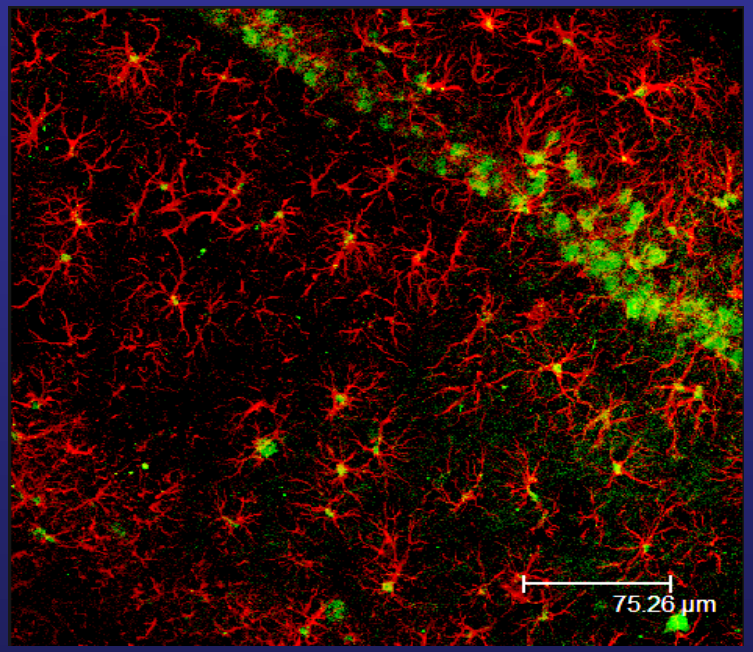
CENTRE DE PSYCHIATRIE ET NEUROSCIENCES

Instituts thématiques Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

PARIS DESCARTES

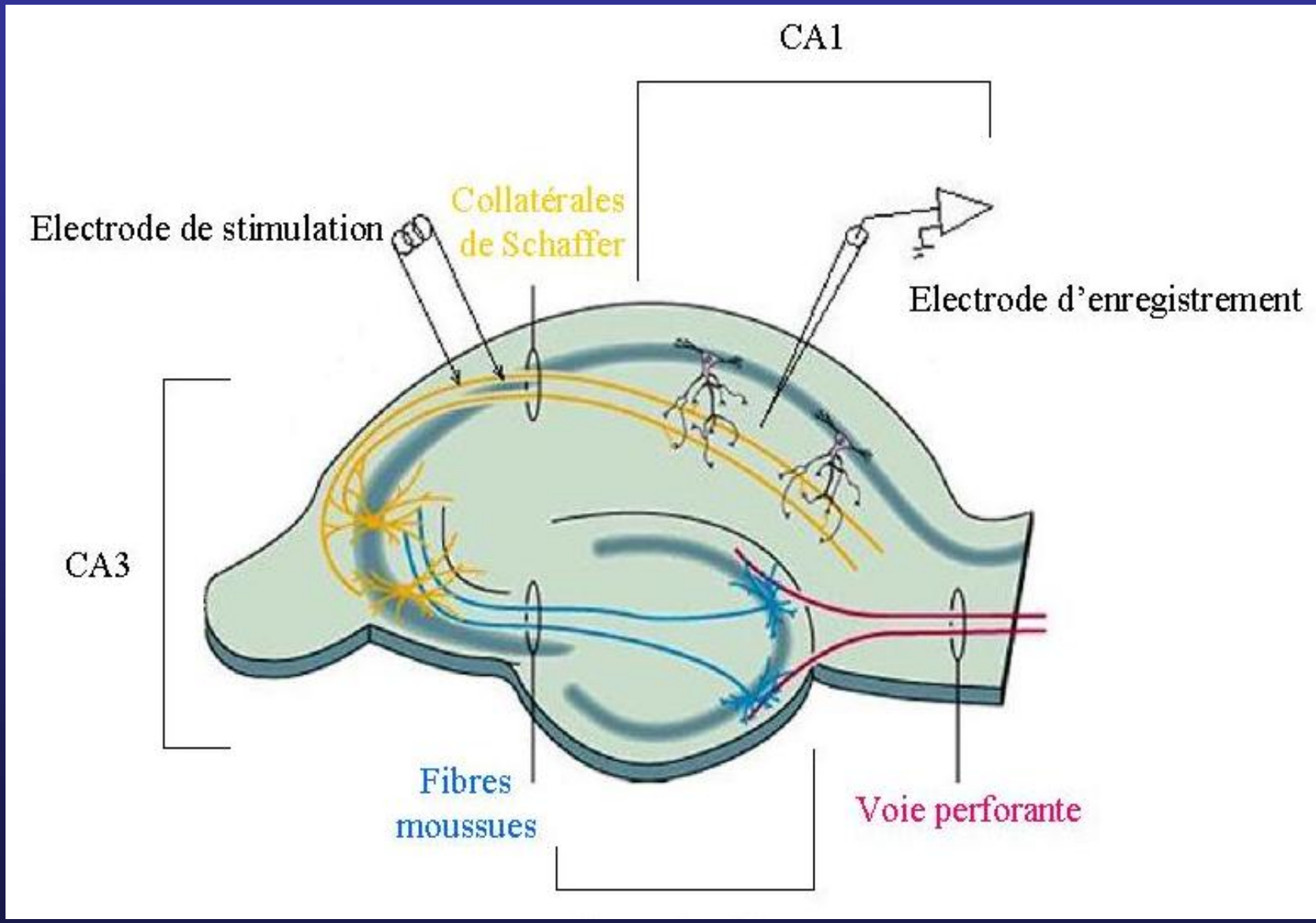
Equipe de Neurobiologie du vieillissement normal et pathologique (P. Dutar)



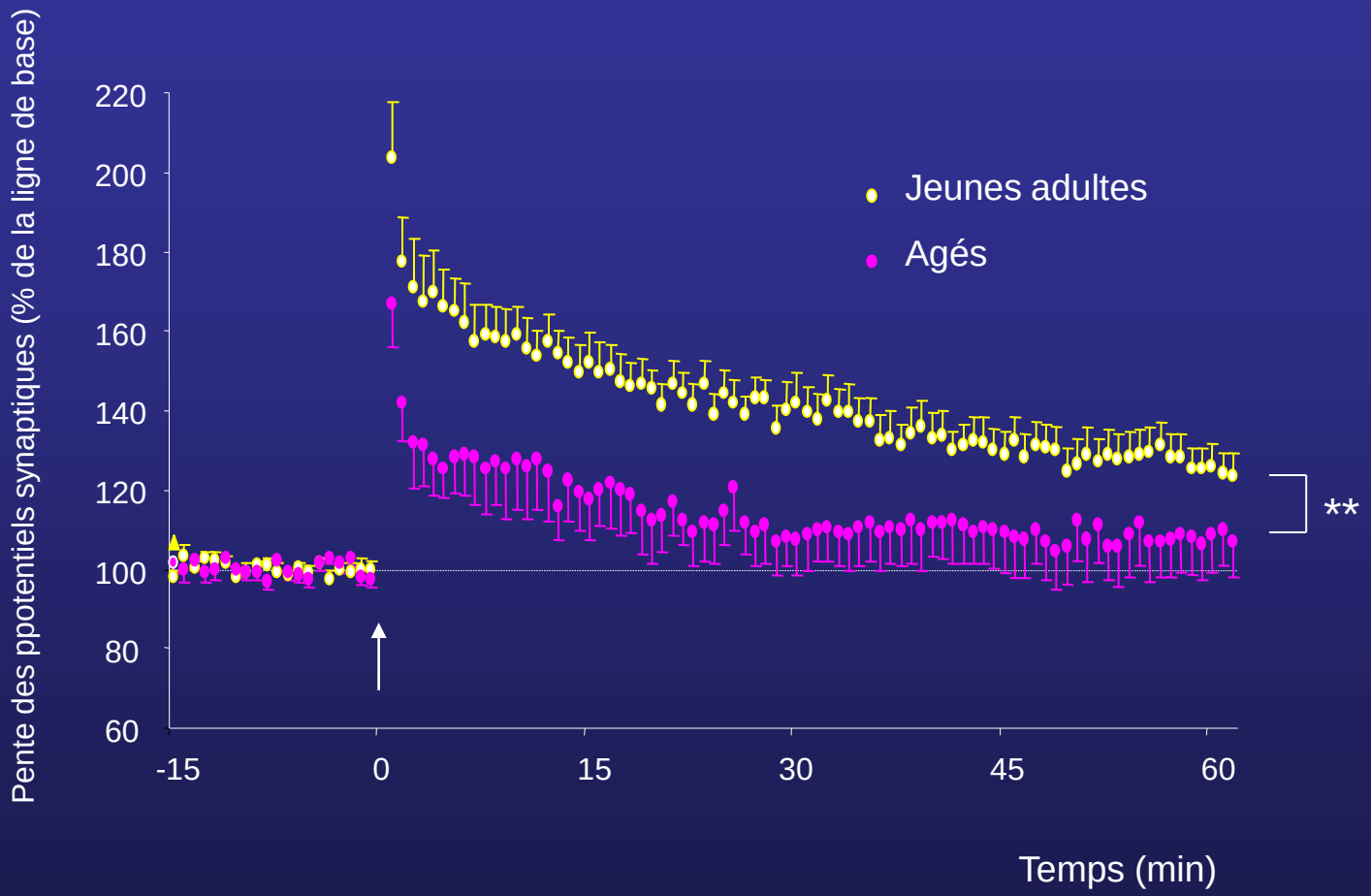
Rôle de l'acide aminé D-sérine dans les mécanismes du vieillissement cognitif

