

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

RÔLE DE LA PROTÉINE CHAPERONNE SIGMA-1R SUR LES PROCESSUS MNÉSQUES ET LA RÉGULATION DE
L'HUMEUR EN FONCTION DE L'ÂGE CHEZ LA SOURIS

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE DE BIOCHIMIE

PAR

CÉLIA HAY

NOVEMBRE 2024

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.12-2023). 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

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Saïd Kourrich pour son soutien constant, sa précieuse guidance et ses conseils avisés tout au long de ces années. Je tiens à le remercier de m'avoir offert l'opportunité de rejoindre son laboratoire pour ma maîtrise. Cette expérience a été très formatrice et riche en développement grâce aux échanges fructueux qui ont enrichi mes connaissances au-delà de l'académique. Son expertise scientifique et sa disponibilité ont grandement contribué à la réussite de ce projet. Sa capacité à m'encourager tout en me poussant à développer ma réflexion critique a été une source d'inspiration inestimable. Merci également pour la confiance qu'il m'a accordée, sa patience, et sa grande disponibilité. Il a su me guider dans mes choix académiques qui m'ont permis d'avancer dans mon parcours de chercheuse. Son engagement et sa passion pour la recherche sont remarquables et resteront un modèle dans ma carrière future. Je suis honorée et reconnaissante 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 aussi bien professionnel que personnel. Je souhaite également adresser mes plus sincères remerciements à Véronik Lachance, la professeure associée du laboratoire Kourrich, pour le temps, l'énergie, et les précieux conseils qu'elle m'a généreusement accordés tout au long de ce parcours. Son accompagnement constant et son implication dans mon processus d'apprentissage et de réflexion ont été déterminants dans l'avancée de ce travail. Sa rigueur et générosité intellectuelle, sa bienveillance, et sa capacité à me guider avec des conseils à la fois clairs et pertinents ont considérablement enrichi ma démarche scientifique. Grâce à elle, j'ai pu affiner ma réflexion et progresser de manière significative dans mes recherches. Je lui suis profondément reconnaissante pour sa disponibilité et son soutien, qui ont été une véritable source d'inspiration tout au long de cette aventure académique. Merci à tous les étudiants du laboratoire Kourrich qui ont participé, de près ou de loin, au succès de cette maîtrise. Vos personnalités rayonnantes permettent au laboratoire et à ses occupants d'étudier, d'expérimenter dans une ambiance chaleureuse et toujours bienveillante. Merci également aux étudiants, employés et professeurs du département de Biochimie qui ont été toujours disponibles pour discuter de sujets scientifiques, m'apprendre et m'accompagner pour l'utilisation des plateformes du CERMO-FC.

Je tiens à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à mes parents qui m'ont toujours soutenue dans mes projets personnels, académiques et professionnels. Votre amour, votre bienveillance et votre empathie inconditionnels, même de l'autre côté de l'océan, m'ont été essentiels tout au long de mes études. Je vous dois une grande partie de ma réussite universitaire. Votre confiance en moi et en mes

capacités m'a été essentielle pour construire ou reconstruire mon estime lors de mes phases de doutes. Vous m'avez donné la force de persévérer. Merci à mon frère également qui était là pour m'encourager et m'accompagner dans mes choix. Merci à mes tantes et mes cousins qui ont su avoir des mots encourageants, motivants et rassurants. Ce n'est peut-être pas grand-chose pour eux mais ils signifiaient beaucoup pour moi. Je tiens à rendre un hommage particulier à ma grand-mère « Mamonde » qui nous a quitté en février 2024. Elle a toujours accompagné ses petits enfants dans leurs nouvelles aventures et a fait preuve d'un soutien à toute épreuve. Sa bienveillance, et ses encouragements ont toujours été une source de force et d'inspiration. Je n'oublie pas mon petit chat Wapi qui m'accompagne dans toutes mes aventures et mésaventures. Sa sensibilité émotionnelle et sa ronronthérapie ont été un soutien considérable qui mérite d'être mentionné.

Enfin, un gros merci à tous mes amis pour m'avoir supportée dans mes projets, pour vos encouragements sans faille et pour l'expression de votre amitié malgré la distance. Vous avez su me redonner confiance quand je doutais de tout, et me raisonner dans mes décisions difficiles. Votre soutien indéfectible m'est infiniment précieux, même dans les moments où j'étais moins présente. Je suis reconnaissante de la chance de vous avoir dans ma vie. Un merci tout particulier à Helena, Erick et Camille pour votre disponibilité, votre aide et encouragements qui ont accompagné mon parcours académique. Ces trois années à vos côtés m'ont apporté bien plus qu'une simple amitié, mais une famille de cœur. Si j'ai pu atteindre mes objectifs, c'est grâce à tout l'amour que j'ai pu recevoir de la part de mes parents, ma famille, mes amis... j'en serai toujours reconnaissante.

DÉDICACE

Je dédie ce travail à mes parents pour leur soutien infaillible.

À la mémoire de mes grands-mères exceptionnelles.

Votre force et votre amour inconditionnel ont laissé une empreinte indélébile dans ma vie. Votre énergie et votre souvenir m'accompagnent et m'accompagneront toujours. C'est avec une immense gratitude et

une pensée émue
que je vous dédie ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE	iv
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	xi
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xiii
RÉSUMÉ.....	xiv
ABSTRACT	xv
CHAPITRE 1 REVUE DE LITTÉRATURE	1
1.1 Apprentissage et mémoire.....	1
1.1.1 Définition	1
1.1.2 Fonctionnement.....	1
1.1.3 Type de mémoire et aires cérébrales associées	4
1.1.4 Trouble de l'apprentissage et de la mémoire.....	6
1.2 Troubles de l'humeur : anxiété et dépression	7
1.2.1 Trouble anxieux.....	7
1.2.2 La dépression	8
1.2.3 Aires cérébrales impliquées.....	8
1.2.3.1 Hippocampe.....	8
1.2.3.2 Striatum	10
1.2.4 Neurotransmetteurs	11
1.3 La protéine chaperonne S1R	14
1.3.1 Historique.....	14
1.3.2 Caractéristiques	15
1.3.2.1 Structure	15
1.3.2.2 Localisation et expression.....	17
1.3.3 S1R et les ses ligands.....	18
1.3.4 Rôles connus de S1R	21
1.3.4.1 Activité neuronale.....	21
1.3.4.2 Neuroprotection	22
1.3.4.3 Apprentissage et mémoire	23
1.3.5 S1R et les pathologies	24
1.3.5.1 Les troubles de l'humeur	24
1.3.5.2 Les troubles mnésiques	25
1.3.5.3 Les maladies neurodégénératives	26

1.3.6	S1R et l'âge.....	27
1.4	Objectif de recherche.....	28
CHAPITRE 2 ARTICLE SCIENTIFIQUE		30
2.1	Résumé.....	30
2.2	Introduction	32
2.3	Matériel et méthode.....	33
2.3.1	Approche pharmacologique	34
2.3.1.1	Modèle animal.....	34
2.3.1.2	Tests comportementaux.....	34
2.3.1.2.1	Test de reconnaissance de placement d'objet (OLT)	35
2.3.1.2.2	Le test du Barnes Maze (BM).....	36
2.3.2	Approche génétique	40
2.3.2.1	Modèle animal.....	40
2.3.2.2	Validation des modèles transgéniques par Immunobuvardage.....	41
2.3.2.3	Tests comportementaux.....	42
2.3.2.3.1	Le labyrinthe en Y (YM).....	43
2.3.2.3.2	Le labyrinthe en croix surélevé (EPM)	43
2.3.2.3.3	Test en champ ouvert (OFT)	43
2.3.2.3.4	Test de suspension caudale (TST).....	44
2.3.2.3.5	Test de nage forcée (FST)	44
2.4	Résultats.....	46
2.4.1	Approche pharmacologique	46
2.4.1.1	Tâche de reconnaissance de l'emplacement d'objet	46
2.4.1.2	Test du labyrinthe de Barnes	47
2.4.2	Approche génétique	65
2.4.2.1	Validation de nos modèles transgéniques par immunobuvardage.....	65
2.4.2.2	Tests comportementaux.....	66
2.4.2.3	Les souris Drd1-Cre.....	66
2.4.2.3.1	Apprentissage et mémoire	66
2.4.2.3.2	Comportements de type anxieux	67
2.4.2.3.3	Comportements de type dépressifs	69
2.4.2.4	Souris DrD2-Cre	72
2.4.2.4.1	Apprentissage et mémoire	72
2.4.2.4.2	Comportements de type anxieux	73
2.4.2.4.3	Comportements de type dépressifs	75
2.4.2.5	Résumé des différences observées	77
2.4.2.6	Discussion	78
CHAPITRE 3 DISCUSSION		82
3.1	Approche pharmacologique.....	83
3.1.1	Design expérimental	83
3.1.2	Tests comportementaux.....	84
3.1.2.1	Test de reconnaissance de placement d'objet (OLT).....	84
3.1.2.2	Test du labyrinthe de Barnes (BM)	84

3.2	Approche génétique.....	85
3.2.1	Modèle génétique.....	85
3.2.2	Tests comportementaux.....	88
3.2.2.1	Souris Drd1-Cre.....	88
3.2.2.1.1	Mémoire et apprentissage	88
3.2.2.1.2	Comportements de type anxieux	89
3.2.2.1.3	Comportements de type dépressif.....	91
3.2.2.2	Souris Drd2-Cre.....	92
3.2.2.2.1	Mémoire et apprentissage	92
3.2.2.2.2	Comportements de type anxieux	93
3.2.2.2.3	Dépression	94
3.3	Conclusion et perspectives	94
	CONCLUSION	98
	ANNEXE A Géotypage des modèles transgéniques.....	100
	ANNEXE B Tableaux illustrant le processus d’homogénéisation des groupes pour l’approche pharmacologique	101
	RÉFÉRENCES	102

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Fonctionnement de l'activité neuronale et de la propagation du potentiel d'action.....	3
Figure 1.2 : Type de mémoire et aires cérébrales associées.....	6
Figure 1.3 : Localisation et structure de l'hippocampe de souris	9
Figure 1.4 : Structure et orientation de S1R.....	16
Figure 1.5 : Localisation des différents sites où S1R est retrouvé.....	18
Figure 2.1 : Déroulement de la tâche de reconnaissance d'objet.....	35
Figure 2.2 : Plateforme utilisée pour le test du labyrinthe de Barnes	37
Figure 2.3 : Déroulement du test de labyrinthe de Barnes	38
Figure 2.4 : Tracés représentatifs de la stratégie choisie par les souris.....	39
Figure 2.5 : représentation de la table du labyrinthe de Barnes	40
Figure 2.6 : Tests de comportements utilisés pour l'approche génétique (souris D1-Cre et D2-Cre).	45
Figure 2.7 : Temps d'exploration des objets identiques en secondes	46
Figure 2.8 : Test du labyrinthe de Barnes.....	48
Figure 2.9 : Test du labyrinthe de Barnes, première session exempte d'injection	49
Figure 2.10 : Autres paramètres étudiés pour le protocole sans injections avant la première session	51
Figure 2.11 : Score de déviation pendant le rappel	52
Figure 2.12 : Test du Barnes Maze avec des injections après chaque session d'acquisition	53
Figure 2.13 : Temps passé dans la zone autour du trou de fuite et latence avant le premier contact avec le trou de fuite.	54
Figure 2.14 : Test du labyrinthe de Barnes avec injection après chaque session selon le sexe.	55
Figure 2.15 : Temps de fuite lors du test du labyrinthe de Barnes avec le protocole optimisé.	57
Figure 2.16 : temps de fuite selon le sexe lors du test du labyrinthe de Barnes	58
Figure 2.17 : Autres paramètres du test du labyrinthe de Barnes avec le protocole optimisé	59
Figure 2.18 : Latence primaire selon le sexe dans le test du labyrinthe de Barnes	60

Figure 2.19 : Nombre d'erreurs selon le sexe dans le test de labyrinthe de Barnes.....	61
Figure 2.20 : Score de déviation dans le test du labyrinthe de Barnes	62
Figure 2.21 : Stratégie de fuite utilisée selon le sexe dans le test du labyrinthe de Barnes avec injection avant chaque sessions pour le protocole optimisé.	63
Figure 2.22 : Session de rappel lors du protocole avec une injection unique avant la session de rappel. .	64
Figure 2.23 : Quantification de l'expression de S1R chez des souris juvéniles et jeunes adultes.....	65
Figure 2.24 : La délétion génétique de S1R dans les neurones exprimant Drd1 n'affecte pas la mémoire de travail spatiale.	67
Figure 2.25 : Étude des comportements de type anxieux chez les souris exprimant Drd1 en fonction de l'âge et du sexe.	68
Figure 2.26 : étude des comportements de type dépressifs chez les souris exprimant Drd1-Cre selon l'âge et le sexe.	70
Figure 2.27 : La délétion génétique de S1R dans les neurones exprimant Drd2 n'affecte pas la mémoire de travail spatiale.	72
Figure 2.28 : Étude du comportement de type anxieux chez les souris exprimant Drd2-Cre en fonction de l'âge et du sexe.	74
Figure 2.29 : Étude du comportement de type dépressifs chez les souris exprimant Drd2-Cre en fonction de l'âge et du sexe.	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Liste non exhaustive des différents ligands de S1R couramment étudiés	20
Tableau 2.1 : Tableau récapitulatif des différences significatives observées à travers l'approche génétique	77

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

ATV	Aire tegmentale ventrale
ATP	Adénosine Triphosphate
BiP	Binding Immunoglobulin Protein
CaMKII	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BM	Test du labyrinthe de Barnes
COF	Cortex orbitofrontal
CPF	Cortex préfrontal
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DG	Gyrus dentelé
DMT	Diméthyltryptamine
EPM	Test du labyrinthe en croix surélevée
FST	Test de nage forcée
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GPCR	Récepteurs couplés à la protéine G
hERG	Human ether à-gogo related gene
IP	Intrapéritonéale
IRE1	Inositol requiring kinase 1
IP3R3	Récepteurs IP3 de type 3
Kv	Canaux potassiques dépendant du voltage
LTP	Potentialisation à long terme
LTD	Dépression à long terme
MA	Maladie d'Alzheimer
MAM	Membrane associée à la mitochondrie
MP	Maladie de Parkinson
MSN	Neurones épineux moyens
Nav	Canaux sodium dépendant du voltage
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
OFT	Test en champ ouvert
P	Probabilité

PA	Potentiel d'action
PB	Phosphate Buffer
PBS	Phosphate-buffered saline
PBST	Phosphate-Buffered Saline with Tween 20
PCP	Phénylcyclidine
PFA	Paraformaldéhyde
PLT	Potentialisation à long terme
PSD-95	Postsynaptic density protein 95
RE	Réticulum endoplasmique
ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène
SEM	Standard error of the mean
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
S1R	Récepteur Sigma-1
S2R	Récepteur Sigma-2
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TSPT	Troubles du stress post-traumatique
TST	Test de suspension caudale
YM	Test du labyrinthe en Y

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

°C	Degré Celsius
H	Heure
Kg	Kilogramme
M	Mole/L
Min	Minute
mg	Milligramme
ml	Millilitre
µm	Micromètre
µL	Microlitre

RÉSUMÉ

Les compétences mnésiques et la gestion des humeurs sont cruciales pour la cognition et la santé mentale, indispensables pour fonctionner efficacement dans notre société. La mémoire et l'apprentissage permettent de s'adapter à un environnement en constante évolution, tandis que la régulation des humeurs influence notre bien-être émotionnel et notre capacité à affronter les défis quotidiens. Toutefois, ces aptitudes sont souvent perturbées différemment selon l'âge et le sexe. De plus, plusieurs maladies neurodégénératives sont associées à des déficiences mnésiques et à une augmentation des troubles de l'humeur, tels que l'anxiété et la dépression, affectant la qualité de vie des individus et la société. Identifier les facteurs et mécanismes impliqués est crucial pour développer des thérapies visant à prévenir ou atténuer ces symptômes. La protéine chaperonne Sigma-1R (S1R) a émergé comme un régulateur clé de l'activité neuronale, jouant un rôle dans les fonctions cognitives et la régulation des humeurs. Présente dans l'hippocampe et le striatum, S1R est particulièrement exprimée dans les neurones dopaminergiques, qui forment des circuits essentiels pour ces processus. Cependant, l'implication réelle de S1R dans ces processus, selon l'âge et le sexe, reste à élucider. Cette étude vise donc à analyser l'impact de l'altération fonctionnelle de S1R - via blocage pharmacologique ou délétion génétique - sur l'apprentissage, la mémoire, l'anxiété et la dépression. Des souris mâles et femelles de différents âges sont utilisées, et les effets de ces altérations sont évalués à travers des tests comportementaux. Ce projet fournit des informations fondamentales sur le rôle de S1R dans ces comportements et aide à comprendre comment leur altération conduit à des pathologies. En décryptant ces mécanismes, cette recherche pourra ainsi ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour les troubles cognitifs et émotionnels adaptés en fonction de l'âge et du sexe.

Mots clés : Sigma-1R, apprentissage et mémoire, anxiété et dépression, maladie neurodégénérative

ABSTRACT

Memory skills and mood management are crucial for cognition and mental health, essential for functioning effectively in our society. Memory and learning enable adaptation to a constantly changing environment, while mood regulation influences our emotional well-being and ability to face daily challenges. However, these abilities are often disrupted differently depending on age and sex. Moreover, several neurodegenerative diseases are associated with memory deficits and an increase in mood disorders, such as anxiety and depression, affecting the quality of life of individuals and society. Identifying the factors and mechanisms involved is crucial for developing therapies to prevent or mitigate these symptoms. The chaperone protein Sigma-1R (S1R) has emerged as a key regulator of neuronal activity, playing a role in cognitive functions and mood regulation. Present in the hippocampus and striatum, S1R is particularly expressed in dopaminergic neurons, which form essential circuits for these processes. However, the involvement of S1R in these processes, according to age and sex, remains unclear. This study aims to analyze the impact of functional alterations in S1R - via pharmacological blockade or genetic deletion - on learning, memory, anxiety, and depression. Male and female mice of different ages are used, and the effects of these alterations are evaluated through behavioral tests. This project provides fundamental information on the role of S1R in these behaviors and helps to understand how their alteration leads to pathologies. By understanding better these mechanisms, this research could pave the way for new therapeutic approaches for cognitive and emotional disorders, adapted according to age and sex.

Keywords : Sigma-1R, learning and memory, anxiety and depression, neurodegenerative disease

CHAPITRE 1

REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 Apprentissage et mémoire

1.1.1 Définition

L'apprentissage est généralement défini comme un changement de comportement relativement permanent résultant de la pratique ou de l'expérience. Une définition plus précise a été proposée par Lachman en 1997 : « l'apprentissage est le processus par lequel une modification relativement stable des relations stimulus-réponse est développée en conséquence à une interaction fonctionnelle avec l'environnement via les sens. ». Cette définition prend en compte la complexité de cette aptitude cognitive : l'apprentissage ne provoque pas systématiquement des changements comportementaux, mais une meilleure efficacité de la réponse aux stimulus. De plus, ces changements ne sont pas toujours permanents, bien qu'ils soient stables, et peuvent être acquis en une seule fois sans nécessité de pratique. Cette définition permet également de considérer l'apprentissage comme un processus distinct notamment de la mémoire et du comportement, s'appliquant à tous les organismes vivants et leurs stades développementaux.

La mémoire quant à elle est définie par Squire et al. en 2009 comme la faculté à encoder, stocker et récupérer des informations préalablement apprises. Elle implique donc la rétention et le rappel d'expériences passées ou d'informations apprises.

L'apprentissage et la mémoire se reflètent donc directement dans le comportement des êtres vivants, variant d'un individu à l'autre selon l'expérience et les informations perçues. Cette capacité à apprendre des informations et à les réutiliser est primordiale pour la survie et l'adaptation à l'environnement et est nécessaire pour le fonctionnement et l'évolution de tout être vivant.

1.1.2 Fonctionnement

De plus en plus, les chercheurs explorent les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à l'apprentissage et la mémoire. Il est aujourd'hui bien établi que ces compétences cognitives reposent sur une activité neuronale saine dans des régions cérébrales précises, essentielles à la mémoire, l'apprentissage et la régulation émotionnelle. Cette activité neuronale correspond à la capacité du neurone à générer une

activité électrique, la transmettre d'un neurone à l'autre mais également à maintenir les connexions neuronales, permettant ainsi le stockage de l'information. Une activité équilibrée et synchronisée de ces réseaux permet l'intégration de l'information et le traitement des signaux complexes nécessaires aux processus cognitifs. Ce fonctionnement harmonieux souligne l'importance des mécanismes neuronaux spécifiques qui, en assurant la stabilité et la plasticité des circuits, soutiennent durablement nos capacités cognitives et émotionnelles.

Lorsqu'un stimulus (signal provenant d'un autre neurone, ou un stimulus extérieur, sensoriel) arrive au neurone (Figure 1. 1.1), le potentiel de la membrane est perturbé. Si le stimulus est suffisamment puissant pour atteindre le seuil d'excitabilité (Figure 1.1 2.), il provoque l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants de la membrane cellulaire et l'entrée d'ions sodium (Na^+) dans le neurone depuis le milieu extracellulaire. Cette entrée d'ions positifs va engendrer une dépolarisation de la membrane pouvant mener à la génération d'un potentiel d'action (PA), si le signal est assez puissant pour atteindre le seuil de déclenchement de celui-ci. Le PA est un potentiel électrique qui se propage le long de l'axone du neurone, jusqu'au synapse. Il va engendrer l'entrée de calcium (Ca^{2+}) au niveau du compartiment pré-synaptique, déclenchant la migration des vésicules contenant les neurotransmetteurs vers la fente synaptique. Les neurotransmetteurs y sont ainsi libérés avant d'être capturés par les récepteurs situés à la surface du neurone post-synaptique (Figure 1.1 3.). Cela provoque une modification du potentiel du neurone récepteur, qui pourra à son tour mener à un PA qui se propagera le long du neurone (Figure 1.1 4.) et ainsi de suite.

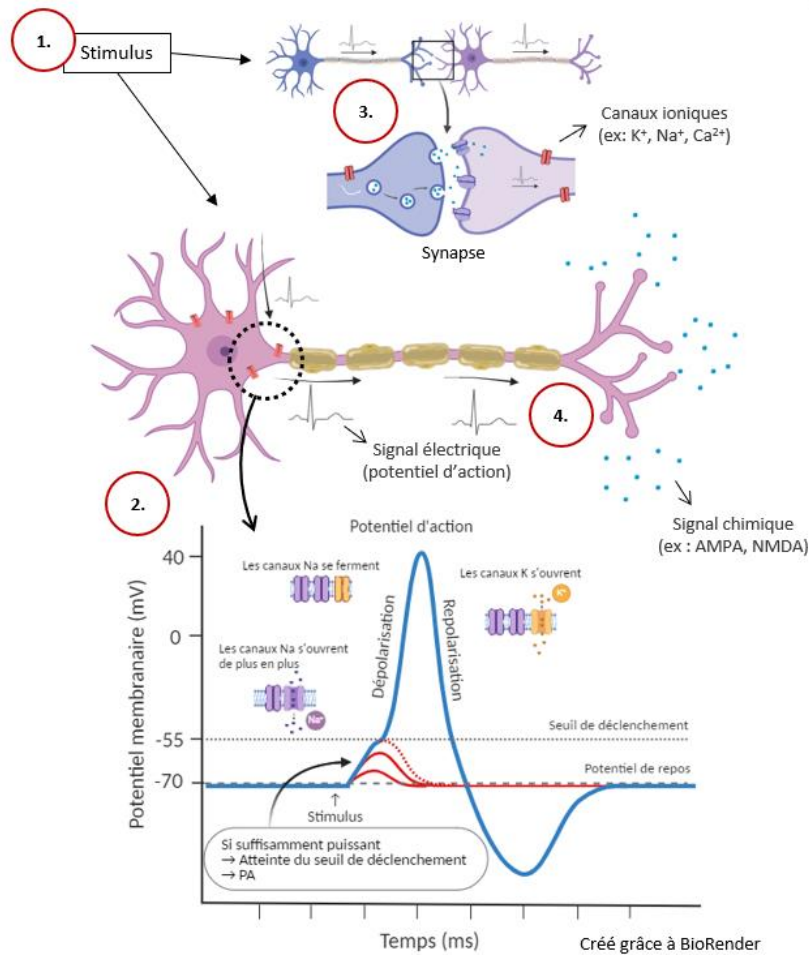


Figure 1.1 : Fonctionnement de l'activité neuronale et de la propagation du potentiel d'action.

Un stimulus suffisamment puissant déclenche un potentiel d'action, qui se propage de neurone en neurone grâce aux échanges ioniques qui modifient le potentiel membranaire. Illustration réalisée grâce à BioRender

Dans les années 1960, le terme de potentialisation à long terme (PLT) est utilisé pour décrire la base moléculaire de la formation et du stockage des souvenirs sur le long terme. Dans la PLT, lorsque deux neurones sont activés de manière répétitive et simultanée, la force de la connexion entre ces cellules est renforcée permettant ainsi une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique entre deux neurones (Takeuchi et al., 2014). Ce renforcement des connexions entre neurones permet de se rappeler efficacement des informations de la vie quotidienne et d'évoluer dans notre environnement (comme pour la navigation spatiale, reconnaître les visages des personnes que nous côtoyons, ou les nouvelles informations que nous apprenons) (Lynch, 2004; Morris, 2003). C'est notamment grâce à la PLT que nos souvenirs peuvent être stockés et gérés de manière déclarative ou procédurale. Ces différents types de mémoire seront détaillés dans la section suivante.

La LTP est induite lorsqu'il y a une stimulation des neurones présynaptiques, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane postsynaptique. Cette dépolarisation permet aux ions calcium (Ca^{2+}) de rentrer dans la cellule. L'afflux de Ca^{2+} dans le cytoplasme, souvent médiée par l'activation du récepteur NMDA, active diverses voies de signalisation qui entraînent des changements dans la régulation et l'expression génique. La transcription de nouveaux gènes joue un rôle essentiel dans le maintien de la LTP en produisant des protéines nécessaires aux changements structurels au niveau des synapses, tels que l'augmentation de la densité des récepteurs ou la formation de nouvelles synapses. Ces cascades de mécanismes physiologiques sont indispensables au maintien des changements synaptiques nécessaires à la formation de la mémoire à long terme (West et al., 2001; Lynch, 2004; Johenning & Holthoff, 2007). Ces changements rendent possible le renforcement des synapses par l'augmentation de la densité des récepteurs aux neurotransmetteurs sur la cellule post-synaptique, une augmentation de la libération de neurotransmetteurs ou encore de la sensibilité des récepteurs postsynaptiques (Takeuchi et al., 2014).

1.1.3 Type de mémoire et aires cérébrales associées

Il existe deux grands types de mémoire à savoir la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. La mémoire à court terme est souvent associée à la mémoire de travail. Bien que souvent confondues car similaires, la mémoire à court terme et la mémoire de travail sont cependant différenciées dans certaines études (Cowan, 2008; Davelaar, 2013; Engle et al., 1999).

La définition est encore débattue, mais il est généralement admis que la mémoire à court terme est très rapide : elle reflète les facultés de l'esprit humain à contenir temporairement une quantité limitée d'informations dans un état très accessible. Alors que la mémoire de travail est liée à la mémoire à court terme, elle dure un peu plus longtemps. Ce terme utilisé par Miller et al. en 1968 fait référence à la mémoire utilisée pour planifier et exécuter un comportement et permet donc la manipulation de l'information.

Les régions cérébrales impliquées comprennent l'hippocampe, ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral et pariétal (Baddeley, 2003; Kumaran, 2008; Prabhakaran et al., 2000; D. Zhang et al., 2004). Les aires cérébrales actives lors de la rétention d'information sur le court terme dépendent néanmoins du type de stimuli (sensoriel, association avec des informations déjà stockées, émotionnel).

Les mémoires à long terme se divisent en deux groupes différents, la mémoire procédurale et déclarative (Figure 1.2). La mémoire procédurale correspond aux compétences physiques, aux mouvements ou activités que nous apprenons en pratiquant, en répétant les séries de gestes moteurs (par exemple, faire du vélo, dessiner). Elle est la mémoire des compétences et des routines. Les régions cérébrales associées incluent principalement le cortex moteur (primaire et supplémentaire) ainsi que le cervelet. Ces aires sont respectivement impliquées dans l'apprentissage et l'exécution de mouvements complexes, ainsi que dans le contrôle et la coordination des mouvements (Packard & Goodman, 2017).

Les mémoires déclaratives sont, elles, capables d'être rappelées consciemment. Elles peuvent être divisées en deux autres groupes : les mémoires sémantiques et épisodiques.

La mémoire sémantique correspond aux concepts et connaissances générales apprises (dates, événements historiques et définitions de mots et concepts par exemple). Les régions cérébrales impliquées comprennent principalement le cortex préfrontal et le cortex temporal latéral. Ces régions participent à l'organisation et à la récupération des informations sémantiques, ainsi qu'au stockage et la récupération des informations sémantiques spécifiques, respectivement (Binder & Desai, 2011).

La mémoire épisodique correspond à la capacité d'apprendre, de stocker et de récupérer des informations sur des expériences explicites vécues, comme un anniversaire, un événement, une rencontre marquante. Cela inclut en général le contexte détaillé au moment où a lieu l'évènement, et des souvenirs précis et complets de l'évènement lui-même. Cette mémoire est soutenue par les circuits du lobe temporal médial (LTM), y compris l'hippocampe, qui interagit largement avec un certain nombre de structures corticales et sous-corticales permettant le stockage des détails spécifiques. (Dickerson & Eichenbaum, 2010).

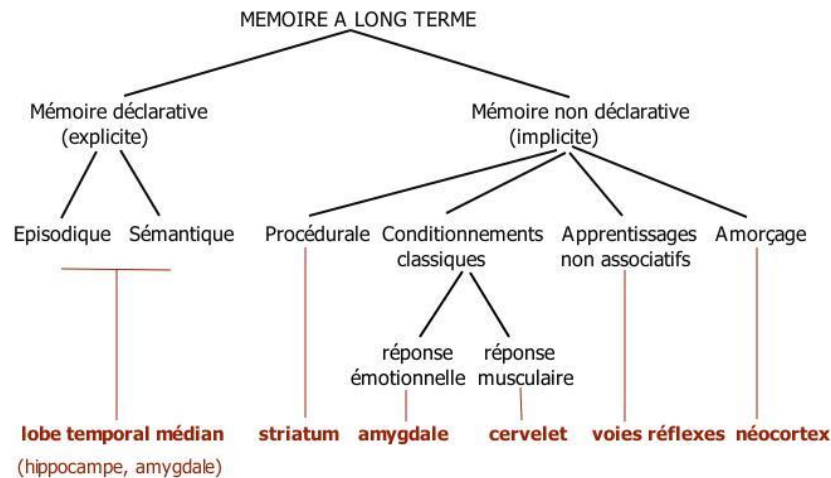


Figure 1.2 : Type de mémoire et aires cérébrales associées

Schéma représentatif des différentes catégories de mémoires et les aires cérébrales principales. Adapté de Squire et al. 2004

La mémoire à long terme est consolidée à partir de la mémoire à court terme, principalement par l'hippocampe et stockée dans tout le cortex selon le type d'apprentissage. Cependant, la mémoire étant un processus complexe, chaque type de mémoire implique un réseau complexe de régions cérébrales interconnectées, travaillant ensemble pour encoder, stocker et récupérer différentes formes d'informations, selon leurs catégories (Squire, 2004). Ces structures interconnectées nous aident à interpréter les stimuli et à agir en conséquence, soit en récupérant d'anciens souvenirs pour nous aider à naviguer, soit en les stockant afin de former de nouveaux souvenirs, de nouvelles connaissances.

1.1.4 Trouble de l'apprentissage et de la mémoire

Ces aptitudes cognitives sont très fragiles et se retrouvent altérées par de très nombreux facteurs. Il y a par exemple les maladies neurologiques et psychiatriques. Bien que les phénotypes primaires ne soient pas liés à la mémoire et l'apprentissage, des déficits mnésiques y sont souvent associés ou constituent même un des symptômes principaux. C'est le cas de la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA), dépression, troubles bipolaires, et la schizophrénie. Un autre facteur qui influence ces compétences est le facteur génétique. Certaines maladies ou prédispositions génétiques sont associées à des troubles mnésiques (syndrome de Down par exemple), mais les aptitudes mnésiques varient également en fonction de la génétique de chacun (Bueno, 2019).

L'état émotionnel est aussi un facteur que même des personnes en bonne santé peuvent expérimenter. Un état anxieux, un mal-être, ou simplement ressentir des émotions négatives ont un impact significatif

sur l'attention, la motivation, l'apprentissage, la mémoire ou les capacités à raisonner par exemple (Tyng et al., 2017). Des facteurs physiologiques, comme la privation de sommeil, un déséquilibre alimentaire ou hormonal va également impacter les aptitudes mnésiques. Enfin, le vieillissement est un autre exemple de facteurs pouvant impacter les compétences cognitives.

Les troubles de l'apprentissage et de la mémoire sont donc complexes et peuvent apparaître pour de très nombreuses raisons, allant de la génétique, au neurodéveloppement en passant par des facteurs environnementaux, des pathologies. L'interaction entre ces facteurs peut varier d'une personne à l'autre, rendant chaque cas unique en termes de défis d'apprentissage. Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait aider à développer des interventions plus ciblées pour aider les personnes affectées par ces troubles de l'apprentissage et de la mémoire, qui peuvent notamment être retrouvées dans les maladies neurodégénératives tels que la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique.

1.2 Troubles de l'humeur : anxiété et dépression

1.2.1 Trouble anxieux

L'anxiété est un état psychologique et physiologique caractérisé principalement par de l'inquiétude ou de la peur, souvent face à un événement imminent ou à une composante importante de la vie (tel que le travail, l'argent, la santé ou les problèmes sociaux). C'est une réponse normale et saine au stress pouvant être bénéfique pour prendre des décisions et agir. Cependant, lorsqu'elle devient excessive ou chronique, elle peut entraîner des troubles anxieux qui sont eux pathologiques. Ces troubles anxieux sont une cause importante de mal-être car les symptômes peuvent interférer avec les performances au travail ou aux études, ainsi que dans les relations sociales (*Anxiety Disorders - National Institute of Mental Health (NIMH)*, s. d.; E. I. Martin et al., 2009). Selon l'Organisation mondiale de la santé, ces troubles sont très répandus, et touchent environ 3,6 % de la population mondiale, soit plus de 264 millions de personnes.

Les troubles anxieux impliquent plusieurs régions cérébrales qui interagissent entre elles, notamment le striatum, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex préfrontal (CPF) (en particulier le CPF ventromédian et le cortex orbitofrontal (COF)) et le thalamus. Ces structures sont impliquées dans le traitement des émotions et des réactions de peur, le traitement de la mémoire lié aux processus de conditionnement, et enfin les fonctions exécutives, telles que la prise de décision, la régulation de l'humeur et des réponses émotionnelles et physiologiques au stress (E. I. Martin et al., 2009; Shin & Liberzon, 2010).

1.2.2 La dépression

La dépression quant à elle est un trouble de l'humeur caractérisé par plusieurs symptômes tels que la tristesse persistante, la fatigue, la perte d'intérêt, les troubles du sommeil, et la concentration réduite. Cette maladie peut donc altérer significativement la capacité d'un individu à effectuer des tâches professionnelles, à entretenir des relations sociales et à accomplir des activités de la vie quotidienne. Elle touche toutes les tranches d'âge et est particulièrement fréquente chez les adultes qui travaillent, ayant ainsi un fort impact sur la productivité et la société. Avec plus de 300 millions de personnes dans le monde touchées par cette maladie, le trouble dépressif majeur est reconnu comme la principale cause d'invalidité dans le monde par l'OMS, en raison de sa prévalence élevée et de son impact profond sur la capacité des individus à fonctionner dans leur vie quotidienne. De plus, la dépression est souvent associée à d'autres conditions médicales, telles que l'anxiété, les maladies cardiovasculaires, et le diabète, ce qui peut aggraver l'invalidité.

Les principales aires cérébrales impliquées dans la dépression sont sensiblement les mêmes que celles impliquées dans les troubles anxieux. Une hypoactivité du cortex préfrontal et hyperactivité de l'amygdale, observées chez les personnes atteintes de dépression, contribuent notamment à des difficultés à réguler les émotions, une amplification des émotions négatives et une hypersensibilité aux stimuli négatifs, exacerbant les symptômes dépressifs (Fales et al., 2009). Aussi, les patients présentent souvent un hippocampe atrophié, qui s'explique notamment via la diminution de la neurogénèse causée par le stress chronique, contribuant ainsi aux symptômes dépressifs (Gradin & Pomi, 2008).

1.2.3 Aires cérébrales impliquées

1.2.3.1 Hippocampe

L'hippocampe tient son nom de sa ressemblance avec un hippocampe marin. Il est l'une des rares régions du cerveau mature où la neurogénèse se produit tout au long de la vie. Ce processus est important pour certaines formes d'apprentissage et de mémoire, ainsi que pour la régulation de l'humeur, ce qui fait de l'hippocampe l'aire centrale dans la mise en place de ces fonctions cognitives. Elle est considérée comme un carrefour : elle ne stocke pas les informations reçues, mais les analyse et les distribue aux zones cérébrales concernées (visuel, sonore, olfactif) via ces nombreuses voies de signalisation. L'hippocampe est divisé en différentes sous-régions, à savoir le gyrus denté (DG), le subiculum et les cornes d'Ammon (CA) (en référence aux cornes de bélier du dieu égyptien Ammon), elles aussi divisées en trois champs : CA1,

CA2 et CA3 (Figure 1.3). Ces derniers sont interconnectés et forment le circuit trisynaptique, aussi appelé boucle trisynaptique. Les différentes sous-régions que compose l'hippocampe sont associées à des fonctions et types cellulaires différents et sont également connectées entre elles et avec le reste du cortex cérébral.

L'information arrive dans ce circuit par les axones du cortex entorhinal, appelés fibres perforantes, qui relient les cellules granulaires du gyrus denté. Les fibres moussues partent ensuite de ces cellules pour rejoindre les dendrites des neurones pyramidaux du champ CA3. Les axones de ces neurones forment les voies de Schaffer et établissent la connexion avec les neurones du champ CA1 (Stepan et al., 2015; Jing et al., 2021). Le gyrus denté est donc le premier à recevoir les signaux du cortex, et le CA1, le dernier à les traiter.

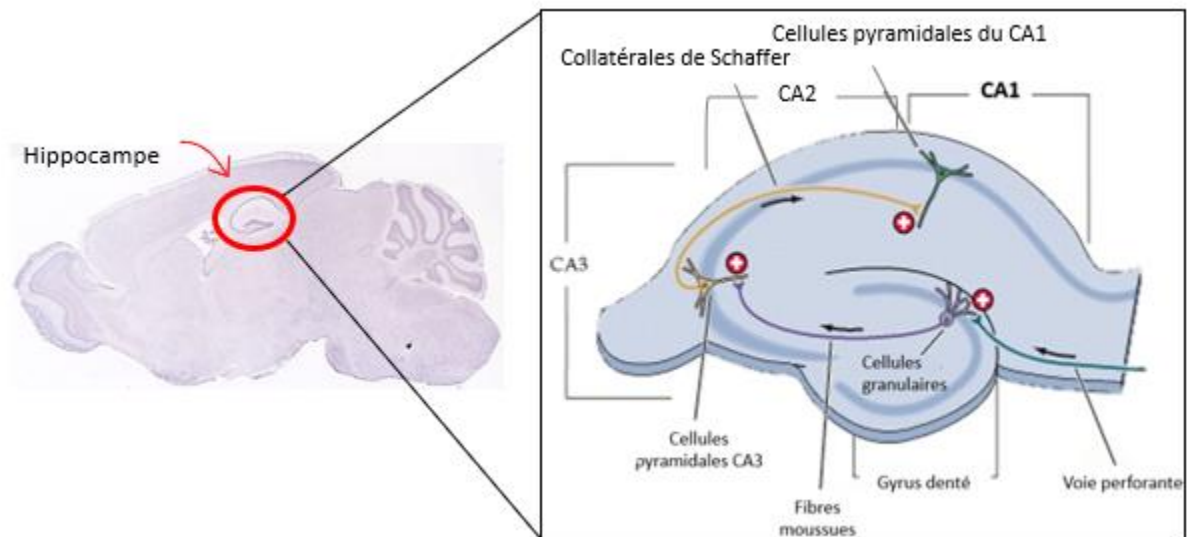


Figure 1.3 : Localisation et structure de l'hippocampe de souris

À gauche : localisation de l'hippocampe sur une section sagittale d'un cerveau de souris. Image provenant du Allen Brain Atlas.

À droite : organisation interne de l'hippocampe.

L'hippocampe est principalement connu pour son rôle central dans la formation de la mémoire, notamment les mémoires déclaratives, qui sont des souvenirs de faits et d'événements. Il consolide les souvenirs à court terme en souvenirs à long terme. L'hippocampe est ainsi également impliqué dans les processus d'apprentissage. Il intègre de nouvelles informations aux connaissances existantes, créant des associations entre chaque apprentissage, facilitant ainsi l'apprentissage et la rétention de l'information. Les dommages à l'hippocampe peuvent altérer la capacité de former de nouveaux souvenirs, une condition observée chez les patients amnésiques. L'hippocampe est également essentiel à la mémoire

spatiale. Cette structure cérébrale permettra de créer des liens entre des objets et des lieux, permettant ainsi la navigation et l'orientation dans un environnement connu.

Enfin, l'hippocampe interagit avec de nombreuses aires cérébrales, notamment celles associées à la régulation émotionnelle, telles que l'amygdale et le cortex préfrontal. Cette interaction est cruciale pour traiter les expériences émotionnelles et réguler les réponses émotionnelles. L'hippocampe est également connecté au striatum, structure également importante dans l'apprentissage et la mémoire (Ross et al., 2011; Du et al., 2021)

1.2.3.2 Striatum

Le striatum est une structure sous-corticale appartenant aux ganglions de la base, un ensemble de noyaux impliqués dans la régulation du mouvement, l'apprentissage procédural, la formation d'habitudes et la prise de décision. Il joue également un rôle important dans la modulation des comportements en réponse aux récompenses, notamment grâce à la signalisation dopaminergique. Le striatum est composé de deux sous-régions principales fonctionnellement distinctes : le striatum dorsal (qui inclut le noyau caudé et le putamen) et le striatum ventral (comprenant le noyau accumbens). Elles diffèrent par leur connectivité, leurs fonctions et leur emplacement anatomique dans le cerveau.

Le striatum dorsal comprend le noyau caudé et le putamen. Il reçoit des informations des zones motrices et somatosensorielles du cortex cérébral. Cette région dorsale est donc notamment impliquée dans l'initiation et l'exécution des mouvements volontaires, ainsi que pour l'apprentissage et l'exécution des aptitudes motrices. Il est davantage associé aux fonctions motrices et aux processus cognitifs tels que l'apprentissage procédural et la formation d'habitudes.

