

Klokgenen

Les over de regulatie van het circadiane ritme

DynaLearn niveau 4 | Versie 0.9

Samenvatting	
In deze les ga je een model maken van de klokgenen die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van het circadiane ritme, met behulp van de software DynaLearn.	
Voornaam:	
Achternaam:	
Klas:	
Datum:	
Opmerkingen door docent	

DynaLearn starten

Er zijn meerdere manieren om in te loggen. Gebruik één van de twee onderstaande opties. Controleer daarna of het inloggen is gelukt (zie 'controleren').

Via een code:

1. **Ga** naar DynaLearn (<https://create.dynalearn.nl/>).
2. **Klik** op 'inloggen met code', links onderin.
3. **Vul** de projectcode en je (school)email adres in.
4. **Kopieer** de code uit de bevestigingsmail van de afzender *dynalearn.nl* (zie eventueel het spam folder) en **vul** de overige gegevens in.
5. **Log in** op DynaLearn.

Via een uitnodiging:

1. **Kopieer** de inloggegevens uit de uitnodigingsmail van de afzender *dynalearn.nl*.
2. **Ga** naar DynaLearn (<https://create.dynalearn.nl/>).
3. **Log in** op DynaLearn.

Controleren!

Na inloggen kom je automatisch in de werkruimte van de opdracht. Je herkent het aan het grijze vraagteken aan de rechterkant in het scherm . Ontbreekt het vraagteken? Doe dan eerst:

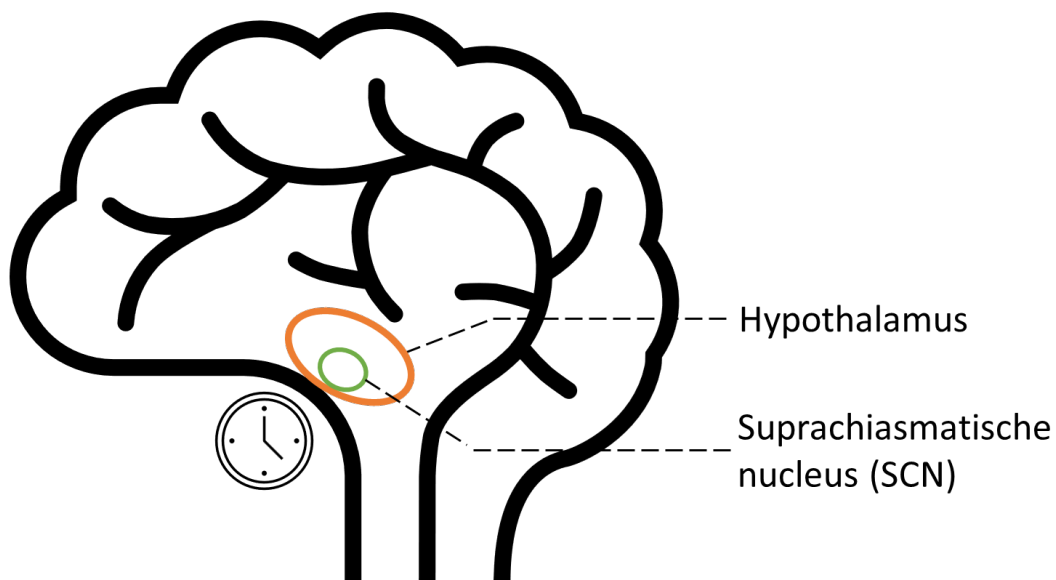
- **Klik** in DynaLearn op . **Klik** op 'Kies richtmodel'.
- **Kies** 'Klokgenen (niveau 4)' en **druk** op 'Laden'.

Model opslaan en beginnen:

1. **Klik** op  linksboven. Verander de naam in 'Klokgenen' en **klik** op 'Opslaan'.
2. Hoe ga je aan de slag? **Volg** gewoon de stappen in dit werkboek. Let op! Je kan geen stappen overslaan. Er zijn **bronnen** in het werkboek die informatie geven over de regulatie van de biologische klok. De video-functie  in DynaLearn laat zien hoe modelonderdelen gemaakt kunnen worden. In de **kaders** in het werkboek staat een korte uitleg van de modelonderdelen. Vraag om hulp als je er bij een bepaalde stap niet uitkomt. Zet een vinkje ✓ door het nummer van een stap die je hebt uitgevoerd. Zo hou je bij waar je bent gebleven.

