000-0002-8545-863X

ÖZET

Bedenimizde, yaklaşık 24 saatlik, otonom bir mekanizma tarafından düzenlenen, zamana bağlı döngüsel çalışan bir sistem vardır ve bu sistem sirkadiyen saat ya da sirkadiyen ritim olarak adlandırılır. Bu ritim uyku-uyanıklık, vücut ısısı, hormonların salgılanması, lokomotor aktivite ve iştah gibi çeşitli fizyolojik işlevlerin günlük rutinler halinde devam etmesini sağlar. Diğer taraftan, yapılan son çalışmalar yenilen yemeğin kalitesinin, içeriğinin (protein, karbonhidrat ya da yağ ağırlıklı olabileceği gibi, vitamin, mineral ve gıda katkı maddeleri gibi), zamanlamasının (öğün aralıkları, aydınlık ve karanlık süreçlerde yemek yeme), günlük yaşamımızdaki egzersiz ve uyku kalitesinin sirkadiyen metabolizmayı belirgin şekilde değiştirdiğini rapor etmiştir. Bireyin beslenme alışkanlıkları, enerji metabolizması, sirkadiyen saat, beden ritmi bir arada değerlendirildiğinde ortaya karışık bir metabolik yolak ağı çıkıyor. Bu yüzden, bu derlemede yaşam stili ve özellikle diyet kompozisyonu, uyku ve egzersiz açısından bakıldığında, sirkadiyen saatin ve beden ritminin, moleküler hücresel süreçleri ile genetik ve epigenetik temelini aydınlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, BMAL1, CLOCK, egzersiz, sirkadiyen saat, uyku

SUMMARY

There is a time-dependent cyclic system that is approximately 24 hours in our body, which is regulated by an autonomous mechanism and this system is called the circadian clock or circadian rhythm. This rhythm ensures that various physiological functions such as sleep-wake, body temperature, the secretion of hormones, locomotor activity and appetite continue as daily routines. On the other hand, recent studies have reported that the quality of the food eaten, its content (such as protein- or carbohydrate- or fat-rich, vitamins, minerals and food additives), timing (meal intervals, eating during light and dark periods), exercise, the quality of sleep in our daily life significantly altered the circadian metabolism. When the individual's nutritional habits, energy metabolism, circadian clock and rhythm of the body are evaluated together, a complex network of metabolic pathways emerges. Therefore, in this review, it is aimed to illuminate the molecular cellular processes, genetic and epigenetic basis of the circadian clock and the rhythm of the body, from the perspective of lifestyle and especially diet composition, sleep and exercise.

Keywords: BMAL1, circadian clock, CLOCK, exercise, nutrition, sleep

GİRİŞ

Yeni başlangıçları severiz. Yıl başlangıcı, ay başlangıcı, hafta başlangıcı ve de günün başlangıcı gibi başlama noktalarını, önümüzde açılmış beyaz bir sayfa olarak niteleyip, kendimizi, hayatımızı, rutinlerimizi düzene koymaya çalışırız. Bedenimizdeki fizyoloji ve genetikte bu döngülerden nasibini almıştır. Bedenimiz, her gün doğan güneş ile yeni güne merhaba diyerek, her gün yeni bir döngünün, yeni bir ritmin başlangıcını yapar. Bu döngü bizim günlük rutinlerimiz ile yani sabahın ilk ışıkları ile uyanmamız, düzenli aralıklar ile yemek yememiz ve nihayetinde gece olduğunda da uyumamız ile şekillenir. Her gün yeniden yapılandırılan, yeni bir başlangıç ile başlayıp beden enerjisinin ve hayati faaliyetlerinin sağlanıp, en son yine beden çöplerinin kapıya bırakılmasına kadar devam eden bu süreç her gün tekrar eder.

Uyku-uyanıklık, vücut ısısı, hormonların salgılanması, lokomotor aktivite ve iştah gibi çeşitli fizyolojik işlevler günlük rutinler halinde devam eder. Yaklaşık 24 saatlik otonom bir mekanizma tarafından düzenlenen, zamana bağlı döngüsel çalışan ve “sirkadiyen saat” ya da “sirkadiyen ritim” olarak adlandırılan bu sistem, kendi bedenimizdeki ya da çalıştığı organizmadaki, günlük ve çevresel etmenlere bağlı olan biyolojik dalgalanmaları ve de zamansal iç süreçlerin nasıl olduğu hakkında tahminde bulunmamızı sağlar. “Sirkadiyen” terimi Latince bir kelimedir ve “circa: hakkında” “diem: gün” yani “circa diem: bir gün hakkında” anlamına gelir (1).

Sirkadiyen ritmi, biyolojik ve genetik olarak ele aldığımızda bilimsel olarak, ekspresyonları yaklaşık 12 saat arayla tepe ve dip noktalarına ulaşan ve yaklaşık 24 saat içinde tam bir döngüye giren çok sayıda gen ve protein sistemi olarak ifade etmek mümkündür (2). Bütün metabolizmanın ve genomun oluşturduğu biyolojik sistem, beynin ventral hipotalamusunda yer alan ve suprakiazmatik çekirdek (SCN) olarak adlandırılan merkez tarafından, sanki bir orkestra şefinin orkestra üyelerini yönetmesinde olduğu gibi, sistemi nöral, hormonal (glukokortikoidler, insülin, melatonin, vs.), çevresel ve davranışsal girdiler yolu ile senkronize ederek çalıştırır. Bahsettiğimiz bu döngüsel sistem içinde, göze günün ilk ışığının düşmesi ile ana saat işlevini gören SCN'deki moleküler osilatörler harekete geçer. Sistem içerisinde çalışan kromatinin, genlerin ve proteinlerin epigenetik modifikasyonlar geçirmesi, bu saatlerin normal bir döngüde, diğer bir ifade ile bildiğimiz gün ritmi içerisinde çalışması için gerekli olan bir süreçtir (3).