Le striatum ventral est lui fortement impliqué dans la motivation, la récompense, et l'apprentissage par renforcement. Le striatum ventral comprend le noyau accumbens (NAc), qui peut lui aussi être divisé en sub-régions : le cœur (dorsoventral) et l'enveloppe (ventromédiale) (Xia et al., 2017; Zahm & Brog, 1992). Le cœur du NAc présente des connexions avec le cortex orbitofrontal latéral (COF), le cortex cingulaire antérieur (CCA), l'amygdale, le thalamus, la substance noire et d'autres structures sous-corticales (Cauda et al., 2011). Cette subdivision cœur est associée principalement aux objectifs de la motivation. Il joue un rôle important dans la direction des comportements en faveur de l'action la plus récompensante disponible (Bessa et al., 2013; Xia et al., 2017), dans la formation d'habitude et dans l'aversion (Castro &

Bruchas, 2019; Yamaguchi et al., 2015). L'enveloppe reçoit des projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV), une région clé du système de récompense du cerveau, et des afférences du cortex préfrontal (impliqué dans la planification et la prise de décision), du système limbique (impliqué dans les émotions), et de l'hippocampe (pour la mémoire contextuelle et spatiale) (Cauda et al., 2011; Zahm & Brog, 1992). Cette sub-région est plutôt associée à l'aspect d'activation de la motivation, en intégrant la valence motivationnelle et la nouveauté, ce qui aide à motiver et diriger les comportements (Bessa et al., 2013; Corbit & Janak, 2010; Di Chiara, 2002; Xia et al., 2017) et la formation d'habitudes (Everitt & Robbins, 2016). Elle est notamment impliquée dans le traitement des récompenses (Castro & Berridge, 2014; Peciña & Berridge, 2005). Ces différences fonctionnelles entre les subdivisions sont associées à leur régulation différente de la libération de dopamine (Goto & Grace, 2008).

La dopamine régule donc les circuits neuronaux du striatum, influençant la coordination des mouvements, la prise de décision, et la motivation à travers son rôle dans l'apprentissage par renforcement. Les dysfonctionnements dans ce système peuvent entraîner une large gamme de troubles neurologiques et psychiatriques. Plusieurs études mettent notamment en évidence que le dysfonctionnement du striatum dorsal peut entraîner des troubles du mouvement tels que la maladie de Parkinson (MP) ou la maladie de Huntington, alors que l'atteinte du striatum ventral, en particulier du noyau accumbens, provoque des perturbations de cette signalisation dopaminergique et donc une perturbation dans le traitement de la récompense et la motivation, pouvant mener à des troubles psychiatriques comme la dépendance, la dépression et la schizophrénie (Báez-Mendoza & Schultz, 2013; Ferbinteanu, 2016; Gorwood, 2008; Karcher et al., 2019; McCutcheon et al., 2020).

1.2.4 Neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des composés chimiques endogènes qui permettent aux neurones de communiquer entre eux à travers le système nerveux. Ils sont responsables de diverses fonctions physiologiques via la transmission synaptique chimique selon leurs localisations et la voie qu'ils activent. Ces composés chimiques endogènes sont nécessaires au fonctionnement cérébral et ainsi, à l'origine de tous nos comportements (Rizo, 2018). Il est important de noter que l'apprentissage, la mémoire, l'anxiété et la dépression sont des processus cognitifs complexes et diversifiés, impliquant de nombreux mécanismes et voies différentes mais demeurant fortement interconnectés. En effet, les troubles de l'humeur, comme l'anxiété et la dépression, affectent considérablement les capacités d'apprentissage et de mémorisation (Dillon & Pizzagalli, 2018; Kizilbash et al., 2002; Y. Zhang et al., 2022). Les

neurotransmetteurs présentent également cette dualité : tout en jouant un rôle dans la mémoire et l'apprentissage, ils influencent aussi l'anxiété et la dépression, et vice versa (Teleanu et al., 2022) .

Ils jouent un rôle crucial dans la mémoire et l'apprentissage, mais aussi des comportements de type anxieux et dépressifs, en facilitant et renforçant la communication entre les neurones, ou en régulant l'activité neuronale. Les principaux neurotransmetteurs acteurs de ces fonctions cognitives sont le glutamate, l'acétylcholine, la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline ou encore l'acide γ -aminobutyrique (GABA).

L'acétylcholine et le glutamate sont fortement impliqués dans la plasticité synaptique, la formation de nouvelles connexions neuronales, la consolidation de la mémoire mais aussi dans la régulation de l'humeur (Dulawa & Janowsky, 2019; Hasselmo, 2006; M. M. Pal, 2021). Une réduction des niveaux d'acétylcholine est observée dans la maladie d'Alzheimer (MA) (Tracy et al., 2016) et serait à l'origine des déficits mnésiques, mais peuvent également contribuer à des troubles de l'humeur. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, qui augmentent les niveaux d'acétylcholine, sont parfois utilisés dans le traitement de certains troubles cognitifs et de l'humeur (Dulawa & Janowsky, 2019). Un excès de glutamate cause quant à lui une excitotoxicité pouvant mener à des troubles tels qu'un retard mental ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cet excès peut également contribuer à des troubles tels que la dépression ou la schizophrénie (Satarker et al., 2022).

La dopamine est, elle, impliquée dans la motivation, le plaisir, la récompense et elle facilite la consolidation de la mémoire, surtout lorsqu'associée aux expériences positives (Kourosh-Arabi et al., 2023; Wise, 2004). Elle est également impliquée dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété (Belujon & Grace, 2017; Mizuno et al., 2023; Salgado-Pineda et al., 2005). Ici aussi, des troubles sont associés à un dérèglement de ce neurotransmetteur. C'est le cas de la maladie de Parkinson (MP), caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques, entraînant des déficits de mémoire et des troubles moteurs (Narayanan et al., 2013; Triarhou, 2002). La schizophrénie, la bipolarité et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) sont également liés à des dysfonctionnements du système dopaminergique (Ayano, 2016; Cabana-Domínguez et al., 2022).

La sérotonine est plus connue pour être impliquée dans la régulation de l'humeur, de l'anxiété et du sommeil (Jenkins et al., 2016; Moncrieff et al., 2023). Elle aide à stabiliser l'humeur et à promouvoir un sentiment de bien-être, mais joue également un rôle dans les aptitudes mnésiques (Meneses & Liy-

Salmeron, 2012). En effet, ce neurotransmetteur est impliqué dans la stabilisation de la mémoire à long terme. Une baisse des niveaux de sérotonine sera plutôt associée à la dépression, aux troubles anxieux et certains troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être améliorés grâce à des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Lin et al., 2023).

La noradrénaline, aussi appelé norépinephrine, est impliquée dans la modulation de l'attention, l'éveil et la réponse au stress. Elle joue un rôle dans l'amélioration de la consolidation de la mémoire à long terme, surtout en situations de stress mais aussi dans la régulation de l'humeur. La dégénérescence du système noradrénergique est un marqueur retrouvé dans de nombreuses maladies neurodégénératives, dont la maladie de Parkinson (MP), d'Alzheimer (MA) et de Huntington (Marien et al., 2004). Les troubles du stress post-traumatique (TSPT), les troubles anxieux et certaines formes de dépression sont également associés à des dysfonctionnements du système noradrénergique (Bairy & Kumar, 2019; Chamberlain & Robbins, 2013).

Enfin, GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, régule l'excitabilité neuronale. Il est crucial pour équilibrer l'activité neuronale et promouvoir la plasticité neuronale, favorisant ainsi un environnement optimal pour le fonctionnement cognitif (Heaney & Kinney, 2016). Les troubles anxieux, l'épilepsie et certaines formes d'insomnie ainsi que la démence sont liés à un dysfonctionnement du système GABAergique. Les benzodiazépines, qui potentialisent l'effet de GABA, sont souvent utilisées pour traiter ces atteintes (Goldschen-Ohm, 2022). La dérégulation du système GABAergique est notamment retrouvée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et chez la population vieillissante, souvent associée à des troubles cognitifs (perte de mémoire, trouble de l'humeur) (Heaney & Kinney, 2016; Jiménez-Balado & Eich, 2021).

Les endocannabinoïdes sont également reconnus comme régulateurs de la libération des neurotransmetteurs et jouent un rôle important dans la plasticité synaptique, et donc dans les processus sous-jacents (Abush & Akirav, 2010; Marsicano & Lafenêtre, 2009). Ils influencent ainsi l'apprentissage et la mémoire en agissant sur les récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau, en particulier dans l'hippocampe (Moreira & Lutz, 2008).

Le vieillissement, la démence, les maladies neurodégénératives, ou encore la génétique et l'environnement de vie sont autant de facteurs pouvant impacter nos fonctions cognitives. Les troubles

mnésiques et d'apprentissage, ainsi que la dépression et les troubles anxieux, sont des atteintes complexes souvent présentes comme symptômes comorbides dans de nombreuses pathologies. Ils impliquent plusieurs structures cérébrales et voies neurobiologiques interconnectées. Les perturbations des capacités mnésiques ou les troubles de l'humeur impliquent souvent une dérégulation de l'activité neuronale, de la communication neuronale ou des voies de signalisation des neurotransmetteurs. Maintenir l'équilibre de cette activité neuronale est donc essentiel pour assurer un bon fonctionnement des facultés cognitives.

Les thérapies actuelles, qu'elles soient biologiques ou psychologiques (médicaments, psychothérapie et interventions neurostimulatrices, par exemple), visent à restaurer l'équilibre neurochimique et à améliorer la fonction des circuits cérébraux affectés dans ces différents désordres cognitifs. Bien que ces thérapies puissent être efficaces pour de nombreux patients, elles présentent des limitations importantes, telles que des effets secondaires, une variabilité d'efficacité selon les individus et les stades de la pathologie, l'âge ou le sexe, et une accessibilité parfois limitée. Une compréhension approfondie des mécanismes de ces troubles et le développement de traitements plus personnalisés et accessibles sont nécessaires pour améliorer les soins et la récupération des patients.

De nos jours, des cibles thérapeutiques potentielles continuent d'être étudiées, comme le récepteur Sigma-1 (S1R).

1.3 La protéine chaperonne S1R

1.3.1 Historique

Le récepteur Sigma est décrit pour la première fois en 1976 comme l'un des récepteurs aux opioïdes. En effet, trois récepteurs capables de fixer la morphine et ses analogues, la ketocyclazocine et le SKF-10047 ont été découverts et nommés selon l'initiale de ces composés : les récepteurs mu, kappa et sigma (dont S1R), respectivement (W. R. Martin et al., 1976). De plus, les effets psycho-mimétiques induits par la liaison de SKF-10047 sur le récepteur sigma sont bloqués par un antagoniste des récepteurs aux opioïdes, le naltrexone, renforçant, à cette époque, l'idée que le récepteur sigma fasse partie des récepteurs aux opioïdes. Finalement, en 1982 et 1983, deux études démentent cette précédente affirmation en mettant en évidence que ces récepteurs ne sont pas des récepteurs aux opioïdes car ils n'ont pas d'affinité avec les agonistes et antagonistes des récepteurs aux opioïdes, tels que la morphine, le naltrexone, ou encore le naloxone (T. P. Su, 1982; Vaupel, 1983). Il est ensuite proposé comme membre potentiel de la famille des récepteurs au glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) en raison de son affinité avec la phénylcyclidine

(PCP), connue pour son interaction avec les récepteurs NMDA, avec lequel SKF-10047 compétitionne (T. P. Su, 1982; Zukin et al., 1984). Finalement, il est compris que la PCP et SKF-10047 étaient tous les deux capables d'interagir avec le récepteur sigma et le récepteur de type NMDA avec des affinités différentes (Goldman et al., 1985; Zukin et al., 1986). En 1987, deux sous-types de récepteurs sigma ont été identifiés en fonction des différences dans leur profil de liaison aux médicaments : le récepteur Sigma-1 (S1R) et le récepteur Sigma-2 (S2R) (Bowen et al., 1989; Quirion et al., 1992) mais S2R reste encore très peu documenté.

Aujourd'hui, il est admis que S1R ne fait pas partie de la classe des récepteurs opioïdes étant donné le nombre de ligands auxquels il peut se lier et de fonctions différentes qu'il peut avoir (T. P. Su, 1982; T. P. Su et al., 1988; Alexander et al., 2013). Le terme récepteur est toujours utilisé pour qualifier S1R mais il est important de mentionner que S1R n'est pas un récepteur au sens conventionnel : il peut se retrouver en surface ou à l'intérieur de la cellule, se lie à de nombreux ligands différents et ne provoque pas l'activation spécifique d'une voie de signalisation à la suite de la liaison avec un ligand comme le ferait un récepteur conventionnel. S1R est donc considéré comme une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique (RE) sensible au calcium (Hayashi & Su, 2007). Parmi les protéines chaperonnes, elle est là aussi exceptionnelle : elle est la seule régulée par des agonistes ou antagonistes, de la même façon qu'un récepteur (Hayashi & Su, 2007).

1.3.2 Caractéristiques

1.3.2.1 Structure

Cette protéine codée par le gène SIGMAR1 est composée de 223 acides aminés et sa masse moléculaire se situe entre 24 et 26 kDa (Hanner et al., 1996; Kekuda et al., 1996).

En 1996, S1R est séquencé et cloné pour la première fois à partir de foie de cochon d'Inde (Hanner et al., 1996), puis à partir de tissus d'autres espèces comme l'humain, le rat, la souris (Kekuda et al., 1996; Pan et al., 1998; Seth et al., 1997, 1998). Ces études ont pu démontrer que cette protéine ne partage pas d'homologie structurelle avec les protéines de mammifères connues, mais partage 30,3% d'homologie avec ERG2, un gène fongique codant pour une stérol isomérase C8-C7 (Hanner et al., 1996; Schmidt et al., 2016). Elle est également hautement conservée entre les différentes espèces de mammifères ($\pm 90\%$) (Pan et al., 1998), suggérant l'importance de cette protéine chez cette classe. À ce stade, le mécanisme de ses actions physiologiques et pharmacologiques de S1R était encore mal compris.

Importante pour comprendre davantage le fonctionnement de cette protéine, la structure a ainsi davantage été étudiée. A l'origine, un seul domaine transmembranaire était suggéré pour S1R (Hanner et al., 1996), puis deux autres études ont confirmé la présence de deux domaines transmembranaires. La première étude réalisée par Aydar et al. en 2002 indique que les N et C-terminaux étaient cytosoliques dans les oocytes des Xenopes (Aydar et al., 2002) alors que Hayashi et Su retrouvent les C et N terminaux dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE) chez les cellules ovariennes de hamster (Hayashi & Su, 2007). Cette orientation, bien qu'importante pour comprendre les ligands et fonctions probables du récepteur, est toujours débattue (Schmidt et al., 2016; Mavylutov et al., 2018). L'orientation d'une protéine chaperonne peut en effet varier en fonction du modèle utilisé pour son étude. Il est de nos jours généralement admis que S1R possède un seul domaine transmembranaire unique, avec un C-terminal orienté vers la lumière du RE et un N-terminal cytosolique (Figure 1.4) (voir revue Lachance et al., 2023).

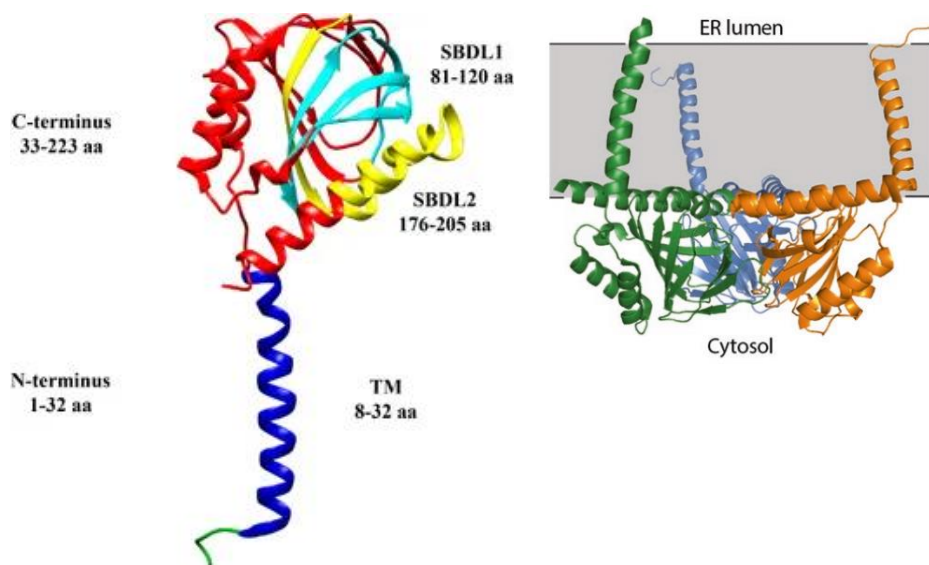


Figure 1.4 : Structure et orientation de S1R.

A) Topologie de S1R. Les domaines structurels d'un monomère de S1R sont représentés par différentes couleurs : le N-terminal (vert et bleu), le segment transmembranaire (TM, bleu), le C-terminal (rouge) et les deux domaines de liaison aux stéroïdes (SBDL1 et SBDL2) situés sur le C-terminal (bleu Azur et jaune). D'après Morales-Lázaro et al., 2019

B) Représentation de S1R (3 protomères associés) composé d'un seul domaine transmembranaire par protomère, orienté vers le cytosol. D'après Schmidt et al., 2016 et Alon et al. 2017.

De façon intéressante, S1R existe aussi sous forme de monomères, dimères et oligomères (A. Pal et al., 2007). Ces associations de S1R sont importantes à prendre en compte car elles peuvent moduler la localisation, la stabilité et la fonction du récepteur. La liaison aux ligands ne se fait notamment que dans un état oligomère (Gromek et al., 2014). Ces différentes formes existent selon l'état d'activation du

récepteur : la présence d'agoniste favorise les monomères et dimères, tandis que l'antagoniste favorise les oligomères (W. C. Hong, 2020; A. K. Mishra et al., 2015; Yano et al., 2018).

1.3.2.2 Localisation et expression

Cette protéine ubiquitaire est retrouvée dans l'ensemble de l'organisme, avec une plus forte expression dans le foie, le placenta et le cerveau (en particulier le cervelet, les ganglions de la base, le cortex cérébral et l'hippocampe) (Stone et al., 2006; Uhlén et al., 2015). Dans le système nerveux central, S1R est retrouvé dans les neurones et les cellules gliales.

Au niveau cellulaire, S1R est située au niveau de la membrane du RE, préférentiellement au niveau de la membrane associée à la mitochondrie (MAM), formant un complexe avec la protéine BiP (Binding Immunoglobulin Protein, également appelée Grp78 ou Hspa5), une importante protéine chaperonne du réticulum endoplasmique (ER) (Hayashi et al., 2009; Hayashi & Su, 2007). Après activation, S1R agit au niveau de la MAM ou peut transloquer au niveau de la membrane plasmique pour réguler les flux d'ions, notamment le flux de calcium du ER vers les mitochondries en stabilisant les récepteurs de l'inositol trisphosphate (InsP3R) au niveau de la MAM. S1R joue donc un rôle important dans la signalisation cellulaire ainsi que la survie cellulaire (Mendes et al., 2005; Hayashi & Su, 2007). Lorsqu'activé, S1R peut également se transloquer au niveau de la membrane du noyau, interagir avec de nombreux facteurs nucléaires et réguler le repliement et la transcription des gènes (Tsai et al., 2015).

Au contraire, la déplétion de Ca^{2+} au niveau du RE ou la liaison de S1R avec un agoniste induit la dissociation de celui-ci avec BiP, ce qui va avoir pour conséquence de libérer S1R et lui permettre de se transloquer vers d'autres domaines subcellulaires. S1R est ainsi également retrouvé au niveau de la membrane plasmique, de l'enveloppe nucléaire ou encore au niveau des gouttelettes lipidiques associées au RE (T.-P. Su et al., 2016; Lachance et al., 2023). De ce fait, S1R peut interagir avec différentes protéines, telles que les InsP3R, canaux ioniques, les récepteurs couplés aux protéines G ou encore des kinases et ce dans différents compartiments subcellulaires (MAM, membrane plasmique, mitochondrie, radeaux lipidiques et cytosol) (Su et al., 2016).

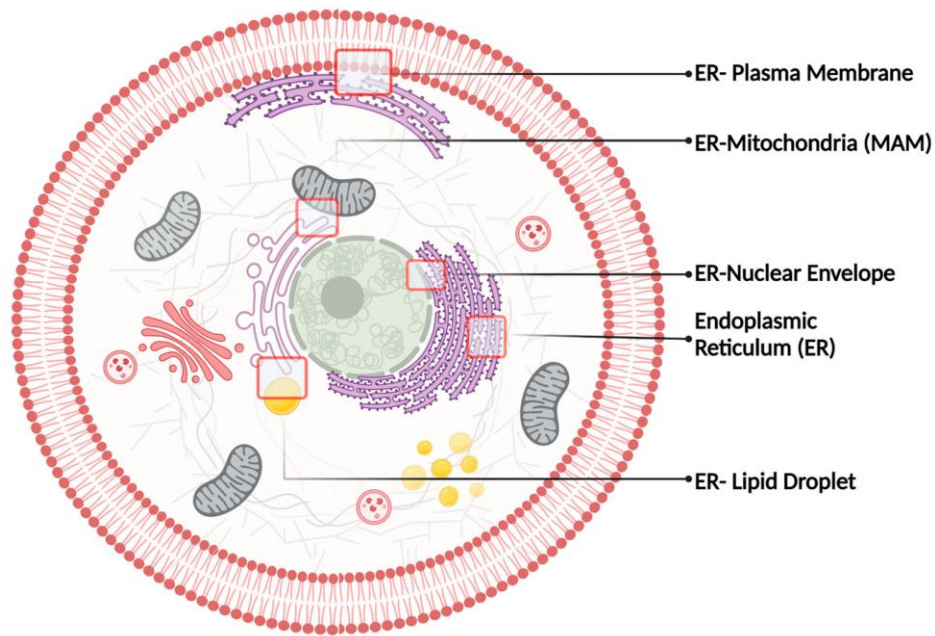


Figure 1.5 : Localisation des différents sites où S1R est retrouvé

Les carrés rouges indiquent les espaces où S1R est retrouvé, indiquant ses différents sites d'actions au sein d'une cellule. D'après Lachance et al. 2023

1.3.3 S1R et les ses ligands

Il a été démontré que S1R interagit et joue un rôle régulateur important dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire, notamment via son interaction avec BiP (Hayashi & Su, 2007), aux récepteurs couplés à la protéine G (GPCR) (Hayashi & Su, 2007; F. J. Kim et al., 2010; Navarro et al., 2010) ou encore aux canaux ioniques voltages dépendants (Aydar et al., 2002; Carnally et al., 2010; Johannessen et al., 2009; Lupardus et al., 2000). Il participe alors à divers processus physiologiques et pharmacologiques. De plus, S1R régule la compartimentation des lipides sur le RE et leur transport ultérieur vers la membrane plasmique et le cytosol (Hayashi & Su, 2003).

Au vu de ses nombreuses interactions et fonctions physiologiques, S1R a longtemps été étudié grâce aux approches pharmacologiques, en utilisant des ligands exogènes. Cela explique les nombreux ligands aujourd'hui découverts pour S1R (benzomorphanes, antidépresseurs, stéroïdes). À l'origine, ces ligands étaient considérés comme agonistes ou antagonistes selon qu'elles miment ou inhibent l'effet des ligands endogènes de S1R, comme le (+)-SKF-10047. Avec l'avancée de la compréhension de S1R, les ligands sont maintenant classés comme agonistes ou antagonistes selon s'ils permettent la dissociation de S1R avec BiP, ou l'empêchent, respectivement (Hayashi & Su, 2007). D'une façon générale, les agonistes vont

permettre la dissociation de BiP et S1R, permettant ainsi à S1R de médier les effets que nous lui connaissons (neuroprotection, neuroplasticité, antidépresseur/anxiolytique, survie cellulaire, neurogénèse, amélioration des fonctions cognitives (D. A. Ryskamp et al., 2019)). Les antagonistes quant à eux vont avoir effet d'empêcher la dissociation de S1R avec BiP, qui vont entraver les effets médiés par S1R cités plus haut. Les antagonistes sont également connus pour avoir des effets analgésiques (Wilson et al., 2022). S1R n'est donc pas à proprement parler un récepteur mais une protéine chaperonne en raison de ses nombreuses fonctions et cibles. Elle est pourtant atypique car est la seule à pouvoir être régulée par des ligands, tel un récepteur. Sa qualification de récepteur est restée bien qu'en partie incorrecte.

En plus de ceux cités précédemment, S1R possède d'autres ligands. Voici un tableau récapitulatif des quelques principaux ligands documentés ou utilisés et quelques exemples de leurs fonctions :

Catégorie	Type	Ligands	Fonctions	Sources
Agoniste	Endogène	Diméthyltryptamine (DMT)	Hallucinogène	(Fontanilla et al., 2009)
		Déhydroépiandrosterone (DHEA)	Améliore les déficits cognitifs, anti-amnésique	(Sałaciak & Pytka, 2022)
		Sphingosine	Neuroprotection	(J. Li et al., 2023)
		Œstrogènes (Estradiol)	Modulation positive	(Hayashi & Su, 2007)
		Pentazocine	Antidouleur	(Sałaciak & Pytka, 2022)
	Exogène	PRE-084	Couramment utilisé pour dissocier S1R de BiP et promouvoir ses actions	(Niitsu et al., 2012; Motawe et al., 2020)
		(+)-SKF-10047	Psychomimétique	(Maurice & Su, 2009)
		Cocaine	Stimulant	(Maurice & Su, 2009)
		Fluvoxamine	Neuroprotection, antidépresseur, anxiolytique, anti-inflammatoire	(Sukhatme et al., 2021)
		Pridopidine	Neuroprotection, protection des jonctions neuromusculaires (SLA, maladie d'Huntington)	(Ionescu et al., 2019)
		Halopéridol	Antipsychotique, anti-inflammatoire	(Dalwadi et al., 2017)
Antagoniste	Endogène	Progestérone	Antidouleur	(Hornung et al., 2022; Fu et al., 2024)
	Exogène	BD-1047	Couramment utilisé pour bloquer S1R	(Kwon et al., 2009)

Tableau 1.1 : Liste non exhaustive des différents ligands de S1R couramment étudiés

Tous ces ligands vont donc permettre de provoquer ou favoriser les actions de S1R ou au contraire, de les empêcher (W. C. Hong, 2020).

1.3.4 Rôles connus de S1R

1.3.4.1 Activité neuronale

S1R régule les courants ioniques en interagissant avec une multitude de canaux (Figure 1.6). Ils régulent (Abraham et al., 2019) et transportent notamment les canaux Kv1.2, augmentant ainsi leur expression en surface et leurs dynamique (Kourrich et al., 2013). Ils inhibent les canaux Kv1.3, Kv1.4 et Kv1.5 (Aydar et al., 2002; Kinoshita et al., 2012; H. Zhang & Cuevas, 2005), les canaux calciques voltage-dépendants de type L (Mueller et al., 2013; Sabeti et al., 2007; Tchedre et al., 2008; H. Zhang & Cuevas, 2002), les courants des canaux Ca²⁺ de type N (B. Zhang et al., 2017; K. Zhang et al., 2017; H. Zhang & Cuevas, 2002), les canaux ioniques sodium dépendants du potentiel : Nav1.2/1.4 (Gao et al., 2012) et Nav 1.5 (Johannessen et al., 2009). Enfin, ils régulent les canaux human ether à-gogo related gene (hERG) (Balasuriya et al., 2014; Crottès et al., 2011). Avec ces nombreuses interactions, S1R se retrouve dans de nombreux mécanismes qui vont influencer la dépolarisation membranaire, la signalisation et autres cascades d'évènements impliqués dans l'activité du neurone. Les effets que peut avoir S1R sont aussi bien médiés par les agonistes que les antagonistes. En effet, lorsqu'un agoniste (DMT, agoniste endogène par exemple), se lie à S1R, celui-ci se détache du canal entraînant ainsi la modification ou suppression de l'activité du canal (Balasuriya et al., 2012; Johannessen et al., 2009). L'effet contraire s'observe avec les antagonistes, tels que la progestérone, antagoniste endogène de S1R (Johannessen et al., 2011; Ortíz-Rentería et al., 2018; Hornung et al., 2022; Fu et al., 2024).

La régulation des canaux potassium voltage dépendant (Kv) par S1R est notamment cruciale pour l'activité du neurone. Lors de la dépolarisation membranaire pendant les potentiels d'action, ces canaux facilitent un flux d'ions potassium vers l'extérieur de la cellule (Figure 1.1), rétablissant un potentiel de repos hyperpolarisé et limitant ainsi l'hyperexcitabilité neuronale. De façon intéressante, S1R régule Kv1.3 et Kv1.4 sans nécessité de stimulation agoniste (Aydar et al., 2002; Kinoshita et al., 2012) et favorise le transport de Kv1.2 à la membrane en l'absence et en présence d'agoniste (tel que la cocaïne, agoniste exogène). Ce transport à la membrane a notamment pour effet de diminuer l'excitabilité neuronale (Delint-Ramirez et al., 2020). Ces régulations par S1R jouent un rôle non négligeable dans la régulation de l'activité neuronale, la protection de son intégrité, et donc dans les fonctions cognitives variées qui en découlent.

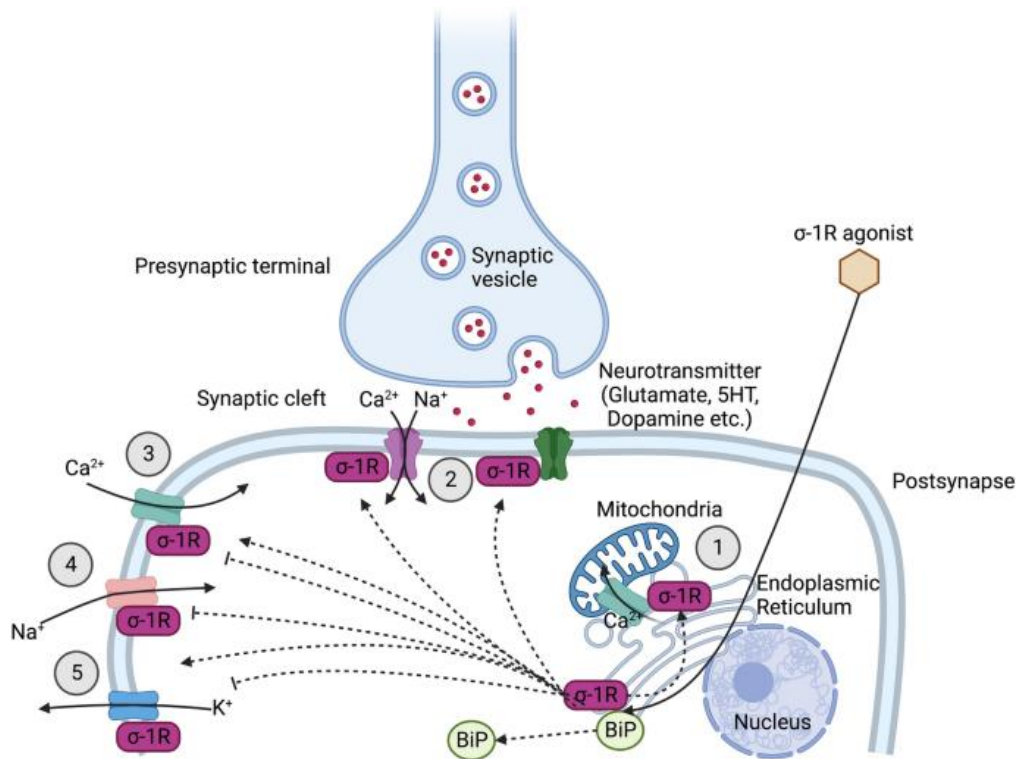


Figure 1.6 : Régulation de différents canaux ioniques par S1R

Représentation des différentes cibles et trajets que S1R peut avoir. Schéma de Malar et al. 2023

1.3.4.2 Neuroprotection

S1R peut promouvoir la neuroprotection par une multitude de mécanismes. Entre autres, S1R peut se transloquer vers la MAM et se lier aux récepteurs IP3 de type 3 (IP3R3). S1R régule ainsi l'entrée de Ca^{2+} dans les mitochondries, ainsi que la production d'ATP en soutenant la fonction cellulaire, et va être un acteur clé dans la régulation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) au niveau des mitochondries et du RE et du stress du RE en modulant le flux de calcium (Hayashi & Su, 2007). Il régule également l'influx de calcium en modulant les différents canaux, notamment les récepteurs au glutamate tel que les récepteurs NMDA, prévenant ainsi l'entrée massive de Ca^{2+} pouvant être neurotoxique (Z. Li et al., 2009). S1R va également jouer un rôle crucial dans les voies promouvant la survie cellulaire en améliorant la stabilité de protéines clés au niveau de la MAM (comme l'inositol requiring kinase 1, IRE1) lors de stress du RE (Mori et al., 2013). La surexpression de ces protéines favorise la protection contre le stress du RE, tandis que leur diminution conduit à l'apoptose (Hayashi & Su, 2007).

S1R interagit également avec plusieurs enzymes antioxydantes essentielles, telles que la NAD(P)H quinone oxydoréductase 1 et la superoxyde dismutase 1, qui neutralisent les ROS et protègent contre les dommages oxydatifs (A. Pal et al., 2012; Chu & Ruoho, 2016; Hayashi, 2019; Sałaciak & Pytka, 2022). L'activation de S1R stimule l'élément de réponse antioxydant (ARE), favorisant l'expression de protéines antioxydantes et contribuant à la protection cellulaire. De plus, S1R régule la voie NF- κ B, un acteur clé de l'inflammation et en cas de déficit de S1R, NF- κ B s'active, intensifiant l'inflammation et la production de ROS (Meunier & Hayashi, 2010; Nguyen et al., 2015).

Dans les modèles où S1R est supprimé ou dysfonctionnel, une accumulation accrue de ROS a été observée, corrélée à une augmentation du stress oxydatif à une vulnérabilité cellulaire, particulièrement marquée dans les neurones. Ce stress oxydatif perturbe les mécanismes de survie cellulaire et peut augmenter la susceptibilité aux dommages voire à la mort cellulaire, en particulier sous conditions de stress comme le vieillissement, les pathologies neurodégénératives ou un effort cognitif prolongé. L'activation de S1R, par des agonistes, diminue ces niveaux de ROS élevé (A. Pal et al., 2012), ce qui permet d'observer directement l'implication de S1R dans la neuroprotection. De plus, l'activation de S1R possède des propriétés neuroprotectrices en modulant l'activation et le fonctionnement des microglies et donc la neuro-inflammation (Jia et al., 2018). Enfin, S1R augmente l'expression des protéines anti-apoptotiques (comme Bcl-2) (Charalampopoulos et al., 2004; Yang et al., 2007), ce qui protège les cellules contre la mort cellulaire induite par le stress oxydatif.

Ces mécanismes contribuent à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs et à maintenir l'homéostasie cellulaire. Ce sont notamment des mécanismes primordiaux que S1R peut promouvoir dans le cadre de maladies, en protégeant les neurones contre la toxicité de l'amyloïde β observée dans la MA (Jin et al., 2015; Borbély et al., 2022), et la mort cellulaire induite par l'ischémie (Takahashi et al., 1995; Ngo et al., 2024) par exemple. S1R est alors intéressante comme cible thérapeutique pour diverses conditions neurologiques.

1.3.4.3 Apprentissage et mémoire

En plus de réguler physiologiquement l'activité du neurone, l'activation de S1R peut améliorer les neurotransmissions synaptiques glutamatergiques et cholinergiques nécessaires aux fonctions cognitives telles que l'apprentissage et la mémoire. En présence d'agoniste, même à faible dose, l'activation des neurones pyramidaux dans la région CA3 de l'hippocampe induite par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et

la libération de monoamines (glutamate et acétylcholine notamment) est potentialisé (Monnet et al., 1992, 1994). Cela est notamment possible car lorsqu'activé, S1R va empêcher l'activation des canaux canal K^+ activée par le calcium à faible conductance (SK) (Martina et al., 2007), empêchant ainsi la sortie de Ca^{2+} permettant de maintenir une excitabilité neuronale plus élevée et donc une plus grande entrée de Ca^{2+} à travers les récepteurs NMDA. Cette augmentation de Ca^{2+} est cruciale pour déclencher des changements moléculaires et cellulaires, augmenter la force synaptique et donc, pour la formation de la PLT, mécanisme clé de l'apprentissage et de la mémoire.

Aussi, les agonistes de S1R augmentent l'expression des composants essentiels des récepteurs NMDA (GluA1 et GluA2) et améliorent leur fonctionnement, tout en modulant leur activation pour prévenir la neurotoxicité. Ils augmentent également la protéine de densité post-synaptique 95 (PSD-95), protéine nécessaire à la plasticité synaptique associée à la signalisation des récepteurs NMDA (Pabba et al., 2014). S1R peut donc réguler la neurotransmission directement en modulant la libération de l'acétylcholine et indirectement en modulant les récepteurs NMDA et les canaux ioniques associés. Ces effets contribuent à une meilleure plasticité synaptique et à une amélioration des fonctions cognitives.

1.3.5 S1R et les pathologies

1.3.5.1 Les troubles de l'humeur

De plus en plus d'études confirment le rôle significatif de S1R dans les pathophysiologies des troubles psychiatriques comme la dépression et les troubles anxieux. Aussi, l'utilisation de ses ligands est prometteuse pour soigner ces atteintes psychiatriques (Fishback et al., 2010). Divers agonistes de S1R, tels que PRE084 et SA4503, ont montré des effets antidépresseurs dans les tests utilisés pour étudier les comportements de types anxieux et dépressifs chez la souris, à savoir le test de nage forcée, de suspension caudale et de préférence pour le saccharose (Ma et al., 2024; Ren et al., 2022; D. Wang et al., 2007; J. Wang et al., 2007; Kim, Y.-G. et al., 2006; Urani et al., 2001; Reddy et al., 1998; Matsuno et al., 1996; Ukai et al., 1998). De nombreux antidépresseurs ou antipsychotiques utilisés aujourd'hui se lient d'ailleurs à S1R pour médier leurs effets pharmacologiques (J. Chen et al., 2021; Hashimoto et al., 2007; Hashimoto, 2009, 2015; Knowles et al., 2023).

L'activation de S1R par ses agonistes ont notamment inversé les comportements de type dépressifs induits par la dysfonction cardiaque chez les souris (Shinoda et al., 2016; Ito et al., 2013, 2012). Ces effets

antidépresseurs médiés par les agonistes de S1R peuvent provenir de multiples actions que S1R a, comme la régulation de l'expression de facteurs neurotrophiques, la modulation de voies de signalisation, ou encore la régulation de l'activité enzymatique (Matsushima et al., 2019; Fukunaga & Moriguchi, 2017; Ji et al., 2016; Skuza et al., 2011; Nakano et al., 2010; Yagasaki et al., 2006).

De plus, les modèles présentant une diminution de l'expression de S1R, notamment dans l'hippocampe, présentent fréquemment des comportements de type anxieux ou dépressifs (Akunne et al., 2001; Di et al., 2017; Sabino et al., 2009; Zhang et al., 2017a, b, c). Ces états sont notamment associés à une réduction de l'expression du facteur neurotrophique cérébral (BDNF, pour l'anglais brain-derived neurotrophic factor) et par conséquent, une diminution de la plasticité cérébrale. En effet, les facteurs neurotrophiques comme BDNF sont des régulateurs essentiels pour la survie neuronale et divers types de plasticités neuronales, et la diminution des taux de ces facteurs de plus en plus ciblée par l'action des antidépresseurs. Bien que longtemps discutée, l'hypothèse d'un lien entre les facteurs neurotrophiques avec la plasticité neuronale et les troubles de l'humeur a récemment été renforcée par des conclusions convergentes. Par exemple, les antidépresseurs augmentent ces taux de BDNF et améliorent les symptômes dépressifs. L'administration de fluvoxamine a notamment inversé ces changements par le biais de S1R (Terada et al., 2014). En effet, l'activation de S1R augmente l'expression du BDNF via la phosphorylation de la protéine CREB (de l'anglais C-AMP Response Element-binding protein) (Ji et al., 2017; Xu et al., 2015).

1.3.5.2 Les troubles mnésiques

Il est bien établi que S1R va jouer un rôle dans l'apprentissage et la mémoire par ses différentes actions sur la voie de signalisation calcique, la libération de neurotransmetteurs, et l'expression de facteurs neurotrophiques notamment. Si l'expression ou la fonction de S1R est perturbée, ces différents mécanismes auxquels S1R participe le seront aussi. Dans ce contexte, l'utilisation d'agoniste est une piste judicieuse pour améliorer ces troubles mnésiques. En effet, les agonistes de S1R montrent souvent des propriétés anti-amnésiques (PRE-084, SA4503, Fenfluramine) (Maurice et al., 2001; Ono et al., 2014; Maurice & Gogvadze, 2017; P. Martin et al., 2020, 2022).

Les troubles mnésiques sont des symptômes de beaucoup de maladies neurodégénératives, dont la plus courante est la MA. Dans des modèles murins de la MA, les agonistes de S1R sont parvenus à inverser les déficits mnésiques, mais ont également montré des propriétés neuroprotectrices comme décrit

précédemment, capables de potentialiser cette améliorations des aptitudes mnésiques (Antonini et al., 2011; Marrasso et al., 2005; Maurice et al., 1998, 2019).

1.3.5.3 Les maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont fréquemment associées à des troubles mnésiques et de l'humeur, notamment la dépression. S1R est de plus en plus reconnu pour son implication dans ces fonctions cognitives. De par ses multiples fonctions, souvent altérées dans ces maladies, S1R suscite un intérêt croissant en tant que cible thérapeutique potentielle pour traiter à la fois les altérations cognitives et cellulaires.

Dans la MA, caractérisée par la perte neuronale, l'accumulation de plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire, S1R joue un rôle crucial en réduisant le stress du réticulum endoplasmique et le stress oxydatif, atténuant ainsi les dommages neuronaux associés aux protéines amyloïdes- β (A β) et Tau (Maurice et al., 2018). Il favorise également l'élimination des agrégats protéiques toxiques, limitant la neuro-inflammation et facilitant l'autophagie (Prasanth et al., 2021). En régulant la signalisation calcique, il prévient la toxicité liée à une surcharge de calcium intracellulaire, facteur majeur de la mort cellulaire dans la MA (Guan et al., 2021). De plus, S1R améliore la plasticité synaptique et la communication neuronale, préservant ainsi les fonctions cognitives. En modulant les systèmes glutamatergique, cholinergique et dopaminergique, il contribue à la restauration des mécanismes de mémoire (D. A. Ryskamp et al., 2019; Borbély et al., 2022). Les agonistes de S1R, actuellement en phase d'étude, montrent un potentiel prometteur pour ralentir la progression de la MA et atténuer les déficits cognitifs (Borbély et al., 2022).

