I WANT TO LIVE FOREVER...

2B. CELLEN EN CELDELING

Je bent onderzoeker in het LifeSpan project. Net als alle andere leerlingen in de klas doe je onderzoek naar veroudering. Jouw onderzoek gaat specifiek over de rol die cellen en celdeling spelen bij veroudering. Uiteindelijk presenteer je de resultaten uit het onderzoek aan de rest van de klas. De volgende opdrachten helpen je bij het bestuderen van de resultaten en het voorbereiden van je presentatie.

Veel plezier!

Caspar Geraedts, Jennifer Verkleij & Yuri Matteman

De Praktijk

De Praktijk, 2010. These learning materials are subject to the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Netherlands License. Go to http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/nl/ for further information. *This material has been funded by the EU Network of Excellence LifeSpan.*

Opdracht 1. Telomeren

Als we ouder worden krijgen we rimpels. Dat komt onder andere doordat op latere leeftijd oude huidcellen minder snel vervangen worden. Hoe zit dat eigenlijk met cellen? Verouderen cellen ook? En kunnen cellen oneindig vaak blijven delen?

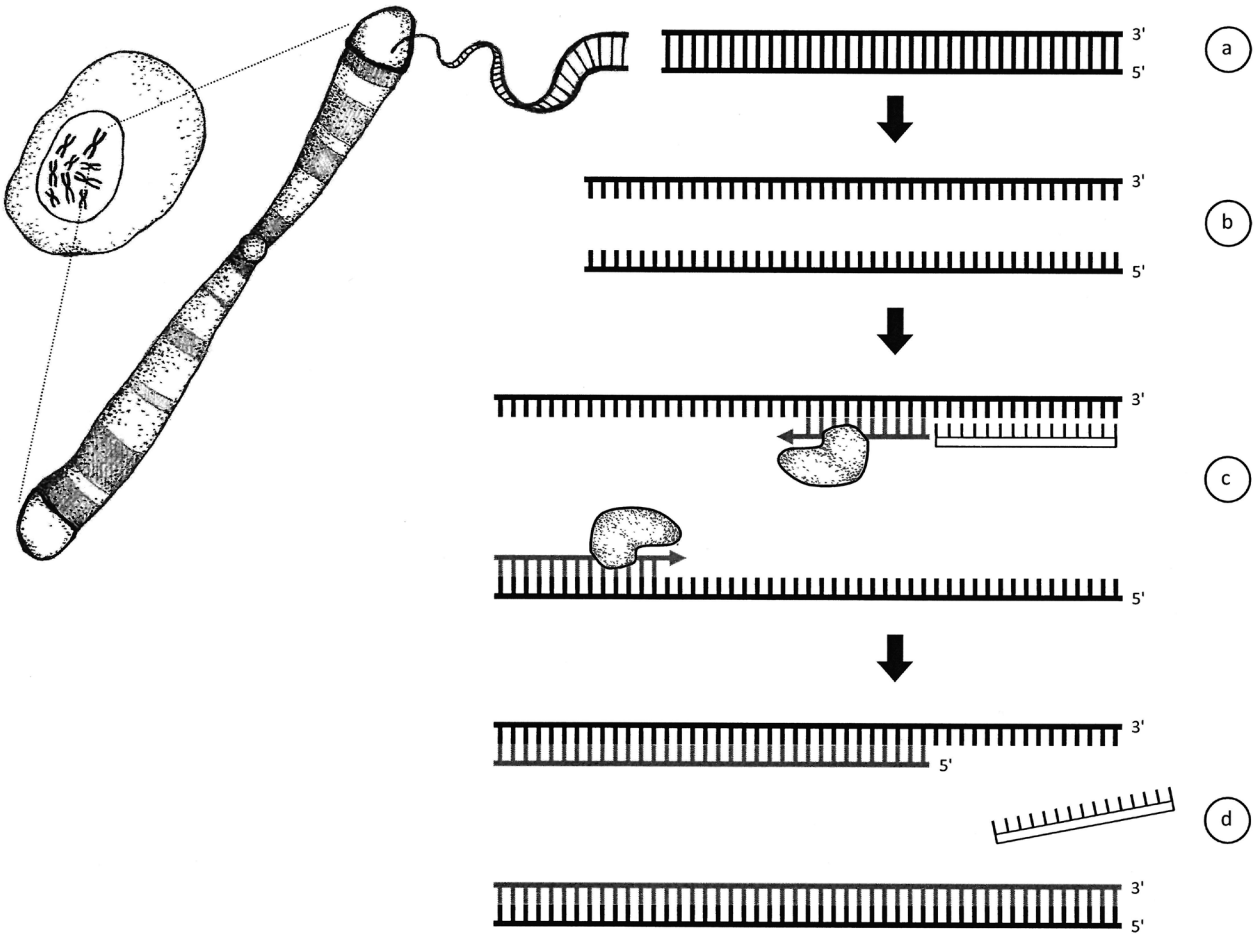
1. Er zijn grote verschillen in de levensduur van de cellen van je lichaam. Hersencellen leven zo'n beetje net zolang als jijzelf. De cellen van je opperhuid worden voortdurend vernieuwd. Geef nog een voorbeeld van een type cellen waarvan er steeds nieuwe worden gemaakt.