Yaklaşık bir 10 yıl öncesine kadar, beden ritminin sirkadiyen saat tarafından düzenlendiği biliniyordu. Ancak yapılan son çalışmalar, yenilen yemeğin kalitesinin, içeriğinin (protein, karbonhidrat ya da yağ ağırlıklı olabileceği gibi, vitamin, mineral ve gıda katkı maddeleri gibi), zamanlamasının (öğün aralıkları, aydınlık ve karanlık süreçlerde yemek yeme), günlük yaşamımızdaki egzersiz

ve uyku kalitemizin de sirkadiyen metabolizmayı belirgin şekilde değiştirdiğini rapor etmiştir (4).

Bu noktada artık, tavuk mu yumurtadan, yumurta mı tavuktan ikilemine düştüğümüz bir an geliyor? Bedenin ritmini günlük rutinler mi düzenliyor, yoksa sirkadiyen ritim mi düzenliyor? Soruyu başka şekilde de sorabiliriz. Sirkadiyen saat mi metabolizma ve günlük rutinleri düzenliyor, yoksa sirkadiyen saat günlük rutinleri mi? Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda ve bireyin beslenme alışkanlıkları, enerji metabolizması, sirkadiyen saat, beden ritmi bir arada değerlendirildiğinde ortaya karmaşık ve aydınlatılması zor bir süreç çıkıyor. Bu yüzden, bu derlemede yaşam stili ve özellikle diyet kompozisyonu, uyku ve egzersiz açısından bakıldığında, sirkadiyen saatin ve beden ritminin, moleküler hücresel süreçleri ile genetik ve epigenetik temelinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Sirkadiyen Saat ya da Sirkadiyen Ritim

Memelilerdeki merkezi sirkadiyen saat görevini yapan SCN nöronları, özellikle 380-500 nm uzunluğundaki mavi ışık fotonlarını, retinada bulunan foto-reseptörler ve ışığa duyarlı gangliyon hücreleri tarafından algılar. SCN, nihayetinde retino hipotalamik sistem aracılığıyla aktive olur ve bir takım genleri ve proteinleri de aktive eder (5). Sistem içerisinde çalışan moleküllerden en bilinenleri Sirkadiyen Lokomotor Output Döngü proteini Kaput (CLOCK) ve Beyin ve Kas ARNT-Benzeri 1 (BMAL1)'dir. CLOCK ve BMAL1 hetero-dimer olarak çalışır. Sistem içerisinde ayrıca represör olarak görev yapan moleküller Periyod (Per; Per1, Per2 ve Per3), Kriptokrom (Cry; Cry1 ve Cry2), Nükleer Reseptör Alt ailesi 1 Grup D 1 üyesi (NR1D1; Rev-Erb; Rev-Erb- α , Rev-Erb- β)'dir. Aktivatör olarak çalışan moleküller ise Retinoik Asit Reseptörü ilişkili Öksüz reseptörler (ROR) ve Retinoik Asit Reseptörü (RAR) ilişkili Öksüz Reseptör Cevap Elementi (ROREs)'dir (6).

Sirkadiyen saat, memelilerde, hücre çoğalmasından, hücre ölümüne, DNA hasarının tamirinden, detoksifikasyon gibi metabolizma faaliyetlerine, büyüme faktörleri, pıhtılaşma faktörleri, immun fonksiyonlar ve birçok genin ekspresyonunu düzenleme, kalp atımı, beynin faaliyeti, böbrek aktivitesi (plazma akışı, idrar üretimi, kan basıncı, elektrolit ve su homeostazisi), endokrin sistem (kan şekerinin düzenlenmesi) (7), immun sistem (8) ve vücut ısısı (9) gibi fizyolojik olaylarda dahil olmak üzere biyolojik, genetik ve biyokimyasal olarak hemen hemen bütün hücresel olayları bir senkronizasyon dahilinde kontrol eder (10).

Yüzyılın başındaki bir keşif neticesinde, sirkadiyen saatin beyne ek olarak, karaciğer ve kas dâhil olmak üzere çevresel olarak adlandırdığımız organlarda da işlev gördüğünü ortaya koymuştur (11). Dahası, yapılan başka bir çalışmada, sirkadiyen hücresel osilatörlerin hemen hemen bütün hücrelerde var olduğu hatta sahip olduğumuz hücre kadar sirkadiyen osilatöre de sahip olduğumuz ortaya konmuştur

(12). Daha büyük bir sistemin yarı özerk elemanları olan bu lokal veya çevresel saatler, SCN saat tarafından nöral, hormonal (örneğin, glukokortikoidler (GC), insülin ve melatonin), ve davranışsal girdiler yolu ile senkronize edilir (3).

Sirkadiyen Saatin Moleküler Mekanizması

Sirkadiyen saatin altında yatan moleküler mekanizmalar, transkripsiyonel ve translasyonel olarak gerçekleşen geri beslemeli döngülerden oluşur. Bunlar, yukarıda da bahsettiğimiz, çekirdek transkripsiyon faktörleri olan CLOCK ve BMAL1'in PER, CRY, ROR ve ROREs'lar tarafından düzenlenmesi ile gerçekleşir. Bu proteinler, yapı motifi itibarıyla "basic helix-loop-helix" (bHLH) ve "Period-Arnt-Single minded" (PAS) yapıları taşıyan, bHLH-PAS olarak adlandırılan transkripsiyon faktör ailesine üyedir. REV-ERB- α ve REV-ERB- β ise nükleer reseptörlerdir ve hücre içi transkripsiyon faktörleridir (13).

Sirkadiyen saatin kendisi hem bir epigenetik süreçtir hem de diğer epigenetik faktörler tarafından düzenlenen bir süreçtir. CLOCK proteini, bir histon asetil transferaz (HAT)'dır ve histon H3K9 ve H3K14'ü asetilleme aktivitesine sahiptir. Bu mekanizma sayesinde, sirkadiyen kontrol genlerinin ritmik transkripsiyonunu desteklemek üzere kromatinin açılması sağlanır. Ayrıca, neredeyse tüm saat proteinleri fosforilasyon, asetilasyon, ubikütinasyon ve O-bağlı N-asetilglukozamin modifikasyonu (O-GlcNAzilasyon) gibi post-translasyonel modifikasyonlar tarafından da düzenlenmektedir (13).