S1R a également été étudié dans la maladie de Parkinson (MP), marquée par la perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substance noire et l'accumulation de protéines α -synucléines (Burré et al., 2018; Siddiqui & Bhatt, 2023; Tomkins & Manzoni, 2021). En réduisant le stress oxydatif et en préservant les fonctions mitochondriales, S1R protège les neurones dopaminergiques. Son rôle dans l'autophagie facilite l'élimination des agrégats toxiques d' α -synucléine, et il module les systèmes dopaminergique et glutamatergique, contribuant ainsi à stabiliser les fonctions motrices. Les agonistes de S1R présentent un potentiel thérapeutique prometteur en protégeant contre la neurodégénérescence et en réduisant les symptômes moteur (Siddiqui & Bhatt, 2023).

La maladie de Huntington est une maladie génétique caractérisée par des mouvements incontrôlés, des troubles cognitifs et une dégénérescence progressive des neurones dans les noyaux basaux, principalement le striatum. S1R joue un rôle neuroprotecteur significatif dans cette pathologie en régulant plusieurs mécanismes cellulaires essentiels, tels que la modulation de l'autophagie, la régulation de la signalisation calcique, la protection contre le stress oxydatif et la neuro-inflammation. Ses agonistes (ex : pridopidine) montrent des effets bénéfiques sur les modèles murins de cette maladie, notamment en régulant la signalisation calcique et en limitant la neurotoxicité (D. Ryskamp et al., 2017; Naia et al., 2021)

La SLA est une maladie neurodégénérative caractérisée par la perte progressive des motoneurones dans la moelle épinière et le cortex moteur, entraînant une faiblesse musculaire et une atrophie. Le S1R joue également un rôle crucial dans cette pathologie en protégeant les motoneurones de l'apoptose, en modulant l'inflammation, ou encore, en régulant l'autophagie. De plus, des études chez l'humain ont démontré que la mutation non polymorphique c.672*51G>T au niveau du gène SIGMAR1, entraînant une distribution anormale et une accumulation de S1R au niveau de la membrane cellulaire, est causative de la forme familiale de la sclérose amyotrophique latérale et la dégénérescence frontotemporale (ALS-FTD) (Luty et al., 2010; Al-Saif et al., 2011). Cette mutation, entravant le bon fonctionnement de S1R, serait à l'origine de la dégénérescence des neurones du lobe temporal (dont l'hippocampe) et des troubles mnésiques et de l'humeur associés à cette forme rare de démence précoce (Luty et al., 2010).

Des agonistes de S1R sont testés comme cibles thérapeutiques pour ces maladies, afin de ralentir la progression de ces pathologies et améliorer la qualité de vie des patients. Ils offrent des perspectives intéressantes pour de futures interventions thérapeutiques.

1.3.6 S1R et l'âge

Le vieillissement concerne chaque être vivant et est souvent considéré comme un facteur de risque pour des maladies neurodégénératives, les démences ou le déclin cognitif normal (Azam et al., 2021; Duggan et al., 2020; Hou et al., 2019; *Memory Problems, Forgetfulness, and Aging*, 2023). De plus, les maladies (neurodégénératives, cancer), l'isolement, la diminution de l'activité physique, les problèmes de sommeil par exemple constituent des facteurs de risques d'anxiété et de dépression et sont de plus en plus courants et nombreux avec l'âge (Blazer, 2003; *Depression and Older Adults*, 2021; Szymkowicz et al., 2023). En effet, les neurostéroïdes étant des ligands de S1R, leur diminution avec l'âge est aussi corrélée à des troubles de l'humeur. La diminution de DHEA par exemple, ligand endogène de S1R, est corrélée avec

l'apparition des troubles dépressifs majeurs, et leur administration peut améliorer les symptômes via les fonctions de S1R (van Broekhoven & Verkes, 2003).

En plus des variations d'hormones et neurostéroïdes qui peuvent impacter les fonctions médiées par S1R, il est connu que ces troubles sont corrélés avec une modification structurelle et fonctionnelle du cerveau vieillissant (Esiri, 2007; Peters, 2006; Schulz et al., 2022). De ce fait, et connaissant le rôle de S1R dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation de l'humeur, la neuroprotection, ainsi que son implication dans certaines maladies neurodégénérative, il est intéressant de comprendre l'évolution de l'expression et des fonctions de S1R au cours du temps, et notamment lors du vieillissement. Cela permettrait de comprendre davantage le vieillissement et ses conséquences et pourrait participer à l'élaboration de thérapies adaptées.

Cependant, jusqu'à présent, peu d'études ont été conduites sur les différences d'expressions et de fonctions de la protéine S1R avec l'âge. La tomographie par émission de positons, PET, a été très utile pour investiguer le vieillissement chez l'humain (Kawamura et al., 2003; Schöll et al., 2016; Subtirelu et al., 2023). Grâce à cette technique, et en utilisant des radiologands spécifiques de S1R sur des cerveaux de singes et de rats, ils ont pu mettre en évidence une augmentation des liaisons spécifiques avec l'âge (Ishiwata et al., 2003; Kawamura et al., 2003). Cette observation a été faite au préalable sur le cerveau post-mortem humain, de façon différente selon le sexe, confirmant ainsi que S1R est sujette à changement avec l'âge (Ramakrishnan et al., 2016).

L'âge apporte donc plusieurs modifications structurelles, fonctionnelles connues qui vont entraîner des répercussions sur les voies où S1R est impliqué, mais il n'y a encore à ce jour que peu d'informations sur l'implication de la variation de l'expression de S1R avec l'âge sur les aptitudes cognitives.

1.4 Objectif de recherche

Cette étude vise à explorer le rôle de S1R dans les processus cognitifs chez des souris saines, en intégrant une analyse des différences entre sexes, un facteur souvent négligé dans la recherche et les approches thérapeutiques. Étant donné l'implication de S1R dans le soutien de la fonction neuronale et de la survie cellulaire, ainsi que l'importance des neurones exprimant les récepteurs dopaminergiques Drd1 et Drd2 dans la cognition et la régulation de l'humeur, l'hypothèse est que la délétion de S1R dans les neurones exprimant Drd1 et Drd2 pourrait compromettre la régulation des cibles cellulaires de S1R, tel que les

canaux voltage dépendants ou IP3R3. Par conséquent, le fonctionnement de ces neurones serait altéré, comme l'excitabilité neuronale ou la transmission synaptique, et l'absence de S1R pourrait rendre ces cellules plus susceptibles au stress oxydatif voire à la mort cellulaire. Le réseau neuronal ciblé serait ainsi impacté, pouvant engendrer une perte d'efficacité et un déséquilibre des voies dopaminergiques associées à ces neurones. Ces perturbations se manifesteraient par des troubles dans l'apprentissage, la mémoire, ou la régulation de l'humeur. Dans un premier temps, nous modulerons l'activité de S1R par des injections de N-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-N-méthyl-2-(diméthylamino)éthylamine (BD1047), un antagoniste spécifique de S1R (Romieu, 2002), puis évaluerons les conséquences comportementales à travers des tests liés à la mémoire spatiale. Dans un second temps, S1R sera génétiquement supprimé dans les neurones exprimant les récepteurs dopaminergiques *Drd1* et *Drd2*, retrouvés majoritairement dans les neurones striatum. Ces neurones font partis de circuits primordiaux dans les processus cognitifs et émotionnels. Cette délétion ciblée de S1R permet une analyse plus précise de l'implication de S1R dans les processus étudiés. Les conséquences comportementales de cette modification génétique sont explorées à travers des tests permettant d'étudier l'apprentissage et la mémoire, et la régulation de l'humeur. Cette dernière approche se fera sur des souris de différents stades ontogéniques, des souris juvéniles à âgées, afin d'étudier l'influence de S1R sur les processus cognitifs et émotionnels au cours du temps.

Que ce soit pour l'étude des pathologies ou pour la conception de traitements thérapeutiques, les différences physiologiques selon l'âge et le sexe sont rarement prises en considération et les études et thérapies sont réalisées plus généralement sur des modèles mâles adultes. Ici, cette étude va inclure plusieurs stades ontogéniques chez la souris mâle et femelle permettant de considérer les différences biologiques liées à l'âge et au sexe. Une meilleure compréhension du rôle de S1R dans les processus cognitifs affectés, selon les caractéristiques physiologiques de chacun, pourrait offrir une perspective prometteuse pour améliorer nos connaissances pour le développement futur de nouvelles thérapies ciblées pour les troubles cognitifs et émotionnels.

CHAPITRE 2 ARTICLE SCIENTIFIQUE RÔLE DE LA PROTÉINE CHAPERONNE SIGMA-1R SUR LES PROCESSUS MNÉSIQUES ET LA RÉGULATION DE L'HUMEUR EN FONCTION DE L'ÂGE CHEZ LA SOURIS

Célia Hay^{1,2}, Véronik Lachance^{*1,2}, Saïd Kourrich^{*1,2,3}

¹Département de Sciences Biologiques, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

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

³Centre d'études en neurobiologie comportementale, Université de Concordia, Montréal, Canada

Programme d'études supérieures en biochimie

* Co-auteurs

Contribution des auteurs :

Célia Hay : Expérimentation, analyse des données, design expérimental, graphiques, rédaction, bibliographie. Véronik Lachance : participation officieuse à la direction du projet en tant que chercheuse et manageure du laboratoire, discussion des résultats en lab meeting, analyse des données, design expérimental, graphiques. Saïd Kourrich : direction du laboratoire, participation à tous les aspects du projet incluant le financement.

2.1 Résumé

Les compétences mnésiques et la gestion des humeurs sont cruciales pour la cognition et la santé mentale, indispensables pour fonctionner efficacement dans notre société. La mémoire et l'apprentissage permettent de s'adapter à un environnement en constante évolution, tandis que la régulation des

humeurs influence notre bien-être émotionnel et notre capacité à affronter les défis quotidiens. Toutefois, ces aptitudes sont souvent perturbées différemment selon l'âge et le sexe. De plus, plusieurs maladies neurodégénératives sont associées à des déficiences mnésiques et à une augmentation des troubles de l'humeur, tels que l'anxiété et la dépression, affectant la qualité de vie des individus et de la société. Identifier les facteurs et mécanismes impliqués est crucial pour développer des thérapies visant à prévenir ou atténuer ces symptômes. La protéine chaperonne Sigma-1R (S1R) a émergé comme un régulateur clé de l'activité neuronale, jouant un rôle dans les fonctions cognitives et la régulation des humeurs. Présente dans l'hippocampe et le striatum, S1R est particulièrement exprimée dans les neurones dopaminergiques, qui forment des circuits essentiels pour ces processus. Cependant, l'implication de S1R dans ces processus, selon l'âge et le sexe, reste à élucider. Cette étude vise donc à analyser l'impact de l'altération fonctionnelle de S1R - via blocage pharmacologique ou délétion génétique - sur l'apprentissage, la mémoire, l'anxiété et la dépression. Des souris mâles et femelles de différents âges sont utilisées, et les effets de ces altérations sont évalués à travers des tests comportementaux. Ce projet fournira des informations fondamentales sur le rôle de S1R dans ces comportements et aidera à comprendre comment leur altération conduit à des pathologies. En décryptant ces mécanismes, cette recherche pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour les troubles cognitifs et émotionnels adaptés en fonction de l'âge et du sexe.

Mots clés : S1R, apprentissage et mémoire, anxiété et dépression, maladie neurodégénérative

2.2 Introduction

Nos aptitudes cognitives et nos humeurs nous sont indispensables pour vivre et nous adapter dans notre environnement changeant. Cependant, les troubles neurologiques représentent actuellement la première cause d'invalidité dans le monde et la deuxième cause de décès. Ces pathologies sont souvent associées à des déficiences mnésiques, ainsi qu'à une augmentation de la prévalence de troubles de l'humeur tels que l'anxiété et la dépression. C'est le cas des maladies neurodégénératives tels que la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la dépression et troubles anxieux, la démence ou encore sclérose amyotrophique latérale et la dégénérescence frontotemporale (ALS-FTD) (Samra et al., 2023). Ces pathologies représentent un réel problème de santé publique : leur prévalence accroît avec l'augmentation et le vieillissement de la population. Cela a pour conséquence de saturer d'une part davantage le système de santé, et d'entraîner d'autre part un mal-être non négligeable menant à une baisse de productivité au travail. Bien que des thérapies existent pour traiter les symptômes de ces pathologies, leur efficacité varie d'un individu à l'autre et n'est pas forcément accessible. Identifier les facteurs impliqués dans ces troubles, puis déterminer leurs mécanismes est une étape primordiale et urgente pour le développement de nouvelles thérapies plus ciblées et mieux adaptées afin de prévenir, guérir et améliorer la qualité de vie des patients atteints.

De plus en plus de pistes sont explorées, comme celle de la protéine chaperonne Sigma-1R (S1R). Au cours des dernières années, elle a émergé comme un régulateur de l'activité électrique neuronale, à l'origine des fonctions cognitives et de la régulation des humeurs. De façon intéressante, cette protéine, présente aussi bien au niveau central que périphérique, est très exprimée au niveau de l'hippocampe et du striatum, aires cérébrales associées aux fonctions mnésiques et à la régulation de l'humeur, respectivement. Elle est notamment retrouvée au niveau des neurones exprimant les récepteurs à la dopamine. Des modifications de la fonction et/ou de son expression ont été associées à divers troubles neurologiques, notamment l'ALS/FTD, la MA, ou MP les troubles anxieux et dépressifs. L'administration de ses agonistes suscite de l'intérêt clinique par leurs effets bénéfiques sur les symptômes cognitifs associés à ces maladies.

L'objectif de cette recherche est de comprendre l'implication de S1R dans les processus cognitifs, en se concentrant sur la mémoire, l'apprentissage, et la régulation de l'humeur, tout en tenant compte des variations physiologiques individuelles telles que le sexe et l'âge. Pour ce faire, nous investiguerons dans un premier temps les effets d'un antagoniste spécifique de S1R, le BD1047, sur les capacités mnésiques et d'apprentissage chez des souris, en utilisant le test du BM. Dans un second temps, nous analyserons l'impact de la délétion totale ou partielle de S1R dans les neurones exprimant les récepteurs dopaminergiques (Drd1 et Drd2), qui sont impliqués dans les circuits cognitifs et émotionnels, en

combinant des tests de mémoire (Y-maze et BM) et des évaluations des comportements anxieux et dépressifs (champ ouvert, labyrinthe en croix surélevé, suspension caudale, nage forcée).

L'hypothèse centrale est que l'antagonisme de S1R, ainsi que son absence spécifique dans les neurones exprimant les récepteurs dopaminergiques Drd1 et Drd2 du striatum, perturberont l'activité neuronale et altéreront les fonctions des circuits engagés dans les tâches cognitives. Cette altération se traduirait par une diminution des performances mnésiques et une augmentation des comportements anxigènes et dépressifs chez les souris. Ces effets devraient également varier en fonction du sexe et de l'âge, fournissant ainsi des indications sur l'importance de S1R selon les différences individuelles dans la régulation cognitive et émotionnelle.

2.3 Matériel et méthode

Cette étude comprend deux approches. Une approche pharmacologique qui vise à altérer la fonction de S1R via l'administration d'un antagoniste, et une approche génétique où S1R est génétiquement supprimé dans les neurones GABAergiques exprimant les récepteurs dopaminergiques de type 1 ou 2 (Drd1 et Drd2) grâce au système Cre/LoxP. Les souris utilisées sont sur fond génétique C57BL/6J. Des souris mâles et femelles ont été utilisées et différents stades ontogéniques ont été étudiés à travers les deux approches : juvéniles (4 semaines), jeunes adultes (8 à 16 semaines), adultes (32 à 40 semaines) et âgées (+ 72 semaines).

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 (7h/19h) avec nourriture et eau librement disponibles. La gestion de la colonie ainsi que les procédures ont été validées par le Comité Institutionnel de Protection Animale de l'UQAM et effectuées dans le strict respect des directives de celui-ci.

Les souris sont transportées dans la salle des tests comportementaux minimum 30 minutes avant le début de ceux-ci afin de leur laisser le temps de s'acclimater à l'environnement. Tous les tests sont effectués pendant la phase éclairée de leur cycle lumière-obscurité. Entre chaque passage de souris, les objets et l'environnement sont nettoyés au prévil 1:40 afin d'éliminer les odeurs des congénères. Une période de repos de 24h entre les tests de mémoire et 48h entre les tests d'anxiété et de dépression a été respectée pour éviter tout effet de surmenage. Les souris ont été exposées à tous les tests de comportement dans

un ordre cohérent, du moins anxiogène au plus anxiogène, en respectant la même période journalière afin de minimiser la variation physiologique journalière sur les comportements. Chaque passage est enregistré à l'aide d'une caméra et projetée sur un écran ordinateur afin que les animaux puissent être surveillés tout au long des procédures. Le logiciel SMART (panlab, Harvard) permet de suivre les déplacements des souris et de configurer les arènes et zones d'études. Il pourra ainsi permettre d'analyser automatiquement certains paramètres souhaités. D'autres paramètres ont été analysés manuellement ou à l'aide de logiciel d'analyse comportementale automatisée (DBscorer).

2.3.1 Approche pharmacologique

2.3.1.1 Modèle animal

Pour cette étude, des souris mâles et femelles de type sauvage ont été utilisées. Le groupe expérimental a reçu des injections intrapéritonéales (IP) de BD1047 (Sigma Aldrich) à une dose de 5 mg/kg. BD1047, reconnu pour son action antagoniste sélective sur S1R, présente une affinité environ dix fois supérieure pour les récepteurs S1R que pour d'autres récepteurs, tels que les récepteurs opioïdes, muscariniques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Il affiche également une forte affinité pour S1R ($K_i = 0,93$ nM) supérieure à celle du BD1063, qui se lie davantage aux récepteurs S2R (IC_{50} : S1R = 0,93 nM ; S2R = 47 nM). Sa forte affinité avec S1R va empêcher d'autres ligands, notamment agonistes, d'interagir avec la protéine. Cette affinité élevée empêche les agonistes et autres ligands de se fixer sur S1R, rendant BD1047 efficace pour bloquer ce récepteur, sans avoir d'effets sur la locomotion à la dose administrée (Matsumoto et al., 1995).

La voie d'administration systémique par injection IP de BD1047 est couramment utilisée pour antagoniser S1R dans divers modèles expérimentaux (Chevallier et al., 2011; Cobos et al., 2008; Fritz et al., 2011; McCracken et al., 1999; Roh & Yoon, 2014; Skuza & Rogó , 2006). Le groupe témoin a reçu le véhicule de dilution, ici de l'eau distillée (dH₂O). Pour simplifier la présentation des résultats, les groupes seront désignés en fonction de la solution administrée : le "groupe véhicule" pour le groupe témoin et le "groupe BD1047" pour le groupe traité.

2.3.1.2 Tests comportementaux

S1R étant très présent au niveau de l'hippocampe, des tests faisant appel à la mémoire spatiale, majoritairement associée à l'hippocampe, sont effectués pour cette approche pharmacologique : le test d'emplacement d'objet (Object Location Task en anglais, OLT) et le labyrinthe de Barnes (BM). Ces tests

sont principalement associés à la mémoire spatiale dite allocentrique où la souris va devoir observer et se rappeler de son environnement pour naviguer et explorer. Ils s’effectuent en plusieurs étapes, permettant ainsi de séparer le processus d’apprentissage (entraînements) avec la mémoire (rappel). Les injections pourront ainsi être réalisées à différents moments du test, selon de ce qui est étudié.

Le stress pouvant interférer avec les compétences cognitives des souris et donc avoir un impact sur les résultats, toutes les souris ont été manipulées 5 minutes par jour pendant 2 jours avant les tests comportementaux. Ces manipulations ont pour but de désensibiliser et d’habituer les souris au manipulateur et ainsi, diminuer le stress lié à la manipulation.

2.3.1.2.1 Test de reconnaissance de placement d’objet (OLT)

Le test de reconnaissance de placement d’objet (Object Location Test en anglais, OLT) est un test qui exploite la préférence innée des souris pour la nouveauté (Denninger et al., 2018; Vogel-Ciernia & Wood, 2014). Ce test fait intervenir la mémoire dite de reconnaissance, aspect fondamental de la mémoire qui reflète la capacité d’un individu à identifier et à discriminer la nouveauté par rapport à ce qui est déjà connu. Il est aujourd’hui admis que la discrimination concernant la localisation spatiale d’un élément précédemment rencontré implique l’hippocampe (Ásgeirsdóttir et al., 2020; Assini et al., 2009), tandis que la mémoire de reconnaissance d’objets implique également le cortex périrhinal (Brown & Aggleton, 2001; Warburton & Brown, 2010). De ce fait, ces tests permettront d’étudier les aptitudes cognitives dépendantes de différentes aires cérébrales.



Figure 1.6 : Déroulement de la tâche de reconnaissance d’objet

Ici, les deux objets sont les mêmes (A1). Un objet est déplacé pendant le test (dA1, d pour déplacé)

Ce test est effectué dans une arène carrée en champ ouvert (30 cm x 30 cm), où 2 objets identiques sont disposés de façon diamétralement opposée. Les objets sont sélectionnés de sorte que les souris ne puissent pas les déplacer, les faire tomber, monter dessus, faciles à nettoyer afin d'enlever tout indice olfactif, et enfin, avec une valence neutre. Les souris, habituée à l'arène vide la veille, sont placées dans cette arène où elles peuvent explorer librement les objets avant de retourner dans leur cage. Une heure après cette session de familiarisation (où la souris explore et se familiarise avec ces objets), identique pour l'OLT, une seconde session, dite de test (où la capacité de la souris à discriminer le connu du nouveau), est exécutée : un des objets familiers est déplacé. Les objets ont été choisis assez lourds de sorte que les souris ne puissent pas les déplacer (Figure 2.1).

Ce test présente l'avantage de limiter les composantes anxiogènes du BM (grand espace ouvert, lumineux et élevé). Chaque session dure 10 minutes et les injections de BD1047 s'effectueront 10 minutes avant la session de familiarisation. Les souris ont une préférence innée pour la nouveauté, donc si la souris reconnaît l'emplacement familier, elle passera plus de temps à explorer la nouveauté (Lueptow, 2017). Le temps passé à explorer la nouveauté, représenté dans ce test par l'emplacement est mesuré.

2.3.1.2.2 Le test du Barnes Maze (BM)

Le test du BM est une tâche dépendante de l'hippocampe où les animaux apprennent le lieu de fuite fixe en fonction des indices visuospatiaux (Pitts, 2018). La souris est placée sur une large plateforme ouverte et élevée où se situe 19 « faux » trous de 1 cm de profondeur régulièrement espacés sur la périphérie et 1 « vrai » trou qui mène à une boîte de fuite située sous la plateforme (Figure 2.2). Pour permettre à la souris de se repérer, cette plateforme est entourée d'indices visuospatiaux.

Les espaces ouverts et élevés ainsi que la lumière vive sont aversifs pour les rongeurs, induisant un comportement de fuite. Les rongeurs chercheront donc naturellement un environnement sombre et fermé, qui se présente ici sous la forme d'une boîte noire située sous l'un des trous.

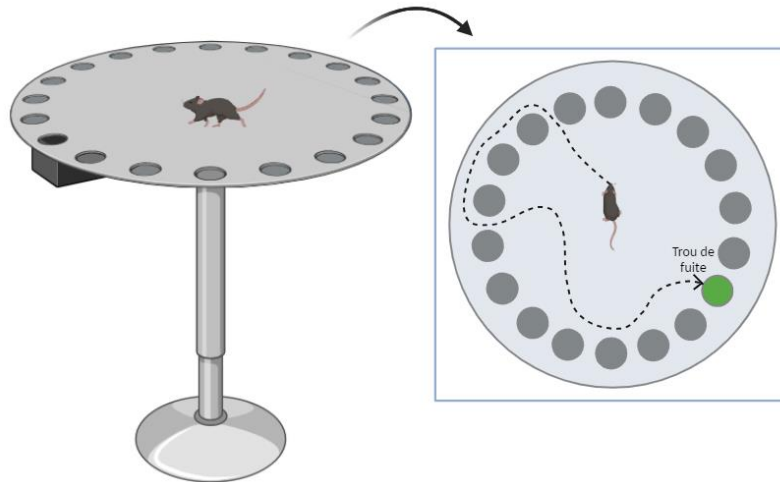


Figure 1.7 : Plateforme utilisée pour le test du labyrinthe de Barnes

Deux sessions d'acquisition de 5 minutes (où l'acquisition des informations visuo-spatiales aura lieu) espacées de 1h sont réalisées chaque jours pendant 4 jours consécutifs sera effectué pendant la phase d'entraînement (Figure 2.3). Cette phase est nécessaire afin d'étudier l'acquisition et la consolidation des informations. Si l'apprentissage et la consolidation se déroulent bien, la souris est censée se rappeler du lieu du trou de fuite et y accéder plus rapidement au fil des sessions. Ensuite, une unique dernière session de 3 minutes dite de rappel sera effectuée 7 jours après la dernière session d'acquisition. Cette session sera nécessaire afin d'étudier le rappel des informations acquise : si l'information du lieu du trou de fuite peut être récupérée efficacement, la souris devrait rejoindre cette cible rapidement. Ce protocole a été établi selon les résultats obtenus lors d'études préliminaires et permettait les trois phases de l'apprentissage et de la mémoire en obtenant une belle courbe d'apprentissage lors de la phase d'entraînement. L'environnement demeure exactement le même tout le long de l'expérience et les souris sont toujours positionnées sur le test au même endroit et avec la même orientation, à savoir, à l'opposé

du trou de fuite menant à la boîte de fuite. Les souris sont retournées dans leur cage après chaque entrée dans la boîte de fuite.

Test du labyrinthe de Barnes – déroulement des sessions

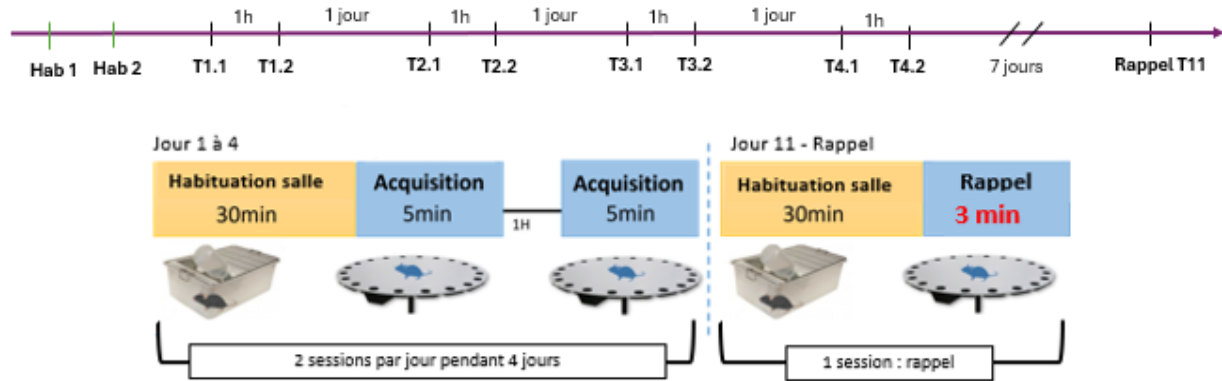


Figure 1.8 : Déroulement du test de labryrinthe de Barnes

Ce test est constitué de 4 jours de 2 sessions de 5 minutes espacée d'une heure, permettant l'acquisition de l'information. Cette phase permet d'étudier l'apprentissage. Une session de rappel a lieu 7 jours après la dernière session, afin d'évaluer les capacités de la souris à se rappeler des informations. Cette session permet d'étudier la mémoire.

Plusieurs stratégies peuvent être adoptées par la souris afin de trouver la boîte de fuite. La stratégie adoptée est dite spatiale lorsque la souris atteint la boîte de fuite avec trajectoire directe et courte, attribuée lors d'un score de 3 ou moins pour les erreurs et score de déviation (Figure 2.4.A)). Cette stratégie révèle un bon apprentissage et une bonne mémoire spatiale.

Une souris qui passe la majorité du temps à la périphérie effectuant des recherches systématiques de trous successifs dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse des aiguilles d'une montre adopte une stratégie de recherche dite en série (Figure 2.4.B)). Cette stratégie de recherche, bien qu'efficace, ne fait pas appel à la mémoire spatiale puisqu'elle peut être effectuée dès la première séance, sans apprentissage. Elle pourrait s'apparenter au thigmotactisme (la souris préfère se déplacer en périphérie plutôt qu'au centre), renforcé ensuite par l'association positive de l'entrée dans la boîte de fuite.

Enfin, tous les autres essais sont considérés comme des recherches aléatoires, y compris ceux dans lesquels les souris n'ont pas réussi à entrer dans la boîte de fuite au cours de la période d'essai de 5 minutes (Figure 2.4. C)). Cette stratégie se caractérise par de multiples changements de direction, les souris vérifiant les trous de manière non séquentielle et traversant le centre de la plateforme une ou plusieurs

fois. La stratégie aléatoire ne reflète aucun apprentissage ou mémoire de l'emplacement du trou de fuite, mais relève plutôt d'un comportement exploratoire (Lee et al., 2023).

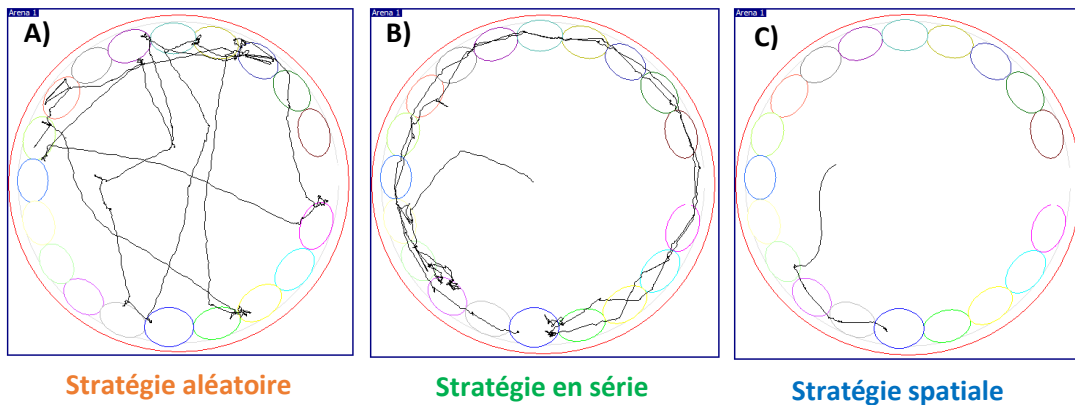


Figure 1.9 : Tracés représentatifs de la stratégie choisie par les souris

Tracés obtenus par le logiciel SMART. Une erreur correspond à la visite d'un faux trou, ne menant pas à la boîte de fuite. A) Plus de 3 erreurs, échec ou passage par le centre de la table : stratégie **aléatoire**. B) Plus de 3 erreurs, exploration en périphérie de la table : stratégie **en série**. C) Moins de 3 erreurs : stratégie **spatiale**.

Pour étudier l'implication de S1R dans l'acquisition d'information, le BD1047 sera injecté 10 minutes avant chaque séance d'entraînement. Pour étudier l'implication de S1R dans le stockage et la consolidation de l'information, le BD1047 sera injecté immédiatement après chaque séance d'entraînement. Enfin, pour étudier l'implication de S1R dans la récupération de l'information, le BD1047 sera injecté 10 minutes avant chaque séance de rappel. Ce protocole permettra ainsi d'évaluer l'effet du blocage de S1R sur les différentes phases impliquées dans les processus mnésiques.

Enfin, différents paramètres ont été étudiés : le temps de fuite, la stratégie utilisée pour trouver le trou de fuite, la latence primaire (qui correspondent au temps que la souris a mis avant d'avoir un premier contact avec le trou menant à la boîte de fuite), le nombre d'erreur (nombre de faux trous visités), et enfin, le score de déviation (distance du premier trou visité par rapport à la position du vrai trou avec un score de 0 à 10, 0 correspondant à la visite du trou de fuite dès la première visite, et 10 correspondant à la visite du trou complètement opposé au trou de fuite (Figure 2.5).

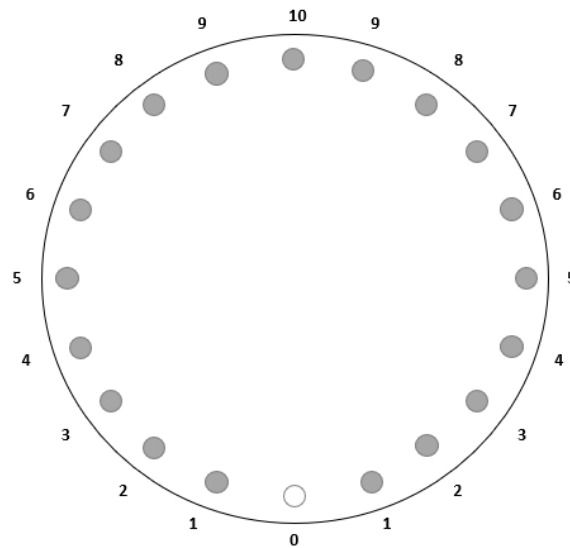


Figure 1.10 : représentation de la table du labyrinthe de Barnes
La plateforme est composée du trou de fuite (en blanc, position 0) et des faux trous (1 à 10).

Le paramètre le plus représentatif et le plus souvent étudié est le temps de fuite. Pour aller plus loin dans l'analyse, la latence primaire, le nombre d'erreurs, le score de déviation ainsi que la stratégie utilisée sont présentés pour l'approche pharmacologique.

2.3.2 Approche génétique

2.3.2.1 Modèle animal

Des souris exprimant le Cre recombinase au niveau des neurones exprimant les récepteurs à la dopamine de type D1 et D2 (*Drd1* et *Drd2*), nommées respectivement *Drd1-Cre* et *Drd2-Cre*, ont été croisées avec des souris dont le gène de S1R, SigmaR1, a été floxé (*S1R^{fl/fl}*). Ces croisements ont permis de produire des souris dont S1R était supprimé de façon homozygote ou hétérozygote dans les neurones exprimant *Drd1* et *Drd2*. Les allèles de type sauvage sont nommés « WT » (pour Wild Type en anglais). Les souris expérimentales sont ainsi les D1-S1R^{ckO} (*Drd1-Cre (+/-) ; S1R^{fl/fl}*), D1-S1R^{cHtz} (*Drd1-Cre (+/-) ; S1R^{fl/WT}*) pour les souris exprimant *Drd1-Cre*, et D2-S1R^{ckO} (*Drd2-Cre (+/-) ; S1R^{fl/fl}*), et D2-S1R^{cHtz} (*Drd2-Cre (+/-) ; S1R^{fl/WT}*) pour les souris exprimant *Drd2-Cre*. Elles présentent une délétion majeure (pour les ckO) ou partielle (pour les cHtz) de S1R au niveau des neurones exprimant *Drd1* et *Drd2*. Les souris de la même portée n'exprimant pas la Cre sont utilisées comme souris témoins (*S1R^{fl/fl}*, *S1R^{fl/WT}*) car elles expriment les mêmes comportements que les souris de type sauvage.

Le génotypage de souris est réalisé par PCR à partir d'un punch d'oreille servant également pour l'identification. Voir annexe A pour les paramètres utilisés.

2.3.2.2 Validation des modèles transgéniques par Immunobuvardage

Afin de valider nos différents modèles, l'expression de S1R a été quantifiée par immunobuvardage au niveau du striatum des souris D1-S1R^{cko} et D2-S1R^{cko} juvéniles et jeunes adultes. Les modèles témoins utilisés ici sont ceux exprimant seulement la Cre recombinase, à savoir les *Drd1-Cre* et les *Drd2-Cre*.

Le striatum a été disséqué à partir des cerveaux de souris récoltés à la suite d'une dislocation cervicale. Pour l'homogénéisation, 5 µl de tampon d'homogénéisation (saccharose 0,32 M, NaHCO₃ 1 mM, HEPES 20 mM, CaCl₂ 0,25 mM, MgCl₂ 1 mM et inhibiteurs de protéase/phosphatase), a été ajouté à 0,1 g de tissu de striatum. Le tissu a ensuite été brisé mécaniquement à l'aide d'un instrument à moteur sans fils Pellet Pestle (FisherBrand #12141361) puis des allers-retours à l'aide d'une seringue à insuline 5 à 10 fois jusqu'à ce que le tissu soit homogénéisé. Par la suite, 5 µL de détergent 10X (5% sodium deoxycholate, 1% SDS et 10% IGEPAL) ont été ajoutés aux échantillons, ensuite incubés à 4 °C pendant 30 min.

Les homogénats ont été incubés pendant 30 minutes à 4 °C, puis centrifugés à 15 000rpm pendant 15 minutes à 4 °C. Le surnageant a été récolté et le culot a été jeté. Les échantillons ont été dilués au 1:10 dans du tampon d'homogénéisation, et la concentration en protéines a été quantifiée en utilisant le kit de dosage BCA.

Pour la dénaturation des protéines, les échantillons ont été dilués à 1 mg/ml avec le tampon d'homogénéisation et l'ajout de 20 µl de SB4X (40% glycérol, 8 % SDS, 4 % 2-mercaptoethanol, Bromophenol, tampon concentrateur 200 mM de Tris-Base) puis incubés à 95 °C pendant 5 minutes, et enfin centrifugés à 14 000 rpm pendant 30 secondes à température ambiante (RT, 20-22 °C). Puis, 30 µg de chaque échantillon ont été séparées par électrophorèse sur gel de SDS-polyacrylamide à 10 % pendant 60 minutes à 150V. Les protéines séparées ont ensuite été transférées sur des membranes de nitrocellulose (NC) de 0,2 µm (cat#1620115, Bio-Rad) pendant 60 minutes à 100V à l'aide du tampon de transfert 1X (25 mM Tris-base, 0.1% SDS, 192 mM glycine; 20% MeOH). Le transfert homogène des protéines sur les membranes NC a été évalué par coloration Ponceau S (Sigma-Aldrich).

Après blocage des membranes dans une solution de TBS-T 0,01 % (20 mM Tris-Base pH 8.0 (Sigma-Aldrich # T6066), 150 mM NaCl, et 0,01 % Tween (Sigma-Aldrich # P1379-500ml)) supplémentée en lait écrémé en poudre (5 %) (Lab Scientific # M0841) pendant 5 minutes à température ambiante (RT, 20-22 °C), les membranes NC ont été incubées avec les anticorps primaires de lapin anti-S1R (Cell Signaling #748075, dilué à 1:1000) à 4 °C pendant la nuit dans cette même solution.

Le lendemain, les membranes ont été lavées trois fois pendant 8 minutes avec du TBST-0,01 %, puis incubées avec les anticorps secondaires correspondants dans du TBST-0,01 % pendant 1 heure à température ambiante. Les membranes ont ensuite été lavées trois fois avec du TBST-0,01 %, puis deux fois avec du TBS 1X pour enlever les traces de détergent. Enfin, les protéines ont été visualisées en utilisant le kit de détection Western Lightning Plus ECL (PerkinElmer # NEL105001EA, 2X340 ml). La densité des bandes a été analysée grâce au scanner FX-Fusion.

2.3.2.3 Tests comportementaux

Ces souris ont été étudiées à travers des tests comportementaux, du moins anxiogène au plus anxiogène à savoir : le test du labyrinthe en Y (YM), du labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus Maze en anglais, EMP), le test en champ ouvert (Open Field Test en anglais, OFT), le test de suspension caudale (Tail Suspension Test en anglais, TST) et le test de nage forcée (Forced Swim Test en anglais, FST).

Pour l'analyse statistique, une Anova à 1 facteur est effectuée pour le YM, l'EPM, l'OFT, le TST et le FST. Un test de Grubbs' avec un seuil de signification $\alpha=0.2$ a été utilisé pour identifier et retirer les valeurs aberrantes. En choisissant ce test avec un niveau de signification plus élevé ($\alpha=0.2$), nous avons cherché à n'éliminer qu'une valeur par set de données, permettant de minimiser l'élimination excessive de données, tout en conservant une sensibilité suffisante pour détecter des valeurs extrêmes qui pourraient fausser les résultats. Cette approche est particulièrement adaptée à notre étude, où certains groupes encore non complétés ont une taille d'échantillon réduite et d'autres présentent une grande variabilité. Ces paramètres d'analyse de valeurs aberrantes permettent ainsi de limiter le risque de sur-correction, et d'éliminer trop de valeurs potentiellement valides.

2.3.2.3.1 Le labyrinthe en Y (YM)

L'alternance spontanée est largement utilisée pour étudier la mémoire et la motivation chez la souris et repose sur la tendance innée et spontanée des souris à explorer son environnement et alterner entre les différents espaces ou objets. Ce comportement est largement utilisé pour étudier la mémoire de travail spatiale, qui réfère la capacité à conserver des informations sur l'environnement spatial sur une courte période. Cette aptitude est nécessaire pour se souvenir des lieux et naviguer dans leur environnement (Dember & Fowler, 1958; Richman et al., 1986; Lalonde, 2002). Parmi les différents test permettant d'étudier l'alternance spontanée, le test du labyrinthe en Y (Figure 2.6) est couramment utilisé car il est facile à mettre en place et peu anxiogène (Hughes, 2004; J. Kim et al., 2023). La souris est placée au niveau du coin d'un des 3 bras identiques, face au centre. Elle est ensuite libre d'explorer l'environnement pendant 5 minutes. Si la souris se souvient du bras qu'elle vient d'explorer, alors elle en explorera un autre, alternant ainsi entre tous les bras. Il permet ainsi d'étudier la capacité de la souris à se souvenir des bras qu'elle a visités précédemment, reflétant la mémoire de travail spatiale, en mesurant l'alternance spontanée entre les bras du labyrinthe (pourcentage d'alternance). Le nombre d'entrées dans les bras et la distance parcourue sont également analysés.

2.3.2.3.2 Le labyrinthe en croix surélevé (EPM)

Le test du labyrinthe en croix surélevé est un test standard utilisé pour étudier les comportements de type anxieux, basé sur la préférence d'un animal pour les endroits sombres et fermés, par rapport aux endroits lumineux et exposés. L'animal est placé au centre d'un labyrinthe en croix surélevé dont 2 bras sont ouverts et exposés, et deux bras sont fermés (Figure 2.6). Les souris sont libres d'explorer leur environnement pendant 5 minutes. Plus une souris est anxieuse, moins elle aura tendance à explorer et à s'exposer au danger et donc aller dans les bras ouverts (ici, les bras ouverts sont exposés et en hauteur). Le nombre d'entrée et le temps passé dans les bras ouverts versus les bras fermés, ainsi que la distance parcourue sont analysés.

2.3.2.3.3 Test en champ ouvert (OFT)

Pour le test en champ ouvert, les déplacements en périphérie et au centre sont enregistrés. Les souris sont placées dans une arène carrée (50 cm x 50 cm) (Figure 2.6) pendant 30 minutes. Plus une souris est anxieuse, moins elle aura tendance à explorer et à s'exposer au danger et donc aller au centre. Elle aura donc tendance à rester en périphérie, proche des murs, où elle est moins exposée aux potentiels dangers

(Prut et Belzung, 2003). Ce comportement est appelé le thigmotactisme et est utilisé pour évaluer le niveau d'anxiété chez un animal. La distance (cm) parcourue, les entrées et le temps passé dans les parties centrales (5 cm × 5 cm) et périphériques (5 cm de chaque mur) de l'arène ont été enregistrés. Le nombre d'entrées et le temps passé dans chaque zone sont mesurés.

