

DE BIOLOGISCHE KLOK

DOCENTENHANDLEIDING

 **BIOKLOK.NL**

COLOFON

Het lesmateriaal BioKlok en de bijbehorende website www.bioklok.nl zijn ontwikkeld in opdracht van het BioClock consortium, een samenwerkingsverband van wetenschappers van het Leids Universitair Medisch Centrum, de Rijksuniversiteit Groningen, het Universitair Medisch Centrum Amsterdam, de Universiteit Leiden, het Erasmus MC, en vele andere partners. Voor vragen en/of opmerkingen kunt u zich richten aan: info@bioklok.nl.

Op alle lesmaterialen is de Creative Commons Naamsvermelding-Niet-commercieel-Gelijk delen 4.0 Nederland Licentie van toepassing (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/nl/>).

CC BY-NC-SA 2024 – BioClock Consortium

INHOUD

Inleiding.....	4
Algemene informatie	5
Introductie: Vroege vogel of nachtuil?.....	6
Les A: Biologische klok & schooltijden.....	8
Les A: Quizvragen en antwoorden.....	11
Les B: Verstoorde chronotypes.....	14
Les B: Antwoorden	16
Les B: Stellingen met toelichting.....	19
Les C: Onderzoek je biologische klok.....	20
Les C: Achtergrondinformatie	22

Inleiding

De biologische klok is een fascinerend onderwerp dat raakvlakken heeft met veel aspecten binnen de biologie en met de belevingswereld van middelbare scholieren. Dit biedt volop kansen om op een aansprekende manier verschillende domeinen en organisatieniveaus van een nieuwe kant te belichten. Zoals het ontdekken van je eigen biologische klok, hoe dat interne uurwerk precies werkt in je lichaam en wat het met de zon te maken heeft, ziekte door genetische verstoring van het moleculaire en hormonale mechanisme, discussiemateriaal over tijden om te toetsen, stellingen over lifestyle en experimenten die je laten zien dat je reactiesnelheid, knijpkracht, hartslag beïnvloed worden door je biologische klok. In deze handleiding vindt u informatie over deze onderwerpen en het lesmateriaal. Wij wensen u en uw leerlingen veel succes en plezier!

Algemene informatie

Doelgroep, niveau en vak

Het lesmateriaal van BioKlok is bedoeld voor biologie-leerlingen in de bovenbouw van het havo en vwo.

Doelstelling

- Kennisname van de biologische klok, van moleculaire celbiologie tot gedragsbiologie.
- Zelf experimenten doen met betrekking tot eigen biologische klok.
- Leren wat je biologische klok beïnvloedt en verstoort.
- Inzien dat de biologische klok en de context verschillende domeinen en organisatieniveaus betreft.

Overzicht

De introductie is altijd nodig als inleiding op de andere lessen. De andere lessen kunnen onafhankelijk van elkaar worden gebruikt. Les B heeft een aparte versie voor havo en vwo.

Introductie: Vroege vogel of nachtuil?

(20 min intro + 20 min test)

- een introductie filmpje (klassikaal of thuis te bekijken)
- een chronotype-test (online of op papier, test – ben je ochtendmens of avondmens?)

Les A: Ochtendmensen en avondmensen

(50 minuten)

- informatie sheet over de werking van de biologische klok
- kennisquiz
- discussiemateriaal, twee krantenartikelen over schoolprestaties en de biologische klok

Les B: Verstoorde chronotypes

(50 minuten, aparte havo en vwo-versie)

- casus verstoorde biologische klok,
- werking biologische klok op moleculair niveau
- lifestyle-stellingen

Les C Onderzoek je biologische klok

(50 + 50 minuten op school, testen gedurende de dag thuis):

- onderzoek fysieke en mentale prestaties op verschillende momenten van de dag (bijv. reactiesnelheid)

Introductie: Vroege vogel of nachtuil?

Voorafgaand aan het uitvoeren van de lessen A, B of C stellen de leerlingen met deze introductie-test hun eigen individuele slaappatroon, chronotype, vast door middel van deze gevalideerde vragenlijst (MCTQ). Er is ook een papieren variant beschikbaar die wel wat rekenwerk vraagt.

Uitvoering

1. Deel de Introductie-test uit aan de leerlingen.
2. Filmpje over de biologische klok bekijken: <https://youtu.be/Amkg1cdDCpM?si=qVKotN3q-ysnpTtA>
3. Opdrachten:
 - de tekst over de vragenlijst te bestuderen;
 - de vragenlijst (MCTQ) in te vullen via deze link: <https://www.bioklok.nl/chronotype-test/>;
 - het resultaat noteren

Verdieping: een ouder of jonger familielid de vragenlijst (MCTQ) in laten vullen. Over het algemeen zijn jonge kinderen ochtendmensen. In de puberteit hebben mensen vaak een later chronotype. Na de puberteit schuift dat weer langzaam terug. Ouderen hebben juist vaak een vroeg chronotype. Dit verband is ook te zien in de grafiek in het lesmateriaal.

Tip: Voer ook zelf de chronotype-test (MCTQ) uit, zodat u weet wat de leerlingen moeten beantwoorden.

Toelichting privacy: Bij het invullen van de online test worden *geen* gegevens opgeslagen.

Uitleg vragenlijst

De resultaten van de vragenlijst geven weer wat het **chronotype** van iemand is, oftewel de mate waarop iemand een ochtend- of een avondmens is. Het chronotype wordt bepaald aan de hand van vragen over slaaptijden op school/werkdagen (hieronder vallen ook schooldagen) en vrije dagen (waarop iemand geen wekker nodig heeft om wakker te worden). Het chronotype is een getal dat het tijdstip weergeeft halverwege het begin en het eind van de slaap op vrije dagen, gecorrigeerd voor een eventueel opgebouwd slaapttekort. Afhankelijk van je chronotype, kun je worden ingedeeld in een bepaalde groep: 'extreem ochtendmens', 'extreem avondmens, of een categorie daar tussenin.

