

ساعت‌های اتمی، مولکولی و زیستی: روایت‌های متفاوت زمان

بهاره احمدی^۱، علی اکبر موسوی موحدی^۲*

۱. مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. عضو پیوسته فرهنگستان علوم جمهوری اسلامی ایران، عضو پیوسته آکادمی جهانی علوم (تواس)،
عضو پیوسته آکادمی علوم جهان اسلام
moosavi@ut.ac.ir
نامه علوم پایه شماره ۱۶، پاییز و زمستان ۱۴۰۴

چکیده

زمان، مفهومی بنیادین در فهم طبیعت است که در تجربه روزمره با گردش شب و روز، تغییر فصل‌ها و حرکت اجرام آسمانی شناخته می‌شود، اما در علم مدرن به پدیده‌ای چندبعدی تبدیل شده که از مقیاس‌های زیراتمی تا سامانه‌های زیستی و فرایندهای تکاملی را در بر می‌گیرد. این مقاله با رویکردی مروری و میان‌رشته‌ای، سیر تحول مفهوم زمان و روش‌های زمان‌سنجی را از نخستین ابزارهای مبتنی بر پدیده‌های طبیعی تا پیشرفته‌ترین استانداردهای علمی بررسی می‌کند. ابتدا، روند تاریخی شکل‌گیری واحدهای زمانی و تکامل ابزارهای زمان‌سنجی از ساعت‌های آفتابی، آبی و مکانیکی تا ساعت‌های کوارتزی و اتمی تشریح شده، نقش این تحولات در افزایش دقت اندازه‌گیری زمان تبیین می‌شود. سپس، مبانی فیزیکی تعریف نوین ثانیه بر اساس گذار فوق‌ریز اتم سزیم-۱۳۳ و جایگاه ساعت‌های اتمی در استانداردسازی زمان، ناهوری ماهواره‌ای، مخابرات و پژوهش‌های علمی مورد بحث قرار می‌گیرد.

در ادامه، مفهوم زمان در زیست‌شناسی تکاملی از منظر ساعت مولکولی بررسی می‌شود؛ روشی که با اتکا به نرخ انباشت جهش‌های ژنتیکی، امکان برآورد زمان واگرایی گونه‌ها، بازسازی روابط تبارزایی و مطالعه تاریخ تکامل موجودات زنده را فراهم می‌کند. همچنین، محدودیت‌ها، فرضیات و عوامل مؤثر بر دقت این روش، از جمله تفاوت نرخ جهش در ژن‌ها و دودمان‌های مختلف، مورد توجه قرار می‌گیرد. بخش پایانی مقاله به ساعت زیستی و ریتم‌های سیرکادین^۲ اختصاص دارد؛ سامانه‌ای درون‌زاد که با هماهنگ‌سازی چرخه خواب و بیداری، تنظیم ترشح هورمون‌ها، متابولیسم، عملکرد ایمنی و بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک، نقش اساسی در حفظ هم‌ایستایی بدن ایفا می‌کند. همچنین، پیامدهای اختلال در این ریتم‌ها و ارتباط آن با بیماری‌های متابولیک، قلبی-عروقی، عصبی و روان‌شناختی مرور می‌شود.

در مجموع، این مقاله نشان می‌دهد که مفهوم زمان، با وجود نمود واحد در زندگی روزمره، در علوم مختلف تعاریف و کاربردهای متفاوت اما مکملی دارد. از نوسان‌های کوانتومی اتم‌ها که دقیق‌ترین معیار سنجش زمان را فراهم می‌کنند، تا تغییرات تدریجی ژنوم‌ها که تاریخ تکامل حیات را آشکار می‌سازند، و نیز ریتم‌های زیستی که سلامت موجودات زنده را تنظیم می‌کنند، همگی بیانگر آن هستند که زمان نه تنها یک کمیت فیزیکی، بلکه چارچوبی بنیادین برای درک ساختار، تحول و پویایی جهان طبیعی است.

کلیدواژه‌گان: زمان‌سنجی، سزیم-۱۳۳، ساعت اتمی، ثانیه، ساعت مولکولی، تکامل مولکولی، ساعت زیستی، ریتم سیرکادین.

ساعت اتمی

زمان، از مهم‌ترین مواردی است که سنجش و اطلاع از آن، از اهمیت زیادی برخوردار است. دغدغه اندازه‌گیری زمان به اندازه تاریخ بشر قدمت دارد. پیدایش کشاورزی، گسترش تمدن‌ها و نظم اجتماعی و به جا آوردن آیین‌های قومی تنها بخشی از این انگیزه بوده است. داستان زمان‌سنجی، حاصل تلاش جمعی از تمدن‌های گوناگون در طول هزاران سال می‌باشد که منجر شد تا امروز قادر باشیم با دقت بسیار بالا زمان را اندازه بگیریم. تمدن بین‌النهرین بیشترین سهم را در تفهیم مفهوم زمان داشته است. آنچه امروزه به عنوان واحدهای بنیادین زمان می‌شناسیم، شامل تقویم دوازده ماهه و تقسیم‌بندی ساعت بر پایه عدد شصت، ریشه

در نوآوری‌های سومریان و بابلی‌ها دارد. گویا این تمدن‌ها نخستین کسانی بودند که با ابداع دستگاه شمارش شش‌تایی^۳ (مبنای ۶۰)، چارچوبی ریاضی برای اندازه‌گیری زمان ایجاد کردند که اساس تقسیم هر ساعت به شصت دقیقه و هر دقیقه به شصت ثانیه را تشکیل داد (۱). ساعت‌های آفتابی حدود ۱۵۰۰ سال پیش از میلاد ساخته شدند. مصریان با درک محدودیت ساعت آفتابی در شب و روزهای ابری، مخزنی ساختند که آب از آن با شاری منظم خارج می‌شد، و با اندازه‌گیری سطح آب، زمان را نشان می‌داد. آن‌ها همچنین با تهیه نقشه‌هایی از آسمان و ستارگان، روشی برای سنجش زمان در شب ابداع کردند [۱].

ایرانیان در عصر طلایی اسلام، تقویم خورشیدی بسیار دقیقی ایجاد کردند و همچنین، ابزارهای زمان‌سنجی پیشین را اصلاح کردند. به‌عنوان مثال، جهت تقسیم عادلانه آب قنات بین کشاورزان، دستگاهی به نام فنجان (پنگان) را طراحی کردند که کاربرد آن دست کم به ۲۴۰۰ سال پیش بازمی‌گردد. این ساعت آبی بر پایه اصل شناوری و جریان یکنواخت آب، یکی از دقیق‌ترین ابزارهای زمان‌سنجی محسوب می‌شد (۲). علاوه بر بحث زمان‌شناسی، فلسفه زمان‌شناسی نیز مورد توجه ایرانیان بوده است. کتاب آثار الباقیه عن القرون الخالیه از ابوریحان بیرونی را می‌توان یکی از نخستین مطالعات در زمینه جهان‌شناسی مفهوم زمان دانست. بیرونی به تعریف شب و روز و آغاز هر یک از نظر ملل مختلف می‌پردازد و ماهیت و مبدأ سال‌ها و ماه‌ها را بررسی می‌کند [۲]. اختراع اولین ساعت‌های مکانیکی در قرون وسطی گامی بزرگ به شمار می‌رفت. مبنای عملکرد این دستگاه‌ها، نوسان یک جسم فیزیکی است، از قوانین پیش‌بینی پذیر فیزیک کلاسیک تبعیت می‌کنند و وابسته به شرایط محیطی مانند دما و اصطکاک می‌باشند. به این صورت در طراحی آنها، تلاش برای حذف اثر این عوامل صورت می‌گیرد. در این زمان، نیاز به زمان‌شماری که بدون توجه به متغیرهای محیطی، دقت خود را حفظ و همچنان قابل اعتماد باشد احساس شد. ساعتی که افت و خیز، اساس عملکرد آن باشد نه عامل خطا، و خود این نوسانات رفتار واحدی را از خود نشان دهند. همین مسئله، توجه را از فیزیک کلاسیک به فیزیک کوانتومی معطوف کرد، به گونه‌ای که تیک تاک ساعت، انتقالات گسسته الکترون‌ها بین ترازهای انرژی در اتم باشد. در پدیده‌های ذرات کوانتومی، عدم قطعیت اساس کار است و از نظر مفهومی در رده‌ای جداگانه از سایر ساعت‌ها قرار دارد. البته در فیزیک کوانتوم نیز بحث ثابت بودن ثابت‌ها پیچیده است. برخی نظریه‌ها پیشنهاد می‌کنند که ثابت‌های طبیعت ممکن است در طول زمان یا در مکان‌های مختلف تغییر کنند و ما صرفاً در یک حالت ویژه از این ثابت‌ها زندگی می‌کنیم.

