

Tenzij anders vermeld, is er sprake van normale situaties en gezonde organismen.

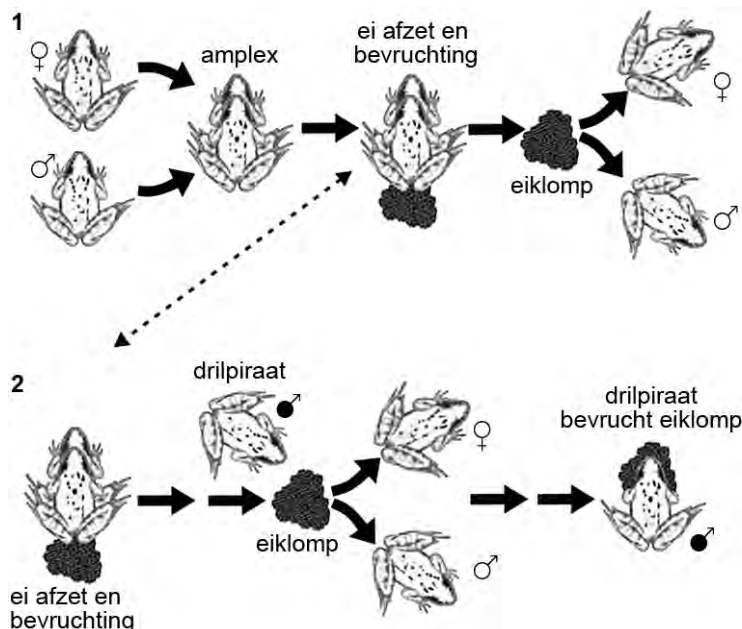
Drilpiraterij

Biologen bestudeerden de voortplanting bij een populatie bruine kikkers (*Rana temporaria*) in de Pyreneeën en ontdekten daar het verschijnsel ‘drilpiraterij’.

Bruine kikkers gaan in voorjaarsnachten, in maart en april, op zoek naar een geschikte poel voor de voortplanting. Daar neemt het mannetje de paarhouding (amplex) aan op de rug van een kikkervrouwje dat haar eitjes af gaat zetten. Dit is weergegeven in afbeelding 1, tekening 1.

Kikkerdril dat voor een deel bevrucht is door een mannetje tijdens deze amplex wordt meer dan eens achteraf gekaapt door een tweede mannetje, dat de nog niet bevruchte eieren alsnog bevrucht (afbeelding 1, tekening 2).

afbeelding 1



De oorzaak van deze drilpiraterij is waarschijnlijk een overschot aan mannetjes in de poel. In één geval waren de onderzoekers er getuige van dat een piratenmannetje het legsel onder een paartje wegtrok om het vervolgens zelf te bevruchten. De drilpiraten boeken wisselend succes, maar gemiddeld weten zij met hun tactiek bijna 25 procent van de eitjes te bevruchten.

Piratenmannetjes gaan op zoek naar versgelegde eiklommen, tot ongeveer twee uur na het afzetten. Ze klampen zich tijdens de bevruchting vast aan de eieren zoals een mannetje zich normaal aan een vrouwtje vastklampt tijdens de bevruchting. Dit gebeurt zonder de eitjes te beschadigen.

- 1p 1 Leg uit of het gedrag van de drilpiraat wel of niet nadelig is voor het doorgeven van de genen van het mannetje dat eerder in amplex is gegaan met het vrouwtje om haar eitjes te bevruchten.
- 2p 2 Leg uit dat drilpiraterij het aanpassingsvermogen van een geïsoleerde populatie van de bruine kikker kan vergroten.

De onderzoekers hebben de verwantschap tussen de bruine kikkers en de nakomelingen in een bepaalde poel onderzocht. Ze kwamen tot de conclusie dat in de paartijd drilpiraterij had plaatsgevonden.

- 3p **3** – Welke twee deelonderzoeken hebben de onderzoekers uitgevoerd om deze conclusie te kunnen trekken?
– Welk resultaat heeft tot de hierboven beschreven conclusie geleid?

HPV-vaccinatie

Baarmoederhalskanker is een vorm van kanker die relatief vaak voorkomt bij vrouwen. De ziekte kan zijn veroorzaakt door een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Vroeg of laat lopen bijna alle vrouwen het virus op. HPV wordt vooral overgedragen door seksueel contact. Vaak verloopt een infectie onschuldig, maar sommige typen HPV kunnen baarmoederhalskanker veroorzaken. Vaccinatie van tienermeisjes tegen HPV is een effectieve manier om het ontstaan van baarmoederhalskanker op latere leeftijd tegen te gaan. De vaccins tegen HPV die beschikbaar zijn, beschermen tegen infectie door verschillende typen HPV. De typen HPV16 en HPV18 veroorzaken samen ongeveer 70 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker in Europa. In 2009 werden voor het eerst meisjes opgeroepen voor de eerste uit een serie van drie vaccinaties tegen HPV.

Het vaccin waarmee de meisjes worden geïnjecteerd, beschermt onder andere tegen HPV18.

- 2p **4** Waaruit bestaat het tegen HPV18 werkzame deel van dit vaccin?
A een deel van het RNA van HPV18
B een effectief immunoglobuline tegen HPV18
C een manteleiwit van HPV18
- 2p **5** Welke cellen van het afweersysteem zullen op het vaccin reageren met de vorming van antistoffen?
A B-lymfocyten
B cytotoxische T-cellen
C T-helpercellen
- 2p **6** Er is besloten dat in eerste instantie alleen meisjes gevaccineerd worden.
– Geef een biologisch argument waarom jongens niet in het vaccinatieprogramma opgenomen zijn.
– Geef een biologisch argument waarom het beter zou zijn om jongens wél in het vaccinatieprogramma op te nemen.

Voordat op regeringsniveau besloten werd tot landelijke invoering van de HPV-vaccinatie heeft men niet alleen naar de medische relevantie gekeken, maar ook naar de economische haalbaarheid. Dit betekent dat men in ieder geval ingeschat heeft in hoeverre vaccinatie het ontstaan van baarmoederhalskanker zou verminderen, en wat vaccinatie gaat kosten.

- 1p **7** Welk biomedisch onderzoek, behalve het bepalen van de (verminderde) kans op baarmoederhalskanker, zal ook uitgevoerd zijn of worden?

Het kankerverwekkende HPV neemt met een zestal eigen genen de controle over de gastheercel over. Een van die genen codeert voor het eiwit E6. Dat is een eiwit dat tumorsuppressorgenen van de gastheercel remt. Deze tumorsuppressorgenen zorgen bij DNA-schade voor het stoppen van de celcyclus en voor het beginnen van apoptose (geprogrammeerde celdood).

Als een meisje geïnfecteerd is met HPV, kan dat op latere leeftijd leiden tot het ontstaan van baarmoederhalskanker.

