

Murray Llewellyn Barr

Canadian anatomist and geneticist, born June 20, 1908, Ontario; died May 4, 1995, London.

Associated eponyms:

Barr's body

Mass of condensed sex chromatin in the nuclei of normal female somatic cells due to inactive X chromosome.

Barr's test

A buccal smear test for investigation of the existence of Barr's body.

Barr-Shaver-Carr syndrome

A chromosome XXXX syndrome with mental deficiency and variable abnormalities.

Carr-Barr-Plunkett syndrome

A chromosome XXXX syndrome with mental deficiency and variable abnormalities.

Lyonization

The process of Barr Body formation.



Biography:

Murray Llewellyn Barr was educated at the University of Western Ontario, where he gained his BA in 1930, MD. in 1933, and MSc in 1938. After graduating MD he spent two years in general practice before he returned to the anatomy department in 1936, when he was appointed as an instructor. He intended to specialise in neurology, but World War II broke out and he joined up in 1939.

After the war he returned to the university of Western Ontario. In 1948 he started a project that was designed to learn whether heightened nerve cell activity produced any structural changes in these cells. Just after the details of the experiment had been worked out, Ewart George Bertram (1923-) applied for a position as a graduate student leading to the Master of Science

degree, and they worked together on the project. This resulted in their joint publication in 1949 of their discovery of the sex chromatin body, now known as the Barr body.

With this discovery, Barr initiated a new era in research and diagnosis of genetic disorders. Specifically, Barr's work with sex chromatin bodies led to a greater understanding and ability to manage certain disorders that are associated with mental retardation.

Their discovery enabled Barr and his co-workers to devise a relatively simple diagnostic test for certain genetic abnormalities, in which cells rubbed from the lining of the mouth cavity (a buccal smear) were stained and examined microscopically.

Barr became professor of anatomy in 1951. His initial research was neurocytology and the morphology and distribution of synaptic endings in the spinal cord - he then concentrated on anomalies of sex chromosomes in man.

Barr was the recipient of many honours and awards, national and international. The most notable include the nomination for a Nobel Prize, the Gairdner Award of Merit, the Joseph P. Kennedy Foundation International Award and one of the first appointments as an Officer of the Order of Canada. Barr died in 1995 but the legacy of his discovery and his devotion as a teacher to generations of medical graduates will live on.

Murray had an interest in medical history throughout his career, and it became his main scholarly activity from about the late 1960s until shortly before his death in 1995.

We thank John Alan Kiernan for information submitted.

Wie allgemein bekannt, haben Frauen zwei X-Chromosomen und Männer ein Y und ein X. Daraus lässt sich leicht ableiten, dass das X-Chromosom scheinbar etwas wichtiger ist, als das Y-Chromosom. Das lässt sich auch durch weitere Befunde untermauern, denn das X-Chromosom ist etwa dreimal so groß wie das Y-Chromosom und enthält fast viermal so viele Gene. Wie wichtig die einzelnen Gene sind, kann man schon daran abschätzen, dass es möglich ist, mit dem Genotyp X0 (Turner-Syndrom) ein normales Leben zu führen, während der Genotyp Y0 nicht lebensfähig ist. Wenn man dazu noch die Information nimmt, dass ein einziges Y (fast) immer zu einem männlichen Phänotyp führt, egal wie viele X vorhanden sind (z.B. XY, XXY, XXXY, etc.), schließt man daraus korrekt, dass auf dem Y-Chromosom zu großen Teilen "nur" solche Gene liegen, die den männlichen Phänotyp ausmachen. Die Gene auf dem X-Chromosom betreffen die beide Geschlechter allerdings gleichermaßen.

Dies würde nun theoretisch dazu führen, dass Frauen, da sie zwei X-Chromosomen haben, doppelt soviel Genprodukte von diesen Genen im Körper aufweisen. Da sich Mann und Frau aber nicht so stark voneinander unterscheiden und Männer mit den Genprodukten eines X-Chromosoms auskommen müssen, wäre das für Frauen entweder eine ziemliche Verschwendung von Ressourcen oder sogar ungesund. So was lässt die Natur selbstverständlich nicht zu und daher wird immer eines der X-Chromosomen einer weiblichen Körperzelle inaktiviert. Welches der beiden, ob von Vater oder Mutter, das ist, wird für jede Zelle rein zufällig festgelegt. Deren Tochterzellen behalten diese "Wahl" aber bei. Es kann aber beobachtet werden, dass, wenn eines der X-Chromosomen einen Defekt aufweist, bevorzugt dieses inaktiviert wird. Eine Art zusätzliche Sicherung.

