BIOLOGISCHE KLOKKEN

<http://glimmerveen.nl/loes/biologische_klok.html>

***Cellen weten hoe laat het is***

Cellen zijn de basis van het leven. Alle levensprocessen spelen zich af in en door cellen. E챕n van de verbazingwekkende eigenschappen van cellen is dat ze weten hoe laat het is.

Dat wij zelf in ons lichaam een ‘biologische klok’ bezitten, weten we al lang. ’s Nachts functioneert ons lichaam anders dan overdag: we hebben behoefte aan slaap. Op een zeker moment wordt het bijna onmogelijk wakker te blijven. Ongelukken door menselijke fouten gebeuren vooral aan het eind van de nacht (Tsjernobyl, Exxon Valdez) op een tijd dat een mens biologisch gezien hoort te slapen.

Dat koorts aan het eind van de middag het hoogst is, was ook al lang bekend, maar vooral door het steeds meer en snel reizen over grote afstanden kregen steeds meer mensen last van een ‘jetlag’, die vooral optreedt omdat de verschillende ‘klokken’ in ons lichaam verschillend reageren op het tijdverschil. Het kan wel een week duren voor ze weer gelijk lopen. We hebben namelijk een groot aantal klokken in ons lichaam. Misschien heeft wel elke cel zijn eigen uurwerkje.

De problemen met de jetlag heeft het onderzoek naar biologische klokken - de**chronobiologie** - sterk gestimuleerd. Ook in verband met mogelijke lange ruimtereizen wordt veel onderzoek gedaan: hoe reageert het lichaam als het jarenlang niet meer bloot staat aan het aardse 24-uur-ritme?

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/tempcurve.jpg |
| *Onze dagelijkse temperatuurkromme laat mooi zien hoe homeostase en klok samenwerken: op elke tijd van de dag wordt de gewenste temperatuur bepaald door de klok. De werkelijke temperatuur schommelt om die waarde.* |

Homeostase is een systeem dat het organisme tot op zekere hoogte onafhankelijk maakt van de omgeving. Natuurlijk moet ieder levend wezen zich tegelijk ook aanpassen aan zijn omgeving. Heel veel levensprocessen verlopen aangepast aan het dag- en nachtritme of het ritme der seizoenen. Dit is niet zo vreemd: het leven heeft zich ontwikkeld op aarde en is dus vanaf het allereerste begin onderhevig geweest aan het dag- en nachtritme. Organismen zijn daar zelfs vaak (of altijd?) zo op ingesteld, dat ze die aanpassing al bij voorbaat geregeld hebben: biologische ‘klokken’ zorgen dat de dingen keurig op tijd gebeuren. Als homeostase een fundamenteel kenmerk van het leven is, is het bezitten van een biologische klok dat vermoedelijk evenzeer.

Een organisme kan zijn homeostase het best handhaven als het zich tijdig voorbereidt op de verandering die op komst is, (dus: wakker worden voor het moment dat er naar voedsel gezocht kan worden (vogel), de bladeren uitspreiden voor het echt licht is zodat de fotosynthese  direct kan beginnen (plant), enz.). Het kan van levensbelang zijn om voor de verandering begint klaar te zijn: de ogen van vissen hebben ongeveer 20 minuten nodig om zich aan te passen als het licht wordt (of als het donker wordt). Als dat aanpassen pas begint nadat het licht is geworden, kan de vis mogelijk een prooi mislopen, of niet zien dat er een belager aan komt en zelf prooi worden.

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/Limulus.jpg |
| *Limulus (de degenkrab)* |

Dat dit systeem al zeer oud is blijkt uit onderzoek aan *Limulus* (de degenkrab), een soort die al 350 miljoen jaar onveranderd over de zeebodem kruipt.

De gevoeligheid van de ogen van dit dier verandert tweemaal per dag: â™s nachts zijn de receptoren 1 000 000 maal zo gevoelig als overdag. Deze verandering gaat in continue duisternis gewoon door.

**Chronobiologie**

De chronobiologie houdt zich bezig met het onderzoek van de biologische ritmen. Men onderscheidt drie typen van ritmen:

**-** *ultradiane ritmen,* korter dan een dag, vari챘rend van duizendsten van seconden (zoals de impulsen van zenuwcellen) tot de hartslag (circa een seconde) tot de periode van ongeveer 90 minuten van de afwisseling van diepe slaap en REM-slaap in de normale slaapcyclus.

**-** *circadiane ritmen,* die zoals de naam zegt, ongeveer een etmaal duren, zoals slaap/waak, de lichaamstemperatuur, maar ook de gevoeligheid voor pijn en alcohol, de reactiesnelheid,  de gehaltes van allerlei hormonen in het bloed, enz.

**-** *infradiane ritmen*, het bekendst is natuurlijk de vrouwelijke cyclus (die vaak wordt gekoppeld aan de maancyclus, maar er is geen enkele aanwijzig voor een verband met de maan. Andere zoogdieren hebben een cyclus van bijvoorbeeld drie weken of 9 dagen, wij toevallig van 28 dagen). Hiertoe behoren ook jaarlijkse ritmen zoals de vogeltrek. Er zijn er ook van enkele dagen. Men heeft bijvoorbeeld niet alleen bij de mens maar ook bij diverse dieren (o.a. insecten en zelfs paddestoelen!) een weekritme gevonden: bij mensen in volledige isolatie treedt een activiteitsritme op variﾃｫrend van 5 tot 9 dagen. Onze week is dus niet zomaar een erfenis van de joodse cultuur, maar heeft een biologische basis. Het immuunｭsysteem heeft bijvoorbeeld een duidelijk weekritme.

**Circadiane ritmen**

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/00_actogram.jpg |
| ***Een actogram.***  *Van een proefdier wordt de activiteit gemeten door sensoren in de vloer van zijn kooi. Na 22 dagen wordt de belichting constant: het dier blijft afwisselend activiteit en rust vertonen maar nu aan de hand van zijn eigen biologische klok, die niet precies op 24 uur is ingesteld: een circadiaan ritme.* |

Heel veel verandering die in planten en dieren dagelijks optreden gebeuren ongeveer elke 24 uur. het ‘circadiane’ ritme is het bekendste en waarschijnlijk meest algemene inwendige ritme van zeer veel organismen. Dit heeft een duur van ongeveer een etmaal (‘circa dies’). In normale omstandigheden wordt deze klok dagelijks bijgesteld aan de hand van licht en donker of – bij onze soort – van sociale signalen.

Men heeft inmiddels zo'n honderd processen in ons lichaam ontdekt die hun eigen ‘klok’ hebben.