اتم‌ها، با توجه به اصول فیزیک، گزینه‌ای ایده‌آل به عنوان مبنای عملکرد ساعت هستند. در هر اتم، الکترون‌ها فقط می‌توانند در ترازهای انرژی مشخص و گسسته قرار بگیرند و اختلاف انرژی بین دو تراز یک عدد ثابت است. این عدد به شرایط محیطی (مثل دما یا فشار) وابسته نیست و در سراسر هستی یکسان است. بر اساس معادله پلانک^۱، اختلاف انرژی بین دو تراز، با فرکانس نور جذب‌شده یا گسیل‌شده، رابطه مستقیم و خطی دارد. از آنجا که ثابت پلانک، یک ثابت جهانی است، بنابراین فرکانس نیز ثابت می‌شود و فرکانس نوسان یک اتم (مثلاً سزیم-۱۳۳) به عنوان یک ثابت بنیادین در نظر گرفته می‌شود. بنابراین می‌توان از آن به

عنوان یک استاندارد زمان بسیار دقیق و تغییرناپذیر استفاده کرد. این بر خلاف ساعت‌های مکانیکی است که فرکانس آنها تحت تأثیر عواملی مانند دما، فشار، طول عمر و ... قرار می‌گیرد. اتم‌های متعلق به ستون اول جدول تناوبی (مانند سزیم)، یک الکترون در لایه بیرونی اوربیتال مولکولی خود دارند [۳]. به دلیل تمایل اتم‌ها برای رسیدن به آرایش پایدار گاز نجیب، این الکترون به راحتی با امواج الکترومغناطیس برهمکنش می‌کند تا به آرایش اتم نجیب قبل از خود برسد و به دلیل فاصله قابل توجهش از هسته، کمتر تحت تأثیر مزاحمت‌های داخلی قرار می‌گیرد و منحنی تشدید بسیار باریک‌تری تولید می‌کند. باریکی منحنی به معنای دقت بسیار عالی ساعت است. به دلیل همین خواص ویژه اتم سزیم، ساعت‌های اتمی بر مبنای سزیم هستند. در یک ساعت اتمی استاندارد، موج الکترومغناطیس به مجموعه‌ای از اتم‌های سزیم-۱۳۳ توسط امواج ریزموج تابانده می‌شوند. هنگامی که فرکانس امواج دقیقاً با فرکانس طبیعی اتم‌ها مطابقت پیدا کند، اتم‌ها انرژی جذب کرده، دچار انتقال کوانتومی می‌شوند. این فرکانس تشدید، همان فرکانس پایدار و قابل پیش‌بینی اتم‌های سزیم است (۳). از سال ۱۹۶۷ مطابق با سال ۱۳۴۵ شمسی، ثانیه، واحد زمان در دستگاه بین‌المللی یکاها (SI) دیگر بر اساس حرکت زمین تعریف نمی‌شود، بلکه بر اساس رفتار اتم سزیم تعریف شده است. طبق نتیجه سیزدهمین کنفرانس عمومی اوزان و مقیاس‌ها در سال ۱۹۶۷، ثانیه مدت زمان ۹,۱۹۲۶۳۱,۷۷۰ دوره از تابش متناظر با انتقال بین دو تراز حالت پایه اتم سزیم-۱۳۳ است (۴). اهمیت این تعریف در آن است که شمارش تغییرات فرکانس سزیم-۱۳۳ همیشه ثابت و قابل اعتماد است. زیرا این اتم دارای گذار فوق‌ریز^۲ با فرکانسی بسیار پایدار، تکرارپذیر و مستقل از شرایط محیطی است. مزیت اصلی سزیم، دقت فوق‌العاده، پایداری بلندمدت، قابلیت بازتولید در آزمایشگاه‌های مختلف جهان و حساسیت اندک به تغییرات دما، فشار و میدان‌های خارجی است. به همین دلیل، ساعت‌های اتمی سزیمی مبنای استاندارد جهانی زمان^۳، سامانه‌های ناوبری ماهواره‌ای، مخابرات، اخترشناسی و بسیاری از اندازه‌گیری‌های دقیق علمی و فناوری هستند. بنابراین، به طور قراردادی، ۱ ثانیه برابر نوسانات اتم سزیم تعریف می‌شود.

پیشینه ساعت اتمی

بیش از نیم قرن پیش از آنکه ساعت اتمی ساخته شود، فیزیک‌دانی بریتانیایی به نام جیمز کلرک مکسول^۴ در کتاب مهم خود به نام در باب الکتریسیته و مغناطیس در سال ۱۸۷۳ مطابق با ۱۲۵۱ شمسی ایده‌ای مهم را مطرح کرد. مکسول که به خاطر معادلاتش در الکترومغناطیس شهرت دارد، به چرخش زمین به عنوان مبنای اندازه‌گیری زمان نگاه انتقادی داشت. او استدلال می‌کرد که چرخش

1. $E = h \times f$

2. Hyperfine Transition

3. Coordinated Universal Time

4. James Clerk Maxwell (1831-1879)

می‌شود. با انجام دقیق همین فرآیند بر روی اتم سزیم به عنوان بهترین نمونه، فرکانس پایه $9,192,631,770$ هرتز اندازه‌گیری شد که این فرکانس مطلق و تغییرناپذیر است [۶]. به این ترتیب دستاورد بزرگ رابی در این دوره، ابداع روش تشدید مغناطیسی پرتو مولکولی بود [۷] که او این کشف را در سال ۱۹۳۷ گزارش کرد و به پاس آن در سال ۱۹۴۴ مطابق با ۱۳۲۲ شمسی برنده جایزه نوبل فیزیک شد.

با وجود پیشنهاد رابی، تلاش‌های بیشتری جهت پیاده کردن ایده ساعت اتمی لازم بود که تا سال‌ها محقق نشد. سرانجام، دانشمند بریتانیایی در آزمایشگاه ملی فیزیک انگلستان در سال ۱۹۵۵، مطابق با ۱۳۳۳ شمسی، لوییس اسن^۶، ساعت اتمی موفق را با استفاده از اتم‌های سزیم-۱۳۳ به عنوان نوسان‌ساز ساخت [۸]. این ساعت که به دلیل ظاهر منحصر به فردش «تخت پرنده» نام گرفته بود، با دقت بی‌نظیر یک ثانیه خطا در ۳۰۰ سال، تمام استانداردهای قبلی را پشت سر گذاشت و ناپایداری چرخش زمین را نداشت. با این وجود اما هنوز محدودیت‌هایی وجود داشت؛ در ساعت‌های اتمی اولیه که با پرتو حرارتی، سزیم را امتیاز می‌کردند، اتم‌ها با سرعت بسیار بالا از میان حفره تشدید کننده موج عبور می‌کردند که این سرعت زیاد باعث می‌شد زمان برهم‌کنش بسیار کوتاه باشد و در نتیجه پهنای خطوط سیگنال بزرگ شود. هر چه پهنای خط بزرگتر باشد، دقت در تشخیص فرکانس تشدید اتمی کمتر است.

جرالد زاخاریاس^۷، فیزیکدان آمریکایی برای حل این محدودیت پیشنهاد کرد که پرتو اتمی به سمت بالا پرتاب شود، در نقطه اوج متوقف شود و به سوی پایین سقوط کند و بار دیگر از همان حفره عبور کند. به این ترتیب با دو بار عبور، زمان برهم‌کنش بالا رفته و دقت بشدت بهبود خواهد یافت. اما تعداد اتم‌هایی که بعد از خروج از منبع حرارتی حرکت کندی داشته باشند و همچنین در مسیر به سوی بالا با یکدیگر برخورد نکنند و به سلامت به سمت پایین بازگردند، بسیار اندک است. به نظر می‌آمد این ایده مناسبی نیست اما با ظهور فناوری خنک‌سازی لیزری در دهه ۹۰ میلادی، توانستند اتم‌ها را مستقیماً سرد کنند و سرعت آنها را به شدت کاهش دهند. با این فناوری اتم‌های سزیم از دمای اتاق، حدود ۳۰۰ کلوین و سرعت حدود ۲۰۰ متر بر ثانیه، به دمای حدود ۱ میکروکلوین می‌رسند و سرعت آنها حدود چند سانتی‌متر بر ثانیه کاهش می‌یابد. به این شکل، زمان برهم‌کنش با امواج ریزموج ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. اما داستان تمام نشد، برای اینکه بتوان پهنای خط را بیشتر کاهش داد، باید مسیر حرکت پرتو را زیاد کرد

زمین یکنواخت نیست و تغییرات غیرقابل پیش‌بینی دارد؛ بنابراین نمی‌تواند مبنایی ایده‌آل برای تعریف یکاهای زمان در سراسر جهان باشد. جایگزین پیشنهادی مکسول این بود که به جای چرخش سیاره، از ارتعاشات نور استفاده شود؛ چرا که فرکانس این ارتعاشات توسط اتم‌ها تعیین می‌شود و اتم‌ها یکسان و نامتغیرند [۴].

گام بنیادین دیگر توسط اتو اشترن^۱ و والتر گرلاخ^۲ در سال ۱۹۲۲ مطابق با ۱۳۰۰ شمسی برداشته شد. آنها با آزمایش معروف خود نشان دادند که گشتاور مغناطیسی اتم‌ها در یک میدان مغناطیسی خارجی فقط می‌تواند جهت‌گیری‌های گسسته داشته باشد، پدیده‌ای که به کوانتیزه شدن جهت اسپین معروف است. این کشف، امکان جداسازی اتم‌ها بر اساس جهت اسپین را فراهم کرد [۵]. اشترن به پاس این دستاوردها و به ویژه توسعه روش پرتو مولکولی و اندازه‌گیری گشتاور مغناطیسی پروتون، در سال ۱۹۴۳ مطابق با ۱۳۲۱ شمسی جایزه نوبل فیزیک را دریافت کرد (۵). در این روش پرتوی از اتم‌های خنثی از یک میدان مغناطیسی غیریکنواخت عبور داده می‌شود. این میدان، اتم‌ها را بر اساس جهت اسپین از هم جدا می‌کند و از میان دو یا چند بخش جدا شده، فقط اتم‌هایی با یک جهت اسپین مشخص (مثلاً اسپین به سمت بالا) اجازه عبور داده می‌شوند. اوتو فریش^۳ و امیلیو سگره^۴، شاگردان اشترن، مسیر تعدادی از پرتوها را مسدود کردند تا فقط اتم‌ها با جهت اسپین دلخواه باقی بمانند. به این شکل، اتم‌ها توسط آشکارساز شمرده می‌شوند.