2.3.2.3.4 Test de suspension caudale (TST)

Le test de suspension caudale est l'un des modèles les plus largement utilisés pour évaluer les comportements de type dépressifs chez la souris. Les animaux soumis au stress d'une situation sans échappatoire comme celle-ci développeront une posture immobile. L'immobilité est définie comme l'absence de mouvements initiés et est associée au symptôme de « désespoir comportemental » de la dépression. Les souris sont suspendues par leur queue avec du ruban adhésif, sur un repère constant, dans une position telle qu'elles ne peuvent pas s'échapper ou s'accrocher aux surfaces voisines (Figure 2.6). Un tube en plastique transparent est placé autour de la queue pour empêcher les souris de grimper sur leur queue pendant les tests.

2.3.2.3.5 Test de nage forcée (FST)

De la même façon que pour le TST, le test de nage forcée est une méthode courante d'évaluation du comportement de désespoir chez les modèles animaux. Cette procédure expose les souris à une situation « impossible » à laquelle elles ne peuvent pas s'échapper. Les périodes d'immobilité ainsi que la latence avant la première période d'immobilité sont étudiées. Dans cette circonstance, l'immobilité est associée au « renoncement » de la tentative de fuite. Cette impuissance est une mesure de désespoir : un symptôme de dépression (Castagné et al., 2011). Les souris sont placées dans un contenant d'eau dont la température est comprise entre 20 et 24°C (Figure 2.6). La caméra est positionnée sur un trépied, en face des souris. L'enregistrement débute lorsque les souris sont placées dans l'eau. Les souris sont ensuite retirées, séchées à l'aide d'une serviette avant de retourner dans leurs cages et surveillées durant l'heure qui suit le test.

Ces deux tests durent 4 minutes ; pendant ce temps, les souris feront des tentatives actives de fuite suivies de périodes d'immobilité. Le paramètre analysé est le même pour ces deux tests, à savoir le temps d'immobilité. Ce paramètre permet de quantifier le « désespoir comportemental » chez la souris (Castagné et al., 2009, 2011; Sunal et al., 1994). Les comportements sont analysés à l'aide d'un logiciel de codage comportemental automatisé DBscorer.

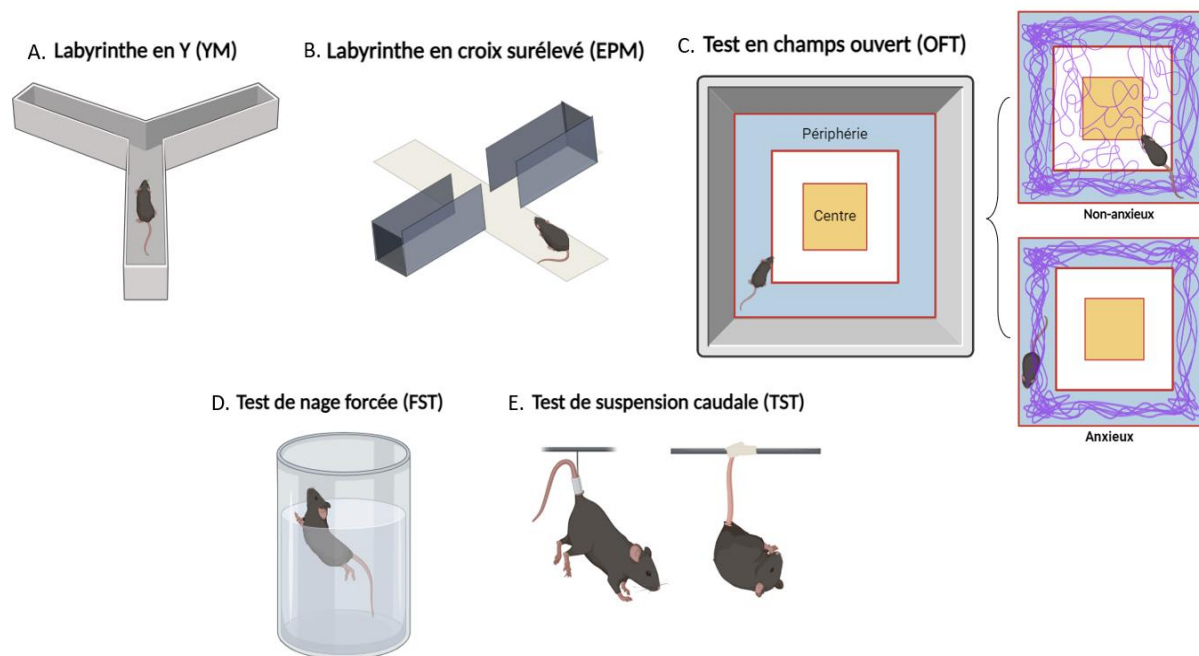


Figure 1.11 : Tests de comportements utilisés pour l'approche génétique (souris D1-Cre et D2-Cre).

Illustrations créées grâce à BioRender

Toutes les analyses statistiques et les graphiques sont réalisés grâce à GraphPad Prism 9. Les données représentent la moyenne \pm SEM pour tous les graphes.

2.4 Résultats

2.4.1 Approche pharmacologique

2.4.1.1 Tâche de reconnaissance de l'emplacement d'objet

Dans un premier temps, nous avons testé l'apprentissage et la mémoire à travers le test de reconnaissance de l'emplacement d'objet (Figure 2.7). Les souris étant naturellement attirée par la nouveauté, si elles se souviennent du placement initial des objets, elles devraient passer davantage de temps à explorer la nouveauté, ici, le nouvel emplacement de l'objet.

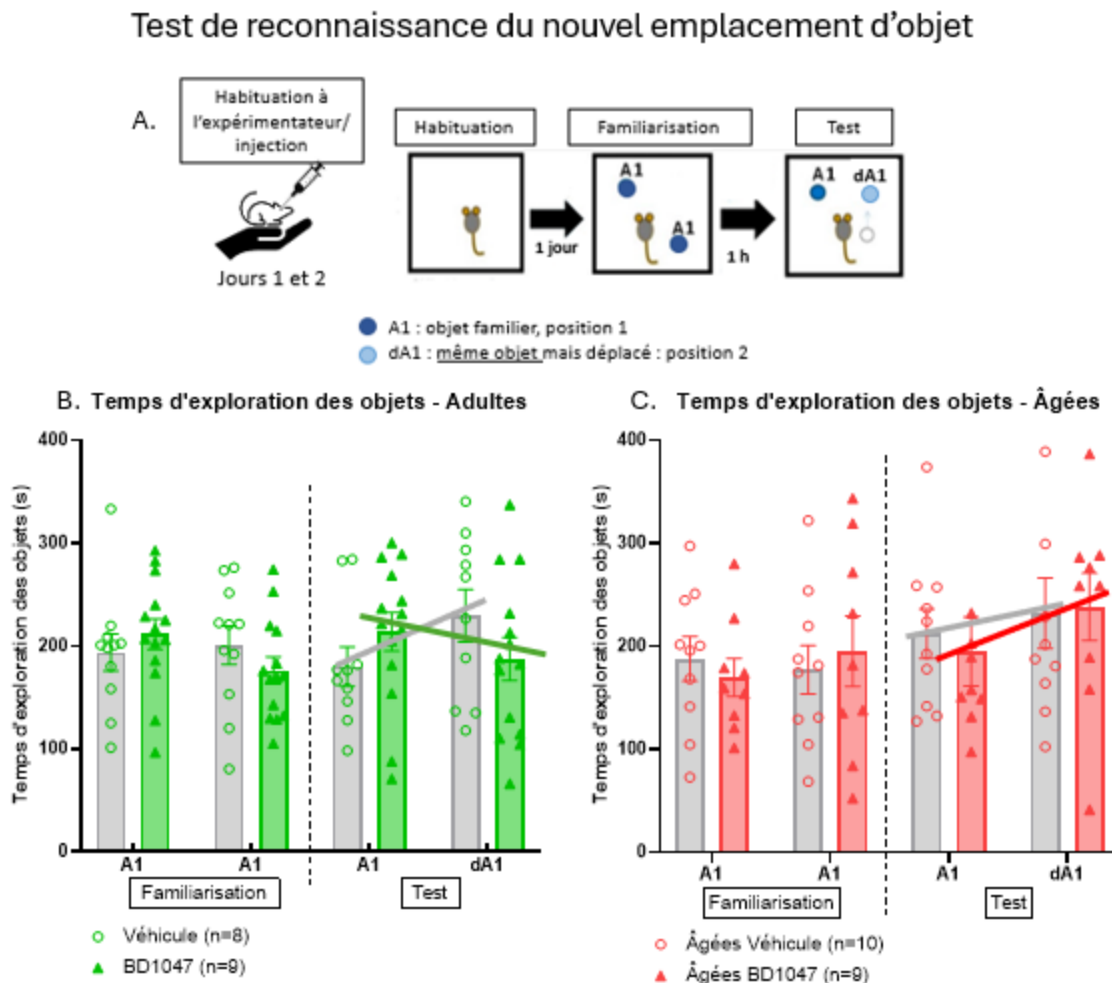


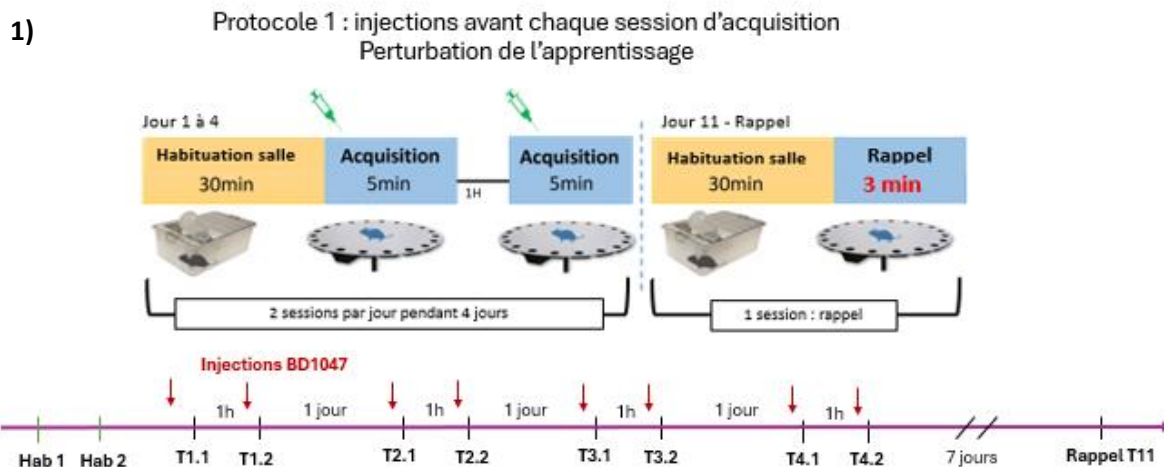
Figure 1.12 : Temps d'exploration des objets identiques en secondes

A. Déroulement du test comportemental B-C. Temps d'exploration des objets chez les souris adultes et âgées. Les valeurs aberrantes ont été retirées (ROUT Q=1%, 0 valeur retirée) et les analyses statistiques ont été effectuées grâce à une ANOVA à deux facteurs. Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes lors du test.

Que ce soit pour le groupe adulte ou âgé, lors de la session de familiarisation (sans injection), qui correspond à la première fois que les souris voient les deux objets identiques, les souris passent un temps similaire à explorer chaque objet. Pendant la session de test, où l'objet est déplacé, les souris adultes ayant reçu une injection de véhicule (dH₂O) tendent à passer davantage de temps avec l'objet déplacé lors de la session de test par rapport aux souris ayant reçu une injection d'antagoniste. Cela signifie que les souris du groupe véhicule se sont rappelé et ont discriminé l'ancien emplacement du nouveau, et ont passé plus de temps à explorer le nouvel emplacement. L'injection de BD1047 ne semble pas avoir d'effet négatif sur la mémoire, la tendance observée durant le test étant similaire que pendant la session de familiarisation. Chez les souris âgées, le groupe véhicule tend à explorer légèrement plus l'objet déplacé, effet accentué chez le groupe qui a reçu une injection de BD1047. Ici, l'injection de BD1047 semble favoriser la mémoire.

2.4.1.2 Test du labyrinthe de Barnes

Trois différents protocoles ont été utilisés pour ce test. Le BD1047 a été injecté 10 minutes avant les sessions d'acquisition afin de perturber l'apprentissage, immédiatement après les sessions d'acquisition afin de perturber la consolidation, et enfin 10 minutes avant la session de rappel de l'information afin de perturber la récupération de l'information. Les souris témoins, de la même façon, ont eu des injections de véhicule, ici de l'eau distillée (dH₂O). Ce test a initialement été effectuée pour 3 groupes d'âge : les juvéniles (4 semaines), les adultes (30 – 42 semaines) et les âgées (72 semaines et plus).



2) **Temps de fuite - juvéniles, adultes et âgées**

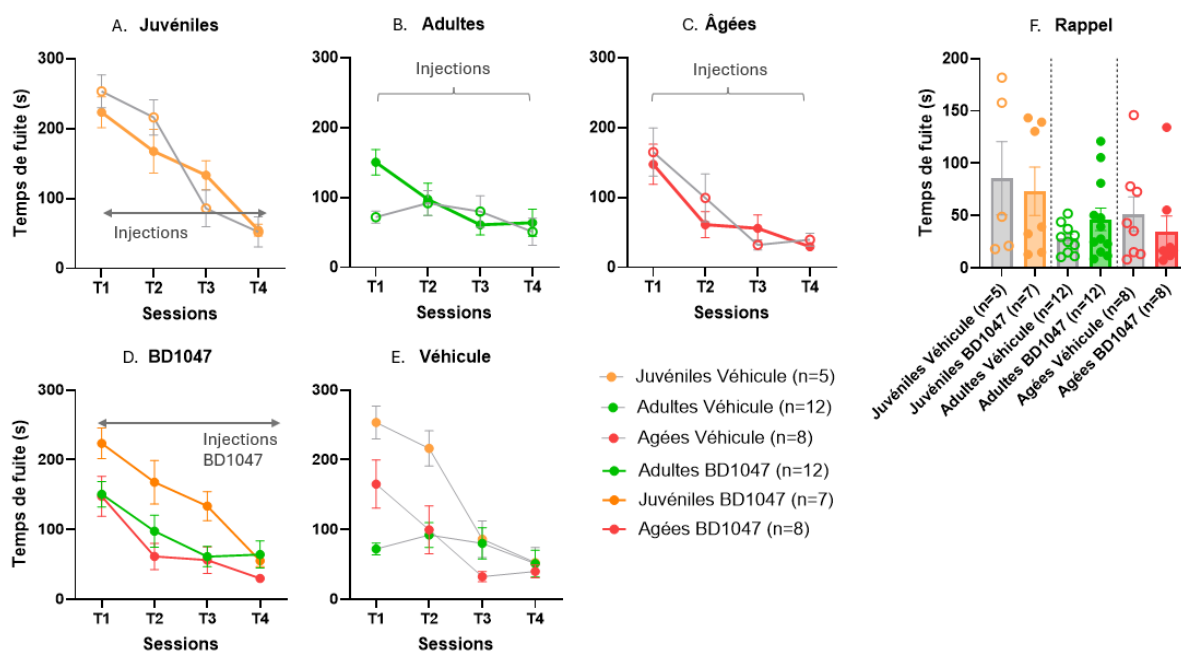


Figure 1.13 : Test du labyrinthe de Barnes

1) Déroulement du test comportemental pour le protocole d'injection avant chaque sessions. 2) A-D. Temps de fuite pour les juvéniles, adultes et âgées pour chaque sessions d'acquisition. Les résultats sont présentés par la moyenne des 2 sessions réalisées chaque jours (T1 représente la moyenne de T1.1 et T1.2). Il n'y a pas de valeurs aberrantes (ROUT Q=1%) et les analyses statistiques ont été effectuées grâce à une ANOVA à deux facteurs pour les sessions d'acquisition ($\alpha = 0,05$). Un t-test a été effectué pour comparer les groupes pendant le rappel, les différences ne sont pas significatives.

Cependant, aucune différence significative pouvait s'observer entre les groupes véhicule et les groupes BD1047, et l'apprentissage chez les adultes était plutôt stagnant, représenté par une courbe à faible pente (Figure 2.8).

Une injection de BD1047 avant la toute première session pourrait en effet perturber l'exploration et l'apprentissage de la souris. Durant cette première session, la souris explore un nouvel environnement anxiogène, afin d'apprendre au fil des sessions où se situe la boîte de fuite. Rajouter une composante anxiogène par l'injection de l'antagoniste de S1R (contention et injection avant les sessions), pourrait ainsi impacter la découverte, l'exploration de l'environnement et donc la prise d'information nécessaire à l'apprentissage. Un nouveau groupe de souris a alors été étudié, en retirant l'injection avant la toute première session, considéré dès à présent comme une session de familiarisation (Figure 2.9). Cette première session de familiarisation ne sera pas présentée dans les prochains graphiques.

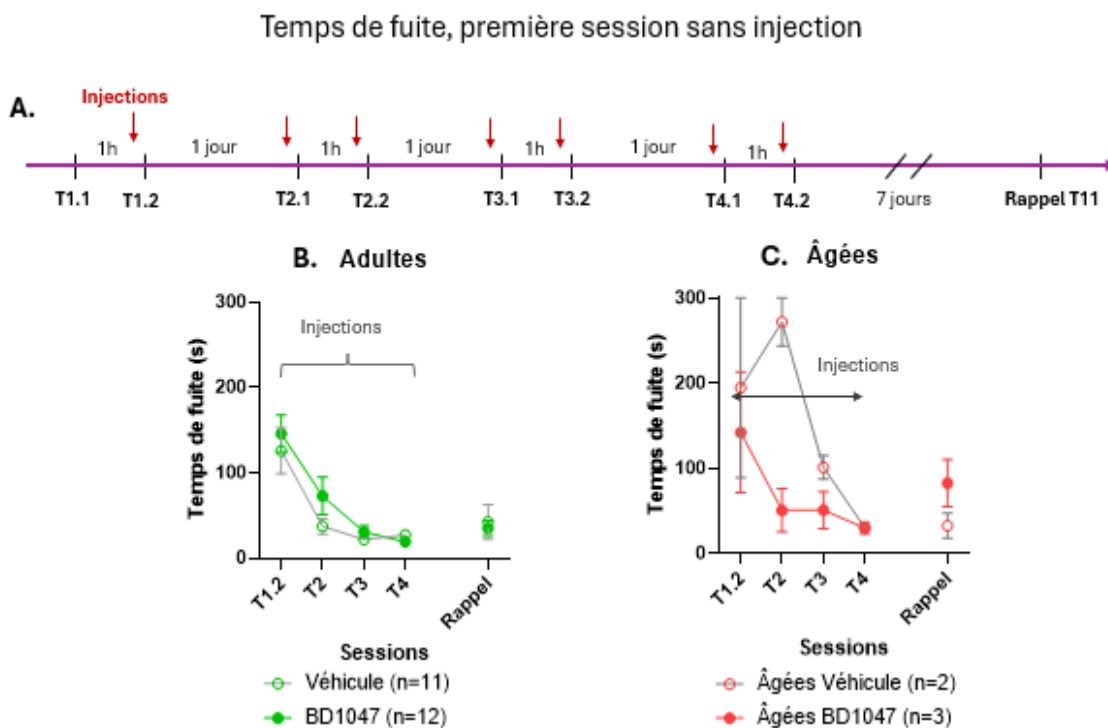


Figure 1.14 : Test du labyrinthe de Barnes, première session exempte d'injection

A. Déroulement du test, début des injections avant la session T1.2 jusqu'à T4.2. B-C. Temps de fuite chez les adultes et âgées. Les résultats sont présentés par moyenne des 2 sessions par jour, sans la session T1.01 considérée comme session de familiarisation. Il n'y a pas de valeurs aberrantes (ROUT Q=1%) et les analyses statistiques ont été effectuées grâce à une ANOVA à deux facteurs pour les sessions d'acquisition. Les statistiques pour la session de rappel ont été effectuées par t test. Il n'y a pas de différences significatives entre adultes, ni entre les groupes véhicule et BD1047 et âgés. Aucune différence significative entre les groupes véhicule adulte et âgé ni entre les groupes BD1047 adulte et âgé.

Ici encore, il n'y a pas de différences observables dans le groupe adultes mais la courbe d'apprentissage est correcte, bien qu'encore un peu faible. Les souris âgées étant difficiles à obtenir, nous avons ensuite décidé de nous concentrer sur un seul stade ontogénique, les souris adultes, afin d'étudier en profondeur

l'effet potentiel de l'administration de BD1047, et donc le blocage pharmacologique de S1R, sur la mémoire et l'apprentissage à travers le test du labyrinthe de Barnes.

D'autres paramètres ont été analysés afin de voir s'il y avait des différences sur d'autres comportements que le temps de fuite (Figure 2.10). D'après la littérature, les paramètres les plus fréquemment étudiés, en plus du temps de fuite (le plus représentatif), sont la latence primaire (le temps avant que la souris visite le trou menant à la boîte de fuite), le nombre d'erreurs (nombre de faux trou – ne menant pas à la boîte de fuite – visités avant d'entrer dans la boîte de fuite), le score de déviation (la distance relative du premier trou visité par rapport à la position du trou de fuite), ainsi que la stratégie adoptée pour fuir la plateforme (Gawel et al., 2019; Cadena & Lamprea, 2021; Lee et al., 2023).

Première session sans injection – autres paramètres

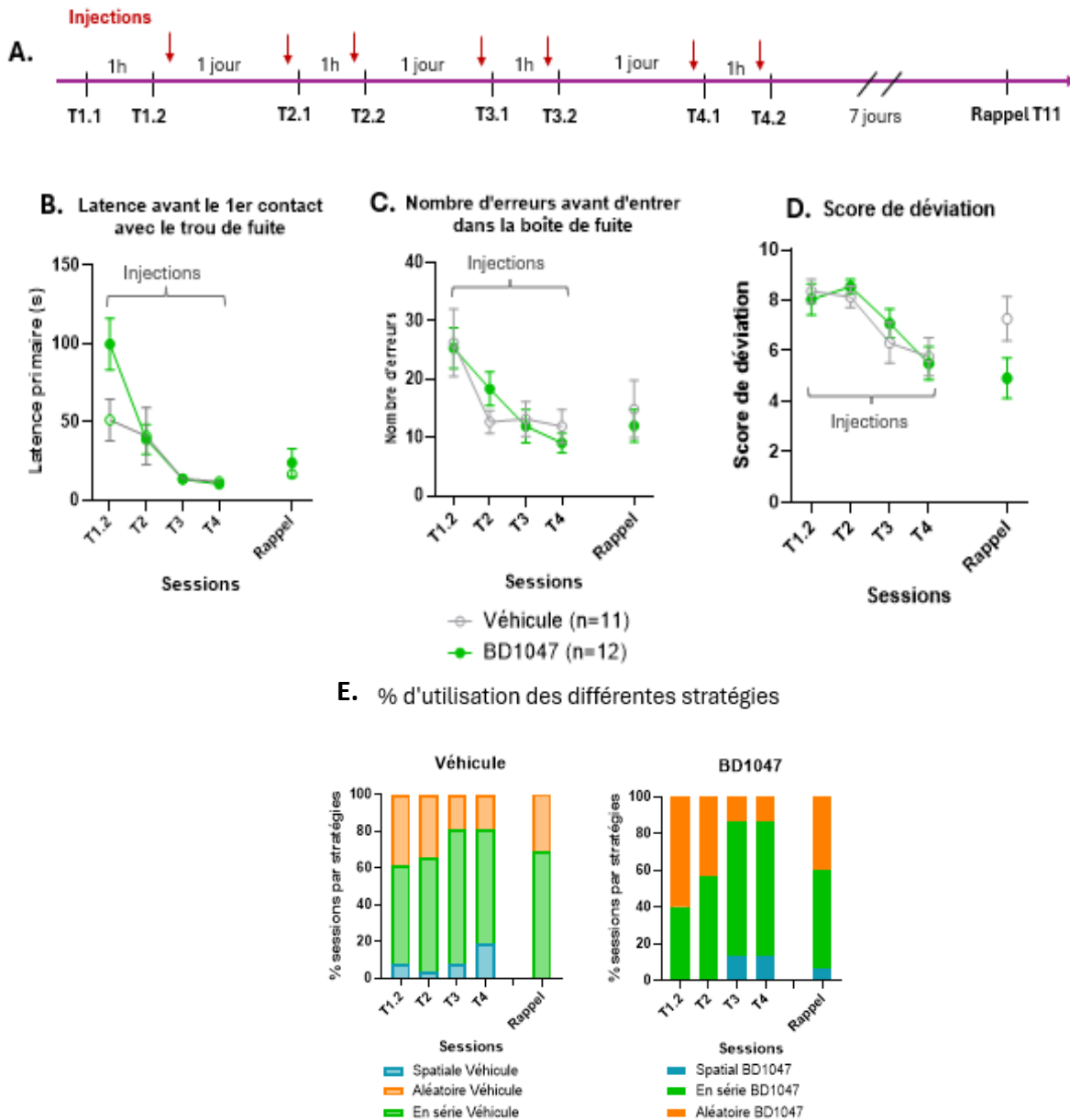


Figure 1.15 : Autres paramètres étudiés pour le protocole sans injections avant la première session

A Déroulement du test du labyrinthe de Barnes pour le protocole avec injection avant chaque sessions d'acquisition à partir de la session T2.1 jusqu'à T4.2.

B-E. Les résultats sont présentés par moyenne des 2 sessions par jour. La session de familiarisation (T1.1) n'est pas présentée. Les sessions de rappel sont ici présentées sur le même graphe. Il n'y a pas de valeurs aberrantes pour les sessions d'acquisition, ni pour les sessions de rappel (ROUT Q=1%) et les analyses statistiques ont été effectuées grâce à une ANOVA à deux facteurs pour les sessions d'acquisition. Un test est effectué pour les sessions de rappel. Il n'y a pas de différences significatives pour ce protocole.

Ces paramètres ne présentent aucune différence significative ni tendance entre le groupe véhicule et le groupe BD1047. Néanmoins, une tendance claire, bien que non significative ($p=0,0599$), apparaît lors du rappel pour le score de déviation (Figure 2.10. D.) où ce score est plus faible pour le groupe BD1047. Ce score de déviation permet d’avoir une idée de la précision de la direction initiale choisie par les souris pour chercher la boîte de fuite. Plus le score est bas, plus le premier trou que la souris visite est proche du trou menant à la boîte de fuite. Ce score diminue donc à mesure que les souris apprennent, au fil des sessions. Ici, le blocage de S1R par son antagoniste BD1047 ne semble pas perturber la direction initiale choisie pour chercher le trou menant à la boîte de fuite lors des sessions d’acquisition mais fait ressortir une différence, bien que non significative, lors du rappel. Ce paramètre pourrait traduire d’une meilleure idée de la localisation du trou de fuite par le groupe BD1047 par rapport au groupe véhicule. Les souris du groupe BD1047 semblent visiter un trou plus proche du trou de fuite par rapport au groupe véhicule, sans pour autant le trouver plus rapidement (la latence primaire étant similaire entre ces deux groupes, Figure 2.10.B.). Ce paramètre n’est pas non plus corrélé avec une fuite plus rapide du groupe BD1047 comparé au groupe véhicule (Figure 2.9 B et C.). Aussi, cette différence n’est pas liée au sexe (Figure 2.11).

Score de déviation pendant le rappel selon le sexe

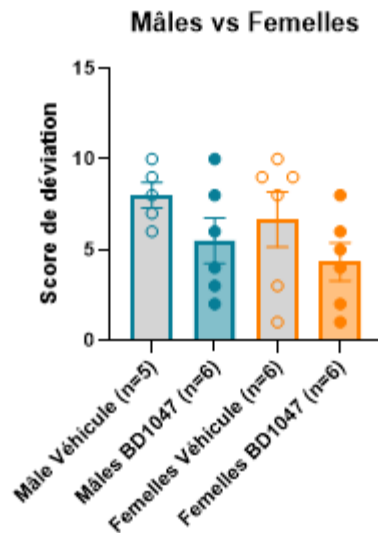


Figure 1.16 : Score de déviation pendant le rappel

Les différences observées ne sont pas significatives entre les mâles et femelles BD1047 (t-test, $p=0,4935$) ni entre les mâles et femelles véhicule (t-test, $p=0,4772$). La différence observée en figure 2.10. D. n’est donc pas expliquée par le sexe des individus

En parallèle, un second protocole a été testé : une injection après chaque session d'acquisition dans le but de perturber la consolidation. La première session de familiarisation est toujours exempte d'injection pour éviter toute perturbation de l'exploration initiale et la prise d'information. Les injections (anxiogènes) ne perturbant pas le déroulement des sessions comme pour le protocole précédent (car elles sont ici faites après la session), il n'était pas nécessaire de désensibiliser les souris aux injections avant ce protocole.

Protocole 2 : injection après chaque session

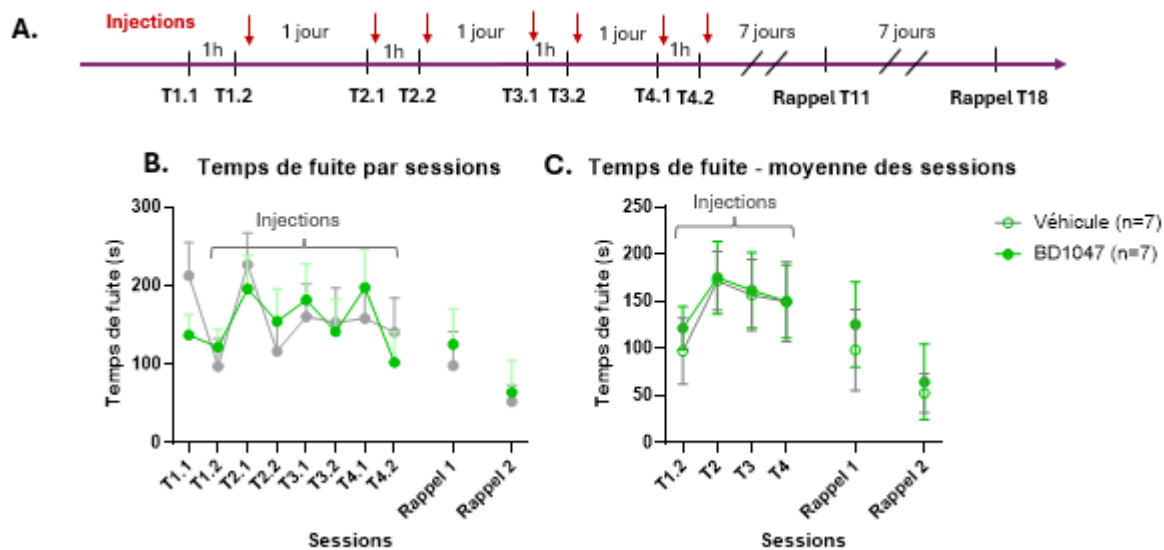


Figure 1.17 : Test du Barnes Maze avec des injections après chaque session d'acquisition

A Déroulement du test du labyrinthe de Barnes pour le protocole avec injection après chaque sessions d'acquisition à partir de la session T1.2 jusqu'à T4.2. B-C. Les résultats sont présentés par sessions (B.) à titre indicatif, afin de mettre en évidence la disgression d'apprentissage existante avec ce protocole. Les résultats sont également présentés par moyenne des 2 sessions par jour (C.) afin de faciliter la lecture. La session de familiarisation (T1.1) n'est pas comprise dans le calcul des moyennes des deux sessions par jour. Les sessions de rappel sont ici présentées sur le même graphe à titre indicatif. Il n'y a pas de valeurs aberrantes pour les sessions d'acquisition, ni pour les sessions de rappel (ROUT Q=1%) et les analyses statistiques ont été effectuées grâce à une ANOVA à deux facteurs pour les sessions d'acquisition.

Un second rappel, 7 jours suivant le premier rappel, a été ajouté afin d'étudier la mémoire sur le plus long terme. Ce rappel additionnel nous permet de voir que l'apprentissage persiste après 14 jours, mais que les légères différences entre les groupes véhicule et BD1047 observables au rappel 1 disparaissent après 7 jours au rappel 2.

Ce nouveau protocole nous montre une disgression notable de l'apprentissage : bien que la première session soit exempte d'injection, cela n'a pas suffi à limiter l'association aversive des injections avec l'entrée des souris dans la boîte de fuite. En effet, dès le jour 2, les souris mettent beaucoup plus de temps

à rentrer dans la boîte de fuite. Il y a donc clairement une association négative créée avec ce protocole. Nous avons notamment pu observer que les souris passaient beaucoup de temps autour du trou de fuite, sans y rentrer (Figure 2.13), confirmant ainsi la crainte qu'elles avaient d'y rentrer.

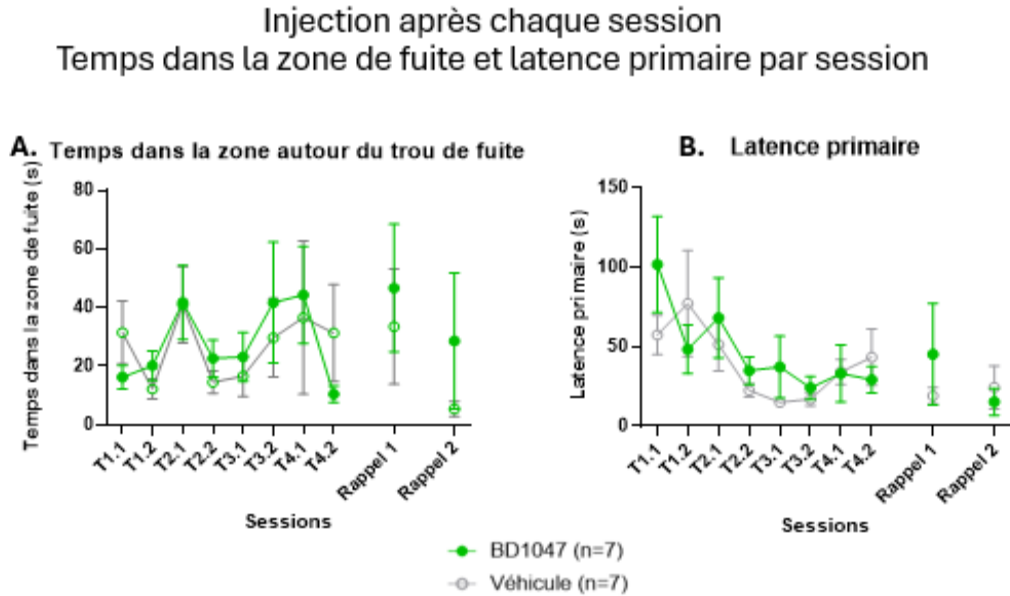


Figure 1.18 : Temps passé dans la zone autour du trou de fuite et latence avant le premier contact avec le trou de fuite.

Paramètres complémentaires pour le test du labyrinthe de Barnes avec injection après chaque session. Les résultats sont montrés ici à titre indicatif et par sessions afin de mettre en évidence la réticence des souris à rentrer dans le trou de fuite bien qu'elles le trouvent rapidement (B.) et passent du temps proche (A.) à partir de T2.1.

De plus, ce test nous permet de mettre en évidence un biais créé avec l'attribution aléatoire des souris par groupe véhicule ou BD1047. En effet, dans la figure 2. 12.B notamment, où la session de familiarisation est présentée, le point de départ initial (T1.1) entre le groupe véhicule et le groupe BD1047 est nettement différent. Ces différences s'observent également lorsque les femelles et les mâles sont étudiés séparément (Figure 14).

Injection après chaque session selon le sexe Temps de fuite par session

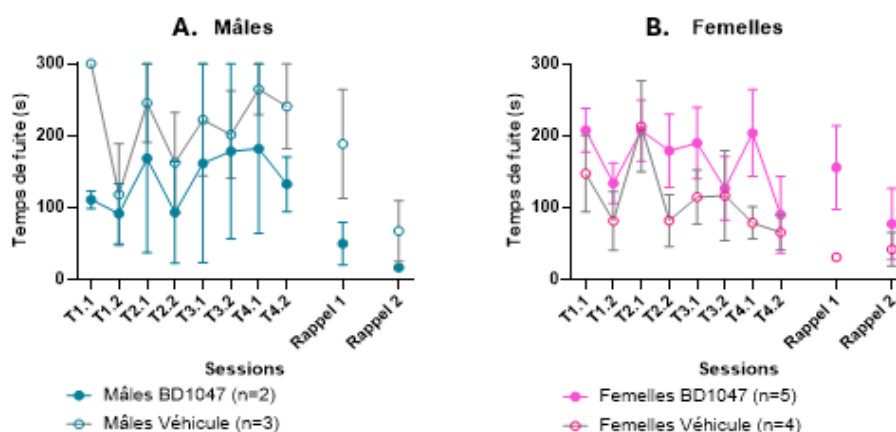


Figure 1.19 : Test du labyrinthe de Barnes avec injection après chaque session selon le sexe.

Ces résultats sont présentés par sessions afin de mettre en évidence des différences initiales entre les groupes véhicule et BD1047, chez les mâles comme chez les femelles. Les différences sont claires mais non significatives pour le rappel 1 entre le groupe mâles véhicule et BD1047 ($p=0,1748$) et entre les groupes femelles Véhicule et BD1047 ($p=0,1015$). Ce test n'ayant pas de n suffisant, ces résultats sont présentés pour illustrer l'optimisation nécessaire de ce protocole.

Les groupes véhicules et mâles / femelles présentent initialement davantage de différences, bien que non significatives, qui pourraient être responsables des différences observées au fil des sessions d'acquisition et lors des rappels. Bien que les groupes ne soient pas complets car ils ont dû être optimisés, il y a une information intéressante à observer : les injections de BD1047 semblent engendrer un temps de fuite plus rapide que le groupe véhicule chez les mâles, alors que c'est l'inverse chez les femelles où les injections semblent retarder la fuite pour le groupe BD1047.

Le choix aléatoire des souris témoins (groupe véhicule) et des souris expérimentales (groupe BD1047) pourrait engendrer un biais dans les courbes d'apprentissage observées. Un groupe pouvait en effet comporter aléatoirement plus de souris rapides que l'autre groupe, menant à des différences d'apprentissage ou de mémoire biaisées, ne reflétant pas l'effet que pourrait avoir les injections en elles-mêmes. Les groupes de souris allant recevoir les injections de BD1047 et le groupe de souris allant recevoir les injections de véhicule ont alors dorénavant été homogénéisés selon les résultats concernant le temps de fuite de la première session d'acquisition (T1.2), suivant la session de familiarisation, pour ces deux protocoles. Les souris ont été divisées en 3 groupes selon leur temps pour rentrer dans la boîte de fuite (temps de fuite) : un groupe lent (au-dessus de 120 secondes), un groupe moyen (entre 61 et 120 secondes)

ainsi qu'un groupe rapide (en dessous de 60 secondes). Ces souris ont été réparties de façon équivalente en nombre et en temps de fuite entre les groupes véhicule et BD1047, de sorte qu'il y ait également un nombre équivalent en temps de fuite et en nombre de mâles et de femelles. Pour plus de détails, voir l'annexe B.

Le protocole 2 avec injection après chaque session a également permis de mettre en évidence la composante anxieuse non négligeable que les injections représentent. Pour pallier cela, les souris recevront des injections d'eau distillée (le véhicule) pendant les 2 jours de manipulation précédant le test comportemental. Afin de garder les mêmes conditions expérimentales entre les protocoles et pour chaque session, cette méthode sera appliquée pour ces deux protocoles, et jusqu'à T2.1 où les injections de BD1047 commencent pour le groupe concerné. Donc pour résumer, ces différents groupes de souris nous ont permis d'optimiser la méthode utilisée : l'injection de BD1047 a été supprimée la première journée pour limiter la perturbation de l'exploration initiale, des injections du véhicule (dH₂O) pour toutes les souris ont été effectuées pendant les deux jours d'habituation précédant le test ainsi que pendant la première journée de test (T1.1 et T1.2) afin de limiter la composante anxieuse de cette étape. Enfin, les groupes ont été homogénéisés afin d'avoir un point de départ équivalent entre le groupe véhicule et le groupe BD1047. Ces optimisations ont donc pour but de limiter les effets que pourraient avoir les composantes anxieuses extérieures (l'expérimentateur, les contentions et injections) sur les capacités cognitives des souris, ainsi que le biais d'une répartition aléatoire, en formant des groupes initialement similaires dans le temps de fuite. Ces adaptations permettraient d'isoler l'effet potentiel de l'antagoniste de S1R sur l'apprentissage et la mémoire, et non celui du hasard.

Injections avant chaque session avec le protocole optimisé Temps de fuite

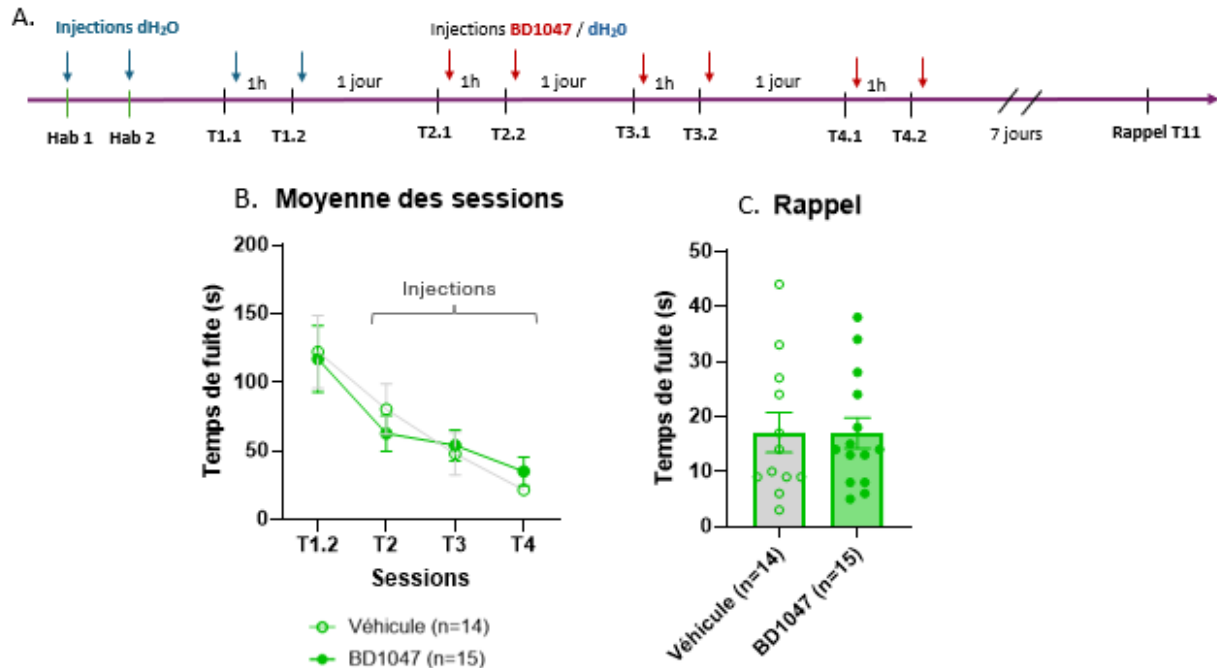


Figure 1.20 : Temps de fuite lors du test du labyrinthe de Barnes avec le protocole optimisé.

