

ساعت زیستی بدن: رونمایی از ریتم‌های حیات

میترا پیرحقی*^۱ و علی اکبر موسوی موحدی^۱

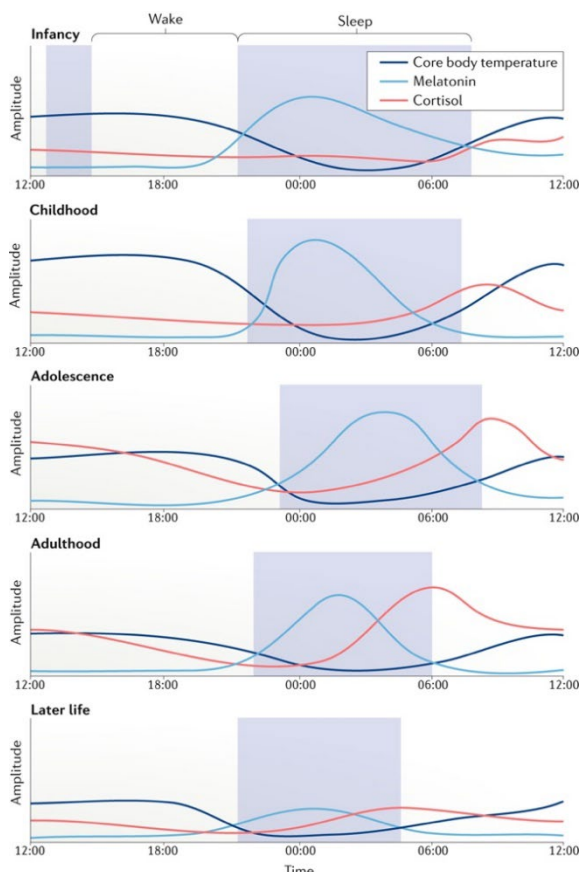
چکیده

ساعت زیستی سلول، یک مکانیسم اساسی و پیچیده ذاتی در همه موجودات زنده است که مجموعه‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیکی و رفتاری را با دقت قابل توجهی اداره می‌کند. اساس مولکولی ساعت زیستی سلولی حول فعل و انفعال پیچیده بین ژن‌های هسته ساعت و محصولات پروتئینی آنها می‌چرخد و حلقه‌های بازخورد رونویسی-ترجمه‌ای را تشکیل می‌دهد که ریتم‌های تقریباً ۲۴ ساعته ایجاد می‌کند. این مقاله به بررسی هماهنگی ساعت‌های سلولی با نشانه‌های محیطی، از جمله نور می‌پردازد، و اینکه چگونه این سیگنال‌های خارجی ریتم‌های داخلی را برای همسویی با چرخه شبانه‌روزی همگام می‌کنند. تأکید ویژه‌ای بر نقش هسته سوپراکایاسماتیک (SCN) در مغز پستانداران شده است که به‌عنوان ضربان‌ساز اصلی برای همگام‌سازی ساعت‌های محیطی در سراسر بدن عمل می‌کند. علاوه بر این، تأثیر عمیق اختلال شبانه‌روزی بر سلامت انسان را بررسی می‌شود و دخالت آن را در اختلالات مختلف، از بیماری‌های متابولیک گرفته تا اختلالات خلقی، نشان داده شده است. این مقاله تلاش‌های تحقیقاتی فعلی را با هدف کشف مکانیسم‌های زیربنایی ساعت زیستی سلولی برجسته می‌کند. درک عملکرد پیچیده این زمان‌سنج داخلی پتانسیل قابل توجهی برای توسعه رویکردهای کرونوتراپی و بهینه‌سازی راهبردی درمانی برای اختلالات مختلف دارد. در نهایت به ارائه راهکارهایی جهت تنظیم دقیق و بهینه ساعت زیستی بدن و ریتم شبانه‌روزی می‌پردازد.

واژگان کلیدی: ساعت زیستی، ریتم شبانه‌روزی، هسته سوپراکایاسماتیک، کرونوتراپی

*عهده‌دار مکاتبات: دکترای بیوفیزیک، شماره همراه: ۹۸۹۱۴۹۵۴۹۳۴۹، نامبر: ۰۲۱۶۶۴۰۴۶۸۰، آدرس الکترونیکی mitra_p.hagh@ut.ac.ir

^۱ مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران



شکل ۱. شکل شماتیک ریتم شبانه‌روزی که از دوران نوزادی، نوجوانی، بزرگسالی و سن بالاتر تغییر می‌کند. در دوران شیرخوارگی، ریتم خواب و بیداری فوق‌العاده است و در سال اول رشد تثبیت می‌شود. از دوران کودکی تا نوجوانی، یک تغییر مشخص از زمان‌بندی اولیه به دیررس وجود دارد که متعاقباً در بزرگسالی زودتر می‌شود، با مدت خواب کوتاه‌تر. ریتم‌ها با افزایش سن دچار کاهش تدریجی دامنه می‌شوند. ریتم‌های دما در دوران کودکی به اوج خود می‌رسد و دامنه آن در طول پیری به‌طور پیوسته کاهش می‌یابد. ریتم ملاتونین در دوران نوجوانی به تأخیر می‌افتد و سطح کلی آن در دوران کودکی به اوج خود می‌رسد و در طی افزایش سن به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. ریتم کورتیزول در اوایل صبح در دوران کودکی به اوج خود می‌رسد و با افزایش سن، به تدریج گسترش می‌یابد و دامنه کلی آن کاهش می‌یابد. دامنه بیان ریتمیک ژن در مغز و سایر بافت‌ها در طول پیری کاهش می‌یابد و بر هموستاز و عملکرد بافت تأثیر می‌گذارد (نشان داده نشده است) [۷].

سلول‌های ما یاد گرفتند که «زمان» را قبل از ما تشخیص دهند. هر سلول بدن ساعت مخصوص به خود را دارد. برخلاف ساعت‌هایی که به آنها عادت کرده‌ایم، ساعت‌های سلولی ما هیچ دنده یا چرخ‌دنده‌ای ندارند و با رویدادهای بیوشیمیایی درون سلول‌ها تنظیم می‌شوند. این «ساعت‌های» داخلی نیازی به عملکرد پیچیده ماهیچه‌ها یا سیستم‌های عصبی ندارند، زیرا در اکثر گیاهان و حیوانات تک‌سلولی یافت می‌شوند [۱، ۲]. متناوب شدن چرخه روز و شب زمین به قدری قابل اعتماد است که جای تعجب نیست که حیوانات، گیاهان و باکتری‌ها رفتار و فیزیولوژی خود را تنظیم کنند. ریتم‌های شبانه‌روزی، سازگاری همه‌جانبه همه موجودات با قابل پیش‌بینی‌ترین چالش‌های محیطی است.