ایزیدور رابی^۵، از دیگر شاگردان اشترن، پرتوی انتخاب‌شده را به ناحیه‌ای هدایت کرد که در آن دو میدان مغناطیسی اعمال می‌شد؛ یک میدان مغناطیسی یکنواخت که جهت اسپین اتم‌ها را تثبیت می‌کند و یک میدان مغناطیسی نوسانی عمود بر میدان ایستا، به طوری که فرکانس میدان نوسانی به آرامی تغییر داده می‌شود. هنگامی که فرکانس این میدان با اختلاف انرژی بین دو سطح کوانتومی اتم برابر شود، اتم‌ها انرژی را جذب کرده، جهت اسپین آنها عوض می‌شود. پس از خروج از ناحیه میانی، پرتو از دومین میدان مغناطیسی غیریکنواخت عبور می‌کند. این آهنربا، تحلیلگر نام دارد و گرادیان میدان آن برعکس آهنربای اول است. اگر فرکانس میدان نوسانی با فرکانس تشدید اتم همخوانی نداشته باشد، جهت اسپین اتم‌ها تغییر نمی‌کند و مسیر آنها توسط تحلیلگر به سمت آشکارساز متمرکز می‌شود و سیگنال دریافت می‌شود. اما اگر فرکانس میدان نوسانی دقیقاً با فرکانس تشدید اتم برابر باشد، اتم‌ها در ناحیه میانی، اسپین خود را می‌چرخانند. در نتیجه دیگر به سمت آشکارساز منحرف نمی‌شوند و تعداد اتم‌های رسیده به آشکارساز کاهش می‌یابد و یک کاهش واضح در سیگنال مشاهده

1. Otto Stern (1888-1969)

2. Walther Gerlach (1889-1979)

3. Otto Frisch (1904-1979)

4. Emilio Segrè (1905-1979)

5. Isidor Rabi (1898-1988)

6. Louis Essen (1908-1997)

7. Jerrold Reinach Zacharias (1905-1986)

ساعت مولکولی

ساعت مولکولی، یک مفهوم کلیدی در زیست‌شناسی تکاملی و ژنتیک است و برخلاف ساعت معمولی که دقیقاً یک ثانیه یک ثانیه به طور ثابت و جهانی پیش می‌رود، یک ساعت تصادفی محسوب می‌شود؛ زیرا جهش‌های ژنتیکی که مبنای عملکرد آن هستند، به صورت تصادفی رخ می‌دهند. با این حال، اگر میانگین جهش‌ها را در دوره‌های زمانی بسیار طولانی در نظر بگیریم، به یک نرخ متوسط نسبتاً قابل پیش‌بینی می‌رسیم. به این ترتیب می‌توان از تغییرات مولکولی به عنوان ساعتی برای اندازه‌گیری زمان جدایی گونه‌ها استفاده کرد. ساعت مولکولی به طور مستقیم زمان را اندازه نمی‌گیرد، بلکه تعداد اختلافات ژنتیکی را می‌سنجد [۱۰]. برای درک آن از یک مثال ساده استفاده می‌کنیم؛ فرض کنید در یک ژن خاص، نرخ جهش DNA به طور متوسط ۱ جهش در هر میلیون سال باشد. حالا اگر توالی همان ژن را در دو گونه مختلف مقایسه شود در ۵ جایگاه با هم تفاوت دارند، تخمین این دو گونه تقریباً ۵ میلیون سال پیش از یکدیگر جدا شده‌اند. این همان مفهوم ساعت مولکولی است.

پیشینه ساعت مولکولی

با بررسی منابع، به این احتمال می‌رسیم که مفهوم ساعت مولکولی توسط امیل زاکرکاندل^۱ و لینوس پاولینگ^۲ در سال ۱۹۶۲ میلادی مطابق با سال ۱۳۴۰ شمسی به عنوان «ساعت مولکولی تکاملی» مطرح شده باشد. اینطور فرض شد که اگر تغییرات تکاملی مولکول‌ها، مانند حرکات حرارتی ملایم آن‌ها، دارای نرخ ثابت و تصادفی باشد، می‌توان از آن به عنوان ساعتی برای اندازه‌گیری زمان تکامل گونه‌ها استفاده کرد [۱۱]. این نظریه در سال ۱۹۶۸ مطابق با سال ۱۳۴۶ شمسی توسط موتو کیمورا^۳ تکمیل شد. او به محاسبات هالدین^۴ اشاره می‌کند که نشان داد اگر تکامل نتیجه انتخاب طبیعی باشد، نرخ تثبیت یک جهش در پروتئین با ۱۰۰ آمینواسید حدود ۸-۱۰ خواهد بود. از آنجا که نرخ مشاهده‌شده در طبیعت بیشتر از این مقدار است، نمی‌توان گفت این تغییرات حاصل انتخاب طبیعی هستند. در واقع بیشتر آن‌ها یا جهش‌های خنثی (فاقد نفع و ضرر) هستند که تنها تحت تأثیر رانش ژنتیکی تثبیت می‌شوند، و یا چون به شدت مضرند طبیعت آن‌ها را به سرعت حذف می‌کند. بنابراین فقط جهش‌های خنثی باقی می‌مانند و نرخ تثبیت این تغییرات برابر با نرخ رخداد جهش خواهد بود. از آنجا که نرخ جهش ثابت فرض می‌شود، می‌توان از آن به عنوان ساعتی برای اندازه‌گیری زمان واگرایی استفاده کرد. این نظریه به نظریه خنثی معروف است و مفهومی تحت عنوان ساعت سخت را معرفی می‌کند [۱۲].

اما این افزایش مسیر محدودیت فضایی دارد و در ضمن، این اتفاق منجر به پخش شدن ابر اتمی و کاهش قدرت آشکارسازی می‌شود. به این ترتیب، دانشمندان مسیر جدیدی را آغاز کردند؛ استفاده از نور به جای امواج ریزموج برای سنجش زمان. ساعت‌های نوری نیز مانند ساعت‌های قبلی از یک گذار اتمی به عنوان مرجع استفاده می‌کنند، اما نه در محدوده ریزموج، بلکه در محدوده نور مرئی یا فرابنفش. با این اتفاق، بدلیل تعداد بسیار بیشتر سیکل‌های نوسان در واحد زمان، پایداری کوتاه‌مدت ساعت به شدت بهبود می‌یابد. در عمل، با استفاده از تله‌های نوری و لیزرهای فوق پایدار، پهنای خط باریک‌تر هم می‌شود. اثرات مزاحم مانند برخورد اتم‌ها یا میدان‌های خارجی، یک جابجایی مطلق (ΔE) در سطوح انرژی ترازها ایجاد می‌کند. اما آنچه برای دقت مهم است، جابجایی نسبی ($\Delta E/E$) است. چون انرژی فوتون نوری حدود $1000/1$ برابر بیشتر از فوتون ریزموج است، اثر نسبی همان اغتشاشات خارجی به همان نسبت کوچکتر می‌شود. به همین دلیل، ساعت‌های نوری به طور ذاتی در برابر نویزهای محیطی بسیار مقاوم‌ترند [۶].

امروزه، تصور دنیا بدون وجود ساعت اتمی تقریباً ناممکن است. فناوری ساعت اتمی، ستون فقرات فناوری‌های ناوبری مانند سیستم‌های ماهواره‌ای ناوبری جهانی هستند و برای همگام‌سازی شبکه‌های مخابراتی و ارتباطی ضروری هستند. با ورود به عصر کوانتومی، اهمیت وجود آن بیش از پیش برجسته می‌شود چرا که ارتباطات و محاسبات کوانتومی برای عملکرد صحیح خود، به سطوح بی‌سابقه‌ای از همگام‌سازی زمانی نیاز دارند [۹]. در عصر پیش رو، ساعت‌های کوانتومی در حال ظهور می‌باشند که در آن‌ها، چندین ساعت نوری از طریق فیبر نوری یا فضا با یکدیگر مقایسه می‌شوند تا دقت و پایداری بی‌سابقه‌ای به دست آید. این شبکه‌ها می‌توانند به عنوان آشکارسازهای امواج گرانشی یا ردیاب‌های ماده تاریک عمل کنند (۶). بنابراین هنوز داستان یافتن دقیق‌ترین ساعت جهان به پایان نرسیده و بزودی بازتعریف ثانیه، تغییراتی بزرگ را خواهد گشود.

در نهایت ساعت‌های کوانتومی، به‌ویژه ساعت‌های نوری، با بهره‌گیری از گذارهای نوری اتم‌هایی مانند استرانسیم و ایتربیوم، دقیق‌ترین ابزار سنجش زمان می‌توانند باشند. دقت آن‌ها صدها برابر بیشتر از ساعت‌های سزیمی است و تنها در میلیاردها سال حدود یک ثانیه خطا دارند. این فناوری، زیرساخت نسل آینده ناوبری، مخابرات، اینترنت، فیزیک بنیادی و فناوری‌های کوانتومی خواهد بود. انتظار می‌رود در آینده نزدیک، تعریف رسمی «ثانیه» نیز بر پایه ساعت‌های کوانتومی بازنگری شود و استاندارد نویین برای زمان در جهان شکل گیرد.

1. Émile Zuckerkandl (1922-2013)
2. Linus Pauling (1901-1994)

3. Motoo Kimura (1924-1994)
4. J.B.S. Haldane (1892-1964)

میمون‌های دنیای قدیم حدود ۳۰ میلیون سال پیش است، این عدد را به عنوان نقطه مرجع گرفته، زمان واگرایی انسان و کپی‌های آفریقایی را حدود ۵ میلیون سال پیش محاسبه کردند [۱۹]. محققان بعدی با اصلاح نقطه مرجع ساعت به ۲۵ تا ۳۵ میلیون سال پیش، زمان واگرایی را به ۶ تا ۸ میلیون سال پیش رساندند [۲۰]. با جایگزینی روش‌های مبتنی بر DNA به جای روش‌های ایمنی شناختی، محدوده ۶ تا ۸ میلیون سال پیش به عنوان تخمینی قابل قبول تثبیت شد [۲۱].