Sirkadiyen sistemin çalışması iki yolak ile gerçekleşmektedir. Bunlar;

Birinci Yolak: CLOCK ve BMAL1 sitoplazmada bir heterodimer oluşturur ve bu yapıya CREB bağlayıcı protein (CBP) ve p300 (histon asetil transferaz) proteinleri katılır. P300, CLOCK/BMAL1 yapısı ile iş birliği içinde bir ko-aktivatör olarak fonksiyon gösterir ve sirkadiyen ritimde histonların asetilasyon sürecine etki eder. CBP proteininin rolü tam olarak anlaşılmış değildir ancak CBP sirkadiyen gen transkripsiyonunu p300 proteini ile aynı tarzda transaktive ediyor olabilir. Diğer taraftan CBP PER2 proteini ile de etkileşime girmektedir. CBP/PER2 çekirdeğe aktarıldığında ve periyod proteinleri olan PER1 ve PER2 ile kriptokrom proteinler CRY1 ve CRY2'yi kodlayan genleri aktive eder (14). Bu çok alt üniteli kompleksler belli bir konsantrasyona ulaştığında CLOCK-BMAL1 hetero-dimerine bağlanırlar ve transkripsiyonu durdurmaya başlarlar. Bu koşullar altında, PER ve CRY mRNA ve bunlardan oluşan proteinler daha fazla sentezlenmez ve kısa yarı ömürleri sebebiyle hücre içindeki konsantrasyonları azalır, böylece CLOCK ve BMAL1'in aktivitesini daha fazla inhibe edemezler. Özetle, PER ve CRY kademeli olarak bozulduğundan, BMAL1 ve CLOCK üzerindeki baskı azalır ve döngü 24 saatlik başka bir döngü ile yeniden başlar. Sonuç olarak yeni bir PER ve CRY döngüsü başlayabilir (15).

İkinci Yolak: Başka bir sirkadiyen düzenleme protokolü, BMAL1 transkripsiyonunu sırası ile aktive eden ya da baskılayan ROR'lar ile REV-ERB- α ve REV-ERB- β 'yi içerir. CLOCK ve BMAL1, REV-ERB- α ve REV-ERB- β reseptörlerine ait genlerin transkripsiyonunu aktive ederek kendi sirkadiyen transkripsiyonlarını düzenlerler. Ayrıca bu düzenlemeye aktivatör proteinler olan ROR ve ROREs'larda katılır. REV-ERB- α ve REV-ERB- β ayrıca baskılama görevi de yapar. Bu iki baskılayıcı element BMAL1 ve CLOCK promotörlerinin içinde bulunan RORE elementlerini periyodik olarak işgal ederler ve CLOCK ve BMAL1'in transkripsiyonunu düzenlerler (16). Diğer taraftan REV-ERB konsantrasyonu yüksek olduğunda, REV-ERB, RORE elementlerine bağlanmak için ROR proteinleri ile yarışır ve Nükleer Reseptör Korepresör (NCoR) ve histon deasetilaz 3'ü (HDAC3) içeren protein komplekslerini bir araya getirir. Böylece CLOCK ve BMAL1 transkripsiyonu engellenir (15).

Sirkadiyen Ritim İçerisinde Görev Alan Diğer Moleküller

Metil Transferaz Mix Lineage Lösemi 1 (MLL1) enzimi ritmik olarak CLOCK ile etkileşime girer ve özellikle sirkadiyen mekanizma ile alakalı genlerin promotörlerinde bulunan histon H3K4'ü trimetile eder. Böylece CLOCK geninin metillenerek transkribe olmasına engel olur. Bunun aksine Zeste homolog 2'nin geliştiricisi (EZH2), sirkadiyen ritmin epigenetik sürecinde görev yapan bir metil transferaz enzimidir. Sirkadiyen promotörlerde bulunan H3K27'yi metilleyerek CRY bağımlı transkripsiyonu inhibe etmektedir. CLOCK proteini ayrıca, BMAL1'i K537 rezidüsünden asetiller ve BMAL1'in ekspresyona olabildiği için uygun hale getirir. Lizine özgü demetilaz 5A (Jarid1A) ve lizin demetilaz 8, (JMJD5) olarak adlandırılan histon demetilazlar da sirkadiyen ritimde görev yapan enzimler arasındadır (17).

PER1 ve PER2 ekspresyonları hormon, ikincil haberci, sıcaklık ve nöro-transmitterler gibi kısa süreli yanıt oluşturan parametreler tarafından uyarılabilir. Bu durum bir sinyal sensörü gibi davranarak, transkripsiyon faktörleri aracılığıyla PER1 ve PER2 ekspresyonunun gerçekleşmesini sağlayarak sirkadiyen saat senkronizasyonunu düzenleyecektir. PER1 ve PER2 ekspresyonu, siklik AMP cevap elementine (CRE) bağlanan siklik AMP cevap elementine bağlanan protein (CREB), ısı şok elementine (HSE), bağlanan ısı şok transkripsiyon faktör 1 (HSF), serum cevap elementine (SRE) bağlanan serum cevap faktörü (SRF) ve glukokortikoid cevap elementi (GRE) transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmektedir. Bu düzenleyiciler, birbirlerinin ifadesini kontrol etmenin yanı sıra, cis düzenleyici siteleri bağlayarak veya aşağı akış transkripsiyonel düzenleyiciler aracılığıyla binlerce hedef genin ritmik ifadesini de yönlendirir (15).

