

## L'inactivation du chromosome X chez les mammifères

Le système génétique de la détermination du sexe des organismes hétérogamétiques XY implique la mise en place d'un mécanisme de compensation de dosage, permettant d'aboutir à une équivalence de doses pour les gènes codés par le chromosome X, dans les cellules femelles XX et dans les cellules mâles XY. L'inactivation du chromosome X est la forme de compensation de dosage utilisée par les mammifères. C'est un processus qui aboutit, dans la cellule femelle, à l'extinction transcriptionnelle de la quasi-totalité des gènes d'un seul des deux chromosomes X présents.

La question de savoir comment une régulation est capable d'éteindre, de façon stable, la transcription de plusieurs centaines de gènes — et ce, sur seulement un des deux partenaires identiques de la paire de chromosomes XX — est actuellement une des plus intrigantes de la régulation génique chez les mammifères.

### Historique

C'est Barr qui le premier, en 1949, décrit la présence, dans les cellules femelles, de la chromatine sexuelle accolée à la membrane nucléaire. Il s'agit en fait d'un chromosome X entier, dans un état de condensation typique de l'hétérochromatine (appelé corpuscule de Barr ou chromatine X). A cette époque, il est également montré que le X hétérochromatique des cellules femelles entre en réplication tard dans le cycle, vers la fin de la phase S. C'est Mary Lyon qui la première en 1961, fait la liaison entre l'aspect morphologique (le corpuscule de Barr) et l'aspect fonctionnel de répression génique. L'hypothèse de l'inactivation du chromosome X est d'ailleurs nommée hypothèse de Mary Lyon ou lyonisation.

Les principales caractéristiques du mécanisme de l'inactivation du chromosome X, telles qu'elles ont été décrites ou prédites dès 1961, sont les suivantes.

- Tôt dans le développement de la cellule femelle, un des deux chromosomes X est inactivé. Dans l'embryon humain, le chromosome X inactif, détectable par son aspect de corpuscule de Barr, est visible dès le jour 16 après la fécondation. Chez la souris, des études similaires — portant en particulier sur des dosages enzymatiques (HPRT ou G6PD) — ont permis de préciser la séquence des étapes d'inactivation dans les différents tissus extra-embryonnaires et embryonnaires, depuis le stade du blastocyste précoce jusqu'au stade du début de la gastrulation (voir légende de la figure 1).

- L'inactivation se fait au hasard sur le X d'origine paternelle (Xp) ou sur le X d'origine maternelle (Xm), le résultat étant, dans les tissus somatiques de la femelle, un mosaïcisme de cellules dans lesquelles le X actif est hérité soit du père, soit de la mère. Chez la femme, l'examen de taches pigmentées ou non pigmentées, juxtaposées au niveau de la rétine ou, chez la femelle de la souris, de taches sur le poil, sont les reflets de l'inactivation d'un des deux X au hasard dans chaque cellule, chez des individus hétérozygotes pour des gènes codés par le chromosome X, respectivement pour un pigment de l'œil ou pour la couleur du poil. Chez la souris, on a pu clairement montrer que, contrairement à l'inactivation au hasard sur le Xp ou le Xm dans les tissus embryonnaires, l'inactivation se fait préférentiellement sur le Xp dans les tissus extra-embryonnaires. La notion d'empreinte génomique a souvent été mise en cause pour expliquer cette inactivation préférentielle ([1] et

*m/s n° 3, vol. 7, p. 247*). Les analyses de la méthylation ont montré que certains sites sont non méthylés dans le sperme, mais méthylés dans l'ovocyte. Les deux chromosomes X ne sont donc pas identiques au moment de la fécondation. Cette différence pourrait être impliquée dans l'inactivation préférentielle du Xp dans les tissus extra-embryonnaires qui se différencient tôt dans le développement.

- L'état d'inactivation est stable dans la cellule, et son caractère, irréversible, est hérité par sa descendance, conduisant à la notion de clones. Le seul cas de réactivation naturelle se situe dans l'ovocyte, au début de la méiose, réactivation qui rétablit la pluripotentialité génétique des deux X de la cellule germinale femelle. Il existe un stade de réactivation dans les gamètes mâles, impliquant probablement un signal (le cytoplasme de l'œuf) et un mécanisme différents de celui des gamètes femelles.

- Un seul X est actif dans les cellules somatiques diploïdes, quel que soit le nombre de chromosomes X : des individus possédant plusieurs chromosomes X (XXY, 4XY, 4X) ont la même quantité de l'enzyme G6PD que les femmes XX ou les mâles XY ; de même dans les cas d'individus possédant plus de deux chromosomes X, un seul de leurs chromosomes X se trouve dans un état euchromatique.