A. Déroulement du test du labyrinthe de Barnes pour le protocole avec injection avant chaque sessions d'acquisition à partir de la session T2.1.

B. Les résultats sont présentés par moyenne des deux sessions par jours. La session de familiarisation (T1.1) n'est pas présentée et la première session sans injection (T1.2) est présentée pour illustrer le point de départ initial similaire entre les groupes. Les injections de BD1047 sur le groupe expérimental sont effectuées avant chaque session de T2.1 à la session 4.2. C. Session de rappel, sans injections.

Les valeurs aberrantes ont été retirées (ROUT Q=1%, 2 valeurs retirées pour le rappel) et les analyses statistiques ont été effectuées grâce à une ANOVA à deux facteurs pour les sessions d'acquisition. Un t test est effectué pour le rappel

Les courbes d'apprentissage ici sont bonnes et débutent au même niveau entre les deux groupes (Figure 2. 15 B.). Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes. Il n'y a pas non plus de différences observables lors de la session de rappel (Figure 15 C.), qui a lieu 7 jours après la dernière session d'acquisition. L'antagoniste de S1R, BD1047 ne semble impacter le temps de fuite des souris à travers ce test de comportement. L'effet selon le sexe a également été étudié.

Temps de fuite selon le sexe

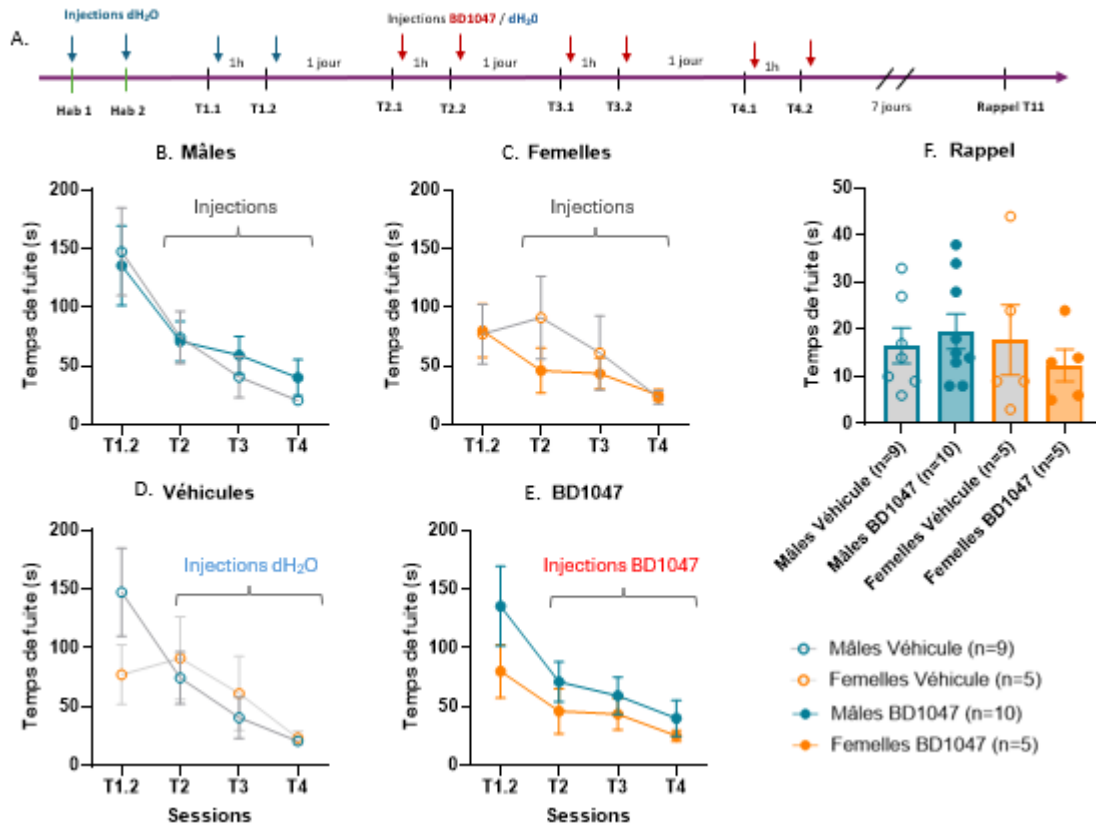


Figure 1.21 : temps de fuite selon le sexe lors du test du labyrinthe de Barnes

A. Déroulement du test du labyrinthe de Barnes pour le protocole avec injection avant chaque sessions d’acquisition à partir de la session T2.1.

B-E. Courbe d’apprentissage lors des sessions d’acquisition pour les mâles (B.), les femelles (C.), ainsi que pour les groupes véhicules (C.) et BD1047 (D.) Les valeurs aberrantes ont été retirées (ROUT Q=1%, 3 valeurs retirées pour le rappel) et les analyses statistiques ont été effectuées grâce à une ANOVA à deux facteurs à partir du commencement du traitement (T2). F. Session de rappel selon le sexe. Les analyses statistiques ont été réalisées à l’aide d’un t test.

Les courbes d’apprentissage sont similaires entre les groupes mâles (Figure 2.16. B.), et entre les groupes femelles (Figure 2.16. C.), ainsi qu’entre les groupes véhicules (Figure 2.16. D.) et les groupes BD1047 (Figure 2.16. E.). Il n’y a pas de différences significatives entre ces différents groupes lors du rappel. Les injections de BD1047 ne semblent pas avoir impacter l’apprentissage ni la mémoire selon le sexe dans ce test comportemental, avec ce protocole. Les autres paramètres ont également été étudiés afin d’analyser en détail l’effet potentiel des injections sur les compétences spatiales nécessaires pour résoudre ce labyrinthe.

Injections avant chaque sessions – protocole optimisé Autres paramètres

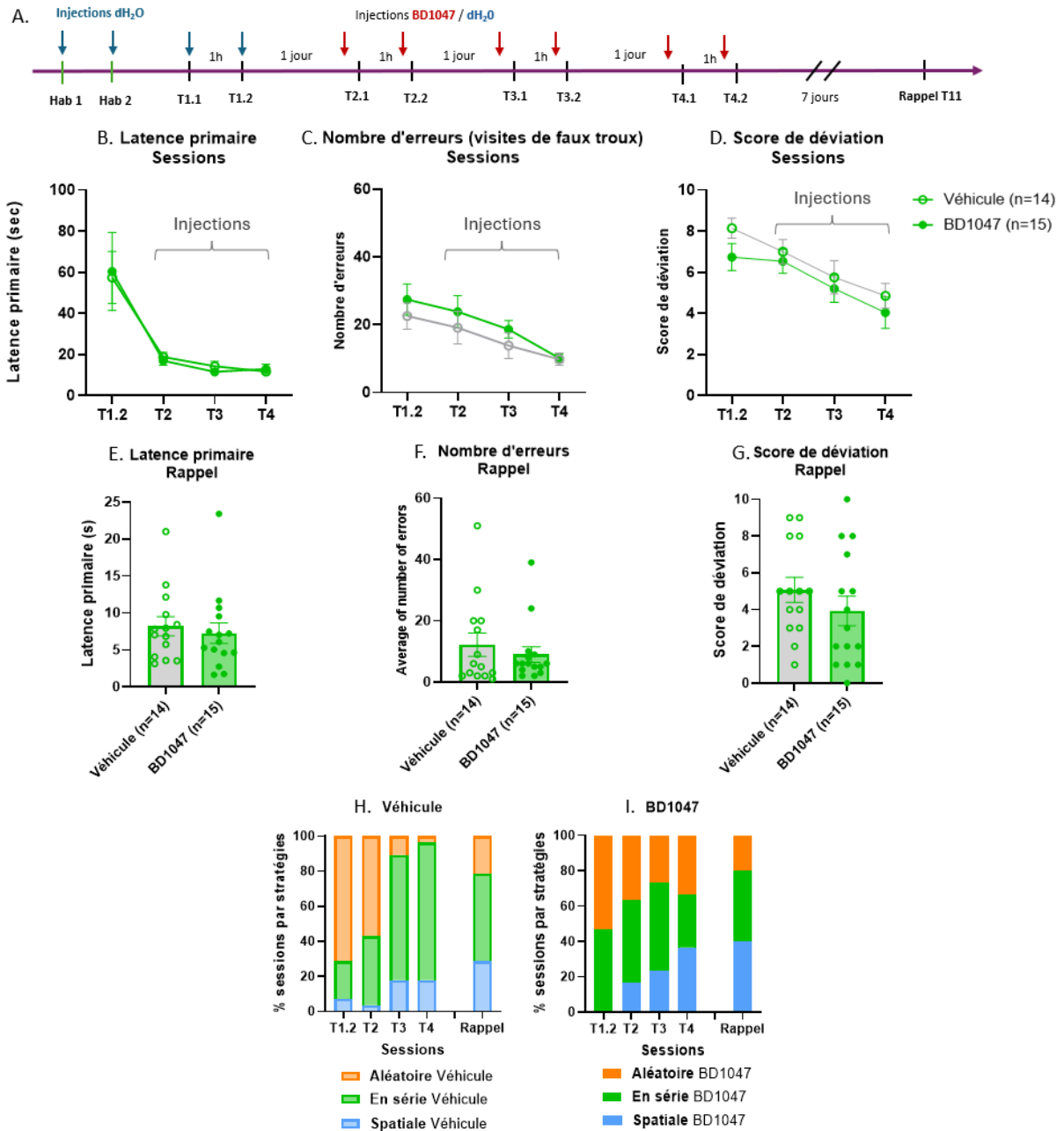


Figure 1.22 : Autres paramètres du test du labyrinthe de Barnes avec le protocole optimisé

Une ANOVA à deux facteurs a été effectuée pour les sessions d'acquisition à partir du traitement T2, et un t test est réalisé pour le rappel. Concernant les sessions d'acquisition, il n'y a pas de différences significatives entre le groupe véhicule et le groupe BD1047 pour ces paramètres. Aucune différence significative ne ressort lors de la session de rappel non plus entre ces groupes pour la latence primaire ($p=0,6220$), le nombre d'erreurs ($p=0,4849$) ou le score de déviation ($p=0,2927$). Aucune valeur aberrante n'a été trouvée (ROUT, $Q=1\%$).

Il n'y a pas de différences significatives entre le groupe véhicule et le groupe BD1047 d'après ces paramètres. Une très légère tendance s'observe pendant le rappel : le groupe de BD1047 semble trouver plus rapidement le trou de fuite lors de cette session de rappel car le premier contact (Figure 2.17. B.), le nombre d'erreur (Figure 2.17.C) et le score de déviation (Figure 2.17.D) sont légèrement plus faibles que pour le groupe véhicule, et la stratégie spatiale tend à être légèrement plus utilisée que les autres stratégies chez le groupe BD1047 (Figure 2.17.H. vs I.). Cependant, les souris ne fuient pas plus rapidement ce labyrinthe (Figure 2.15.). Ces paramètres ont également été étudiés selon le sexe, afin de déterminer si l'effet était différent selon le sexe (Figure 2.18 à 2.21).

Latence primaire selon le sexe

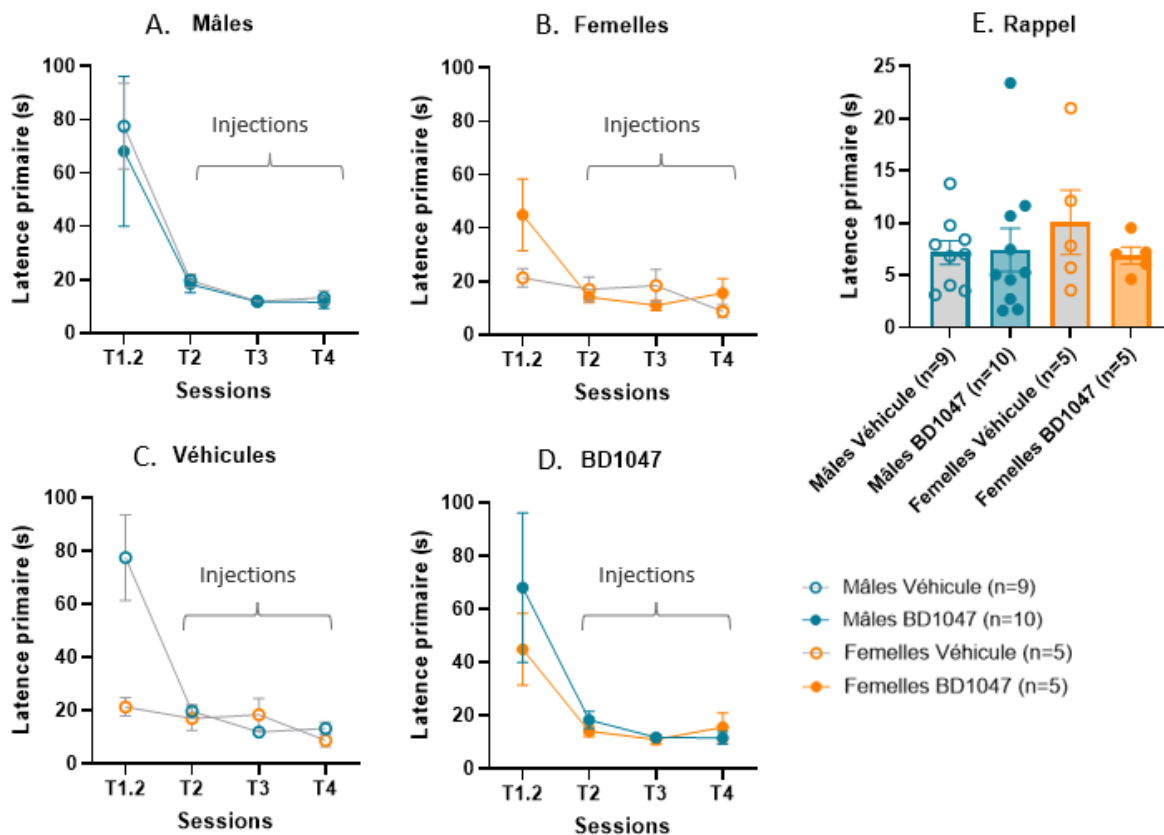


Figure 1.23 : Latence primaire selon le sexe dans le test du labyrinthe de Barnes

Une ANOVA à deux facteurs a été effectuée pour les sessions d'acquisition à partir du traitement T2, et un t-test est réalisé pour le rappel. Concernant les sessions d'acquisition, il n'y a pas de différences significatives lors des sessions d'acquisition. Aucune différence significative ne ressort lors de la session de rappel. Aucune valeur aberrante n'a été trouvée (ROUT, Q=1%)

Nombre d'erreurs selon le sexe

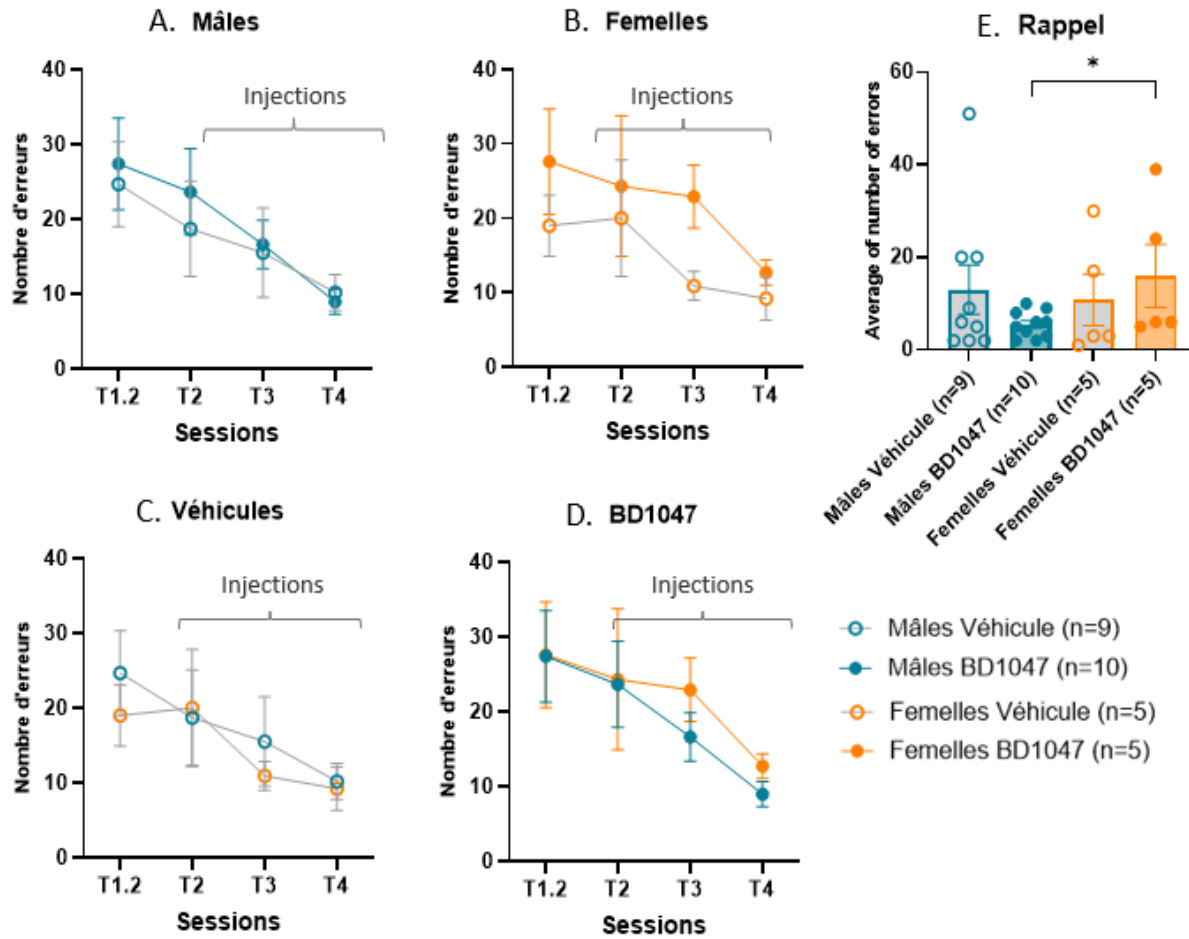


Figure 1.24 : Nombre d'erreurs selon le sexe dans le test de labyrinthe de Barnes.

Une ANOVA à deux facteurs a été effectuée pour les sessions d'acquisition à partir du traitement T2, et un t-test est réalisé pour le rappel. Concernant les sessions d'acquisition, il n'y a pas de différences significatives pour les sessions d'acquisition. Une différence significative ressort lors du test (* $p < 0.05$). Aucune valeur aberrante n'a été trouvée (ROUT, $Q = 1\%$).

Score de déviation selon le sexe

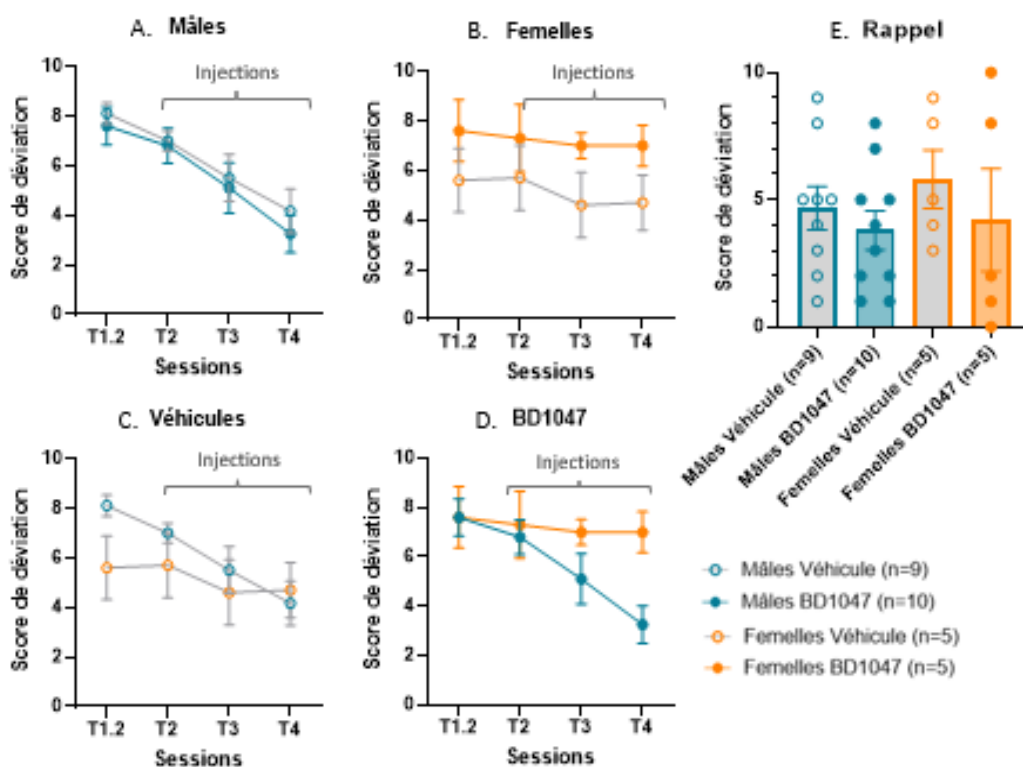


Figure 1.25 : Score de déviation dans le test du labyrinthe de Barnes

Une ANOVA à deux facteurs a été effectuée pour les sessions d'acquisition à partir du traitement T2, et un t-test est réalisé pour le rappel. Concernant les sessions d'acquisition, il n'y a pas de différences significatives pour les sessions d'acquisition ni pour la session de rappel. Aucune valeur aberrante n'a été trouvée (ROUT, Q=1%).

La seule différence significative que nous pouvons observer à travers ces paramètres concerne le nombre d'erreurs entre les groupes mâle BD1047 et femelles BD1047 lors du rappel. Les femelles ayant reçu l'antagoniste de S1R font plus d'erreurs que les mâles de la même condition (Figure 2.19. E.). Le groupe de femelles serait cependant à compléter afin de valider cette différence significative.

Stratégie utilisée selon le sexe

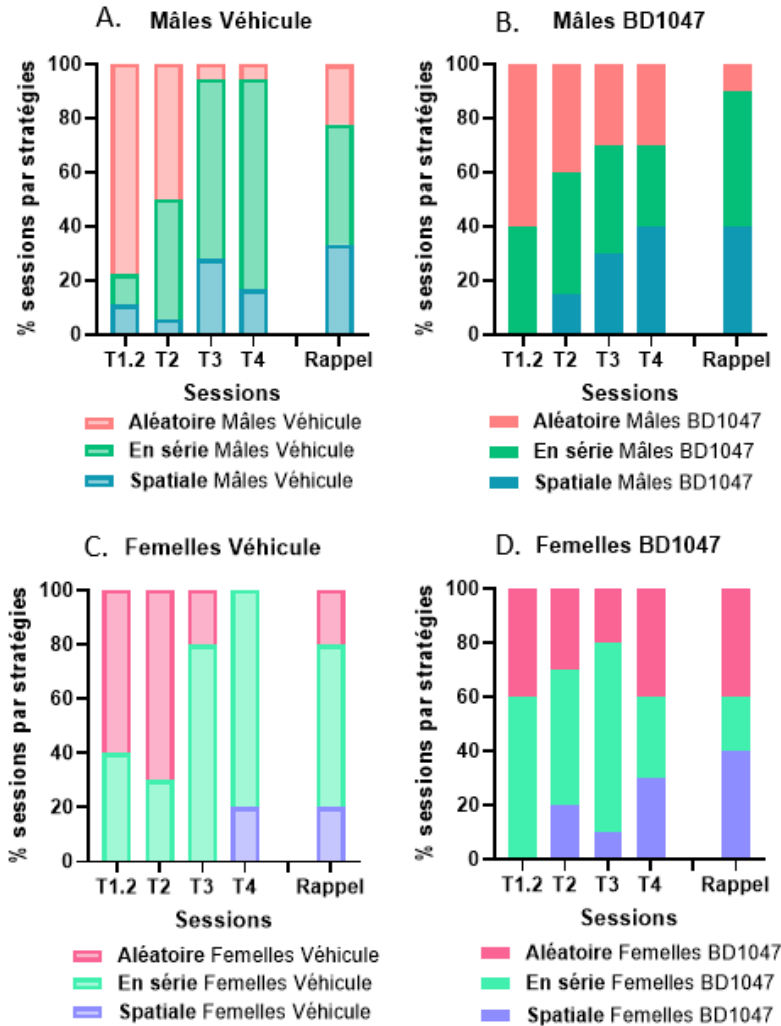


Figure 1.26 : Stratégie de fuite utilisée selon le sexe dans le test du labyrinthe de Barnes avec injection avant chaque sessions pour le protocole optimisé.

L'étude des stratégies choisies selon le sexe (Figure 2.21) permet de mettre en évidence une augmentation de l'utilisation d'une stratégie spatiale au fur et à mesure des séances, davantage marquée chez les groupes BD1047. Cette augmentation de l'utilisation spatiale se fait au détriment de la stratégie aléatoire chez les mâles. Cependant, chez les femelles BD1047, cette augmentation de l'utilisation de la stratégie spatiale se fait au détriment de la stratégie en série, la stratégie aléatoire étant utilisée de façon équivalente entre le groupe véhicule et BD1047. Ici, le blocage de S1R par BD1047 semble favoriser légèrement l'utilisation de la stratégie la plus efficace, la stratégie spatiale, au fil des sessions. L'effet observé en Figure 2.17.I. s'applique donc de la même façon selon le sexe. Ces résultats étant qualitatifs,

ils ne permettent cependant pas de conclure sur un effet bénéfique de BD1047 sur les stratégies de fuite choisies.

Un dernier protocole a été testé avec des injections de BD1047. Cette fois-ci, une unique injection se fera 10 minutes avant la session de rappel, afin d'étudier l'effet potentiel du blocage pharmacologique de S1R sur la récupération, le rappel de l'information. Seule la session de rappel sera présentée ici, car il n'y a eu aucune injection pendant la période d'apprentissage T1 à T4. Les groupes ont été établis comme précédemment, mais avec les résultats pour le temps de fuite à T4.2.

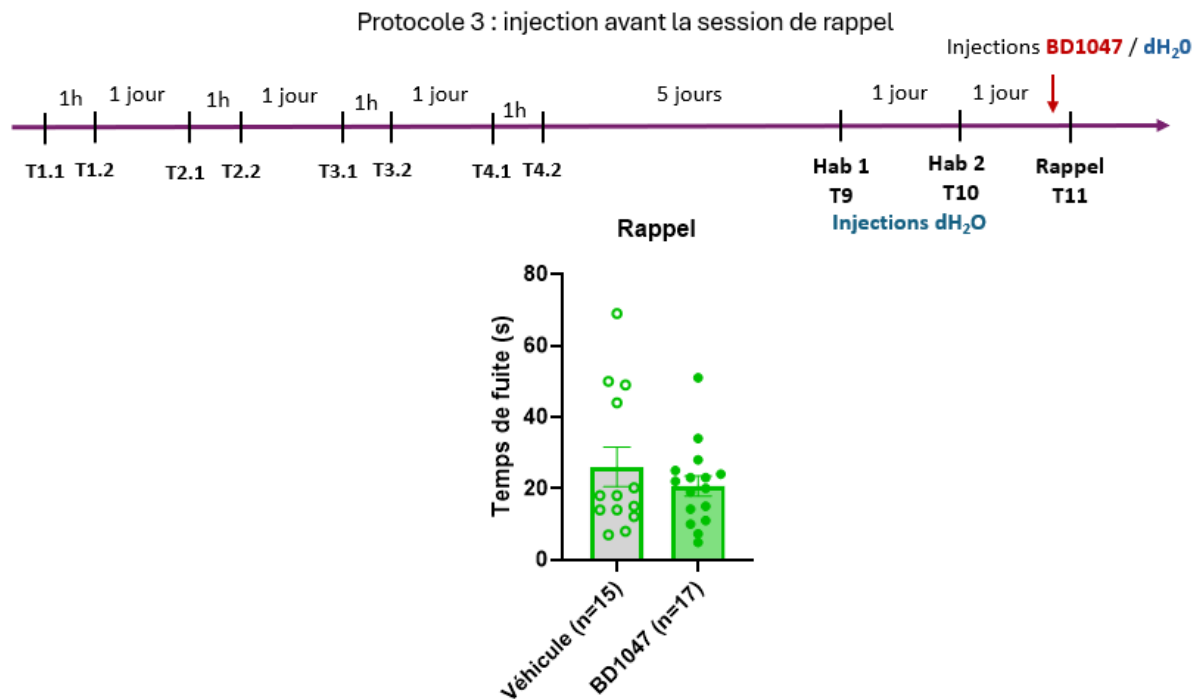


Figure 1.27 : Session de rappel lors du protocole avec une injection unique avant la session de rappel.

Les résultats incluent la moyenne \pm SEM. Les analyses statistiques sont effectuées avec un t test et ne font pas ressortir de différence significative.

Ce protocole ne permet pas de mettre en évidence un effet de l'injection de BD1047, et donc le blocage pharmacologique de S1R, sur le rappel de l'information. Les autres paramètres également étudiés pour cette session de rappel, ne sont pas présentés car ne montrent pas non plus de différence, ni tendance. Cela pourrait être dû au fait qu'une injection unique ne suffit pas à compromettre les processus cognitifs nécessaires au rappel de l'information.

Cette étude ne permet pas de démontrer un effet du blocage pharmacologique de S1R par son antagoniste BD1047 sur des souris adultes de type sauvage via ce test. Une administration aiguë de ligands de S1R pourrait être insuffisante pour perturber la fonction neuronale et les processus cognitifs associés. De plus, l'étude ne permet pas d'explorer pleinement le rôle de S1R dans la régulation de l'humeur, car des injections répétées peuvent introduire un biais anxiogène, ce qui constitue un facteur de confusion dans notre analyse. Dans la seconde partie, nous avons opté pour une perturbation génétique de S1R, entraînant sa suppression partielle ou majoritaire dans les neurones impliqués dans l'apprentissage et la mémoire. En l'absence de manipulations potentiellement stressantes avant les tests comportementaux, cette approche permet une évaluation plus rigoureuse de l'implication de S1R dans la régulation de l'humeur.

2.4.2 Approche génétique

2.4.2.1 Validation de nos modèles transgéniques par immunobuvardage

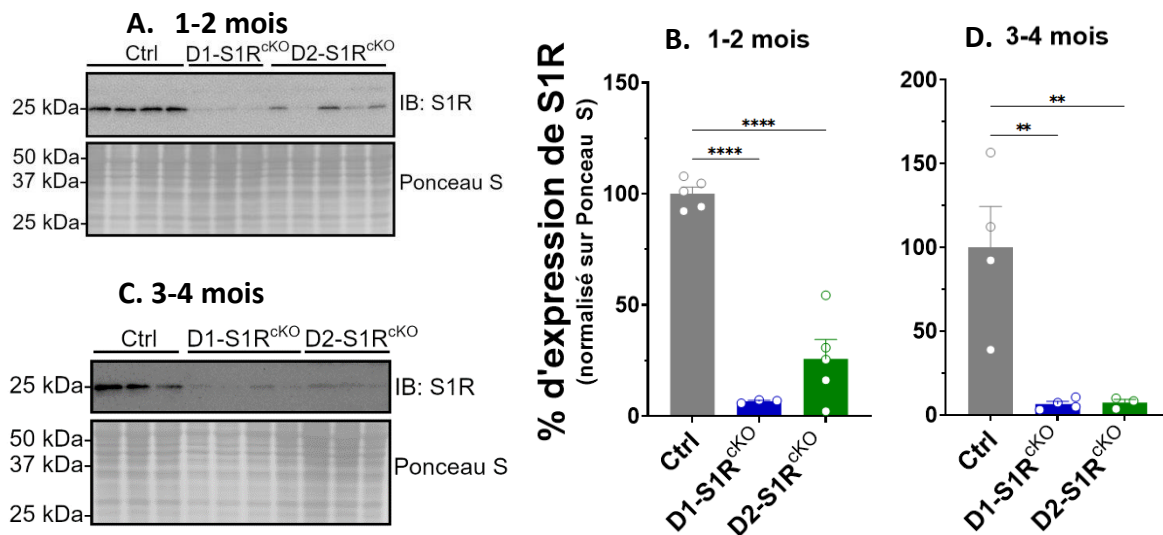


Figure 1.28 : Quantification de l'expression de S1R chez des souris juvéniles et jeunes adultes

L'expression a été normalisée sur Ponceau S et les analyses statistiques effectuées avec un t-test (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

L'expression de S1R diminue de façon significative dans le striatum de nos modèles génétiques aussi bien chez les juvéniles (A. et B.) que chez les jeunes adultes (C. et D.). Ces résultats confirment la délétion de S1R au niveau du striatum chez les souris par la Cre sous le promoteur Drd1 et Drd2, validant ainsi nos modèles génétiques.

L'expression de S1R a été analysée par immunobuvardage (Figure 2.23) dans le striatum de souris juvéniles et jeunes adultes D1-S1R^{ckO} et D2-S1R^{ckO}. Les résultats révèlent une diminution marquée de la protéine

S1R dans le striatum des souris D1-S1RcKO et D2-S1RcKO, observable dès la période juvénile et persistante dans le temps. Cette réduction confirme l'activité de la recombinaise Cre et la suppression ciblée de S1R dans ces régions cérébrales. Une analyse complémentaire par immunofluorescence est en cours pour affiner ces observations et préciser les types neuronaux ciblés, ce qui permettra de renforcer la validation de nos modèles.

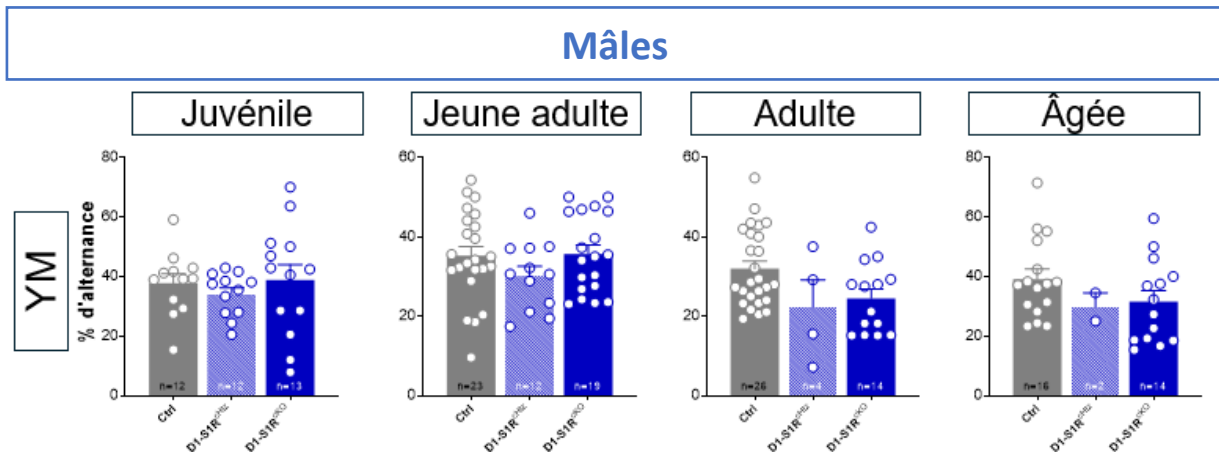
2.4.2.2 Tests comportementaux

Les résultats sont présentés par sexe pour les souris *Drd1-Cre* (D1-S1R^{CHtz} et D1-S1R^{CKO}) puis pour les souris *Drd2-Cre* (D2-S1R^{CHtz} et D2-S1R^{CKO}).

2.4.2.3 Les souris *Drd1-Cre*

2.4.2.3.1 Apprentissage et mémoire

Ici, le test du labyrinthe en Y permet d'étudier l'effet d'une diminution (totale ou partielle) de l'expression de S1R au niveau des neurones *Drd1* du striatum sur la mémoire de travail spatiale. Le paramètre étudié pour ce test est le pourcentage d'alternance. Il reflète la capacité de la souris à se rappeler le bras précédemment exploré afin de choisir un bras différent à explorer.



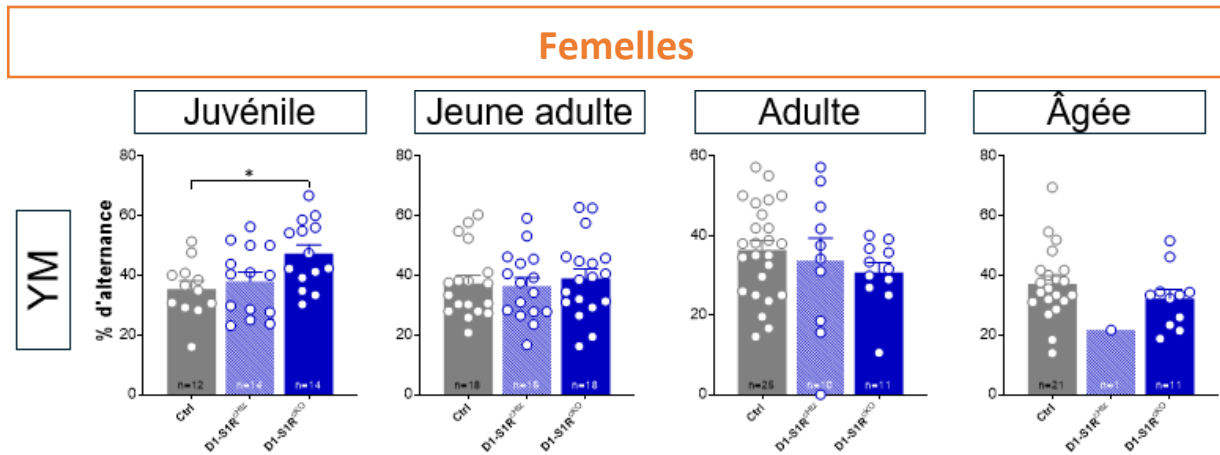


Figure 1.29 : La délétion génétique de S1R dans les neurones exprimant Drd1 n'affecte pas la mémoire de travail spatiale. Étude du pourcentage d'alternance entre les bras du labyrinthe en Y selon l'âge et le sexe. Les données représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$.

Une diminution du pourcentage d'alternance entre les bras reflète une diminution de la capacité des souris à se souvenir du bras précédemment exploré, car elles alternent peu, et donc une atteinte de la mémoire spatiale à court terme. Chez les femelles juvéniles dont S1R est majoritairement supprimé des neurones exprimant Drd1 (D1-S1R^{KO}), nous pouvons observer une amélioration significative du pourcentage d'alternance entre les bras du labyrinthe. Il n'y a pas d'autres différences significatives pouvant s'observer pour les autres stades ontogéniques, ni chez les mâles, ni chez les femelles. Les groupes de souris adultes et âgées seront complétés afin d'étudier si des différences significatives ressortent pour ces âges.

2.4.2.3.2 Comportements de type anxieux

Pour étudier les comportements de type anxieux chez la souris, deux tests ont été effectués : le test en champs ouverts (OFT) et le test du labyrinthe en croix surélevé (EPM). Une souris a une tendance naturelle à explorer son environnement. Cependant, les bras ouverts et surélevés de l'EPM, ainsi que le centre de l'arène de l'OFT sont plus anxiogènes que les bras fermés et la périphérie car ils sont plus exposés aux potentiels dangers et prédateurs. Plus une souris présentera des comportements de type anxieux, plus elle évitera les milieux anxiogènes et restera dans les milieux sécuritaires. Elle diminuera donc son exploration des bras ouverts dans l'EPM et du centre dans l'OFT. Les paramètres étudiés sont respectivement le temps passé au centre et dans les bras ouverts.

