

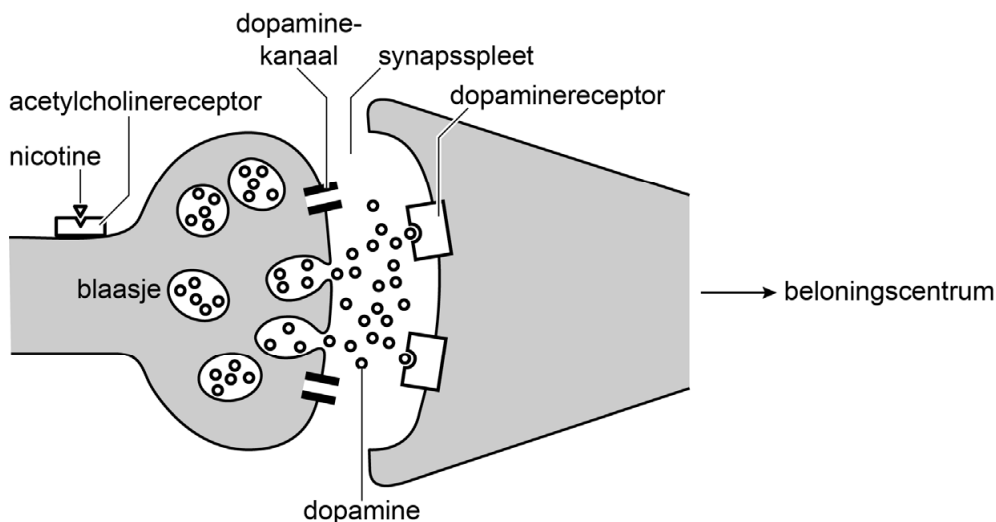
Tenzij anders vermeld, is er sprake van normale situaties en gezonde organismen.

Nicotine tijdens de vroege embryonale ontwikkeling

Het is al lang bekend dat roken tijdens de zwangerschap kan leiden tot een miskraam, een laag geboortegewicht, vroeggeboorte en nadelige gezondheidseffecten bij de baby. Amerikaanse wetenschappers van de Stanford University School of Medicine hebben een model ontwikkeld om te onderzoeken hoe nicotine een embryo beïnvloedt.

Nicotine is een gifstof met verslavende en verdovende effecten. In het beloningscentrum van de grote hersenen bindt nicotine aan acetylcholinereceptoren die zich bevinden op de axonen van dopamineproducerende neuron. Zowel na binding van acetylcholine als na binding van nicotine, neemt de dopamine-afgifte in de synaps toe, waardoor het beloningscentrum actiever wordt. Dopamine wordt heropgenomen in het presynaptisch neuron (afbeelding 1).

afbeelding 1



Over afbeelding 1 worden de volgende uitspraken gedaan:

- 1 Nicotine is een antagonist van acetylcholine.
- 2 Dopamine komt via endocytose in de synapsspleet terecht.
- 3 Heropname van dopamine vindt plaats door dopaminereceptoren.

2p 1 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende uitspraak **juist** of **onjuist** is.

Nicotine wordt niet afgebroken door acetylcholinesterase, dat in de weefselvloeistof aanwezig is.

3p 2 Leg uit dat in aanwezigheid van nicotine het beloningscentrum meer geactiveerd wordt dan in aanwezigheid van acetylcholine.

De gifstof nicotine wordt gemaakt door planten van de familie Solanaceae. In deze familie worden de grootste hoeveelheden nicotine geproduceerd door de planten van het geslacht *Nicotiana*.

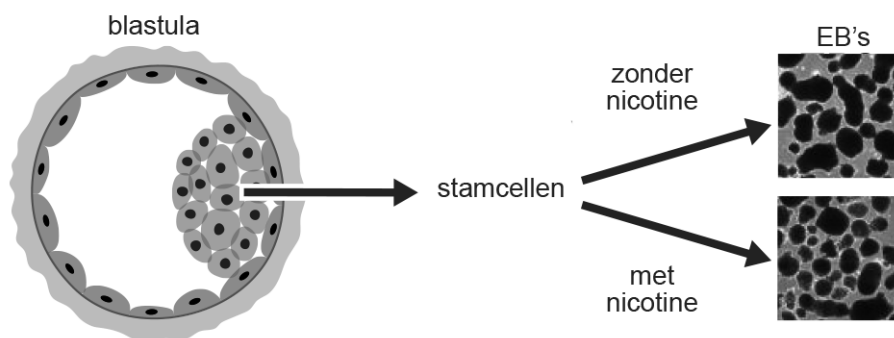
1p 3 Noteer wat de functie is van de aanmaak van nicotine door planten.

