

# De biologische klok ontleed

**De biologische klok is gebaseerd op een complex systeem van klokgenen, dat werkt in alle lichaamscellen. Kennis hierover is bijvoorbeeld te gebruiken voor de toediening van geneesmiddelen.**

*Door Els van den Brink, gepubliceerd in C2W op 8 juli 2006.*

Tallose biologische processen hebben een ritme van ongeveer 24 uur, ook bij totale isolatie. Zo'n 24-uursritme noemt men circadiaans, afgeleid van circa dies, ongeveer één dag. Circadiane klokken regelen het dagelijks leven van bijna alle organismes, van mensen en dieren tot aan schimmels en lichtgevoelige bacteriën. Zelfs alle individuele cellen binnen een organisme blijken te beschikken over een eigen circadiaanse klok.

Er zijn ook allerlei biologische processen met een ritme korter (ultradian) of langer dan 24 uur (infradian). Denk bijvoorbeeld aan de hartslag, de menstruatiecyclus of de jaarlijkse winterslaap van dieren. Het meeste chronobiologische onderzoek richt zich echter op de circadiane klokken.

## **klokcyclus**

Voor de circadiaanse klokken begint het redelijk duidelijk te worden hoe ze werken op het niveau van de cel. Het raderwerk van de biologische klok bestaat uit een aantal klokgenen, waarvan inmiddels meer dan tien verschillende bekend zijn. De klokcyclus begint met het aflezen van de klokgenen en het vertalen daarvan in RNA. Het RNA beweegt vanuit de celkern naar buiten en wordt daar gebruikt om nieuwe klokeiwitten aan te maken. Deze klokeiwitten gaan terug naar de kern en voorkomen daar dat hun eigen klokgen nog verder wordt afgelezen. Dat doen ze door te binden aan de promotor (de aan/uit-schakelaar) van hun klokgen of door de eiwitten af te remmen die bij dit afleesproces betrokken zijn (transcriptiefactoren).

In de loop van de tijd worden de klokeiwitten en het aanwezige klok-RNA weer afgebroken. Daardoor zijn de klokgenen niet meer geblokkeerd en kan de cyclus opnieuw beginnen. De hier beschreven klokcyclus is niet meer dan het basismodel van de cellulaire biologische klok. In de loop der jaren heeft men steeds meer klokcomponenten ontdekt, waardoor het model steeds ingewikkelder werd. Maar de basis is gebleven.

De cellulaire biologische klokken staan niet op zichzelf. Ze beïnvloeden het ritme van allerlei andere cellulaire processen. Soms bindt een klokeiwit aan de promotor van een ander gen. Daardoor wordt het gen aangezet en is het af te lezen. Omdat de aanwezigheid van de klokeiwitten varieert met een ritme van 24 uur, varieert de mate waarin dit gen wordt afgelezen met hetzelfde biologische ritme. In veel gevallen hebben de klokeiwitten echter alleen een indirect effect, waarover nog weinig bekend is.

## **Zeitgebers**

Met al die cellulaire biologische klokken naast elkaar in één lichaam is het wel belangrijk om ze goed op elkaar af te stemmen. Dat gebeurt door een speciaal deel van de hersenen, de suprachiasmatische nucleus (SCN). De SCN is bovendien van belang voor de aanpassing aan de omgeving. Mensen die een paar dagen in een afgesloten bunker leven, verschuiven hun dagritme vaak met een paar uur, doordat hun interne biologische ritme afwijkt. Avondmensen hebben een dagritme dat iets langer is dan 24 uur, terwijl ochtendmensen juist een korter dagritme hebben. Door signalen van buitenaf, zoals licht, temperatuur en voedsel, kan het lichaam zich aanpassen aan het omgevingsritme. Deze signalen, *zeitgebers* genoemd, worden via de SCN doorgegeven aan de rest van het lichaam.

Martha Merrow, onderzoeker bij de afdeling Chronobiologie van de Rijksuniversiteit Groningen, interesseert zich met name voor dit aanpassingsproces. Door onderzoek bij schimmels en wormen probeert zij te achterhalen hoe dit is geregeld op moleculair niveau. Ze heeft al verschillende genen kunnen identificeren die bepalen of schimmels een lang of kort dagritme hebben en hoe snel ze zich kunnen aanpassen aan een nieuw dagritme van de omgeving.

### **Verrassende variaties**

Voor onderzoekers die werken met organismen als gist, schimmels en bacteriën, is het belangrijk om rekening te houden met hun biologische ritme. “De variaties in meetresultaten kunnen anders wel eens verrassend groot zijn”, vertelt Martha Merrow. Ze wilde bijvoorbeeld eens weten in hoeverre die hoeveelheid RNA van een klokgen in schimmels veranderde door een lichtimpuls, na een groeiperiode in het donker. De meetuitkomst bleek meer dan verdubbeld als het experiment onder exact dezelfde omstandigheden ’s nachts werd uitgevoerd in plaats van overdag.

Veel medische meetwaarden variëren ook met een ritme van circa 24 uur (zie illustratie). De biologische klok heeft dan ook consequenties voor bijvoorbeeld de toediening van geneesmiddelen. Soms wordt daar al wel rekening mee gehouden, maar vaak nog niet. Zo zou dit in geval van chemotherapie kunnen leiden tot een veel effectievere behandeling met minder bijwerkingen. Een recent onderzoek bij proefdieren toonde aan dat op het optimale tijdstip de letaliteit van een enkelvoudige dosis chemotherapie vijf keer lager was dan op het minst gunstige tijdstip.<sup>1</sup> Bovendien hadden de muizen significant minder last van bijwerkingen.

