

ŒIL ET TAURINE

EYE AND TAURINE

Par Wahiba HADJ-SAÏD^{1,2,3}, José-Alain SAHEL^{1,2,3,4,5,6,7}, Serge PICAUD^{1,2,3,6},
Serge Georges ROSOLEN^{1,2,3,8} et Nicolas FROGER^{1,2,3}
(Communication présentée le 24 avril 2014)

RÉSUMÉ

La taurine est l'acide aminé le plus abondant dans la rétine. Son rôle, encore mal connu est essentiellement lié à son pouvoir anti-oxydant. Sa concentration tissulaire dépend d'un apport nutritionnel en taurine exogène et du fonctionnement de son transporteur. De plus, une synthèse endogène de taurine participe au maintien de son taux physiologique. D'anciennes études ont montré que la privation nutritionnelle de taurine chez le chat est responsable de dommages rétinien graves, affectant la couche des photorécepteurs. En découvrant que la toxicité du vigabatrin est liée à une déplétion en taurine, nous avons récemment montré que la taurine participe également à la survie des cellules ganglionnaires rétinien dans différents modèles de dégénérescence rétinienne. La taurine pourrait ainsi être impliquée dans la prévention des dégénérescences rétinien telles que les rétinopathies et les glaucomes.

Mots-clés : taurine, nutrition, photorécepteurs, cellules ganglionnaires rétinien, dégénérescences rétinien.

SUMMARY

Taurine is the most abundant amino acid in retina. Although unclear, its role is mainly related to its powerful antioxidant properties. The taurine concentrations in tissues are regulated by an exogenous intake through the nutrition. This taurine intake is highly dependent on the function of taurine transporter. In addition, an endogenous synthesis accounts for the physiological taurine amounts. Previous studies had shown that taurine nutritional deprivation in cat was responsible for severe retinal damages at the photoreceptor layer. By discovering the taurine depletion was incriminated in the retinal toxicity of vigabatrin, we recently demonstrated in different models of retinal degeneration that taurine was involved in the retinal ganglion cells survival. Accordingly, Taurine may play a crucial role in the prevention of retinal degeneration such as retinopathies and glaucomas.

Key words: Taurine, nutrition, eye, photoreceptors, retinal ganglion cells, retinal degeneration.

- (1) INSERM, U968, Institut de la Vision, Paris, France;
(2) Sorbonne Universités, UPMC Paris06, UMR_S968, Institut de la Vision, Paris, France ;
(3) CNRS, UMR 7210, Institut de la Vision, Paris, France;
(4) Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts, Paris, France ;
(5) Institute of Ophthalmology, University College of London, London, UK ;
(6) Fondation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France;
(7) Académie des Sciences, Paris, France ;
(8) Clinique Vétérinaire Voltaire, Asnières, France

LA TAURINE : UN ACIDE AMINÉ SULFURÉ « SEMI-ESSENTIEL »

L'acide 2-amino-ethanesulfonique, communément appelé taurine, a été isolé pour la première fois de la bile d'un bœuf, *Bos taurus*, dont est issu son nom commun (Demarcay, 1838). C'est une ancienne molécule puisqu'elle a été trouvée en fortes concentrations dans les algues ; mais elle est absente de la plupart des bactéries et des virus, bien qu'elle ait été décrite comme une source de carbone, d'azote et de soufre chez une bactérie : *Bacillus subtilis* (Nakashio *et al.* 1982).

La taurine est un acide aminé libre sulfuré présent presque exclusivement dans le règne animal (malgré quelques traces infimes dans le monde végétal). C'est en effet l'acide aminé libre intracellulaire le plus abondant, existant de façon ubiquitaire dans tous les tissus des mammifères qui peuvent la synthétiser de façon endogène avec cependant des capacités différentes selon les espèces, certaines étant plus dépendantes d'une source alimentaire que d'autres (Huxtable, 1992).

Propriétés physico-chimiques

La taurine est un β -amino-acide sulfuré libre chez lequel le groupe amino est localisé en position bêta du groupe carboxyle. Elle a une structure très similaire à celle de l'acide γ -amino-butérique (GABA), le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, à la fois le cerveau et la rétine. Elle est analogue au guanidoéthane sulfonate (GES), un composé synthétisé. Ces deux molécules sont des inhibiteurs compétitifs de la taurine vis à vis de son transporteur (Tau-T). La structure moléculaire de la taurine diffère légèrement de celle d'autres acides aminés puisqu'elle contient un groupe acide sulfonique au lieu d'un groupe acide carboxylique (figure 1) (Jacobsen Jg Fau - Smith & Smith, 1968).

