

Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 91 (2002)

Artikel: Die innere Uhr : Gene und Verhalten

Autor: Albrecht, Urs

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308827>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 29.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Die innere Uhr: Gene und Verhalten

Urs ALBRECHT

Dept. für Medizin, Div. Biochemie, Universität Fribourg, 1700 Fribourg

Wie eine Uhr haben auch wir Zeiger, die zu bestimmten Zeiten auf Wachheit und Leistung stehen, zu anderen auf Passivität und unüberwindbarer Müdigkeit. So steigt unsere Konzentrationsfähigkeit im Verlaufe des Morgens an und ist am späteren Nachmittag wieder viel geringer. Am Abend sind wir in der Regel müde und legen uns schlafen. Auch das Aufstehen unterliegt einer «unsichtbaren Macht», denn oft wacht man kurz vor dem Klingeln des Weckers auf. Was ist die Ursache dieses automatischen, täglich immer wiederkehrenden Verhaltens? Findet man solche Tagesrhythmen auch in anderen Lebensformen ausser dem Menschen?

Im Jahre 1729 beschrieb der französische Astronom de Mairan eine rhythmische Veränderung der Blattstellung in der Mimose. Er beobachtete, dass die Blätter während der Lichtphase, also während des Tages, maximal ausgespreizt wurden. Gegen Abend jedoch verringerte sich die Spreizung der Blätter und in der Nacht waren sie vollends zusammengefaltet. Die Vermutung lag nahe, dass dies eine Reaktion auf die Menge des Lichts war, die auf die Pflanze auftraf. Um so erstaunlicher war es, als man herausfand, dass dieses tagesrhythmische Spreizen und Falten der Blätter auch beobachtet werden konnte, wenn die Pflanze in absoluter Dunkelheit gehalten wurde. Dies bedeutete, dass die Pflanze eine innere Uhr besitzt, die unabhängig vom Lichtzyklus die Zeit anzeigt.

Der Deutsche Jürgen Aschoff beschrieb ein ähnliches Verhalten beim Menschen. Er konnte zeigen, dass Versuchspersonen, die sich freiwillig für längere Zeit in seinem von der Umwelt abgeschirmten Bunker aufhielten, ein rhythmisches Schlafverhalten aufwiesen. Ungefähr alle 24 Stunden legten sie sich zur Ruhe, und auch ihre Körpertemperatur sowie der Flüssigkeitshaushalt folgte diesem sogenannten circadianen Muster. Dabei bedeutet circadian soviel wie «ungefähr ein Tag». Auch die Ausschüttung von Hormonen wie Corticosteronen und Melatonin ist circadian gesteuert. Es stellte sich die Frage, wo eine innere Uhr, die all die oben genannten Prozesse steuert, lokalisiert sein könnte.

Erste Hinweise zur Lokalisation der inneren Uhr stammten aus Experimenten, welche die Umsetzung von Glukose im Hirn verfolgten. Dabei entdeckte man, dass der Glukose-Verbrauch in einem bestimmten Teil des Hirns einem 24-Stunden-Rhythmus folgt. Diese Beobachtung wurde im ventralen Teil des Hypothalamus gemacht und zwar in zwei Kernen, die gerade über der Kreuzung der Sehnerven, dem optischen Chiasma, liegen. Deshalb werden diese Kerne als **Suprachiasmatische Nuclei (SCN)** bezeichnet (Abb. 1). Sollten diese SCN tatsächlich die innere Uhr beherbergen, müsste eine Entfernung dieser Kerne einen Verlust der inneren Uhr zur Folge haben. In der Tat verlieren Hamster, denen die SCN chirurgisch entfernt werden, ihren circadianen Rhythmus. Hält man SCN-Zellen in Kultur und implantiert sie zurück in einen Hamster ohne SCN, wird der circadiane Rhythmus wieder hergestellt.