. . . . . .

. . . . . .

In 1978 verscheen een onderzoek van de biologe (en latere Nobelprijswinnaar) Elizabeth Blackburn. Zij toonde aan dat aan de twee uiteinden van een chromosoom, de *telomeren*, één bepaalde vaste basenvolgorde tientallen keren wordt herhaald (bij de mens TTAGGG). Iedere keer als de cel deelt worden die telomeren een stukje korter. Hoe komt dat? Je weet misschien dat bij DNA-replicatie de twee strengen uit elkaar gaan en dat het enzym *DNA-polymerase* uit losse nucleotiden een nieuwe keten vormt. DNA-polymerase kan echter maar in één richting langs een DNA-streng bewegen (van 3' naar 5'). Verder is een kort stukje RNA, een *primer*, nodig om DNA-polymerase 'op gang te brengen'. Dat stukje RNA wordt na replicatie verwijderd: één van de DNA-strengen is dus een stukje korter geworden. Dit wordt het *end-replication problem* genoemd.

2. De afbeelding hieronder geeft een schematische weergave van het end-replication problem. Benoem in de afbeelding de volgende begrippen: *cel*, *chromosoom*, *telomeer*, *DNA-streng*, *DNA-polymerase* en *RNA-primer*.



Figuur 1. Het end-replication problem. Afbeelding: C. Geraedts.

3. Telomeren worden bij iedere celdeling dus een stukje korter. Na enkele tientallen delingen verliezen menselijke cellen meestal het vermogen om te delen. Als cellen verder zouden blijven delen nadat de telomeren geheel verdwenen zijn, komt het functioneren van de cel in gevaar. Leg dat uit.

.....

.....

Maar de stamcellen in onze huid blijven ons hele leven lang delen. Hoe zit dat? Elizabeth Blackburn en haar collega's ontdekten dat in stamcellen en andere cellen die 'oneindig' kunnen blijven delen een enzym actief is – *telomerase* – dat de telomeren lang houdt. Telomerase verlengt namelijk de uiteinden van de chromosomen gewoon met herhalingen van dezelfde basenvolgorde als het oorspronkelijke DNA.

4. Hieronder staan vier typen cellen. Geef van elk type cellen aan of telomerase hierin wel of niet actief zal zijn. Verklaar je antwoord.

eencellige organismen

.....

.....

cellen van onze speekselklieren

.....

.....

stamcellen waaruit spermacellen ontstaan

.....

.....

kankercellen

.....

.....

Opdracht 2. Vrije radicalen

Het ontstaan van rimpels heeft niet alleen te maken met celdeling. De eiwitten die onze huid stevig en elastisch houden – collageen en elastine – raken namelijk steeds meer beschadigd naarmate we ouder worden. Hoe komt dat?

1. Bekijk het volgende filmpje:
Daryl Shanley 1 – Trade-off between longevity and reproduction

Daryl Shanley heeft het in het filmpje over antioxidanten. Om te begrijpen wat deze moleculen doen, moet je eerst weten wat vrije radicalen zijn. Je weet dat in alle cellen energie vrijgemaakt wordt uit glucose ($C_6H_{12}O_6$). Die verbranding vindt plaats in de mitochondriën. Tijdens de elektronentransportketen worden energierijke elektronen en waterstofionen (H^+) gebonden aan zuurstof (O_2), waarbij water ontstaat (H_2O).