Métabolisme de la taurine

Chez les mammifères, le foie et le cerveau sont les organes les plus riches en taurine. La teneur en taurine intracellulaire libre est élevée dans tous les tissus chez tous les mammifères (Huxtable, 1992). Cependant les concentrations en taurine dans le plasma et les tissus varient de façon très importante en fonction des espèces. En général, les taux de taurine sont plus faibles chez les primates que chez les rongeurs ou les lagomorphes. Ceci est probablement dû à la plus faible capacité de synthèse de taurine chez les primates. Ainsi les concentrations en taurine plasmatique varient entre 80 m M et

770 m M selon l'espèce. Dans les tissus des individus adultes, les plus fortes concentrations en taurine se trouvent dans le muscle squelettique et dans tous les organes vitaux : cerveau, cœur, foie, rein (Huxtable, 1992). Elle est principalement synthétisée à partir de la L-méthionine et/ou la L cystéine Le précurseur, la L-méthionine, est converti en L-cystéine, en quatre étapes successives, impliquant la formation de la S-adenosyl-L-méthionine (SAM), de la S-adenosylthiomocystéine (SAH), de l'homocystéine et de la cystathionine (figure 2) (Huxtable, 1992). D'autres voies de biosynthèse sont théoriquement possibles, en utilisant les enzymes impliquées dans le métabolisme des acides amino-sulfurés.

Teneur en taurine dans les tissus oculaires des mammifères

La forte présence de la taurine dans la rétine a été établie. C'est également l'un des acides aminés les plus abondants dans les autres tissus oculaires, comme la cornée, l'iris, le cristallin ou

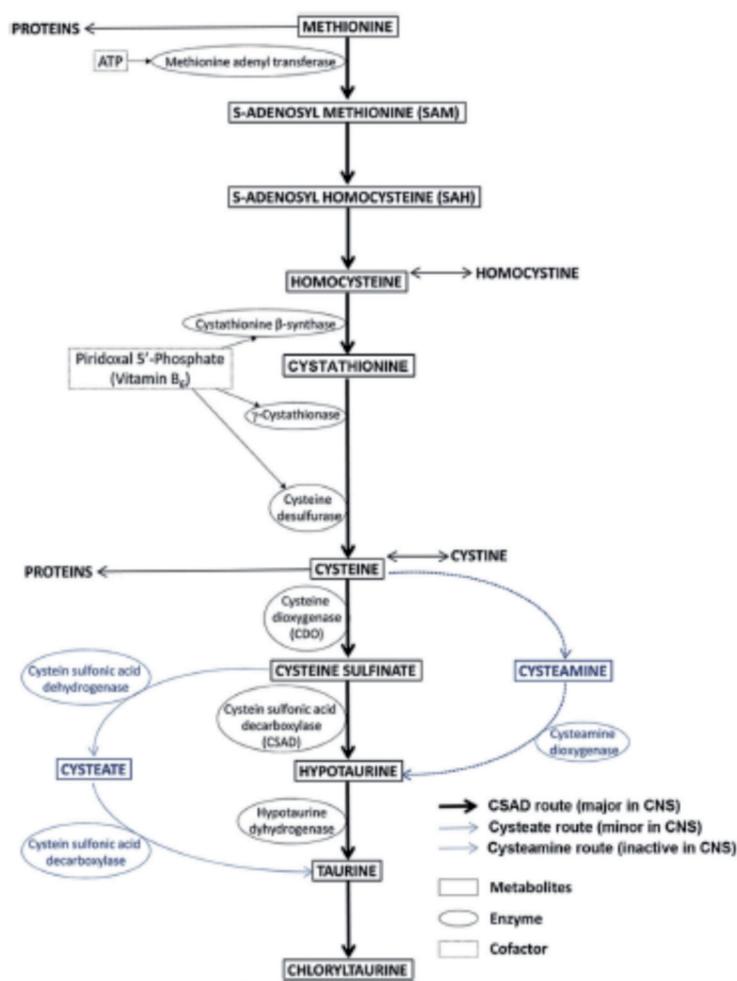


Figure 1: Les voies métaboliques menant à la biosynthèse de la taurine
La voie de la CSAD (cystéine sulfonique décarboxylase), est la voie métabolique principale dans ces trois organes (trait plein en noir). La voie du cystéate est une voie métabolique mineure (trait bleu plein) et la voie de la cystéamine (trait bleu pointillé) n'est pas active dans le cerveau (Froger *et al.* 2014).

