

CRISPR in de strijd tegen overgewicht

Obesitas (een ernstige vorm van overgewicht) is een aandoening die kan leiden tot hart- en vaatziekten en diabetes type 2. Wetenschappers hebben onderzocht of de CRISPR-techniek kan worden gebruikt om diabetes type 2 tegen te gaan. Met deze techniek veranderden ze menselijke witte vetcellen in beige vetcellen.

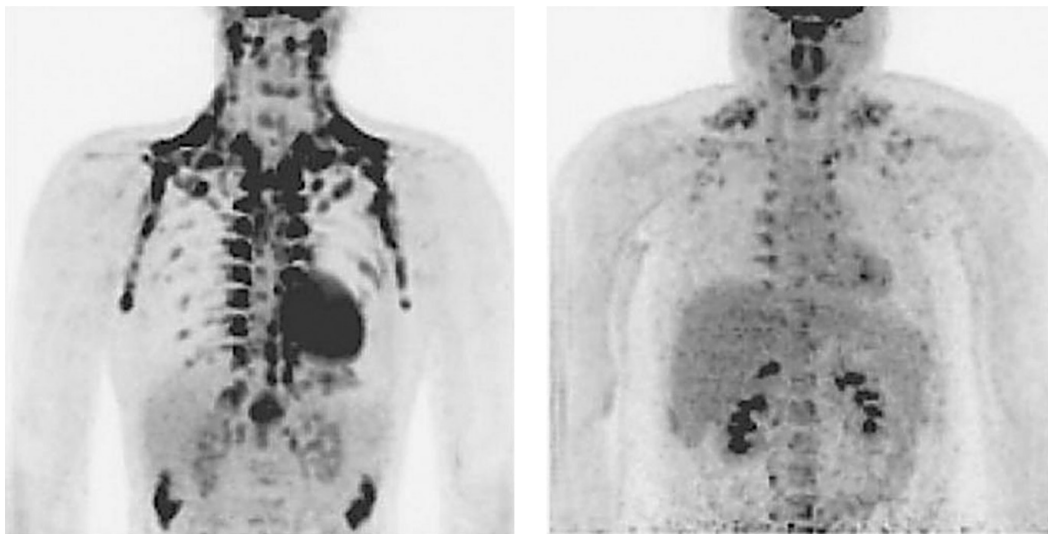
In het menselijk lichaam komen drie typen vetcellen voor:

- 1 Witte vetcellen: deze slaan vet op als reservestof voor ATP-productie.
- 2 Bruine vetcellen: deze slaan vet op voor warmteproductie. Bij blootstelling aan kou wordt het vet verbrand om warmte te produceren. Bruine vetcellen zijn geclusterd aanwezig tussen de schouderbladen, rond het hart en langs de grote bloedvaten.
- 3 Beige vetcellen: deze vetcellen hebben dezelfde functie als bruine vetcellen, maar zijn verspreid aanwezig in andere weefsels (zoals in spierweefsel). Deze vetcellen waren oorspronkelijk witte vetcellen die door een toename van het aantal mitochondriën lichtbruin zijn geworden.

- 1p 28 Verklaar op organisme-niveau dat het functioneel is dat bruin vetweefsel zich rond het hart en de grote bloedvaten bevindt.

Bij obese mensen is bruin vetweefsel niet tot nauwelijks aanwezig. In afbeelding 1 is de activiteit van bruin vetweefsel zichtbaar gemaakt bij twee proefpersonen, nadat zij twee uur lang zijn blootgesteld aan kou. In de linker foto is bij een slanke persoon de aanwezigheid van bruin vetweefsel goed zichtbaar. De rechter foto is van een obese persoon.

afbeelding 1



Obesitas zou een oorzaak, maar ook een gevolg kunnen zijn van de afwezigheid van bruin vetweefsel bij obese mensen.

- 2p 29 – Verklaar hoe obesitas zou kunnen bijdragen aan de afwezigheid van bruin vetweefsel.
- Verklaar hoe de afwezigheid van bruin vetweefsel zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van obesitas.

In bruine en beige vetcellen komt het UCP1-gen tot expressie. Het UCP1-eiwit (uncoupling protein 1) komt terecht in de mitochondriën. Tijdens de oxidatieve fosforylering kunnen H^+ -ionen dan via het UCP1-eiwit terug naar de matrix diffunderen, waardoor er geen ATP maar alleen warmte wordt geproduceerd.

- 1p 30 Verklaar op moleculair niveau dat bruine en beige vetcellen bij de oxidatieve fosforylering **geen** ATP produceren.