1. Inleiding.

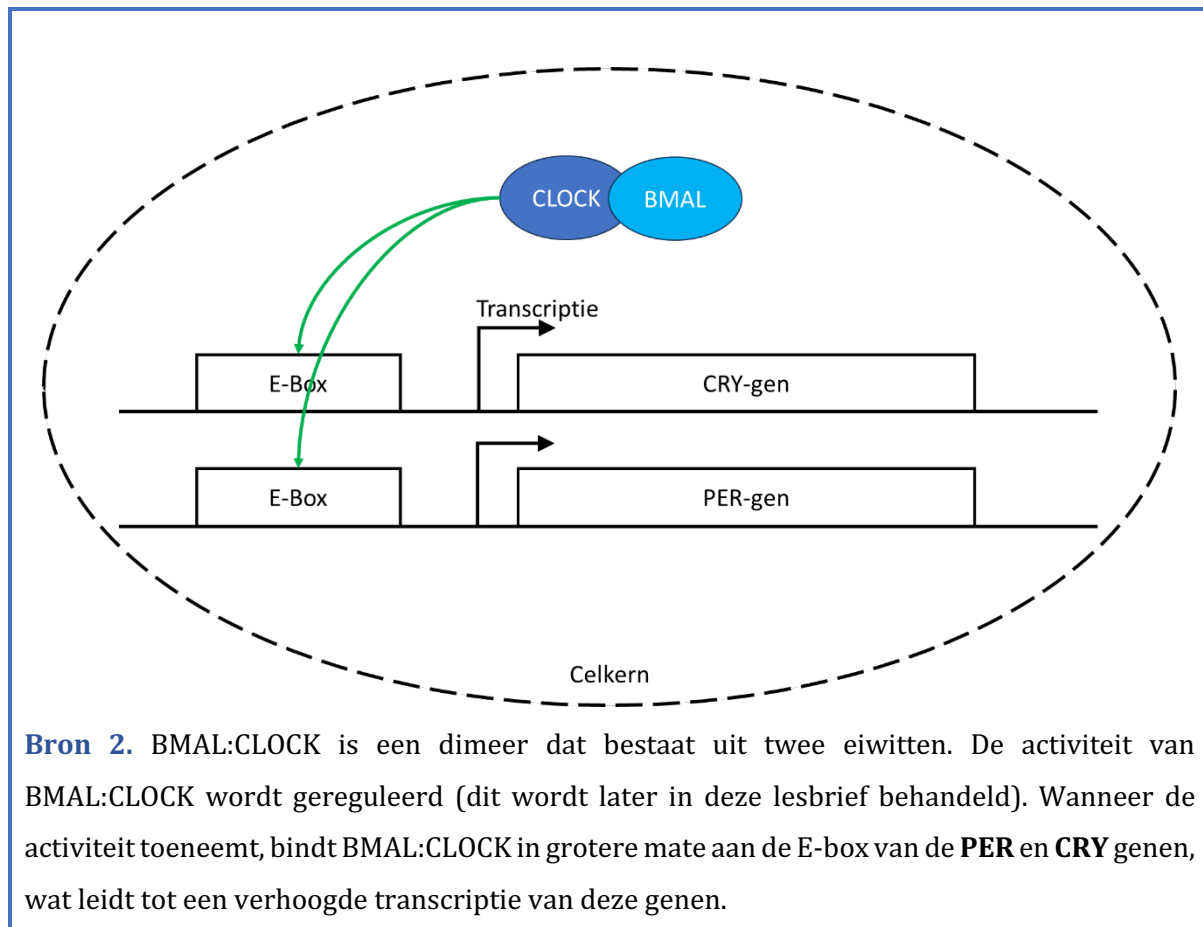
1. Bekijk Bron 1.



Bron 1. De circadiane klok regelt het **24-uursritme** van biologische processen in ons lichaam, zoals **slaap, hormoonproductie** en **stofwisseling**. De centrale circadiane klok bevindt zich in de **suprachiasmatische nucleus (SCN)**, een klein gebied in de hypothalamus. Deze klok wordt aangedreven door **klokgenen**, zoals **CLOCK, BMAL1, PER** en **CRY**. Deze genen werken samen in een **feedbacklus** om de ritmische expressie van genen te reguleren die betrokken zijn bij belangrijke fysiologische processen.

2. BMAL:CLOCK stimuleert de transcriptie

1. **Bekijk** Bron 2.



2. **Lees** Kader 1.

Kader 1. Entiteit en grootheid.

Een entiteit  is meestal een fysiek ding (bijv. auto, mens) in een systeem.

Een grootheid  is een meetbare eigenschap van een entiteit (bijv. temperatuur, lengte).

3. **Maak** de entiteit *Celkern* (zie  → ).
4. **Maak** de entiteit *BMAL:CLOCK*.
5. **Maak** de entiteit *PER/CRY genen*.
6. **Maak** de entiteit *E-Box*.
7. **Maak** een configuratie *bevat* tussen de entiteiten *Celkern* en *BMAL:CLOCK* (zie  → ).
8. **Maak** een configuratie *heeft* tussen de entiteiten *Celkern* en *PER/CRY genen*.
9. **Maak** een configuratie *hebben* tussen de entiteiten *PER/CRY genen* en *E-box*.

10. **Maak** de grootheid *Activiteit* van de entiteit *BMAL:CLOCK* (zie  → ).
11. **Maak** de grootheid *Transcriptie* van de entiteit *PER/CRY genen*.
12. **Maak** de grootheid *Binding* van de entiteit *E-Box*.
13. **Lees** Kader 2.

Kader 2. Verandering van een grootheid.

Een grootheid  kan veranderen. Dit wordt aangegeven met δ    . Het delta symbool (δ) is het wiskundige teken voor verandering (ook wel de afgeleide). Het pijltje omlaag () is een afname, de nul () is constant en de het pijltje omhoog () is een toename.

14. **Lees** Kader 3.

Kader 3. Hulpfunctie

Als het vraagteken  of een ingrediënt in je model  rood is, dan is er iets niet in orde. Klik op het vraagteken  voor een hint. Klik vervolgens op een nummer, bijvoorbeeld  om te zien waar de fout in je model zit. Gebruik het vraagteken alleen als je er zelf niet uitkomt!

15. **Lees** Kader 4.

Kader 4. Een proportioneel verband.

Bij een proportioneel verband veroorzaakt **de verandering** van de grootheid die de **oorzaak** is **een verandering** bij de grootheid die het **gevolg** is. In DynaLearn worden **positieve** en **negatieve proportionele** verbanden tussen grootheden aangegeven met respectievelijk een  en een .

16. De verbanden tussen de activiteit van *BMAL:CLOCK*, binding aan de *E-Box* en transcriptie van de *PER/CRY genen* zijn proportioneel. **Maak** de **twee** verbanden (zie bron 2) van het juiste type (+ of -) en in de juiste richting (oorzaak → gevolg)! (zie  → ).
17. **Klik** op  om alles netjes uit te lijnen. **Klik** op  om je model passend op het scherm te maken.

18. Lees Kader 5.

Kader 5. Wat is een exogene invloed.

Als je wilt dat een grootheid gedurende de gehele simulatie afneemt, stabiel blijft of toeneemt, dan moet je een invloed van buitenaf (een exogene invloed) aan de grootheid toevoegen.