Nicotiana-soorten die gebruikt worden voor de productie van tabak hebben hogere gehalten aan nicotine dan wilde tabaksplanten. Dit komt door een bepaald proces waarbij door middel van kruisingen en selectie een hogere aanmaak van nicotine in deze productiesoorten is verkregen.

1p 4 Noteer de naam van dit proces.

De Amerikaanse wetenschappers wilden onderzoeken hoe nicotine de verschillende celtypen in een embryo beïnvloedt. Onderzoek doen aan menselijke embryo's is in veel landen niet toegestaan of mag alleen onder zeer strikte voorwaarden. Daarom gebruikten de wetenschappers stamcellen afkomstig uit een menselijk embryo van vijf dagen oud (blastula). Een kweek van deze stamcellen vormt spontaan bolletjes die 'embryoid bodies' (EB's) worden genoemd. Om het effect van nicotine op de ontwikkeling van deze stamcellen te onderzoeken, voegden de wetenschappers nicotine toe aan het kweekmedium. De opzet van het onderzoek is in afbeelding 2 weergegeven.

afbeelding 2



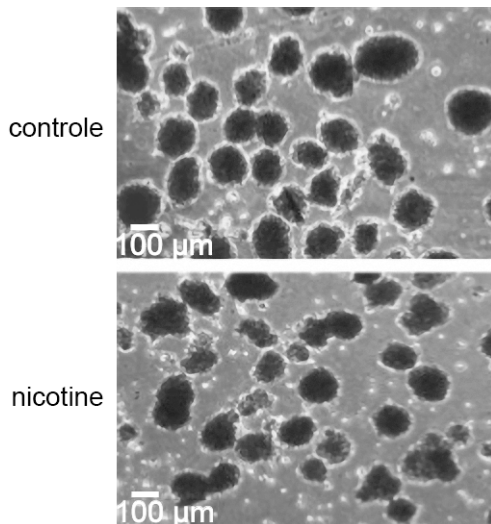
Stamcellen hebben een bepaalde potentie.

2p 5 Welke potentie hebben de stamcellen bij de start van het onderzoek? En welke potentie hebben ze na 21 dagen ontwikkeling?

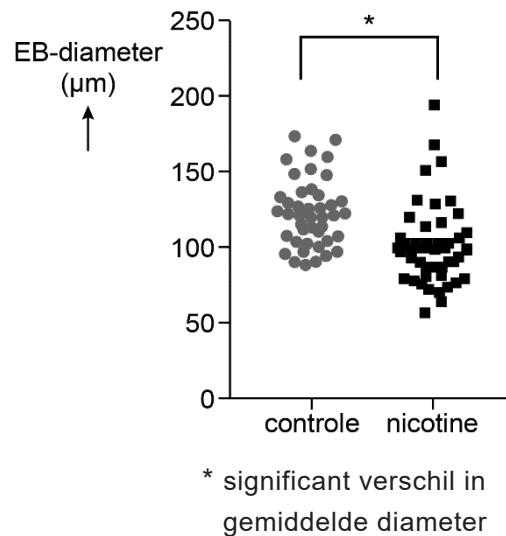
| | <u>start onderzoek</u> | <u>na 21 dagen</u> |
|---|------------------------|--------------------|
| A | multipotent | pluripotent |
| B | multipotent | totipotent |
| C | pluripotent | multipotent |
| D | pluripotent | totipotent |
| E | totipotent | multipotent |
| F | totipotent | pluripotent |

De concentratie nicotine van het kweekmedium was gelijk aan de gemiddelde concentratie in het bloed van embryo's waarvan de moeder rookt. Na 21 dagen incubatie werd de diameter van de EB's bepaald. De diameter is een maat voor het aantal cellen in de EB's. Afbeelding 3 toont een microscopisch beeld van EB's die aan nicotine zijn blootgesteld en van controle-EB's. De EB's zijn als donkere vlekken zichtbaar. In afbeelding 4 zijn de metingen van de diameter van de EB's in de twee groepen weergegeven.

afbeelding 3



afbeelding 4



Over het resultaat worden de volgende uitspraken gedaan:

- 1 Het aantal cellen in een controle-EB is gemiddeld groter dan in een EB die aan nicotine is blootgesteld.
- 2 Het verschil in gemiddelde diameter tussen de twee groepen EB's berust op toeval.

