

## نقش پروتئین JET در سندرم جت لگ

\*دکتر حبیب‌اله یعقوبی<sup>۱</sup>، دکتر پریسا یعقوب‌پور<sup>۲</sup>، فیروز آزادی<sup>۳</sup>

### چکیده

ساعت ۲۴ ساعته بدن هدایتگر برخی اعمال داخلی نظیر سیکل خواب و بیداری، تنظیم درجه حرارت بدن و متابولیسم می‌باشد. گرچه عملکرد سیرکادین، ریتمی پایدار در بدن بوجود آورده است اما ساعت بیولوژیک چنانچه در معرض نور واقع شود در واکنش به نور از نظم خارج می‌شود.

جت‌لگ وضعیتی فیزیولوژیک است که در طی دوره‌ای که بدن سعی در برقراری تطابق زمانی مجدد به تغییرات نوری محیط دارد، اتفاق می‌افتد. این تغییرات نوری محیط، غالباً در نتیجه‌ی سفرهای هوایی از یک منطقه‌ی زمانی به منطقه‌ی دیگر زمانی به وقوع می‌پیوندد و جت‌لگ وقتی بروز می‌کند که پرواز برفراز بیش از دو منطقه‌ی زمانی انجام شود. علائم و نشانه‌ها شامل خستگی و ضعف، سردرد و بیخوابی، خواب‌آلودگی در طول روز و اختلالات گوارشی است، که پس از چند روز ناپدید می‌شوند ولی تعدیل روندهای فیزیولوژیک بدن ممکن است تا دو هفته به طول انجامد تا کاملاً با شرایط منطقه‌ی زمانی جدید منطبق شود.

تحقیقات پروفیسور سگال و همکارانش در دانشگاه پنسیلوانیا، روی مگس میوه‌ی جهش‌یافته که علائم رفتاری مشابه انسان‌های مبتلا به جت‌لگ را نشان می‌داد، منجر به کشف ژن و سپس پروتئینی با عنوان JET گردید، که این پروتئین عامل کمکی در پاسخ ساعت بیولوژیک داخلی به نور است. تحقیقات آینده‌ی این گروه در زمینه‌ی پاسخ سیرکادین به نور تداوم یافته و روی تغییرات ملکولی مشابه بین انسان و مگس میوه‌ی جهش‌یافته متمرکز است تا به درک کاملی از پاسخ ساعت انسانی به نور برسند و قادر به ساخت داروهایی جهت درمان جت‌لگ شوند.

**کلمات کلیدی:** پروتئین JET، بی‌خوابی، ساعت داخلی، سندرم جت‌لگ، مگس میوه

مجله علمی ابن سینا / اداره بهداشت و درمان نهجا (سال نهم، شماره سوم، زمستان ۱۳۸۵، مسلسل ۲۴)

۱. پزشک هوایی، بهداشت و درمان منطقه هوایی

مهرآباد\* مؤلف مسؤول

۲. پزشک هوایی، بهداشت و درمان منطقه هوایی مهرآباد

۳. کارشناس ارشد پرستاری، بهداشت و درمان منطقه

هوایی مهرآباد

## مقدمه

انسان دارای یک ساعت درونی بدن است که مرکز آن در هیپوتالاموس واقع شده است. طیفی گسترده از فعالیت‌های بدنی نظیر خوابیدن، تنظیم درجه حرارت بدن، کنترل فشارخون و ترشح هورمونال، تحت کنترل این ساعت درونی است.

ساعت درونی بدن براساس ریتم سیرکادین عمل می‌کند. این ریتم اندکی طولانی‌تر از ۲۴ ساعت است، اما چون ساعت درونی بدن به طور مداوم تحت تأثیر تغییرات محیطی به‌ویژه سیکل روشنایی-تاریکی (روز و شب)، سایر فاکتورها نظیر درجه حرارت محیط، رطوبت جو و ... است، به‌وسیله‌ی عوامل بیرونی مذکور تعدیل و منطبق می‌شود، هر چند این انطباق به‌کندی صورت می‌گیرد.

بنابراین با حذف تغییرات محیطی یا کاهش تأثیر آنها بر ریتم سیرکادین، انسان می‌تواند خود را کمی بیش از حد طبیعی بیدار نگه‌دارد که این امر در سفرهای هوایی طولانی مدت از شرق به غرب، برای تطابق با منطقه‌ی زمانی (Time zone) منطقه‌ی جدید کمک کننده است.