Wie wird nun inaktiviert? Das Chromatingerüst eines der Chromosomen wird stark kondensiert. Man bezeichnet es in diesem Fall als Heterochromatin, das nicht mehr ohne Weiteres Gene exprimieren kann (im Gegenteil dazu: Euchromatin). Einfach völlig wegfällen lassen kann man das zweite X natürlich nicht, denn es ist für die Keimzellenbildung und die Fortpflanzung immer noch immens wichtig.

Das Barr-Körperchen (benannt nach Murray Llewellyn Barr, der es zusammen mit Ewart George Bertram 1949 als erster im entsprechenden Zusammenhang publizierte) kann durch entsprechende Färbung sichtbar gemacht werden und das in jeder Körperzelle. Meist verwendet man dafür aber Haarwurzeln, Mundschleimhautzellen oder Blut. Mary Frances Lyon veröffentlichte Anfang der 60er Jahre dann die Hypothese, dass eines der X-Chromosomen in jeder Zelle inaktiviert wird und wann dies geschieht (ca. 16. Tag der Embryogenese). Sie prägte den Begriff Barr-Körper (Barr body).

Wird nun kein Barr-Körperchen gefunden, handelt es sich entweder um einen (genetischen) Mann oder um eine Turner-Frau (würde dort das einzige X inaktiviert, wäre das letal, was wohl ein wichtiger Grund dafür ist, dass X0-Zygoten zu über 90% letal

enden). Findet man ein Barr- Körperchen, ist es eine normale Frau oder ein Mann mit XXY-Syndrom (Klinefelter). Findet man mehr als ein Barr- Körperchen, handelt es sich entweder um $(X)_n$ -Frauen (mit $n>2$) oder um $(X)_nY$ -Männer (mit $n>1$).

X-Inaktivierung

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Als **X-Inaktivierung** wird in der Genetik ein Prozess bezeichnet, bei dem in Zellen mit mehr als einem X-Chromosom alle dieser Chromosomen bis auf eines während der Embryonalentwicklung inaktiviert werden. Dieser Vorgang findet bei weiblichen Säugetieren statt. Er wurde erstmals 1961 durch die englische Genetikerin Mary Frances Lyon postuliert und dementsprechend als **Lyon-Hypothese** bezeichnet. Die X-Inaktivierung ist heute detailliert untersucht und dokumentiert, so dass die Bezeichnung als Hypothese nur noch historische Bedeutung hat.

Mechanismus

Die X-Inaktivierung erfolgt durch das Binden einer speziellen Ribonukleinsäure (RNA) an das betreffende X-Chromosom. Diese RNA wird als *X inactive specific transcript* beziehungsweise kurz als *Xist-RNA* bezeichnet, das entsprechende Gen befindet sich in einem als *X Inactivation Center* (XIC) bezeichneten Abschnitt des X-Chromosoms. Es wird vermutet, dass zum Xist-Gen kein korrespondierendes Protein existiert, sondern dass dieses Gen ausschließlich über die entsprechende RNA wirkt. Es unterliegt also der Transkription von DNA zu RNA, nicht jedoch der Translation von RNA zum Protein.

Durch die Bindung der Xist-RNA an das zu inaktivierende X-Chromosom werden viele der Gene auf diesem Chromosom inaktiviert. Ausnahmen sind das Xist-Gen selber sowie rund ein Viertel der restlichen Gene insbesondere im Bereich des als *pseudoautosomale Region* (Xq PAR) bezeichneten Abschnittes des X-Chromosoms, einem Bereich mit entsprechenden homologen Abschnitten auf dem Y-Chromosom. Das Binden der Xist RNA löst zusammen mit weiteren Faktoren eine Hypoacetylierung der Histone aus, die mit speziellen inaktivierenden Methylierungsmustern der Histone einhergeht. Schließlich wird das normalerweise vorhandene Histon 2A durch eine Variante macroH2A ersetzt. Dadurch kommt es zur DNA-Methylierung und damit zur Inaktivierung der Promotoren. Dies geht einher mit der Verdichtung des Chromatins in Form von Heterochromatin, das spät repliziert und meist in peripheren Bereichen des Zellkerns zu finden ist. Entsprechend inaktivierte und verdichtete X-Chromosomen werden als Barr-Körper (englisch *Barr bodies*) oder Geschlechts-Chromatin bezeichnet, die Bildung von Barr-Körpern als *Lyonization*.