- La région pseudo-autosomique, lieu de l'appariement et de l'échange de matériel génétique à la méiose mâle, échappe à l'inactivation, cette région étant homologue sur le X et sur le Y (deux copies chez le mâle XY comme chez la femelle XX). Cette prédiction émise très tôt par Mary Lyon a été, de fait, confirmée plus tard par l'analyse de l'expression du premier gène identifié dans la région

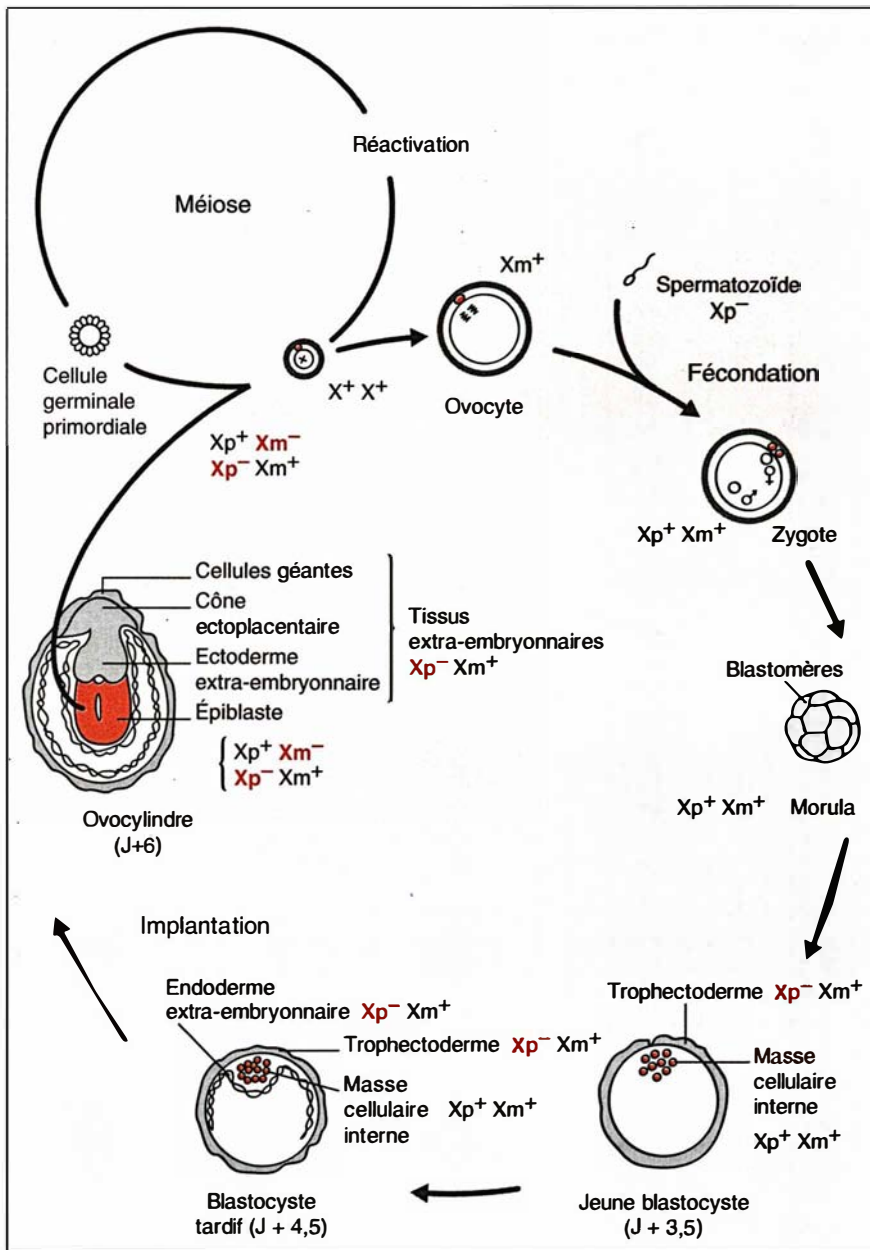


Figure 1. **Cycle de l'inactivation du chromosome X pendant l'embryogenèse chez la souris.** Au moment de la fécondation, le  $X_m$  est actif et le  $X_p$ , inactif. Dans le zygote, les deux X sont actifs par réactivation du  $X_p$  (les embryons XX ont une activité enzymatique double de celle des embryons XY). Ils restent actifs jusqu'à  $j + 3,5$ . Au stade du jeune blastocyste, le premier stade d'inactivation se situe dans le trophoblaste (préférentiellement sur le  $X_p$ ), la masse cellulaire interne conservant les deux X actifs. Dans le blastocyste tardif, une deuxième étape d'inactivation s'effectue dans l'endoderme primitif extra-embryonnaire, également préférentiellement sur le  $X_p$ . L'épiblaste conserve les deux X actifs. La troisième étape d'inactivation survient dans l'épiblaste après l'implantation, l'inactivation se faisant au hasard sur le  $X_p$  ou sur le  $X_m$ . Enfin, dans les cellules germinales primordiales, l'inactivation se situe avant  $j + 11,5$  puisque le résultat du dosage enzymatique dans ces cellules est équivalent dans les embryons XX, XO et XY à  $j + 11,5$ . L'inactivation du X dans ces cellules se fait au hasard. Les stades d'inactivation correspondent à une étape de différenciation tissulaire du développement embryonnaire. Cependant, l'inactivation n'est pas en elle-même un signal de différenciation, les mâles ayant le même développement que les femelles.

pseudo-autosomique chez l'homme [2].