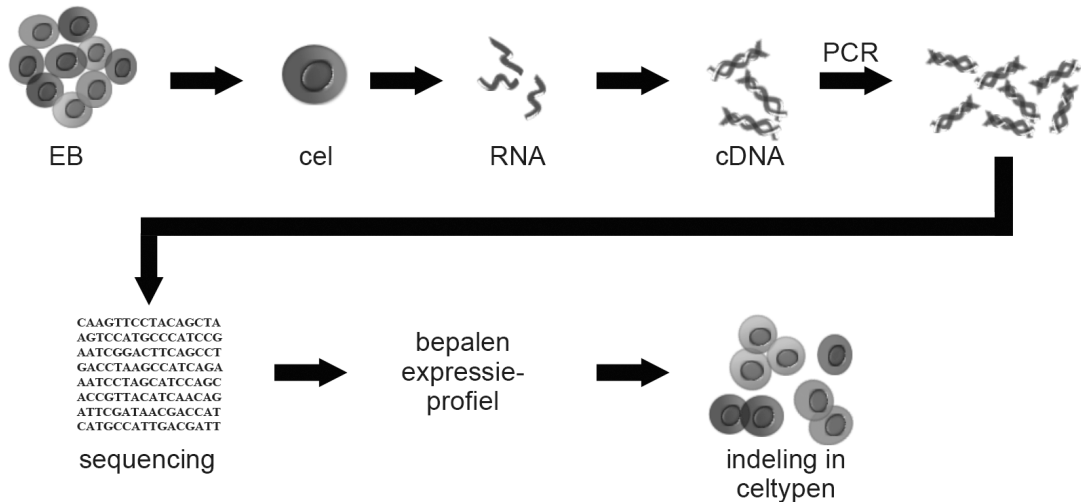
2p 6 Welke uitspraak wordt ondersteund door de gegevens?

- A geen van beide
- B alleen 1
- C alleen 2
- D zowel 1 als 2

De onderzoekers hebben ook het effect van nicotine op de genexpressie van de EB's onderzocht. Om de verschillen in expressie tussen verschillende celtypen te onderzoeken, werd de genexpressie van afzonderlijke cellen bepaald.

Om de genexpressie te bepalen werd – op basis van al het RNA – cDNA gemaakt, dat vervolgens werd vermenigvuldigd met de PCR-techniek. Aan de hand van de gevonden genexpressie werd een expressieprofiel opgesteld waarmee de cellen konden worden ingedeeld in verschillende celtypen. Afbeelding 5 toont de stappen van dit deel van het onderzoek.

afbeelding 5



Over de stappen in afbeelding 5 worden de volgende uitspraken gedaan:

- 1 Om cDNA te maken, zijn andere enzymen nodig dan bij de PCR.
- 2 Om cDNA te maken, zijn andere nucleotiden nodig dan bij de PCR.
- 3 Bij de PCR in dit onderzoek wordt in totaal één kenmerkend gen vermenigvuldigd.

2p 7 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende uitspraak **juist** of **onjuist** is.

In de tabel hieronder zijn twee celtypen genoemd waarvan de genexpressie was veranderd door nicotine, met het bijbehorend effect op de embryonale ontwikkeling.

| | celtype | effect van nicotine |
|---|-----------------|-----------------------------------|
| 1 | epitheelcellen | toename van celdeling |
| 2 | endotheelcellen | verminderde vorming van haarvaten |

Kinderen van wie de moeder rookte tijdens de zwangerschap, hebben op latere leeftijd een grotere kans op longproblemen.

2p 8 Schrijf de nummers 1 en 2 onder elkaar en licht voor elk celtype uit de tabel toe hoe het betreffende effect van nicotine kan leiden tot problemen bij de gaswisseling op latere leeftijd. Doe dit aan de hand van een factor uit de wet van Fick.

Het is niet ideaal om EB's te gebruiken als een model om de gevolgen van nicotinegebruik tijdens de zwangerschap op de ontwikkeling van het embryo te onderzoeken. Een voorbeeld van een tekortkoming is dat een EB geen echt embryo is en effecten voor de latere periode van de zwangerschap dus niet bestudeerd kunnen worden.

1p 9 Noteer een andere tekortkoming van EB's als model in het onderzoek naar effecten van nicotine op de embryonale ontwikkeling.