

auch Zusammenhänge zur Chronobiologie

www.vdbiol.de/artikel/chronobio.html

Produktionszeiten – Zeit in den Lebensmittel / entlang der Nahrungskette

- Aussaat – Reifung – Lagerung / Zubereitungs / Ess-Zeiten

Achim Kramer – Chronobiologie – Leben in der Zeit

Humboldt Spektrum Nr.2/2004 – S.14-16

www.charite.de

<http://www.charite.de/immunologie/research/agak/>

Molecular

Circadian

Clocks

Due to the earth's rotation almost all organisms are exposed to a change in environmental illumination conditions. To anticipate chances and challenges of the resulting daily variations in their habitat they developed an internal timing system - an endogenous clock with a period of about a day. In mammals, this circadian clock (from Latin *circa dies*) resides in a tiny brain structure, the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus. Within the neurons of the SCN a molecular clockwork generates circadian rhythms of gene products, which are used to regulate daily variations in physiology, metabolism and behavior. Light acts as the primary stimulus to synchronize the internal clock with the outside world. Specialized neurons within the retina perceive the light and transmit this information via the retinohypothalamic tract to the SCN. Interestingly, there are also peripheral oscillators which are - governed by the master clock in SCN - most likely responsible for regulating rhythms in physiology and behavior locally.

– als Stichwort aufnehmen / zur mindmap – Zeit

Chrono-Psychologie / Chronosozial / Zeit in der Natur – Saison

Projektgruppe "Chronobiologie" [P1]

Projektleiterin

Univ.-Prof. Dr. med.

Barbara Griefahn

griefahn@ifado.de

<http://www.ifado.de/projektgruppenhomepages/projekt-01/chronotyp/index.asp>

Chronobiologie – Zeittakgeber im Gehirn – SCN – [Suprachiasmatischer Nukelus](#); es sind sind rund 50.000 elektrisch gekoppelte Nerven; haben Verbindung nach aussen (Tag/Nacht – Modulation des inneren Rhythmus), und nach innen zu den Zellen; praktisch jede Zelle hat einen Zeit“punkt“; Chronobiologe Ueli Schibler – Uni Genf; im Zellkern sind die Uhrengene; Zentraluhr – misst die Zeit der Peripherie; hilft die Uhren der Zellen zu takten; Leber-Alkohol-Abbau höhere Aktivität am Abend (verträgt dann mehr)

Der Mensch hat Milliarden Uhren in seinen Zellen

Vermutlich folgt jede Zelle des menschlichen Körpers ihrer eigenen Zeitmessung.

Von Peter Spork

Unsere innere Uhr sitzt mitten im Gehirn, etwa zeigefingertief auf Höhe der Nasenwurzel. Wissenschaftler haben ihr den komplizierten Namen Suprachiasmatischer Nukleus, kurz SCN, gegeben. Diese Region besteht aus rund 50 000 elektrisch aneinander gekoppelten Nervenzellen, die im Tagesrhythmus mal mehr, mal weniger aktiv sind. Doch das ist nur die halbe Wahrheit: Tatsächlich haben wir neben dieser Hauptuhr Milliarden Unteruhren, die pausenlos vor sich hin ticken: in jeder Körperzelle mindestens eine.

Diese These bestätigten jetzt Ueli Schibler und sein Team von der Universität Genf («Cell», Bd. 119, S. 693). Die Chronobiologen untersuchten gezüchtete Fibroblasten von Mäusen. Diese kaum entwickelten Zellen sitzen sonst im Bindegewebe, wo sie alte oder verletzte Zellen ersetzen. In diesen Zellen fand Schibler so genannte Uhrengene, die im ungefähren Tagesrhythmus aktiv werden und den Zellen so die Zeit verraten – wie es die Nervenzellen der Hauptuhr, des SCN, tun.

Alkohol vor allem abends abgebaut

Das Überraschendste aber war, dass «die Fibroblasten-Uhren auch so stabil sind wie diejenigen der SCN-Nervenzellen», erklärt Schibler. Bisher dachte man, die Uhren ausserhalb des Zeitentrums im Gehirn würden ohne Anstoss von aussen nur kurz schwingen. Erst die Signale der Hauptuhr sorgten für eine anhaltende Zeitmessung, die den Organen hilft, ihre Aufgaben im 24-Stunden-Rhythmus zu takten. Die Leber zum Beispiel produziert ein Alkohol abbauendes Enzym vor allem abends, weshalb wir dann mehr vertragen.

Dass bisher angenommen wurde, die Zell-Uhren würden schwächer, war jedoch ein Beobachtungsfehler: Anders als die SCN-Nervenzellen tauschen die Fibroblasten untereinander keine Rhythmen aus, und jede Uhr geht etwas anders. Wer viele Zellen gleichzeitig betrachtet, sieht deshalb nichts. «In nicht synchronisierten Zellen können die Fibroblasten-Uhren nicht nachgewiesen werden, weil das Gesamtsignal der Uhrengene nahezu flach wird», sagt Schibler. Die Zell-Uhren in den Petrischalen gehen ungenau, weil ihnen niemand den Takt vorgibt, aber sie gehen immerhin wie diejenigen ihrer Vorfahren. Das fand Schibler nämlich auch heraus: «Die Rhythmen der Mutterzellen werden während der Zellteilung an die Tochterzellen vererbt.»

Hauptuhr erhält Signale vom Auge

Die Milliarden Uhren in unserem Körper werden dagegen von der Hauptuhr im SCN synchronisiert, um ihre zeitlichen Aufgaben sinnvoll zu erfüllen. Das geschieht über Umwege: Die Hauptuhr wird von Signalen aus den Augen an den täglichen Helldunkelwechsel angepasst. Sie kontrolliert den Schlaf-Wach-Rhythmus, was Essens- und Verdauungszeiten bestimmt. «Diese Stoffwechselrhythmen stellen dann die Zeit in den peripheren Geweben ein», so Schibler.

Letztlich schlagen die Uhrengene aller Gewebe einen ähnlichen Takt, den aber jedes Organ in seinen speziellen Aktivitätsrhythmus übersetzt. Darm und Nieren sind zum Beispiel nachts kaum aktiv – ein echter Vorteil, weil wir dann selten zur Toilette müssen. [TA | 23.12.2004]

<http://www.tagesanzeiger.ch/dyn/leben/wissen/449790.html>

<http://www.molbio.unige.ch/schibler/index.php>

[Ueli Schibler](#)

The Mammalian Circadian Timing System: From Gene Expression To Physiology And Behavior

The brain contains a central circadian pacemaker

In mammals, most vital processes are subject to circadian variations. Thus sleep-wake cycles, locomotor activity, heartbeat, blood pressure, renal plasma flow, body temperature, sensorial perception, and the secretion of many hormones fluctuate during the day in an orderly fashion. The daily timing of these physiological parameters persists under constant conditions and must therefore be controlled by one or more circadian pacemakers. In mammals, the master circadian clock resides in the suprachiasmatic nucleus (SCN) at the base of the hypothalamus. As indicated by the word “circadian” (from Latin *circa diem*), this clock can tell time only approximately and it must be readjusted every day by light-dark cycles. This resetting is accomplished via the retino-hypothalamic tract, which transmits light information from the retina directly to SCN neurons (for review see S. A. Brown, U. Schibler, [Curr Opin Genet Dev 9, 588-594, 1999](#)).

Circadian clocks everywhere

Circadian pacemakers were originally believed to exist only in a few specialized cell types, such as SCN neurons. However, in recent years, circadian clocks have been found in most cell types and even in serum-shocked immortalized cell lines (see Figure 1).

Figure 1. Accumulation of various circadian mRNAs in serum-shocked rat-1 fibroblasts.

Confluent rat-1 cells were serum-shocked for two hours, and whole cell RNA was prepared from aliquots at the times shown on top of the figure. The relative levels of the mRNAs indicated at the right side of the figure were determined by RNase protection assays. (Descriptions of these circadian genes can be found below.) TBP and RORa antisense RNA probe were included as controls for mRNAs with constitutive expression (for details, see [Balsalobre et al., 1998](#)).

Although central and peripheral oscillators have a similar molecular makeup, they differ in one important property. Whereas SCN tissue kept in tissue culture can generate 24-hour oscillations in gene expression for weeks to months, circadian clocks in peripheral tissue explants dampen after a few days (S. Yamazaki et al., *Science* 288, 682-685, 2000). Recently, the relevance of these in vitro studies has been substantiated in vivo: In SCN-lesioned animals, no circadian gene expression could be detected in the liver (R. A. Akhtar et al., *Curr Biol* 12, 540-550, 2002). This suggests that the self-sustained SCN master pacemaker must periodically entrain the oscillators in peripheral tissues in order to prevent them from dampening.