**Ultradiane ritmen**

De maancyclus heeft duidelijk invloed op het leven op aarde, maar waarschijnlijk minder dan veel mensen graag geloven. Dat zeedieren hun voortplanting regelen aan de hand van volle of nieuwe maan (oesters, sommige zeewormen) lijkt een praktische oplossing om te zorgen, dat de ei- en zaadcellen tegelijk in het water terechtkomen. Waarschijnlijk reageren ze meer op springtij dan op het maanlicht zelf. Dat sommige nachtdieren een duidelijk maanritme hebben, heeft te maken met het feit dat ze op maanｭlichte nachten niet veilig zijn en dus alleen als er geen maanlicht is voedsel zoeken. Dan kom je vanzelf op een maandelijks ritme uit.

Of zoiets voor de mens ooit gold is niet bekend. De vrouwelijke cyclus duurt wel ongeveer even lang als de maancyclus, maar is niet gebonden aan een bepaalde maantoestand. Dat baby's vooral met volle maan geboren worden is bewezen onzin, althans in onze westerse maatschappij. Of het in primitievere samenlevingen zo is, is bij mijn weten nooit onderzocht.

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/cicade2.jpg |
| *Cicaden* |

Of jaarritmen zoals de vogeltrek, het broeden van vogels en de voortplanting bij de meeste dieren berusten op het  inwendige 24-uursritme of op een afzonderlijk mechanisme is niet bekend. Waarschijnlijk bestaat er een â˜jaarklokâ™. Veel dieren moeten zonder signaal van buiten weten wanneer het tijd is om in actie te komen: vleermuizen die in grotten overwinteren moeten op het juiste moment naar buiten komen. Trekvogels die ver boven de poolcirkel broeden, moeten vroegtijdig naar het zuiden vertrekken; anders worden ze slachtoffer van de snel en vroeg invallende winter.

Cicaden moeten in elk geval een methode kennen om een tijdsduur te meten: de larven leven onder de grond (ze zuigen plantensappen uit wortels) en komen allemaal tegelijk na 13 of 17 jaar (afhankelijk van de soort) als volwassen dier uit de grond. Binnen enkele weken vindt de paring plaats en worden de eieren gelegd. Het seizoen kunnen ze misschien onderscheiden aan de samenstelling van de wortelsappen, maar hoe ze de jaren tellen is een raadsel.

Een onderzoeker hield twaalf jaar lang grondeekhoorns in continue omstandigheden (een deel in continu licht, een deel in continu donker en een deel in 12 uur licht en 12 uur donker) in de gaten. Alle diertjes bleven jaarlijks in winterslaap gaan. Hun circa-annuaal ritme duurde ongeveer 11 maanden. Als grondeekhoorns (in natuurlijke omgeving) uit hun winterslaap ontwaken, zetten ze direct hun circadiane klok gelijk, zodat ze vanuit hun hol weer op tijd naar buiten komen. Blijkbaar zijn hun ogen extreem gevoelig voor verschillen in lichtintensiteit. Ze weten meteen hoe laat het is.

**Plantenklokken**

We kennen planten, die in het voorjaar of juist in de herfst bloeien en andere die het hele jaar bloeien als het niet te koud is (zoals het madeliefje). Sommige planten ‘weten’ blijkbaar welk seizoen het is. Daarnaast zijn er bij planten ook circadiane ritmen.

Het ’s avonds opvouwen van de blaadjes van de Mimosa werd beschreven door Darwin in zijn boek *The Power of Movement in Plants* (1880). Maar dit verschijnsel was ook al in 1720 beschreven door de Fransman De Mairan, die ook aantoonde dat de bewegingen ook in constante duisternis gewoon op tijd doorgingen en dat alle blaadjes van de plant de beweging gelijktijdig vertoonden. Hij toonde dus al het bestaan van de biologische klok van deze planten aan. Ook bij constante temperatuur bleek de Mimosa aan zijn ritme vast te houden, terwijl dat niet exact 24 uur was, maar per plant iets verschilde.

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/Mimosablaadjes.jpg |
| *De mimosablaadjes van De Mairan en Darwin* |

In 1729 ontdekte De Mairan in Parijs, dat de Heliotroop (de naam betekent zoiets als ‘zonnedraaier’, vergelijk. de zonnebloem die altijd naar de zon gericht staat), een bloem, die overdag open en 's nachts dicht gaat. Dat ook doet als hij in continu duister staat. De inwendige klok van deze plant werd dus door De Mairan ontdekt, maar hij gebruikte die term nog niet.

Veel planten zijn voor het open en dicht gaan van de bloem en nog veel meer voor het vormen van bloemen afhankelijk van een uitwendig signaal. We spreken van lange-dag-planten en korte-dagplanten. Chrysanten vormen bijvoorbeeld hun knoppen bij een lange dag (eigenlijk korte nacht) en bloeien dus in de herfst. Wanneer korte-dagplanten tijdens de donkere periode een kort lichtsignaal krijgen, worden er geen bloemknoppen aangelegd. De lengte van de donkere periode kunnen ze dus bepalen. Blijkbaar hebben deze planten een soort klok waarmee ze de duur van de donkerperioden kunnen vaststellen.

Dat we tegenwoordig het hele jaar diverse lente- of herfstbloemen kunnen kopen is dus te danken aan de belichting, die in de kassen wordt toegepast.

Ook hier geldt dat een plant zich op tijd moet klaarmaken voor de volgende fase in zijn ontwikkeling: als hij in de herfst moet bloeien, worden de knoppen in de zomer aangelegd. Als dat pas in de herfst zou beginnen, volgt de bloei te laat. Maar ook: de bloem moet openstaan en/of een geur verspreiden op het moment dat de bijbehorende insecten actief zijn. Als de bestuiving door nachtvlinders moet gebeuren, moeten de bloemen klaar zijn als de schemering invalt.

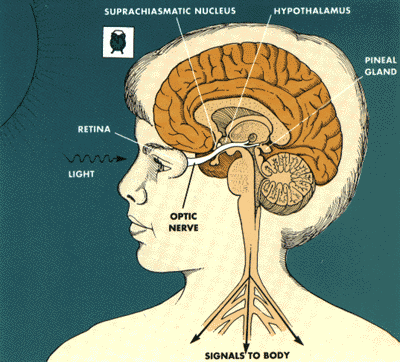


|  |
| --- |
|  |

**Waar zit onze biologische ‘klok’?**

De term ˜biologische klok kende men al lang; nu weten we ook waar die klok zit: het is een minuscuul stukje hersenweefsel (circa 20 000 cellen groot) vlak boven het *chiasma opticum* (de plek waar de oogzenuwen elkaar kruisen). De **supraｭchiasmatische kern** (of nucleus, kortweg SCN) is niet groter dan een kwart kubieke millimeter. Doordat deze zo dicht bij de oogzenuw zit krijgt hij directe informatie vanuit de ogen.

Bij baby's is de kern nog niet ‘klaar’ zodat ze nog geen duidelijk ritme hebben; bij oude mensen sterven hersencellen af, ook in dit gedeelte, zodat het ritme weer slechter werkt. Vooral bij dementie geeft dit vaak problemen.