19. Je gaat nu een simulatie draaien. Stel in als beginwaarden:

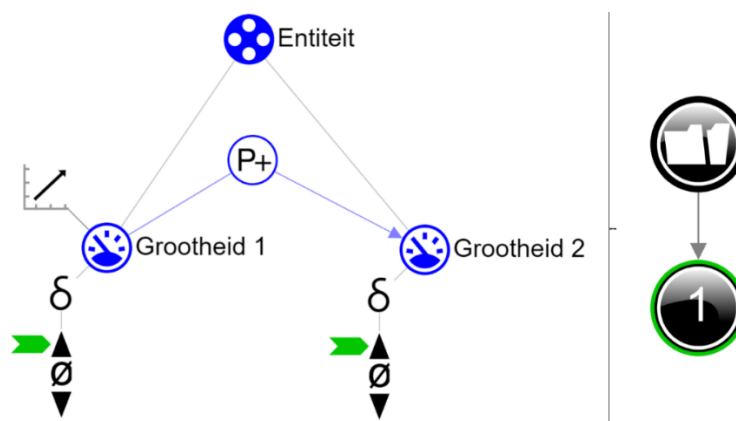
- Maak** een exogene invloed (zie  → ) voor *Activiteit* van het type **stijgend** . Dit is de **verandering** van de grootheid.

20. Lees Kader 6.

Kader 6. De uitkomst van een simulatie aflezen.

Na het starten van een simulatie (met ) verschijnt aan de rechterkant een venster waarin de mogelijke toestanden van het systeem worden aangegeven. Er is in onderstaande

voorbeeld één mogelijke toestand .



Je kan de toestand aanklikken om de uitkomst te bekijken. De toestand krijgt dan een groene rand. In het model worden de verandering voor deze toestand aangegeven met een groene pijl .

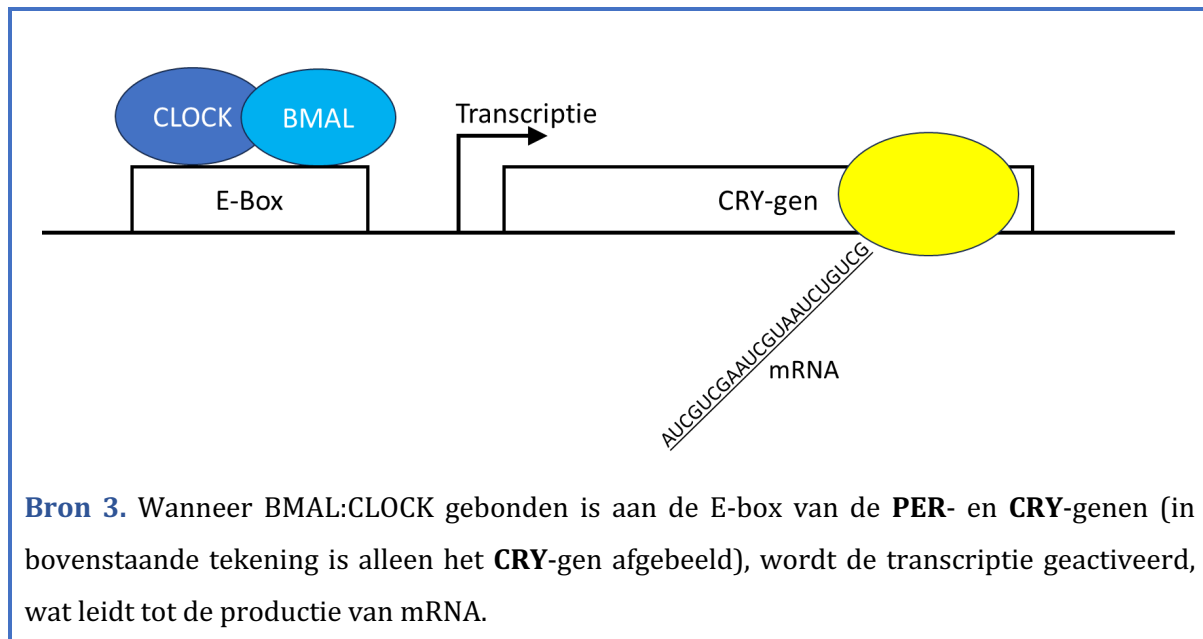
In dit voorbeeld model valt af te lezen dat in toestand  Grootheid 1 positief (+) is en constant blijft (door een exogene invloed) en dat daardoor Grootheid 2 toeneemt. Grootheid 1 is dus een proces.

21. **Start** de simulatie (let op: er zijn twee knoppen voor een simulatie, gebruik de rechterknop voor een volledige simulatie). **Lees** de simulatie-uitkomst af. **Beschrijf** hieronder welke oorzaak-gevolg relaties plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

In toestand 1 neemt de activiteit van BMAL:CLOCK toe. Hierdoor zal de binding aan de E-box *afnemen/gelijk blijven/toenemen* en de transcriptie van de PER/CRY genen *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

3. Transcriptie van PER en CRY genen

1. **Bekijk** Bron 3.



2. **Lees** Kader 7.

Kader 7. Een verband van het type invloed.

Sommige grootheden in een systeem zijn processen. Een proces is een grootheid die **per tijdseenheid** (bijv. per seconde, per jaar) iets aan het systeem toevoegt of weghaalt. Eenvoudige voorbeelden van processen die iets **toevoegen** zijn: (i) water uit een kraan dat instroomt (L/s) in een bad en (ii) een oven die een bepaald vermogen (J/s) levert om een gerecht te verwarmen. De uitstroom (L/s) van water via het afvoerputje is een voorbeeld van een proces dat iets uit het systeem **weghaalt**.

Het verband tussen een proces en een andere grootheid noemen we in DynaLearn een **invloed** (I_+ of I_-). Bij dit type verband is **de waarde** van het proces bepalend voor **de verandering** van de grootheid waarop een invloed wordt uitgeoefend.

