

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

EXPRESSION DE LA PROTÉINE CHAPERONNE SIGMA-1R DANS LE CERVEAU EN
FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE CHEZ LA SOURIS

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN BIOCHIMIE

PAR

KHADIJA TARMOUN

DÉCEMBRE 2023

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à tous ceux et celles qui m'ont apporté leur soutien, leurs encouragements et leurs précieux conseils pour la réalisation de ce mémoire.

En premier lieu, je tiens à exprimer tout mon respect et ma profonde gratitude envers mon directeur de recherche Saïd Kourrich. Son dévouement, son expertise et son soutien indéfectible ont été essentiels pour la réussite de ce projet. Je lui suis infiniment reconnaissante pour ses conseils éclairés et son accompagnement tout au long de cette aventure académique. Son mentorat et son inspiration ont été des éléments déterminants qui ont enrichi mon expérience de recherche. Je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler à ses côtés, et je ne saurais assez le remercier pour l'impact positif qu'il a eu sur ma formation et mon développement professionnel.

Tout au long de cette aventure académique, Saïd Kourrich fut un mentor exceptionnel, toujours disponible pour discuter de mes idées, m'apporter des éclaircissements sur mon projet de recherche, et m'orienter vers les meilleures sources pour approfondir mes recherches. Ces conseils éclairés ont été inestimables et m'ont aidé à progresser de manière significative dans mes travaux. Grâce à lui, j'ai acquis des compétences académiques, mais aussi des qualités humaines.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à toute mon équipe de recherche. Notre collaboration a été une expérience enrichissante et stimulante, et je suis reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de travailler avec des personnes aussi talentueuses et dévouées. Je tiens également à exprimer ma reconnaissance pour le soutien et le respect mutuel que nous nous sommes apportés tout au long de cette aventure.

Je tiens également à exprimer ma sincère gratitude à Véronik Lachance pour ces précieuses contributions et ces conseils avisés tout au long de mon projet de recherche. J'ai grandement apprécié sa bienveillance, sa générosité intellectuelle et sa disponibilité à répondre à mes questions et à discuter des différentes étapes de mon projet. Je remercie également les professionnels de la plates forme CERMO-FC.

Sur le plan personnel, je tiens à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance à ma tante Emma et mon oncle Hassan pour leur soutien exceptionnel tout au long de mes études de recherche. Votre présence bienveillante et vos encouragements ont été d'une valeur inestimable, et je tenais à vous dire combien cela signifie pour moi. Par votre soutien constant, vous m'avez permis de surmonter

les obstacles, d'aller au-delà de mes limites et de persévérer dans mes efforts. Votre confiance en mes capacités m'a donné la force et la motivation nécessaires pour continuer à avancer, même lorsque le chemin était difficile. Je ne peux m'empêcher de penser que cela n'aurait pas été possible sans votre présence à mes côtés. Encore une fois, merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre amour, votre encouragement et votre soutien ont été essentiels dans cette étape importante de ma vie.

Ma mère, je tiens à prendre un moment pour te dire combien je suis reconnaissante pour tout ton soutien et ton encouragement inconditionnels tout au long de mes études. Ton amour et ta présence ont été un pilier essentiel dans mon parcours académique, et je ne saurais jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Je suis fière de te dire que j'ai réussi grâce à ton soutien sans failles. Ta confiance en moi m'a donné la force de persévérer et de croire en mes capacités, même lorsque j'avais des doutes sur moi-même. Je remercie de fonds mon cœur mon petit frère Ilyas je suis tellement reconnaissante d'avoir un petit frère aussi incroyable que toi.

Je souhaite également exprimer mes sincères remerciements à ma sœur Roukaya et mon beau-frère Omar et mes neveux adorables Rayane et Jade ma nièce Maysane. Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour tout l'encouragement que vous m'avez apporté tout au long de mes études. Votre soutien inébranlable et vos mots d'encouragement ont été d'une valeur inestimable dans mon parcours académique, et je suis extrêmement reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

Un grand merci à mes cousins Meryem et Amine. Votre soutien et vos mots d'encouragement ont été d'une valeur inestimable dans mon parcours académique, et je suis extrêmement reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

DÉDICACE

*Je dédie ce travail à ma famille, et particulièrement à la mémoire de
mon père qui nous a quittés en décembre 2022*

*Sache que chaque étape de ce travail a été guidée par ton souvenir,
par les valeurs que tu m'as transmises, et par ton désir ardent de me
voir réussir. Tes conseils avisés et ta bienveillance resteront gravés
dans mon cœur pour toujours. Repose en paix.*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
DÉDICACE.....	iii
FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	x
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xii
RÉSUMÉ.....	xiii
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Histoire du récepteur S1R.....	1
1.2 Caractéristiques de S1R.....	3
1.2.1 Caractéristiques moléculaires.....	3
1.2.2 Topologie	4
1.2.3 Localisation subcellulaire de S1R.....	5
1.3 Rôle de S1R comme protéine chaperonne.....	6
1.4 Expression de S1R au niveau du cerveau	7
1.5 S1R et les hormones neurostéroïdes	10
1.6 Récepteur S1R et l'âge	10
1.7 Pathologies liées à S1R.....	11
1.7.1 Maladies neurodégénératives.....	11
1.7.2 Maladie d'Alzheimer (MA)	11
1.7.3 Sclérose latérale amyotrophique (SLA).....	12
1.7.4 Maladie de Parkinson (MP)	12
1.7.5 Maladie de Huntington (MH).....	13
1.8 Troubles neuropsychiatriques et S1R	14
1.8.1 Dépression.....	14
1.8.2 Trouble de l'anxiété	15
1.9 Neuroanatomie.....	15
1.9.1 Hippocampe	15
1.9.1.1 Structure	15
1.9.1.2 Fonctions	18
1.9.2 Amygdale	19

1.9.2.1	Structure	19
1.9.2.2	Fonctions	21
1.9.3	Striatum	22
1.9.3.1	Striatum dorsal	23
1.9.3.1.1	Structure	23
1.9.3.1.2	Fonctions	24
1.9.3.2	Noyau Accumbens	25
1.9.3.2.1	Structure	25
1.9.3.2.2	Fonctions	25
1.9.4	Cortex	26
1.9.4.1	Structure	26
1.9.4.2	Fonctions	27
1.9.5	Thalamus	27
1.9.5.1	Structure	27
1.9.5.2	Fonctions	27
1.9.6	Hypothalamus	28
1.9.6.1	Structure	28
1.9.6.2	Fonctions	28
1.10	Objectifs de recherche	28
CHAPITRE 2 ARTICLE		30
2.1	Résumé	31
2.2	Introduction.....	32
2.3	Matériel et méthodes.....	34
2.3.1	Animaux.....	34
2.3.2	Immunofluorescence	34
2.3.3	Microscopie confocale et quantification	35
2.3.4	Analyse statistique	36
2.4	Résultats.....	36
2.4.1	Expression et distribution de S1R au niveau de l'hippocampe, amygdale, thalamus et hypothalamus selon l'âge et le sexe	39
2.4.1.1	Hippocampe	40
2.4.1.2	Amygdale	43
2.4.1.3	Hypothalamus.....	44
2.4.1.4	Thalamus	46
2.4.2	Expression et distribution de S1R au niveau de cortex, striatum dorsal, et noyau accumbens selon l'âge et le sexe	48

2.4.2.1	Cortex moteur et cingulaire.....	49
2.4.2.2	Striatum dorsal	51
2.5	Discussion.....	53
2.6	Références.....	57
CHAPITRE 3 DISCUSSION.....		60
3.1	Changement de l’expression de S1R avec l’âge.....	60
3.2	Changement de l’expression de S1R selon le sexe.....	66
3.3	Autres facteurs influençant l’expression de S1R avec l’âge	67
CONCLUSION.....		69
BIBLIOGRAPHIE		70
ANNEXE A.....		82

LISTES DES FIGURES

Figure 1.1 : Schéma représentatif de la structure génétique du gène <i>SIGMARI</i> et ses variants chez l'humain (A) et la souris (B).....	4
Figure 1.2 : Schéma représentatif de la topologie de S1R.	5
Figure 1.3 : Représentation schématique de la localisation de S1R et ses sites d'intervention	6
Figure 1.4 : Schéma synoptique des mécanismes d'action de S1R et ces différentes protéines clientes.	7
Figure 1.5 : Distribution de S1R dans le corps humain, image réalisée par la tomographie par émission de positron	8
Figure 1.6 : Images PET scan au niveau du cerveau humain; en haut à droite: coupe coronale; en bas à gauche: coupe sagittale; en bas à droite : coupe transaxiale.....	9
Figure 1.7 : Images représentatives de la distribution régionale du S1R au niveau du cerveau chez la souris par la technique d'hybridation in situ	9
Figure 1.8 : Circuit trisynaptique de l'hippocampe.	16
Figure 1.9 : Structure de l'hippocampe et organisation laminaire de ses sous-régions.	17
Figure 1.10 : Processus de la neurogenèse au niveau la couche sous-granulaire.	17
Figure 1.11 : La connectivité de l'hippocampe avec d'autres régions cérébrales.....	19
Figure 1.12 : Subdivision anatomique de l'amygdale	20
Figure 1.13 : Les principales connexions de la BLA avec d'autres régions cérébrales.	21
Figure 1.14 : Coupe sagittale d'un cerveau d'une souris, représentant les différents ganglions de la base.....	22
Figure 1.15 : Schéma représentatif du striatum humain vs striatum rongeur.	23
Figure 1.16 : Schéma représentatif de la voie directe et indirecte au niveau du striatum dorsal.	24
Figure 1.17 : Les voies directes et indirectes du noyau accumbens.....	25
Figure 2.1 : Spécificité de l'anticorps anti-S1R.	35
Figure 2.2 : Sections coronales rostro-caudales d'un cerveau mâle juvénile montrant la distribution de S1R au niveau des régions sélectionnées (régions délimitées par une ligne en pointillé).	37

Figure 2.3 : Ratio de l'intensité de signal de S1R en % au niveau de champs CA1, CA3, amygdale, thalamus, hypothalamus, cortex cingulaire et moteur et striatum dorsal chez les mâles et chez les femelles en fonction de l'âge	39
Figure 2.4 : Distribution de S1R dans l'hippocampe l'amygdale, l'hypothalamus et le thalamus.	40
Figure 2.5 : Effet de l'âge et du sexe sur l'expression de S1R dans les sous-régions de l'hippocampe.	42
Figure 2.6 : Expression de S1R au niveau de DG selon l'âge.	43
Figure 2.7 : Expression de S1R au niveau de l'amygdale en fonction de l'âge et du sexe.....	44
Figure 2.8 : Expression de S1R au niveau l'hypothalamus en fonction de l'âge et du sexe.....	46
Figure 2.9 : Expression de S1R au niveau de thalamus en fonction de l'âge et du sexe.	47
Figure 2.10 : Aperçu de l'expression et la distribution de S1R au niveau du cortex (CTX), striatum (ST) et noyau accumbens cœur (NAc Core) et noyau accumbens coquille (NAc Shell).	48
Figure 2.11 : Expression de S1R au niveau du cortex cingulaire et moteur en fonction de l'âge et du sexe.	51
Figure 2.12 : Expression de S1R au niveau de striatum dorsal en fonction de l'âge.	52
Figure 3.1 : Schéma synoptique de la méthodologie.	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Ratio d'intensité de l'expression de SIR dans les régions cérébrales en fonction du sexe et de l'âge chez la souris. Les valeurs sont présentées par la moyenne \pm SEM.

..... 38

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

5-HT1A	Serotonin 1A receptor
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis
MA	Maladie d'Alzheimer
ATC	Antidépresseurs Tricycliques
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BiP	Binding Immunoglobulin Protein,
CaMKII	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II
CHO	Chinese hamster ovary cell
DG	Gyrus dentelé
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DLS	Dorsolatérale striatum
DMS	Dorsomedial striatum
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GABAA	Récepteurs GABA de type A
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor
GPCRs	G-protein-coupled receptors
GPe	Globus palidus externe
GPi	Globus pallidus interne
HD	Huntington Disease
HTT	Huntingtin
IHC	Immunohistochimie

IMAO	Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
IP3	Inositol Triphosphate
IRSN	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine-Noradrénaline
ISH	In Situ Hybridization
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la sérotonine
IUPHAR	International Union of Basic and Clinical Pharmacology
MA	Maladie d'Alzheimer
MAM	Mitochondria-associated membranes
MSNs	Medium spiny neurons
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PBS	Phosphate-buffered saline
PB	Phosphate buffer
PCP	Phencyclidine
PCR	polymerase chain reaction
PET scan	Positron Emission Tomography scan
PFA	Paraformaldéhyde
PKC	Protéine kinase C
PSD-95	Postsynaptic density protein 95
RE	Réticulum Endoplasmique
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
S1R	Récepteur Sigma-1R
SEM	Standard error of the mean
TrkB	Tropomyosin receptor kinase B

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

°C Degré Celsius

H Heure

M Mole/L

Min Minute

ml Millilitre

S seconde

µm Micromètre

RÉSUMÉ

Sigma-1R (S1R) est une protéine ubiquitaire exprimée partout dans le corps, notamment dans le cerveau et le foie. Elle est considérée comme protéine chaperonne ayant une activité ligand-dépendante et -indépendante. Ces ligands sont catégorisés comme agonistes ou antagonistes, en fonction de leur capacité à déclencher ou inhiber les activités chaperonnes de S1R, par exemple, les neurostéroïdes, en particulier les stéroïdes sexuels. S1R est impliquée dans diverses voies de signalisation qui régulent plusieurs fonctions cellulaires et cérébrales, incluant l'homéostasie calcique et protéique, l'excitabilité neuronale, la plasticité synaptique, les processus de mémoire et la régulation des émotions. En effet, la physiologie cérébrale subit des changements naturels avec le temps. Ces changements font partie du processus normal du vieillissement et peuvent entraîner des répercussions sur les fonctions cognitives, les émotions et les comportements chez les deux sexes. Malgré ses fonctions critiques, le profil d'expression de S1R dans le cerveau avec l'âge et en fonction de sexe n'a pas encore été exploré. Dans cette optique, nous avons effectué un marquage par immunofluorescence dans le but d'étudier la distribution de S1R dans le cerveau à différents stades ontogénétiques (juvéniles, jeunes adultes et adultes) en utilisant des souris mâles et femelles. S1R est exprimé partout dans le cerveau chez les mâles et les femelles, et cela, quel que soit l'âge. Cependant, une forte intensité a été remarquée dans l'hippocampe, spécifiquement dans les CA1 et CA3. Au niveau du DG, S1R n'est pas exprimé dans la couche sous-granulaire chez les juvéniles. De plus, le niveau de l'expression de S1R diminue considérablement à l'âge adulte tant que chez les mâles que les femelles.

Mots clés : Récepteur Sigma-1R, Chaperonne, Cerveau, Immunofluorescence, Sexe, Âge.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Histoire du récepteur S1R

Le récepteur Sigma-1R (S1R) a été classé initialement comme un des récepteurs opioïdes en 1976. Cette supposition est issue d'une étude comportementale chez le chien. En effet, les manifestations psychotiques remarquées chez le chien sont attribuées à l'interaction de la morphine, la ketocyclazocine et le SKF-10047 avec des récepteurs mu, kappa et sigma, respectivement (Martin et al., 1976). En 1982, Su a démontré que le récepteur sigma diffère des autres récepteurs opioïdes en raison de sa faible affinité à la naltrexone, un antagoniste sélectif des récepteurs opioïdes de haute affinité (Su, 1982). En 1983, Vaupel a confirmé que le récepteur sigma n'a pas d'affinité pour la naltrexone (Bruce Vaupel, 1983). En 1985, le récepteur sigma a été suggéré comme étant membre de la famille des récepteurs NMDA, vu sa capacité à interagir avec la phencyclidine (PCP). Cette dernière est connue pour son interaction avec les récepteurs au glutamate NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) (Goldman et al., 1985; Zukin et al., 1986). En 1987, les récepteurs sigma ont été reconnus comme une famille de récepteurs distinctes des récepteurs opioïdes et divisés en deux sous-types: Sigma-1R et Sigma-2R (Quirion et al., 1987). En 1988 et 1989, des études ont mis en évidence la capacité des récepteurs sigma, incluant le récepteur S1R, à lier les stéroïdes et des médicaments antipsychotiques (Snyder & Largent, 1989; Su et al., 1988). Quelques années plus tard, le récepteur S1R a été cloné pour la première fois par Hanner *et al.* à partir du foie de cochon d'Inde, en indiquant qu'il ne présente aucune homologie avec d'autres protéines exprimées chez les mammifères (Markus Hanner et al., 1996). En 1997, Maurice *et al.* ont mis en évidence l'effet anti-amnésique de certains ligands du récepteur S1R, un mécanisme impliquant la libération du neurotransmetteur acétylcholine (Maurice & Lockhart, 1997). En 2001, Hayashi et Su ont démontré que S1R, l'ankyrine B (ANK220) et le récepteur inositol triphosphate de type 3 (ITPR3) forme un complexe dans la zone périnucléaire des cellules NG-108, et l'application d'un agoniste tel que PRE-084 déclenche la dissociation de ANK220 de IP3R-3. Cette dissociation est bloquée par un antagoniste du récepteur S1R. Cela suggère que S1R et ses ligands peuvent jouer un rôle important dans les cellules en régulant la fonction des protéines et la signalisation calcique

intracellulaire (Hayashi & Su, 2001). En 2003, Langa *et al.*, ont généré des souris knockout de S1R. Ils ont montré que l'absence de létalité embryonnaire chez les souris mutantes S1R indique que la fonction de ce dernier n'est pas nécessaire au développement normal de l'embryon. Ceci permet éventuellement aux cellules embryonnaires de se développer normalement et de se comporter comme des souris de type sauvage. Les souris knockout S1R sont utilisées comme un outil très pertinent pour établir l'importance *in vivo* du récepteur S1R dans des conditions normales et pathologiques (Langa et al., 2003). Bien que le knockout se développe normalement, la souris montre des déficits de la mémoire, de l'anxiété et des comportements de type dépressif (Chevallier et al., 2011).

En 2007, Hayashi *et al.*, ont démontré que le récepteur S1R est une protéine chaperonne sensible aux ions Ca^{2+} localisés au niveau de l'interface réticulum endoplasmique-mitochondrie (MAMs), où elle forme un complexe avec la protéine d'immunoglobuline de liaison (BiP). En outre, l'augmentation de l'expression du récepteur S1R atténue le stress au niveau du réticulum endoplasmique (RE) et la diminution de son expression induit l'apoptose cellulaire (Hayashi & Su, 2007a). En 2013, le récepteur S1R est listé comme récepteur non opioïde parmi les cibles pharmacologiques par l'Union Internationale de Pharmacologie Fondamentale et Clinique (IUPHAR) (Alexander et al., 2013). L'inclusion de S1R dans la liste de l'IUPHAR est un signe de reconnaissance de son importance dans le domaine de la pharmacologie. Cela peut renforcer la crédibilité scientifique et l'importance des travaux de recherche liés à cette protéine. De plus, les protéines répertoriées par l'IUPHAR sont considérées comme cibles potentielles pour la conception et le ciblage de médicaments pour des pathologies spécifiques, favorisant ainsi le développement de nouvelles thérapies.

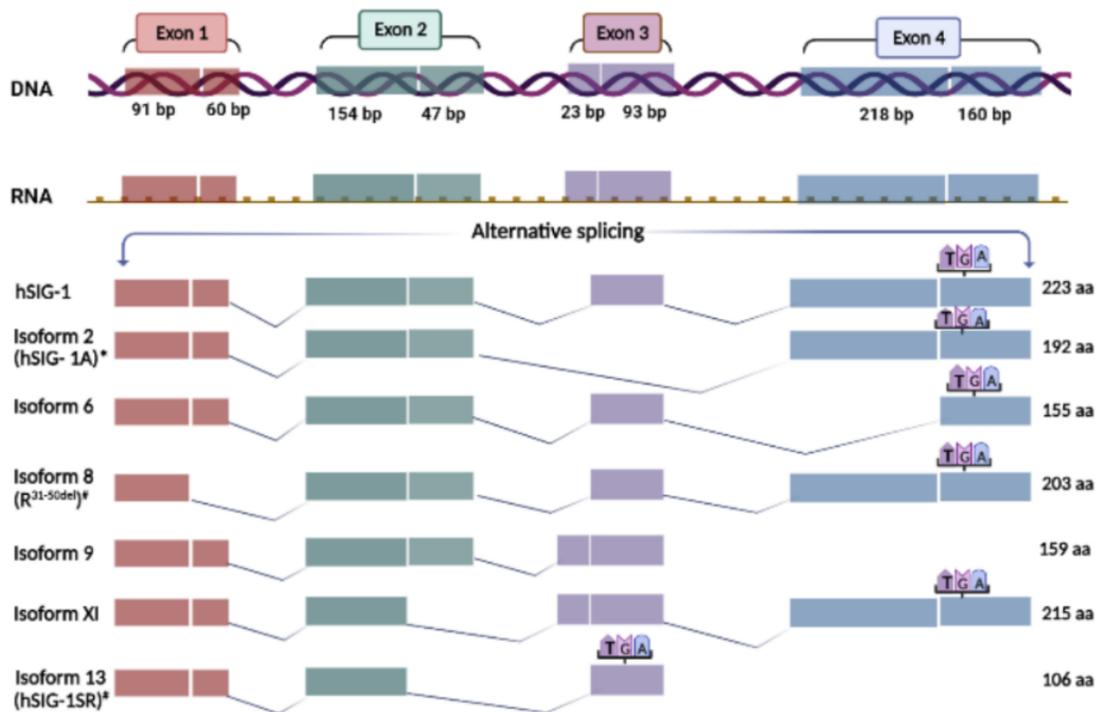
En 2016, Schmidt *et al.*, ont établi la structure cristallographique de S1R (Schmidt et al., 2016). Actuellement, des recherches sont en cours afin de mieux comprendre et explorer le potentiel thérapeutique de S1R. Ces recherches concernent les maladies neurodégénératives, les maladies psychiatriques, la toxicomanie, le cancer, la douleur chronique, etc (Ryskamp et al., 2019, Linciano, 2023, Pontisso, 2021, Burns, 2023). Elles concernent également de nombreuses fonctions physiologiques telles que la régulation des canaux ioniques, la stabilité des MAM, l'homéostasie calcique et protéique, et l'autophagie (Lachance et al., 2023; Nguyen et al., 2017; Schmidt & Kruse, 2019; Soriani & Kourrich, 2019).

1.2 Caractéristiques de S1R

1.2.1 Caractéristiques moléculaires

Le récepteur S1R est une protéine formée de 223 acides aminés de masse moléculaire de 24 ± 2 kDa (Kekuda et al., 1996). Elle a été clonée pour la première fois à partir du cochon d'Inde (Markus Hanner et al., 1996). Le gène qui code pour le récepteur sigma-1 (*SIGMAR1*) est localisé au niveau du chromosome 9 chez l'humain et le chromosome 4 chez la souris. Il est formé de quatre exons et trois introns (Prasad et al., 2002) (Prasad et al., 1998; Seth et al., 1997). Ces derniers présentent des similitudes chez les humains et la souris (**Figure 1.1**).

A. Gène *SIGMAR1* chez l'humain



B. Gène SIGMAR1 chez la souris

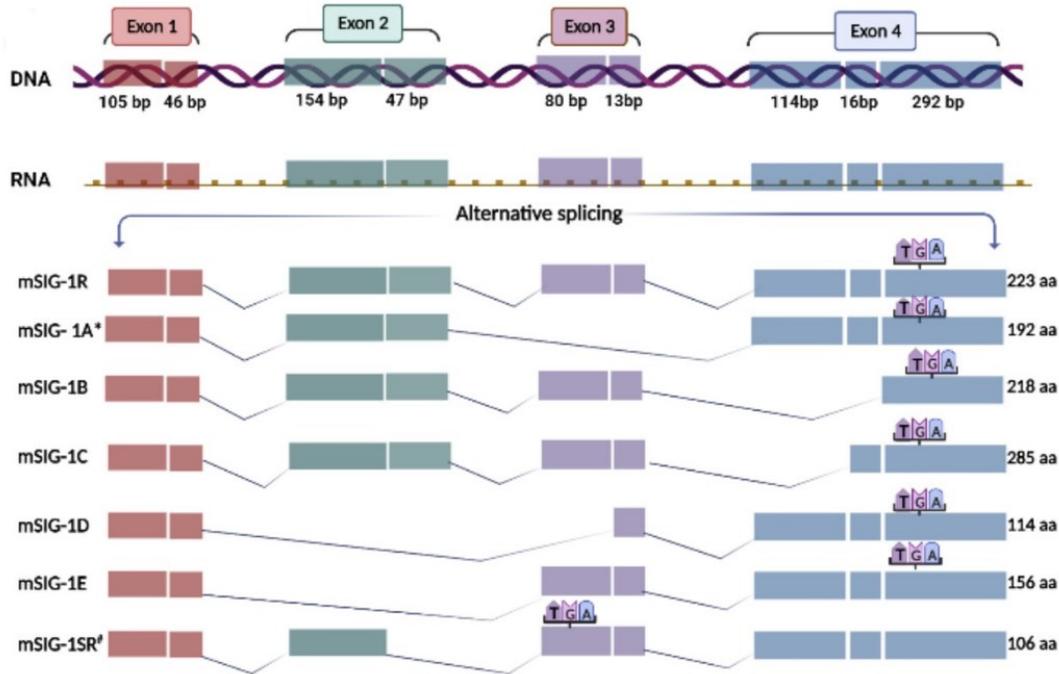


Figure 1.1 : Schéma représentatif de la structure génétique du gène *SIGMAR1* et ses variants chez l'humain (A) et la souris (B). D'après Pan et al., 2017.

1.2.2 Topologie

Les avis divergent sur la structure de S1R et l'orientation de ces domaines C- et N- terminaux. Dans un premier temps S1R a été suggéré comme protéine avec un seul domaine transmembranaire (M. Hanner et al., 1996). Ensuite, Aydar *et al.*, ont proposé un modèle avec deux domaines transmembranaires. Cette étude a été faite dans des ovocytes de grenouille (*Xenopus laevis*) (Aydar et al., 2002) (**Figure 1.2A**). Cependant, Hayashi *et al.*, ont proposé un modèle avec deux domaines transmembranaires avec les C- et N- terminaux orienté vers la lumière du réticulum endoplasmique (Hayashi & Su, 2007b) (**Figure 1.2B**). Plus tard, la structure cristallographique de S1R révèle un seul domaine transmembranaire dans les cellules issues d'ovaires de hamster de Chine (*Cricetulus griseus*) (**Figure 1.2C**). Cette topologie mis en évidence dans des micelles suggère que le C-terminal du récepteur S1R est orienté vers le cytosol et constitue le site de liaison avec différents ligands (Schmidt et al., 2016). Cependant, Mavylutov *et al.*, ont démontré *in vitro* dans les cellules ND7/23 et *in vivo* dans un modèle de neurones ganglionnaires, et donc moins artificiels, que le C-terminal de S1R est orienté vers la lumière du RE (Mavylutov et al., 2018).

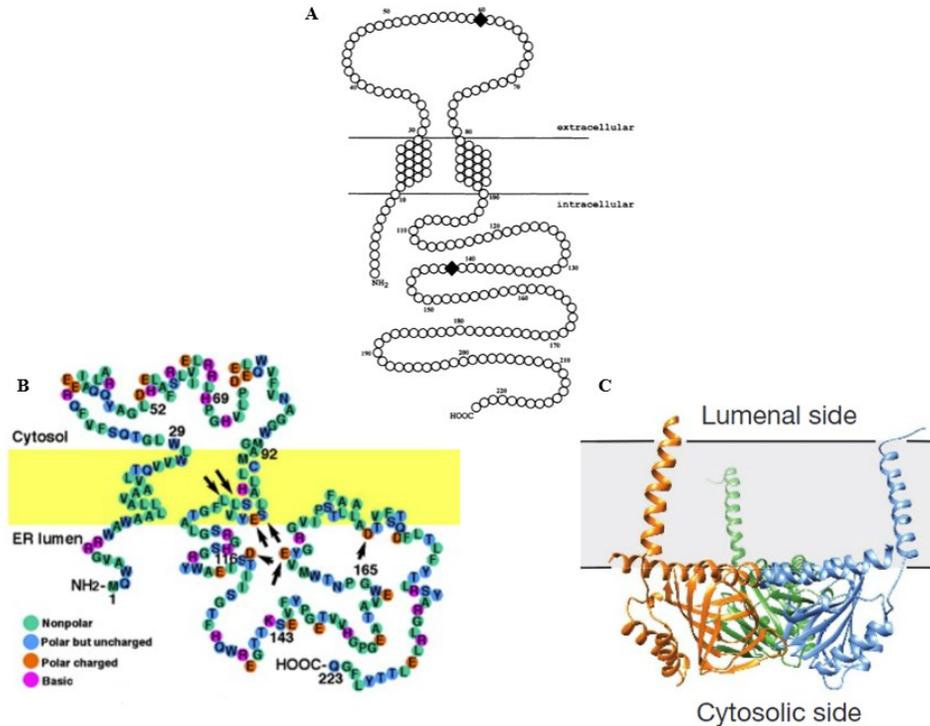


Figure 1.2 : Schéma représentatif de la topologie de S1R.

(A) Modèle de S1R contenant deux domaines transmembranaires avec les C- et N- terminaux orientés vers le cytosol. D’après Aydar et al., 2002.

(B) Modèle de S1R contenant deux domaines transmembranaires avec les C- et N- terminaux orientés vers la lumière du réticulum endoplasmique, les flèches indiquent les acides aminés critiques pour la liaison du ligand S1R. D’après (Hayashi & Su, 2007b).

(C) Modèle de S1R contenant un seul domaine transmembranaire avec un C-terminal orienté vers le cytosol. D’après Schmidt et al., 2016.