In mammals, which are opaque, light entrainment is only feasible for the central pacemaker in the SCN, whose neurons have direct synaptic connections with retina cells. Peripheral oscillators are thus likely to be synchronized by humoral outputs of the SCN or by physiological inputs such as food ingestion and processing. Indeed, according to our very recent studies peripheral clocks can be reset independently from SCN clocks by glucocorticoid hormones and feeding time (see below), suggesting that the input pathways are different in central and peripheral oscillators.

How molecular oscillators drive circadian gene expression

Owing to genomic, genetic, and biochemical approaches, several essential mammalian clock genes could be isolated and studied during the past few years. The protein products of these genes can be grouped into feedback loops consisting of positive and a negative limb (for review see S. M. Reppert, D. R. Weaver, *Nature* 418, 935-941, 2002). The PAS domain helix-loop-helix transcription factors BMAL1 and CLOCK are the principal constituents of the positive limb, whereas the proteins PER1, PER2, CRY1 and CRY2 are the major components of the negative limb. In addition, protein kinases, including CK1 ϵ and CK1 δ , appear to play important roles in modulating the activities and/or stabilities of positive and negative limb components. Briefly, BMAL1 and CLOCK activate the transcription of *Per* and *Cry* genes. PER and CRY protein form multi-subunit complexes, and once these complexes have reached a critical threshold concentration, they annul the activity of BMAL1 and CLOCK. As a consequence, the levels of PERs and CRYs falls below the threshold concentration required for autorepression, and a new 24-hour cycle of *Per* and *Cry* expression can initiate. The accumulation of *Bmal1* mRNA and, to a lesser extent, of *Clock* mRNA is also circadian, but the phase of cyclic *Clock* and *Bmal1* expression is nearly opposite to that of *Per* and *Cry* mRNA accumulation. In fact, PER and CRY proteins activate rather than repress *Bmal1* and *Clock* transcription, and thereby generate the antiphasic expression of the positive and negative limb members. We have recently identified the orphan nuclear receptor REV-ERB α as the molecular link that couples the two interconnected feedback loops. The mechanism on how REV-ERB α accomplishes this task is outlined schematically in Figure 2.

Figure 2. Simplified model of the circadian oscillator.

The positive limb consists of the two PAS helix-loop-helix transcription factors CLOCK and BMAL1 that activate transcription of *Cry* and *Per*, which are members of the negative limb. CRY and PER proteins are translocated to the nucleus as multi-subunit protein complexes and, once these complexes have reached a critical concentration, they repress CLOCK:BMAL1-stimulated transcription. This feedback loop generates circadian rhythms of mRNA accumulation for members of the negative limb. In parallel, the same positive and negative elements periodically activate and repress, respectively, the transcription of the orphan receptor *Rev-erb α* . The circadian accumulation of the orphan receptor REV-ERB α then drives cyclic transcription of *Bmal1* and *Clock* (for details see [Pleitner et al., 2002](#)).

How does the scn pacemaker talk to peripheral clocks?

Transcriptome profiling approaches by several laboratories, including ours, have indicated that a large fraction of circadian liver transcripts encode proteins involved in food processing and detoxification (B. Kornmann, N. Pleitner, D. Rifat, F. Fleury-Olela, U. Schibler, *Nucleic Acids Res* 29, E51-1, 2001; R. A. Akhtar et al., *Curr Biol* 12, 540-550, 2002; S. Panda et al., *Cell* 109, 307-320, 2002; K. F. Storch et al., *Nature* 417, 78-83, 2002). We thus wondered whether the adaptation to and the anticipation of feeding might be a major purpose of circadian liver gene expression. Indeed, our restricted feeding experiment show that feeding time is the dominant *Zeitgeber* for peripheral oscillators. Thus, the phase of the molecular circadian oscillators in many peripheral tissues, including liver, kidney, heart, and pancreas, is completely inverted in mice and rats fed exclusively during the light phase for several consecutive days. When fed *ad libitum*, these nocturnal rodents ingest most of their food during the night. Interestingly, feeding time does not affect the central pacemaker in the SCN. Hence, feeding time can completely uncouple the peripheral clocks from the central SCN timekeeper. Conceivably, the SCN entrains peripheral oscillators mostly through imposing rest/activity cycles and thus feeding time. In addition, more direct signaling pathways controlled by the SCN (e.g. the cyclic secretion of hormones) and body temperature cycles may contribute to the phase setting of peripheral oscillators. See Figure 3

Figure 3: The phase entrainment of circadian oscillators in peripheral organs

The cartoon displays a hypothetical model on the synchronization of peripheral oscillators by the central SCN pacemaker and feeding time. The SCN is entrained by the photoperiod via synaptic connections with the retina (retino-hypothalamic tract, RHT). In turn, the SCN master clock entrains circadian gene expression in peripheral tissues (e.g. liver, kidney) through direct neuronal and humoral pathways, or indirectly by determining the activity phase and thus feeding time. When food, the dominant *Zeitgeber* for (at least some) peripheral oscillators, is only available during the resting phase (light phase in nocturnal rodents), the phases of these clocks are inverted. This process is slowed down by glucocorticoid signaling, probably through the abundant secretion of corticosterones during the dark phase in animals switched to daytime feeding. In contrast to the slow phase adaptation of peripheral gene expression accompanying the switch from nighttime to daytime feeding, during which peripheral oscillators become uncoupled from the central pacemaker, the switch back from daytime to nighttime feeding causes an almost instantaneous phase inversion.

The molecular mechanisms by which food resets the phase of peripheral oscillators are not known, but they may involve changes in the redox potential [NAD(P)H/NAD(P)⁺ ratio] or in hormones whose secretion is provoked or suppressed by food metabolites (For details, see [Damiola et al., 2000](#); [Le et al., 2001](#); Brown et al., 2002).

PAR bZIP proteins: a family of circadian output regulators

Our laboratory has initiated research on the molecular biology of the mammalian circadian timing system about 12 years ago. In 1990, we discovered by serendipity that the expression of DBP, a novel bZip transcription factor, oscillates with a daily amplitude of more than 100-fold in liver and other tissues (J. Wuarin, U. Schibler, [Cell 63, 1257-1266, 1990](#)). DBP has two very close relatives, HLF and TEF, and these three proteins form a small family of transcription factors, dubbed the PAR bZip protein family. Similar to DBP, HLF and TEF also accumulate according to a robust circadian cycle in various tissues (P. Fonjallaz, V. Ossipow, G. Wanner, U. Schibler, [Embo J 15, 351-362, 1996](#); E. Falvey, F. Fleury-Olela, U. Schibler, [Embo J 14, 4307-4317, 1995](#)). At least in the case of *Dbp*, the circadian expression is directly hardwired to the molecular circadian oscillator (see Ripperger et al., 2000).

To examine the function of these proteins, we have performed genetic loss-of-function studies in transgenic mice. These experiments have established that *Dbp*, *Tef*, and *Hlf* are clock-controlled genes, rather than essential components of the circadian clock itself. We used a multitude of molecular, behavioral, and physiological approaches to examine the phenotypes of PAR bZip knockout mice and found that PAR bZip transcription factors play important roles in controlling sleep parameters, adaptation to jet lag, susceptibility to epileptic seizures, male aggressiveness, mother instinct, and liver physiology (F. Gachon, P. Gos, F. Damiola, P. Fonjallaz, J. Zakany, D. Duboule, M. Tafti, and U. Schibler, unpublished observations).

www.frontiers-in-genetics.org

Umfangreiche – aber ungeordnete Texte – auch Fragebogen

[In Datei – Lit.Archiv](#)

Chronobiologie

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Die **Chronobiologie** (v. [griech.](#): *Chronos* = [Zeit](#); *Biologie* = Lehre von der belebten [Natur](#)) beschäftigt sich mit der zeitlichen Organisation von [Organismen](#). Biologische Rhythmen sind [empirisch](#), [physiologisch](#) und [molekularbiologisch](#) unterlegte [Phänomene](#) und haben *nichts* mit dem sogenannten [Biorhythmus](#) zu tun.

