الساعة البيولوجية
كيف تعمل وكيف تؤثر فى صحة الإنسان وحياته ؟

الأستاذ الدكتور/ مسعد شتيوى

أستاذ فسيولوجيا الحيوان ورئيس قسم الإنتاج الحيوانى

كلية العلوم الزراعية بالعريش – جامعة قناة السويس

مقدمة :

فى عام ١٧٢٩ ترك العالم الفرنسى دى ميران De Mairan نباتات الهليوتروب Heliotrope (رقيب الشمس) فى غرفة مظلمة ليل نهار فلاحظ أنها التزم بنفس النسق أو الإيقاع Rhythm المعروف عنها، أى أن أوراقها وزهورها استمرت فى التفتح والانغلاق فى المواعيد نفسها، كما لو وضعت تحت نفس الظروف الطبيعية، وكان المغزى واضحا.. شئ ما بداخل النبات – خلاف تعاقب الليل والنهار – يملى عليه هذا التصرف بمعنى أنه لم يكن يستجيب للضوء، وإنما يتحرك بدافع من توجيه أو توقيت داخلى Internal timer .

نباتات الهليوتروب (استوائية أو شبه استوائية) يوجد منها أكثر من ٢٠٠ نوع وأكثرها شهرة النوع ذو الزهور البنفسجية أو الحمراء. وكلمة Heliotropism تعنى الانحناء الشمسي، وقد اشتق منها اسم النبات بسبب حبه للشمس، فالنباتات تنمو جيداً وتتفتح فى ضوء الشمس، وتستخدم فى صناعة العطور بسبب رائحتها الذكية التى تشبه رائحة الفانيليا Vanilla ، وتلك كانت أول تجربة مسجلة عن ما يعرف الآن بالبيولوجيا الزمنية أو الكرونوبيولوجى Chronobiology(من اليونانية chronos وتعنى الوقت)، وهو علم حديث يهتم بدراسة النسق أو الإيقاعات فى الكائنات الحية أو بمعنى آخر العلاقة بين الحياة والزمن.

وسنحاول فى هذا المقال .. إلقاء الضوء على هذا العلم الحديث الذى أدخل الزمن كعنصر أساسي في تركيب الحياة، والتعريف بأهم المصطلحات العلمية المستخدمة في هذا المجال. كما نعطى فكرة مبسطة عن استخدامات هذا العلم في مجال الصحة والدواء (Chronotherapy)، وكيف أن كثيراً من الأمراض والعلل التي تصيب الإنسان تسلك سلوكا

إيقاعياً زمنياً Chronopathology ، وبالتالي فإن فعالية العلاج أو الدواء تختلف باختلاف الوقت إلى جانب العوامل الأخرى.

أولاً- دقات الساعة البيولوجية في الإنسان والكائنات الأخرى:

بخلاف حركة أوراق النبات، فهناك الكثير من الصفات التي تسلك سلوكا مشابهاً، وهو ما يعرف بالإيقاع اليومي أو الليل نهاري Circadian (من اليونانية وتعنى حوالي اليوم)، وقد صاغ هذا الاصطلاح فرانز هالبيرج Franz Halberg من جامعة مينيسوتا Minnesota الأمريكية لوصف الإيقاع اليومي، وهو إيقاع فطرى داخلي Innate ، يتم ضبطه أو التحكم فيه عن طريق الساعة البيولوجية.

الإيقاعات البيولوجية Biological Rhythms : تحدث فى الكائنات البسيطة (وحيدة الخلية)، والكائنات المعقدة (الإنسان)، ويمكن تقسيم أنواعها إلى :

١- إيقاع يومي أو نهاري- ليلى (Circadian) : يعمل على تزامن بعض وظائف الجسم مع التغيرات اليومية في الضوء والظلام. مثال : دورة النوم والاستيقاظ فى الإنسان .

٢- إيقاع أقل من يوم (Ultradian): مثل الانتباه أو التركيز الذهني أثناء النهار، التقلب بين مراحل النوم المختلفة في الليل .

٣- إيقاع أطول من يوم (Infradian) : يهيئ الجسم للدورات التي تستغرق أكثر من يوم. مثال : التناسل في الحيوانات الموسمية (الأغنام في نصف الكرة الشمالي تتناسل في الخريف)، الدورة الشهرية في المرأة، هجرة الطيور إلى الجنوب، البيات الشتوي .

الساعة البيولوجية Biological Clock: يوجد في جميع الكائنات الحية ساعات بيولوجية تساعدها على مواجهة التغيرات الدورية المتوقعة في الظروف البيئية .

- الطحالب وحيدة الخلية تتحرك إلى أعلى وإلى أسفل في الرمال تبعاً لتوقيت حدوث المد والجزر حتى لو وضعت تحت الظروف المعملية الثابتة.
- تبدأ الطيور المهاجرة في تخزين الطعام في أجسامها لتسمن قبل موعد هجرتها بأسابيع، وكذلك تفعل بعض الثدييات استعداداً للبيات الشتوي. .

- إذا وضع الإنسان في كهف مظلم بحيث تنطلق ساعته البيولوجية بحرية Free run، فإن دورة النوم والاستيقاظ عنده تتأخر حوالي نصف ساعة يوميا (يصبح اليوم ٢٤:٣٠ ساعة، وفى بعض الأبحاث الحديثة ٢٤:١١ ساعة فقط) .
- تحت الظروف الطبيعية يتم ضبط الساعة البيولوجية كل صباح Entraining بتأثير ضوء الشمس .

وبينما يتم ضبط هذه الإيقاعات أو الدورات عن طريق دالات بيئية Environmental cues تسمى دالات الوقت Zeitgebers (من الألمانية وتعنى معطيات الوقت Time givers) مثل دورة النهار والليل، إلا أن كثيراً من الإيقاعات يستمر حتى في غياب الدالات البيئية، ولكن مع انحراف بسيط.

وفى عام ١٩٦٢ عزل مايكل سيفر نفسه فى كهف مظلم تحت الأرض لمدة شهرين بعيداً عن أى مؤثرات خارجية، ونظم حياته طبقاً للنمط الذى تعود عليه فى حياته اليومية، فوجد أنه يتأخر فى النوم والاستيقاظ نصف ساعة يومياً، وعندما خرج من الكهف وجد أنه قد فقد عدة أيام بالإضافة إلى إصابته بالاكتئاب والتشاؤم. وعملية ضبط التوقيت الداخلي مع التوقيت الخارجي تسمى Entrainment، وأقوى ضابط لها هو تعاقب الليل والنهار.

دالات الوقت Zeitgebers : بعض العوامل البيئية مثل الضوء تعمل كدالات للوقت لإعادة ضبط الساعة البيولوجية.

١- السفر بالطائرة: عبر عدة مناطق زمنية يتسبب فى حدوث إعياء الفارق الزمني Jet-lag، ويحتاج إلى التعرض لضوء الشمس كل صباح لإعادة ضبط الساعة البيولوجية .

٢- درجة حرارة الجسم: من الصفات التى تسلك سلوكاً إيقاعياً منتظماً، فهى تختلف ما بين درجة إلى درجة ونصف بين الليل والنهار فى الأشخاص الأصحاء، حيث تصل إلى أقصى معدلاتها Peak في نهاية النهار، وإلى أقل معدلاتها Trough عند الفجر. وهذا الإيقاع يستمر حتى لو نام الشخص فى سريره طوال الـ ٢٤ ساعة أو حتى وهو صائم. وهناك علاقة بين درجة حرارة الجسم والنوم. فإذا ما نام الشخص ودرجة حرارته فى انخفاض، فإنه سينعم بنوم هادئ وعميق، أما إذا ما حدث العكس وكانت درجة حرارته فى ارتفاع فإن نومه سيكون قصيراً.

٣- الإيقاعات في معظم أجهزة الجسم: الغدد الصماء، الجهاز المناعى والدوري والبولي- ذات نظام موجي بسيط Wave form، مشابه لنظام درجة حرارة الجسم، فتكون فى أعلى معدلاتها فى نهاية النهار، وفى أقل معدلاتها قبل الاستيقاظ فى الصباح الباكر.

٤- بعض الهرمونات يعتقد أنها تتأثر بالإيقاع اليومى مثل البرولاكتين ، الثيروتروبين والتستوستيرون وهرمون النمو. وأوضح مثال على ذلك هو إفراز هرمون الكورتيزول من الغدة فوق الكلوية (الأدرينال) فعند رسم منحنى الكورتيزول فى الدم نجد أنه يرتفع إلى القمة في الصباح وينزل إلى القاع أثناء الليل، وقد وجد العلماء الألمان فى جامعة لوبيك Lubeck أن إفراز الهرمونات قبل الاستيقاظ يساعد الجسم على مقاومة الإجهاد الناتج عن الاستيقاظ. ويقول الدكتور جان بورن Jan Born إن إفراز الهرمونات بكثرة قبل الاستيقاظ يعتبر بمثابة الجرس أو الإنذار الذي يقول لك استيقظ فقد حان الوقت، بشرط أن تفكر في هذا الميعاد قبل أن تنام. وقد قام الباحثون المشاركون فى هذه الدراسة بقياس مستوى هرمونين من هرمونات الإجهاد ACTH، هما أدرينوكورتيكوتروبين والكورتيزول Cortisol فى دماء مجموعتين من المتطوعين قبل النوم، كل مجموعة اشتملت على ١٥ فرداً متوسط أعمارهم ٢٥ عاما، وقد نشرت نتائج هذه الدراسة بمجلة نيتشر Nature البريطانية. وقد تم دراسة المتطوعين لمدة ثلاث ليال أخبروهم فى ليلتين منهما أنهم سوف يستيقظون فى التاسعة صباحا، وتركوهم فعلاً يستيقظون فى الليلة الأولى فى التاسعة، ولكن فى الليلة الثانية أيقظوهم فى السادسة وفى الليلة الثالثة أخبروهم بأن عليهم الاستيقاظ فى السادسة. وحينما عرفوا أن عليهم الاستيقاظ مبكراً ارتفعت لديهم هرمونات ACTH بدرجة كبيرة فى الساعة الأخيرة قبل الاستيقاظ. وقد لوحظ أن مستوى الهرمونات يرتفع بصفة مؤقتة لمدة ٣٠ دقيقة بعد الاستيقاظ فى جميع الأيام. ويعتقد الباحثون أن هذا يرجع غالباً إلى تأثير الإجهاد الناتج عن الاستيقاظ. وقد لوحظ أيضا أن الأفراد الذين تم إيقاظهم في السادسة دون أن يعرفوا مسبقا بذلك ارتفع لديهم مستوى هرمون الكورتيزول بعد الاستيقاظ مما يدعو إلى الاعتقاد بأنهم وجدوا صعوبة فى الاستيقاظ، ومعروف أن هذا الهرمون يفرز تحت ظروف الإجهاد Stress .