*De ligging van de suprachiasmatische kern*

Onderzoek aan hersenen van in het ziekenhuis overleden patiÃ«nten heeft laten zien, dat de kern er overdag anders uitziet dan 's nachts en in de herfst anders dan in het voorjaar. *Vasopressine*, een eiwit dat vooral bekend is als het hormoon dat de bloeddruk regelt (vandaar de naam), is tevens een neurotransmitter. Deze stof valt niet direct na het overlijden uit elkaar. De stof is in de hersenen goed aantoonbaar en de hoeveelheid blijkt sterk te variÃ«ren: het aantal cellen dat vasopressine produceert is overdag anderhalf maal zo groot als 's nachts, en in de herfst twee en een half tot driemaal zo groot als in het voorjaar. Bij jongeren is die fluctuatie bovendien veel groter dan bij mensen boven de vijftig.

Deze fluctuaties blijken samen te vallen met andere fluctuaties, bijvoorbeeld het aantal uren slaap per etmaal. Dit is in de herfst het hoogst en in mei/juni het laagst. Het testosterongehalte is juist in het voorjaar laag en loopt op in de herfst en in de ochtend laag en tegen de avond hoog (bij jonge mannen; bij ouderen is het veel constanter).

De biologische klok regelt dus naast het slaap- en waakritme ook de voortplantingsfunctie. Bij dieren is dat logisch. Hun voortplanting is immers seizoensgebonden. Het is belangrijk dat de jongen voldoende voedsel vinden op het moment dat ze voor zichzelf moeten zorgen. Het tijdstip van de geboorte hoeft niet in een tijd van overvloed plaats te vinden, maar wel het moment van spenen. Zo worden (ijs)beren geboren in het ongunstigste seizoen, het begin van de winter, maar als de jongen uit hun hol naar buiten komen, is het voorjaar en als ze beginnen zelf voedsel te zoeken, is het volop zomer.

De cellen van de SCN hebben elk hun eigen ritme: als ze op een medium worden gekweekt houden ze dat. (Er zijn zelfs cellen gevonden (niet uit de SCN) die na 30 jaar in een medium gekweekt te zijn nog steeds een 24-uursritme bezitten).

De SCN krijgt informatie uit het oog, niet uit de waarnemingen door staafjes en kegeltjes, maar uit speciale cellen in de ganglionlaag, die pas kort geleden ontdekt zijn.

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/doorsneenetvlies.jpg |
| Schematische doorsnede van het netvlies  *R=kegeltjes (links boven B moet R zijn), C= staafjes, H=horizontale ganglioncellen, A= amacriene ganglioncellen en G=ganglioncellen. MG=melanopsine ganglion cel; deze cellen zijn gevoelig voor de helderheid van het licht en geven deze informatie door aan de SCN (Foster & Hankins 2002)* |

Iemand die blind is door schade aan de visuele cortex heeft nog een normaal circadiaan ritme, aangepast aan de werkelijke tijd, maar wanneer de ogen afwezig zijn, of de oogzenuw is doorgesneden, is er alleen het inwendige ritme – als het een zoogdier is. Bij zoogdieren is ongeveer 1% van de lichtgevoelige cellen geen staafje of kegeltje, maar een ganglioncel die licht waarneemt voor de SCN. Bij vogels en reptielen zijn lichtgevoelige cellen in het brein zelf aanwezig die de ‘Zeitgeber’ kunnen waarnemen.

Blinde mensen kunnen sociale factoren als ‘Zeitgeber’ gebruiken.

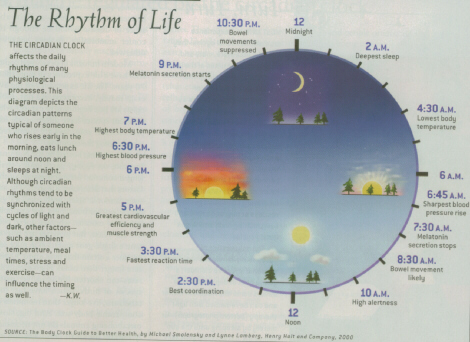
Naast deze centrale klok in het brein hebben we nog een hele reeks andere ‘klokken’ in het lichaam. Men heeft inmiddels circa honderd processen in ons lichaam ontdekt die hun eigen ‘klok’ hebben.

De seizoensinvloeden komen vermoedelijk tot stand via de **epifyse** (pijnappelklier) die het *melatonine* produceert. Bij reptielen en vogels werkt de epifyse als zogenaamd ‘derde oog’ en is direct beïnvloedbaar door licht. Bij zoogdieren gaat dit via de ogen (*zie hieronder*). Als het donker wordt, begint de melatonineproductie, en als het licht wordt, stopt deze, dus hoe langer de nacht, hoe meer melatonine.

Men vermoedt dat melatonine de biologische klok be챦nvloedt en dat de biologische klok op zijn beurt de hypothalamus en via deze de hypofyse aanstuurt. De hypofyse-hormonen regelen de stofwisseling, maar ook de geslachtsklieren. Hoe meer melatonine, hoe minder actief de biologische klok en hoe zwakker de activiteit van de geslachtsklieren. Dit verklaart waarom Eskimovrouwen in de winter niet of nauwelijks ovuleren en menstrueren (men zoekt daarom ook naar mogelijkheden om melatonine als anticonceptiepil toe te passen). Of er bij de mens ook echte seizoensinvloeden zijn, valt moeilijk te zeggen. Levenswijze, vakanties e.d. hebben zoveel invloed dat eventuele seizoensinvloeden niet zichtbaar zijn.

De werking van melatonine heeft een grote faam gekregen, omdat men hier mee de jetlag kan bestrijden. In Amerika is melatonine vrij verkrijgbaar ter bestrijding van jetlag of als ‘gezonde’ slaappil. Om het als anticonceptiemiddel te gebruiken zou je echter zo'n hoge dosis moeten nemen, dat je acuut in slaap valt. Dat werkt natuurlijk ook geboortebeperkend...

Misschien is het overigens niet verstandig om de jetlag te bestrijden met melatoninetabletten. Omdat veel organen hun eigen ritme hebben zou daarmee van alles uit balans kunnen raken. Veel beter is het om je met behulp van zonlicht weer aan te passen aan het plaatselijk dag- en nachtritme



***De circadiane klok regelt de dagelijkse ritmen van veel fysiologische processen.***

Dit schema laat de circadiane patronen zien van iemand die vroeg opstaat, die rond het middaguur luncht en s nachts slaapt. Hoewel deze ritmen meestal gesynchroniseerd worden met de cyclus van licht en donker

kunnen andere factoren zoals omgevingstemperatuur, etenstijden, stress en inspanning “ ook invloed hebben.

