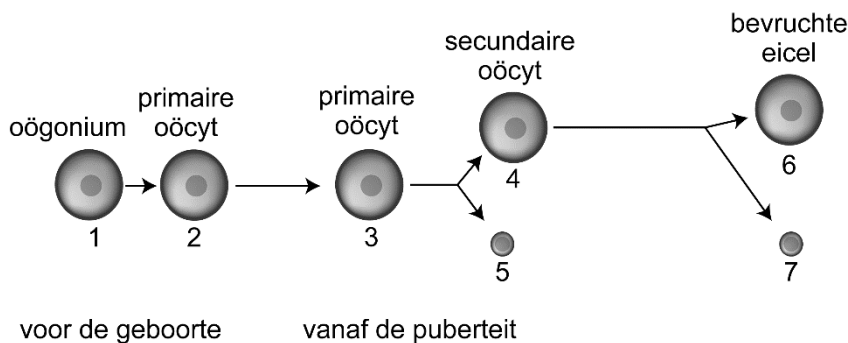


Verouderende eicellen

De gemiddelde leeftijd waarop vrouwen in Nederland hun eerste kind krijgen, is in de afgelopen vijftig jaar gestegen van 24 naar 31 jaar. Met de leeftijd neemt de kans op chromosomale afwijkingen in eicellen toe. Wetenschappers hebben onderzocht of het mogelijk is om dit leeftijdseffect te vertragen.

Bij vrouwen boven de 40 jaar is de kans op het ontstaan van een trisomie (een chromosoom extra) bij de bevruchting 30%. Een trisomie bij het embryo leidt meestal tot een miskraam. Trisomie ontstaat in de meeste gevallen door een fout tijdens de meiose bij de moeder. In afbeelding 1 zijn de verschillende stadia tijdens de oögenese en na de bevruchting met cijfers aangegeven.

afbeelding 1



1p 14 Noteer de nummers van de stadia in afbeelding 1 die haploïd zijn.

Behalve trisomie kunnen er ook andere chromosomale afwijkingen ontstaan. Er zijn een aantal factoren bekend die kunnen bijdragen aan het ontstaan van chromosomale afwijkingen in eicellen. Zo wordt bij oudere vrouwen crossing-over minder goed uitgevoerd.

2p 15 Gedurende welke vorm van deling kan crossing-over leiden tot recombinatie van erfelijk materiaal? En hoe ontstaan chromosomale afwijkingen door crossing-over?

deling	afwijkingen ontstaan doordat
A meiose	homologe delen worden uitgewisseld
B meiose	niet-homologe delen worden uitgewisseld
C mitose	homologe delen worden uitgewisseld
D mitose	niet-homologe delen worden uitgewisseld

In rustende eicellen kunnen chromosomale afwijkingen worden veroorzaakt door reactieve zuurstofverbindingen. Deze verbindingen ontstaan als gevolg van de weefselschade die optreedt tijdens de ovulatie.

1p 16 Licht toe hoe bij ovulatie weefselschade ontstaat.

De wetenschappers stelden de volgende hypothese op: de ovulatie-frequentie bepaalt het aantal chromosomale afwijkingen in eicellen. Zij toetsten dit bij drie groepen vrouwtjesmuizen:

- 1 muizen die voortdurend zwanger waren, doordat er mannetjes aanwezig waren
- 2 muizen waarbij de ovulaties onderdrukt werden met een hormoon-implantaat
- 3 muizen waarbij de puberteit geblokkeerd werd met behulp van een crispr-cas-behandeling

De muizen in groep 2 kregen een implantaat met een hormoon dat ovulaties onderdrukt.

1p 17 Welk hormoon is in het implantaat aanwezig?

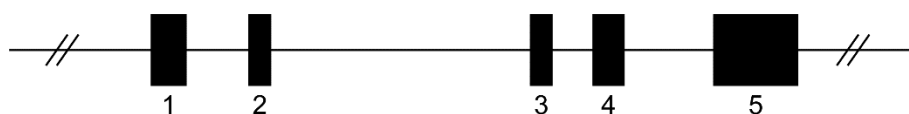
- A FSH
- B LH
- C progesteron

De puberteit van de muizen in groep 3 werd geblokkeerd door het gen *Gpr54* knock-out te maken. Normaal zorgt dit gen ervoor dat de muizen geslachtsrijp worden.

Met behulp van de crispr-cas-techniek werd midden in exon 1 een stuk van 67 baseparen 'weggeknipt', waardoor het gevormde eiwit niet functioneel is. Het bewerkte allel noteren we als *Gpr54*⁻, het normale allel als *Gpr54*⁺.

In afbeelding 2 is het gen *Gpr54* met daarin de vijf exons weergegeven.

afbeelding 2



Hieronder staan uitspraken over het gevolg van de modificatie van *Gpr54*.