٥- نشاط الجهاز المناعي Immune system : متمثلا فى عدد الخلايا الليمفاوية lymphocytes - يسير فى عكس اتجاه الكورتيزول حيث يصل إلى قمة نشاطه فى المساء وإلى أقل مستوي فى الصباح الباكر .

٦- هرمون النمو: فيصل إلى أعلى مستوياته في الثانية صباحاً، ويصل الإنسولين إلى أقل مستوياته فى السادسة صباحاً، وفى هذا الوقت يبدأ الميلاتونين فى الارتفاع. هذا وقد لاحظ العلماء أن معظم الوفيات بعد العمليات الجراحية تحدث بعد منتصف الليل، وفى الثانية صباحا تزداد قرحات المعدة، وفى الثالثة يصل ضغط الدم إلى أقل معدلاته، وفى الرابعة تحدث أشد أزمات الربو التنفسية. ولقد سمى المخرج السويدى انجمار برجمان الوقت بين منتصف الليل والفجر "ساعة الذئب المخيفة" The hour of the wolf، أو الساعة الكئيبة Gloomy hour؛ لأنه فى هذا الوقت تكثر الولادات والوفيات أيضاً، أو على حد تعبيرهم "إما أن تولد أو أن تموت فى هذا الوقت"، وفى الصباح الباكر (السادسة صباحاً) تزداد احتمالات حدوث الطمث عند النساء، وبعد الاستيقاظ من النوم تزداد حالات الحساسية الربيعية "حمى الدريس" Hay fever، وفى وقت الضحى عندما يرتفع ضغط الدم ليواجه الاحتياجات اليومية يكون الإنسان أكثر عرضة للإصابة بالأزمات القلبية والسكتات الدماغية والعياذ بالله. أما التهاب المفاصل أو الروماتويد فإنه يتحسن أثناء النهار. هذا وقد نشرت مجلة FDA Consumerمنذ فترة تقريراً عن الإيقاعات اليومية ذكرت فيه بعض المعلومات الغريبة مثل:-

أ- حواس السمع والتذوق والشم تزداد حدتها فى بعض الأوقات، فتكون في أعلى مستوياتها في الثالثة صباحاً، وتنخفض بسرعة فى السادسة صباحا، ثم ترتفع ثانية لتصل إلى القمة مرة أخرى بين الخامسة والسابعة مساءً. وهذه الدورة مرتبطة بدورة الهرمونات الاستيرويدية Steriodsفعندما يزداد إفراز هذه الهرمونات تقل حدة الحواس السابقة الذكر.

ب- إذا تناولت الأسبرين Asprin فى السابعة صباحاً فإنه يظل فى جسمك لفترة أطول عما إذا تناولته فى السابعة مساءً .

ج- معظم الولادات تحدث بين الواحدة والنصف والثانية والنصف صباحا، أما الولادات التى تحدث بين الثانية والرابعة مساءً فتكون أكثر عرضة للمشاكل والمضاعفات سواء للأم أو للطفل المولود. وحينما تم اكتشاف هذه الحقائق وغيرها، اتجهت الأبحاث لمعرفة المزيد عن الإيقاعات البيولوجية، ففى دراسة أجريت فى جامعة شيكاجو ونشرت فى اللقاء السنوى لجمعية الغدد الصماء ENDO 2001 فى دينفر - كلورادو، وجد أن مستوى الأداء الرياضى Athletic performanceيختلف باختلاف وقت التمرين، فعند ممارسة التمرينات ليلا أحدثت انخفاضاً كبيراً فى مستوى الجلوكوز فى الدم عنه فى أى وقت آخر من اليوم. ويقول أورفيو

بكستون Orfeu Bucton الباحث الذى قام بهذه الدراسة إن ممارسة التمرينات الرياضية ليلاً تؤدى – مقارنة بأى وقت آخر – إلى زيادة إفراز هرمونى الكورتيزول والثيروتروبين بدرجة كبيرة. وهذان الهرمونان لهما تأثير كبير على تمثيل الطاقة فى الجسم، الأمر الذى يؤدى بدوره إلى انخفاض مستوى الجلوكوز بدرجة كبيرة أثناء أداء التمرينات الرياضية ليلا. وعلى النقيض من ذلك لم يتأثر هرمون النمو بميعاد أداء التمرينات الرياضية. من هنا نرى أنه لكى نحصل على أقصى أداء رياضى يجب اختيار الوقت المناسب.

الساعة البيولوجية فى الحيوانات والحشرات ..ما أهميتها ؟

قضى مايكل ميناكر Michael Menaker من جامعة فرجينيا سنوات فى دراسة الساعة البيولوجية فى بعض الكائنات الحية. فوجد أن الحيوانات التى درسها (السناجب Hamsters، الضفادع Frogs ، الاجوانا Iguana (من الزواحف) يوجد بها خلايا تعمل كالساعةClock cells ، وتقع فى شبكية العين Retina، وقام بجمع هذه الخلايا وحفظها حية فى محاليل مغذية، وبدأ يلاحظ دقاتها أو إيقاعاتها الزمنية.

ماذا وجد؟ وجد أنها تسلك سلوكاً متشابهاً فى كل هذه الحيوانات، فتساءل: ما الذى تستفيده هذه الحيوانات من معرفة الوقت؟ والإجابة بسيطة: من مصلحة هذه الحيوانات أن تعرف الوقت مهما كان موقعها فى سلم الحياة والرقى، هذه الحيوانات تحاول دائما أن تجد فريستها مع عدم وقوعها فريسة لغيرها، كما أن بعضها يجد الليل مناسبا للبحث عن الطعام والاختباء بعيدا عن أعين الأعداء، وهذه تعرف بالحيوانات الليلية Nocturnal، ويقول I { وله ما سكن في الليل والنهار وهو السميع العليم } [1]**، والبعض الآخر يجد الليل مظلماً بارداً لا يصلح للصيد فيفضل قضاؤه فى النوم حتى يستطيع أن يستيقظ مبكراً للبحث عما كتبه الله له من رزق فى هذا اليوم الجديد، وهذه تعرف بالحيوانات النهارية Diurnal والإنسان يقع ضمن هذه الفئة الأخيرة** { وجعلنا الليل والنهار آيتين فمحونا آية الليل وجعلنا آية النهار مبصرة لتبتغوا فضلا من ربكم... }[2] ،{ وجعلنا الليل لباسا وجعلنا النهار معاشا }[3].

---

[1]) سورة الأنعام، الآية ١٣.

[2] سورة الإسراء، الآية ١٢.

[3] سورة النبأ، الآية ١٠، ١١.

من مصلحة الحيوانات كذلك أن تتنبأ Predict أو تتوقع التغيرات البيئية، وتستعد لها أفضل من أن تتفاعل معها React بعد حدوثها. فمثلا التناسل فى كثير من الأنواع يحدث فى أوقات محددة خلال العام. فالنباتات تنتج حبوب اللقاح Pollen في الوقت الذي تنشط فيه الملقحات Pollinators ، والحيوانات تلد عند اعتدال الجو وتوفر المرعى الأخضر. والفترة الضوئية Photoperiod هى التى تحكم التناسل فى هذه الأنواع، خاصة فى المناطق البعيدة عن خط الاستواء Equator حيث يحدث اختلاف واضح فى طول الليل والنهار فى المواسم المختلفة. والأغنام فى البلاد الشمالية مثل بريطانيا مثلاً موسمية التناسل Seasonal breeders حيث تدخل موسم التناسل عندما تبدأ الفترة الضوئية فى النقصان، ويكون ذلك فى بداية فصل الخريف ومن هنا جاءت التسمية Short-day breeders (أي الحيوانات التي تتناسل في النهار القصير)، وعلى العكس منها أنواع أخرى من الحيوانات مثل الخيل الموسمية تدخل موسم التناسل عندما تبدأ الفترة الضوئية فى الازدياد (الربيع) أي أنها Long-day breeders ، والهدف فى كلا الحالتين واحد: الولادة فى الوقت المناسب.

وتجدر الإشارة إلى أن طول فترة الحمل تبلغ حوالي خمسة شهور في الأغنام، ١١ شهرا فى الخيل. وإذا عرفنا أن هناك أنواعاً من الحيوانات مثل الكلاب والذئاب والثعالب والدببة تتناسل مرة واحدة فى العام لأدركنا أهمية معرفة الوقت بالنسبة لهذه الأنواع، أنه مسألة حياة أو موت بالنسبة لها، لأنها إذا لم تتناسل فى هذه الفترة المحدودة والتى تستمر لبضعة أيام فقط خلال العام كله، فإن عليها أن تنتظر عاما آخر إذا كان فى العمر بقية. مع العلم بأن الأنثى فى الحيوانات لا تقبل الذكر في أي وقت، وإنما فى وقت محدد من الدورة التناسلية Estrous cycle، ويكون بغرض إخصاب البويضات.