De resultaten geven ook weer wat de **sociale jetlag** van iemand is. Sociale jetlag is het verschil tussen het slaapwaakritme dat je lichaam natuurlijk aanneemt (afhankelijk van je chronotype) en het ritme dat je door je sociale verplichtingen wordt opgelegd, zoals werk, school of andere vaste afspraken. Dit verschijnsel ontstaat wanneer je doordeweeks vroeg moet opstaan en je slaapritme afwijkt van je natuurlijke ritme, wat vaak resulteert in slaapgebrek. Op vrije dagen volgen mensen hun natuurlijke ritme en gaan ze vaak later naar bed en slapen langer uit, waardoor hun ritme verschuift en er een "jetlag" ontstaat. Het effect lijkt op de jetlag die je krijgt na een lange vliegreis door verschillende tijdzones, waarbij je lichaam niet meteen kan wennen aan het nieuwe tijdschema. Bij sociale jetlag gaat het echter niet om reizen, maar om het conflict tussen je natuurlijke biologische ritme en de sociale verplichtingen die een ander ritme van je vragen. Een sociale jetlag kan leiden tot

vermoeidheid, verminderde concentratie, en stemmingswisselingen. Langdurige sociale jetlag verhoogt het risico op chronische gezondheidsproblemen zoals obesitas, hart- en vaatziekten, en depressie. Het verstoort de slaapkwaliteit en beïnvloedt het algehele welzijn en functioneren op lange termijn.

Verdieping: formule chronotype

De volgende formule wordt gebruikt om het chronotype te berekenen:

$$MSF_{SC} = -0.5 * MSF - (5 * SD_W + 2 * SD_F) / 7$$

MSF_{SC} :	mid sleep-time on free days, corrected for sleep debt (ofwel: chronotype)
MSF :	mid sleep-time on free days, het middelpunt van de slaap op vrije dagen. Voorbeeld: Als iemand van 0:00 tot 8:00 slaapt, is de MSF 4:00.
SD_F :	slaapduur op vrije dagen
SD_W :	slaapduur op schooldagen
$(5 * SD_W + 2 * SD_F) / 7$:	gemiddelde slaapduur per dag, aangenomen dat iemand 5 dagen naar school/werk gaat en twee dagen vrij heeft.

Het slaaptekort wordt dus berekend door de gemiddelde slaapduur per nacht af te trekken van de slaapduur op vrije dagen. Dit slaaptekort wordt ingehaald op de twee vrije dagen, dus wordt de MSF met de helft van het slaaptekort gecorrigeerd om tot het chronotype te komen.

Iemand die op schooldagen van 23:30 tot 06:30 slaapt en in weekenden van 00:30 tot 10:30, heeft gemiddeld $(5 * 7 + 2 * 10) / 7 = 7.8$ uur slaap per nacht nodig. Het middelpunt van de slaap op vrije dagen (MSF) is 05:30. Het chronotype (MSF_{SC}) is dus $05:30 - 0.5 * (10 - 7.8) = 05:30 - 1\text{uur}6\text{min} = 04:24$. Deze persoon is daarom **een beetje een avondmens**.

Les A: Biologische klok & schooltijden

De biologische klok heeft een grote invloed op onze dagelijkse gewoontes en ons gedrag, bijvoorbeeld op het slaap-waakritme en ook op schoolprestatie! Dit wordt beïnvloed door de dagelijkse licht/donker cyclus en door interne factoren. In deze les informeren de leerlingen zich eerst over de biologische klok, daarna wordt hun kennis getest met een quiz en is er materiaal om een discussie te voeren over lestijden en toetstijden op school. Voorafgaand hebben de leerlingen hun eigen chronotype al bepaald met de Introductie-test.

Leerdoelen

De leerling weet:

- dat slaap/waak-gedrag wordt beïnvloed door interne (biologische klok) als externe factoren (licht-donker cyclus).
- te benoemen dat slaap/waak-gedrag wordt geregeld door de biologische klok.

Vorbereiding

1. Introductie-test MCTQ is vooraf gedaan door de leerlingen;
2. Artikel 'Later naar school, betere cijfers?' is eventueel vooraf door de leerlingen gelezen;
3. Toegang tot digitale PDFs of geprint Infoblad en materiaal voor Les A;
4. Beschikbaar Digibord en internet voor mobiel telefoons om de Kahoot!-quiz te kunnen spelen (zie volgende pagina).

Lesplan (~50 minuten)

tijd	activiteit	uitvoering	bijzonderheden
00.00 – 00.10	Bespreek test MCTQ	klassikaal	
00.10 – 00.20	Lees infoblad	individueel	
00.20 – 00.30	Speel Kahoot!-quiz	klassikaal	Nodig: digibord, internet Mobiele telefoons
00.30 – 00.40	Bestudeer artikel & interview	individueel	
00.40 – 00.50	Discussie over schooltijden en biologische klok	klassikaal, groepje of individueel	

Inhoud onderdelen les A

MCTQ bespreken

Voorafgaand aan de les hebben de leerlingen hun eigen chronotype bepaald in 'de introductie-test'. Zie toelichting bij "Introductie: Vroege vogel of nachtuil?" op pagina 6.

Bespreek de resultaten klassikaal. Mogelijke discussiepunten:

- Zijn er grote verschillen in chronotype en sociale jetlag tussen de leerlingen?
- Op wat voor manier beïnvloedt het chronotype het dagelijks leven? Denk aan op tijd op school komen, genoeg slapen en het verschil tussen bedtijden in het weekend en doordeweeks?
- Zijn er overeenkomsten met familieleden in de chronotypen te veronderstellen? Waaruit maak je dat op?

Klassikale quiz

De quiz kan uitgevoerd worden met behulp van de webtool Kahoot! of Quizizz.

Links naar de online quiz:

- Kahoot: <https://create.kahoot.it/share/bioklok-nl-test-je-kennis-wie-wint-de-meeste-punten/3e412e26-d0d9-42db-b099-742eafc69e4a>
- Kahoot (minder competitieve versie waarbij de leerlingen niet tegen elkaar strijden om de meeste punten; de docent moet hierbij zelf toelichten wat het juiste antwoord is): <https://create.kahoot.it/share/bioklok-nl-test-je-kennis/90537683-6c2d-4a0c-bfbb-bb2c38bd441e>
- Quizizz: https://quizizz.com/admin/assessment/671f6ad5247424373a5ce4c8?source=lesson_share

Let op: met een gratis Kahoot of Quizizz account is het maximum aantal spelers per keer beperkt.