یکی از دیگر اصلی‌ترین کاربردها، تخمین زمان واگرایی گونه‌های ویروسی از نیای مشترک است [۲۲]. ویروس‌ها به طور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند: ویروس‌های RNA و ویروس‌های DNA؛ ویروس‌های RNA نرخ جهش بسیار بالایی دارند و برای مطالعات ساعت مولکولی ایده‌آل هستند [۲۳]. از مهم‌ترین و نخستین موارد، تعیین نرخ تکامل ویروس HIV-۱ و زمان پیدایش سویه‌های آن است که پیش‌بینی می‌کند جد مشترک سویه‌های اصلی در حدود سال ۱۹۲۰ میلادی می‌زیسته است [۲۴]. ساعت مولکولی در تعیین رویدادهای زمین‌شناختی مانند زمان باز شدن اقیانوس‌ها و جدایی قاره‌ها نیز به کار می‌رود [۲۵] و در پزشکی قانونی برای تخمین زمان مرگ استفاده می‌شود [۲۶].

با وجود کاربرد گسترده، این ابزار از ابتدا با نقدهای جدی مواجه بوده اند. مهم‌ترین نقد وارده، نقض فرض نرخ ثابت است. به یاد داریم اساسی‌ترین فرض ساعت مولکولی اولیه (ساعت سخت) این بود که نرخ انباشت جهش‌ها در طول زمان و در میان گونه‌های مختلف ثابت است. اما شواهد نشان از ناهمسانی نرخ تکامل دارند که در سطوح زیر قابل مشاهده است:

نرخ جانشینی بین گونه‌های مختلف تفاوت زیادی دارد. مثلاً نرخ تکامل در جوندگان بسیار سریع‌تر از نخستی‌ها و در نهنگ‌ها بسیار کندتر از پستانداران کوچک است. درختان و لاک‌پشت‌ها نیز نرخ جانشینی بسیار پایین‌تری نسبت به پستانداران هم‌جثه دارند [۲۷].

حتی در یک گونه و یک ژنوم واحد، نرخ جانشینی در ژن‌های مختلف و در جایگاه‌های مختلف یک ژن یکسان نیست. برخی ژن‌ها مانند سیتوکروم c رفتار ساعت‌مانند نسبتاً منظمی نشان می‌دهند، در حالی که ژن‌های دیگر مانند سوپراکسید دیسموتاز^۶ رفتار بسیار نامنظم و نوسانی دارند. برای SOD، نرخ متوسط جانشینی اسید آمینه بین قارچ‌ها و جانوران ۵.۵ در ۱۰۰ میلیون سال، بین حشرات و پستانداران ۹.۱، و بین پستانداران با یکدیگر ۲۷.۸ است. این تنوع نشان می‌دهد اتکا به یک نرخ ثابت برای همه ژن‌ها نتایج معتبری ارائه نمی‌دهد [۲۸].

توموکو اوتا^۱ این دیدگاه را کامل کرد. او جهش‌های کمتر مضر را نیز در نظر گرفت که سرنوشت آن‌ها به اندازه جمعیت بستگی دارد. در نتیجه عنوان کرد که نرخ تکامل همه جا ثابت نیست؛ در جمعیت‌های کوچک (مانند پرندگان) حتی جهش‌هایی که کمتر مضر هستند نیز تثبیت می‌شوند و نرخ تکامل در این جمعیت‌ها بیشتر از جمعیت‌های بزرگ (مانند انسان) می‌شود. پس در واقع نرخ تکامل، تابع نرخ جهش، اندازه جمعیت و میزان ضرر جهش است [۱۳]. این یعنی ساعت مولکولی یک ابزار کلی نبوده و در گونه‌های مختلف متفاوت است؛ بنابراین باید تفاوت‌های ژنی و جمعیتی نیز لحاظ شوند.

به دنبال این یافته‌ها، از اواخر دهه ۹۰ میلادی توجه‌ها به مدل‌های آماری برای اعمال متغیرها معطوف شد. مایکل ساندerson^۲ ایده‌ای مطرح کرد که در آن فرض کرد نرخ تکامل در طول زمان به تدریج تغییر می‌کند و تغییرات در شاخه‌های مجاور، همبسته است. به این ترتیب می‌توان تخمینی قطعی و واحد از زمان واگرایی به دست آورد [۱۴]. مهم‌ترین تحول در این زمینه، مفهوم ساعت‌های مولکولی آرامش‌یافته است. جفری تورن^۳ هم با رد کردن نرخ ثابت مدلی ارائه داد که بر اساس آن، نرخ هر شاخه از درخت تکاملی به طور تصادفی اما وابسته به شاخه‌های مجاور تغییر می‌کند. او به جای یک تخمین نقطه‌ای، توزیعی احتمالی از زمان واگرایی ارائه داد [۱۵]. مدل‌های جدید در تلاش‌اند تا دقت تخمین زمان واگرایی را بهبود بخشند. برای نمونه، ساعت مولکولی آرامش‌یافته فاقد همبستگی فرض همبستگی مدل تورن را همیشه برقرار نمی‌داند [۱۶] و ساعت محلی تصادفی نیز تغییرات نرخ را یک فرایند پیوسته در نظر نمی‌گیرد [۱۷]. امروزه، این ابزارها با بهره‌گیری از داده‌های ژنومی گسترده، الگوریتم‌های پیشرفته و سوابق فسیلی، به یکی از ستون‌های اصلی زیست‌شناسی تکاملی تبدیل شده‌اند. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، پژوهشگران همچنان در تلاش برای افزایش دقت، کاهش خطاهای سیستماتیک و گسترش کاربردهای ساعت مولکولی به حوزه‌های جدیدی مانند حفاظت از گونه‌ها هستند.

دامنه کاربرد این ساعت‌ها از چند سال تا چندین میلیون سال متغیر است. یکی از قدیمی‌ترین و شناخته‌شده‌ترین کاربردهای ساعت مولکولی، تخمین زمان جدایی اجداد انسان و شامپانزه است [۱۸]. مطالعه ساریچ^۴ و ویلسون^۵ یکی از مؤثرترین کاربردهای اولیه ساعت مولکولی محسوب می‌شود. این دو پژوهشگر به بررسی آلبومین سرم خون انسان و گوریل پرداختند و شباهت زیادی بین آن‌ها یافتند. بر اساس آن، با فرض ثابت بودن نرخ تکامل و پذیرش فرض رایج در دهه ۶۰ میلادی مبنی بر اینکه زمان جدایی انسان و

1. Tomoko Ohta (1933)

2. Michael J. Sanderson (1960)

3. Jeffrey Loren Thorne (1963)

4. Vincent Sarich (1934-2012)

5. Allan Wilson (1934-1991)

6. Superoxide Dismutase (SOD)

منظم است که در بسیاری از موقعیت‌ها به عنوان یک ساعت عمل کند، اما عدم قطعیت درباره ویژگی‌های ساعت (برای مثال شرایطی که ممکن است به نوسانات بزرگ در نرخ جانشینی منجر شود) ایجاب می‌کند که با احتیاط از آن استفاده شود [۲۸].

ساعت مولکولی امروز در نقطه عطفی از تحول خود قرار دارد. با ورود به عصر ژنومیک و کلان داده‌ها، این حوزه با سرعتی بی‌سابقه در حال گسترش است. یکی از محدودیت‌های بنیادین ساعت مولکولی کلاسیک آن بود که مطالعه رویدادهای چند ساله تا چند دهه را غیرممکن می‌ساخت. ساعت‌های اپی‌ژنتیک این شکاف را پر کرده‌اند. یکی از انواع آنها، ساعت اپی‌موتاسیون در گیاهان، به جای جهش‌های DNA از تغییرات شیمیایی تصادفی روی DNA (متیل‌دار کردن سیتوزین) استفاده می‌کند. این تغییرات که اپی‌موتاسیون نام دارند، صدها هزار بار سریع‌تر از جهش‌های DNA رخ می‌دهند. این ویژگی امکان مطالعه رویدادهای تکاملی در مقیاس چند سال را فراهم می‌آورد و می‌تواند برای بررسی پدیده‌هایی مانند تغییرات اقلیمی، مهاجرت‌های فصلی و تهاجم گونه‌های بیگانه به کار رود [۳۴]. ساعت‌های هیستونی دسته جدیدی از ساعت‌های اپی‌ژنتیک هستند که تغییرات شیمیایی روی پروتئین‌های هیستون (پروتئین‌های پیچنده دور DNA) را اندازه می‌گیرند تا سن بیولوژیک را تخمین بزنند. با بالا رفتن سن، الگوی این تغییرات تغییر می‌کند و با تشخیص این الگوها می‌توان سن همه موجودات زنده را با دقت بالایی پیش‌بینی کرد [۳۵].

بنابراین ساعت مولکولی برای درک تقویم تکامل حیات روی زمین قدرتمند، اما نه بی‌نقص، است. این ابزار از یک ایده ساده (همبستگی خطی تفاوت‌های مولکولی با زمان فسیلی) آغاز شد و امروز با مدل‌های آرامش‌یافته و داده‌های ژنومی دقت بالایی یافته است. با وجود چالش‌های جدی مانند ناهمسانی نرخ، کالیبراسیون فسیلی و عدم قطعیت آماری، این ابزار همچنان یکی از ستون‌های اصلی زیست‌شناسی تکاملی باقی می‌ماند. افق‌های جدید مانند ساعت‌های اپی‌ژنتیک نویدبخش گسترش کاربرد آن به مقیاس‌های زمانی کوتاه‌تر و حوزه‌های جدیدتر هستند.