Inhaltsverzeichnis

[[Verbergen](#)]

- [1 Einleitung](#)
- [2 Beispiele für biologische Rhythmen](#)
- [3 Arten von biologischen Rhythmen](#)
- [4 Geschichte der Chronobiologie](#)
- [5 Sitz der circadianen Uhr\(en\)](#)
- [6 Einzeller](#)
- [7 Pflanzen](#)
- [8 Tiere](#)
 - [8.1 Säugetiere](#)
 - [8.1.1 Mensch](#)
- [9 Arbeitsmethoden](#)
- [10 Chronobiologische Fachzeitschriften](#)
- [11 Lehrstühle und Forschungsgruppen in der Chronobiologie](#)
- [12 Weiterführende Literatur](#)

[[Bearbeiten](#)]

Einleitung

Die Chronobiologie versucht die zeitliche Organisation in [Physiologie](#) und [Verhalten](#) von Organismen zu erklären. In dieser Organisation spielen Rhythmen, häufig von [endogenen](#) (inneren) biologischen Uhrsystemen verursacht, eine große Rolle.

Dabei stehen drei Fragenkomplexe im Mittelpunkt:

1. welche Art von biologischen Rhythmen gibt es, wie beeinflussen sie unterschiedlichste biologische Abläufe?

2. ist der Rhythmus endogen? Wenn ja, wo ist der Rhythmus generierende [Oszillator](#), der *Schrittmacher* lokalisiert und wie funktioniert dieser?
3. Welches sind [exogene](#) (äußere), rhythmische, Faktoren, die sogenannten Zeitgeber, und wie wirken sie auf die biologische Uhr?

Zeitliche Organisation ist für alle lebenden Organismen von großer Bedeutung. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei allen bis dato untersuchten Lebewesen rhythmische Vorgänge gefunden werden konnten. Viele Vorgänge in Organismen sind zwar voneinander abhängig, schließen sich aber zeitlich aus. Andere Vorgänge müssen nicht nur intern, sondern auch noch mit der Außenwelt abgestimmt werden. Ein probates Hilfsmittel ist Regelmäßigkeit – eine Regelmäßigkeit die sich in einer breiten Skala biologischer Rhythmen äußert. Das Leben wird durch sich wiederholende Ereignisse gekennzeichnet. Die Periodenlängen für biologische Rhythmen reichen von Millisekunden bis zu Jahren. Zellteilung, Atmung, Herzschlag und Verhalten sind nur einige Beispiele. Für den Menschen wurden in den letzten Jahren die Chronobiologische Forschung immer wichtiger, da unsere Lebensweise immer häufiger unserer ‚biologischen Uhr‘ entgegen läuft. Außerdem gilt es inzwischen in der Medizin als gesichert, dass der Zeitpunkt der Einnahme von Medikamenten großen Einfluss auf deren Wirksamkeit hat. Bei [Chemotherapien](#) kann beispielsweise mit sehr viel geringeren Konzentrationen Zytostatika gearbeitet werden, wenn die *zeitlichen Fenster* bei der Verabreichung beachtet werden.

[\[Bearbeiten\]](#)

Beispiele für biologische Rhythmen

In der nachfolgenden Tabelle sind einige Beispiele für die Tagesrhythmik verschiedener physiologischer Ereignisse bzw. Funktionen des Menschen aufgeführt. So steigt beispielsweise die Körpertemperatur schon vor dem Aufwachen an. Der Körper antizipiert also schon die erhöhte Aktivität. Auch bei dämmerungs- oder nachtaktiven Tieren und sogar bei Pflanzen kann dieses Antizipieren der Aktivitätsphasen beobachtet werden. Der für Pflanzen wichtige Sonnenaufgang und damit der Beginn der [Photosynthese](#) wird von Pflanzen durch Aktivierung des Photosyntheseapparats noch vor Sonnenaufgang vorbereitet. Viele Pflanzen öffnen und schließen ihre Blüten zu bestimmten Tageszeiten (siehe die berühmte [Blumenuhr](#) von [Linné](#)). Andere Pflanzen, deren Blüten mehrere Tage hintereinander geöffnet sind, produzieren Duftstoffe und Nektar nur zu bestimmten Uhrzeiten. Bestäubende Insekten wie die Bienen stellen ihre Besuche darauf ein.

Tageszeit (Std)	Höhepunkt von
2:00	Trägheit
3:00	Geburten
4:00	Sterberate
6:00	Urinvolumen
9:00	Testosteronproduktion
11:00	Säuregrad des Urins
12:00	Bluteiweiße
13:00	Wohlbefinden, Temperatur
14:00	Herzschlag, Narkose
16:00	Körpergewicht
18:00	Blutdruck
19:00	Zahnschmerzen
22:00	Leukozyten
24:00	chirurgische Sterblichkeit

[\[Bearbeiten\]](#)

Arten von biologischen Rhythmen

Es werden je nach Periodenlänge drei Kategorien unterschieden,.

- [Infradiane Rhythmen](#) (von lat. infra, unter, und dies, Tag = die Frequenz liegt unter der eines Tages, ist also länger als ein Tag)

Rhythmen die länger als 24 Stunden sind, saisonale Rhythmen wie beispielsweise der Jahreszyklus (365,25 Tage) ([Vogelzug](#)), Rhythmen assoziiert mit dem Gezeitenzyklus (12,5 Std.) also circatidal oder dem Mondzyklus circalunar (28,5 Tage) ([Palolowurm](#)).

- [Ultradiane Rhythmen](#) (von lat. ultra, über, und dies, Tag = die Frequenz liegt über der eines Tages, kommt also mehrmals täglich vor)

Rhythmen die kürzer als 24 Stunden sind, beispielsweise Fresszyklen bei [Feldmäusen](#), die pulsatile Freisetzung von releasing Hormonen der Hirnanhangdrüse.

- [Circadiane Rhythmen](#) (von lat. circa, ungefähr, und dies, Tag)

Rhythmen die circa 24 Stunden lang sind, beispielsweise Schlaf-/Wachzyklus beim Mensch, Blattbewegungen bei Pflanzen.

Am weitaus besten erforscht sind die circadianen Rhythmen. Dies hat natürlich historische Gründe – so sind Tageszyklen noch offensichtlicher als beispielsweise Jahreszyklen, aber auch „Eigennutz“ ist einer der Gründe. Viele Phänomene der circadianen Rhythmen betreffen den Menschen ganz unmittelbar. Daher beziehen sich weitere Ausführungen, sofern nicht anders erwähnt, auf circadiane Rhythmen.

[\[Bearbeiten\]](#)

Geschichte der Chronobiologie

Schon im [18. Jahrhundert](#) berichtete der [Astronom Jean Jacques d'Ortois de Mairan](#) von täglichen Blattbewegungen der Mimose. Bei Experimenten konnte er zeigen, dass die Blätter auch im Dauerdunkel (DD) tagesrhythmisch weiter schwingen. Ähnliche Berichte über rhythmische Phänomene stammen unter anderem von [Lichtenberg](#), [Hufeland](#), [Linné](#) und [Darwin](#). Aber erst im [20. Jahrhundert](#) begann die wissenschaftliche Erforschung dieser Phänomene. Zu den Pionieren der Chronobiologie zählen: [Wilhelm Pfeffer](#), [Erwin Bünning](#), [Karl von Frisch](#), [Jürgen Aschoff](#) und [Colin Pittendrigh](#).

Eine entscheidende Beobachtung bei circadianen Rhythmen war die Tatsache, dass viele natürliche Rhythmen auch unter konstanten Laborbedingungen in unveränderter Stärke (ungedämpft) weiterschwingen. Die Periodenlänge (τ) ist allerdings nur jeweils 'circa' mit der unter natürlichen Bedingungen vergleichbar. Die [Synchronisation](#) der inneren Uhr erfolgt durch "Zeitgeber", z.B. Licht oder Temperatur.

[\[Bearbeiten\]](#)

Sitz der circadianen Uhr(en)

Um es vorweg zu nehmen – *die Uhr* gibt es nicht. Die Beantwortung der Fragen: wo sitzt die Uhr, wie sieht sie aus und wie funktioniert sie ist in erster Linie davon abhängig, ob es sich um Pflanze oder Tier und wenn Tier, welches Tier handelt. Da sehr viele Rhythmen aber anscheinend mit Licht in Zusammenhang stehen, können wir davon ausgehen, dass bei der Lokalisation der Uhr häufig nach assoziierten Lichtrezeptoren gesucht werden muss.