Sirkadiyen Ritim ve Yaşam Stili Arasındaki İlişki

Son dönemde yapılan çalışmalar, endojen metabolik ve hormonal süreçlerin sirkadiyen ritmin, başka bir ifade ile merkezi ve periferik sirkadiyen sistemin, aydınlık/

karanlık döngülerinin değişikliği, uyku düzeni, beslenme içeriği, beslenme zamanlaması ve egzersiz yükü ile zamanlamasındaki farklılıklar gibi dış faktörlerden etkilendiğini rapor etmişlerdir. Diğer taraftan, modern toplumda sıklıkla görüldüğü gibi, bireyin normal günlük ritmindeki bozulmaların, doğal olmayan ışık kaynaklarına aşırı maruz kalmanın, sirkadiyen süreçlerde ciddi değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Uygun beslenme ve egzersiz zamanlamasının sirkadiyen ritmi bozmamak ve sistemi desteklemek için güçlü araçlar olduğu ve de potansiyel olarak metabolik hastalıkların önlenmesine katkıda bulunduğu da son zamanlarda çalışılan konulardan olmuştur (18).

Sirkadiyen Saat ve Beslenme Arasındaki İlişki

Yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlar, yenilen yemeğin kalitesinin ve zamanlamasının sirkadiyen metabolizmayı belirgin şekilde değiştirdiğini öne sürmüştür. Ayrıca, makro besin kompozisyonunun ve spesifik besinlerin (nobiletin, resveratrol ve kafein) değiştirilmesinin de periferik sirkadiyen gen ekspresyonunu etkilediğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (19,20).

Genom çapında yapılan, birkaç ekspresyon çalışmasına göre, glukoz metabolizması, lipit metabolizması, hem biyosentezi ve mitokondriyal adenozin trifosfat (ATP) sentezinde yer alan genlerin tümü sirkadiyen bir ekspresyon modeli sergiler. Sonuçlar, bu yollar ile sirkadiyen ritim ile birlikte çalışan moleküllerin, Peroksizom Proliferatörü ile Aktive olan Reseptörler (PPAR), CLOCK-BMAL1, ROR, HDAC3, transkripsiyon faktörleri olan, albümin bölgesi D bağlayıcı protein (DBP) ve nükleer faktör interlökin 3 (NFIL3) olduğunu ortaya koymuştur. PPAR'lar, bir grup nükleer reseptör proteininden oluşur ve glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rollere sahiptirler. PPAR'nın düzenlenmesi yine bu bahsi geçen DBP ve NFIL3'ün birlikte, PPAR geninin ilk ekzonunda yer alan D-kutusu dizilerine bağlanarak gerçekleşmektedir (21).

Birçok çalışma, metabolizmadaki sirkadiyen saat kontrolünün yaygın ve çok katmanlı olduğunu ortaya koymuştur. İnsan plazması ve tükürük numunelerinin metabolomik araştırmaları, tanımlanan tüm metabolitlerin yaklaşık %15'inin sirkadiyen bir şekilde salındığını bildirmiştir. Sirkadiyen saat, Nikotinamid Dinükleotit + (NAD⁺) seviyesini nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) genini transkripsiyonel olarak düzenleyerek kontrol eder. Nampt geni NAD⁺ salvaj yolağının hız sınırlayıcı aşamasında görev yapar. Aktivatör kompleks CLOCK/BMAL1, sirkadiyen ekspresyonu kontrol etmek için Nampt promotörüne doğrudan bağlanır ve geri dönüştürülmüş Nikotinamid Mononükleotit (NAM)/NAD⁺ seviyelerinin düzenli bir şekilde gerçekleşmesine yol açar. Daha da önemlisi, NAD⁺, Sınıf III histon deasetilazlar ve sirtuinler (SIRT'ler) için bir koenzim olarak çalışır ve döngüsel birikimi, SIRT hedeflerinin ritmik deasetilasyonu ile sonuçlanır ve

nihayetinde sirkadiyen gen ekspresyonuna katkıda bulunur. Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, NAD⁺ ve lipit yollarının hem girdilerinin hem de çıktılarının sirkadiyen saat mekanizması ile ilgili olduğu anlaşılmaktadır (21,22).

Geldiğimiz bu nokta, artık makro besinler ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişkinin nasıl olduğu sorusunun cevabını aramak olacaktır. Bu durumda karşımıza, şu başlıklar çıkmaktadır.

Karbonhidrat metabolizması ve sirkadiyen ritim:

Glukoz metabolizmasına özet bir şekilde bakacak olursak, tüketiminin ardından bağırsaklara ve oradan kana ulaşan glukoz, fosforile olacağı hepatositlere gider. Hepatositlerde artık fosfoglukoz olmuş olan glukoz, glikoliz yolağında enerji üretimi için kullanılır. Eğer ATP üretimi gerekmiyorsa daha sonra kullanım için glikojen olarak depolanır (glukojenez) veya pentoz fosfat yolunda (PPP) yeniden kullanım için tekrar hazır hale getirilir. Burada, glukozun hepatositlere girişini sağlayan hepatik glukoz taşıyıcısı olan glukoz taşıyıcı 2 (GLUT2) ve glukokinazın (GCK) ekspresyonu, beslenme döngülerine denk gelen pik seviyeleri ile günlük ritimler gösterir (23). Beslenmenin ardından aktive olan bir diğer molekül insülin dir ve insülin glikojen sentaz kinaz 3'ün (GSK3) inhibisyonuna yol açan bir sinyal kaskatı yoluyla glikojenezi aktive eder. GSK3'ün de günlük fosforilasyonu ve bu fosforillenme ile birlikte aktive olması bir ritim içerisindedir. Bu ritim, REV-ERB'nin stabilitesini değiştirmek gibi bazı sirkadiyen saat olaylarına etki eder. β-bağlı N-asetil glukozamin transferaz (OGT) enziminin aktivitesi GSK3 tarafından düzenlenir ve buna göre bir dizi hepatik protein, PER2, CLOCK ve BMAL1 O-GlcNazilasyon gerçekleşirken sirkadiyen ritimler gösterir. PER2'nin stabilitesini, O-GlcNazilasyon, glikozilasyon, kazein kinaz 1 (CK1) fosforilasyonu ve protein fosfataz 1 (PP1) aracılı fosforilasyonun arasındaki denge belirler. Buna paralel olarak, CLOCK ve BMAL1'in O-GlcNazilasyonu, onların ubiquitinasyon ve nihayetinde parçalanmalarına da müdahale eder. PPP yolağında düşük Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) seviyesi, REV-ERB'nin transkripsiyonu ve Nükleer faktör eritroidden türetilen 2 benzeri 2 (NRF2) transkripsiyon faktörünün aktivitesi ile düzenlenir. Bu yolak önemlidir, çünkü sitoplazmik NADPH havuzunu yeniler, ayrıca amino asit ve nükleotit biyosentezi için de esansiyel bir yolaktır (24).

