

# SCHOOL-SCOUT.DE

Unterrichtsmaterialien in digitaler und in gedruckter Form

## Auszug aus:

*Genetik: Der circadiane Rhythmus - Welche Uhren steuern uns?*

Das komplette Material finden Sie hier:

[School-Scout.de](https://www.school-scout.de)



### Der circadiane Rhythmus – Welche Uhren steuern uns?

Ein Beitrag von Dr. Monika Pohlmann und Stephan Rickenbacher



© pixabay.com/Stock/Getty Images Plus

Der circadiane Rhythmus definiert den Tageszyklus von Tieren und Pflanzen. Er stellt eine biologische Dynamik dar, die ihre Ursache in endogenen Oszillationen metabolischer oder physiologischer Aktivitäten mit einer Periodizität von 20-28 Stunden hat. Die auch als innere Uhr bezeichnete Rhythmik liegt unabhängig von externen Faktoren vor. Der endogene Prozess stellt ein komplexes Geflecht aus Genregulationen dar, wird damit genetisch gesteuert und durch Stoffwechselprozesse realisiert. Im natürlichen Tag-Nacht-Wechsel wird der Zyklus auf 24 Stunden synchronisiert. In jüngster Zeit konnten große Fortschritte in der Grundlagenforschung sowie der neuen Disziplin der Chronomedizin gewonnen werden. Am Beispiel von „Paracetamol“ und „Aspirin“ erarbeiten die Lernenden an Modellen und Grafiken labororientiert, dass die Wirksamkeit der bekannten Arzneimittel mit der Tageszeit der Einnahme schwankt. Die Schülerinnen und Schüler zeichnen auf der Basis ihrer Erkenntnisse das Bild einer zukünftig personalisierten Medizin.

RAABE  
LEARNING ACADEMY

# Der circadiane Rhythmus – Welche Uhren steuern uns?

Ein Beitrag von Dr. Monika Pohlmann und Stephan Rickenbacher



© nambitomo/iStock/Getty Images Plus

Der circadiane Rhythmus definiert den Tageszyklus von Tieren und Pflanzen. Er stellt eine biologische Dynamik dar, die ihre Ursache in endogenen Oszillationen metabolischer oder physiologischer Aktivitäten mit einer Periodizität von 20–28 Stunden hat. Die auch als innere Uhr bezeichnete Rhythmik liegt unabhängig von externen Faktoren vor. Der endogene Prozess stellt ein komplexes Geflecht aus Genregulierungen dar, wird damit genetisch gesteuert und durch Stoffwechselprozesse realisiert. Im natürlichen Tag-Nacht-Wechsel wird der Zyklus auf 24 Stunden synchronisiert. In jüngster Zeit konnten große Fortschritte in der Grundlagenforschung sowie der neuen Disziplin der Chronomedizin gewonnen werden. Am Beispiel von „Paracetamol“ und „Aspirin“ erarbeiten die Lernenden an Modellen und Grafiken fallorientiert, dass die Wirksamkeit der bekannten Arzneimittel mit der Tageszeit der Einnahme schwankt. Die Schülerinnen und Schüler zeichnen auf der Basis ihrer Erkenntnisse das Bild einer zukünftig personalisierten Medizin.

# Der circadiane Rhythmus – Welche Uhren steuern uns?

**Niveau: weiterführend, vertiefend**

Ein Beitrag von Dr. Monika Pohlmann und Stephan Rickenbacher

---

<b>Methodisch-didaktische Hinweise</b>	<b>1</b>
<b>M1: Ein unsortierter Haufen Patientenakten?</b>	<b>5</b>
<b>M2: Wer schlägt den Rhythmus?</b>	<b>9</b>
<b>M3: Den inneren Taktgebern auf der Spur</b>	<b>12</b>
<b>M4: Wirkung und Nebenwirkung – eine Frage der Tageszeit?</b>	<b>16</b>
<b>Lösungen</b>	<b>21</b>
<b>Literatur</b>	<b>28</b>