3. **Maak** de grootheid $[mRNA\ PER/CRY]$ van de entiteit *Celkern*. We gebruiken hier de rechte haken om aan te geven dat het om een concentratie gaat.
4. *Transcriptie* is een proces (hoeveel *mRNA* dat **per tijdseenheid** wordt gemaakt). Het verband tussen *Transcriptie* en $[mRNA\ PER/CRY]$ is daarom van het type **invloed**. **Maak** dit verband (zie  $\rightarrow$ ). Let op de juiste richting van de pijl (oorzaak $\rightarrow$ gevolg)!

5. Lees Kader 8.

Kader 8. Waardenbereik.

Een nieuw gemaakte grootheid  heeft nog geen waardenbereik. Door het toevoegen van een waardenbereik kan je aangeven welke waarden een grootheid kan aannemen. Een waardenbereik bestaat uit punten (■) en intervallen (■).

- Een puntwaarde is slechts één waarde. Bijvoorbeeld een *kookpunt*. Een speciaal punt is het nulpunt, hiervoor is een apart symbool (∅) in DynaLearn.
- Een interval is een verzameling van waarden. De vloeibare fase van een stof is een voorbeeld van een interval. Bij water bevat het interval 'vloeibaar' alle waarden **tussen** 0 °C en 100 °C. De waarden 0 °C en 100 °C zijn resp. het 'smeltpunt' en het 'kookpunt' waartussen het interval 'vloeibaar' zich bevindt.

6. Maak een waardenbereik (zie →) voor de grootheid *Transcriptie* met een nulpunt (0), daarboven een positief interval (+). Het ziet er dan als volgt uit:



7. Klik op om alles netjes uit te lijnen. Klik op om je model passend op het scherm te maken.

8. Lees Kader 9.

Kader 9. Beginwaarden.

Als beginwaarden **niet** (goed) zijn ingesteld dan verschijnt na het starten van de simulatie een uitroepteken (!). Als je daarop klikt dan verschijnt er een vraag, bijvoorbeeld 'Beginwaarde grootheid verwijderen?'.
Klik op de nummers, bijvoorbeeld , om te zien waar iets niet (goed) ingesteld is.

9. Stel in als beginwaarden (zie →)

- De **waarde** van de grootheid *Transcriptie* is positief (+).
- Er is een exogene invloed (zie  → ) voor *Activiteit* van het type **constant** .

10. **Start** de simulatie . **Lees** de simulatie-uitkomst af. Beschrijf hieronder wat de oorzaak-gevolg relaties zijn die plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

In toestand 1 neemt de activiteit van BMAL:CLOCK *af/blijft gelijk/toe*. Hierdoor zal de binding aan de E-box *afnemen/gelijk blijven/toenemen* en de transcriptie van de PER/CRY genen *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Er is *geen/wel* transcriptie van de PER/CRY genen. Hierdoor zal de concentratie mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

11. Je gaat nog een simulatie draaien met andere beginwaarden. **Stel in** als beginwaarden:

- i. De **waarde** van de grootheid *Transcriptie* is nul (0).
- ii. Er is een exogene invloed voor *Activiteit* van het type **stijgend** .

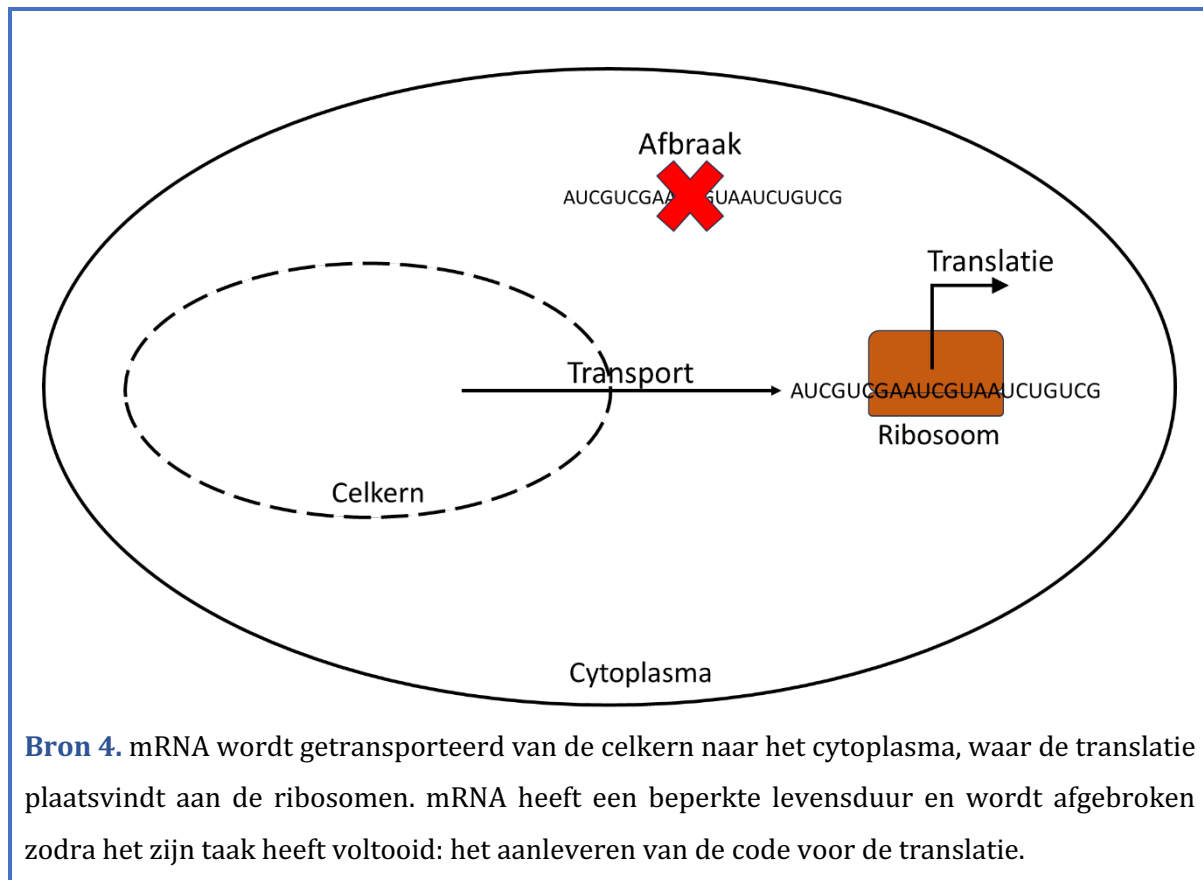
12. **Start** de simulatie . **Lees** de simulatie-uitkomst af. Beschrijf hieronder wat de oorzaak-gevolg relaties zijn die plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