2. Maak de (netto) reactievergelijking hieronder af en kloppend.

$$C_6H_{12}O_6 + \ldots\ O_2 \longrightarrow \ldots\ \ldots\ldots + \ldots\ H_2O$$

Soms ontstaat bij de elektronentransportketen in plaats van water een *zuurstofradicaal*. Dat is een zuurstofmolecuul met een ongepaard elektron in de buitenste schil ($O_2^{\bullet -}$, de zwarte stip geeft het ongepaarde elektron aan). Onder invloed van externe factoren, zoals UV-straling (in zonlicht), ontstaan weer andere *vrije radicalen* ($R^\bullet$). Vrije radicalen zijn bijzonder reactief, en kunnen reacties aangaan met bijvoorbeeld DNA, fosfolipiden en eiwitten. Dit noem je *oxidatieve stress*. Om schade te voorkomen beschikt de cel over *antioxidanten*. Hieronder staan twee voorbeelden van antioxidanten en de reacties die ze aangaan.

superoxide dismutase (SOD)

$$2\ O_2^{\bullet -} + 2\ H^+ + SOD \longrightarrow H_2O_2 + O_2 + SOD$$

ascorbaat ($AscH^-$)

$$R^\bullet + AscH^- \longrightarrow RH + Asc^{\bullet -}$$

[NB: ascorbaat is een afgeleide van vitamine C]

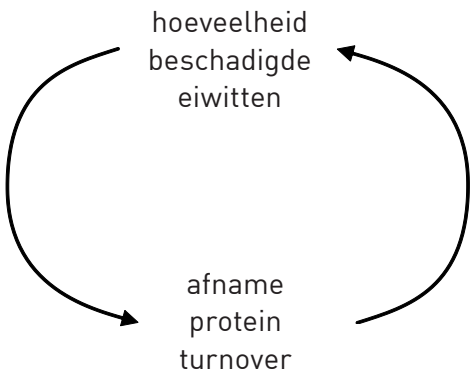
3. Een van deze twee reacties wordt wel eens een 'zelfmoordreactie' genoemd. Welke denk je? Leg je antwoord uit.

.....

.....

Daryl Shanley heeft het ook over 'protein turnover': het vervangen van beschadigde eiwitten. Voor de afbraak en het herstel van eiwitten zijn natuurlijk zelf ook weer eiwitten nodig. Er is hier dus sprake van een soort terugkoppelingsmechanisme. Hoe meer eiwitten beschadigd zijn, hoe langzamer het proces van protein turnover.

4. Geef in het schema hieronder met plusjes (+) en/of minnetjes (-) aan of het hier gaat om positieve of negatieve terugkoppeling.



Opdracht 3. Minder eten, langer leven?

Bij de verbranding van glucose ontstaan vrije radicalen. Hebben die vrije radicalen iets te maken met veroudering? In de jaren tachtig voerden Roy Walford en Richard Weindruch verschillende onderzoeken uit waarbij ze muizen een bepaald dieet lieten volgen. De onderzoekers waren vooral geïnteresseerd in het effect van de hoeveelheid calorieën in het voedsel en de levensduur van de muizen. De tabel hieronder vat een deel van de resultaten van hun onderzoek samen.

Tabel 1. Het effect van calorische restrictie bij muizen. Het genoemde dieet werd vanaf de vierde levensmaand gevolgd. Naar: Weindruch & Walford (1982).

aantal calorieën in dieet	gemiddelde levensduur
125 kcal/week *(de muizen eten zoveel als ze willen)*	27 maanden
40 kcal/week	45 maanden

Een voedingspatroon met minder calorieën, maar wel de benodigde hoeveelheid vitaminen, mineralen en eiwitten, heeft dus een positief effect op de gemiddelde levensduur. Inmiddels is het effect van *calorische restrictie* (het beperken van de hoeveelheid calorieën) ook bij andere diersoorten aangetoond.

1. In de loop der tijd zijn verschillende verklaringen gegeven voor de werking van calorische restrictie. Hieronder staan er twee:

I. Er wordt minder voedsel verbrand, daardoor ontstaan er minder vrije radicalen.

II. Cellen maken meer antioxidanten, daardoor ontstaan er minder vrije radicalen.

Uit recent onderzoek blijkt dat de hoeveelheid oxidatieve stress door calorische restrictie inderdaad afneemt. Ook het ontstaan van tumoren wordt geremd. De stofwisselingssnelheid blijkt door een caloriearm dieet nauwelijks te veranderen. Welk van de bovenstaande verklaringen wordt door deze gegevens ondersteund?

verklaring I / II, want

.....

.....

2. Denk eens terug aan het spel *I want to make babies!* dat je gespeeld hebt. Daarbij kreeg je iedere beurt een aantal energiepunten die je kon verdelen over onderhoud en voortplanting. Wat verwacht je dat de invloed is van calorische restrictie op de vruchtbaarheid en het libido (paringsdrang) van de proefdieren? Verklaar je antwoord.

. . . . . .

. . . . . .

3. Wetenschappers willen natuurlijk heel graag weten of calorische restrictie ook bij mensen werkt. Eind jaren tachtig zijn daarom experimenten gestart met resusapen. In 2009 werden de eerste resultaten uit dat onderzoek gepubliceerd. Hoe zou het komen dat dit onderzoek pas na 20 jaar relevante resultaten opleverde?