1.2.3 Localisation subcellulaire de S1R

La localisation subcellulaire de S1R dépend de l’organe et du type cellulaire. En fait, S1R est localisé principalement au niveau de la MAM dans les cellules CHO (Hayashi & Su, 2007a). D’autres études ont suggéré la présence de S1R au niveau du plasmalemme, membrane plasmique incluant l’environnement proche de la membrane, où il interagit avec d’autres protéines telles que les canaux ioniques et les protéines kinases (Su et al., 2010). De plus, Mavlyutov *et al.*, ont démontré la localisation de récepteur S1R au niveau de l’enveloppe nucléaire des cellules photoréceptrices. Cependant, S1R n’a pas été détecté au niveau du réticulum endoplasmique (RE) chez les cellules photoréceptrices (Timur A. Mavlyutov et al., 2015). De plus, il a été démontré que S1R est exprimé au niveau de l’enveloppe nucléaire ainsi que le RE dans la lignée cellulaire

NSC-34; chez les cellules de type motoneurone murin (Mavlyutov et al., 2017). Le récepteur S1R forme un complexe avec la protéine BiP (Binding Immunoglobulin Protein, Grp78 ou Hspa5) au niveau de la MAM. La déplétion du Ca^{2+} au niveau du RE ou l'intervention d'un agoniste de S1R induit la dissociation du complexe BiP-S1R, suivi de la redistribution de S1R au niveau des différentes interfaces, telles que : RE-Membrane plasmique, RE-Enveloppe nucléaire, RE-Gouttelettes lipidiques (**Figure 1.3**) (Lachance et al., 2023).

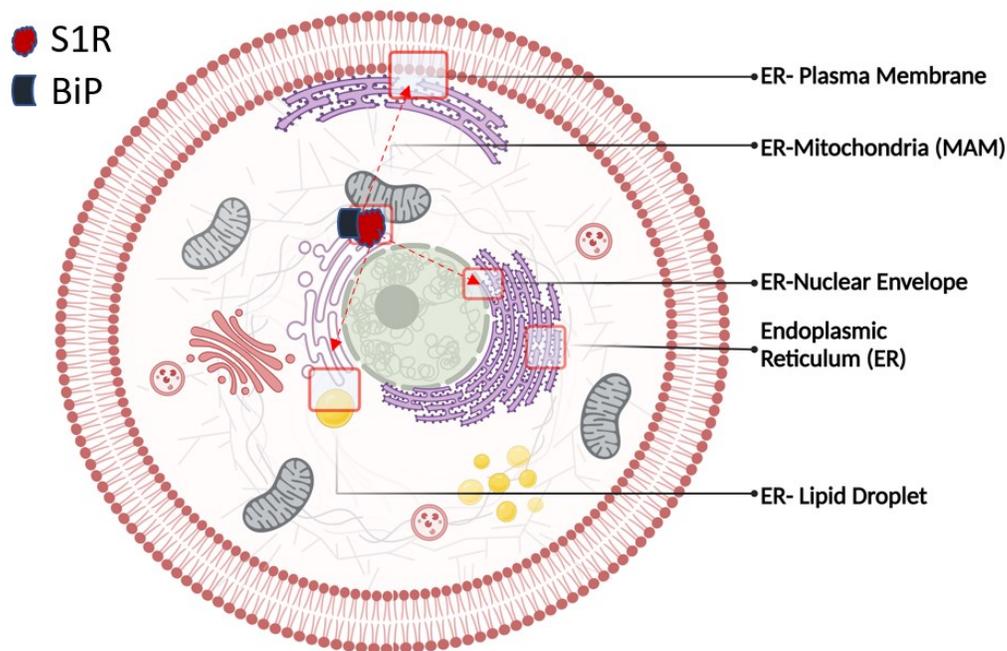


Figure 1.3 : Représentation schématique de la localisation de S1R et ses sites d'intervention. D'après Lachance et al., 2023.

1.3 Rôle de S1R comme protéine chaperonne

S1R occupe un rôle central en tant que médiateur dans plusieurs voies de signalisations cellulaires. Il agit en tant que protéine chaperonne régulée par des ligands. Ces ligands ont été catégorisés comme agonistes ou antagonistes, en fonction de leur capacité à reproduire les effets de l'activation ou de l'inactivation du récepteur S1R (Nguyen et al., 2015). Dans son état inactivé, le récepteur S1R forme un complexe avec la protéine BiP au niveau des MAM. La déplétion en Ca^{2+} au niveau de ER ou l'intervention d'un agoniste déclenche sa dissociation de la protéine BiP. Cette

dissociation active la fonction chaperonne de S1R et donc sa redistribution vers d'autres compartiments cellulaires où S1R exerce ses fonctions cellulaires spécifiques aux sites ciblés (**Figure 1.4**) (Hayashi & Su, 2007b; Schmidt & Kruse, 2019), où il interagit avec un ensemble de protéines clientes, notamment les récepteurs à l'IP3 (IP3R), l'ankyrine B et les récepteurs GPCR (Soriani & Kourrich, 2019). En effet, il a été montré que l'augmentation de l'expression de S1R atténue le stress au niveau de RE via la stabilisation des IP3Rs au niveau des MAM, et la diminution de son expression induit l'apoptose cellulaire (Hayashi & Su, 2007a).

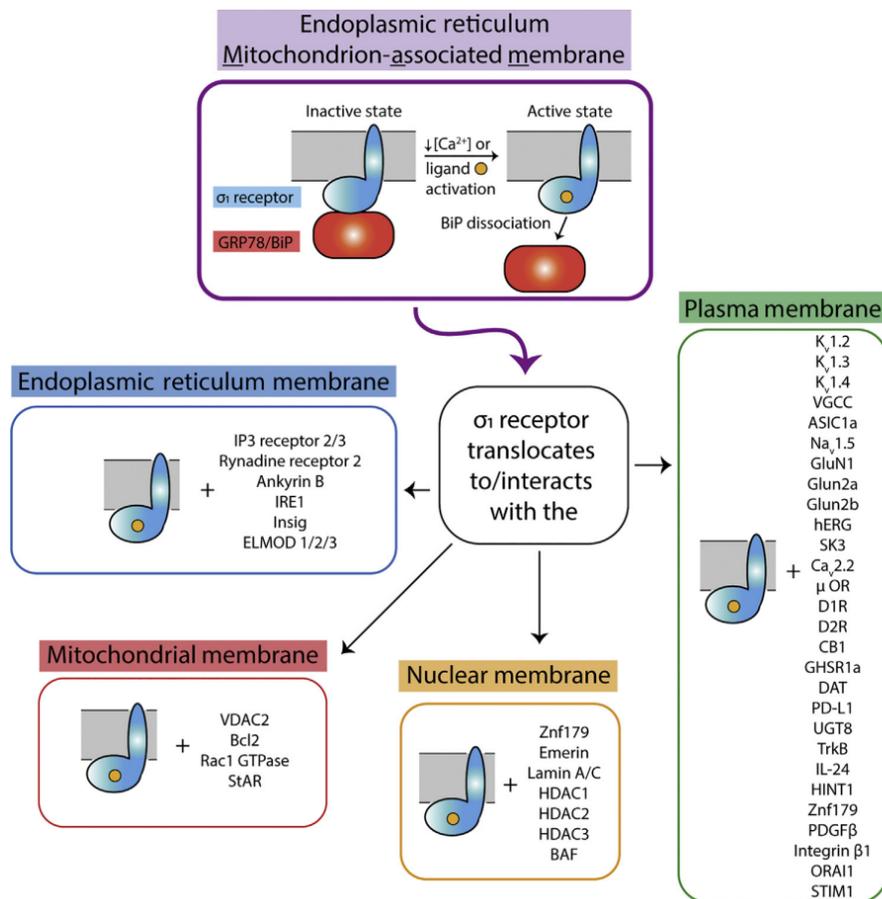


Figure 1.4 : Schéma synoptique des mécanismes d'action de S1R et ces différentes protéines clientes. D'après Schmidt & Kruse, 2019.

1.4 Expression de S1R au niveau du cerveau

L'expression de S1R au niveau du cerveau a été étudiée chez l'humain et dans divers modèles animaux tels que le singe, le rat, le cochon d'Inde et la souris. Ces études ont été réalisées à l'aide de différentes techniques, notamment l'immunohistochimie (IHC), la tomographie par émission de

positrons (PET Scan) et l'hybridation in situ (ISH) (Alonso et al., 2000; Gundlach et al., 1986; Kawamura et al., 2003; Ramakrishnan et al., 2016; Seth et al., 2001). La tomographie par émission de positrons a montré que le récepteur S1R est largement répandu dans le corps humain notamment dans le foie (**Figure 1.5**) et sa présence est plus prononcée dans le cerveau (**Figure 1.6**) (Stone et al., 2006). En effet, le cerveau exprime le S1R d'une manière distincte dans différentes régions cérébrales chez la souris, notamment dans le cortex cérébral, l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus, le cervelet et le noyau accumbens (**Figure 1.7**) (Seth et al., 2001). Chez le rat wild type, le niveau d'immunomarquage de S1R le plus élevé a été associé aux neurones situés dans des régions spécifiques comprenant la couche granuleuse du bulbe olfactif, divers noyaux hypothalamiques, le septum et la corne dorsale de la moelle épinière. En revanche, seule une faible expression est associée aux neurones situés dans les noyaux caudé-putamen et le cervelet (Alonso et al., 2000).

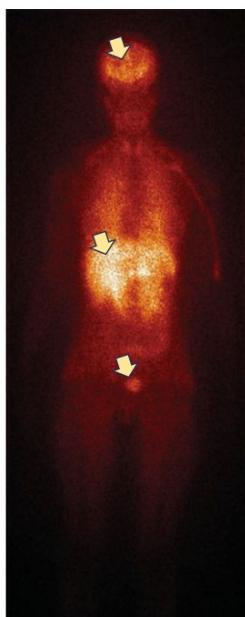


Figure 1.5 : Distribution de S1R dans le corps humain, image réalisée par la tomographie par émission de positron. D'après Stone, 2006.

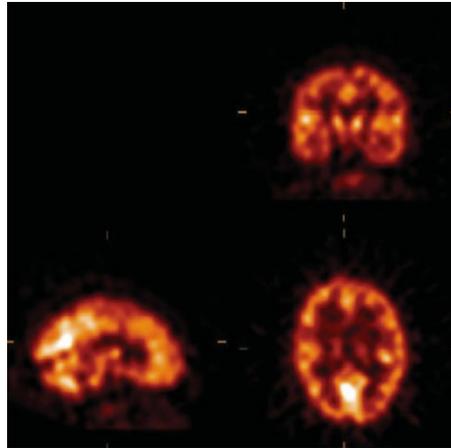


Figure 1.6 : Images PET scan au niveau du cerveau humain; en haut à droite: coupe coronale; en bas à gauche: coupe sagittale; en bas à droite : coupe transaxiale. D'après Stone et al., 2006.

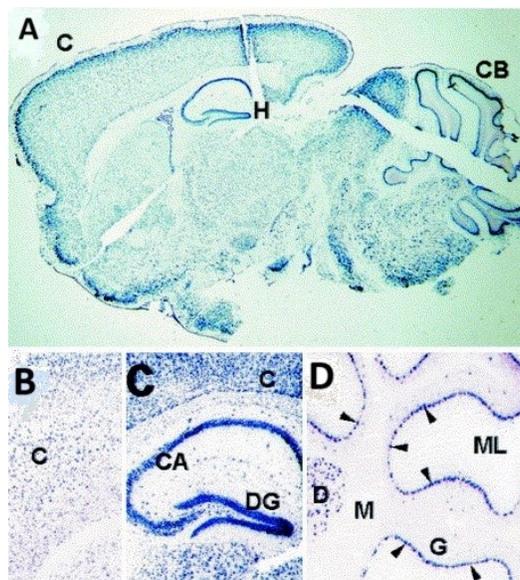


Figure 1.7 : Images représentatives de la distribution régionale du S1R au niveau du cerveau chez la souris par la technique d'hybridation in situ. D'après Seth et al., 2001.

(A) Coupe sagittale du cerveau d'une souris représentant l'expression du S1R au niveau de C, cortex; H, hippocampe; CB, cervelet. Expression du S1R au niveau du cortex (B), de l'hippocampe (CA, Corne d'Ammon; DG, Gyrus dentelé) (C), et au niveau du cervelet G, couche granulaire; ML, couche moléculaire; M, médulla de la substance blanche; D, Noyau cérébelleux profond; les flèches indiquent les corps cellulaires de Purkinje) (D). D'après Seth et al., 2001.

1.5 S1R et les hormones neurostéroïdes

Les neurostéroïdes sont une classe de molécules stéroïdiennes qui se trouvent naturellement dans le cerveau et qui jouent un rôle dans la modulation de l'activité neuronale (Belelli et al., 2022). Ces composés sont synthétisés dans le cerveau à partir de précurseurs stéroïdiens, tels que la progestérone et la déhydroépiandrostérone (DHEA), par des enzymes spécifiques. En effet, les neurostéroïdes sont des ligands endogènes de S1R. Il a été montré que la progestérone sulfate (PREGS) est un agoniste du S1R tandis que le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) et la prégnénolone sont des agonistes de S1R (Pan et al., 2017) (Monnet & Maurice, 2006). En effet, des recherches suggèrent que les neurostéroïdes, tels que l'allopregnanolone, peuvent jouer un rôle dans la modulation de l'humeur et des émotions à travers leur action sur S1R (Froger, 2019; Moriguchi et al., 2011; Ratner et al., 2019; Zorumski et al., 2019). De ce fait, le S1R pourrait jouer des rôles spécifiques chez les mâles versus femelles. Il a été montré que l'expression de S1R diffère entre les souris mâles et femelles dans des modèles de la maladie d'Alzheimer (Danis, 2021). Par ailleurs, aucune recherche sur l'expression de S1R au niveau du cerveau chez les mâles et les femelles dans des conditions non pathologiques n'a été réalisée à ce jour.

1.6 Récepteur S1R et l'âge

L'âge est un facteur qui induit des changements structurels et fonctionnels progressifs au niveau du cerveau. Ces changements peuvent contribuer à des modifications des fonctions cognitives (Esiri, 2007). De plus, l'âge est l'un des facteurs de risque pour de nombreuses maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Duggan et al., 2020). Le récepteur S1R est une protéine présente dans diverses régions du cerveau où il joue un rôle primordial dans la neuroprotection (Lachance et al., 2023). Peu d'études ont été faites sur le changement de l'expression de S1R et sa localisation au niveau du cerveau en fonction de l'âge. Kawamura *et al.*, ont démontré que les sites de liaison au récepteur S1R augmentent avec l'âge au niveau du cerveau chez le singe, en utilisant la technique de TEP scan par [11C]SA4503; un agoniste de S1R (Kawamura et al., 2003). Cependant, il a été remarqué une diminution de la liaison du ligand spécifique au S1R avec l'âge dans quelques régions cérébrales (Ramakrishnan et al., 2016). En utilisant la technique d'immunohistochimie, Phan *et al.*, ont montré que l'expression de S1R au niveau du cerveau chez la souris reste stable à différents stades ontogéniques (Phan et al.,

2003). À ce jour, en raison des différentes techniques et modèles utilisés, les études ne permettent toujours pas de conclure sur les niveaux de l'expression cérébrale de S1R en fonction de l'âge.

1.7 Pathologies liées à S1R

1.7.1 Maladies neurodégénératives

S1R est impliqué dans différentes maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique juvénile. De ce fait, il est considéré comme une cible pour développer de nouvelles pistes thérapeutiques. Cependant, il convient de noter que la compréhension de l'implication du S1R dans les maladies neurodégénératives est encore en cours de développement et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action de S1R.

1.7.2 Maladie d'Alzheimer (MA)

La MA est une maladie neurodégénérative chronique qui provoque une détérioration de la mémoire et des capacités cognitives avec le temps (Selkoe, 2002). Selon l'Organisation mondiale de la santé, MA est considérée comme la principale cause de la démence, affectant environ 55 millions de personnes au monde. Cette maladie est caractérisée par la formation des plaques de béta-amyloïde dans le milieu extracellulaire et les enchevêtrements de neurofibrilles à l'intérieur des neurones. Bien que la démence puisse être causée par de multiples pathologies neurodégénératives ou cérébrovasculaires, en particulier chez les patients âgés, la MA reste la cause la plus fréquente de démence (Schneider et al., 2009). L'âge est le facteur de risque de la MA (Wu et al., 2017). Les femmes sont atteintes de démence plus que les hommes (Wu et al., 2017). Des études ont montré que S1R est impliqué dans la MA. En effet, S1R joue un rôle crucial dans les fonctions cognitives, de ce fait, il est considéré comme une cible pour développer des médicaments pour traiter cette affliction. En utilisant un radioligand [¹¹C]SA4503 sélectif de S1R, il a été montré par le PET que les sites de liaisons du récepteur étaient significativement plus faibles dans les régions frontales, temporale et occipitale lobe, cervelet et thalamus, chez les patients atteints de la MA (Mishina et al., 2008).

La DHEA est une hormone stéroïdienne synthétisée à partir du cholestérol et sécrétée par les glandes surrénales et les cellules du système nerveux central. Cette hormone est un précurseur des hormones sexuelles (Baulieu & Robel, 1998). Le taux de DHEA diminue avec l'âge (Vermeulen,

1995). Le changement du taux de cette hormone est l'un des facteurs favorisant le déclin cognitif et l'apparition des troubles méninges, y compris la MA (Goncharov & Katsya, 2013). En effet, l'activation de S1R par la DHEA améliore la fonction cognitive grâce à la phosphorylation des protéines synaptiques (CaMKII, PKC et ERK) au niveau de l'hippocampe des souris bulbectomisées, un modèle de déficits de mémoire consistant en l'ablation des bulbes olfactifs (Moriguchi et al., 2011).

1.7.3 Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La SLA est une maladie neurodégénérative affectant les motoneurones de la moelle épinière (Ilieva et al., 2009). Cette maladie se manifeste par une paralysie musculaire progressive, une atrophie et des contractures dues à une perte marquée des motoneurones supérieurs et inférieurs.

Le SLA touche environ 1 à 5/100000 personnes dont l'âge varie entre 55 et 65 ans. En effet, plusieurs mutations sont causatives de la SLA familiale et sporadique, telles que C9orf72, SOD1, TARDBP, FUS, TDP-43, ANG et OPTN. Ces mutations induisent la formation d'agrégats protéiques, le stress oxydatif et un dysfonctionnement des mitochondries, et par conséquent la mort cellulaire (Kiernan et al., 2021). Des études ont montré que la mutation c.304G > C au niveau du gène *SIGMAR1* (S1R-E102Q) est causative de la SLA Juvenile. Cette mutation engendre des agrégats de récepteurs Sig-1R^{E102Q} au niveau du cytoplasme (Al-Saif et al., 2011). Il a été reporté également que la surexpression du Sig-1R^{E102Q} dans les cellules Neuro-2A induit à la formation des agrégats de S1R muté ainsi que la réduction de la production d'ATP mitochondriale. Cela engendre des agrégats de la TDP-43 ainsi que son ubiquitination (Tagashira et al., 2014).

1.7.4 Maladie de Parkinson (MP)

La MP est une maladie caractérisée par la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire et la formation des agrégats d'alpha-synucléine, également appelés corps de Lewis. Cette maladie se manifeste par la raideur musculaire, le tremblement et l'akinésie (Poewe et al., 2017). Cette maladie se manifeste également par des troubles cognitifs et psychiatriques (Charvin et al., 2018). Les ganglions de la base qui contrôlent le mouvement du corps sont les principales zones cérébrales affectées par la MP. Ils sont constitués de plusieurs noyaux, dont le noyau caudé, le

putamen, la substance noire et le globus pallidus. Ces noyaux forment un réseau d'interconnexion qui traite les signaux d'initiation et de fin de mouvement (McGregor & Nelson, 2019).

Des mutations au niveau de plusieurs gènes tels que, alpha-synucléine, GBA, DJ-1 et LRRK2 sont associés à la MP. Ces mutations induisent un dysfonctionnement mitochondrial, une neuroinflammation et un stress oxydatif (Poewe et al., 2017). L'administration de PRE-084, un agoniste de S1R, à des souris atteintes de dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriatale a montré une récupération significative au bout de 5 semaines. Il a été remarqué également une augmentation de la densité des fibres dopaminergiques, une récupération modeste de niveau de la dopamine et une surrégulation des facteurs neurotrophique BDNF et GDNF (Francardo et al., 2014).

1.7.5 Maladie de Huntington (MH)

La MH est une maladie héréditaire caractérisée par une dégénérescence progressive des cellules nerveuses dans certaines régions du cerveau. Elle est caractérisée par des troubles moteurs et cognitives, problèmes émotionnels et psychologiques et un déclin des fonctions cognitives. La MH est causée par une mutation dans le gène *HTT*, qui conduit à la production d'une protéine mutée dysfonctionnelle appelée huntingtine (mHtt) (Tabrizi et al., 2019). Cette mutation est due à la répétition de triplet GAA dans l'exon 1 dans le gène *HTT*. La protéine mHtt s'accumule dans les cellules nerveuses, en formant des agrégats toxiques qui interfèrent avec les fonctions cellulaires normales (Tabrizi et al., 2019). Des recherches récentes ont suggéré que S1R pourrait être impliqué dans la MH. Une expression élevée de S1R a été remarquée au niveau du striatum chez des souris transgéniques YAC128 âgées de 12 mois et chez les patients atteints de la MH (Ryskamp et al., 2017). En effet, les souris transgéniques YAC128 expriment le gène MH humain complet avec 128 répétitions CAG et constituent un modèle unique pour l'étude de la MH. La pridopidine, un ligand qui présente une forte affinité pour S1R, pourrait potentiellement contribuer à une réduction significative des mouvements involontaires chez les patients atteints de la MH (BRIeFS, 2010). Également, il a été rapporté une colocalisation de S1R et des agrégats mHtt en utilisant des cellules HeLa exprimant le fragment N-terminal de mHtt (Miki et al., 2015).

1.8 Troubles neuropsychiatriques et S1R

1.8.1 Dépression

La dépression est un trouble de l'humeur principalement persistant qui a un impact négatif sur les aspects sociaux, professionnels et personnels du patient. Selon l'Organisation mondiale de la santé, environ 3,8 % de la population souffrent de dépression. Ce trouble mental courant se caractérise par une humeur dépressive persistante, une perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités, des changements de l'appétit et du sommeil, une diminution de l'énergie et des difficultés de concentration (Henderson et al., 1998). La dépression peut être causée par de nombreux facteurs, notamment des déséquilibres chimiques dans le cerveau, des facteurs génétiques, des événements traumatiques, le stress et d'autres conditions médicales. En effet, il existe plusieurs classes d'antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Plusieurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) interagissent directement avec S1R, soit en tant qu'agonistes dans le cas de la fluvoxamine et de la fluoxétine, ou d'antagonistes dans le cas de la sertraline (Ishima et al., 2014). Une étude de tomographie par émission de positrons a révélé qu'une dose unique de fluvoxamine (150-200 mg) occupait environ 60 % des S1R dans le cerveau humain (Ishikawa et al., 2007). Pabba *et al.*, ont reporté une augmentation de l'expression des sous-unités GluN2A et GluN2B, des sous-unités des récepteurs au glutamate NMDA, en utilisant trois agonistes de S1R: SKF-10074, la pentazocine et un antagoniste de S1R BD1047 (Pabba et al., 2014). Il a été également démontré que l'administration de SA4503, un agoniste sélectif de S1R, a permis la restauration du niveau des GluN1 au niveau du cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale chez les rats ayant un phénotype de type dépressif (Wang et al., 2007). De plus, Ago *et al.*, ont suggéré que l'interaction de S1R avec 5-HT1A, un récepteur à la sérotonine, pourrait contribuer au traitement des troubles psychiatriques liés au déficit des récepteurs GABA_A (Ago et al., 2016). D'autre part, un déficit en récepteurs S1R réduit l'inhibition GABAergique dans l'amygdale basolatérale ce qui provoque des comportements de types dépressifs (Zhang et al., 2017). Il est bien connu que le système sérotoninergique est impliqué dans la régulation de l'humeur et dans les mécanismes d'action antidépresseurs (Miquel-Rio et al., 2022). En effet, il a été reporté que S1R augmente la neurotransmission des récepteurs 5-HT en exerçant des effets antidépresseurs par divers mécanismes. De plus, des antagonistes de S1R (la progestérone et le

BD-1047) induisent un effet de type antidépresseur à la suite de la co-administration de pramipexole et de sertraline, un agoniste des récepteurs dopaminergique et un antidépresseur respectivement (Rogóz & Skuza, 2006).

1.8.2 Trouble de l'anxiété

Le trouble de l'anxiété est un trouble mental caractérisé par une anxiété excessive et persistante qui provoque une détresse significative et altère le fonctionnement quotidien d'une personne. Il existe plusieurs types de troubles anxieux, tel que le trouble d'anxiété sociale (TAS), le trouble de panique, phobie spécifique et trouble anxieux généralisé (TAG). L'origine de l'anxiété pourrait être les altérations fonctionnelles et structurelles de l'amygdale des sujets anxieux (Thomas et al., 2001). L'activation de S1R par son agoniste PRE-084 déclenche la voie de signalisation BDNF-TrkB-ERK (Brain-derived neurotrophic factor -Tropomyosin receptor kinase B- Les Mitogen-activated protein kinases). Cette activation améliore le comportement de type anxieux et les troubles cognitifs chez le rat ayant un trouble de stress post-traumatique (Ji et al., 2016). Ji *et al.*, ont suggéré également que la voie de signalisation médiée par le récepteur NMDA au niveau l'hippocampe pourrait être impliquée dans l'effet anti-anxiété de S1R (Ji et al., 2017).

1.9 Neuroanatomie

S1R est exprimé dans différentes régions cérébrales, à savoir l'hippocampe, le striatum, l'hypothalamus et le cervelet. Des changements dans son expression et sa distribution sont associés à diverses maladies psychiatriques et neurodégénératives. De ce fait, l'étude du niveau d'expression de S1R dans différentes régions cérébrales ainsi que la réalisation d'une cartographie protéique dans les conditions normales, peut servir comme un outil pertinent pour mieux comprendre les changements liés à S1R dans les conditions pathologiques. Dans notre étude, on s'intéresse à l'étude de la distribution du S1R et son niveau d'expression au niveau de l'hippocampe, l'amygdale, le striatum ventral et dorsal. On va également décrire brièvement d'autres structures telles que le cortex, le thalamus et l'hypothalamus.

1.9.1 Hippocampe

1.9.1.1 Structure

L'hippocampe est une petite structure située dans le cerveau. Il tire son nom du fait qu'il ressemble vaguement à un hippocampe marin. L'hippocampe est composé de plusieurs couches de cellules

nerveuses et est impliqué dans la mémoire et dans la navigation spatiale. Il est souvent considéré comme l'un des centres de la mémoire à long terme. Cette structure est formée du gyrus dentelé (DG), les cornes d'Ammon (CA) et le subiculum. Les cornes d'Ammon sont divisées à leur tour en 3 aires différentes: le champ CA1, CA2 et CA3. Ces régions sont interconnectées en un circuit trisynaptique (**Figure 1.8**). En effet, lorsqu'une expérience ou un événement est vécu, les informations sensorielles correspondantes sont transmises au cortex entorhinal, qui agit comme une porte d'entrée vers le circuit hippocampique. De là, les signaux sont transmis à l'hippocampe, où ils sont traités et intégrés dans le contexte des souvenirs existants (**Figure 1.8**).

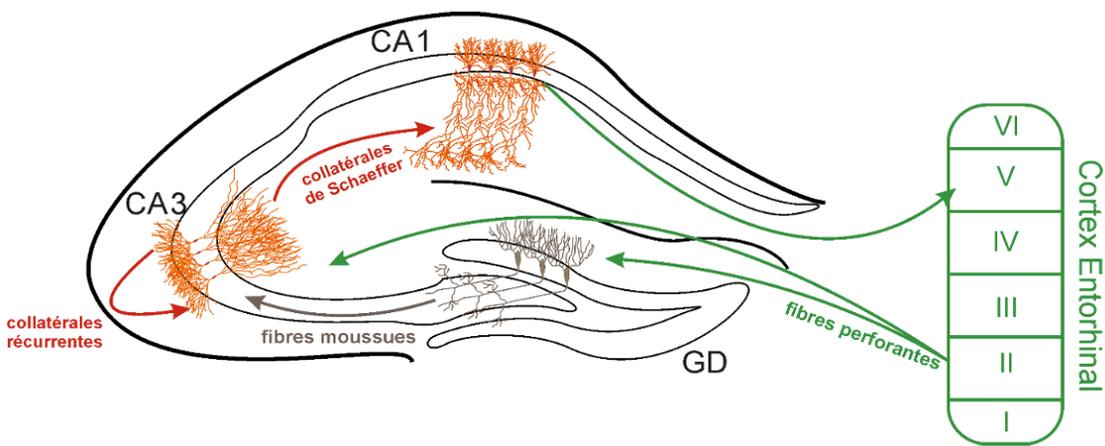


Figure 1.8 : Circuit trisynaptique de l'hippocampe.

Chaque région de l'hippocampe est caractérisée par une organisation laminaire spécifique selon le profil d'expression des gènes (Bienkowski et al., 2018). Les cornes d'Ammon sont divisées en Cinq couches principales: le stratum oriens (SO), le stratum pyramidal (SP), le stratum radiatum (SR), le stratum lacidum (SL) et le stratum lacunosum-moleculare (SLM) (**Figure 1.9**). Le DG est formé du hile, couche moléculaire (ML), couche granulaire (CGL) et sous-granulaire, cette dernière contient des corps cellulaires d'interneurones ainsi que les cellules quiescentes qui vont donner par la suite à des cellules neuronales matures selon le processus de la neurogenèse (Jurkowski et al., 2020) (**Figure 1.10**). Cette neurogenèse joue un rôle crucial dans les fonctions cognitives; il a été montré qu'il y a une corrélation entre les performances cognitives et les marqueurs de la

neurogenèse au niveau du DG chez le singe (macaque rhésus), ainsi qu'un déclin des marqueurs de prolifération et de la maturation avec l'âge (Ngwenya et al., 2015).

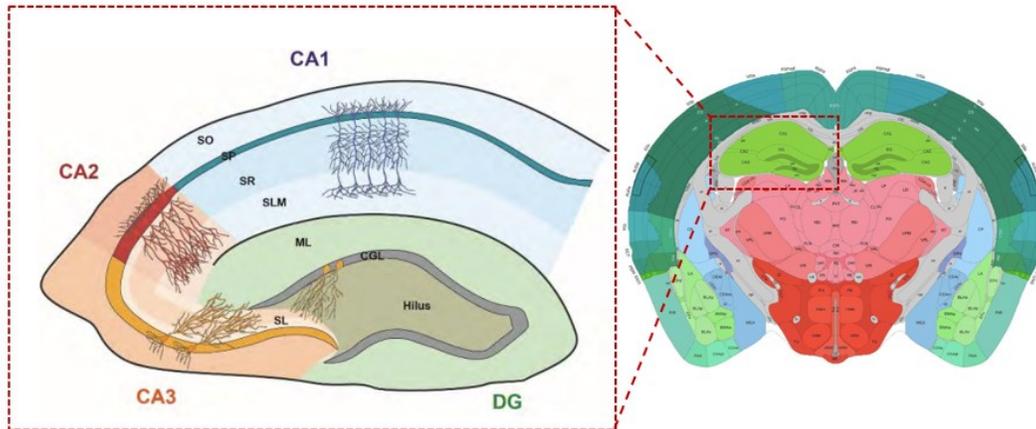


Figure 1.9 : Structure de l'hippocampe et organisation laminaire de ses sous-régions.