Metabolizmada açlık durumu söz konusu olduğunda, sirkadiyen saat glukagon sinyali ile etkileşime girerek glukoz metabolizmasını etkiler. Glukagon, G-protein-bağlı reseptörü ve adenilat siklaz aracılığıyla protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder, bu da glukoz sağlamak için glikojenolizi ve glukoneogenezi teşvik eder. PKA faktörü CREB'i fosforile ederek aktive eder, böylece Per1'deki cis-etkili CRE bölgelerine ve birkaç glukoneojenik promotöre bağlanır ve transkripsiyonunu uyarır. Diğer taraftan, CRY1 PKA aktivasyonunu inhibe ederek, G proteinini ve adenilat siklazı negatif olarak düzenler. Uzun süreli açlık ayrıca AMP/

ATP oranını artırır, CRY'leri fosforile eden AMP ile aktive olan kinazı (AMPK) aktive eder ve onları yıkım için hedefler. AMP, CRY1'in besin eksikliğinde kısa ve uzun vadeli tepkiler oluşturmasında bir denge noktası olarak hareket eder (22).

Glukoz metabolizması ile ilgili karşımıza çıkan bir diğer kontrol noktası dönüştürücü büyüme faktörü beta ile indüklenebilir erken gen 1'in (Tieg1) ekspresyonu üzerinden gerçekleşir. Glukoz, Tieg1 ekspresyonunu artırır ve çekirdekte TIEG1 proteinini geçici olarak biriktirir. Bu durum, doğrudan Bmal1 ekspresyonunu baskılayarak Per1 ve Per2 seviyelerinin azalmasına neden olur (25).

Fruktoz ve glukoz aynı kimyasal formülle karakterize edilir; ancak, yapı ve metabolizma açısından farklılık gösterirler. Fruktöz, hepatositlerde, Bmal1 mRNA ekspresyonunun bozulmasına neden olur ve Per1 mRNA'sının ekspresyonunu geciktirir. Miyotüplerde fruktoz, Per1 ve Bmal1 mRNA ekspresyonunun artışına ve Per1, Bmal1 ve Clock'un ritimlerinin gecikmesine neden olur (26). Fare deneylerinde, farklı karbonhidrat türlerinin (glukoz, fruktoz ve sukroz) karaciğerde, sirkadiyen zamanlamada belirgin değişimlere neden olduğu ortaya konmuştur (27).

Lipit metabolizması ve sirkadiyen ritim: Yağ asidi sentezi ve β oksidasyonu karaciğerde kontrollü olarak gerçekleşir. Mitokondriyal asetil CoA bir sitrat/palmitat mekiği yoluyla sitoplazmaya aktarılır, burada ATP sitrat liyaz (ACLY) hız sınırlayıcı bir enzimdir. ACLY ekspresyonunun sirkadiyen zirvesi beslenme ile çakışmaktadır. Yağ asidi sentezinin ilk kararlı adımı, malonil CoA üretmek için asetil CoA'nın, asetil CoA karboksilaz (ACACA) tarafından karboksilasyonudur. ACACA, açlık kaynaklı AMPK tarafından fosforilasyon yoluyla etkisiz hale getirilir. Mitokondriyal β oksidasyon hızı, yağ asil gruplarının karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT1) ve CPT2 tarafından mitokondriye girişi ile sınırlıdır. L-karnitin, CPT1 ve CPT2 seviyeleri günlük ritimler gösterir. Ayrıca, yağ asidi sentezi sırasında üretilen ve beslenme sırasında pik yapan yüksek seviyelerde malonil CoA, CPT aktivitesini inhibe eder. Bu sirkadiyen ve ürün aracılı düzenleme, sırasıyla beslenme ve açlık sırasında zirveye ulaşan yağ asidi sentezi ve oksidasyonunda günlük bir ritim oluşturur. Bu aynı zamanda çeşitli karaciğer lipitlerinde de günlük ritimlere yol açar. Bu sistem içerisinde görev yapan ve ritim düzenleyici olarak karşımıza ilk çıkan molekül REV-ERB- α 'dır. Yapılan bir çalışmada, yağdan gelen enerjinin %40'ı aştığı yüksek yağlı bir diyetin (HFD), normal olarak salınan genlerin ekspresyonlarını değiştirebildiği ve de novo salınımlarını da indükleyebildiği ifade edilmiştir (21). Bunun dışında, yüksek yağ kaynaklı beslenme Clock/Bmal1 gen bölgelerinin açılıp kapanma mekanizmasına da etki etmektedir. Yağ oranı %60 olan diyetle beslenmiş fare gruplarında sirkadiyen saat genlerinin ekspresyon miktarının ve ekspresyon ritminin bozulduğu gözlenmiştir (28). Ayrıca, yüksek yağ içerikli beslenme, nükleer PPAR protein seviyelerini ve hedef genlerin ekspresyon seviyelerini de arttırmıştır (4). Burada karşımıza çıkan bir diğer sirkadiyen ritim molekülü, ROR'dır. ROR, HDAC3

aracılığı ile PPAR hedef promotörlerini deasetile ederek PPAR transkripsiyonel aktivitesini baskılar. Çalışmada, karaciğere özgü ROR eksikliği olan farelerde yüksek yağ içerikli beslenme protokolü uyguladıklarında, farelerdeki PPAR sinyalinin değiştiği ve nihayetinde şiddetli steatoz ve obezite olduğu gözlenmiştir (29). PPAR'lar, hepatik de novo lipogenezi kontrol eden bir ana düzenleyici olan sterol element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) ile de ilişkilidir. Son çalışmalar, PPAR'nın bir ligandı olduğu varsayılan bir sn-glisero-3-fosfokolinin (GPC) (16:0/18:1), SREBP-1c'ye bağlı bir şekilde üretildiğini ve bunun karaciğerde lipit oksidasyonu için sirkadiyen bir ritim oluşturduğunu göstermiştir (30).