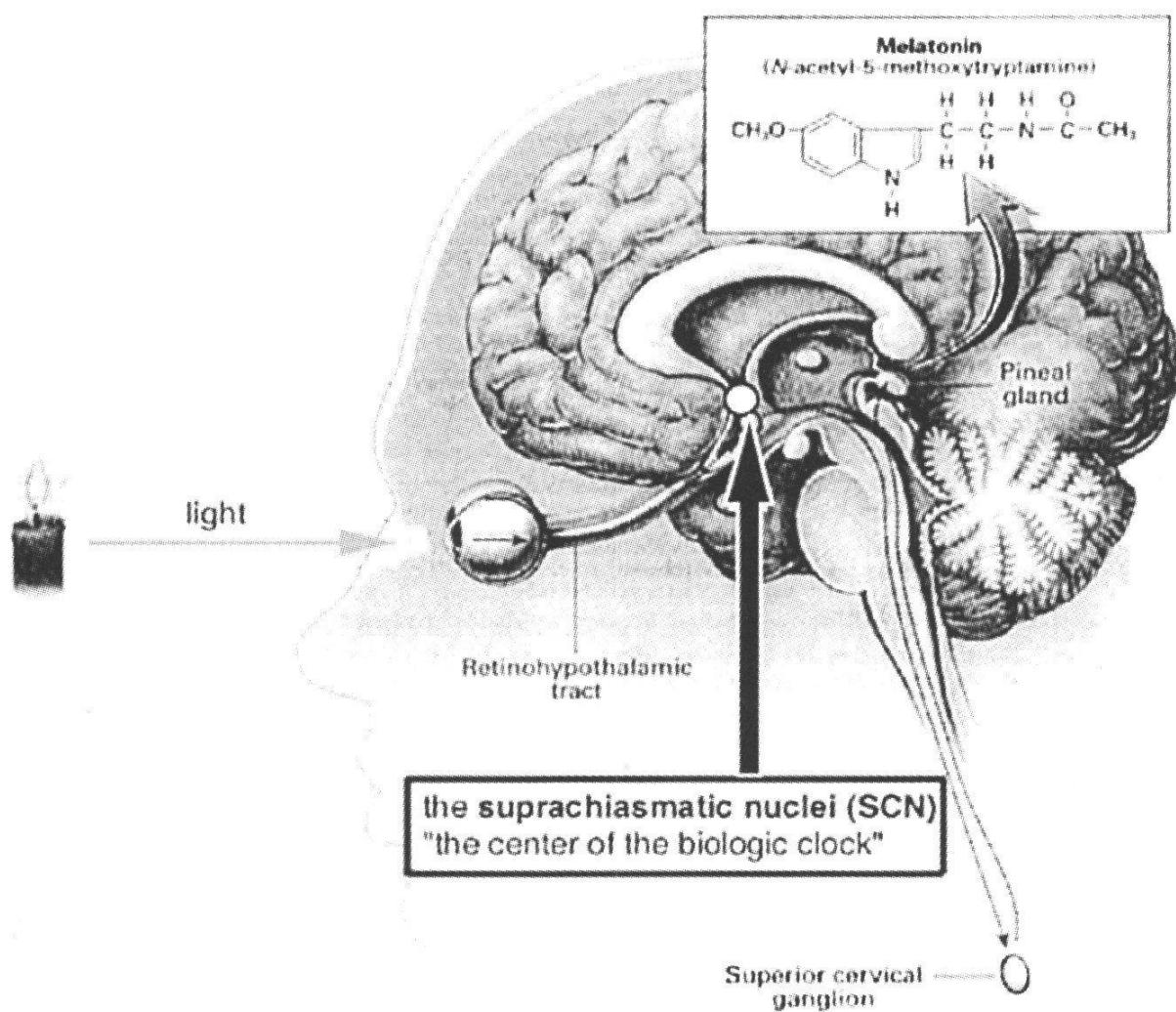


Abb. 1 Darstellung des menschlichen Hirns: Licht beeinflusst den zentralen Schrittmacher, die suprachiasmatischen Nuclei (SCN), die ihrerseits Organe des Körpers steuern. Die SCN sind auch mit der Zirbeldrüse (pineal gland) verbunden, die Melatonin produziert. Dieses Hormon beeinflusst das Schlafverhalten.

Dies zeigt, dass sogar Einzelzellen, die in Kultur gehalten werden, einen circadianen Rhythmus haben. Aber wie kann ein circadianer Rhythmus in der Zelle erzeugt werden?