ریتم شبانه‌روزی

ریتم شبانه‌روزی، کمک به بهینه‌سازی فرایندهای نقاط مختلف بدن در یک چرخه ۲۴ ساعته می‌کند [۳]. اصطلاح شبانه‌روزی (circadian) از عبارت لاتین «circa diem» گرفته شده است که به معنای «حدود یک روز» است. تقریباً همه اشکال حیات - از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها، گیاهان، مگس‌های میوه، ماهی‌ها، موش‌ها و انسان‌ها - دارای ریتم شبانه‌روزی هستند [۱]. برای اکثر موجودات، فرکانس ریتم پایدار از ۲۳ تا ۲۷ ساعت متغیر می‌باشد. از آنجایی که این ریتم‌ها دارای فرکانس نزدیک به ۲۴ ساعته هستند، آنها را ریتم شبانه‌روزی نامیده‌اند. ریتم شبانه‌روزی به گل‌ها کمک می‌کند در زمان مناسب باز و بسته شوند و حیوانات شب‌زی را از ترک پناهگاه خود در طول روز که در معرض شکارچیان بیشتری قرار می‌گیرند [۱]، باز می‌دارند. ساعت‌های حیوانات شب‌زی باعث افزایش فعالیت در شب، و خواب در روز می‌شوند. با ردیابی تغییرات در طول نور روز، گیاهان و حیوانات می‌توانند ریتم سالانه و همچنین روزانه را دنبال کنند. از گل‌هایی که در بهار شکوفا می‌شوند تا پروانه‌های شهریار (مونارک) که قبل از زمستان مهاجرت می‌کنند، ساعت‌های زیستی مسئول هستند. به جز در تاریک‌ترین غارها و عمیق‌ترین اقیانوس‌ها، جایی که نور خورشید هرگز به آنها نمی‌رسد، تمام زندگی در سیاره ما با چرخش زمین هماهنگ است [۴]. ریتم‌های شبانه‌روزی،

¹ circadian rhythm

وجود نوعی مکانیسم زمان‌سنجی داخلی یا ساعت زیستی است [۱].

دومین ویژگی این چرخه‌ها این است که با دوره‌ای نزدیک به ۲۴ ساعت، اما نه دقیقاً، ادامه می‌یابند. اگر ریتم‌ها به‌طور برون‌زا هدایت می‌شدند، باید با دوره‌ای دقیقاً ۲۴ ساعته باقی بمانند. با این حال، عدم دقت ظاهری یکی از ویژگی‌های مهم ریتمیک است. انحراف از یک چرخه ۲۴ ساعته در واقع وسیله‌ای را برای سیستم زمان‌سنجی داخلی فراهم می‌کند تا به‌طور پیوسته با محیط روشن-تاریک همسو و هماهنگ شود [۱].

سومین ویژگی مشخصه ریتم‌های شبانه‌روزی، توانایی آنها برای همگام‌سازی توسط نشانه‌های زمانی خارجی، مانند چرخه روشنایی-تاریکی است. بنابراین، اگرچه ریتم‌های شبانه‌روزی می‌توانند در غیاب نشانه‌های زمانی خارجی باقی بمانند (به این معنی که توسط محیط هدایت نمی‌شوند)، معمولاً چنین نشانه‌هایی وجود دارند و ریتم‌ها با آنها همسو می‌شوند. بر این اساس، اگر تغییری در نشانه‌های خارجی اتفاق بیفتد (به‌عنوان مثال، پس از سفر در مناطق زمانی)، ریتم‌ها با نشانه‌های جدید هماهنگ می‌شوند. به این تراز، دنباله‌روی^۳ می‌گویند [۱]. علاوه بر زمان قرار گرفتن در معرض نور، شدت نور می‌تواند دوره‌های این چرخه را در موجودات تغییر دهد. بنابراین، قرار گرفتن در معرض شدت نور روشن‌تر می‌تواند دوره را در برخی گونه‌ها طولانی‌تر و در گونه‌های دیگر کوتاه‌تر کند. این پدیده را «قانون آشوف»^۴ نامیده‌اند [۸].

اگرچه چرخه روشنایی-تاریکی به‌وضوح مهمترین عامل اصلی برای همه موجودات است، عوامل دیگر - مانند تعاملات اجتماعی، فعالیت یا ورزش، و حتی دما - نیز می‌توانند فاز یک چرخه را تغییر دهد. تغییر دما می‌تواند بر فاز یک چرخه تأثیر بگذارد، بدون اینکه به‌طور قابل توجهی سرعت چرخش را تغییر دهد. این بدان معنی است که چرخه ممکن است در یک زمان زودتر یا دیرتر از زمان معمول شروع شود، اما همچنان طول یکسانی داشته باشد [۱، ۹].

سیستم‌های ذهنی و فیزیکی را در سراسر بدن انسان هماهنگ می‌کند [۵]. سیستم گوارش پروتئین‌هایی را برای مطابقت با زمان معمول وعده‌های غذایی تولید می‌کند و سیستم غدد درون‌ریز هورمون‌ها را متناسب با مصرف انرژی طبیعی تنظیم می‌کند. ریتم شبانه‌روزی چرخه خواب و بیداری ما را با چرخه روشنایی تاریکی هماهنگ می‌کند، به‌طوری که در طول روز بیدار و در شب احساس خواب‌آلودگی می‌کنیم. روده را برای هضم غذا در طول روز آماده می‌کند اما به ما کمک می‌کند هنگام خواب شب احساس گرسنگی نکنیم. تعیین می‌کند که چه زمانی بیشتر هوشیار باشیم (اواسط صبح)، چه زمانی بیشترین هماهنگی را داریم (اوایل بعدازظهر) و چه زمانی بیشترین قدرت عضلانی را داریم (اواخر بعدازظهر). دمای بدن و فشار خون نیز در طول روز افزایش و کاهش می‌یابد [۱، ۶] (شکل ۱).

مکانیسم‌های زیربنایی سیستم‌های زمان‌سنجی زیستی و پیامدهای بالقوه شکست آنها از جمله موضوعاتی است که محققان در زمینه زیست‌شناسی کرونوبیولوژی^۱ به آن پرداخته‌اند [۸]. در گسترده‌ترین مفهوم خود، کرونوبیولوژی شامل تمام حوزه‌های تحقیقاتی با تمرکز بر زمان‌بندی زیستی می‌شود، از جمله چرخه‌های با فرکانس بالا (به‌عنوان مثال، ترشح هورمون در پالس‌های مشخص در طول روز)، چرخه‌های روزانه (مانند چرخه‌های فعالیت و استراحت)، و چرخه‌های ماهانه یا سالانه (به‌عنوان مثال، چرخه‌های تولیدمثل در برخی گونه‌ها). چرخه-های روزانه به عنوان ریتم شبانه‌روزی شناخته می‌شوند.

ویژگی‌های ریتم شبانه‌روزی

یکی از ویژگی‌های مهم ریتم‌های شبانه‌روزی، ماهیت خودپایه^۲ آن است. بنابراین، تقریباً ریتم‌های روزانه که در شرایط طبیعی اتفاق می‌افتند، در شرایط آزمایشگاهی بدون هرگونه عوامل زمان‌دهنده خارجی (به‌عنوان مثال، در نور ثابت یا تاریکی ثابت) به چرخه خود ادامه می‌دهند. تداوم ریتم‌ها در غیاب چرخه نور-تاریکی یا سایر سیگنال‌های زمانی برون‌زا، به‌وضوح نشان‌دهنده

¹ chronobiology

² self-sustained

³ entrainment

⁴ Aschoff's rule

ساعت زیستی بدن: رونمایی از ریتم های حیات

تقویت می‌کند و سپس سیگنال‌هایی را که به ما کمک می‌کند در طول شب در خواب بمانیم، منتقل می‌کند. به این ترتیب، ریتم‌های شبانه‌روزی خواب و بیداری را با روز و شب هماهنگ می‌کنند تا یک چرخه پایدار از استراحت ترمیمی ایجاد کنند که باعث افزایش فعالیت در طول روز می‌شود [۱۰، ۱۲].

