

transfert, il fallait sélectionner les cellules Xi^{GFP} et, pour ce faire, cultiver en milieux sélectifs des cellules de souris femelles X^{Hprt}/X^{GFP} (figure 1A).

Après culture en milieu 6TG de fibroblastes de l'extrémité de la queue des souris X^{Hprt}/X^{GFP} , 99 % des cellules sont Xi^{GFP} . Dans les embryons clonés à partir de ces cellules, on obtient une réactivation complète avec 100 % de cellules fluorescentes, puis une inactivation se produit avec 35 % de cellules fluorescentes (figure 1B, C).

Après culture en milieu HAT, 79 % seulement des fibroblastes expriment la GFP, au lieu des 100 % attendus. Ceci pourrait être dû à une sélection incomplète des Xa^{GFP} , ou à l'extinction de certains gènes portés par l' Xa . La deuxième hypothèse semble la plus probable puisque ces cellules ne peuvent survivre lorsqu'elles sont remises en milieu 6TG, ce qui prouve que l' Xa avait un gène *Hprt* fonction-

nel et que les cellules étaient Xi^{Hprt}/Xa^{GFP} . Deux embryons furent obtenus après clonage des cellules sélectionnées en milieu HAT. Après mise en culture des tissus embryonnaires, 35 % de cellules expriment la GFP pour l'un et 78 % pour l'autre (de telles variations, entre 35 % et 78 %, peuvent aussi être observées chez des témoins, l'inactivation au hasard atteignant rarement l'équilibre de 50 %) (figure 1B, C).

Ce travail, très complet, démontre donc que les X perdent leur statut d'inactivation dans l'embryon, et que l'inactivation qui réapparaît chez l'embryon cloné est apposé sur n'importe lequel des deux X. Les résultats de cette étude laissent supposer que les marquages survenant dans les lignages somatiques, ou au cours de la spermatogénèse, sont équivalents puisqu'ils sont tous deux capables de déterminer une inactivation dans le trophoblaste extra embryonnaire.

1. Marcand S, Brun B, Ancelin K, Gilson E. Les télomères : du normal au pathologique. *Med/Sci* 1997 ; 13 : 1250-8.
2. Lanza RP, Cibelli JB, Blackwell C, et al. Extension of cell life-span and telomere length in animals cloned from senescent somatic cells. *Science* 2000 ; 288 : 665-9.
3. Tian XG, Xu J, Yang X. Normal telomere length found in cloned cattle. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 272-3.
4. Wakayama T, Shinkai Y, Tamashiro HN, et al. Cloning of mice to six generations. *Nature* 2000 ; 407 : 318-9.
5. Eggar K, Akutsu H, Hochedlinger K, Rideout W, Yanagimachi R, Jaenisch R. X-chromosome inactivation in cloned mouse embryos. *Science* 2000 ; 299 : 1578-81.
6. Wutz A, Jaenisch R. A shift from reversible to irreversible X inactivation is triggered during ES cell differentiation. *Mol Cell* 2000 ; 4 : 695-705.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La phosphatase SHIP2 contrôle la sensibilité à l'insuline.** L'inositol 5-phosphatase de type II contenant un domaine SH2 (SHIP2) est membre de la famille des inositol polyphosphate 5-phosphatases [1, 2]. Ces enzymes sont responsables de la dégradation des inositol phosphates, seconds messagers de nombreux facteurs de croissance. SHIP2 hydrolyse le phosphatidylinositol 3, 4, 5 triphosphate, produit de la phosphatidylinositol 3-kinase et médiateur clé de l'action de l'insuline sur le métabolisme de glucose. Des souris invalidées pour le gène codant pour SHIP2 ont été obtenues récemment [3]. Si leur phénotype à la naissance est normal, les souris *SHIP2*^{-/-} meurent rapidement d'hypoglycémie, sans glucosurie ni hypersécrétion d'insuline. La cause en serait qu'elles présentent, en fait, une augmentation de sensibilité à l'insuline. En effet, des injections répétées de glucose, de même que l'administration d'anticorps anti-insuline, permet-

tent une survie temporaire. Renforçant encore cette possibilité, une diminution de l'expression hépatique de plusieurs enzymes de la néoglucogénèse caractérise les homozygotes. La répression de cette voie métabolique par l'insuline compromet la production de glucose par le foie, nécessaire à la survie en période néonatale, ce qui contribue à aggraver l'hypoglycémie des nouveau-nés *SHIP2*^{-/-}. Les tests de tolérance au glucose et à l'insuline révèlent que l'absence d'un seul allèle du gène suffit à augmenter la sensibilité à l'insuline. Cette augmentation est mise en évidence dans les muscles squelettiques isolés des souris *SHIP2*^{-/-}, où la synthèse de glycogène est stimulée de façon accrue par des concentrations physiologiques d'insuline. Ces résultats révèlent que SHIP2 est un acteur moléculaire participant au contrôle de l'action de l'insuline. Diminuer l'activité de cette enzyme par des moyens pharmacologiques pourrait permettre d'amé-

liorer les états de résistance à l'insuline. Finalement, cette étude permet d'ajouter le gène de la SHIP2 à la longue liste des gènes de prédisposition au diabète de type II.

- [1. Pesesse X, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 239 : 697-700.]
- [2. Ishihara H, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 260 : 265-72.]
- [3. Clément S, et al. *Nature* 2001 ; 409 : 92-7.]

JOURNÉES INTERNATIONALES D'ENDOCRINOLOGIE CLINIQUE HENRI-PIERRE-KLOTZ

Société Française d'Endocrinologie
17-18 mai 2001

Les 44^{es} Journées Internationales d'Endocrinologie Clinique auront lieu à Paris les 17 et 18 mai 2001 et seront consacrées à : « Obésité : le retour vers l'endocrinologie »

Renseignements :
Dr G. Copinschi
Laboratoire de Médecine Expérimentale
Université Libre de Bruxelles - CP 618
808, route de Lennik
B-1070 Bruxelles - Belgique