De nombreuses revues ont été écrites sur le sujet de l'inactivation du chromosome X chez les mammifères [3-7]. Quel que soit le point de vue adopté par ces auteurs, le sujet peut être abordé en considérant que l'inactivation du chromosome X est un processus actif qui implique trois étapes (figure 2) : son initiation à partir d'un centre unique, son expansion le long du chromosome, et son maintien très stable, au cours de la réplication cellulaire.

### L'initiation

Tous les modèles de l'inactivation du X ont en commun de postuler l'existence d'un centre unique de régulation en *cis* (le centre d'inactivation ou XIC chez l'homme et Xic chez la souris).

L'analyse cytologique du profil d'inactivation des fragments de chromosomes X dans des translocations réciproques X/autosomes ou de chromosomes X délétés a, en effet, permis de montrer qu'un seul des deux fragments du X transloqué est inactif et de définir un intervalle mini-

mal contenant XIC/Xic (figure 2). L'analyse génétique, utilisant des marqueurs d'ADN adjacents, a plus précisément localisé XIC entre deux gènes, PHKA1 et PGK-1, dans la bande Xq13 (bande proche du centromère, côté bras long du X) chez l'homme, et, chez la souris, dans la région distale de la bande D (une des bandes centrales du X), dans un segment de position relative homologue (les régions d'homologie sont présentées dans la figure 3). Sur le chromosome X humain, la bande Xq13 correspond à une région de courbure

cytologique observée spécifiquement sur le X inactif. L'hybridation *in situ* sur noyaux interphasiques montre que le X inactif apparaît dans une configuration distinctivement différente d'une conformation au hasard, sous la forme d'une épingle à cheveux attachée à la membrane nucléaire par ses deux extrémités. Chez la souris, l'existence d'un locus capable de contrôler l'inactivation a été par ailleurs postulée grâce à l'analyse de l'activité relative des deux chromosomes X chez des femelles hétérozygotes pour un marqueur phénotypiquement observable, codé par le X [8]. Le locus appelé *Xce* (pour *X controlling element*) semble affecter la probabilité qu'un chromosome X soit inactivé, ce phénomène étant considéré comme le résultat d'une modulation de l'inactivation et non d'une sélection cellulaire. Trois allèles ont été définis (*Xce<sup>a</sup>*, *Xce<sup>b</sup>* et *Xce<sup>c</sup>*) de sorte que l'allèle « faible » favorise l'inactivation du chromosome qui le porte tandis que l'allèle « fort » défavorise son inactivation. *Xce* et *XIC/Xic* ont été localisés dans la même région sur le chromosome X murin et sont souvent considérés comme étant un seul et même locus (figure 3).

Par ailleurs, les modèles postulent l'existence d'un signal de nature inconnue capable de « bloquer » en *trans* l'inactivation d'un des deux X dans une cellule diploïde, afin de conserver un seul X actif par cellule. Cette hypothèse repose sur des expériences indiquant une corrélation entre le nombre d'autosomes et le nombre de X actifs : dans une cellule diploïde, un seul X est actif quel que soit le nombre de X ; en revanche, l'examen cytologique de la réplification tardive du X inactif, dans des fœtus humains avortés polyploïdes, a permis de révéler que le nombre de X actifs est de deux chez les tétraploïdes et varie d'un individu à un autre chez les triploïdes — un ou deux X actif(s).

### L'expansion

Une fois le mécanisme déclenché, la dissémination du signal de l'inactivation aboutit à la condensation et la répression de la presque-totalité des gènes du chromosome X. Plusieurs