In toestand 1 neemt de activiteit van BMAL:CLOCK *af/blijft gelijk/toe*. Hierdoor zal de binding aan de E-box *afnemen/gelijk blijven/toenemen* en de transcriptie van de PER/CRY genen *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Er is *geen/wel* transcriptie van de PER/CRY genen. Hierdoor zal de concentratie mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

In toestand 2 neemt de activiteit van BMAL:CLOCK *af/blijft gelijk/toe*. Hierdoor zal de binding aan de E-box *afnemen/gelijk blijven/toenemen* en de transcriptie van de PER/CRY genen *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Er is *geen/wel* transcriptie van de PER/CRY genen. Hierdoor zal de concentratie mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

4. Transport en afbraak van mRNA

1. **Bekijk** Bron 4.



2. **Maak** de entiteit *Cytoplasma*.
3. **Maak** de entiteit *Ribosomen*.
4. **Maak** een configuratie *bevat* tussen de entiteit *Cytoplasma* en de entiteit *Ribosomen*.
5. **Maak** de grootheid *Translatie* van de entiteit *Ribosomen*.
6. **Maak** het juiste verband tussen *[mRNA PER/CRY]* en *Translatie*.
7. **Klik** op  om alles netjes uit te lijnen. **Klik** op  om je model passend op het scherm te maken.
8. Je gaat weer een simulatie draaien. **Stel in** als beginwaarden:
 - i. De **waarde** van de grootheid *Transcriptie* is positief (+).
 - ii. Er is een exogene invloed voor *Activiteit* van het type **constant** .

9. **Start** de simulatie . **Lees** de simulatie-uitkomst af. Beschrijf hieronder wat de oorzaak-gevolg relaties zijn die plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

Toestand 1. Er is *geen/wel* transcriptie van de PER/CRY genen. Hierdoor zal de concentratie mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Als gevolg zal de translatie *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

10. mRNA wordt ook afgebroken in het cytoplasma. **Maak** de grootheid *Afbraak mRNA* van de entiteit *Cytoplasma*.
11. *Afbraak mRNA* is een proces (hoeveel mRNA dat **per tijdseenheid** wordt afgebroken). **Maak** het juiste type verband tussen *Afbraak mRNA* en *[mRNA PER/CRY]*.

Er werken nu twee tegengestelde processen op *[mRNA PER/CRY]*, namelijk *Transcriptie* en *Afbraak mRNA*. In het model is nog niet vastgelegd welk proces de grootste invloed heeft op *[mRNA PER/CRY]*.

12. **Lees** Kader 10.

Kader 10. Een (on)gelijkheid.

Met een ongelijkheid ($<$, $\leq$, $\geq$, $>$) kan aangeven welke waarden van twee grootheden aanvankelijk het grootste is (bijvoorbeeld $A < B$). Je kan ook aangeven dat beide waarden aanvankelijk gelijk ($=$) zijn met een gelijkheid. Let op! Dit betreft de **aanvankelijke** (on)gelijkheid, dus aan het begin van het simulatie. Gedurende het verloop van het gesimuleerde proces kan dit veranderen.

13. **Maak** een (on)gelijkheid (zie  $\rightarrow$ ): *Transcriptie* $<$ *Afbraak mRNA*

14. **Stel in** als beginwaarden:

- i. **Maak** een exogene invloed voor *Afbraak mRNA* van het type **constant** .
- ii. Laat andere beginwaarden staan zoals bij de vorige simulatie.

15. **Start** de simulatie . **Lees** de simulatie-uitkomst af. Beschrijf hieronder wat de oorzaak-gevolg relaties zijn die plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

Toestand 1. Er is *geen/wel* transcriptie van de PER/CRY genen. De transcriptie is *kleiner dan/gelijk aan/groter dan* de afbraak van het mRNA. Hierdoor zal de concentratie mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Als gevolg zal de translatie *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

Het model houdt nu nog geen rekening met dat de afbraak afhankelijk is van de hoeveelheid mRNA.

16. **Maak** het juiste verband tussen *[mRNA PER/CRY]* en *Afbraak mRNA*.

17. **Stel in** als beginwaarden:

- i. **Verwijder** de exogene invloed voor *Afbraak mRNA*.
- ii. Laat andere beginwaarden staan zoals bij de vorige simulatie.