Jean-Marie Billard

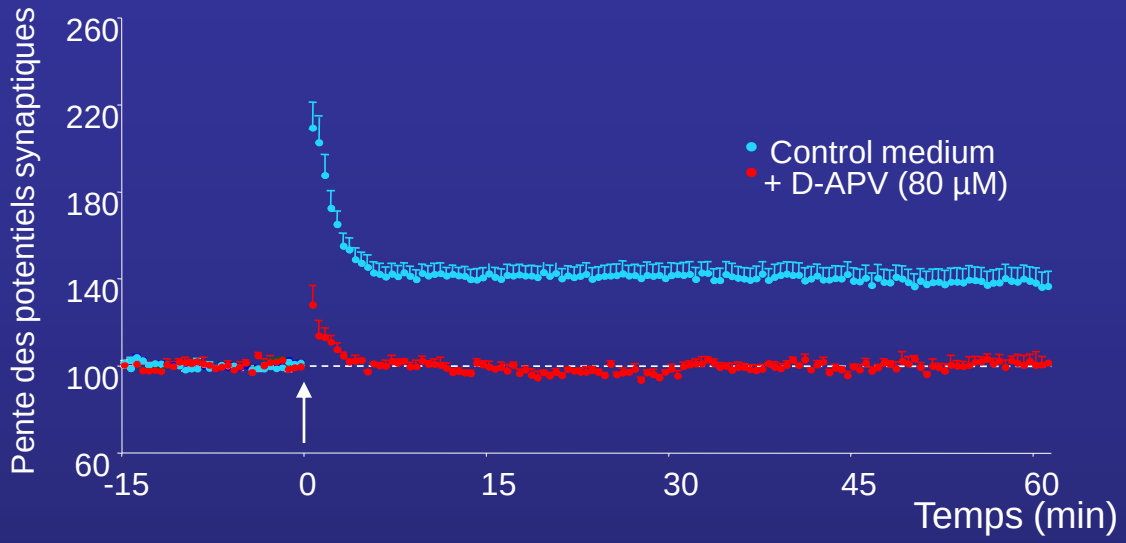
SUPPORT EXPERIMENTAL



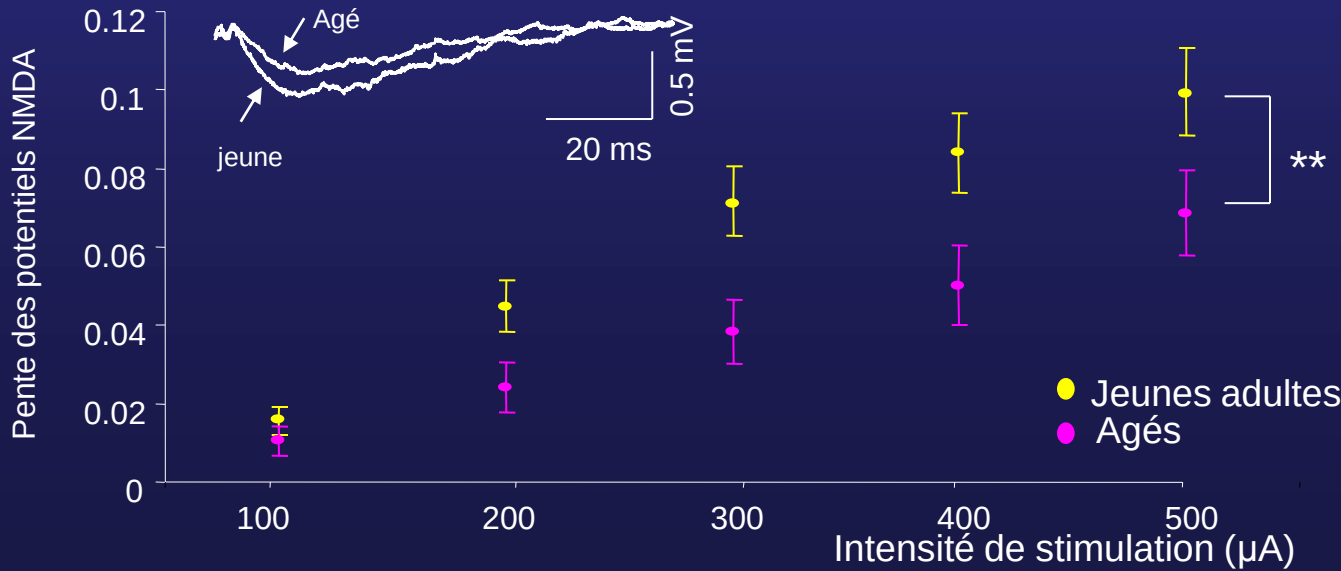
La plasticité synaptique est altérée chez les rats âgés



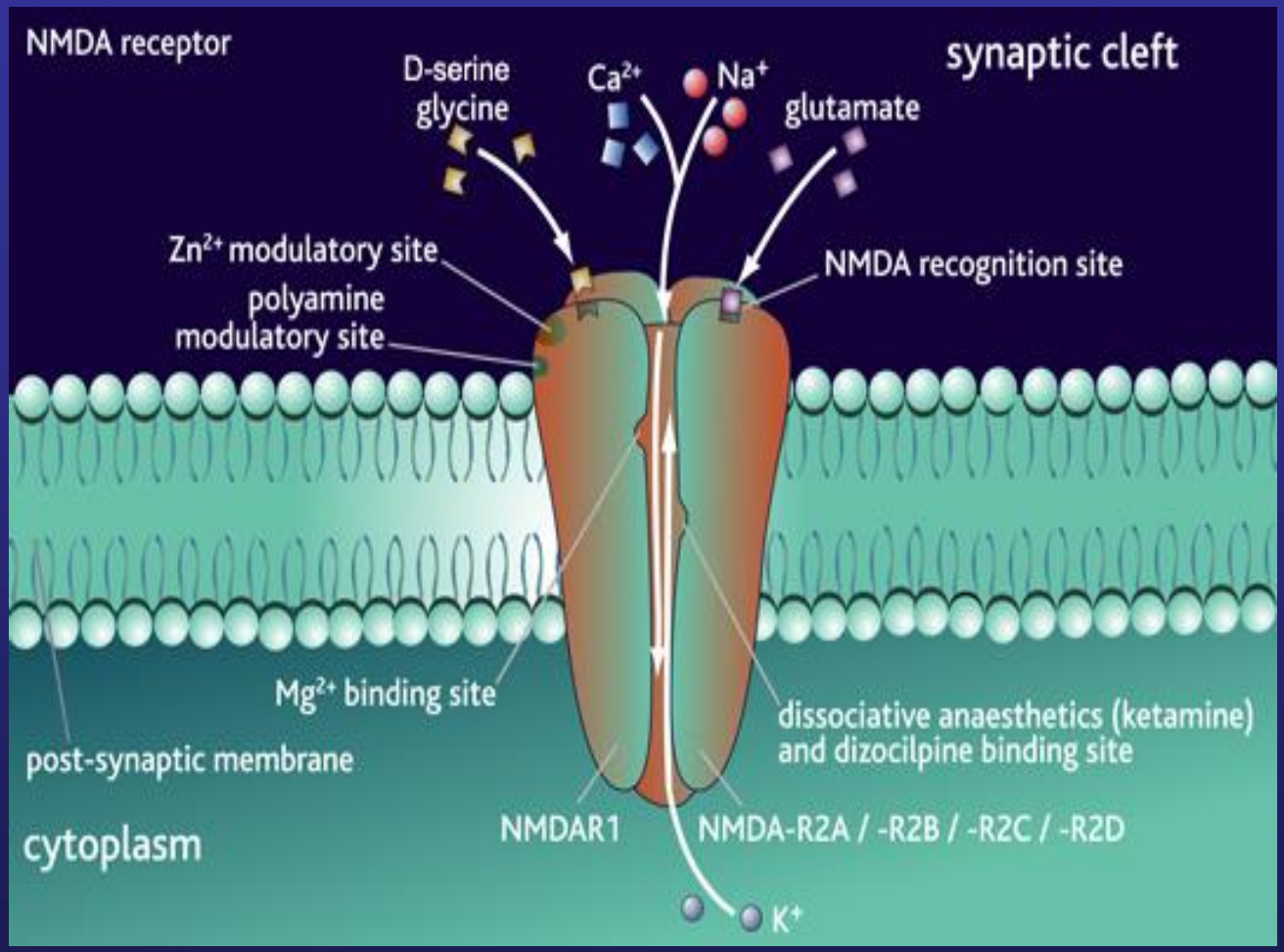
L'activation du récepteur NMDA est nécessaire pour la LTP



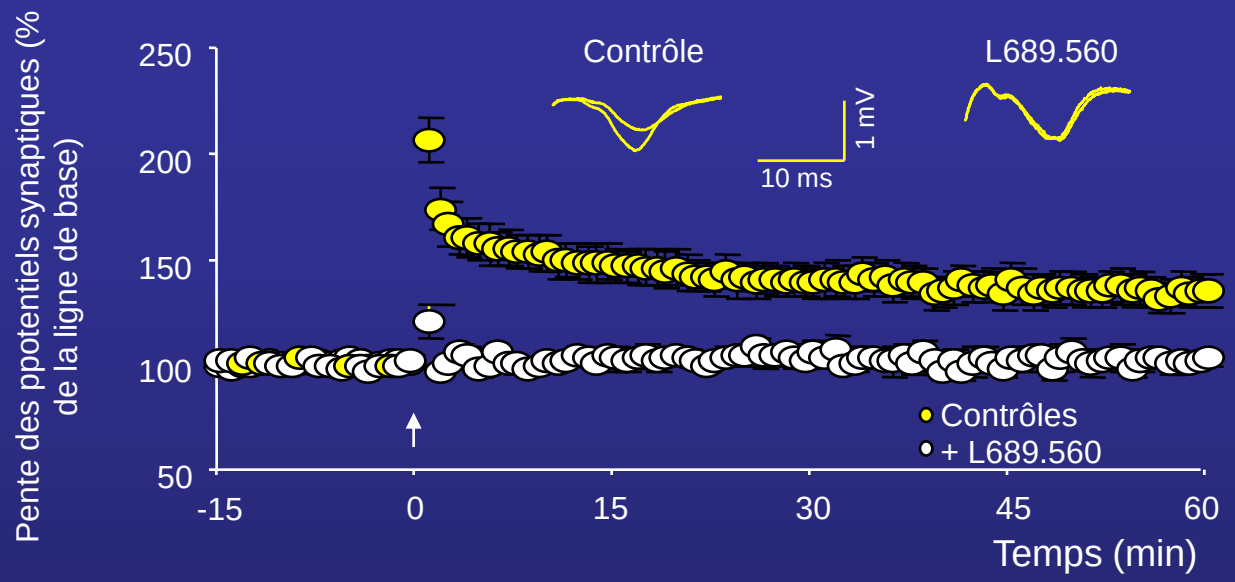
L'activation du récepteur NMDA est altérée chez les animaux âgés

