

Uhren-Gene

AUFGABEN

- ❶ Erläutern Sie mithilfe der Arbeitsmaterialien die Begriffe „Uhren-Gene“ und „Uhren-Proteine“.
- ❷ Beschreiben Sie den genetischen Regelkreis der biologischen Uhr.
- ❸ Welcher Faktor könnte dafür verantwortlich sein, dass die inneren Räderwerke immer wieder nachgestellt werden und deshalb mit der Außenwelt und dem 24-Stunden-Rhythmus synchron laufen?



A1: UHREN-GENE

Mit dem SCN war die Referenzuhr entdeckt, über die alle inneren Uhren täglich neu justiert werden. Doch das eigentliche Uhrwerk, ein Oszillator, der mit einer 24-Stunden-Periode tickt, sowie die feineren molekularen Rädchen, durch die die Uhr vor- oder nachgestellt werden kann, waren nach wie vor unbekannt. Den Schlüssel zu einem tieferen Verständnis der biologischen Uhren lieferte wieder einmal die kleine Taufliege *Drosophila*. Seit 1971 kannte man eine Fliegen-Mutante, die infolge eines genetischen Defekts einen falschen Tagesrhythmus besaß.

13 Jahre dauerte es, dann hatten die Genetiker jenes Stück Erbgut gefunden, das für diese verzerrte circadiane Periodik verantwortlich ist. Von diesem Gen, das *period* getauft wurde, hängt offenbar die Steuerung der endogenen Periodik bei *Drosophila* ab. Die Forscher entdeckten noch zwei weitere Uhren-Gene: *clock* und *timeless*. 1997 wurden dann bei Mäusen gleich drei *period*-Gene gefunden, von denen zumindest das erste (*mouse period 1*, kurz *mper1*) eindeutig mit dem Fliegen-Gen verwandt ist.

Nun können Gene – beziehungsweise die nach ihrer Vorgabe gebildeten Proteine –, auch wenn sie in wesentlichen Bauteilen übereinstimmen, dennoch in verschiedenen Organismen völlig unterschiedliche Funktionen erfüllen. Noch gab es keinen Beweis dafür, dass die *period*-ähnlichen Gene bei der Maus tatsächlich etwas mit der Steuerung der circadianen Rhythmik zu tun haben könnten. Wissenschaftler schauten sich daher das Expressionsmuster dieser Gene genauer an: Wo und wann werden die *period*-Gene bei der Maus in Proteine übersetzt?

A2: GENE ZUM SCHWINGEN GEBRACHT

Die Untersuchungen bestätigten ihre Vermutung: *mper1* wird bei der Maus unter anderem im SCN exprimiert und sein zeitliches Expressionsmuster entspricht genau dem, was man von einem Uhren-Gen erwartet: Über die Morgenstunden steigt die Expression des Gens an, erreicht zur Mittagszeit ihr Maximum und sinkt bis zum Anbruch der Nacht wieder auf null. Verfolgt man dieses Auf und Ab über mehrere Tage hinweg, stellt man fest, dass die Expression des Gens mit einer Periode von 24 Stunden schwankt. Diese circadian-rhythmische Expression des Gens läuft auch dann weiter, wenn man die Versuchstiere in konstante Dunkelheit bringt.

Wie entsteht dieses rhythmische Expressionsmuster? Der genetische Regelkreis der biologischen Uhr besteht – und zwar bei der Taufliege ebenso wie bei der Maus oder beim Menschen – aus zwei Rückkopplungsschleifen, die ähnlich wie Thermostate funktionieren und die Produkte der Gene *period* und *timeless* (bei Maus/ Mensch *period* und *cryptochrom 1/2*) regeln: Steigt die Konzentration eines Genprodukts (die „Temperatur“) über den Sollwert, wird die Produktion des entsprechenden Proteins (die „Heizung“) abgeschaltet und umgekehrt. Die Zeitverzögerung zwischen der Aktivierung der Gene *period* und *timeless* und der Produktion der entsprechenden Proteine führt zum periodischen Auf- und Abschwngen: Zunächst steigt die Konzentration der Uhren-Proteine in der Zelle kontinuierlich an. Überschreitet sie ein Maximum, dann werden die Gene abgeschaltet. Die Konzentration der Proteine sinkt ab, bis die Hemmung der Uhren-Gene wieder aufgehoben wird und der Kreislauf von Neuem beginnt. Das geschieht beim Menschen eigentlich erst nach 25 Stunden (bei der Taufliege und der Maus beträgt die Freilaufperiode der inneren Uhr 23,5 Stunden).