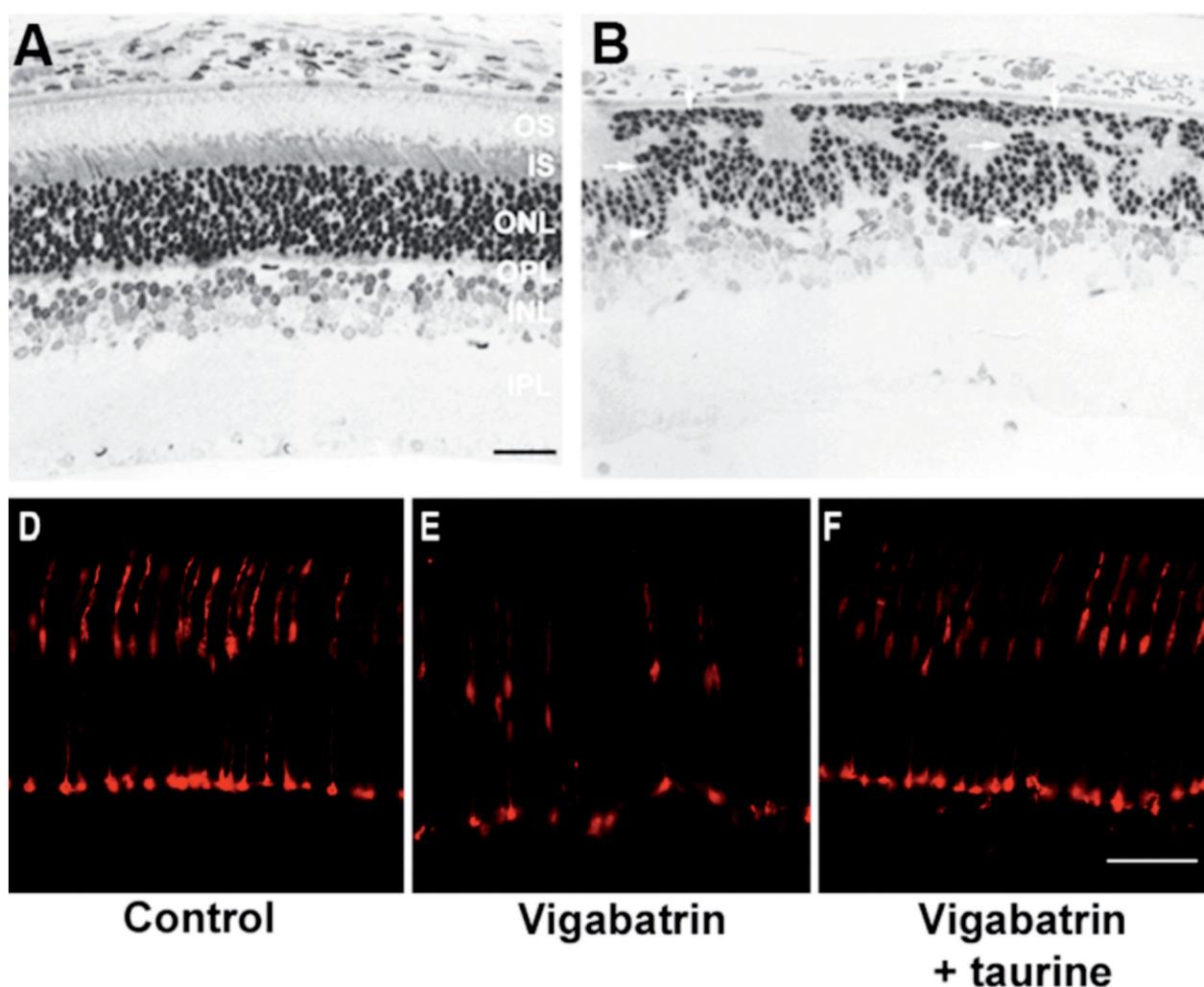


Figure 2 : Dégénérescence des photorécepteurs chez les rats traités au vigabatrin

A-B : Effet d'une administration chronique de vigabatrin sur le tissu rétinien. Comparer la rétine normale en A à la rétine prélevée après traitement en B (Duboc et al. 2004).

C-E : La supplémentation en taurine protège de la perte des cônes induite par la toxicité du vigabatrin. Les cônes sont marqués par immunofluorescence à l'aide de l'anticorps anti cône-arrestine (Jammoul et al. 2009).

encore le corps ciliaire. De même, elle a été également trouvée en grande quantité dans le vitré, notamment chez le rat (Heinämäki *et al.* 1986) et nous avons récemment montré que la concentration moyenne de taurine dans l'humeur aqueuse des chiens pouvait atteindre 50 m M (Rosolen *et al.* 2013). Les acides aminés précurseurs de la biosynthèse de la taurine (méthionine et cystéine) sont également présents dans les structures oculaires.

Dans la rétine des mammifères adultes, la taurine est l'acide aminé le plus abondant, devant le glutamate, avec des concentrations plus élevées que dans les autres structures oculaires ou le cerveau, atteignant jusqu'à 50 m mol/g de tissu chez les rats (Huxtable, 1989). Ces concentrations, particulièrement élevées dans la rétine sont connues depuis longtemps mais le rôle précis de la taurine dans la fonction rétinienne reste encore mal connu.

Taurine et alimentation

La synthèse endogène de taurine ne répond pas aux besoins physiologiques des tissus et donc un apport exogène par l'alimentation est nécessaire chez la plupart des espèces. Puisque la taurine est presque exclusivement trouvée dans le règne animal, ses principales sources exogènes sont la viande, les produits laitiers, les poissons et les fruits de mer (30 m mol/g dans la viande bovine, 78 m mol/g chez le maquereau). En revanche, la taurine est absente, ou sous forme d'infimes traces, dans les légumes et les champignons (Huxtable, 1992). Par conséquent, les végétaliens, c'est-à-dire les personnes excluant toutes protéines d'origine animale de leur alimentation, développent une carence en taurine. Cela démontre que chez l'homme, la biosynthèse de taurine endogène est insuffisante pour assurer une concentration physiologique *in situ*. (Laidlaw *et al.* 1988). Les chats et les primates (y compris les êtres humains) sont connus pour avoir une capacité très limitée de

synthèse de taurine. Nourrir des singes nouveau-nés avec un substitut de lait dérivé des plantes, tel que le lait de soja, peut provoquer une déplétion significative en taurine (Sturman *et al.* 1988). Chez le chat, l'apport nutritionnel en taurine est indispensable dans la mesure où la privation en taurine conduit à de sévères dommages des photorécepteurs, démontrant ainsi une capacité de biosynthèse de taurine quasi nulle dans cette espèce (Hayes *et al.* 1975).