Het UCP1-gen bevindt zich op chromosoom 4. Na de translatie komt het eiwit in ongevouwen toestand terecht in het grondplasma. Daar wordt het herkend door speciale eiwitten op de mitochondriën. Deze eiwitten brengen het daarna in de mitochondriën, en plaatsen het met de juiste vouwing in de binnenmembraan.

- 2p 31 Vindt translatie van UCP1-RNA plaats aan ribosomen op het ER of aan vrije ribosomen? En is de UCP1-polypeptideketen in het golgi-systeem geweest?

	translatie aan	in het golgi-systeem geweest?
A	ribosomen op het ER	ja
B	ribosomen op het ER	nee
C	vrije ribosomen	ja
D	vrije ribosomen	nee

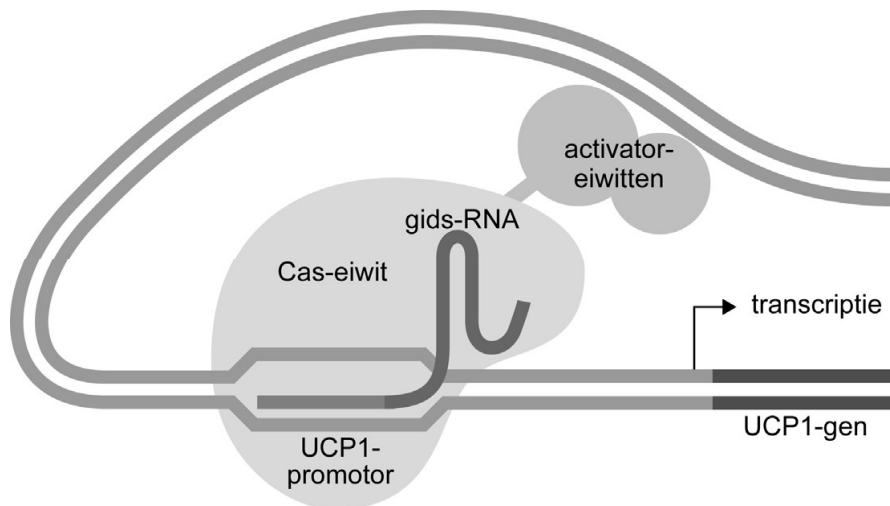
Als obese mensen meer bruin of beige vetweefsel zouden hebben, zou dat misschien kunnen helpen tegen overgewicht. Onderzoekers zijn erin geslaagd om in het laboratorium menselijke witte vetcellen te veranderen in beige vetcellen. Ze gebruikten hiervoor een variant van de CRISPR-techniek, waarmee ze in witte vetcellen het UCP1-gen tot expressie kunnen brengen. De witte vetcellen worden op deze manier veranderd in beige vetcellen.

De onderzoekers brachten met een virus een stuk DNA in het genoom van witte vetcellen. Dit DNA bevat:

- de genetische code voor een speciaal Cas-eiwit met activator-eiwitten (transcriptiefactoren);
- de genetische code voor het RNA dat aan de promotor van het UCP1-gen kan hechten (gids-RNA).

Wanneer het Cas-eiwit met de activator-eiwitten en het gids-RNA door een cel zijn gemaakt, schakelen deze moleculen het UCP1-gen aan. Hierdoor gaat een witte vetcel het UCP1-eiwit produceren (afbeelding 2).

afbeelding 2



- 1p 32 Verklaar wat de rol is van de activator-eiwitten bij het tot expressie komen van het UCP1-gen in een beige vetcel.

Het effect van de beige vetcellen werd getest in muizen die al twaalf weken lang een vetrijk dieet hadden gekregen en inmiddels obees waren geworden. Deze muizen werden in drie groepen verdeeld en kregen verschillende menselijke cellen getransplanteerd tussen de schouderbladen:

- groep 1: witte vetcellen;
- groep 2: beige vetcellen (met CRISPR gemaakt);
- groep 3: bruine vetcellen.