Vor der X-Inaktivierung werden von beiden Chromosomen geringe Mengen an Xist-RNA gebildet. Auf dem später aktiven X-Chromosom (Xa) erfolgt dann keine Expression des Xist-Gens mehr, während es auf dem inaktiviertem X-Chromosom (Xi) zu den wenigen aktiven Genen zählt. In der Embryonalentwicklung findet die X-Inaktivierung etwa zum Zeitpunkt der Differenzierung der pluripotenten Zellen zu verschiedenen Zellschichten statt, also während des Blastozystenstadiums.

Auswirkungen

Die X-Inaktivierung zählt zu den sogenannten epigenetischen Prozessen. Dabei handelt es sich um stabile und von einer Zell- oder Organismengeneration auf die folgende Generation übertragene Änderungen der Regulation und Expression von Genen, die im Gegensatz zu Mutationen nicht durch Änderungen an der DNA-Sequenz verursacht werden und deshalb prinzipiell reversibel sind. Die X-Inaktivierung ist in den Zellen der Keimbahn reversibel und steht unter der Kontrolle eines als *eed* bezeichneten Gens. In somatischen Zellen hingegen gilt die Inaktivierung als irreversibel.

Aufgrund der X-Inaktivierung bestehen für die meisten Genprodukte von X-chromosomalen Genen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, wie sie aufgrund der Zahl der X-Chromosomen bei Männern (XY) und Frauen (XX) zu erwarten wären. Dies wird als Dosiskompensation bezeichnet. Neuere Erkenntnisse deuten aber auch darauf hin, dass eine Reihe von Genen von inaktivierten X-Chromosomen ebenfalls aktiv sind, sowohl dauerhaft (etwa 15 Prozent) als auch in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren (etwa zehn Prozent).

Relevanz

Der mikroskopische Nachweis von Barr-Körpern dient zur Bestimmung des genetischen Geschlechts einer Person, beispielsweise in der Sportmedizin. Die X-Inaktivierung ist darüber hinaus für phänotypische Unterschiede zwischen eineiigen Schwestern mitverantwortlich. Das Vorhandensein von zusätzlichen X-Chromosomen und damit Abweichungen vom Karyotyp XX bei Frauen oder XY bei Männern führt aufgrund der X-Inaktivierung, im Gegensatz zu den oft schwerwiegenden Folgen von zusätzlich vorhandenen Autosomen, in der Regel zu milden und gut behandelbaren Symptomen oder sogar zu einem symptomlosen Verlauf. Dies gilt beispielsweise für das Triplo-X-Syndrom (XXX) bei Frauen oder das Klinefelter-Syndrom (XXY) bei Männern.

Beim Menschen ist es vom Zufall abhängig, welches der beiden im Normalfall in einer Körperzelle vorhandenen X-Chromosomen inaktiviert ist. Bei einigen Tierarten wie beispielsweise den Beuteltieren ist hingegen stets das väterliche X-Chromosom in allen Zellen inaktiv. Auf der X-Inaktivierung beruhen bei einigen Tierarten auch Unterschiede in der Farbgestaltung zwischen beiden Geschlechtern.

Entdeckungsgeschichte

Die Entdeckung der Barr-Körper in Neuronen-Zellkernen weiblicher Katzen wurde 1949 von **Murray Llewellyn Barr** und Ewart George Bertram in einem Nature-Artikel veröffentlicht. Sie beschrieben aus Chromatin bestehende Körperchen an der Innenseite der Kernmembran von Zellen und konnten zeigen, dass durch diese von ihnen als *Sex Chromatin* bezeichneten Chromatin-Verdichtungen eine Bestimmung des Geschlechts möglich war.

Die englische Genetikerin Mary F. Lyon postulierte dann 1961, ebenfalls in einem Nature-Artikel, erstmals die Hypothese, dass eines der beiden in einer weiblichen Zelle vorhandenen X-Chromosomen inaktiv sei, dass die Inaktivierung früh in der Embryonalentwicklung stattfinden würde und die Auswahl des betreffenden X-Chromosoms zufällig sei. Diese Hypothese beruhte auf Beobachtungen bei der Kreuzung verschiedener Mäusestämme und sich daraus ergebenden Unterschieden bei den Nachkommen in der Fellfärbung und Haarform. Mary F. Lyon erkannte darüber hinaus das von Barr und Bertram beschriebene Sex Chromatin als inaktivierte X-Chromosomen und prägte den heute verwendeten Begriff *Barr-Körper*.