---

## Kompetenzprofil:

Kompetenz	Anforderungsbereiche	Basiskonzept	Material
Fachwissen, Erkenntnisgewinnung, Kommunikation	I–II–III	Struktur und Funktion, Steuerung und Regelung, Information und Kommunikation	M1–M4

## Überblick:

Legende der Abkürzungen:

AB Arbeitsblatt TX Textarbeit

Inhaltliche Stichpunkte	Material	Methode
Fallstudie zu Patientenakten, Anamnesebögen mit ungeklärter Diagnose, Vergleich der rätselhaften Fälle, Auffälligkeit einer von der Tageszeit abhängigen Symptomatik, Hypothesenbildung.	M1	AB, TX
Nachweis endogener Taktgeber im historischen Experiment von Zinn zu Blattbewegungen der Feuerbohne, Nachweis einer „inneren Uhr“ bei Testpersonen in Isolationsexperimenten ohne Tageslicht durch Jürgen Aschoff, Reflexion des naturwissenschaftlichen Erkenntnisweges.	M2	AB, TX
Biochemische Grundlage der „inneren Uhr“ in Zellen des Menschen, Vernetzung von Transkriptionsfaktoren in transkriptionalen Rückkopplungsschleifen, Modellierung der Steuerung der circadianen Rhythmik auf zellulär-molekularer Systemebene.	M3	AB, TX
Befunde zur Wirkung von Arzneien in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Einnahme, Verstoffwechselung von „Paracetamol“ und „Aspirin“ im circadianen Rhythmus, Hypothesen zur tageszeitlich optimierten Medikamentengabe sowie zu Ursachen unerwünschter Nebenwirkungen, Diagnose und Therapievorschläge im Rahmen der Fallstudie, Ausblick auf eine zukünftig personalisierte Medizin.	M4	AB, TX

# Fachwissenschaftliche Orientierung

## Chronobiologie

Die Chronobiologie ist ein junger Forschungszweig, welcher sich mit den **circadianen-Rhythmen** in Pflanzen, Tieren und Menschen befasst. Die Steuerung bei Säugetieren verläuft auf zwei Hauptebenen. Die die circadianen Rhythmen kontrollierende „**innere Uhr**“ der Säugetiere, die **Master-Clock**, ist im **Zentrum des Gehirns** lokalisiert, über der Kreuzung der Sehnerven (*Chiasma opticum*) und dem *Nucleus suprachiasmaticus* (SCN). Dort werden **äußere Einflüsse** als **Taktgeber** zentralnervös verarbeitet. In den Neuronen des SCN konnten verschiedene Neurotransmitter und Neuropeptide nachgewiesen werden, die das vegetative Nervensystem und den Stoffwechsel beeinflussen. Auch **ohne** den Einfluss äußerer **Taktgeber** verliert ein Lebewesen jedoch nicht die **Fähigkeit**, seinen **tagesperiodischen Rhythmus aufrechtzuerhalten**. Dies ermöglicht ein **endogener Mechanismus**, der dezentral und intrazellulär in allen Körperregionen genetisch bedingt wirksam ist. Alle höheren Lebewesen haben im Laufe der Evolution biochemische und physiologische Mechanismen entwickelt, den Organismus mit seinen vielfältigen Lebensäußerungen wie Schlaf-/Wachphasen, Fortpflanzung, Bewegungsfähigkeit und Nahrungsaufnahme an den Ablauf eines durch die Erdrotation vorgegebenen 24-Stunden-Tages anzupassen. Die in gleichmäßiger Folge wiederkehrende Rhythmik gehört zum Grundbauplan der eukaryotischen Lebewesen und steuert die zeitliche Einordnung der Lebensprozesse in den Tagesablauf. Die Schwingung ist selbsterregend und bleibt ein Leben lang bestehen.