Uitleg Kahoot:

1. Klik op "Play". Het is aan te raden om "Randomize order of questions" op "No" te laten staan vanwege de opbouw van de vragen. Klik vervolgens op "Start Now". Bovenin het scherm verschijnt een Game-Pin.
2. Op hun eigen telefoon/laptop gaan de leerlingen naar www.kahoot.it. Hier voeren ze de Game-Pin in en een UserName.
3. Klik op "Start Now" als alle leerlingen zijn verbonden (te zien aan het aantal players).
4. De eerste vraag komt nu in beeld. De vraag is alleen te zien op het scherm van de docent en niet op het scherm van de leerlingen, dus zorg dat het digibord of de beamer aanstaat.
5. De leerlingen hebben 30 seconden om te antwoorden. Hoe sneller ze (het goede) antwoord geven, hoe meer punten ze verdienen. Als de tijd om is of als iedereen heeft geantwoord, komt het juiste antwoord in beeld en is te zien wie tot dan toe de meeste punten heeft.

De vragen en een toelichting daarbij is hieronder te vinden.

Discussie schooltijden en schoolprestaties

In dit deel van de les komt een voorbeeld van het effect van de biologische klok op onze dagelijkse prestaties aanbod. De leerlingen lezen een krantenartikel waaruit blijkt dat de toetscijfers van leerlingen afhankelijk zijn van hun chronotype: avondmensen presteren 's ochtends slechter dan ochtendmensen. Het tijdstip waarop de toets wordt uitgevoerd blijkt ook van belang: cijfers zijn over het algemeen 's ochtends lager dan 's middags. Deze bevindingen zijn een aantal jaar geleden gedaan door twee vwo-leerlingen die dit onderzochten in het kader van hun profielwerkstuk. In samenwerking met onderzoekers van de Rijksuniversiteit Groningen is dit onderzoek vervolgens is gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift *Journal of Biological Rhythms* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537752>). Ook hebben de twee leerlingen hebben de KNAW Onderwijsprijs gewonnen met hun profielwerkstuk. Het onderzoek heeft behoorlijk aandacht gekregen in de media.

Discussievorm: Laat de leerlingen de interviews lezen en nadenken over argumenten voor of tegen aanpassing van de lestijden, met alles wat ze nu weten van de biologische klok. De leerling kan dat individueel opschrijven, in een groepje bespreken of middels een klassengesprek, begeleid door de docent.

De volgende stellingen kunnen behulpzaam zijn om de discussie op gang te brengen:

- Op een later tijdstip naar school gaan, betekent tot laat in de middag op school blijven.
- Leerlingen zouden voor de lunch geen toetsen moeten krijgen.

Les A: Quizvragen en antwoorden

1. Wat is een circadiaan ritme?
 - Een ritme dat bepaald wordt door het licht
 - Een ritme dat bepaald wordt door onze genen
 - Een ritme met een periode van exact 24 uur
 - **Een ritme met een periode van ongeveer 24 uur**

Toelichting: een circadiaan (circa = ongeveer, dia = dag) ritme is per definitie een ritme van *ongeveer* 24 uur. Je kan alleen spreken van een circadiaan ritme als het blijft voortbestaan onder constante omstandigheden, zoals het slaap/waakritme van mensen die worden opgesloten in een bunker en geen informatie krijgen over het tijdstip van de dag.

2. Van welke organismen is bekend dat zij een biologische klok hebben?
 - alleen de mens
 - alleen zoogdieren
 - alle gewervelde dieren
 - **Bijna alle levende organismen, inclusief planten**

Toelichting: vrijwel alle onderzochte organismen hebben een biologische klok die ervoor zorgt dat ze in de pas blijven lopen met de 24-uurs ritmes in de omgeving. In cyanobacteriën worden circadiane ritmes in stand gehouden door een biochemisch netwerk van drie klokeiwitten die elkaars expressie en activiteit stimuleren en remmen met een periode van 24 uur. Circadiane ritmes in planten zijn van belang om fotosynthese te scheiden van stikstoffixatie, een proces dat alleen plaats kan vinden in de afwezigheid van zuurstof. De biologische klok zorgt ervoor dat fotosynthese alleen overdag plaatsvindt en stikstoffixatie alleen 's nachts.

3. Waar in het lichaam bevindt zich de hoofdklok die de biologische ritmes coördineert?
 - In de hypofyse
 - In de hersenstam
 - **In de hypothalamus**
 - In het hart

Toelichting: De suprachiasmatische kern (SCN) in de hypothalamus fungeert als de "hoofdklok" die circadiane ritmes coördineert door signalen te sturen naar andere systemen in het lichaam.

4. Hoe wordt de biologische klok gesynchroniseerd met de 24-uurs cyclus op aarde?
 - door het DNA
 - **door licht**
 - door melatonine
 - door de wekker

Toelichting: De biologische klok moet elke dag worden bijgesteld omdat de periode niet precies 24 uur is. In afwezigheid van signalen van buitenaf kan de biologische klok autonoom een ritme voortzetten, maar dit schuift elke dag een stukje op ten opzichte van de 24-uurs cyclus op aarde. Het synchroniseren met de omgeving gebeurt door lichtsignalen die op het netvlies vallen. Deze lichtsignalen worden omgezet in elektrische signalen

door lichtgevoelige cellen. Naast staafjes en kegeltjes is er een derde type lichtgevoelige cel: de retinale ganglioncel. Via deze cellen wordt lichtinformatie doorgegeven aan de hersenen, het SCN.

5. Hoe beïnvloedt licht in de avond de slaap?
- **Het zorgt ervoor dat je later in slaap valt**
 - Het maakt het makkelijker om in slaap te vallen
 - Het verbetert de slaapkwaliteit
 - Het heeft geen invloed op de slaap

Toelichting: blootstelling aan licht in de avond kan de afgifte van melatonine remmen, waardoor je later in slaap valt.