- 3p **8**
- Leg uit hoe een HPV-infectie van baarmoederhalscellen kan leiden tot het ontstaan van baarmoederhalskanker.
 - Geef een verklaring voor het feit dat baarmoederhalskanker vaak pas op latere leeftijd ontstaat.

Het vaccin tegen HPV 'Cervarix' wordt geproduceerd in insectencellen, met als vector een transgeen baculovirus (een dubbelstrengs DNA-virus).

- 1p **9** Hoe heet de techniek waarmee een transgeen virus wordt gemaakt voor het produceren van bestanddelen van een vaccin?

De insectencellen die gebruikt worden voor de productie van het vaccin, moeten voldoen aan bepaalde voorwaarden. Eigenschappen van cellen kunnen zijn:

- 1 in vitro (buiten het lichaam) in leven te houden;
- 2 in vitro produceren van antistoffen;
- 3 in vitro produceren van antigenen.

- 2p **10** Welke van deze eigenschappen moeten cellen hebben om geschikt te zijn voor de productie van vaccins?
- A alleen 1 en 2
 - B alleen 1 en 3
 - C alleen 2 en 3
 - D zowel 1, als 2, als 3

Vleeswijzer

In 2009 werd door Milieudefensie en stichting Varkens in Nood de vleeswijzer gepresenteerd. Daarin is niet alleen te vinden hoe verschillende soorten vlees scoren op het gebied van dierenwelzijn, maar ook wat de gevolgen van de productie zijn voor het milieu. Op de website is te lezen: "Het verbouwen van veevoergewassen, zoals soja en graan, gaat ten koste van kostbare natuurgebieden. Zo zijn al miljoenen hectaren van het Amazonewoud gekapt voor de aanleg van velden om soja voor veevoer te verbouwen. Inmiddels is van alle landbouwgrond ter wereld 80% in gebruik voor de productie van vlees en zuivel. Alleen al in Nederland leven zo'n 450 miljoen kippen, 20 miljoen varkens en 5 miljoen runderen. Die miljoenen dieren produceren grote hoeveelheden mest en broeikasgassen, die op hun beurt bijdragen aan vervuiling van het milieu en de opwarming van de aarde. Wereldwijd is de vee-industrie verantwoordelijk voor de uitstoot van 12% van alle broeikasgassen."

In tabel 1 is van een aantal groepen landbouwhuisdieren de CO₂-productie in een jaar weergegeven.

tabel 1

Aantallen landbouwhuisdieren in 2002 en geschatte metabolische CO ₂ -uitstoot			
landbouwhuisdier	aantal wereldwijd	biomassa	CO ₂ -uitstoot
	(x 10 ⁶)	(x 10 ⁹ kg levend gewicht)	(x 10 ⁹ kg CO ₂)
koeien	1.496	501,0	1906
kleinere herkauwers	1.784	47,3	514
kamelen	19	5,3	18
paarden	55	18,6	71
varkens	933	92,8	590

De CO₂-productie per kg lichaamsgewicht van de groep kleinere herkauwers is relatief hoog.

- 3p **11**
- Hoe groot is die CO₂-productie?
 - Leg uit waardoor de CO₂-productie per kg lichaamsgewicht van kleine landbouwhuisdieren vaak hoger is dan die van grote landbouwhuisdieren.

In het Kyoto protocol, het internationale verdrag uit 1997 met als inzet minder uitstoot van broeikasgassen, is afgesproken dat de CO₂-productie van landbouwhuisdieren niet meegeteld wordt. Er wordt wel gekeken naar de productie van andere broeikasgassen zoals methaan en lachgas. Methaan (CH₄) is een bijproduct van processen die in het spijsverteringskanaal van herkauwers plaatsvinden. Methaan verlaat het lichaam met opgeboerde lucht, met darmgassen en met uitgeademde lucht. Vooral de herkauwende dieren stoten op deze wijze aanzienlijke hoeveelheden methaan uit.

- 2p **12** Is methaan een product van aerobe of van anaerobe dissimilatie? En vindt deze dissimilatie plaats in darmwandcellen van de herkauwer of in micro-organismen in de darm van de herkauwer?

dissimilatie is uitgevoerd door

- | | | |
|---|---------|------------------|
| A | aerob | darmwandcellen |
| B | aerob | micro-organismen |
| C | anaerob | darmwandcellen |
| D | anaerob | micro-organismen |

Methaan heeft per gram een sterker broeikaseffect dan CO₂. Het wordt langzaam geoxideerd in de lucht.

1p **13** Welke stoffen ontstaan bij volledige verbranding van methaan?

De sterkte van een broeikasgas wordt uitgedrukt in CO₂-equivalenten. Als de sterkte van 1 gram van een bepaald broeikasgas zesmaal groter is dan de invloed van 1 gram CO₂, dan is de bijdrage van 1 gram van dat gas 6 CO₂ equivalenten. Er wordt dan ook wel gezegd dat dit broeikasgas dan 6 keer de zogenaamde **Global Warming Potential (GWP)** van CO₂ heeft. In tabel 2 zijn voor de Verenigde Staten voor een drietal jaren schattingen weergegeven van de methaanuitstoot van de belangrijkste groepen landbouwhuisdieren.

tabel 2

CH ₄ -uitstoot (10 ¹² gram CO ₂ equivalenten)				CH ₄ -uitstoot (10 ⁹ gram)			
type vee	1990	2000	2006	type vee	1990	2000	2006
Vleeskoeien	89,9	90,4	89,2	Vleeskoeien	4.281	4.304	4.249
Melkkoeien	31,2	28,9	30,3	Melkkoeien	1.488	1.377	1.441
Paarden	1,9	2,0	3,5	Paarden	91	94	166
Schape	1,9	1,2	1,0	Schape	91	56	50
Varkens	1,7	1,9	1,9	Varkens	81	88	93
Geiten	0,3	0,3	0,3	Geiten	13	12	13
totaal*	126,9	124,6	126,2	totaal*	6.044	5.933	6.010

* totalen kloppen niet overal vanwege tussentijdse afronding

Met behulp van de tabel kan bepaald worden hoeveel maal sterker de Global Warming Potential van methaan is, vergeleken met die van CO₂.

2p **14** Hoeveel keer sterker is de Global Warming Potential van methaan?

