

guanyline présente dans le sang et l'urine était plutôt considérée comme un médiateur endocrine entre l'intestin et le rein. Aujourd'hui, la présence de l'uroguanyline dans des régions intestinales exprimant de grandes quantités de GC-C soulève la question de son rôle dans le contrôle de la sécrétion de chlorures et de bicarbonates par l'intestin grêle. En

outre, l'uroguanyline pourrait être le facteur intestinal recherché pour son activité natriurétique en réponse à une charge orale de sel. Encore une énigme dont on peut espérer trouver la solution par des études d'invalidation génique !

B.A.

1. Schulz S, Lopez MJ, Kuhn M, Garbers DL. Disruption of the guanylyl cyclase-C gene leads to a paradoxal phenotype of viable but heat-stable enterotoxin-resistant mice. *J Clin Invest* 1997; 100 : 1590-5.
2. Whitaker TL, Witte DP, Scott C, Cohen MB. Uroguanylin and guanylin: distinct but overlapping patterns of messenger RNA expression in mouse intestine. *Gastroenterology* 1997; 113: 1000-6.
3. Perkins A, Goy MF, Li Z. Uroguanylin is expressed by enterochromaffin cells in the rat gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1997; 113: 1007-14.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Un scénario moléculaire pour expliquer l'effet toxique du glucose supraphysiologique sur la cellule β pancréatique!** Par quel mécanisme une concentration supraphysiologique chronique de glucose conduit-elle à la répression du gène de l'insuline, comme dans le diabète de type II, par exemple? Aujourd'hui, en se fondant sur des études physicochimiques et fonctionnelles *in vitro*, une équipe du Massachusetts propose un scénario dans lequel le facteur de transcription C/EBP β jouerait le premier rôle. Le facteur C/EBP β , qui appartient à une famille de protéines nucléaires caractérisées par un domaine de dimérisation (motif *leucine zipper*) et un domaine basique de liaison à l'ADN, est déjà impliqué dans la croissance et la différenciation cellulaires, et la spécificité tissulaire d'expression de gènes (*m/s n° 5, vol. 6, p. 486*). Dans la cellule β pancréa-

tique, C/EBP β interagirait directement avec la protéine E47, un facteur de transcription de la famille β HLH (*basic helix-loop-helix*) qui est un transactivateur du gène de l'insuline, et abolirait son potentiel transactivateur [1]. Observations importantes à l'origine de ce modèle, C/EBP β est synthétisé par la cellule β pancréatique, et une concentration supraphysiologique de glucose stimule la synthèse de C/EBP β dans un modèle de cellules β pancréatiques en culture, à court terme (72 heures) aussi bien qu'à long terme (plusieurs semaines). Cet effet s'accompagne d'une inhibition de la synthèse d'insuline. Le promoteur du gène de l'insuline (de rat et d'homme) contient une région très spécifique (désignée boîte EBP) capable de lier le facteur C/EBP qui confère l'activation du gène de l'insuline par C/EBP β dans des cellules non β pancréatiques (fibroblastiques

ou rénales), mais il la réprime dans les cellules β pancréatiques et une mutation invalidante de la boîte EBP n'abolit que partiellement cette répression génique. C'est en fait l'interaction directe de C/EBP β (par sa séquence *leucine zipper*) avec E47 (contenant une répétition de leucines au niveau d'un domaine d'activation) qui serait à l'origine de l'action répressive de C/EBP β sur le gène insuline. L'altération de la fonction endocrine de la cellule β pancréatique liée à l'hyperglycémie chronique du diabète de type II pourrait donc être essentiellement le fait de la protéine C/EBP β . Cette protéine serait donc impliquée dans le développement et de la progression de la maladie?

[1. Lu M, *et al. J Biol Chem* 1997; 272 : 28349-59.]