X-Inaktivierung

J. Arnemann

Abteilung Molekulargenetik, Labor Dr. Wisplinghoff, Köln, Deutschland

Synonym(e) X-Chromosom-Inaktivierung

Englischer Begriff X-inactivation

Definition Die X-Inaktivierung oder X-Chromosom-Inaktivierung bezeichnet die nahezu vollständige Geninaktivierung auf einem der beiden X-Chromosomen im weiblichen Genom (46,XX).

Beschreibung Dem Inaktivierungsmechanismus liegt ein epigenetisches Phänomen zugrunde, die Auswahl des X-Chromosoms ist dabei zufällig. Die Geninaktivierung eines nahezu kompletten X-Chromosoms reduziert in der weiblichen Zelle die Gendosis auf das Niveau im männlichen Geschlecht (46,XY), bei dem nur ein X-Chromosom vorhanden ist, das niemals der X-Inaktivierung unterliegt. Ausgenommen von der Geninaktivierung sind lediglich die als pseudoautosomale Region (PAR) bezeichneten Regionen im distalen Abschnitt des kurzen (PAR1) und des langen Arms (PAR2) des X-Chromosoms, die eine 100 %ige Homologie zur selben Region auf dem Y-Chromosom aufweisen.

Im langen Arm des X-Chromosoms befindet sich ein sog. X-Inaktivierungszentrum (XIC) mit dem Gen XIST („X-

-inactive specific transcript“), das in eine nicht kodierende RNA transkribiert wird. Diese XIST-RNA hat eine regulatorische Funktion und bindet an die Gene, bevorzugt an die Promotorbereiche, und bedingt eine Hypoacetylierung der Histone, u. a. mit Ablösung des normalen Histons vom Typ H2A durch macroH2A. Dies bedingt eine Methylierung der DNA und Inaktivierung der Promotorbereiche. Insgesamt wird das Chromatin des inaktivierten X-Chromosoms kompakter und unterliegt einer fortschreitenden Heterochromatisierung. Das inaktive X-Chromosom (Xi) lagert sich an der Kernmembran an, und die heterochromatische DNA kann anhand von Mundschleimhautabstrichen nach spezifischer Färbung mit Orcein lichtmikroskopisch als Barr-Körperchen dargestellt werden.

Das XIST-Gen unterliegt selbst nicht der Inaktivierung und transkribiert aktiv XIST-RNA, während die Transkription des XIST-Gens auf dem aktiven X-Chromosom inaktiviert ist.

Die X-Inaktivierung ist in der frühesten Embryonalentwicklung noch nicht ausgeprägt und setzt erst mit der Differenzierung der pluripotenten Zellen ein. Die X-Inaktivierung folgt dabei weitestgehend dem Zufall, und die beiden X-Chromosomen können in den Organen und Geweben unterschiedlich inaktiviert sein.

Literatur

Briggs et al (2014) X chromosome inactivation: recent advances and a look forward. *Curr Opin Genet Dev* 28:78–82