*(Bovenaan beginnen en met de klok mee:)*

12 (00.00 uur) Middernacht;  
2 A.M.  (02.00 uur) Diepste slaap;  
4.30 A.M. (04.30 uur) Laagste lichaamstemperatuur;  
6.45 A.M. (06.45 uur) Sterke stijging van de bloeddruk;  
7.30 A.M. (07.30 uur) Melatonineproductie stopt;  
8.30 A.M. (08.30 uur) Meestal ontlasting;  
10 A.M. (10.00 uur) Alertheid maximaal;  
12 (12.00 uur) Middag;  
2.30 P.M. (14.30 uur) CoÃ¶rdinatie maximaal;  
3.30 P.M. (15.30 uur) Snelste reactietijd;  
5 P.M. (17.00 uur) Spierkracht en effici챘ntie hart en vaten maximaal;  
6.30 P.M. (18.30 uur) Hoogste bloeddruk;  
7 P.M. (19.00 uur) Hoogste lichaamstemperatuur;  
9 P.M. (21.00 uur) Melatonineproductie begint;  
10.30 P.M. (22.30 uur)  Ontlasting onderdrukt

|  |  |
| --- | --- |
| . |  |

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/bioklokzonderonderschrift.jpg |
| ***De biologische klok van de fruitvlieg.*** |

Het huidige model van de biologische klok van het fruitvliegje:een eiwitcomplex gevormd door â˜CLOCKâ™ en â˜ CYCLEâ™  hecht zich aan het DNA, waardoor de productie van de eiwitten PER en TIM  gestart wordt. Een kinase (een enzym) in de cel breekt het PER af, maar na verloop van tijd is er voldoende TIM  om met PER een complex kan vormen voordat het PER wordt afgebroken. Het complex PER-TIM schakelt het CLOCK-CYCLE-complex uit. Na een bepaalde tijd worden de PER-TIM complexen afgebroken, waarna de cyclus weer kan beginnen. De tijd die verloopt voordat PER-TIM wordt afgebroken bepaalt de lengte van de cyclus. Biologische klokken bij andere organismen (planten, schimmels, bacteriÃ«n) verlopen volgens het zelfde principe met iets andere eiwitten.

Dit maakt ook begrijpelijk dat er varianten (mutanten) kunnen bestaan met een kortere of langere periode: een eiwit dat iets sneller of trager uiteenvalt kan ontstaat door een kleine verandering in het gen.

Als licht invloed heeft op het opbouwen of juist afbreken van het eiwit, kan de klok gelijkgezet worden door belichting, en gaat het systeem bij constant licht of constant donker over op zijn eigen tijdrekening.

In werkelijkheid zijn er vermoedelijk vaak meerdere eiwitten die ook nog eens samen moeten werken.

Er zijn nog veel vragen over de precieze gang van zaken: hoeveel eiwitten zijn er in werkelijkheid bij betrokken? Hoe werkt het feedbacksysteem precies? Hoe kunnen de betrokken stoffen de celkern in en uit? Welke processen worden precies be챦nvloed?

Er is veertig jaar onderzoek nodig geweest om inzicht te krijgen in het mechanisme. Lange tijd geloofde niemand dat een biologische klok gebaseerd op enzymen (eiwitten) mogelijk was, omdat een fundamenteel kenmerk van deze reacties de afhankelijkheid van de temperatuur is. Koudbloedige dieren en planten hebben ook perfect werkende biologische klokken, dus dat kon niet mogelijk zijn. Nu denken we het mechanisme te kennen, maar het raadsel van de temperatuuronafhankelijkheid is nog niet opgelost.

|  |
| --- |
| http://glimmerveen.nl/loes/Nachtendag.jpg |
| *Het dag- en nachtritme van een lichtgevende eencellige: alleen in de nacht geeft het diertje helder licht, overdag niet. Dit gaat ook in continue omstandigheden door. De grafiek eronder laat zien dat ook de andere activiteiten van deze soort grofweg een circadiaan ritme volgen.* |

**De evolutie en de klok**

De bacteriën die rond de ‘black smokers’ op de oceaanbodem leven, zijn nog niet onderzocht op dit punt. Volgens sommige onderzoekers zou het leven daar ontstaan zijn. Als dat zo is, zouden de bacteriën, die daar leven geen biologische klok moeten hebben. Als ze wel een biologische klok hebben, zou dat bewijzen dat ze afstammen van vormen die wel aan het licht blootgesteld waren.

Celorganellen als e mitochondri챘n en de chloroplasten zijn ontstaan uit bacteri챘n die binnen andere cellen leefden (endosymbiose) en die hun zelfstandigheid hebben opgegeven en onderdeel van die cellen zijn geworden. Dit is nog duidelijk vast te stellen omdat ze een deel van hun eigen DNA hebben behouden. Onderzoekers vermoeden dat dit ook geldt voor sommige andere onderdelen van cellen, maar daarvan is het niet meer na te gaan omdat ze geen eigen DNA meer bezitten. De evolutie van de celklok zou op twee manieren kunnen hebben plaatsgevonden:

1. het klokmechanisme is zeer fundamenteel en oud en door endosymbiose in de ‘moderne’ cellen terechtgekomen.
2. het mechanisme is zo simpel dat het meerdere malen in de evolutie is ontstaan.

Het is ook mogelijk dat beide processen hebben plaatsgevonden. Planten en schimmels hebben andere klokgenen dan dieren, maar het mechanisme is (voor zover we nu weten) wel gelijk.

**Tijd van leven**

Sinds Darwin weten we dat **evolutie** een wezenskenmerk van levende wezens is. Sinds enkele decennia dringt het steeds meer door dat**homeostase** ook zo’n fundamenteel kenmerk van levende wezens is. Ook bij organismen die in eeuwige duisternis leven (zoals grottenvissen) blijkt nog altijd een levensritme, dus werkende biologische klokken, aanwezig te zijn.

Als we in een levende cel zouden kunnen kijken, zouden we een voortdurende herschikking van moleculen zijn, een continu ontstaan en uiteenvallen van moleculen, die met een duidelijke regelmaat op elkaar reageren. Je zou het kunnen vergelijken met fietsen: het gaat goed zolang je in beweging blijft. Zo blijft een cel ook in leven zolang de processen plaatsvinden. Stilstand betekent de dood van een cel. De cel moet vooruitlopen op de veranderingen van de buitenwereld om de homeostase te behouden. Het zou best kunnen dat nu het inzicht ontstaat dat ook het bezit van enige vorm van **biologische klok** een wezenskenmerk is van levende wezens.

Het raadsel van de temperatuuronafhankelijkheid verleidt tot speculatie. Net zoals er onderzoekers zijn, die het vermoeden uiten, dat er in ons brein meer aan de hand is dan moleculen en elektrische stroompjes om het bewustzijn te verklaren en dat er misschien kwantummechanische processen een rol spelen, zou ook in het klokmechanisme in cellen misschien wel zo iets aan de hand kunnen zijn. Er zijn voorlopig nog geen mogelijkheden om hier onderzoek naar te doen.

***Loes Pihlajamaa-Glimmerveen***

*Herfst 2004*

**Literatuur:**

R. Foster & L. Kreitzman, RHYTHMS OF LIFE *The Biological clocks that Control the Daily Lives of Every Living Thing*(Profile Books, 2004).