والحشرات التى تتميز بالبيات الشتوي مثل الذبابة المنزلية، والخنفساء المرقطة، وبعض أنواع الفراشات والبعوض، قبل دخولها فى البيات الشتوى، فإن دم اليرقة أو العذراء أو الحشرة الكاملة – أيا كانت – ينتج مواد تسمى جليكولات Glycols تشبه المواد المانعة للتجمد Antifreeze. هذه المواد هى التى تمكن الحشرات من تحمل البرد القارس. ويعتقد العلماء أن إنتاج الجليكولات يبدأ عندما تقل الفترة الضوئية Photo-period أى عندما يبدأ طول النهار فى النقصان، وذلك فى الخريف وبداية الشتاء. ويقل إنتاج الجليكولات بعد انتهاء الشتاء وقدوم الربيع حيث تستبدل بالدم الطبيعى، ويستعد الدب لبياته الشتوى بابتلاع كميات كبيرة من الطعام

فى أواخر فصل الصيف لتخزينه فى جسمه على هيئة دهن، وحينما يحل الشتاء ويندر الطعام، يذهب الدب للنوم فى أحد الكهوف أو الحفر الجليدية التى يكون قد أعدها لنفسه. والطيور المهاجرة تبدأ فى تخزين الطعام فى أجسامها لتسمن قبل موعد هجرتها بأسابيع .

والجراد Locusts يهاجر فى أسراب كبيرة فى مواعيد محددة إلى أماكن بعيدة، وهجرته ليست بسبب الجوع أو ندرة الغذاء، فقد يهاجر من أرض ذات غذاء وفير، ولكن الوقت قد حان للهجرة، وبعد وصوله إلى غايته فى الوقت المحدد أيضا فانه يقضى على كل مظاهر الحياة النباتية فى المكان الجديد شر قضاء.

أنظر إلى النحلة Honeybee أيضا لتعرف أهمية الوقت بالنسبة لها لقد علمها الخالق جل شأنه أن تضبط الوقت بدقة متناهية، فإذا ما وجدت زهرة متفتحة أثناء رحلتها للبحث عن الطعام وحطت رحالها عليها لتمتص منها الرحيق، فإنها تسجل الوقت والمكان بدقة متناهية، وفى اليوم التالى يتلقى مخها إشارة بأن الوقت قد حان وأن عليها زيارة تلك الزهرة لجمع الرحيق، ولو فرض ولم تجد رحيقا فى اليوم التالى فإنها تسجل ذلك فى مخها أيضا، وتذهب إلى زهرة أخرى وتسجلها عندها، وفى النهاية يتكون لديها سجل تفصيلي عن هذا الحقل الذي تطير إليه يوميا لجمع الرحيق منه، فالوقت كل شئ فى حياتها.

وقد استنتج العلماء أن الساعة البيولوجية لابد وأن تكون قديمة قدم الحياة نفسها وأن الخالق العظيم قد وهبها لجميع المخلوقات، كل وما يناسبه من الساعات، ولم يحرم منها كائن من كان حتى، ولو كان هذا الكائن وحيد الخلية، كما اعترفت بذلك الأبحاث الحديثة. وهذا إن دل فإنما يدل على أهمية الوقت فى حياتنا وحياة جميع الكائنات الحية.

حتى النبات لديه ساعة بيولوجية :

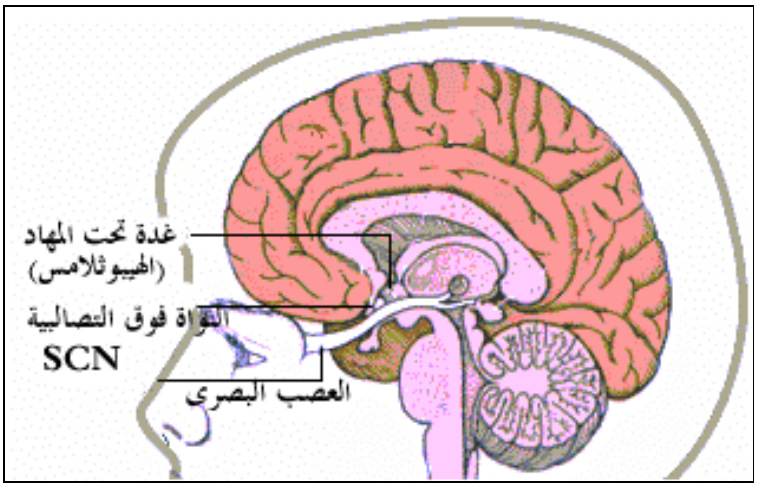
رغم أن النباتات تبدو ساكنة وصامتة، إلا أن بداخلها ساعة بيولوجية تدق على مدار ٢٤ ساعة يومياً مثلها مثل الحيوانات والحشرات، هذا ما أكتشفه الباحثون خلال النصف الثانى من القرن العشرين، وفى دراسة نشرت فى عدد ديسمبر ٢٠٠٢ من مجلة فسيولوجيا النبات Plant physiology ، تقول أنه كما يحتاج البشر إلى ساعة توقظهم من نومهم وتنظم لهم مواعيدهم، كذلك النباتات تحتاج إلى من يخبرها بموعد شروق شمس الصباح حتى تهيئ نفسها، وتستعد للقيام بمهامها. ويتم ضبط الساعة النباتية بها بحيث تعطى إنذاراً للنبات فى

فترة الضحى بأن يستعد لضوء الشمس الشديد، وينشط العمليات التى تقوم بالتمثيل الضوئى وتصنيع الغذاء. هذا ما يقوله أوتار ماتو Autar K. Mattoo الإخصائى فى فسيولوجيا النبات فى معمل بحوث الخدمات الزراعية، ويضيف أن ساعة النبات تتحكم فى إنزيم يقوم بتحوير أو تعديل بروتين يسمى D1 هذا البروتين مهم جداً في عملية التمثيل الضوئي Photosynthesis ، وهى العملية التى تستخلص بها النباتات الضوء وتستخدمه فى تحويل ثانى أكسيد الكربون والماء والعناصر المعدنية الذائبة فى التربة إلى غذاء. وحينما يتحد D1 مع الفوسفور ينتج بروتين معدل فى البلاستيدات الخضراء Chloroplasts فى النبات، ويعتقد العلماء أن البروتين المعدل يجبر النبات على تعديل التمثيل الغذائى بحيث يحمى نفسه من الضوء الشديد. وهذه نعمة من نعم الخالق عز وجل على النبات لأن جذوره مثبته فى الأرض ولا يستطيع الحراك أو الفرار عندما ترتفع حرارة الشمس ويشتد لهيبها. ويقول ماتو Matto عندما يتعرض النبات للأشعة فوق البنفسجية U.V. بكثافة شديدة فإنه ينتج جزيئات تسمى فلافونويدات Flavonoids تعمل بمثابة مصفاة وقائية أو مرهم ضد الشمس Sunscreen ، وعندما يحل الغروب تتوقف الساعة فى النبات، وقد ينام النبات كما يفعل البشر. والساعة النباتية يتم التحكم فيها بالجينات والبروتينات مثل ساعة البشر تقريباً. ويقول ماتو أن هذه الدراسة قد تساعد العلماء على اكتشاف الطرق التى يمكن بها مساعدة النباتات على إنتاج غذاء أكثر وبكفاءة أكبر .

النواة فوق التصالبية Supra-Chiasmatic Nucleus (SCN) :

ساعة الجسم الرئيسية وصانعة الإيقاع اليومي Pacemaker فى الثدييات، وهى عبارة عن مجموعة من الخلايا العصبية (النيورونات) بالمخ، ويبلغ عددها حوالي ١٠ آلاف خلية. وتقع فى منطقة ما تحت المهاد الهيبوثلامس "Hypothalamus" فوق الكيازما البصرية خلف الأعين بحوالي ٣ سم، وتحطيم هذه النواة يتسبب في فقدان الإيقاع اليومي للنوم والاستيقاظ . وهى التي تتحكم في السلوك اليومي للثدييات. وهذه الساعة مضبوطة داخلياً على حوالى ٢٤:١١ إلى ٢٤:٣٠ ساعة فى اليوم (بدون مؤثرات خارجية). وتحديد هذه الفترة الزمنية (٢٤ ساعة فى اليوم) يتضمن الإنتاج الدوري Cyclic production لبروتينات ترتبط بالمادة الوراثية

DNA تستقبل إشارات ضوئية من شبكية العين لإعادة ضبط نشاطها تبعاً لضوء النهار حتى تستطيع ضبط اليوم على ٢٤ ساعة .



النواة فوق التصالبية – الساعة البيولوجية الرئيسية التى تتحكم فى النشاط الايقاعى اليومى.

ليست ساعة واحدة..بل مئات !