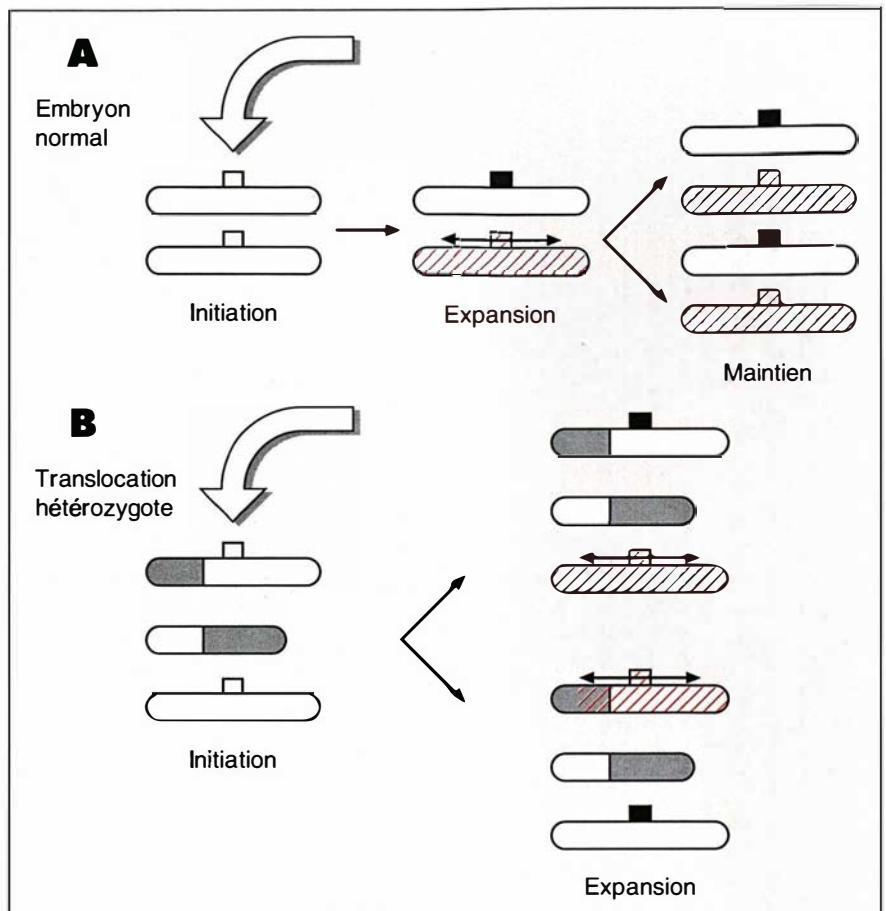


Figure 2. **Phases d'initiation, d'expansion et de maintien de l'inactivation du X.** Centre d'inactivation (carré), X actif (blanc), X inactif (rouge), matériel d'origine autosomique (gris). **(A)** Femelle normale : au moment de l'initiation, un facteur agissant en *trans* (flèche épaisse) bloque ou inactive un centre d'inactivation (carré noir). Au moment de l'expansion, un signal (double flèche mince) s'étend depuis le centre dans les deux directions, inactivant le chromosome dans sa longueur. L'état actif ou inactif est préservé à travers les étapes de divisions cellulaires. **(B)** Femelle hétérozygote pour une translocation X/autosome : le centre d'inactivation ne se retrouve que dans un seul des deux segments du X transloqué. Dans ce segment, le signal d'inactivation peut s'étendre à partir du centre, y compris dans le matériel d'origine autosomique. Mais le segment X, sans centre d'inactivation, reste actif. (D'après [6].)

aspects du phénomène d'expansion soulignent la complexité du mécanisme en jeu. Celui-ci est discontinu le long du chromosome (il existe, du moins chez l'homme, des gènes qui échappent à l'inactivation) et cependant très efficace (il est capable de conserver son potentiel d'inactivation sur des gènes situés au-delà d'un fragment de chromosome lui-même non inactivé, ou sur un fragment d'autosome adjacent dans les cas de translocations X/autosomes ou sur un transgène intégré sur le chromosome X).

Chez l'homme, plusieurs gènes situés sur le bras court (Xp), hors de la région pseudo-autosomique, aussi bien que sur le bras long (Xq), échappent à l'inactivation (voir *m/s* n° 4, vol. 7, p. 375). Chez la souris, tous les gènes codés par le X, à l'exception de celui de la stéroïde sulfatase pour lequel les résultats sont contradictoires, subissent l'inactivation. Il est intéressant de noter que la différence d'inactivation des gènes ubiquitaires RPS4X et ZFX chez l'homme et chez la souris a été rendue responsable de la différence de