- 1 In exon 1 treedt een frameshift-mutatie op.
- 2 Na translatie is het gevormde eiwit minstens 67 aminozuren korter.
- 3 De tertiaire structuur van het gevormde eiwit is veranderd.

2p 18 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar. Noteer erachter of de bijbehorende uitspraak **juist** of **onjuist** is.

Om een groep van 30 homozygote *Gpr54*-knock-out muizen (*Gpr54⁻Gpr54⁻*) te verkrijgen werd de volgende werkwijze gevolgd:

- stap 1 Uit enkele (wildtype) vrouwtjesmuizen werden bevruchte eicellen weggenomen.
- stap 2 De bevruchte eicellen kregen de crispr-behandeling.
- stap 3 Heterozygote bevruchte eicellen (*Gpr54⁺Gpr54⁻*) werden ingebracht bij draagmoedermuizen.
- stap 4 Toen de nakomelingen die hieruit ontstonden (F1) volwassen waren, werden ze onderling gekruist. Hieruit ontstond een F2.

2p 19 Hoeveel nakomelingen (F2) werden naar verwachting geboren totdat er in totaal 30 muizen waren die volledig *Gpr54*-knock-out waren?

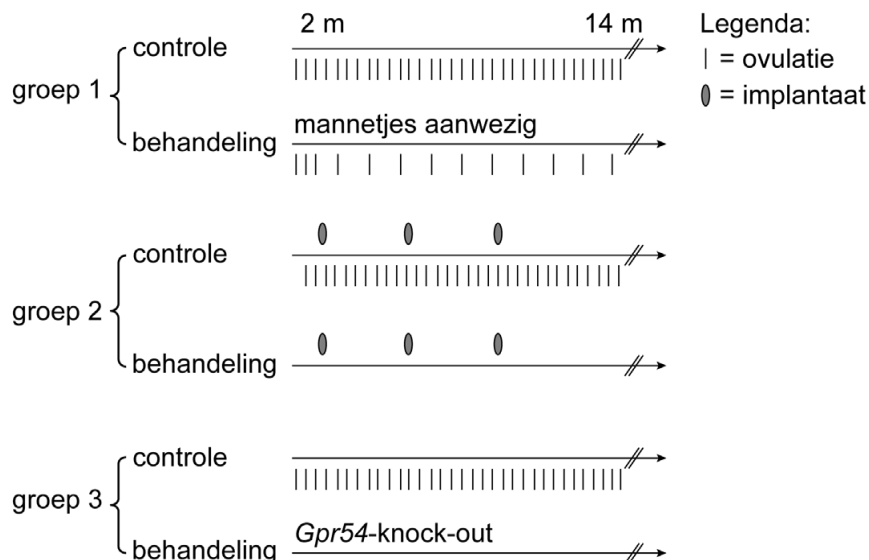
- A 30
- B 40
- C 60
- D 90
- E 120

Bij de crispr-behandeling (stap 2) ontstonden ook enkele bevruchte eicellen met het genotype *Gpr54⁻Gpr54⁻*.

1p 20 Licht toe waarom deze niet gebruikt konden worden voor stap 3 en 4.

Afbeelding 3 toont de behandeling van de drie groepen vrouwtjesmuizen gedurende 14 maanden. Om het aantal chromosomale afwijkingen te bepalen, werden na twee maanden (2 m) en na veertien maanden (14 m) eicellen uit de eierstokken afgenomen bij alle vrouwtjesmuizen.

afbeelding 3



In elke groep was een controle aanwezig (afbeelding 3).

2p 21 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar. Noteer erachter wat het verschil was van de bijbehorende controle ten opzichte van de behandeling.

De onderzoeksresultaten wijzen erop dat een verminderd aantal ovulaties bij de muizenmoeder het aantal chromosomale afwijkingen in de eicellen vermindert. Als dit bij mensen ook geldt, zou dat voor vrouwen die op latere leeftijd kinderen willen, een reden kunnen zijn om hun ovulaties te onderdrukken.

Hieronder zijn drie vrouwen van 38 jaar beschreven.

- Azra, gebruikt sinds haar puberteit een anticonceptiepil.
- Bernadien, heeft zes kinderen gekregen en gebruikte nooit een anticonceptiepil.
- Claire, heeft een verstoppling van de eileiders, is voor het eerst zwanger na een ivf-behandeling en gebruikte nooit een anticonceptiepil.

2p 22 Welke vrouw zal de meeste ovulaties gehad hebben? En welke vrouw de minste?

	<u>meeste ovulaties</u>	<u>minste ovulaties</u>
A	Azra	Bernadien
B	Azra	Claire
C	Bernadien	Azra
D	Bernadien	Claire
E	Claire	Azra
F	Claire	Bernadien