Der Durchbruch zum Verständnis des Mechanismus der X-Inaktivierung kam 1991 mit der Beschreibung der Xist-Gene des Menschen und der Maus durch Arbeitsgruppen an der Abteilung für Genetik der Stanford University beziehungsweise der Abteilung für Zellbiologie am Baylor College of Medicine in Houston. Ein Jahr später wurden in zwei Artikeln im Journal *Cell* die RNA-Transkripte der beiden Gene charakterisiert und in zwei Artikeln in *Nature Genetics* die Expression sowie deren Zusammenhang mit der X-Inaktivierung dokumentiert.

1993 konnte in einer in den *Proceedings of the National Academy of Sciences* veröffentlichten Arbeit erstmals ein Zusammenhang zwischen Störungen der Xist-Expression und einem seltenen, auf dem Vorhandensein von X-Ringchromosomen beruhenden, Krankheitsbild gezeigt werden. Ein Jahr später wurde in *Andrologia* erstmals eine Arbeit publiziert, in der das Xist-Gen für diagnostische Zwecke zum Nachweis des Klinefelter-Syndroms genutzt wurde. In den folgenden Jahren wurden die der X-Inaktivierung zugrunde liegenden Mechanismen durch weitere Arbeiten detailliert aufgeklärt.

Literatur

- M.L. Barr and E.G. Bertram: *A morphological distinction between neurones of the male and female and the behaviour of the nuclear satellite during accelerated nucleoprotein synthesis*. In: *Nature*. 163/1949. Nature Publishing Group, S. 676-677, ISSN 0028-0836
- M.F. Lyon: *Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.)*. In: *Nature*. 190/1961. Nature Publishing Group, S. 372-373, ISSN 0028-0836
- C.J. Brown, A. Ballabio, J.L. Rupert, R.G. Lafreniere, M. Grompe, R. Tonlorenzi, H.F. Willard: *A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome*. In: *Nature*. 349/1991. Nature Publishing Group, S. 38-44, ISSN 0028-0836
- G. Borsani, R. Tonlorenzi, M.-C. Simmler, L. Dandolo, D. Arnaud, V. Capra, M. Grompe, A. Piizzuti, D. Muzny, C. Lawrence, H.F. Willard, P. Avner, A. Ballabio: *Characterization of a murine gene expressed from the inactive X chromosome*. In: *Nature*. 351/1991. Nature Publishing Group, S. 325-332, ISSN 0028-0836

- J.C. Chow, Z. Yen, S.M. Ziesche, C.J. Brown: *Silencing of the mammalian X chromosome*. In: *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 6/2005. Annual Reviews, S. 69-92, ISSN 1527-8204

Geschlechts-Chromatin

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

In weiblichen Zellkernen liegt während des G1- und G2-Stadiums der Interphase der Mitose eines der beiden weiblichen X-Chromosomen im inaktivierten Zustand als randständige Chromatin-Verdichtung vor, die man als **Geschlechts-Chromatid**, **X-Chromatid**, **Sex-Chromatid** oder als **Barr-Körper** (*Barr body*) bezeichnet. In männlichen Zellkernen lässt sich das so genannte **Y-Chromatid** (*F-body*) nachweisen.

Bei den meisten höheren Säugetieren (Eutheria) wird die genetische Geschlechtsbestimmung durch die sogenannten Geschlechtschromosomen bestimmt. Weibchen besitzen zwei X-Chromosomen, Männchen ein X- und ein Y-Chromosom. Dadurch kommt es bei Weibchen zu dem Problem, dass die Gene des X doppelt so häufig transkribiert werden würden als nötig wäre. Um dieses Ungleichgewicht in der Gendosis zu kompensieren, wird daher ein zufällig ausgewähltes X-Chromosom inaktiviert, was dadurch geschieht, indem ein X-Chromosom stärker verpackt wird. Deswegen wird es optisch dichter und besser anfärbbar.

Diesen Effekt entdeckte 1949 Murray Llewellyn Barr, der es zusammen mit Ewart George Bertram 1949 als erster im entsprechenden Zusammenhang publizierte. Mary Frances Lyon veröffentlichte Anfang der 60er Jahre dann die Hypothese, dass eines der X-Chromosomen in jeder Zelle inaktiviert wird und wann dies geschieht (circa 16. Tag der Embryogenese des Menschen). Sie prägte auch den Begriff "Barr-Körper" (englisch: *Barr body*).