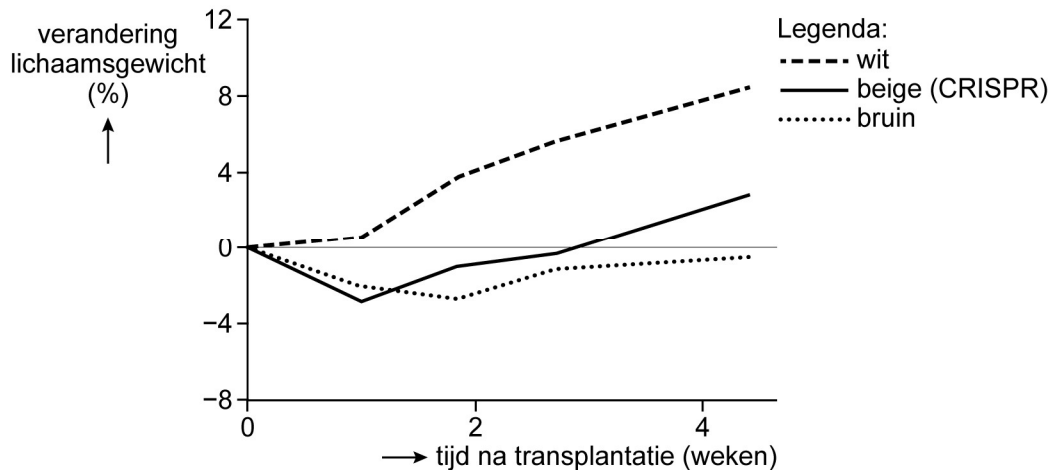
Gedurende vier weken werd het lichaamsgewicht bepaald. De muizen werden gehouden bij kamertemperatuur en hielden al die tijd hun vetrijke dieet.

De muizen die voor dit onderzoek zijn gebruikt, hebben een uitgeschakeld immuunsysteem: ze zijn immunodeficiënt.

- 1p 33 Licht toe dat het voor het onderzoek van belang is dat de muizen immunodeficiënt zijn.

De verandering in lichaamsgewicht van de drie groepen is weergegeven in afbeelding 3.

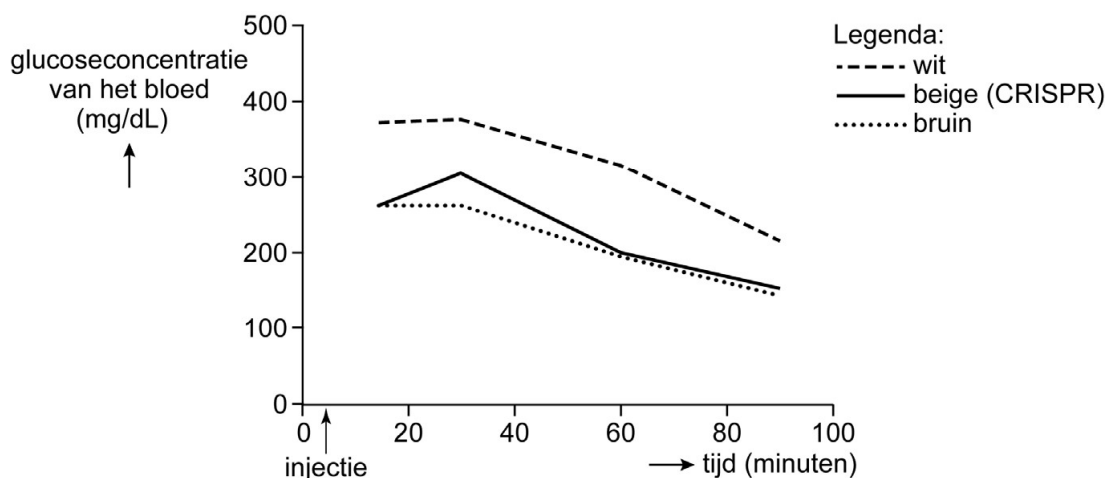
afbeelding 3



- 1p **34** Beschrijf op basis van afbeelding 3 waaruit blijkt dat deze CRISPR-techniek mogelijk succesvol gebruikt kan worden voor de behandeling van obesitas.
- 1p **35** Draagt het toevoegen van de derde groep (met bruine vetcellen) bij aan de **betrouwbaarheid** of aan de **validiteit** van het onderzoek? Licht je antwoord toe.

Obesitas kan leiden tot ongevoeligheid voor insuline (diabetes type 2). Bij de muizen in het experiment werd na vier weken een glucosetolerantietest uitgevoerd. De muizen kregen zes uur lang geen eten en kregen daarna een injectie met een standaardhoeveelheid glucose. Tot 90 minuten na de injectie werd het verloop van de glucoseconcentratie van het bloed gemeten (afbeelding 4). Ook werd de concentratie insuline bepaald. Hierin was geen verschil tussen de drie groepen.

afbeelding 4



- 2p **36** Licht toe – aan de hand van afbeelding 4 – dat de beschreven CRISPR-techniek het ontstaan van diabetes type 2 in de muizen heeft tegengegaan.