. . . . . .

. . . . . .

Opdracht 4. De LifeSpan conferentie

Op een wetenschappelijke conferentie komen onderzoekers van verschillende universiteiten bijeen om gegevens uit te wisselen en onderzoeksresultaten te bespreken. Dat gaan jullie ook doen. Als afsluiting van deze opdracht is er een soort wetenschappelijke conferentie waar jullie een korte presentatie geven over de onderwerpen die je tot nog toe hebt bestudeerd. Daarnaast schrijven jullie een kort voorstel voor een vervolgonderzoek.

De presentatie bestaat uit drie onderdelen:

A. Telomeren

Leg aan de hand van de afbeelding op pagina 10 uit:
- wat telomeren zijn,
- wat het end-replication problem inhoudt.

B. Oxidatieve stress

Leg aan de hand van de afbeelding op pagina 11 uit:
- wat vrije radicalen zijn,
- welke mechanismen de cel heeft om schade door oxidatieve stress tegen te gaan.

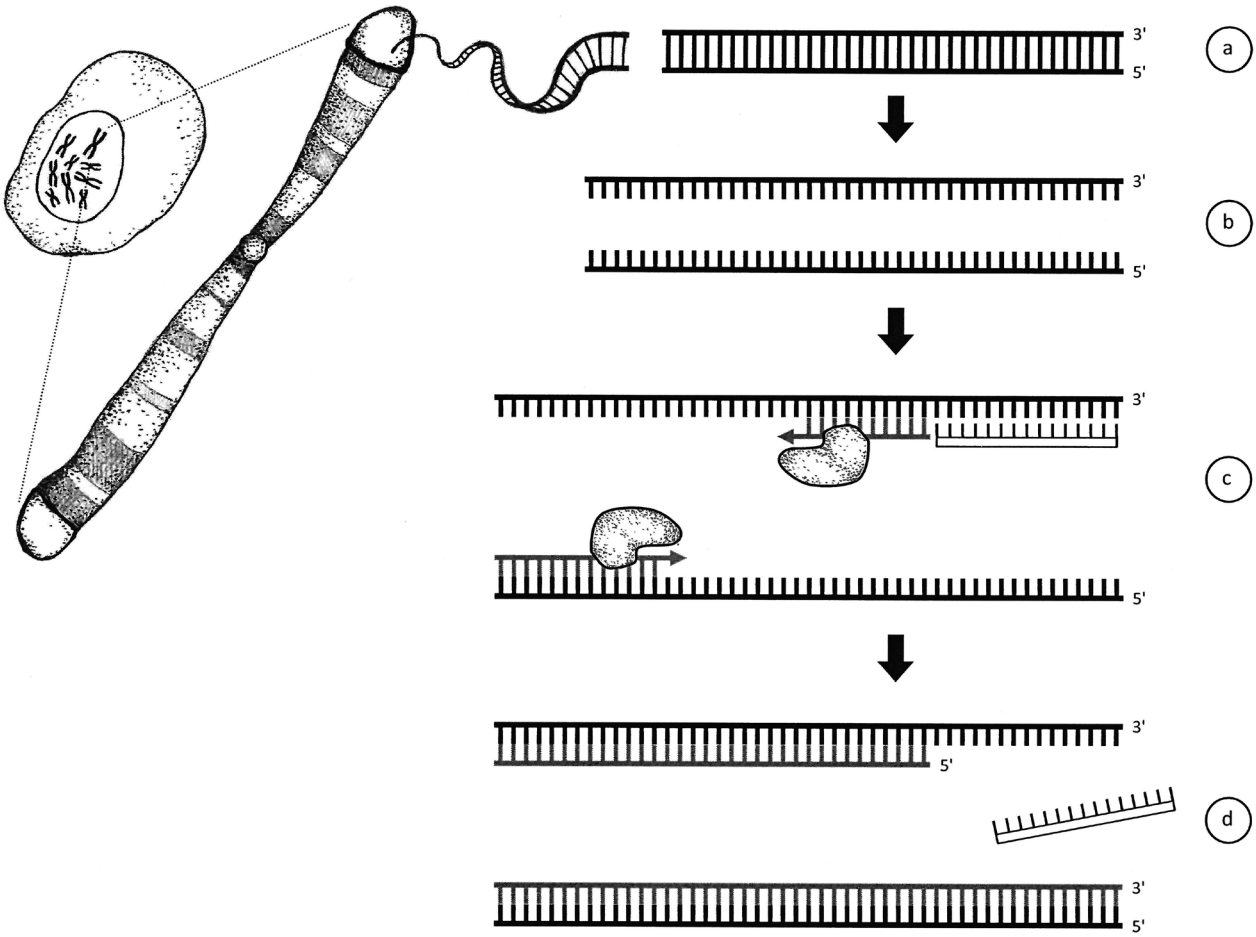
C. Voorstel voor vervolgonderzoek

Je wilt onderzoeken wat de invloed is van calorische restrictie op de vruchtbaarheid en de paringsdrang van muizen. Beschrijf kort welke stappen je neemt om je onderzoeksvraag te beantwoorden (zie het schema op pagina 12).

