

Biologische klok heeft kleur nodig

■ CELBIOLOGIE

Door Willy van Strien

Dankzij de biologische klok lopen gedrag en fysiologie in de pas met het ritme van dag en nacht. Dagelijks stelt die klok de tijd in met het daglicht als ijkpunt. Bewezen is nu dat de kleur van het daglicht daarbij een belangrijke rol speelt, schrijven Hester van Diepen (Leids Universitair Medisch Centrum) en collega's in *Plos Biology* (21 mei). Ze bespreken een publicatie van Engelse onderzoekers in hetzelfde tijdschrift vorige maand (17 april).

Bekend was al dat de biologische klok zich richt naar de hoeveelheid licht die het oog bereikt. Speciale ganglioncellen in het netvlies die niet betrokken zijn bij de beeldvorming vangen het daglicht op en stu-

ren een signaal naar de biologische klok, een orgaantje in de hersenen onder de hypothalamus. Dat signaal vertelt wanneer de ochtend aanbreekt of de avond valt.

Bekend was dat die ganglioncellen verbonden zijn met de staafjes en kegeltjes van het netvlies die aan de basis staan van de beeldvorming. Van Diepen en collega's hebben laten zien dat informatie van de staafjes en kegeltjes helpt om de biologische klok te synchroniseren met het dag-en-nachtritme (*Faseb Journal*, oktober 2013). De kegeltjes maken kleuren zien mogelijk, dus misschien vertelt niet alleen de hoeveelheid daglicht hoe laat het is, maar ook de kleur ervan, dachten de Engelse onderzoekers.

Dat zou zinvol zijn. Daglicht is blauwer van kleur in ochtend- en avond-

schemering. Dat kleurverschil is een betere indicator voor begin en eind van de dag dan de hoeveelheid licht, want die is sterk afhankelijk van bewolking. De meeste zoogdieren moeten het kleurverschil tussen schemering en volle dag kunnen waarnemen. Ze hebben namelijk twee typen kegeltjes, waarvan het ene gevoelig is voor blauw en het andere voor groen licht. De vraag was dus: bereikt de kleurinformatie de biologische klok en reageert die daarop?

Zenuwcellen

Dat gebeurt inderdaad, vinden de Engelse onderzoekers nu. Ze laten zien dat de activiteit van een deel van de zenuwcellen in de klok van muizen afhankelijk is van de kleur van het licht dat het oog opvangt. De meeste van deze klokcellen komen in

actie bij blauw licht en zijn inactief bij geel licht; in enkele cellen is het andersom. De klok reageert dus op de kleurinformatie. De onderzoekers lieten muizen vervolgens een aantal dagen leven onder een kunstmatige hemel, verlicht door drie kleuren ledlampen. Als het dag werd, voerden ze de hoeveelheid licht op. In sommige gevallen maakten ze daarbij het licht bij schemering blauwer, in andere gevallen niet. Ze constateerden dat de blauwkleuring niet alleen hielp, maar zelfs noodzakelijk was om de klok goed te synchroniseren.

Alle zoogdieren die kleuren zien zetten hun biologische klok waarschijnlijk op deze manier gelijk. Misschien, opperen de onderzoekers, was dat zelfs wel de oorspronkelijke functie van kleuren zien.



Daglicht is blauwer van kleur in ochtend- en avondschemering. Dat kleurverschil is een goede indicator voor begin en eind van de dag.

Slecht medicijnbereik stuurt resistentie

■ MEDISCHE BIOLOGIE

Door Jeroen Scharroo

Pathogenen ontwikkelen snel resistentie tegen meerdere medicijnen wanneer die niet in het gehele lichaam van patiënten doordringen. Compartimenten waar het virus slechts met één medicijn te maken heeft zijn daarvan de boosdoener. Dit tonen onderzoekers uit Nederland, Colombia en de Verenigde Staten aan met een wiskundig model gepubliceerd in *PNAS* (18 mei).

Artsen schrijven vaak combinatie-therapieën voor tegen infecties van snel evoluerende pathogenen, zoals hiv en tuberculose. Een belangrijk doel daarvan is het vertragen van resistentieontwikkeling. Toch treedt die in de praktijk wel degelijk op, vertelt eerste auteur Stefany Moreno-Gamez van de Rijksuniversiteit Groningen. 'Bij hiv-patiënten die worden behandeld met meerdere medicijnen verzamelt het virus vaak één voor

één resistentiemutaties. Dat is vreemd, want om te repliceren in aanwezigheid van alle medicijnen zou het tegen allemaal resistent moeten zijn. Zo kwamen we op het idee dat er regio's in het lichaam zijn waar het virus met slechts één van de medicijnen te maken heeft. Dat een virus met een enkele resistentie zich in deze regio's kan vermeerderen, verklaart waarom virussen opeenvolgend resistentiemutaties verzamelen.'

Moreno-Gamez en collega's bouwden een wiskundig model dat een infectie simuleert bij patiënten die worden behandeld met meerdere middelen, maar waarbij de medicijnen de ene keer hetzelfde en de andere keer een verschillend penetratieprofiel hebben, zodat compartimenten ontstaan waar slechts één medicijn aanwezig is. Dit model bevestigt niet alleen de hypothese van multiresistentieontwikkeling, vertelt Moreno-Gamez, 'we vinden ook dat de regio's

met maar één medicijn de evolutie van multiresistentie tegen medicijnen drastisch versnellen.'

Voor sommige anti-hiv-medicijnen en antibiotica is bestudeerd hoe ze doordringen in lichaamsdelen als het brein en het genitaalkanaal, vertelt Moreno-Gamez. 'Maar er moet nog meer werk gedaan worden om

'Artsen hebben meestal een voorkeur voor medicijncombinaties die zoveel van het lichaam bereiken als mogelijk'

schattingen te maken van de werkelijke grootte en verdeling van door medicijnen beschermde compartimenten van normale medicijncombinaties. Met die gegevens zal het mogelijk zijn ons model aan te passen om kwantitatieve voorspellingen van resistentiepatronen te doen.' De onderzoekers pleiten ervoor dat

artsen in de toekomst rekening houden met de penetratieprofielen van medicijnen. Moreno-Gamez: 'Artsen hebben meestal een voorkeur voor medicijncombinaties die zoveel van het lichaam bereiken als mogelijk, om zo de pathogeenniveaus drastisch omlaag te brengen. Ons model laat zien dat dat misschien een riskante strategie is, omdat het maximaliseren van medicijndekking met middelen die naar heel verschillende delen van het lichaam gaan multiresistentieontwikkeling drastisch kunnen versnellen door het ontstaan van compartimenten met maar één medicijn.' Mogelijk is het zelfs beter een compartiment van het lichaam helemaal zonder medicijnen te laten, dan dat er één medicijn aanwezig is, stellen de onderzoekers in een persbericht. Moreno-Gamez: 'Het laat wel zien dat rekening houden met medicijnpenetratie de beslissingen van artsen over combinatieregimes mogelijk totaal kunnen veranderen.'

Mazelenvirus intolerant voor mutaties

De lage verdraagzaamheid van mutaties van het mazelenvirus verklaart waarom voor deze ziekte slechts één vaccin afdoende is voor levenslange immuniteit, terwijl voor bijvoorbeeld griep een jaarlijkse prik is vereist. Dat schrijven Amerikaanse onderzoekers 9 juni in *Cell Reports*. Hoewel bij het mazelenvirus net als bij andere rnavirussen fouten kunnen optreden bij replicatie, verandert het virus nauwelijks. Onduidelijk was hoe dat komt. De onderzoekers muteerden alle genen van het virus en bekeken vervolgens of het nog in staat was tot infectie. Die tolerantie bleek laag: vooral mutaties in de oppervlakte-eiwitten, die door het menselijk immuunsysteem worden herkend, schakelden het infectievermogen uit. De onderzoekers vermoeden dat deze eiwitten essentieel zijn doordat ze een complexe binding moeten aangaan om cellen binnen te dringen.

Tandzaagvis plant zich ongeslachtelijk voort

Vrouwtjes van de kleintandzaagvis planten zich ongeslachtelijk voort. Het is voor het eerst dat is geobserveerd vertebraten in het wild levend nageslacht produceren zonder dat daar een paring met een mannetje aan voorafging. Dat schrijven Amerikaanse onderzoekers 1 juni in *Current Biology*.

De onderzoekers deden de ontdekking bij toeval tijdens genetisch onderzoek naar mogelijke inteelt bij de ernstig bedreigde zaagvissen. Ze ontdekten echter dat sommige vrouwtjes helemaal niet paren: 3 procent van de individuen is het resultaat van parthenogenese. Toch is dat geen oplossing voor de resterende populatie, waarschuwen de onderzoekers, ze vrezen juist dat zaagvissen de eerste mariene familie is die volledig uitsterft.

Brandbrief over sluiting NIOZ-Yerseke

Het personeel van de vesting Yerseke van zeeinstituut NIOZ heeft een brandbrief naar moederorganisatie NWO gestuurd. De personeelsleden vrezen dat het NWO-bestuur besluit de vestiging te sluiten en samen te voegen met die op Texel, meldt het Zeeuwse regionale dagblad *PZC* op 2 juni. In de brief stellen zij vraagtekens bij het voordeel dat NIOZ behaalt 'om zijn meest kosten-efficiënte afdeling op te doeken'. Een verhuizing heeft niet alleen grote sociale gevolgen voor de zeventig medewerkers, maar kan volgens de briefschrijvers ook leiden tot een *braindrain* en verlies aan Delta-expertise. Directeur van NIOZ-Yerseke Peter Herman vraagt op *Omroep Zeeland* de landelijke politiek zich uit te spreken over de mogelijke verhuizing.