

# Het Y-chromosoom: sterft de man uit?

Het Y-chromosoom heeft een belangrijke taak bij de ontwikkeling en het functioneren van de man. In genetica'sommetjes komt dat nauwelijks aan de orde. Meestal wordt die bijdrage aan het genotype aangegeven met een streepje, dat wil zeggen, er zijn geen belangrijke genen aanwezig op het Y-chromosoom. In dit artikel aandacht voor de geslachtschromosomen en vraagstukken daarover.

■ Maarten Foeken en Marijke Domis

Zodra de X-chromosomale kruisingen in de klas besproken zijn, wordt elke kruising als X-chromosomaal beschouwd. Dan begint het gepruts tussen autosomale en X-chromosomale kruisingen. Op dat moment is het moeilijk bij leerlingen het begrip aan te kweken, dat bij autosomale kruisingen de sekse van het nageslacht er niet toe doet. Een vraag, die regelmatig terugkomt: hoe kun je bewijzen dat een kenmerk X-chromosomaal is?

## Gegeven:

De moeder heeft het recessieve kenmerk (fenotypisch) en de vader heeft het dominante kenmerk (fenotypisch). Alle mannelijke nakomelingen hebben het recessieve kenmerk en alle dochters hebben het dominante kenmerk.

1. Leg met behulp van een kruisingsschema uit, dat dit resultaat alleen te verklaren is als het kenmerk gekoppeld is aan de geslachtschromosomen.
2. Laat met een zogenaamde reciproke kruising zien, dat bewijs niet is te leveren.

## Het Y-chromosoom

Het Y-chromosoom wordt wel gezien als een gemankeerd X-chromosoom. Breek een stuk van de X af en je houdt een Y over. Tijdens de evolutie blijkt het Y-chromosoom steeds kleiner geworden te zijn en op een gegeven moment seksebepalend. Kenmerkend is, dat het Y-chromosoom

niet dubbel voorkomt in lichaamcellen zoals het X-chromosoom. Het Y-chromosoom gaat rechtstreeks van vader op zoon over, waarbij het SRY-gen van groot belang is voor de spermaproductie (zie kader). Er is nauwelijks recombinatie mogelijk tussen de geslachtschromosomen. De genen voor spermaproductie komen enkel voor. Als ze door een of andere oorzaak muteren is er geen mogelijkheid tot compensatie door de aanwezigheid van een ongemuteerd allel, zoals bij het X-chromosoom. De kans op mutatie is juist erg groot bij de spermaproductie doordat daar cellen continu delen. Bij het kopiëren van DNA kunnen fouten optreden. In een man van dertig jaar oud is in de testis het DNA vijfhonderd keer gekopieerd. De kans dat er daardoor mutaties zijn opgetreden in de chromosomen die zich in de spermacellen bevinden is veel groter dan voor de chromosomen die zich in de eicellen bevinden. Voor een eikel klaar is voor bevruchting zijn er slechts enkele tientallen delingen geweest. Voor alle autosomen geldt dat in een diploïde cel een recessief allel (de meeste mutaties zijn recessief) gecompenseerd wordt door het dominante allel. De homozygoot recessief zal in de populatie een selectief nadeel hebben als de mutatie zelf recessief is. Voor de geslachtschromosomen geldt: voor de genen op het Y-chromosomen is meestal geen compensatie mogelijk omdat ze enkel voorkomen. En voor de genen op het X-chromosoom geldt dat voor mannen ook! Daardoor hebben mannen een veel

grotere kans op bepaalde problemen, zoals kleurenblindheid.

Bij de man is er een mutatie opgetreden in het RSY-gen in het Y-chromosoom (in het DNA van de spermaceel) en de vrouw heeft normale X-chromosomen. Hoeveel procent van de dochters krijgt die mutatie? Hoeveel procent van de zonen krijgt die mutatie?

Als de seksebepalende genen in het Y-chromosoom gemuteerd zijn, worden ze van vader op zoon doorgegeven. De verspreiding van die mutatie gaat veel sneller dan bij het X-chromosoom. Een vrouw is eerder draagster dan dat zij zelf de afwijking heeft. Het Y-chromosoom raakt volgens onderzoekers per miljoen jaar drie tot zes genen kwijt. In dat tempo zal er over tien miljoen jaar geen enkel gen meer over zijn. Uit de volledige sequentie van het Y-chromosoom in 2003 blijkt dat er nog 78 actieve genen zijn, genoeg om 27 eiwitten te maken. Het X-chromosoom heeft ongeveer 1500 genen!