6. Welk proces of welke processen vertonen een 24-uurs ritme?
- hartslag
 - lichaamstemperatuur
 - nierfunctie
 - **alle genoemde antwoorden zijn juist**

Toelichting: veel processen in het lichaam vertonen een 24-uurs ritme, zoals hartslag, lichaamstemperatuur en de functie van verschillende organen zoals de nieren.

7. Chronotype is...
- **... je individuele voorkeur voor het tijdstip van slapen**
 - ... het moment waarop iedereen moet gaan slapen en opstaan
 - ... hetzelfde gedurende je hele leven
 - ... iedere dag weer anders

Toelichting: Iedereen heeft een eigen slaap/waakritme: sommige mensen gaan graag laat naar bed, terwijl anderen geneigd zijn om vroeg op te staan. Deze voorkeur wordt je chronotype genoemd. Je chronotype verandert gedurende je leven: over het algemeen zijn jonge kinderen ochtendmensen, in de puberteit schuift dit op naar een voorkeur voor laat slapen en laat opstaan, om vervolgens weer te verschuiven naar een meer gemiddelde patroon.

8. Melatonine is een hormoon dat...
- ...alleen onder invloed van licht wordt geproduceerd
 - **...invloed heeft op het slaap/waakritme**
 - ... je chronotype bepaalt
 - ... vrijkomt als de zon op komt

Toelichting: Melatonine heeft invloed op het slaap/waakritme. Bij mensen zorgt melatonine voor een slaperig gevoel. De afgifte van melatonine aan het bloed is overdag laag en wordt hoger in de loop van de avond. 's Nachts wordt het hoogste punt bereikt. Blootstelling aan licht 's avonds remt juist de afgifte van melatonine, waardoor het slaperige gevoel uitgesteld wordt.

9. Waar wordt melatonine geproduceerd?
- in de bijnieren

- in de hypothalamus
- **in de pijnappelklier**
- in de visuele cortex

Toelichting: melatonine wordt gemaakt in de pijnappelklier, ook wel epifyse genoemd. De pijnappelklier ontvangt een ritmisch signaal van de biologische klok in de SCN (hypothalamus).

10. Hoe worden biologische ritmes in het hele lichaam in stand gehouden?

- **door het activeren en remmen van genen**
- door het slaap-waakritme
- door schommelende bloedwaardes
- door wisselende lichtsterktes

Toelichting: Biologische ritmes in de cel worden in stand gehouden door middel van een negatief terugkoppelingssysteem dat bestaat uit een aantal genen (klokgenen) en hun eiwitten die elkaars transcriptie en translatie achtereenvolgens remmen en stimuleren. Hierdoor schommelt de hoeveelheid van RNA en eiwitten in cellen met een periode van ongeveer 24 uur. 24-uurs ritmes in de hoeveelheid van RNA en eiwitten zijn te vinden in vrijwel alle celtypes (dus niet alleen zenuwcellen, maar ook in de lever, nieren en huidcellen).

Les B: Verstoorde chronotypes

Slaap- of gezondheidsproblemen kunnen veroorzaakt worden een verstoorde biologische klok. In deze les maken de leerlingen kennis met een leeftijdsgenoot die last heeft van een erfelijk slaapprobleem en wordt ingegaan op de moleculaire aspecten van de biologische klok en de hormoonregulatie. De leerlingen bestuderen de invloed van hun eigen gedrag op hun slaapritme. Voorafgaand hebben ze hun eigen chronotype al bepaald met de Introductie-test.

Voorkennis leerling

De leerlingen hebben voorkennis nodig van erfelijkheid, DNA en eiwitsynthese. Deze les is geschikt om deze onderwerpen in een nieuwe context te behandelen.

Leerdoelen

De leerling leert dat:

- de biologische klok kan verstoord raken door interne en externe oorzaken, wat kan leiden tot slaapproblemen en andere gezondheidsklachten.

Vorbereiding

1. Chronotype-test is vooraf door leerlingen gedaan (zie Introductie les);
2. Print Les B voor de leerlingen, of zorg dat de leerlingen toegang hebben tot de pdf-versie;
3. Download de PowerPointpresentatie met het stellingenspel;
4. Zorg voor een digibord/scherm voor een filmpje en de PowerPointpresentatie.

Lesplan (~50 minuten)

Lesplan B van 50 minuten, zowel voor havo als vwo.

tijd	activiteit	uitvoering	bijzonderheden
00.00 – 00.10	Bespreek test MCTQ	klassikaal	indien nog niet gedaan
00.10 – 00.30	Kijk film slaapsyndroom Maak opdrachten 1 t/m 5 Bespreek opdracht 1 t/m 5	klassikaal, individueel	https://npo.nl/start/serie/labyrint-tv/seizoen-9/onze-biologische-klok-1/afspelen (start het filmpje bij 06:10 en stop bij 08:45)
00.30 – 00.40	Maak opdracht 6 Bespreek opdracht 6	individueel, klassikaal	
00.40 – 00.50	Speel stellingenspel VWO: bespreek opdracht 7	klassikaal	digibord en powerpointpresentatie

Inhoud onderdelen les B

MCTQ bespreken

Voorafgaand aan de les hebben de leerlingen hun eigen chronotype bepaald in 'de introductie-test'. Zie toelichting bij "Introductie: Vroege vogel of nachtuil?" op pagina 6.

Bespreek de resultaten klassikaal. Mogelijke discussiepunten:

- Zijn er grote verschillen in chronotype en sociale jetlag tussen de leerlingen?
- Op wat voor manier beïnvloedt het chronotype het dagelijks leven? Denk aan op tijd op school komen, genoeg slapen en het verschil tussen bedtijden in het weekend en doordeweeks?
- Zijn er overeenkomsten met familieleden in de chronotypen te veronderstellen? Waaruit maak je dat op?