اكتشف الباحثون أن جسم الإنسان يموج بمئات من الساعات البيولوجية، أما الساعة الرئيسية (المسيطرة) Master clock، والتى توجد فى المخ وبالتحديد فى غدة تحت المهاد "الهيبوثلامس" فى منطقة تسمى النواة فوق التصالبية، وجميع ساعات الجسم يجب أن تتزامن Synchronize مع الساعة الرئيسية، ولكن يبدو أن نقطة التزامن بين الساعات البيولوجية فى الجسم مازالت موضع جدال. فقد وجد علماء من الولايات المتحدة والنرويج واليابان أن تقنين تغذية الفئران يؤدى إلى إعادة ضبط الساعة البيولوجية بالكبد دون التأثير على أى من الساعات البيولوجية الموجودة فى أجزاء أخرى من الجسم. وتم نشر هذا التقرير فى مجلة العلم Scienceالأمريكية، وذكر الباحثون أن الفئران كانت تبدو أكثر نشاطاً قبل تقديم الطعام لها مباشرة وأيضا أثناء الليل. وقد اتضح من هذه الدراسة أن الساعة الموجودة فى كبد الثدييات تستجيب مباشرة – مستقلة عن الساعة الرئيسية الموجودة فى SCN فى المخ – للتغيرات البيئية أى لنظام التغذية فى هذه الحالة.

ويقـول الـدكتور بيتـر مورجـان PeterMorgan مـدير معهـد رويـت للأبحـاث Rowett Res. Inst. بأبردين Aberdeen بالمملكة المتحدة ورئيس المؤتمر الذى عقد فى ١٩ يوليو ٢٠٠٢ حول الإيقاعات البيولوجية، وضم أكثر من ١٥٠ عالم من جميع أنحاء العالم فى هذا المجال : "إن اكتشاف ساعات بيولوجية فى بعض أعضاء الجسم الهامة مثل الكبد له مغزى كبير، إذ أنه يعنى أن ما نأكله، كماً ونوعاً وتوقيتاً يؤثر فى ضبط الساعة البيولوجية تماماً مثلما يفعل الضوء فى التأثير على إعياء الفارق الزمنى أو على العاملين فى الورديات الليلية والنهارية".

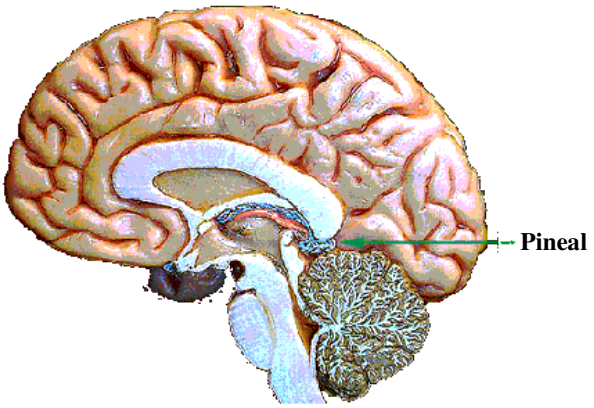
وقد اندهش العلماء حينما اكتشفوا أنه يمكن إعادة ضبط الساعة البيولوجية عن طريق تسليط الضوء خلف الركبتين Back of the knees فى دراسة قام بها سكوت كامبل وباتريشيا مور من كلية طب جامعة كورنيل بنيويورك، ونشرت فى عدد يناير ١٩٩٨ من مجلة العلم الأمريكية. ورغم أن التجربة مازالت فى حاجة إلى تأكيد أو تكرار إلا أنها قد تفسر السبب فى أن كثيراً من فاقدى البصر لا يعانون أى مشاكل خاصة بالساعة البيولوجية (مثل الأرق وعدم الاتزان الهرمونى...الخ). وهنا يقول جون ترافيز John Travis فى مجلة أخبار العلم: "أنه بالرغم من الدراسة السابقة (تسليط الضوء خلف الركبتين) إلا أن الأعين ما تزال هي الطريق الرئيسي، والذي عن طريقة تتعرف الثدييات على الضوء، ففى الفئران أدى قطع العصب البصري الذي ينقل المعلومات من شبكية العين إلى المخ مما يؤدى إلى فقدان الإيقاع اليومي المعتاد عند هذه الفئران.

ولحسم هذا الخلاف أو التناقض الظاهري فى نتائج الأبحاث اقترح الباحثون وجود بروتينات حساسة للضوء فى شبكية العين بخلاف بروتينات الأوبسين Opsins التقليدية. وهذا معناه أن الشبكية تحتوى على خلايا مختصة بالإيقاع اليومى، ويقول عزيز سنكر Aziz Sancar من كلية طب جامعة نورث كارولينا أنه وجد هذه المواد الحساسة للضوء فى شبكية العين، وفى الجلد أيضا بالإنسان .

فى ضوء هذه النتائج يقترح العلماء إمكانية استخدام العلاج الضوئي (خلف الركبتين) فى الأطفال فاقدى البصر عند عدم رغبة الآباء إعطائهم أدوية مثل الميلاتونين. وهذه الدراسات قد تفسر السبب أيضاً فى عدم معاناة فاقدي البصر في بلاد الشرق المشمسة من مشاكل النوم وأمراضه، موازنة بأولئك الذين يقطنون المناطق الشمالية الباردة .

الغدة الصنوبرية وإفراز الميلاتونين :

الغدة الصنوبرية Pineal gland هى مركز إنتاج الميلاتونين Melatonin، ذلك الهرمون الذي يلعب دوراً هاما في وظائف وأنشطة الجسم المختلفة، خاصة تنظيم الدورة الليل نهارية، ويفرز أثناء الليل وأنت نائم. وفى السنوات الأخيرة ازداد إقبال الناس عليه بدرجة كبيرة لاعتقادهم بأنه يساعد على تأخير الشيخوخة (خلال مقاومته للشوارد الحرة ذات القوة التدميرية)، بالإضافة لفائدته فى مقاومة إعياء الفارق الزمنى والحصول على نوم هادئ وعميق وفوائد أخرى كثيرة .



السهم يشير إلى موقع الغدة الصنوبرية فى قاع المخ

والغدة الصنوبرية كانت تسمى فيما مضى بالعين الثالثة، لأنها فى الزواحف والطيور تقع بالقرب من الجلد، ولا تحتاج لأى تفاعل بينها وبين الأعين لتسجيل دورة الليل والنهار، وفى هذه الأنواع تعتبر الغدة الصنوبرية هي الساعة الرئيسية، وفى الفقاريات الدنيا فإن الغدة الصنوبرية لها تركيب يشبه العين وتعمل كمستقبل للضوء؛ ولذا يعتقد مؤيدو نظرية التطور أنها حلقة فى سلسلة التطور إلى العين الحديثة Modern eye.

ويعتقد أن الغدة الصنوبرية فى الطيور وبعض الحيوانات تحتوى على مادة مغناطيسية Magnetic material تساعدهم فى الملاحة، وتمكنهم من تقصى المجالات المغناطيسية وحفظ

التوازن والاتجاه. وقد لوحظ أن تغيير المجال المغناطيسي المحيط بوجه الطائر يغير من درجة توجهه. كما وجد أيضاً أن المجالات الكهربائية المغناطيسية EMF تبطل نشاط الغدة الصنوبرية، وتخفض من إنتاج الميلاتونين، وبالتالى فإنها تعطل الدورة الليل نهارية.

أما فى الثدييات فالغدة الصنوبرية تقع فى مرتبة ثانوية بالنسبة للنواة فوق التصالبية . وقد كان القدماء يعتقدون إن لها قدرات خارقة؛ ولذلك اعتبرها الفيلسوف الفرنسى ديكارت مقعد الروح Seat of the soul وموضع العقل. وفى الإنسان تقع الغدة الصنوبرية فى البطين الثالث فى المخ Third ventricle ، وهى كبيرة فى الأطفال وتتضاءل عند البلوغ، ولذلك يعتقد أن زيادة إفراز الميلاتونين فى الأطفال يؤخر البلوغ، وعندما يصل الطفل إلى سن البلوغ يقل إفراز الميلاتونين. ويبدو أنها تلعب دوراً فى التطور الجنسى والبيات الشتوى فى الحيوانات، وفى التمثيل الغذائي والتناسل الموسمي،

وتؤثر عوامل الإجهاد على الغدة الصنوبرية، وهذه العوامل تشمل: الإخلال بدورة الضوء والظلام المعتادة، الإشعاع، المجالات المغناطيسية، عدم التوازن الغذائى، تقلبات الحرارة وغيرها. وتؤدى زيادة العبء الهرمونى للميلاتونين Melatonin overload إلى حدوث مرض الاكتئاب الموسمي SAD الذي يحدث أثناء الشتاء عندما تقل الفترة الضوئية، ويزداد إفراز الميلاتونين عن المعتاد. ونظراً لأن الغدة الصنوبرية تتكلس Calcifies بتقدم العمر، وبالتالي ينخفض إنتاجها من الميلاتونين، وقد أعتقد الكثيرون أنها المسئولة عن حدوث الشيخوخة .

ارتباط النواة فوق التصالبية SCN بالغدة الصنوبرية :

يوجد ممر من شبكية العين إلى غدة تحت المهاد يسمى القناة الشبكية تحت المهادية Retino-hypothalamic tract يوصل المعلومات عن دورة الضوء والظلام إلى النواة فوق التصالبية SCN ، ومنها تنتقل الإشارات العصبية إلى الغدة الصنوبرية، وهذه الإشارات تثبط إنتاج الميلاتونين. وحينما تتوقف هذه الإشارات فى المساء يزول التثبيط عن الغدة الصنوبرية، مما يجعلها تعاود إفراز الميلاتونين. وبمعنى آخر يوجد عروة تغذية راجعة Feedback loop بين SCN والغدة الصنوبرية. هذه العروة هى السبب فى استخدام الميلاتونين لإعادة ضبط الساعة البيولوجية عند حدوث إعياء الفارق الزمنى.