Les cornes d'Ammon (CA1, CA2 et CA3) sont formées de 5 couches: le stratum oriens (SO), le stratum pyramidale (SP), le stratum radiatum (SR), le stratum lucidum (SL) et le stratum lacunosum-moléculaire (SLM). Le DG est formé du hile, couche moléculaire (ML), couche granulaire (CGL). D'après (Rey, 2020). La section coronale est adaptée d'*Allen Brain Atlas* <http://atlas.brain-map.org/>.

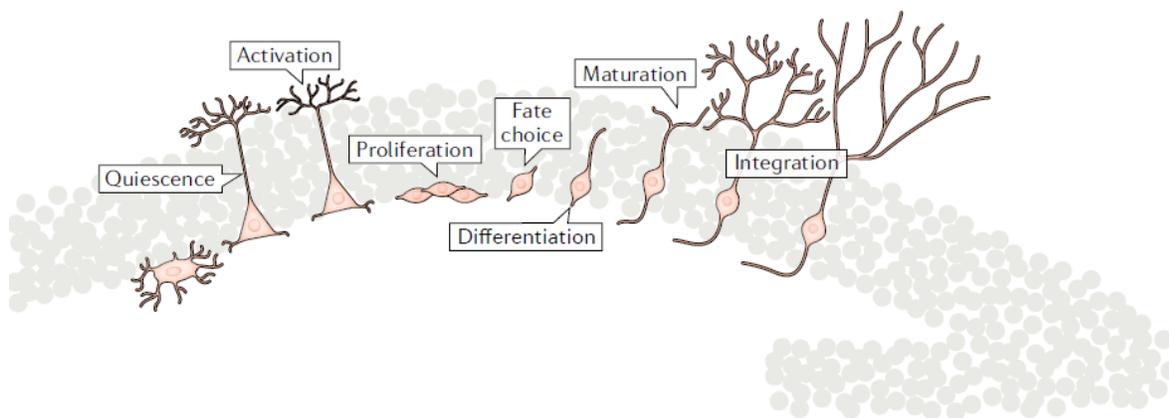


Figure 1.10 : Processus de la neurogenèse au niveau la couche sous-granulaire. D'après Denoth-Lippuner & Jessberger, 2021.

1.9.1.2 Fonctions

L'hippocampe est impliqué dans les fonctions cognitives, principalement, la navigation spatiale, la mémoire et l'apprentissage via sa connexion avec d'autres régions cérébrales telle que les aires corticales, les noyaux septaux et le thalamus (**Figure 1.11**) (Ngwenya et al., 2015). Un dysfonctionnement de l'hippocampe peut entraîner divers problèmes cognitifs et troubles de la mémoire; par exemple, les personnes atteintes de stress post-traumatique peuvent présenter une altération de réseau de connectivité au niveau l'hippocampe. Cela peut se traduire par des problèmes de mémoire, des flashbacks traumatiques et des difficultés à réguler les émotions (Joshi et al., 2020). La MA est une forme de démence progressive qui entraîne une détérioration de la mémoire, des fonctions cognitives et du comportement. L'hippocampe est l'une des premières régions du cerveau à être affectée dans cette maladie (Rao et al., 2022). Des lésions au niveau de l'hippocampe induisent une amnésie antérograde; une forme de perte de mémoire où une personne a du mal à former de nouveaux souvenirs. Cela signifie qu'elle peut rencontrer des difficultés à se rappeler les événements récents ou à retenir de nouvelles informations (Safonova & Arbaje, 2023).

Les récepteurs NMDA jouent un rôle crucial dans les fonctions cognitives, notamment dans la plasticité synaptique et l'apprentissage. Ces récepteurs sont une sous-classe des récepteurs glutamatergiques, qui sont les principaux médiateurs de l'excitation dans le système nerveux central. Le fonctionnement anormal des récepteurs a été associé à divers troubles cognitifs, notamment la schizophrénie, la MA et certains troubles de l'apprentissage (Hashimoto, 2014; Liu et al., 2019). Des études *in vivo* ont montré une interaction de S1R avec les récepteurs NMDA via ces sous-unités, notamment la sous-unité GluN1 (Balasuriya et al., 2013). De même, il a été montré que le traitement avec des agonistes de S1R, à savoir le SKF 10,047, PRE-084 et la pentazocine augmentent l'expression des sous-unités du récepteur NMDA, GluN2A et GluN2B, ainsi que la densité postsynaptique de la protéine PSD-95 (postsynaptic density protein 95) dans l'hippocampe chez le rat (Pabba et al., 2014). De plus, des études comportementales chez des modèles murins ont démontré que des ligands de S1R, tels que la pridopidine et LS-1-137, améliorent la mémoire et l'apprentissage (Malik et al., 2015; Sahlholm et al., 2018)

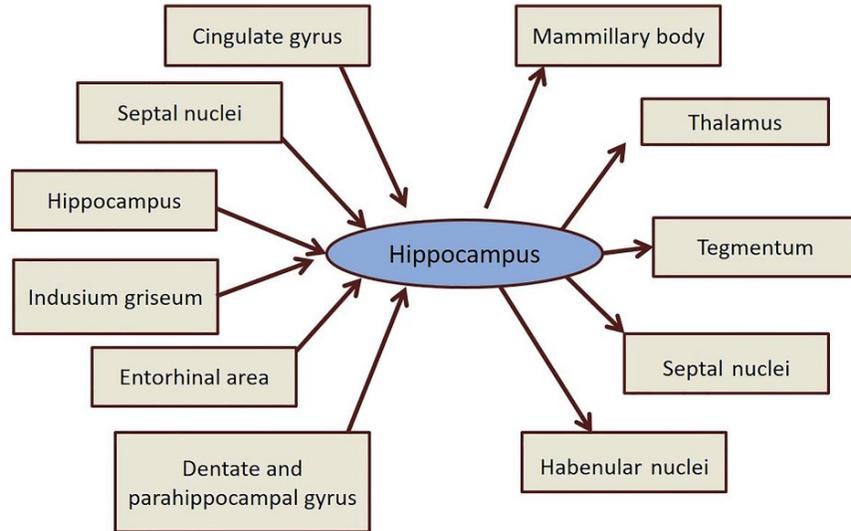


Figure 1.11 : La connectivité de l'hippocampe avec d'autres régions cérébrales. D'après Rao et al., 2022.

1.9.2 Amygdale

1.9.2.1 Structure

L'amygdale est une structure cérébrale formée de plusieurs noyaux regroupés en noyaux, l'amygdale centrale (CeA), basolatérale (BLA), et médiane (MeA). La BLA est constituée de l'amygdale latérale (LA) et de l'amygdale basale (BA), tandis que le CeA est composé des noyaux controlatéraux (CEl) et centromédian (CEm) (**Figure 1.12**) (Gilpin et al., 2015).

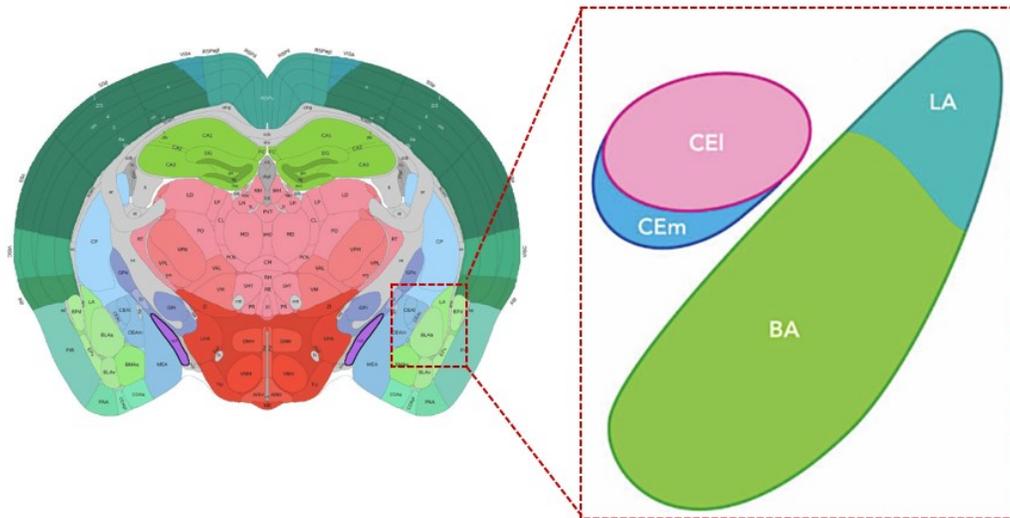


Figure 1.12 : Subdivision anatomique de l'amygdale. Noyau basal (BA), latéral (LA), noyaux controlatéral (CEI) et centromédian (CEm). Section coronale adaptée d'*Allen Brain Atlas* <http://atlas.brain-map.org/>.

La BLA est composée principalement des projections glutamatergiques et des interneurons GABAergiques (l'acide gamma-aminobutyrique), tandis que le noyau central du CeA comprend principalement des neurones GABAergiques (Spampanato et al., 2011). La BLA reçoit des informations de l'environnement par le biais de signaux provenant du thalamus et des cortex sensoriels. De plus, il existe des connexions bidirectionnelles entre la BLA, le cortex préfrontal, l'hippocampe et les aires sensorielles associatives. De plus, la BLA émet des projections en direction du NAc, de la strie terminale et du CeA. Ces trois régions permettraient quant à elles de traduire les informations de la BLA en comportements. En outre, la BLA envoie des projections vers le noyau accumbens (NAc), la strie terminale et la CeA (**Figure 1.13**). Ces trois régions seraient responsables de la traduction des informations provenant de la BLA en comportements tels que l'aversion (Janak & Tye, 2015) (Sah et al., 2003).

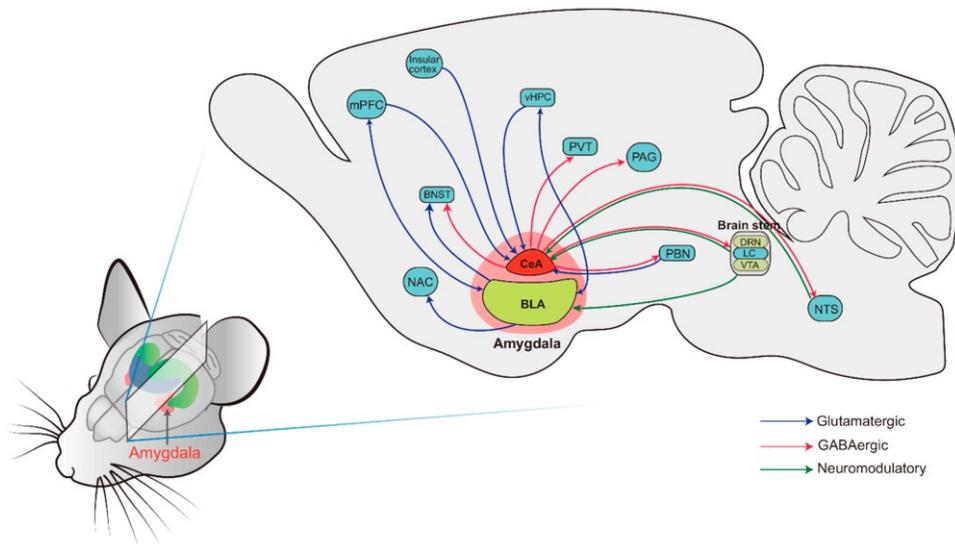


Figure 1.13 : Les principales connexions de la BLA avec d'autres régions cérébrales.

BLA: amygdale basolatérale; BNST: noyau du lit de la strie terminale; CeA: amygdale centrale; DRN: noyau du raphé dorsal; CL: locus coeruleus; mPFC: cortex préfrontal médian; NAc: noyau accumbens; NTS: noyau du tractus solitaire; PAG: gris périaqueducal; PBN: noyau parabrachial; TVP: thalamus paraventriculaire; vHPC: hippocampe ventral; VTA: aire tegmentale ventrale. D'après Hu et al., 2022.

1.9.2.2 Fonctions

L'amygdale joue un rôle dans la mémoire émotionnelle, en particulier, la formation et le stockage des souvenirs liés à la peur (Lee et al., 2013). Elle est impliquée également dans l'anxiété et le stress (Babaev et al., 2018) (Hrybouski et al., 2016; Roozendaal et al., 2009). En effet, des recherches suggèrent que le stress chronique ou les troubles anxieux peuvent altérer le fonctionnement de l'amygdale et de ses connexions avec d'autres régions du cerveau, ce qui peut contribuer au développement de troubles liés au stress tels que l'anxiété et la dépression (Hu et al., 2022). Plusieurs études ont démontré qu'un dysfonctionnement de l'amygdale peut entraîner diverses manifestations et troubles émotionnels, y compris les troubles anxieux tels que le trouble d'anxiété généralisée, le trouble de panique et les phobies sociales (Fitzgerald et al., 2017). Une amygdale hyperactive peut entraîner des réponses émotionnelles exagérées aux stimuli émotionnels, même s'ils ne sont pas réellement menaçants. Cela peut se manifester par des réactions exagérées de peur, de colère ou de tristesse (Phan et al., 2006). De plus, une altération du fonctionnement de l'amygdale a été remarquée chez des patients ayant le trouble du spectre

autistique. Cela peut contribuer à des difficultés dans la reconnaissance et la régulation des émotions, ainsi qu'à des déficits sociaux et de communication (Schumann et al., 2009).

Le déficit de l'expression de S1R au niveau des neurones de l'amygdale basolatérale altère les fonctions synaptiques et la plasticité au niveau de la voie Cortico-BLA. Zhang *et al* ont démontré que des souris KO conditionnel deS1R dans l'amygdale développent un phénotype de type dépressif (Zhang et al., 2017).

1.9.3 Striatum

Le striatum est une structure cérébrale sous-corticale; il constitue la structure la plus large des ganglions de la base (**Figure 1.14**). Il se divise en deux parties principales, à savoir le striatum dorsal et ventral. Le striatum dorsal est principalement associé à la coordination des mouvements moteurs volontaires et des fonctions exécutives, tandis que le striatum ventral est responsable des fonctions liées aux émotions, telles que la récompense et l'aversion.

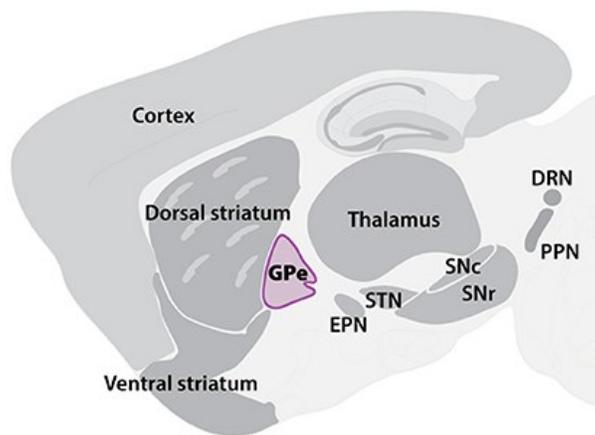


Figure 1.14 : Coupe sagittale d'un cerveau d'une souris, représentant les différents ganglions de la base. D'après Dong et al., 2021.

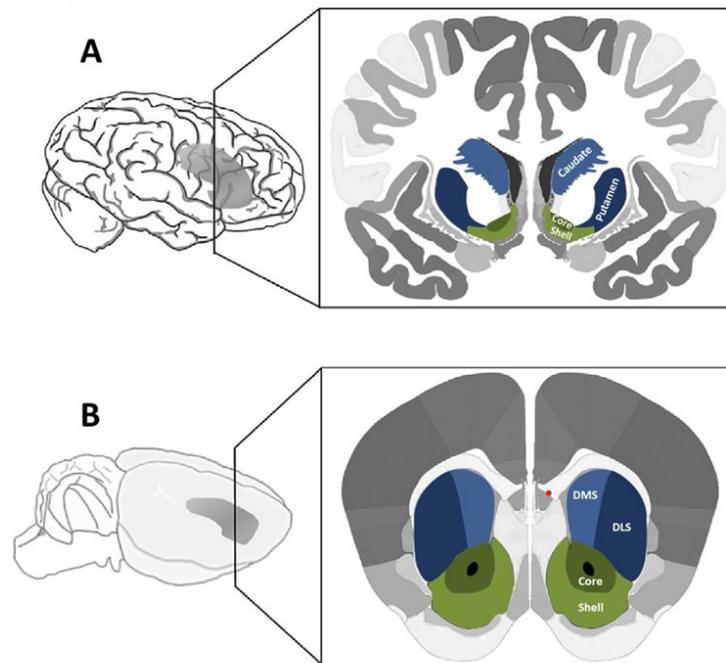


Figure 1.15 : Schéma représentatif du striatum humain vs striatum rongeur.

(A) Le striatum dorsal humain comprend le noyau caudé et le putamen; le striatum ventral comprend le NAc (subdivisé en sous-régions, le cœur et la coquille) et le tubercule olfactif. (B) Le striatum du rongeur est divisé en région dorsale et ventrale; le striatum dorsal est subdivisé en striatum dorsomédian (DMS) et dorsolatéral (DLS); le striatum ventral chez les rongeurs est constitué par le noyau accumbens NAc subdivisé en cœur et coquille. D'après Soares-Cunha et al., 2016.

1.9.3.1 Striatum dorsal

1.9.3.1.1 Structure

Le striatum dorsal est composé de plusieurs noyaux, notamment le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens chez l'humain. Tandis que chez les rongeurs, le striatum dorsal est divisé en dorsomédian (DMS) et dorsolatéral (DLS) (**Figure 1.15**). Ces noyaux sont interconnectés avec d'autres régions du cerveau, telles que le cortex préfrontal, le thalamus, le globus pallidus interne et externe, et la substance noire par le biais de circuits neuronaux complexes. En effet, le striatum dorsal est formé de neurones de projections GABAergiques nommés neurones épineux de taille moyenne (*medium spiny neurons*, MSNs). Ces derniers reçoivent des projections glutamatergiques provenant de diverses régions du cortex cérébral, du thalamus, l'hippocampe et de l'amygdale (Bamford et al., 2018). Les MSNs jouent un rôle crucial dans l'intégration et le traitement des

informations sensorielles et contextuelles. Une fois que les informations pertinentes sont sélectionnées, elles sont transmises aux structures de sortie des noyaux gris centraux, permettant ainsi la génération d'une réponse comportementale appropriée (Gerfen & Surmeier, 2011). Les informations sont intégrées grâce aux neurones dopaminergiques ascendants qui proviennent de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale. Par conséquent, la dopamine joue un rôle crucial en attribuant une valeur motivationnelle positive ou aversive aux informations sensorielles ou contextuelles, ce qui permet d'optimiser les réponses comportementales (Bromberg-Martin et al., 2010). En effet, les noyaux intrinsèques du striatum communiquent via la voie directe et la voie indirecte (**Figure 1.16**). Ces deux voies s'opposent pour permettre le choix des mouvements moteurs. Au sein des noyaux intrinsèques du striatum dorsal, il existe deux principales populations de MSNs, les MSNs excités par la dopamine qui expriment la famille des récepteurs dopaminergiques D1, et les MSNs inhibés par la dopamine et qui expriment la famille des récepteurs dopaminergiques D2. Les neurones qui expriment la famille de récepteurs D1 (D1R-MSNs) envoient des projections au globus pallidus interne (GPI) ou la substance noire (SNpr) pour former la voie directe tandis que ceux exprimant la famille de récepteurs D2 (D2R-MSNs) envoient des projections au globus pallidus externe (GPe) formant la voie indirecte (Young et al., 2021).

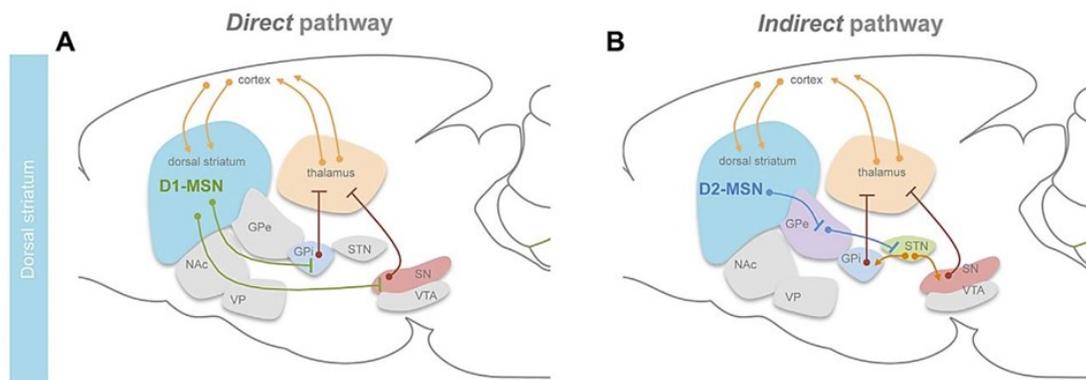


Figure 1.16 : Schéma représentatif de la voie directe et indirecte au niveau du striatum dorsal. D'après Soares-Cunha et al., 2016.

1.9.3.1.2 Fonctions

Le striatum dorsal est une structure qui fait partie des ganglions de la base, jouant un rôle clé dans la fonction motrice (Melief et al., 2018). Il est impliqué également dans la prise de décision et la récompense (Balleine et al., 2007). Des altérations du striatum dorsal peuvent favoriser le

développement des troubles neuropsychiatriques, tels que le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et la toxicomanie (Lipton et al., 2019).

1.9.3.2 Noyau Accumbens

1.9.3.2.1 Structure

Le noyau accumbens (NAc) est une structure des ganglions de base et constitue la partie ventrale du striatum. Il est divisé en deux noyaux: cœur (NAcC) associé aux fonctions motrices, et coquille (NAcSh) associée à la récompense et à la motivation (Alheid & Heimer, 1988). Les deux sous-régions du NAc sont formées de 90-95% de MSNs et 5-10 % d'interneurones (Jiang et al., 2023; Smith & Bolam, 1990). Les D1R-MSNs sont impliqués dans le système de récompense (Renforcement). Cependant, les D2R-MSNs sont impliqués dans les comportements aversifs (Calipari et al., 2016). La région du cœur reçoit des projections du système moteur, tandis que la coquille reçoit des projections du système limbique (Park et al., 2019). En fait, le NAc reçoit des projections glutamatergiques provenant de diverses régions cérébrales, incluant l'amygdale, le cortex préfrontal et hippocampe. Il reçoit également des projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et les projections sérotoninergiques et noradrénergiques du noyau du raphé et du locus cœruleus, respectivement (**Figure 1. 17**) (McDevitt & Graziane, 2018).

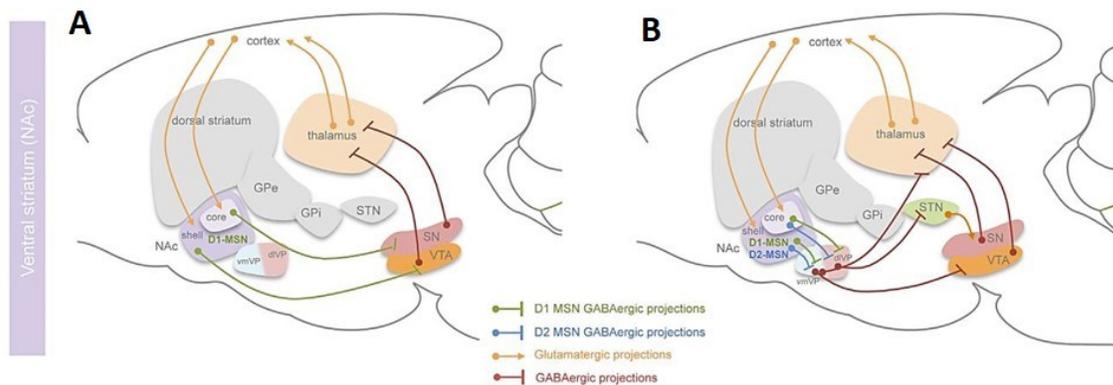


Figure 1.17 : Les voies directes et indirectes du noyau accumbens. D'après Soares-Cunha et al., 2016.

1.9.3.2.2 Fonctions

Le NAc est une composante clé dans le système de récompense. Il est impliqué dans la motivation, le renforcement des comportements qui sont considérés comme gratifiants, et les mécanismes de dépendance et d'addiction. Lorsque des substances addictives, telles que des drogues (cocaïne,

méthamphétamine, etc), sont consommées, elles provoquent une libération massive de dopamine dans le NAc, renforçant ainsi les comportements de recherche de la drogue (Salamone et al., 2005). En tant qu'élément crucial dans le circuit de récompense et le plaisir, plusieurs études ont montré que le NAc joue un rôle central dans l'addiction via la perturbation du système dopaminergique. Des études comportementales ont révélé que le NAc est directement impliqué dans le développement et l'expression de plusieurs phénomènes liés à la dépendance, y compris la sensibilisation motivationnelle, un phénotype comportemental contribuant à la transition de l'utilisation récréative à l'utilisation compulsive de drogues, et l'auto-administration de drogues chez des modèles animaux d'addiction (Bossert et al., 2013). En effet, la cocaïne et les psychostimulants de type amphétamine, y compris la méthamphétamine (METH), produisent l'effet de récompense en augmentant la transmission de la dopamine dans le système limbique, en particulier dans NAc et le cortex préfrontal. La METH provoque des dommages et une dégénérescence des neurones dopaminergiques dans diverses régions du cerveau, notamment le striatum. Les dommages neuronaux dopaminergiques induits par la METH sont impliqués dans la psychose, les troubles de la mémoire et les défauts moteurs (Yasui & Su, 2016).

Le récepteur S1R est impliqué dans l'addiction via la régulation des neurotransmetteurs dopaminergique au niveau du striatum. Une variété de ligands S1R modulent la dopamine et réduisent les effets comportementaux de la METH dans des modèles animaux de comportement addictif, suggérant que le S1R pourrait être une cible thérapeutique viable pour le traitement de la dépendance à la METH (Sambo et al., 2018).

1.9.4 Cortex

1.9.4.1 Structure

Le cortex cérébral est la couche externe du cerveau qui est responsable de nombreuses fonctions cognitives et sensorielles. Il est composé de substance grise, qui contient principalement des corps cellulaires des neurones, et est organisé en plusieurs couches distinctes. L'anatomie du cortex peut être divisée en différentes régions, chacune ayant ses propres caractéristiques structurelles et fonctionnelles. Les principales régions corticales comprennent : le cortex frontal, pariétal, temporal et occipital (Javed et al., 2019). Ces régions corticales sont interconnectées par un réseau complexe de fibres nerveuses, formant des voies de communication qui permettent la transmission de l'information entre les différentes régions (Jawabri & Sharma, 2021).

1.9.4.2 Fonctions

Le cortex joue un rôle central dans la perception, l'attention, la mémoire, la pensée, le langage, la prise de décision et le contrôle moteur. Les lésions ou traumatismes cérébraux peuvent endommager le cortex cérébral, entraînant des problèmes tels que des difficultés de perception, des troubles du langage, des altérations de la mémoire, des troubles moteurs ou des problèmes de planification et de prise de décision. Les maladies psychiatriques telles que la schizophrénie, la dépression majeure et les troubles bipolaires ont été associées à des altérations du cortex cérébral. Une dégénérescence progressive du cortex cérébral provoque le développement des maladies telles que la MA, la MP et la sclérose en plaques.

1.9.5 Thalamus

1.9.5.1 Structure

Le thalamus est une structure cérébrale constituée d'une série de noyaux, incluant le noyau ventral postérieur (NVP), le noyau médian, le noyau latéral, le noyau antérieur, le noyau géniculé latéral (NGl) et le noyau géniculé médian (NGm) (Torrìco & Munakomi, 2022). Ces noyaux sont formés principalement par des neurones excitateurs et inhibiteurs. Les neurones thalamocorticaux reçoivent des informations sensorielles ou motrices du reste du corps et envoient des informations sélectionnées via des fibres nerveuses au cortex cérébral. Le thalamus est également connecté à l'hippocampe, les corps mamillaires et le fornix via le tractus mamillo-thalamique (Stein et al., 2000).

1.9.5.2 Fonctions

La connexion des structures du système limbique aux noyaux antérieurs permet au thalamus d'être impliqué dans l'apprentissage et la mémoire épisodique (Child & Benarroch, 2013). Le thalamus est également impliqué dans la régulation du sommeil et de l'éveil (Steriade & Llinás, 1988). Des dysfonctionnements du thalamus peuvent entraîner des troubles neurologiques et psychiatriques. Par exemple, des lésions thalamiques peuvent causer des troubles de la sensation, tels que des déficits visuels et des troubles du mouvement (Lee & Marsden, 1994; Lehericy et al., 2001).

1.9.6 Hypothalamus

1.9.6.1 Structure

L'hypothalamus est une petite structure située à la base du cerveau, juste en dessous du thalamus. Il est considéré comme une structure de liaison entre le système nerveux et le système endocrinien. De ce fait, il joue un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses fonctions vitales et homéostatiques du corps. L'hypothalamus est constitué de plusieurs noyaux: le noyau suprachiasmatique, le noyau paraventriculaire, le noyau ventromédian, le noyau latéral, le noyau dorsomédian et le noyau infundibulaire (Bear et al., 2018).

1.9.6.2 Fonctions

Les différents noyaux de l'hypothalamus sont impliqués dans la régulation de l'appétit et du comportement alimentaire ainsi que dans la régulation du rythme circadien. Également, ils sont responsables de la régulation de la température corporelle, de la soif, du contrôle du système endocrinien et de la libération d'hormones (Swaab et al., 1993). L'hypothalamus est connecté à de nombreuses autres régions du cerveau et joue un rôle clé dans la coordination des systèmes nerveux autonome et endocrinien. Il reçoit des informations sensorielles et des signaux de différentes parties du corps, puis les intègre et régule les réponses appropriées (Kullmann & Veit, 2021). Un dysfonctionnement de l'hypothalamus peut se manifester de différentes manières telles que l'anorexie, la boulimie ou l'obésité (Whiting et al., 2018).