- A ongeveer 0,02 keer
- B ongeveer 0,05 keer
- C ongeveer 21 keer
- D ongeveer 48 keer

De bloed-hersenbarrière

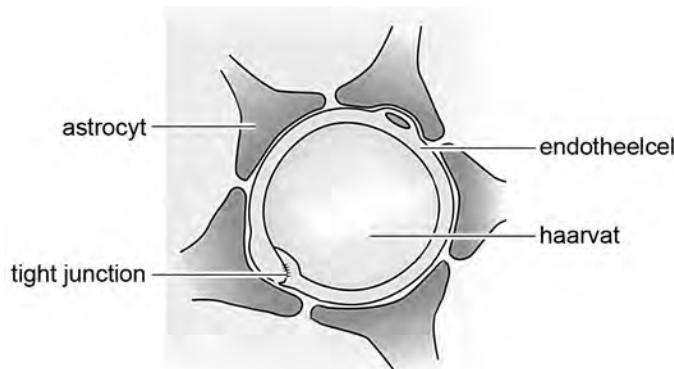
Hersenziekten zijn in het algemeen lastig te behandelen met medicijnen. Dit komt doordat het grootste deel van het bloedvatenstelsel in de hersenen heel erg gesloten is. Dit wordt de bloed-hersenbarrière genoemd. Geneesmiddelen bedoeld om hersenaandoeningen te bestrijden, komen hierdoor moeilijk op de plaats waar ze nodig zijn.

De uitwisseling van stoffen vanuit en naar haarvaten vindt plaats via openingen tussen de capillaire endotheelcellen of doordat deze endotheelcellen zelf stoffen doorlaten.

Er is een grote variatie in de grootte van de openingen tussen endotheelcellen en daardoor in de mate waarin deze endotheelcellen stoffen doorlaten. Zo zijn in de haarvaten van de lever de openingen tussen de endotheelcellen relatief groot, terwijl deze in de hersenen op de meeste plekken zeer klein zijn en voorzien van 'tight junctions'. Bij een tight junction zijn van twee cellen de membranen plaatselijk zodanig met elkaar verbonden dat ze een barrière vormen voor allerlei stoffen. Om deze capillaire endotheelcellen in de hersenen liggen uitlopers van speciale hersencellen, de stervormige astrocyten. Deze uitlopers vormen een extra laag om de haarvaten.

In afbeelding 1 is de doorsnede van een capillair in de hersenen schematisch weergegeven. De endotheelcellen en astrocyten vormen tezamen de bloed-hersenbarrière.

afbeelding 1



In de haarvaten van de lever zijn de openingen tussen de endotheelcellen relatief groot, terwijl deze in de hersenen zeer klein zijn en voorzien van tight junctions.

- 4p **15**
- Leg aan de hand van één van de functies van de lever uit dat grote openingen in de levercapillairen functioneel zijn.
 - Leg aan de hand van één van de functies van de hersenen uit dat het van belang is dat in de hersencapillairen de openingen zeer klein zijn.

Niet alleen de uitlopers van astrocyten in de hersenen vormen een extra barrière. Aan de buitenzijde van de celmembranen van astrocyten worden verschillende ecto-enzymen aangetroffen zoals aminopeptidasen, carboxypeptidasen, endopeptidasen en cholinesterasen. De aanwezigheid van deze enzymen draagt ook bij aan de geslotenheid van het systeem.

- 2p **16** Hoe zal bij het onderzoek naar een geschikte medicatie tegen bepaalde hersenaandoeningen hiermee rekening gehouden moeten worden?
- A** Als het medicijn door de enzymen wordt aangetast, moet het in lage dosering worden toegediend.
 - B** Als het medicijn door de enzymen wordt aangetast, moet het in hoge dosering worden toegediend.
 - C** Als het medicijn de enzymen aantast, moet het in lage dosering worden toegediend.
 - D** Als het medicijn de enzymen aantast, moet het in hoge dosering worden toegediend.

In een specifiek deel van de hersenen is, vanwege de functie, de bloed-hersenbarrière minder gesloten. De openingen tussen de capillaire endotheelcellen zijn er relatief groot.

- 2p **17** Welk specifiek deel van de hersenen is dit?
- A** de hersenschors
 - B** de hersenstam
 - C** de hypothalamus
 - D** de kleine hersenen
 - E** het verlengde merg

Er worden verschillende behandelingen onderzocht die als doel hebben geneesmiddelen de bloed-hersenbarrière te laten passeren. Eén van deze behandelingen is het inspuiten van een geconcentreerde suikeroplossing (mannitol $C_6H_{14}O_6$) rechtstreeks in het bloedvat dat het te behandelen hersendeel voorziet van bloed. Hierdoor verandert plaatselijk de osmotische waarde van het bloed.

Deze behandeling zal geneesmiddelen (veelal grote moleculen) voor een vrij korte periode de gelegenheid geven om de oversteek te maken.

- 2p **18**
- Beschrijf op welke manier deze behandeling geneesmiddelen de mogelijkheid geeft de bloed-hersenbarrière te passeren.
 - Waardoor lukt dit maar gedurende een korte periode?

Promovenda Corine Visser van de Universiteit Leiden onderzocht een andere methode: de geneesmiddelen verpakken, waardoor ze door de endotheelcellen en daarmee in de hersenen opgenomen kunnen worden.

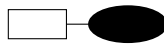
De werkzame stof van het geneesmiddel wordt gekoppeld aan het ijzerhoudende eiwit transferrine (Tf), dat kan binden aan de transferrine-receptor (Tf-R) aan het oppervlak van de endotheelcellen. Bij binding van Tf aan Tf-R vindt endocytose plaats en wordt Tf opgenomen in endosomen (blaasjes). Op deze manier vindt normaliter ijzertransport naar organen plaats.

Er zijn twee manieren waarop geneesmiddelen aan transferrine gekoppeld kunnen worden:

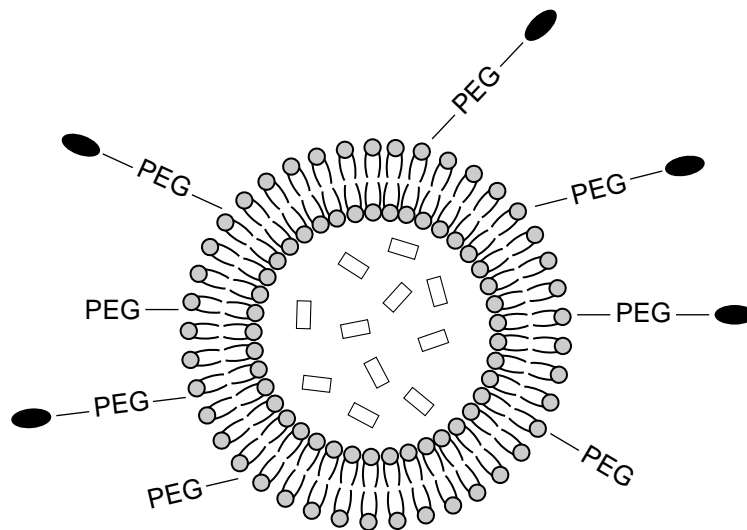
- 1 als Tf-geneesmiddel conjugaat; de werkzame stof van het geneesmiddel wordt direct gekoppeld aan transferrine.
 - 2 als Tf-gelabeld-liposoom; de werkzame stof van het geneesmiddel wordt verpakt in een liposoom (vetblaasje) dat gelabeld is met transferrine.
- In afbeelding 2 zijn beide manieren afgebeeld.

afbeelding 2

1 - conjugaat



2 - liposoom



Legenda:

- transferrine
- polyethyleen glycol
- werkzame stof geneesmiddel
- (membraan van) liposoom

Deze twee methoden worden met elkaar vergeleken.