Molekularer Mechanismus

Die Inaktivierung des X-Chromosoms wird durch die **Xist RNA** (*X inactive specific transcript RNA*) ausgelöst, deren Gen in der XIC-Region (*X inactivating center*) nahe dem Centromer des X-Chromosoms kodiert ist.

Das Xist-Gen auf dem X-Chromosom der Mutter liegt in der Eizelle zunächst methyliert, also inaktiv vor, das X-Chromosom ist dementsprechend aktiv. Kommt mit dem Spermium ein Y-Chromosom hinzu, so bleibt das Xist-Gen methyliert. Kommt jedoch ein weiteres X-Chromosom hinzu, so liegt bei ihm das Xist-Gen nicht methyliert vor (das Xist-Gen wird nur bei der Spermatogenese exprimiert). Es entsteht die Xist RNA und auch das zweite X-Chromosom wird inaktiviert. Dieser Zustand ist jedoch nicht stabil, da für die Aufrechterhaltung das *eed*-Protein benötigt wird und dies ebenfalls auf dem X-Chromosom kodiert vorliegt. Dadurch werden im Morula-Stadium beide X-Chromosomen und somit das Xist-Gen wieder aktiv. Diesmal wird jedoch nur ein X-Chromosom inaktiviert, wobei entweder das väterliche oder das mütterliche X-Chromosom ausgeschaltet wird. Da dies erst im mehrtägigen Embryo (bei der Maus nach dem

siebten Tag, bei Menschen nach 16 Tagen) erfolgt, sind Säugerweibchen sogenannte genetische X-Mosaik. Dies lässt sich zum Beispiel an der Fellfarbe von Mäusen gut erkennen.

Mit der Inaktivierung des X-Chromosoms kommt es zu folgenden molekularen Veränderungen:

- viele Promotoren (insbesondere GC-Blöcke) werden methyliert und somit die Gene ausgeschaltet
- die Histone H3 werden methyliert und die Histone H4 deacetyliert. Dadurch wird die DNA stärker an die Histone gebunden, was das Ablesen erschwert. Das inaktivierte X-Chromosom wird somit zum optisch dichteren Heterochromatin und wird als **Barr-Körper** bezeichnet.

Die Heterochromatinisierung geschieht beim Menschen nicht vollständig und gleichartig, weswegen bei heterozygot vorliegenden Allelen von X-chromosomal-rezessiv vererbten Krankheiten diese nicht ausbrechen müssen. Dies erklärt, warum Männer häufiger an solchen Krankheiten, wie die Bluterkrankheit erkranken. Ihnen fehlt das zweite X zum eventuellen Ausgleichen.

Bedeutung

Üblicherweise besitzen Frauen (XX) ein Barr-Körperchen, Männer (XY) hingegen keines. Wird bei einer Frau jedoch kein Barr-Körperchen gefunden, handelt es sich entweder um einen (genetischen) Mann, dessen "Männlichkeits"-Gen auf dem Y-Chromosom defekt ist oder verloren gegangen ist, oder die Frau besitzt nur ein X-Chromosom (Genotyp X0). Man spricht beim letzteren Fall vom sogenannten Turner-Syndrom. Würde bei der Turner-Frau das einzige X inaktiviert werden, so wäre das tödlich (letal). Dies ist wahrscheinlich der Grund dafür, dass X0-Zygoten zu über 90 Prozent der Fälle letal enden.

Besitzt eine Frau mehr als einen Barr-Körper, so spricht man allgemein vom Triplo-X-Syndrom, egal ob nun zwei oder mehr Barr-Körperchen gefunden werden. Es gibt jedoch auch Männer mit einem oder mehr Barr-Körperchen (XXY, XXXY etc.). Diese haben das sogenannte Klinefelter-Syndrom.

Der sogenannte "**Barr-Test**", bei dem Haare, Mundschleimhaut oder Blut zum Testen benutzt wird, gehört zum Beispiel bei großen Sportwettkämpfen zum Pflichtprogramm der medizinischen Untersuchungen der Teilnehmer. Er ersetzte bei den Olympischen Spielen 1968 die vorher übliche optische Untersuchung, nachdem die Sportler dies als entwürdigend kritisiert hatten. Diese wurde Mitte der 1950er Jahre eingeführt, nachdem bekannt wurde, dass sich der deutsche Athlet Hermann Ratjen bei den Olympischen Spielen 1936 seine Genitalien zusammengebunden hatte und als "Dora" beim Hochsprung teilgenommen hatte.