L'apport en taurine à partir des sources alimentaires est hautement dépendant de l'expression d'un transporteur spécifique dans les tissus. La taurine alimentaire est absorbée à travers la barrière intestinale et deux transporteurs cellulaires localisés sur la membrane apicale assurent son transfert dans le sang à travers l'entérocyte (Anderson *et al.* 2009). Le premier est le transporteur de la taurine (Tau-T), un transporteur Na⁺/Cl⁻-dépendant, de haute sélectivité mais de faible capacité. Le second est un transporteur appelé PAT1, de faible sélectivité mais de forte capacité pour les acides aminés. Peu sélectif, il représenterait néanmoins le principal mécanisme d'assimilation alimentaire de la taurine (Munck & Munck 1992).

Taurine et physiologie cellulaire

La taurine possède des propriétés d'osmorégulation qui sont à la base de sa principale action physiologique dans le contrôle du volume cellulaire. Dans le cerveau, la taurine représenterait environ 50% des osmolytes requis pour assurer la régulation du volume cellulaire (Trachtman *et al.* 1988).

Elle possède également des propriétés antioxydantes. Il est actuellement largement admis que le stress oxydant joue un rôle crucial dans le développement de la plupart des maladies chroniques, y compris des maladies cardiovasculaires (Magenta *et al.* 2013), telles que l'athérosclérose, des maladies métaboliques comme le diabète (Stadler, 2012) et des maladies neurologiques dégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Yan *et al.* 2013). Dans la rétine, le stress oxydant est également incriminé dans le développement des différents processus dégénératifs comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (Beatty *et al.* 2000) et les glaucomes (Chrysostomou *et al.* 2013). Ainsi, la taurine pourrait être considérée comme un puissant antioxydant, bien qu'aucun mécanisme cellulaire associé à cette propriété n'ait jamais été clairement caractérisée dans les cellules rétinienne.

La taurine joue également un rôle important dans la régulation des concentrations du calcium intracellulaire (Ca₂₊) (Foos & Wu 2002), lui conférant ainsi un rôle cytoprotecteur contre l'excitotoxicité. Ce phénomène est lié à l'activation des récepteurs de type NMDA (N-méthyl D-aspartate) par le glutamate, ce qui provoque une entrée massive de calcium intracellulaire, et conduit in fine à la mort de la cellule. Cette neurotoxicité de l'acide glutamique peut être un phénomène lié à la libération excessive de ce neurotransmetteur lors de lésions du tissu nerveux. Ainsi, la taurine agirait en modulant directement l'activité des canaux calciques, pour limiter l'influx massif de calcium lors d'une activation excessive des récepteurs ionotropiques du glutamate de type

NMDA (El Idrissi & Trenkner, 1999). Nous avons récemment montré, *in vitro*, que la taurine pouvait protéger les cellules ganglionnaires rétinienne (CGRs) contre l'excitotoxicité du glutamate (Froger *et al.* 2012). La taurine régule aussi de nombreux processus Ca₂₊ dépendants dans le cœur, le cerveau (Huxtable, 1989; Lazarewicz & Noremborg, 1985).

TAURINE ET SURVIE DES PHOTORÉCEPTEURS

Dégénérescence des photorécepteurs et privation nutritionnelle en taurine

Dans les années 1970, des études montrent que la taurine est essentielle pour la survie des photorécepteurs (Hayes *et al.* 1975). Des chatons recevant un régime dépourvu de taurine présentent une cécité (Scott *et al.* 1964; Hayes *et al.* 1975). Des lésions rétinienne sont mises en évidence et évaluées par des études fonctionnelles et des analyses histologiques (Leon *et al.* 1995). Une diminution de l'amplitude des réponses des cônes et des bâtonnets est observée lors d'enregistrements électrorétinographiques (ERG). Les analyses histologiques révèlent des atteintes de la rétine centrale et périphérique. Les lésions rétinienne augmentent en taille : les petites aires d'atrophie localisées au centre de la rétine (dégénérescence centrale féline) s'étendent à la périphérie jusqu'à une atrophie rétinienne généralisée. Les couches externes sont les plus fortement affectées, avec une désorganisation des segments externes des photorécepteurs, conduisant à leur mort cellulaire, suggérant que les photorécepteurs semblent être des neurones rétinienne les plus sensibles à la déficience en taurine. Une telle atteinte est aussi décrite quand les concentrations plasmatiques de taurine sont au moins diminuées d'un facteur deux (Schmidt *et al.* 1977).