1.10 Objectifs de recherche

L'analyse de l'expression de S1R dans le cerveau a été examinée dans différentes espèces, notamment l'homme, le singe, le rat, le cochon d'Inde et la souris. Ces investigations ont impliqué diverses méthodes, dont l'immunohistochimie, la tomographie par émission de positons (PET Scan) et l'hybridation in situ. À l'heure actuelle, les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de tirer une conclusion probante en ce qui concerne le changement de l'expression de S1R avec l'âge au niveau du cerveau dans des conditions non pathologiques. En tant que protéine chaperonne, S1R est régulée par des ligands tels que les hormones sexuelles neurostéroïdiennes. En effet, des études indiquent que les neurostéroïdes, incluant l'allopregnanolone, pourraient influencer la régulation de l'humeur et les émotions en agissant sur le S1R. De ce fait, S1R pourrait jouer des rôles spécifiques chez les mâles versus femelles. Il a été montré que l'expression de S1R diffère

entre les souris mâles et femelles dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, aucune recherche sur l'expression de S1R au niveau du cerveau chez les mâles et les femelles dans des conditions non pathologiques n'a été réalisée à ce jour. Dans cette optique, l'objectif principal de ce projet est d'étudier la distribution et le niveau d'expression de S1R dans différentes régions cérébrales à différents stades ontogénétiques (Juvénile, jeune adulte et adulte). Et ceci en prenant en considération le sexe. En fait, l'étude de S1R chez la souris à différents stades de développement permet de mieux comprendre les changements de son expression et sa fonction au fil du temps. De plus, l'étude de S1R en fonction du sexe permet d'identifier d'éventuelles divergences biologiques qui pourraient avoir des implications pour le traitement de certaines maladies.

CHAPITRE 2

ARTICLE

EXPRESSION DE S1R EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE AU NIVEAU DE CERVEAU CHEZ LA SOURIS

Khadija Tarmoun^{1,2,4}, Véronik Lachance^{*1,2}, Saïd Kourrich^{*1,2,3,4}

¹Département des sciences biologiques, Université de Québec à Montréal, Montréal, Canada

²Centre d'Excellence en Recherche sur les Maladies Orphelines – Fondation Courtois
(CERMO-FC)

³Center for Studies in Behavioral Neurobiology, Concordia University, Montreal, QC, Canada

⁴Graduate program of Biochemistry

* Co-corresponding authors

2.1 Résumé

Sigma-1R (S1R) est une protéine ubiquitaire exprimée partout dans le corps, notamment dans le cerveau et le foie. Elle est considérée comme une protéine chaperonne résidente du réticulum endoplasmique, dont l'activité peut être régulée par des ligands endogènes et exogènes, incluant les neurostéroïdes, en particulier les stéroïdes sexuels. L'activation de S1R régule diverses voies de signalisation cellulaires contribuant à la régulation de plusieurs fonctions cellulaires telles que l'homéostasie des protéines, la survie cellulaire, l'excitabilité neuronale, et la plasticité synaptique, et cérébrale telles que les processus de mémoire, la régulation des émotions et les mécanismes impliqués dans les comportements de récompenses. Il est aujourd'hui bien établi que la physiologie cérébrale est influencée par le sexe et subit des changements avec l'âge. Ces changements font partie du processus normal du vieillissement et peuvent entraîner des répercussions sur la régulation de diverses fonctions cellulaires, les fonctions cognitives, les émotions ou autres comportements chez les deux sexes. Malgré ses fonctions critiques, le profil d'expression de S1R dans le cerveau avec l'âge et en fonction de sexe n'a pas encore été établi. Pour cela, nous avons utilisé la technique de marquage par immunofluorescence de S1R dans le cerveau de souris à différents stades ontogénétiques (juvéniles, jeunes adultes et adultes) chez les mâles et les femelles. Nous avons trouvé que S1R est exprimé partout dans le cerveau chez les mâles et les femelles, et cela, quel que soit l'âge. Cependant, une forte intensité a été remarquée dans l'hippocampe, spécifiquement dans les régions CA1 et CA3. Au niveau du gyrus dentelé, S1R n'est pas exprimé dans la couche sous-granulaire chez les souris juvéniles. De plus, le niveau de l'expression de S1R diminue considérablement à l'âge adulte tant chez les mâles que les femelles.

Mots clés : récepteur Sigma-1R, cerveau, immunofluorescence, protéine chaperonne, sexe, âge.

2.2 Introduction

Dans le cerveau, S1R est largement exprimé dans les régions impliquées dans la cognition, la régulation des émotions et l'apprentissage, notamment l'hippocampe, l'amygdale, le cortex, le striatum, le thalamus et l'hypothalamus (Ramakrishnan et al., 2016). En effet, S1R est une protéine chaperonne ubiquitaire localisée au niveau de l'interface réticulum endoplasmique-mitochondrie (MAMs), où elle forme un complexe avec la protéine BiP (Hayashi & Su, 2007b). L'activité de S1R est modulée par des ligands tels que la cocaïne, la méthamphétamine, quelques médicaments antipsychotiques et les neurostéroïdes (Penke et al., 2018).

Un stress au niveau de réticulum endoplasmique ou l'intervention d'un agoniste de S1R engendre la dissociation du complexe BiP-S1R (Penke et al., 2018). Cette dissociation induit la redistribution de S1R vers d'autres interfaces, par exemple, l'interface réticulum endoplasmique-membrane nucléaire et réticulum endoplasmique-gouttelettes lipidiques. En tant que neuroprotecteur, S1R contribue à la régulation de l'homéostasie calcique, le métabolisme des lipides, l'autophagie et le repliement des protéines (Lachance et al., 2023). Étant donné ses diverses fonctions cellulaires et neuroprotectrices, S1R module plusieurs mécanismes impliqués dans la régulation des comportements, de l'humeur et des processus cognitifs. La perturbation de ses fonctions, par des mutations génétiques par exemple, peuvent donc mener à diverses maladies du système nerveux, notamment des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique, et des troubles neuropsychiatriques tels l'addiction à la cocaïne, la dépression, et l'anxiété (Chevallier et al., 2011; Jin et al., 2015; Maurice et al., 2002; Timur A Mavlyutov et al., 2015; Ren et al., 2022). S1R interagit avec les hormones sexuelles neurostéroïdiennes (Penke et al., 2018). Ces dernières sont des ligands endogènes de S1R. Il a été montré que la progestérone sulfate est un agoniste de S1R tandis que déhydroépiandrostérone (DHEA) et la prégnénolone sont des antagonistes de S1R (Pan et al., 2017) (Monnet & Maurice, 2006). L'activation de S1R par la DHEA améliore la fonction cognitive grâce à la phosphorylation des protéines synaptiques (CaMKII, PKC et ERK) au niveau de l'hippocampe de souris bulbectomisées; un modèle utilisé pour étudier les troubles de la mémoire (Moriguchi et al., 2011). De ce fait, le S1R pourrait jouer des rôles spécifiques chez les mâles versus femelle. Il a été montré que l'expression de S1R diffère entre les souris mâles et femelles dans le cas de la maladie d'Alzheimer (Danis, 2021). Par ailleurs, aucune recherche n'a été réalisée sur l'étude de S1R au niveau du cerveau chez les mâles versus femelles dans les conditions non pathologiques.

L'expression de S1R au niveau du cerveau a été étudiée chez l'humain et dans divers modèles animaux tels que le singe, le rat, le cochon d'Inde et la souris. Ces études ont été réalisées à l'aide de différentes techniques, notamment l'immunohistochimie, la tomographie par émission de positrons (PET Scan) et l'hybridation in situ (Alonso et al., 2000; Gundlach et al., 1986; Kawamura et al., 2003; Ramakrishnan et al., 2016; Seth et al., 2001). Le PET Scan a montré que le récepteur S1R est largement répandu dans le corps humain et sa présence est plus prononcée dans le foie et le cerveau (Stone et al., 2006). Les données disponibles dans la littérature sur l'expression de S1R au niveau du cerveau ne sont pas concluantes sur le changement de son expression selon l'âge. En effet, Kawamura et al. ont démontré que les sites de liaison au récepteur S1R augmentent avec l'âge au niveau du cerveau chez le singe en utilisant le PET scan (Kawamura et al., 2003). Il a été remarqué une diminution de la liaison du ligand spécifique au S1R avec l'âge dans quelques régions cérébrales (Ramakrishnan et al., 2016). En utilisant la technique d'immunohistochimie, Phan *et al.*, ont montré que l'expression de S1R au niveau du cerveau chez la souris C57BL/6 reste stable à différents stades ontogéniques (Phan et al., 2003). L'âge est un facteur qui induit des changements structurels et fonctionnels progressifs au niveau du cerveau. Ces changements peuvent contribuer à des modifications des fonctions cognitives (Esiri, 2007). De plus, l'âge est l'un des facteurs de risque pour de nombreuses maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Duggan et al., 2020) dont la prévalence de ces maladies diffère selon le sexe. Peu de recherches se sont penchées sur la variation de l'expression des récepteurs S1R dans le cerveau en fonction de l'âge. Il a été remarqué une diminution de la liaison du ligand spécifique au S1R avec l'âge dans quelques régions cérébrales (Ramakrishnan et al., 2016). Chez la souris l'expression du S1R au niveau du cerveau reste stable à différents stades ontogéniques (Phan et al., 2003). Cependant, une étude menée par Kawamura et al. a révélé que les sites de liaison des récepteurs S1R augmentent en nombre avec l'âge dans le cerveau des singes. (Kawamura et al., 2003). Etant donné que les études réalisées sur différents modèles animaux et avec différentes techniques ne sont pas concluantes sur le changement de l'expression de S1R avec l'âge, l'objectif de cette étude est la détermination de l'expression du S1R en fonction de l'âge au niveau du cerveau chez la souris mâle et femelle.

2.3 Matériel et méthodes

2.3.1 Animaux

Trois groupes de souris C57BL/6J sauvages contenant des mâles et des femelles (N=18) à trois stades ontogéniques, juvéniles (4 semaines), jeune adulte (8-16 semaines), et adulte (32-40 semaines) ont été étudiés. Chaque groupe contient trois mâles et 3 femelles. Les souris proviennent de laboratoire Jackson (Bar Harbor, Main, USA) et ont été hébergées à l'animalerie de l'Université de Québec à Montréal. Les animaux ont été maintenus à température constante 22°C, humidité à 40-60% et sous un cycle lumière/obscurité de 12 h avec nourriture et eau librement disponibles.

2.3.2 Immunofluorescence

Afin de déterminer la localisation et les niveaux d'expression de S1R au niveau du cerveau en fonction de l'âge et du sexe chez la souris, nous avons utilisé l'immunofluorescence indirecte. Pour ce faire, nous avons effectué un double marquage en utilisant un anticorps spécifique au S1R (Rouge) et le Hoechst pour les noyaux (Bleu). Les souris ont d'abord été perfusées et leurs cerveaux fixés au paraformaldéhyde (PFA). Pour cela, les souris ont été anesthésiées avec un mélange de kétamine/Xylazine (200 mg/kg de la kétamine et 20 mg/kg de xylazine) injecté par voie intrapéritonéal. Ensuite, les souris ont été perfusées par voie intracardiaque et avec du 1X PBS puis le PFA 4% (Cat # 441244, Sigma) suivis d'une extraction des cerveaux. Ces derniers ont ensuite été immergés pendant une nuit dans le PFA 4% à 4°C. Après la post-fixation, les cerveaux ont été transférés dans le sucrose 30% pendant 48h. Ensuite, les cerveaux ont été directement immergés dans de la glace sèche pendant 30s pour les congeler. Des sections coronales de 30 µm ont été réalisées à l'aide d'un cryostat, et conservées dans un liquide cryoprotectant (25 % glycérol (Cat # G7893, Sigma), 30 % éthylène glycol (Cat # 324558, Sigma), 25 %PB 1M, pH=7,2). Ces sections ont été réalisées en faisant référence à l'atlas du cerveau de la souris suivant : « The mouse brain in stereotaxic coordinates ; Second Edition » (George Paxinos et Keith B.J. Franklin). Ensuite, les sections coronales ont été montées sur des lames. Chaque lame contient les mâles et les femelles ainsi que les trois tranches d'âges. Trois répétitions ont été faites pour chaque lame (Figure 3.1 Annexe). La détection de S1R au niveau des coupes des cerveaux a été réalisée à l'aide de l'immunofluorescence indirecte. La technique de l'immunofluorescence se déroule en plusieurs étapes. La première étape consiste l'incubation du tissu dans le triton-X-100 0,3 % pendant 1h. Ensuite, les tranches ont été incubées dans le sérum de chèvre 10 % pendant une heure à

température ambiante pour bloquer les liaisons non spécifiques. Les tranches ont été par la suite incubées dans l'anticorps primaire de lapin anti-S1R (Cat# 74807S, Cell Signaling, 1/1000) à 4°C pendant 24h suivis d'une incubation dans l'anticorps secondaire de chèvre anti-lapin IgG couplé à un fluorophore Alexa fluor 647 (Cat # Q48285, ThermoFisher, 1/200) pendant 1h à température pièce. Le marquage des noyaux a été fait à l'aide de colorant Hoechst 33342 (Cat # H1399, ThermoFisher, 100 mg) pendant 10 min à température pièce et à l'abri de la lumière (1/5000). La spécificité de l'anticorps anti-S1R utilisé a été confirmée par l'utilisation de contrôle d'adsorption (**Figure 2.1**), qui consiste l'incubation de tissu avec l'anticorps anti-S1R bloqué par le fragment de protéine recombinante S1R-C purifié dans notre laboratoire. Le fragment C-terminal de S1R constitue le site de liaison de différents ligands. Le blocage de l'anticorps anti-S1R a été fait par son incubation avec la protéine recombinante S1R-C pendant une nuit à 4°C.

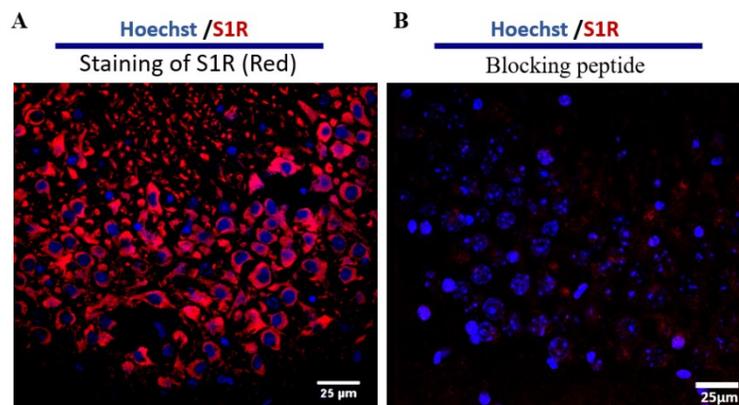


Figure 2.1 : Spécificité de l'anticorps anti-S1R.

(A) Coloration de S1R (rouge) en utilisant Rabbit Anti-S1R comme anticorps primaire (Cat #74807S, Cell Signaling, 1/1000) et anticorps secondaire chèvre Anti-Rabbit Alexa Fluor® 647 Conjugate (Cat # Q48285, ThermoFisher, 1/200), Coloration de noyau par Hoechst (bleue). (B) Contrôle d'adsorption (Incubation d'Anti-S1R "bloqué" avec un fragment de protéine recombinante S1R-Cterminal).

2.3.3 Microscopie confocale et quantification

Les images d'immunofluorescence ont été acquises avec des objectifs à immersion (20X et 60X) à l'aide d'un microscope confocal Nikon A1R. Le traitement d'images et la quantification de S1R ont été faits par le logiciel FIJI (ImageJ v.1.51r). Pour la quantification du S1R, les régions d'intérêts ont été délimitées manuellement selon l'atlas du cerveau de la souris suivant : The mouse

brain in stereotaxic coordinates ; Second Edition. L'intensité du signal de chaque région d'intérêt a été normalisée par rapport au champ CA1 des souris juvéniles mâles. Afin de comparer les différentes structures à l'intérieur de chaque groupe d'âge et en fonction du sexe, les valeurs d'intensité du signal ont été normalisées au Champ CA1 spécifique à chaque groupe d'âge.

2.3.4 Analyse statistique

Le logiciel Prism 8.0 a été utilisé pour l'analyse statistique. Les données expérimentales ont été comparées à l'aide d'ANOVA à deux facteurs suivit d'une comparaison multiple par le test de Bonferroni, et la valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

2.4 Résultats

Nous avons détecté l'expression de S1R au niveau des couches du bulbe olfactif, incluant la couche glomérulaire (CGL), la couche plexiforme (CP) et la couche granulaire (CGr). S1R est également exprimé au niveau du cortex (CTX), le septum (SP), le striatum (ST), le noyau accumbens (NAc), l'hippocampe (Hpd), l'hypothalamus (Hy), le thalamus (Th), l'Amygdale (Am), la substance noire (SNr), le pons (p), le noyau dorsal de raphé (Dr), et les couches granulaire (CGr) et moléculaire (CM) du cervelet (**Figure 2.2**). Le niveau le plus élevé d'expression du récepteur S1R a été observé dans l'hippocampe, spécifiquement dans les régions CA1 et CA3, chez les mâles juvéniles et adultes. Cependant, chez les femelles de différents âges ainsi que chez les mâles jeunes adultes, le S1R est fortement exprimé dans la région CA3. L'expression du récepteur S1R dans la région DG n'a pas montré de significativité chez les juvéniles et les jeunes adultes des deux sexes par rapport à la région CA1. En ce qui concerne les adultes mâles et femelles, l'expression du S1R dans la région DG est moindre par rapport à la région CA1 (**Tableau 2.1**) (**Figure 2.3**). Suivi de l'amygdale chez les mâles à tous les âges et les adultes chez les femelles. Aucune différence significative n'a été constatée entre l'amygdale, CA1 et CA3 chez les juvéniles et les jeunes adultes femelles (**Figure 2.3**). Le S1R est légèrement exprimé au niveau de l'hypothalamus, cortex moteur et cingulaire, et le striatum dorsal. Dans le thalamus, on observe une faible expression du S1R, que ce soit chez les mâles ou les femelles (**Tableau 2.1**) (**Figure 2.3**).

Hoechst /S1R

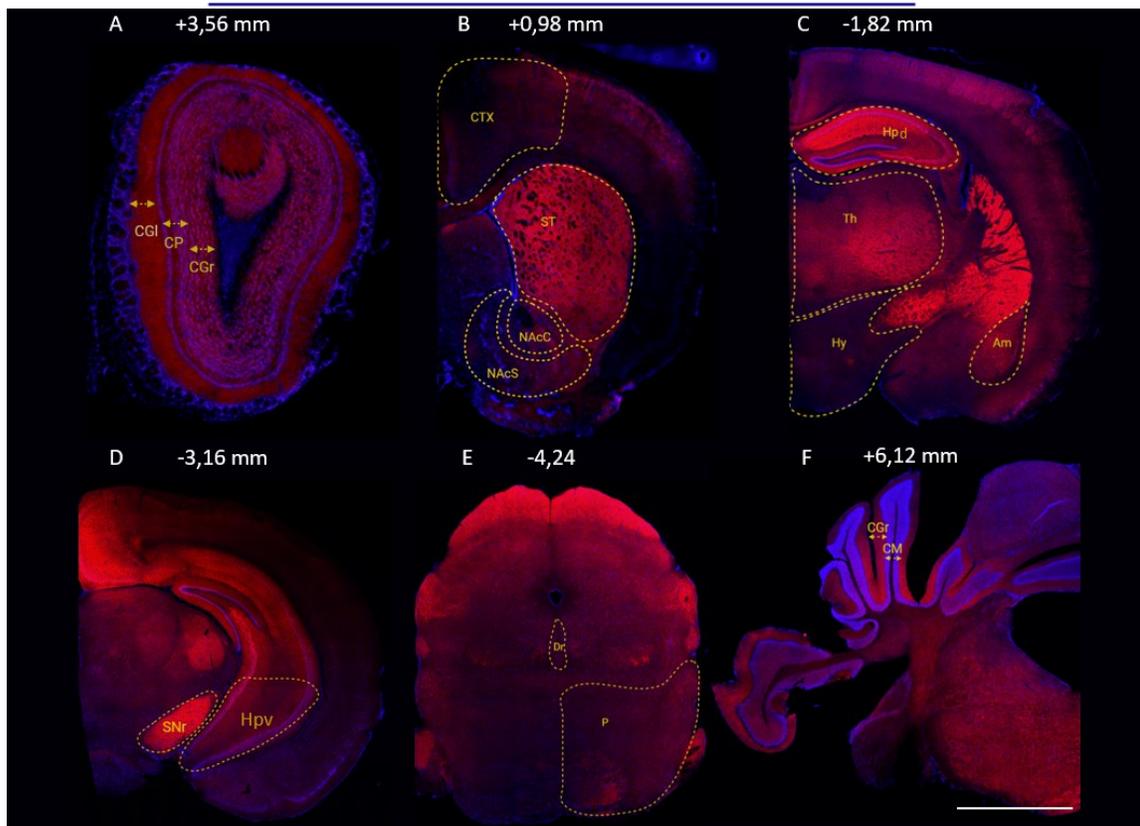


Figure 2.2 : Sections coronales rostro-caudales d'un cerveau mâle juvénile montrant la distribution de S1R au niveau des régions sélectionnées (régions délimitées par une ligne en pointillé). S1R est en rouge et les noyaux en bleu.

(A) Différentes couches des bulbes olfactifs : CGL, Couche glomérulaire; CP, couche plexiforme; CGr, couche granulaire. (B) CTX, cortex; SP, Septum; St, striatum; NAc, noyau accumbens. (C) Hpd, Hippocampe dorsal; Hy, hypothalamus; Th, thalamus; Am, Amygdale. (D) SNr, substance noire; Hpv, Hippocampe ventral. (E) P, pons; Dr, noyau dorsal du raphé. (F) Couche du cervelet. CGr, couche granulaire; CM, couche moléculaire. Échelle=1000 μ m.

Tableau 2.1 : Ratio d'intensité de l'expression de S1R dans les régions cérébrales en fonction du sexe et de l'âge chez la souris. Les valeurs sont présentées par la moyenne \pm SEM. L'intensité du signal de chaque région d'intérêt a été normalisée par rapport au champ CA1 des souris juvéniles mâles.

Ratio d'intensité du signal de l'expression de S1R en %						
Région cérébrale	Femelle			Mâle		
	Juvenile (N=3)	Jeune adulte (N=3)	Adulte (N=3)	Juvenile (N=3)	Jeune adulte (N=3)	Adulte (N=3)
Hippocampe						
- Champ CA1	73,56 \pm 7,13	51,59 \pm 6,61	39,61 \pm 7,25	100	43,72 \pm 8,75	38,94 \pm 5,87
- Champ CA3	103,07 \pm 2,74	70,91 \pm 9,5	56,87 \pm 3,58	98,19 \pm 10,02	83,83 \pm 3,26	45,64 \pm 6,03
- DG	84,91 \pm 10,74	32,09 \pm 2,10	31,83 \pm 2,93	94,54 \pm 18,97	34,55 \pm 10,75	39,27 \pm 8,02
Thalamus						
Thalamus	6,86 \pm 0,73	4,58 \pm 0,19	2,15 \pm 0,25	7,22 \pm 0,44	4,30 \pm 0,16	2,06 \pm 0,11
Amygdale						
Amygdale	55,02 \pm 13,97	21,60 \pm 2,56	15,34 \pm 1,76	54,95 \pm 14,87	21,46 \pm 8,29	16,83 \pm 1,06
Hypothalamus						
Hypothalamus	21,52 \pm 4,20	6,42 \pm 1,05	6,92 \pm 1,28	13,33 \pm 0,41	7,15 \pm 1,81	7,17 \pm 1,06
Cortex						
-Cortex cingulaire	21,61 \pm 2,05	10,94 \pm 2,09	5,94 \pm 1,84	24,42 \pm 2,74	8,96 \pm 1,04	4,87 \pm 0,35
-Cortex Moteur	22,95 \pm 4,84	8,40 \pm 0,6	4,98 \pm 0,49	20,42 \pm 3,83	6,95 \pm 0,81	3,66 \pm 0,57
Striatum dorsal						
Striatum dorsal	18,01 \pm 1,33	9,74 \pm 0,86	7,78 \pm 0,31	20,38 \pm 5,12	10,65 \pm 0,84	6,69 \pm 0,9

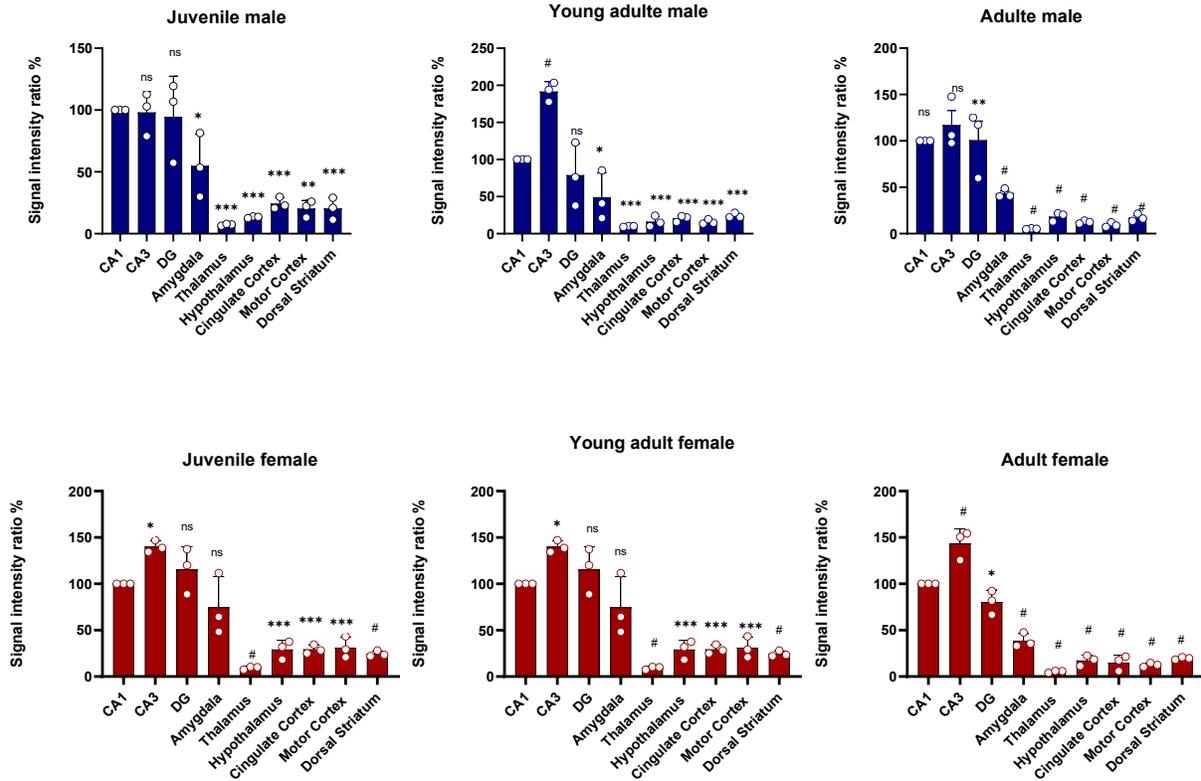


Figure 2.3 : Ratio de l'intensité de signal de S1R en % au niveau de champs CA1, CA3, amygdale, thalamus, hypothalamus, cortex cingulaire et moteur et striatum dorsal chez les mâles et chez les femelles en fonction de l'âge. Les données représentent la moyenne \pm SEM ; * $<p = 0,05$. ** $<p = 0,01$, *** $<p = 0,001$, # $<p = 0,0001$ (ANOVA à deux facteurs).

2.4.1 Expression et distribution de S1R au niveau de l'hippocampe, amygdale, thalamus et hypothalamus selon l'âge et le sexe

S1R est exprimé dans l'hippocampe (**Hpd**), thalamus (**Th**), l'hypothalamus (**Hy**) et l'amygdale (**Am**) (**Figure 2.4 B-C**). L'expression de S1R, quel que soit la région cérébrale, est principalement périnucléaire dans toutes les régions (**Figure 2.4D**).