De verklaring klinkt begrijpelijk. Gezonde cellen delen zich met een wisselende snelheid, dat wordt bepaald door de biologische klok. Bij tumorcellen is die celdelingssnelheid ontregeld. Chemotherapie werkt waarschijnlijk veel effectiever op een moment dat de tumorcellen zich wel delen, maar de gezonde cellen even niet. Het optimale moment voor de chemotherapie zou wel voor elke patiënt apart moeten worden vastgesteld, omdat dat samenhangt met bijvoorbeeld de leeftijd en het feit of iemand meer avond- of ochtendmens is. Maar nog lang niet alle medici zijn daarvan overtuigd. De klok zal nog wel even doortikken voor het zover is.

### **Feitelijk**

Al in 1729 ontdekte de Franse astronoom Jean Jacques d’Ortois de Mairan de eerste aanwijzingen voor een interne biologische klok. Hij zag dat een plant zelfs in complete duisternis doorging met het dagelijks vouwen en ontvouwen van zijn bladeren. Op basis van die observatie schreef hij een artikeltje waarin hij een aantal voorspellingen deed. Wel waarschuwde hij dat de wetenschappelijke ontwikkelingen langzaam zouden gaan. Veel van zijn voorspellingen kwamen uit. Het duurde tot na 1960 voordat iedereen overtuigd was dat zijn observaties konden worden verklaard door een interne biologische klok, en niet door de draaiing van de aarde. Ondertussen kwam er steeds meer informatie beschikbaar over de werking en de genetische basis van deze biologische klok. Maar er zijn nog veel hiaten. Martha Merrow, onderzoekster bij de afdeling Chronobiologie van de Rijksuniversiteit Groningen is hard bezig om die hiaten te vullen. Daarvoor heeft ze onlangs een VICI-subsidie toegekend gekregen. Bovendien heeft zij samen met andere onderzoekers de krachten gebundeld in een groot Europees Netwerk, EUCLOCK. De Europese Gemeenschap heeft daar meer dan twaalf miljoen euro voor beschikbaar gesteld.

## Klokritmes in het menselijk lichaam

Tal van medische meetwaarden variëren met een ritme van ongeveer 24 uur. Hun optimum ligt telkens weer net even anders, zoals te zien in onderstaand figuur.<sup>2</sup> Hieronder staan enkele voorbeelden (de nummers verwijzen naar de nummers in het figuur).

### Urinewaarden:

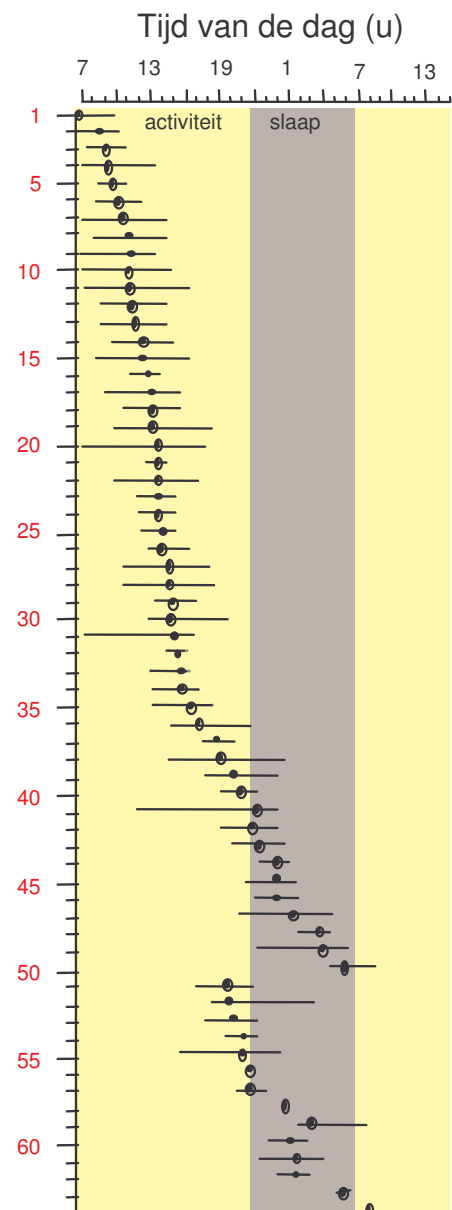
Kalium (17)  
Zuurgraad (21)  
Adrenaline (23)  
Fosfaat (40)  
Magnesium (47)  
Salicylzuur (67)

### Bloedwaarden:

pCO<sub>2</sub> (10)  
Testosteron (11)  
Viscositeit (12)  
Salicylzuur (19)  
Eiwit (27)  
Calcium (41)  
Lymfocyten (44)

### Overige waarden:

Mentale inspanning (33)  
Spierkracht (34)  
Hartsnelheid (35)  
Bloeddruk (39/43)  
Mitose (celdeling, 46)



### Referenties:

1. Li X.M., et.al. Circadian pharmacology of L-alanosine (SDX-102) in mice. Mol. Cancer. Ther. 5, 337-346 (2006).
2. Luce G., Biological Rhythms in Psychiatry and Medicine, Washington, V.S., Government Printing Office, 1970.