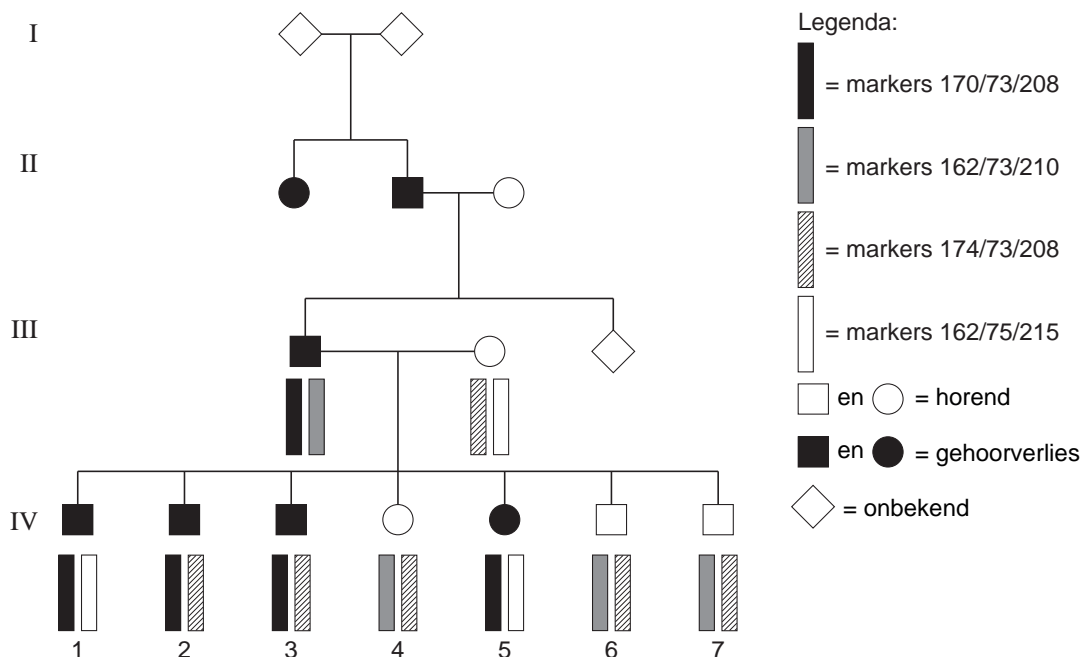
- 2p 19 – Wat is een biomedisch voordeel van methode 1 (conjugaat)?
- Wat is een biomedisch voordeel van methode 2 (liposoom)?

Slechter horen door kapotte ionkanalen

Gedeeltelijke doofheid kan veroorzaakt worden door omgevingsfactoren, maar vaak is het een erfelijke kwestie. Bij een veelvoorkomende erfelijke vorm van gehoorverlies ligt de oorzaak in het orgaan van Corti, een onderdeel van het slakkenhuis dat zich in het binnenoor bevindt.

Spaanse onderzoekers hebben aan de hand van DNA-onderzoek in een bepaalde familie aangetoond dat de oorzaak van het gehoorverlies een mutatie in het KCNQ4-gen is. Het KCNQ4-gen blijkt te coderen voor het eiwit waaruit K^+ -kanaaltjes in de buitenste haarcellen (zintuigcellen) in het orgaan van Corti zijn opgebouwd. Ieder kanaaltje bestaat uit vier van deze eiwitmoleculen. Normaal functionerende K^+ -kanaaltjes in de haarcellen zijn nodig voor het laten ontstaan van actiepotentialen in de sensorische neuronen, dus voor het omzetten van geluiden in elektrische impulsen naar de hersenen. Bij een aantal leden van de Spaanse familie werd chromosoom 1, waar het KCNQ4-gen zich bevindt, nauwkeurig onderzocht. Drie merker genen (markers) rond het KCNQ4-gen werden geïdentificeerd. In de stamboom van afbeelding 1 is bij een aantal personen uit deze familie de combinatie van deze markers weergegeven als twee staafjes.

afbeelding 1

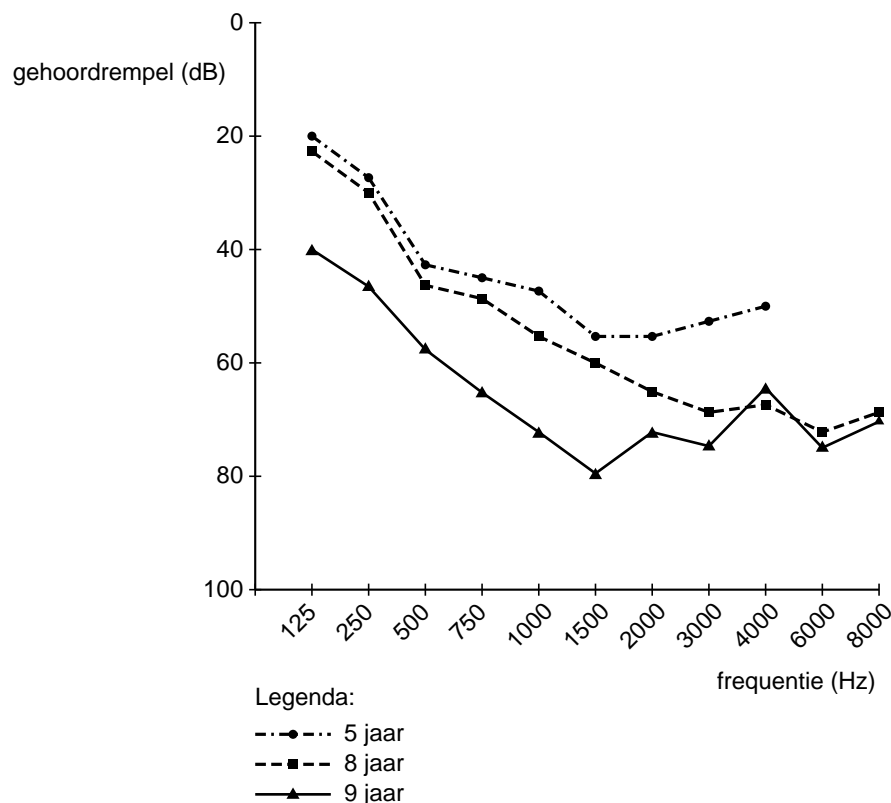


Op grond van de resultaten kan geconcludeerd worden dat het chromosoom met de markers 170/73/208 geassocieerd is met gehoorverlies. Na verdere analyse bleek de oorzaak van het gehoorverlies een puntmutatie te zijn in het KCNQ4-gen.