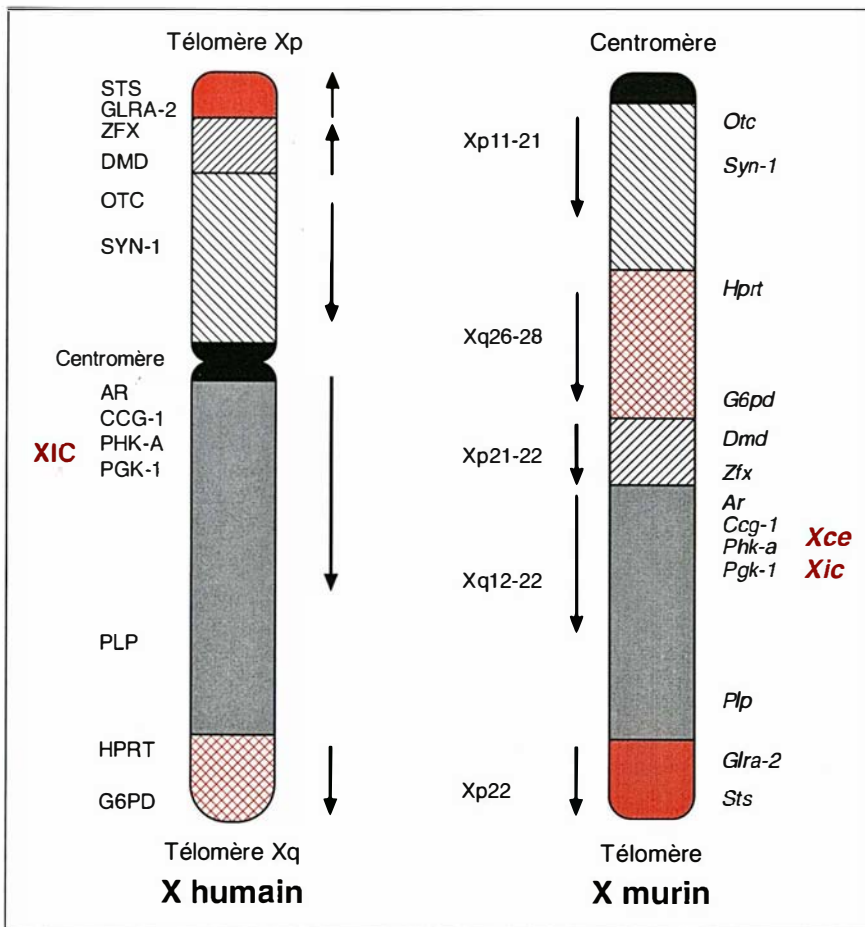


Figure 3. Localisation du centre d'inactivation XIC/Xic et du locus Xce sur une carte comparée des chromosomes X humain et murin. La comparaison des chromosomes X homme/souris est dominée par leur extrême conservation, même si l'ordre des gènes a été rompu plusieurs fois [5]. Les régions connues pour contenir des loci homologues sont représentées avec un symbole identique. La position approximative des loci les plus distants et les plus proches dans chaque segment est indiquée de chaque côté des deux chromosomes. Les cinq blocs homologues sont numérotés à partir du centromère du X murin. La longueur de chaque bloc n'est pas nécessairement équivalente en raison de différences dans les approches méthodologiques de cartographie dans les deux espèces.

gravité du syndrome des individus XO chez l'homme par rapport à la non-atteinte chez la souris.

Que l'inactivation puisse sauter à travers des zones du X non inactivées a été élégamment démontré par Mohandas *et al.*, qui ont étudié le X inactif chez un patient porteur d'une duplication de la région terminale du Xq et montré qu'un gène porté par cette région pouvait être inactivé, même transloqué en position distale au bout de la région pseudo-autosomique non inactivée. Chez la sou-

ris, de nombreux exemples d'inactivation — de gènes codés par les fragments d'origine autosomique en contiguïté avec le X inactif ou de transgènes intégrés sur le chromosome X — montrent la dissémination possible du signal d'inactivation à distance sur des séquences d'origine différente de celle du X.

Ces exemples illustrent clairement que l'expansion de l'inactivation a un potentiel d'action efficace, mais localement discontinu. Le mécanisme d'action généralement proposé fait

appel à l'existence de sites interagissant avec des protéines spécifiques stabilisant la condensation du X inactif et servant de relais d'amplification régulièrement espacés sur le X [3]. Les régions échappant à l'inactivation pourraient ne pas posséder ou posséder un nombre insuffisant de sites, ou bien être protégées de l'inactivation par non-reconnaissance, ou encore par blocage des sites en question. Les différences de susceptibilité à l'inactivation observées pourraient aussi être liées à l'existence de domaines chromatiniens différemment susceptibles à la condensation [9, 10]. Il serait, en tout état de cause, intéressant d'étudier les différences de séquences entre les gènes inactivés chez la souris et non inactivés chez l'homme afin de tenter de comprendre la raison de l'immunité contre l'inactivation de certains gènes humains.

#### Le maintien

*In vivo*, nous avons vu que la seule exception naturelle à la très grande stabilité de l'extinction transcriptionnelle se situe au stade de la réactivation du X inactif dans les cellules germinales femelles à la méiose. En dehors de ce cas, un exemple de réactivation *in vivo* d'un X de cellules somatiques, lié à l'âge, a été décrit. *In vitro*, seule la 5-azacytidine (agent de déméthylation) est capable de réactiver des gènes du X inactif. Il est bien connu que la méthylation peut avoir un rôle à jouer dans l'extinction transcriptionnelle en général. Dans le cas du X inactif, la méthylation a été en fait essentiellement impliquée non au niveau de l'initiation, mais plutôt au niveau de la stabilisation de l'inactivation du chromosome durant la différenciation des différents tissus embryonnaires [3, 11]. Il a été possible de mettre en évidence l'état de méthylation des différents types cellulaires à différents stades de l'embryogenèse, chez la souris. Dans les gonades femelles, au stade de la migration, les cellules germinales primordiales du jour + 11,5 semblent sous-méthylées alors qu'il y a un X inactif (corpuscule de Barr) (la réactivation n'a lieu qu'au jour + 14) : les cellules germinales primordiales soit échapperaient à la