Das Leben einer Zelle wird durch ihren Stoffwechsel bestimmt. Der Stoffwechsel dient dazu, aus Molekülen, wie zum Beispiel Glukose, Energie zu gewinnen. An diesem Prozess sind viele verschiedene Proteine beteiligt. Damit die Proteine ihre Aufgabe erfüllen können, müssen sie zuerst zusammengebaut werden. Die Bauanleitung ist in der DNA (Desoxyribonukleinsäure) kodiert, die im Zellkern als Chromosomen aufgewunden gespeichert ist. Der DNA-Abschnitt, der für ein bestimmtes Protein kodiert (=Gen), muss aktiviert werden. Die Aktivierung des Gens erfolgt über eine Abschrift der DNA. Diese Abschrift ist aus Ribonukleinsäuren zusammengesetzt und wird deshalb als RNA bezeichnet. Die RNA wiederum wird in eine Aminosäurenkette übersetzt, die sich faltet und das fertige, aktive Protein darstellt (Abb. 2). Die Vermutung liegt nun nahe, dass bestimmte Proteine und damit auch ihre Gene für die Erzeugung eines circadianen Rhythmus' in der Zelle verantwortlich sind.

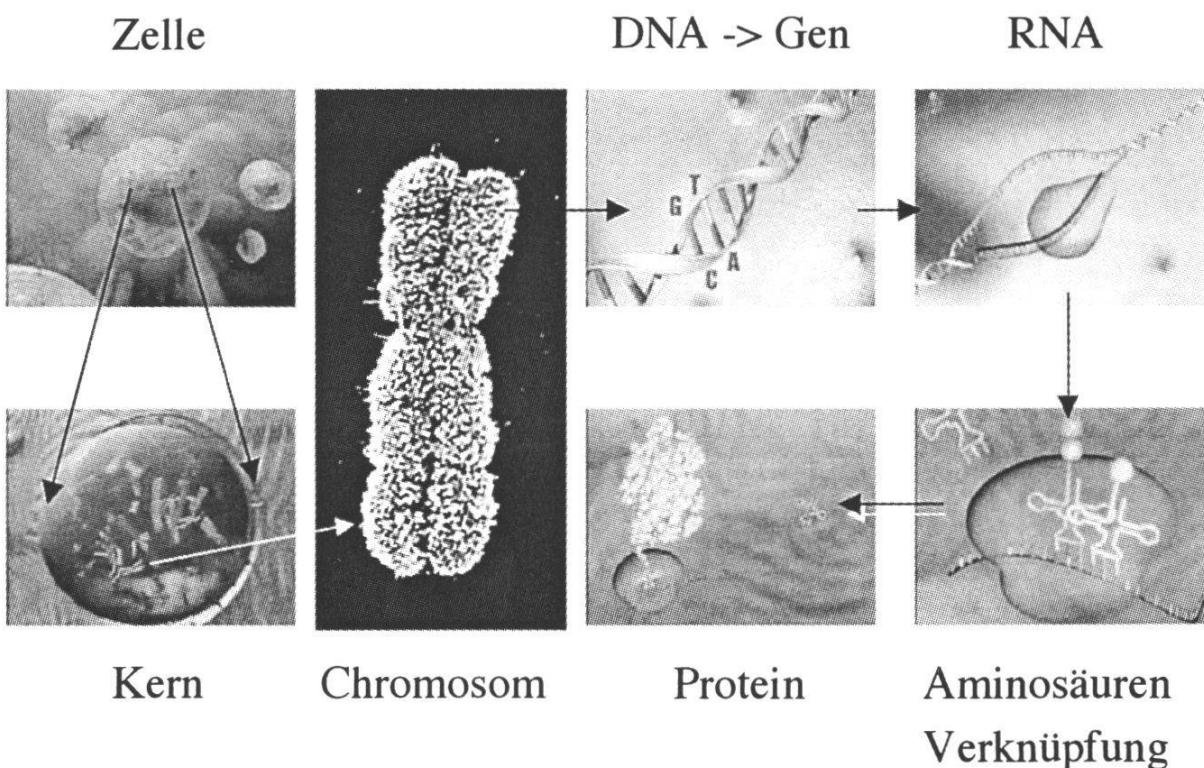


Abb. 2 Vom Chromosom im Zellkern über das Gen zum Protein. DNA-Fragmente auf dem Chromosom, die für Proteine kodieren werden als Gen bezeichnet. Die DNA wird in RNA umgeschrieben, welche als Vorlage für die Verknüpfung von Aminosäuren dient. Die fertige Aminosäurenkette wird als Protein bezeichnet.