به طور کلی وقتی یک نفر از چند منطقه‌ی زمانی در ظرف چند ساعت پرواز می‌کند، ناهماهنگی بین تغییرات زمانی محیط و ساعت درونی بدن پدید می‌آید. برای رفع این ناهماهنگی، ساعت درونی بدن با ضرباهنگ زمانی محیط جدید تعدیل می‌شود که این مرحله ممکن است از چند روز تا دو هفته به طول بیانجامد.

## جت لگ چیست؟

جت لگ (Jet Lag) وضعیتی فیزیولوژیک است که در اثر اختلال در ریتم ۲۴ ساعته‌ی بدنی به وجود می‌آید. این اختلال می‌تواند در اثر پروازهای طولانی‌مدت یا مشاغل شیفتی ایجاد شود. سفرهای هوایی که بر فراز بیش از دو منطقه‌ی زمانی به طول می‌انجامد، اغلب سبب بروز علائم و نشانه‌های جسمانی، روانی و احساسی در مسافران می‌شود. آثار جت لگ می‌تواند تا

چند روز بعد از پرواز پدیدار شوند و شامل خستگی و ضعف عمومی، بی‌خوابی و خواب‌آلودگی در طول روز، سردرد و تحریک‌پذیری، اختلال تمرکز و حافظه، ناتوانی در درک زمان و مکان، کاهش هوشیاری روزانه، لتارژی و افزایش دفعات ادرار شبانه و اختلالات گوارشی نظیر کاهش اشتها، سوءهاضمه و سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر، می‌باشند.

مطالعات نشان می‌دهد روندهای فیزیولوژیک بدن ممکن است نیاز به حداکثر دو هفته وقت برای هماهنگی با منطقه‌ی زمانی جدید، داشته باشد.

بروز جت لگ در مسن‌ترها، مسافرانی که مناطق زمانی بیشتری را پیموده‌اند و در افراد عصبی و پراسترس یا هیجان‌زده بیشتر دیده می‌شود. همچنین پرواز به سمت شرق، علائم بیشتری نسبت به پرواز به سمت غرب به وجود می‌آورد، زیرا در سفر از غرب به شرق، شخص به مکانی می‌رسد که زمان، دیرتر از آنچه او به آن عادت کرده است، گذشته است و معمولاً ترجیح می‌دهد به جای خوابیدن بیدار بماند.

## مکانیسم بروز جت لگ

علت عمده‌ی بروز سندرم جت لگ، آشفتگی ساعت درونی بدن است. عوامل دیگری نیز در وقوع جت لگ دخیل هستند، نظیر تغییرات ارتفاع و فشار هوا در هر صعود و فرود هواپیما، نشستن طولانی مدت روی صندلی در ضمن پرواز و خشکی هوای داخل کابین هواپیما. عامل دیگر کاهش ترشح هورمون ملاتونین است. این هورمون به مغز اعلام می‌دارد که زمان خواب شبانه‌ی فرا رسیده است اما وقتی به علت اختلال زمانی چند ساعته این برنامه مختل شود، فرآیند طبیعی ذکر شده به هم می‌ریزد.

## خواب در روشنایی

ساعت درونی بدن می‌تواند با قرار گرفتن شخص در معرض مداوم نور از تنظیم خارج شود. در آدمی جزئیات مولکولی این اختلال به درستی مشخص نیست اما کشف پروتئینی جدید در

مگس میوه ما را به درک و شناخت مکانیسم پاسخ به نور در یک ریتم فیزیولوژیک ۲۴ ساعته رهنمون ساخته است. انجام یک سلسله تحقیقات در دانشکده پزشکی پنسیلوانیا منجر به شناسایی این پروتئین جدید شده است. این پروتئین که JET نامیده می‌شود عامل ضروری پاسخ به نور در ریتم سیرکادین مگس می‌باشد و می‌تواند محققان را یک گام به کشف چگونگی عملکرد ساعت داخلی بدن در پاسخ به نور پیش ببرد. درک این فرآیند احتمالاً آفقی‌های جدیدی برای درمان جت‌لگ نمودار خواهد ساخت. جت‌لگ زمانی در یک فرد بروز می‌کند که بدن در تلاش است تا خود را در یک گذر زمانی و مکانی، با تغییرات روشنایی منطقه‌ی زمانی مقصد هماهنگ سازد.

پروفسور آمیتا سگال و همکارانش با ایجاد عوارضی مشابه جت‌لگ در بدن انسان، بر روی مگس میوه‌ی جهش‌یافته، یک ژن و یک پروتئین محصول عمل این ژن را در بدن مگس شناسایی نمودند. این پروتئین به ساعت بیولوژیک داخلی بدن کمک می‌کند تا به تغییرات نور پاسخ دهد.