méthylation dans l'épiblaste, soit seraient méthylées puis déméthylées avant le jour + 11,5. Dans l'embryon, l'inactivation d'un des deux X dans les cellules somatiques précède la méthylation (celle-ci n'intervenant que plusieurs jours après l'implantation). La méthylation n'est donc pas responsable de l'inactivation au cours de l'embryogenèse et ne servirait qu'à assurer sa stabilisation dans les cellules somatiques de sorte que les deux X (actif et inactif) coexistent dans la même cellule. L'idée que la méthylation de certains sites précis du X inactif dans les cellules somatiques puisse avoir un rôle plus direct dans l'induction d'une structure de type hétérochromatinien, au moment de la réplication de l'ADN, et de ce fait dans l'induction d'un état de répression à long terme, a été récemment proposée par Adrian Bird [12]. Dans les tissus adultes, les études de méthylation de séquences de gènes clonés ont en effet permis de montrer que les îlots HTF en 5' des gènes du X inactif sont toujours méthylés par rapport au X actif. Les îlots HTF sont ces régions sous-méthylées, riches en CpG, qui sont généralement associées aux régions promoteurs des gènes ([13] pour une revue sur les îlots HTF). Le modèle simple proposé implique la protection de ces sites vis-à-vis de la méthylation par liaison des facteurs de transcription partout dans le génome, sauf dans le X inactif, transcriptionnellement silencieux (absence de la protection par ces facteurs) [7]. Une déméthylation partielle des îlots HTF du X inactif par la 5-azacytidine est en effet corrélée à la réactivation transcriptionnelle, du moins pour certains gènes. La méthylation des îlots HTF ne peut cependant pas être seule le signe de l'inactivation dans tous les tissus, puisque les îlots HTF du X du sperme sont sous-méthylés, bien que le X soit transcriptionnellement inactif.

### La séquence XIST/Xist

Récemment publié, un ADNc isolé, probablement de manière fortuite, à partir d'une banque d'expression humaine criblée par des anticorps dirigés contre la stéroïde sulfatase a montré un profil d'expression très

original et toujours unique actuellement. Cette séquence est en effet transcrite par le X inactif, faisant ainsi partie des gènes non inactivés, mais de plus n'est pas transcrite par le X actif (XIST/Xist pour *X inactivated specific transcript*) (*m/s* n° 4, vol. 7, p. 375). La séquence XIST ne possède pas de copie Y et est, de façon intéressante, localisée dans l'intervalle contenant le centre d'inactivation. Les études chez la souris ont montré la conservation de la séquence, la similarité dans son profil d'expression ainsi que dans sa localisation [14]. Ces caractéristiques suggèrent que XIST/Xist puisse avoir un rôle important dans l'inactivation.

Plus récemment, les résultats portant sur la séquence complète de XIST par l'équipe de H. Willard (Stanford, CA, USA) et de Xist par l'équipe de S. Rastan (Harrow, GB) montrent dans les deux espèces qu'il n'existe pas de phase de lecture ouverte significative. Plusieurs autres caractéristiques des deux séquences sont communes : le transcrit, localisé uniquement dans le noyau, est de grande taille (de l'ordre de 15-17 kb), contient plusieurs introns, présente de nombreuses séquences répétées en tandem dont l'organisation générale est conservée, et est codé à partir d'une région génomique d'environ 20-25 kb (*Cell*, 1992, sous presse).

Chez l'homme, l'analyse de l'expression de XIST chez un patient XY porteur en *cis* d'une duplication de la région Xq13, comprenant XIST, a montré que celui-ci n'est pas exprimé malgré la présence de deux copies sur son chromosome X remanié. Ce résultat indique l'apparente nécessité de deux copies en présence *trans* (sur deux chromosomes différents) pour que XIST puisse s'exprimer [15].

Chez la souris, les analyses d'expression sur des animaux porteurs de différents allèles du *locus* Xce, ont montré que Xist est transcrit de façon forte par les cellules d'une souris femelle adulte porteuse de l'allèle faible du *locus* Xce (favorise l'inactivation), intermédiaire quand elles portent l'allèle intermédiaire du Xce, et faible quand elles portent l'allèle fort du Xce. Ces résultats suggèrent que l'expression de la séquence Xist,

comme XIC/Xic, est sous le contrôle du *locus* Xce (Courtier *et al.*, résultats personnels).

Enfin, des études d'expression de Xist réalisées au niveau de tissus provenant de différents stades du développement chez la souris ont montré que Xist n'est pas exprimé au stade deux cellules et que le transcrit apparaît au stade *morula*, puis dans le blastocyste, codé par l'X d'origine paternelle. Il existe donc une corrélation étroite entre l'apparition de l'expression de Xist et le début de l'inactivation, le profil d'expression observé correspondant à celui attendu à ce stade du développement (S. Rastan, communication de congrès).