Cette dépendance à la taurine pour la survie des photorécepteurs est confirmée ultérieurement dans différentes espèces : des souris (Rascher *et al.* 2004; Gaucher *et al.* 2012), des rats (Cocker & Lake, 1989) et des singes nouveau-nés (Imaki *et al.* 1987; Neuringer & Sturman, 1987). La rétine de ces singes montre de graves dommages rétinienne. Les observations effectuées chez des primates ont conduit les fabricants de laits maternisés à ajouter de la taurine dans le lait artificiel pour nouveau-nés humains. Par ailleurs, la lumière semble avoir un effet synergique avec une déficience en taurine : la perte des photorécepteurs observée chez les animaux présentant une carence en taurine est plus importante lorsque ceux-ci sont placés dans une ambiance lumineuse que ceux maintenus à l'obscurité (Rapp *et al.* 1988; Cocker & Lake 1989; Rascher 2004; Froger *et al.* 2014). Ainsi la taurine pourrait avoir une action antioxydante protégeant les photorécepteurs, la stimulation lumineuse constituant une source majeure de stress oxydant (Osborne *et al.* 2010). En dépit de plusieurs preuves de ce concept (Berson, 1982; Pasantes-Morales *et al.* 2002), la taurine n'a jamais été retenue comme une stratégie thérapeutique dans le traitement des maladies rétinienne liées au stress oxydant.

Déplétion en taurine induite par des traitements pharmacologiques

La déficience en taurine peut également être provoquée, chez l'animal, par un traitement prolongé par des inhibiteurs spécifiques du transporteur de la taurine. Le guanidoethane sulfonate (GES) diminue (i) l'assimilation de la taurine d'origine alimentaire et (ii) bloque l'entrée de la taurine dans les cellules (Starr & Voaden, 1972; Huxtable *et al.* 1979). Un traitement chronique par le GES chez les rats provoque des altérations morphologiques des photorécepteurs (Pasantes-Morales *et al.* 1983; Lake & Malik, 1987). Nous avons récemment confirmé ces résultats en montrant notamment que les cônes étaient plus sensibles à la déplétion en taurine que les bâtonnets (Gaucher *et al.* 2012).

Par ailleurs, la toxicité rétinienne d'un anti-épileptique, le vigabatrin (VGB), a été récemment associée à une déplétion en taurine. En effet, l'administration prolongée de VGB peut induire une réduction du champ visuel chez les patients traités (Eke *et al.* 1997). Les données expérimentales chez l'animal (**figure 2**) montrent une désorganisation histologique de la rétine (Butler *et al.* 1987) avec une perte significative de la densité des cônes (Duboc *et al.* 2004). De façon spectaculaire, cette toxicité est atténuée par une supplémentation en taurine qui conduit à une perte limitée des cônes (**figure 2**) (Jammoul *et al.* 2009).

Délétion génétique du transporteur de la taurine

Des souris mutantes présentant une délétion du gène du Tau-T (souris KO Tau-T) constituent un modèle de déplétion permanente en taurine (Heller-Stilb *et al.* 2002; Ito *et al.* 2008). Elles présentent une dégénérescence rétinienne progressive. Des analyses histologiques révèlent une détérioration des segments externes et internes des photorécepteurs et une diminution progressive de la couche nucléaire externe de la rétine jusqu'à sa complète disparition dès l'âge de deux mois. Les tracés des ERG montrent une diminution progressive de l'amplitude des ondes jusqu'à complète disparition. Ces résultats confirment que les souris KO Tau-T présentent une perte (i) à la fois des cônes et des bâtonnets et (ii) que le Tau-T joue un rôle majeur dans le maintien de la morphologie et du fonctionnement normal de la rétine.

TAURINE ET SURVIE DES CELLULES GANGLIONNAIRES RÉTINIENNES (CGR)

De nombreuses études ont évalué les conséquences de la déplétion de taurine due soit à une privation alimentaire (Hayes *et al.* 1975), soit à l'administration d'un bloqueur de Tau-T (Pasantes-Morales *et al.* 1983). Une seule concernait les cellules ganglionnaires rétinienne (Lake *et al.* 1988) : les CGRs et leurs axones ont graduellement disparu chez les animaux traités par le GES. Cependant, les études effectuées chez les souris KO Tau-T n'ont pas clairement mis en évidence l'intégrité des

CGR (Heller-Stilb *et al.* 2002; Rascher *et al.* 2004). La perte des CGR, observée aussi bien chez les modèles animaux de rétinopathie pigmentaire que chez les patients atteints de rétinopathie, est souvent considérée comme secondaire à la dégénérescence des photorécepteurs.

Nous avons montré que la toxicité rétinienne du VGB, liée à une déplétion en taurine, induit une atteinte des photorécepteurs et une désorganisation histologique de la couche nucléaire externe de la rétine (Jammoul, 2009). Une seconde étude a montré que le VGB produisait également une dégénérescence des CGRs (Jammoul, 2010). Ces résultats ont ainsi suggéré l'importance de la taurine pour la survie des CGRs et nous ont amené à supposer que la taurine pourrait avoir un effet neuroprotecteur dans le cadre de certains types de glaucomes, affectant primitivement des CGRs.