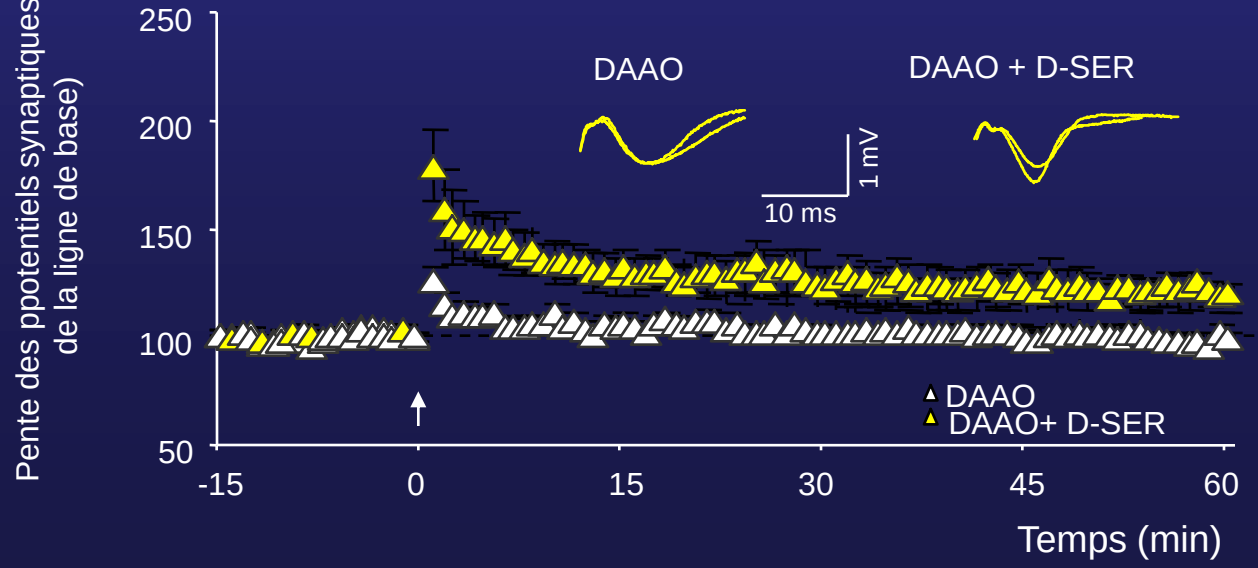


ACTIVATION DU RECEPTEUR NMDA

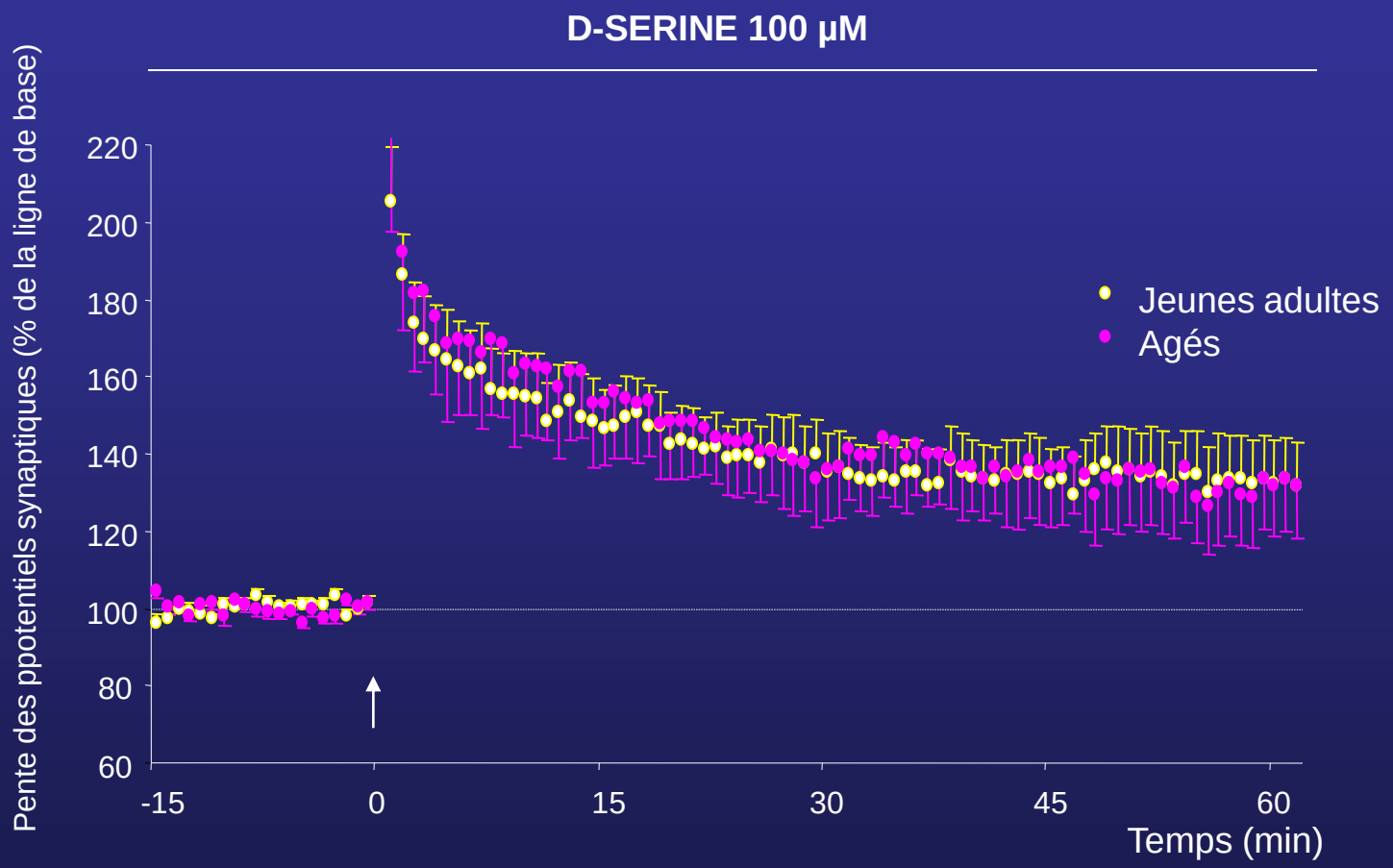


La D-sérine est nécessaire pour l'expression de la plasticité synaptique

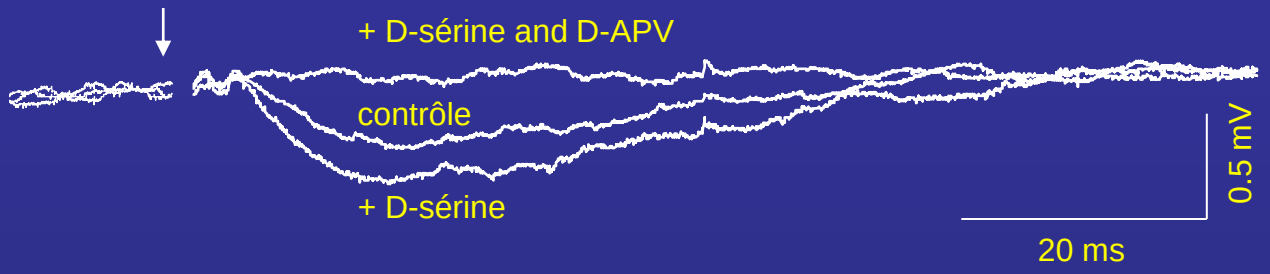


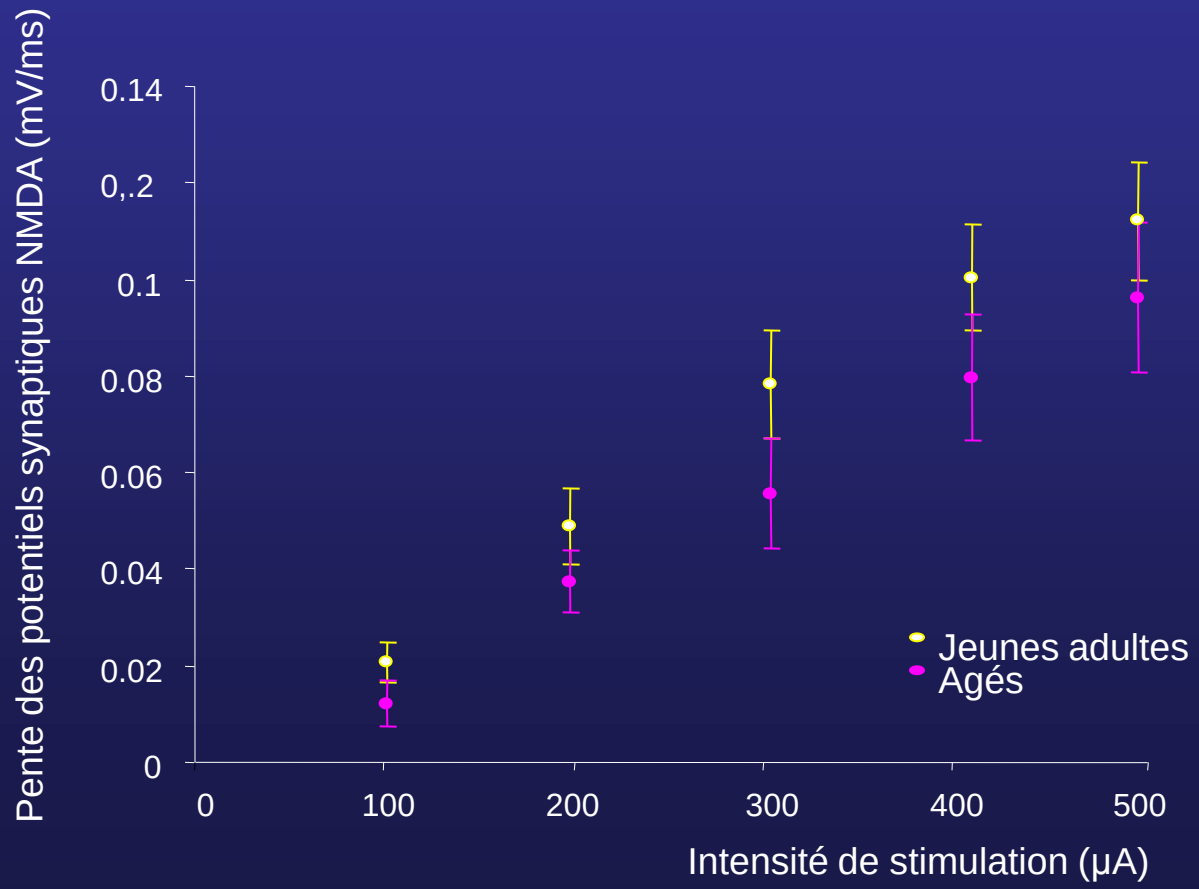


La D-sérine exogène renverse le déficit de LTP lié à l'âge

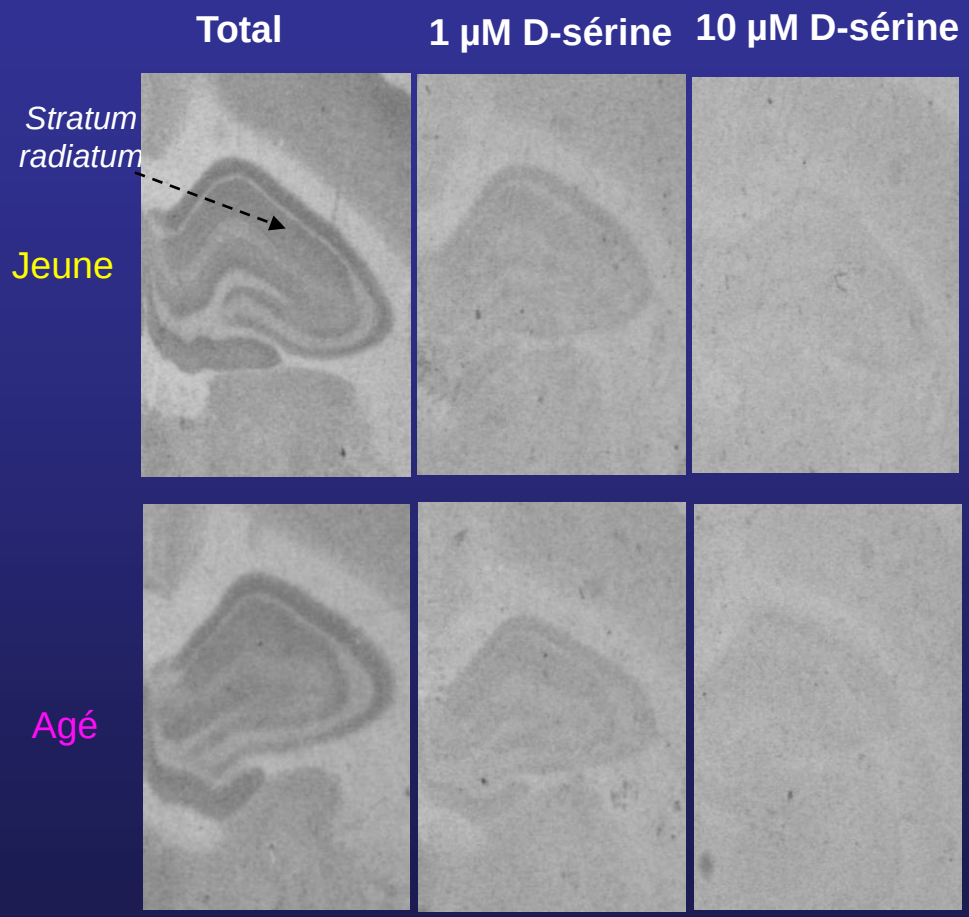


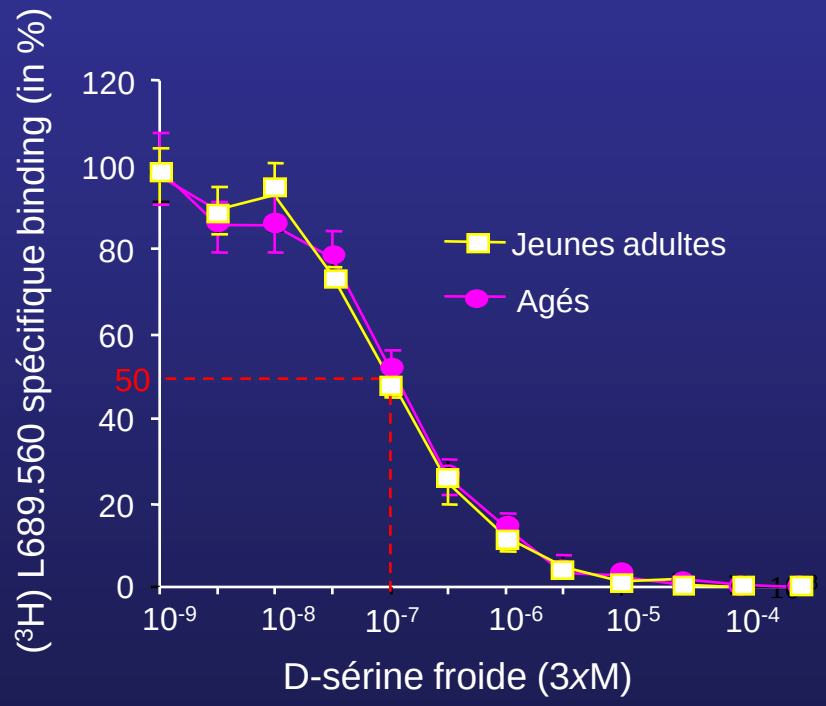
La D-sérine exogène renverse le déficit d'activation du récepteur NMDA lié à l'âge