ریتم‌های شبانه‌روزی یک فرد زمانی که در طول یک روز بین مناطق زمانی متعددی مسافرت می‌کند، تغییر فاز می‌دهد. هنگام رسیدن به مقصد، مسافران در زمان‌های محلی جدید قرار می‌گیرند و چند روز طول می‌کشد تا بدن آنها با الگوهای جدید روز و شب سازگار شود. این پدیده معمولاً جت لگ^۱ نامیده می‌شود. تغییرات مکرر در الگوهای شبانه‌روزی، مانند زمانی که یک فرد در یک ماه چندین پرواز از طول اقیانوس اطلس انجام می‌دهد، می‌تواند منجر به خستگی روحی و جسمی شود. مطالعات خلبانان خطوط هوایی و مهمانداران هواپیما که اغلب در مناطق زمانی زیادی سفر می‌کنند، نشان داد که برخی از عملکردهای بدن افراد نامنظم شده است. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که بدن انسان می‌تواند یاد بگیرد که در چرخه‌هایی بین ۱۸ تا ۲۸ ساعت کار کند [۲].

در فضاهای دوردست از سیاره ما، تاریکی مطلق وجود دارد. فضانوردان برای جلوگیری از برهم زدن ریتم شبانه‌روزی طبیعی خود، از چرخه‌های تنظیم شده مصنوعی برای شبیه‌سازی روز ۲۴ ساعته، پیروی می‌کنند.

سازمان ساعت درونی

ساعت‌های زیستی ما شبیه ساعت‌های معمولی نیستند. چرخ دنده‌های ساعت‌ها پروتئین هستند. پروتئین‌های ساعت در چرخه‌ای که ۲۴ ساعت طول می‌کشد، تولید و تجزیه می‌شوند. این چرخه در هر سلول بدن ایجاد می‌شود، به این معنی که هر سلول ساعت مخصوص به خود را دارد. اما چگونه این ساعت‌های کوچک مجزا، با همدیگر هماهنگ می‌شوند؟ آنها توسط یک ساعت مرکزی^۲ در مغز به نام «هسته سوپراکیاسماتیک»^۳ (به اختصار SCN)، که در بخشی از مغز به نام هیپوتالاموس واقع شده است، هماهنگ می‌شوند. هسته سوپراکیاسماتیک SCNS،

دو ویژگی نهایی ریتم‌های شبانه‌روزی نیز نکات مهمی از آرایش ریتم‌ها ارائه می‌دهد. یکی از این ویژگی‌ها این است که در طیف وسیعی از فرآیندها و موجودات زیستی، با خواص مشابه و حتی منحنی‌های پاسخ فاز مشابه به نور، وجود دارند. ویژگی دیگر این است که به نظر می‌رسد ریتم‌های شبانه‌روزی در سطح سلولی ایجاد می‌شوند، زیرا ریتم موجودات تک‌سلولی (مانند جلبک‌ها) تقریباً مشابه ریتم‌های پستانداران بسیار پیچیده است. هر دوی این مشاهدات نشان می‌دهند که چرخه‌ای در فعال‌سازی (یعنی بیان) ژن‌های خاص ممکن است زمینه‌ساز مکانیسم زمان‌سنجی باشد [۱].

آیا یک ریتم شبانه‌روزی مانند یک ساعت زیستی است؟

ساعت‌های زیستی به تنظیم زمان‌بندی فرآیندهای بدن، از جمله ریتم‌های شبانه‌روزی کمک می‌کنند. ریتم شبانه‌روزی اثر یک ساعت زیستی است، اما همه ساعت‌های زیستی شبانه‌روزی نیستند. به‌عنوان مثال، گیاهان با استفاده از یک ساعت زیستی با زمان‌بندی متمایز از یک چرخه ۲۴ ساعته، با تغییر فصل سازگار می‌شوند [۱۰]. ساعت‌های زیستی از مولکول‌های خاصی (پروتئین‌ها) تشکیل شده‌اند که با سلول‌های سراسر بدن تعامل دارند. تقریباً هر بافت و اندامی دارای ساعت‌های زیستی است. محققان ژن‌های مشابهی را در افراد، مگس‌های میوه، موش‌ها، گیاهان، قارچ‌ها و چندین موجود دیگر که اجزای مولکولی ساعت را می‌سازند، شناسایی کرده‌اند [۱۱].

ساعت زیستی در انسان

وقتی مردم در مورد ریتم شبانه‌روزی صحبت می‌کنند، اغلب در زمینه خواب است. چرخه خواب و بیداری یکی از واضح‌ترین و مهم‌ترین مثال‌های اهمیت ریتم‌های شبانه‌روزی است. در طول روز، قرار گرفتن در معرض نور باعث می‌شود ساعت داخلی سیگنال‌هایی را ارسال کند که هوشیاری ایجاد می‌کند و به ما کمک می‌کند تا بیدار و فعال باشیم. با فرارسیدن شب، ساعت داخلی شروع به تولید ملاتونین می‌کند، هورمونی که خواب را

¹ jet lag

² master clock

³ Suprachiasmatic nucleus

کردن ساعت های درون هر سلول بدن پردازش می شوند، به طوری که با چرخه روشنایی تاریکی هماهنگ می شوند.

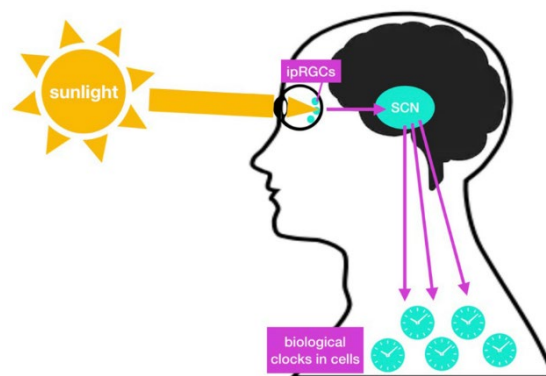
تنظیم ساعت ها با نور خورشید

درست مانند یک ساعت قدیمی، ساعت های زیستی باید هر روز با زمان صحیح تنظیم شوند. نور توسط سلول های پشت چشم ما که گیرنده های نوری نام دارند شناسایی می شود. اکثر گیرنده های نوری نور را تشخیص می دهند تا بتوانیم دنیای اطراف خود را ببینیم. اما، در سال ۲۰۰۲، نوع جدیدی از گیرنده های نوری کشف شد که سیگنال ها را مستقیماً به SCN می فرستد [۱۵]. این گیرنده های نوری خاص سلول های گانگلیونی شبکه حساس به نور ذاتی یا ipRGC نامیده می شوند. اگر ipRGC کار کند، حتی افراد نابینا می توانند ریتم های خود را با نور خورشید هماهنگ نگه دارند [۱۶].