1p **20** Leg aan de hand van de gegevens in de stamboom uit dat het mutante KCNQ4-gen dominant is.

Bij het meisje IV:5 is het gehoor getest met behulp van geluiden van verschillende frequentie en verschillende geluidssterkte. Hoe hoger de frequentie, hoe hoger het geluid. Onderzocht werd vanaf welke geluidssterkte zij de verschillende frequenties kon horen: de gehoordrempel. Het onderzoek is uitgevoerd toen ze 5 jaar was, en herhaald met 8 jaar en met 9 jaar. De resultaten van de gehoortest zijn weergegeven in afbeelding 2.

afbeelding 2



Op grond van de resultaten van de gehoortesten wordt een conclusie getrokken over de veranderingen in het vermogen om hoge en lage tonen te horen van dit meisje, tussen haar vijfde en negende levensjaar.

2p 21

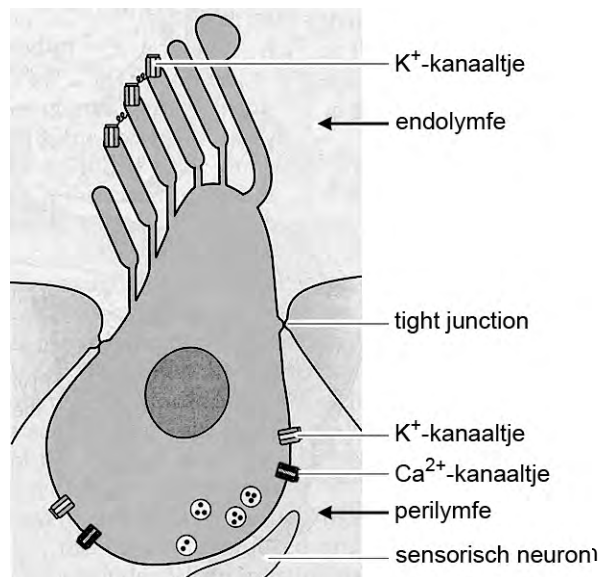
Welke conclusie is juist?

- A Het vermogen om hoge tonen te horen neemt bij haar eerder af dan het vermogen om lage tonen te horen.
- B Het vermogen om lage tonen te horen neemt bij haar eerder toe dan het vermogen om hoge tonen te horen.
- C Het vermogen om hoge en lage tonen te horen neemt bij haar met de leeftijd evenredig af.

Door geluiden wordt vloeistof in het slakkenhuis in trilling gebracht. Wanneer daardoor de haartjes op de buitenste haarcellen meer dan 0,3 nanometer verbogen worden, verandert de rustpotential in deze haarcellen. Haarcellen zijn stevig aan elkaar gehecht met tight junctions. Door deze tight junctions worden de twee vloeistofcompartimenten in het slakkenhuis van elkaar gescheiden: endolymfe en perilymfe.

Afbeelding 3 geeft een schematische tekening van een haarcel van een kind.

afbeelding 3



Haarcellen bezitten op twee plaatsen K⁺-kanaaltjes: K⁺-kanaaltjes in de haartjes die uitsteken in de endolymfe en K⁺-kanaaltjes in de celbasis die zijn omringd door de perilymfe. Samen maken deze K⁺-kanaaltjes depolarisatie en repolarisatie van de haarcellen mogelijk.

Voor het ontstaan van potentiaalveranderingen in de buitenste haarcellen is het noodzakelijk dat endolymfe, perilymfe, en het cytoplasma in de haarcellen verschillend van samenstelling zijn.

Tabel 1 toont enkele gegevens van deze vloeistoffen.

tabel 1

vloeistof	K ⁺ -concentratie	potentiaal
endolymfe	161 mM	+85 mV
perilymfe	3 mM	0 mV
cytoplasma haarcel	150 mM	-60 mV

Als er, zoals bij een aantal van de Spaanse familieleden, geen functionerende K⁺-kanaaltjes in de celbasis van de haarcellen zijn, leidt dit tot gehoorverlies.

- 4p **22** Beschrijf wat er bij deze mensen rond de haarcellen achtereenvolgens misgaat, waardoor ze niet (goed) kunnen horen.

Een aantal aspecten van potentiaalverandering is in de haarcellen van het slakkenhuis en in gewone zenuwcellen gelijk. Zoals het openen en/of sluiten van bepaalde kanaaltjes in het membraan.

- 2p **23** Welke kanaaltjes zijn in axonen van zenuwcellen betrokken bij repolarisatie?
- A alleen Na^+ -kanaaltjes
 - B alleen Ca^{2+} -kanaaltjes
 - C alleen Na^+ en Cl^- -kanaaltjes
 - D alleen K^+ en Na^+ -kanaaltjes
 - E Na^+ , K^+ , Ca^{2+} en Cl^- -kanaaltjes

Herprogrammeren van alveesklieercellen

Diabetes mellitus (suikerziekte) is een ernstige ziekte die op termijn kan leiden tot aandoeningen aan de nieren, ogen, voeten en hart en bloedvaten. Er zijn verschillende typen diabetes te onderscheiden. Bij type-1 diabetes maakt de alveesklieer geen of zeer weinig insuline aan ten gevolge van een uitgebreide vernietiging van β -cellen. De huidige behandeling is erop gericht de symptomen van type-1 diabetes te bestrijden met insuline-injecties, maar deze geeft geen genezing. Endocrinologen van de Harvard universiteit onderzoeken of ze exocriene alveesklieercellen, die verteringsenzymen maken, kunnen 'herprogrammeren' tot endocriene β -cellen. Als de veranderde cellen insuline gaan produceren, zou dit de diabetespatiënt kunnen genezen.

- Een van de symptomen van diabetes is de productie van zoete urine.
- 2p **24** Verklaar waardoor bij diabetespatiënten zoete urine wordt gevormd.

Een ander symptoom is dat de adem ruikt naar aceton of een ander ketozuur, als gevolg van keto-acidose. Dat is een teken dat er voor de energievoorziening van cellen overgeschakeld is op een ander proces dan aerobe dissimilatie van glucose.

- 2p **25** Welk ander proces?
- A aerobe dissimilatie van vetzuren
 - B anaerobe dissimilatie van aminozuren
 - C melkzuurgisting

- De alveesklieer bevat behalve endocriene cellen ook exocriene cellen.
- 1p **26** Wat is het onderscheid tussen endocriene en exocriene cellen?