ولقد أثبتت الأبحاث احتواء عين السنجاب على نظام ذاتى لحفظ الوقت ووجود مركز آخر فى شبكية العين للسناجب Hamsters لإنتاج الميلاتونين، وهذا معناه أن عين السنجاب تحتوى على نظام ذاتى لحفظ الوقت مستقل عن نظام الساعة الموجودة بالمخ SCN ، فقد وجد العلماء أن السناجب تستطيع إعادة ضبط ساعة الشبكية على الإيقاع اليومى بعد تحطيم الساعة الرئيسية SCN فى المخ .

والسؤال الآن: هل تحتوى عين الإنسان أيضا على مركز أو ساعة تنتج الميلاتونين مثل السناجب؟ الإجابة غير معروفة حتى الآن .. ومازال العلماء يحاولون الكشف عن ذلك. أما المعروف جيداً فهو أن البشر حالياً يأخذون جرعات منتظمة من الميلاتونين. فإذا ما حدث واكتشف العلماء وجود مثل هذه الساعة فى شبكية العين فإن المستويات المرتفعة من الميلاتونين وتفاعلها مع الضوء تكون قد تسبب تلفاً للملايين من شبكيات العيون.

التركيب الداخلى للساعة البيولوجية وميكانيكية التشغيل :

تم اكتشاف أول جين من جينات الساعة البيولوجية فى ذبابة الفاكهة عام ١٩٧١ بينما نجح العلماء فى اكتشاف جينات ساعية فى الثدييات في عام ١٩٩٧ حينما تم اكتشاف أول هذه الجينات فى الفئران وبعد ذلك توالت الاكتشافات واليوم نعرف الكثير عن الساعة البيولوجية فى ذبابة الفاكهة، وعندما ننظر إلى الآلية التى تعمل بها ندرك مدى الروعة والدقة والتعقيد الذى إن دل فإنما يدل على إبداع الخالق { صنع الله الذى أتقن كل شئ إنه خبير بما تفعلون**}**[1]**، ويبدو أن هذه الآلية وهذا النظام هو الموجود فى جميع أرجاء المملكة الحيوانية (مع بعض التحويرات) بدءً من الأسماك ومروراً بالضفادع والفئران وانتهاء بالبشر على حد قول الدكتور مايكل يونج Michael Young فى مجلة ساينتفيك أمريكان (سبتمبر ٢٠٠٠).**

أجريت أبحاث فى جامعة هارفارد اشترك فيها الدكتور روبرت أستاذ طب الأطفال مع زملائه لتحديد خصائص سبعة جينات تقوم بتشغيل الساعة البيولوجية الموجودة فى أعماق المخ فى الإنسان أو الفئران. وهذه الجينات تحتوى على الشفرة اللازمة لتصنيع البروتينات التى تنظم دورة النوم والاستيقاظ اليومية. ويقول الدكتور روبرت إنهم تمكنوا من التعرف على

---

[1] سورة النمل، الآية ٨٨.

الجزيئات التى يعتقد أنها تشكل التروس الأساسية للساعة التى تدق ٢٤ ساعة يومياً. وقد أبدع الخالق تعالى فى تصميم هذه الميكانيكية الرائعة، والتي تتألف من مستقبلات للضوء Light receptorsوبروتينات الساعة. فضوء الصباح يؤدى إلى بدء الدورة اليومية، فحينما يصل إلى الشبكية فى قاع العين، وتقوم الخلايا الضوئية فى الشبكية بتحويل الضوء إلى إشارات كهربائية تمر خلال الأعصاب إلى عقدة صغيرة تبلغ حوالى عشرة آلاف خلية ساعية تعرف بالنواة فوق التصالبية SCN.

كيف يمكن الاستدلال على البروتينات الساعية :

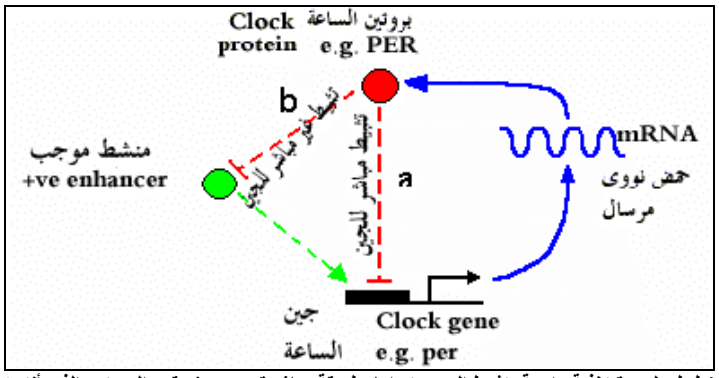
يستطيع العلماء باستخدام الهندسة الوراثية أن يجعلوا جينات الساعة (Per) مثلاً أن تتوهج Glow، ويتم ذلك بأخذ الجينات التى تجعل الأسماك الهلامية Jelly fish أو "ذيل ذبابة النار" Firefly تضئ أو تتوهج ونقل هذه الجينات وإلصاقها بالجين per الذى يكود Code لبروتين الساعة per وعن طريق ربط بروتين الساعة بالبروتينات المتوهجة فيمكن معرفة أماكن البروتينات الساعية وتوقيتات إنتاجها وكمياتها.

ميكانيكية عمل الساعة البيولوجية :

قبل الحديث عن ميكانيكية عمل الساعة البيولوجية يجب أولا التفريق بين الجين(per) والتعبير عن الجين بإنتاج بروتين معين (PER) ، وهو الجين الذى يتكون من الحمض النووى DNAالموجود على الكروموسومات داخل نواة الخلية، ولا يغادرها إطلاقاً وهذا الجين يحمل المعلومات الوراثية (طريقة تصنيع بروتين معين)، ويجرى تنفيذها عن طريق نقل شفرتها أو وصفتها Recipe إلى حمض آخر مرسال يسمى MRNA ، وتعرف هذه العملية بالنسخ Transcription، ويستطيع هذا الحمض المرسال أن يغادر النواة إلى السيتوبلازم حاملاً معه الشفرة الوراثية التى سيجرى ترجمتها على الريبوسومات Ribosomes الموجودة فى السيتوبلازم لتخرج منها الأحماض الأمينية التى يتم تنظيمها وربطها على هيئة سلاسل ببتيدية بواسطة حمض آخر يعرف بـ TRNA ليتكون منها فى النهاية البروتين، وتسمى هذه العملية بالترجمة Translation .

نعود إلى الساعة البيولوجية والدورة الإيقاعية اليومية فى ذبابة الفاكهة. فتبدأ الدورة بأن تقوم الجينات فى الصباح الباكر بإنتاج بروتيناتهما اللذان يتحدان ببعضهما لتكوين معقد

Complex يدخل إلى نواة الخلية، ويرتبط بالجينين Tim & per لتشغيلهما، فيقومان بإنتاج بروتيناتهما TIM & PER ، ويزداد الإنتاج تدريجيا بقية النهار حتى يصل إلى ذروته عند الغروب، ويتكون منهما معقدات PER/TIM تدخل إلى النواة لتوقف عمل الجينات، فيتوقف إنتاج البروتينات الساعية (تسمى هذه العملية التغذية الراجعة السالبة) وبعد ساعات قليلة تبدأ الإنزيمات فى تفكيك تلك المعقدات إلى أن تبزغ الشمس فى صبيحة اليوم التالى فتكون المعقدات قد تفككت تماما لتبدأ الدورة من جديد.



رسم تخطيطى لعروة تغذية راجعة. تثبيط الجين يتم إما بطريقة مباشرة (a) حيث يقوم البروتين الذى أنتجه الجين بتثبيط الجين نفسه (Its own transcription) أو بطريقة غير مباشرة (b) حيث يقوم المنتج (البروتين) بتثبيط بروتين آخر وظيفته تحفيز أو تنشيط الجين الأصلى

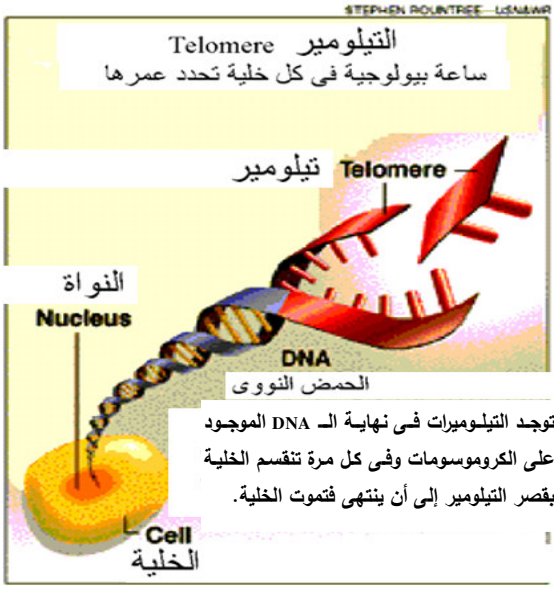
متى تبدأ الساعة دقاتها...قبل الميلاد أم بعد الميلاد :

اكتشف العلماء الفرنسيون أدلة تفيد بأن الساعة البيولوجية تبدأ دقاتها قبل الميلاد. فقد وجدوا أثناء دراستهم للأسماك المخططة Zebrafish أن الساعة البيولوجية تبدأ دقاتها فى بيض السمك حتى قبل أن يتم إخصابه، وأن هذا النشاط الإيقاعى الموجود فى الجينات يستمر مع الحيوان عندما يكبر. وقد علق الدكتور فينسنت لوديت Vincent Laudet على ذلك بقوله: إن هذه النتائج مدهشة، لأن الاعتقاد السائد هو أن الإيقاعات اليومية تحتاج إلى مخ ناضج؛ ولذلك فإنها لا تبدأ إلا بعد الميلاد بفترة. وقد تعرف الدكتور لوديت وزملاؤه الذين أجروا الدراسة على نسخة من الجين- per الموجود فى ذبابة الفاكهة- ويسمى Per3 فى الأسماك المخططة، وهو جين مهم جدا فى تشغيل الساعة، وقد وجدوا أن نشاط هذا الجين يزيد وينقص فى البيض سواء أكان البيض مخصب أم غير مخصب. وعليه فقد استنتجوا أن أجنة الأسماك

المخططة قد ورثت هذا الجين من أمهاتهم، ويعتقدون أن هذه العملية يمكن أن تحدث فى الثدييات أيضا (مجلة العلم الأمريكية فى يوليو عام ٢٠٠٠) .