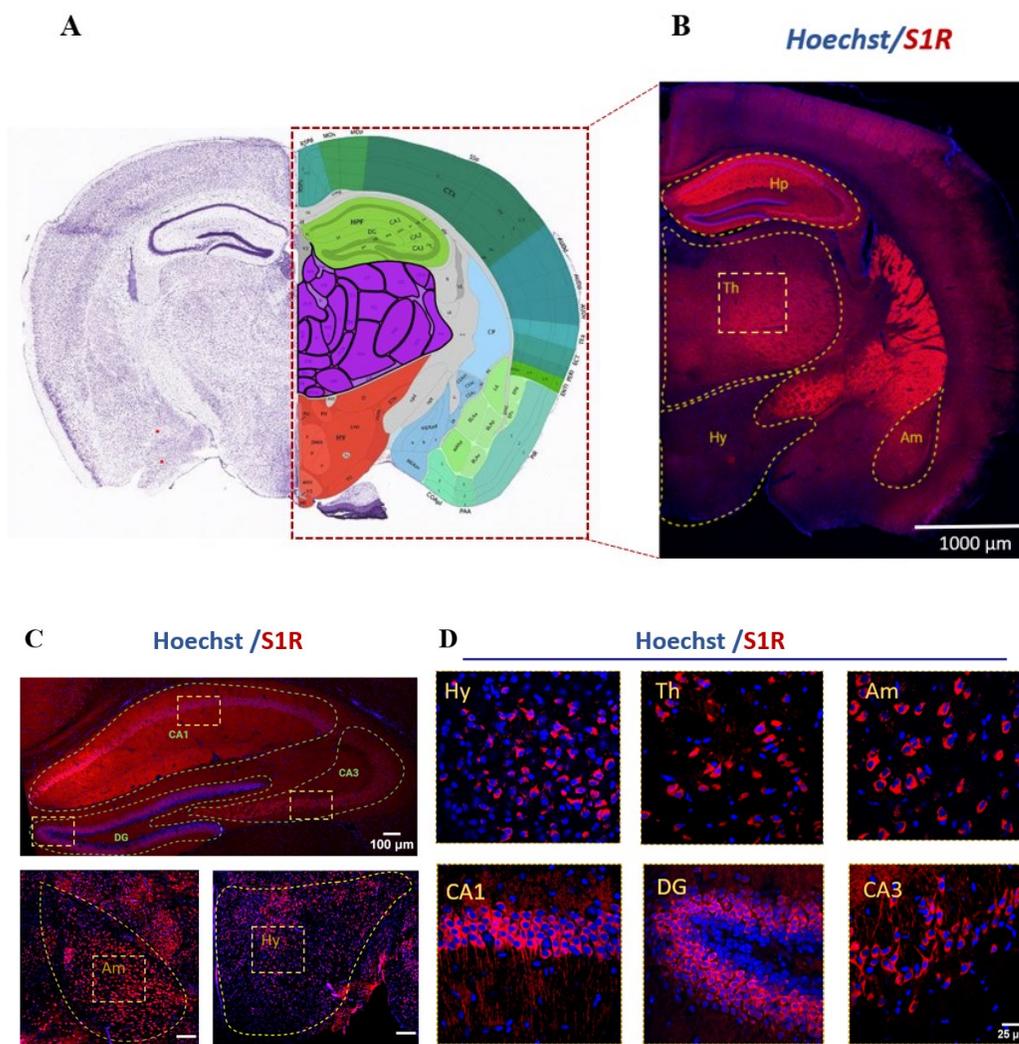


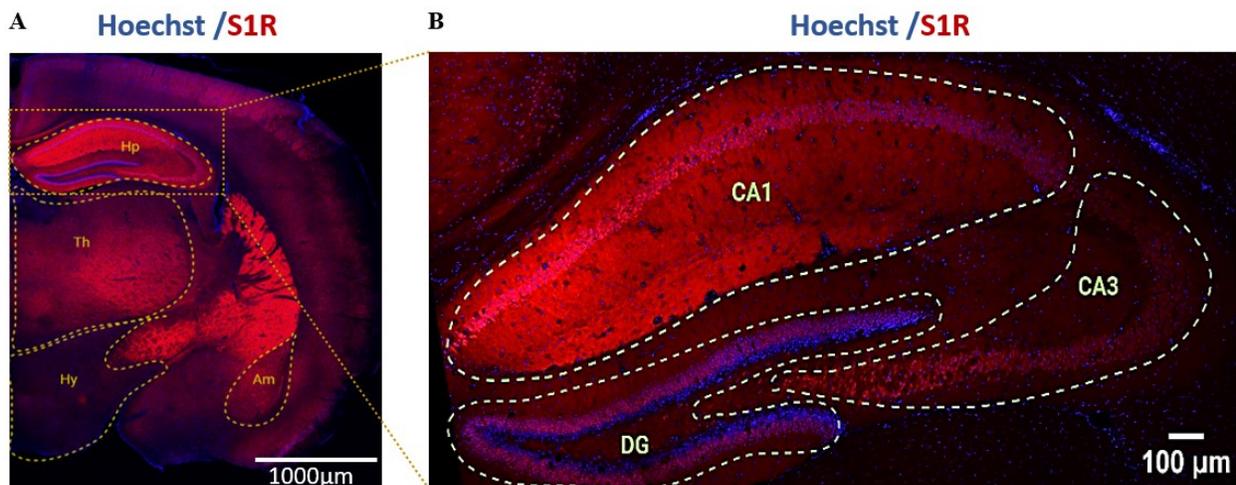
Figure 2.4 : Distribution de S1R dans l'hippocampe l'amygdale, l'hypothalamus et le thalamus.

(A) Coupe coronale du cerveau d'une souris (d'après Allen brain Atlas). (B) Coupe coronale du cerveau d'une souris mâle juvénile (Bregma : -1,81 mm selon The mouse brain in stereotaxic coordinates ; Second edition) (Grossissement 20X). (C) Expression de S1R dans l'amygdale, l'hypothalamus et les sous-régions de l'hippocampe [Hp : CA1, CA3 et gyrus dentelé (DG)] (Grossissement 20X). (D) Images confocales illustratives de l'expression périnucléaire de S1R dans l'hypothalamus, le thalamus, l'amygdale et les sous-régions de l'hippocampe [Hp ; CA1, CA3 et gyrus dentelé (DG)] (Grossissement 60X). Hp : l'hippocampe, Am : l'amygdale, Hy : l'hypothalamus, Th : le thalamus.

2.4.1.1 Hippocampe

L'hippocampe est impliqué dans la mémoire et l'apprentissage. Il est considéré comme l'un des centres de la mémoire à long terme dans le cerveau (Bird & Burgess, 2008). Cette structure est

formée du DG, les cornes d'Ammon et le subiculum. Les cornes d'Ammon sont subdivisées à leur tour en 3 aires distinctes : les champs CA1, CA2 et CA3. L'expression de S1R a été détectée au niveau de DG et le CA1 et CA3 notamment dans la couche pyramidale (**Figure 2.5 B**). Au sein du DG, on observe une réduction de 50 % de l'expression de S1R dès le stade de jeune adulte qui demeure constante chez les adultes. Cette tendance est similaire chez les individus mâles et femelles (**Figure 2.5 C**). En effet, le DG est formé du hile, couche moléculaire (ML), couche granulaire (CGL) et sous-granulaire (**Figure 2.6 A**). Cette dernière contient des corps cellulaires d'interneurones ainsi que les cellules quiescentes qui vont se différencier en neurones matures selon le processus de la neurogenèse (Jurkowski et al., 2020). D'après nos résultats, l'expression de S1R n'est pas observée dans la zone sous-granulaire de DG aussi bien chez les souris mâles que chez les femelles (**Figure 2.6 B**). Toutefois, nous avons constaté une diminution de l'épaisseur de cette zone à partir de jeune adulte (**Figure 2.6 B**). En ce qui concerne le CA3, le niveau de l'expression de S1R montre une décroissance progressive dès la période du jeune âge adulte jusqu'à atteindre 50 % chez les adultes, tant chez les femelles que chez les mâles (**Figure 2.5 D**). De même, le CA1 exprime fortement le S1R chez les juvéniles qu'ils soient mâles ou femelles. Toutefois, cette expression commence à décliner de presque 50 % dès l'âge jeune adulte, demeurant inchangée chez les souris adultes (**Figure 2.5 E**).



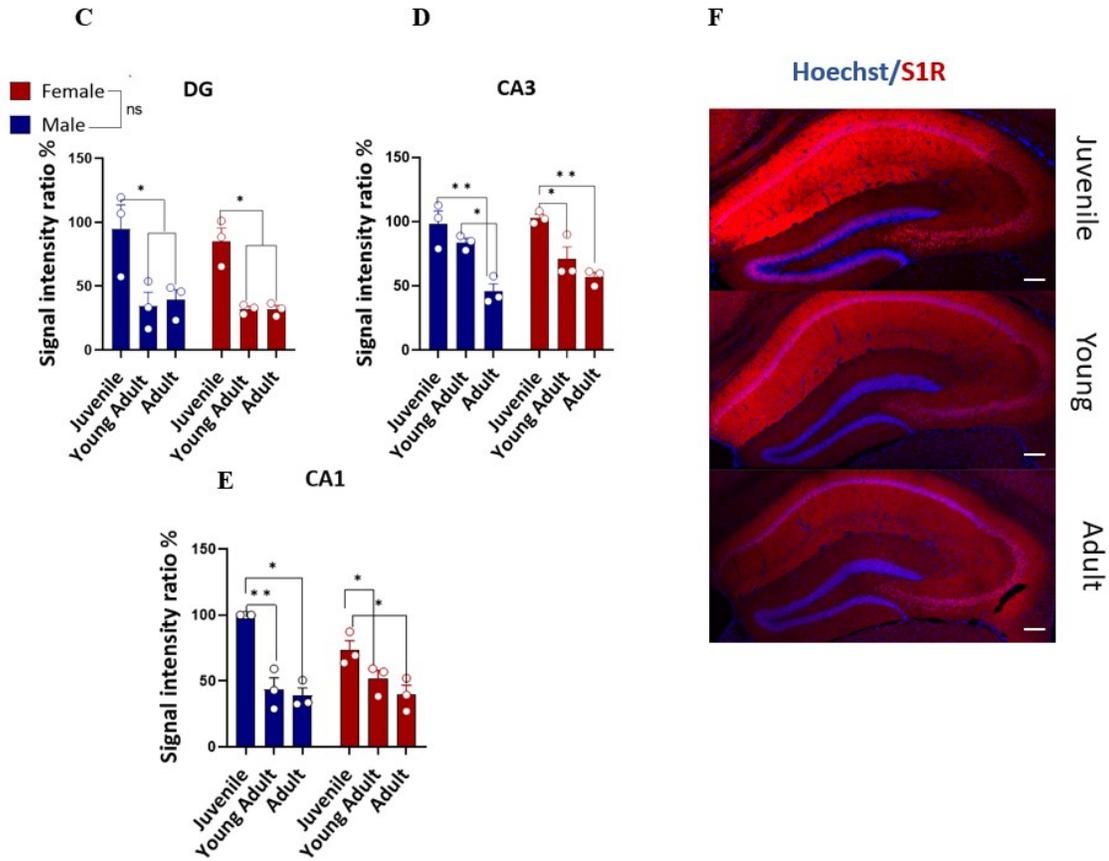
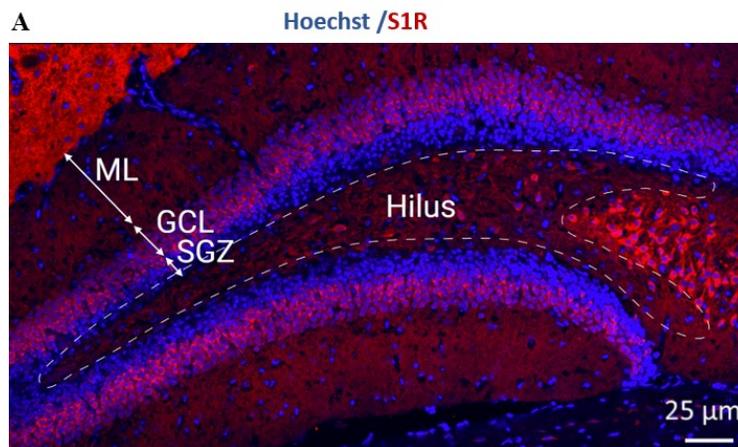


Figure 2.5 : Effet de l'âge et du sexe sur l'expression de S1R dans les sous-régions de l'hippocampe.

(A) Coupe coronale de cerveau d'une souris juvénile mâle. (B) Image représentative au niveau de l'hippocampe et ces sous-régions. Le ratio d'intensité du signal dans (C) DG, (D) CA3, (E) CA1 (3 tranches/structure/souris). (F) Images confocales illustratives de l'expression de S1R dans l'hippocampe en fonction de l'âge. Les données représentent la moyenne \pm SEM ; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (ANOVA à deux facteurs; test post-hoc: test de Bonferroni). Barre d'échelle = 100 μ m.



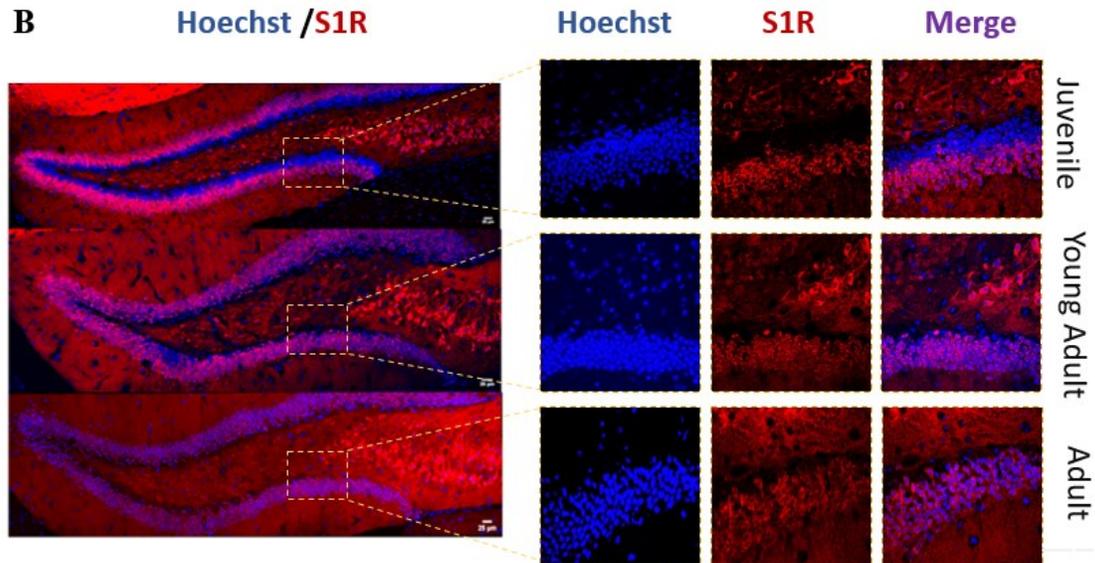


Figure 2.6 : Expression de S1R au niveau de DG selon l'âge.

(A) Images représentatives de la distribution de S1R dans les différentes couches du DG. ML, couche moléculaire; GCL, couche granulaire; SGZ, zone sous-granulaire chez les souris juvéniles. (B) Absence d'expression de S1R dans SGZ chez des souris juvéniles.

2.4.1.2 Amygdale

L'amygdale joue un rôle dans la mémoire émotionnelle, en particulier la formation et le stockage des souvenirs lié à la peur (Lee et al., 2013). Elle est impliquée également dans l'anxiété et le stress (Babaev et al., 2018) (Hrybouski et al., 2016; Roozendaal et al., 2009). C'est une structure cérébrale formée de plusieurs noyaux, l'amygdale centrale (CeA), basolatérale (BLA), et médiane (MeA). Le BLA est constitué de l'amygdale latérale (LA). Dans notre étude on s'intéresse à l'amygdale basolatérale, qui joue un rôle central dans le traitement et la régulation des émotions et des expériences sensorielles associées à la peur, à l'apprentissage émotionnel et à la prise de décision. L'expression de S1R a été détectée au sein de l'amygdale, comme illustrée dans la **Figure 2.7 B**. Cette expression présente 70 % chez les souris juvéniles. Cependant, à partir de l'âge jeune adulte, une diminution d'environ 20 % de l'expression de S1R a été observée. Notamment, cette diminution demeure constante avec l'âge aussi bien chez les deux sexes (**Figure 2.7 C**). Ce phénomène de déclin graduel semble persister tout au long du processus de vieillissement (**Figure 2.7 B**).

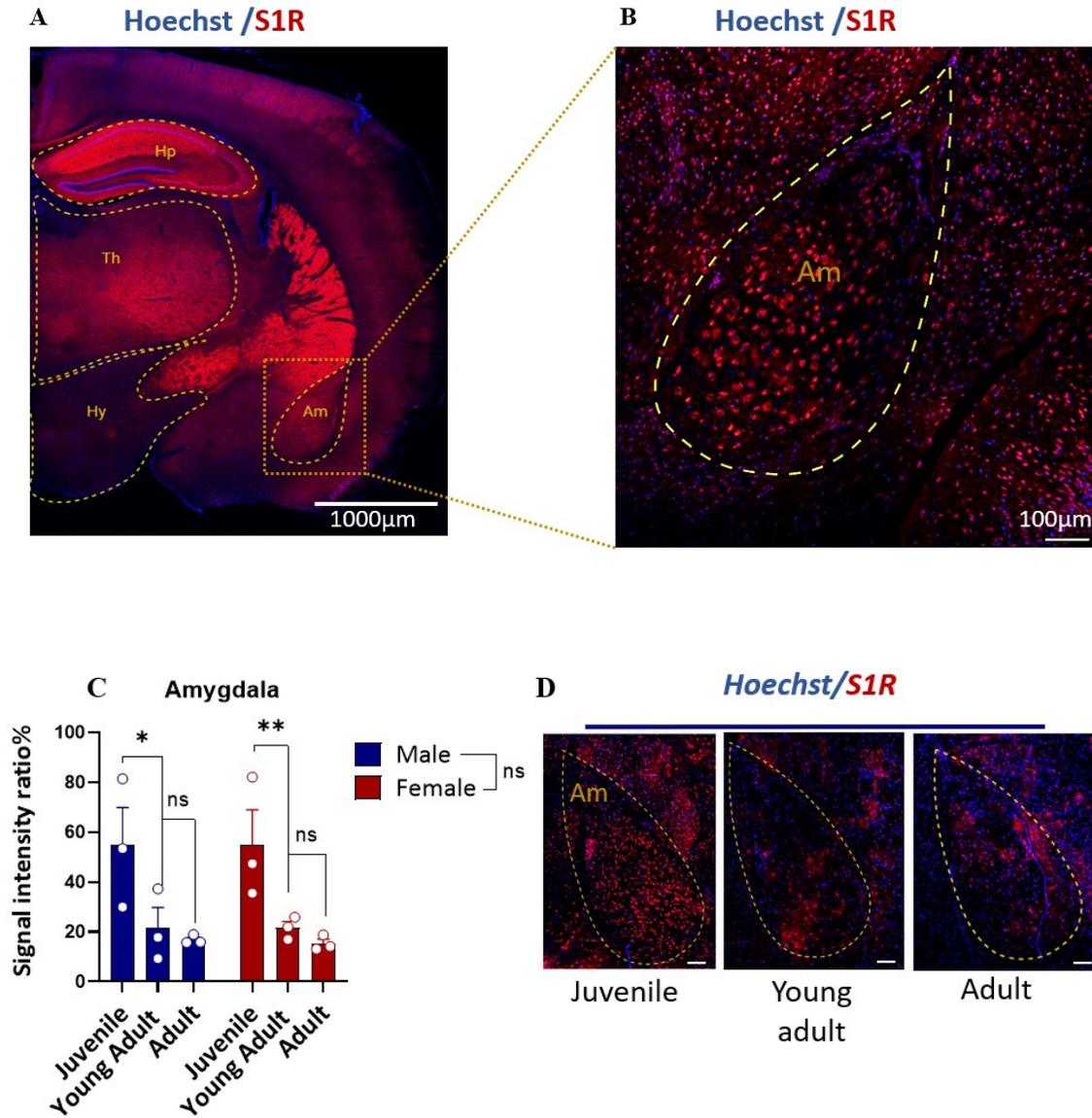


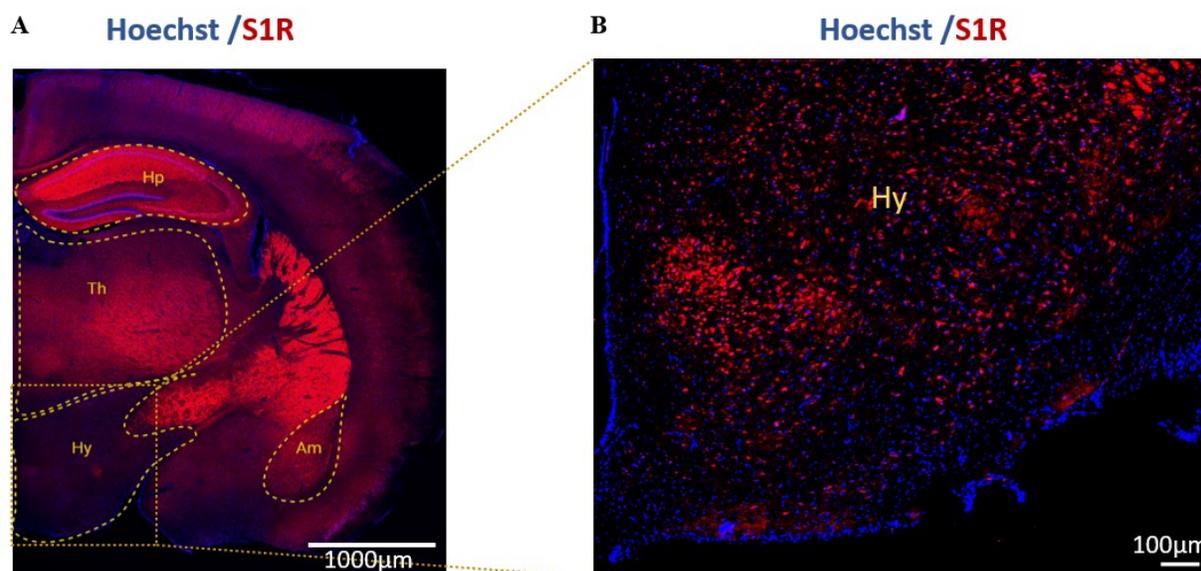
Figure 2.7 : Expression de S1R au niveau de l'amygdale en fonction de l'âge et du sexe.

(A) Coupe coronale de cerveau d'une souris juvénile mâle. (B) Image représentative au niveau de l'amygdale. (C) Le ratio d'intensité du signal de S1R dans l'amygdale (3 tranches/structure/souris). (D) Images illustratives de l'expression de S1R dans l'amygdale en fonction de l'âge. Les données représentent la moyenne \pm SEM ; $** < p = 0,001$, $* < p = 0,05$. (ANOVA à deux facteurs; test post-hoc: test de Bonferroni. Barre d'échelle = 100 μ m.

2.4.1.3 Hypothalamus

L'hypothalamus est une région cérébrale décrite comme le chef d'orchestre du système endocrinien et du système nerveux autonome (Bear et al., 2018). Cette région est constituée de plusieurs noyaux distincts, chacun jouant un rôle spécifique. Ces derniers participent à la régulation du

comportement alimentaire, le rythme circadien, la température corporelle, la soif, et le contrôle du système endocrinien, en plus de la libération d'hormones (Swaab et al., 1993). Toutes ces fonctions sont exercées par l'hypothalamus en interagissant avec la glande pituitaire, établissant ainsi une communication vitale entre le cerveau et le système hormonal. S1R est légèrement exprimé au niveau de l'hypothalamus par rapport à d'autres régions cérébrales (**Tableau 2.1**). Chez les juvéniles, le niveau de l'expression de S1R chez les juvéniles mâles est de l'ordre de 12 %, tandis qu'il dépasse 20 % chez les femelles. De plus, moins de 10 % est exprimé chez les jeunes adultes et les adultes au sein de chaque sexe (**Figure 2.8 C**). D'après les analyses statistiques effectuées, aucune disparité notable n'a été relevée entre les jeunes adultes et les adultes. Néanmoins, des distinctions significatives ont été observées entre les femelles juvéniles et les mâles jeunes adultes et adultes. Selon ces données, l'expression de S1R a montré une réduction à partir de la période des jeunes adultes, tout en demeurant constante parmi les jeunes adultes et les adultes, en considérant leur sexe (**Figure 2.8 C**).



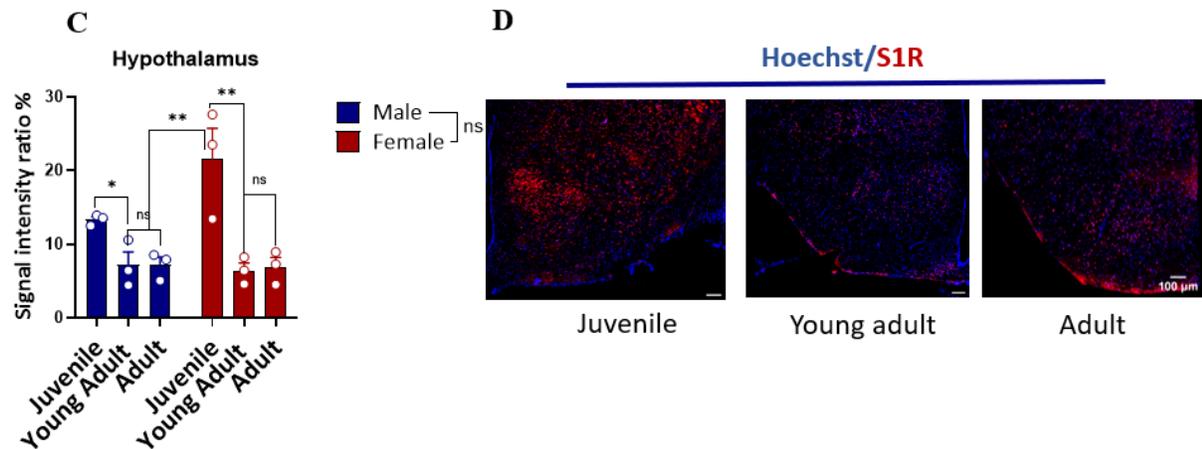


Figure 2.8 : Expression de S1R au niveau l’hypothalamus en fonction de l’âge et du sexe.

(A) Coupe coronale de cerveau d’une souris juvénile mâle. (B) Images illustratives de l’expression de S1R au niveau de l’hypothalamus. (C) Le ratio d’intensité du signal de S1R dans l’hypothalamus (3 tranches/structure/souris). (D) Images illustratives de l’expression de S1R dans l’hypothalamus en fonction de l’âge chez le mâle. Les données représentent la moyenne \pm SEM ; $** < p = 0,001$, $* < p = 0,05$. (ANOVA à deux facteurs ; test post-hoc : test de Bonferroni), barre d’échelle = 100 μ m.

2.4.1.4 Thalamus

Le thalamus constitue un centre nerveux central qui exerce un rôle clé dans l’intégration de la majorité des fonctions nerveuses. Il reçoit les informations sensorielles et sensibles provenant d’autres centres nerveux, les évalue et les achemine ensuite vers le cortex cérébral. En effet, le thalamus est formé principalement par des neurones de nature excitatrice et inhibitrice. Les neurones thalamo-corticaux reçoivent des informations sensorielles ou motrices du reste du corps et les envoient via des fibres nerveuses vers le cortex cérébral. Le thalamus est également connecté à l’hippocampe, les corps mamillaires et le fornix via le tractus mamillo-thalamique (Stein et al., 2000). Le S1R a été détecté au niveau du thalamus (**Figure 2.9 B**). Au sein du thalamus, on a observé une décroissance graduelle de l’expression de S1R en fonction de l’âge. Un pourcentage de 7 % de l’intensité de signal de S1R a été observé chez les souris juvéniles mâles et femelles. Une baisse d’environ de 4% a été constatée chez les souris jeunes adultes, suivies d’une diminution de 2 % chez les adultes, tant chez les femelles que chez les mâles (**Figure 2.9 C**).

2.4.2 Expression et distribution de S1R au niveau de cortex, striatum dorsal, et noyau accumbens selon l'âge et le sexe

Selon la **Figure 2.10 B**, S1R est exprimé au niveau du cortex (CTX), striatum (ST), noyau accumbens cœur (NAcC) et le noyau accumbens shell (NAcSh). Cette expression a été remarquée au niveau du péricaryon pour toutes les régions (**Figure 2.10 C**).

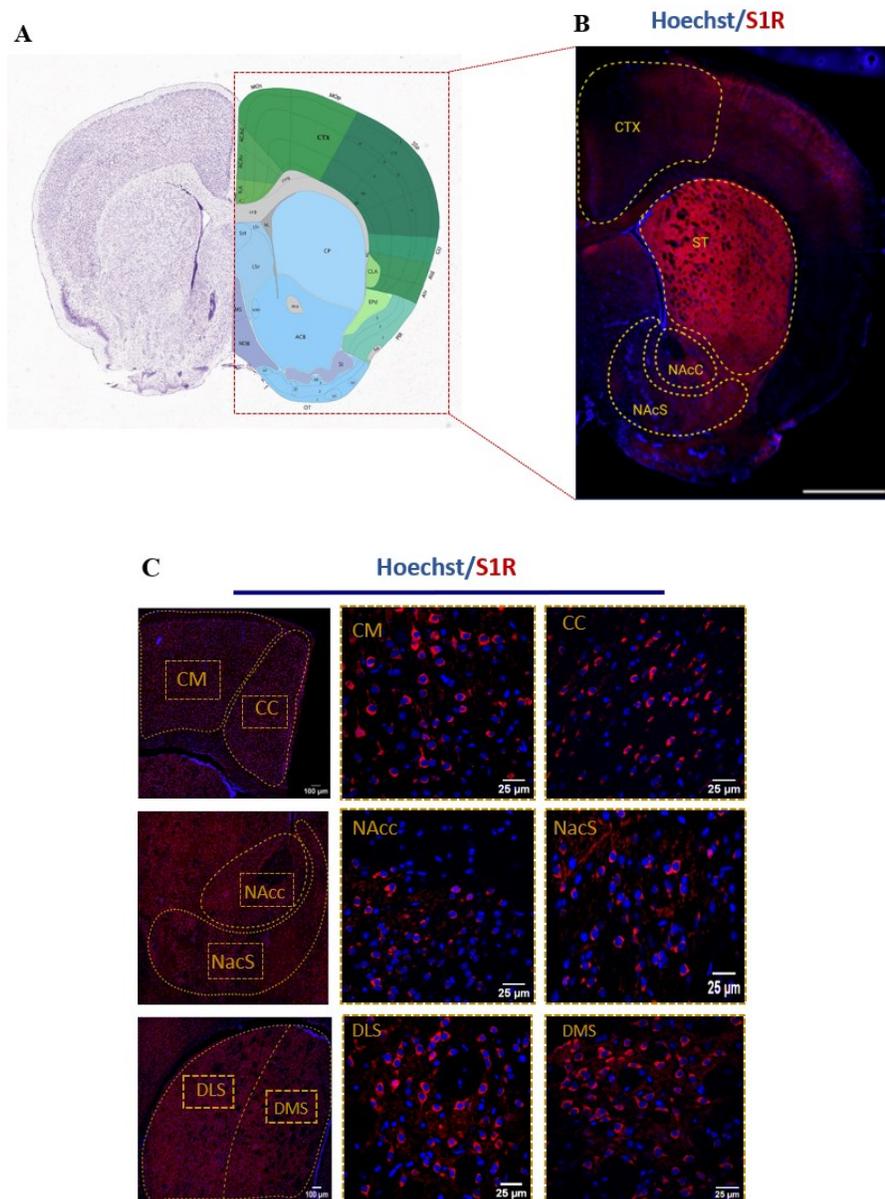
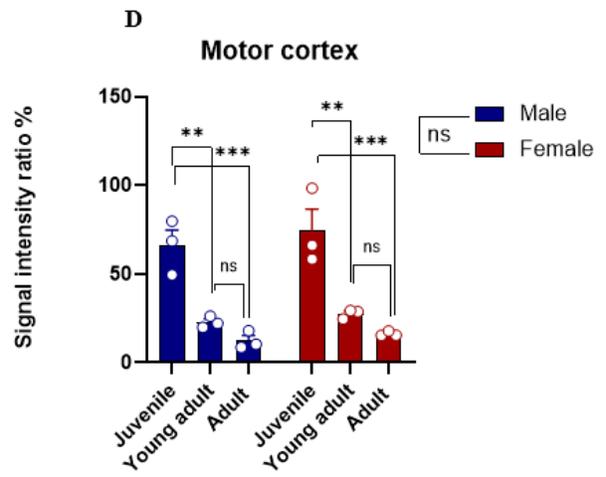
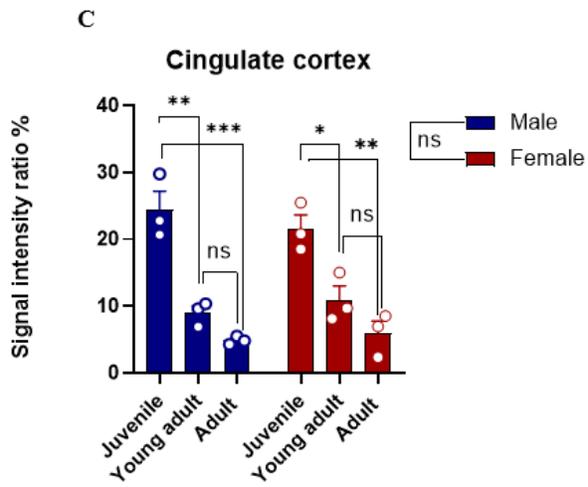
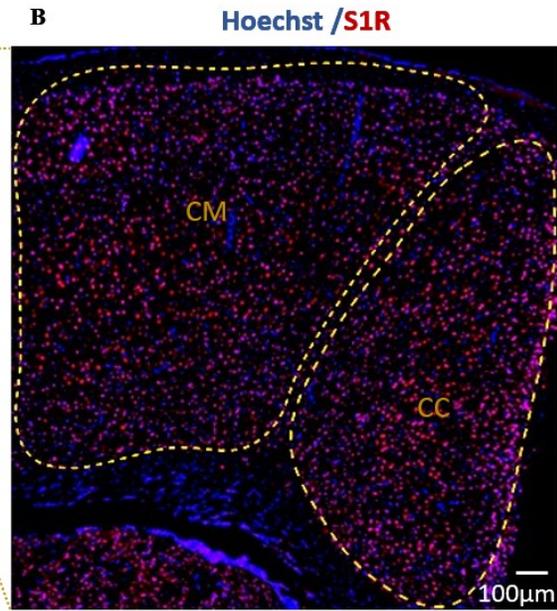
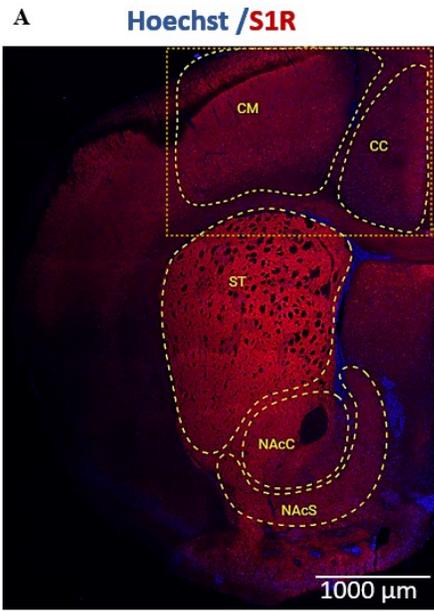


Figure 2.10 : Aperçu de l'expression et la distribution de S1R au niveau du cortex (CTX), striatum (ST) et noyau accumbens cœur (NAc Core) et noyau accumbens coquille (NAc Shell).