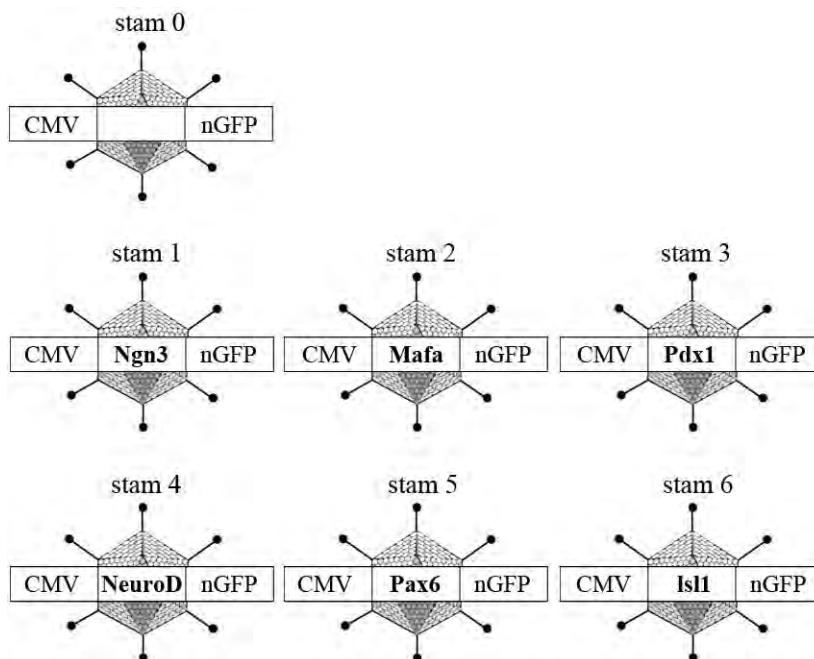
Voor het herprogrammeren van exocriene alveolaircellen moeten genen worden aangeschakeld of moeten genen worden uitgeschakeld in deze cellen. Het aan- en uitzetten van genen wordt geregeld door transcriptiefactoren. Door combinaties van transcriptiefactoren te gebruiken die kenmerkend zijn voor de endocriene β -cellen, probeerden de onderzoekers de exocriene cellen van muizen te herprogrammeren tot β -cellen. Voor het experiment maakte de onderzoeksgroep eerst (zie afbeelding 1) genconstructen bestaande uit een virale promotor (CMV), een gen coderend voor één van de zes transcriptiefactoren (TF) en een gen voor een groen fluorescerend proteïne (nGFP).

afbeelding 1



De gebruikte transcriptiefactoren waren: Ngn3, Mafa, Pdx1, NeuroD, Pax6 en Isl1. De onderzoekers brachten de genconstructen in het DNA van adenovirussen en creëerden zo zes verschillende virusstammen. Ook werd een virusstam (stam 0) gemaakt zonder transcriptiefactor (zie afbeelding 2).

afbeelding 2



- 2p 27 Wat is de functie van de virale promotor (CMV) in het genconstruct?
- A De promotor dient als bindplaats voor DNA-polymerase.
 - B De promotor dient als bindplaats voor reverse-transcriptase.
 - C De promotor dient als bindplaats voor RNA-polymerase.
- 1p 28 Wat is de functie van het gen voor het groen fluorescerend proteïne (nGFP) in het genconstruct?

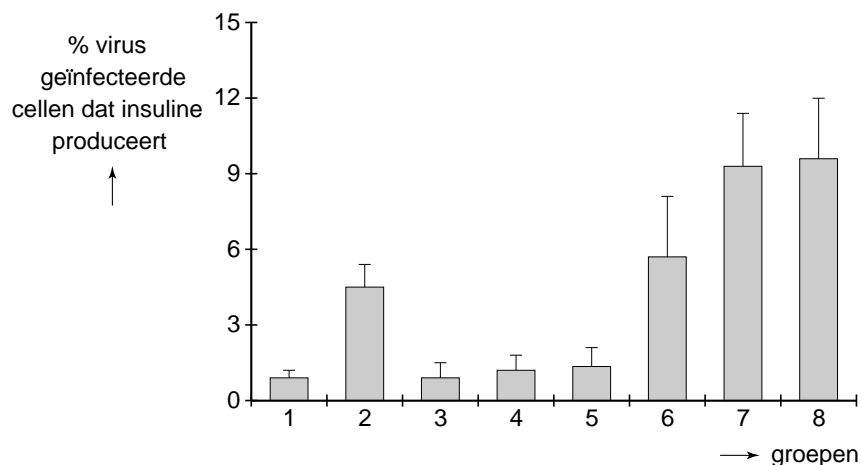
De gebruikte virusstammen werden geïnjecteerd in de alvleesklier van muizen met een verzwakt immuunsysteem.

De muizen werden in acht groepen verdeeld en kregen de volgende injecties:

- groep 1 alleen virusstam 0
- groep 2 een mengsel van alle virusstammen 1 tot en met 6
- groep 3 alle virusstammen, behalve stam 1 (Ngn3)
- groep 4 alle virusstammen, behalve stam 2 (Mafa)
- groep 5 alle virusstammen, behalve stam 3 (Pdx1)
- groep 6 alle virusstammen, behalve stam 4 (NeuroD)
- groep 7 alle virusstammen, behalve stam 5 (Pax6)
- groep 8 alle virusstammen, behalve stam 6 (Isl1)

Vervolgens bepaalden de onderzoekers welk percentage van de geïnfecteerde alvleeskliercellen als gevolg van de nieuw ingebrachte transcriptiefactoren insuline ging aanmaken. De resultaten hiervan zijn weergegeven in afbeelding 3.

afbeelding 3



Uit de resultaten van dit experiment kan afgeleid worden wat de meest effectieve combinatie van transcriptiefactoren is om exocriene alvleeskliercellen te herprogrammeren zodat ze insuline gaan aanmaken.

- 2p **29** Wat is de meest effectieve combinatie?
- A de combinatie van Isl1 en Pax6
 - B de combinatie van Isl1, Pax6 en NeuroD
 - C de combinatie van Ngn3, Mafa, en Pdx1
 - D de combinatie van alle zes transcriptiefactoren

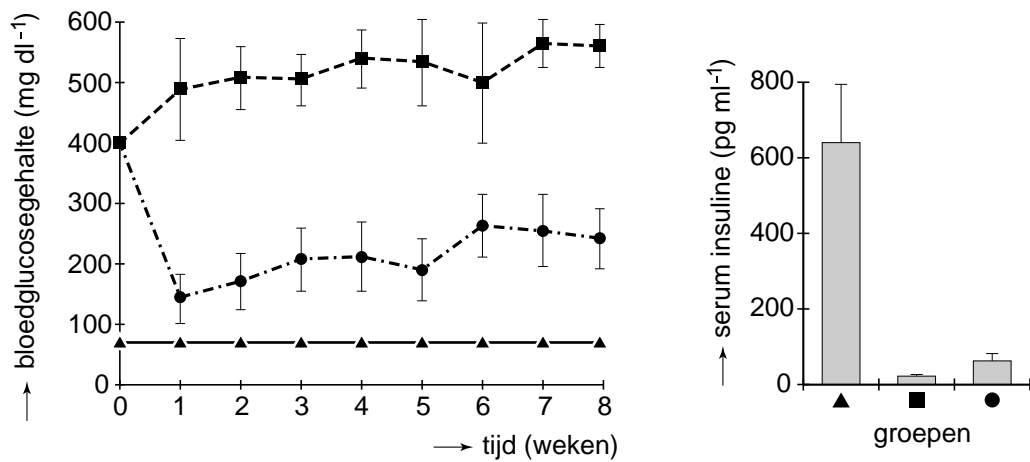
- 2p **30** Bij dit experiment werden muizen met een verzwakt immuunsysteem gebruikt. Leg uit dat het resultaat van dit experiment hierdoor beter zal zijn dan wanneer muizen met een normaal functionerend immuunsysteem worden gebruikt.