التيلومير Telomere ساعة بيولوجية تدق فى كل خلية :

جميع الخلايا تحتوى على كروموسومات والكروموسومات هى الخيوط التى تحتوى على الجينات، والأخيرة عبارة عن جزيئات من الحمض النووى DNA الذى يحمل الصفات الوراثية. يوجد فى نهاية الحمض النووى تتابع خيطى مفرد Single-stranded sequence يسمى التيلومير، والذى يعتبر بمثابة الساعة الزمنية التى تحدد للخلية عدد الانقسامات التى يمكن أن تقوم بها قبل أن تموت، وقد وجد أن التيلومير يقصر كلما زاد عدد الانقسامات التى حدثت للخلية،



توجد التيلوميرات فى نهاية الـ DNA الموجود على الكروموسومات وفى كل مرة تنقسم الخلية يقصر التيلومير إلى أن ينتهى فتموت الخلية.

لكن يوجد إنزيم يسمى تيلوميريز Telomerase يساعد على إطالة التيلومير، وبالتالى يساعد الخلايا على معاودة الانقسام. وقد توصل الباحثون فى جامعة ستانفورد بالولايات المتحدة بقيادة الدكتور إيريك كول Eric Kool أستاذ الكيمياء إلى طريقة يمكن بها إطالة Lengthen التيلوميرات فى أنبوبة الاختبار (ملخص الدراسة التى نشرت فى ملفات الأكاديمية القومية للعلوم Proc. Nat. Acad. Sci. فى نوفمبر عام ٢٠٠٢م).

ثانياً - الساعة البيولوجية فى الطب والعلاج Chronopathology & Chronotherapy :

الدورات والإيقاعات البيولوجية Bio-rhythms هى التى تحافظ على ثبات الكائنات الحية Stability ، والثبات والاستقرار يتطلب التكيف المستمر مع المتغيرات الداخلية والخارجية، ويأتى هذا التكيف أيضا على هيئة دورة Cycle ذات مراحل مختلفة:

١- مرحلة نشاط أو إنتاج.

٢- مرحلة تقييم.

٣- مرحلة تعديل تعتمد على تغذية راجعة Feedback من ناتج النشاط فى المرحلة الأولى.

٤- العودة إلى البداية فى الوقت الأمثل Optimum time للمحافظة على ثبات النظام.

والإخلال بهذا النظام الزمنى الدائرى له عواقب مميتة لأى مخلوق Lethal consequences؛ ولذلك فإن علاج الأمراض يعتمد أساساً على حدوث الدورات، فقد لوحظ أن الأضرار المصاحبة لجميع الأمراض من الحساسية إلى التهاب المفاصل إلى الربو إلى أمراض القلب الوعائية إلى السرطان كلها تنتظم فى دورات وبخاصة الدورات الليل نهارية {إن فى اختلاف الليل والنهار وما خلق الله فى السماوات والأرض لآيات لقوم يتقون**}**[1] ، { ...**وله اختلاف الليل والنهار أفلا تعقلون**}**[2] **، وبالتالى فان معالجة هذه الأمراض يجب أن يتبع الإيقاعات اليومية ، وهو ما يعرف بالعلاج الزمني والتغيرات الإيقاعية الليل نهارية فى أعراض المرض، وفى قابلية بعض الأنسجة لامتصاص أدوية معينة يساعد فى تحديد ما إذا كان علاج معين سيكون ناجحاً أو فاشلاً. والأدلة تشير إلى أن العلاج يمكن أن يتحسن كثيراً مع انخفاض السمية عند إعطاء الدواء فى أوقات يتم اختيارها بدقة. ولنستعرض باختصار بعض الأمثلة:-**

١ - السرطان Cancer: السرطان بجميع صورة مسئول عن أكثر من ٦٠٠ ألف حالة وفاة سنوياً فى الولايات المتحدة وحدها، مما يجعله من أكثر الأمراض الفتاكة بعد أمراض القلب مباشرة. وقد لوحظ أن أورام الصدر السرطانية تنمو بمعدل أسرع، ويسهل اكتشافها فى الربيع، ويحدث العكس فى الخريف، أما فى الشتاء والصيف فالحالة وسط بين موسمى الربيع والخريف.

وقد أوضحت الدراسات أنه من الأفضل استئصال أورام الثدى بالجراحة بعد أسبوعين إلى ثلاثة من بدء حدوث الدورة الشهرية (الطمث) أكثر منه فى أى وقت آخر من الدورة . وفى الرجال، هناك نوعان رئيسيان من سرطانات الخصية، أحدهما يكثر حدوثه فى أوائل الشتاء والآخر يحدث فى أواخر الصيف. ورغم أن تأثير الإيقاعات اليومية فى مرض السرطان

---

[1] سورة يونس، الآية ٦.

[2] سورة المؤمنون، الآية ٨٠.

أقل وضوحاً منها فى حالة الربو أو التهاب المفاصل، إلا أن التأثير يظهر أكثر فى العلاج خصوصاً مع ارتفاع معدل الوفيات واستخدام العلاج الكيماوى مع أدوية أخري لها تأثيرات جانبية. أما أدوية العلاج الكيماوى فهى عادة ما تقتل خلايا الجسم مستغلة الوقت المناسب الذى غالباً ما يكون أثناء انقسام الخلايا، وهو الوقت الذى تكون قابليتها فيه للموت كبيرة. وهذه الأدوية تقتل الخلايا سريعة الانقسام أكثر مما تقتل الخلايا التى لا تنقسم؛ لذلك فإن هذه الأدوية تقتل الخلايا السرطانية بسبب أنها –بالتعريف – تنمو وتتكاثر بمعدلات غير عادية. ولكن المأزق أو المشكلة تحدث نتيجة لأن العقاقير المضادة للسرطان كثيراً ما تقتل أو تتلف الخلايا غير السرطانية أيضاً، بما فيها كريات الدم البيضاء الخاصة بالجهاز المناعى، بالإضافة إلى طلائع الخلايا المناعية فى نخاع العظام والخلايا المبطنة للقناة الهضمية. ورغم ذلك فالأدلة تزداد يوماً بعد يوم على أنه يمكن زيادة تأثير الجرعة العلاجية وتقليل التأثيرات السمية إلى أدنى معدلاتها إذا ما تم اختيار الوقت المناسب لتعاطى هذه الأدوية .

الإيقاعات اليومية المعتادة لانقسام الخلايا فى نخاع العظام وفى القناة الهضمية ربما تفسر ولو جزئياً لماذا يكون العلاج الكيماوى أكثر سمية للخلايا الطبيعية فى أوقات معينة أكثر منه فى غيرها. وهناك من الأدلة ما يشير إلى أن انقسام الخلايا السرطانية يتبع أيضاً نظاماً إيقاعياً تزامنياً دقيقاً Synchronized circadian pattern ، وأن فهم هذا النظام قد يمكننا من جنى العديد من الثمار. فمثلا إذا كان توقيت انقسام الخلايا العادية يختلف عن توقيت انقسام الخلايا السرطانية، فإنه يمكن ضبط توقيت العلاج الكيماوى بحيث يتزامن مع الوقت الذى يزداد فيه معدل انقسام الخلايا السرطانية. وعلى الرغم من أننا مازلنا فى بداية الطريق وفى حاجة إلى إجراء المزيد من الأبحاث فى هذا المجال، إلا أن ما تحقق حتى الآن يستحق التقدير، فمثلا دواء الدوكسوروبسين Doxorubicin هو مركب يستخلص من الفطريات، ويهاجم المادة الوراثية DNA فى جميع أنواع الخلايا سواء أكانت سرطانية أم عادية، وغالباً ما يؤخذ مع دواء أساسى يسمى سيسبلاتين Cisplatin فيؤدى إلى حدوث انخفاض فى تركيز كريات الدم البيضاء (WBC) فإذا أخذ الدوكسوروبسين فى الصباح فإن الانخفاض فى الكريات البيضاء يكون غير ملحوظ، ويعود لمستواه الطبيعى خلال ثلاثة أسابيع – رغم أن السبب فى ذلك غير معروف تماما – ولكن حينما يؤخذ هذا العقار بعد العصر إلى ما بعد الغروب فإنه يحدث انخفاضاً كبيراً فى عدد الكريات البيضاء ولا تعود إلى المعدل الطبيعى حتى بعد مرور أكثر من

أربعة أسابيع . وقد وجد أن النساء المصابات بسرطان المبيض حينما يتعاطين هذين الدواءين Doxorubicin & Cisplatin فى أوقات تم اختيارها بدقة تزداد فرصة بقائهن أحياء بإذن الله لمدة أربع سنوات مقارنة بالنساء اللاتى تعاطين نفس الأدوية، ولكن فى أوقات غير مناسبة .