ساعت زیستی

در درون بدن موجودات زنده، ساعتی طبیعی به نام ساعت زیستی درونی وجود دارد که چندین نوع ریتم را تولید و هماهنگ می‌کند. یکی از این ریتم‌ها، ریتم سیرکادین^۱ (چرخه شبانه روزی) است که چرخه حدوداً ۲۴ ساعته را در بدن تنظیم می‌کند. برخی منابع، این چرخه را معادل ساعت زیستی بدن معرفی می‌کنند [۳۶]. در حالی که برخی دیگر، آن را زیر مجموعه ساعت زیستی در نظر می‌گیرند. دو ریتم دیگر که تحت نظارت این سیستم می‌باشند عبارتند از ریتم

عواملی دیگری که بر نرخ جهش موثرند، عبارت‌اند از طول نسل، اندازه بدن و نرخ متابولیسم. گونه‌هایی با نسل کوتاه‌تر، در بازه زمانی معین تعداد دفعات بیشتری DNA خود را تکثیر می‌کنند و فرصت بیشتری برای انباشت جهش دارند. بنابراین نرخ جانشینی سالانه در جوندگان (نسل کوتاه) بیشتر از انسان (نسل بلند) است، هرچند این رابطه کاملاً خطی نیست [۲۹]. همچنین ارتباط معکوسی بین اندازه بدن و نرخ جانشینی وجود دارد؛ نهنگ‌ها کندترین نرخ و جوندگان سریع‌ترین نرخ را دارند. این همبستگی ممکن است از طریق ارتباط اندازه بدن با طول نسل و نرخ متابولیسم توجیه شود. از طرفی موجودات با نرخ متابولیسم بالاتر، اکسیژن فعال بیشتری تولید می‌کنند که می‌تواند به DNA آسیب برساند و نرخ جهش را افزایش دهد [۲۷].

مسئله مهم و اساسی دیگر، کالیبره شدن است که مرحله‌ای تعیین‌کننده در هر تحلیل ساعت مولکولی است [۳۰]، اما به دلایل بسیاری یکی از آسیب‌پذیرترین نقاط روش‌شناسی به شمار می‌رود. مهم‌ترین آنها، عدم قطعیت تعیین مرجع است. قدیمی‌ترین فسیل شناخته شده از یک گونه لزوماً نشان‌دهنده زمان پیدایش آن نیست؛ ممکن است فسیل‌های قدیمی‌تری وجود داشته باشند که هنوز کشف نشده‌اند. برآوردهای سن فسیلی همواره با خطاهای سیستماتیک و عدم قطعیت همراه هستند. نادیده گرفتن این عدم قطعیت منجر به تخمین‌های زمانی با فاصله اطمینان بیش از حد خوش‌بینانه می‌شود [۳۱]. گاهی اختلافات دوبرابری بین تاریخ‌های مولکولی و فسیلی گزارش شده است. برای مثال، شکاف بین قدیمی‌ترین فسیل یک کلاد و بازه اطمینان ۹۵٪ تخمین ساعت مولکولی در سوسک‌ها بین ۵۵ تا ۱۳۴ میلیون سال و در برخی خارپوستان بین ۴۰ تا ۶۵ میلیون سال تخمین زده شده است [۳۲]. با این حال، این اختلافات لزوماً به معنای نادرستی ساعت مولکولی نیست؛ ممکن است سابقه فسیلی ناقص باشد یا نرخ‌های تکامل در گذشته متفاوت بوده و مدل‌های فعلی قادر به بازسازی دقیق آن تغییرات نباشند. اگر همه مفروضات نظری برقرار باشند، تخمین‌های ساعت مولکولی همواره با درجاتی از عدم قطعیت آماری همراه هستند. حتی در چارچوب نظریه خنثی که نرخ ثابت را پیش‌بینی می‌کند، نوسانات تصادفی در نرخ جانشینی در طول زمان باعث نادقیق بودن تخمین‌های زمان مولکولی می‌شود [۳۳].

بنابراین آیا می‌توان گفت ساعت مولکولی به کلی نامعتبر است؟ علیرغم تمام نقدهای فوق، اکثر محققان معتقدند که ساعت مولکولی همچنان یک ابزار اساسی برای درک زمان و نرخ تکامل باقی می‌ماند. این نقدها ساعت مولکولی را باطل نمی‌کنند، بلکه زیربنای نظری برای پیش‌بینی ویژگی‌های آن را تضعیف می‌کنند. مقایسه توالی‌ها نشان می‌دهد که تکامل مولکولی به اندازه کافی

خواب و برخی بیماری‌های مرتبط کمک می‌کند [۴۳]. افزون بر آنکه ملاتونین دقیق‌ترین نشانگر فاز شبانه‌روزی محسوب می‌شود، این هورمون دارای خواص آنتی‌اکسیدانی نیز هست و در محافظت سلول‌ها در برابر استرس اکسایشی نقش دارد. ترشح ملاتونین وابسته به تاریکی و خواب طبیعی است و خواب منظم علاوه بر همگام‌سازی ساعت زیستی، در حفظ هموستازی و پاکسازی فرآورده‌های حاصل از متابولیسم مغز نیز نقش مهمی ایفا می‌کند [۴۴].

همان‌طور که اشاره شد، در دهه ۱۷۰۰ میلادی، دانشمندان مفهوم ساعت درونی را پذیرفته بودند اما پرسش بنیادین چگونگی عملکرد این ساعت همچنان بی‌پاسخ مانده بود. نخستین گام در سال ۱۹۷۱ (سال ۱۳۴۹ شمسی) توسط رونالد کونوپکا^۷ و سیمور بنزر^۸ برداشته شد. آنها اولین ژن مرتبط با ریتم شبانه‌روزی را کشف کردند و آن را (PER)^۹ نامیدند. چرا که جهش در این ژن باعث تغییر طول دوره ۲۴ ساعته می‌شد [۴۵]. در سال ۱۹۸۴ مطابق با سال ۱۳۶۳ شمسی، عملکرد این ژن روشن شد و مشخص گردید که پروتئین PER در طول شبانه‌روز ساخته می‌شود و سرانجام به هسته سلول بازمی‌گردد تا رونویسی ژن خودش را مهار کند، درست مانند عقربه‌ای که ساعت را بازنشانی می‌کند. سپس با تجزیه پروتئین، مهار برداشته شده و چرخه از نو آغاز می‌شود [۴۶]. این چرخه خودتنظیم‌شونده با کشف دو ژن دیگر^{۱۰} کامل شد. بدون این حلقه بازخورد، هیچ نوسان ۲۴ ساعته‌ای وجود نخواهد داشت و خواب و بیداری، ترشح هورمون‌ها و متابولیسم از ریتم طبیعی خارج می‌شوند [۴۷]. به پاس این کشف، جایزه نوبل فیزیولوژی ۲۰۱۷ به جفری هال^{۱۱}، مایکل رزبش^{۱۲} و مایکل یانگ^{۱۳} اهدا شد (۸).

در پستانداران، سیستم ساعت زیستی از یک فرماندهی مرکزی و تعداد زیادی تنظیم‌کننده‌های محیطی تابع تشکیل شده است. ساعت زیستی اصلی در هسته سوپراکیاسماتیک^{۱۴} (SCN) درون هیپوتالاموس، درست بالای عصب بینایی، جای دارد. SCN سیگنال نور را دریافت می‌کند و از طریق مسیرهای عصبی، هورمونی و رفتاری، تمام ساعت‌های بدن را با ریتم ۲۴ ساعته محیط هماهنگ می‌کند [۴۸، ۴۹]. قرار گرفتن در معرض نور روز موجب فعال شدن مسیرهای عصبی وابسته به ساعت مرکزی و افزایش هوشیاری می‌شود، در حالی که با کاهش نور در ساعات شب، پیام‌های لازم برای آغاز خواب و افزایش ترشح ملاتونین ارسال می‌شود. بدین ترتیب، نور مهم‌ترین عامل محیطی در هم‌زمان‌سازی ساعت درونی با چرخه شب و روز به شمار می‌رود [۵۰]. هرچند تمام سلول‌های بدن دارای ساعت درونی مبتنی

اولترادیان^۱ و ریتم اینفرادیان^۲ [۳۷]. افزون بر تنظیم چرخه خواب و بیداری، ساعت زیستی در کنترل بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک از جمله تنظیم دمای بدن، ترشح هورمون‌ها، متابولیسم انرژی و سطح هوشیاری نقش اساسی دارد. در واقع، خواب و بیداری تنها یکی از خروجی‌های این سامانه پیچیده محسوب می‌شوند و بسیاری از عملکردهای بدن به هماهنگی صحیح ساعت زیستی وابسته‌اند [۳۸]

