

# Voortplanting

---

## SEKSUELE VOORTPLANTING

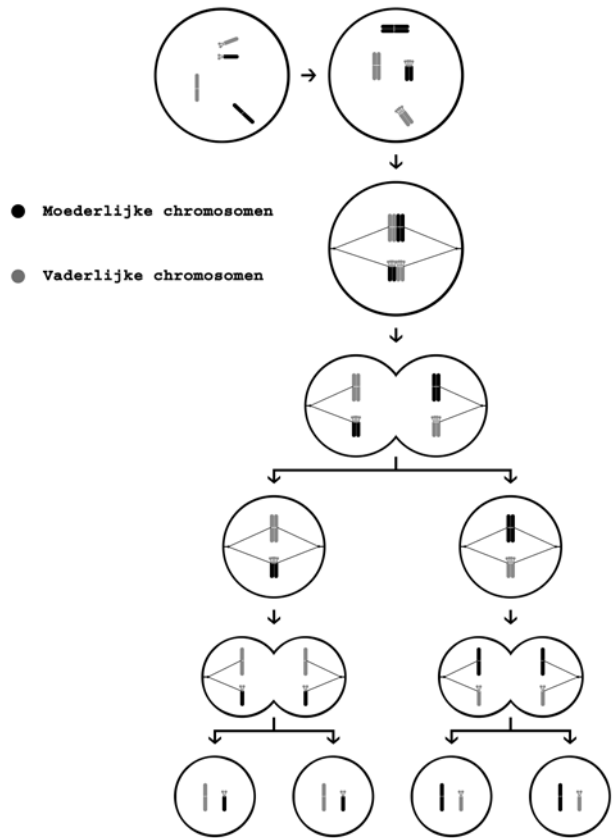
De seksuele voortplanting of reproductie van de mens houdt in dat man en vrouw elk de helft van hun erfelijke aanleg, dus één van elk van de 22 autosomen en één geslachtschromosoom (één van de twee X-chromosomen van de vrouw, het X- of het Y-chromosoom van de man) in de geslachtscellen laten samensmelten tot de eerste cel van hun kind. Voor de fifty-fifty moederlijke en vaderlijke bijdrage aan het erfelijk pakket van het nageslacht is een andere deling nodig dan de boven beschreven mitotische celdeling. Er is namelijk een deling nodig waarbij slechts één enkele kopie van het ouderlijke genoom in de cel, de geslachtscel, terecht komt. Verder is het nodig dat twee geslachtscellen, een vaderlijke en een moederlijke, zich tot een nieuwe cel met weer twee kopieën van het genoom kunnen verenigen. Om te garanderen dat vrouwelijke en mannelijke geslachtscellen ruim de gelegenheid krijgen samen te smelten, is een onweerstaanbare drang tot paarvorming en seksuele activiteit met de partner in ieders erfelijke aanleg verankerd.

---

## REDUCTIEDELING OF MEIOSE EN GENETISCHE VARIATIE

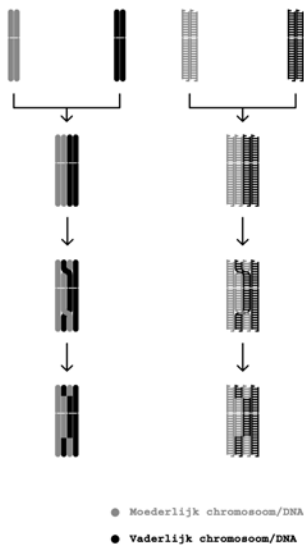
De celdeling waarbij geslachtscellen worden gevormd, bestaat na de verdubbeling van het DNA uit twee opeenvolgende celdelingen, de eerste en tweede reductiedeling of meiotische deling of kortweg meiose. De 46 verdubbelde chromosomen verzamelen zich ook bij deze deling in het vlak van de evenaar van de cel, maar nu niet ieder verdubbeld chromosoom apart, maar per homologo paar en de twee verdubbelde chromosomen van één paar aan elkaar gekleefd (Figuur II-26). De 44 autosomen vormen de 22 paren autosomen. Het X- en Y-chromosoom vormen bij de man het paar geslachtschromosomen met twee ongelijke partners, de twee X-chromosomen bij de vrouw het paar geslachtschromosomen met wel twee gelijke partners. Van een verdubbeld chromosoompaar ligt het ene verdubbelde chromosoom willekeurig aan de noord- of zuidpoolzijde van de evenaar van de cel en het andere