Dass tatsächlich ein Gen das circadiane Verhalten beeinflussen kann, wurde das erste Mal an der Fruchtfliege gezeigt. Fruchtfliegen, die eine Mutation auf einem bestimmten Gen hatten, zeigten eine Veränderung des circadianen Verhaltens. Die Periodenlänge der aktiven Phase der Fliegen war verändert. Das verantwortliche Gen wurde somit als «Period» oder kurz «Per» benannt. Dieses Gen wurde auch im menschlichen Erbgut auf Chromosom 17 gefunden. Man spekulierte daraufhin, dass auch im Menschen das circadiane Verhalten zumindest teilweise genetisch gesteuert ist. Tatsächlich fand man drei verschiedene *Per* Gene (*Per1*, *Per2* und *Per3*) beim Menschen. Da Menschen und Mäuse ähnliche Chromosomen und Gene haben (Mäuse besitzen ebenfalls drei *Per* Gene), bot sich die Maus als Modell für weitere Experimente zur circadianen Rhythmisierung an. Als erstes wollte man natürlich herausfinden, ob diese *Per* Gene überhaupt im SCN, dem Zentrum der inneren Uhr, aktiv sind. Deshalb wurde mittels einer radioaktiven Sonde die Abschrift des Gens, also die Boten-RNA, gesucht. Tatsächlich konnte man alle drei *Per* Gene in Hirnschnitten von Mäusen im SCN aktiviert sehen. Interessanterweise ist diese Aktivierung der *Per* Gene auch über den Tag gesteuert, das heißt sie werden alle 24 Stunden einmal angeschaltet und wieder ausgeschaltet (Abb. 3).