Barr-Test

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Der **Barr-Test** ist eine Untersuchung des Geschlechts-Chromatins eines Menschen. Mit Hilfe dieses Tests lässt sich feststellen, ob eine Frau genetisch gesehen dem weiblichen Gentyp entspricht, also zwei X-Chromatine besitzt. (vergleiche Intersexualität) Eine solche Geschlechtsbestimmung wird vor allem bei Wettkämpferinnen im Sportbereich durchgeführt, da einige intersexuelle Syndrome, die mit XY-Chromosomen, aber einem weiblichen Körper einhergehen, zu körperlichen Vorteilen gegenüber XX-Frauen führen; daher sind intersexuelle Menschen oft von sportlichen Wettkämpfen ausgeschlossen.

Dazu prüft man, ob ein so genannter Barr-Körper (*Barr body*) im Kern einer Zelle der Untersuchungsperson vorhanden ist. Für Schnelltests können etwa die Zellen der Haarwurzelscheide untersucht werden. Die Test-Kandidatinnen müssen sich dazu nur ein paar Haare ausrupfen. Ist nach einer Spezialbehandlung mit der Feulgenfärbung (blau-lila Farbton) nur ein einziger Barr-Körper in den mikroskopisch betrachteten Zellkernen vorhanden, handelt es sich um eine normale Frau oder um einen Mann mit Klinefelter-Syndrom. Liegt kein Barr-Körper vor, handelt es sich entweder um einen Mann oder um eine Frau mit Turner-Syndrom oder Androgen-Insensibilität oder anderen IS-Syndromen. Liegen zwei Barr-Körper vor, hat eine Frau das Triple-X-Syndrom.

Präparation und Untersuchung des Geschlechts-Chromatins (Barrbody) in Kernen der Mundschleimhaut des Menschen

Aufgaben Entnahme einer Probe der eigenen Mundschleimhaut, Anfertigung und Färbung von Mundschleimhaut-Ausstrichpräparaten (Anleitung s. Seite 72);
Mikroskopische Betrachtung der eigenen Mundschleimhaut-Kerne. Weibliche Studenten identifizieren den Barr-body in eigenen Präparaten. Männliche Studenten erhalten zur Identifikation des Barr-body vorgefertigte, mit Carbol-Fuchsin gefärbte Präparate von Ausstrichen weiblicher Mundschleimhaut.

Grundlagen zum Geschlechtschromatin

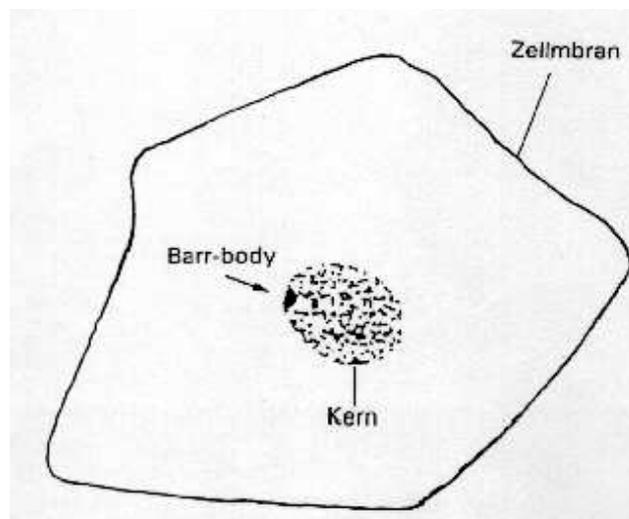
Der Geschlechtschromosomenbestand des Menschen ist normalerweise 2 X-Chromosomen bei der Frau und 1 X- und 1 Y-Chromosom beim Mann. Obwohl somit die Frau doppelt so viele X-chromosomale Gen-Kopien besitzt wie der Mann, ist bei beiden Geschlechtern die Menge der meisten Genprodukte nahezu gleich, die von bestimmten Genen der X-Chromosomen codiert werden. Für dieses Gleichgewicht wird ein Gen-Dosis-Kompensationsmechanismus verantwortlich gemacht, der bewirkt, daß bei der normalen Frau eines der beiden X-Chromosomen weitgehend genetisch inaktiviert (heterochromatinisiert) wird. In Interphasekernen der Frau ist dieses inaktivierte X-Chromosom als stark verdichteter, intensiv anfärbarer Körper sichtbar. Er wird als Geschlechtschromatin, Sexchromatin, Barr-Körper oder Barrbody bezeichnet.

