

doses considérables — sans aucun rapport avec les quantités ingérées normalement — utilisées dans les expériences. Par ailleurs, les tests d'intoxication continue par ingestion chez des rongeurs et des primates n'ont pas donné les résultats attendus. On en était là depuis bientôt 20 ans, quand les hypothèses excitotoxiques sont arrivées sur le devant de la scène dans plusieurs maladies neurodégénératives.

Tout d'abord, on s'est aperçu que des lésions du striatum induites par injection intra-cérébrale directe d'excitotoxines pouvaient être utilisées comme modèles de la chorée de Huntington [6], une maladie d'origine génétique (autosomique dominante) caractérisée par l'apparition progressive de mouvements anormaux et d'une démence s'aggravant inexorablement chez des sujets entre 30 et 50 ans [7]. Les recherches conduites à partir de cette observation ont permis d'identifier dans cette région une excitotoxine endogène, l'acide quinolinique [8], dont on tente d'apprécier aujourd'hui le rôle éventuel dans la maladie.

Mais, de plus, on incrimine les excitotoxines, et à travers elles le glutamate, dans de nombreuses autres affections à partir d'arguments certes indirects mais convergents. On a ainsi observé la présence de fortes concentrations d'excitotoxines potentielles dans les lésions ischémiques du cerveau [9], dans les zones neurodégénératives associées à l'hypoglycémie [10] ainsi que dans la moelle épinière de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique [11]. Des études montrent, par ailleurs, que le taux endogène d'acide quinolinique augmente dans le néocortex avec l'âge [12]. Enfin il existait des modifications de la fixation des acides aminés excitateurs sur leurs récepteurs et une perte sélective de neurones dans des régions possédant une forte densité en de tels récepteurs chez des patients atteints de la chorée de Huntington ou de la maladie d'Alzheimer [13].

Le glutamate ingéré peut-il provoquer des maladies neurodégénératives dans l'ensemble de la population ? La réponse des épidémiologistes est non, car il n'existe aucun lien spéci-

fique entre les pays à forte consommation et l'incidence de ces maladies. Le glutamate ingéré pourrait-il être nocif, dans une population susceptible et à long terme, peut-être en combinaison avec d'autres atteintes neuronales, liées à l'âge par exemple ? La réponse à cette question est beaucoup moins évidente et on conçoit l'embarras de la FDA — et à sa suite des autorités sanitaires de tous les pays — devant un risque potentiel dont on ne voit pas comment, à l'heure actuelle, vérifier la réalité.

F.N.
M.P.

1. Barinaga M. Amino acids : how much excitement is too much ? *Science*, 1990 ; 247 : 20-2.
2. Dreyfus JC. Maladies neurodégénératives du Pacific Ouest ; relation avec la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 426.
3. Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch Ophthalmol* 1957 ; 58 ; 193-204.
4. Olney JW. Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus. An electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1969 ; 30 : 75-90.
5. Olney JW. Toxic effects of glutamate and related amino acids on the developing central nervous system. In : Nyhan WL, ed. *Heritable disorders of amino acids metabolism*. New York : John Wiley, 1974 : 501-12.
6. Coyle JT, Schwarcz R. Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 1976 ; 263 : 244-6.
7. Chesselet MF. La chorée de Huntington. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 492-9.
8. Heyes MP, Garnett ES, Brown RR. Normal excretion of quinolinic acid in Huntington's disease. *Life Sci* 1985 ; 37 : 1811-6.
9. Simon RP, Swan JH, Griffiths T, Meldrum BS. Blockade of NMDA receptors may protect against ischaemic damage in the brain. *Science*, 1984 ; 226 : 850-2.
10. Wicloch T. Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by a N-methyl-D-aspartate antagonist. *Science* 1985 ; 230 : 681-3.
11. Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J. The neuroexcitotoxic amino acids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1988 ; 24 : 446-9.
12. Moroni F, Lombardi G, Moneti G, Aldinò C. The excitotoxin quinolinic acid is present in the brain of several animal species and its cortical content increases during the aging process. *Neurosci Lett* 1984 ; 47 : 51-6.
13. Greenamyre JT, Penny JB, Young AB, D'Amato C, Hicks S, Shoulson I. Alterations in L-glutamate binding in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Science* 1985 ; 227 : 1496-9.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ L'antiporteur sodium/proton est un substrat de protéine kinases activées par les facteurs de croissance. L'activation de l'antiporteur Na^+/H^+ est l'un des premiers phénomènes membranaires survenant lorsqu'une cellule est stimulée à proliférer ; elle entraîne, au moins en l'absence de bicarbonate dans le milieu, une alcalinisation intracellulaire qui semble indispensable au déclenchement de la synthèse d'ADN [1]. L'équipe de Jacques Pouyssegur (Nice, France) a cloné l'ADN complémentaire codant pour cette protéine de 815 acides aminés (*m/s n° 5, vol. 5, p. 347*) et, grâce à la préparation d'une protéine hybride recombinante, a obtenu un anticorps spécifique permettant d'immunoprécipiter l'antiporteur. Ce dernier est phosphorylé sur des résidus sérine lorsque des cellules quiescentes sont marquées en présence de [^{32}P] orthophosphate, puis stimulée par divers mitogènes, par exemple des activateurs de la protéine kinase C (esters de phorbol), la thrombine, l'EGF ou le sérum [2]. La thrombine agit *via* une G-protéine. La protéine kinase C phosphoryle des résidus sérine et thréonine et le récepteur de l'EGF a une activité de tyrosine kinase. Le fait que tous ces agents stimulent la phosphorylation de l'antiporteur sur une sérine indique que l'effet est très probablement indirect, comme l'est la phosphorylation sur des sérines de la protéine ribosomale S6 en réponse aux mêmes stimuli (voir aussi *Nouvelle*, p. 392 de ce numéro). Reste maintenant à démontrer que, comme cela est très vraisemblable, la phosphorylation de l'antiporteur module son activité et intervient donc dans son activation lors de la stimulation de la prolifération cellulaire.

[1. Sardet C, et al. *Cell* 1989 ; 56 : 271-80.]

[2. Sardet C, et al. *Science* 1990 ; 247 : 723-6.]