پیشینه ساعت زیستی

بیش از ۲۵۰۰ سال پیش، آرکیلوکوس^۳، شاعر یونانی، یکی از سروده‌هایش را با چنین پرسشی آغاز کرد: «چه ریتمی بر انسان حاکم است؟» این نشان می‌دهد که انسان از دیرباز به چرخه‌های تکرارشونده در بدن خود توجه می‌کرده و در جستجوی آهنگی منظم که آن را تحت کنترل دارد بوده است (۷). نخستین گام‌های علمی برای درک این ریتم در موجودات زنده به سال ۱۷۲۹ میلادی مطابق با سال ۱۱۰۴ شمسی بازمی‌گردد، زمانی که ژان-ژاک دو مریان^۴، ستاره‌شناس فرانسوی، آزمایش ساده‌ای انجام داد. او یک گیاه را در اتاقی کاملاً تاریک قرار داد تا بدون توجه به روز و شب، رفتار گیاه را بررسی کند. او انتظار داشت روز بعد، گیاه در غیاب نور و هوای تازه طراوت خود را از دست بدهد اما مشاهده کرد که گیاه، همچنان زنده است [۳۸]. بر پایه همین مشاهدات، اروین بونینگ^۵ گیاه‌شناس آلمانی، ادعا کرد که گیاهان از یک ساعت درونی برای سنجش طول روز استفاده می‌کنند و براساس آن، می‌توانند زیست خود را مدیریت کنند [۴۰]. بعدها، کالین پیتندریف^۶ که به پدر ساعت زیستی شهرت یافت، با قوانین ریاضی و فیزیک این مفهوم را اثبات کرد. او نشان داد ریتم شبانه‌روزی بر هر موجودی حاکم است که برای هر کدام، مقداری مختص به خود می‌باشد؛ مثلاً برای موش‌ها ۲۳.۵ ساعت و انسان حدود ۲۴ ساعت می‌باشد. همچنین منحنی پاسخ فاز را مدل‌سازی کرد [۴۱]. منحنی پاسخ فاز نشان می‌دهد هر محرکی (مانند نور) دقیقاً چه تأثیری بر ساعت درونی موجودات می‌گذارد. اهمیت این منحنی در آن است که پزشکان با استفاده از آن می‌توانند زمان دقیق تجویز داروهای خواب را برای افرادی که دچار اختلالات خواب می‌باشند تعیین کنند تا ساعت درونی به الگوی طبیعی خود بازگردد [۴۲]. برای سنجش عملکرد ساعت درونی، پژوهشگران از روش‌های گوناگونی استفاده می‌کنند. استاندارد طلایی، اندازه‌گیری سطح ملاتونین است. ملاتونین در پاسخ به تاریکی از غده پینه‌آل ترشح می‌شود و شروع ترشح آن دقیق‌ترین نشانگر فاز شبانه‌روزی محسوب می‌گردد، زیرا تکرارپذیری بالایی دارد. پایش ملاتونین به تشخیص اختلالات

1. Ultradian
2. Infradian
3. Archilochus
4. Jean-Jacques d'Ortous de Mairan (1678-1771)
5. Erwin Bünning (1906-1990)
6. Colin Pittendrigh (1918-1998)
7. Ronald J. Konopka (1947-2015)

8. Seymour Benzer (1921-2007)
9. Per Time
10. Tim, DBT
11. Jeffrey C. Hall (-1945)
12. Michael Rosbash (-1944)
13. Michael W. Young (-1949)
14. Suprachiasmatic nucleus (SCN)

بر حلقه بازخورد هستند، بافت‌هایی مانند کبد، کلیه، قلب، روده، ماهیچه اسکلتی و ریه نیز ساعت‌های مستقل خود را دارند و بر اساس وظایف خود، برنامه زمانی مخصوصی را اجرا می‌کنند. برای نمونه، ساعت قلب، ضربان و متابولیسم انرژی را در طول شبانه‌روز تنظیم می‌کند اما در مجموع همه این ساعت‌های محیطی تحت نظارت SCN قرار دارند [۵۱].

در بحث ساعت‌های زیستی، متغیرهای محیطی بخشی از مکانیسم ساعت را تشکیل می‌دهند. برای نمونه، نوسانات غلظت پروتئین‌های PER و CRY که در حلقه‌ی بازخورد منفی نقش دارند، نتیجه مستقیم فرایندهای تصادفی تولید و تجزیه‌ی مولکول‌ها در دمای بدن است. بنابراین طبیعت با استفاده از همین نويزهای آماری، یک ساعت قابل اعتماد و پایدار ساخته است که از قوانین ترمودینامیک حاصل می‌شود.

به طور کلی، ریتم‌های بیولوژیکی بر اساس طول دوره به سه دسته تقسیم می‌شوند:

- سیرکادین حدود ۲۴ ساعت؛ چرخه خواب و بیداری، نوسان دمای بدن، ترشح ملاتونین و کورتیزول
- اولترادیان کمتر از ۲۴ ساعت؛ ضربان قلب، چرخه خواب عمیق^۱
- اینفرادیان بیشتر از ۲۴ ساعت؛ چرخه قاعدگی انسان، خواب زمستانی حیوانات

واژه سیرکادین از دو کلمه لاتین Circa (حدود) و Dies (روز) ساخته شده و به معنای حدود یک روز است. این ریتم یک چرخه طبیعی درونی است که در اغلب موجودات زنده وجود دارد و به آنها اجازه می‌دهد خود را با چرخه شب و روز هماهنگ کنند؛ در نتیجه فرآیندهایی مانند خواب، بیداری، متابولیسم و ترشح هورمون‌ها همزمان با تغییرات محیطی مدیریت می‌شوند [۵۲]. گرچه هر سه نوع ریتم برای بقا ضروری‌اند، اما سیرکادین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. این سیستم با داشتن مرکز فرماندهی، تنها ریتمی که توسط یک ساعت مرکزی در هیپوتالاموس (SCN) کنترل می‌شود. سایر ریتم‌ها فاقد چنین سیستم مرکزی هستند. همچنین نقش تنظیم گسترده فرآیندهای زیستی را به عهده دارد؛ متابولیسم گلوکز، ترشح ملاتونین و انسولین، فشار خون و عملکرد قلب و عروق [۵۳]. مورد دیگر، حفاظت‌شدگی تکاملی است. این ریتم در طیف وسیعی از موجودات زنده در طول میلیون‌ها سال حفظ شده و به عنوان ابزاری ضروری برای بقا بدون تغییر باقی مانده است [۵۴]. هماهنگی مستقیم با چرخه روز و شب، از موارد مهم دیگری است؛ نور از راه مسیر رتینوهیپوتالاموسی^۲ و سلول‌های گانگلیونی شبکه به SCN می‌رسد و ساعت را هر روز با دوره ۲۴ ساعته زمین تنظیم می‌کند [۵۵]. ساعت زیستی هر فرد پویاست و تحت تأثیر ژنتیک، سن، جنسیت و محیط، فاز، دوره و دامنه آن دستخوش دگرگونی می‌شوند. برای نمونه، ریتم شبانه‌روزی در نوزادان نامنظم است، در حالی

که در سالمندی با پیشرفتگی فاز (زود خوابیدن و زود بیدار شدن) و کاهش دامنه نوسان (تضعیف سیگنال ساعت) همراه می‌گردد [۵۶]. اما تغییر الگوی ساعت می‌تواند اکتسابی باشد. نور مصنوعی در شب، شیفت کاری، الگوی نامنظم غذا، چرخه‌های خواب نادرست و اضطراب می‌تواند هماهنگی بین ساعت مرکزی و ساعت‌های محیطی را برهم زند و فرد را با مشکلاتی مانند فشار خون بالا، ضربان قلب نامنظم، اختلالات هورمونی، چاقی و دیابت نوع ۲ همراه کند. برای نمونه، خوردن غذا در ساعات پایانی روز با تأثیر منفی روی ساعت درونی منجر به افزایش فشار خون، قند خون و بروز چاقی می‌شود [۵۷]. یکی از جالب‌توجه‌ترین نتایج برهم خوردن تنظیمات این ساعت، پدیده‌ای به نام جت‌لگ^۳ روده‌ای است. ساعت زیستی و میکروبیوتای روده که نقش کلیدی در هضم و متابولیسم دارد، ارتباط پیچیده‌ای دارند و جت‌لگ این هماهنگی را شدیداً مختل می‌کند. اختلال حاصل باعث تغییر ریتم میکروبیوتا و تولید نامنظم اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (که برای حرکات پیش‌رونده روده حیاتی هستند) می‌شود و در نهایت به یبوست می‌انجامد [۵۸]. اما اختلالات ریتم تنها جسم را هدف قرار نمی‌دهند، بلکه می‌تواند آسیب‌های روانی نیز به بار آورد. یکی از باورهای نادرست مردم این است که برخی به طور ذاتی، تمایل به شب زنده‌داری دارند و این سیستمی است که برای آنها تعریف شده و ضرری ندارد. برای همین با خیال راحت، دیر خوابیدن خود را توجیه می‌کنند. اما مشخص شده صرف نظر از ترجیح ذاتی فرد برای زودخوابی یا دیرخوابی، دیر خوابیدن باعث افزایش خطرات رفتاری و افسردگی می‌شود. این دقیقاً نشان می‌دهد ارتباط ثابتی بین ساعت خواب و طول مدت خواب با سیستم درونی وجود دارد و بنابراین تنظیم برنامه خواب، فارغ از کرونوتاپ^۴ (تیپ زمانی) ذاتی، یک راهکار پیشگیرانه برای سلامت روان به حساب می‌آید [۵۹].

از ساده‌ترین نشانه‌هایی که می‌توان به عملکرد ساعت درونی پی برد، بررسی الگوی خواب است. مؤسسه ملی خواب آمریکا این اختلالات را به شش دسته تقسیم کرده است (۹):

- سندروم فاز تأخیری خواب؛ شروع خواب و بیداری به طور مداوم ۲ ساعت یا بیشتر نسبت به زمان مرسوم به تأخیر می‌افتد؛
- سندروم فاز پیش‌افتاده خواب؛ بیداری چند ساعت زودتر از زمان مرسوم رخ می‌دهد؛
- اختلال ریتم غیر ۲۴ ساعته؛ ریتم شبانه‌روزی با چرخه ۲۴ ساعته هماهنگ نیست؛
- اختلال ریتم نامنظم؛ فقدان الگوی مشخص خواب و بیداری در طول ۲۴ ساعت؛
- اختلال ناشی از شیفت کاری؛ بی‌خوابی یا خواب‌آلودگی شدید به دلیل برنامه کاری غیرمعمول؛
- پرواززدگی؛ اختلال گذرا پس از سفر هوایی در چندین منطقه زمانی

1. Rapid Eye Movement
2. The Retino-Hypothalamo-Pineal (RHP) Pathway

3. Jet lag
4. Chronotype

شیفت کاری و الگوهای نامنظم غذا - نه تنها کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد، بلکه خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن مانند دیابت، چاقی، افسردگی و حتی سرطان را افزایش می‌دهد. خوشبختانه، درک عمیق از مکانیسم‌های مولکولی ساعت زیستی، راه را برای مداخلات مؤثری مانند کرونوتراپی، کرونونوتریشن و استفاده از کرونوبیوتیک‌ها گشوده است. آینده پزشکی، بیش از پیش به سمت شخصی‌سازی درمان بر اساس ریتم بیولوژیک هر فرد حرکت می‌کند. انسان متعادل با طبیعت و فطرت، سلامت خود را تضمین نموده است. رمز اعتدال یافتگی در انسان، داشتن دانش از نفس خود و طبیعت بیرون بدن است. خودشناسی زیربنای سلامت و سعادت بشر است. امروز با توجه به سبک زندگی ماشینی و دوری از طبیعت، توجه به ساعت زیستی و هماهنگی با چرخه‌های طبیعی از اهمیت دوچندانی برخوردار است. اصلاح الگوی خواب، تغذیه مناسب، ورزش منظم و کاهش استرس، همگی در راستای حفظ تعادل این ساعت درونی و در نهایت، سلامت پایدار انسان مؤثر هستند [۶۳].