Başka bir çalışma olaya mikrobiyom ve sirkadiyen ritim açısından bakmış ve bu konuda değerlendirmeler yapmıştır. Çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetin bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek karaciğerdeki sirkadiyen saati düzenlediği bildirilmiştir (31).

Protein metabolizması ve sirkadiyen ritim: Protein, tüketiminin ardından, ince bağırsakta amino asitlere parçalanır ve kan aracılığı ile karaciğere taşınır. Amino asitler hücrelerde nadiren serbest olurlar. Bunlar tokluk halinde protein sentezi için, açlık sırasında glukoneogenez için kullanılabilirler. Diğer taraftan biyoaktif moleküllere metabolize edilebilir (örn., metiyonin, SAM üretmek için adenile edilir); veya üre döngüsü için gereken amonyakı serbest bırakmak için kullanılabilirler. Tokluk durumunda, protein translasyonunu desteklemek için, insülin reseptörü substratı (IRS) aracılığı ile protein kinaz B (AKT), rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR)-ribozomal protein S6 kinaz 1 (S6K1) yolunu aktive eder. AKT veya S6K1 ayrıca BMAL1'i fosforile eder ve onu translasyon komplekslerine alır. Ribozom biyogenezindeki sirkadiyen ritimler ve mRNA'ların belirli alt kümelerinin tercihli translasyonunun kombinasyonu ile, protein sentezindeki bu genel ritim özellikle karaciğer fonksiyonu için önemlidir. Çünkü albümin dahil olmak üzere retinol bağlayıcı protein, transtiretin ve kompleman yolunun proteinleri gibi kritik salgılanan proteinlerin ana kaynağıdır. Gece boyunca gerçekleşen açlık sırasında da, kas ve karaciğer hücrelerinde transkripsiyon faktörü Krüppel benzeri faktör 15 (KLF15)'in sirkadiyen regülasyonu, kastan amino asit mobilizasyonu ve bunların karaciğerde glukoneogenez için yeniden kullanımı ve üre döngüsü için amonyak üretimi ile ilgili olarak sirkadiyen enzimlerin ekspresyonuna aracılık eder. Buna göre, insanlarda, total amino asitlerin, dallı zincirli amino asitlerin ve ürenin plazma seviyesi, geceleri en yüksek seviyelerle sirkadiyen ritimler gösterir. Üre döngüsünde, ornitin karbamoil transferaz (OCT) tarafından mitokondriyal L-ornitin (glutamattan türetilmiştir) kullanımı CO₂'nin temizlenmesinde kritik bir adım olarak hizmet eder. OCT'nin sirkadiyen düzenlenmesi KLF15 tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca, çeşitli metabolitlerdeki, Ca²⁺ ve Mg²⁺ daki sirkadiyen ritimler, Ca²⁺ ile aktive olan protein kinazların yanı sıra Mg²⁺ ATP- veya Mg²⁺ üridin trifosfat (glikojen sentezi) kullanımını etkileyebilir (21).

Doğal bileşikler ve sirkadiyen ritim: Diyet bileşimine ek olarak, doğal bileşikler sirkadiyen ve metabolik homeostazi etkileyebilir. Birkaç çalışma, sirkadiyen ritimleri sürdürebilen veya faz değiştiren besinleri tanımlamıştır.

Bitkilerden ve mantarlardan elde edilen polifenolik bileşikler olan flavonoidlerin, anti-inflamatuar, antioksidan ve antikanser etkileri dâhil olmak üzere çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Son araştırmalar, saat sistemini manipüle etme yetenekleri göz önüne alındığında, flavonoidlerin diyete bağlı obezite ve karaciğer iltihabını tedavi etmek için büyük terapötik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur (32,33).

Epigallocateşin Gallat (EGCG), çay polifenollerinin önemli bir bileşenidir. H₂O₂'e maruz kalan hepatositlerde EGCG tedavisi uygulamasında, EGCG, H₂O₂ kaynaklı sirkadiyen ritmin bozulmasına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, BMAL1'i artıran doğal bir bileşik olarak EGCG'nin, farelerde, antioksidan savunma yolunu güçlendirerek ve BMAL1'e bağlı bir şekilde mitokondriyal işlev bozukluğunu iyileştirerek redoks dengesizliğini hafiflettiğini ortaya koymuştur (32). Başka bir in vitro çalışma da ise, EGCG takviyesinin sirkadiyen uyumsuzluğu ve metabolik düzensizliği hafifleterek obezitenin neden olduğu insülin direncini ve obeziteyi tersine çevirebileceğini göstermiştir (33).

Narenciye kabuklarından izole edilen bir polimetoksile flavon olan nobiletin, sirkadiyen saate bağlı bir şekilde metabolik sendromlara karşı güçlü koruma sağlar. Nobiletin, sırayla tüm moleküler osilatörün transkripsiyonel aktivitesini stabilize edebilen ROR'u hedefler. Nobiletinin obeziteye karşı etkili olduğu, metabolik etkisini ise CLOCK aracılığıyla uyguladığını göstermektedir. Kas dokusunda da, nobiletinin, yüksek yağlı beslenme durumunu, mitokondriyal solunum optimizasyonunu ROR aracılığıyla sağladığı ve sağlıklı yaşlanmayı desteklediği bildirilmiştir (34).