**Figuur II-26.** De celdeling waarbij geslachtscellen worden gevormd met het halve aantal chromosomen is de **meiotische deling of meiose**. De meiose bestaat uit twee achterevolgende delingen, de **eerste** en **tweede** meiotische deling. Na de verdubbeling van het DNA groeperen de vaderlijke en moederlijke chromosomen zich in verdubbelde chromosoomparen in het vlak van de evenaar van de cel. De trekdraden hechten zich vast aan elk verdubbeld exemplaar van alle paren en trekken de paren naar de twee polen van de cel (**eerste meiotische celdeling**). Na het dichttrekken van de celwand in het vlak van de evenaar en het opnieuw aanhechten van trekdraden, nu aan beide chromatiden van de 23 verdubbelde chromosomen, begint het uit elkaar trekken van de chromatiden van elk verdubbeld chromosoom (**tweede meiotische deling**).



aan de andere zijde. Doordat dit voor de chromosomen van elk paar onafhankelijk van elkaar is, zijn er met 23 paren  $2^{23} = 8\,388\,608$  verschillende combinaties van aan de noordpool- of zuidpoolzijde liggende individuele verdubbelde chromosomen mogelijk. Bij de vrouw zou met een uitrijping van rond de 480 eicellen tijdens haar vruchtbare leven, de kans theoretisch zeer klein zijn dat twee eicellen precies dezelfde combinatie van vaderlijke en moederlijke chromosomen zou bezitten. Bij de man daarentegen kunnen per zaadlozing wel 100 000 000 zaadcellen in het sperma zitten: hier zou de kans wel zeer reëel aanwezig zijn dat twee of zelfs meer zaadcellen dezelfde combinatie van vaderlijke en moederlijke chromosomen zouden bezitten. Sterker nog, men zou statistisch  $100\,000\,000/8\,388\,608 = 11,92$ , bijna 12 identieke zaadcellen per zaadlozing kunnen verwachten.

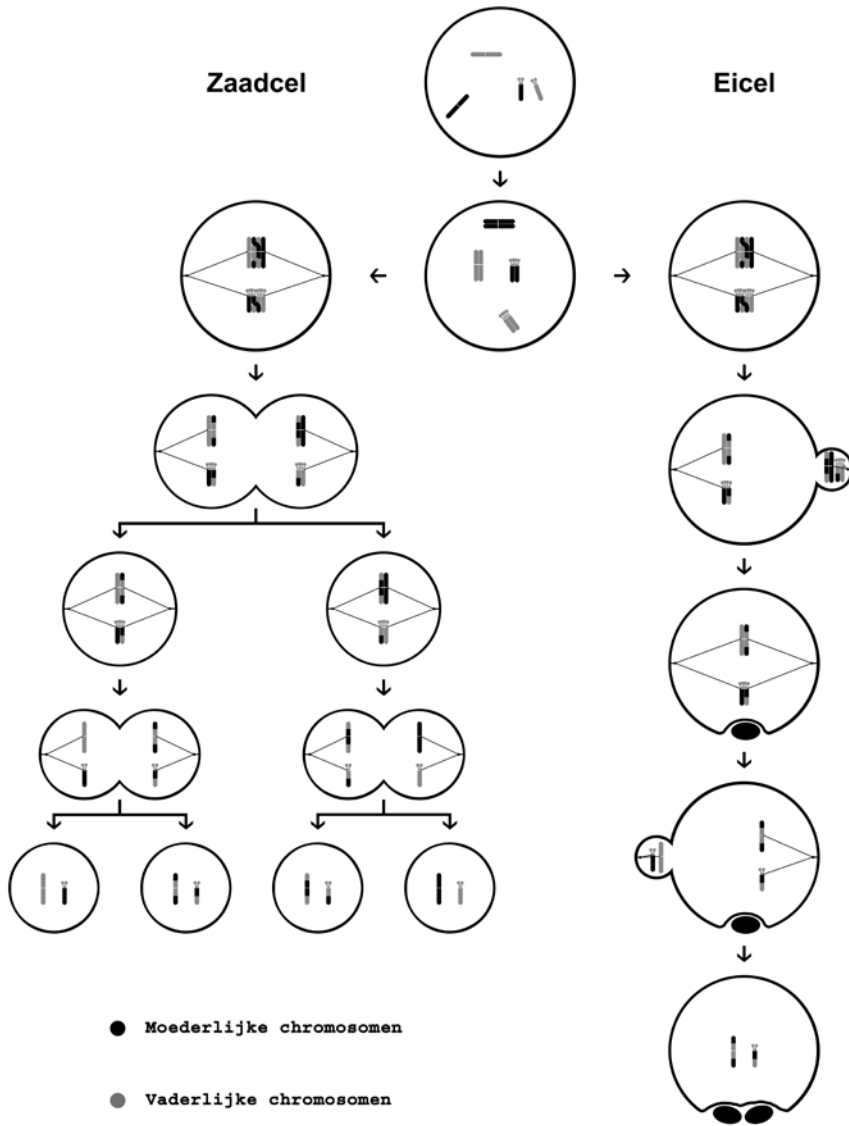
Deze grote, maar dus nog niet voldoende grote diversiteit in combinatie-mogelijkheden van vaderlijke en moederlijke chromosomen wordt daarom in de natuur een vrijwel oneindig aantal malen vergroot om tot de noodzakelijke genetische diversiteit te komen. Dit gebeurt door een proces dat bekend staat onder de Engelse