در پایان این بخش، خاطرنشان می‌شود که ما با پدیده‌ای فراتر از یک ساعت ساده مواجهیم. ساعت زیستی نه تنها زمان را اندازه می‌گیرد، بلکه درک موجود زنده را از زمان نیز شکل می‌دهد. چرخه‌های خواب و بیداری، احساس خستگی در ساعات خاص و حتی نوسانات خلقی، همگی نشانه‌هایی از این ادراک زیستی-شناختی هستند. این در حالی است که در ساعت اتمی، هیچ‌گونه ادراکی از زمان وجود ندارد؛ صرفاً یک شمارشگر کوانتومی است. تفاوت میان زمان به عنوان یک مفهوم فیزیکی و ادراک زمان به عنوان یک پدیده‌ی شناختی-زیستی، یکی از عمیق‌ترین پرسش‌های فلسفی و علمی است که می‌تواند افق‌های جدیدی در پژوهش‌های میان‌رشته‌ای بگشاید.

نتیجه‌گیری

در این مقاله با مرور سه روایت زمان در سطوح اتمی، مولکولی و زیستی، نشان دادیم که سنجش زمان لزوماً بر مبنای فیزیک نیست، بلکه پدیده‌ای چندبعدی است که از نوسان کوانتومی اتم‌ها تا تغییرات تکاملی ژنوم و نظم فیزیولوژیک بدن را دربرمی‌گیرد. ساعت اتمی بر مبنای نوسان پایدار سزیم-۱۳۳، دگرگونی در تعریف ثانیه ایجاد کرد. نسل جدید ساعت‌های نوری، دقتی فراتر از استانداردهای فعلی ارائه می‌دهند که زیربنای فناوری‌های ناوبری و ارتباطات کوانتومی خواهد بود. از سوی دیگر، ساعت مولکولی با وجود نقدهای وارد بر نرخ ناهمسان جانشینی و عدم قطعیت در کالیبراسیون فسیلی، کماکان ابزاری توانمند برای تخمین زمان واگرایی گونه‌ها و بازسازی تاریخچه حیات بر روی زمین محسوب می‌شود. در نهایت، ساعت زیستی یا ریتم سیرکادین، با هماهنگ‌سازی خواب، متابولیسم و ترشح هورمون‌ها، نقشی حیاتی در سلامت انسان ایفا

در صورتیکه فرد قادر به اصلاح الگوی خواب خود نباشد، می‌تواند با مصرف کرونوبیوتیک‌ها، ساعت درونی خود را تنظیم کند. کرونوبیوتیک، ترکیبی است که می‌تواند فاز، دامنه و دوره ریتم شبانه‌روزی را تغییر دهد؛ به عبارت دیگر، ساعت زیستی را با چرخه ۲۴ ساعته محیط هماهنگ می‌کند. این ماده به طور مستقیم با هدف قرار دادن ژن‌های سازنده ساعت و یا به طور غیرمستقیم از راه مسیرهای سیگنالینگ، عمل می‌کند. شناخته‌شده‌ترین کرونوبیوتیک، ملاتونین است؛ از این رو درمان مبتنی بر ملاتونین یکی از راهکارهای اصلی تنظیم ساعت خواب به شمار می‌رود [۶۰]. از آنجا که تولید ملاتونین وابسته به تاریکی و نظم خواب است، رعایت بهداشت خواب، کاهش مواجهه با نور آبی در ساعات شب و حفظ زمان‌بندی منظم خواب و بیداری می‌تواند در بسیاری از افراد، پیش از نیاز به مداخلات دارویی، به بهبود عملکرد ساعت زیستی کمک کند [۴۴]. همچنین ترکیبات دارای گروه‌های آروماتیک و اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (مانند پروآنتوسیانیدین‌ها^۱، اپی‌گالوکاتچین گالات^۲، رسوراترول^۳، اسید سینامیک^۴ و اسید بوتیریک^۵) که در دانه انگور، چای سبز، اکیناسه و کاسنی یافت می‌شوند، می‌توانند چرخه سیرکادین را تنظیم کنند [۶۰].

وجود ساعت درونی، فقط محدود به مدیریت سیستم زیستی فرد نمی‌شود و می‌توان با درک شیوه عملکرد آن، مداخلات را با آن تنظیم کرد. به عنوان مثال، پزشکی زمان‌محور، به معنای هماهنگ‌سازی درمان با ریتم شبانه‌روزی بدن است تا اثربخشی درمان به حداکثر برسد و عوارض جانبی کاهش یابد. از آنجا که فرآیندهای فارماکوکینتیک (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو) در طول شبانه‌روز نوسان دارند، اثرگذاری داروها به زمان مصرف بستگی دارد. این زمان بهینه برای همگان یکسان نیست و به کرونوتا‌پ بیمار وابسته است. از آنجا که ریتم تقسیم سلولی در سلول‌های توموری با سلول‌های سالم تفاوت دارد، با زمان‌بندی شیمی‌درمانی در ساعتی که سلول‌های سالم کمترین حساسیت را دارند، می‌توان عوارض جانبی را تا حد زیادی کاهش داد. تنظیم زمان مصرف غذا بر اساس ریتم شبانه‌روزی، تغذیه مبتنی بر زمان نام دارد. برخلاف ساعت مرکزی که عمدتاً به نور پاسخ می‌دهد، ساعت‌های محیطی در کبد به شدت تحت تأثیر زمان دریافت غذا هستند. با هماهنگی زمان مصرف غذا و ساعت‌های وابسته، می‌توان به کنترل وزن و قند خون کمک کرد [۶۱، ۶۲].

ساعت زیستی انسان، سیستمی شگفت‌انگیز و پیچیده است که میلیون‌ها سال تکامل، آن را به هماهنگ‌کننده‌ای مرکزی برای تمام فرآیندهای فیزیولوژیک تبدیل کرده است. از تنظیم خواب و بیداری گرفته تا متابولیسم، عملکرد قلب، سیستم ایمنی و حتی سلامت روان، همه تحت تأثیر تیک‌تاک این ساعت درونی قرار دارند. اختلال در این هماهنگی - ناشی از سبک زندگی مدرن، نور مصنوعی،

1. Proanthocyanidins
2. Epigallocatechin gallate
3. Resveratrol

4. Cinnamic acid
5. Butyric acid

سپاس‌گزاری:

بدین‌وسیله از نظرات ارزشمند جناب آقای دکتر شیخ‌جباری، عضو پیوسته محترم فرهنگستان علوم، صمیمانه سپاس‌گزاری و قدردانی می‌شود.

می‌کند و بی‌توجهی به آن در سبک زندگی مدرن، خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن را افزایش می‌دهد. در پایان، هم‌افزایی این سه حوزه، چشم‌اندازی روشن برای آینده‌ای ترسیم می‌کند که در آن زمان‌سنجی دقیق با فناوری‌های پیشرفته تلفیق می‌شود.

فهرست وبگاه‌های بازدید شده

1. Sexagesimal. (2026, April 21). In Wikipedia
۲. ساعت آبی. (۲۰۲۵، اکتبر ۱۷). در ویکی‌پدیا، دانشنامه آزاد.
3. International Bureau of Weights and Measures. (n.d.). Second. BIPM. Retrieved June 9 ,2026
4. Physikalisch-Technische Bundesanstalt. (n.d.). What is a second? PTB. Retrieved June 9 ,2026
5. <https://www.nobelprize.org/>
6. Bureau International des Poids et Mesures. (2024). Frequently Asked Questions concerning the Redefinition of the Second. BIPM. Retrieved June 9 ,2026.
7. Aschoff, J. (Ed.). (1981). Biological rhythms (Handbook of behavioral neurobiology, Vol. 4). Plenum Press.
8. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/summary/>
9. Cataletto, M. E., & Benbadis, S. R. (2025). Sleeplessness and circadian rhythm disorder