© RAABE 2023

## Die Transkriptions-Translations-Rückkopplungsschleife

Für die Aufrechterhaltung eines endogenen circadianen Rhythmus sind auf zellulärer Ebene zahlreiche **Transkriptionsfaktoren** erforderlich, die sich wechselseitig beeinflussen. Zugleich kommt bestimmten **Genen** eine Schlüsselrolle bei der **tagesperiodischen Taktung** zu. Die **Transkription** dieser Gene **unterliegt** der **periodisch schwankenden** Konzentration der circadianen **Transkriptionsfaktoren**. Die Transkriptionsfaktoren selbst sind die Produkte sogenannter **Clock-Gene** (= Uhr-Gene).

Zum heutigen Zeitpunkt sind noch nicht alle an circadianen Rhythmen beteiligten Transkriptionsfaktoren entschlüsselt. Die vorliegende Lerneinheit rückt **vier zentrale Transkriptionsfaktoren** in den Fokus, die den endogenen circadianen Rhythmus von Säugetieren bestimmen. Sie bilden gemeinsam eine sogenannte **Transkriptions-Translations-Rückkopplungsschleife**:

1. BMAL1 = engl. *Brain and Muscle ARNT-Like 1*
2. CLOCK = engl. *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*
3. PER = *Period*
4. CRY = *Cryptochrom*

Am besten ist die Steuerung der „inneren Uhr“ bisher an der Taufliege, *Drosophila melanogaster*, untersucht worden, wobei anstelle von BMAL1 und CRY die Transkriptionsfaktoren Cycle (CYC) und Timeless (TIM) auftreten. Die Gene der aufgeführten Transkriptionsfaktoren unterliegen alle einer noch nicht bekannten Anzahl von Regulatoren. Nach heutigem Stand sind 10 Transkriptionsfaktoren bekannt, welche *Bmal1* positiv beziehungsweise negativ regulieren. Einige dieser Regulatoren werden selbst wieder von den Heterodimeren BMAL1:CLOCK, PER:CRY oder anderen circadianen Transkriptionsfaktoren kontrolliert. Die genregulatorischen Mechanismen im endogenen circadianen Rhythmus sind also äußerst komplex.

### Der Metabolismus von Arzneimitteln im circadianen Rhythmus

Die Chronobiologie differenziert sich zurzeit in verschiedene Subdisziplinen, von denen eine die **Chronomedizin** ist. Hierbei geht es vorrangig darum, die Erkenntnisse der Chronobiologie für medizinische Zwecke nutzbar zu machen. Tatsächlich können durch eine an die physiologische „innere Uhr“ **angepasste Gabe** von **Medikamenten Nebenwirkungen minimiert** und die Dosis für eine **effizientere Therapie erhöht** werden. In diesem Zusammenhang wird auch erforscht, zu welcher **Tageszeit** wichtige Arzneimittel die größtmögliche Wirkung entfalten, beziehungsweise die geringsten Nebenwirkungen verursachen. Nebenwirkungen von Medikamenten, wie bspw. beim Schmerzmittel Paracetamol, entstehen oft durch **Abbauprodukte** beim **Stoffwechsel** des Medikaments im Körper. Die **Konzentration** der an den **Stoffwechselprozessen beteiligten Enzyme** unterliegt einer **Tagesperiodik**, die **genetisch determiniert** ist. Da chemische Reaktionen Zeit benötigen und hier in einem komplizierten Geflecht voneinander abhängen, **schwanken** die **Enzymkonzentrationen** in einem **tagesperiodischen Rhythmus**. Studien zeigten, dass bei der Einnahme von Paracetamol am Abend die Konzentration des zellschädigenden Stoffwechselprodukts NAPQ1 minimiert wird, welches unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft. Wird also das Medikament Paracetamol vom Patienten gezielt am Abend eingenommen, wird nur eine geringe Konzentration des gefährlichen NAPQ1 gebildet. Die abendliche Gabe erhöht daher für Paracetamol die Wirkung und verringert unangenehme oder sogar gefährliche Nebenwirkungen.