C. Orlock, DE BIOLOGISCHE KLOK (De Brink, 1995).

J.D. Palmer: THE LIVING CLOCK, *The Orchestrator of Biological Rhythms* (Oxford Univer

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Biologische klok koppelt tijd met plaats**  3 JUNI 2008  **Om te overleven moeten zoogdieren weten waar op welk tijdstip voedsel te vinden is, of wanneer op welke plek gevaar dreigt. Hoe dat werkt was nog onbekend. Onderzoekers van de Rijksuniversiteit Groningen hebben het vraagstuk doorgrond. Experimenten met genetisch gemodificeerde muizen tonen aan dat een biologische klok een grote rol speelt in de koppeling tussen tijd en plaats. Ze publiceren hun doorbaak op 3 juni in Current Biology.**  http://www.boomblad.nl/img/nieuwsberichten/nwsbericht_457.jpg  Om te overleven leren dieren waar ze water vinden in droge tijden, of welke plaatsen ze moeten vermijden, omdat daar bijvoorbeeld gevaar van roofdieren dreigt. Dieren leggen dus een koppeling tussen tijd en plaats. Onderzoekers van de Rijksuniversiteit Groningen hadden het vermoeden dat zoogdieren gebruikmaken van een biologische klok om tijd en plaats aan elkaar te koppelen. Het is bekend dat bijen en vogels deze innerlijke klok ook hebben.   Om dit vermoeden te toetsen hebben de onderzoekers muizen in het lab geleerd om tijd aan plaats te koppelen. De onderzoekers gebruikten een constructie met drie gangen, aan het eind waarvan de muizen voedsel konden vinden. Afhankelijk van het tijdstip werd er echter tegelijkertijd met het voedsel een elektrisch schokje toegediend.   De muizen waren al snel in staat om op bepaalde tijden die plaatsen op te zoeken waar voedsel beschikbaar was zonder onplezierige schok. Behalve als hun biologische klok was uitgeschakeld. De onderzoekers hadden bij sommige muizen de genen verwijderd die deze interne klok inschakelen. De genetisch gemodificeerde muizen die het zonder biologische klok moesten stellen, bleken niet in staat om op de juiste momenten in het gangenstelsel hun voedsel te pakken. Daarmee hebben de onderzoekers vastgesteld dat zoogdieren gebruikmaken van de biologische klok bij het tijd-plaats-leren.  Ook mensen leren plaats en tijd te koppelen. Bij heel veel leerprocessen wordt er een onbewuste verbinding gelegd tussen tijd en plaats. De onderzoekers vermoeden dat bij mensen het tijd-plaats-leren op dezelfde manier in zijn werk gaat als bij muizen, omdat beide soorten ruwweg hetzelfde kloksysteem hebben.  Zij willen nu gaan kijken hoe tijd-plaats-leren verandert als muizen ouder worden. Van mensen is bekend dat het vermogen om tijd en plaats te koppelen afneemt als je ouder wordt. Sommige pati챘nten met alzheimer verliezen op een gegeven moment zelfs geheel hun tijdsbesef. Inzicht in tijd-plaats-leren kan wellicht helpen om dit moment zo lang mogelijk uit te stellen.  *Informatie:*[*www.rug.nl*](http://www.rug.nl/) |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Drie eiwitten vormen natuurlijke bioklok bij cyanobacterieen**  De volkskrant 24 april 2007    Een subtiel samenspel van drie eiwitten in de cel maken dat bepaalde  bacterie챘n een inwendige klok hebben, net als hogere organismen.  Dat hebben Nederlandse onderzoekers van de FOM en Vrije Universiteit Amsterdam (VUA) ontdekt.    **De biologische klok in een organisme geeft ze een dag-nachtritme dat  allerlei levensfuncties ordert.**  Zulke klokken tikken min of meer autonoom, maar gaan synchroon lopen met  het ritme van zonsopgang en zonsondergang.  Bij een jetlag zijn de klokken tijdelijk uit fase.    In de **cyanobacterieen**,(--> ook wel  [Blauwalgen](http://nl.wikipedia.org/wiki/Blauwalgen)  genoemd ),een groep bacterieÃ«n (<http://nl.wikipedia.org/wiki/Categorie:Bacterie)>  die energie uit zonlicht winnen, spelen drie op elkaar reagerende klokeiwitten een rol.  Een ervan wordt in een 24-uurs ritme verbonden met een **fosfaatgroep,** waardoor het activiteiten in de cel stillegt, en later weer ontkoppeld door de andere twee.    Dit proces doet zich zelfs in een reageerbuis voor, zo was al bekend.  De onderzoekers van de VU en FOM hebben nu ook theoretisch kunnen doorgronden waarom het biochemische netwerk van de drie eiwitten zich als een klok gedraagt. Dat volgt rechtstreeks uit de meetbare eigenschappen van  de individuele eiwitten.  Het model geeft bovendien aan dat het ritme van de reacties niet afhankelijk is van de temperatuur. Dat was van biologische klokken wel bekend, maar tot nog toe biochemisch niet begrepen.    Biologen gaan er vanuit dat de bioklok van cyanobaterieÃ«n zich onafhankelijk( evolutionair convergent )  heeft ontwikkeld van de biologische klok van hogere organismen als de mens.  Niettemin is het vermoeden dat**ook daar een samenspel van eiwitten de klok aandrijft.**    De onderzoekers publiceren hun model en bevindingen volgende  maandag in het wetenschappelijke tijdschrift PNAS. |
|  | Sander Voormolen (2002).  **Blinde muizen kunnen met zenuwnet dag en nacht waarnemen.** *NRC* 3 feb.    Muizen zonder lichtreceptoren (kegeltjes en staafjes) in hun netvlies kunnen toch het licht- donkerritme van dag en nacht waarnemen, dankzij een netwerk van lichtgevoelige zenuwuitlopers in het netvlies. Ignacio Provencio en zijn collega's van de Uniformed Services University in Bethesda ontdekten dit lichtgevoelige zenuwnetwerk in het netvlies van muizen met behulp van fluorescerende antilichamen die gericht waren tegen het pigment melanopsine (*Nature*, 31 jan.).  Het is hoogst opmerkelijk dat het lichtgevoelige zenuwnetwerk in het veel bestudeerde oog niet eerder is opgevallen. Pas met een speciale kleuring die de exacte locatie van het lichtgevoelige pigment melanopsine weergaf, openbaarde de structuur zich aan de onderzoekers. Provencio en zijn collega's (die al langer vermoedden dat melanopsine een rol speelt bij de regulatie van de biolgische klok) zagen onder de microscoop een uitgebreid netwerk van zenuwuitlopers oplichten. Op een dwarsdoorsnede van het netvlies was het lichtgevoelige netwerk zichtbaar als twee onderling verbonden lagen van zenuwuitlopers die zich tussen de ganglia en de laag met staafjes en kegeltjes bevonden. De ragfijne. bedrading was verbonden met de eveneens oplichtende cellichamen van de zogeheten retinale ganglioncellen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat deze ganglioncellen uitlopers hebben die in verbinding staan met de suprachiasmatische kern (SCN) in de hersenen.  Neurobiologen zien de SCN als 'de zetel van de biologische klok', de plaats waar het 24- uursritnie van activiteit wordt gegenereerd. Om het verschil tussen dag en nacht waar te nemen en het activiteitenpatroon daarop af te stemmen heeft een dier een lichtdetectiesysteem nodig dat een algemene indruk geeft of het op een bepaald moment 'dag' of 'nacht' is. In theorie zouden de kegeitjes en staafjes deze rol kunnen vervullen, bijvoorbeeld door de totale hoeveelheid opgevangen licht bij elkaar op te tellen of deze van een bepaalde periode te middelen. Het nu gevonden lichtgevoelige zenuwnetwerk duidt er echter op dat muizen, en misschien ook andere (zoog-)dieren, hiervoor een apart anatomisch systeem hebben. Dat zou ook een anatomische verklaring bieden voor een eerdere waarneming: blinde muizen zonder staafjes en kegeltjes in ogen kunnen hun biologische klok in een experimenteel veranderd licht-donkerregime nog wel bijstellen, maar muizen waarvan beide ogen geheel verwijderd zijn reageren daar niet meer op. |