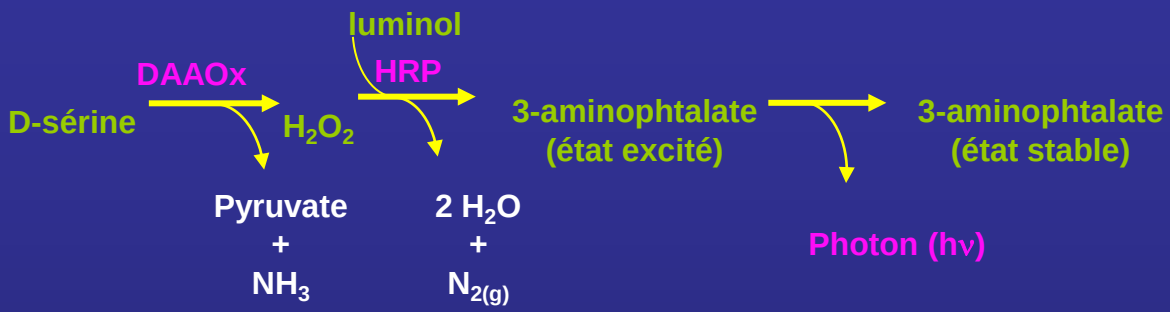


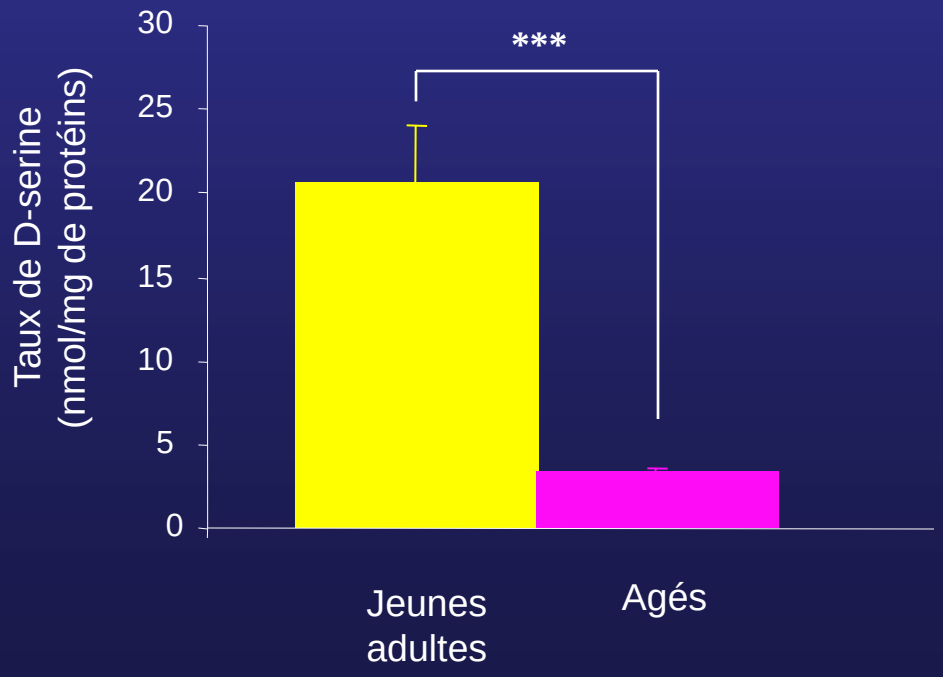
L'affinité du site glycine pour la D-sérine n'est pas affectée avec l'âge





Les taux hippocampiques de D-sérine diminuent avec l'âge





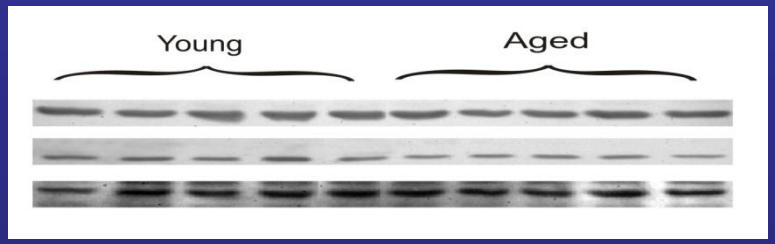
L'expression de la sérine racémase est spécifiquement altérée chez les animaux âgés

L-sérine → D-sérine → Pyruvate + NH_3

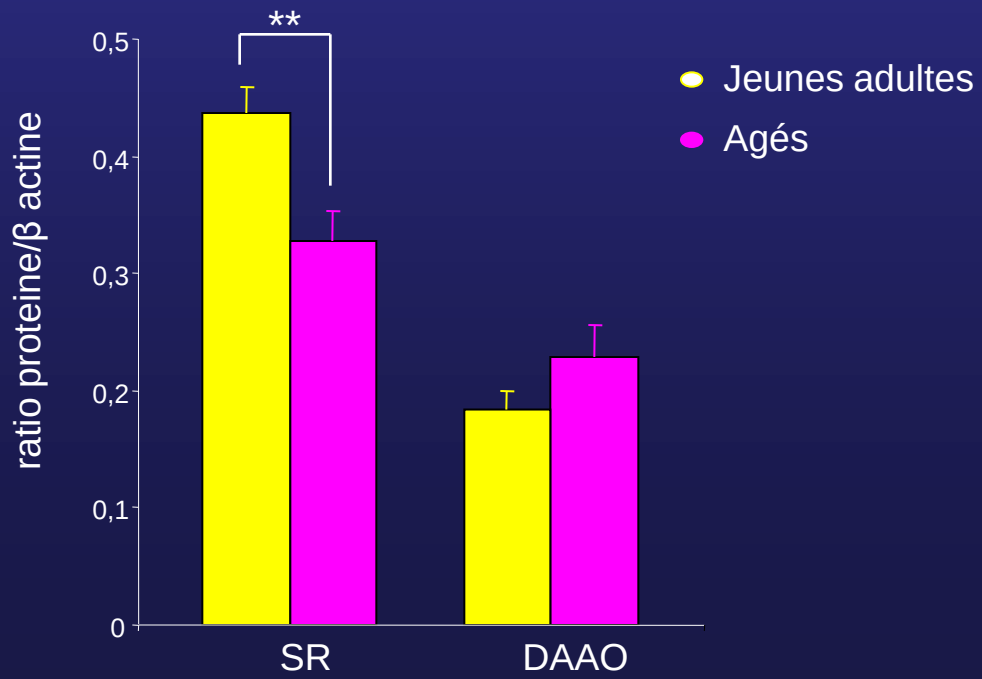
Sérine racemase (SR)