(A) Coupe coronale de cerveau d'une souris (D'après Allen brain atlas). (B) Coupe coronale du cerveau d'une souris mâle juvénile (Bregma +0,98 mm selon The mouse brain in stereotaxic coordinates ; Second edition). (C) Images représentatives de l'expression périnucléaire de S1R au niveau du cortex moteur (CM), cortex cingulaire (CC), noyau accumbens cœur (NAcc), noyau accumbens coquille (NAcS), striatum dorsolatéral (DLS), striatum dorsomédian (DMS).

2.4.2.1 Cortex moteur et cingulaire

Le cortex cérébral est la couche externe du cerveau qui est responsable de nombreuses fonctions cognitives et sensorielles. Il est composé de substance grise, qui contient principalement des corps cellulaires des neurones, et est organisé en plusieurs couches distinctes. L'anatomie du cortex peut être divisée en différentes régions, chacune ayant ses propres caractéristiques structurales et fonctionnelles. Les principales régions corticales comprennent: le cortex frontal, pariétal, temporal et occipital (Javed et al., 2019). Ces régions corticales sont interconnectées par un réseau complexe de fibres nerveuses, formant des voies de communication qui permettent la transmission de l'information entre les différentes régions (Jawabri & Sharma, 2021). S1R est exprimé dans différentes régions du cortex tel que le cortex moteur et cingulaire (**Figure 2.11B**). Ces derniers démontrent une similitude dans l'expression de S1R entre les mâles et les femelles (**Figure 2.11 C, D**). En ce qui concerne l'effet de l'âge, on a noté une intensité de signal d'environ 25 % chez les juvéniles dans le cortex cingulaire (**Figure 2.11 C**). Cependant, cette valeur a atteint environ 50 % dans le cortex moteur (**Figure 2.11 D**). L'expression de S1R diminue d'environ 15 % et 25 % au niveau du cortex cingulaire et moteur, respectivement. Cette expression demeure stable dès l'âge jeune adulte, tant chez les mâles que chez les femelles (**Figure 2.11C, D**).



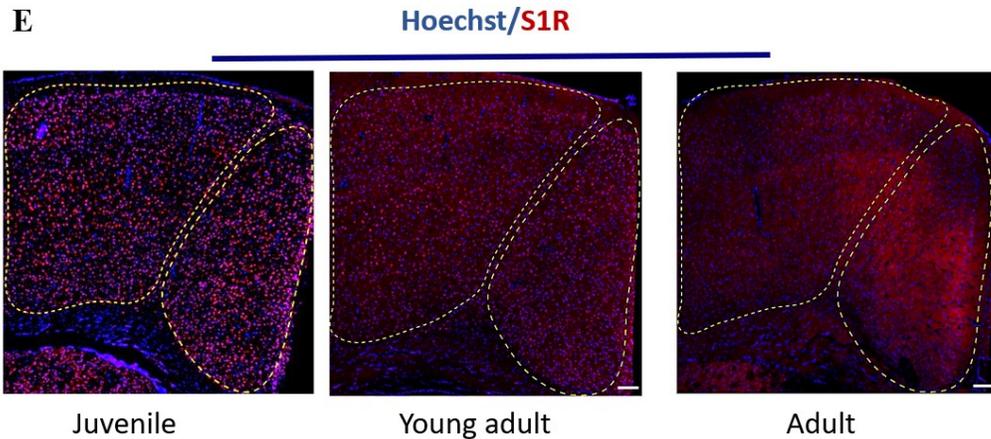


Figure 2.11 : Expression de S1R au niveau du cortex cingulaire et moteur en fonction de l'âge et du sexe.

(A) Coupe coronale de cerveau d'une souris juvénile mâle. (B) Images illustratives de l'expression de S1R au niveau du cortex moteur et cingulaire. (C) Le ratio d'intensité du signal de S1R dans le cortex cingulaire (3 tranches/structure/souris). (D) Le ratio d'intensité du signal de S1R dans le cortex moteur (3 tranches/structure/souris). (E) Images illustratives de l'expression de S1R dans le cortex cingulaire moteur en fonction de l'âge chez le mâle. Les données représentent la moyenne \pm SEM ; $** < p = 0,001$, $* < p = 0,05$, $*** < p = 0,0001$ (ANOVA à deux facteurs ; test post-hoc : test de Bonferroni), barre d'échelle = 100 μ m.

2.4.2.2 Striatum dorsal

Le striatum dorsal est composé de plusieurs noyaux, notamment le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens chez l'humain. Tandis que chez les rongeurs, le striatum dorsal est divisé en dorsomedian (DMS) et dorsolatéral (DLS). Ces noyaux sont interconnectés avec d'autres régions du cerveau, telles que le cortex préfrontal, le thalamus, le globus pallidus interne et externe, la substance noire par le biais de circuits neuronaux complexes. En effet, le striatum dorsal est formé de neurones de projection GABAergiques, les neurones épineux de taille moyenne (medium spiny neurons, MSNs). Ces derniers reçoivent des projections glutamatergiques provenant de diverses régions du cortex cérébral, du thalamus, l'hippocampe et de l'amygdale (Bamford et al., 2018). Les MSNs jouent un rôle crucial dans l'intégration et le traitement des informations sensorielles et contextuelles. Le S1R est exprimé au niveau de striatum dorsal (Figure 2.12 B). Cette expression semble être similaire entre les mâles et les femelles. Cela signifie que le sexe n'a pas d'effet notable sur la quantité ou le niveau d'expression de S1R dans cette région du cerveau (Figure 2.12C). Toutefois, l'expression de S1R diminue de 10 % à partir de la période de jeune adulte. Cela pourrait

indiquer que l'expression de cette protéine subit des changements en fonction de l'âge (**Figure 2.12C**).

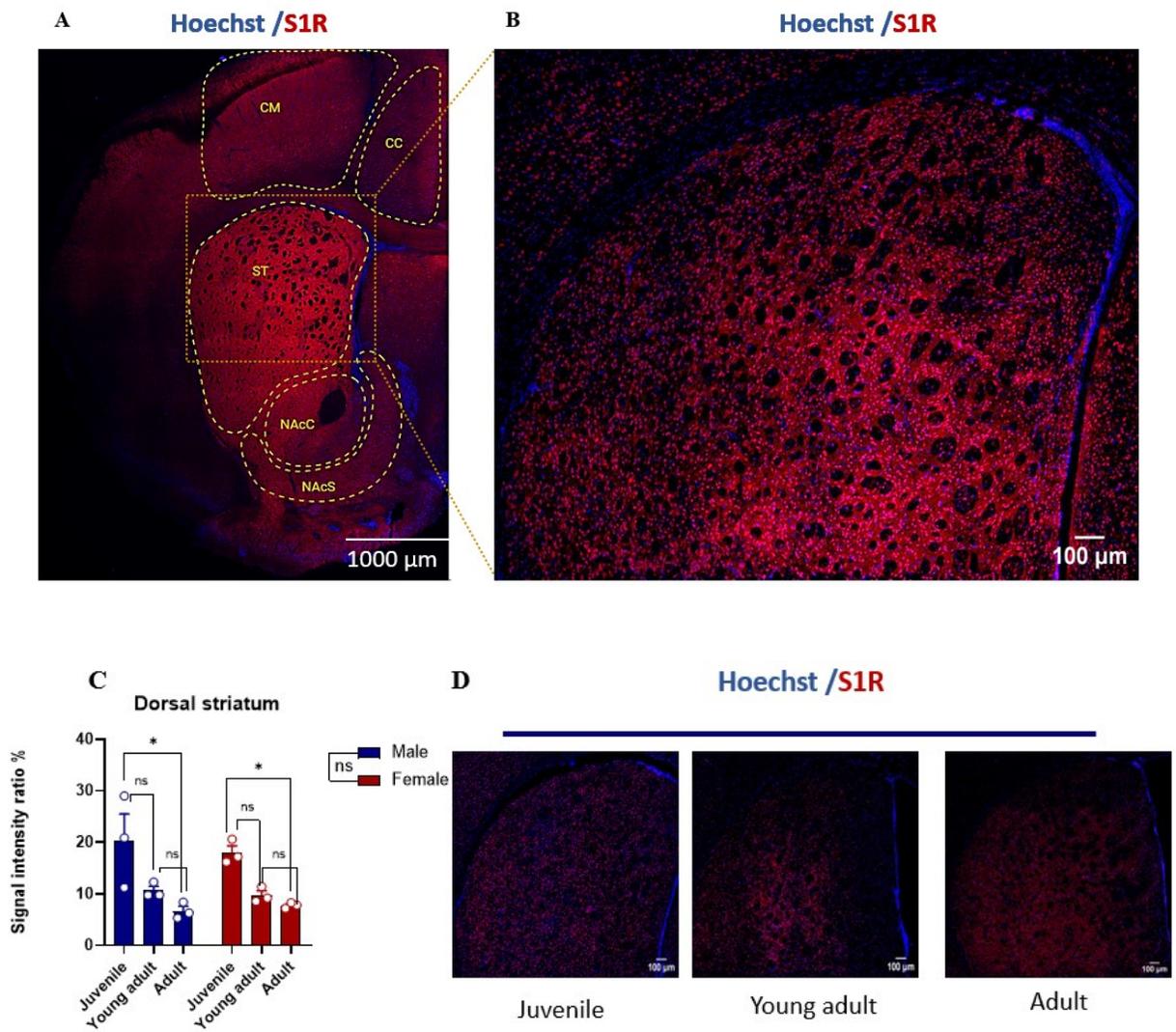


Figure 2.12 : Expression de S1R au niveau de striatum dorsal en fonction de l'âge.

(A) Images illustratives de l'expression de S1R dans le striatum dorsal. Coupe coronale de cerveau d'une souris juvénile mâle. (B) Images illustratives de l'expression de S1R au niveau de striatum dorsal. (C) Le ratio d'intensité du signal de S1R dans le striatum dorsale (3 tranches/structure/souris). (D) Images illustratives de l'expression de S1R dans le striatum dorsal en fonction de l'âge. Les données représentent la moyenne \pm SEM ; * $<p = 0,05$. (ANOVA à deux facteurs ; test post-hoc : test de Bonferroni), barre d'échelle = 100 μ m.

2.5 Discussion

Bien que S1R soit exprimé dans tout le cerveau, nos résultats montrent une densité hétérogène, avec des régions où l'expression de S1R est plus élevée telle que l'hippocampe et l'amygdale, tandis que d'autres régions présentent des intensités moyennes, telles que l'hypothalamus, le cortex cingulaire et moteur et le striatum dorsal. Une faible intensité a été notée au niveau de thalamus (**Tableau 2.1**). Des études antérieures ont reporté que l'expression de S1R est très répandue dans le cerveau à des intensités différentes selon les régions. Ceci a été réalisé par diverses techniques et dans divers modèles animaux. Actuellement, les données disponibles sur le changement de l'expression de S1R en fonction de l'âge ne sont pas concluantes. Toutefois, la détection de S1R a été faite par le PET scan en utilisant [11C]SA4503; un radioligand de S1R chez le singe (Kawamura et al., 2003). Selon les paramètres de la cinétique de radioligand de S1R [11C]SA4503, le plus grand potentiel de liaison a été trouvé dans l'hippocampe. Ceci est en accord avec nos résultats qui montrent que S1R est fortement exprimé notamment au niveau de la couche pyramidale des champs CA1 et CA3. Chez les jeunes singes, les valeurs du potentiel de liaison étaient modérées dans le cortex frontal, le thalamus, l'hémisphère cérébelleux, le striatum, le cortex temporal, le vermis et le cortex pariétal, et relativement bas dans le cortex occipital. Les différences régionales dans le potentiel de liaison étaient relativement importantes chez les singes âgés. Chez ces derniers, le S1R est plus exprimé par rapport aux jeunes singes (Kawamura et al., 2003). En effet, l'activité métabolique globale et le flux sanguin du cerveau peuvent connaître des changements liés à l'âge, en raison de modifications normales qui accompagnent le vieillissement. Ceci, peut influencer les résultats du PET scan sous la forme de variations dans l'intensité des signaux observés. De plus, le flux sanguin cérébral joue un rôle essentiel dans la répartition des radiotraceurs marqués au sein des différentes régions du cerveau.

Chez la souris, la technique d'immunohistochimie a montré que la forte densité de S1R a été attribuée aux bulbes olfactifs, le cortex cérébral, l'hippocampe, l'hypothalamus et le cervelet suivi de striatum, le septum, le noyau accumbens et l'amygdale (Phan et al., 2003). Dans notre étude l'expression de S1R est périnucléaire dans toutes les régions cérébrales étudiées (**Figure 2.4 D**) (**Figure 2.10 C**), ce qui est en accord avec les résultats de Phan *et al.*, qui ont reporté que l'expression de S1R est péricaryon au niveau des bulbes olfactifs, la couche granuleuse et dans les cellules de la couche glomérulaire (Phan et al., 2003). En ce qui concerne d'autres régions cérébrales telles que le cervelet, le S1R est exprimé dans la couche granulaire. Cependant, la couche

de Purkinje ne montre aucune expression de S1R. En somme, Phan *et al.*, ont conclu que le niveau d'expression de S1R reste stable dans différentes régions cérébrales en fonction de l'âge.

Selon notre étude, S1R est fortement exprimé dans l'hippocampe notamment dans les neurones de la couche pyramidale des champs CA1 et CA3 ainsi que la couche granulaire de DG (**Figure 2.5 B**). Phan *et al.*, ont détecté une forte intensité au niveau de l'hippocampe. Cette intensité a été associée aux neurones localisés à la couche pyramidale des champs CA1 et CA3 et la couche granulaire de DG (Phan et al., 2003).

Nos résultats montrent que l'expression du S1R diminue avec l'âge au niveau du CA1 et CA3 chez les mâles et les femelles. En ce qui concerne le DG, le S1R est fortement exprimé chez les juvéniles pour les deux sexes. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les jeunes adultes et les adultes (**Figure 2.5**). De plus, le S1R n'est pas exprimé dans la zone sous-granulaire chez les juvéniles et cela a été remarqué chez les mâles et les femelles. De plus, l'épaisseur de cette zone diminue avec l'âge (**Figure 2.6**). Selon la littérature la zone sous-granulaire est riche en cellules quiescentes. Ces dernières sont impliquées dans la neurogenèse (Denoth-Lippuner & Jessberger, 2021). Il a été montré que le nombre des cellules quiescentes dans la zone sous-granulaire diminue d'une façon exponentielle avec l'âge (Ngwenya et al., 2015). Avec l'âge, la neurogenèse adulte tend à diminuer au niveau de l'hippocampe. Cette diminution de la neurogenèse est un processus normal et naturel lié au vieillissement, ce qui engendre une diminution des fonctions cognitives et de la plasticité neuronale (Boldrini et al., 2018). Dans notre étude, l'absence de l'expression de S1R au niveau de la zone sous-granulaire chez les juvénile mâle et femelle est peut-être due à l'abondance des cellules quiescentes chez ces derniers. En effet, les cellules quiescentes, appelées aussi cellules en dormance, adoptent un état de repos temporaire, se distinguant par une réduction significative de leurs activités métaboliques. Cette diminution d'activité se traduit par une consommation énergétique réduite et une production moindre de déchets métaboliques. De plus, les cellules quiescentes se caractérisent par leur stabilité génétique. Elles préservent leur intégrité génomique, car elles n'entrent pas dans les processus de réplication cellulaire susceptibles d'engendrer des erreurs de duplication de l'ADN. Cette baisse de l'activité des cellules quiescentes peut expliquer l'absence de l'expression de S1R dans ces cellules.

Une autre étude a été faite sur le changement de l'expression de S1R selon l'âge chez les rats par la technique de la tomographie par émission de positron en utilisant un radioligand [¹¹C]SA4503

spécifique au S1R (Ramakrishnan et al., 2016). D'après leurs résultats les niveaux les plus élevés de la radioactivité ont été remarqués dans le pons, la médulla et la moelle épinière, suivis du mésencéphale, le thalamus et l'hypothalamus chez les jeunes rats. Cependant, les niveaux inférieurs de radioactivité ont été observés dans le cortex, le striatum, l'hippocampe, les bulbes olfactifs et l'amygdale et le cervelet. Ramakrishnan et al. suggèrent que l'impact de l'âge sur l'absorption de radioligand de S1R [¹¹C]SA4503 est spécifique à la région chez le rat. Certaines zones montrant des changements plus importants que d'autres (Ramakrishnan et al., 2016). Contrairement aux résultats de notre étude qui suggère que S1R diminue avec l'âge de la même manière dans différentes régions cérébrales.

Les mécanismes exacts de cette diminution ne sont pas encore entièrement compris et peut être expliquée de plusieurs manières. En effet, il y a une diminution générale de l'expression des gènes dans divers tissus avec l'âge, y compris le cerveau (Lee et al., 2000). Cette baisse de l'activité génique peut être également appliquée au gène de S1R, ce qui entraîne une réduction de son expression cérébrale avec l'âge. Plusieurs protéines ont montré une diminution de leur expression en fonction de l'âge. Par exemple, il a été observé une diminution de l'expression de certains récepteurs neurotransmetteurs tels que les récepteurs NMDA (Magnusson, 1998; Sheng et al., 1994). Cette diminution concerne les rats, les souris et les singes. Le maintien de la protéostase fait appel à un ensemble de mécanismes cellulaires dont l'efficacité diminue avec l'âge (Hussain & Ramaiah, 2007). Le maintien de la protéostase et la prévention de la formation des agrégats protéiques au niveau de RE est assuré par un réseau complexe, comprenant la voie UPR, qui fait appel à des protéines chaperonnes ainsi que des machineries protéolytiques. En fait, la voie UPR implique des protéines effectrices telles que PERK (PKR like ER kinase), ATF6 (activating transcription factor 6) et IRE1. Cette dernière est l'une des protéines clientes de S1R (Mori et al., 2013). L'implication de S1R dans ces voies de signalisation, dont l'efficacité diminue avec l'âge peut expliquer la diminution de l'expression de S1R en fonction de l'âge.

L'apoptose au niveau du cerveau, également connue sous le nom de la mort cellulaire programmée, est un processus biologique complexe qui joue un rôle crucial dans le développement, la maintenance et le maintien de l'équilibre fonctionnel du cerveau. L'apoptose peut être déclenchée en réponse à divers types de stress, tels que le stress oxydatif et l'inflammation.

Avec l'âge, il y a un changement dans l'équilibre entre la réponse protectrice de l'UPR et la signalisation pro-apoptotique ; où la voie UPR est considérablement réduite par rapport à la signalisation pro-apoptotique (Keller et al., 2000). Dans les tissus où la voie pro-apoptotique est activée de manière significative, cela peut conduire à une diminution du nombre de cellules, ce qui peut expliquer la diminution de niveau de l'expression de S1R avec l'âge.

De plus, les protéines chaperonnes et les enzymes résidentes du RE tels que BiP, PDI, calnexine et GRP94, qui sont nécessaires au bon repliement des protéines, sont altérés au cours de l'âge (Brown & Naidoo, 2012) (Naidoo, 2009). Naidoo *et al.*, ont reporté que les niveaux de protéines BiP diminuent dans le tissu cérébral avec l'âge. Il a été montré une diminution de 30 % de BiP dans le cortex cérébral des souris C57/B6 âgées de 22 à 24 mois par rapport à celle des jeunes souris de 3 mois. Chez les rats âgés de 23 à 26 mois, l'expression de l'ARNm et de la protéine BiP est réduite dans l'hippocampe, par rapport aux rats âgés de 4 à 6 mois (Gavilán et al., 2006). En tant que protéine chaperonne, le S1R peut être également diminuer avec l'âge.

La diminution de l'expression de S1R peut être également liée à l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) avec l'âge. En effet, il a été montré que l'activité des protéines chaperonnes diminue sous le stress oxydatif (Nakamura et al., 2021).

Malgré de nombreuses études sur l'effet de la délétion de S1R dans le cerveau chez les mâles et les femelles KO S1R, aucune recherche n'a encore été consacrée à son expression dans des conditions normales en fonction du sexe. Selon nos résultats l'expression de S1R était similaire entre les mâles et les femelles pour toutes les régions cérébrales étudiées. Chevalier *et al.*, ont démontré que chez les femelles homozygotes S1R KO âgées de 2 mois, la mémoire conditionnée par le stress est altérée, tandis que des souris femelles S1R KO hétérozygotes ne présentent pas de déficits de la mémoire qu'à partir de 12 mois. Cependant, aucun changement n'a été remarqué chez les mâles. De plus, des tests de comportement tels que Y-maze et le labyrinthe de Morris ont démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les mâles et les femelles en termes de la mémoire et l'apprentissage (Xu et al., 2017). Sha *et al.*, ont reporté que les souris mâles KO S1R ont montré un phénotype de type dépressif avec un déficit de survie des cellules neuronales nouvellement générées dans le gyrus dentelé de l'hippocampe, contrairement aux souris femelles KO S1R (Sha et al., 2015). En résumé, bien que les souris mâles et femelles réagissent différemment face à

l'inactivation de S1R, les données sur l'effet direct de sexe sur le niveau de l'expression de S1R au niveau de cerveau ne sont pas disponibles.

En résumé, l'application de plusieurs techniques s'avère essentielle pour obtenir une vision globale des variations dans les niveaux d'expression de S1R en fonction de l'âge pour les deux sexes. Pour ce faire, l'utilisation de diverses méthodes biochimiques et moléculaires, telles que le Western blot, la PCR quantitative et la RT-PCR en temps réel, est recommandée. Ces approches nous permettront d'appréhender à la fois l'expression génique de S1R et les niveaux d'expression protéique correspondants.

2.6 Références

- Alonso, G., Phan, V.-L., Guillemain, I., Saunier, M., Legrand, A., Anoa, M., & Maurice, T. (2000). Immunocytochemical localization of the sigma1 receptor in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*, *97*(1), 155-170.
- Babaev, O., Piletti Chatain, C., & Krueger-Burg, D. (2018). Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Experimental & molecular medicine*, *50*(4), 1-16.
- Bear, M. H., Reddy, V., & Bollu, P. C. (2018). Neuroanatomy, hypothalamus.
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(3), 182-194.
- Chevallier, N., Keller, E., & Maurice, T. (2011). Behavioural phenotyping of knockout mice for the sigma-1 (σ_1) chaperone protein revealed gender-related anxiety, depressive-like and memory alterations. *Journal of psychopharmacology*, *25*(7), 960-975.
- Danis, M. (2021). *Sex-specific Role of Sigma-1 Receptor in Alzheimer's Disease* [Université d'Ottawa/University of Ottawa].
- Duggan, M., Torkzaban, B., Ahooyi, T. M., Khalili, K., & Gordon, J. (2020). Age-related neurodegenerative diseases. *Journal of cellular physiology*, *235*(4), 3131-3141.
- Esiri, M. M. (2007). Ageing and the brain. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, *211*(2), 181-187.
- Gilpin, N. W., Herman, M. A., & Roberto, M. (2015). The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biological psychiatry*, *77*(10), 859-869.
- Gundlach, A. L., Largent, B. L., & Snyder, S. H. (1986). Autoradiographic localization of sigma receptor binding sites in guinea pig and rat central nervous system with (+) 3H-3-(3-hydroxyphenyl)-N-(1-propyl) piperidine. *Journal of Neuroscience*, *6*(6), 1757-1770.
- Hayashi, T., & Su, T.-P. (2007). Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival. *Cell*, *131*(3), 596-610.
- Hrybouski, S., Aghamohammadi-Sereshki, A., Madan, C. R., Shafer, A. T., Baron, C. A., Seres, P., Beaulieu, C., Olsen, F., & Malykhin, N. V. (2016). Amygdala subnuclei response and connectivity during emotional processing. *Neuroimage*, *133*, 98-110.

- Javed, K., Reddy, V., & Lui, F. (2019). Neuroanatomy, cerebral cortex.
- Jawabri, K. H., & Sharma, S. (2021). Physiology, cerebral cortex functions. *StatPearls [internet]*.
- Jin, J.-L., Fang, M., Zhao, Y.-X., & Liu, X.-Y. (2015). Roles of sigma-1 receptors in Alzheimer's disease. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(4), 4808.
- Jurkowski, M. P., Bettio, L., K. Woo, E., Patten, A., Yau, S.-Y., & Gil-Mohapel, J. (2020). Beyond the hippocampus and the SVZ: adult neurogenesis throughout the brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 576444.
- Kawamura, K., Kimura, Y., Tsukada, H., Kobayashi, T., Nishiyama, S., Kakiuchi, T., Ohba, H., Harada, N., Matsuno, K., & Ishii, K. (2003). An increase of sigma1 receptors in the aged monkey brain. *Neurobiology of aging*, 24(5), 745-752.
- Lachance, V., Bélanger, S.-M., Hay, C., Le Corvec, V., Banouvang, V., Lapalme, M., Tarmoun, K., Beaucaire, G., Lussier, M. P., & Kourrich, S. (2023). Overview of Sigma-1R Subcellular Specific Biological Functions and Role in Neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1971.
- Lee, S., Kim, S.-J., Kwon, O.-B., Lee, J. H., & Kim, J.-H. (2013). Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory. *Frontiers in neural circuits*, 7, 129.
- Maurice, T., Martin-Fardon, R., Romieu, P., & Matsumoto, R. R. (2002). Sigma1 (σ 1) receptor antagonists represent a new strategy against cocaine addiction and toxicity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4), 499-527.
- Mavlyutov, T. A., Guo, L.-W., Epstein, M. L., & Ruoho, A. E. (2015). Role of the sigma-1 receptor in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of pharmacological sciences*, 127(1), 10-16.
- Monnet, F. P., & Maurice, T. (2006). The sigma1 protein as a target for the non-genomic effects of neuro (active) steroids: molecular, physiological, and behavioral aspects. *Journal of pharmacological sciences*, 100(2), 93-118.
- Moriguchi, S., Yamamoto, Y., & Fukunaga, K. (2011). Sigma-1 receptor stimulation by dehydroepiandrosterone (DHEA) ameliorates the cognitive deficits via CaMKII, PKC and ERK activities in olfactory bulbectomized mice. *Neuroscience Research*(71), e113.
- Pan, L., Pasternak, D. A., Xu, J., Xu, M., Lu, Z., Pasternak, G. W., & Pan, Y.-X. (2017). Isolation and characterization of alternatively spliced variants of the mouse sigma1 receptor gene, Sigmar1. *PloS one*, 12(3), e0174694.
- Penke, B., Fulop, L., Szucs, M., & Frecska, E. (2018). The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases. *Current Neuropharmacology*, 16(1), 97-116.
- Phan, V.-L., Urani, A., Sandillon, F., Privat, A., & Maurice, T. (2003). Preserved sigma1 (σ 1) receptor expression and behavioral efficacy in the aged C57BL/6 mouse. *Neurobiology of aging*, 24(6), 865-881.
- Ramakrishnan, N. K., Visser, A. K., Rybczynska, A. A., Nyakas, C. J., Luiten, P. G., Kwizera, C., Sijbesma, J. W., Elsinga, P. H., Ishiwata, K., & Dierckx, R. A. (2016). Sigma-1 agonist binding in the aging rat brain: a microPET study with [11 C] SA4503. *Molecular Imaging and Biology*, 18, 588-597.