برای بررسی ریتم فیزیولوژیک ۲۴ ساعته در مگس، پروفسور سگال نوع طبیعی مگس میوه و نوع جهش یافته را به عنوان دو گروه شاهد و نمونه در سه محیط با شرایط نوری متفاوت قرار داد. این سه محیط عبارت بودند از محیط همیشه روشن، محیط همیشه تاریک و محیط دارای سیکل روشنایی - تاریکی متناوب و مساوی، هنگامی که مگس طبیعی در محیط همیشه روشن به مدت یک هفته قرار گرفت، پس از چند روز علایم اختلال در الگوی خواب را بروز داد، ولی در مگس جهش یافته ریتم سیرکادین طبیعی پایدار باقی ماند. در حالی که هر دو مگس نمونه و شاهد در محیط همیشه تاریک و محیط دارای سیکل روشنایی-تاریکی، هیچگونه اختلال الگوی خواب بروز ندادند اما در هنگام انتقال از محیط تاریک - روشن متناوب به جای دیگر، مگس جهش یافته دو روز دیرتر قادر به تطبیق سیکل خواب و هوشیاری خود با محیط تاریک - روشن جدید گردید.

پروفسور سگال اظهار می‌دارد که رفتار مگس جهش‌یافته شبیه به واکنش فردی است که به مدت طولانی به جت‌لگ

مبتلا شده است. برای درک چگونگی اختلال ایجاد شده در مگس جهش یافته و علت بروز پاسخ معیوب فیزیولوژیک به نور، او و گروهش به تحقیق درباره‌ی جزئیات مولکولی در سلولهای ساعت داخلی مگس میوه پرداختند.

هنگامی که یک مگس میوه در معرض تابش نور قرار می‌گیرد، یک گیرنده‌ی نوری بنام کریپتوکروم یا CRY، تکانه‌ها و سیگنال‌های عصبی در بین سلول‌های ساعت داخلی مغز ایجاد می‌کند که یک سری واکنش متعاقب آن حادث می‌شود.

در شرایط طبیعی CRY در پاسخ به نور با یک پروتئین بنام Time less (TIM) باند می‌شود. در این مرحله یک پروتئین ثانویه از خانواده F-box نیز به TIM متصل می‌شود که این اتصال تخریب و کاهش TIM را در پی خواهد داشت.

آنالیز ژنتیکی مگس میوه، این حقیقت را آشکار کرد که مگس‌های مبتلا به جت‌لگ، یا همان گروه نمونه‌ی جهش یافته، صاحب ژنی شده‌اند که پروتئین خاصی از خانواده‌ی F-box تولید می‌کند و به این ترتیب JET کشف گردید که پروتئین جدید و حاصل یک ژن جهش یافته بود. سگال در ادامه بیان می‌دارد که از آنجا که کاهش و تخریب TIM همیشه در حضور نور صورت می‌گیرد، موجود فقدان TIM را با ساعات روز یکسان تلقی می‌کند و معادل می‌سازد.

پروتئین JET جهش یافته، از تخریب وابسته به نور TIM و واکنش ریتم سیرکادین مگس به نور، می‌کاهد.

سگال در گام بعدی با برگرداندن ژنتیکی این جهش به حالت طبیعی توانست کاملاً این اختلال و پاسخ ناشی از آن را در مگس مرتفع سازد. یعنی با دگرگون کردن مجدد JET، شرایط مشابه مگس طبیعی را در مگس جهش یافته ایجاد نمود. در این مرحله کاهش طبیعی TIM در پاسخ به نور بازگشت و این امر باعث گردید تا مگس بهتر بتواند خود را با انتقال به یک محیط با سیکل روشنایی-تاریکی وفق دهد.

تحقیقات آینده‌ی این دانشمند و همکارانش بر شناخت دیگر مولکول‌های ضروری برای پاسخ طبیعی ریتم سیرکادین بدن به

اگر در طول شب به مقصد رسیدید سعی کنید کمی بخوابید، در این راه می‌توانید از وسایل کمکی خواب (چشم‌بند و گوشی و ...) استفاده کنید تا خوابیدن برای شما تسهیل شود.