D-amino acid oxidase (DAAO)

β-actine
Sérine racémase
D-amino acid oxidase

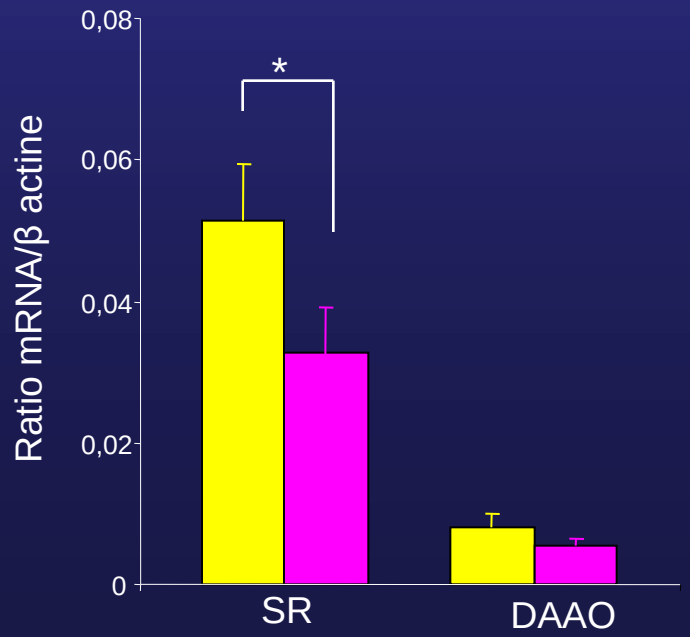


PROTEINE



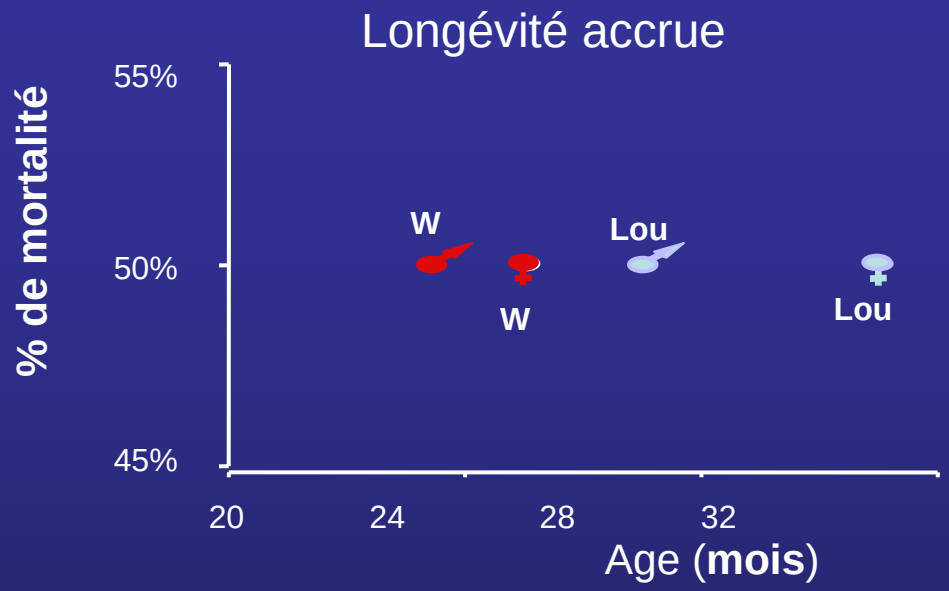
Jeunes adultes
Agés

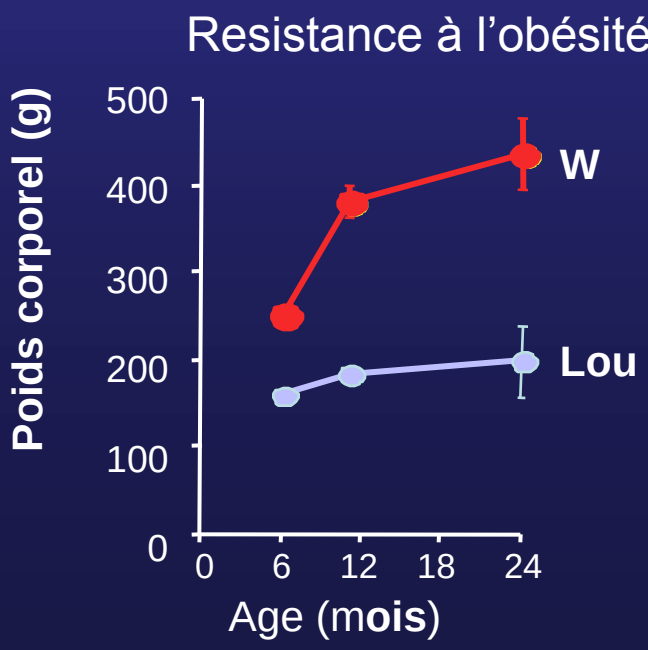
mRNAs



Le rat LOU/C: un modèle de vieillissement réussi

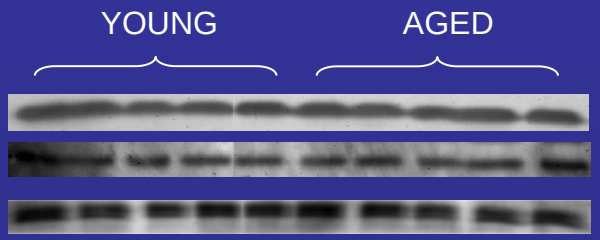


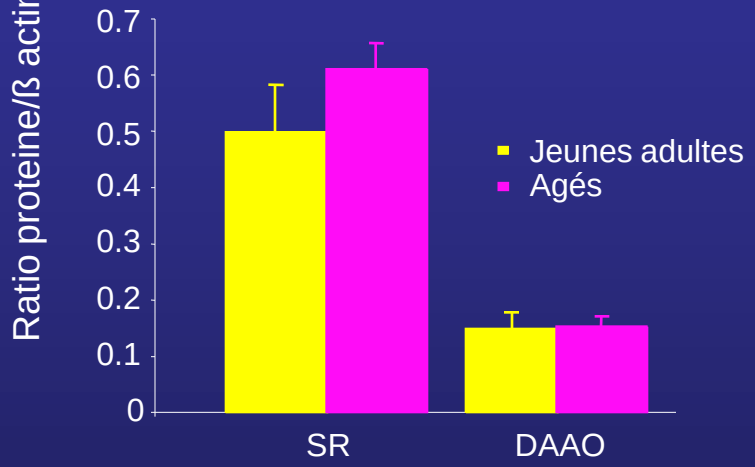


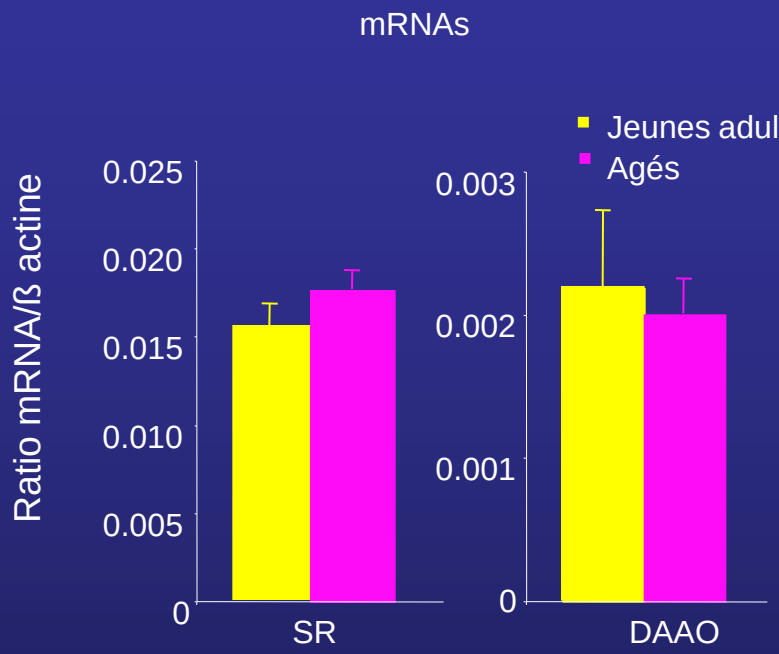


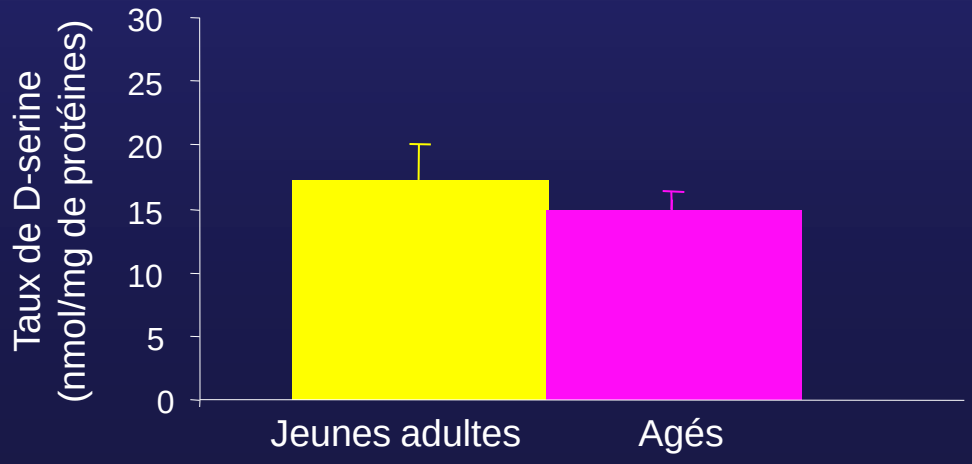
- **Absence de pathologies liées à l'âge (tumeurs hypophysaires, nephropathies chroniques, artériosclérose)**