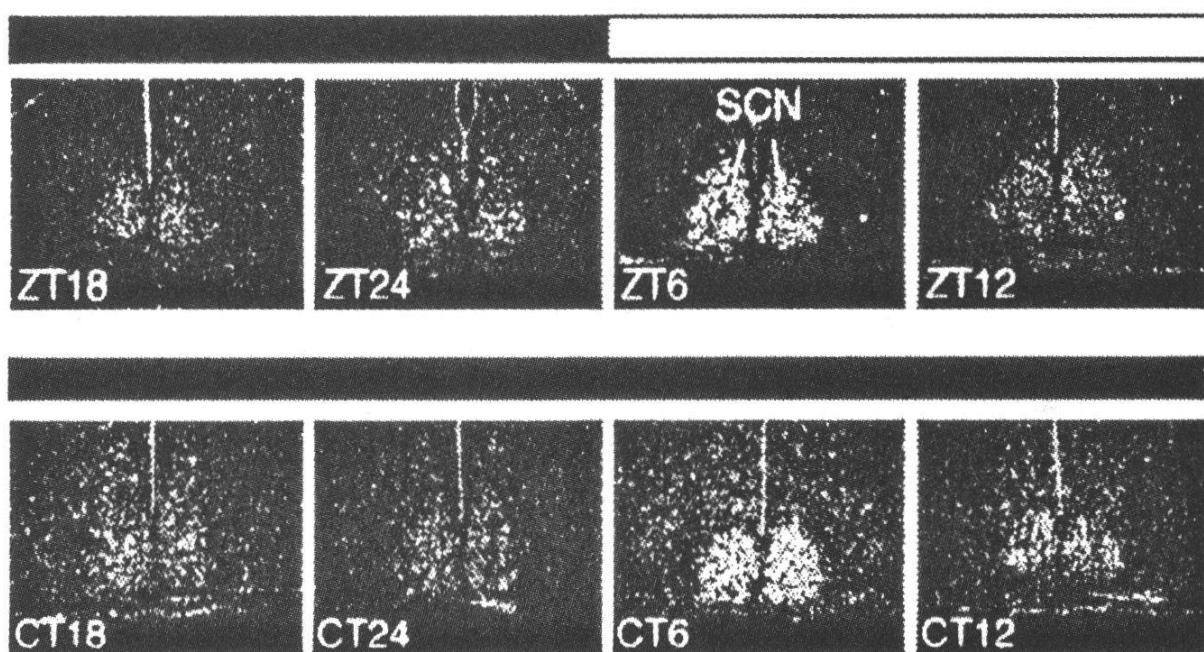


Abb. 3 Veränderung der Genexpression im SCN von Maushirnen im Sechs-Stunden-Takt. Zu sehen ist in weiß die vom *Per1* Gen produzierte Boten-RNA, die mit radioaktiven Sonden aufgespürt und auf Fotofilm sichtbar gemacht wurde. Der schwarz-weiße Balken (oben) zeigt die Licht- und Dunkel-Phasen an. Dabei bedeutet ZT = Zeitgeber time, und ZT6 bedeutet 6 Stunden nach Tagesanfang. Der schwarze Balken darunter zeigt völlige Dunkelheit an. Die *Per1* Expression ist immer noch rhythmisch. CT = circadian time und zeigt die Bedingungen bei völliger Dunkelheit.

Diese sogenannte circadiane Expression der *Per* Gene wird auch aufrechterhalten, wenn die Mäuse in permanenter Dunkelheit leben und kein Licht sehen, ähnlich der Blattfaltung bei der Mimose. Darüberhinaus scheint sich die Expression der *Per* Gene veränderten Tagesrhythmen anzupassen. Simuliert man einen Jet-lag, indem man Mäuse in einen Raum bringt, in dem das Licht 6 Stunden früher angeht, kann man beobachten, dass sich die circadiane Expression der *Per* Gene dem neuen Tagesrhythmus anpasst. Bei einer Zeitdifferenz von sechs Stunden dauert dies etwa eine Woche. Zusammengefasst kann man sagen, dass die *Per* Gene Zahnräder der inneren Uhr darstellen.

In weiteren Experimenten entfernte man genetisch bei Mäusen die *Per1*, *Per2* und *Per3* Gene. Dabei stellte sich heraus, dass die Entfernung der *Per1* und *Per2* Gene dazu führte, dass die Mäuse ihren circadianen Rhythmus verloren. Um den circadianen Rhythmus zu visualisieren, wird das Laufradverhalten der Mäuse gemessen. Abbildung 4 zeigt, dass in einem 12 Stunden Licht-12 Stunden Dunkel Wechsel die Tiere dem Licht-Dunkel Rhythmus folgen (Dunkelphase grau unterlegt). Werden sie jedoch in konstanter Dunkelheit gehalten, verlieren sie ihren Aktivitätsrhythmus. Demnach müssen die *Per* Gene eine Rolle im Räderwerk der inneren Uhr spielen. Wie dieses Räderwerk in Säugern genau funktioniert, ist nicht im Detail entschlüsselt. Experimente mit der Fruchtfliege und auch mit Mäusen lassen aber darauf schliessen, dass der innere Uhrenmechanismus auf einer sogenannten autoregulatorischen Rückkopplungsschleife basiert (Abb. 5). Dabei bilden zwei Proteine, genannt *Clock* und *Bmal1*, einen Komplex der dazu führt, dass die *Per* Gene im Zellkern abgeschrieben werden. Die RNA gelangt dann als Boten-RNA in das Zytoplasma der Zelle, wo sie in PER Proteine übersetzt wird. Die PER Proteine gelangen dann in den Kern, wo sie ihre eigene Aktivierung durch *Clock* und *Bmal1* unterdrücken. Es wird demnach kein PER Protein mehr produziert, bis wieder genug *Clock* und *Bmal1* angereichert wird und der ganze Prozess von vorne beginnt. Dieser Zyklus dauert etwa 24 Stunden und stellt die Grundlage für die circadianen Rhythmen dar.

Eine Uhr besteht natürlich nicht nur aus dem Uhrwerk mit Rädchen die ineinander greifen wie die oben beschriebenen *Per*, *Clock* und *Bmal1* Gene in der biologischen Uhr. Ein wichtiges Merkmal einer Uhr ist auch, dass sie verstellt werden kann, wenn man zum Beispiel in eine andere Zeitzone wechselt. Das heisst die Uhr muss von aussen beeinflusst werden können, wie zum Beispiel bei einer Armbanduhr über die Krone. Wie schon oben angedeutet, können die Rädchen der inneren Uhr, also die *Per* Gene, von einer Verschiebung des Lichtrhythmus' beeinflusst werden. Dabei ist die Funktion von *Per1* mit dem Vorstellen und die Funktion von *Per2* mit dem Zurückstellen der Uhr assoziiert. Für die Reaktion auf die Veränderung von Lichtverhältnissen haben also die *Per1* und *Per2* Gene unterschiedliche Aufgaben. Somit wird die Eingabe in die Uhr von unterschiedlichen Wegen kontrolliert. Wie steht es nun aber mit der Abgabe von Informationen von der Uhr an den Körper? Es