[\[Bearbeiten\]](#)

Einzeller

Seit den vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass auch Einzeller eine [Innere Uhr](#) besitzen. Damit war schon früh deutlich, dass für die Funktion einer Uhr keine Netzwerke benötigt werden. Algen wie [Euglena](#) oder [Chlamydomonas](#) haben einen circadianen Rhythmus der [Phototaxis](#). Beim [Paramecium](#) konnten circadiane Prozesse gefunden werden. Marine [Dinoflagellaten](#), wie z.B. [Gonyaulax polydera](#) haben ebenfalls eine circadiane Organisation. Sie steigen schon eine Stunde vor Sonnenaufgang an die Wasseroberfläche, wo sie dichte Schwärme bilden und Photosynthese betreiben. Bei günstigen Bedingungen verursachen sie die sogenannte 'red tide'. Noch vor Sonnenuntergang sinken die Einzeller wieder in die Tiefe. Während der Nacht produzieren sie dort mit Hilfe des [Luciferasesystems](#) biochemisch Licht, vermutlich um ihre Fressfeinde, [Copepoden](#), abzuwehren. Dieses Verhaltensprogramm verläuft auch im Labor unter konstanten Bedingungen rhythmisch weiter.

Inzwischen konnte auch gezeigt werden, dass [Prokaryoten](#) ([Bakterien](#), und [Cyanobakterien](#)) ebenfalls circadiane Rhythmen haben.

[\[Bearbeiten\]](#)

Pflanzen

Bei Pflanzen wurde bis jetzt keine zentrale Steuerung der inneren Uhren oder Schrittmacher gefunden. Zur Zeit wird davon ausgegangen, dass die Steuerung physiologischen Vorgänge, insbesondere der Photosynthese und häufiger, damit verbundener Bewegungen, von mehreren, über die ganze Pflanze verteilter Uhren gesteuert wird. Für andere, täglich vorkommende Ereignisse, z.B. die Erneuerung des Photosyntheseapparates konnte auch eine direkte Lichtwirkung auf die [Genexpression](#) nachgewiesen werden. Für den Lichtsammelkomplex (Lhc) in den [Thylakoidmembranen](#) der [Chloroplasten](#) findet täglich eine Proteinsynthese statt. Dabei regelt Licht die [Transkription](#) und [Translation](#) der beteiligten kernkodierten Gene. So sind bei der Tomate z.Z. (2004) 19 solcher

Lhc-Gene bekannt. Intensive Forschung findet z.Z. auf dem Gebiet des Transfers solcher Lhc-Gene und ihrer [Promotoren](#) statt.

[\[Bearbeiten\]](#)

Tiere

Bei Tieren konnten im Zentralnervensystem ([ZNS](#)) klare Schrittmacherzentren lokalisiert werden. Da, wie oben schon erwähnt, Rhythmen häufig mit Licht assoziiert sind ist es nicht verwunderlich, dass sich diese Uhren im Bereich des visuellen Systems finden.

SCN suprachiasmatische nuclei als Sitz der inneren Uhr des Menschen, synchronisiert durch Lichtreize sowie andere "Zeitgeber" wie Essenzeitpunkt oder Arbeitsrhythmus. Output über die glandula pinealis als Melatonin.

Bei [Insekten](#) in den optischen [Loben](#)

Bei [Weichtieren](#) an der Basis der [Retina](#)

Bei [Wirbeltieren](#) im, über der Kreuzung der Sehnerven gelegenen. SCN ([Suprachiasmatischer Nucleus](#)) und/oder in der [Epiphyse](#) ([dorsale](#) Hirnanhangsdrüse oder Pinealorgan).

Die Epiphyse produziert das Hormon [Melatonin](#).

Bei [Fischen](#), [Amphibien](#), [Reptilien](#) und vielen [Vögeln](#) ist die Epiphyse noch lichtempfindlich. Außerdem ist sie bei Reptilien und einigen Vögeln noch unabhängig und steuert außer der circadianen Melatoninproduktion auch noch andere circadiane Rhythmen wie z.B. die Körpertemperatur und Nahrungsaufnahme. Man kann davon ausgehen, dass sie entwicklungsgeschichtlich älter ist als der SCN.

[\[Bearbeiten\]](#)

Säugetiere

Bei Säugetieren unterliegt das Pinealorgan der Steuerung durch den SCN. Inzwischen gibt es viele Hinweise darauf, dass noch andere Schrittmacher existieren, beispielsweise in der [Netzhaut](#). Wie diese Uhren allerdings genau funktionieren, ist noch unbekannt.

[\[Bearbeiten\]](#)

Mensch

Wie bereits erwähnt, erlangt die Chronobiologie für den Menschen immer größere Wichtigkeit. Erstens weicht unser moderner Lebensstil immer mehr von den Rahmenbedingungen, die unsere biologische Uhr uns vorgibt ab. So nimmt der Anteil an Schichtarbeitern immer mehr zu. Zweitens setzen wir uns immer weniger Sonnenlicht aus. Wir verbringen – besonders im Winter - immer mehr Zeit in Innenräumen, wo die Lichteinstrahlung selten höher als 500 [Lux](#) liegt. Ein bedeckter Himmel im Freien hat aber immer noch 8.000 Lux und ein Sonnentag sogar 100.000 Lux. Somit leben wir in Bezug auf unser chronobiologisches System im Dunkeln und unsere circadiane Uhr, die eigentlich täglich einer neuen „Eichung“ bedarf, hat mit immensen Problemen zu kämpfen. Die Auswirkungen können sein: [Schlaf-](#) und [Essstörungen](#), Energielosigkeit bis hin zu schweren [Depressionen](#). In nördlichen Ländern (z.B. [Norwegen](#)), wo im Winter die Lichtausbeute pro Tag sogar gegen Null gehen kann, ist inzwischen die [Lichttherapie](#) gegen die sogenannte [Winterdepression](#) als wirksam anerkannt. Drittens sind häufige Reisen über mehrere [Zeitzone](#)n (d.h. in Ost-West- oder West-Ost-Richtung) eine große Belastung für unser circadianes System.

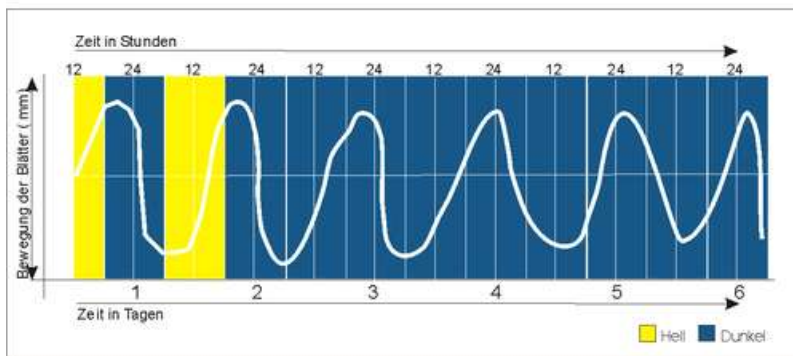
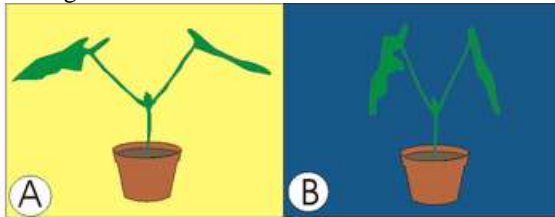
In der Bevölkerung können zwei Hauptkategorien von "Chronotypen" unterschieden werden. Die einen gehen gerne spät zu Bett und schlafen gerne länger – die "Eulen", während die "Lerchen" früh zu Bett gehen und früh aufstehen. Da diese Unterschiede durch genetische Prädisposition zu Stande kommt, ist ein "Umerziehen" so gut wie ausgeschlossen. Das bedeutet aber, dass ein großer Teil der Bevölkerung ständig 'wider' ihre Anlagen lebt. (siehe Verein "Zweitnormalität") Bei Jugendlichen, die während der Pubertät tendenziell alle Eulen sind, konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass eine Stunde später beginnen – besonders im Winter - zu allgemeiner Leistungsverbesserung und besserem Gesundheitszustand führte. Neben dieser Unterscheidung in Eulen und Lerchen ist auch zu beobachten daß es die Kurz- und Langschläfer gibt, mit allen möglichen Kombinationen aus diesen verschiedenen Typen. Daneben Menschen mit der Unfähigkeit ihren Schlaf mit dem Tageslicht zu synchronisieren.

Ein weiterer interessanter chronobiologischer Ansatz ist die veränderte Altersstruktur unserer Gesellschaft. Bei Babys überherrscht noch das ultradiane System – kurze Aktivitätsphasen wechseln mit Schlafphasen ab – bis das circadiane System sich soweit entwickelt hat, die Führung übernehmen zu können. Mit zunehmendem Alter allerdings verliert es wieder an Einfluss. Dadurch können viele Schlaf und Aktivitätsprobleme älterer Menschen erklärt werden.