فى عام ١٩٨٥ نشر عالم الأورام وليام هروشيسكى William Hrushesky تقريراً فى مجلة العلم يصف فيه ما حدث عندما غير مواعيد إعطاء العلاج الكيماوى Chemotherapy لعدد ٣١ امرأة مصابة بسرطان المبيض Ovarian cancer ، وكان المتبع فى مثل هذه الحالات أن يتم إعطاء الدواء بجرعات ثابتة، وبأسرع ما يمكن دون أى اعتبار للتوقيت Time of day إلا أن الدكتور هروشيسكى فكر بطريقة ذكية مبتكرة، وقال لو أن هذه الخلايا تتبع دورة نمو معينة كل يوم أى سريعة ثم بطيئة.. فإن تحمل الجسم للعلاج الكيماوى- الذى هو عبارة عن مواد سامة- سيختلف باختلاف الوقت. نفس الشئ ينطبق على الخلايا السرطانية؛ لذلك قام الدكتور هروشيسكى بتقسيم النساء إلى مجموعتين وأعطى لكل مجموعة الجرعة المحددة أو القياسية للعلاج. والاختلاف الوحيد كان فى مواعيد إعطاء الدواء، إحدى المجموعتين كانت عكس الأخرى. ماذا وجد؟ وجد أن الدواء فى إحدى المجموعتين أحدث تقريباً نصف الآثار الجانبية التى أحدثها فى المجموعة الأخرى حيث كان فقد الشعر أقل شيوعاً فى هذه المجموعة، وكذلك الإصابات العصبية والفشل الكلوى والإدماء Bleeding بمعنى أن السمية Toxicityبجميع مظاهرها انخفضت بعدة مراحل لمجرد تغيير مواعيد إعطاء الدواء على حد قول الدكتور هروشيسكى.

وحاليا يوجد فروع عديدة تستخدم العلاج الزمنى لعلاج مرضى السرطان جميع أنحاء أوروبا. والعلاج يتم بتركيب مضخة للمريض يتم برمجتها كمبيوتريا لإعطائه جرعات محددة فى الوريد فى توقيتات معينة خلال اليوم .

وفى عام ١٩٩٩ قام الدكتور ليفاى Levi وزملاؤه بنشر نتائج الدراسات التى أجريت لعلاج ٩٠ مريضاً بسرطان القولون فى عشرة مراكز طبية فى فرنسا، إيطاليا، بلجيكا وكندا. وقد توصلوا إلى أنه يمكن باستخدام العلاج الزمنى زيادة الجرعة عن الحد الأقصى المسموح به فى النظام القديم والمعروف ب Flate-rate regime ، وقد حققوا تحسناً ملحوظاً فى علاج الأورام يبلغ ثلاثة أضعاف ما كان يتحقق فى النظام القديم، بالإضافة إلى أنه حدث انخفاض

ملحوظ فى جميع الأعراض الجانبية رغم زيادة الجرعة العلاجية بحوالى ٤٠% فى حالة العلاج الزمنى .

٢ - الربـــو Asthma : هو أكثر الأمراض تأثراً بالإيقاع اليومى، ويصيب هذا المرض واحداً من بين كل عشرين على مستوى العالم (حوالى ١٥ مليوناً فى الولايات المتحدة وحدها). والربو يسبب انقباض العضلات الناعمة المحيطة بالممرات الهوائية، مما يسبب صعوبة فى التنفس. ومعظم أزمات الربو تحدث بين الساعة الثانية والسادسة صباحا. وهذا الإيقاع اليومى ينتج عن حدوث كثير من العمليات الفسيولوجية فى توقيت واحد، فمثلاً حجم الممرات الهوائية وطريقة التنفس تتغير إيقاعيا ً خلال اليوم الواحد فى الأشخاص الأصحاء وكذلك فى المصابين بالربو. وعادة تكون الممرات الهوائية أوسع ما يمكن أثناء النهار، ويحدث انخفاض فى انسياب الهواء بعد منتصف الليل خاصة بين الساعات الحرجة من الثانية إلى السادسة صباحاً. وهذه التقلبات الطبيعية يمكن أن تصبح شديدة جداً نتيجة عوامل داخلية وخارجية، مثل وجود مواد مثيرة للحساسية فى حجرة النوم، الوضع أثناء النوم، احتجاز المخاط، التنفس من الأنف، التغيرات الإيقاعية فى العضلات والجهاز العصبى السمبثاوى، مستوى الكورتيزول فى الدم، الهستامين، وهرمون الأدرينالين .

ويوصى الاختصاصيون فى العلاج الزمنى بأن يؤخذ علاج الربو بحيث يصل إلى أقصى فعالياته وقت حدوث الأزمة. وقد تم تطوير علاج يوسع الشعب الهوائية Bronchodilator وقت حدوث الأزمة الربوية. وكثير من هذه العقاقير متوفر حالياً فى الأسواق، ولكل واحد منها خصائص مختلفة من حيث وقت وطريقة الامتصاص والتمثيل والإخراج. والوقت المثالى لموسعات الشعب التى تؤخذ مرة واحدة يومياً هو الوقت الذى يؤدى إلى زيادة تركيز الدواء فى الدم فى الساعات الحرجة لحدوث الأزمة.

٣ - ضغـط الـدم Blood Pressure : يتأثر ضغط الدم أيضاً بالإيقاع اليومى حيث يرتفع بسرعة فى الصباح؛ لذلك تكثر الأزمات القلبية فى هذا التوقيت. والمشكلة الرئيسية فى زيادة الضغط هى أنه يسبب طرقاً أو ضرباً مستمراً على جدر الأوعية الدموية، مما يؤدى إلى زيادة احتمالات تلف هذه الأوعية الدموية، وبالتالى حدوث جلطة دموية تتسبب فى أزمة قلبية أو سكتة دماغية والعياذ بالله. هذا بالإضافة إلى أن ازدياد قوى الجذب والشد على جدر الأوعية الدموية نتيجة تدفق الدم فى الأوعية الدموية يؤدى فى النهاية إلى تمزقها. ويرتبط إجهاد

التمزق أو القص Shear stress بضغط الدم، معدل تدفق الدم، قطر الوعاء الدموى. وقد لوحظ أن إجهاد التمزق يزداد بدرجة كبيرة فى الصباح بعد الاستيقاظ من النوم مباشرة فحينما يعتدل الشخص واقفاً من رقاده الطويل يتنبه الجهاز العصبى، ويسرع إلى زيادة معدلات ضغط وتدفق الدم فى الأوعية الدموية.

وفى كلية الطب بجامعة كناتكيت Connecticut الأمريكية ذكر وليام وايت أن علاج ضغط الدم بجرعة ثابتة من الدواء يمكن أن يؤدى إلى انخفاض الضغط بدرجة كبيرة أثناء الليل دون أن يخفضه بالنهار بالدرجة المطلوبة. وذكر أنه يوجد حاليا بالأسواق أدوية للضغط ذات مفعول مؤجل Time-delayed drugs تؤخذ قبل النوم لتحدث مفعولها قبل الاستيقاظ مباشرة. وتعتبر هذه من أوائل الأدوية التى تستغل ظاهرة الإيقاع اليومى فى العلاج. وفى خلال السنوات القليلة القادمة ستظهر أدوية أكثر فى السوق بعد أن تكون قد انتهت اكبر تجربة عالمية عن استخدام العلاج الزمنى فى علاج ١٧ ألف مريض بضغط الدم فى ١٥ دولة مختلفة .

٤ ـ أمراض القلب الوعائية Cardiovascular diseases : تعد أمراض القلب هي السبب الرئيسى للوفيات فى البالغين، وجميع العوامل المسببة لها تتأثر بالإيقاع اليومى كضغط الدم ومعدل النبض وقابلية الدم للتجلط والتفاعل بين كريات الدم وجدر الأوعية الدموية بالإضافة إلى تفاعلات أخرى مهمة تحدث فى أجزاء الجهاز العصبى التى تتحكم فى الوظائف اللاإرادية. مثلاً فى حالة الذبحة الصدرية المعروفة بـ Angina pectoris يحدث ألم شديد فى الصدر بسبب قلة وصول الأكسجين إلى عضلة القلب. ومن المعروف أن الدم يحمل الأكسجين إلى القلب خلال الشرايين التاجية Coronary arteries فإذا حدث انسداد جزئى فى هذه الشرايين وأدى إلى عدم وصول الدم إلى منطقة ما فى عضلة القلب فإنه يسبب حالة تسمى اسكيميا (قلة ورود الدم إلى عضلة القلب) أو فقر دم عضلة القلب Myocardial ischemia ، وهذه الاسكيميا إما أن تكون صامتة Silent أو تظهر نفسها على أنها ذبحة أو اختناق Angina ، وتوقيت حدوث الاسكيميا أثناء اليوم يدل على أن وصول الأكسجين إلى عضلة القلب حساس جداً للإيقاعات اليومية، وأن هذه الإيقاعات أو النسق ترتبط بشدة بمرض الشرايين التاجية.

وقد أوضحت كثيراً من الدراسات أن الاسكيميا تحدث كثيراً، وتكون شديدة خلال الأربع أو الست ساعات التالية للاستيقاظ من النوم، أي فى الصباح أكثر منها فى أى وقت آخر من

اليوم. وأياً كان السبب الدقيق أو الحقيقى لها، فإن هذه الملاحظة لها دلالات مهمة يجب أن تؤخذ فى الاعتبار عند تعاطى الأدوية اللازمة لمعالجة هذا المرض.

٥- التهاب المفاصل Arthritis : يحدث وفقاً للساعة البيولوجية، وهذا المرض يوجد منه نوعان :-

١- الروماتويد .Rheumatoid arth : يصيب الروماتويد ملايين البشر.

٢- الالتهاب غير الروماتيودى .Non-rheumatic arth : يشمل مدى واسع من الأمراض بعضها يكون مصحوباً بتكوين بللورات فى المفاصل، والبعض الآخر ينتج من التآكل والتمزق أو الإصابة والعدوى. وقد يصيب أولئك الذين يتجاوزون الأربعين من العمر.