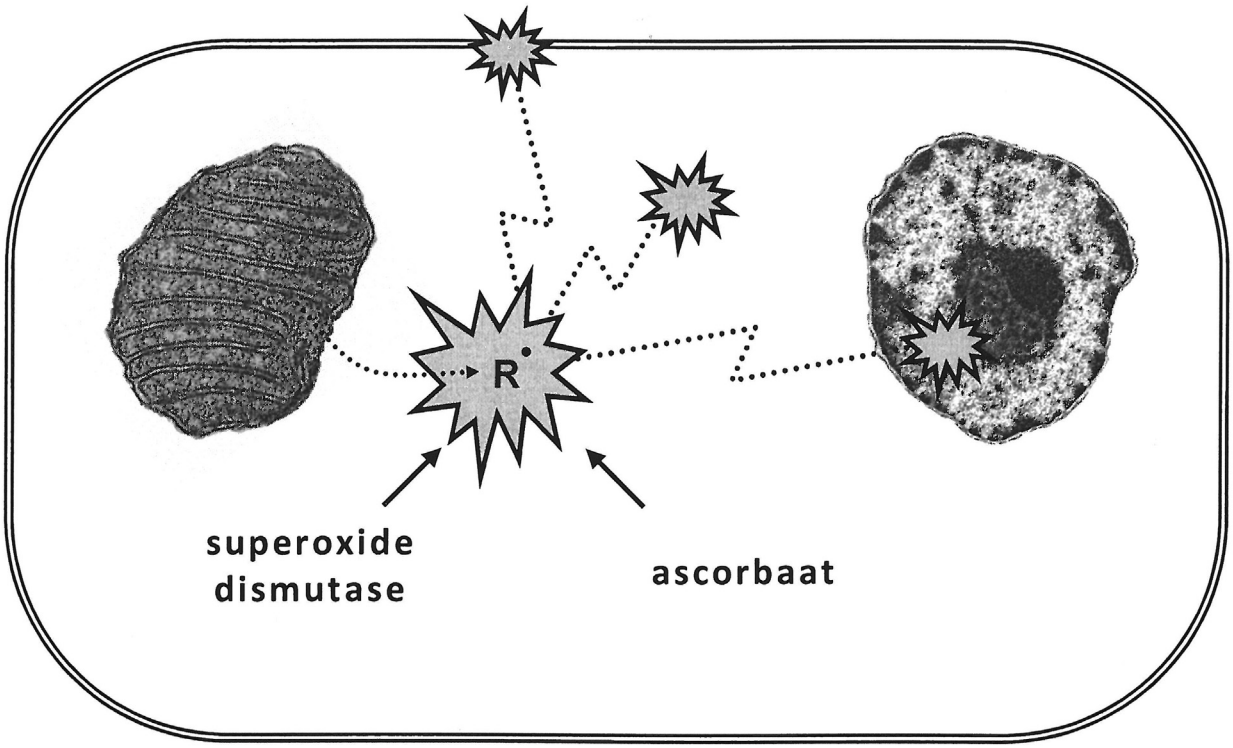
De voorbereiding
Voor jullie zijn al PowerPoint slides gemaakt, met daarop de afbeeldingen op pagina 10 en 11. Je kunt deze kopieën gebruiken om aantekeningen te maken. Je onderzoeksvoorstel schrijf je in het schema op pagina 12. Schrijf het eventueel eerst in klad.

De conferentie
Geef aan de hand van de PowerPoint slides een korte presentatie over wat je hebt geleerd. Je mag je aantekeningen erbij houden. Presenteer ook je onderzoeksvoorstel aan de rest van de klas. De docent bepaalt steeds wie er aan de beurt is.

A. Telomeren



B. Oxidatieve stress



C. Onderzoeksvoorstel

Titel onderzoek
Inleiding (ongeveer 50 woorden)
Onderzoeksvraag
Hypothese
Opzet onderzoek (inclusief materiaal en methoden)