Il est par ailleurs connu que l'inactivation préférentielle du X d'origine paternelle (Xp) des tissus extra-embryonnaires dans l'embryon tardif (+ 13,5 j) est modifiée en fonction de l'allèle Xce que les deux chromosomes X portent, de sorte que le Xp n'est pas toujours préférentiellement inactivé [16]. Des études de transcription entreprises à partir de blastocystes femelles (+ 3,5 j) dont les deux chromosomes X portent des allèles différents du *locus* Xce, montrent que l'expression de Xist (exprimé par le X inactif) est associée au Xp dans les blastocystes où celui-ci porte un allèle faible (favorise l'inactivation) et le Xm un allèle fort du Xce (défavorise l'inactivation), mais peut être associée au Xm dans les blastocystes portant la combinaison inverse de X (le Xm porte un allèle faible qui favorise l'inactivation tandis que le Xp porte un allèle fort qui défavorise l'inactivation, contrecarrant ainsi sur le Xp l'effet de l'empreinte génomique). Ce résultat suggère que l'expression de Xist telle qu'elle est mesurée dans le blastocyste, est effectivement modulée en fonction des allèles Xce en présence, comme l'est l'inactivation du Xp préférentielle dans l'embryon tardif. Il faut cependant souligner que l'attribution de l'origine de cette modulation au *locus* Xce et uniquement à lui, est plus difficile à établir avec certitude dans le petit nombre de cellules que représente un blastocyste (+ 3,5 j), par comparaison avec l'analyse du profil d'inactivation dans le grand nombre de cellules de

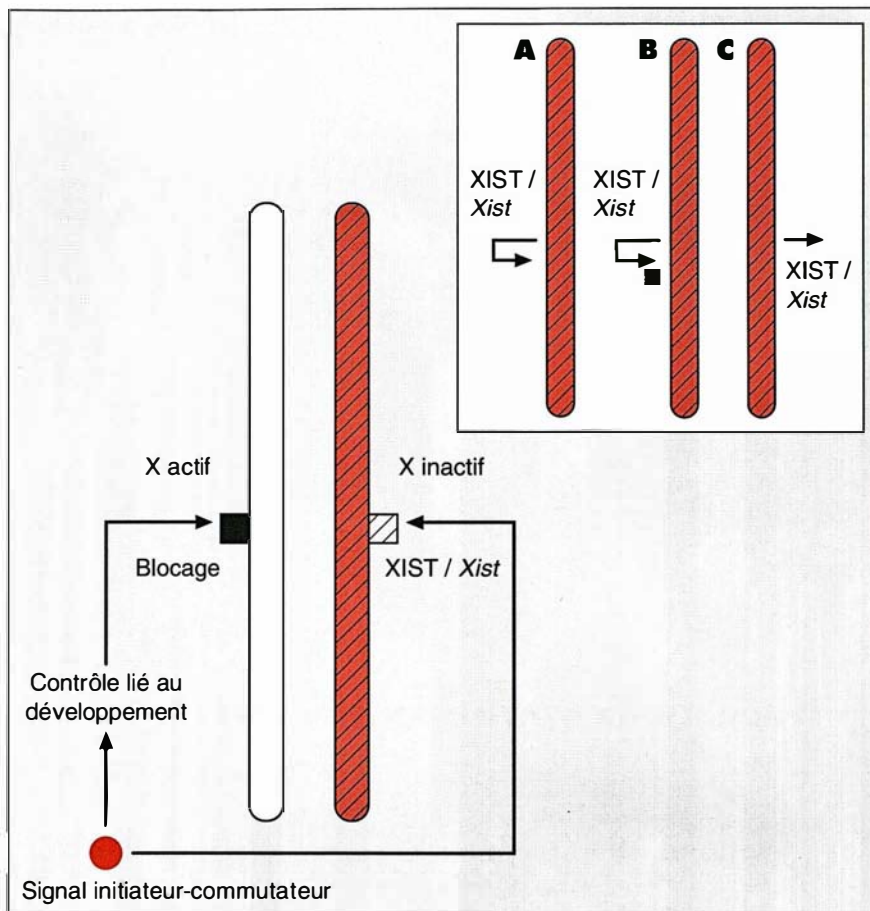


Figure 4. **Un modèle de mécanisme de l'inactivation du X.** Un signal initiateur-commutateur, déclenché à un moment précoce du développement, agit sur le centre d'inactivation pour initier le processus. Un facteur de nature inconnue maintient actif un des deux chromosomes. XIST/Xist est transcrit par le X inactif. Le dessin inséré est la schématisation de trois rôles possibles de XIST/Xist. **(A)** XIST/Xist est directement responsable de l'hétérochromatination du X, le X actif étant préservé de cette action. **(B)** XIST/Xist se lie de façon coopérative avec d'autres facteurs, associés par exemple au déclenchement du signal initiateur-commutateur, pour initier l'hétérochromatination, le X actif étant, ici encore, préservé. **(C)** XIST/Xist n'est pas directement impliquée dans l'inactivation. (D'après [18].)

l'embryon plus tardif (+ 13,5 j) (S. Rastan, communication de congrès).