La production de D-sérine n'est pas atteinte chez les rats LOU/C âgés

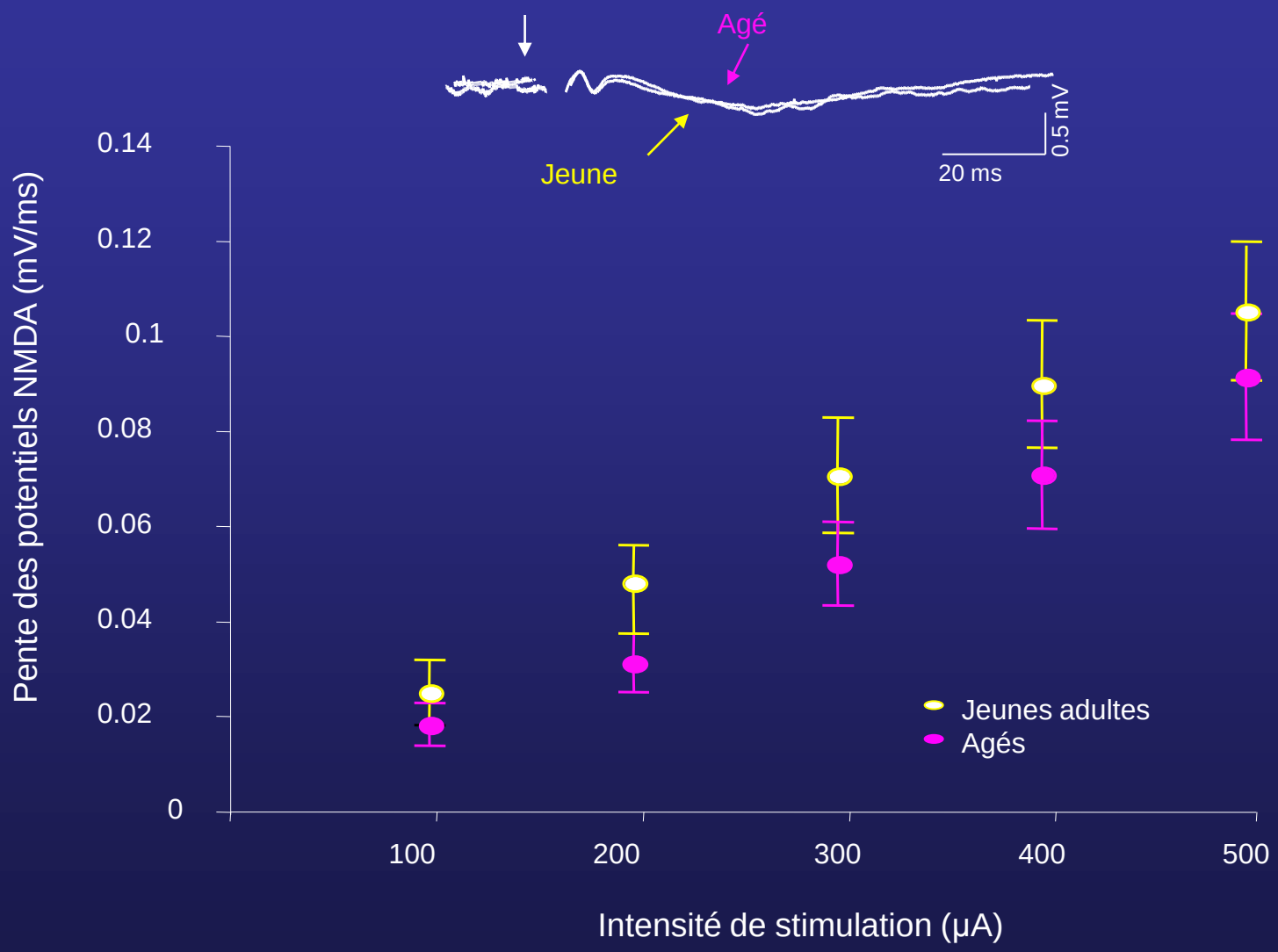




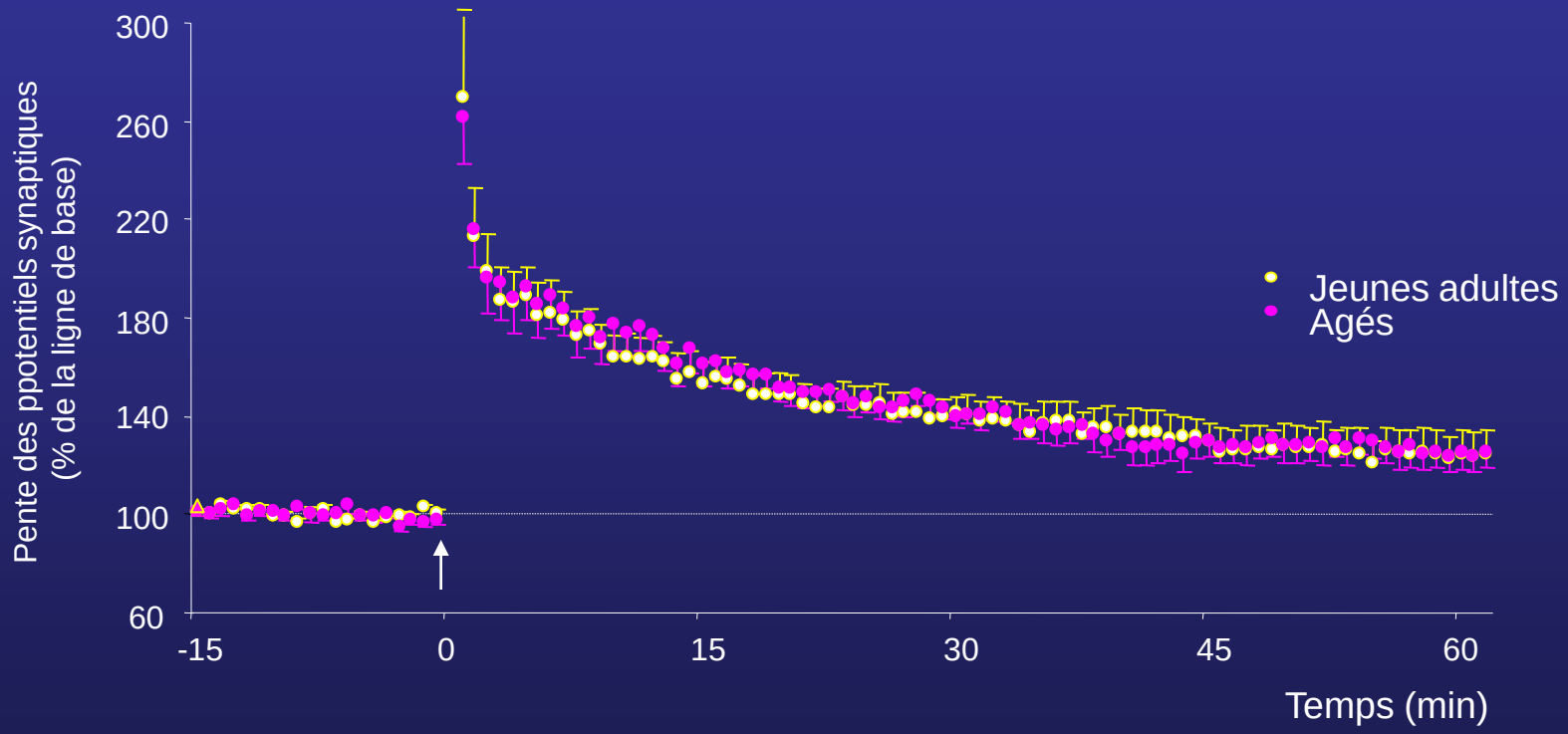




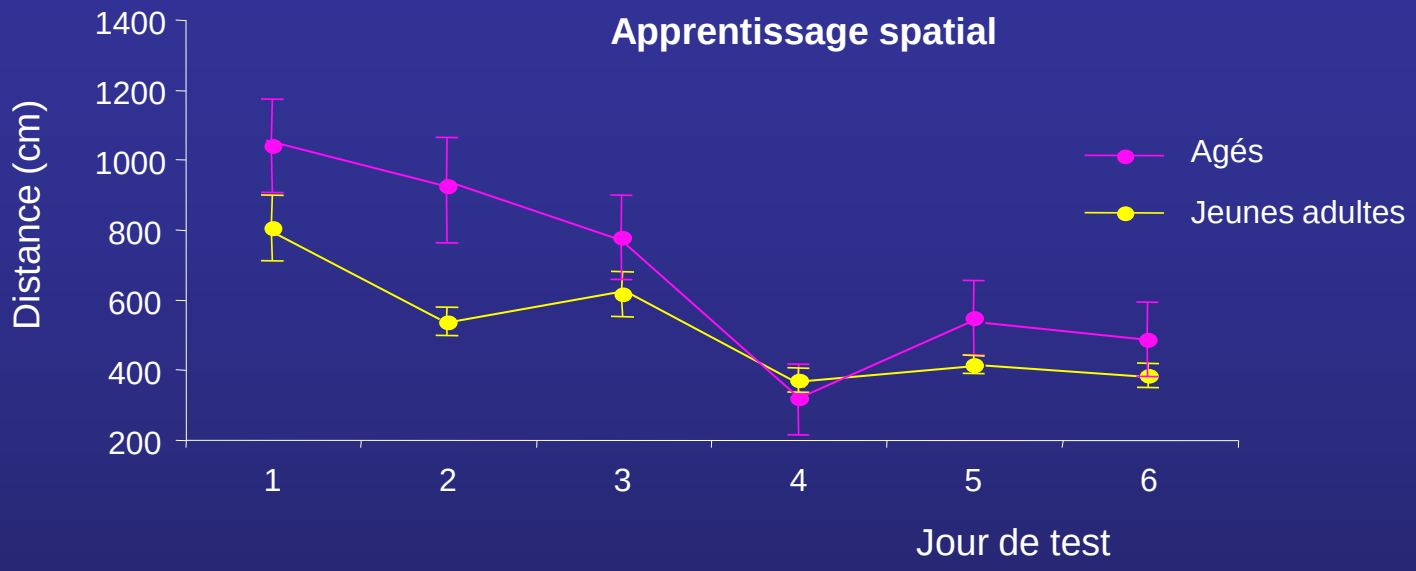
L’activation du récepteur NMDA n’est pas altérée chez les rats LOU/C âgés