Das Verhalten und die Funktion der X-Chromosomen versucht die Lyon-Hypothese zu erklären. Das Geschlechtschromatin wird beim Menschen erstmals 14 Tage nach Beginn der Embryonalentwicklung sichtbar. Nach der Lyon-Hypothese erfolgt zu diesem Zeitpunkt im normalen weiblichen Embryo die Inaktivierung eines der beiden

X-Chromosomen. Dabei bleibt es dem Zufall überlassen, ob in einer Zelle das X-Chromosom

väterlicher oder mütterlicher Herkunft außer Funktion gesetzt wird. Ist aber in einer Zelle eine Entscheidung getroffen, dann wird in den Zellgenerationen, die von dieser Zelle abstammen, stets das X-Chromosom derselben Herkunft von der Inaktivität erfaßt. Eine Aufhebung des Inaktivitätszustandes des X-Chromosoms erfolgt nur in der Keimbahn in den Oocytenkernen. Das menschliche X-Chromosom stellt infolge der obigen Inaktivierungsverhältnisse ein charakteristisches Beispiel für fakultatives Heterochromatin dar.

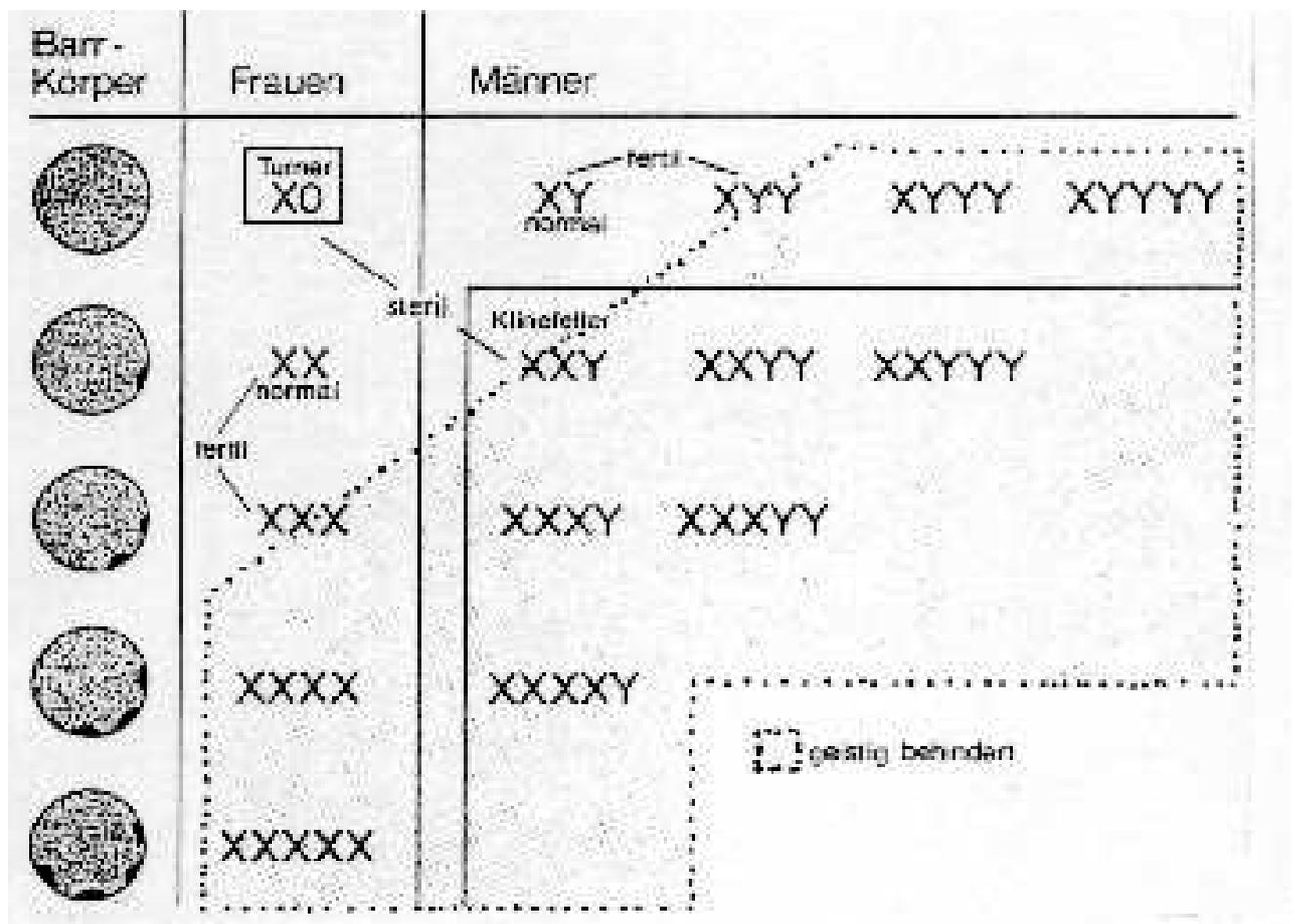
In den Kernen der Mundschleimhaut liegt das Geschlechtschromatin als stark gefärbter, abgeflacht ovaler bis rundlicher Körper der Kernmembran an (Abb. 10). Bei normalen Frauen findet man in 30-70 % der Mundschleimhautkerne einen Barr-body, sie sind "Geschlechtschromatin-positiv". In Kernen ohne randständigen Barr-body ist das inaktivierte X-Chromosom Bestandteil von unregelmäßigen Chromatin-Zusammenlagerungen und daher nicht eindeutig identifizierbar. Normale Männer haben keinen Barr-body, sie sind "Geschlechtschromatin-negativ"; bei ihnen sollten nicht mehr als 5 % der Kerne Barr-body-ähnliche Strukturen zeigen. Die Geschlechtschromatin-Bestimmung an Epithelzellen der Mundschleimhaut ist ein unkompliziertes Verfahren, um routinemäßig und schnell den X-Chromosomenstatus zu ermitteln. Allgemein gilt nämlich, daß die Zahl der X-Chromosomen um 1 größer ist als die Anzahl der Barr-body. Menschen mit einer abnormalen Anzahl von X-Chromosomen sind häufig lebensfähig. Sie leiden in den meisten Fällen an Krankheitssyndromen (siehe auch Tab. 1, S. 61).