## Methodisch-didaktische Hinweise

In dieser Unterrichtssequenz liegt ein methodischer Fokus auf dem Umgang mit Modellen zum Zwecke der Erkenntnisgewinnung. Die dem tagesperiodischen Verhalten von Pflanze, Tier und Mensch zugrundeliegenden genetischen und physiologischen Prozesse sind äußerst komplex, da auf vielfältige Weise miteinander verwoben. Die in verschiedenen Rückkopplungsschleifen miteinander verzahnten, molekularbiologischen Stoffwechselprozesse werden daher durch Modelle veranschaulicht und gleichzeitig vereinfacht. Am Beispiel von Paracetamol und Aspirin wird durch Modellieren und Analysieren die tagesperiodische Rhythmik von anabolen und katabolen Stoffwechselprozessen auf molekular-zellulärer Ebene zugänglich gemacht. Wie weit eine kritische Auseinandersetzung mit den angebotenen Modellen zur Vertiefung von Modellkompetenz angestrebt wird, hängt vom Lernfortschritt der Schülergruppe ab. Grundlegend könnten die typischen Charakteristika eines Modells herausgestellt und diskutiert werden:

- Vereinfachtes Modell der Wirklichkeit
- Überdeutliche Darstellung
- Beschränkung auf das Wesentliche

Die Aufgaben der Lerneinheit folgen den Prinzipien des kooperativen Lernens und der Lernendenaktivierung. Dies bedeutet, dass den Stillarbeitsphasen für die persönliche Denkzeit in Einzelarbeit genauso viel Bedeutung beigemessen werden wie den Phasen des kommunikativen Austausches und der Präsentation von Lernprodukten.

### Ablauf

Die Thematik um die „innere Uhr“ des Menschen wird in **M1** mit einer Fallstudie eingeleitet. Am lebensweltlichen Kontext einer medizinischen Praxis werden Anamnesebögen aus Patientenakten mit ungeklärter Diagnose vorgestellt. Die Lernenden vergleichen die rätselhaften Fälle und entdecken als Gemeinsamkeit die Auffälligkeit einer von der Tageszeit abhängigen Symptomatik. Damit wird gleich zu Beginn der Fokus auf die Chronomedizin als Teildisziplin der Chronobiologie gelenkt, in deren Rahmen die Lernenden einen gesellschaftsrelevanten Einblick in den Zusammenhang von Forschung und Anwendung erhalten. Es wird damit auch ein Spannungsbogen eröffnet, der sich am Ende der Lerneinheit schließt. **M2** bietet Experimente unterschiedlicher wissenschaftlicher Epochen an, die als Grundlagenforschung Meilensteine in der Chronobiologie darstellen. Am Beispiel der Schlüsselexperimente zur Chronobiologie reflektieren die Schülerinnen und Schüler den Weg der naturwissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung. Diese Vertiefung oder Wiederholung empfiehlt sich, da die Bedeutung der „Frage an die Natur“, der Hypothese und der Theorie im Laufe der Unterrichtssequenz eine wichtige Rolle