**Figuur II-27.** Uitwisseling tussen delen van de vaderlijke en moederlijke chromosomen in de eerste meiotische deling, wanneer de verdubbelde paren zich in het vlak van de evenaar bevinden. Deze uitwisseling of **crossing-over** dient om menging van erfelijke eigenschappen te krijgen (links) met als resultaat een unieke combinatie van genen. Rechts is te zien dat het in feite gaat om het vermengen van DNA van vaderlijke en moederlijke afkomst, wat bereikt wordt door de DNA-spiralen op overeenkomstige plaatsen te kruisen, door te knippen en weer aan elkaar te zetten.

naam **crossing-over**. Hierbij wisselen de twee homologe chromosomen van elk paar overeenkomstige stukken DNA (met overeenkomstige genen) uit (Figuur II-27). Deze uitwisseling treedt willekeurig op en is de reden dat de twee chromosomen van een paar aan elkaar gekleefd zijn. Er kunnen grote stukken chromosoom uitgewisseld worden, maar ook kleinere: het resultaat van een crossing-over noemen we een **recombinatie**. Gemiddeld vinden er ongeveer 50 recombinaties plaats in de eerste meiotische deling. Een chromatide van het ene verdubbelde chromosoom kruist hierbij over met een chromatide van het andere verdubbelde chromosoom. Beide chromatiden van beide chromosomen van een chromosoompaar doen mee aan deze crossing-over. Het is duidelijk dat door deze in aantal en grootte variabele recombinaties een oneindig aantal mogelijkheden ontstaat voor de vermenging van vaderlijke en moederlijke genen in de geslachtscellen. Crossing-over tussen de chromosomen van homologe chromosoomparen vindt plaats vlak voor het uittrekken van de chromosomen in de eerste meiotische deling (Figuur II-28). Het resultaat van de eerste meiotische deling zijn twee verschillende dochtercellen, de voorloper-geslachtscellen, die elk 23 verdubbelde chromosomen bevatten.

Bij de vrouw vindt de eerste meiotische deling tot aan de eerste aanstalten van de uitwisseling van de twee chromosomen van een paar plaats vóór de geboorte van de vrouw, dus tijdens het prenatale leven, en deze wordt pas jaren later afge maakt bij de eicelrijping in de vruchtbare leeftijd tussen 13 en 50 jaar. De eerste meiotische deling wordt bij de vrouw dus 13 jaar tot een halve eeuw onderbroken!



**Figuur II-28.** De meiotische celdeling met crossing-over tussen de vaderlijke en moederlijke chromosomen. Links zijn de eerste en tweede meiotische deling bij de man getekend, waarbij de twee opeenvolgende delingen van een voorloper-geslachtscel resulteren in vier spermatozoën. Rechts zijn die bij de vrouw weergegeven, waarbij de twee opeenvolgende delingen in slechts één eicel resulteren. Zowel de eerste als de tweede meiotische deling is namelijk asymmetrisch en resulteert in ongelijke dochtercellen. De dochtercel met vrijwel geen cytoplasma (celvloeistof) degenerereert tot een zogenaamd **poollichaampje**, dat verder niet actief meer is.

Bij de man vindt de uitwisseling tussen de twee homologe chromosomen van een chromosoompaar en de direct daarop volgende rest van de eerste meiotische deling pas plaats vanaf de puberteit.