In vitro, l'addition de taurine dans le milieu de culture de CGR purifiées permet une augmentation de leur survie après six jours de culture (Froger *et al.* 2012). Nos marquages par immunofluorescence (**figure 3**) montrent que les CGRs expriment le transporteur de la taurine (Tau-T), suggérant que l'effet protecteur de la taurine est dépendant du fonctionnement de Tau-T. Le blocage spécifique de Tau-T par le GES annulant l'effet protecteur de la taurine confirme cette hypothèse (**figure 3**) (Froger *et al.* 2012). Une supplémentation en taurine réalisée chez divers modèles animaux de glaucome, héréditaire [modèle de glaucome pigmentaire chez la souris DBA/2] (Anderson *et al.* 2005) ou induits par occlusion veineuse épiscclérale (Shareef *et al.* 1995), favorise la survie des CGR, appréciée par la mesure de leur densité cellulaire, et préserve la fonction rétinienne évaluée par les enregistrements ERG (Froger *et al.* 2012).

Ces résultats montrent l'importance de la taurine dans le maintien de la morphologie et du fonctionnement des CGRs dans les conditions normales et pathologiques.

CONCLUSION

L'importance de la taurine pour la survie des photorécepteurs avait été établie par les études chez le chat, puis confirmée par les données montrant son implication dans la réduction de la toxicité du vigabatrin. Plus récemment, en montrant son rôle dans la survie des CGRs, la taurine peut être impliquée dans des dégénérescences rétinienne plus globales. La nécessité de son apport nutritionnel, en particulier chez les espèces ayant une faible synthèse endogène de taurine, suggère que les taux de taurine sont hautement dépendants de la vascularisation rétinienne. Ainsi, toute anomalie vasculaire, telle qu'une baisse de la pression de perfusion rétinienne comme dans les glaucomes ou une atrophie vasculaire rétinienne dans les rétinopathies pigmentaires, pourrait conduire à une diminution de l'apport local en taurine et ainsi favoriser les processus dégénératifs.

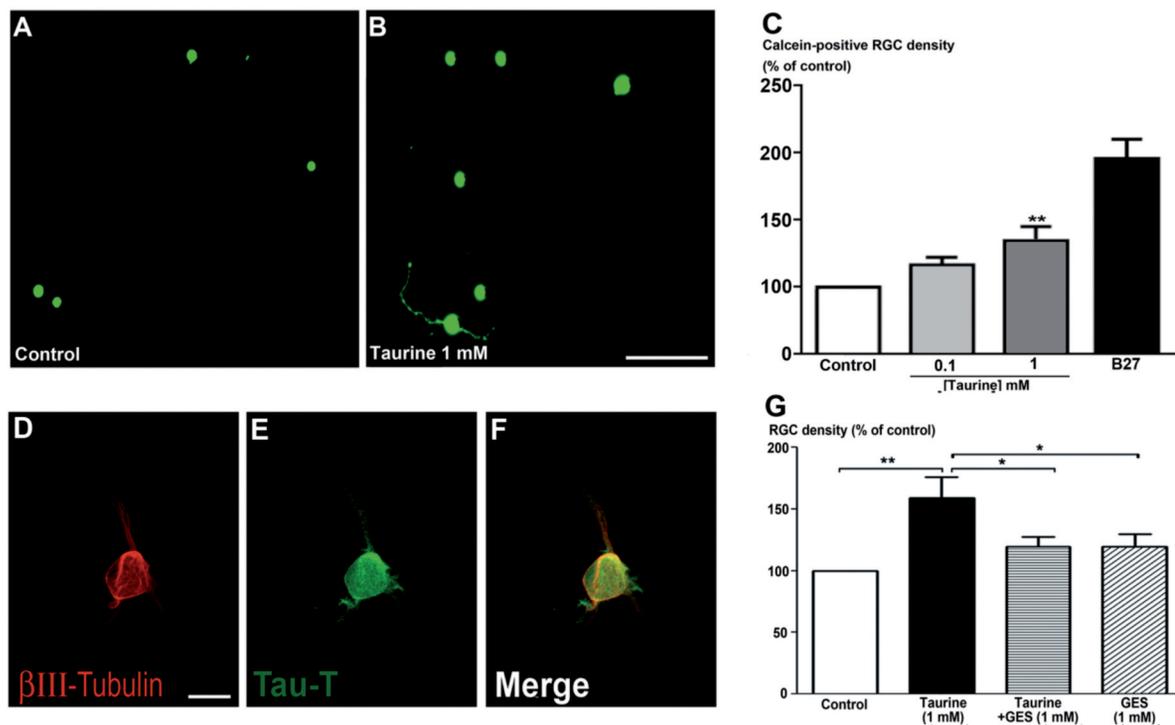


Figure 3: La taurine stimule la survie des CGRs

A-B : Images représentatives montrant l'effet bénéfique de la taurine sur la survie des CGRs. Les CGRs sont cultivées soit en conditions témoins (sans sérum ; A), soit en présence de taurine (B). Les cellules sont marquées par la calcéïne après six jours de culture.