کنترل ژنتیکی ساعت زیستی

در سال ۱۹۷۱، سیمور بنزر^۱ و رونالد کونوپکا^۲ مگس سرکه عجیبی پیدا کردند که ریتم شبانه روزی آن تغییر یافته بود. محققان دریافته اند که این مگس دارای جهش در یک ژن است که آن را *period* (ژن ساعت که پروتئین PER را کد می کند) نام گذاری کردند [۱۳، ۱۷]. این اولین شواهدی بود که نشان می داد ساعت های ما توسط ژن های ما کنترل می شوند. دانشمندان دریافته اند که این ژن احتمالاً با تولید پروتئین PER در تنظیم ریتم شبانه روزی نقش داشته باشد، که سطح تولید آن در چرخه ۲۴ ساعته در نوسان است و مدام تولید و از بین می رود. در طول شب این ژن دستور تولید PER می دهد. PER در داخل سیتوپلاسم قرار دارد و به کمک پروتئینی به نام TIM وارد هسته می شود، جایی که ژن *period* در آنجا قرار دارد و تولید خود را مهار می کند. در طول روز، PER به آرامی از بین می رود. با نزدیک شدن به شب، مقدار PER در سلول به قدری کم می شود که کل چرخه دوباره شروع می شود و دسته جدیدی از PER ساخته می شود (شکل ۳). Jeffrey C. Hall، Michael Rosbash و

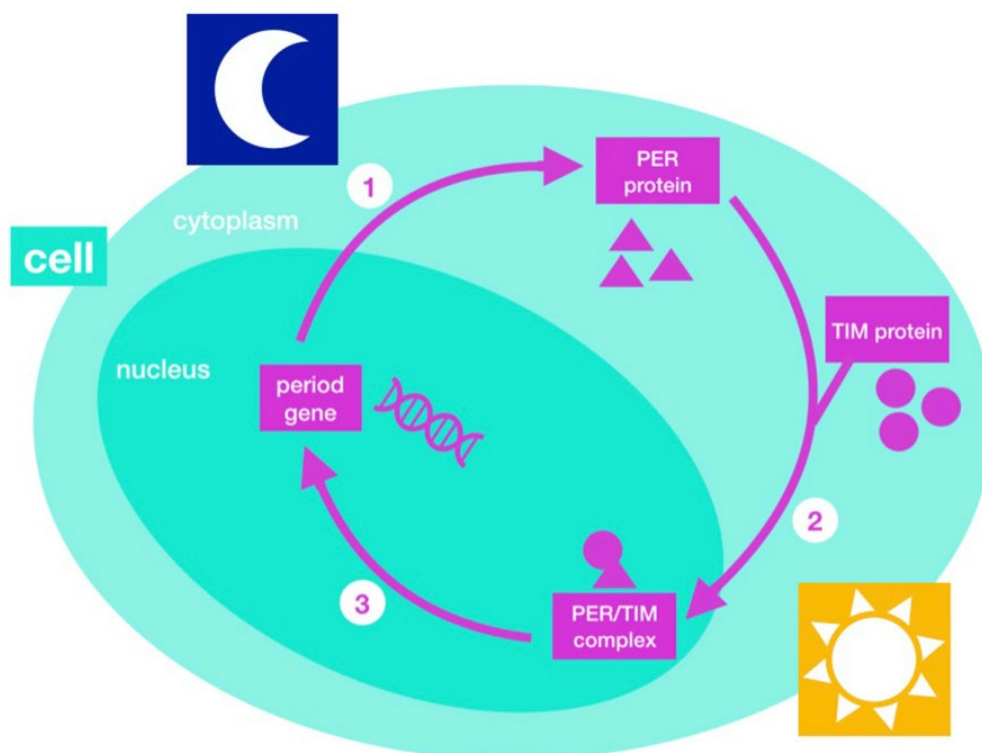
بخشی از مغز است که ریتم شبانه روزی کل بدن را کنترل و هماهنگ می کند. این هسته با استفاده از نور خورشید، تمام ساعت های سلولی ما را با چرخش زمین همگام می کند [۴، ۱۳]. در زمان های مختلف روز، ژن های ساعت در SCN سیگنال هایی را برای تنظیم فعالیت در سراسر بدن ارسال می کنند. SCN به نور بسیار حساس است. نور به عنوان یک نشانه خارجی حیاتی عمل می کند و بر سیگنال های ارسال شده توسط SCN برای هماهنگ کردن ریتم های شبانه روزی در بدن تأثیر می گذارد. به همین دلیل، ریتم های شبانه روزی ارتباط نزدیکی با روز و شب دارند. در حالی که نشانه های دیگر مانند ورزش، فعالیت اجتماعی و دما می توانند بر ساعت داخلی تأثیر بگذارند، نور قوی ترین تأثیر را بر ریتم های شبانه روزی می گذارد [۱۰]. پیشرفت ها در دانش علمی مولکولی و سلولی در زمینه زیست شناسی شبانه روزی نشان می دهد که اختلال شبانه روزی نقش اساسی در توسعه اختلالات قلبی، شناختی و خلقی دارد. به عنوان مثال، ژن های ساعت هسته ای که در تنظیم ریتم های شبانه روزی دخیل هستند، نه تنها در هسته سوپراکیاسماتیک، بلکه در کبد و لوزالمعده نیز وجود دارند، که منجر به تنظیم هماهنگ شبانه روزی متابولیسم و کاتابولیسم می شود [۱۴].



شکل ۲. تنظیم ساعت هایمان با نور خورشید. نور خورشید توسط سلول های مخصوص تشخیص نور به نام ipRGC در پشت چشم تشخیص داده می شود. ipRGC ها سیگنال هایی را به SCN در مغز ارسال می کنند. این سیگنال ها برای هماهنگ

¹ Seymour Benzer

² Ronald Konopka



شکل ۳. چرخ دنده‌های ساعت زیستی سطح پروتئین PER از یک چرخه ۲۴ ساعته پیروی می‌کند که در شب افزایش و در روز کاهش می‌یابد. (۱) پروتئین PER از ژن *period* در شب تولید می‌شود. (۲) در سیتوپلاسم، پروتئین PER با پروتئین TIM جفت می‌شود و به آن اجازه ورود به هسته را می‌دهد. (۳) هنگامی که PER در داخل هسته است، تولید خود را مهار می‌کند. وقتی سطح PER به زیر مقدار معینی می‌رسد، تولید PER دوباره افزایش می‌یابد. کل چرخه ۲۴ ساعت طول می‌کشد.

برخی از دانشمندان مطمئن نیستند که ساعت زیستی هر موجود زنده‌ای کاملاً درون‌زا باشد. آنها فکر می‌کنند که حتی در ثابت-ترین شرایط آزمایشگاهی، موجودات زنده از چرخش زمین آگاه هستند و این بر «چرخ تعادل»^۱ ساعت آنها تأثیر می‌گذارد. با این حال، بسیاری از دانشمندان معتقدند که چنین عوامل ژئوفیزیکی برای عملکرد ساعت‌های زیستی ضروری نیستند و ساعت‌ها احتمالاً درون‌زا هستند [۲].

سلول‌های کبد ساعت زیستی ما را کنترل می‌کنند

تا به حال، همگام‌سازی چرخه شبانه‌روزی در پستانداران به‌عنوان یک مکانیسم یک‌طرفه تصور می‌شد که در آن هسته‌های سوپراکزاماتیک به‌تنهایی ساعت‌های محیطی را همگام می‌کردند. با این حال، دانشمندان به تازگی نشان داده‌اند که ساعت

Michael W. Young جایزه نوبل را برای تحقیقات ریتم شبانه‌روزی خود در سال ۲۰۱۷ دریافت کردند [۱۸, ۱۹]. در سال ۱۹۹۷، محققان اعلام کردند که ژنی را که ساعت زیستی موش‌ها را کنترل می‌کند، جدا کرده‌اند و نشان دادند که موش‌هایی که از یک نسخه طبیعی از این ژن محروم شده‌اند، چرخه زیستی ۲۴ ساعته خود را از دست داده‌اند و به جای آن با چرخه ۲۵ ساعته شروع به کار کردند. علاوه بر این، زمانی که دانشمندان ژن طبیعی را بازیابی کردند، موش‌ها به چرخه ۲۴ ساعته بازگشتند. دانشمندان با تعیین مکان این ژن در موش‌ها، احتمال یافتن چنین ژنی در انسان را مطرح کردند. این ژن «ژن ساعت» نامگذاری شد. دانشمندان در جهت شناسایی و جداسازی ژن اقدام کردند. آنها دریافتند که نسخه طبیعی ژن ساعت، از ۲۴ آگزون (بخش‌های عملکردی ژن) تشکیل شده است. ژن جهش‌یافته از دست دادن یک آگزون را نشان داد که ظاهراً ساعت زیستی را کند می‌کند.