- Ren, P., Wang, J., Li, N., Li, G., Ma, H., Zhao, Y., & Li, Y. (2022). Sigma-1 receptors in depression: mechanism and therapeutic development. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 925879.
- Roosendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 423-433.
- Seth, P., Ganapathy, M. E., Conway, S. J., Bridges, C. D., Smith, S. B., Casellas, P., & Ganapathy, V. (2001). Expression pattern of the type 1 sigma receptor in the brain and identity of critical anionic amino acid residues in the ligand-binding domain of the receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1540*(1), 59-67.
- Spampanato, J., Polepalli, J., & Sah, P. (2011). Interneurons in the basolateral amygdala. *Neuropharmacology*, *60*(5), 765-773.
- Stein, T., Moritz, C., Quigley, M., Cordes, D., Haughton, V., & Meyerand, E. (2000). Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, *21*(8), 1397-1401.
- Stone, J. M., Årstad, E., Erlandsson, K., Waterhouse, R. N., Ell, P. J., & Pilowsky, L. S. (2006). [123I] TPCNE—A novel SPET tracer for the sigma-1 receptor: First human studies and in vivo haloperidol challenge. *Synapse*, *60*(2), 109-117.
- Swaab, D., Hofman, M., Lucassen, P., Purba, J., Raadsheer, F., & Van de Nes, J. (1993). Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anatomy and embryology*, *187*, 317-330.

CHAPITRE 3

DISCUSSION

Nous avons détecté l'expression du S1R dans diverses régions du cerveau, notamment les couches du bulbe olfactif, telles que la couche glomérulaire (CGL), la couche plexiforme (CP) et la couche granulaire (CGr). De plus, le S1R est présent dans le cortex (CTX), le septum (SP), le striatum (ST), le noyau accumbens (NAc), l'hippocampe (Hpd), l'hypothalamus (Hy), le thalamus (Th), l'amygdale (Am), la substance noire (SNr), le pons (p), le noyau dorsal de raphé (Dr), ainsi que les couches granulaire (CGr) et moléculaire (CM) du cervelet (**Figure 2.2**).

Le récepteur S1R atteint son niveau d'expression le plus élevé dans l'hippocampe, en particulier dans les régions CA1 et CA3, chez les mâles juvéniles et adultes. Cependant, chez les femelles, à tous les âges, ainsi que chez les mâles jeunes adultes, S1R présente une forte expression dans la région CA3 (**Figure 2.3**). L'expression du récepteur S1R dans le DG a montré une grande différence significative entre les juvéniles et les jeunes adultes chez les mâles et les femelles (**Figure 2.5 C**). De plus, une absence de l'expression de S1R dans la couche sous-granulaire du DG a été remarqué chez les juvéniles. Cette couche a tendance à diminuer avec l'âge (**Figure 2.6 B**).

Nous avons observé une faible expression de S1R au niveau de l'hypothalamus, du cortex moteur et cingulaire, ainsi que du striatum dorsal; la plus faible étant dans le thalamus chez les deux sexes (**Tableau 2.1**).

3.1 Changement de l'expression de S1R avec l'âge

La présente étude indique que la technique de l'immunofluorescence indirect permet la détection de l'expression de S1R dans diverses structures cérébrales des souris mâles et femelles à différents stades ontogéniques. Bien que S1R soit exprimé dans tout le cerveau, nos résultats montrent qu'il y a des structures intensément immunomarquées localisées à des endroits spécifiques du cerveau, notamment l'hippocampe et l'amygdale, tandis que d'autres régions présentent des intensités moyennes de l'expression de S1R, à savoir, l'hypothalamus, le striatum dorsal et le cortex. La plus faible intensité a été remarqué au niveau de thalamus. Des études antérieures, réalisées avec différentes techniques et dans divers modèles animaux, ont reporté que S1R est très exprimé dans

le cerveau à des intensités différentes selon les régions (Alonso et al., 2000; Kawamura et al., 2003; Phan et al., 2003).

Des images réalisées par le PET scan (tomographie par émission de positon couplé à un scanner) ont montré l'expression de S1R chez le singe au niveau du cerveau (Kawamura et al., 2003). Le principe de base du PET scan repose sur l'utilisation de radionucléides, généralement des composés marqués avec un isotope radioactif. Ces radionucléides sont des éléments chimiques qui émettent des positrons, des particules subatomiques avec une charge positive, lorsqu'ils se désintègrent. Dans l'étude de Kawamura, la détection de S1R a été faite par [11C]SA4503, un radioligand de S1R. Selon les paramètres de la cinétique de [11C]SA4503, le plus grand potentiel de liaison a été trouvé dans l'hippocampe. Ceci est en accord avec nos résultats. Suivi du cortex cingulaire chez les singes jeunes et âgés. Chez les jeunes singes, les valeurs du potentiel de liaison étaient modérées dans le cortex frontal, le thalamus, l'hémisphère cérébelleux, le striatum, le cortex temporal, le vermis et le cortex pariétal; et relativement bas dans le cortex occipital (Kawamura et al., 2003). Selon nos résultats, le thalamus présente le niveau le plus bas par rapport au striatum, au cortex, qui viennent en deuxième lieu après l'hippocampe et l'amygdale. De plus, Kawamura *et al.*, ont démontré que les différences régionales dans le potentiel de liaison étaient relativement importantes chez les singes âgés. Chez ces derniers, le S1R est plus exprimé par rapport aux jeunes singes (Kawamura et al., 2003). Contrairement à ce que nos résultats suggéraient, les variations régionales de l'expression de S1R sont similaires chez les souris jeunes et âgées, c'est-à-dire que l'expression de cette protéine diminue avec l'âge dans toutes les régions cérébrales. Il convient de souligner que les interprétations des résultats de PET scan prennent en compte de nombreux facteurs, notamment l'âge. En effet, le cerveau est un organe hautement actif sur le plan métabolique. Cependant, l'activité métabolique globale du cerveau peut diminuer avec l'âge en raison de modifications normales liées au vieillissement, ainsi que des éventuelles pathologies liées à l'âge. Cela peut se refléter dans les résultats du PET scan en termes d'intensité des signaux métaboliques observés. De plus, le flux sanguin cérébral joue un rôle essentiel dans la distribution des radiotraceurs marqués dans les différentes régions du cerveau. À mesure que l'âge avance, il peut y avoir des changements dans la régulation du flux sanguin, ce qui peut influencer la manière dont les radiotraceurs sont acheminés vers les différentes zones cérébrales. De ce fait le changement de l'absorption de radioligand de S1R [11C]SA4503 chez les singes âgés peut être lié à d'autres facteurs qui influencent la technique de PET scan et non seulement à l'âge. Ces facteurs doivent être pris en

compte lors de l'interprétation des résultats des images de PET scan. D'autre part, le S1R est connu pour se lier à plusieurs types de ligands endogènes, y compris des stéroïdes, des neurotransmetteurs et des protéines. Par conséquent, il pourrait être difficile d'utiliser un radiotracer pour cibler précisément le S1R, car les sites de liaison du récepteur pourraient déjà être occupés par des ligands endogènes.

Chez la souris C57BL/6 la technique d'immunohistochimie a montré que la plus forte densité de S1R se trouve au niveau du cortex cérébral, l'hippocampe et l'hypothalamus suivi du striatum et l'amygdale (Phan et al., 2003). Toutefois, notre étude a révélé une expression significativement élevée de S1R dans l'hippocampe suivi de l'amygdale, le cortex et l'hypothalamus. De plus, nos résultats indiquent que S1R est principalement détecté au sein des neurones des couches pyramidales des champs CA1 et CA3, ainsi que dans la couche granulaire du DG. Il est également intéressant de noter que, de manière similaire, Phan et al. ont identifié une expression de S1R associée aux neurones situés dans les couches pyramidales des champs CA1 et CA3, ainsi que dans la couche granulaire du DG (Phan et al., 2003).

Les travaux de Phan *et al.*, ont indiqué que l'expression de S1R reste constante en fonction de l'âge, en contradiction avec nos résultats qui démontrent une diminution de l'expression de S1R avec l'âge (Phan et al., 2003). En effet, l'interprétation des résultats d'immunohistochimie peut être subjective, car elle dépend de l'observation visuelle. D'une part, l'immunohistochimie peut être moins quantitative que d'autres techniques telle que la microscopie à fluorescence, ce qui peut limiter l'analyse quantitative précise des niveaux d'expression. D'autre part, les niveaux élevés peuvent conduire à une saturation du signal, rendant difficile la distinction des nuances de coloration.

Dans notre étude l'expression de S1R est périnucléaire, ce qui est en accord avec les résultats de Phan *et al.*, qui ont reporté que S1R est exprimé au niveau du péricaryon. Au niveau des bulbes olfactifs le S1R a été remarqué au péricaryon au niveau de la couche granuleuse et dans les cellules de la couche glomérulaire (Phan et al., 2003). Par ailleurs, des études ont montré que la localisation subcellulaire de S1R dépend de l'organe et du type cellulaire. En fait, S1R est localisé principalement au niveau de la MAM dans les cellules CHO (Hayashi & Su, 2007a). D'autres études ont suggéré la présence de S1R au niveau du plasmalemme, membrane plasmique incluant l'environnement proche de la membrane plasmique (Su et al., 2010). De plus, Mavlyutov *et al.*,

ont démontré la localisation de S1R au niveau de l'enveloppe nucléaire des cellules photoréceptrices. S1R est localisé au niveau de l'enveloppe nucléaire ainsi que le RE dans la lignée cellulaire NSC-34, des cellules de type motoneurone murin (Mavlyutov et al., 2017).

Notre étude montre que l'expression de S1R diminue avec l'âge au niveau des champs CA1 et CA3 chez les mâles et les femelles. En ce qui concerne le DG, S1R est fortement exprimé chez les juvéniles pour les deux sexes. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les jeunes adultes et les adultes. S1R n'est pas exprimé dans la zone sous-granulaire chez les juvéniles chez les deux sexes. Selon la littérature, la zone sous-granulaire est riche en cellules quiescentes. Ces dernières sont des cellules qui sont vivantes, mais qui sont inactives sur le plan de la division cellulaire et de l'activité métabolique, ce qui pourrait expliquer l'absence de S1R dans cette région, une protéine fortement réquisitionnée au cours de la protéostase, stress cellulaire, trafic de protéines, et autres activités métaboliques. En effet, les cellules quiescentes sont des cellules souches impliquées dans la neurogenèse. Ces cellules souches sont capables de se diviser et de donner naissance à de nouveaux neurones (Denoth-Lippuner & Jessberger, 2021). Il a été montré que le nombre des cellules quiescentes dans la zone sous-granulaire diminue d'une façon exponentielle avec l'âge (Ngwenya et al., 2015). Avec l'âge, la neurogenèse adulte tend à diminuer au niveau de l'hippocampe, qui est l'une des principales régions où la neurogenèse adulte se produit chez les mammifères. Cette diminution de la neurogenèse est un processus normal et naturel lié au vieillissement, ce qui engendre une diminution des fonctions cognitives et de la plasticité neuronale (Boldrini et al., 2018). Dans notre étude, l'absence de l'expression de S1R au niveau de la zone sous-granulaire chez les souris juvéniles mâles et femelles pourrait être due à l'abondance des cellules quiescentes chez ces dernières.

Une autre étude a été réalisée sur le changement de l'expression de S1R selon l'âge chez les rats par la technique de PET scan utilisant un radioligand [¹¹C]SA4503 spécifique au S1R (Ramakrishnan et al., 2016). D'après leurs résultats les niveaux les plus élevés de la radioactivité a été remarqué dans le pont, medulla et la moelle, suivis de mésencéphale, thalamus et hypothalamus chez les jeunes rats. Toutefois, les niveaux inférieurs de radioactivité ont été observés dans le cortex, le striatum, l'hippocampe, les bulbes olfactifs et l'amygdale et le cervelet. Chez les rats âgés de 18, 24 et 32 mois les différences régionales dans l'absorption du traceur était moins évidente. Nos résultats montrent que le plus haut niveau de l'expression de S1R a été

remarqué au niveau de l'hippocampe et l'amygdale, et le plus faible a été remarqué au niveau du thalamus.

La variabilité régionale réduite de la radioactivité dans les cerveaux âgés suggère que l'impact de l'âge sur l'absorption de radioligand de S1R [11C]SA4503 est spécifique à la région. Certaines zones montrant des changements plus importants que d'autres (Ramakrishnan et al., 2016). De plus, certaines zones ont montré une réduction de la liaison du ligand [11C]SA4503 avec l'âge, alors que la liaison dans d'autres zones n'a pas été affectée de manière significative. Contrairement à ces résultats, notre étude suggère que S1R diminue avec l'âge de la même manière dans différentes régions cérébrales. Les disparités observées entre notre étude et celle de Ramakrishnan pourraient être attribuables à la variation des techniques employées. En effet, le PET scan repose sur l'usage d'un radiotracer ciblant la protéine en question. Il est bien démontré que le S1R est capable de se lier à plusieurs ligands endogènes, ce qui pourrait influencer la précision de la détection de la protéine.

Les mécanismes exacts de la diminution de l'expression de S1R au niveau du cerveau ne sont pas encore entièrement compris et cette diminution peut être expliquée de plusieurs manières. Le processus de vieillissement est associé à de nombreux changements physiologiques et moléculaires dans le corps, y compris dans le cerveau. Ces changements peuvent influencer l'expression de différentes protéines, y compris celui de S1R. Avec l'âge, il y a une diminution générale de l'expression des gènes dans divers tissus, y compris le cerveau (Lee et al., 2000). Cette baisse de l'activité génique peut également s'appliquer au gène du récepteur S1R, ce qui entraîne une réduction de son expression cérébrale. Plusieurs protéines ont montré une diminution de leur expression en fonction de l'âge. Par exemple, il a été observé une diminution de l'expression de certains récepteurs aux neurotransmetteurs tels que les récepteurs NMDA, qui jouent un rôle important dans les processus de mémorisation et d'apprentissage. Cette diminution concerne les rats, les souris et les singes. De plus, l'expression des sous-unités du récepteur NMDA change également avec l'âge. Il a été rapporté que l'expression de GluN1 et GluN2B diminuent dans le DG des macaques âgés et dans le cortex et l'hippocampe des rongeurs, respectivement (Magnusson, 1998; Sheng et al., 1994).

D'autre part, les cellules subissent un processus de vieillissement naturel avec l'âge, ce qui peut altérer la capacité du cerveau à maintenir correctement les protéines dans leur état fonctionnel

normal. Cela peut conduire à des erreurs de repliement des protéines, ainsi qu'à une protéostase réduite. De plus, au fil du temps, les mécanismes de dégradation et d'élimination des protéines endommagées peuvent également diminuer, ce qui favorise l'accumulation des agrégats protéiques. Ces agrégats peuvent s'accumuler progressivement dans les neurones, perturbant leur fonctionnement normal et contribuant au développement des maladies neurodégénératives. Hussain *et al.*, suggère que les jeunes tissus possèdent un mécanisme efficace d'adaptation au stress du réticulum qui diminue avec le vieillissement (Hussain & Ramaiah, 2007).

En fait, les protéines chaperonnes sont une classe de protéines qui jouent un rôle essentiel dans le processus de repliement des autres protéines, c'est-à-dire leur adoption de leur structure tridimensionnelle fonctionnelle. Elles aident également à prévenir l'agrégation des protéines mal repliées. Le maintien de cette dernière est assuré par un réseau complexe, comprenant la voie UPR qui fait appel à des protéines chaperonnes ainsi que des machineries protéolytiques. En fait la voie UPR implique des protéines effectrices telles que PERK (PKR like ER kinase), ATF6 (activating transcription factor 6) et IRE1. Cette dernière est l'une des protéines clientes de S1R (Mori *et al.*, 2013).

Avec l'âge, il y a un changement dans l'équilibre entre la réponse protectrice de l'UPR et la signalisation pro-apoptotique, où la voie UPR est considérablement réduite par rapport à la signalisation pro-apoptotique (Keller *et al.*, 2000). Les protéines chaperonnes et les enzymes résidentes du RE tels que BiP, PDI, calnexine et GRP94, qui sont nécessaires au bon repliement des protéines, sont altérés au cours de l'âge (Brown & Naidoo, 2012). Il a été bien établi que l'expression des protéines chaperonnes diminue avec l'âge tel que la protéine BiP (Naidoo, 2009). En tant que protéine chaperonne, S1R peut également diminuer avec l'âge. En fait, BiP est une protéine chaperonne avec laquelle S1R forme un complexe au niveau des MAM. Cette protéine agit en se liant aux protéines nouvellement synthétisées et en les empêchant de former des structures incorrectes. Elle joue également un rôle dans le transport des protéines à travers certaines membranes cellulaires, comme le RE, qui est le site de la synthèse des protéines destinées à être sécrétées ou intégrées à la membrane cellulaire. BiP facilite le transfert des protéines nouvellement synthétisées dans le RE, où elles peuvent poursuivre leur maturation et leur repliement correct. Naidoo *et al.*, ont reporté que les niveaux de protéines BiP diminuent dans le tissu cérébral avec l'âge (Naidoo, 2009). Il a été montré une diminution de 30 % de BiP dans le cortex cérébral des souris C57/B6 âgées (de 22 à 24 mois) par rapport à celle des jeunes souris de 3 mois. Chez les rats

âgés de 23 à 26 mois, l'expression de l'ARNm et de la protéine BiP est réduite dans l'hippocampe, par rapport aux rats âgés de 4 à 6 mois (Gavilán et al., 2006).

La diminution de l'expression de S1R peut être également liée à l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) avec l'âge. En effet, il a été montré que l'activité des protéines chaperonnes diminue sous le stress oxydatif (Nakamura et al., 2021). En fait, le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production des ERO et la défense antioxydante endogène. Ce déséquilibre est associé à divers processus de vieillissement et à certaines maladies liées à l'âge. Les ROS peuvent endommager l'ADN, les protéines et les lipides, entraînant ainsi un vieillissement accéléré des cellules et des tissus (Tauffenberger & Magistretti, 2021).

La diminution de l'expression de S1R peut être également expliqué par le déclin du nombre des neurones dans le tissu cérébral. Mortera & Herculano-Houzel ont montré une diminution progressive significative des neurones dans toutes les structures cérébrales qui commence à partir de l'âge de 3 mois chez le rat, cette diminution de neurones est maximale dans toutes les structures à partir de 12 mois jusqu'à 22 mois (Mortera & Herculano-Houzel, 2012).

3.2 Changement de l'expression de S1R selon le sexe

Le dimorphisme sexuel entre les hommes et les femmes s'étend au-delà des caractères physiques externes et englobe également des différences structurelles, fonctionnelles et biochimiques au niveau du cerveau, ainsi que son développement avec l'âge (Zaidi, 2010). D'un point de vue biochimique, le cerveau est chimiquement hétérogène en ce qui concerne le sexe, l'âge et la région cérébrale. Il existe des preuves de différences sexuelles dans de nombreux systèmes de neurotransmetteurs dans des régions cérébrales telle que l'hippocampe, y compris les systèmes adrénérgiques, sérotoninergiques, cholinérgiques (Madeira & Lieberman, 1995). Des différences entre les sexes sont également signalées dans les voies biochimiques relatives à la dopamine (Zachry et al., 2021). De plus, il a été montré que chez les souris transgéniques 3xTg-AD, un modèle utilisé pour l'étude de la maladie d'Alzheimer, S1R est altéré différemment chez les mâles et les femelles (Danis, 2021). Malgré de nombreuses études portant sur les conséquences de l'absence d'expression de S1R dans le cerveau chez les mâles et les femelles, ainsi que sur les changements de son expression dans le cas d'Alzheimer, aucune recherche n'a encore été consacrée à son expression dans des conditions normales en fonction du sexe. Selon nos résultats l'expression de S1R est similaire entre les mâles et les femelles pour toutes les régions cérébrales étudiées.

En effet, des études ont été réalisées avec des souris Knockout (KO) S1R afin d'élucider les mécanismes biologiques de S1R dans les conditions normales et pathologiques, permettant ainsi d'acquérir une meilleure compréhension du fonctionnement de S1R dans le cerveau (Chevallier et al., 2011; Xu et al., 2017). Ces recherches visent également à explorer les différences comportementales entre les mâles et les femelles. S1R afin élucider les mécanismes biologiques de S1R dans les conditions normales et pathologiques, permettant ainsi d'acquérir une meilleure compréhension du fonctionnement de S1R dans le cerveau. Ces recherches visent également à explorer les différences comportementales entre les mâles et les femelles. Chevalier et al. ont démontré que chez les femelles homozygotes S1R KO âgées de 2 mois, la mémoire conditionnée par le stress est altérée, tandis que des souris femelles S1R KO hétérozygotes ne présentent pas de déficits de la mémoire qu'à partir de 12 mois. Cependant, aucun changement n'a été remarqué chez les mâles (Chevallier et al., 2011). Des tests de comportement tels que Y-maze et Labyrinthe de Morris, des tests comportementaux utilisés pour l'étude de l'apprentissage spatial et de la mémoire, ont démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les mâles et les femelles (Xu et al., 2017). En 2015, Sha *et al.*, ont examiné les effets de l'estradiol sur l'immobilité des souris S1R KO dans le test de la nage forcée (FST) et le test de suspension caudale (TST) afin d'expliquer les différences entre les mâles et les femelles. Ils ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans les niveaux de corticostérone entre WT et S1R KO ou les souris mâles et femelles, respectivement (Sha et al., 2015).

3.3 Autres facteurs influençant l'expression de S1R avec l'âge

La technique d'immunofluorescence est une méthode couramment utilisée en biologie pour détecter et visualiser la présence d'une protéine ou d'antigènes spécifiques dans des échantillons biologiques tels que des tissus, des cellules ou des cultures cellulaires. Elle est devenue un outil essentiel dans les sciences biologiques. Le principe de base de l'immunofluorescence repose sur l'utilisation d'anticorps spécifiques qui sont capables de reconnaître et de se lier à des antigènes spécifiques présents dans l'échantillon. Ces anticorps sont marqués avec des fluorochromes, des molécules qui émettent une lumière fluorescente lorsqu'ils sont excités par une certaine longueur d'onde.

En effet, la diminution de l'expression de SIR avec l'âge peut-être également due à plusieurs facteurs liés à la technique de l'immunofluorescence y compris, l'autofluorescence, les caractéristiques structurelles de tissu qui change avec l'âge.

L'autofluorescence est induit par l'accumulation des pigments dans le tissu cérébral avec l'âge tel que la lipofuscine. Cette dernière est un pigment qui induit une fluorescence non spécifique à certaines longueurs d'onde. Lorsqu'elle s'accumule dans les cellules cérébrales vieillissantes, elle peut augmenter le niveau d'autofluorescence de l'échantillon, créant ainsi un bruit de fond non spécifique. Cela peut rendre la détection des signaux d'intérêt plus difficile, en particulier si les signaux sont faibles (Mortera & Herculano-Houzel, 2012).

Les caractéristiques structurales du cerveau peuvent changer avec l'âge, ce qui peut influencer l'accessibilité des antigènes cibles aux anticorps. Des changements dans la perméabilité des membranes cellulaires et la disponibilité des épitopes peuvent se produire, ce qui peut affecter la capacité des anticorps à se lier spécifiquement aux protéines.

En somme, il est essentiel d'utiliser plusieurs approches pour obtenir une compréhension complète des variations dans les niveaux d'expression du SIR en fonction de l'âge et du sexe. Pour cela, il est recommandé d'employer diverses méthodes biochimiques et moléculaires, telles que le Western blot, la PCR quantitative et la RT-PCR. En combinant ces techniques, nous pourrions examiner à la fois l'expression génique de SIR et les niveaux de protéines correspondants.

CONCLUSION

En conclusion, l'expression de S1R dans différentes régions cérébrales, notamment l'hippocampe, l'amygdale, le striatum, le thalamus, l'hypothalamus et le cortex, présente une diminution significative en fonction de l'âge chez les mâles et les femelles. Cependant, le sexe n'a aucun impact sur cette expression.

Au niveau de l'hippocampe, l'expression de S1R diminue avec l'âge dans les régions CA1 et CA3, à la fois chez les mâles et les femelles. Quant au DG, S1R présente une forte expression chez les souris juvéniles mâles et femelles. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les jeunes adultes et les adultes. Il est également important de noter que S1R n'est pas exprimé dans la zone sous-granulaire chez les juvéniles, et cette absence d'expression a été observée chez les deux sexes.

Dans l'ensemble, l'étude de l'expression de S1R en fonction de l'âge et du sexe va contribuer à l'avancement de la recherche fondamentale en neurosciences et en pharmacologie. Elle élargit notre compréhension de l'implication de S1R dans diverses maladies psychiatriques et neurodégénératives entre les individus de différents groupes d'âge et de sexe. De plus, comprendre comment l'expression de S1R varie en fonction de l'âge et du sexe peut contribuer au développement de traitements médicaux personnalisés, et donc plus efficaces. Cette connaissance permettra de mieux adapter les thérapies aux besoins spécifiques des patients en tenant compte de leur âge et de leur sexe.

BIBLIOGRAPHIE

- Ago, Y., Hasebe, S., Hiramatsu, N., Mori, K., Watabe, Y., Onaka, Y., Hashimoto, H., Takuma, K., & Matsuda, T. (2016). Involvement of GABA A receptors in 5-HT 1A and σ 1 receptor synergism on prefrontal dopaminergic transmission under circulating neurosteroid deficiency. *Psychopharmacology*, 233, 3125-3134.
- Al-Saif, A., Al-Mohanna, F., & Bohlega, S. (2011). A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 70(6), 913-919.
- Alexander, S. P. H., Benson, H. E., Faccenda, E., Pawson, A. J., Sharman, J. L., McGrath, J. C., Catterall, W. A., Spedding, M., Peters, J. A., & Harmar, A. J. (2013). The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: Overview. *British Journal of Pharmacology*, 170(8), 1449-1458. <https://doi.org/10.1111/bph.12444>
- Alheid, G., & Heimer, L. (1988). New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience*, 27(1), 1-39.
- Alonso, G., Phan, V.-L., Guillemain, I., Saunier, M., Legrand, A., Anoa, M., & Maurice, T. (2000). Immunocytochemical localization of the sigma1 receptor in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*, 97(1), 155-170.
- Aydar, E., Palmer, C. P., Klyachko, V. A., & Jackson, M. B. (2002). The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit. *Neuron*, 34(3), 399-410.
- Babaev, O., Piletti Chatain, C., & Krueger-Burg, D. (2018). Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Experimental & molecular medicine*, 50(4), 1-16.
- Balasuriya, D., Stewart, A. P., & Edwardson, J. M. (2013). The σ -1 receptor interacts directly with GluN1 but not GluN2A in the GluN1/GluN2A NMDA receptor. *Journal of Neuroscience*, 33(46), 18219-18224.
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., & Hikosaka, O. (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *Journal of Neuroscience*, 27(31), 8161-8165.
- Bamford, N. S., Wightman, R. M., & Sulzer, D. (2018). Dopamine's effects on corticostriatal synapses during reward-based behaviors. *Neuron*, 97(3), 494-510.
- Baulieu, E.-E., & Robel, P. (1998). Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(8), 4089-4091.
- Bear, M. H., Reddy, V., & Bollu, P. C. (2018). Neuroanatomy, hypothalamus.
- Belelli, D., Phillips, G. D., Atack, J. R., & Lambert, J. J. (2022). Relating neurosteroid modulation of inhibitory neurotransmission to behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, 34(2), e13045.
- Bienkowski, M. S., Bowman, I., Song, M. Y., Gou, L., Ard, T., Cotter, K., Zhu, M., Benavidez, N. L., Yamashita, S., & Abu-Jaber, J. (2018). Integration of gene expression and brain-wide connectivity reveals the multiscale organization of mouse hippocampal networks. *Nature neuroscience*, 21(11), 1628-1643.

- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 182-194.
- Boldrini, M., Simeon-Thompson, L., Fulmore, C., Tartt, A., Dwork, A. J., Arango, V., Rosoklija, G. B., Hen, R., & Mann, J. J. (2018). S1. Age-Associated Changes in Human Hippocampal Neurogenesis and Angiogenesis. *Biological psychiatry*, 83(9), S347.
- Bossert, J. M., Marchant, N. J., Calu, D. J., & Shaham, Y. (2013). The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology*, 229, 453-476.
- BRIeFS, B. (2010). NeuroSearch's dopaminergic stabilizer improves movement disorders in Huntington's disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 260.
- Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 68(5), 815-834.
- Brown, M. K., & Naidoo, N. (2012). The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases. *Frontiers in physiology*, 3, 263.
- Bruce Vaupel, D. (1983). Naltrexone fails to antagonize the σ effects of PCP and SKF 10,047 in the dog. *European journal of pharmacology*, 92(3), 269-274. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-2999\(83\)90297-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-2999(83)90297-2)
- Calipari, E. S., Bagot, R. C., Purushothaman, I., Davidson, T. J., Yorgason, J. T., Peña, C. J., Walker, D. M., Pirpinias, S. T., Guise, K. G., & Ramakrishnan, C. (2016). In vivo imaging identifies temporal signature of D1 and D2 medium spiny neurons in cocaine reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(10), 2726-2731.
- Charvin, D., Medori, R., Hauser, R. A., & Rascol, O. (2018). Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(11), 804-822.
- Chevallier, N., Keller, E., & Maurice, T. (2011). Behavioural phenotyping of knockout mice for the sigma-1 (σ_1) chaperone protein revealed gender-related anxiety, depressive-like and memory alterations. *Journal of psychopharmacology*, 25(7), 960-975.
- Child, N. D., & Benarroch, E. E. (2013). Anterior nucleus of the thalamus: functional organization and clinical implications. *Neurology*, 81(21), 1869-1876.
- Danis, M. (2021). *Sex-specific Role of Sigma-1 Receptor in Alzheimer's Disease* Université d'Ottawa/University of Ottawa].
- Denoth-Lippuner, A., & Jessberger, S. (2021). Formation and integration of new neurons in the adult hippocampus. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(4), 223-236.
- Dong, J., Hawes, S., Wu, J., Le, W., & Cai, H. (2021). Connectivity and functionality of the globus pallidus externa under normal conditions and Parkinson's disease. *Frontiers in neural circuits*, 15, 645287.
- Duggan, M., Torkzaban, B., Ahooyi, T. M., Khalili, K., & Gordon, J. (2020). Age-related neurodegenerative diseases. *Journal of cellular physiology*, 235(4), 3131-3141.
- Esiri, M. M. (2007). Ageing and the brain. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 211(2), 181-187.