|  |  |
| --- | --- |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | Jan 25, '05  **Gen ontdekt dat plant tot bloeien aanzet**    **Onderzoekers van het Scripps Research Institute in San Diego, California, hebben een gen gelokaliseerd dat verantwoordelijk is voor het bloeien van planten. Met behulp van genetische modificatie moet het nu mogelijk zijn om vari챘teiten van interessante gewassen te produceren die kunnen bloeien en afrijpen in landen waar dat nu niet mogelijk is vanwege het korte teeltseizoen.**  Het moment van bloei is voor de overleving van een plant van cruciaal belang. Te vroeg bloeien kan ertoe leiden dat de bloem niet bestoven wordt, omdat de insecten die de bestuiving verzorgen er nog niet zijn. Te late bloei kan betekenen dat er onvoldoende tijd is voor zaad- en vruchtzetting.   Het nu ontdekte CONSTANS-gen stelt de plant in staat de daglengte te meten. De aanwezige hoeveelheid van het eiwit dat geproduceerd wordt door het CONSTANS-gen is afhankelijk van het tijdstip van de dag, het wordt bepaald door het dagritme van de plant.   In experimenten met de zandraket *Arabidopsis thaliana*, toonden de onderzoekers Yanovsky and Kay aan dat de bloei ge챦nitieerd wordt als er zonlicht op de plant valt, terwijl de hoeveelheid van het CONSTANS-eiwit boven een zekere drempelwaarde ligt. Gebruikelijk is dat laat in de middag. Ook de golflengte van het licht speelt een rol. Er moeten twee soorten receptoren geactiveerd worden, cryptochrome 2 and phytochrome A, die respectievelijk op blauw en rood licht reageren. Als aan alle criteria tegelijkertijd voldaan wordt, wordt een ander gen, FLOWERING LOCUS T, actief. Dat gen zet honderden genen aan tot de aanleg van de bloem.   Het idee dat de bloei gereguleerd wordt doordat er licht op de plant valt en de plant 'weet' dat het laat in de middag is, werd in 1936 al geopperd door een pionier op het gebied van biologische **klokken**, Erwin B체nning, in het artikel 'Die endogene Tagesrhythmik als Grundlage der photoperiodischen Reaktion'.   Nu het **moleculaire** mechanisme van de bloei is doorgrond, kan duidelijkheid verkregen worden omtrent de aanpassing van verschillende soorten aan hun omgeving. Planten die vroeg in het voorjaar bloeien zullen eerder door het licht geactiveerd worden, ofwel door een lagere drempelwaarde voor het CONSTANS-eiwit of door een snellere aanmaak ervan gedurende de dag.  In planten die door korte dagen tot bloei worden aangezet, zoals bijvoorbeeld rijst, vindt volgens de onderzoekers een vergelijkbaar proces plaats.  **Nature 19/10/02** |

Men kan de biologische klok dus wel direct be챦nvloeden. Beter is het dit indirect te doen via fel licht: mensen in ploegendienst hebben minder slaapproblemen als ze tijdens de nachtdienst onder zeer fel licht werken . Ook Alzheimerpati챘nten, waarbij de klok minder goed werkt, kunnen een beter slaap-/waakritme terugkrijgen, als ze aan zeer fel licht worden blootgesteld. Ze worden daardoor ook minder onrustig.

Als mensen langdurig aan een andere dag-/nachtritme worden blootgesteld dan het aardse 24-uursritme blijken ze daar niet goed op de reageren. Mensen die langdurig in de ruimte verblijven krijgen na drie maanden problemen: slecht slapen, vermoeidheid, enz. Op Mars is een etmaal iets langer dan hier en het licht is er geler dan op aarde. Onze fotoreceptoren reageren vooral op  het blauwe deel van het spectrum. Chronobiologen denken dan ook dat langdurig verblijf op Mars wel eens desastreus zou kunnen zijn. Een argument om de plannen voor Marsreizen maar te laten varen?

De biologische klok is bij mannen en vrouwen verschillend van vorm (bij vrouwen meer langgerekt en bij mannen meer bolvormig). Het gevolg is dat die van vrouwen meer verbindingen kan hebben met de rest van het brein. Of dat een functie heeft is niet bekend.

De biologische klok heeft ook iets te maken met de seksuele voorkeur: mannetjesratten met een verhoogd testosterongehalte bleken aan het eind van de nacht voorkeur te hebben voor vrouwtjes, maar aan het begin van de nacht voor mannetjes... Deze dieren bleken 50% meer vasopressine producerende cellen te hebben dan gewoonlijk, onder invloed van meer of minder melatonine veranderde hun gedrag.

Befaamd is de ontdekking van Swaab en de zijnen - in 1989 -, dat homoseksuele mannen een bijzonder grote suprachiasmatische kern hebben. Volgens Swaab is hiermee aangetoond, dat homoseksuele mannen niet ‘extra vrouwelijke’ hersenen hebben, maar echt anders zijn: *"een derde sekse"*.

**De oudste klokken**

Tot 1986 geloofde niemand dat bacteriën ook over een biologische klok zouden kunnen beschikken. Ze leven immers maar heel kort (een half uur tot enkele uren, in elk geval korter dan een etmaal). De ‘levensduur’ van een bacterie (of andere eencellige die zich vermenigvuldigt door deling) kan echter niet vergeleken worden met die van een meercellige, die zich al dan niet geslachtelijk voortplant.  Een cel die zich deelt gaat niet dood maar leeft voort in de beide dochtercellen.  Toen ontdekt werd dat in cyanobacteriÃ«n overdag fotosynthese en â™s nachts stikstofbinding plaats vindt, realiseerden onderzoekers zich dat ook deze organismen over een klok moeten beschikken.