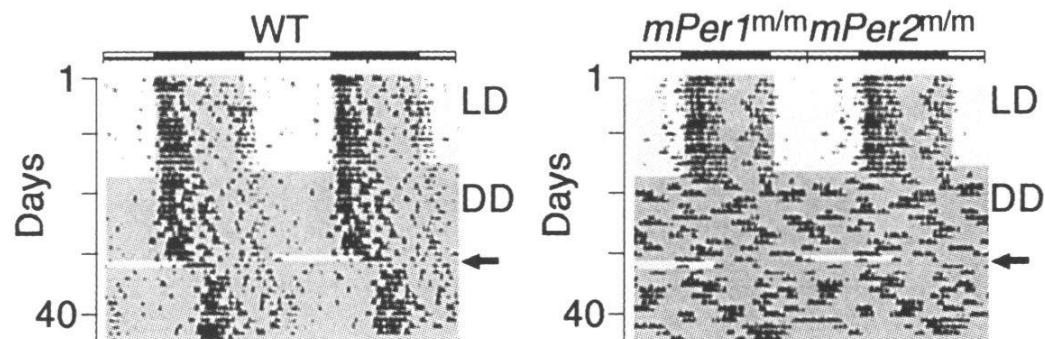


Abb. 4 Laufradaktivität von normalen Mäusen (links) und mutierten Mäusen (rechts). Normale Mäuse weisen gleichmässige Aktivitätsphasen auf, auch wenn sie in völliger Dunkelheit leben. Ein Lichtpuls (Pfeil) verschiebt die Tagesrhythmisik (Bild links). Mäuse mit mutierten *Per1* und *Per2* Genen zeigen dagegen in völliger Dunkelheit keine Tagesrhythmisik mehr. Auch ein Lichtpuls (Pfeil) kann sie nicht zu tagesrhythmischem Rennen im Laufrad bewegen (Bild rechts).