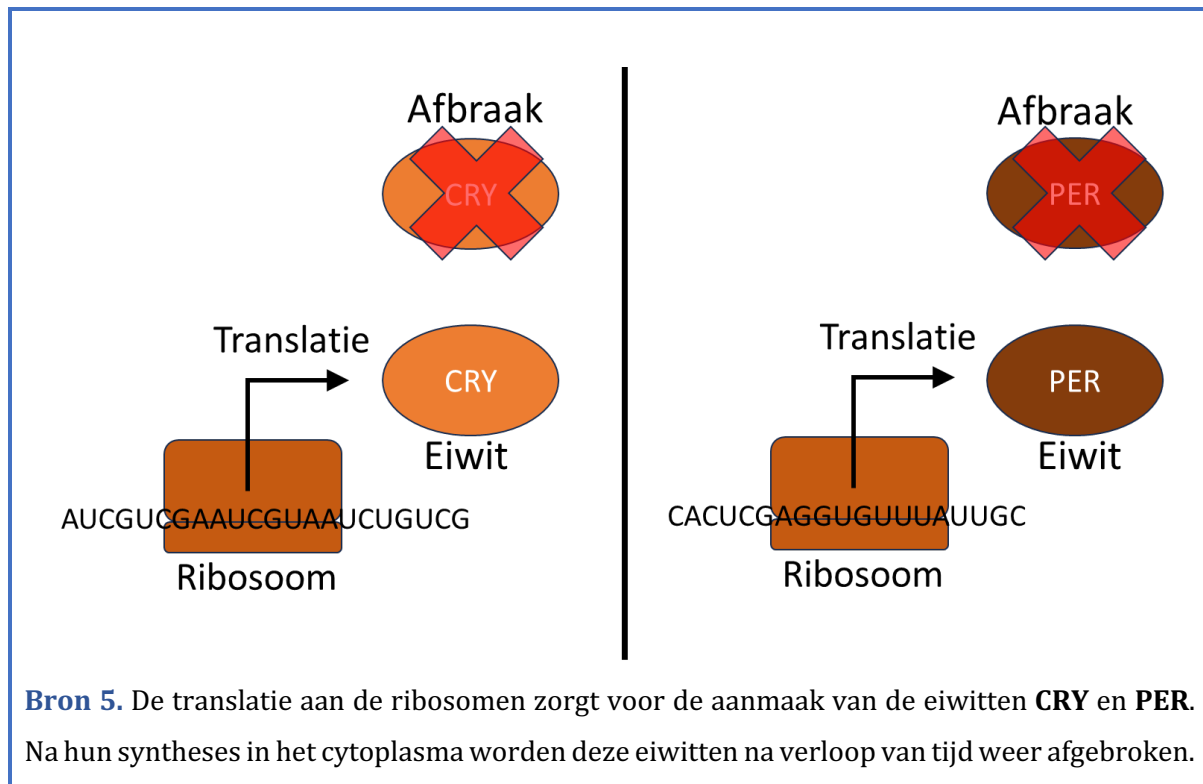
18. **Start** de simulatie . **Lees** de simulatie-uitkomst af. Beschrijf hieronder wat de oorzaak-gevolg relaties zijn die plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

Toestand 1. De transcriptie is *kleiner dan/gelijk aan/groter dan* de afbraak. Hierdoor zal de concentratie mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Als gevolg zal de afbraak van het mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

Toestand 2. De transcriptie is *kleiner dan/gelijk aan/groter dan* de afbraak. Hierdoor zal de concentratie mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Als gevolg zal de afbraak van het mRNA *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

5. Synthese en afbraak van PER- en CRY-eiwitten

1. **Bekijk** Bron 5.



2. **Maak** de grootte [Eiwit PER/CRY] van de entiteit *Cytoplasma*.
3. **Maak** de grootte *Afbraak eiwit* van de entiteit *Cytoplasma*.

Translatie en afbraak zijn processen.

4. **Maak** het juiste verband tussen *Translatie* en [eiwit PER/CRY].
5. **Maak** het juiste verband tussen *Afbraak eiwit* en [eiwit PER/CRY].

Het model houdt nu nog geen rekening met dat de afbraak van het eiwit afhankelijk is van de hoeveelheid eiwit.

6. **Maak** het juiste verband tussen [eiwit PER/CRY] en *Afbraak eiwit*.
7. **Klik** op  om alles netjes uit te lijnen. **Klik** op  om je model passend op het scherm te maken.
8. **Maak** een (on)gelijkheid: *Translatie* < *Afbraak eiwit*.
9. **Stel in** als beginwaarden:
 - i. **Stel** de (on)gelijkheid **in op**: *Transcriptie* = *Afbraak mRNA*.
 - ii. Laat andere beginwaarden staan zoals bij de vorige simulatie.