[\[Bearbeiten\]](#)

Arbeitsmethoden

Wie schon kurz bei „Geschichte der Chronobiologie“ beschrieben, waren rhythmische Phänomene bei Pflanzen und Tieren schon lange bekannt. Erste Aufzeichnungen eines circadianen Rhythmus machte beispielsweise Zinn schon [1759](#) bei der Bohnenpflanze. Dazu befestigte er an den Blättern der Pflanze einen Hebelmechanismus, der die tagesperiodischen Bewegungen der Blätter auf eine rotierende Walze übertrug. Senkte sich das Blatt, hinterließ das auf der Walze eine nach oben gerichtete Linie, hob sich das Blatt wieder, zeigte die Linie wieder nach unten. Diese Aufstellung verfolgte er über mehrere Tage, wobei nur die ersten drei Tage das Licht in 12-stündigem Wechsel an und aus ging und ab dem vierten Tag aus blieb. Wäre die Blattbewegung nur auf den Licht-Dunkelwechsel (LD) zurückzuführen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Blattbewegungen mit andauernder Dunkelheit (DD) aufhören. Das taten sie nicht. Damit war zumindest Licht als Ursache für diese Bewegungen ausgeschlossen.



[/wiki/Bild:Blattbewegung_Bohne.png/wiki/Bild:Blattbewegung_Bohne.png](#)

[/wiki/Bild:Blattbewegung_Bohne.png/wiki/Bild:Blattbewegung_Bohne.png](#) A: Bohnenpflanze mit erhobenen Blättern; B: Bohnenpflanze mit hängenden Blättern; Schema; Darunter: Aufzeichnung dieser Bewegung über mehrere Tage, die ersten zwei Tage mit Licht-Dunkel-Wechsel, dann Dauerdunkel

Allerdings wurde noch bis in die 80er Jahre des [20. Jahrhunderts](#) versucht, andere exogene Ursachen dafür verantwortlich zu machen. Das [Spacelab 1](#) hatte [Neurospora](#) ein [Schimmelpilz](#) mit an Bord, um die circadiane Rhythmik außerhalb der Erde zu testen. Es konnte kein Unterschied zur Kontrollgruppe in [Cape Canaveral](#) gefunden werden. Circadiane Rhythmen und mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch infradiane und ultradiane Rhythmik sind endogene Phänomene, darüber besteht inzwischen Konsens.

Auffallend ist, dass die meisten anfänglichen Experimente sich auf die funktionale Bedeutung einer circadianen Uhr richteten. Anscheinend konnte nur dann an eine endogene Uhr geglaubt werden, wenn diese für andere Phänomene, beispielsweise die Kompassorientierung bei Zugvögeln, gebraucht wurde.

Eine wichtige Methode bei der Untersuchung dieser Phänomene ist im letzten Jahrhundert das Finden und [Selektieren](#) genetischer [Mutationen](#) gewesen. Als erstem gelang das [Konopka](#) 1970 bei der Taufliege [Drosophila melanogaster](#). Diese kleinen Insekten haben eine starke circadiane Rhythmik beim Schlüpfen der Fliegen aus den Puppen. Dieser Rhythmus beträgt normalerweise circa 24 Stunden. Das heißt die Fliegen schlüpfen nicht willkürlich über den Tag verteilt, sondern zu einer bestimmten Zeit. Wer um diese Zeit nicht geschlüpft ist, tut es an diesem Tag nicht mehr, sondern am nächsten Tag. Die Nachkommen dieser Fliegen halten es mit dem Schlüpfen so wie ihre Eltern. Konopka konnte eine Variante finden und weiterzüchten, die nicht alle 24 Stunden sondern alle 19 Stunden schlüpfte – ebenso deren Nachkommen (Pershort), eine Variante die alle 29 Stunden schlüpfte (Perlong), und eine Variante ohne Rhythmus (Per-). Alle diese Varianten hatten einen Defekt auf dem gleichen [Genlokus](#). Ende der 90er Jahre konnten auch bei verschiedenen Säugetieren „clock-Gene“ gefunden werden. (BMal, Clock, MPer1, Mper2, Mper3, Cry1, Cry2).

Seit den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts hat sich die Chronobiologie stark [interdisziplinär](#) entwickelt. Die Forschung konzentriert sich hier nicht auf eine Methode oder ein Niveau, sondern schöpft ihren Zusammenhang aus einer fundamentalen Fragestellung heraus. Das Fachgebiet verwendet sowohl [molekuläre](#), [physiologische](#), [ökologische](#), [psychologische](#) und [mathematische](#) Methoden und beschäftigt sich mit Pflanzen und Tieren, inklusive dem Menschen. Anwendung findet die Chronobiologie bei Vieh- und Pflanzenzucht, im sozial-medischen Sektor, wie [Schichtarbeit](#), [Pharmakologie](#) und [Psychiatrie](#), um nur einige zu nennen. Die [Verhaltensbiologie](#) wird bei der Entschlüsselung interner Gehirnmechanismen gefordert.

[\[Bearbeiten\]](#)

Chronobiologische Fachzeitschriften

- [Journal of Biological Rhythms](#)
- [Chronobiology International](#)

[\[Bearbeiten\]](#)

Lehrstühle und Forschungsgruppen in der Chronobiologie

- [Zentrum für Chronobiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München](#)
- [Lehrstuhl für Neurobiologie Circadianer Rhythmen \(NCR\), Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt](#)
- [Groningen Center of Behavioural and Cognitive Neuroscience \(BCN\), Rijksuniversiteit Groningen/Niederlande](#)
- [Center for Biological Timing](#)
- [AK Neurobiologie Circadianer Rhythmen, Johann W. Goethe Universität, Frankfurt am Main](#)
- [Chronobiology Lab, Charité - Universitätsmedizin Berlin](#)

Außerdem wird inzwischen die Chronobiologie an den meisten Universitäten in verschiedenen Fachbereichen wie beispielsweise Psychiatrie, Biologie und Psychologie gelehrt.

[\[Bearbeiten\]](#)

Weiterführende Literatur

- Arthur T. Winfree: "Biologische Uhren. Zeitstrukturen des Lebendigen" [ISBN 3-925-0887-1](#)
- G. Hildebrandt, M. Moser und M. Lehofer: "Chronobiologie und Chronomedizin", Hippokrates Verlag 1998, [ISBN 3-777-31302-5](#)
- "Vertebrate Circadian Systems", Structure and Physiology, Ed. J. Aschoff, S. Daan, G.A. Groos, Springer Verlag [ISBN 3-540-11664-8](#) in englischer Sprache
- Björn Lemmer: "Chronopharmakologie. Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung." Stuttgart 2004. [ISBN 3-8047-1304-1](#)

Von "<http://de.wikipedia.org/wiki/Chronobiologie>"

Biorhythmus

Psychologie heute – Juli 2005

www.psychologie-heute.de

http://www.psychologie-heute.de/f_archiv.htm

Biorhythmus ist eine [pseudowissenschaftliche](#) Lehre, die besagt, dass man durch einfache Mittel *gute* und *schlechte* Tage von Mensch und Tieren ermitteln kann. Der Begriff hat nichts mit [biologischen Rhythmen](#) zu tun, sondern wird in der [Biologie](#) und der [Medizin](#) sorgfältig vermieden.

Die Anhänger der Biorhythmus-Lehre glauben, dass das Leben durch drei [Rhythmen](#) mit unterschiedlicher [Periodendauer](#) bestimmt wird:

- körperlicher Rhythmus (23 Tage)
- emotionaler Rhythmus (28 Tage)
- geistiger Rhythmus (33 Tage)

Bei der Geburt fangen diese Rhythmen mit ihrer ersten [Periode](#) positiv an, überqueren nach der halben Periodenlänge die Null-Linie und gehen dann in die negative Phase. Am Ende der Periode erfolgt wieder ein Umschlag in den positiven Bereich. Alle Übergänge, das heißt von positiv zu negativ und umgekehrt sind *kritische Tage* (also potentiell schlechte Tage). Kommt es nun bei allen drei Phasen zu einem Übergang am selben Tag kann das laut der biorhythmischen Lehre schreckliche Folgen haben – während das Zusammentreffen positiver Tage besonders gute Tage zur Folge hat.