Filmfragment

In een fragment uit het wetenschapsprogramma Labyrint waarin Marloes uitlegt hoe ze aan haar slaapproblemen komt: http://www.npo.nl/labyrint/10-10-2012/VPWON_1179057?start_at=370 (start automatisch bij 6:10. Het fragment kan worden gestopt bij 8.45)

Opdracht 1 t/m 5: erfelijke aandoening

Binnen de context van een erfelijke aandoening beantwoorden de leerlingen vragen of erfelijke overerving en mutaties. In de vwo-variant kijken de leerlingen naar de genexpressie van het betreffende gemuteerde eiwit. De antwoorden zijn te vinden aan het einde van deze lesbeschrijving.

Opdracht 6: melatonine

Met behulp van een grafiek denken de leerlingen na over het effect van de hoeveelheid melatonine in het bloed gedurende de dag.

De antwoorden zijn te vinden aan het einde van deze lesbeschrijving.

Opdracht 7: stellingenspel

Leerlingen weten dat erfelijke aandoeningen het chronotype kunnen verstoren en kunnen leiden tot slaapproblemen. Leerlingen kunnen echter ook zelf hun chronotype verstoren door hun gedrag. Aan de hand van stellingen komen ze erachter hoe. *Probeer leerlingen niet het idee te geven dat ze ongezond bezig zijn, maar benadruk de relatie tussen gedrag en de biologische klok.*

De stellingen kunnen op meerder manieren ingezet worden. Leerlingen bespreken ze in groepjes, of, hieronder een suggestie, het wordt klassikaal gedaan.

Suggestie: verdeel het klaslokaal in twee vakken: eens en oneens en start de PowerPoint. Als leerlingen zichzelf in een stelling herkennen gaan ze in het 'eens'-vak staan. Als ze zich *niet* in een stelling herkennen gaan ze in het 'oneens'-vak staan. Bespreek steeds klassikaal *wat het effect van dit gedrag kan zijn op de biologische klok.*

De stellingen en uitleg staan in 'antwoorden les B'. De stellingen zijn ook te downloaden als PowerPoint slides via www.bioklok.nl.

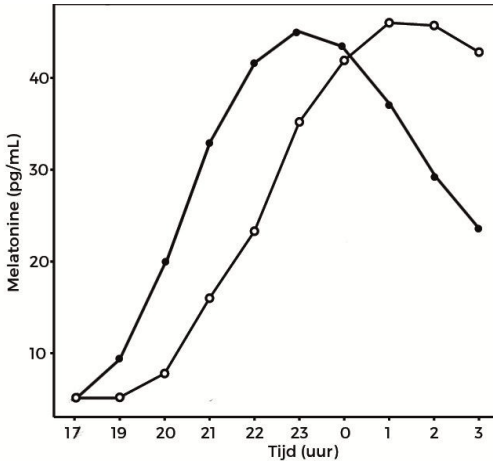
Les B: Antwoorden

HAVO

1. Iemand met ASPS wordt vroeg in de avond al moe en vroeg in de ochtend weer wakker. Deze persoon zal dus vroeger naar bed gaan en vroeger opstaan dan mensen met een normaal slaapwaakritme.
2. Het juiste antwoord is A (autosomaal dominant). De overerving moet wel dominant zijn, anders kunnen twee ouders met de afwijking geen zoon zonder de afwijking (de neef van Sophie) krijgen. De overerving is dan autosomaal: als de aandoening x-chromosomaal dominant was, zou de aandoening niet van vader op zoon worden doorgegeven. Dit is wel het geval (van de vader van Sophie op haar broer).
3. De mutatie moet hebben plaatsgevonden in een geslachtscel, anders kan het niet zijn overdragen op het nageslacht.
4. Er is sprake geweest van een puntmutatie. Eén base is veranderd van T naar C. Bij een genoommutatie is er sprake van een verandering in het aantal chromosomen, wat niet het geval is.
5. De mutatie heeft een verandering in het eiwit tot gevolg:

	Gezonde familieleden	Familieleden met ASPS
DNA-streng	... CTC TCA CAC CTC CCA CAC ...
RNA-streng	... GAG AGU GUG GAG GGU GUG ...
Aminozuur volgorde	... -GLU - SER – VAL -... (E-S-V)	... - GLU - GLY - VAL - ...(E-G-V)

6.
 - a De lijn hoort bij iemand met ASPS. Melatonine wordt al vanaf vijf uur aangemaakt en de piek valt vóór middernacht. Dit is veel vroeger dan iemand met een normaal slaap-waakritme.
 - b De leerlingen moeten een grafiek tekenen voor iemand met een normaal slaap-waakritme. Deze persoon begint later met de aanmaak van melatonine en de piek valt daardoor ook later (zie de afbeelding hieronder: de lijn met open cirkels is van iemand met een normaal slaap-waakritme).



6c. Licht remt de productie van melatonine. Door aan het begin van de avond bloot te staan aan licht, wordt het melatonineritme verschoven en wordt iemand met ASPS pas later op de avond moe.

VWO

1. Iemand met ASPS wordt vroeg in de avond al moe en vroeg in de ochtend weer wakker. Deze persoon zal dus vroeger naar bed gaan en vroeger opstaan dan mensen met een normaal slaapwaakritme.
2. Het juiste antwoord is A (autosomaal dominant). De overerving moet wel dominant zijn, anders kunnen twee ouders met de afwijking geen zoon zonder de afwijking (de neef van Sophie) krijgen. De overerving is dan autosomaal: als de aandoening x-chromosomaal dominant was, zou de aandoening niet van vader op zoon worden doorgegeven. Dit is wel het geval (van de vader van Sophie op haar broer).
3. Het juiste antwoord is D (substitutie). Eén base is veranderd van T naar C. Bij deletie en insertie zouden alle basen een plekje zijn opgeschoven, wat niet het geval is. Bij een chromosoommutatie verandert een chromosoom van vorm. Ook daar is hier geen sprake van.
4. De mutatie heeft een verandering in het eiwit tot gevolg:

	Gezonde familieleden	Familieleden met ASPS
Template strand	3' ... CTC TCA CAC ... 5'	3' ... CTC CCA CAC ... 5'
Coding strand (vwo)	5' ... GAG AGT GTG ... 3'	5' ... GAG GGT GTG ... 3'
mRNA	5' ... GAG AGU GUG ... 3'	5' ... GAG GGU GUG ... 3'
Aminozuur volgorde	... -GLU - SER - VAL - ... (E-S-V)	... - GLU - GLY - VAL - ... (E-G-V)

5.

a)

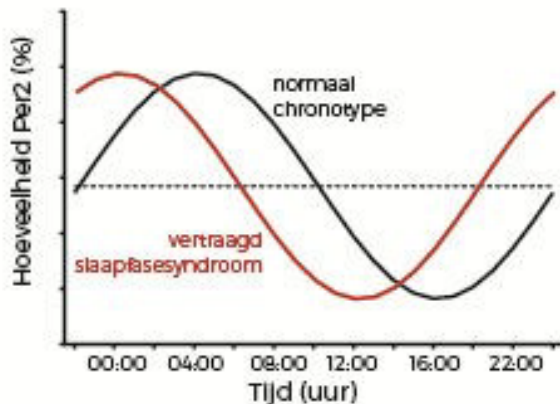
- Transcriptie: nummer = 2
- Translatie: nummer = 3
- Activatie van genexpressie: nummer = 1

b) mRNA

- c) Een promotor is het stuk DNA voor een gen dat de werking van dat gen reguleert. Het is de plek waar RNA-polymerase aan kan binden om transcriptie van het gen te beginnen.
- d) Een transcriptiefactor bindt zich aan een bepaalde DNA-volgorde en reguleert daarmee de transcriptie van een gen. Transcriptiefactoren bevorderen of blokkeren het binden van RNA-polymerase aan de promotor, waardoor de transcriptie van het gen in gang wordt gezet of juist wordt tegengehouden.
- e) Proces 4: De eiwitten PER2 en CRY verplaatsen zich naar de celkern, waar ze de werking van B en C remmen.
Proces 5: de genen Per2 en Cry worden niet meer afgelezen en er worden dus geen eiwitten meer gemaakt.

6.

- a) Het PER2 eiwit wordt eerder afgebroken en aangemaakt, waardoor het ritme naar voren wordt geschoven.



- b) Door de mutatie in het hPer2-gen wordt het PER2-eiwit in de nacht eerder afgebroken en dus ook eerder op de dag weer aangemaakt. Melatonine volgt hetzelfde patroon als het PER2-eiwit: het wordt eerder afgebroken in de nacht en komt overdag ook eerder in de bloedsomloop. Melatonine geeft een signaal aan het lichaam af dat het tijd is om te gaan slapen. Als de productie van melatonine eerder op gang komt, wordt de persoon 's avonds eerder moe dan gebruikelijk. Als melatonine in de nacht sneller wordt afgebroken, wordt deze persoon ook weer eerder wakker.

Les B: Stellingen met toelichting

Ik ga in het weekend later naar bed dan doordeweeks.

Effect op biologische klok: Door in het weekend later naar bed te gaan en later op te staan, schuift het ritme van je biologische klok een stuk op. Het gevolg is dat je maandagochtend, als je weer vroeg op moet staan, een kleine jetlag te verwerken hebt. Dit wordt een sociale jetlag genoemd. Voor de meeste tieners geldt dat hun weekendritme eigenlijk beter aansluit op hun biologische klok dan het ritme doordeweeks, omdat de meeste tieners avondmensen zijn.

Ik sla het ontbijt wel eens over.

Effect op biologische klok: Al je organen hebben een biologische klok, dus ook je spijsverteringsstelsel. 's Ochtends het ontbijt overslaan heeft waarschijnlijk effect op de aanmaak van insuline. Als insuline niet voldoende wordt aangemaakt, blijft de hoeveelheid suiker in het bloed hoog. Dit kan de kans op obesitas of diabetes type 2 vergroten.

Ik zit het grootste gedeelte van de dag binnen.

Effect op biologische klok: Licht stimuleert de biologische klok en draagt bij aan de afbraak van melatonine. Daarnaast zet licht aan het begin van de dag je biologische klok weer gelijk. Omdat daglicht 10 tot 100 keer sterker is dan kunstmatig licht, is het effect van licht binnen minder sterk dan buiten. De hele dag binnen zitten zou er dus voor kunnen zorgen dat melatonine niet voldoende uit je bloed verdwijnt en je overdag minder alert bent.

Ik kijk vlak voor ik ga slapen naar het scherm van een tv, computer, tablet of smartphone.

Effect op biologische klok: Je biologische klok is extra gevoelig voor blauw licht. Dit type licht wordt uitgestraald door het scherm van je tv, computer, tablet en telefoon. Door 's avonds naar een scherm te kijken wordt je biologische klok gestimuleerd, waardoor onder andere de aanmaak van melatonine wordt geremd en je later in slaap valt. Doordat je slaapritme is opgeschoven, ben je de volgende ochtend ook langer moe.

Ik neem wel eens een snack na het avondeten.

Effect op biologische klok: Ook je spijsverteringsstelsel staat onder invloed van de biologische klok. Het is aangetoond dat insuline 's avonds minder goed in staat is om glucose uit je bloed te laten opnemen in weefsels. Door 's avonds na het eten nog te snacken zal je glucosespiegel langer verhoogd blijven. Dit kan de kans op obesitas en diabetes type 2 vergroten.

Les C: Onderzoek je biologische klok

Met deze praktische opdrachten kunnen de leerlingen uitzoeken of hun fysieke of mentale prestaties afhangen van het moment van de dag door op verschillende tijdstippen van de dag hetzelfde experiment uit te voeren, zoals een geheugentest, een meting van knijpkracht, hun hartslag of hun reactietijd. De leerlingen kunnen kiezen uit de voorgestelde testopzetten of misschien wel zelf iets bedenken.

Voorafgaand hebben ze hun eigen chronotype al bepaald met de Introductie-test.