¹ balance wheel

ساعت زیستی بدن: رونمایی از ریتم های حیات

- اختلال شیفت کاری: تعهدات کاری می تواند باعث اختلالات اساسی در ریتم شبانه روزی فرد شود. شیفت کاری که مستلزم کار در طول شب و خواب در روز است، برنامه خواب فرد را مستقیماً در تضاد با ساعات روز محلی قرار می دهد.
 - اختلال فاز خواب پیشرفته^۲ (ASWPD): افراد مبتلا به این نوع نادر اختلال متوجه می شوند که در شب، زود خسته می شوند و صبح خیلی زود از خواب بیدار می شوند. این افراد، حتی اگر بخواهند شب دیرتر بیدار باشند یا صبح دیرتر بخوابند، معمولاً نمی توانند این کار را انجام دهند. این افراد اگر اجازه داشته باشند در طول بازه زمانی موردنظر خود بخوابند، کیفیت و مدت خواب طبیعی خواهند داشت.
 - سندرم فاز خواب و بیداری تأخیری^۳ (DSWPD): در این نوع اختلال افراد کیفیت و مدت خواب طبیعی دارند، اما پنجره خواب آنها چندین ساعت دیرتر از جمعیت عمومی رخ می دهد. علت دقیق ناشناخته است، اما سندرم فاز خواب-بیداری تأخیری ممکن است به ژنتیک، شرایط فیزیکی زمینه ای و رفتار فرد مرتبط باشد.
 - اختلال خواب-بیداری غیر ۲۴ ساعته^۴ (N24SWD): در N24SWD افراد دارای طول مدت و کیفیت خواب طبیعی هستند، اما پنجره خواب آنها به تدریج هر روز دیرتر از روز قبل رخ می دهد. این اختلال معمولاً در افراد نابینا دیده می شود، و بازتاب کننده چرخه شبانه روزی است. این افراد قادر به دریافت نور محیطی و متعاقب آن ایجاد سیگنال مغزی نیستند.
 - اختلال ریتم خواب و بیداری نامنظم^۵ (ISWRD): افراد مبتلا به این اختلال نادر هیچ الگوی ثابتی برای خواب خود ندارند و حداقل سه دوره خواب جداگانه دارند که در طول روز پخش شده است، این ساعات اگر با هم جمع شوند، کل مدت خواب در یک دوره ۲۴ ساعته طبیعی است. ریتم خواب و بیداری نامنظم اغلب به شرایطی مرتبط است که بر مغز تأثیر می گذارد، مانند زوال عقل یا آسیب مغزی تروماتیک.
- برخی از اختلالات شبانه روزی به رفتارهای فردی مربوط می شود، مانند سفر یا کار، که باعث می شود برنامه خواب و بیداری با

زیستی موش ها را می توان با وارد کردن سلول های کبد انسان در کبد حیوان دوباره برنامه ریزی کرد [۲۰]. آنها مشاهده کردند که چرخه روزانه این حیوانات معمولاً شب گرد دو ساعت پیشرفت کرده است. موش ها فعال تر شدند و دو ساعت قبل از شب شروع به تغذیه کردند، بنابراین تا حدی روزانه شدند. محققان بر این باورند که این تغییر از ساعت مرکزی موش ها ناشی می شود که توسط سلول های کبد انسان در این مدل حیوانی تحت کنترل قرار گرفته است. بنابراین این سلول ها می توانند بر کل فیزیولوژی ریتمیک حیوانات از جمله ساعت اندام های محیطی تأثیر بگذارند [۲۱].

یافته ها نشان می دهد که تغییر ساعت کبدی (برای مثال در شرایط بیماری زایی مانند سیروز) می تواند بر عملکرد هماهنگ سازی ساعت مرکزی تأثیر بگذارد. این امر به نوبه خود می تواند کل فیزیولوژی شبانه روزی، از جمله چرخه خواب-بیداری را تحت تأثیر قرار دهد و به ایجاد بیماری متابولیک سبب شود. همچنین بازگرداندن ریتم زیستی مختل شده کبد، می تواند برای کل متابولیسم بدن مفید باشد. در این میان لازم است مکانیسم های هورمونی و عصبی که این گفتگو بین مغز، کبد و ساعت زیستی را هدایت می کنند شناسایی شوند [۲۱].

چه چیزی هایی می توانند ریتم شبانه روزی را مختل کنند؟

اختلال در ریتم شبانه روزی می تواند در کوتاه مدت یا بلندمدت رخ دهد. کارشناسان تعدادی از انواع اختلالات ریتم شبانه روزی خواب و بیداری^۱ (CRSWD) را بر اساس ویژگی ها و علل آنها شناسایی کرده اند [۲۲، ۲۳]:

- اختلال جت لگ: زمانی اتفاق می افتد که فرد در مدت زمان کوتاهی در چندین منطقه زمانی سفر کند. تا زمانی که ریتم شبانه روزی فرد نتواند به چرخه روز و شب مکان جدید خود عادت کند، احتمالاً از مشکلات خواب و خستگی ناشی از جت لگ رنج می برد.

¹ circadian rhythm sleep-wake disorders

² advanced sleep wake phase disorder

³ delayed sleep wake phase disorder

⁴ non-24 hr sleep wake disorder

⁵ irregular sleep wake rhythm disorder

زمینه ساز این اختلالات خواب، بلکه پاتوفیزیولوژی PD نیز می باشد [۳۱]. متناوباً، اختلال در تنظیم شبانه روزی ممکن است نشانه ای از تخریب عصبی زمینه ای باشد، با این حال مکانیسم های زیربنایی این تغییرات شبانه روزی نامشخص است [۷، ۲۳]. بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی پیشرونده است که با زوال پیشرونده شناختی مشخص می شود که معمولاً با اختلال در یادآوری حافظه شروع می شود [۳۲]. AD با افزایش سن همراه است و شایع ترین شکل زوال عقل در بزرگسالان است. تغییرات در سیستم شبانه روزی، به ویژه در ریتم خواب-بیداری، مدت-هاست که در AD شناخته شده است. در افراد مسن سالم، کاهش دامنه ریتم استراحت/فعالیت، خطر بعدی ابتلا به زوال عقل را پیش بینی می کند. در افراد مبتلا به AD، افزایش تکه تکه شدن خواب و افزایش فعالیت در شب، همراه با افزایش چرت زدن و کاهش فعالیت در طول روز، وجود دارد. علاوه بر این، کاهش ثبات بین چرخه روزانه استراحت/فعالیت با شدت اختلال شناختی، اختلال عملکردی و اجتماعی، بی علاقه ای و افسردگی مرتبط است. از طرف دیگر، اختلال شبانه روزی از طریق قرار گرفتن در معرض نور شبانه منجر به افزایش تخریب عصبی می شود [۷، ۲۳].