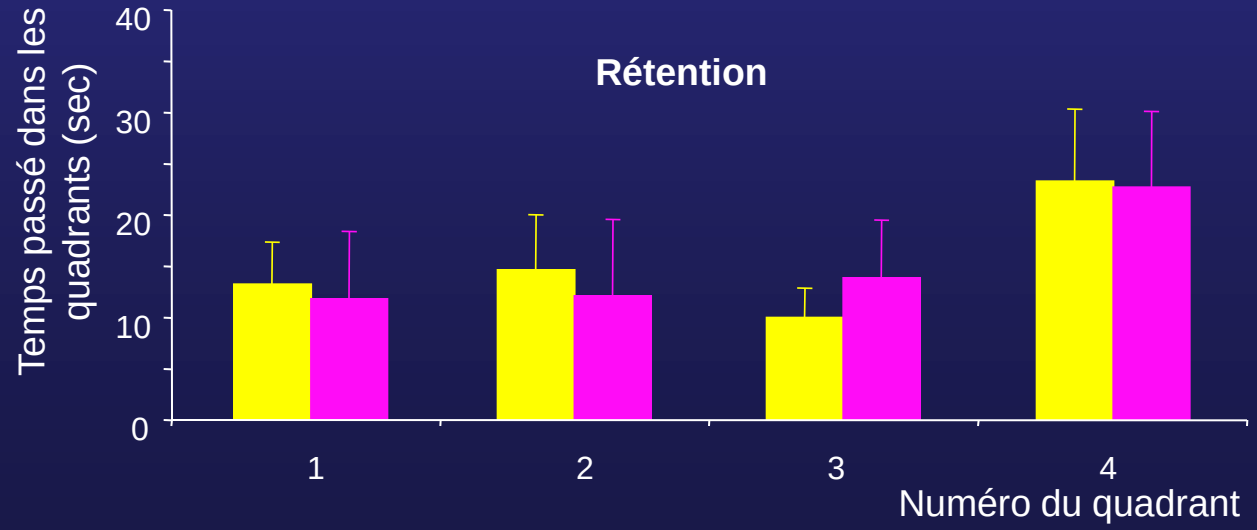


L’expression de la LTP est préservée chez les rats LOU/C âgés

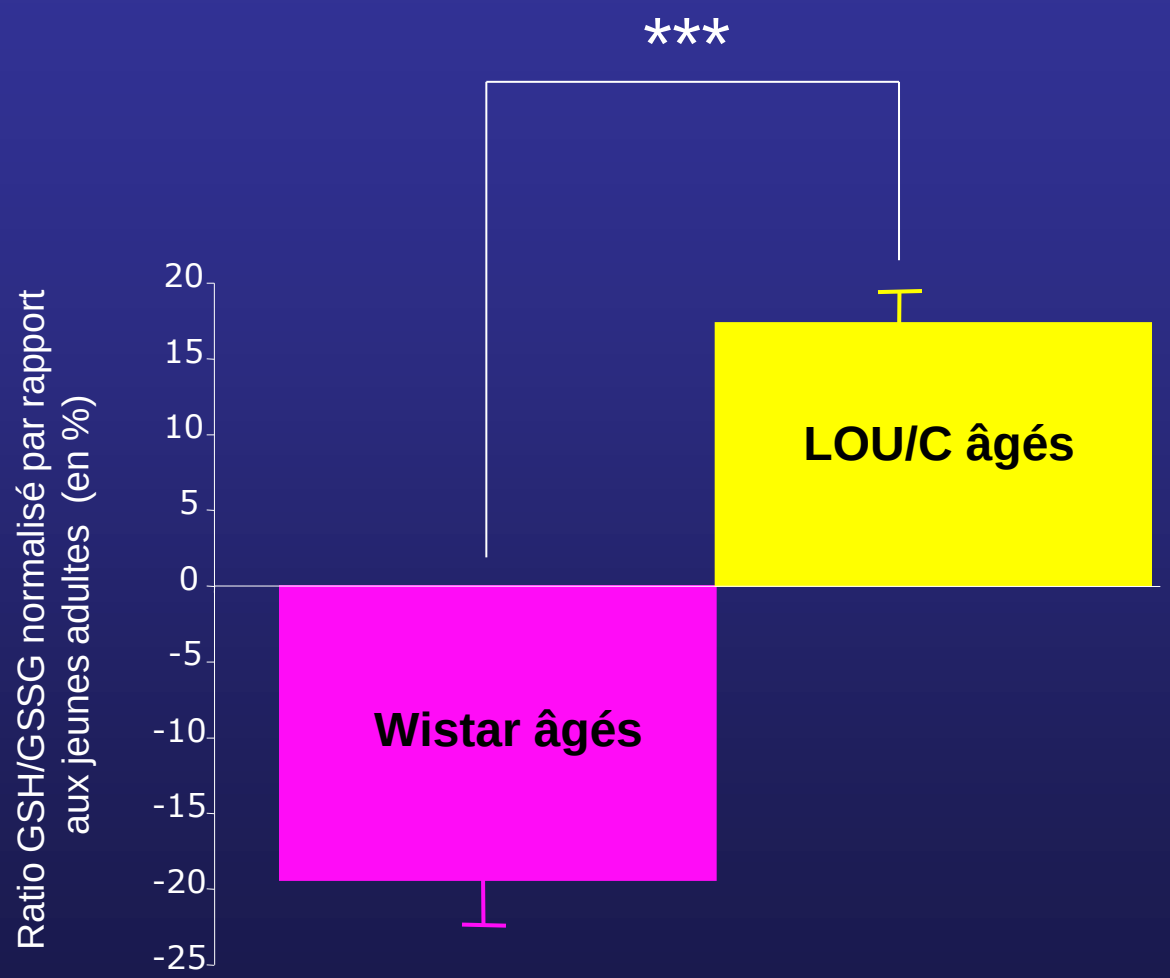


La mémoire spatiale est conservée chez les rats LOU/C âgés

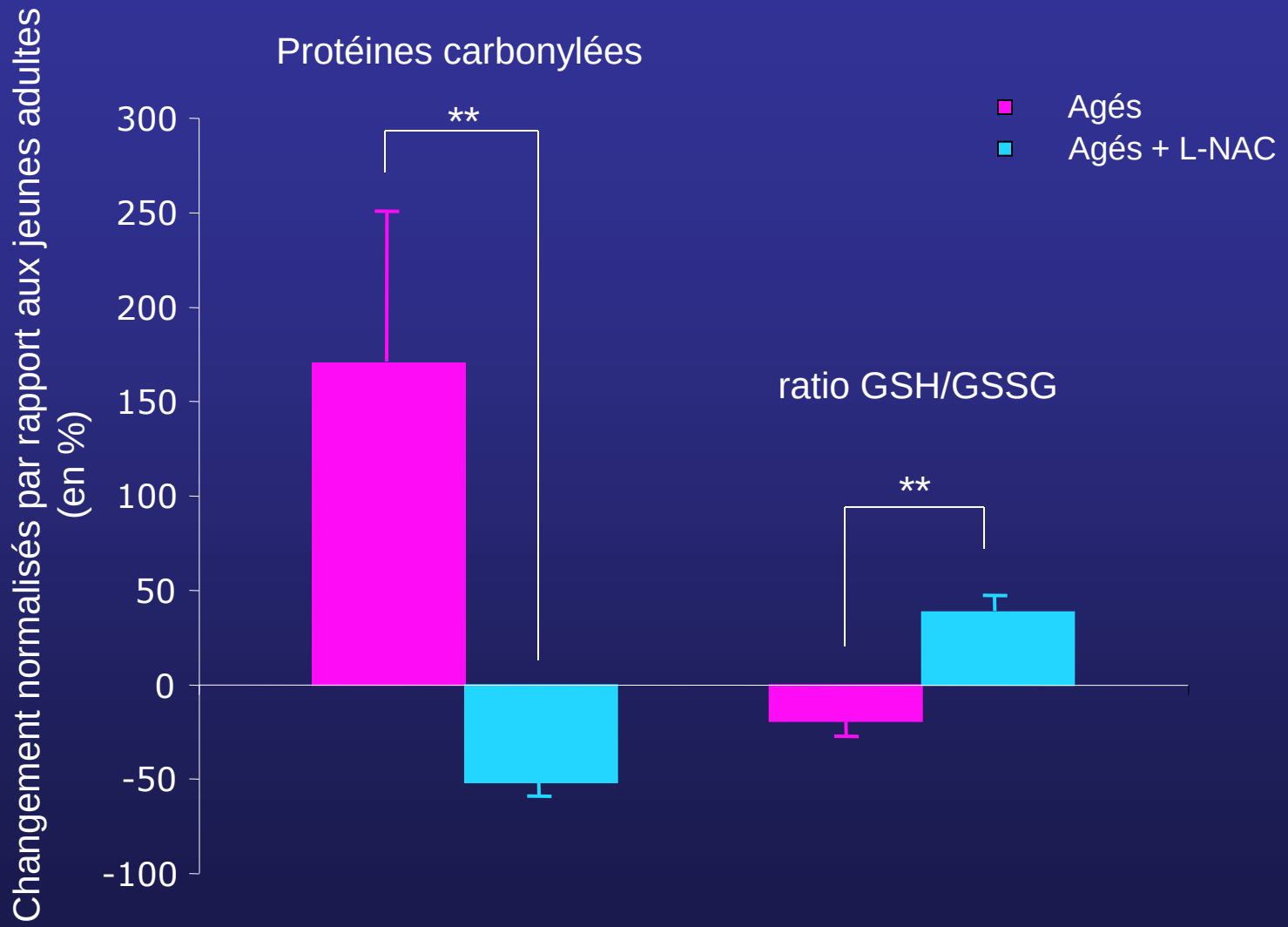




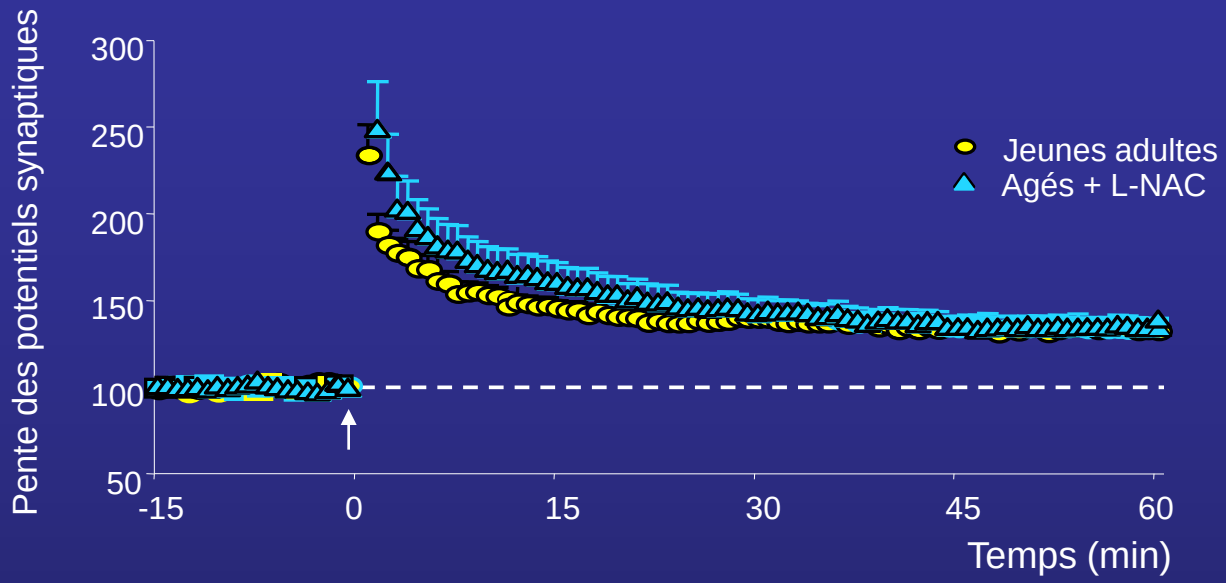
Le stress oxydant est aboli chez les rats LOU/C âgés

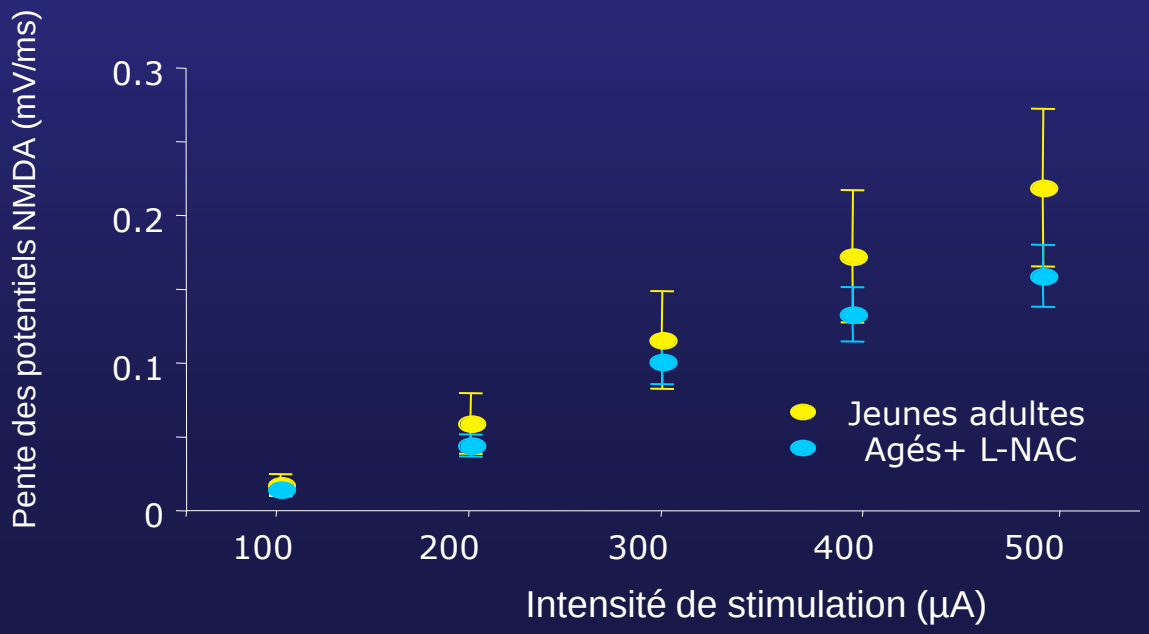


Le traitement au L-NAC renverse le stress oxydant lié à l'âge



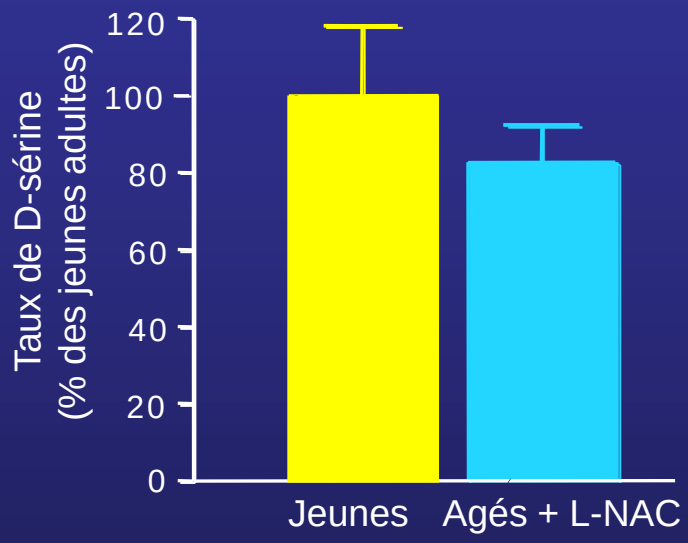
Le traitement au L-NAC empêche l'atteinte liée à l'âge de l'activation du récepteur NMDA



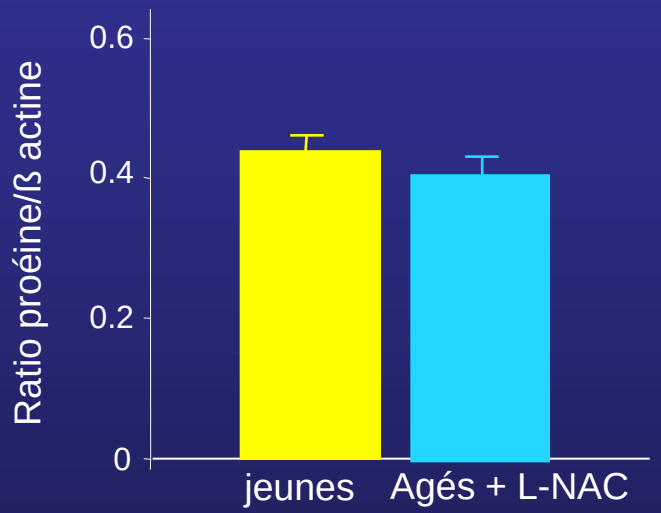


La disponibilité de D-sérine est préservée chez les rats âgés traités avec le L-NAC

Taux de D-sérine hippocampique



Expression de la sérine racémase



Contrôler le métabolisme oxydant durant le vieillissement s'oppose aux atteintes des mécanismes cellulaires responsable du déclin mnésique, en partie en préservant une activation maintenue des récepteurs NMDA par la D-sérine.

D-sérine et vieillissement pathologique

- l'expression des mRNAs pour la sérine racemase est augmentée dans le cerveau de patients atteints de la MA (Wu et al,, 2004).

- l'expression de la sérine racemase et la libération de D-sérine release sont amplifiées dans les neurones et les cellules microgliales par le peptide amyloide (Wu et al, 2007; Brito-Moreira et al, 2011)

- la neurotoxicité par le peptide Aß est fortement atténuée chez les souris présentant une délétion du gène de la sérine racemase (Inoue et al, 2008)

Contrairement au vieillissement non pathologique , le système lié à la D-sérine semble stimulé dans la maladie d'Alzheimer, ce qui contribuerait à la neurotoxicité et la perte synaptique observées dans cette pathologie.

D-serine et vieillissement mnésique

B. Potier , A. Jouvenceau, P-M. Sinet, F. Poindessous-Jazat, P. Dutar





J-P Mothet (Marseille)
J. Alliot (Clermont-ferrand)
M. Boulouard (Caen)
G. Barbanel (Montpellier)