Leerdoelen

De leerling:

- ontdekt van een aantal prestaties dat de resultaten samenhangen met het tijdstip van de dag
- kan een onderzoek opzetten en rekening houden met verschillende omstandigheden die hun meetresultaten kunnen beïnvloeden

Vorbereiding

1. Een groepsgrootte van twee- of drietalen wordt aangeraden. NB. Leerlingen kunnen het moeilijk vinden experimenten te plannen i.v.m. schooltijden en buitenschoolse activiteiten. Laat ze hierover goed nadenken en mogelijk een rol spelen in de groepsamenstelling;
2. Bedenk hoe de testen over de groepen worden verdeeld;
3. Voor de knijpkracht-test is een dynamometer nodig of een analoge weegschaal. De overige testen volstaat internet op een mobiele telefoon of laptop;
4. Toegang tot digitale PDFs of geprint materiaal voor Les C;
5. Introductie met MCTQ test is vooraf gedaan.

Lesplan

Lesplan C, twee keer 50 minuten exclusief metingen gedurende een dag.

tijd	activiteit	uitvoering	bijzonderheden
00.00 – 00.10	Bespreek test MCTQ	klassikaal	indien nog niet gedaan
00.25 – 00.30	Introduceer onderzoekjes	klassikaal	
00.30 – 00.40	Vorm groepjes Kies een onderzoek	in groepjes	
00.40 – 00.50	Start opzetten onderzoek	in groepjes	
huiswerk	Voer onderzoek uit	in groepjes	
lesuur 2	Bespreek bevindingen	klassikaal	leerlingen presenteren bevindingen

Inhoud lesonderdelen C

MCTQ bespreken

Voorafgaand aan de les hebben de leerlingen hun eigen chronotype bepaald in 'de introductie-test'. Zie toelichting bij "Introductie: Vroege vogel of nachtuil?" op pagina 6.

Bespreek de resultaten klassikaal. Mogelijke discussiepunten:

- Zijn er grote verschillen in chronotype en sociale jetlag tussen de leerlingen?
- Op wat voor manier beïnvloedt het chronotype het dagelijks leven? Denk aan op tijd op school komen, genoeg slapen en het verschil tussen bedtijden in het weekend en doordeweeks?
- Zijn er overeenkomsten met familieleden in de chronotypen te veronderstellen? Waaruit maak je dat op?

Introductie onderzoekjes

Bespreek het volgende artikel:

[Op welk moment van de dag kun je het beste sporten? - Radar - het consumentenprogramma van AVROTROS](#)

In dit artikel bespreken onderzoekers van de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) het verband tussen de biologische klok en sportprestaties. Professor Roelof Hut legt uit dat het moment waarop sporters hun beste prestaties leveren afhangt van hun biologische klok. Vroege types presteren vaak beter in de ochtend, terwijl late types later op de dag beter presteren. Amateursporters kunnen hun biologische klok aanpassen door bijvoorbeeld eerder op te staan en meer licht in de ochtend te krijgen. Daarnaast wordt besproken dat het niet altijd effectief is om op je piekmoment te sporten, vooral als je wilt afvallen.

Met deze onderzoekjes gaan de leerlingen zelf testen of hun fysieke of mentale prestaties afhangen van het tijdstip van de dag, net als in het krantenartikel. De leerlingen gaan zelfstandig aan de slag met de instructie van een onderzoek, te vinden in het lesmateriaal. In de les formuleren de leerlingen de onderzoeksvraag en hypothese spreken af hoe/wanneer/wat ze gaan meten. Het is mogelijk deze onderzoekjes in groepjes van twee of drie te doen, individueel kan ook. Het is raadzaam om de leerlingen voor de start hun plan aan de docent voor te laten leggen.

De te onderzoeken onderwerpen zijn:

1. Reactiesnelheid
2. Kortetermijngeheugen
3. Hartslag tijdens rust
4. Knijpkracht

Suggestie: stimuleer de leerlingen om een andere test te bedenken die ze uitvoeren op verschillende momenten van de dag, mits ze dit vooraf voorleggen en rekening houden met:

- Uitvoerbaarheid
- Veiligheid
- Wat ze precies willen meten. Welke eenheid hoort daarbij? (b.v. slagen per minuut in het geval van hartslag, milliseconden in het geval van reactietijd, etc.)?

Les C: Achtergrondinformatie

Data verzamelen en weergeven

Er zijn verschillende manieren waarop de data samengevat kan worden:

- De gemiddeldes van alle proefpersonen voor elk tijdstip apart
- De toename/afname ten opzichte van het individuele gemiddelde
- De relatieve waarde ten opzichte van het individuele gemiddelde

Door middel van de laatste twee manieren wordt gecorrigeerd voor individuele verschillen in hartslag. Bij sommige van de metingen kan een leereffect optreden. Om hiervoor te controleren is het belangrijk dat de leerlingen een paar keer oefenen met het testje voordat ze de resultaten opschrijven en dat de meting op hetzelfde tijdstip maar op verschillende dagen binnen één leerling wordt herhaald. In ieder geval is het belangrijk dat de leerlingen zich bewust zijn van een eventueel leereffect.

Variabiliteit in resultaten

Zoals vaak het geval bij dergelijke testen, zal er vrij grote variabiliteit zitten in de uitkomsten tussen verschillende personen en ook binnen dezelfde persoon. Deze variabiliteit is te beperken door de meetomstandigheden zo constant mogelijk te houden. Bij de reactiesnelheidstest is het belangrijk dat de leerlingen altijd hetzelfde apparaat gebruiken om mee te meten, bij de proeven met hartslag is het van belang dat ze van tevoren minstens twee minuten rust houden en ook altijd meten op dezelfde manier (bijv. altijd zittend) en zich niet laten afleiden. Een deel van de variabiliteit zal niet te voorkomen zijn en wellicht het trekken van een duidelijke conclusie lastig maken, maar het is ook leerzaam omdat het de leerlingen laat inzien wat er komt kijken bij het doen van dergelijk onderzoek: een goed onderzoeksplan, voldoende proefpersonen, een nauwkeurige meetmethode en zoveel mogelijk constante omstandigheden. In de discussie van hun verslag kunnen ze hierover nadenken.