کرونوتراپی

درک زیست شناسی ریتم شبانه روزی برای پزشکی شخصی و دقیق مهم است. یکی از بهترین موارد مطالعه شده در مورد این زمینه ها، استفاده از زمان بندی خاص تجویز دارو برای درمان سرطان است که اغلب به عنوان کرونوتراپی شناخته می شود. زمان بندی فردی برای هر عامل شیمی درمانی متفاوت است. با این حال، آگاهی از این ویژگی ها منجر به افزایش توجه به زمان تجویز دارو در کارآزمایی های بالینی، با بهبود نتایج بیمار شده است. شواهدی در زمینه های دیگر پزشکی به غیر از سرطان شناسی وجود دارد که نشان می دهد زمان تجویز دارو می تواند تأثیر قابل توجهی بر اثربخشی درمان داشته باشد [۷، ۲۳، ۳۳]. به عنوان مثال، فشار خون دارای یک الگوی شبانه روزی است که معمولاً در نیمه شب افت شبانه را نشان می دهد. به همین دلیل،

ساعات طبیعی روز سازگار نباشد. سایر اختلالات ناشی از یک مشکل اساسی است که باعث ناتوانی در دریافت یا پردازش نشانه های محیطی می شود که ساعت زیستی بدن را تنظیم می کند. در شرایط خاص، ممکن است علل ژنتیکی دخیل باشد، یا ممکن است علت ناشناخته باشد.

پیامدهای اختلالات ریتم شبانه روزی

شیفت کاری یکی از شایع ترین علل اختلالات شبانه روزی در جامعه ما است که خطر ابتلا به بیماری های متابولیک قلبی و سرطان را افزایش می دهد. چندین مطالعه نشان داده اند که خطر ابتلا به سرطان سینه در میان زنانی که در شیفت شب کار می کردند، افزایش می یابد [۲۴-۲۶]. به نظر می رسد شیفت کاری نقش مهمی در ایجاد بیماری قلبی متابولیک دارد. اختلال شبانه روزی از طریق مدل های شیفت کاری در جوانان، افزایش مقاومت به انسولین و چاقی و همچنین اختلال متابولیک را نشان داده است. شیفت های کاری زیاد منجر به افزایش خطر سکته مغزی، افزایش خطر ابتلا به فشار خون بالا و دیابت می شود [۲۷-۳۰].

شواهد فزاینده ای وجود دارد که نشان می دهد اختلال شبانه روزی از طریق کارگران غیرشیفتی که جت لگ اجتماعی^۱ را تجربه می کنند نیز می تواند خطر ابتلا به انواع بیماری های پزشکی را افزایش دهد. مطالعات اخیر همبستگی بین جت لگ اجتماعی و افزایش BMI^۲ را نشان داده اند. در همین راستا، افراد دیابتی با زمان خواب و بیداری دیرتر، مشاهده شده است که کنترل گلوکز ضعیف تری دارند. افراد مبتلا به دیابت و حتی بدون دیابت با زمان خواب و بیداری دیرتر، مقاومت به انسولین بیشتری نشان می دهند [۹]. افرادی که خواب دیرتر داشتند، خطر ابتلا به دیابت بارداری را افزایش دادند.

به نظر می رسد که اختلال شبانه روزی نقش کلیدی در اختلالات زوال عصبی^۳ بازی می کند. بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال عصبی است که با کندی حرکت، سفتی و لرزش مشخص می شود. در این بیماران اختلالات خواب و بیداری، به ویژه تکه تکه شدن خواب و پر خوابی شایع هستند. اختلالات ریتم شبانه روزی نه تنها

^۱ جت لگ اجتماعی اصطلاحی است که برای تعریف تفاوت بین برنامه خواب و بیداری در روزهای کاری و روزهای غیر کاری استفاده می شود.

^۲ Body mass index

^۳ neurodegenerative disorders

ساعت زیستی بدن: رونمایی از ریتم های حیات

آدنوزین آزاد می شود و باعث ایجاد حس خواب آلودگی می شود. وقتی آدنوزین در طول زمانی که فرد بیدار است، ایجاد می شود، یک مسیر سیگنالی ایجاد می کند که منجر به احساس خواب آلودگی می شود - در واقع همان مسیر سیگنالی که نور روی آن تأثیر می گذارد. نور سبب روشن شدن این مسیر می شود و آدنوزین آن را مهار می کند. سطح آدنوزین ما احتمالاً در هنگام غروب به بالاترین میزان خواهد رسید. آنتاگونیست های گیرنده آدنوزین مانند کافئین، این مسیر را مختل می کند، به طوری که احساس خواب آلودگی به تأخیر می افتد. [۳۹].

- نور را قبل از خواب محدود کنید: قرار گرفتن در معرض نور مصنوعی در شب می تواند در ریتم شبانه روزی اختلال ایجاد کند. کارشناسان توصیه می کنند قبل از خواب، چراغ ها را کم کنید و وسایل الکترونیکی را کنار بگذارید.
 - چرت زدن را کوتاه و در اوایل بعدازظهر نگه دارید: چرت های دیر هنگام و طولانی می تواند زمان خواب شما را به تعویق بیندازد و برنامه خواب شما را از بین ببرد.
 - اتاق خواب را برای خواب مساعد کنید: تنظیمات اتاق خواب شما می تواند بر عادات خواب و کیفیت خواب شما در شب تأثیر بگذارد. روی تشک راحت، ملافه و لوازم خواب سرمایه گذاری کنید.
- ساعت شبانه روزی بیشترین حساسیت را به نور دارد. اجتناب از نور شدید ۲ ساعت قبل از خواب باعث می شود راحت تر به خواب بروید. اگر در به خواب رفتن مشکل دارید، ۲ ساعت قبل از اینکه بخواهید بخوابید، چراغ ها را کم کنید. اگر در شب خیلی زود خوابتان می آید، به یک منطقه با نور خوب بروید تا بیشتر احساس بیداری کنید. اگر به اندازه کافی نمی خوابید یا احساس خستگی می کنید، زودتر به رختخواب بروید تا به خواب مورد نیاز خود برسید. دیدن نور روشن در صبح به شما کمک می کند که راحت تر در شب به خواب بروید. دریافت نور روشن در مدت کوتاهی پس از بیدار شدن ممکن است به شما کمک کند هوشیارتر باشید.

زمین: سیاره ای که هرگز نمی خوابد

خورشید تنها منبع نور در سیاره زمین بوده است. تنها ۱۵۰ سال

بسیاری از مطالعاتی که به نقش کرونوتراپی در درمان پزشکی می پردازند، به زمان بندی داروهای ضد فشار خون پرداخته اند. تجویز داروها قبل از خواب نتایج را بهبود می بخشد، احتمالاً با بازگرداندن افت فیزیولوژیکی فشار خون [۲۳، ۳۴].

در محیط بخش مراقبت های ویژه (ICU)، تمرکز بر افزایش قرار گرفتن در معرض نور در طول روز نیز ممکن است یک ملاحظاتی مفید باشد. ملاتونین همچنین می تواند برای کمک به تنظیم مجدد ساعت شبانه روزی استفاده شود. سیگنال هایی از جمله پالس های تاریک، محرومیت از خواب یا فعالیت اجباری در طول دوره غیرفعال، که به عنوان «نشانه های غیرفوتیک»^۱ شناخته می شوند، می توانند مستقیماً به عنوان سیگنال های تنظیم مجدد برای ساعت شبانه روزی عمل کنند [۳۵-۳۸].