spielt. In **M3** steht die selbstständige Erschließung eines Sachtextes im Mittelpunkt, der in der Form eines fiktionalen Artikels angeboten wird. Dieser gibt die biochemischen Grundlagen der „inneren Uhr“ in den Zellen des Menschen wieder. Es wird die komplexe Vernetzung der zentralen Transkriptionsfaktoren in transkriptionalen Rückkopplungsschleifen dargestellt. Diese Verflechtungen sollen auf der Basis der zur Verfügung gestellten Modellbausteine modelliert werden. Die verlangte Modellierung betrifft die Steuerung der circadianen Rhythmik auf zellulär-molekularer Systemebene. Es ist deshalb hilfreich, wenn die Lernenden grundlegende Modellkompetenzen besitzen. So sollte ihnen bewusst sein, dass Modelle vereinfachte aber auch überdeutliche Darstellungen der Wirklichkeit sind. Darüber hinaus auch, dass Modelle sich auf das Wesentliche beschränken. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind daher Entsprechungen für beispielsweise Ribosomen, Polymerasen und andere Komponenten der Proteinbiosynthese nicht im Angebot der Modellbausteine, könnten aber zeichnerisch ergänzt werden. Mögliche Ergänzungen des Modells dienen der Binnendifferenzierung. **M4** gibt den Schülerinnen und Schülern wissenschaftliche Befunde zur Wirkung von Arzneien in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Einnahme an die Hand. Auf anspruchsvollem Niveau erarbeiten sie wissenschaftspropädeutisch die jeweilige Verstoffwechslung von „Paracetamol“ und „Aspirin“ im circadianen Rhythmus. Sie erstellen Hypothesen zur tageszeitlich optimierten Medikamentengabe sowie zu Ursachen unerwünschter Nebenwirkungen. Die Lernenden stellen Diagnosen und machen Therapievorschlüsse im Rahmen der Fallstudie. Sie entwickeln eigene Ideen zur Hypothesenprüfung. Der Spannungsbogen vom Anfang der Lerneinheit wird geschlossen. Die Sequenz endet mit einem Ausblick auf eine zukünftig personalisierte Medizin, die die individuelle Rhythmik und Besonderheit eines jeden Menschen in den Blick nehmen kann.

### Vorausgesetztes Fachwissen

Diese Lernaufgabe kann je nach Voraussetzungen sowohl von Schülerinnen und Schülern des Grundkurses als auch des Leistungskurses bearbeitet werden. Die Lernenden erweitern ihre Sachkompetenzen im Themenfeld der Genregulation, indem sie chronobiologische Zusammenhänge erarbeiten. Dazu sollte idealerweise die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren bereits bekannt sein. Voraussetzung sind die grundlegenden fachlichen Kompetenzen der Inhaltsfelder der Genetik, der Cytologie und der Enzymatik: Zellaufbau, Struktur und Funktion der DNA, Gen / Allel, Proteinbiosynthese, Struktur und Funktionen von Proteinen beziehungsweise von Enzymen.



**Hinweis:** Für Ihren individuellen Einsatz finden Sie eine Auswahl an Grafiken dieses Beitrags als Zusatzmaterial zum Download.



# SCHOOL-SCOUT.DE

Unterrichtsmaterialien in digitaler und in gedruckter Form

## Auszug aus:

*Genetik: Der circadiane Rhythmus - Welche Uhren steuern uns?*

Das komplette Material finden Sie hier:

[School-Scout.de](https://www.school-scout.de)



### Der circadiane Rhythmus – Welche Uhren steuern uns?

Ein Beitrag von Dr. Monika Pohlmann und Stephan Rickenbacher



© pixabay.com/Stock/Getty Images Plus

Der circadiane Rhythmus definiert den Tageszyklus von Tieren und Pflanzen. Er stellt eine biologische Dynamik dar, die ihre Ursache in endogenen Oszillationen metabolischer oder physiologischer Aktivitäten mit einer Periodizität von 20-28 Stunden hat. Die auch als innere Uhr bezeichnete Rhythmik liegt unabhängig von externen Faktoren vor. Der endogene Prozess stellt ein komplexes Geflecht aus Gentranskriptionen dar, wird damit genetisch gesteuert und durch Stoffwechselprozesse realisiert. Im natürlichen Tag-Nacht-Wechsel wird der Zyklus auf 24 Stunden synchronisiert. In jüngster Zeit konnten große Fortschritte in der Grundlagenforschung sowie der neuen Disziplin der Chronomedizin gewonnen werden. Am Beispiel von „Paracetamol“ und „Aspirin“ erarbeiten die Lernenden an Modellen und Grafiken labororientiert, dass die Wirksamkeit der bekannten Arzneimittel mit der Tageszeit der Einnahme schwankt. Die Schülerinnen und Schüler zeichnen auf der Basis ihrer Erkenntnisse das Bild einer zukünftig personalisierten Medizin.

RAABE  
LEARNING ACADEMY