Mundschleimhaut-Zelle, Kern mit Geschlechtschromatin (Pfeil)

Im menschlichen Embryo setzt der Beginn der X-Chromosomen-Inaktivierung im Blastocysten-Stadium ein, wenn etwa 200-400 Zellen vorliegen. Mit Hilfe der Barrbody Bestimmung an Zellen der Amnion-Flüssigkeit, die durch Amniozentese gewonnen wird, ist es bereits ab der 14. Schwangerschaftswoche möglich, das chromosomale Geschlecht eines Fötus innerhalb von 3 Stunden festzustellen. Diese schnelle Geschlechtsbestimmung wird als erster Schritt vor dem eventuellen Einsatz von DNA- oder biochemischen Analysen genutzt, wenn es zu klären gilt, ob ein X

Chromosom mit einem schweren genetischen Defekt vorliegt.



Zusammenhang zwischen Anzahl der X-Chromosomen und der Barrbodies, sowie der Einfluß der Geschlechtschromosomen-Konstitution auf die Geschlechtsentwicklung. Die im Schema angedeutete, teilweise Behinderung der XXX-, XXY- und XYY-Karyotypen tritt selten auf (nach Traut 1991, abgeändert)

Anfertigung eines Mundschleimhaut-Ausstrichpräparates

1. Sauberen Objektträger auf Mattrand mit Bleistift (da alkoholunlöslich) beschriften.
2. Mit dem Mundspatel unter Druck von der Innenseite der Wange etwas Mundschleimhaut entnehmen.
3. Probe sofort in dünner Schicht auf dem Objektträger ausstreichen.
4. Den noch feuchten Ausstrich in einer Küvette mit 100% Methanol ca. 10 Minuten fixieren.
5. Präparat an der Luft trocknen. In diesem Zustand kann das Präparat längere Zeit aufbewahrt werden.

Färbung

1. Mundschleimhautausstrich zur Färbung 6 - 8 Minuten in Küvette mit 2% Orcein-Essigsäure einstellen.
2. Danach Objektträger ca. 1 Minute in H₂O dest. von Farbstofflösung freispülen.
3. Präparat in 50% Isopropanol überführen und 1 Minute spülen.

4. Präparat in 100% Isopropanol ca. 1 Minute einstellen.
5. Objektträger auf einem Filtrierpapierstreifen ablegen (Objektseite oben!) und 2 - 3 große Tropfen Euparal aus dem Schnappdeckelgläschen auf dem Präparat absetzen.
6. Präparat unter einem Deckglas (lange Größe, 24 x 48) einschließen.