Resveratrol (3,4,5-trihidroksi-trans-stilben), üzüm ve yer fıstığı gibi çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir polifenolik bileşiktir. Resveratrol, sadece protein ekspresyonunu değil, aynı zamanda çok hücreli hayvanlarda SIRT1'in enzim aktivitesini de düzenler (35).

Sirkadiyen saati etkileyen çok sayıda fonksiyonel bileşen ve gıda metabolitinin varlığı gelecekteki araştırmalarda keşfedilmesi muhtemel olan konulardan biridir.

Sirkadiyen Saat ve Uyku Arasındaki İlişki

Evrimsel süreçte, aydınlık ve karanlık gün ritmine göre yani sirkadiyen ritme göre yaşamaya adapte olmuş organizmanın, uyku düzeninin değiştirilmesi, beslenme düzeninin değiştirilmesi ve farklı çevresel stres faktörleri ile karşılaşarak adapte olduğu yaşam stiline bozulması fizyolojik, bilişsel ve zihinsel sağlığa fatura çıkartmıştır (36). Örneğin,

vardiyalı çalışan kişilerde kanser, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin arttığına yönelik, yetersiz olsa da raporlar mevcuttur. Uyku hormonu olan melatonin ritminin değişimi bahsi geçen hastalıklar için kuvvetli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Geceleri ışığa maruz kalmak melatonin salınımının inhibisyonuna yol açmaktadır. Vardiyalı çalışanlarda, bu melatonin inhibisyonu, iş günlerinde toplam uyku süresinin kısalmasına ve uyku-uyanıklık döngüsünün değişmesine ve uyku bozuklukları prevalansının artmasına neden olmuştur. Sabahları azalan melatonin seviyeleri, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini tarafından düzenlenen kortizol sentezlenmesine neden olduğundan, sadece beş günlük gece çalışmasından sonra bile, ışık uyarılarına karşı hipofiz-adrenal yanıtın bozulması gözlenmiştir (37). Azalan melatonin ve artan kortizolün etkisine bakmak için pineal bezi çıkartılmış hayvanlarda bir deney tasarlanmış ve bu deney sonucunda, adipöz ve kas dokusunda azalmış melatonin ve artmış kortizolün, glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) mRNA'sında ve glukoz toleransında azalma ile birlikte merkezi insülin direnci geliştiğini bildirmişlerdir (38). İnsan çalışmalarında, jetlag olanlarda, zaman vardiyası çizelgesi ile çalışanlarda ve düzensiz yemek zamanlaması olan bireylerde sirkadiyen ritmin bozulmasının obeziteye ve metabolik sendromlara neden olduğu bildirilmiştir (39,40).

Sirkadiyen Saat ve Egzersiz Arasındaki İlişki

Egzersiz, sirkadiyen saatleri değiştiren, ışığa bağlı olmayan başka bir mevzudur. Yapılan bazı çalışmalar, egzersizin, sabit karanlık koşullar altında kemirgenlerde tekerlekte koşma davranışının, sirkadiyen ritmin fazını değiştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, egzersizin zamanlamasının da sirkadiyen saatlerin düzenlenmesi ile ilgili olduğu ve planlı yapılan egzersizlerin, iskelet kası ve akciğerlerin moleküler saatlerini etkileyebileceği anlaşılmıştır. Başka bir çalışmada ise düzenli yapılan direnç egzersizlerinin, iskelet-kas sistemindeki sirkadiyen ritmi değiştirilebileceği gösterilmiştir (41).

SONUÇ

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sirkadiyen sistem, metabolik homeostaz ve beslenme arasında karşılıklı şekilde gerçekleşen bir ilişkiler ağı olduğunu ortaya koymuştur. Son 10 yılda, farklı organlarda ve çeşitli diyet koşulları altında, eksprese olan sirkadiyen ve metabolik genleri karakterize etmek için birkaç sirkadiyen transkriptom analizi yapılmıştır. Diyetin etkileri dokuya özgü transkripsiyon faktörlerinden etkilenen organa bağlı olarak farklılık göstermiştir. Diyet kompozisyonları çalışmadan çalışmaya önemli ölçüde değiştiğinden, saat ve metabolizmayı birbirine bağlayan karmaşık mekanizmaları aydınlatmak için dikkatli ve kapsamlı bir yaklaşım gereklidir (1).

Diğer taraftan, sirkadiyen ritimdeki bozulmaların yaygın olarak obeziteye, insülin direncine, dislipidemi ve hiperglisemi gibi çeşitli metabolik hastalıklara yol

açtığı tespit edilmiştir. Bu durumun aksi düşünülecek olursa, sirkadiyen ritme uygun olarak yaşamanın ve ritmi korumanın sağlık için yararlı olabileceğini söyleyebiliriz. Sonuç olarak, yeme davranışının, uyku düzeninin ve yapılan egzersizin sirkadiyen saatin düzenli bir şekilde çalışmasının devam etmesinde ve korunmasında etkili olduğu su götürmez bir gerçektir (22).