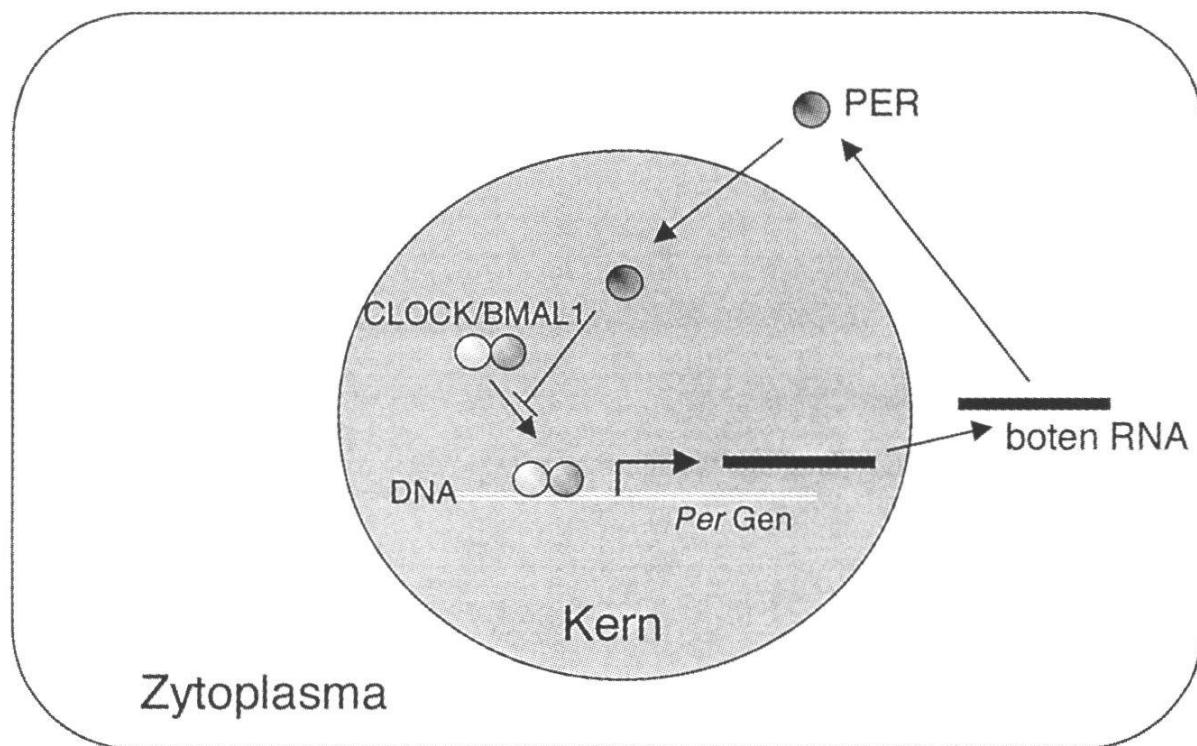


Abb. 5 Vereinfachtes Modell des autoregulatorischen Rückkopplungsmechanismus' in einer Zelle, welches das Grundprinzip der circadianen Uhr illustriert. Die Transkriptionsfaktoren CLOCK und BMAL1 aktivieren das *Per* Gen im Zellkern. Die Abschrift des Gens, die Boten-RNA, gelangt ins Zytosol und wird dort in PER Protein übersetzt (schwarze Kugel). Dieses Protein gelangt wieder zurück in den Kern und blockiert die Aktivität von CLOCK und BMAL1. In der Folge wird das *Per* Gen nicht mehr aktiviert. Sobald die Blockade durch PER Protein aufgehoben wird, kann das *Per* Gen wieder aktiviert werden. Dieser Umlauf dauert etwa 24 Stunden.

gibt auch hier Hinweise dafür, dass den *Per1* und *Per2* Genen unterschiedliche Aufgaben zu kommen. So hat man mit der Analyse von DNA Chips herausfinden können, dass viele metabolische Stoffwechselwege einem circadianen Rhythmus unterliegen. Diese Stoffwechselwege hängen von der Aktivierung des sympathischen oder parasympathischen Nervensystems ab. Man kann also annehmen, dass das sympathische und parasympathische Nervensystem nicht gleich reguliert werden und dass möglicherweise die *Per1* und *Per2* Gene dabei einen Unterschied ausmachen könnten. Möglicherweise kann dadurch die innere Uhr den Alterungsvorgang und auch die Krebsentwicklung beeinflussen. Ob dem tatsächlich so ist, gilt es noch zu beweisen und ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Was jedoch heute feststeht ist, dass die innere Uhr einen starken Einfluss auf unsere Physiologie ausübt und unser Wohlbefinden entscheidend prägt. Durch den modernen Lebenswandel gönnt der Mensch sich immer weniger Bettruhe. Schließen die Menschen Anfang des 20. Jahrhunderts täglich um die 9 Stunden, sind es heute im Durchschnitt noch 7. Der Schlaf hat grosse Konkurrenz bekommen: durch die Wirtschaft etwa, die Schichtarbeit fordert, aber auch durch die Freizeitindustrie, die mittlerweile ihre Angebote weit in die Stunden nach Mitternacht plaziert. Die daraus resultierende grosse Müdigkeit der Massen verursacht volkswirtschaftlichen Schaden. Produktivitätsverluste auf Grund von Übermüdung, aber auch Industriekatastrophen wie die Explosion in der Union-Carbide-Düngefabrik von Bhopal, der atomare GAU in Tschernobyl oder die Havarie des Tankers 'Exxon Valdez' sind gemäss Experten auf Übermüdung des Personals zurückzuführen. Neben der bewussten Reduktion der Ruhezeit gibt es aber auch chronische Schlafstörungen, von denen rund 10 Prozent der Schweizerinnen und Schweizer betroffen sind. Deshalb ist es wichtig, die verschiedenen Prozesse, die durch die innere Uhr gesteuert werden zu verstehen, um Ansatzpunkte zu finden, wie eine entgleiste innere Uhr wieder funktionstüchtig gemacht werden kann.