Bij de tweede meiotische deling worden beide helften van de 23 verdubbelde chromosomen zonder verdere uitwisseling uit elkaar getrokken naar de twee celpolen, eigenlijk als een mitotische deling maar dan met de helft van het aantal chromosomen (Figuur II-28). Bij de vrouw wordt deze tweede meiotische deling meestal pas in gang gezet wanneer de zaadcel de eicel al is binnengedrongen. Bij de vrouw levert één voorloper-eicel eens in de vier weken slechts één eicel op. De eerste meiotische deling is namelijk een asymmetrische deling met twee ongelijke dochtercellen: er ontstaat maar één echte grote voorloper-eicel, terwijl de andere helft van de 23 verdubbelde chromosomen in een heel klein celletje terecht komt, dat niet verder gebruikt wordt en verschrompelt tot een zogenaamd **poollichaampje**. Bij de tweede meiotische deling ontstaat één eicel met 23 enkele chromosomen en de andere 23 enkele chromosomen komen weer terecht in een klein dochtercelletje, dat ook verschrompelt tot een poollichaampje, het tweede poollichaampje. Bij de man vinden eerste en tweede meiotische deling met een tussenpoos van enkele dagen na elkaar plaats en levert één voorloper-zaadcel daadwerkelijk vier zaadcellen of spermatozoën op. De zaadcelproductie verloopt als continu proces met zijn productie van vele miljoenen spermatozoën per dag dus eigenlijk geheel anders dan de eicelproductie van één eicel per vier weken.

De voorlopers van de voorloper-geslachtscellen, de **oerkiemcellen**, ontstaan waarschijnlijk aan het begin van de derde week van het embryonale leven (begin van de vijfde week van de zwangerschap) in de achterwand van de dooierzak. Deze oerkiemcellen migreren vervolgens in de vierde week van het embryonale leven van de dooierzakwand via het buikvlies, dat de darm omgeeft en aanhecht aan de middellijn van de achterste buikwand (in de lengterichting voor de wervelkolom), naar de achterwand van de embryonale buikholte, waar zich beiderzijds tussen deze aanhechting van het buikvlies en de embryonale nier de eerste aanleg van de inwendige embryonale geslachtsorganen bevindt. Na aankomst van de oerkiemcellen in deze primitieve embryonale geslachtsorganen kunnen deze zich nu gezamenlijk gaan ontwikkelen tot ovarium of testis.

In de embryonale geslachtsorganen wordt het DNA van de oerkiemcellen ontdaan van de genomische imprints van de imprinted genes van beide ouders en ook van de andere genen worden de tot dan toe in het kader van de differentiatie ontstane veranderingen aan het DNA (en in de verpakking daarvan) verwijderd, het begin van de eerste 'epigenetische reprogramming'. Na deze 'resetting' beginnen de oerkiemcellen zich te ontwikkelen tot de voorloper-geslachtscellen en dan vindt de

verdere eerste ‘epigenetische reprogramming’ plaats: beide allelen van de imprinted genes worden nu voorzien van mannelijke imprints bij een mannelijk foetus en vrouwelijke bij een vrouwelijke foetus. Ook de andere genen (non-imprinted genes) raken gemethyleerd. Bij de mannelijke foetus vindt deze methylering tijdens het intra-uteriene leven, dus nog prenataal, plaats, terwijl dit bij de vrouwelijke foetus pas na de geboorte gaat beginnen.

Na de conceptie vindt in de ontwikkelingsfase van zygoot tot aan het 8-cellig stadium, gedurende welke de cellen van het embryo onipotent zijn, een algehele demethylering plaats van de non-imprinted genes, maar niet van de imprinted genes. Dit is het eerste deel van de tweede ‘epigenetische reprogramming’. Door de nu volgende differentiatie-stappen tijdens de aanleg van alle organen en structuren van het embryo vindt verdere methylering van het DNA van de genen en de daarmee samenhangende verandering aan de DNA-verpakkingen daarvan op maat plaats in alle individuele cellen: elke cel krijgt het profiel van zijn bestemming. Dit is het sluitstuk van de tweede ‘epigenetische reprogramming’, in feite nu de ‘epigenetische programmering’ van het genoom van het embryo aan de hand van de genetische informatie daarin en de inwerking van omgevingsfactoren.

Niet twee eicellen van een vrouw zijn wat betreft genetische samenstelling precies gelijk aan elkaar, zelfs niet twee van de vele miljarden zaadcellen die een man tijdens zijn leven produceert. Hierdoor is het unieke van elk individu bepaald. Omdat broers en zusters hun genen betrekken uit dezelfde vaderlijke en moederlijke pool van genen, hebben zij gemiddeld de helft van het aantal genen gemeenschappelijk. Daarom kan men vaak zien dat mensen broers of zusters van elkaar zijn, maar zijn zij nooit gelijk aan elkaar. Zelfs ééneiïge tweelingen zijn niet helemaal precies gelijk aan elkaar, hoewel zij beiden ontstaan zijn uit één bevruchte eicel die vroeg in de embryonale ontwikkeling gesplitst is in twee genetisch identieke helften. Hier blijkt de rol van omgevingsfactoren, die de omzetting van de genetische aanleg, het genotype, in daadwerkelijke erfelijke eigenschappen, het fenotype, kunnen beïnvloeden. Wij zagen dat al bij de bespreking van de differentiatiefouten en ontwikkelingsafwijkingen. Dat beide leden van ééneiïge tweelingen toch vaak als twee druppels water op elkaar lijken, is een gevolg van het feit dat beiden in de regel in één gezin opgroeien onder vrijwel dezelfde omstandigheden. En we hoeven natuurlijk maar te denken aan de mogelijke copy number variation tussen de twee leden van een ééneiïge tweeling.

