

l'âge adulte. Chez les souris *Beta2*^{-/-}, en revanche, les îlots n'apparaissent pas du tout organisés, mais s'apparentent à des structures en amas constituées des différents types cellulaires endocrines dont la proportion relative n'est plus respectée. Ainsi, à partir du jour E14,5, le nombre de cellules endocrines diminue, jusqu'à devenir 3 fois moindre à la naissance : les cellules β sont plus affectées que les cellules α et δ , et les cellules apoptotiques sont abondantes. Le gène *Beta2* est donc impliqué à la fois dans la morphogenèse du pancréas et dans la survie des cellules endocrines. Le pancréas exocrine des souris *Beta2*^{-/-} est lui aussi fortement perturbé, les cellules acineuses à la naissance présentant des signes évidents de dégénérescence. En outre, la synthèse de l'amylase pancréatique est extrêmement augmen-

tée. Ces perturbations sont incontestablement en rapport avec le défaut de synthèse de sécrétine et de cholécystokinine détecté chez les souris mutées, cela malgré l'existence de cellules entéroendocrines. Contre toute attente, cette fois, le système nerveux des souris mutées ne semble *a priori* pas affecté. Si l'expression de *Beta2* ne s'avère pas indispensable à la synthèse de l'insuline, il intervient probablement dans le programme de développement du pancréas endocrine. En effet, l'hypoinsulinosécrétion et le diabète ne peuvent être simplement expliqués par la réduction des 2/3 des cellules β . Premier facteur bHLH ayant une fonction spécifique dans le développement du pancréas, *Beta2* agirait en aval de *Pdx-1* et de *Pax4*, dont l'invalidation chez la souris conduit respectivement à l'absence de cellules β et δ et à

l'absence de pancréas. A chaque gène, on est ainsi tenté d'attribuer une fonction spécifique dans le développement du pancréas. L'exploitation future du modèle de souris *Beta2*^{-/-} n'a sans doute pas fini de nous surprendre !

B.A.

1. Carsson C, Tornehave D, Lindberg K, Galante P, Billestrup N, Michelsen B, Larsson LI, Nielsen JH. Growth hormone and prolactin stimulate the expression of rat preadipocyte factor-1/delta-like protein in pancreatic islets: molecular cloning and expression pattern during development and growth of the endocrine pancreas. *Endocrinology* 1997; 138: 3940-8.
2. Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, Mutoh H, DeMayo FJ, Leiter AB, Tsai MJ. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in *BETA2/NeuroD*-deficient mice. *Genes Dev* 1997; 11: 2323-7.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Du peptide isolé au gène, du gène à la fonction : la dopuine trouve une identité !** Receleur d'un grand nombre de polypeptides biologiques, le tractus digestif constitue une « mine » pour les biochimistes avides de nouveaux peptides. Le dernier en date, la dopuine (ou facteur à plusieurs prolines, en chinois), a été découvert dans un concentré thermostable d'intestin de porc sur la base de sa richesse en cystéine, une particularité commune à un grand nombre de peptides biologiques [1]. L'analyse physico-chimique de ce peptide de 62 acides aminés par digestion enzymatique et HPLC (*high performance liquid chromatography*) a permis d'identifier 6 cystéines formant 3 ponts disulfures, un grand nombre de prolines dans la région amino-terminale et d'histidines

dans la région carboxy-terminale. Cette distribution de résidus dans la séquence de la dopuine lui confère une conformation centrale serrée et repliée, avec un site probable de chélation d'ions métalliques, une caractéristique non négligeable. Son implication dans la sécrétion d'insuline par des îlots de Langerhans de rat, une fonction sensible à de nombreux agents biologiques, a été étudiée *in vitro*; la dopuine exerce une très faible activité inhibitrice, qui laisse présager cependant une éventuelle action biologique mais sur d'autres fonctions. Un rebondissement dans l'intérêt de la dopuine s'est alors manifesté avec la découverte de sa ressemblance remarquable (90 % d'identité) avec la séquence peptidique dérivée d'un clone d'ADNc isolé de foie et de rate de fœtus humain. Mieux,

plus récemment encore s'est révélée une forte identité avec le produit du gène humain *COXS*, analogue du gène de levure *COX17* qui code pour une protéine essentielle au captage du cuivre par la mitochondrie, étape cruciale pour l'intégrité fonctionnelle du système de la cytochrome oxydase [2]. Produite par plusieurs espèces, dans plusieurs tissus et à différents âges, la dopuine, comme beaucoup d'autres peptides identifiés uniquement sur des bases chimiques, semble représenter un nouvel acteur biologique important de l'organisme.

[1. Chen ZW, *et al.* *Eur J Biochem* 1997; 249: 518-22.]

[2. Amaravadi R, *et al.* *Hum Genet* 1997; 99: 329-33.]

LE COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

- Le Comité souhaitant participer à l'information du public et de toutes les professions intéressées publie, chaque trimestre, « **Les Cahiers du Comité consultatif national d'éthique** ».

L'abonnement aux « Cahiers du Comité consultatif national d'éthique » (4 numéros par an) est de 185 F.

Pour tout renseignement, s'adresser à madame Anne Bernard au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 71, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01 44 42 48 52/53 - Fax : 01 44 42 48 48.