ولسنوات طويلة كان الأطباء يميزون بين نوعى التهاب المفاصل طبقاً للإيقاع اليومى لأعراضهما. ففى الروماتويد تكون المفاصل صلبة، منتفخة، ساخنة وتؤلم عند الضغط عليها، ومن خصائصه أن الألم يزول بتقدم النهار. وعلى النقيض من ذلك فإن الأعراض (الاحمرار- الألم – التورم) فى حالة التهاب المفاصل غير الروماتويدى، كما فى حالة الالتهاب العظمى Steoarthritis لا تزول إلا بعد الراحة أثناء الليل، وهو مرض يصيب غضاريف المفاصل ويكون مصحوباً بتغيرات فى الطبقات العظمية التحتية، مما يسبب آلاماً فى المفاصل مع إعاقتها عن أداء وظيفتها، وعادة يحدث فى مفاصل الورك والركبة والأصابع. وبضبط توقيت الدواء وتحديد الجرعة المناسبة يمكن للشخص أن يعالج هذه الأعراض، ويقلل الآثار الجانبية للدواء. ويتم علاج التهاب المفاصل عادة بمضادات الالتهاب غير الاستيرويدية NSAID ، والتى تشمل الأسبرين والايبوبروفين، وإذا ما أخذ الدواء فى المساء فإنه يصل إلى أقصى تركيز له فى الدم خلال ٤-٦ ساعات بعد تناوله .

أحيانا تكون مضادات الالتهاب غير الاستيرويدية NSAID غير كافية فى الحالات الشديدة، فيلجأ الأطباء إلى الاستيرويدات ، ولأن الأخيرة عبارة عن هرمونات يفرزها الجسم طبيعياً، فإن هناك آثاراً جانبية تنشأ عن تعاطيها، وتشمل الزيادة فى الوزن، ترقق العظام والسكر وضغط الدم العالى وتثبيط غدة الأدرينالين وزيادة فرص الإصابة بالعدوى. ويمكن تقليل أو منع هذه الأعراض إذا ما تم إعطاء هذه الاستيرويدات بطريقة تحاكى إيقاعات الهرمونات الطبيعية مستغلين فى هذه الحالة قدرة الجسم على معادلة تأثيراتها السامة .

٦- الحساسية Allergy : الأدوية التى تستخدم لعلاج أعراض الحساسية – أهمها مضادات الهستامين وإزالة الاحتقان Antihistamins & Decongestants ، وهى تمثل أكبر سوق للصناعات الدوائية فى العالم. وقد تم إنفاق الكثير من الوقت والجهد والمال من أجل تطويرها، وتقليل التأثيرات الجانبية المسكنة أو المنشطة لهذه الأدوية. والأمر لا يحتاج إلى أن تكون طبيباً لكى تعرف أن مضادات الحساسية فغالباً ما يكون لها تأثير مسكن Sedative ومن الأفضل أن تؤخذ ليلاً، أما مزيلات الاحتقان فلها تأثير منشط ، ويجب أن تؤخذ أثناء النهار، هذه أمثلة بديهية ليس فيها جديد.

أما تفاعلات الالتهاب Inflammatory reactions هى عبارة عن استجابة الجسم الدفاعية ضد الغزاة من الميكروبات والأجسام الغريبة، وهذه التفاعلات تؤدى إلى أمراض الحساسية Allergic reactions فعندما يتعرض الجسم لأى مثير للحساسية.. ذرات تراب، حبوب لقاح، طعام معين..الخ يرسل الجسم طاقم من الكريات الدموية البيضاء للبحث عن أى شئ غريب عن الجسم إلى أن يصل إلى موضع الإصابة أو الهجوم، ويتعامل مع القوات الغازية. وبعض هذه الكريات البيضاء – النوع القاعدى– Basophils تفرز الهستامين Histamin، ويزداد تدفق الدم إلى المنطقة المصابة، ويحدث ارتشاح للدم من الأوعية الدموية المحيطة بالمنطقة، ويزداد تدفق الكريات البيضاء، وتكون النتيجة تورم Swelling ، ألم Pain ، احمرار Redness، حرارة Temperature، حرقة وحكة Burning and itching، وهذه الاستجابة هى نقطة الانطلاق إما للحساسية أو لمزيد من الالتهاب.

والالتهاب يمكن أن يؤدى أيضاً إلى استجابة مناعية شاذة ضد أنسجة الجسم نفسه. والجهاز المناعى وتفاعلات الالتهاب يعملان أساساً بطريقة إيقاعية يومية لإفراز الجلوكوكورتيدات Glucocorticoids والهرمونات الاسترويدية من غدة الأدرينال (فوق الكلوية). وهرمون الكورتيزول Cotrisol هو أهم هذه الهرمونات، ويحفز تصنيع الجلوكوز من البروتين والدهن من أماكن تخزينهما بالجسم.، وتستخدم مركبات الكورتيزول لإزالة أعراض الالتهاب، ويصل تركيز الكورتيزول إلى أعلى معدلاته فى الدم فى الصباح (من السادسة إلى الثامنة)، وتكون بالتالى مقاومة الجسم فى أضعف حالاتها فى هذا الوقت Weakest inflammatory reaction أما فى المساء حتى منتصف الليل فيصل تركيز الكورتيزول إلى أقل معدلاته، ويكون النشاط الالتهابى ومقاومة الجسم في أشدهما فى هذا التوقيت. والارتفاع والانخفاض

اليومى فى معدلات تركيز الكورتيزول يكون بمثابة الشرارة التى يتم على أثرها الشروع فى عمل توقيتات لتعاطى جميع الأدوية المضادة للالتهاب.

مازلنا فى بداية الطريق :

لقد دخل الزمن كعنصر أساسى ليحقق التكامل فى النموذج العلمى لحياة الإنسان Science's model of human life أو بالأحرى فى كل الكائنات الحية. ورغم أننا مازلنا فى بداية الطريق وفى انتظار مزيداً من الاكتشافات المثيرة، إلا أن النقطة الأساسية التى تسترعى الاهتمام هى أن مجالاً جديداً قد فتح أمام الناس ليفكروا فى استراتيجيات جديدة للعلاج. إن علم البيولوجيا الزمنية ليس مهماً فقط فى تطبيقات أو استخدامات معينة ولكن تزداد أهميته لكونه قد غير نظرتنا إلى تركيب الحياة.

المراجـــع :

١- شتيوى.م.م (٢٠٠١) - أسرار البيات الشتوى والهجرة فى عالم الحيوانات - الفيصل- العدد ٢٩٣ (فبراير) - دار الفيصل الثقافية - الرياض - المملكة العربية السعودية.

2-Cromie. W. J. (2001). Daylight savings. www.news.harvard.edu/ gazette /2001/ 12.06/01-bioclock.html.

3-Hastings. M. (1998). The brain, circadian rhythms, and clock genes. www. bmj. Com/cgi/ content /full/ 317/ 7174/ 1704.

4-Levy. S. (2000). What makes us tick?www. nwf.org/national wildlife /2000/ ustick.html.

5-Posener, J. A., C. DeBattista, and G. H. Williams (2000). 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. Arch Gen Ppsychatry. 57:755-760.

6-Stehlin.I. (1997). A time to heal: Chronotherapy tunes in to body's rhythms. www. Fda. Gov/fdac/features/1997/397-chrono.html.

7-Willis. J.L. (1990). Keeping time to circadian rhythms. FDA consumer. FDA website.

8-Young, M. W. (2000). The tick-tock of the biological clock. Scientific American.

ترجمة: القطب.ز، الزيد.ن.س. دقات الساعة البيولوجية. مجلة العلوم. المجلد ١٦ العدد ٩ (سبتمبر) . مؤسسة الكويت للتقدم العلمى. الصفا. الكويت.

9-www.america on health.com/aoh/ sci/sci-bio-clocks.html.your bioclock.

10-www.associated press.experts find biological clock in plants. Apr. 02, 2003.

11-www.bbc.com news/health/body clock constant throughout life. June 25, 1999.

12-www.bbc.com.news/health/body clock'set before birth.July 13, 2000.

13-www.bbc.com.news/health/the body's alarm clock. Jan.7,1999.

14-www.biological clock A-to-Z science-discovery school.com A-to-science biological clock 2000.

15- www. biology clock/non-human animals.htm. the clock in other oganisms.

16-www.bio-war-wick.ac.uk/andrew M/Jo-Selwood site/ changes-to-rhythm.htm. the time of our lives. a web guide to biological clocks.

17-www.economist.com.bioclocks.htm.the tyranny of time. from the economist print edition Dec.16, 1999.

18-www.encyclopedia britannica intermed.com biological clock 2000.

19-www.isd.saginaw .k12.mi.us /~mobility/ hypothal.htm.the hypothalamus.

20-www.isd.saginaw .k12.mi.us /~mobility/pineal.htm. the pineal gland.

21-www. mental-health-matters.com. how biological clocks work. national institute of mental health.

22-www.py019 psychobiological processes: biological clocks. sychology.unn.ac.uk /andrew/py019/clocksweb.htm.

23-www.rpi.edu/~hrushw/tim.html. July/Aug. 1994-the sciences.

24-www.science agogo.com /news/1998- 0426144138 data-trunc-sys.shtml. pigment-powered body clock.

25-www.scientific american.com.news. Jan.22, 2001.food resets the body clock.

26-www.silicon valley/san jose business journal- Nov.29, 2002. stanford study may unlock secrets to aging.

27-www.society for neuroScience.biological clocks.htm. biological clocks.1995.

28-www.uchospitals.edu/new/timing.html.university of chicago hospitals. exercise effects dependent on time of day.