## Afwijkingen aan het Y-chromosoom

Bij de replicatie treden fouten op. Gelukkig bezit de cel over mogelijkheden om die fouten te herstellen. Mogelijke fouten zijn: duplicaties, structuurwijzigingen, inversies (omkeringen) en deleties. Geen recombinatie en weinig variatie leidt tot het uitsterven van het Y-chromosoom. Nu al is zeven procent van de mannen onvruchtbaar of vermindert vruchtbaar. Opvallend zijn de grote verschillen in het Y-chromosoom tussen de chimpansee

Er is nauwelijks recombinatie mogelijk tussen de geslachtschromosomen

en de mens. Verschillen die veel groter zijn dan in het totale genoom. Het chimpansee Y-chromosoom bevat tweemaal zoveel palindromen (gespiegelde ketens) als het mensen-Y-chromosoom. Dat is een derde van de genen kwijt, vooral genen, die voor eiwitten coderen. Dat leidt tot de conclusie, dat het Y-chromosoom een enorme ontwikkeling heeft doorgemaakt na de splitsing van de mens en de chimpansee uit een gemeenschappelijke voorouder.

### Hypothese

Door het verschil in paargedrag is er bij de chimpansee een veel grotere selectiedruk op de kwaliteit van het sperma. Een vruchtbaar vrouwtje paart met verschillende mannetjes. Het beste sperma wint. Bij de mens ontbreekt die selectiedruk vanwege de overwegend monogame relaties, waarbinnen de kinderen worden geboren. Dat zou tot de uitspraak kunnen leiden: "Bij weinig spermacompetitie zal de spermakwaliteit achteruitgaan".

### Het belang van het Y-chromosoom

#### Het syndroom van Turner

Kan een mens met een ontbrekend Y-chromosoom zich normaal ontwikkelen als het Y-chromosoom dan toch weinig meer lijkt voor te stellen? In dat geval is er sprake van één X-chromosoom. Als het Y-chromosoom ontbreekt en of niet functioneert, ontstaan er hele grote problemen. Het ontbreken van het Y-chromosoom is een van de meest voorkomende afwijkingen (1 op de 2000 tot 5000 levend geboren meisjes; door het ontbreken van het Y-chromosoom is het kind met deze afwijking een meisje. Overigens kan deze afwijking ook ontstaan doordat een eikel het X-chromosoom mist). Die afwijking staat bekend als het syndroom van Turner. In Nederland worden per jaar veertig tot honderd meisjes met het syndroom van Turner geboren.

Wordt de afwijking (45, XO) geconstateerd tijdens de zwangerschap, wordt in 50% van de gevallen de zwangerschap afgebroken. In de overige gevallen worden de meisjes geboren met een aantal opvallende problemen: hartgebreken, nierafwijkingen, groeivertraging en be-

perkte lengte, afwijkende tepelafstand, opvallend verdikte nekplooi en problemen met de fijne motoriek.

Voor de meisjes in kwestie zijn dit natuurlijk grote problemen met effecten

op gedrag.

De kans op het krijgen van kinderen is ook zeer klein, hoewel er wel sprake is van een

baarmoeder. Via eiceldonatie is het soms toch mogelijk om een zwangerschap tot stand te brengen. Tussen meisjes met dit syndroom bestaan wat IQ betreft zeer grote verschillen en is er niet direct een eenduidig beeld. Als het gaat om minder goede sociale vaardigheden en gevoelens van onzekerheid zijn er wel overeenkomsten.

Andere voorbeelden van het syndroom van Turner worden hier niet besproken.

Ontwerp enkele schema's van de vorming van eicellen en spermacellen tijdens de meiose, waardoor de combinatie XO na bevruchting kan ontstaan. Probeer ook te achterhalen hoe dit verschijnsel genoemd wordt.

(antwoord: non-disjunctie bij de meiose; zowel bij man als vrouw)