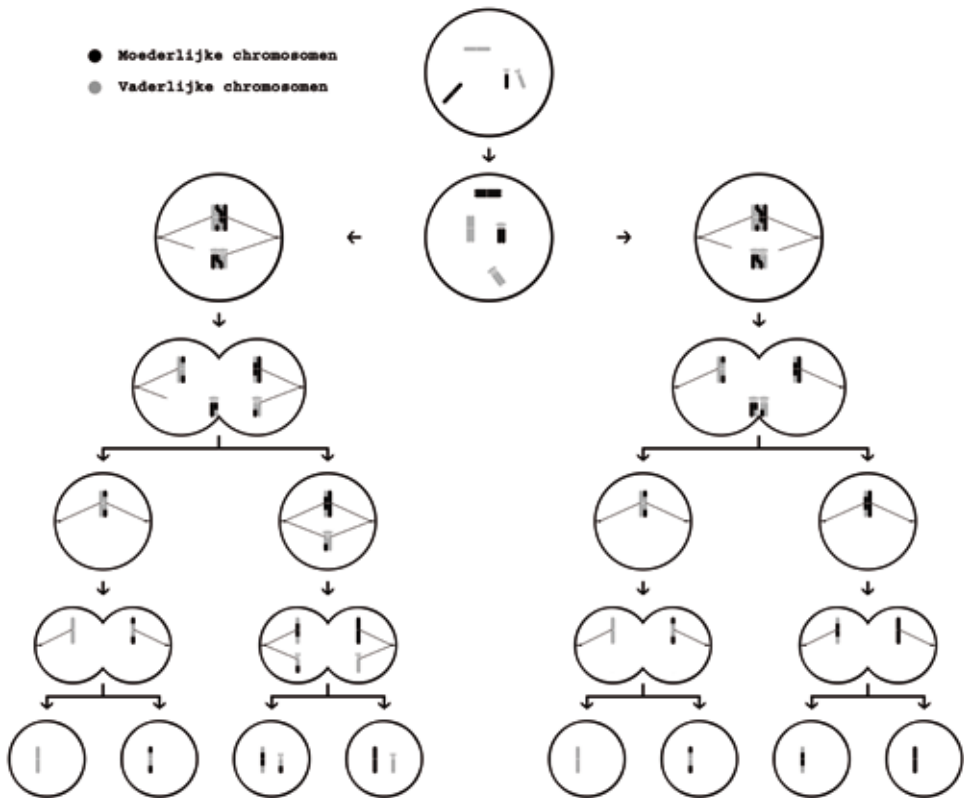
Door de meiose ontstaan uit de voorloper-geslachtscellen rijpe geslachtscellen die allemaal verschillend zijn in hun erfelijke informatie door het oneindige aantal mogelijkheden van variatie in de combinaties van vaderlijke en moederlijke allelen van de genen. Bij de bevruchting van de eicel door een zaadcel ontstaat de eerste

cel van een nieuwe mens, de **zygoot**, met een unieke samenstelling van zijn of haar erfelijke informatie.

## FOUTIEVE MEIOSE EN CHROMOSOOMAFWIJINGEN

Net als bij de mitotische celdeling kunnen bij de meiotische celdeling delingsfouten ontstaan. Dezelfde mechanismen spelen een rol: anafase-lagging, non-disjunctie en het optreden van structurele chromosoom-afwijkingen.

Wanneer bij de eerste meiotische deling de trekdraad uit de ene pool van de cel niet zou hechten aan één verdubbeld chromosoom van een chromosoompaar en die uit de andere pool wel aan het andere, dan blijft bij de verkorting één verdubbeld chromosoom achter bij de evenaar (anafase-lagging) en valt ten prooi aan de opruimploegen van de cel. In geval van een eicel zou dan één van de twee dochtercel-



**Figuur II-29A.** Voorbeeld van de meiose bij de man met **anafase-lagging** in de eerste meiotische celdeling met als gevolg dat twee van de vier of alle vier spermatozoën één chromosoom te weinig hebben.