De cyanobacteriën (blauwwieren), die behoren tot de alleroudste en ‘primitiefste’ levende wezens, hebben een biologische klok, en dat moet al meer dan drie miljard jaar het geval zijn. Deze organismen produceren zuurstof door middel van hun bladgroen, maar ze kunnen ook atmosferische stikstof binden, doordat ze beschikken over het enzym *nitrogenase*. Alle levende wezens hebben gebonden stikstof nodig (voor de opbouw van o.a. eiwitten), maar andere levensvormen dan bacteriën bezitten dat enzym niet en zijn daarvoor dus afhankelijk van bacteriën. Dit enzym verdraagt echter geen zuurstof. De bacteriën hebben daar een oplossing voor: Overdag doen ze aan fotosynthese en ’s nachts aan stikstofbinding. (Er zijn ook soorten die dit probleem hebben opgelost door beide processen in aparte compartimenten te laten plaatsvinden.)

Cyanobacteri챘n maken hun fotosynthese-apparaat op tijd gereed voor als het licht wordt (als het niet klaar is, kan zonlicht schade aan de cel geven. Er ontstaan dan vrije elektronen of radicalen, die verbindingen kunnen aantasten). Als de zon minder helder schijnt, wordt het fotosynthese-apparaat weer uitgezet.

Ze hebben een vast tijdschema voor hun activiteiten.Ook de celdelingen gebeuren op vaste tijden. In het laboratorium is aangetoond dat ze deze afwisseling ook aanhouden in continu licht of continu donker.

Cyanobacteri챘n zijn niet alleen wetenschappelijk interessant; ze zijn ook economisch belangrijk, bijvoorbeeld  in de natte rijstbouw: Als er in de sawa voldoende cyanobacteriÃ«n aanwezig zijn, produceren deze nitraten, zodat er geen stikstofbemesting nodig is.

Dat celdelingen niet op willekeurige tijdstippen mogen gebeuren, heeft te maken met UV-licht: dit is zo schadelijk voor DNA dat 4 uur op een zomers strand resulteert in 10 fouten in het DNA van elke huidcel (vandaar dat zonlicht huidkanker kan veroorzaken, ook al worden de meeste van die fouten wel hersteld).

Tot een half miljard jaar geleden was de ozonlaag niet dik genoeg om het UV-licht grotendeels te absorberen. Tijdens de verdubbeling van het DNA voorafgaand aan een deling is de gevoeligheid voor UV-licht groot. Lynn Rothschild (USA) toonde aan dat de cyanobacteriÃ«n in âmicrobiÃ«le mattenâ (zoals die in warme bronnen en aan kusten voorkomen, en die uit levensvormen bestaan die gelijk of sterk verwant zijn aan de oudste cyanobacteriÃ«n) zodra het âs morgens licht wordt, beginnen DNA aan te maken (met energie die door de fotosynthese wordt geleverd), maar daarmee stoppen tijdens de uren dat de zon hoog aan de hemel staat. De fotosynthese gaat wel gewoon door. Blijkbaar hebben deze cellen een klokmechanisme dat er voor zorgt dat het celdelingproces (waar de DNA-productie het begin van vormt) op het juiste moment gebeurt. Ook andere eencelligen voeren hun delingen âs nachts uit. Als eencelligen, zelfs de primitiefste vormen daarvan, al een biologische klok bezitten, is het niet zo vreemd dat meercellige, âhogereâ organismen daar ook over beschikken, ja zelfs dat vermoedelijk veel van de cellen in ons lichaam ook hun eigen klok hebben.

De biologische klok is dus waarschijnlijk ontstaan als beschermingsmiddel tegen schade aan het DNA. Cyanobacteri챘n kunnen niet naar dieper water zwemmen om zich te beschermen. Er zijn algen die dat wel doen maar deze hebben net zo goed een klok nodig. Juist bij deze organismen is het belang van de klok duidelijk: als ze het proces pas zouden stilzetten als de straling al sterk is, is er al schade aangericht.

**Bacterieën met jetlag?**

Het bestaan van biologische klokken bij bacteri챘n maakt het onderzoek gemakkelijker. Bij bacteri챘n is het nu eenmaal gemakkelijker om mutaties aan te brengen.

Dit maakt het mogelijk te onderzoeken hoe het systeem werkt. Er zijn diverse mutanten gevonden, waarbij het ritme afwijkend is: een circadiaan ritme van 16 tot 60 uur. Er is dus een genetische basis voor de klok. Inmiddels zijn verschillende genen ge챦soleerd die verantwoordelijk zijn voor de biologische klok.

Een van die onderzoeken werd op een aardige manier uitgevoerd: men bouwde het gen voor *luciferase* in in het erfelijke materiaal van de bacteri챘n. Dan kon men zien of het met een dagelijks ritme werd aan- en uitgeschakeld of niet. Zo bleek dat niet alleen de fotosynthese, maar de hele stofwisseling bij deze organismen een dagelijks ritme vertoont.

Een ander interessant aspect van dit onderzoek is het feit, dat bacteriën blijkbaar kunnen ‘zien’, licht en donker waarnemen, om zich aan de werkelijke dag en nacht aan te passen. Men vond in de bacteriën een stof, *kaneelzuur,* die veel lijkt op het *retinal*, de stof die in ons netvlies reageert op licht.

Het verschil tussen mens en bacterie is dus veel minder groot, dan mensen graag denken! Ook in ander verband is al eerder aangetoond dat de meeste genen van hogere organismen al bij bacteri챘n te vinden zijn.

Een klok is een systeem dat regelmatig en voorspelbaar een bepaald effect geeft. De draaiing van de aarde om zijn as en de route van de aarde om de zon zijn in die zin ook klokken. We kennen mechanische klokken (slingeruurwerk) en atoomklokken die gebaseerd zijn op regelmatige oscillaties van bepaalde atomen. Mechanische klokken zijn in levende systemen niet mogelijk, atoomklokken onwaarschijnlijk. Alle levensprocessen gebeuren op de schaal van moleculen, meestal enzymen. Ook de biologische klokken werken hiermee.

Al vrij vroeg waren mutanten bekend met een afwijkend circadiaan ritme, een bewijs dat dit op een genetische basis berust.

Veel onderzoek is gedaan bij Drosophila, het bananenvliegje dat ook in de genetica zo populair is. Dit diertje heeft een duidelijk dag- en nachtritme. Er zijn mutanten gevonden met afwijkende etmaallengtes in hun eigen ritme. Het ontpoppen van de vliegjes gebeurt altijd aan het begin van de dag, maar ook hier kan door mutatie verandering in gebracht worden.

Er is onderzoek gedaan waarbij luciferase werd gekoppeld aan het ‘klokgen’ bij Drosophima, waarna het hele diertje ging oplichten. Hieruit blijkt dat alle cellen het klokmechanisme bezitten.