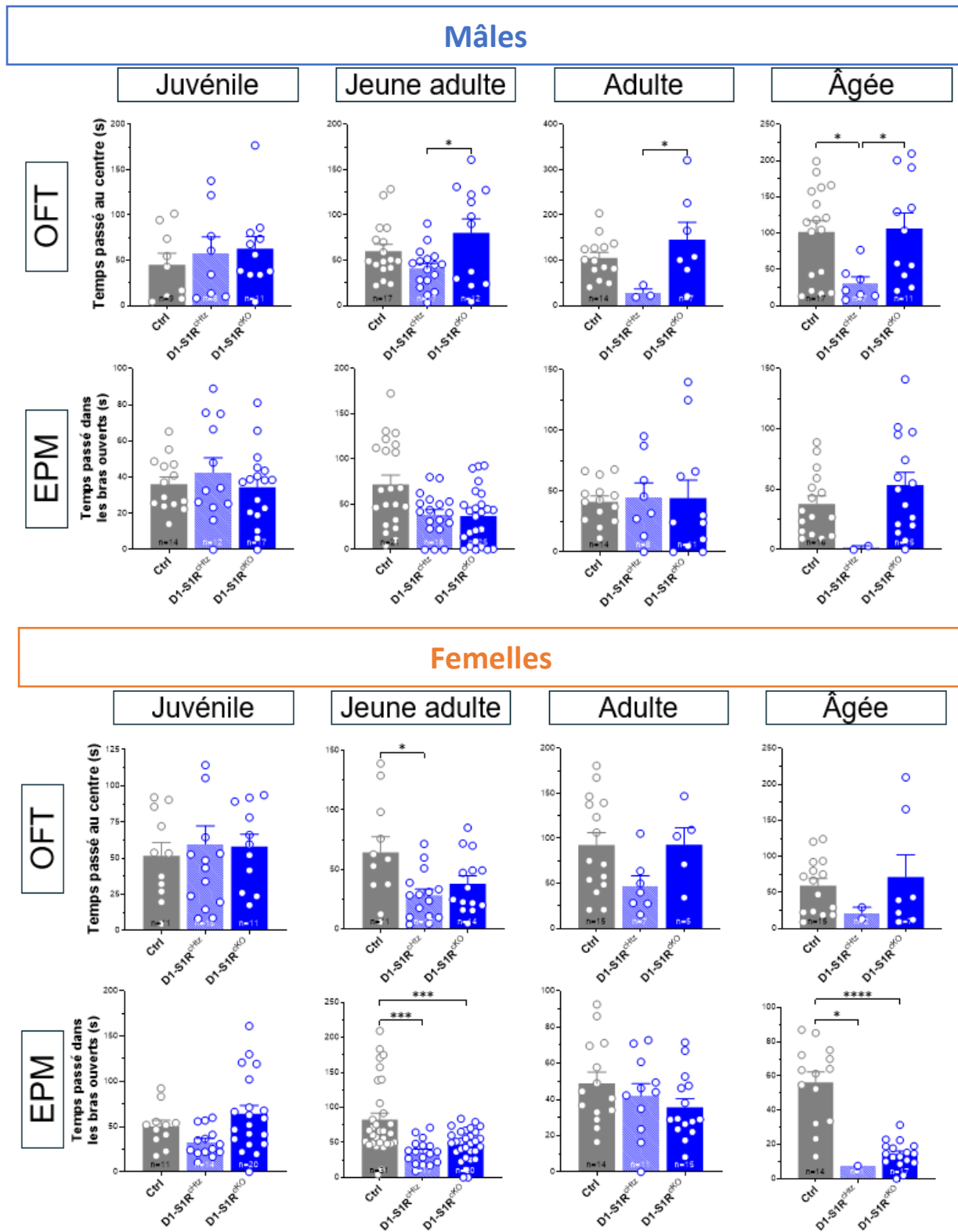


Figure 1.25 : Étude des comportements de type anxieux chez les souris exprimant *Drd1-Cre* en fonction de l'âge et du sexe. Ces comportements ont été étudiés à travers l'OFT et l'EPM. Les données représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

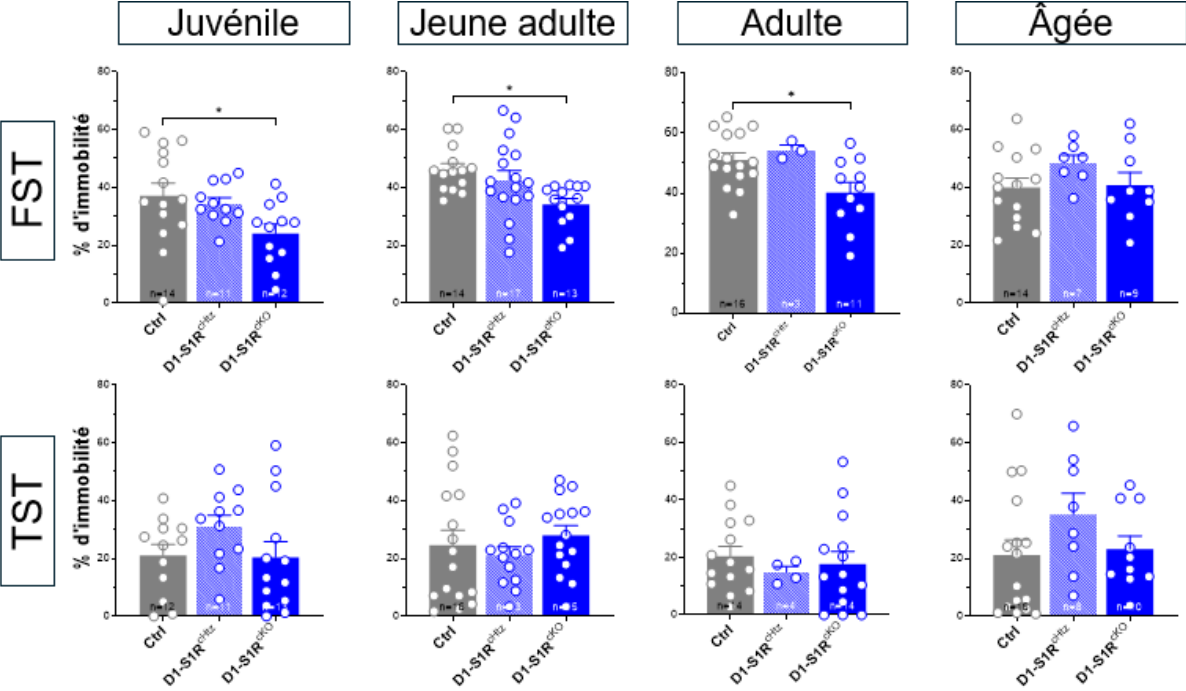
Une diminution du temps passé au centre (OFT) ou du temps passé dans le bras ouvert (EPM) reflète une augmentation des comportements de type anxieux (les bras ouverts et le centre de l'arène de l'OFT étant plus exposés donc plus anxiogènes pour les souris).

Chez les mâles, comme chez les femelles, le même motif s'observe du stade jeune adulte à âgé : il semble y avoir une diminution du temps passé au centre chez les D1-S1R^{CHtz}, reflétant une augmentation des comportements de type anxieux, et au contraire une augmentation du temps passé au centre chez les D1-S1R^{KO}, reflétant ici une diminution des comportements de type anxieux. Bien que ces résultats montrent une augmentation significative seulement entre les D1-S1R^{CHtz} et D1-S1R^{KO} mâles du stade jeune adulte à âgé, cette tendance se dessine également chez les femelles. Les groupes n'étant pas tout à fait complétés pour les adultes et âgés, les analyses ne permettent pas de déterminer si l'effet est significatif pour le moment. Les groupes incomplets seront complétés afin de déterminer si les différences observées deviennent significatives. Il n'y a pas de différences significatives qui ressortent à travers l'EPM pour les mâles. Nous pouvons seulement observer que les souris femelles âgées D1-S1R^{CHtz} semblent passer moins de temps dans les bras ouverts, ce qui suggère une augmentation des comportements de type anxieux. Le groupe est à compléter afin d'interpréter ces résultats.

2.4.2.3.3 Comportements de type dépressifs

Pour étudier les comportements de type dépressifs chez la souris, deux tests ont été effectués : le test de nage forcée (FST) et de suspension caudale (TST). Les souris sont placées dans une situation stressante : dans un contenant d'eau, ou suspendue par la queue. Elles vont chercher à fuir sans pouvoir s'échapper. Plus une souris est immobile, plus elle présente des comportements qui s'apparentent au symptôme de « désespoir comportemental » de la dépression. Le paramètre étudié pour ces deux comportements est alors le pourcentage d'immobilité.

Mâles



Femelles

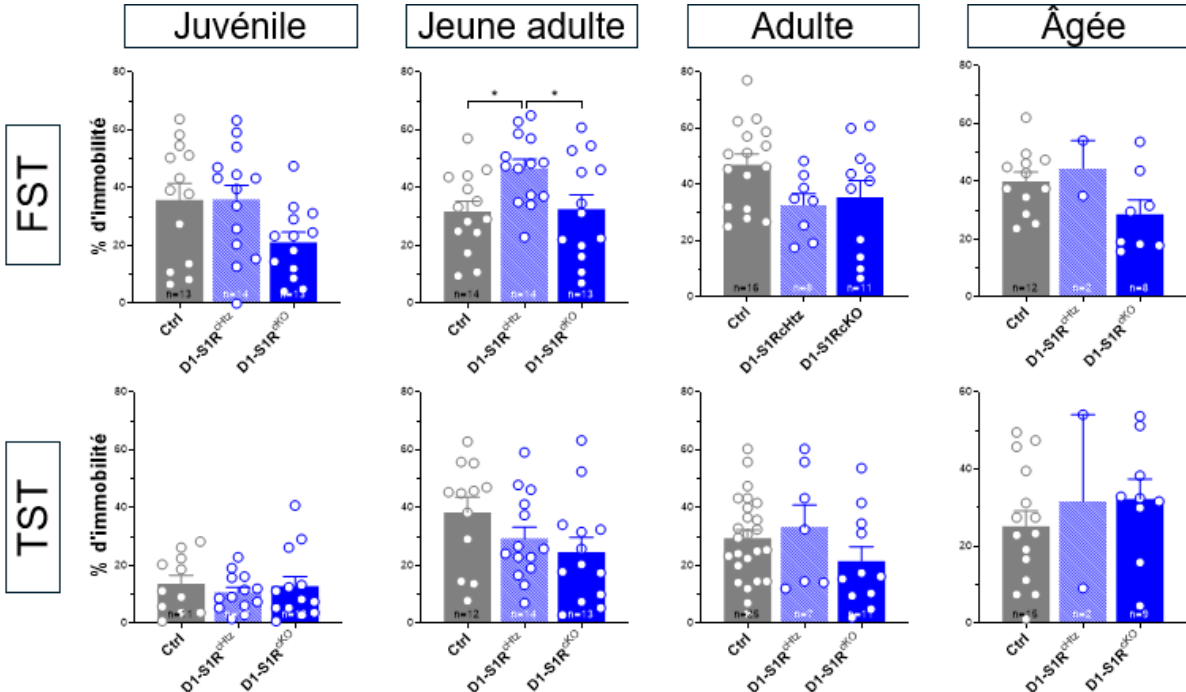


Figure 1.31 : étude des comportements de type dépressifs chez les souris exprimant Drd1-Cre selon l'âge et le sexe. Ces comportements ont été étudiés à travers le FST et le TST. Les données représentent la moyenne ± SEM. *p<0.05, **p<0.01

Une augmentation du temps d'immobilité reflète un abandon plus rapide et donc une augmentation des comportements de type dépressif. Chez les mâles, nous pouvons observer une diminution significative du temps d'immobilité chez les souris juvéniles, jeunes adultes et adultes. De façon intéressante, cette tendance se poursuit chez les souris âgées, sans que l'effet soit significatif.

Il n'y a pas de différences significatives au niveau des femelles, bien qu'une tendance se répète chez les juvéniles, adultes et âgées : D1-S1R^{CKO} semble passer moins de temps immobile que les contrôles dans ces tranches d'âge. Il y a cependant une augmentation significative du temps d'immobilité chez les femelles jeunes adultes D1-S1R^{CHtz} par rapport aux contrôles et D1-S1R^{CKO}.

Les groupes adultes et âgés sont à compléter afin de déterminer l'effet de la délétion de S1R dans les neurones exprimant Drd1.

2.4.2.4 Souris DrD2-Cre

2.4.2.4.1 Apprentissage et mémoire

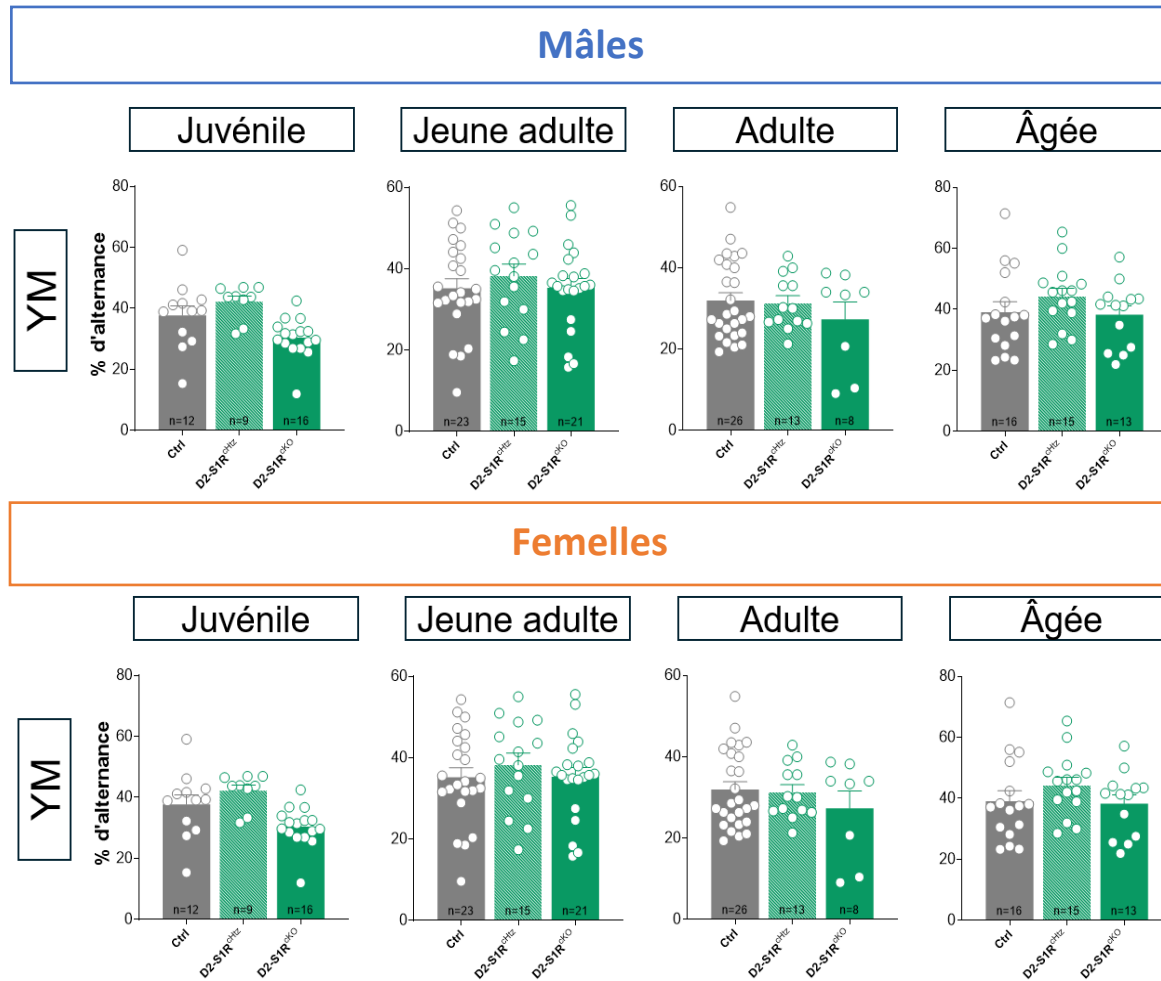
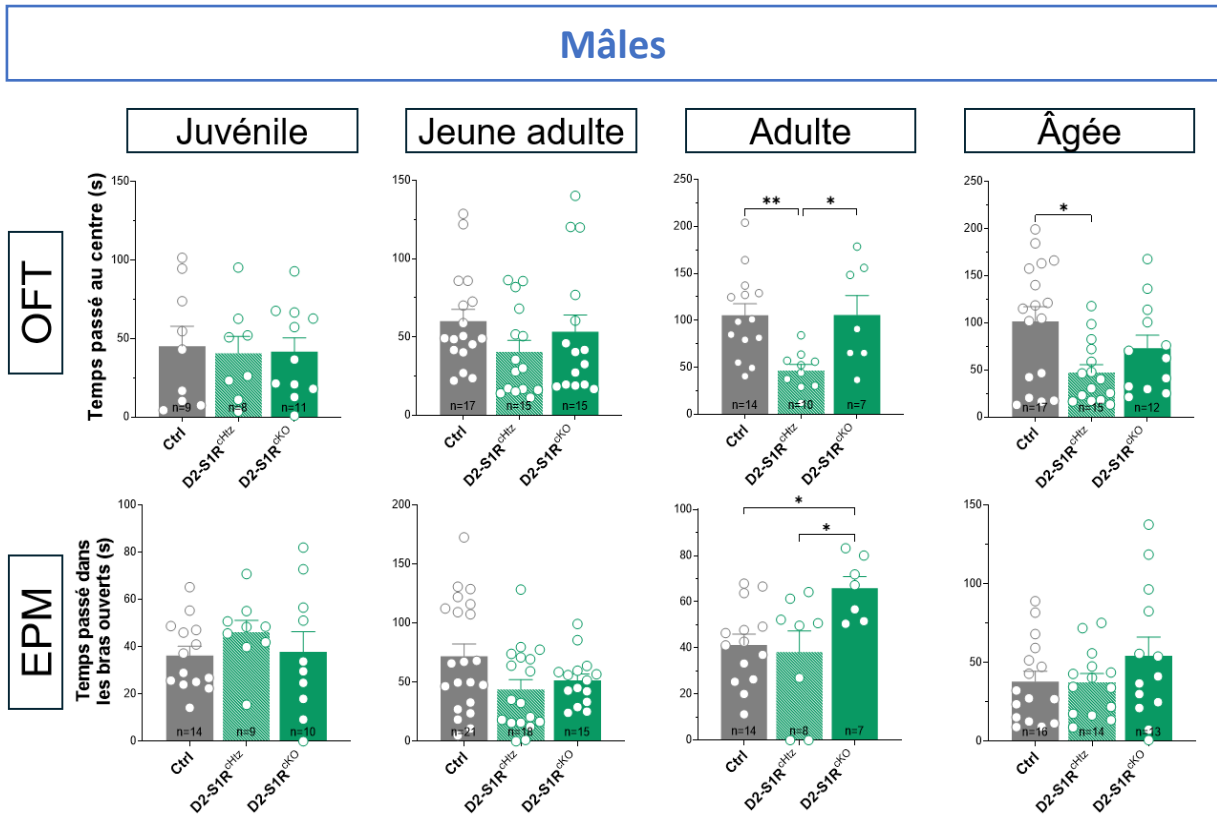


Figure 1.32 : La délétion génétique de S1R dans les neurones exprimant Drd2 n'affecte pas la mémoire de travail spatiale. Étude du pourcentage d'alternance entre les bras du labyrinthe en Y chez les souris exprimant Drd2-Cre en fonction de l'âge et du sexe. Les données représentent la moyenne \pm SEM.

Chez les mâles comme chez les femelles, aucune différence significative ne ressort à travers ce test. Cependant, nous pouvons noter une tendance non significative qui se répète chez les mâles et les femelles juvéniles : la délétion consécutive de S1R chez les D2-S1R^{KO} semble altérer le pourcentage d'alternance chez les juvéniles, et donc la mémoire de travail. Cette tendance semble s'atténuer chez les autres stades ontogéniques.

2.4.2.4.2 Comportements de type anxieux



Femelles

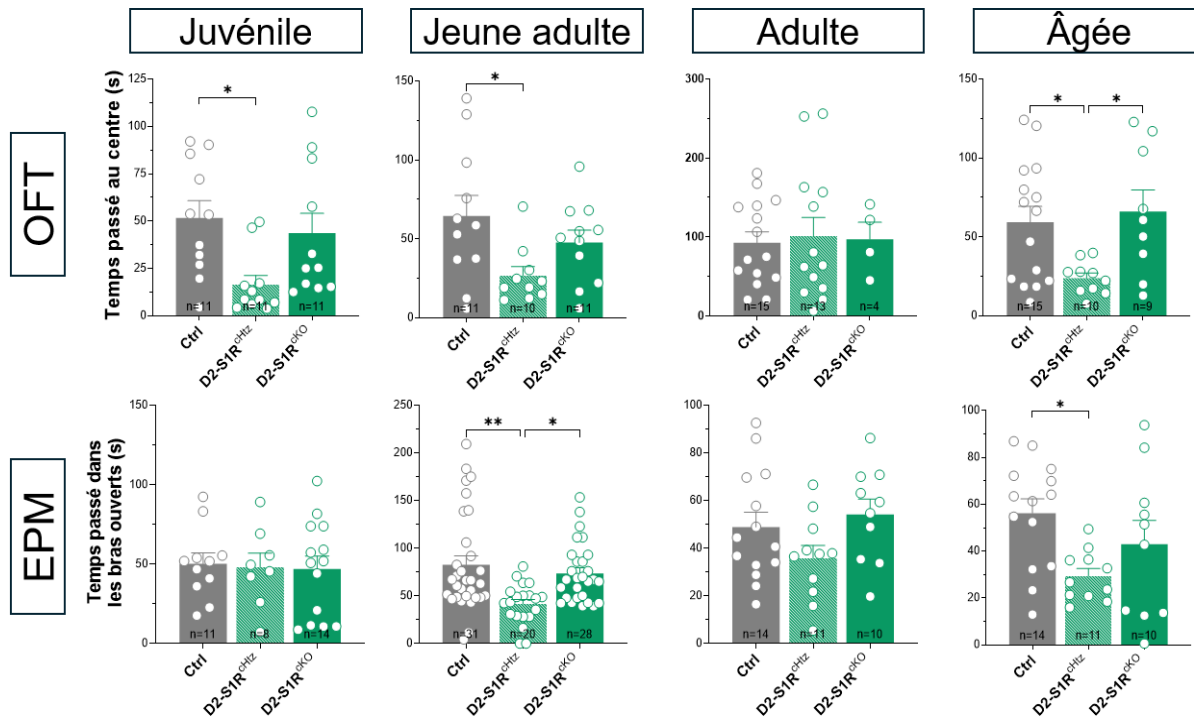
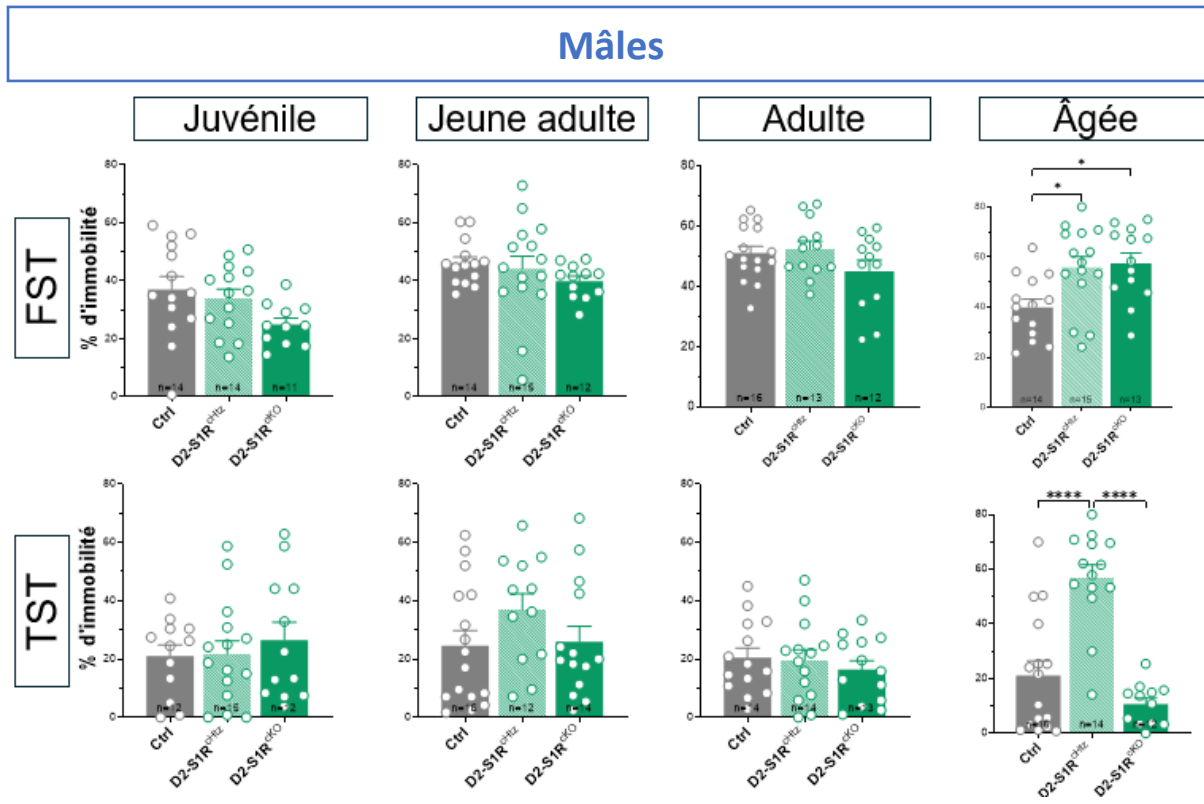


Figure 1.33 : Étude du comportement de type anxieux chez les souris exprimant Drd2-Cre en fonction de l'âge et du sexe. Ces comportements ont été étudiés à travers l'OFT et l'EPM. Les données représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Ces résultats montrent que l'hétérozygotie de S1R au niveau des neurones exprimant Drd2 (souris D2-S1R^{CHtz}) augmente significativement les comportements de type anxieux chez les mâles adultes et âgés à travers l'OFT. La diminution majeure de S1R dans les neurones Drd2 (souris D2-S1R^{CKO}) diminue cependant significativement les comportements de type anxieux chez les mâles adultes à travers l'EPM.

Chez les femelles, l'hétérozygotie de S1R au niveau des neurones exprimant Drd2 (souris D2-S1R^{CHtz}) augmente également significativement les comportements de type anxieux chez les souris juvéniles, jeunes adultes et âgées, ainsi que chez les jeunes adultes et âgées à travers l'EPM. Chez les adultes, cette différence n'est pas significative mais les souris D2-S1R^{CHtz} tendent également à montrer davantage de comportement de type anxieux à travers l'EPM.

2.4.2.4.3 Comportements de type dépressifs



Femelles

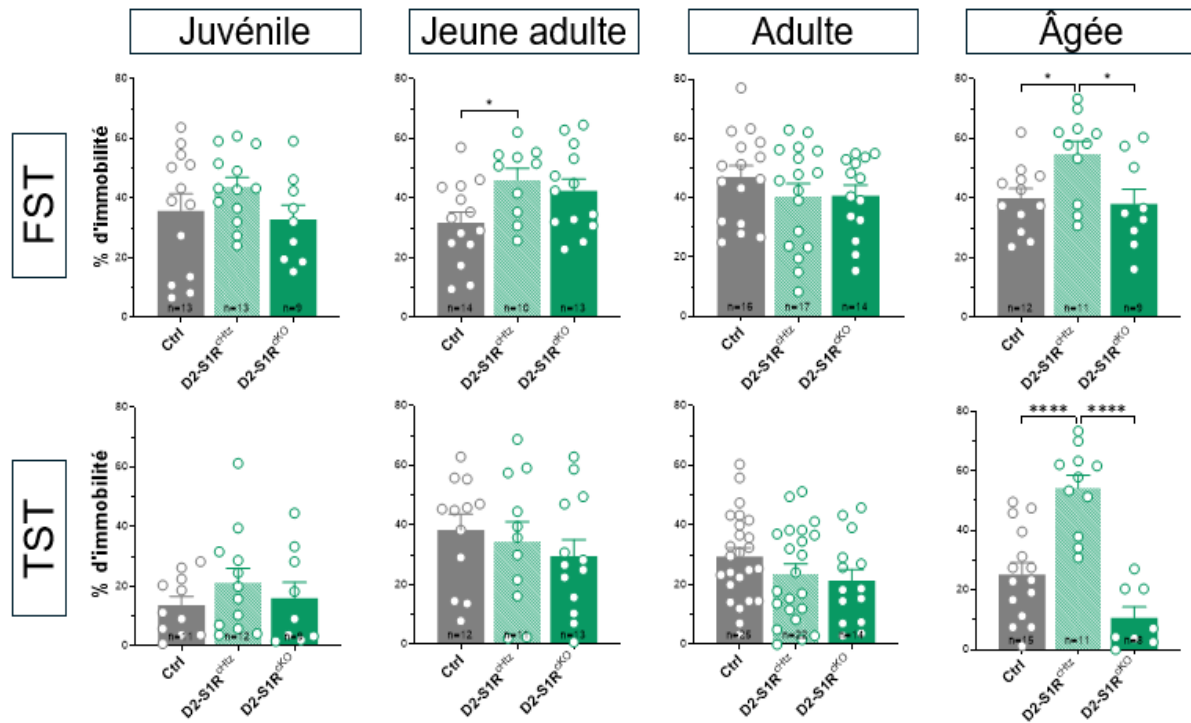


Figure 1.34 : Étude du comportement de type dépressifs chez les souris exprimant Drd2-Cre en fonction de l'âge et du sexe.

Ces comportements ont été étudiés à travers le FST et le TST. Les données représentent la moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$

La réduction de l'expression de S1R dans les neurones exprimant Drd2 favorise un comportement de type dépressif chez les souris âgées. Cet effet s'observe aussi bien chez les mâles que chez les femelles.

2.4.2.5 Résumé des différences observées

<i>Drd1-Cre</i>	YM	<ul style="list-style-type: none"> ↗ % d'alternance chez la femelles juvéniles D1-S1R^{CKO} (↗ mémoire)
	OFT	<ul style="list-style-type: none"> ↘ non significative du temps passé au centre chez les mâles et femelles D1-S1R^{CHtz} pour les groupes jeune adulte, adulte et âgé ↗ temps passé au centre chez les mâles D1-S1R^{CKO} par rapport au D1-S1R^{CHtz} pour les groupes jeune adulte, adulte et âgé (↘ anxiété) ↘ temps passé au centre chez les mâles âgés D1-S1R^{CHtz} (↗ anxiété) ↘ temps passé au centre chez les femelles jeunes adultes D1-S1R^{CHtz} (↗ anxiété)
	EPM	<ul style="list-style-type: none"> ↘ temps passé dans les bras ouverts chez les femelles jeunes adultes et âgées D1-S1R^{CHtz} et D1-S1R^{CKO} (↗ anxiété)
	SFT	<ul style="list-style-type: none"> ↘ % d'immobilité chez les mâles juvéniles, jeunes adultes et adultes D1-S1R^{CKO} (↘ dépression) ↗ % d'immobilité chez les femelles jeunes adultes D1-S1R^{CHtz} (↗ dépression)
<i>Drd2-Cre</i>	OFT	<ul style="list-style-type: none"> ↘ temps passé au centre chez les mâles adultes et âgés D2-S1R^{CHtz} (↗ anxiété) ↘ temps passé au centre chez les femelles juvéniles, jeunes adultes et âgées D2-S1R^{CHtz} (↗ anxiété)
	EPM	<ul style="list-style-type: none"> ↗ temps passé dans les bras ouverts chez les mâles adultes D2-S1R^{CKO} (↘ anxiété) ↘ temps passé dans les bras ouverts pour les femelles jeunes adultes et âgées D2-S1R^{CHtz} (↗ anxiété)
	FST	<ul style="list-style-type: none"> ↗ temps d'immobilité chez les mâles et les femelles âgées D2-S1R^{CHtz} (↗ dépression)
	TST	<ul style="list-style-type: none"> ↗ temps d'immobilité chez les mâles et les femelles âgées D2-S1R^{CHtz} (↗ dépression)

Tableau 1.2 : Tableau récapitulatif des différences significatives observées à travers l'approche génétique

Les différences sont mentionnées selon le sexe et l'âge. La signification théorique de ces observations est indiquée à titre indicatif. L'anxiété et la dépression sont des termes utilisés ici pour référer plus précisément à des comportements de type anxieux et des comportements de type dépressifs.

Ces résultats montrent que S1R influence significativement les processus cognitifs, puisque sa délétion entraîne des altérations comportementales significatives chez les souris génétiquement modifiées comparées aux souris WT. Les effets observés varient en fonction du sexe, de l'âge, de la lignée génétique, ainsi que des processus cognitifs testés, suggérant que le rôle de S1R est variable selon les facteurs physiologiques propres à chaque individu (âge, sexe, expression de S1R). Cette étude met donc en

évidence le rôle différentiel de S1R dans la cognition, qui dépend de diverses caractéristiques physiologiques.

2.4.2.6 Discussion

L'implication de S1R dans les processus cognitifs et la régulation de l'humeur a été explorée à travers ces études comportementales. Dans un premier temps, l'activité de S1R a été pharmacologiquement perturbée à l'aide du BD1047, un antagoniste sélectif de S1R, administré chez des souris de type sauvage. Cette étude permet d'étudier l'implication et l'importance de S1R dans les aptitudes cognitives de base chez le sujet sain. Les effets de cette perturbation ont été évalués à travers des tests de mémoire spatiale. Les résultats montrent que l'altération fonctionnelle aiguë de S1R n'a pas suffi à induire des perturbations comportementales significatives. Toutefois, il est important de noter que l'administration intrapéritonéale du BD1047 n'a pas permis de cibler spécifiquement les circuits neuronaux impliqués dans les compétences cognitives, limitant ainsi la portée de cette approche pharmacologique.

Afin de surmonter cette limite et d'approfondir l'étude du rôle cognitif de S1R, une délétion génétique conditionnelle de S1R a été réalisée dans les neurones impliqués dans les processus d'apprentissage, de mémoire et d'anxiété. Pour cela, les neurones exprimant les récepteurs Drd1 et Drd2, principalement localisés dans le striatum, une région clé pour la cognition et la régulation des émotions, ont été ciblés avec nos modèles génétiques. Cette approche plus ciblée a permis d'examiner les répercussions comportementales de la suppression chronique de S1R des neurones du striatum à travers plusieurs tests cognitifs et émotionnels, chez des sujets mâles et femelles, et à différents stades ontogéniques.

Les récepteurs Drd1, excitateurs, sont impliqués dans la facilitation de la plasticité synaptique et la LTP (Kreitzer & Malenka, 2008; Neve et al., 2004), essentiels pour l'apprentissage et la mémoire. Dans les circuits dopaminergiques, la modulation de Drd1 favorise la transmission dopaminergique et les circuits de la récompense, soutenant ainsi l'apprentissage et la mémoire et ayant également un impact positif sur l'humeur (Takahashi et al., 2012; Tong et al., 2023).

Les récepteurs Drd2, quant à eux inhibiteurs, sont plutôt associés à la LTD (Neve et al., 2004; Kreitzer & Malenka, 2008), également nécessaires à l'apprentissage, la mémoire et la régulation de l'humeur. Un déséquilibre de la signalisation Drd2 est souvent associé à des troubles cognitifs et émotionnels car la modulation de ce récepteur tend à inhiber la transmission dopaminergique (Ainsworth et al., 1998; Lawford et al., 2006; Hayden et al., 2010; Nord & Farde, 2011).

L'altération de leur équilibre est impliquée dans des maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques, telles que la MP, la maladie d'Huntington, la schizophrénie, ou encore l'addiction (Stoof et al., 1982; Seeman et al., 1987; H. Y. Wang et al., 1995; Meador-Woodruff et al., 1996).

Ces récepteurs sont majoritairement retrouvés dans le striatum, mais, de la même façon qu'une tâche cognitive n'implique pas seulement une unique aire cérébrale, ils sont également retrouvés dans l'hippocampe, le noyau accumbens et l'amygdale. Toutes ces aires cérébrales sont impliquées dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation de l'humeur. Une suppression de S1R dans les neurones exprimant *Drd1* et *Drd2* pourrait ainsi perturber l'activité des neurones qui expriment ces récepteurs, altérant le fonctionnement des réseaux neuronaux impliqués, ainsi que l'équilibre entre ces deux voies dopaminergiques. Cette étude a pour but d'observer les répercussions comportementales de cette délétion de S1R dans les neurones du striatum qui expriment les récepteurs à la dopamine *Drd1* et *Drd2*.

L'implication de S1R dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation émotionnelle chez ces modèles murins s'est révélée hétérogène, avec des effets variables selon le sexe, l'âge et le type de neurone ciblé (*Drd1* ou *Drd2*). En effet, la perte de S1R chez les *Drd1-Cre* et les *Drd2-Cre* entraîne majoritairement une augmentation significative des comportements de type anxieux et dépressifs. En effet, la perte de S1R entraîne un dysfonctionnement cellulaire global, notamment par une perte de régulation des récepteurs, des canaux ioniques, et donc de l'excitabilité neuronale et de la transmission synaptique, ainsi que des flux calciques et des processus d'autophagie, qui augmente donc la neurotoxicité (Bernard-Marissal et al., 2015; Ha et al., 2011; Hayashi & Su, 2007; Mavlyutov et al., 2011; Mori et al., 2012, 2013; A. Pal et al., 2012; Vollrath et al., 2014; L. Wang & Duncan, 2006). Ce déséquilibre peut altérer l'intégrité ou l'activité neuronale et augmenter la susceptibilité des cellules à la mort (Ha et al., 2012), compromettant l'efficacité et l'équilibre des circuits neuronaux concernés. L'absence de cette protéine chaperonne diminue ainsi ses actions essentielles, ce qui peut s'avérer délétère pour la cellule et altérer les processus cognitifs associés. Cette perte de S1R peut aussi engendrer un déséquilibre dans les voies de signalisation dopaminergique générant une augmentation des troubles anxieux et dépressifs (Kawahata et al., 2024).

Cependant, ces différences ne s'observent pas à travers tous les tests et sont différents selon les neurones ciblés (*Drd1* ou *Drd2*) et selon si la délétion est hétérozygote ou homozygote. Cette délétion de S1R n'affecte également pas les comportements de la même façon selon le sexe et l'âge. Des mécanismes compensatoires, tel que la modulation des acteurs de l'activité neuronale par d'autres protéines (par

exemple, par le récepteur Sigma-2 qui peut intervenir dans la régulation du stress cellulaire et des flux de calcium (Derbez et al., 2002; Terada et al., 2019; A.-F. Chen et al., 2021; Lizama et al., 2023) peuvent compenser la perte de S1R. Enfin, le striatum reçoit des projections du cortex préfrontal qui contribuent aux fonctions mnésiques (de Kloet et al., 2021; Wilhelm et al., 2023) et les interneurons modulent l'activité des MSNs (Lim et al., 2014; Garma et al., 2024), d'autres circuits neuronaux peuvent ainsi moduler les neurones affectés par la délétion de S1R et compenser les conséquences comportementales liées à l'absence de S1R.

Des mécanismes compensatoires liés aux hormones sexuelles telles que les œstrogènes, dont l'œstradiol, peuvent expliquer les différences observées entre les mâles et les femelles. En effet, les œstrogènes, et en particulier l'œstradiol, jouent un rôle important dans les fonctions cognitives. Ces hormones peuvent en effet exercer des effets antidépresseurs (Dhir & Kulkarni, 2008; Estrada-Camarena et al., 2010) et améliorer les compétences mnésiques (Luine, 2014; Xu et al., 2024) (Arevalo et al., 2015; Brann et al., 2007, 2022) notamment via les récepteurs à œstrogènes et la modulation des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques (Dhir & Kulkarni, 2008). En outre, l'œstradiol est connu pour ses effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires, permettant de maintenir le fonctionnement et la survie cellulaire. Ces hormones sexuelles peuvent donc jouer un rôle dans les compétences mnésiques et la régulation de l'humeur. Il est également documenté qu'elles exercent une action sur les neurones ciblées dans nos modèles, à savoir les MSN (Mermelstein et al., 1996; Yoest et al., 2018, 2019) et les neurones exprimant les *Drd1* et *Drd2* du striatum (Hruska, 1986; Falardeau & Di Paolo, 1987; Bendis et al., 2024). De plus, étant donné que les taux d'œstradiol fluctuent avec l'âge, diminuant progressivement chez les souris âgées (Frick, 2009; Ferreira, 2023), ces variations hormonales pourraient expliquer les différences comportementales observées avec l'âge. Cette piste constitue donc une hypothèse intéressante pour expliquer les différences observées entre les mâles et femelles en fonction de l'âge. Les groupes adultes et âgés incomplets doivent être complétés afin d'interpréter avec certitude les résultats.

Afin d'approfondir nos connaissances sur l'implication de S1R dans les circuits neuronaux impliqués dans les compétences mnésiques et la régulation émotionnelle, des études complémentaires sont nécessaires. Des tests comportementaux plus exigeants sur le plan cognitif, tel que le labyrinthe de Barnes, ou modèles plus challengeants pour le système pourraient être effectués. En effet, il est possible que S1R ait plus d'effet lorsque les tâches cognitives ou affectives nécessitent un recrutement plus conséquent des fonctions cognitives et des circuits neuronaux impliqués. Des tests courts dans des conditions normales peuvent ne

pas suffire à observer les conséquences de la délétion de S1R sur les comportements. Il se peut que S1R est un rôle plus marqué dans des conditions pathologiques par exemple. S1R est d'ailleurs souvent étudié chez des modèles de pathologies. Ces modèles complexes ne permettent cependant pas de comprendre le rôle basal de S1R, et les troubles cognitifs peuvent être multifactoriels. D'autres études complémentaires, telles que l'utilisation de modèle murin dont S1R est délété au stade ontogénique étudié uniquement pourrait également permettre d'étudier l'effet d'une délétion faite relativement tôt dans la vie de l'animal et limiter les possibles adaptations qui peuvent être mise en place pour compenser la perte de S1R. Ce modèle peut s'obtenir grâce à l'injection au niveau du striatum d'un « virus adéno-associé » exprimant la Cre-Recombinase (AAV-Cre) sur des souris dont le gène S1R est floxé (S1R^{Fl/Fl}), qui provoquera la suppression de S1R dans la zone ciblée (Stoica et al., 2013; Grames et al., 2018). Des études électrophysiologiques sur les tranches de cerveau de nos différentes lignées et modèles utilisés pourront permettre de comprendre, au niveau cellulaire, l'origine des conséquences comportementales observées. L'activité neuronale, à savoir l'excitabilité neuronale, la transmission synaptique ainsi que la LTP, tous des processus nécessaires aux fonctions cognitives et de régulation de l'humeur, pourront être étudiés.

Cette étude translationnelle, combinant approche pharmacologique et génétique, est pertinente afin d'approfondit notre compréhension du rôle de S1R dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation émotionnelle sur des modèles sains et non pathologiques. En tenant compte des différences d'âge et de sexe, elle offre une vision plus individualisée des mécanismes sous-jacents. En identifiant comment S1R influence ces processus, ces travaux développent nos connaissances sur la régulation des fonctions cognitives et ouvrent la voie au développement de stratégies thérapeutiques ciblées, particulièrement utile pour des pathologies complexes comme les maladies neurodégénératives (MA, MP, SLA) et les troubles psychiatriques (dépression, anxiété, schizophrénie).

CHAPITRE 3 DISCUSSION Dans cette étude, nous avons exploré le rôle de S1R dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation de l'humeur chez la souris mâle et femelle à travers différents stades ontogéniques.

Les effets en fonction du sexe ont été étudiés, car des hormones comme les œstrogènes dont l'œstradiol (Dhir & Kulkarni, 2008) et la progestérone (Johannessen et al., 2011; Hornung et al., 2022) ont une influence sur les compétences cognitives et la régulation émotionnelle et sont également des ligands de S1R. Les œstrogènes, et en particulier l'œstradiol, ont des effets bien documentés sur les compétences mnésiques (Finney et al., 2020; Fleischer & Frick, 2023) et la régulation de l'humeur (Walf & Frye, 2006; Altemus et al., 2014; Albert & Newhouse, 2019). Il exerce des actions bénéfiques sur les fonctions mnésiques chez les deux sexes (Arevalo et al., 2015; Brann et al., 2007, 2022) bien que les œstrogènes soient retrouvés en plus grande quantité chez les femelles, avec un effet proportionnel. Les œstrogènes augmentent la plasticité synaptique en favorisant la LTP (Woolley, 1998; Foy et al., 2008), la croissance dendritique (Sakamoto et al., 2003; C. C. Smith et al., 2009; Frankfurt & Luine, 2015), la neuroprotection et la neurogénèse (Brann et al., 2007; Arevalo et al., 2015). Ces hormones peuvent également exercer des effets antidépresseurs (Dhir & Kulkarni, 2008; Estrada-Camarena et al., 2010) et améliorer les compétences mnésiques (Luine, 2014; Xu et al., 2024) notamment via les récepteurs à œstrogènes et la modulation des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques (Dhir & Kulkarni, 2008).

De façon intéressante, l'œstradiol peut moduler les récepteurs dopaminergiques et donc la signalisation dopaminergique importantes dans les fonctions cognitives étudiées (Bendis et al., 2024; Jacobs & D'Esposito, 2011; Krentzel & Meitzen, 2018; Yoest et al., 2018, 2019). Par exemple, un traitement par œstradiol diminue l'expression des ARNm des récepteurs Drd2 dans le striatum dorsal et ventral chez les rats mâles et femelles (Lammers et al., 1999). Dans les études portant sur des rats ovariectomisés, l'œstradiol augmente significativement la densité des récepteurs dopaminergiques Drd1 et Drd2 dans certaines régions du striatum, tant chez les mâles que chez les femelles (Hruska, 1986; Falardeau & Di Paolo, 1987; Bendis et al., 2024). Ces résultats montrent que l'œstradiol peut avoir un impact sur la signalisation dopaminergique en agissant sur les récepteurs Drd1 et Drd2 de différentes manières. De plus, des traitements aigus d'œstradiol induisent une libération accrue de dopamine, augmentent la sensibilité des récepteurs Drd2, et régulent positivement l'activité du transporteur de dopamine. Ces effets facilitent les réponses comportementales aux agonistes dopaminergiques, mettant en évidence l'action rapide de l'œstradiol sur le système dopaminergique (Bazzett & Becker, 1994; Becker, 1990; Cummings et al., 2014).