Onderzoek reactietijd

Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat reactiesnelheid (de snelheid waarmee iemand reageert op bijvoorbeeld een visuele stimulus) een piek vertoont in de late middag of vroege avond^{2,3}. Deze variatie volgt de dagelijkse schommeling in lichaamstemperatuur. Een verklaring voor dit verschijnsel is dan ook dat de geleidingssnelheid van zenuwen met 2.4m/s toeneemt als de lichaamstemperatuur met 1°C stijgt⁴.

Test: de leerlingen kunnen hun reactietijd meten op de volgende website:

<http://www.humanbenchmark.com/tests/reactiontime>. Deze website werkt ook goed op smartphones en is eenvoudig te gebruiken. Om de test te beginnen, drukt de leerling op "start". Er komt een rood scherm in beeld die binnen een willekeurig aantal seconden op groen springt, waarna de leerling zo snel mogelijk moet klikken. De website laat vervolgens de reactietijd zien in milliseconden. Dit wordt vijf keer herhaald, waarna de gemiddelde score wordt getoond. De leerlingen noteren deze gemiddelde score en herhalen het testje nog twee keer.

Vier of vijf meetmomenten gedurende de dag zijn voldoende (bijvoorbeeld 8:00, 12:00, 16:00, 20:00).

Het is belangrijk dat de leerlingen steeds hetzelfde apparaat gebruiken (smartphone of laptop) om de test uit te voeren, want elk apparaat heeft een vertragingfactor, wat de resultaten kan beïnvloeden (smartphone-gebruikers zijn bijvoorbeeld 30ms langzamer dan desktop-gebruikers, aldus de website zelf).

Onderzoek kortetermijngeheugen (Digit Span Test)

Het kortetermijngeheugen wordt door de hersenen gebruikt om tijdelijk informatie vast te houden. Er zijn enkele testen ontwikkeld om het kortetermijngeheugen te testen, zoals de digit span test en de visual pattern test. Een aantal onderzoeken heeft laten zien dat de score op de digit span test, waarbij proefpersonen een zo lang mogelijke getallenreeks moeten onthouden, het hoogst is aan het eind van de ochtend^{3,5}.

Test: de digit span test (“number memory” test) is hier te vinden:

<http://www.humanbenchmark.com/tests/number-memory>. Deze website werkt ook goed op smartphones en is eenvoudig te gebruiken. Zodra de leerling op start drukt, komt er een getal in beeld. Deze verdwijnt na enkele seconden van het scherm, waarna de leerling wordt gevraagd om het getal in te typen. Bij een goed antwoord is het volgende getal één cijfer langer. Bij een fout antwoord is de test afgelopen. De website laat vervolgens het aantal cijfers zien dat de leerling kon onthouden. De leerlingen noteren dit getal en herhalen het testje bij voorkeur nog twee keer om het gemiddelde te kunnen berekenen. Vier of vijf meetmomenten gedurende de dag zijn voldoende (bijvoorbeeld 8:00, 12:00, 16:00, 20:00).

Onderzoek hartslag in rust

Achtergrondinformatie: hartslag vertoont een duidelijk 24-uurs ritme met lagere waarden in de vroege ochtend⁶.

Test: de hartslag kan eenvoudig gemeten worden door twee vingers over de pols te plaatsen en vervolgens het aantal slagen gedurende 30 seconden te tellen. Dit aantal maal 2 is de hartslag (het aantal keer per minuut dat het hart samentrekt en weer ontspant). Er zijn enkele apps voor de smartphone beschikbaar die beweren hartslag te kunnen meten door een vinger voor de camera lens te houden, maar deze lijken niet erg betrouwbaar te zijn. Eventueel kunnen de leerlingen gebruik maken van een hartslagband, als ze die hebben of kunnen lenen. Omdat de grootste verschillen in hartslag vooral optreden rond het moment van slapengaan en weer opstaan, is het raadzaam om (ook) rond die tijdstippen te meten: bijvoorbeeld vlak voor het naar bed gaan en vlak na het opstaan. Aanbevolen tijdstippen (eventueel aangepast aan lestijden, etc.) : 07:00 (opstaan), 09:00, 13:00, 17:00, 21:00, 22:00 (bedtijd).

Bij deze proef is het erg belangrijk om alle omstandigheden zo constant mogelijk te houden. “In rust” betekent dat de leerling minstens twee minuten voor de meting rustig moet zitten en in die tijd niet praat of door andere zaken wordt afgeleid.

Onderzoek knijpkracht

Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat spierkracht, onafhankelijk van de spiergroep, het grootste is in de late middag of vroege avond¹. In deze proef gaan de leerlingen hun knijpkracht bepalen op verschillende momenten van de dag.

Test: de knijpkracht kan nauwkeurig gemeten door middel van een dynamometer, maar een (analoge) personenweegschaal kan ook worden gebruikt. Zie hier een instructiefilmpje:

<https://www.youtube.com/watch?v=IMkGnPOTiHM>. Het beste kan staand worden gemeten. De meting kan worden uitgevoerd op vier verschillende tijdstippen (bijvoorbeeld 08:00, 12:00, 16:00 en 22:00).

Bronnen

1. Drust, B., Waterhouse, J., Atkinson, G., Edwards, B. & Reilly, T. Circadian Rhythms in Sports Performance—an Update. *Chronobiol. Int.* **22**, 22–44 (2005).
2. Reilly, T. *et al.* Diurnal variation in temperature, mental and physical performance, and tasks specifically related to football (soccer). *Chronobiol. Int.* **24**, 507–19 (2007).
3. Blake, M. J. F. Time of day effects on performance in a range of tasks. *Psychon. Sci.* **9**, 349–350 (1967).
4. Atkinson, G. & Reilly, T. Circadian variation in sports performance. *Sports Med.* **21**, 292–312 (1996).
5. Folkard, S. & Monk, T. H. Circadian rhythms in human memory. *Br. J. Psychol.* **71**, 295–307 (1980).
6. Bonnemeier, H. *et al.* Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects: Differing Effects of Aging and Gender on Heart Rate Variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **14**, 791–799 (2003).