Die Basis für diese simple Rechnung wurde am Beginn des 20. Jahrhunderts durch den Wiener Psychologen [Swoboda](#) und den Berliner Arzt [Fliess](#) gelegt. Sie versuchten hinter den guten und schlechten Momente eines Lebens eine Gesetzmäßigkeit zu entdecken. Spätere Untersuchungen ihrer „Formel“ konnten keinerlei inhaltliche Relevanz nachweisen.

Die Biorhythmik hat jedoch noch immer eine große Anhängerschaft. Vertreter der Lehre rechnen manchmal sogar gegen Entlohnung fehlerlos vor, wann die guten und schlechten Tage sind. Beweise für ihre Behauptungen gibt es, so behaupten sie, im Überfluss. Auf ihre Weise zeigen die Zahlenmagier, was gute und schlechte Tage

sind. Der Tod eines bekannten Zeitgenossen, der Fall eines Politikers, der Sieg eines Sportlers, sogar günstige Firmenergebnisse eines japanischen Motorfabrikanten lassen sich angeblich biorhythmisch ausgesprochen gut verstehen. Teilnehmer eines [Springturniers](#) müssen nicht nur ihren eigenen Biorhythmus, sondern auch den ihres Pferdes berücksichtigen. Erfolg an schlechten Tagen und Pech an guten muss vor dem Hintergrund verschiedener Gefühligkeiten der Individuen verstanden werden. In ihrem Verlangen nach wissenschaftlicher Anerkennung versuchen Biorhythymiker immer wieder, sich bei Untersuchungen nach der biologischen Uhr anzuschließen – bis jetzt ohne Erfolg. Allerdings führt die Vermengung der zwei Begriffe dazu, dass die [chronobiologische Forschung](#), welche sich mit den inneren Uhren beschäftigt, von skeptischen Menschen ebenfalls angezweifelt wird.

[[Bearbeiten](#)]

Weblinks

- [Biorhythmus-Applet](#) Kostenloses Java-Applet zur Berechnung des Biorhythmus
- [Biorhythmus berechnen](#) Biorhythmus berechnen
- [Biorhythmus berechnen](#) Seite mit weiteren Erklärungen und der Möglichkeit den Biorhythmus zu berechnen
- [\[1\]](#) Comprehensive BIBLIOGRAPHY.
- Der Schussel zum Biorhythmus. ISBN: 3-88034-898-7: [\[2\]](#).

Von "<http://de.wikipedia.org/wiki/Biorhythmus>"

Chronobiologie Wie tickt unsere biologische Uhr?

*von Prof. Dr. Birgit Piechulla, Universität Rostock,
und PD Dr. Till Roenneberg, Universität München*

Leben spielt sich in einer räumlichen Ordnung und einer zeitlichen Ordnung von Rhythmen ab. Periodenlängen biologischer Rhythmen umfassen die Spanne von Millisekunden bis Jahren (Abb. 1). Organismen, die regelmäßige Veränderungen ihrer Umwelt voraussagen, antizipieren können, haben einen Überlebensvorteil. Die wichtigsten voraussagbaren Zeitstrukturen auf der Erde sind der Gezeitenzyklus (12,5 Std.), der Tag-Nacht-Zyklus (24 Std.), der Mondzyklus (28,5 Tage) und der Jahreszyklus (365,25 Tage). Antizipation in diesen Zeiträumen ist nur möglich, wenn ihre Struktur durch innere Uhren repräsentiert wird. Am intensivsten wird die biologische Tagesuhr untersucht. Auch das DFG-Schwerpunktprogramm "Funktionelle und adaptive Mechanismen circadianer Systeme" konzentriert sich auf diese Thematik.

Beispiele und Leistungen der biologischen Tagesuhr

Ein bekanntes Beispiel für Tagesrhythmik liefert die Körpertemperatur. Diese steigt bereits vor dem Aufwachen an. In gleicher Weise schwanken alle wichtigen Funktionen unseres Körpers tagesrhythmisch in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Anforderungen im Laufe des Tag-Nacht-Wechsels. Dies gilt z. B. für Stoffwechsel, Muskeltonus, Nierenfunktion, Konzentrationsfähigkeit und andere Leistungen des Nervensystems. Gleiches gilt für die Aktivitätsphasen tag-, nacht- oder dämmerungsaktiver Tiere. Auch Pflanzen, deren wichtigste Stoffwechselleistung die Photosynthese ist, antizipieren z.B. den Sonnenaufgang. Sie aktivieren den Photosyntheseapparat, noch ehe es hell ist. Eine Programmierung des Tagesablaufs ist auch für die Koordinierung unterschiedlicher Organismen wichtig, etwa bei der Bestäubung von Pflanzen durch Insekten. Viele Pflanzen öffnen und schließen die Blüten zu bestimmten Zeiten, und Bienen stellen ihre Besuche darauf ein. Aber auch über mehrere Tage durchgehend geöffnete Blüten produzieren Duftstoffe und Nektar tagesperiodisch in unterschiedlicher Menge, und Bestäuber merken sich die günstigen Zeiten. Auf Nachtblüher haben sich Nachtfalter eingestellt. Diese wenigen Beispiele zeigen, wie wichtig 'timing' für Lebewesen ist. Dieses 'timing' kann vorausschauend nur durch die Funktion von inneren Uhren gewährleistet werden.

Entdeckung der inneren Tagesuhr

Die endogene Steuerung tagesrhythmischer Lebensvorgänge wurde bereits im 18. Jahrhundert von dem

französischen Astronomen Jean Jacques d'Ortois de Mairan an Hand der täglichen Blattbewegungen der Mimose entdeckt: Die Blätter schwingen auch unter Dauerdunkel ungefähr tagesrhythmisch weiter. Obwohl auch Lichtenberg, Hufe-land, LinnÉ, Darwin und andere Forscher über dieses Phänomen berichteten, folgte eine wissenschaftliche Erforschung der inneren Uhr erst im zweiten Drittel des 20. Jahrhunderts. Zu den Pionieren dieser neuen Forschungsrichtung, der Chronobiologie, gehören Wilhelm Pfeffer, Erwin Bünning, Karl von Frisch, Jürgen Aschoff und Colin Pittendrigh. Entscheidend war die Beobachtung, daß Tagesrhythmen wie Blattbewegungen oder Blütenöffnung bei Pflanzen, Konidienbildung bei Pilzen, Schlüpfvorgänge bei Insekten, Aktivitätsphasen und Stoffwechselfvorgänge bei Wirbeltieren und Menschen auch unter konstanten Bedingungen im Laborexperiment ungedämpft weiterschwingen. Die Periodenlänge beträgt allerdings nur ungefähr 24 Stunden. Halberg prägte daher den Begriff der 'circadianen Uhr' (ungefähr ein Tag). Die Synchronisation der inneren Uhr mit dem äußeren Tagesablauf erfolgt durch "Zeitgeber".

Die Erforschung circadianer Systeme muß zwei wichtige Fragenkomplexe beantworten: Wo ist der rhythmusgenerierende Oszillator, der "Schrittmacher" lokalisiert und wie funktioniert er? Und: Was sind die exogenen Zeitgeber und wie wirken sie auf die innere Uhr?

Lokalisation der inneren Uhr bei Pflanzen und Tieren

Bei Pflanzen scheint es mehrere innere Uhren oder Schrittmacher zu geben, die über die gesamte Pflanze verteilt sind. Ein übergeordnetes Zentrum ist nicht auszumachen. Bei Tieren konnten jedoch klare Schrittmacherzentren lokalisiert werden. Sie befinden sich im Zentralnervensystem und zwar im Bereich des visuellen Systems: Bei Insekten liegen sie in den optischen Loben, bei Weichtieren in der Basis der Retina und bei Wirbeltieren über der Kreuzung der Sehnerven im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) und/oder in der Epiphyse. Diese, bei Fischen, Reptilien, Amphibien und Vögeln noch lichtempfindliche, dorsale Hirnanhangsdrüse - auch Pinealorgan genannt -, produziert das Hormon Melatonin. Die Uhr im Pinealorgan ist stammesgeschichtlich älter als die im SCN. Bei Reptilien und einigen Vögeln tickt sie noch selbständig und steuert sowohl die circadiane Melatoninproduktion als auch die vielen anderen Tagesrhythmen, wie die tägliche Aktivität, die Nahrungsaufnahme oder die Körpertemperatur. Bei Säugern hingegen werden die tagesrhythmische Melatoninproduktion im Pinealorgan sowie die anderen circadianen Rhythmen alle vom SCN gesteuert. Nach neuesten Erkenntnissen sind das Pinealorgan und der Nucleus suprachiasmaticus nicht die einzigen circadianen Schrittmacher bei Wirbeltieren. Auch in der Netzhaut wurden welche nachgewiesen. Die genauen Oszillator-Mechanismen sind allerdings noch für keinen dieser neuronalen Schrittmacher bekannt.