چگونه یک ریتم شبانه روزی سالم را حفظ کنیم؟

- در حالی که کنترل کامل بر ریتم های شبانه روزی امکان پذیر نیست، نکات خواب سالمی وجود دارد که می توان با رعایت آنها، این چرخه های خواب ۲۴ ساعته را بهتر به خود اختصاص داد [۱۰]:
- به دنبال خورشید باشید: قرار گرفتن در معرض نور طبیعی، به خصوص در اوایل روز، به تقویت قوی ترین نشانه شبانه روزی کمک می کند.
 - از یک برنامه خواب ثابت پیروی کنید: تغییر زمان خواب یا زمان بیدار شدن صبحگاهی می تواند مانع از توانایی بدن شما برای سازگاری با یک ریتم شبانه روزی پایدار شود.
 - ورزش روزانه داشته باشید: فعالیت در طول روز می تواند از ساعت درونی شما پشتیبانی کند و به راحت تر به خواب رفتن در شب کمک کند.
 - از کافئین اجتناب کنید: محرک هایی مانند کافئین می توانند شما را بیدار نگه دارند و تعادل طبیعی بین خواب و بیداری را از بین ببرند. افراد با هم متفاوت هستند، اما اگر شب ها در خوابیدن مشکل دارید، باید بعدازظهر از مصرف کافئین خودداری کنید. کافئین با مسدود کردن عملکرد مولکولی به نام آدنوزین، خواب را به تأخیر می اندازد. در طول روز، با مصرف انرژی حاصل از شکستن مولکول های آدنوزین تری فسفات (ATP) مولکول

¹ non-photoc cues

ساعت زیستی بدن: رونمایی از ریتم های حیات

ما می‌شود، پاسخ می‌دهد [۴۰]. وقتی خورشید غروب می‌کند، دیگر نور آبی طبیعی در اطراف وجود ندارد و بنابراین ملاتونین تولید می‌شود و ما خواب آلود می‌شویم [۴، ۱۹]. به یاد داشته باشید، قرار گرفتن در معرض این صفحه‌های روشن در طول دوره حساس می‌تواند خواب شما را در شب دشوار کند یا می‌تواند شما را خیلی زود بیدار کند. به خصوص اگر مشکل خواب دارید، در دوران حساس از این نورها اجتناب کنید.

برای جلوگیری از گیج شدن ساعت‌های شبانه‌روزی خود، باید سعی کنیم بعد از تاریک شدن هوا از وسایل الکترونیکی استفاده نکنیم. حتی ممکن است بهتر باشد آنها را برای شب در اتاق دیگری قرار دهید. این ممکن است سخت به نظر برسد، اما تنها یک شب از دست دادن خواب و سردرگمی شبانه‌روزی می‌تواند اثرات جدی بر بدن و ذهن داشته باشد.

نتیجه‌گیری

ساعت زیستی به‌عنوان حقیقت مهمی از سازماندهی زمانی پیچیده زندگی است. تنظیم دقیق فرآیندهای فیزیولوژیکی، از متابولیسم تا بیان ژن، نقش ضروری آن را در حفظ عملکرد هماهنگ موجودات زنده برجسته می‌کند. فعل و انفعال ژن‌های ساعت و محصولات پروتئینی آنها پایه و اساس این مکانیسم زمان‌سنجی داخلی را تشکیل می‌دهد و ریتم ۲۴ ساعته‌ای را ایجاد می‌کند که با محیط خارجی هماهنگ می‌شود. توانایی ساعت سلولی برای جذب نشانه‌های خارجی، مانند چرخه‌های روشنایی-تاریکی، همسویی با الگوهای چرخه‌ای زمین را تضمین می‌کند. اختلال در این هماهنگ‌سازی می‌تواند پیامدهای عمیقی برای سلامت انسان داشته باشد (از اختلالات متابولیک گرفته تا اختلالات خلقی). علاوه بر این، فعالیت هماهنگ ساعت سلولی در سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های مختلف، یک تنظیم زمانی هماهنگ را در سراسر ارگانیسم ایجاد می‌کند. ضربان‌ساز مرکزی، هسته سوپراکیاسماتیک، به‌عنوان هادی عمل می‌کند و انسجام زمانی بین عملکردهای مختلف فیزیولوژیکی را تضمین می‌نماید. درک مکانیسم‌های زیربنای ساعت سلولی بیولوژیکی، راه‌های هیجان‌انگیزی را برای تحقیقات و کاربردهای بالقوه باز می‌کند. یک دورنمای بهینه‌سازی درمان‌ها را از طریق کرونوتراپی ارائه می‌دهد. علاوه بر این، درک ما از تعادل ظریف بین زمان‌سنجی داخلی

پیش، توماس ادیسون لامپ را اختراع کرد. از آن زمان، سیاره ما مملو از نور است. ما دسترسی خود به نور را بدیهی می‌دانیم - به آسانی روشن کردن یک کلید برق است. با این حال، آیا باید کلید برق را با احتیاط بیشتری روشن کنیم؟ تحقیقات نشان می‌دهد که نور مصنوعی با ریتم شبانه‌روزی ما تداخل می‌کند [۴].

نور مصنوعی به این معنی است که می‌توانیم فعالیت‌های روز را تا شب گسترش دهیم. رستوران‌ها و مغازه‌ها در طول شب باز هستند. ما می‌توانیم تقریباً هر فعالیتی، از خواندن تا رانندگی، در هر ساعتی از روز انجام دهیم. مزایایی برای این وجود دارد. به‌عنوان مثال، دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی در همه زمان‌ها یک واقعیت نجات‌دهنده است. اما در مورد پزشکان و پرستارانی که در طول شب کار می‌کنند چطور؟ افرادی که در شب کار می‌کنند می‌باید چرخه خواب و بیداری خود را به عقب و جلو تغییر دهند و اغلب روزها را بدون دیدن نور طبیعی خورشید می‌گذرانند. این باعث می‌شود ساعت زیستی آنها ناهمگون شود سپس چیزهایی که به ساعت زیستی آنها بستگی دارد می‌باید مدیریت شود. ما باید تمام تلاش خود را انجام دهیم تا ساعت‌های شبانه‌روزی خود را به‌موقع نگه داریم [۴].

رنگ نور بر ریتم‌های شبانه‌روزی تأثیر می‌گذارد

نور آبی قوی‌ترین تأثیر را دارد. قرار گرفتن در معرض نور آبی (و نور سفید که حاوی نور آبی است) در طول دوره حساس می‌تواند به خواب رفتن و به خواب رفتن شما را دشوار کند. قرار گرفتن در معرض نور سفید در طول روز می‌تواند اثرات مثبتی از جمله افزایش هوشیاری و خلق‌وخو داشته باشد. گویا نور قرمز تأثیری بر ساعت شبانه‌روزی ندارد، احتمالاً می‌توان از نور قرمز کم نور در شب استفاده کرد. نور زرد و نارنجی تأثیر کمی بر ساعت دارند. امواج نور آبی از چراغ‌های فلورسنت و LED و صفحه نمایش‌های الکترونیکی با نور پس‌زمینه در تلویزیون‌ها، رایانه‌ها، تبلت‌ها و تلفن‌های همراه ساعت می‌شوند. اگر یک صفحه LED را بعد از تاریک شدن هوا روشن کنید چه اتفاقی می‌افتد؟ نور آبی توسط ipRGC های شما شناسایی می‌شود، که نمی‌تواند تشخیص دهد که نور آبی از خورشید نیست. بنابراین، مغز شما همان سیگنال را دریافت می‌کند: «روز است، بیدار بمان». SCN با مهار تولید هورمونی به نام ملاتونین که باعث خواب آلودگی

[15]. Berson, D.M., Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*, 2003. 26(6): p. 314-320.

[16]. Czeisler, C.A., et al., Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med*, 1995. 332(1): p. 6-11.

[17]. Konopka, R.J. and S. Benzer, Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*: (۹) ۶۸. ۱۹۷۱, p. 2112-2116.

[18]. Klarsfeld, A., S. Birman, and F. Rouyer, [Nobel time for the circadian clock - Nobel Prize in Medicine 2017: Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young]. *Med Sci (Paris)*, 2018. 34(5): p. 480-484.