- Normaal liggen de insulineproducerende β -cellen geclusterd in de eilandjes van Langerhans. De geherprogrammeerde exocriene cellen, die door de transcriptiefactoren insuline zijn gaan produceren, liggen echter verspreid tussen de normale exocriene cellen. Ze zijn te herkennen aan de kleine blaasjes met insuline, naast de grotere blaasjes met pro-enzymen in het cytoplasma.
- 2p **31** – Geef de naam van een enzym dat als pro-enzym door de exocriene kliercellen van de alvleesklier wordt afgegeven.
– Waarom wordt dit enzym als pro-enzym afgegeven?

- Rond de succesvol geherprogrammeerde exocriene cellen in de alvleesklier nam het aantal bloedvaatjes sterk toe. Waarschijnlijk werd dit veroorzaakt doordat deze cellen een bepaalde groeifactor produceerden. Door het grote aantal bloedvaatjes kunnen de cellen makkelijker stoffen opnemen en afgeven.
- 1p **32** Leg uit waarvoor het nog meer van belang is dat geherprogrammeerde alvleeskliercellen van een diabetespatiënt in contact staan met bloedvaatjes.

Om de effectiviteit van de gentherapie te testen gebruikten de onderzoekers muizen zonder β -cellen in de alvleesklier (diabetes-muizen). Deze muizen werden geïnjecteerd met een virus zonder een gen voor transcriptiefactoren (stam 0) of met een mengsel van virussen met genen voor bepaalde transcriptiefactoren (stam 1 t/m 6) (zie afbeelding 2). Vervolgens werd het bloedsuikergehalte van de behandelde diabetes-muizen en van normale muizen gedurende acht weken regelmatig gemeten. Ook werd zes weken na de inspuiting van de virusdeeltjes bepaald hoeveel insuline er in het bloed van de muizen circuleerde. In afbeelding 4 zijn resultaten van deze proef te zien. Daaruit blijkt dat de herprogrammeringstherapie onvoldoende effectief is.

afbeelding 4



Legenda:

--■-- diabetes-muizen, ingespoten met adenovirus stam 0

-●- diabetes-muizen, ingespoten met adenovirus stammen 1 t/m 6

▲-▲- onbehandelde, gezonde muizen

Vier verklaringen voor de tegenvallende resultaten van de herprogrammerings-therapie zijn:

- 1 Er ontstaan te weinig geherprogrammeerde cellen;
- 2 De geherprogrammeerde cellen produceren te weinig insuline;
- 3 De insuline die wordt geproduceerd door geherprogrammeerde cellen bereikt het bloed onvoldoende;
- 4 De insuline die door geherprogrammeerde cellen wordt geproduceerd is onvoldoende werkzaam.

2p 33 Welke van deze verklaringen kan of kunnen de tegenvallende resultaten van de herprogrammeringstherapie verklaren?

- A alleen 1
- B alleen 2
- C alleen 1 en 3
- D alleen 2 en 4
- E alleen 1, 2 en 3
- F alleen 2, 3 en 4

Killer bees

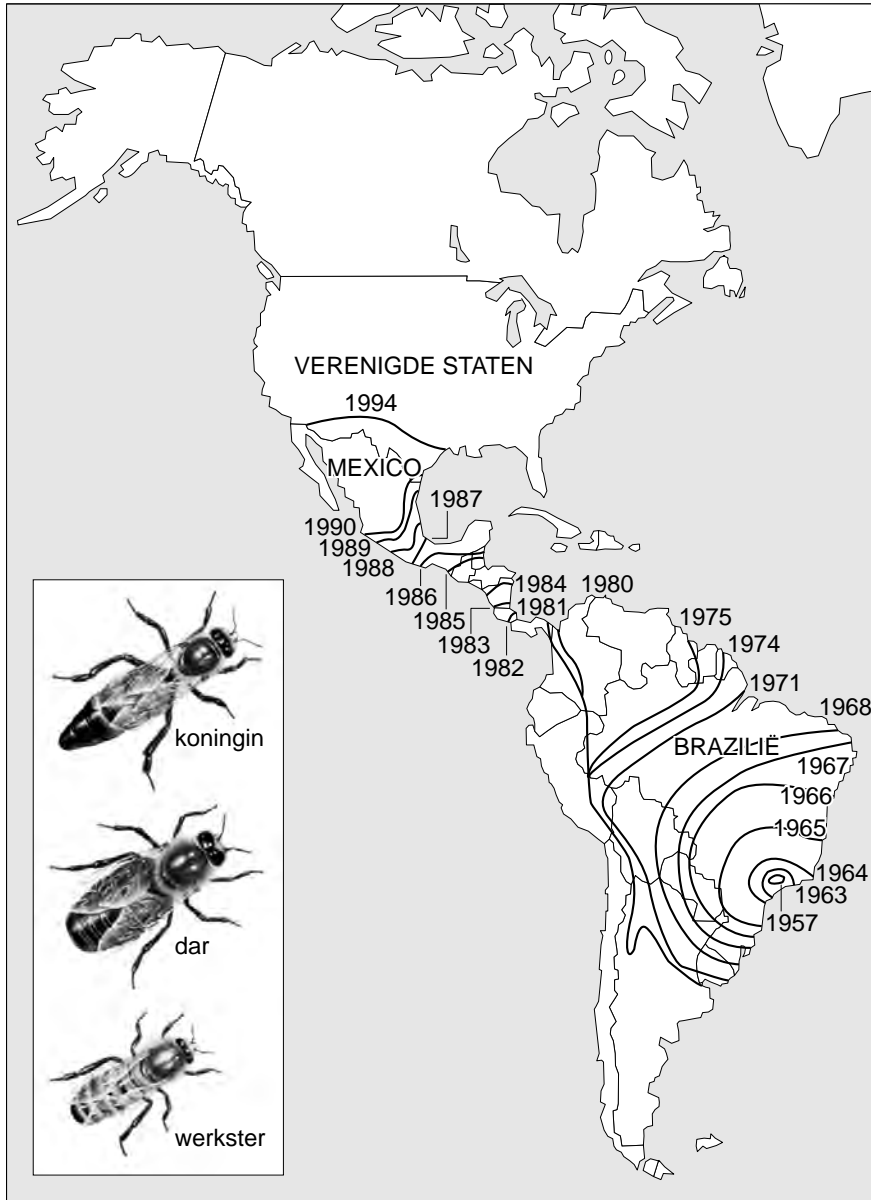
In de jaren 50 van de vorige eeuw was het slecht gesteld met de honingproductie in Brazilië. De imkers gebruikten Europese honingbijen (*Apis mellifera*), die niet goed aangepast waren aan de tropische omstandigheden. Op verzoek van het Braziliaanse ministerie van landbouw importeerde de geneticus Warwick Kerr in 1956 koninginnen van de Afrikaanse honingbij (*Apis mellifera scutella*) om daarmee honingbijen te verkrijgen die wel geschikt waren voor de tropen.