Par ailleurs, l'estradiol inhibe les courants calciques dans les MSN GABAergiques via un récepteur couplé aux protéines G (GPCR), ce qui pourrait favoriser la libération de dopamine dans le striatum dorsal en diminuant l'inhibition GABAergique (Mermelstein et al., 1996; Yoest et al., 2018, 2019).

Étant donné que les taux d'estradiol fluctuent avec l'âge, diminuant progressivement chez les souris âgées (Frick, 2009; Ferreira, 2023), ces variations hormonales pourraient expliquer les différences de modulation neuronale et circuit neuronal, et donc les différences de compétences cognitives observées selon l'âge. L'estradiol, en plus de jouer un rôle dans les compétences mnésiques et la régulation de l'humeur, a aussi un effet sur les neurones ciblés, à savoir les MSN et neurones exprimant les récepteurs Drd1 et Drd2 du striatum. Cette piste constitue donc une hypothèse intéressante pour expliquer les différences observées entre les mâles et femelles en fonction de l'âge. Il est donc primordial de considérer l'influence de la délétion de S1R dans les neurones du striatum selon le sexe et l'âge pour l'interprétation des résultats.

3.1 Approche pharmacologique

3.1.1 Design expérimental

Pour ce faire, nous avons dans un premier temps étudié le comportement de souris de type sauvage à travers des tests comportementaux évaluant principalement l'apprentissage et la mémoire spatiale : le test de reconnaissance de placement d'objet (OLT) et le labyrinthe de Barnes (BM). L'activité du S1R a été pharmacologiquement modifiée par des injections de BD1047, un antagoniste sélectif bien documenté qui traverse la barrière hémato-encéphalique sans affecter les capacités motrices (Matsumoto et al., 1995). Ces tests incluent une phase d'entraînement, comprenant une ou plusieurs sessions d'acquisition, et une phase de rappel pour évaluer la mémoire. Différents protocoles ont été explorés pour ces étapes. Étant donné que le BD1047 agit rapidement (5 minutes), avec un effet optimal jusqu'à 30 minutes après administration intrapéritonéale (Martin-Fardon et al., 2007), il a été injecté 10 minutes avant les sessions comportementales, couvrant la durée des sessions de cinq minutes sans perdurer après les sessions. Cette procédure a été établie conformément aux standards établis pour l'injection d'antagonistes de S1R dans ce contexte (Kourrich et al., 2013; Delint-Ramirez et al., 2020). La dose de 5 mg/kg a été choisie en cohérence avec des études antérieures sur des modèles murins (Martin-Fardon et al., 2007; Ma et al., 2024). Une dose plus élevée pourrait accroître le risque d'effets non spécifiques, car une saturation des récepteurs S1R pourrait conduire BD1047 à se lier à d'autres cibles.

3.1.2 Tests comportementaux

3.1.2.1 Test de reconnaissance de placement d'objet (OLT)

Dans le test de reconnaissance d'objet, l'antagoniste de S1R était injecté avant la session d'acquisition chez les souris mâles et femelles, et ses effets étaient observés lors de la session de test. Les résultats n'ont pas montré de différences significatives entre les groupes témoins et les groupes traités au BD1047 (Figure 2.7). Cette absence d'effet pourrait suggérer qu'une injection unique ne suffit pas à perturber les circuits neuronaux impliqués dans cette tâche cognitive. En effet, S1R joue un rôle modulateur dans diverses fonctions neuronales, telles que le stress cellulaire, la signalisation calcique et la plasticité synaptique. Cependant, son action n'est pas nécessairement immédiate ou cruciale pour les tâches cognitives de base. Une seule administration de BD1047 peut ne pas perturber suffisamment ces processus, en particulier chez des modèles sains, où les systèmes neuronaux peuvent compenser une perturbation temporaire. De plus, l'inhibition aiguë de S1R avec une injection unique ne provoque qu'une inhibition transitoire, ce qui signifie que l'impact sur les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire et l'apprentissage pourrait ne pas être assez prolongé pour perturber significativement ces fonctions. À travers l'OLT, cet effet temporaire pourrait donc ne pas suffire à perturber les processus cognitifs de manière significative. Des administrations répétées seraient probablement nécessaires pour observer une altération des fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémoire.

3.1.2.2 Test du labyrinthe de Barnes (BM)

Le test du labyrinthe de Barnes, plus long et impliquant plusieurs injections, a ensuite été utilisé pour explorer les effets du BD1047 sur différentes phases de l'apprentissage et de la mémoire. Trois protocoles distincts ont été mis en place : des injections avant chaque session d'acquisition pour perturber l'apprentissage, des injections après chaque session pour perturber la consolidation, et enfin, une injection avant la session de rappel pour altérer la mémoire. Malgré ces différents protocoles et optimisations, et les différents paramètres étudiés, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traités au BD1047 et les groupes témoins en termes d'apprentissage ou de mémoire. L'administration aiguë de BD1047 chez des souris de type sauvage, bien qu'ici répétée, ne semble donc pas perturber ces processus de manière notable. Bien que plusieurs études aient démontré des effets significatifs de BD1047 à partir de 3 mg/kg dans divers contextes (Romieu, 2002; Skuza & Rogóz, 2006; Ma et al., 2024), peu de recherches se sont intéressées à son impact sur des souris de type sauvage dans des tests comportementaux comme le BM. La majorité des études se concentrent sur des modèles génétiques (souris knockout) ou

pathologiques, incluant des maladies neurodégénératives (MA, MP, SLA) ou troubles comportementaux (addiction, dépression, anxiété, ou stress chronique par exemple).

La modulation pharmacologique de l'activité de S1R chez des souris saines demeure ainsi pertinente pour mieux comprendre son implication dans le fonctionnement cognitif normal. L'utilisation de BD1047 permet une inhibition réversible et ponctuelle, offrant un contrôle précis sur la durée de l'inhibition, contrairement aux modèles génétiques où l'absence de S1R est permanente. Tester S1R dans des modèles sains évite également la complexité des modèles pathologiques, où les déficits cognitifs sont souvent multifactoriels. De plus, les modèles génétiques tels que les knockouts complets, perturbe les S1R de façon systémique, c'est-à-dire que la délétion ne cible pas spécifiquement les régions cérébrales et les circuits neuronaux impliqués dans les tâches cognitives étudiées à travers les tests comportementaux. L'inhibition pharmacologique offre ici une alternative permettant d'évaluer le rôle immédiat du S1R.

3.2 Approche génétique

L'approche pharmacologique n'a pas permis de démontrer une modulation des fonctions cognitives via l'inhibition du S1R par BD1047. Cette étude n'est également pas spécifique des circuits neuronaux impliqués dans les fonctions cognitives étudiées puisque BD1047 va cibler les S1R du corps entier, et non pas ceux situés spécifiquement dans le cerveau, qui nous intéresse dans notre étude. Bien que des modèles génétiques aient montré des résultats significatifs dans des tests comportementaux semblables à ceux réalisés dans notre étude (Sabino et al., 2009; Chevallier et al., 2011; Snyder et al., 2016), ils peuvent entraîner des problèmes de santé (J. Hong et al., 2017; Abdullah et al., 2018; Couly et al., 2022) et entraîner des adaptations compensatoires lors du développement qui masquent les effets directs de S1R, compliquant l'interprétation des résultats. Pour surmonter ces limitations, nous avons généré des souris où S1R a été spécifiquement délété dans les neurones impliqués dans les processus cognitifs étudiés.

3.2.1 Modèle génétique

Pour explorer le rôle de S1R dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation des émotions, nous avons perturbé génétiquement sa fonction dans les neurones exprimant les récepteurs dopaminergiques Drd1 et Drd2. Ces neurones, localisés majoritairement dans les neurones GABAergiques appelés neurones épineux moyens (MSN) du striatum, sont impliqués dans les fonctions cognitives et émotionnelles et constituent un bon marqueur à cibler dans notre modèle. De plus, les modèles transgéniques exprimant la Cre recombinase dans ces neurones exprimant Drd1 et Drd2 sont bien documentés. Cette approche vise

ainsi à examiner l'influence de S1R sur les processus cognitifs et émotionnels, en ciblant des neurones de réseaux neuronaux reconnus pour leur implication dans les fonctions cognitives et la régulation de l'humeur.

Ces deux types de neurones du striatum ont été ciblés dans nos modèles car ils font partie de deux différents réseaux neuronaux de la signalisation dopaminergique. Cette signalisation dopaminergique est importante pour la régulation de l'apprentissage, de la mémoire, ainsi que pour la régulation émotionnelle. Elle est en effet essentielle à plusieurs processus neurobiologiques fondamentaux pour la cognition (Berke & Hyman, 2000; El-Ghundi et al., 2007; Wise, 2004), à la régulation des émotions (Salgado-Pineda et al., 2005), au mouvement (A. Mishra et al., 2018) et au système de récompense (Berke & Hyman, 2000; Hyman et al., 2006; Nestler, 2005; Perreault et al., 2014).

Cette signalisation est médiée par cinq récepteurs dopaminergiques couplés aux protéines G : D1, D2, D3, D4, et D5. Ces récepteurs sont classés en deux sous-familles en fonction de leurs structures et fonctions : les récepteurs de type D1 (Drd1 et Drd5) et les récepteurs de type D2 (Drd2, Drd3 et Drd4) (Kebabian & Calne, 1979; Jaber et al., 1996; Neve et al., 2004; Beaulieu & Gainetdinov, 2011). Les récepteurs dopaminergiques sont fortement exprimés dans le striatum (Kreitzer & Malenka, 2008; Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Gerfen & Surmeier, 2011; Calabresi et al., 2014), une région clé pour la régulation des mouvements, des processus motivationnels et cognitifs ainsi que dans la régulation de l'humeur.

Ces récepteurs Drd1 et Drd2 sont les deux principaux sous type de récepteurs à la dopamine (Neve et al., 2004). Dans le striatum, les récepteurs Drd1 et Drd2 se retrouvent dans des populations distinctes de MSN GABAergiques, qui constituent respectivement les voies "directe" et "indirecte" des circuits dopaminergiques. Ces récepteurs jouent donc des rôles distincts mais complémentaires dans la régulation de l'apprentissage, de la mémoire, ainsi que dans les comportements liés à l'anxiété et à la dépression. En effet, les récepteurs Drd1 et Drd2 sont couplés à différentes protéines G, qui activent des voies intracellulaires opposées (Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Baik, 2013). Les récepteurs Drd1, impliqués dans la voie directe, sont couplés aux protéines Gs (stimulatrices), stimulant l'adénylate cyclase et augmentant les niveaux d'AMPC, ce qui entraîne une activation de la protéine kinase A (PKA) (Neve et al., 2004; Undieh, 2010; Beaulieu & Gainetdinov, 2011). Cette voie de signalisation stimule la plasticité synaptique, favorisant des processus tels que la LTP, mécanisme central pour le renforcement des connexions neuronales, l'apprentissage et la consolidation des souvenirs. La signalisation via les récepteurs Drd1 est également

associée à une augmentation de la motivation et au système de récompense, ce qui soutient l'apprentissage basé sur la récompense (Berke & Hyman, 2000). De plus, leur activation est généralement liée à des effets anxiolytiques et à une réduction des symptômes dépressifs, en partie grâce à la facilitation des circuits impliqués dans la récompense et la régulation de l'humeur (Salgado-Pineda et al., 2005). En revanche, les récepteurs Drd2, associés à la voie indirecte, sont couplés aux protéines Gi (inhibitrices), inhibant l'adénylate cyclase et réduisant les niveaux d'AMPc (Undieh, 2010). Ces récepteurs Drd2 sont plutôt associés à la dépression à long terme (LTD), un mécanisme de plasticité qui contribue à l'ajustement des connexions synaptiques en réduisant les connexions inutiles ou non optimales, permettant une meilleure signalisation et une plus grande spécificité de la réponse neuronale aux nouvelles informations. Ils sont donc plutôt responsables de l'inhibition des réponses non désirées. En équilibre avec la LTP, la LTD est donc également importante pour l'apprentissage de nouvelles informations et l'oubli des informations non pertinentes, mais aussi pour la régulation des émotions en limitant l'hyperactivation des circuits impliqués (Bear & Malenka, 1994; Collingridge et al., 2010). Cependant, une activation excessive des récepteurs Drd2 est souvent associée à une augmentation de l'anxiété et à des comportements dépressifs, en partie en raison de la diminution de la signalisation dopaminergique positive dans les circuits de la récompense (Nestler, 2005). Ainsi, les récepteurs Drd2 peuvent participer à des processus pathologiques lorsque leur activité est trop élevée, contribuant à des états émotionnels négatifs. Cette divergence fonctionnelle entre les voies Drd1 et Drd2 génère des effets opposés sur l'excitabilité neuronale et la plasticité synaptique, impactant de manière complémentaire les processus d'apprentissage et de mémoire. Cette organisation permet aux deux types de récepteurs d'exercer un contrôle équilibré et régulé sur les comportements moteurs et cognitifs complexes, en contribuant aussi aux réponses émotionnelles comme l'anxiété et la dépression.

S1R pourrait ainsi jouer un rôle clé dans l'équilibre de ces voies de signalisation des neurones exprimant les récepteurs Drd1 et Drd2. En effet, S1R interagit avec diverses protéines du RE et de la MAM où il influence la signalisation calcique et la survie cellulaire (Hayashi & Su, 2007). S1R participe à la facilitation des processus de plasticité synaptique médiée par le calcium et protège les cellules du stress oxydatif, assurant ainsi le bon fonctionnement des neurones exprimant ces récepteurs. En maintenant une activité saine de ces neurones, qui font partie de la signalisation dopaminergique, S1R permet de maintenir un bon équilibre entre ces deux voies. La perte de S1R dans les neurones exprimant les Drd1, de la voie directe, ou dans les neurones exprimant Drd2, de la voie indirecte, peut au contraire perturber l'équilibre entre ces deux voies et mener à des altérations cognitives. L'étude de l'implication de S1R dans ces réseaux

neuronaux primordiaux dans les tâches cognitives et la régulation de l'humeur pourrait offrir des perspectives thérapeutiques pour le traitement de troubles cognitifs et émotionnels telles que la MP et la dépression (Maurice & Su, 2009; Hayashi et al., 2011). En modulant l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition dopaminergiques, S1R pourrait soutenir des comportements sains en améliorant la plasticité synaptique et en régulant l'anxiété et la dépression.

Afin de contrôler que la délétion de S1R a bien fonctionné, nous avons effectué des immunobuvardage avec des échantillons de striatum de souris juvéniles et jeune adulte de nos modèles génétiques (Figure 2.23). Les résultats montrent une délétion majeure de S1R dans le striatum de ces souris, confirmant le fonctionnement de la Cre sous les promoteurs *Drd1* et *Drd2* au niveau du striatum. Cette combinaison génétique ingénieuse permet de cibler plus précisément les circuits neuronaux impliqués dans la signalisation dopaminergique, cruciale pour les comportements étudiés (relatifs à l'apprentissage, la mémoire, l'anxiété et la dépression), tout en évitant les effets compensatoires qui pourraient survenir lors du développement embryonnaire dans les knockouts complets. L'activité de la Cre recombinase sous le contrôle des promoteurs *Drd1* ou *Drd2* commence effectivement après la naissance (Lemberger et al., 2007). Elle coïncide avec le développement de l'expression des récepteurs dopaminergiques dans des régions comme le striatum, où ces récepteurs sont fortement exprimés (Jung & Bennett, 1996). Ces modèles génétiques limitent ainsi les réajustements développementaux possibles qui pourraient invisibiliser l'effet de la délétion de S1R dans les circuits étudiés chez les individus après leurs naissances, ou perturber le développement sain du système nerveux, souhaité pour cette étude.

3.2.2 Tests comportementaux

3.2.2.1 Souris *Drd1*-Cre

3.2.2.1.1 Mémoire et apprentissage

Les résultats montrent une augmentation de l'alternance spontanée dans le labyrinthe en Y chez les souris femelles juvéniles, où le récepteur S1R a été supprimé dans les neurones exprimant le récepteur *Drd1* (*D1-S1R^{KO}*). Ces observations suggèrent que la suppression de S1R dans les neurones *Drd1* impacte positivement la mémoire de travail spatiale, en particulier chez les femelles. La dérégulation du récepteur *Drd1* est plutôt liée à des troubles des fonctions cognitives, de la neuroplasticité, mais aussi altère l'apprentissage en perturbant le renforcement et la récompense. Cette dérégulation est associée à des symptômes pathologiques retrouvés notamment dans la schizophrénie et l'addiction. Dans notre étude,

l'activité de *Drd1* n'est pas directement perturbée mais nous supposons que l'activité du neurone l'exprimant le serait en l'absence de S1R, entraînant ainsi des perturbations dans le circuit dopaminergique associé aux récepteurs *Drd1*, altérant les compétences mnésiques. Dans ce cas, l'effet est opposé à cette hypothèse. L'amélioration de la mémoire de travail spatiale pourrait être liée à un déséquilibre dans l'activité du neurone et entraîner des effets compensatoires dans ce circuit, par exemple, via l'estradiol. En effet, cette hormone sexuelle peut inhiber les courants calciques dans les MSN GABAergiques via un récepteur couplé aux protéines G (GPCR), ce qui pourrait favoriser la libération de dopamine dans le striatum dorsal en diminuant l'inhibition GABAergique (Mermelstein et al., 1996; Yoest et al., 2018, 2019). Cette hormone sexuelle pourrait aussi augmenter la sensibilité des récepteurs *Drd1* à la dopamine via les GPCR, facilitant ainsi la signalisation dopaminergique influençant des comportements tels que la motivation et la récompense impliquées dans l'apprentissage et la mémoire (Küppers et al., 2000; Jacobs & D'Esposito, 2011). Ces ajustements compensatoires sont permis grâce à la plasticité cérébrale, accrue chez les jeunes souris. À mesure que le cerveau vieillit, cette plasticité neuronale et le taux d'hormones sexuelles diminuent, ce qui peut expliquer pourquoi l'effet bénéfique est observé chez les jeunes souris et moins chez les souris plus âgées (Greenblatt et al., 1976; Albert & Newhouse, 2019).

3.2.2.1.2 Comportements de type anxieux

À travers le test OFT, nous avons observé une diminution des comportements anxieux chez les mâles dont S1R a été partiellement délété (*D1-S1R^{ChTz}*). Cette diminution s'observe chez les groupes jeunes adultes, adultes et âgés, mais n'atteint un seuil significatif que chez les souris âgées. Ce résultat suggère que la réduction de S1R dans les neurones exprimant le récepteur dopaminergique *Drd1* pourrait moduler l'anxiété avec des effets plus marqués au cours du vieillissement. En particulier, les mâles *D1-S1R^{CKO}* (perte majeure de S1R) passent significativement plus de temps au centre de l'arène dans l'OFT que leurs homologues *D1-S1R^{ChTz}*, indiquant une réduction des comportements anxieux.

La modulation de l'activité neuronale par S1R chez les souris hétérozygotes n'est que partiellement supprimée. Cette réduction peut créer un déséquilibre dans la régulation de l'anxiété, déséquilibre qui peut notamment favoriser la signalisation dopaminergique inhibitrice par les neurones exprimant les récepteurs *Drd2*, favorisant ainsi davantage les comportements de type anxieux. Les *D1-S1R^{ChTz}* pourraient ainsi exprimer d'avantage d'anxiété que les groupes contrôles. Cela concorde avec la littérature, où l'altération fonctionnelle des neurones exprimant les récepteurs *Drd1* est associée à des troubles d'anxiété, de peur et de dépression (Centonze et al., 2003; Muly et al., 2010; Stahl, 2017). Ce phénomène

pourrait expliquer pourquoi les souris D1-S1R^{CHtz} semblent manifester des niveaux d'anxiété plus élevés que les contrôles, les poussant à éviter le centre de l'arène dans l'OFT, considéré comme une zone anxiogène.

À l'inverse, la perte majeure de S1R chez les souris D1-S1R^{CKO} pourrait avoir un effet anxiolytique paradoxal. Sans la régulation de S1R, le fonctionnement des neurones qui expriment les récepteurs Drd1 pourrait être altéré, et l'équilibre avec la signalisation inhibitrice des neurones exprimant les récepteurs Drd2 pourrait être perturbée. La signalisation inhibitrice serait ainsi favorisée, ce qui pourrait diminuer la sensibilité au stress, favorisant ainsi des comportements exploratoires plus marqués. C'est ce qui expliquerait pourquoi les mâles D1-S1R^{CKO} passent plus de temps au centre de l'arène, un signe potentiel de réduction de l'anxiété.

Cet effet est également observé chez les femelles des mêmes groupes d'âge, mais sans atteindre une significativité statistique. Une hypothèse serait que les œstrogènes, qui jouent un rôle protecteur contre l'anxiété, compensent davantage la perte de S1R chez les femelles où les taux d'œstrogènes sont plus élevés (Greenblatt et al., 1976), atténuant ainsi les effets anxiogènes de cette délétion partielle, tout en maintenant un équilibre semblable aux contrôles.

Concernant l'EPM, une diminution significative du temps passé est observée chez les femelles jeunes adultes et âgées, aussi bien chez les D1-S1R^{CHtz} que chez les D1-S1R^{CKO}. Ce résultat est en accord avec la littérature, car une délétion de S1R altère le fonctionnement neuronal et cause des comportements de type anxieux et dépressif, et la perturbation de la voie dopaminergique est à l'origine de troubles anxieux (Chevallier et al., 2011; Dong et al., 2020; Sabino et al., 2009). Aussi, l'EPM étant davantage anxiogène puisque les bras ouverts sont exposés et surélevés, nous pouvons penser que contrairement à l'OFT, les processus compensatoires, tel que la modulation par les œstrogènes, n'ont pas suffi à alléger les conséquences de la perte de S1R chez ces groupes de femelles.

Cet effet n'est pas observé chez les mâles. Cette différence entre les mâles et les femelles peut simplement s'expliquer par le fait que l'EPM est plus anxiogène que l'OFT et implique davantage l'exposition et la hauteur que l'OFT, qui lui implique davantage des comportements exploratoires, motivés. Les femelles étant plus sensibles à l'anxiété (McLean et al., 2011), la perte de S1R pourrait avoir plus de conséquences que pour les mâles, moins sensibles à l'anxiété.

Aucune différence significative n'a été observée dans les groupes juvéniles, tant chez les mâles que chez les femelles, que ce soit pour l'OFT ou pour l'EPM. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le système dopaminergique, dont les neurones qui le composent, dont les neurones exprimant les *Drd1* et *Drd2*, est encore en cours de développement chez les juvéniles, et que cette plasticité pourrait permettre une compensation plus efficace de la perte de S1R à cet âge. Ce développement dynamique du système neuronal pourrait masquer les effets d'une délétion précoce du S1R (Islam & Blaess, 2024). Les groupes adultes et âgés doivent cependant être complétés afin d'étudier si cet effet persiste à travers les différents stades ontogéniques.

3.2.2.1.3 Comportements de type dépressif

À travers le test de nage forcée, nous observons une diminution significative de l'immobilité chez les mâles D1-S1R^{CKO} juvéniles, jeunes adultes et âgés. Comme nous avons pu le voir, un déséquilibre dans la modulation des neurones exprimant *Drd1* peut aggraver les comportements de type dépressif. Cependant, nous n'observons pas ces effets significatifs, voire une tendance opposée, chez les mâles âgés D1-S1R^{CKO}. Une hypothèse pouvant expliquer ces observations est qu'ici, les neurones exprimant le récepteur *Drd1* sont largement impliqués dans la régulation de la motivation, des comportements de récompense et de la locomotion. La diminution de S1R dans les neurones *Drd1* pourrait favoriser l'hyperactivité ou l'hyperréactivité de cette voie dopaminergique. Cela pourrait entraîner une diminution de l'immobilité dans le FST, car les souris sont plus actives, motivées, ou enclins à lutter, au lieu de « se résigner » à l'immobilité. Il est ainsi possible que l'équilibre motivationnel change, altérant la manière dont les mâles D1-S1R^{CKO} perçoivent et réagissent à des situations de stress inévitables, les rendant moins susceptibles de manifester des comportements de résignation (immobilité) mais plutôt à adopter un comportement plus résilient et résistant face à une situation stressante comme la nage forcée. Chez les mâles âgés, l'absence de différences significatives peut s'expliquer par l'activité physique réduite inhérente à l'âge. En effet, le test de nage forcée est un défi physique et les souris âgées, moins actives, expriment d'avantage d'immobilité qui pourrait être associée à un épuisement plus rapide que pour les autres groupes d'âge plus jeunes. Enfin, l'haplosuffisance des hétérozygotes semble suffire à maintenir un équilibre similaire à ceux retrouvés dans les groupes contrôles.

Des mécanismes compensatoires différents entre les mâles et les femelles peuvent expliquer que ces différences ne s'observent pas chez les femelles, possiblement liées au fait que les œstrogènes peuvent compenser la perte de S1R.

Il n'y a pas de différences observées au niveau du TST, chez les mâles comme chez les femelles. Il est possible que dans des conditions physiologiques normales, sans modèle de stress chronique ou de dépression induite, la suppression de S1R n'ait pas d'effet majeur sur les comportements liés à la dépression. Le test de TST, moins challengeant, est moins sensible aux conséquences de la perte de S1R dans les neurones exprimant *Drd1*, ce qui peut expliquer l'absence de différences significatives dans ce test. S1R pourrait jouer un rôle plus important dans des situations de déséquilibre ou de pathologie, comme les modèles de dépression induite, plutôt que dans un état basal avec des répercussions observables dans le TST, et peut-être des différences davantage significatives dans le SFT, chez les mâles comme chez les femelles.

Enfin, le TST et FST mesurent principalement la réponse à un stress aigu. Il se peut que la délétion de S1R affecte plus particulièrement les réponses au stress chronique (plutôt que les réponses aiguës). Un modèle de stress chronique ou une exposition prolongée à des situations anxiogènes pourrait révéler des différences comportementales plus marquées.

3.2.2.2 Souris *Drd2-Cre*

3.2.2.2.1 Mémoire et apprentissage

Chez les souris ayant une délétion de S1R dans les neurones exprimant les récepteurs *Drd2*, aucune différence significative n'a été observée, ni chez les mâles, ni chez les femelles par rapport aux groupes contrôles. Cependant, certaines variations sont présentes entre les souris D2-S1R^{CHTz} et D2-S1R^{KO}. Il est probable que chez les jeunes femelles adultes, la perte de S1R soit compensée par les œstrogènes, ce qui pourrait contribuer à une meilleure performance cognitive. En effet, les niveaux d'œstrogènes sont élevés à cette phase de la vie, et ils jouent un rôle clé dans l'amélioration des fonctions mnésiques (Frick, 2009; Esencan et al., 2022; Cheng et al., 2023). Avec l'âge, cette compensation hormonale disparaît en raison de la chute significative des taux d'œstrogènes (Frick, 2009; Ferreira, 2023), entraînant un retour des performances cognitives à un niveau comparable à celui des groupes contrôles chez les souris âgées.

Chez les souris hétérozygotes, où S1R est partiellement présent, l'effet bénéfique de la réduction de la modulation des neurones du circuit inhibiteur médié par *Drd2* semble se maintenir malgré le vieillissement. En revanche, chez les mâles, la suppression de S1R dans les neurones *Drd2* n'est pas suffisante pour produire des effets notables sur la mémoire de travail spatiale, probablement parce que la modulation hormonale qui compenserait la perte de S1R est moins marquée que chez les femelles.

Dans le même ordre d'idée que pour les souris *Drd1-Cre*, la délétion de S1R chez les mâles ne suffit pas à générer des déficits mnésiques significatifs, probablement en raison de la simplicité relative de la tâche cognitive du labyrinthe en Y. Le déséquilibre lié à la perte de S1R pourrait être facilement compensé par d'autres circuits neuronaux, ou bien être trop faible pour être décelé. Une épreuve plus exigeante sur le plan cognitif, nécessitant un apprentissage et une mémorisation plus intensifs, pourrait révéler des déficiences plus prononcées. Le labyrinthe de Barnes serait un test complémentaire permettant d'étudier cela, car il implique un apprentissage complexe basé sur l'acquisition et la mémorisation des repères visuo-spatiaux, essentiels pour choisir la direction et le chemin optimal et localiser la boîte de fuite. De plus, le caractère stressant de la plateforme exposée et surélevée ajoute une motivation supplémentaire pour trouver rapidement la boîte de fuite. L'entrée dans la boîte de fuite, endroit sécuritaire et associé au retour en cage, ajoute également une valeur de récompense du comportement de fuite. Ce test, plus difficile, plus long, et associé à une valeur motivationnelle, permettrait ainsi un recrutement plus important des circuits impliqués dans la motivation et la récompense, ce qui pourrait amplifier l'impact de la délétion de S1R, notamment chez les femelles.

3.2.2.2.2 Comportements de type anxieux

L'haplosuffisance de S1R dans les neurones exprimant les récepteurs *Drd2* favorise ici les comportements de type anxieux chez les mâles et les femelles à travers le test de l'OFT. Les mâles passent significativement moins de temps au centre chez les groupes adultes et âgés par rapport aux groupes contrôle, et bien que la même tendance se dessine chez les jeunes adultes, la différence n'a pas atteint de significativité. Chez les femelles en revanche, les différences du temps passé au centre entre les groupes contrôles et hétérozygotes sont toutes significatives. Comme pour les souris *Drd1-Cre*, la diminution de la modulation de *Drd2* par S1R peut provoquer un déséquilibre entre les voies inhibitrices et excitatrices, qui pourrait avoir des répercussions sur les comportements de type anxieux (Kawahata et al., 2024). Aussi, l'œstrogène a moins d'effet sur les *Drd2* que sur les *Drd1* ce qui pourrait expliquer que nous observons davantage de différences significatives chez les femelles dont S1R a été délété dans les neurones exprimant les récepteurs *Drd2*. En effet, les œstrogènes affectent moins la disponibilité des récepteurs *Drd2* dans le striatum (Petersen et al., 2021), il n'y aurait alors pas autant d'effet compensatoire médié par les œstrogènes que ce qui est observé avec les femelles *Drd1-Cre*.

3.2.2.2.3 Dépression

Ici, la délétion de S1R dans les neurones exprimant Drd2 impacte d'avantage les sujets âgés, mâles comme femelles, à travers les tests de FST et TST. En effet, la dysfonction de ces neurones exacerbe davantage les comportements de type dépressifs (Kawahata et al., 2024), ce qui peut expliquer que les effets s'observent également dans le TST, moins sensible à ces comportements. L'augmentation de l'immobilité seulement chez les souris âgées peut ici aussi s'expliquer par les caractéristiques physiques liées à l'âge. Les souris âgées sont moins actives et restent d'avantage immobiles que les souris plus jeunes. Comme pour les souris Drd1-Cre, il se peut que la délétion de S1R ait davantage de répercussions lorsque l'exposition au stress ou à un milieu anxiogène est plus longue, lorsque le système est davantage challengé.

3.3 Conclusion et perspectives

L'absence de S1R est à l'origine de perturbations comportementales certaines, avec en général une augmentation des comportements de type anxieux et dépressifs. Cependant, cet effet ne s'observe pas systématiquement. Selon les tests comportementaux, le sexe et l'âge, la plasticité neuronale ou les effets compensatoires peuvent en effet corriger les effets de la perte de S1R dans les neurones exprimant Drd1 ou ceux exprimant Drd2. Ces effets peuvent être aussi bien liés aux hormones sexuelles connues pour interagir aussi bien avec les récepteurs à la dopamine qu'avec S1R, mais peuvent également provenir de l'action régulatrice de S1R trouvée dans d'autres types neuronaux. En effet, S1R module également la neurotransmission glutamatergique et GABAergique, essentiels dans la régulation des circuits cortico-striataux. La perte de S1R pourrait ainsi induire une plasticité synaptique adaptative, telle qu'une augmentation de la libération de glutamate ou une réduction de la réactivité des récepteurs NMDA/AMPA au glutamate pour compenser la perturbation du S1R (Nguyen et al., 2017; Aishwarya et al., 2021). Des mécanismes compensatoires pourraient également être médié par le récepteur Sigma-2 (S1R). En effet, bien qu'encore peu caractérisé, S2R est connu pour réguler l'activité neuronale, mais aussi les circuits dopaminergiques. Il suscite également de l'intérêt pour le traitement de maladies neurodégénératives et le traitement de désordre cognitifs (Derbez et al., 2002; Terada et al., 2019; Lizama et al., 2023). Il pourrait ainsi agir sur les récepteurs dopaminergiques et l'activité du neurone, permettant ainsi de maintenir un certain fonctionnement neuronal sain, ainsi que l'équilibre entre les voies dopaminergiques et limiter les conséquences comportementales. Aussi, la signalisation GABAergique dans les interneurons du striatum pourrait s'ajuster, augmentant ou diminuant l'inhibition pour maintenir l'équilibre excitation/inhibition dans les circuits du striatum, régulant indirectement les effets sur la signalisation dopaminergique. Les

interneurones cholinergiques pourraient également ajuster la libération d'acétylcholine pour compenser le déséquilibre engendré par l'absence de S1R.

Enfin, il se pourrait que S1R soit bénéfique et joue une fonction importante dans la régulation de l'activité neuronale, la survie cellulaire, et la neuroplasticité lorsque le système est davantage challengé. Ainsi son action pourrait limiter les répercussions comportementales d'un déséquilibre dans le cadre de maladie neurodégénératives, ou comme ici, lorsqu'un équilibre important dans les processus cognitif et de régulation d'humeur tel que la signalisation dopaminergique, est déséquilibré. Son absence, à l'inverse, pourrait provoquer plus de conséquences négatives sur les processus cognitifs et la régulation de l'humeur.

Pour approfondir la compréhension de l'implication de S1R dans ces processus, des études complémentaires sont indispensables. Une première étape serait de compléter les groupes expérimentaux, en particulier les groupes de souris adultes et âgées, afin d'obtenir des données plus robustes et d'interpréter avec certitude les effets observés. Il serait pertinent d'envisager des tests comportementaux plus complexes ou plus longs, qui challenge davantage les aptitudes cognitives étudiées. Des tests qui sollicitent davantage le système dopaminergique, tels que le labyrinthe de Barnes, ou encore des protocoles de stress chronique, connus pour induire des réponses anxieuses et dépressives, sont également des études complémentaires intéressantes. Ces tests permettraient d'explorer plus en profondeur l'hypothèse selon laquelle les effets de la délétion de S1R dans les circuits dopaminergiques pourraient être amplifiés dans des conditions cognitives ou émotionnelles plus exigeantes. Une telle approche offrirait une vision plus complète de l'impact de S1R sur la régulation des comportements complexes, en particulier dans des contextes où le système dopaminergique est fortement sollicité. L'étude électrophysiologique sur tranche de cerveaux de nos différentes lignées permettrait également de comprendre, au niveau cellulaire, les conséquences de la délétion de S1R dans l'activité des neurones exprimant les récepteurs Drd1 et Drd2. Cette approche permettra de comprendre l'origine des troubles cognitifs observés à travers les tests comportementaux. Un marqueur fluorescent associé aux neurones exprimant un certain type de protéine, comme Drd1td_Tomato ciblant les récepteurs Drd1, peut être utilisé afin d'affiner la spécificité des neurones étudiés en électrophysiologie. L'excitabilité synaptique, la transmission synaptique et la potentialisation à long terme permettront d'analyser la fonction neuronale en l'absence de S1R. Cette approche peut expliquer, au niveau cellulaire, les changements comportementaux observés.

Afin d'acquiescer davantage de précisions temporelle et spatiale, ces études peuvent être complétées avec un modèle murin permettant la génération de la délétion de S1R spécifiquement aux stades ontogéniques choisis. L'injection d'un « virus adéno-associé » exprimant la Cre-Recombinase (AAV-Cre) pourra être utilisé pour provoquer la suppression de S1R dans la zone ciblée (Stoica et al., 2013; Grames et al., 2018) spécifiquement chez les souris juvéniles, jeunes adultes, adultes ou âgées. Pour cela, une chirurgie stéréotaxique intracrânienne va permettre l'injection du virus au niveau du striatum sur des souris dont le gène de S1R est floxé ($S1R^{F/FI}$ et $S1R^{FI/WT}$). Ce modèle limiterait ainsi la mise en place d'effets compensatoires probables par une délétion de S1R à très long terme, et permettra de cibler spécifiquement le lieu d'injection, à savoir le striatum dans notre cas. Ces souris pourraient ensuite être soumises aux mêmes tests comportementaux, et les tranches de cerveaux de ces souris pourront également être étudiées en électrophysiologie. Cette approche permettrait de comprendre si l'absence nouvelle de S1R dans une aire cérébrale ciblées aurait d'avantage d'impact sur les comportements, comme sur l'activité cellulaire. S1R modulant l'activité des canaux ioniques, et donc le flux d'ions entrant et sortant de la cellule, la perte de S1R pourrait altérer l'activité neuronale, la neurotransmission et ainsi les circuits neuronaux impliqués dans l'apprentissage, la mémoire et la régulation des émotions. Ces perturbations cellulaires pourraient être détectables au niveau comportemental.

De façon complémentaire, l'injection d'un AAV recombinant (rAAV) au niveau du striatum pourra être effectuée et entraînera l'expression de notre protéine S1R au niveau du striatum, où S1R a été préalablement délété. Si la délétion de S1R au niveau du striatum engendre des troubles comportementaux qui sont atténués avec l'expression de novo de S1R, alors un lien direct de causalité pourra être établi soulignant l'implication de S1R dans les fonctions cognitives et de régulation de l'humeur.

Cette étude translationnelle combinant une approche pharmacologique et génétique offre davantage d'éléments faisant avancer notre compréhension sur l'implication de S1R dans des fonctions cognitives complexes telles que l'apprentissage, la mémoire, ainsi que la régulation des comportements émotionnels, élargissant également notre compréhension des processus neurobiologiques fondamentaux. En intégrant les différences liées à l'âge et au sexe, cette étude permet également d'affiner la compréhension de l'implication de S1R dans les mécanismes sous-jacents en fonction des caractéristiques physiologiques propres à chaque groupe. Cette étude offre ainsi une vision plus nuancée et individualisée des implications de S1R. Cela revêt une importance particulière pour des pathologies complexes comme les maladies neurodégénératives (MA, MP, SLA), et les troubles psychiatriques (dépression, anxiété, schizophrénie), souvent caractérisés par des altérations cognitives et affectives.

En identifiant les mécanismes par lesquels S1R influence ces processus, ces travaux pourraient ainsi faire avancer les connaissances nécessaires au développement de stratégies thérapeutiques ciblées et adaptées à des populations spécifiques, non seulement dans le but d'atténuer les symptômes de ces pathologies, mais potentiellement en intervenant en amont pour limiter leur progression.

CONCLUSION

L'implication de S1R dans les processus cognitifs et la régulation de l'humeur a été explorée à travers ces études comportementales par une approche pharmacologique puis génétique. Cette étude nous a permis de comprendre que la perturbation aiguë de S1R par l'administration de son antagoniste ne suffit pas à perturber conséquemment l'activité neuronale, n'impactant pas les comportements étudiés. La perturbation chronique de S1R nous a permis, quant à elle, d'observer des conséquences significatives, aussi bien sur l'apprentissage et la mémoire, que sur la régulation de l'humeur. Une différence entre mâles et femelles, et selon l'âge des souris, a également pu être mise en évidence.

Ces résultats suggèrent donc que S1R joue un rôle modulateur certain dans ces processus, bien que son influence varie selon les conditions physiologiques et les comportements étudiés. Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces variations, des études complémentaires sont nécessaires. L'utilisation de virus adéno-associé AAV permettrait, par exemple, d'induire la délétion ciblée de S1R à des stades ontogéniques spécifiques, offrant ainsi une meilleure compréhension de son implication avec l'âge. Par ailleurs, des études électrophysiologiques seraient essentielles pour explorer les conséquences de cette délétion au niveau cellulaire, en particulier sur l'excitabilité neuronale, la transmission synaptique et la potentialisation à long terme, qui sont des processus fondamentaux pour les fonctions cognitives et la régulation de l'humeur.

En approfondissant la compréhension du fonctionnement neuronal et des répercussions comportementales des perturbations pharmacologiques ou génétiques, notamment par l'étude de S1R, cette recherche fournit des connaissances essentielles pour le développement futur de stratégies thérapeutiques visant les troubles cognitifs. Cette démarche est d'autant plus cruciale face à l'augmentation des maladies neurodégénératives, souvent associées à des déficits cognitifs et émotionnels. En intégrant les variations d'âge et de sexe, l'étude propose également une perspective plus individualisée sur les mécanismes sous-jacents. En effet, en révélant l'influence spécifique de S1R sur les fonctions cognitives, cette étude approfondit notre compréhension de la régulation de ces processus et identifie des systèmes potentiellement pertinents pour le développement de thérapies futures et adaptés à chaque individu. En particulier, elle met en évidence les effets variables de la modulation de S1R en fonction des caractéristiques physiologiques individuelles tel que l'âge et le sexe, soulignant l'importance de ces facteurs dans les processus cognitifs. Ces résultats, bien qu'éloignés d'une application clinique

immédiate, ouvrent des perspectives pour des approches thérapeutiques ciblées. Ils pourraient être particulièrement utiles dans la recherche sur des pathologies complexes telles que les maladies neurodégénératives (comme Alzheimer, Parkinson et SLA) et certains troubles psychiatriques (tels que la dépression, l'anxiété et la schizophrénie).

ANNEXE A

Génotypage des modèles transgéniques

Locus	Primer (5'-3')	Paramètres des cycles		Fragment produit
		Temps - °C	Cycles	
<i>Sigmar1</i> floxé (PCR standard)	NDEL1 Sens ATCTGGCTAGCAAAC TCCTGGTGG NDEL2 Antisens AACACCTAATACCAA TGGCATCACCTGG	2min. - 94	1 x	278 pb (WT) 421 pb (Tg)
		30s - 94	30 x	
		30s - 60		
		1min. - 72	1 x	
		5min - 72	n/a	
<i>Drd1</i> ^{Cre} (PCR par essai, touchdown PCR en anglais)	Drd1a Sens GCTATGGAGATGCTCCTGATGGAA CreGS Antisens CGGCAAACGGACAGAAGCATT	5min. - 94	1 x	340 pb (Tg)
		15s - 94	40 x*	
		30s - 65 to 55		
		40s - 72	1x	
		5min - 72	n/a	
<i>Drd2</i> ^{Cre} (PCR par essai)	Drd2 (32108) Sens GTGCGTCAGCATTGGAGCAA CreGS Antisens CGGCAAACGGACAGAAGCATT	5min. - 94	1 x	700 pb (Tg)
		15s - 94	40 x*	
		30s - 65 to 55		
		40s - 72	1x	
		5min - 72	n/a	

*Les 10 premiers cycles débutent à 65°C et diminuent de 1,0°C jusqu'à 55°C; les 30 cycles suivants sont à 55°C.