C : Quantification de la densité cellulaire des CGRs viables en présence de taurine (Taur) par rapport à des conditions témoin (sans sérum, Cont). Le témoin positif correspond à la densité cellulaire en présence de sérum (B27).

D-F : Clichés montrant les marquages par immunofluorescence des CGRs en culture à l'aide de la β -III tubuline (spécifique de ces neurones dans la rétine ; en rouge ; D). L'expression du transporteur de la taurine peut être visualisée dans ces neurones (en vert, E). La superposition des deux marquages (« merge ») est montrée en (F).

G : Importance du transporteur de la taurine dans l'effet protecteur de la taurine sur les CGRs. L'effet stimulant de la taurine sur la densité des CGRs en culture est significativement réduit en présence de GES, un bloqueur spécifique du transporteur de la taurine (Froger et al. 2012).

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson CMH, Howard A, Walters JRF, Ganapathy V, Thwaites DT. Taurine uptake across the human intestinal brush-border membrane is via two transporters: H⁺-coupled PAT1 (SLC36A1) and Na⁺- and Cl⁻-dependent TauT (SLC6A6). *J Physiol*.2009; 587(Pt 4): 731-44
- Anderson MG, Libby RT, Gould DB, Smith RS, John SW. High-dose radiation with bone marrow transfer prevents neurodegeneration in an inherited glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(12): 4566-71.
- Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000; 45(2): 115-34.
- Berson EL. Nutrition and retinal degenerations. Vitamin A, taurine, ornithine and phytanic acid. *Retina*.1982; 2(4): 236-55.
- Butler WH, Ford G P, Newberne JW. A study of the effects of vigabatrin on the central nervous system and retina of Sprague Dawley and Lister-Hooded rats. *Toxicol Pathol*. 1987;15(2): 143-8.
- Chrysostomou V, Rezaie F, Tr ounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(1): 12-5.
- Cocker SE & Lake N. Effects of dark maintenance on retinal biochemistry and function during taurine depletion in the adult rat. *Vis Neurosci*. 1989; 3(1): 33-8.
- Demarcay H. Ueber die Natur der Galle. *Ann. Pharmazie* 1838; 27: 270-291.
- Duboc A, Hanoteau N, Simonutti M, Rudolf G, Nehlig A, Sahel JA, Picaud S. Vigabatrin, the GABA-transaminase inhibitor, damages cone photoreceptors in rats. *Ann Neurol*. 2004; 55(5): 695-705.
- Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *Bmj*. 1997 ; 314(7075): 180-1.
- El Idrissi A & Trenkner E. Growth factors and taurine protect against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism. *J Neurosci*. 1999; 19(21): 9459-68.
- Foos TM & Wu JY. The role of taurine in the central nervous system and the modulation of intracellular calcium homeostasis. *Neurochem Res*. 2002; 27(1-2): 21-6.
- Froger N, Cadetti L., Lorach H, Martins J, Bemelmans AP, Dubus E *et al*. Taurine provides neuroprotection against retinal ganglion cell degeneration. *PLoS One*. 2012; 7(10): e42017. Doi: 10.1371.
- Froger N, Moutsimilli L, Cadetti L, Jammoul F, Gaucher D, Rosolen SG *et al*. Taurine: The comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Apr 8. pii: S1350-9462(14)00014-7. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.03.001. [Epub ahead of print] Review.