L'ensemble de ces résultats plaide en faveur de l'identité de Xic et de Xist. Cependant, un certain nombre de questions soulevées à propos de la signification biologique de la séquence XIST/Xist restent sans réponse [17]. Quel est le produit du transcrit, un ARN à fonction structurale locale et/ou régulatrice ? Comment la séquence XIST/Xist est-elle impliquée dans le mécanisme de l'inacti-

vation ? La simple transcription de la séquence XIST/Xist ou de sa région immédiatement avoisinante suffit-elle à l'hétérochromatination locale de cette région, capable alors de s'étendre au reste du chromosome ? Existe-t-il des délétions ou des mutations de la séquence ? Existe-t-il d'autres séquences d'expression similaire dans la région ?

C'est ainsi qu'un certain nombre de scénarios ont été proposés conférant à la séquence XIST/Xist un rôle primaire ou secondaire dans le méca-

nisme de l'inactivation (voir légende de la figure 4) [18]. La preuve que XIST/Xist est impliquée dans le mécanisme de l'inactivation ne viendra en fait que de tests fonctionnels, par exemple après modification *in vitro* du nombre de copies XIST/Xist par transfection dans les cellules souches embryonnaires et différenciation cellulaire ou *in vivo*, par inactivation génique après recombinaison homologe [19] et analyse, par exemple, de la perte de l'inactivation du X au hasard (compatible avec un phénotype viable).

En conclusion, on peut envisager que l'évolution des connaissances sur l'inactivation et sur la différence de susceptibilité à l'inactivation de certaines séquences va profiter, en partie du moins, des résultats de l'analyse des domaines de réplication et de leurs limites dans d'autres modèles [9, 10]. Cependant, le manque de données sur le signal initiateur-commutateur permettant, dans une même cellule diploïde, d'éteindre l'ensemble des gènes d'un des deux chromosomes X — et seulement d'un — empêche actuellement l'émergence d'un concept clair et d'une modélisation adaptée ■

#### Marie-Christine Simmler

Chargée de recherche Cnrs, URA 1445  
Unité de génétique moléculaire murine  
(directeur de recherche, Philip Avner),  
Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux,  
75015 Paris, France.

#### RÉFÉRENCES

1. Babinet C, Barra J, Renard JP. Le marquage et l'expression différentiels des génomes paternel et maternel. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 8-15.
2. Ellis N, Goodfellow PN. The mammalian pseudoautosomal region. *Trends Genet* 1989 ; 5 : 406-10.
3. Grant SG, Riggs AD. Mammalian X-chromosome inactivation. *Ann Rev Genet* 1983 ; 17 : 155-90.

---

## RÉFÉRENCES

4. Grant SG, Chapman VM. Mechanisms of X-chromosome regulation. *Ann Rev Genet* 1988 ; 22 : 199-233.
5. Lyon MF. The William Allan Memorial Award Adress : the X chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. *Am J Hum Genet* 1988 ; 42 : 8-16.
6. Lyon MF. The quest of the X-inactivation centre. *Trends Genet* 1991 ; 7 : 69-70.
7. Gartler SM, Dyer KA, Goldman MA. Mammalian X-chromosome inactivation. *Mol Gen Med* 1992 ; 2 : 121-61.
8. Cattanach BM. Control of chromosome inactivation. *Ann Rev Genet* 1975 ; 75 : 1-18.
9. Goldman MA. The chromatin domain as a unit of gene regulation. *BioEssays* 1988 ; 9 : 50-5.
10. Riggs AD, Pfeiffer GP. X-chromosome inactivation and memory. *Trends Genet* 1992 ; 8 : 169-74.
11. Monk M, Grant M. Preferential X-chromosome inactivation, DNA methylation and imprinting. *Development* 1990 ; (suppl) : 55-62.
12. Bird A. The essentials of DNA methylation. *Cell* 1992 ; 70 : 5-8.
13. Jordan BR. Ilots HTF : le gène annoncé. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 153-60.
14. Ballabio A, Willard HF. Mammalian X-chromosome inactivation and the XIST gene. *Curr Op Gen Dev* 1992 ; 2 : 439-47.
15. Muscatelli F, Lena D, Mattei MG, Fontes M. A male with two contiguous inactivation centers on a single X chromosome : study of X inactivation and XIST expression. *Hum Mol Genet* 1992 ; 1 : 115-9.
16. Rastan S, Cattanach BM. Interaction between the Xce locus and imprinting of the paternal X chromosome in mouse yolk-sac endoderm. *Nature* 1983 ; 303 : 635-7.
17. Lovell-Badge R. X marks the spot. *Curr Op Cell Biol* 1991 ; 1 : 168-70.
18. Brown SDM. XIST and the mapping of the X chromosome inactivation centre. *BioEssays* 1991 ; 13 : 607-12.
19. Babinet C. Les cellules souches embryonnaires de souris : une voie privilégiée de transformation génétique à l'échelle de l'animal. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 268-75.