[۱۹]. مرجان سلیمان پور، رضا یوسفی، علی اکبر موسوی موحدی "ملاتونین: آنتی اکسیدان محصول خواب با کیفیت" نشریه نشا علم، مجلد ۷، شماره ۲، صفحات ۱۰۷-۱۱۵ سال ۱۳۹۶

[20]. Delbès, A.-S., et al., Mice with humanized livers reveal the role of hepatocyte clocks in rhythmic behavior. *Science Advances*. 9(20): p. eadf2982.

[21]. Liver Cells Control our Biological Clock. Available from: <https://u-paris.fr/en/liver-cells-control-our-biological-clock/>

[22]. Zee, P.C. and M.V. Vitiello, Circadian Rhythm Sleep Disorder: Irregular Sleep Wake Rhythm Type. *Sleep Med Clin*, 2009. 4(2): p. 213-218.

[23]. Abbott, S.M., R.G. Malkani, and P.C. Zee, Circadian disruption and human health: A bidirectional relationship. *Eur J Neurosci*, 2020. 51(1): p. 567-583.

[24]. Straif, K., et al., Carcinogenicity of shift-work ,painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*, 2007. 8(12): p. 1065-1066.

[25]. Menegaux, F., et al., Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer*, 2013. 132(4): p. 924-931.

[26]. Hansen, J. and C.F. Lassen, Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup Environ Med*, 2012. 69(8): p. 551-556.

[27]. Brown, D.L., et al., Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol*, 2009. 169(11): p. 1370-1377.

[28]. Pan, A., et al., Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*, 2011. 8(12): p. e1001141.

[29]. Forman, J.P., G.C. Curhan, and E.S. Schernhammer, Urinary melatonin and risk of incident hypertension among young women. *J Hypertens*, 2010. 28(3): p. 446-451.

[30]. McMullan, C.J., et al., Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Jama*, 2013. 309(13): p. 1388-1396.

[31]. Lauretti, E., et al., Circadian rhythm dysfunction: a novel environmental risk factor for Parkinson's disease. *Mol Psychiatry*, 2017. 22(2): p. 280-286.

و دنیای بیرونی همیشه در حال تغییر را عمیق تر می کند. در کشف اسرار ساعت زیستی، ما بینش هایی در مورد ماهیت اساسی زمان در سیستم های زنده به دست می آوریم. این ساعت، یک گواهی بر پیچیدگی و دقت فرایندهای زیستی دارد و بر نیاز به کاوش و تحقیق بیشتر برای درک کامل و استفاده از پتانسیل این مکانیسم زمان سنجی خارق العاده تأکید می کند.

منابع و مؤاخذ

[1]. Vitaterna, M.H., J.S. Takahashi, and F.W. Turek, Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health*, 2001. 25(2): p. 85-93.

[2]. biological rhythm. Available from: <https://kids.britannica.com/students/article/biological-clock/273219>.

[3]. Brainard, J., et al., Health implications of disrupted circadian rhythms and the potential for daylight as therapy. *Anesthesiology*, 2015. 122(5): p. 1170-1175.

[4]. Addison, K.F. and J.J. Harris, How do our cells tell time? . *Front. Young Minds*, 2019. 7(5): p. 1-8.

[5]. Sollars ,P.J. and G.E. Pickard, The Neurobiology of Circadian Rhythms. *Psychiatr Clin North Am*, 2015. 38(4): p. 645-665.

[6]. J, A.K.a.H., How Do Our Cells Tell Time? *Front. Young Minds.*, 2019. 7(۰)

[7]. Logan, R.W. and C.A. McClung, Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*, 2019. 20(1): p. 49-65.

[8]. Aschoff, J., Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1960. 25: p. 11-28.

[۹]. میترا پیرحقی، محمد فرهادی، علی اکبر موسوی موحدی " سبک زندگی و پزشکی خواب" نشریه نشا علم، مجلد ۶، شماره ۲، صفحات ۱۰۳-۱۱۳ سال ۱۳۹۵

[10]. Dimitriu, E.S.a.A. Circadian Rhythm: What it is, what shapes it, and why it's fundamental to getting quality sleep. 2023; Available from: <https://www.sleepfoundation.org/circadian-rhythm>.

[11]. Circadian Rhythms. Available from: <https://nigms.nih.gov/education/factsheets/Pages/circadian-rhythms.aspx>.

[12]. Moosavi-Movahedi, F. and R. Yousefi, Good Sleep as an Important Pillar for a Healthy Life, in *Rationality and Scientific Lifestyle for Health*, A.A. Moosavi-Movahedi, Editor. 2021, Springer International Publishing: Cham. p. 167-195.

[13]. Ishida, N., M. Kaneko, and R. Allada, Biological clocks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999. 96(16):p. 8819-8820.

[14]. Dibner, C. and U. Schibler, Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med*, 2015. 277(5): p. 513-527.

- daytime physical exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001. 281(1): p. R197-205.
- [37]. Fan, E.P., et al., Abnormal environmental light exposure in the intensive care environment. *J Crit Care*, 2017. 40: p. 11-14.
- [38]. Nagtegaal, J.E., et al., Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res*, 1998. 7(2): p.135-143.
- [39]. BURKE, K.L. Fixing Broken Biological Clocks. 2021; Available from: <https://www.americanscientist.org/article/fixing-broken-biological-clocks>.
- [40]. Pilonz, V., et al., Melanopsin Regulates Both Sleep-Promoting and Arousal-Promoting Responses to Light. *PLoS Biol*, 2016. 14(6): p. e1002482.
- [32]. Jack, C.R., Jr. and D.M. Holtzman, Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*, 2013. 80(6): p. 1347-1358.
- [33]. Innominato, P.F., F.A. Lévi, and G.A. Bjarnason, Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010. 62(9-10): p. 979-1001.
- [34]. Kaur, G., et al., Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research. *Int J Clin Pharm*, 2013. 35(3): p. 344-358.
- [35]. Barger, L.K., et al., Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. 286(6): p. R1077-1084.
- [36]. Miyazaki, T., et al., Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by

The Biological Clock: Unveiling The Rhythms of Life

Mitra Pirhaghi^{1,*}, Ali A. Moosavi-Movahedi²

The cellular circadian clock is a fundamental and intricate intrinsic mechanism present in all living organisms, governing a diverse set of physiological and behavioral processes with notable precision. At the molecular level, the cellular circadian clock revolves around complex interactions between core clock genes and their protein products, forming transcription-translation feedback loops that generate approximately 24-hour rhythms. This article delves into the coordination of cellular clocks with environmental cues, including light, and explores how these external signals synchronize internal rhythms with the daily circadian rhythm. Special emphasis is placed on the role of the suprachiasmatic nucleus (SCN) in mammalian brains, acting as the central pacemaker to synchronize environmental clocks throughout the body. Furthermore, the profound impact of circadian disruptions on human health is examined, with its involvement demonstrated in various disorders, ranging from metabolic diseases to mood disorders. This article highlights current research endeavors aimed at unraveling the underlying mechanisms of the cellular circadian clock. Understanding the intricate functioning of this internal timekeeper holds considerable potential for the development of chronotherapeutic approaches and the optimization of therapeutic strategies for diverse disorders. Finally, we propose potential solutions for precise and optimal regulation of the body's cellular circadian clock and daily rhythm.

Keywords: Biological Clock, Circadian Rhythm, Suprachiasmatic Nucleus, Chronotherapy.

*Corresponding author: PhD in Biophysics, mobile: 09149549349, fax: 02166404680, Email: mitra_p.hagh@ut.ac.ir

¹ Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran