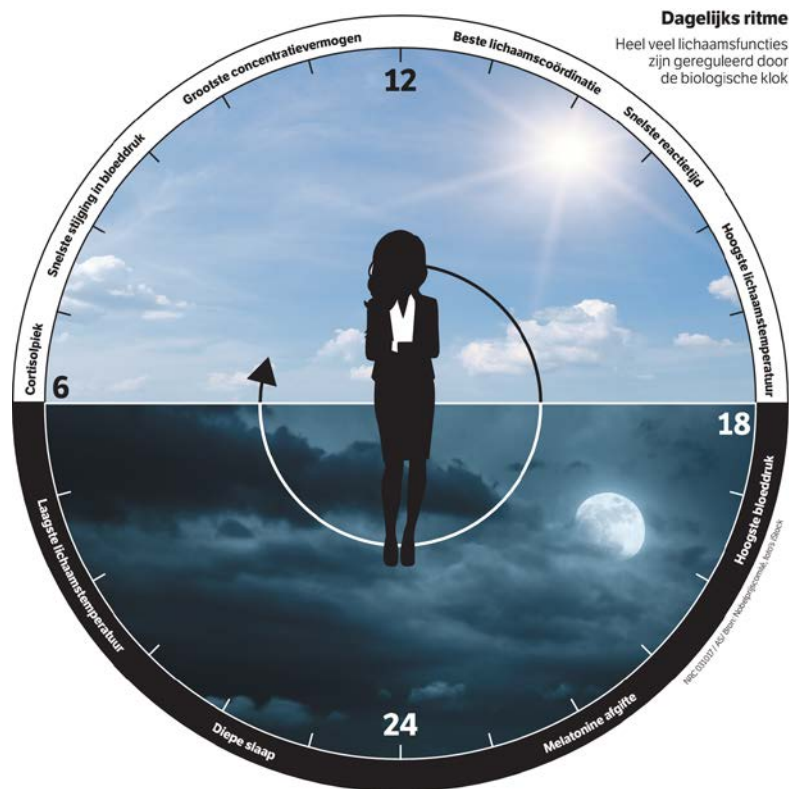


Ons dagelijks ritme ontrafeld

Drie Amerikanen krijgen dit jaar de Nobelprijs voor geneeskunde. Zij ontdekten het mechanisme van de biologische klok.

Door onze redacteur Sander Voormolen
Amsterdam, 2 oktober 2017.



De jetlag na een lange vliegreis is het meest tastbare en lijfelijke bewijs voor het bestaan van een biologische klok. Het lichaam blijft nog even in het oude ritme doorgaan, waardoor de reiziger 's nachts de slaap niet kan vatten en overdag de ogen haast niet open kan houden. Het duurt even voordat de interne klok weer is afgestemd op het nieuwe ritme.

De ontdekking van het fundamentele moleculaire mechanisme dat de biologische klok aanstuurt werd maandag beloond met de Nobelprijs voor de Geneeskunde. Moleculair biologen Jeffrey Hall (1945) en Michael Rosbash (1944) werkten midden jaren tachtig samen aan de Brandeis University in Waltham, Massachusetts. Mede dankzij het werk van Michael Young (1949) van de Rockefeller University in New York isoleerden deze twee vrienden uit het DNA van fruitvliegjes het zogeheten *period*-gen. Een verandering in dit gen bleek verantwoordelijk voor een korter of langer dagelijks activiteitenpatroon bij verschillende mutanten van het fruitvliegje.

Het gen 'timeless'

Later ontdekten deze onderzoekers dat het PER-eiwit (het product van het *period*-gen) andere genen en eiwitten beïnvloedde, waaronder het gen *timeless*, dat Young midden jaren negentig

isoleerde. Bij elkaar vormen deze genen en hun eiwitproducten een moleculair terugkoppelingsmechanisme dat in staat is een 24-uursritme bij te houden. Het zijn de 'radertjes' van de interne klok die ongeveer het natuurlijke dag- en nachtritme volgt: een *circadian* ritme. Soortgelijke moleculaire klokken blijken te bestaan in bijna alle levende organismen, van cyanobacteriën tot aan planten, van schimmels tot aan zoogdieren.

Dit circadiane programma zit in alle lichaamscellen, maar het staat bij dieren ook nog onder controle van een centrale lichaamsklok in de hersenen. Deze centrale klok stelt zich via een signaal uit de ogen in op de licht- en donkericyclus van dag en nacht. Van hier uit moet dus het signaal komen dat alle andere biologische klokken in het lichaam weer gelijkzet na een transatlantische vliegreis.

Opgetogen

In Nederland reageren vakgenoten van de drie prijswinnaars opgetogen op het nieuws. „Wat! Echt?“, roept neurobioloog Joke Meijer van het LUMC in Leiden spontaan uit aan de telefoon. Ze onderbreekt het gesprek even om het nieuws aan collega's te vertellen en zegt dan: „Jeff Hall, Mike Rosbash en Mike Young – ik ken ze alledrie, de een wat beter dan de ander. Dit is een geweldige erkenning, volkomen terecht.”