منابع

1. Belmonte, J.A., Lull, J. (2023). Measuring Time: Ancient Egyptian Star, Water, and Solar Clocks. In: Astronomy of Ancient Egypt. Historical & Cultural Astronomy. Springer, Cham.
۲. بیرونی، ابوریحان، الآثارالباقیة، به کوشش ادوارد زاخائو، لایبزیک، ۱۹۳م
۳. احمدی، ب، یوسفی، ر، موسوی موحدی، ع، ا، (۱۴۰۴). جدول تناوبی و سرگذشت مندلیف. نامه علوم پایه شماره ۱۵، بهار و تابستان ۱۴۰۴، صفحات ۱۲۸-۱۲۱.
4. Maxwell, J. C. (1873). A Treatise on Electricity and Magnetism (Vols. 1-2). Oxford: Clarendon Press.
5. Frisch, R. (1970). Otto Stern (1888-1969). Nature, 226(5247), 873-874.
6. Scharf, R., & Middelmann, T. (Eds.). (2016). Experiments for the new SI [Special issue]. PTB-Mitteilungen, 126(2) 2nd ed., published July 2018)
7. Smuda, J., & Logothetis, N. K. (2026). Principles of Diagnostics and Monitoring in Nonhuman Primate Research. In Nonhuman Primate Research in the Laboratory: Core Principles and Practical Considerations (pp.57-121). Cham: Springer Nature Switzerland.
8. National Physical Laboratory, Tedddington, UK, and Ray Essen, "The Memoirs of Louis Essen, father of atomic time" (2015), Chapter V
9. Bisht, A., Arora, P. & Achanta, V.G. Precision timekeeping with atomic clocks: evolution and future directions. Nature Commun (2026).
10. Mello, B., & Schrago, C. G. (2024). Modeling substitution rate evolution across lineages and relaxing the molecular clock. Genome Biology and Evolution, ,16(9), evae199.
11. Zuckerkandl, Emile, and Linus Pauling. «Evolutionary divergence and convergence in proteins.» Evolving genes and proteins. Academic Press, 1965 ,97-166.
12. Kimura, M. (1968). Evolutionary rate at the molecular level. Nature, 217(5129), 624-626.
13. Ohta, T. (1992). The nearly neutral theory of molecular evolution. Annual Review of Ecology and Systematics, 263-286.
14. Sanderson, M. J. (1997). A nonparametric approach to estimating divergence times in the absence of rate constancy. Molecular Biology and Evolution, 14(12), 1218.
15. Thorne, J. L., Kishino, H., & Painter, I. S. (1998). Estimating the rate of evolution of the rate of molecular evolution. Molecular Biology and Evolution, 15(12), 1647-1657.
16. Drummond, A. J., Ho, S. Y. W., Phillips, M. J., & Rambaut, A. (2006). Relaxed phylogenetics and dating with confidence. PLoS Biology, 4(5), e88.

17. Drummond, A. J., & Suchard, M. A. (2010). Bayesian random local clocks, or one rate to rule them all. *BMC Biology*, 8(1),114.
18. Easteal, S., & Herbert, G. (1997). Molecular evidence from the nuclear genome for the time frame of human evolution. *Journal of Molecular Evolution*, 44(Suppl 1), S-121S132.
19. Sarich, V. M., & Wilson, A. C. (1967). Immunological time scale for hominid evolution. *Science*, 158(3805),1200–1203.
20. Sibley, C. G., & Ahlquist, J. E. (1984). The phylogeny of the hominoid primates, as indicated by DNA-DNA hybridization. *Journal of Molecular Evolution*, 20(1), 2–15
21. Caccone, A., & Powell, J. R. (1989). DNA divergence among hominoids. *Evolution*, 43(5),925–942.
22. Dos Reis, M., Donoghue, P. C., & Yang, Z. (2016). Bayesian molecular clock dating of species divergences in the genomics era. *Nature Reviews Genetics*, 17(2),71–80.
23. Domingo, E. (2019). Long-term virus evolution in nature. *Virus as Populations*, 225.
24. Bletsa, M., Suchard, M. A., Ji, X., Gryseels, S., Vrancken, B., Baele, G., ... & Lemey, P. (2019). Divergence dating using mixed effects clock modelling: An application to HIV-1. *Virus Evolution*, 5(2), vez036.
25. De Baets, K., Antonelli, A., & Donoghue, P. C. (2016). Tectonic blocks and molecular clocks. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1699).
26. Sibbens, L., Van de Voorde, W., Decorte, R., & Bekaert, B. (2017). The development of a forensic clock to determine time of death. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*, 6, e-162e163.
27. Martin, A. P., & Palumbi, S. R. (1993). Body size, metabolic rate, generation time, and the molecular clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(9),4087–4091.
28. Ayala, F. J. (1986). On the virtues and pitfalls of the molecular evolutionary clock. *Journal of Heredity*, 77(4),226–235.
29. Chao, L., & Carr, D. E. (1993). The molecular clock and the relationship between population size and generation time. *Evolution*, 688-690.
30. Warnock, R., Parham, J. F., Joyce, W. G., Lyson, T. R., & Donoghue, P. C. (2015). Calibration uncertainty in molecular dating analyses: there is no substitute for the prior evaluation of time priors. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1798).
31. Pulquerio, M. J., & Nichols, R. A. (2007). Dates from the molecular clock: how wrong can we be?. *Trends in Ecology & Evolution*, 22(4),180–184.
32. Budd, G. E., & Mann, R. P. (2024). Two notorious nodes: a critical examination of relaxed molecular clock age estimates of the bilaterian animals and placental mammals. *Systematic Biology*, 73(1),323–334
33. Bromham, L., & Penny, D. (2003). The modern molecular clock. *Nature Reviews Genetics*, 4(3),216–224.
34. Yao, N., Zhang, Z., Yu, L., Hazarika, R., Yu, C., Jang, H., ... & Johannes, F. (2023). An evolutionary epigenetic clock in plants. *Science*, 381(6665),1440–1445.
35. Niu, Z., Liu, C., Fan, Y., & Gu, L. (2026). Histone modification clocks for robust cross-species biological age prediction and elucidating senescence regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 123(11), e2533687123.
36. Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational psychiatry*, 10(1),28.
37. Borb, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 14(6),559–570.
38. Kuhlman, S. J., Craig, L. M., & Duffy, J. F. (2018). Introduction to chronobiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(9), a033613.
39. Bünning, E. (1936) .5. Erwin Bünning: Die endonome Tagesrhythmik als Grundlage der photoperiodischen Reaktion. *Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft*, 54(10),590–607.
40. Pittendrigh, C. S. (1993). Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annual Review of Physiology*, 55(1),17–54.
41. Mansbach, P. (2014). Phase Response Curve (PRC). Circadian Sleep Disorders Network.

42. Pandi-Perumal, S. R., Smits, M., Spence, W., Srinivasan, V., Cardinali, D. P., Lowe, A. D., & Kayumov, L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), 1–11.
۴۳. سلیمان پور، م.، یوسفی، ر.، و موسوی موحدی، ع. ا. (۱۳۹۶). ملاتونین: آنتی اکسیدان محصول خواب با کیفیت. نشریه نشان علم، مجلد ۷، شماره ۲، صفحات ۱۱۵–۱۰۷.
44. Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(9), 2112–2116
45. Hardin, P. E., Hall, J. C., & Rosbash, M. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, 343(6258), 536–540.
46. Voss hall, L. B., Price, J. L., Sehgal, A., Saez, L., & Young, M. W. (1994). Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. *Science*, 263(5153), 1606–1609.
47. Price, J. L., Blau, J., Rothenfluh, A., Abodeely, M., Kloss, B., & Young, M. W. (1998). double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*, 94(1), 83–95.
48. Moore, R. Y., Speh, J. C., & Leak, R. K. (2002). Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 89–98.
49. Antle, M. C., & Silver, R. (2005). Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends in Neurosciences*, 28(3), 145–151.
50. Bautista, J., Ojeda-Mosquera, S., Ordóñez-Lozada, D., & López-Cortés, A. (2025). Peripheral clocks and systemic zeitgeber interactions: from molecular mechanisms to circadian precision medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1606242.
51. Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (2001). Overview of circadian rhythms. *Alcohol Research & Health*, 25(2), 85
52. Kk Xie, Y., Tang, Q., Chen, G., Xie, M., Yu, S., Zhao, J., & Chen, L. (2019). New insights into the circadian rhythm and its related diseases. *Frontiers in Physiology*, 10, 682.
53. Palm, D., Uzoni, A., Simon, F., Fischer, M., Coogan, A., Tucha, O., ... & Faltraco, F. (2021). Evolutionary conservations, changes of circadian rhythms and their effect on circadian disturbances and therapeutic approaches. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 21–34.
54. de Assis, L. V. M., & Kramer, A. (2024). Circadian de(regulation) in physiology: implications for disease and treatment. *Genes & Development*, 38(21-24), 933–951.
55. Morin, R., Forest, G., & Imbeault, P. (2025). Circadian rhythms revealed: unraveling the genetic, physiological, and behavioral tapestry of the human biological clock and rhythms. *Frontiers in Sleep*, 4, 1544945.
56. Nuskiewicz, J., Rzepka, W., Markiel, J., Porzych, M., Woźniak, A., & Szewczyk-Golec, K. (2025). Circadian rhythm disruptions and cardiovascular disease risk: the special role of melatonin. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(8), 664.
57. Li, J., Yu, K., Sui, X., Deng, H., Leng, Y., & Liu, T. (2025). Gut jet lag: how circadian rhythm disruption undermines the Chrono-Microbiota-Motility axis and induces functional constipation. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1678482.
58. Lok, R., & Zeitzer, J. M. (2025). Chronotype and mental health: are late sleepers more vulnerable? *Current Psychiatry Reports*, ۵۵۲-۵۴۴, (۱۰) ۲۷.
59. Arendt, J., & Skene, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 25–39.
60. Dafne, V. J., Manuel, M. A., & Rocío, C. V. (2024). Chronobiotics, satiety signaling, and clock gene expression interplay. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 126, 109564.
61. Flanagan, A., Bechtold, D. A., Pot, G. K., & Johnston, J. D. (2021). Chrono-nutrition: from molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *Journal of Neurochemistry*, 157(1), 53–72
۶۲. پیرحقی، م.، و موسوی موحدی، ع. ا. (۱۴۰۲). ساعت زیستی بدن: رونمایی از ریتم‌های حیات. نشریه نشان علم، سال سیزدهم، شماره دوم، خرداد ماه ۱۴۰۲، صفحات ۱۷۳–۱۸۲.
۶۳. پیرحقی، م.، فرهادی، م.، و موسوی موحدی، ع. ا. (۱۳۹۵). سبک زندگی و پزشکی خواب. نشریه نشان علم، مجلد ۶، شماره ۲، صفحات ۱۱۳–۱۰۳.