H. Wolosker (Haifa, Israel)
L. Pollegioni (Varese, Italy)



J-M. Billard



F. Turpin, E. Rouaud, G. Junjaud, M. Kollen, A. Stephan, M. Kervern, M. Labarrière, F. Thomas



J. Epelbaum

Pour en savoir plus:

Paban, V. et al (2012): Genomic transcriptional profiling in LOU/C/Jall rats identifies genes for successful aging**. Brain Struct & Funct, in press.**

Haxaire, C. et al (2012): Reversal of age-related oxidative stress prevents hippocampal synaptic plasticity deficits by protecting D-serine-dependent NMDA receptor activation**.** ***Aging Cell*** 11, 336-344.

Turpin, F.R *et al*. (2011): Reduced serine racemase expression contributes to age-related deficits in hippocampal cognitive functions. ***Neurobiol. Aging***, 32, 1495-1504.

Potier, B. *et al*. (2010): Contribution of the D–serine-dependent pathway in cellular mechanisms underlying cognitive aging. ***Front. Aging Neurosci***. 2010, 2:1.

Billard, J-M. (2010): Long-term depression in hippocampal CA1 area of aged rats, revisited: Contribution of temporal constraints related to slice preparation. ***Plos ONE*** 5, e9843.

Kollen, M. *et al*. (2010): Preserved memory capacities in aged LOU/C/Jall rats. ***Neurobiol. Aging*** 31, 129-142.

Billard J-M. (2008): D-serine signalling as a prominent determinant of neuronal-glial dialogue in the healthy and diseased brain. ***J. Cell. Mol. Med***. 12, 1872-1884.

Billard, J-M. and Rouaud, E. (2007): Deficit of NMDA receptor activation in CA1 hippocampal area of aged rats is rescued by D-cycloserine. ***Eur. J. Neurosci***., 25, 2260-2268.

Junjaud, G. *et al*. (2006): Age–related effects of the neuromodulator D-serine on neurotransmission and synaptic potentiation in the CA1 hippocampal area of the rat. ***J. Neurochem***., 98, 1159-1166.

Mothet, J.P. *et al.* (2006): A critical role for the glial-derived neuromodulator D-serine in the age-related alterations of cellular mechanisms of learning and memory. ***Aging Cell*** 5, 267-274.