Özetle bugüne kadar sirkadiyen ritmin metabolizmamızı düzenlediğini düşünüyorduk. Oysaki yapılan bu çalışmalar neticesinde günlük yaşam stilimizin de sirkadiyen saati düzenlediği anlaşılmaktadır. Konunun başında ifade ettiğimiz “yumurta mı tavuktan, tavuk mu yumurtadan çıkıyor” paradoksunu neden kullandığımızı anlatabildim sanırım. “Yaşam stilimiz mi sirkadiyen ritmi düzenliyor, sirkadiyen ritim yaşam stilimizi mi?” diye tekrar soracak olursak aydınlatılması gereken çok fazla nokta olduğunu söyleyebiliriz. Bu yüzden de bu konu ile ilgili olarak yapılması gereken araştırmalara ihtiyaç olduğu gibi yapılan araştırmaların bir araya getirilerek derlenmeye de ihtiyacı olduğu görülmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: Mİ, Veri Toplama: Mİ, Veri Analizi /Yorumlama: Mİ, Yazı Taslağı: Mİ, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: Mİ, Son Onay ve Sorumluluk: Mİ, Malzeme ve teknik destek: Mİ, Süpervizyon: Mİ
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021;11(4):487.
2. Curtis AM, Bellet MM, Sassone-Corsi P, O'Neill LA. Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*. 2014;40(2):178-186.
3. Saini R, Jaskolski M, Davis SJ. Circadian oscillator proteins across the kingdoms of life: structural aspects. *BMC Biol*. 2019;17(1):13.
4. Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, Orozco-Solis R, Ceglia NJ, Sahar S, et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*. 2013;155(7):1464-1478.
5. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4502-4505.
6. Crumbley C, Wang Y, Kojetin DJ, Burris TP. Characterization of the core mammalian clock component, NPAS2, as a REV-ERB alpha/ ROR alpha target gene. *J Biol Chem*. 2010;285(46):35386-35392.
7. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol*. 2013;52(1):R1-16.
8. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):190-198.
9. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304(12):R1053-1064.
10. Mongrain V, Cermakian N. Clock genes in health and diseases. *J Appl Biomed*. 2009;7:15-33.
11. Koronowski KB, Sassone-Corsi P. Communicating clocks shape circadian homeostasis. *Science*. 2021;371(6530):eabd0951.
12. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol*. 2013;40(6):463-471.
13. Massari ME, Murre C. Helix-loop-helix proteins: regulators of transcription in eucaryotic organisms. *Mol Cell Biol*. 2000;20(2):429-440.
14. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:407-441.
15. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13984.
16. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet*. 2006;15(2):271-277.
17. Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. The circadian epigenome: how metabolism talks to chromatin remodeling. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25(2):170-176.
18. Haupt S, Eckstein ML, Wolf A, Zimmer RT, Wachsmuth NB, Moser O. Eat, Train, Sleep-Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. *Biomolecules*. 2021;11(4):516.
19. Manoogian ENC, Chaix A, Panda S. When to Eat: The Importance of Eating Patterns in Health and Disease. *J Biol Rhythms*. 2019;34(6):579-581.
20. He B, Nohara K, Park N, Park YS, Guillory B, Zhao Z, et al. The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2016;23(4):610-621.
21. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-1015.
22. Sato T, Sassone-Corsi P. Nutrition, metabolism, and epigenetics: pathways of circadian reprogramming. *EMBO Rep*. 2022;23(5):e52412.
23. Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(50):21453-21458.
24. Rey G, Reddy AB. Interplay between cellular redox oscillations and circadian clocks. *Diabetes Obes Metab*. 2015;1:55-64.
25. Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirota-Ikejima H, Miyata T, Fukada Y. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem*. 2002;277:44244-44251.
26. Chapnik N, Rozenblit-Susan S, Genzer Y, Froy O.

Differential effect of fructose on fat metabolism and clock gene expression in hepatocytes vs. myotubes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;77:35-40.

27. Hirao A, Tahara Y, Kimura I, Shibata S. A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock. *PLoS One.* 2009;4:e6909.

28. Wang Q, Yin Y, Zhang W. Ghrelin restores the disruption of the circadian clock in steatotic liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3134.

29. Kim K, Boo K, Yu YS, Oh SK, Kim H, Jeon Y, et al. ROR α controls hepatic lipid homeostasis via negative regulation of PPAR γ transcriptional network. *Nat Commun.* 2017;8(1):162.

30. Guan D, Xiong Y, Borck PC, Jang C, Doulias PT, Papazyan R, et al. Diet-Induced Circadian Enhancer Remodeling Synchronizes Opposing Hepatic Lipid Metabolic Processes. *Cell.* 2018;174(4):831-842.e12.

31. Murakami M, Tognini P, Liu Y, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P. Gut microbiota directs PPAR γ -driven reprogramming of the liver circadian clock by nutritional challenge. *EMBO Rep.* 2016;17:1292-1303.

32. Qi G, Wu W, Mi Y, Shi R, Sun K, Li R, et al. Tea polyphenols direct Bmal1-driven ameliorating of the redox imbalance and mitochondrial dysfunction in hepatocytes. *Food Chem Toxicol.* 2018;122:181-193.

33. Mi Y, Qi G, Fan R, Qiao Q, Sun Y, Gao Y, et al. EGCG ameliorates high-fat- and high-fructose-induced cognitive defects by regulating the IRS/AKT and ERK/CREB/BDNF signaling pathways in the CNS. *FASEB J.* 2017;31(11):4998-5011.

34. Nohara K, Mallampalli V, Nemkov T, Wirianto M, Yang J, Ye Y, et al. Nobiletin fortifies mitochondrial respiration in skeletal muscle to promote healthy aging against metabolic challenge. *Nat Commun.* 2019;10(1):3923.

35. Chai R, Fu H, Zheng Z, Liu T, Ji S, Li G. Resveratrol inhibits proliferation and migration through SIRT1 mediated post-translational modification of PI3K/AKT signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8037-8044.

36. Vogel M, Braungardt T, Meyer W, Schneider W. The effects of shift work on physical and mental health. *J. Neural Transm.* 2012;119:1121-1132.

37. Haupt S, Eckstein ML, Wolf A, Zimmer RT, Wachsmuth NB, Moser O. Eat, Train, Sleep-Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. *Biomolecules.* 2021;11(4):516.

38. Zanutta MM, Seraphim PM, Sumida DH, Cipolla-Neto J, Machado UF. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane. *J Pineal Res.* 2003;35(3):141-148.

39. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, Lee C, Moore DD, Fu L. Circadian Dysfunction Induces Leptin Resistance in Mice. *Cell Metab.* 2015;22(3):448-459.

40. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(10):E1402-1411.

41. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci.* 2017;67(1):1-10.