- Fitzgerald, J. M., Phan, K. L., Kennedy, A. E., Shankman, S. A., Langenecker, S. A., & Klumpp, H. (2017). Prefrontal and amygdala engagement during emotional reactivity and regulation in generalized anxiety disorder. *Journal of affective disorders*, *218*, 398-406.
- Francardo, V., Bez, F., Wieloch, T., Nissbrandt, H., Ruscher, K., & Cenci, M. A. (2014). Pharmacological stimulation of sigma-1 receptors has neurorestorative effects in experimental parkinsonism. *Brain*, *137*(7), 1998-2014.
- Froger, N. (2019). Potentialités thérapeutiques des neurostéroïdes en psychiatrie. *Biologie Aujourd'hui*, *213*(3-4), 131-140.
- Gavilán, M. P., Vela, J., Castaño, A., Ramos, B., del Río, J. C., Vitorica, J., & Ruano, D. (2006). Cellular environment facilitates protein accumulation in aged rat hippocampus. *Neurobiology of aging*, *27*(7), 973-982.
- Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual review of neuroscience*, *34*, 441-466.
- Gilpin, N. W., Herman, M. A., & Roberto, M. (2015). The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biological psychiatry*, *77*(10), 859-869.
- Goldman, M. E., Jacobson, A. E., Rice, K. C., & Paul, S. M. (1985). Differentiation of [3H]phencyclidine and (+)-[3H]SKF-10,047 binding sites in rat cerebral cortex. *FEBS Letters*, *190*(2), 333-336. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-5793\(85\)81313-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-5793(85)81313-2)
- Goncharov, N., & Katsya, G. (2013). Neurosteroid dehydroepiandrosterone and brain function. *Human Physiology*, *39*, 667-674.
- Gundlach, A. L., Largent, B. L., & Snyder, S. H. (1986). Autoradiographic localization of sigma receptor binding sites in guinea pig and rat central nervous system with (+) 3H-3-(3-hydroxyphenyl)-N-(1-propyl) piperidine. *Journal of Neuroscience*, *6*(6), 1757-1770.
- Hanner, M., Moebius, F. F., Flandorfer, A., Knaus, H.-G., Striessnig, J., Kempner, E., & Glossmann, H. (1996). Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(15), 8072-8077.
- Hanner, M., Moebius, F. F., Flandorfer, A., Knaus, H. G., Striessnig, J., Kempner, E., & Glossmann, H. (1996). Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(15), 8072-8077. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.8072>
- Hashimoto, K. (2014). Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert opinion on therapeutic targets*, *18*(9), 1049-1063.
- Hayashi, T., & Su, T.-P. (2001). Regulating ankyrin dynamics: Roles of sigma-1 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 491-496. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.491>
- Hayashi, T., & Su, T.-P. (2007a). Sigma-1 Receptor Chaperones at the ER- Mitochondrion Interface Regulate Ca²⁺ Signaling and Cell Survival. *Cell*, *131*(3), 596-610. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.036>
- Hayashi, T., & Su, T.-P. (2007b). Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival. *Cell*, *131*(3), 596-610.

- Henderson, A., Jorm, A., Korten, A., Jacomb, P., Christensen, H., & Rodgers, B. (1998). Symptoms of depression and anxiety during adult life: evidence for a decline in prevalence with age. *Psychological medicine*, 28(6), 1321-1328.
- Hrybouski, S., Aghamohammadi-Sereshki, A., Madan, C. R., Shafer, A. T., Baron, C. A., Seres, P., Beaulieu, C., Olsen, F., & Malykhin, N. V. (2016). Amygdala subnuclei response and connectivity during emotional processing. *Neuroimage*, 133, 98-110.
- Hu, P., Lu, Y., Pan, B.-X., & Zhang, W.-H. (2022). New Insights into the Pivotal Role of the Amygdala in Inflammation-Related Depression and Anxiety Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11076.
- Hussain, S. G., & Ramaiah, K. V. (2007). Reduced eIF2 α phosphorylation and increased proapoptotic proteins in aging. *Biochemical and biophysical research communications*, 355(2), 365-370.
- Ilieva, H., Polymenidou, M., & Cleveland, D. W. (2009). Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *Journal of Cell Biology*, 187(6), 761-772.
- Ishikawa, M., Ishiwata, K., Ishii, K., Kimura, Y., Sakata, M., Naganawa, M., Oda, K., Miyatake, R., Fujisaki, M., & Shimizu, E. (2007). High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [11C] SA4503. *Biological psychiatry*, 62(8), 878-883.
- Ishima, T., Fujita, Y., & Hashimoto, K. (2014). Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *European journal of pharmacology*, 727, 167-173.
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292.
- Javed, K., Reddy, V., & Lui, F. (2019). Neuroanatomy, cerebral cortex.
- Jawabri, K. H., & Sharma, S. (2021). Physiology, cerebral cortex functions. *StatPearls [internet]*.
- Ji, L.-L., Peng, J.-B., Fu, C.-H., Cao, D., Li, D., Tong, L., & Wang, Z.-Y. (2016). Activation of Sigma-1 receptor ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairments in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Behavioural brain research*, 311, 408-415. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.056>
- Ji, L. L., Peng, J. B., Fu, C. H., Tong, L., & Wang, Z. Y. (2017). Sigma-1 receptor activation ameliorates anxiety-like behavior through NR2A-CREB-BDNF signaling pathway in a rat model submitted to single-prolonged stress. *Molecular medicine reports*, 16(4), 4987-4993.
- Jiang, Y., Zou, M., Wang, Y., & Wang, Y. (2023). Nucleus Accumbens in the Pathogenesis of Major Depressive Disorder: A Brief Review. *Brain Research Bulletin*.
- Jin, J.-L., Fang, M., Zhao, Y.-X., & Liu, X.-Y. (2015). Roles of sigma-1 receptors in Alzheimer's disease. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(4), 4808.
- Joshi, S. A., Duval, E. R., Kubat, B., & Liberzon, I. (2020). A review of hippocampal activation in post-traumatic stress disorder. *Psychophysiology*, 57(1), e13357.

- Jurkowski, M. P., Bettio, L., K. Woo, E., Patten, A., Yau, S.-Y., & Gil-Mohapel, J. (2020). Beyond the hippocampus and the SVZ: adult neurogenesis throughout the brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, *14*, 576444.
- Kawamura, K., Kimura, Y., Tsukada, H., Kobayashi, T., Nishiyama, S., Kakiuchi, T., Ohba, H., Harada, N., Matsuno, K., & Ishii, K. (2003). An increase of sigma1 receptors in the aged monkey brain. *Neurobiology of aging*, *24*(5), 745-752.
- Kekuda, R., Prasad, P. D., Fei, Y.-J., Leibach, F. H., & Ganapathy, V. (1996). Cloning and functional expression of the human type 1 sigma receptor (hSigmaR1). *Biochemical and biophysical research communications*, *229*(2), 553-558.
- Keller, J. N., Hanni, K. B., & Markesbery, W. R. (2000). Possible involvement of proteasome inhibition in aging: implications for oxidative stress. *Mechanisms of ageing and development*, *113*(1), 61-70.
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Talbot, K., McDermott, C. J., Hardiman, O., Shefner, J. M., Al-Chalabi, A., Huynh, W., Cudkowicz, M., & Talman, P. (2021). Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, *17*(2), 104-118.
- Kullmann, S., & Veit, R. (2021). Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus. *Handb Clin Neurol*, *179*, 113-124. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819975-6.00005-4>
- Lachance, V., Bélanger, S.-M., Hay, C., Le Corvec, V., Banouvong, V., Lapalme, M., Tarmoun, K., Beaucaire, G., Lussier, M. P., & Kourrich, S. (2023). Overview of Sigma-1R Subcellular Specific Biological Functions and Role in Neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(3), 1971.
- Langa, F., Codony, X., Tovar, V., Lavado, A., Gimenez, E., Cozar, P., Cantero, M., Dordal, A., Hernandez, E., Perez, R., Monroy, X., Zamanillo, D., Guitart, X., & Montoliu, L. (2003). Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (sigma1) knockout mice. *European Journal of Neuroscience*, *18*(8), 2188-2196. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02950.x>
- Lee, C.-K., Weindruch, R., & Prolla, T. A. (2000). Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nature genetics*, *25*(3), 294-297.
- Lee, M., & Marsden, C. (1994). Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *9*(5), 493-507.
- Lee, S., Kim, S.-J., Kwon, O.-B., Lee, J. H., & Kim, J.-H. (2013). Inhibitory networks of the amygdala for emotional memory. *Frontiers in neural circuits*, *7*, 129.
- Lehericy, S., Grand, S., Pollak, P., Poupon, F., Le Bas, J.-F., Limousin, P., Jodynak, P., Marsault, C., Agid, Y., & Vidailhet, M. (2001). Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. *Neurology*, *57*(6), 1055-1066.
- Lipton, D. M., Gonzales, B. J., & Citri, A. (2019). Dorsal striatal circuits for habits, compulsions and addictions. *Frontiers in systems neuroscience*, *13*, 28.
- Liu, J., Chang, L., Song, Y., Li, H., & Wu, Y. (2019). The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 43.

- Madeira, M. D., & Lieberman, A. R. (1995). Sexual dimorphism in the mammalian limbic system. *Progress in neurobiology*, 45(4), 275-333.
- Magnusson, K. R. (1998). The aging of the NMDA receptor complex. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 3(5), 70-80.
- Malik, M., Rangel-Barajas, C., Sumien, N., Su, C., Singh, M., Chen, Z., Huang, R. Q., Meunier, J., Maurice, T., & Mach, R. H. (2015). The effects of sigma (σ 1) receptor-selective ligands on muscarinic receptor antagonist-induced cognitive deficits in mice. *British journal of pharmacology*, 172(10), 2519-2531.
- Martin, W. R., Eades, C., Thompson, J., Huppler, R., & Gilbert, P. (1976). The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 197(3), 517-532.
- Maurice, T., & Lockhart, B. P. (1997). Neuroprotective and anti-amnesic potentials of sigma (σ) receptor ligands. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(1), 69-102. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(96\)00160-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-5846(96)00160-1)
- Maurice, T., Martin-Fardon, R., Romieu, P., & Matsumoto, R. R. (2002). Sigma1 (σ 1) receptor antagonists represent a new strategy against cocaine addiction and toxicity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4), 499-527.
- Mavlyutov, T. A., Epstein, M., & Guo, L.-W. (2015). Subcellular Localization of the Sigma-1 Receptor in Retinal Neurons — an Electron Microscopy Study. *Scientific Reports*, 5(1), 10689. <https://doi.org/10.1038/srep10689>
- Mavlyutov, T. A., Guo, L.-W., Epstein, M. L., & Ruoho, A. E. (2015). Role of the sigma-1 receptor in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of pharmacological sciences*, 127(1), 10-16.
- Mavlyutov, T. A., Yang, H., Epstein, M. L., Ruoho, A. E., Yang, J., & Guo, L.-W. (2017). APEX2-enhanced electron microscopy distinguishes sigma-1 receptor localization in the nucleoplasmic reticulum. *Oncotarget*, 8(31), 51317-51330. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17906>
- Mavlyutov, T., Chen, X., Guo, L., & Yang, J. (2018). APEX2-tagging of Sigma 1-receptor indicates subcellular protein topology with cytosolic N-terminus and ER luminal C-terminus. *Protein & cell*, 9(8), 733-737.
- McDevitt, D. S., & Graziane, N. M. (2018). Neuronal mechanisms mediating pathological reward-related behaviors: a focus on silent synapses in the nucleus accumbens. *Pharmacological Research*, 136, 90-96.
- McGregor, M. M., & Nelson, A. B. (2019). Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*, 101(6), 1042-1056.
- Melief, E. J., McKinley, J. W., Lam, J. Y., Whiteley, N. M., Gibson, A. W., Neumaier, J. F., Henschen, C. W., Palmiter, R. D., Bamford, N. S., & Darvas, M. (2018). Loss of glutamate signaling from the thalamus to dorsal striatum impairs motor function and slows the execution of learned behaviors. *npj Parkinson's Disease*, 4(1), 23.

- Miki, Y., Tanji, K., Mori, F., & Wakabayashi, K. (2015). Sigma-1 receptor is involved in degradation of intranuclear inclusions in a cellular model of Huntington's disease. *Neurobiology of disease*, *74*, 25-31.
- Miquel-Rio, L., Alarcón-Arís, D., Torres-López, M., Còppola-Segovia, V., Pavia-Collado, R., Paz, V., Ruiz-Bronchal, E., Campa, L., Casal, C., & Montefeltro, A. (2022). Human α -synuclein overexpression in mouse serotonin neurons triggers a depressive-like phenotype. Rescue by oligonucleotide therapy. *Translational Psychiatry*, *12*(1), 79.
- Mishina, M., Ohyama, M., Ishii, K., Kitamura, S., Kimura, Y., Oda, K.-i., Kawamura, K., Sasaki, T., Kobayashi, S., & Katayama, Y. (2008). Low density of sigma 1 receptors in early Alzheimer's disease. *Annals of nuclear medicine*, *22*, 151-156.
- Monnet, F. P., & Maurice, T. (2006). The sigma1 protein as a target for the non-genomic effects of neuro (active) steroids: molecular, physiological, and behavioral aspects. *Journal of pharmacological sciences*, *100*(2), 93-118.
- Mori, T., Hayashi, T., Hayashi, E., & Su, T.-P. (2013). Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PloS one*, *8*(10), e76941.
- Moriguchi, S., Yamamoto, Y., & Fukunaga, K. (2011). Sigma-1 receptor stimulation by dehydroepiandrosterone (DHEA) ameliorates the cognitive deficits via CaMKII, PKC and ERK activities in olfactory bulbectomized mice. *Neuroscience Research*(71), e113.
- Mortera, P., & Herculano-Houzel, S. (2012). Age-related neuronal loss in the rat brain starts at the end of adolescence. *Frontiers in Neuroanatomy*, *6*, 45.
- Naidoo, N. (2009). ER and aging—protein folding and the ER stress response. *Ageing research reviews*, *8*(3), 150-159.
- Nakamura, T., Oh, C.-k., Zhang, X., & Lipton, S. A. (2021). Protein S-nitrosylation and oxidation contribute to protein misfolding in neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine*, *172*, 562-577.
- Nguyen, L., Lucke-Wold, B. P., Mookerjee, S., Kaushal, N., & Matsumoto, R. R. (2017). Sigma-1 receptors and neurodegenerative diseases: towards a hypothesis of sigma-1 receptors as amplifiers of neurodegeneration and neuroprotection. *Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets*, 133-152.
- Nguyen, L., Lucke-Wold, B. P., Mookerjee, S. A., Cavendish, J. Z., Robson, M. J., Scandinaro, A. L., & Matsumoto, R. R. (2015). Role of sigma-1 receptors in neurodegenerative diseases. *Journal of pharmacological sciences*, *127*(1), 17-29.
- Ngwenya, L. B., Heyworth, N. C., Shwe, Y., Moore, T. L., & Rosene, D. L. (2015). Age-related changes in dentate gyrus cell numbers, neurogenesis, and associations with cognitive impairments in the rhesus monkey. *Frontiers in systems neuroscience*, *9*, 102.
- Pabba, M., Wong, A. Y., Ahlskog, N., Hristova, E., Biscaro, D., Nassrallah, W., Ngsee, J. K., Snyder, M., Beique, J.-C., & Bergeron, R. (2014). NMDA receptors are upregulated and trafficked to the plasma membrane after sigma-1 receptor activation in the rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *34*(34), 11325-11338.

- Pan, L., Pasternak, D. A., Xu, J., Xu, M., Lu, Z., Pasternak, G. W., & Pan, Y.-X. (2017). Isolation and characterization of alternatively spliced variants of the mouse sigma1 receptor gene, Sigmar1. *PloS one*, *12*(3), e0174694.
- Park, Y.-S., Sammartino, F., Young, N. A., Corrigan, J., Krishna, V., & Rezai, A. R. (2019). Anatomic review of the ventral capsule/ventral striatum and the nucleus accumbens to guide target selection for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *World neurosurgery*, *126*, 1-10.
- Penke, B., Fulop, L., Szucs, M., & Frecska, E. (2018). The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases. *Current Neuropharmacology*, *16*(1), 97-116.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., & Tancer, M. E. (2006). Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biological psychiatry*, *59*(5), 424-429.
- Phan, V.-L., Urani, A., Sandillon, F., Privat, A., & Maurice, T. (2003). Preserved sigma1 (σ 1) receptor expression and behavioral efficacy in the aged C57BL/6 mouse. *Neurobiology of aging*, *24*(6), 865-881.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, *3*(1), 1-21.
- Prasad, P. D., Li, H. W., Fei, Y.-J., Ganapathy, M. E., Fujita, T., Plumley, L. H., Yang-Feng, T. L., Leibach, F. H., & Ganapathy, V. (2002). Exon-Intron Structure, Analysis of Promoter Region, and Chromosomal Localization of the Human Type 1 σ Receptor Gene. *Journal of Neurochemistry*, *70*(2), 443-451. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70020443.x>
- Prasad, P. D., Li, H. W., Fei, Y. J., Ganapathy, M. E., Fujita, T., Plumley, L. H., Yang-Feng, T. L., Leibach, F. H., & Ganapathy, V. (1998). Exon-intron structure, analysis of promoter region, and chromosomal localization of the human type 1 σ receptor gene. *Journal of neurochemistry*, *70*(2), 443-451.
- Quirion, R., Chicheportiche, R., Contreras, P. C., Johnson, K. M., Lodge, D., William Tam, S., Woods, J. H., & Zukin, S. R. (1987). Classification and nomenclature of phencyclidine and sigma receptor sites. *Trends in neurosciences*, *10*(11), 444-446. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236\(87\)90094-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236(87)90094-4)
- Ramakrishnan, N. K., Visser, A. K., Rybczynska, A. A., Nyakas, C. J., Luiten, P. G., Kwizera, C., Sijbesma, J. W., Elsinga, P. H., Ishiwata, K., & Dierckx, R. A. (2016). Sigma-1 agonist binding in the aging rat brain: a microPET study with [¹¹C] SA4503. *Molecular Imaging and Biology*, *18*, 588-597.
- Rao, Y. L., Ganaraja, B., Murlimanju, B., Joy, T., Krishnamurthy, A., & Agrawal, A. (2022). Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*, *12*(2), 55.
- Ratner, M. H., Kumaresan, V., & Farb, D. H. (2019). Neurosteroid actions in memory and neurologic/neuropsychiatric disorders. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 169.
- Ren, P., Wang, J., Li, N., Li, G., Ma, H., Zhao, Y., & Li, Y. (2022). Sigma-1 receptors in depression: mechanism and therapeutic development. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 925879.

- Rey, C. (2020). *Dysfonctionnement de l'aire CA2 de l'hippocampe et déficits de mémoire sociale dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer* Université Paul Sabatier-Toulouse III].
- Rogóz, Z., & Skuza, G. (2006). Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertraline in the forced swimming test in rats. *Pharmacological reports: PR*, 58(4), 493-500.
- Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423-433.
- Ryskamp, D., Wu, J., Geva, M., Kusko, R., Grossman, I., Hayden, M., & Bezprozvanny, I. (2017). The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. *Neurobiology of disease*, 97, 46-59.
- Ryskamp, D. A., Korban, S., Zhemkov, V., Kraskovskaya, N., & Bezprozvanny, I. (2019). Neuronal sigma-1 receptors: signaling functions and protective roles in neurodegenerative diseases. *Frontiers in neuroscience*, 13, 862.
- Safonova, A., & Arbaje, A. (2023). Acute Anterograde Amnesia with Bilateral Hippocampal and Globus Pallidus Lesions (P4-12.007). In: AAN Enterprises.
- Sah, P., Faber, E. L., Lopez de Armentia, M., & Power, J. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiological reviews*, 83(3), 803-834.
- Sahlholm, K., Valle-León, M., Fernández-Dueñas, V., & Ciruela, F. (2018). Pridopidine reverses phencyclidine-induced memory impairment. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 338.
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M., & Weber, S. M. (2005). Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Current opinion in pharmacology*, 5(1), 34-41.
- Sambo, D. O., Lebowitz, J. J., & Khoshbouei, H. (2018). The sigma-1 receptor as a regulator of dopamine neurotransmission: a potential therapeutic target for methamphetamine addiction. *Pharmacology & therapeutics*, 186, 152-167.
- Schmidt, H. R., & Kruse, A. C. (2019). The molecular function of σ receptors: past, present, and future. *Trends in pharmacological sciences*, 40(9), 636-654.
- Schmidt, H. R., Zheng, S., Gurpinar, E., Koehl, A., Manglik, A., & Kruse, A. C. (2016). Crystal structure of the human σ_1 receptor. *Nature*, 532(7600), 527-530. <https://doi.org/10.1038/nature17391>
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 66(2), 200-208.
- Schumann, C. M., Barnes, C. C., Lord, C., & Courchesne, E. (2009). Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biological psychiatry*, 66(10), 942-949.
- Selkoe, D. J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 298(5594), 789-791.
- Seth, P., Ganapathy, M. E., Conway, S. J., Bridges, C. D., Smith, S. B., Casellas, P., & Ganapathy, V. (2001). Expression pattern of the type 1 sigma receptor in the brain and identity of

- critical anionic amino acid residues in the ligand-binding domain of the receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1540(1), 59-67.
- Seth, P., Leibach, F. H., & Ganapathy, V. (1997). Cloning and structural analysis of the cDNA and the gene encoding the murine type 1 sigma receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 241(2), 535-540.
- Sha, S., Hong, J., Qu, W.-J., Lu, Z.-H., Li, L., Yu, W.-F., & Chen, L. (2015). Sex-related neurogenesis decrease in hippocampal dentate gyrus with depressive-like behaviors in sigma-1 receptor knockout mice. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1275-1286. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.021>
- Sheng, M., Cummings, J., Roldan, L. A., Jan, Y. N., & Jan, L. Y. (1994). Changing subunit composition of heteromeric NMDA receptors during development of rat cortex. *Nature*, 368(6467), 144-147.
- Smith, A. D., & Bolam, J. P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in neurosciences*, 13(7), 259-265.
- Snyder, S. H., & Largent, B. L. (1989). Receptor mechanisms in antipsychotic drug action: focus on sigma receptors. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Soares-Cunha, C., Coimbra, B., Sousa, N., & Rodrigues, A. J. (2016). Reappraising striatal D1- and D2-neurons in reward and aversion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 370-386.
- Soriani, O., & Kourrich, S. (2019). The sigma-1 receptor: when adaptive regulation of cell electrical activity contributes to stimulant addiction and cancer. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1186.
- Spampanato, J., Polepalli, J., & Sah, P. (2011). Interneurons in the basolateral amygdala. *Neuropharmacology*, 60(5), 765-773.
- Stein, T., Moritz, C., Quigley, M., Cordes, D., Haughton, V., & Meyerand, E. (2000). Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 21(8), 1397-1401.
- Steriade, M., & Llinás, R. R. (1988). The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiological reviews*, 68(3), 649-742.
- Stone, J. M., Årstad, E., Erlandsson, K., Waterhouse, R. N., Ell, P. J., & Pilowsky, L. S. (2006). [123I] TPCNE—A novel SPET tracer for the sigma-1 receptor: First human studies and in vivo haloperidol challenge. *Synapse*, 60(2), 109-117.
- Su, T.-P. (1982). Evidence for sigma opioid receptor: binding of [3H] SKF-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 223(2), 284-290.
- Su, T.-P., Hayashi, T., Maurice, T., Buch, S., & Ruoho, A. E. (2010). The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends in pharmacological sciences*, 31(12), 557-566. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.08.007>
- Su, T.-P., London, E. D., & Jaffe, J. H. (1988). Steroid binding at σ receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science*, 240(4849), 219-221.

- Swaab, D., Hofman, M., Lucassen, P., Purba, J., Raadsheer, F., & Van de Nes, J. (1993). Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anatomy and embryology*, *187*, 317-330.
- Tabrizi, S. J., Ghosh, R., & Leavitt, B. R. (2019). Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron*, *101*(5), 801-819.
- Tagashira, H., Shinoda, Y., Shioda, N., & Fukunaga, K. (2014). Methyl pyruvate rescues mitochondrial damage caused by SIGMAR1 mutation related to amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1840*(12), 3320-3334.
- Tauffenberger, A., & Magistretti, P. J. (2021). Reactive oxygen species: beyond their reactive behavior. *Neurochemical Research*, *46*, 77-87.
- Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Eccard, C. H., Axelson, D., Whalen, P. J., & Casey, B. (2001). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Archives of general psychiatry*, *58*(11), 1057-1063.
- Torrico, T. J., & Munakomi, S. (2022). *Neuroanatomy, Thalamus*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <http://europepmc.org/abstract/MED/31194341>
- <http://europepmc.org/books/NBK542184>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542184>
- Vermeulen, A. (1995). Dehydroepiandrosterone sulfate and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *774*(1), 121-127.
- Wang, D., Noda, Y., Tsunekawa, H., Zhou, Y., Miyazaki, M., Senzaki, K., Nitta, A., & Nabeshima, T. (2007). Role of N-methyl-D-aspartate receptors in antidepressant-like effects of $\sigma 1$ receptor agonist 1-(3, 4-dimethoxyphenethyl)-4-(3-phenylpropyl) piperazine dihydrochloride (SA-4503) in olfactory bulbectomized rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *322*(3), 1305-1314.
- Whiting, A. C., Oh, M. Y., & Whiting, D. M. (2018). Deep brain stimulation for appetite disorders: a review. *Neurosurgical focus*, *45*(2), E9.
- Wu, Y.-T., Beiser, A. S., Breteler, M., Fratiglioni, L., Helmer, C., Hendrie, H. C., Honda, H., Ikram, M. A., Langa, K. M., & Lobo, A. (2017). The changing prevalence and incidence of dementia over time—current evidence. *Nature Reviews Neurology*, *13*(6), 327-339.
- Xu, Q., Ji, X.-F., Chi, T.-Y., Liu, P., Jin, G., Chen, L., & Zou, L.-B. (2017). Sigma-1 receptor in brain ischemia/reperfusion: possible role in the NR2A-induced pathway to regulate brain-derived neurotrophic factor. *Journal of the neurological sciences*, *376*, 166-175.
- Yasui, Y., & Su, T.-P. (2016). Potential molecular mechanisms on the role of the sigma-1 receptor in the action of cocaine and methamphetamine. *Journal of drug and alcohol research*, *5*.
- Young, C. B., Reddy, V., & Sonne, J. (2021). Neuroanatomy, basal ganglia. In *StatPearls [internet]*. StatPearls Publishing.
- Zachry, J. E., Nolan, S. O., Brady, L. J., Kelly, S. J., Siciliano, C. A., & Calipari, E. S. (2021). Sex differences in dopamine release regulation in the striatum. *Neuropsychopharmacology*, *46*(3), 491-499.

- Zaidi, Z. F. (2010). Gender differences in human brain: a review. *The open anatomy journal*, 2(1).
- Zhang, B., Wang, L., Chen, T., Hong, J., Sha, S., Wang, J., Xiao, H., & Chen, L. (2017). Sigma-1 receptor deficiency reduces GABAergic inhibition in the basolateral amygdala leading to LTD impairment and depressive-like behaviors. *Neuropharmacology*, 116, 387-398.
- Zorumski, C. F., Paul, S. M., Covey, D. F., & Mennerick, S. (2019). Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond. *Neurobiology of stress*, 11, 100196.
- Zukin, S. R., Tempel, A., Gardner, E. L., & Zukin, R. S. (1986). Interaction of [3H](-) - SKF - 10,047 with Brain σ Receptors: Characterization and Autoradiographic Visualization. *Journal of neurochemistry*, 46(4), 1032-1041.

ANNEXE A

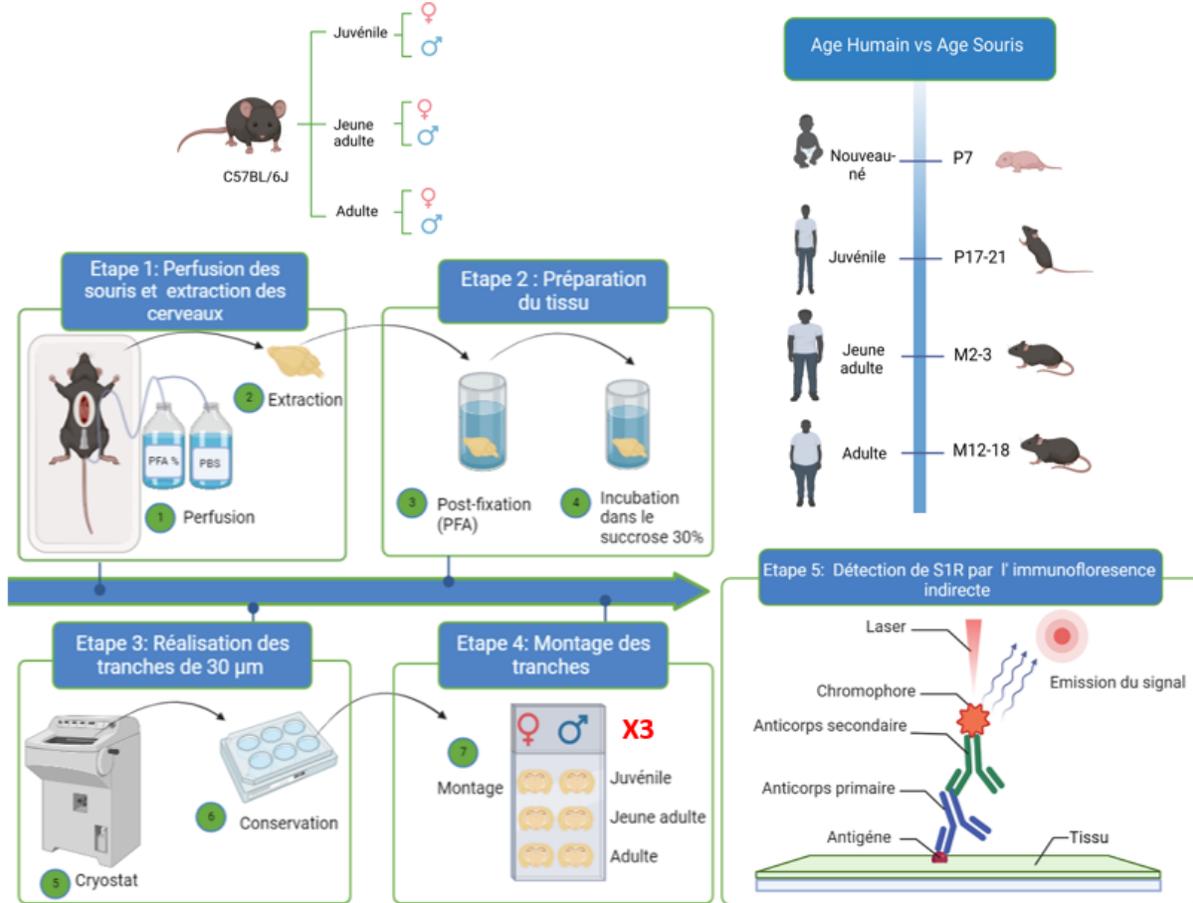


Figure 3.1 : Schéma synoptique de la méthodologie.