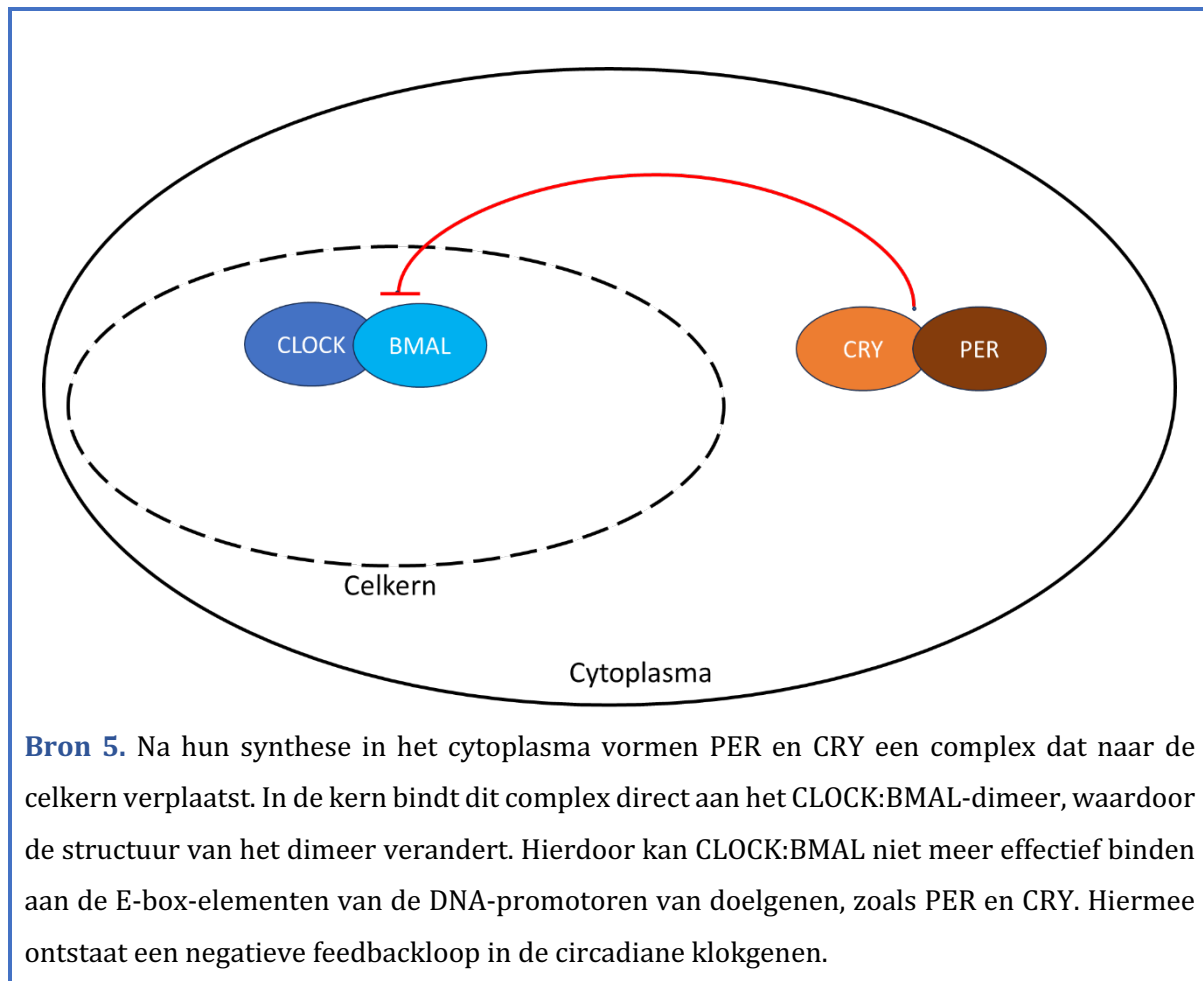
10. **Start** de simulatie . **Lees** de simulatie-uitkomst af. Beschrijf hieronder wat de oorzaak-gevolg relaties zijn die plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

In toestand 1. De translatie is *kleiner dan/gelijk aan/groter dan* de afbraak. Hierdoor zal de concentratie eiwitten *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Als gevolg zal de afbraak van de eiwitten *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

In toestand 2. De translatie is *kleiner dan/gelijk aan/groter dan* de afbraak. Hierdoor zal de concentratie eiwitten *afnemen/gelijk blijven/toenemen*. Als gevolg zal de afbraak van de eiwitten *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

6. Feedback van PER- en CRY-eiwitten op BMAL:CLOCK

1. **Bekijk** Bron 5.



Bron 5. Na hun synthese in het cytoplasma vormen PER en CRY een complex dat naar de celkern verplaatst. In de kern bindt dit complex direct aan het CLOCK:BMAL-dimeer, waardoor de structuur van het dimeer verandert. Hierdoor kan CLOCK:BMAL niet meer effectief binden aan de E-box-elementen van de DNA-promotoren van doelgenen, zoals PER en CRY. Hiermee ontstaat een negatieve feedbackloop in de circadiane klokgenen.

2. **Maak** de grootte [Eiwit PER/CRY] van de entiteit *Celkern*.
3. **Maak** het juiste verband tussen [Eiwit PER/CRY] van de entiteit *Cytoplasma* en [Eiwit PER/CRY] van de entiteit *Celkern*.
4. **Maak** het juiste verband tussen [Eiwit PER/CRY] van de entiteit *Celkern* en *Activiteit* van de entiteit *CLOCK:BMAL*.
5. **Klik** op  om alles netjes uit te lijnen. **Klik** op  om je model passend op het scherm te maken.

Het model kan vereenvoudigd worden door het waardenbereik van de grootte *Transcriptie* te verwijderen.

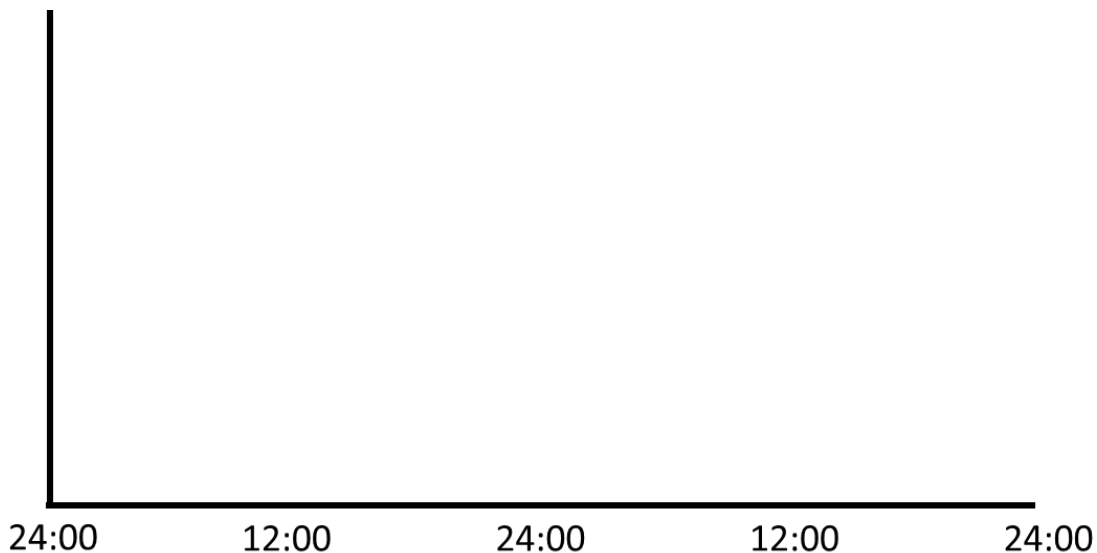
6. **Verwijder** het hele waardenbereik voor de grootte *Transcriptie*.