درباره‌ی درمان دارویی در هیچیک از مراحل فوق توصیه‌ی عمومی وجود ندارد. استفاده از قرص‌های خواب‌آور ضمن پرواز و پس از آن معمولاً توصیه نمی‌شود. با این حال برخی از مسافران در پروازهای شبانه با موفقیت از این داروها استفاده می‌کنند که در این صورت مشاوره‌ی پزشکی الزامی می‌باشد. این مشاوره به خصوص در مورد استفاده از ملاتونین به عنوان داروی خواب‌آور در مسافران پروازی الزامی است. مطالعات نشان می‌دهد اگر چه به طور کلی تجویز ملاتونین به عنوان داروی خواب‌آور معمول و مفید نیست اما تأثیر استعمال آن در پیشگیری از جت لگ بسیار سودمند بوده است. در مسافرانی که از غرب به شرق سفر هوایی خواهند داشت، چنانچه به خود بقبولانند که شب زودتر فرا می‌رسد، یک وعده ملاتونین عصرانه سودبخش است و در مسافرانی که پرواز شرق به غرب دارند، باید خود را کمی بیشتر بیدار و فعال نگه‌دارند، تجویز ملاتونین در صبح می‌تواند تأثیرگذار باشد. به هر حال در این زمینه نیز روند استاندارد برای همه‌ی افراد وجود ندارد.

نور، استوار است. برخی از ملکولهای لازم در این واکنش نوری می‌تواند بین مگس میوه و انسان مشترک باشد. با گذشت زمان شناخت ما از ساعت داخلی بدن و پاسخ آن به نور بیشتر شده و احتمال ساخت دارویی برای درمان جت لگ افزایش می‌یابد.

## درمان جت لگ

چندین توصیه در کاهش احتمال بروز جت لگ وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها، در سه رده‌بندی قرار می‌گیرد:

:

داشتن خواب کافی شبانه در شب قبل از سفر هوایی حداقل به مدت ۸ ساعت تمام.

:

مصرف مایعات به میزان دلخواه تا از بروز دهیدراتاسیون و تشدید علائم جت لگ جلوگیری شود البته از نوشیدن الکل و قهوه باید اجتناب کرد.

تمرینات ایستایی نرمشی برای دستها، پاها و ماهیچه‌های تنه در ضمن نشستن روی صندلی هواپیما و نشست و برخاست هر ۱-۲ ساعت.

در خوردن زیاده‌روی نشود و وعده‌های غذا براساس زمان مقصد تنظیم گردد.

برخی مطالعات رژیم پرکربوهیدرات و کم پروتئین را در کاهش سندرم جت لگ دخیل می‌دانند اما شواهدی قوی برای تأیید این رژیم وجود ندارد.

زمان خواب در هواپیما بر اساس زمان فرار رسیدن شب در مقصد نهایی، تنظیم گردد. به عبارتی دیگر باید ضمن پرواز هر چه زودتر اوقات خود را با زمان روتین مقصد نهایی تطبیق داد.

### پس از رسیدن به مقصد:

اگر در طول روز به مقصد رسیدید نخواهید، حتی اگر خسته بودید تا شب بیدار بمانید و بدانید سریع‌ترین راه تنظیم مجدد ساعت درونی بدن این است که خود را در معرض تابش نور خورشید قرار دهید.

#### REFERENCES

1. PENN Medicine news - sleeping with the Lights on, 28 June 2006.
2. Flies and Jetlag - Sci. STKE. 27 June 2006 Tw 217.
3. Blog Archive - Prevent and Cure Jetlag, 21 Oct 2006.
4. Science Daily - Gastro intestinal disorders are associated significantly with sleepless night 28 Dec. 2004.
5. Cooper, sleep 1994-PP 593-8.

## Jet lag

### **Abstract**

The body's 24-hour clock controls a multitude of internal functions such as periods of sleep and wakefulness, body temperature, and metabolism. Although circadian function produces a stable rhythm in the body, the biological clock will reset in response to light. The human condition known as Jet lag takes place during the period when the body attempts to resynchronize to the environmental light changes brought on by travel, namely from one time zone to another. Rapid travel across more than 2 time zones causes Jetlag disorders. The signs and symptoms of Jet lag include fatigue and weakness, headache, insomnia and day time sleepiness and gastro intestinal disorders, which disappear after a few days, but physiologic processes may take up to 14 days to completely adjust to the new zone.

A mutant fruitfly that possesses Jetlag-like behaviors enabled Sehgal, Phd professor of Neuroscience at Penn, and colleagues to identify the gene and subsequent protein that aids in the response of the internal biological clock to light. Future studies in the Sehgal lab will focus on continuing to identify other molecules required for light response in flies which may be conserved in humans. Clock responds to light and it may be able to be designed to treat jet lag.

**Keywords: Jetlag, Internal clock, Insomnia, JET protein, Fruitfly.**

**Yaghubi H M.D.**

Mehrabad Health Administration

**Yaghubpour P M.D.**

Mehrabad Health Administration

**Azadi F M.S.**

Mehrabad Health Administration