- Gaucher D, Arnault E, Husson Z, Froger N, Dubus E, Gondouin P *et al.* Taurine deficiency damages retinal neurones: cone photoreceptors and retinal ganglion cells. *Amino Acids*. 2012;43(5): 1979-93. Doi:10.1371.
- Hayes KC, Carey RE, Schmidt ST. Retinal degeneration associated with taurine deficiency in the cat. *Science*. 1975; 188(4191): 949-51.
- Heinämäki AA., Muhonen AS, Piha RS. Taurine and other free amino acids in the retina, vitreous, lens, iris-ciliary body, and cornea of the rat eye. *Neurochem Res*. 1986; 11(4): 535-42.
- Heller-Stilb B, van Roeyen C, Rascher K, Hartwig HG, Huth A, Seeliger MW *et al.* Disruption of the taurine transporter gene (*taut*) leads to retinal degeneration in mice. *FASEB J*. 2002; 16(2): 231-3.
- Huxtable RJ. Taurine in the central nervous system and the mammalian actions of taurine. *Prog Neurobiol*. 1989; 32(6): 471-533.
- Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev*. 1992; 72(1):101-63
- Huxtable RJ, Laird, HE, *et al.* (1979). «The transport of taurine in the heart and the rapid depletion of tissue taurine content by guanidinoethyl sulfonate.» *J Pharmacol Exp Ther* 211(3): 465-71.
- Imaki H, Moretz R, Wisniewski H, Neuringer M, Sturman J. Retinal degeneration in 3-month-old rhesus monkey infants fed a taurine-free human infant formula. *J Neurosci Res*. 1987; 18(4): 602-14.
- Ito T, Kimura Y, Uozumi Y, Takai M, Muraoka S, Matsuda T *et al.* Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2008; 44(5): 927-37.
- Jacobsen Jg Fau - Smith, LH & Smith LH. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives. 1968. (0031-9333 -Print).
- Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, Coriat C, Duboc A, Simonutti M *et al.* Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Ann Neurol*. 2009; 65(1): 98-107.
- Jammoul F, Dégardin J, Pain D, Gondouin P, Simonutti M, Dubus E *et al.* Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats. *Mol Cell Neurosci*. 2010;43(4):414-21. Doi:10.1016
- Laidlaw SA, Shultz TD, Cecchino JT, Kopple JD. Plasma and urine taurine levels in vegans. *Am J Clin Nutr*. 1988; 47(4): 660-3.
- Lake N & Malik N. Retinal morphology in rats treated with a taurine transport antagonist. *Exp Eye Res*. 1987; 44(3): 331-46.
- Lake N, Malik N, De Marte L. Taurine depletion leads to loss of rat optic nerve axons. *Vision Res*. 1988; 28(10): 1071-6.
- Lazarewicz JW, Noremborg K, Lehmann A, Hamberger A. Effects of taurine on calcium binding and accumulation in rabbit hippocampal and cortical synaptosomes. *Neurochem Int*. 1985; 7(3): 421-7.
- Leon A, Levick WR, Sarossy MG. Lesion topography and new histological features in feline taurine deficiency retinopathy. *Exp Eye Res*. 1995; 61(6): 731-41.
- Magenta A, Greco S, Gaetano C, Martelli F. Oxidative stress and microRNAs in vascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(9): 17319-46.
- Munck LK & Munck BG. Distinction between chloride-dependent transport systems for taurine and beta-alanine in rabbit ileum. *Am J Physiol*. 1992; 262(4 Pt 1): G609-15.
- Nakashio S, Nakanishi T, Koshikawa T, Nishihara T, Ichikawa T, Kondo M. Identification of taurine occurring sporulating cells of *Bacillus subtilis*. *Microbios*. 1982; 33: 73-80.
- Neuringer M & Sturman J. Visual acuity loss in rhesus monkey infants fed a taurine-free human infant formula. *J Neurosci Res*. 1987 18(4): 597-601.
- Osborne NN, Kamalden TA, Majid AS, del Olmo-Aguado S, Manso AG, Ji D. Light effects on mitochondrial photosensitizers in relation to retinal degeneration. *Neurochem Res*. 2010;35(12):2027-34. doi: 10.1007.
- Pasantes-Morales H, Quesada O, Cárabez A, Huxtable RJ. Effects of the taurine transport antagonist, guanidinoethane sulfonate, and beta-alanine on the morphology of rat retina. *J Neurosci Res*. 1983; 9(2): 135-43.
- Pasantes-Morales H, Quiroz H, Quesada O. Treatment with taurine, diltiazem, and vitamin E retards the progressive visual field reduction in retinitis pigmentosa: a 3-year follow-up study. *Metab Brain Dis*. 2002; 17(3): 183-97.
- Rapp LM, Thum LA, Anderson RE. Synergism between environmental lighting and taurine depletion in causing photoreceptor cell degeneration. *Exp Eye Res*. 1988; 46(2): 229-38.
- Rascher K, Servos G, Berthold G, Hartwig HG, Warskulat U, Heller-Stilb B, Häussinger D. Light deprivation slows but does not prevent the loss of photoreceptors in taurine transporter knockout mice. *Vision Res*. 2004; 44(17): 2091-100.
- Rosolen SG, Neveux N, Sahel JA, Picaud S, Froger N. Evaluation of the taurine concentrations in dog plasma and aqueous humour: a pilot study. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 775: 145-54.
- Schmidt SY, Berson EL, Watson G, Huang C. Retinal degeneration in cats fed casein. III. Taurine deficiency and ERG amplitudes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977; 16(7): 673-8.
- Scott PP, Greaves J P, Scott MG. Nutritional Blindness In The Cat. *Exp Eye Res*. 1964; 3: 357-64.
- Shareef SR, Garcia-Valenzuela E, Salierno A, Walsh J, Sharma SG. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats. *Exp Eye Res*. 1995; 61(3): 379-82.
- Stadler K. Oxidative stress in diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 771: 272-87.
- Starr MS & Voaden MJ. The uptake, metabolism and release of 14C-taurine by rat retina in vitro. *Vision Res*. 1972; 12(7): 1261-9.
- Sturman JA, Messing JM, Rossi SS, Hofmann AF, Neuringer MD. Tissue taurine content and conjugated bile acid composition of rhesus monkey infants fed a human infant soy-protein formula with or without taurine supplementation for 3 months. *Neurochem Res*. 1988; 13(4): 311-6.
- Trachtman H, Barbour R, Sturman JA, Finberg L. Taurine and osmoregulation: taurine is a cerebral osmoprotective molecule in chronic hypernatremic dehydration. *Pediatr Res*. 1988; 23(1): 35-9.
- Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med*. 2013; 62: 90-101.