Innere Uhr bei Einzellern und molekulare Analyse

Die Tatsache, daß circadiane Rhythmen auch bei Einzellern vorkommen, ließ schon seit den 40er Jahren erkennen, daß die innere Uhr allein auf zellulären Prozessen beruhen kann und nicht des Zusammenspiels von Zellnetzwerken bedarf. Einzellige Algen wie Euglena oder Chlamydomonas zeigen einen circadianen Rhythmus der Phototaxis. Aber auch in heterotrophen Einzellern, wie Paramecium, werden viele Prozesse circadian kontrolliert.

Der marine Dinoflagellat *Gonyaulax polyedra* zeichnet sich durch ein besonders eindrucksvolles zeitökologisches Programm aus, das gleichzeitig eine molekulare Analyse der inneren Uhr erlaubte: Bereits eine Stunde vor Sonnenaufgang steigen diese Einzeller an die Wasseroberfläche, wo sie dichte Schwärme bilden und mit Tagesbeginn Photosynthese betreiben. Die Zellaggregationen können bei günstigen Temperatur- und Nährstoffbedingungen zu großen Teppichen anwachsen ('red tide'). Noch vor Sonnenuntergang sinken die Einzeller wieder in die Tiefe. Während der Nacht produzieren sie dort mit Hilfe des Luziferasesystems biochemisch Licht, vermutlich um ihre Freßfeinde, Copepoden, abzuwehren. Dieses Verhaltensprogramm verläuft auch im Labor unter konstanten Bedingungen rhythmisch weiter. Verantwortlich für die circadiane Biolumineszenz ist die nächtliche Akkumulation von Luziferin, Luziferase und einem Luziferase-Bindeprotein. Die circadiane Regulation der Akkumulation dieser Stoffe läuft über die Translation des Luziferase-Bindeproteins. Während des Tages wird die Translation der stets vorhandenen mRNA für das Bindeprotein durch Repressormoleküle unterdrückt. Diese werden vermutlich im Laufe des Tages abgebaut, so daß am Abend die Translation wieder einsetzt. Wie die Rückkoppelung in dem molekularen Regelkreis im einzelnen verläuft, ist bei diesem Modellorganismus noch nicht bekannt. Es zeigte sich aber, daß ein zweiter Schrittmacher existieren muß: Die Biolumineszenz und die vertikale Wanderung werden von einem Schrittmacher, das Aggregieren der Zellen, die phototaktische Orientierung und vermutlich auch die Photosynthese von einem anderen Schrittmacher kontrolliert. Beide reagieren unterschiedlich gegenüber Rot- und Blaulicht. Dadurch können ihre Rhythmen sogar von einander getrennt werden. Obwohl mit dem Dinoflagellaten *Gonyaulax polyedra* viele wertvolle Erkenntnisse erarbeitet werden konnten, ist er für die detailliertere molekulare Erforschung des circadianen Systems wegen seiner großen DNA-Mengen z. Zt. ungeeignet.

Innere Uhr bei Pflanzen und molekulare Analyse

Bei Pflanzen steuern Schrittmacher, die vom Tag-Nachtwechsel synchronisiert werden, eine ganze Reihe von Bewegungen und physiologischen Vorgängen, insbesondere die Photosynthese (Abb.2). Die tägliche Erneuerung des Photosyntheseapparates wird allerdings nicht nur von der inneren Uhr, sondern auch direkt durch Lichteinwirkung auf die Genexpression gesteuert.

Die Regelung der Proteinsynthesen für die Lichtsammelkomplexe (engl. Abkürzung 'Lhc') in den Thylakoidmembranen der Chloroplasten erfolgt sowohl bei der Transkription als auch bei der Translation der zugrunde liegenden, kernkodierten Gene. Bei der Tomate sind derzeit 19 derartige Lhc-Gene bekannt. Die Erforschung dieser Gene konzentriert sich zur Zeit auf die Analyse ihrer Promotoren. Es zeigte sich, daß bestimmte, kurze Sequenzen dieser Promotoren für die circadiane Steuerung der Transkription verantwortlich sind. Wenn diese Promotorbereiche zusammen mit Genen, die normalerweise keiner rhythmischen Expression unterliegen, in Pflanzen transferriert werden, unterliegen diese Markergene in den transgenen Pflanzen der circadianen Kontrolle, d.h., rhythmische mRNA-Akkumulation wird sichtbar. Die Suche nach den spezifischen Transkriptionsfaktoren, die an diese Promotorsequenzen binden und so zu einer rhythmischen auf den Vormittag konzentrierten Expression führen, wird derzeit intensiv betrieben.

Molekulare Mechanismen
der inneren Uhr

Der Schimmelpilz *Neurospora* bildet in tagesrhythmischem Wechsel horizontal wachsende Bodenhyphe und vertikal wachsende Lufthyphen mit Sporenträgern. Dieses Phänomen läßt sich besonders gut beobachten, wenn die Pilze in langen Glasröhren über mehrere Tage von einem Ende zum anderen wachsen. Es konnten Mutanten isoliert werden, die eine längere (29 Std.) oder kürzere (16 Std.) circadiane Periode des Wachstumswechsels aufwiesen. Das für die Periodenlänge verantwortliche Gen *frequency* (*frq*) konnte lokalisiert und kloniert und sein Protein charakterisiert werden. Weitere Mutanten, *white collar 1* und *2* (*wc 1*, *wc 2*) führten zur Identifizierung von Transkriptionsfaktoren, die die Transkription von *frq* beeinflussen. Damit sind in *Neurospora* bereits drei Elemente des Uhrwerks bekannt. Die Expression des *frq*-Gens reguliert sich selbst durch negative Rückkopplung (Abb. 3a). Das Gen wird abgelesen und über mRNA sein Protein synthetisiert. Dieses wird durch eine Kinase mehrfach phosphoryliert und verhindert schließlich seine eigene Expression, indem es in den Zellkern geschleust wird und die aktivierenden Transkriptionsfaktoren inhibiert. Der Abbau bzw die Inaktivierung des phosphorylierten Proteins hebt die Blockade wieder auf, der Expressionszyklus des *frq*-Gens beginnt von neuem.

Bei *Drosophila* wirken in ganz ähnlicher Weise die Uhren-Gene *period* (*per*) und *timeless* (*tim*) sowie *clock* und *cycle* zusammen. Sie betreffen die Periodenlänge des Aktivitätsrhythmus bzw. des Schlüpfrythmus. Die Proteine der Gene *clock* und *cycle* bilden einen Dimer, der den aktivierenden Transkriptionsfaktorkomplex darstellt, und die Proteine von *per* und *tim* bilden einen Dimer, der die Aktivatoren ihrer eigenen Expression inhibiert. Wie bei *Neurospora* sind Phosphorylierung und eine zeitabhängige Lokalisierung im Cytosol bzw. im Zellkern Voraussetzung für den geregelten Ablauf des negativen Rückkopplungskreises (Abb. 3b).

Bei Mäusen wurden 'Uhren'-Mutanten gezüchtet, deren circadiane Periode der Laufradaktivität vom Wildtyp abweicht. Erstaunlicherweise wurden hier Gene gefunden, die ähnlich sind wie die der Rückkopplungsschleife von *Drosophila*. In der Maus existieren im Gegensatz zur Taufliege mehrere *per*- und *tim*-Gene, deren genaue Funktion im Uhrwerk noch aufgeklärt werden muß.

Die geschilderten Ergebnisse lassen das molekulare Uhrwerk als eine einfache selbstregulierende Rückkopplungsschleife auf der Ebene der Genexpression erscheinen, die sogar im Laufe der Evolution zumindest im Tierreich konserviert wurde. Es gibt allerdings Hinweise, daß dieses Modell zu einfach konzipiert ist. Wie bei *Gonyaulax* beschrieben, können mehrere Oszillatoren in einer einzelnen Zelle das tageszeitliche Programm kontrollieren. Darüber hinaus wird immer klarer, daß auch außerhalb des eigentlichen circadianen Oszillators Rückkopplungsschleifen existieren. So sind Elemente der Lichteingänge zum Oszillator selbst unter circadianer Kontrolle - ihr Antwortverhalten auf Lichtreize verändert sich im Laufe des circadianen Zyklus. Auch Ausgänge des circadianen Systems können den Lauf des Oszillators beeinflussen (Abb. 4).