7. **Stel in** als beginwaarden:
 - i. **Stel** de (on)gelijkheid **in op**: *Transcriptie = Afbraak mRNA*.
 - ii. **Stel** de (on)gelijkheid **in op**: *Translatie > Afbraak eiwit*.
 - iii. **Verwijder** de exogene invloed op *Activiteit*.
8. **Start** de simulatie. **Klik** daarna op  (onderin het scherm).
9. **Maak** de waardengeschiedenis van de simulatie (zie  → ). **Beantwoord** onderstaande vragen m.b.v. de grafieken van de waardengeschiedenis.

Zet de waardengeschiedenis van grootheid *Activiteit* van *CLOCK:BMAL* en van grootheid [*eiwit PER/CRY*] onder elkaar.

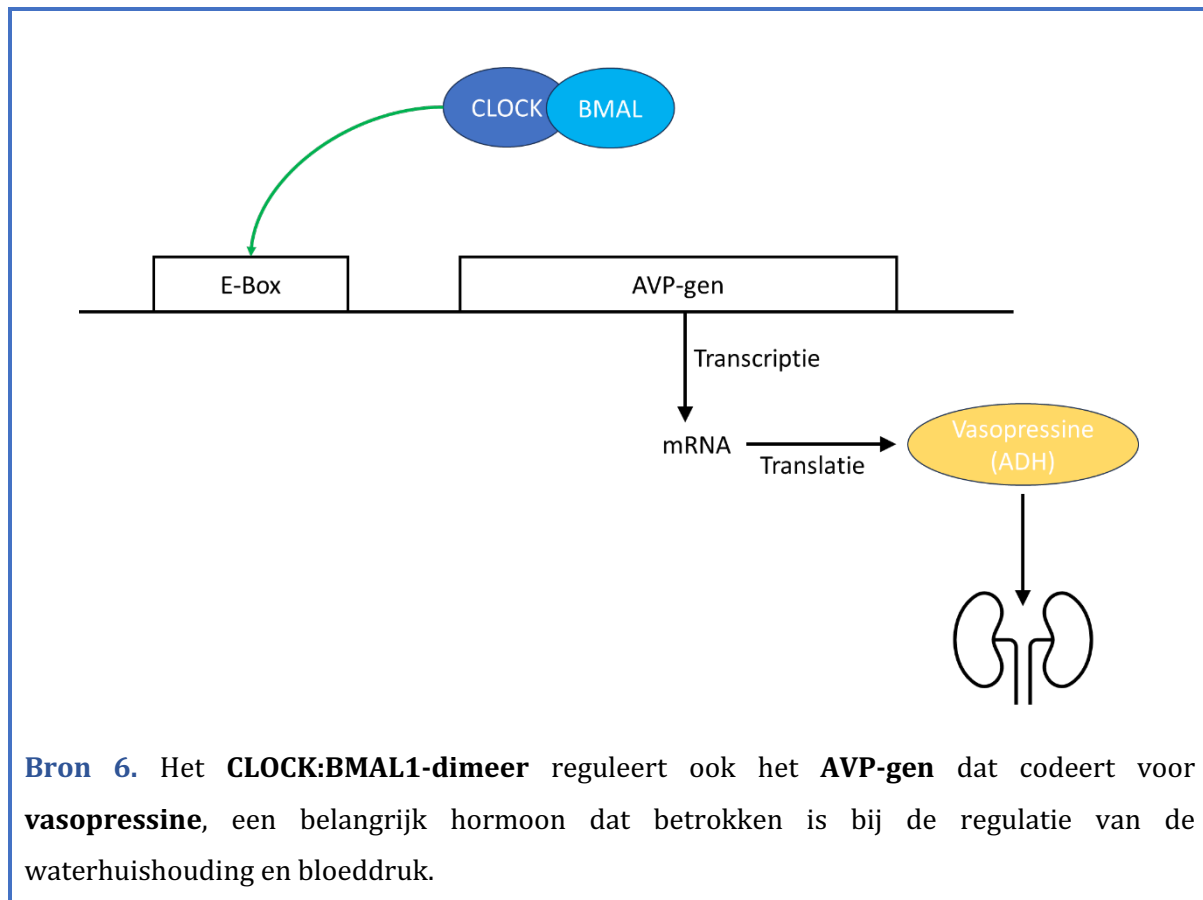
Uit de waardengeschiedenis blijkt dat er **een cyclisch patroon** is ontstaan. **Schets** de grafiek van de activiteit van *CLOCK:BMAL* en [*eiwit PER/CRY*] gedurende twee cycli. Gebruik de waardengeschiedenis en de volgende informatie:

- Het CLOCK:BMAL1-dimeer is het meest actief aan het begin van de dag (net na de biologische nacht).
- Rond deze tijd is de remmende werking van PER en CRY op CLOCK:BMAL1 minimaal, omdat PER- en CRY-eiwitten afgebroken zijn tijdens de nacht.
- Deze verhoogde activiteit stimuleert de transcriptie van PER, CRY, en andere klokgenen, wat de cyclus opnieuw start.



7. BMAL:CLOCK en vasopressine

1. **Bekijk** Bron 6.



2. **Maak** het model af door de entiteiten (2), configuraties (1), grootheden (2) en verbanden (2) te modelleren waarmee CLOCK:BMAL de transcriptie van het AVP-gen reguleert. (De productie van mRNA, vasopressine en de afbraak hiervan laten we buiten beschouwing.)
3. **Start** een simulatie . **Lees** de simulatie-uitkomst af. Beschrijf hieronder wat de oorzaak-gevolg relaties zijn die plaatsvinden (streep foute antwoorden door):

In toestand 1 neemt de activiteit van BMAL:CLOCK *af/blijft gelijk/toe*. Hierdoor zal de binding aan de E-box van het AVP-gen *afnemen/gelijk blijven/toenemen* en de transcriptie van AVP-gen *afnemen/gelijk blijven/toenemen*.

Einde van de les.