De moleculaire klok die bij de vlieg gevonden is, blijkt grotendeels gelijk aan die bij de muis (en andere zoogdieren, dus ook bij ons). Dit betekent dat dit mechanisme al 700 miljoen jaar oud moet zijn (ouder dan de laatste gemeenschappelijke voorouder). Bij planten en schimmels zijn andere genen gevonden die verantwoordelijk zijn voor de klok, maar het systeem is hetzelfde. Dit betekent dat de biologische klok meerdere malen in de evolutie is ontstaan. Het principe is altijd als volgt:

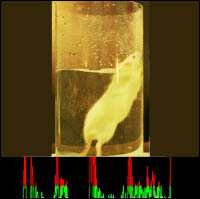
Gen >> mRNA >> eiwit (zoals bij alle eiwitten). Dit eiwit heeft twee kenmerken: het valt na verloop van tijd (maar een vaste periode!) uit elkaar, en het remt het aflezen van het eigen gen (dit laatste gebeurt soms direct en soms indirect of in combinatie met een tweede eiwit) Als het eiwit bijvoorbeeld na 24 uur uiteenval, zal het gen elke 24 uur een aantal moleculen van dit eiwit doen produceren, wat een signaal kan zijn om bepaalde processen in de cel te doen starten of stoppen.

sity Press, 2002)

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Blog Entry **GEDRAG “MUTANTEN”**

Manische muizen /Ontregelde biologische klok maakt hyperactief en verslaafd

[](http://noorderlicht.vpro.nl/themasites/images/index.jsp?number=33852633)

In de wanhoopstest in een beker water gooit een depressieve muis het bijltje er gauw bij neer, maar een manische muis geeft niet zomaar op.

[[](http://noorderlicht.vpro.nl/themasites/images/index.jsp?number=33852665) Manische muizen zijn gevoeliger voor verslavingen.](http://noorderlicht.vpro.nl/themasites/images/index.jsp?number=33852665)

[[](http://noorderlicht.vpro.nl/themasites/images/index.jsp?number=33852668) Manische muizen laten zich door niets en niemand weerhouden deze smakelijke cracker te bemachtigen.](http://noorderlicht.vpro.nl/themasites/images/index.jsp?number=33852668)

[[](http://noorderlicht.vpro.nl/themasites/images/index.jsp?number=33852673) Een vleugje urine van een lynx brengt een normale muis in doodsangst. Een manische muis is er daarentegen niet van onder de indruk.](http://noorderlicht.vpro.nl/themasites/images/index.jsp?number=33852673)

**Links**

* [**Lees ook: "Gentherapie tegen luiheid-luie apen worden workaholics", Noorderlicht nieuws, 12 augustus 2004.**](http://noorderlicht.vpro.nl/artikelen/18779020/)

**Een manische muis is anders dan een gewone muis. Niet alleen is deze mutant bijna 24 uur per dag in touw, hij hangt ook nog eens de waaghals uit en gaat stug door waar andere muizen het voor gezien houden. Dit heeft alles te maken met de biologische klok, ontdekten Amerikaanse neurowetenschappers.**

Muizen waarbij aan de biologische klok is gesleuteld worden manisch. Deze hyperactieve muizen vormen een goed model voor onderzoek naar manie in mensen, stelden neurowetenschappers van de groep van Colleen McClung van de University of Texas vast.

De mutante muizen slapen minder, zijn hyperactief, nemen meer risico's, lijken minder lusteloos en zijn gevoeliger voor verslaving. Dit gedrag lijkt erg op menselijke manie, zoals tot uiting komt bij pati챘nten die leiden aan manische depressiviteit.

Manische depressiviteit heeft veel te maken met de biologische klok. Deze klok regelt het slaap-waak ritme, maar ook activiteit, honger en lichaamstemperatuur. Een van de genen die hier nauw bij betrokken is, heet 'Clock'. Manische mensen hebben vaak last van slaapstoornissen als gevolg van afwijkingen in dit gen.

In verschillende proefopstellingen testten de onderzoekers muizen waarbij het 'Clock' gen is veranderd. Ze wilden weten of de beestjes zich manisch gedroegen en registreerden daarom dag en nacht al hun bewegingen. De mutanten bleken inderdaad behoorlijk actief te zijn en sliepen minder, constateerde McClung.

Ook waren de muizen minder lusteloos, wat ze kon meten met de zogenaamde 'wanhoopstest'. Hierbij wordt een muis in een beker water gestopt om te kijken hoe lang hij blijft zwemmen. Een depressieve muis gooit het bijltje er al snel bij neer en blijft machteloos in het water hangen. Maar een manische muis zwemt door tot hij echt niet meer kan.

Manische muizen zijn ook minder bang dan hun soortgenoten en nemen grotere risico's. Een cracker, aangeboden onder zeer spannende omstandigheden, bijvoorbeeld in een nieuwe omgeving, vormt voor deze muizen een leuke uitdaging, terwijl een normale muis zich er uit veiligheidsoverwegingen liever niet aan waagt. Zelfs een vleugje urine van een lynx, normaal iets om doodsbenauwd van te worden, kon de manische muis er niet van weerhouden zich op de cracker te storten.

In een volgende proef kregen de muizen de beschikking over een knop waarmee ze zichzelf een prettig gevoel konden geven, door elektrische stimulatie van het beloningscentrum in de hersenen. Dit hersencentrum regelt het aangename, verzadigde gevoel na eten, seks of drugs.

Gewone muizen hebben al veel over voor deze fijne sensatie en nemen grote risico's om op de 'genotsknop' te kunnen drukken. Maar manische muizen waren zo mogelijk nog gevoeliger voor de aantrekkingskracht ervan. Ook bleken deze muizen een sterkere neiging tot coca챦ne verslaving te hebben dan gewone soortgenoten. Dit geldt ook voor manische mensen.

Manisch depressieve pati챘nten krijgen vaak lithium voorgeschreven om de hevige gemoedswisselingen wat te temperen. Ook de manische muizen bleken, nadat ze lithium toegediend hadden gekregen na een tijdje weer normaal gedrag te vertonen. Verder spoten de onderzoekers manische muizen het 'Clock'-eiwit direct in het beloningscentrum van de hersenen, wat op hetzelfde neerkomt als het hebben van een goed functionerend 'Clock' gen. Inderdaad gedroegen de muizen zich na deze ingreep niet anders dan gezonde dieren.

Het is voor het eerst dat onderzoekers een diermodel voor menselijke manie hebben gevonden. Het ontbreken van geschikte proefdieren was een grote barri챔re in het onderzoek naar deze geestesziekte, maar dit probleem lijkt met de inzet van de manische muizen opgelost te zijn. Wat waarschijnlijk zal betekenen dat er meer muizen opgeofferd zullen worden ten dienste van onze geestesgesteldheid.

**Lemke Kraan**

**Kole Roybal, David Theobold, Ami Graham, Jennifer A. DiNieri, Scott J. Russo, Vaishnav Krishnan et al., 'Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK', PNAS, goedgekeurd 8 februari 2007**