Ook voor chronobioloog Roelof Hut van de Rijksuniversiteit Groningen zijn de laureaten geen onbekenden. „Het zat er al een tijdje aan te komen“, zegt hij. „Deze drie zijn zo leidend geweest voor het hele veld, met al een heel rijtje andere prijzen. De logische volgende stap was de Nobelprijs.”

Gezondheid

„Een terechte prijs“, reageert ook de Rotterdamse chronobioloog Bert van der Horst van het Erasmus MC. „Ik hoop dat dit stimuleert om in de geneeskunde extra aandacht te geven aan het belang van de biologische klok voor onze gezondheid.”

Toen Hall, Rosbash en Young met dit onderzoek begonnen was het nog heel fundamenteel, zegt Meijer, het medische belang was niet zo duidelijk. „Het mooie is dat de moleculaire ritmes die ze ontdekten, gelijk opgaan met fysiologische ritmes op celniveau en ritmes in gedrag. Je kunt op ieder niveau vergelijken wat er gebeurt. Maar wat we toen niet wisten is dat de biologische klok heel relevant is voor onze gezondheid. Dat is pas in de afgelopen tien jaar naar voren gekomen.”

Wilde bende

Biologen Seymour Benzer en Ronald Konopka hadden in 1971 bij fruitvliegjes een gen ontdekt dat hun dagelijks ritme zou beïnvloeden. „Maar niemand geloofde dat er één gen kon bestaan dat complex gedrag zou kunnen sturen“, vertelt Hut. „Maar begin jaren tachtig is het trio dat nu de Nobelprijs krijgt daar als jonge honden opgedoken: wij gaan uitzoeken hoe dat zit! Dat moet een wildenthousiaste club zijn geweest, leid ik af uit de foto's die ik wel eens op congressen zie langskomen. Maar met noeste handenarbeid hebben ze het basismechanisme van de klokregulatie ontrafeld. Er bleek een heel terugkoppelingsmechanisme van andere moleculen aan vast te zitten.”

Die sfeer is ook te proeven in een online college uit 2015 waarin Rosbash vertelt dat hij en Jeffrey Hall als goede vrienden aan de Brandeis University „met een bijna-religieuze obsessie” elke middag een potje basketbal speelden. „Het was na die wedstrijden, in de kleedkamers en onder de douche, waar we wetenschappelijke verhalen uitwisselden. Daar hoorde ik over fruitvliegjes en biologische klok.”

En Michael Young vertelde in 2013, toen hij de Chinese Shaw-prijs won, dat hij en zijn collega in 1983 dag en nacht in het lab waren „om te zien of we het per-gen gevonden hadden.” In die tijd werd activiteit van fruitvliegen gemeten op grafiekpapier: „Zodra een vlieg begon met lopen, trok een pen schokkerige lijnen met rode inkt. Er was 6 meter grafiekpapier voor nodig voordat we onszelf overtuigd hadden dat we een functioneel gen in een gemuteerde vlieg hadden gebracht, en daarmee het dag-en-nacht-ritme hadden hersteld.”

Een productiemachine!

Voor de Groningse chronobioloog Hut is vooral Rosbash „een fenomeen”: „Hij heeft in zijn loopbaan 300 wetenschappelijke artikelen geschreven waarvan zo’n honderd in high impact tijdschriften. Een productiemachine!”

De biologische klok blijkt fundamenteel voor de menselijke fysiologie. „We weten dat het werken in ploegendienst de klok zo kan verstoren dat het op den duur schadelijk is voor de gezondheid”, zegt Van der Horst, uit Rotterdam. „Zo is gevonden dat nachtzusters een verhoogd risico hebben op borstkanker. De biologische klok is heel bepalend. De activiteit van tien tot twintig procent van onze genen volgt een ritmisch patroon, aangestuurd door deze klok. Zelfs de celdeling gehoorzaamt daaraan, waardoor de cellen in ons lichaam zo rond middernacht bijna allemaal tegelijk delen. Kankercellen houden zich echter niet aan die klok, en dat zouden we kunnen gebruiken om een celdodend medicijn toe te dienen op het moment dat gezonde cellen het best beschermd zijn.”

Reacties ‘Erkenning voor het vakgebied’

Toen de prijswinnaars met dit onderzoek begonnen was het allemaal nog heel fundamenteel, het medische belang ervan was nog niet zo duidelijk. Dat is pas in de afgelopen tien jaar naar voren gekomen

Joke Meijer neurofysioloog LUMC Leiden

De activiteit van 10 tot 20 procent van onze genen volgt een ritmisch patroon, aangestuurd door deze klok. Zelfs de celdeling gehoorzaamt daaraan, waardoor de cellen in ons lichaam zich zo rond middernacht bijna allemaal tegelijk delen

Bert van der Horst chronobioloog Erasmus MC Rotterdam

Met deze keuze onderstreept het Nobelcomité weer het belang van de fundamentele wetenschap: onderzoek aan *fruitvliegjes* krijgt nu de Nobelprijs voor Geneeskunde!

Roelof Hut chronobioloog Rijksuniversiteit Groningen