## Nu al is zeven procent van de mannen onvruchtbaar of verminderd vruchtbaar

### Het klinefeltersyndroom

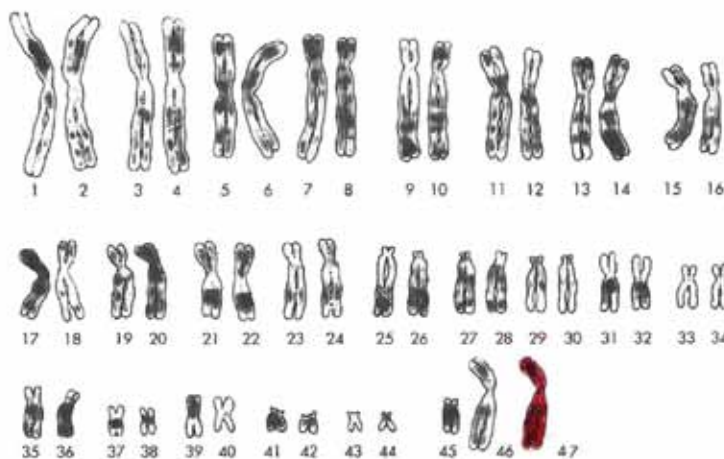
Een ander probleem met de geslachtschromosomen is het syndroom van Klinefelter. Dat komt alleen bij jongens voor. Een probleem is echter of je kunt spreken van jongens. Daarover bestaat bijvoorbeeld in de sportwereld grote discussie.

Bij dit syndroom is er een extra X-chromosoom. Het karyogram wordt weergegeven door 47, XXY (zie figuur).

Ongeveer 50% van de zwangerschappen met dit syndroom wordt afgebroken, terwijl 65% van de mannen met dit syndroom een leven leidt zonder op de hoogte te zijn van de diagnose.

Infertiliteit is het grootste probleem bij volwassen mannen. De jongetjes beginnen wat later met praten, maar groeien wel sneller en worden langer (zo'n 7 tot 8 cm bij een leeftijd van 8 jaar). De lange benen zijn vooral in de puberteit opvallend. In de puberteit blijven de testisgrootte en de penislengte achter bij die van normale jongens. Er is een meer vrouwelijke vetverdeling, minder spierontwikkeling en beharing. De mannen zijn vrijwel altijd onvruchtbaar: het ejaculaat bevat geen spermacellen. Potentieklachten, erectiestoornissen en weinig libido zijn vaak gemeld (ongeveer 60% van de mannen met dit syndroom).

Andere voorbeelden zijn de afwijkingen: 48, XXXY en 49, XXXXY. Naarmate het aantal X-chromosomen toeneemt, zijn de verstandelijke vermogens minder.



Het karyogram van een Klinefelter. Het X-chromosoom komt twee keer voor (46 en 47).

Ontwerp een schema van de vorming van eicellen en spermacellen, waarbij de nakomeling het karyotype 49,XXXXY zal krijgen.

### Bron

Stichting Erfo-centrum (2000). *Patiënt Care* 27 (11), 67-73 (tijdschrift voor de huisarts).

Het Y-chromosoom was ooit een gewoon chromosoom tot er door mutatie een gen ontstond dat de mannelijk ontwikkeling kon 'aanzetten'. Dit gebeurde bij voorouders van zoogdieren ongeveer 100 miljoen jaar geleden, na de afsplitsing van reptielen en vogels. Alleen zoogdieren hebben een Y-chromosoom. Bij vogels komt de geslachtsbepaling tot stand doordat vrouwtjes twee verschillende geslachtschromosomen hebben en mannetjes twee dezelfde. Bij reptielen onder andere door invloed van de temperatuur op de ontwikkeling van embryo's. Pas in 1990 werd het 'switchgen' SRY gevonden. Dit gen schakelt alle mannelijke genen aan en dat leidt uiteindelijk tot de productie van testosteron. X- en Y-chromosoom hebben een gemeenschappelijk voorouderchromosoom. Vroeger was er ongetwijfeld recombinatie mogelijk tussen de twee geslachtschromosomen. Er is weinig variatie in het Y-chromosoom. Er zijn variaties in het Y-chromosoom die berusten op markermutaties. Deze mutaties komen zo weinig voor dat het waarschijnlijk is dat ze maar eenmaal tijdens de evolutie van de mens zijn opgetreden. Mannen kunnen zo verdeeld worden op grond van hun markers, omdat het Y-chromosoom van vader op zoon wordt doorgegeven. Wanneer er verschillen zijn in de markers in het Y-chromosoom, berusten deze op een verschil in afstamming. Zo zijn er 24 verschillende clusters te onderscheiden, gebaseerd op een serie markermutaties. De markermutaties in het Y-chromosoom kunnen gebruikt worden voor genealogisch onderzoek en onderzoek naar de voorouder van een mannelijke afstammingsreeks.

Er zijn overigens mannen die geen Y-chromosoom hebben (ze zijn dus XX; ze hebben het *XX-male syndroom*); tijdens de vorming van de gameten is er een translocatie opgetreden, waarbij een gedeelte van het Y-chromosoom met daarin het SRY-gen terecht is gekomen in het X-chromosoom.