Diese Komplexität der in sich verschachtelten Rückkopplungen sorgt wahrscheinlich für die Robustheit und die Präzision der Rhythmik und für eine Abschirmung vor Einflüssen, die den Ablauf der biologischen Zeit 'stören' könnten wie Temperatur-, Energie- oder Nährstoffveränderungen. Es gibt sogar experimentelle Hinweise dafür, daß die geschilderten molekularen Elemente Teile dieser kontrollierenden Rückkopplungsschleifen sein könnten und nicht notwendigerweise Elemente des Rhythmusgenerators selbst. Auch wenn sich die zellulären und molekularen Mechanismen als wesentlich komplexer herausstellen als bisher angenommen, wurde durch die Charakterisierung der Uhren-Gene in *Neurospora*, *Drosophila* und der Maus eine wichtige Basis zur Erforschung dieses fundamentalen biologischen Phänomens geschaffen.

Bedeutung chronobiologischer Erkenntnisse für den Menschen

Ein Verständnis für die Mechanismen biologischer Zeitprogramme ist für den Menschen besonders wichtig, da unser technisiertes und elektrifiziertes Leben die natürlichen Zeitstrukturen von Tag und Nacht immer stärker verwischt. Die fortschreitende Automatisierung der Industrie verlangt zunehmend Arbeitszeiten rund um die Uhr. Die Schichtarbeit wird jedoch nicht von einer Umstellung der inneren Uhr begleitet, so daß eine zunehmende Anzahl von Erwerbs-tätigen gegen ihre inneren biologischen Rhythmen lebt. Dies kann langfristig zu zahlreichen chronischen Krankheitsbildern führen, die große finanzielle Belastungen bedeuten, allerdings nicht für die Betriebe, sondern für den Steuerzahler. Die Ergebnisse der circadianen Forschung könnten diese Folgen minimieren. Die zunehmende internationale Vernetzung führt zu deutlich mehr Flügen über viele Zeitzonen hinweg. Auch die dadurch entstehenden Belastungen können durch chronobiologische Erkenntnisse vermindert werden. Die Anzahl der alten Menschen war noch nie so hoch wie heute, und diese Tendenz wird sich auch in Zukunft fortsetzen. Auch hierfür ist die Chronobiologie wichtig, da die Regulation der Physiologie durch die innere Uhr im hohen Alter drastisch abnimmt. Einer der wichtigsten Gründe für die chronobiologischen Folgen der Industrialisierung liegt an den verhältnismäßig geringen Lichtmengen, denen sich der moderne Mensch aussetzt. Wir verbringen die meiste Zeit in Innenräumen und sind so von den natürlichen Lichtverhältnissen abgeschirmt. Die normale Innenbeleuchtung liegt bei etwa 50 - 500 Lux, während das Licht im Freien zwischen 8.000 und 100.000 Lux beträgt (bedeckter Himmel verglichen mit Sonnentag mittags). Da Licht der wichtigste Zeitgeber ist, aber erst bei relativ hoher Intensität für das circadiane System wirksam wird (> 1000 Lux), leben wir meist in 'chronobiologischer Finsternis'. Die Folgen sind Schlafstörungen, Energielosigkeit, Verstimmungen oder sogar schwere Depressionen. Mit künstlichen Lichttherapien kann diesen Folgeerkrankungen entgegengewirkt werden.

Eine der vielen Aufgaben der inneren Tagesuhr besteht in der Messung der Tageslänge (Photoperiode) im Jahresverlauf. Diese Information ist für eine weitere biologische Uhr wichtig - die circa-annuale Uhr. Sie ist für die zeitliche Programmierung des Jahresablaufs verantwortlich. Auch die Information über die natürliche Tageslänge, also die Jahreszeiten, ist durch die modernen Tagesabläufe nur noch ein schwaches Signal für die zeitlichen Programme unseres Körpers.

Da die Eigenschaften der individuellen circadianen Uhr von Genen bestimmt werden und somit vererbt werden können, gibt es in der Bevölkerung eine Verteilung verschiedener 'Chronotypen'. Manche Menschen sind sogenannte 'Eulen' - sie gehen gerne spät zu Bett und haben Schwierigkeiten, früh aufzustehen. Andere sind 'Lerchen', die schon frühmorgens fit und aktiv sind, dafür aber früher am Abend zu Bett gehen. Die Ausprägung dieser Chronotypen beginnt bereits in der Kindheit - nur während der Pubertät sind die meisten Jugendlichen tendenzielle Eulen - als Kinder und als Erwachsene sind sie jedoch ihr vererbter Chronotyp. Berücksichtigt man diese Chronotypen und ihre Entwicklung in der Jugend, wird verständlich, daß die Mehrzahl der Schulkinder in der Pubertät Schwierigkeiten hat morgens 'auf Touren zu kommen'. Eine Folge dieses erzwungenen täglichen 'Kaltstarts' (viele Jugendlichen frühstücken nicht) können körperliche Beschwerden sein, und viele weisen eine verminderte Konzentrationsfähigkeit auf. Studien haben gezeigt, daß sich Gesundheitszustand und Leistungen aller Jugendlichen erheblich verbessern, wenn der Schulbeginn - vor allem im Winter - um nur eine Stunde verschoben wird. Viele medizinische Diagnosen berücksichtigen weder die Tageszeit der erhobenen Befunde noch den Chronotypus des jeweiligen Patienten. Hier könnten die Erkenntnisse der Chronobiologie zu wesentlich genaueren Diagnosen führen. Das circadiane System wird mit zunehmendem Alter schwächer und weniger präzise. Dies kann zu Schlaf- und Aktivitätsproblemen führen. Da sich das Lebensalter immer mehr erhöht, betreffen diese Probleme eine immer größere Anzahl von Menschen.

Diese wenigen Beispiele sollten zeigen, daß das zeitliche Programm der inneren Uhr und ihre Störungen für den Organismus, die Population und sogar für das Ökosystem schwerwiegende Folgen haben kann. Um diese Folgen überhaupt erkennen zu können, brauchen wir ein weiterreichendes Verständnis über die Mechanismen und Zusammenhänge zeitlicher Strukturen in der Biologie.

Zu den Autoren

Prof. Dr. Birgit Piechulla

Jahrgang '56,

studierte Biologie an der Universität Oldenburg und promovierte 1983 mit einem mikrobiologischen Thema. Nach Auslandsaufenthalt in Berkely, USA, Assistenzzeit in Göttingen habilitierte sie sich dort in Biochemie. Seit April '96 ist sie Professorin für Biochemie an der Universität Rostock.

PD Dr. Till Roenneberg

Jahrgang '53,

studierte zunächst Physik und Medizin, wechselte dann zur Biologie (München und London) und promovierte 1983 in Neurophysiologie. Post-Doc-Zeit bei Aschoff am MPI f. Verhaltensphysiologie in Andechs. 4 Jahre an

der Harvard Universität. Seit 1988 leitet er die AG Chronobiologie an der med. Fakultät der Universität München. Habilitation 1993.

Literaturangaben zum Leitartikel in *Biologen heute* 4/99: CHRONOBIOLOGIE

- deMairan JJ. Observation Botanique. Histoir de l'Academie Royale des Science: 35-36, 1729
- Hastings JW. Biological clocks, Alex. v. Humb. Magazin 63: 17-22, 1994
- Mittag M., Lee DH., Hastings WJ. Circadian expression of the luciferin-binding protein correlates with the binding of a protein to the 3'untranslated region of its mRNA. Proc. Natl. Acad. Sci USA 91: 5257-5261, 1994
- Roenneberg T., Morse D. Two circadian oscillators in one cell. Nature 362: 362-364, 1993
- Piechulla B., Gruissem W. Diurnal mRNA fluctuations of nuclear and plastid genes in developing tomato fruits. EMBO J 6: 3593-3599, 1987
- Piechulla B., Merforth N., Rudolph B. Identification of tomato Lhc promoter regions necessary for circadian expression. Plant Mol. Biol. 655-662, 1998
- Dunlap J. An end in the beginning. Science 280:1548-1549, 1998
- Aschoff J., Biological Rhythms. New York, Plenum Press, 1981
- Merrow M., Brunner, M., Roenneberg T. (1999). "Assignment of circadian function for the Neurospora clock gene frequency." Nature (1999). 399: 584-586.
- Roenneberg, T., Merrow M. (1999). "Circadian clocks - from genes to complex behaviour." Reprod. Nutr. Dev. 39: 277-294.