De geïmporteerde koninginnen van de Afrikaanse ondersoort *Apis mellifera scutella* werden geïnsemineerd met sperma van de Europese honingbij, waarna een eerste generatie hybride-honingbijkoninginnen ontstond. Al snel wist een aantal van deze hybride-koninginnen met hun zwermen (nakomelingen) te ontsnappen. Deze 'geafrikaniseerde' exemplaren kruisten met de inheemse Europese honingbijen in Brazilië en vormden nieuwe zwermen. Deze verspreidden zich razendsnel over Zuid-Amerika. In 1990 werd de geafrikaniseerde honingbij voor het eerst waargenomen in het zuiden van de Verenigde Staten, waar zij nu in zes staten voorkomt.

Op het oog is de geafrikaniseerde honingbij niet te onderscheiden van het Europese ras. Het gedrag is echter beduidend anders: ze reageren sneller op verstoring, door belagers massaal te steken en langdurig te achtervolgen. Dit heeft de geafrikaniseerde honingbij de bijnaam 'killer bee' opgeleverd.

In afbeelding 1 is de migratie van de geafrikaniseerde honingbij te zien sinds de ontsnapping van de eerste hybride-koninginnen in 1957. De lijnen geven de stand van zaken aan tot aan het einde van dat jaar.

afbeelding 1



Over deze migratie worden twee beweringen gedaan:

- 1 De geafrikaniseerde koninginnen vlogen in 1968 verder dan in 1967;
- 2 De groei van de populatie was in 1968 veel groter dan in 1974.

2p **34** Welke van deze beweringen wordt of worden bevestigd door de gegevens in afbeelding 1?

- A geen van beide
- B alleen bewering 1
- C alleen bewering 2
- D beide beweringen

In het zuiden van de VS is de inheemse populatie Europese honingbij sterk gekrompen door een epidemie van de varroamijt. Deze ectoparasiet verzwakt volwassen honingbijen en plant zich voort via het broed van de bijen.

Door de varroamijt-epidemie konden geafrikaniseerde honingbijen zich snel verspreiden in het zuiden van de VS.

2p **35** Wat is een juiste verklaring hiervoor?

- A De varroamijt heeft de habitat van de geafrikaniseerde honingbij veranderd.
- B De varroamijt is een mutualistische symbiont van de geafrikaniseerde honingbij.
- C De varroamijt-epidemie heeft de biotoop voor de geafrikaniseerde honingbij geschikt gemaakt.
- D Door de varroamijt-epidemie is een ecologische niche voor de geafrikaniseerde honingbij vrijgekomen.

In Europa heeft de traditionele bijenteelt in korven geleid tot gedomesticeerde bijen die makkelijk te hanteren zijn. In Afrika worden de wilde Afrikaanse honingbijen niet verzorgd. Hun honing wordt geroofd door mensen en dieren die de nesten openbreken.

Het verschil in leefwijze heeft geleid tot een verschil in gedrag tussen de Europese en de Afrikaanse honingbij.

2p **36** Leg uit hoe.

Bij honingbijen is de koningin diploïd ($2n=32$). Ze legt onbevuchte eieren, waaruit de haploïde darren ontstaan, en door darren bevruchte eieren, waaruit diploïde werksters ontstaan. Wanneer de kolonie te groot wordt, zwermt de koningin met een deel van haar volk uit om elders een nieuwe kolonie te starten. Een nieuwe koningin, ontstaan uit een vrouwelijke larve die gevoed is met 'koninginnengelei', neemt een restant van het oude volk over.

2p **37** Wat is het genotype of wat zijn de genotypen van de mannelijke nakomelingen van een geafrikaniseerde koningin?

- A Het genotype van deze darren is identiek aan het genotype van de koningin.
- B De darren hebben een combinatie van Afrikaanse en Europese genen.
- C De darren hebben óf alleen Europese óf alleen Afrikaanse genen.

In de VS blijkt dat na een invasie van geafrikaniseerde honingbijen de eigenschappen van de Europese honingbijen in dat gebied steeds meer verdwijnen. Bestudering van het genetisch materiaal laat zien dat er een maternale (vrouwelijke) lijn is: het overgrote deel van de koninginnen van de geafrikaniseerde honingbijen stamt rechtstreeks af van de ontsnapte hybride-koninginnen uit Brazilië.

Voor dit onderzoek is genetisch materiaal vergeleken.

2p **38** Welk genetisch materiaal is hiervoor het meest geschikt?

- A kern DNA
- B mitochondriaal DNA
- C ribosomaal RNA

Uit onderzoek komen ook de volgende gegevens:

- 1 Geafrikaniseerde honingbijen nemen nestplaatsen van Europese honingbijen over, waarbij de Europese honingbijkoningin wordt gedood.
- 2 Een kolonie geafrikaniseerde honingbijen gebruikt een relatief groter deel van het nest voor de reproductie dan een kolonie Europese bijen.
- 3 Wanneer een Europese honingbijenkolonie een nieuwe koningin maakt, komen de koninginnenlarven waarvan een geafrikaniseerde dar de vader is eerder uit dan hun volledig Europese (vrouwelijke) rivalen.
- 4 Europese koninginnen worden naar verhouding meer door geafrikaniseerde darren dan door Europese darren bevrucht.

Al deze eigenschappen van honingbijen leiden tot een toename van de afrikanisering van de honingbijpopulatie in de VS.

2p **39** Welke van deze houden de Afrikaanse maternale lijn in stand?

- A 1 en 2
- B 1 en 3
- C 2 en 3
- D 2 en 4
- E 3 en 4

De verspreiding van de geafrikaniseerde honingbij in de VS lijkt halt te houden ter hoogte van Texas, waar ze in 1994 voor het eerst werd gesignaleerd. Dit tot opluchting van veel Amerikanen, die vreesden voor de verovering van de hele VS door de killer bees.

2p **40** Waardoor is het niet waarschijnlijk dat de geafrikaniseerde honingbij de hele inheemse populatie bijen van de VS zal verdringen? Geef twee mogelijke oorzaken.