Tg : transgénique, pb : paire de bases, WT : Wild Type

Amorces utilisées pour le génotypage et paramètres des cycles PCR

ANNEXE B

Tableaux illustrant le processus d'homogénéisation des groupes pour l'approche pharmacologique

Identification	Sexe	Temps Session T1.2 en secondes																					
779	Mâle	182	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">Division des groupes par temps et moyenne</p> <p>Groupe rapide (10) : en dessous de 60 35</p> <p>Groupe moyen (9) : entre 61 et 120 87</p> <p>Groupe lent (10) : au dessus de 120 233</p> </div>																				
781	Mâle	66																					
794	Mâle	300																					
796	Mâle	40																					
849	Mâle	47																					
853	Mâle	273																					
856	Mâle	278	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">Attribution des souris par groupes</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Moyenne totale T1.2</td><td colspan="3" style="text-align: center;">(120)</td></tr> <tr><td>Moyenne VHC T1.2</td><td style="text-align: center;">238</td><td style="text-align: center;">90</td><td style="text-align: center;">33</td></tr> <tr><td>Moyenne totale VHC T1.2</td><td style="text-align: center;">(122)</td><td style="text-align: center;">F : 5</td><td style="text-align: center;">M = 9</td></tr> <tr><td>Moyenne BD T1.2</td><td style="text-align: center;">229</td><td style="text-align: center;">85</td><td style="text-align: center;">38</td></tr> <tr><td>Moyenne totale BD T1.2</td><td style="text-align: center;">(117)</td><td style="text-align: center;">F : 5</td><td style="text-align: center;">M = 10</td></tr> </table> </div>	Moyenne totale T1.2	(120)			Moyenne VHC T1.2	238	90	33	Moyenne totale VHC T1.2	(122)	F : 5	M = 9	Moyenne BD T1.2	229	85	38	Moyenne totale BD T1.2	(117)	F : 5	M = 10
Moyenne totale T1.2	(120)																						
Moyenne VHC T1.2	238	90		33																			
Moyenne totale VHC T1.2	(122)	F : 5		M = 9																			
Moyenne BD T1.2	229	85		38																			
Moyenne totale BD T1.2	(117)	F : 5		M = 10																			
861	Mâle	31																					
863	Mâle	109																					
798	Femelle	17																					
799	Femelle	30																					
800	Femelle	75																					
864	Femelle	109																					
865	Femelle	155																					
780	Mâle	65	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Moyenne femelles :</td><td>Total</td><td style="text-align: center;">VHC : 77</td></tr> <tr><td></td><td>79</td><td style="text-align: center;">BD : 80</td></tr> <tr><td>Moyenne mâles :</td><td>Total</td><td style="text-align: center;">VHC : 147</td></tr> <tr><td></td><td>141</td><td style="text-align: center;">BD : 136</td></tr> </table> </div>	Moyenne femelles :	Total	VHC : 77		79	BD : 80	Moyenne mâles :	Total	VHC : 147		141	BD : 136								
Moyenne femelles :	Total	VHC : 77																					
	79	BD : 80																					
Moyenne mâles :	Total	VHC : 147																					
	141	BD : 136																					
793	Mâle	64																					
795	Mâle	152																					
848	Mâle	107																					
850	Mâle	48																					
854	Mâle	300																					
855	Mâle	35																					
857	Mâle	242																					
858	Mâle	300																					
862	Mâle	42																					
797	Femelle	99	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">Légende</p> <p>VHC = groupe véhicule</p> <p>BD = groupe BD1047</p> <p>F = Femelle</p> <p>M = Mâle</p> </div>																				
782	Femelle	19																					
783	Femelle	150																					
866	Femelle	88																					
867	Femelle	44																					

Les moyennes des catégories de temps de chaque groupe (VHC et BD) doivent être proches des moyennes des catégories de temps de toutes les souris (35, 87 et 233).

Les moyennes de temps de chaque groupe (VHC : 122 et BD : 117) doivent être proches de la moyenne de temps de toutes les souris (120).

Les moyennes de temps de chaque sexe pour chaque groupe (VHC et BD) doivent être proches de la moyenne de temps de toutes les souris par sexe (79 et 141).

tableau explicatif du processus de sélection de d'homogénéisation des groupes véhicule et BD1047

Chaque souris a été catégorisée en fonction de son temps de fuite lors de la session T1.2 du test de labyrinthe de Barnes. Elles ont été distribuées en 3 groupes : le groupe rapide, moyen et lent. Le groupe véhicule et le groupe BD1047 formé était composé d'autant de mâles et de femelles, les moyennes des temps de chaque souris étaient également similaires.

RÉFÉRENCES

- Abdullah, C. S., Alam, S., Aishwarya, R., Miriyala, S., Panchatcharam, M., Bhuiyan, M. A. N., Peretik, J. M., Orr, A. W., James, J., Osinska, H., Robbins, J., Lorenz, J. N., & Bhuiyan, Md. S. (2018). Cardiac Dysfunction in the Sigma 1 Receptor Knockout Mouse Associated With Impaired Mitochondrial Dynamics and Bioenergetics. *Journal of the American Heart Association*, 7(20), e009775. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009775>
- Abraham, M. J., Fleming, K. L., Raymond, S., Wong, A. Y. C., & Bergeron, R. (2019). The sigma-1 receptor behaves as an atypical auxiliary subunit to modulate the functional characteristics of Kv1.2 channels expressed in HEK293 cells. *Physiological Reports*, 7(12), e14147. <https://doi.org/10.14814/phy2.14147>
- Abush, H., & Akirav, I. (2010). Cannabinoids modulate hippocampal memory and plasticity. *Hippocampus*, 20(10), 1126-1138. <https://doi.org/10.1002/hipo.20711>
- Ainsworth, K., Smith, S. E., Zetterström, T. S. C., Pei, Q., Franklin, M., & Sharp, T. (1998). Effect of antidepressant drugs on dopamine D1 and D2 receptor expression and dopamine release in the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology*, 140(4), 470-477. <https://doi.org/10.1007/s002130050791>
- Aishwarya, R., Abdullah, C. S., Morshed, M., Remex, N. S., & Bhuiyan, Md. S. (2021). Sigmar1's Molecular, Cellular, and Biological Functions in Regulating Cellular Pathophysiology. *Frontiers in Physiology*, 12, 705575. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.705575>
- Albert, K. M., & Newhouse, P. A. (2019). Estrogen, Stress, and Depression : Cognitive and Biological Interactions. *Annual review of clinical psychology*, 15, 399-423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557>
- 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., & Collaborators, C. (2013). The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: Overview. *British Journal of Pharmacology*, 170(8), 1449-1458. <https://doi.org/10.1111/bph.12444>
- 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. <https://doi.org/10.1002/ana.22534>
- Altemus, M., Sarvaiya, N., & Epperson, C. N. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(3), 320-330. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004>
- Antonini, V., Marrazzo, A., Kleiner, G., Coradazzi, M., Ronsisvalle, S., Prezzavento, O., Ronsisvalle, G., & Leanza, G. (2011). Anti-Amnesic and Neuroprotective Actions of the Sigma-1 Receptor Agonist (-)-MR22 in Rats with Selective Cholinergic Lesion and Amyloid Infusion. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(3), 569-586. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101794>

Anxiety Disorders—National Institute of Mental Health (NIMH). (s. d.). Consulté 25 juin 2024, à l'adresse <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders>

Arevalo, M.-A., Azcoitia, I., & Garcia-Segura, L. M. (2015). The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(1), 17-29. <https://doi.org/10.1038/nrn3856>

Ásgeirsdóttir, H. N., Cohen, S. J., & Stackman, R. W. (2020). Object and place information processing by CA1 hippocampal neurons of C57BL/6J mice. *Journal of Neurophysiology*, *123*(3), 1247-1264. <https://doi.org/10.1152/jn.00278.2019>

Assini, F. L., Duzzioni, M., & Takahashi, R. N. (2009). Object location memory in mice : Pharmacological validation and further evidence of hippocampal CA1 participation. *Behavioural Brain Research*, *204*(1), 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.005>

Ayano, G. (2016). Dopamine : Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment*, *2*(2). <https://doi.org/10.4172/2471-271X.1000120>

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. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00677-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00677-3)

Azam, S., Haque, M. E., Balakrishnan, R., Kim, I.-S., & Choi, D.-K. (2021). The Ageing Brain : Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683459>

Baddeley, A. (2003). Working memory : Looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience*, *4*(10), 829-839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>

Báez-Mendoza, R., & Schultz, W. (2013). The role of the striatum in social behavior. *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 233. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00233>

Baik, J.-H. (2013). Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in Neural Circuits*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00152>

Bairy, L., & Kumar, S. (2019). Neurotransmitters and neuromodulators involved in learning and memory. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, *8*, 2777. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20195296>

Balasuriya, D., D'Sa, L., Talker, R., Dupuis, E., Maurin, F., Martin, P., Borgese, F., Soriani, O., & Edwardson, J. M. (2014). A Direct Interaction between the Sigma-1 Receptor and the hERG Voltage-gated K⁺ Channel Revealed by Atomic Force Microscopy and Homogeneous Time-resolved Fluorescence (HTRF®) *. *Journal of Biological Chemistry*, *289*(46), 32353-32363. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.603506>

Balasuriya, D., Stewart, A. P., Crottès, D., Borgese, F., Soriani, O., & Edwardson, J. M. (2012). The Sigma-1 Receptor Binds to the Nav1.5 Voltage-gated Na⁺ Channel with 4-Fold Symmetry *. *Journal of Biological Chemistry*, 287(44), 37021-37029. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.382077>

Bazzett, T. J., & Becker, J. B. (1994). Sex differences in the rapid and acute effects of estrogen on striatal D2 dopamine receptor binding. *Brain Research*, 637(1-2), 163-172. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91229-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91229-7)

Bear, M. F., & Malenka, R. C. (1994). Synaptic plasticity : LTP and LTD. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(3), 389-399. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90101-5](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90101-5)

Beaulieu, J.-M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 63(1), 182-217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>

Becker, J. B. (1990). Direct effect of 17 beta-estradiol on striatum : Sex differences in dopamine release. *Synapse (New York, N.Y.)*, 5(2), 157-164. <https://doi.org/10.1002/syn.890050211>

Belujon, P., & Grace, A. A. (2017). Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(12), 1036-1046. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056>

Bendis, P. C., Zimmerman, S., Onisiforou, A., Zanos, P., & Georgiou, P. (2024). The impact of estradiol on serotonin, glutamate, and dopamine systems. *Frontiers in Neuroscience*, 18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1348551>

Berke, J. D., & Hyman, S. E. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron*, 25(3), 515-532. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81056-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81056-9)

Bernard-Marissal, N., Médard, J.-J., Azzedine, H., & Chrast, R. (2015). Dysfunction in endoplasmic reticulum-mitochondria crosstalk underlies SIGMAR1 loss of function mediated motor neuron degeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 4), 875-890. <https://doi.org/10.1093/brain/awv008>

Bessa, J. M., Morais, M., Marques, F., Pinto, L., Palha, J. A., Almeida, O. F. X., & Sousa, N. (2013). Stress-induced anhedonia is associated with hypertrophy of medium spiny neurons of the nucleus accumbens. *Translational Psychiatry*, 3(6), e266-e266. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.39>

Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The Neurobiology of Semantic Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(11), 527-536. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.001>

Blazer, D. G. (2003). Depression in late life : Review and commentary. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(3), 249-265. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.m249>

Borbély, E., Varga, V., Szögi, T., Schuster, I., Bozsó, Z., Penke, B., & Fülöp, L. (2022). Impact of Two Neuronal Sigma-1 Receptor Modulators, PRE084 and DMT, on Neurogenesis and Neuroinflammation in an A β 1-42-

Injected, Wild-Type Mouse Model of AD. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2514. <https://doi.org/10.3390/ijms23052514>

Bowen, W. D., Hellewell, S. B., & McGarry, K. A. (1989). Evidence for a multi-site model of the rat brain σ receptor. *European Journal of Pharmacology*, 163(2), 309-318. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90200-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90200-8)

Brann, D. W., Dhandapani, K., Wakade, C., Mahesh, V. B., & Khan, M. M. (2007). Neurotrophic and Neuroprotective Actions of Estrogen : Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Steroids*, 72(5), 381-405. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.02.003>

Brann, D. W., Lu, Y., Wang, J., Zhang, Q., Thakkar, R., Sareddy, G. R., Pratap, U. P., Tekmal, R. R., & Vadlamudi, R. K. (2022). Brain-derived estrogen and neural function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 793-817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.014>

Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory : What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(1), 51-61. <https://doi.org/10.1038/35049064>

Bueno, D. (2019). Genetics and Learning : How the Genes Influence Educational Attainment. *Frontiers in Psychology*, 10, 1622. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01622>

Burré, J., Sharma, M., & Südhof, T. C. (2018). Cell Biology and Pathophysiology of α -Synuclein. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3), a024091. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024091>

Cabana-Domínguez, J., Torrico, B., Reif, A., Fernández-Castillo, N., & Cormand, B. (2022). Comprehensive exploration of the genetic contribution of the dopaminergic and serotonergic pathways to psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01771-3>

Cadena, D. B., & Lamprea, M. R. (2021). Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity related to the acquisition of a spatial task in the Barnes maze. *Learning and Motivation*, 74, 101711. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2021.101711>

Carnally, S. M., Johannessen, M., Henderson, R. M., Jackson, M. B., & Edwardson, J. M. (2010). Demonstration of a direct interaction between sigma-1 receptors and acid-sensing ion channels. *Biophysical Journal*, 98(7), 1182-1191. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.12.4293>

Castagné, V., Moser, P., Roux, S., & Porsolt, R. D. (2011). Rodent Models of Depression : Forced Swim and Tail Suspension Behavioral Despair Tests in Rats and Mice. *Current Protocols in Neuroscience*, 55(1). <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0810as55>

Castagné, V., Porsolt, R. D., & Moser, P. (2009). Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *European Journal of Pharmacology*, 616(1-3), 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.018>

Castro, D. C., & Berridge, K. C. (2014). Opioid hedonic hotspot in nucleus accumbens shell : Mu, delta, and kappa maps for enhancement of sweetness « liking » and « wanting ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(12), 4239-4250. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4458-13.2014>

Castro, D. C., & Bruchas, M. R. (2019). A Motivational and Neuropeptidergic Hub : Anatomical and Functional Diversity within Nucleus Accumbens Shell. *Neuron*, 102(3), 529-552. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.003>

Cauda, F., Cavanna, A. E., D'agata, F., Sacco, K., Duca, S., & Geminiani, G. C. (2011). Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens : A combined functional connectivity and structure-based meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 2864-2877. <https://doi.org/10.1162/jocn.2011.21624>

Chamberlain, S. R., & Robbins, T. W. (2013). Noradrenergic modulation of cognition : Therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(8), 694-718. <https://doi.org/10.1177/0269881113480988>

Charalampopoulos, I., Tsatsanis, C., Dermitzaki, E., Alexaki, V.-I., Castanas, E., Margioris, A. N., & Gravanis, A. (2004). Dehydroepiandrosterone and allopregnanolone protect sympathoadrenal medulla cells against apoptosis via antiapoptotic Bcl-2 proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8209-8214. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306631101>

Chen, A.-F., Ma, W.-H., Xie, X.-Y., & Huang, Y.-S. (2021). Sigma-2 Receptor as a Potential Drug Target. *Current Medicinal Chemistry*, 28(21), 4172-4189. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200902172615>

Chen, J., Li, G., Qin, P., Chen, J., Ye, N., Waddington, J. L., & Zhen, X. (2021). Allosteric Modulation of the Sigma-1 Receptor Elicits Antipsychotic-like Effects. *Schizophrenia Bulletin*, 48(2), 474-484. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab137>

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 (Oxford, England)*, 25(7), 960-975. <https://doi.org/10.1177/0269881111400648>

Chu, U. B., & Ruoho, A. E. (2016). Biochemical Pharmacology of the Sigma-1 Receptor. *Molecular Pharmacology*, 89(1), 142-153. <https://doi.org/10.1124/mol.115.101170>

Cobos, E. J., Entrena, J. M., Nieto, F. R., Cendán, C. M., & Del Pozo, E. (2008). Pharmacology and Therapeutic Potential of Sigma1 Receptor Ligands. *Current Neuropharmacology*, 6(4), 344-366. <https://doi.org/10.2174/157015908787386113>

Collingridge, G. L., Peineau, S., Howland, J. G., & Wang, Y. T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(7), 459-473. <https://doi.org/10.1038/nrn2867>

Corbit, L. H., & Janak, P. H. (2010). Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *The European journal of neuroscience*, 31(7), 1312-1321. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07153.x>

Couly, S., Goguadze, N., Yasui, Y., Kimura, Y., Wang, S.-M., Sharikadze, N., Wu, H.-E., & Su, T.-P. (2022). Knocking Out Sigma-1 Receptors Reveals Diverse Health Problems. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(3), 597-620. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00983-3>

Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in brain research*, 169, 323-338. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9)

Crottès, D., Martial, S., Rapetti-Mauss, R., Pisani, D. F., Loriol, C., Pellissier, B., Martin, P., Chevet, E., Borgese, F., & Soriani, O. (2011). Sig1R Protein Regulates hERG Channel Expression through a Post-translational Mechanism in Leukemic Cells *. *Journal of Biological Chemistry*, 286(32), 27947-27958. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.226738>

Cummings, J. A., Jagannathan, L., Jackson, L. R., & Becker, J. B. (2014). Sex differences in the effects of estradiol in the nucleus accumbens and striatum on the response to cocaine: Neurochemistry and behavior. *Drug and Alcohol Dependence*, 135, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.09.009>

Dalwadi, D. A., Kim, S., & Schetz, J. A. (2017). Activation of the sigma-1 receptor by haloperidol metabolites facilitates brain-derived neurotrophic factor secretion from human astroglia. *Neurochemistry International*, 105, 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.003>

Davelaar, E. J. (2013). Short-term memory as a working memory control process. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00013>

de Kloet, S. F., Bruinsma, B., Terra, H., Heistek, T. S., Passchier, E. M. J., van den Berg, A. R., Luchicchi, A., Min, R., Pattij, T., & Mansvelder, H. D. (2021). Bi-directional regulation of cognitive control by distinct prefrontal cortical output neurons to thalamus and striatum. *Nature Communications*, 12(1), 1994. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22260-7>

Delint-Ramirez, I., Garcia-Oscos, F., Segev, A., & Kourrich, S. (2020). Cocaine engages a non-canonical, dopamine-independent, mechanism that controls neuronal excitability in the nucleus accumbens. *Molecular Psychiatry*, 25(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0092-7>

Dember, W. N., & Fowler, H. (1958). Spontaneous alternation behavior. *Psychological Bulletin*, 55(6), 412-428. <https://doi.org/10.1037/h0045446>

Denninger, J. K., Smith, B. M., & Kirby, E. D. (2018). Novel Object Recognition and Object Location Behavioral Testing in Mice on a Budget. *Journal of Visualized Experiments*, 141, 58593. <https://doi.org/10.3791/58593>

Depression and Older Adults. (2021, juillet 7). National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/mental-and-emotional-health/depression-and-older-adults>

Derbez, A. E., Mody, R. M., & Werling, L. L. (2002). Sigma(2)-receptor regulation of dopamine transporter via activation of protein kinase C. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *301*(1), 306-314. <https://doi.org/10.1124/jpet.301.1.306>

Dhir, A., & Kulkarni, S. K. (2008). Antidepressant-like effect of 17beta-estradiol: Involvement of dopaminergic, serotonergic, and (or) sigma-1 receptor systems. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *86*(10), 726-735. <https://doi.org/10.1139/y08-077>

Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: Differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research*, *137*(1), 75-114. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00286-3)

Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 86-104. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>

Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2018). Mechanisms of Memory Disruption in Depression. *Trends in Neurosciences*, *41*(3), 137-149. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.12.006>

Dong, M.-X., Chen, G.-H., & Hu, L. (2020). Dopaminergic System Alteration in Anxiety and Compulsive Disorders: A Systematic Review of Neuroimaging Studies. *Frontiers in Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.608520>

Du, W. R., Li, E., Guo, J., Chen, Y., Oh, S. J., Samuel, A., Li, Y., Oyibo, H. K., & Xu, W. (2021). *Hippocampus-striatum wiring diagram revealed by directed stepwise polysynaptic tracing* (p. 2021.10.12.464132). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.10.12.464132>

Duggan, M., Torkzaban, B., Ahooyi, T. M., Khalili, K., & Gordon, J. (2020). Age-related neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Physiology*, *235*(4), 3131-3141. <https://doi.org/10.1002/jcp.29248>

Dulawa, S. C., & Janowsky, D. S. (2019). Cholinergic Regulation of Mood: From Basic and Clinical Studies to Emerging Therapeutics. *Molecular psychiatry*, *24*(5), 694-709. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0219-x>

El-Ghundi, M., O'Dowd, B. F., & George, S. R. (2007). Insights into the role of dopamine receptor systems in learning and memory. *Reviews in the Neurosciences*, *18*(1), 37-66. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2007.18.1.37>

Engle, R. W., Tuholski, S. W., Laughlin, J. E., & Conway, A. R. A. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent-variable approach. *Journal of Experimental Psychology: General*, *128*(3), 309-331. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.128.3.309>

Esiri, M. M. (2007). Ageing and the brain. *The Journal of Pathology*, 211(2), 181-187. <https://doi.org/10.1002/path.2089>

Estrada-Camarena, E., López-Rubalcava, C., Vega-Rivera, N., Récamier-Carballo, S., & Fernández-Guasti, A. (2010). Antidepressant effects of estrogens : A basic approximation. *Behavioural Pharmacology*, 21(5-6), 451-464. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32833db7e9>

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug Addiction : Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual Review of Psychology*, 67, 23-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>

Falardeau, P., & Di Paolo, T. (1987). Regional effect of estradiol on rat caudate-putamen dopamine receptors : Lateral-medial differences. *Neuroscience Letters*, 74(1), 43-48. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90048-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90048-6)

Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Mathews, J., Snyder, A. Z., & Sheline, Y. I. (2009). Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 112(1-3), 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.027>

Ferbinteanu, J. (2016). Contributions of Hippocampus and Striatum to Memory-Guided Behavior Depend on Past Experience. *The Journal of Neuroscience*, 36(24), 6459-6470. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0840-16.2016>

Ferreira, J. (2023). Estrogen modulates cognitive function in mid-age female mice. *Lab Animal*, 52(11), 268-268. <https://doi.org/10.1038/s41684-023-01285-z>

Finney, C. A., Shvetsov, A., Westbrook, R. F., Jones, N. M., & Morris, M. J. (2020). The role of hippocampal estradiol in synaptic plasticity and memory : A systematic review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 56, 100818. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100818>

Fishback, J. A., Robson, M. J., Xu, Y.-T., & Matsumoto, R. R. (2010). Sigma receptors : Potential targets for a new class of antidepressant drug. *Pharmacology & Therapeutics*, 127(3), 271-282. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.04.003>

Fleischer, A. W., & Frick, K. M. (2023). New perspectives on sex differences in learning and memory. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 34(9), 526-538. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.06.003>

Fontanilla, D., Johannessen, M., Hajipour, A. R., Cozzi, N. V., Jackson, M. B., & Ruoho, A. E. (2009). The Hallucinogen N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Is an Endogenous Sigma-1 Receptor Regulator. *Science (New York, N.Y.)*, 323(5916), 934-937. <https://doi.org/10.1126/science.1166127>

Foy, M. R., Baudry, M., Foy, J. G., & Thompson, R. F. (2008). 17β -estradiol modifies stress-induced and age-related changes in hippocampal synaptic plasticity. *Behavioral Neuroscience*, *122*(2), 301-309. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.2.301>

Frankfurt, M., & Luine, V. (2015). The evolving role of dendritic spines and memory : Interaction(s) with estradiol. *Hormones and Behavior*, *74*, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.05.004>

Frick, K. M. (2009). ESTROGENS AND AGE-RELATED MEMORY DECLINE IN RODENTS : WHAT HAVE WE LEARNED AND WHERE DO WE GO FROM HERE? *Hormones and behavior*, *55*(1), 2-23. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.08.015>

Fritz, M., Klement, S., El Rawas, R., Saria, A., & Zernig, G. (2011). Sigma1 receptor antagonist BD1047 enhances reversal of conditioned place preference from cocaine to social interaction. *Pharmacology*, *87*(1-2), 45-48. <https://doi.org/10.1159/000322534>

Fu, C., Xiao, Y., Zhou, X., & Sun, Z. (2024). Insight into binding of endogenous neurosteroid ligands to the sigma-1 receptor. *Nature Communications*, *15*(1), 5619. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49894-7>

Fukunaga, K., & Moriguchi, S. (2017). Stimulation of the Sigma-1 Receptor and the Effects on Neurogenesis and Depressive Behaviors in Mice. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *964*, 201-211. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1_14

Gao, X.-F., Yao, J.-J., He, Y.-L., Hu, C., & Mei, Y.-A. (2012). Sigma-1 Receptor Agonists Directly Inhibit NaV1.2/1.4 Channels. *PLOS ONE*, *7*(11), e49384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049384>

Garma, L. D., Harder, L., Barba-Reyes, J. M., Marco Salas, S., Díez-Salguero, M., Nilsson, M., Serrano-Pozo, A., Hyman, B. T., & Muñoz-Manchado, A. B. (2024). Interneuron diversity in the human dorsal striatum. *Nature Communications*, *15*(1), 6164. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50414-w>

Gawel, K., Gibula, E., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., & Kotlinska, J. H. (2019). Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents-methodological consideration. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *392*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y>

Goldman, M. E., Jacobson, A. E., Rice, K. C., & Paul, S. M. (1985). Differentiation of [3 H]phencyclidine and (+)-[3 H]SKF-10,047 binding sites in rat cerebral cortex. *FEBS Letters*, *190*(2), 333-336. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(85\)81313-2](https://doi.org/10.1016/0014-5793(85)81313-2)

Goldschen-Ohm, M. P. (2022). Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors : A Mechanistic Perspective. *Biomolecules*, *12*(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/biom12121784>

Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(3), 291-299.

Goto, Y., & Grace, A. A. (2008). Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends in neurosciences*, 31(11), 552-558. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.08.002>

Gradin, V. B., & Pomi, A. (2008). The Role of Hippocampal Atrophy in Depression : A Neurocomputational Approach. *Journal of Biological Physics*, 34(1-2), 107-120. <https://doi.org/10.1007/s10867-008-9099-7>

Grames, M. S., Dayton, R. D., Jackson, K. L., Richard, A. D., Lu, X., & Klein, R. L. (2018). Cre-dependent AAV vectors for highly targeted expression of disease-related proteins and neurodegeneration in the substantia nigra. *The FASEB Journal*, 32(8), 4420-4427. <https://doi.org/10.1096/fj.201701529RR>

Greenblatt, R. B., Oettinger, M., & Bohler, C. S. (1976). Estrogen-androgen levels in aging men and women : Therapeutic considerations. *Journal of the American Geriatrics Society*, 24(4), 173-178. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1976.tb04294.x>

Gromek, K. A., Suchy, F. P., Meddaugh, H. R., Wrobel, R. L., LaPointe, L. M., Chu, U. B., Primm, J. G., Ruoho, A. E., Senes, A., & Fox, B. G. (2014). The Oligomeric States of the Purified Sigma-1 Receptor Are Stabilized by Ligands. *Journal of Biological Chemistry*, 289(29), 20333-20344. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.537993>

Guan, P.-P., Cao, L.-L., Yang, Y., & Wang, P. (2021). Calcium Ions Aggravate Alzheimer's Disease Through the Aberrant Activation of Neuronal Networks, Leading to Synaptic and Cognitive Deficits. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.757515>

Ha, Y., Saul, A., Tawfik, A., Williams, C., Bollinger, K., Smith, R., Tachikawa, M., Zorrilla, E., Ganapathy, V., & Smith, S. B. (2011). Late-Onset Inner Retinal Dysfunction in Mice Lacking Sigma Receptor 1 (σ R1). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(10), 7749-7760. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8169>

Ha, Y., Saul, A., Tawfik, A., Zorrilla, E. P., Ganapathy, V., & Smith, S. B. (2012). Diabetes accelerates retinal ganglion cell dysfunction in mice lacking sigma receptor 1. *Molecular Vision*, 18, 2860.

Hanner, M., Moebius, F. F., Flandirfer, A., Knaus, H.-G., Striessnig, J., Kempner, E., & Glossmann, H. (1996). *Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. Pharmacology.* <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.8072>

Hashimoto, K. (2009). Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors : Clinical implications of their relationship. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 9(3), 197-204. <https://doi.org/10.2174/1871524910909030197>

Hashimoto, K. (2015). Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *Journal of Pharmacological Sciences*, 127(1), 6-9. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2014.11.010>

Hashimoto, K., Fujita, Y., & Iyo, M. (2007). Phencyclidine-Induced Cognitive Deficits in Mice are Improved by Subsequent Subchronic Administration of Fluvoxamine: Role of Sigma-1 Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 32(3), 514-521. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301047>

Hasselmo, M. E. (2006). The Role of Acetylcholine in Learning and Memory. *Current opinion in neurobiology*, 16(6), 710-715. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.09.002>

Hayashi, T. (2019). The Sigma-1 Receptor in Cellular Stress Signaling. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00733>

Hayashi, T., Rizzuto, R., Hajnoczky, G., & Su, T.-P. (2009). MAM : More than just a housekeeper. *Trends in Cell Biology*, 19(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.12.002>

Hayashi, T., & Su, T.-P. (2003). Intracellular Dynamics of σ -1 Receptors (σ 1 Binding Sites) in NG108-15 Cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(2), 726-733. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051292>

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. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.036>

Hayashi, T., Tsai, S.-Y., Mori, T., Fujimoto, M., & Su, T.-P. (2011). Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 15(5), 557-577. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.560837>

Hayden, E. P., Klein, D. N., Dougherty, L. R., Olino, T. M., Laptook, R. S., Dyson, M. W., Bufferd, S. J., Durbin, C. E., Sheikh, H. I., & Singh, S. M. (2010). The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: Associations and evidence for gene–environment correlation and gene–environment interaction. *Psychiatric Genetics*, 20(6), 304. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833adccb>

Heaney, C. F., & Kinney, J. W. (2016). Role of GABAB receptors in learning and memory and neurological disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63, 1-28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.007>

Hong, J., Wang, L., Zhang, T., Zhang, B., & Chen, L. (2017). Sigma-1 receptor knockout increases α -synuclein aggregation and phosphorylation with loss of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiology of Aging*.

Hong, W. C. (2020). Distinct Regulation of σ 1 Receptor Multimerization by Its Agonists and Antagonists in Transfected Cells and Rat Liver Membranes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 373(2), 290-301. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.262790>

Hornung, R. S., Raut, N. G., Cantu, D. J., Lockhart, L. M., & Averitt, D. L. (2022). Sigma-1 receptors and progesterone metabolizing enzymes in nociceptive sensory neurons of the female rat trigeminal ganglia :

A neural substrate for the antinociceptive actions of progesterone. *Molecular Pain*, 18, 17448069211069255. <https://doi.org/10.1177/17448069211069255>

Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(10), 565-581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>

Hruska, R. E. (1986). Elevation of Striatal Dopamine Receptors by Estrogen : Dose and Time Studies. *Journal of Neurochemistry*, 47(6), 1908-1915. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1986.tb13106.x>

Hughes, R. N. (2004). The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(5), 497-505. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.06.006>

Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction : The role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565-598. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009>

Ionescu, A., Gradus, T., Altman, T., Maimon, R., Saraf Avraham, N., Geva, M., Hayden, M., & Perlson, E. (2019). Targeting the Sigma-1 Receptor via Pridopidine Ameliorates Central Features of ALS Pathology in a SOD1 G93A Model. *Cell Death & Disease*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1451-2>

Ishiwata, K., Kobayashi, T., Kawamura, K., & Matsuno, K. (2003). Age-related changes of the binding of [3h]SA4503 to sigma1 receptors in the rat brain. *Annals of Nuclear Medicine*, 17(1), 73-77. <https://doi.org/10.1007/BF02988264>

Ito, K., Hirooka, Y., Matsukawa, R., Nakano, M., & Sunagawa, K. (2012). Decreased brain sigma-1 receptor contributes to the relationship between heart failure and depression. *Cardiovascular Research*, 93(1), 33-40. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr255>

Ito, K., Hirooka, Y., & Sunagawa, K. (2013). Brain Sigma-1 Receptor Stimulation Improves Mental Disorder and Cardiac Function in Mice With Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 62(2), 222. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3182970b15>

Jacobs, E., & D'Esposito, M. (2011). Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes : Implications for women's health. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(14), 5286-5293. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6394-10.2011>

Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8(1), 56. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>

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/10.1016/j.bbr.2016.05.056>

Jia, J., Cheng, J., Wang, C., & Zhen, X. (2018). Sigma-1 Receptor-Modulated Neuroinflammation in Neurological Diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *12*, 314. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00314>

Jiménez-Balado, J., & Eich, T. S. (2021). GABAergic dysfunction, neural network hyperactivity and memory impairments in human aging and Alzheimer's disease. *Seminars in cell & developmental biology*, *116*, 146-159. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2021.01.005>

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.

Johannessen, M., Fontanilla, D., Mavlyutov, T., Ruoho, A. E., & Jackson, M. B. (2011). Antagonist action of progesterone at σ -receptors in the modulation of voltage-gated sodium channels. *300*, 11.

Johannessen, M., Ramachandran, S., Riemer, L., Ramos-Serrano, A., Ruoho, A. E., & Jackson, M. B. (2009). Voltage-gated sodium channel modulation by σ -receptors in cardiac myocytes and heterologous systems. *296*, 10.

Johanning, F. W., & Holthoff, K. (2007). Nuclear calcium signals during L-LTP induction do not predict the degree of synaptic potentiation. *Cell Calcium*, *41*(3), 271-283. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2006.07.005>

Jung, A. B., & Bennett, J. P. (1996). Development of striatal dopaminergic function. I. Pre- and postnatal development of mRNAs and binding sites for striatal D1 (D1a) and D2 (D2a) receptors. *Brain Research. Developmental Brain Research*, *94*(2), 109-120. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(96\)00033-8](https://doi.org/10.1016/0165-3806(96)00033-8)

Karcher, N. R., Rogers, B. P., & Woodward, N. D. (2019). Functional connectivity of the striatum in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, *4*(11), 956-965. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.05.017>

Kawahata, I., Finkelstein, D. I., & Fukunaga, K. (2024). Dopamine D1–D5 Receptors in Brain Nuclei : Implications for Health and Disease. *Receptors*, *3*(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/receptors3020009>

Kawamura, K., Kimura, Y., Tsukada, H., Kobayashi, T., Nishiyama, S., Kakiuchi, T., Ohba, H., Harada, N., Matsuno, K., Ishii, K., & Ishiwata, K. (2003). An increase of sigma receptors in the aged monkey brain. *Neurobiology of Aging*, *24*(5), 745-752. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00152-5](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00152-5)

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. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1842>

Kim, F. J., Kovalyshyn, I., Burgman, M., Neilan, C., Chien, C.-C., & Pasternak, G. W. (2010). Sigma 1 receptor modulation of G-protein-coupled receptor signaling : Potentiation of opioid transduction independent from receptor binding. *Molecular Pharmacology*, 77(4), 695-703. <https://doi.org/10.1124/mol.109.057083>

Kim, J., Kang, H., Lee, Y.-B., Lee, B., & Lee, D. (2023). A quantitative analysis of spontaneous alternation behaviors on a Y-maze reveals adverse effects of acute social isolation on spatial working memory. *Scientific Reports*, 13(1), 14722. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41996-4>

Kim, Y.-G., Seo, S.-Y., Heo, J., Park, C.-E., Lee, E.-H., & Choi, Y.-M. (2006). Phenylalkyl 1,2-diamines as sigma receptor ligands : The discovery of novel anti-depressant agents. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 28(1), 7. <https://doi.org/10.1358/mf.2006.28.1.962771>

Kinoshita, M., Matsuoka, Y., Suzuki, T., Mirrieles, J., & Yang, J. (2012). Sigma-1 receptor alters the kinetics of Kv1.3 voltage gated potassium channels but not the sensitivity to receptor ligands. *Brain Research*, 1452, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.070>

Kizilbash, A. H., Vanderploeg, R. D., & Curtiss, G. (2002). The effects of depression and anxiety on memory performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(1), 57-67. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(00\)00101-3](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(00)00101-3)

Knowles, L. G., Armanious, A. J., Peng, Y., Welsh, W. J., & James, M. H. (2023). Recent advances in drug discovery efforts targeting the sigma 1 receptor system : Implications for novel medications designed to reduce excessive drug and food seeking. *Addiction neuroscience*, 8, 100126. <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2023.100126>

Kouros-Arami, M., Komaki, A., & Zarrindast, M.-R. (2023). Dopamine as a Potential Target for Learning and Memory : Contributing to Related Neurological Disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 22(4), 558-576. <https://doi.org/10.2174/1871527321666220418115503>

Kourrich, S., Hayashi, T., Chuang, J.-Y., Tsai, S.-Y., Su, T.-P., & Bonci, A. (2013). Dynamic Interaction between Sigma-1 Receptor and Kv1.2 Shapes Neuronal and Behavioral Responses to Cocaine. *Cell*, 152(1), 236-247. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.004>

Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*, 60(4), 543-554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.005>

Krentzel, A. A., & Meitzen, J. (2018). Biological Sex, Estradiol and Striatal Medium Spiny Neuron Physiology : A Mini-Review. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00492>

Kumaran, D. (2008). Short-Term Memory and the Human Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 28(15), 3837-3838. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0046-08.2008>

Kwon, Y. B., Jeong, Y. C., Kwon, J. K., Son, J. S., & Kim, K. W. (2009). The Antinociceptive Effect of Sigma-1 Receptor Antagonist, BD1047, in a Capsaicin Induced Headache Model in Rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 13(6), 425-429. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2009.13.6.425>

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. <https://doi.org/10.3390/ijms24031971>

Lalonde, R. (2002). The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(1), 91-104. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00041-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00041-0)

Lammers, C. H., D'Souza, U., Qin, Z. H., Lee, S. H., Yajima, S., & Mouradian, M. M. (1999). Regulation of striatal dopamine receptors by estrogen. *Synapse (New York, N.Y.)*, 34(3), 222-227. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(19991201\)34:3<222::AID-SYN6>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(19991201)34:3<222::AID-SYN6>3.0.CO;2-J)

Lawford, B. R., Young, R., Noble, E. P., Kann, B., & Ritchie, T. (2006). The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder : Supported by The Greenslopes Private Hospital Research Foundation, Australia, Queensland University of Technology, Australia and the Adele C. Smithers-Fornaci and Christopher D. Smithers Foundation, United States. *European Psychiatry*, 21(3), 180-185. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.01.006>

Lee, J.-Y., Jung, D., & Royer, S. (2023). Stochastic characterization of navigation strategies in an automated variant of the Barnes maze. *eLife*, 12. <https://doi.org/10.7554/eLife.88648>

Lemberger, T., Parlato, R., Dassel, D., Westphal, M., Casanova, E., Turiault, M., Tronche, F., Schiffmann, S. N., & Schütz, G. (2007). Expression of Cre recombinase in dopaminergic neurons. *BMC Neuroscience*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-4>

Li, J., Satyshur, K. A., Guo, L.-W., & Ruoho, A. E. (2023). Sphingoid Bases Regulate the Sigma-1 Receptor—Sphingosine and N,N'-Dimethylsphingosine Are Endogenous Agonists. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3103. <https://doi.org/10.3390/ijms24043103>

Li, Z., Cui, S., Zhang, Z., Zhou, R., Ge, Y., Sokabe, M., & Chen, L. (2009). DHEA-Neuroprotection and -Neurotoxicity after Transient Cerebral Ischemia in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(2), 287-296. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.118>

Lim, S. A. O., Kang, U. J., & McGehee, D. S. (2014). Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00022>

Lin, J., Liu, W., Guan, J., Cui, J., Shi, R., Wang, L., Chen, D., & Liu, Y. (2023). Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1124112>

Lizama, B. N., Kahle, J., Catalano, S. M., Caggiano, A. O., Grundman, M., & Hamby, M. E. (2023). Sigma-2 Receptors—From Basic Biology to Therapeutic Target : A Focus on Age-Related Degenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6251. <https://doi.org/10.3390/ijms24076251>

Lueptow, L. M. (2017). Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 126, 55718. <https://doi.org/10.3791/55718>

Luine, V. N. (2014). Estradiol and cognitive function : Past, present and future. *Hormones and behavior*, 66(4), 602-618. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>

Lupardus, P. J., Wilke, R. A., Aydar, E., Palmer, C. P., Chen, Y., Ruoho, A. E., & Jackson, M. B. (2000). Membrane-delimited coupling between sigma receptors and K⁺ channels in rat neurohypophysial terminals requires neither G-protein nor ATP. *The Journal of Physiology*, 526(Pt 3), 527-539. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00527.x>

Luty, A. A., Kwok, J. B. J., Dobson-Stone, C., Loy, C. T., Coupland, K. G., Karlström, H., Sobow, T., Tchorzewska, J., Maruszak, A., Barcikowska, M., Panegyres, P. K., Zekanowski, C., Brooks, W. S., Williams, K. L., Blair, I. P., Mather, K. A., Sachdev, P. S., Halliday, G. M., & Schofield, P. R. (2010). Sigma nonopioid intracellular receptor 1 mutations cause frontotemporal lobar degeneration-motor neuron disease. *Annals of Neurology*, 68(5), 639-649. <https://doi.org/10.1002/ana.22274>

Lynch, M. A. (2004). Long-Term Potentiation and Memory. *Physiological Reviews*, 84(1), 87-136. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2003>

Ma, H., Li, J., Qiao, X., Zhang, Y., Hou, X., Chang, H., Chen, H., Zhang, Y., & Li, Y. (2024). Sigma-1 receptor activation mediates the sustained antidepressant effect of ketamine in mice via increasing BDNF levels. *Acta Pharmacologica Sinica*, 45(4), 704-713. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01201-8>

Marien, M. R., Colpaert, F. C., & Rosenquist, A. C. (2004). Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases : A theory. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 45(1), 38-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.002>

Marrazzo, A., Caraci, F., Salinaro, E. T., Su, T.-P., Copani, A., & Ronsisvalle, G. (2005). Neuroprotective effects of sigma-1 receptor agonists against beta-amyloid-induced toxicity. *NeuroReport*, 16(11), 1223.

Marsicano, G., & Lafenêtre, P. (2009). Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 1, 201-230. https://doi.org/10.1007/978-3-540-88955-7_8

Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2009). The Neurobiology of Anxiety Disorders : Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *The Psychiatric clinics of North America*, 32(3), 549-575. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.05.004>

Martin, P., de Witte, P. A. M., Maurice, T., Gammaitoni, A., Farfel, G., & Galer, B. (2020). Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy & Behavior*, 105, 106989. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106989>

Martin, P., Maurice, T., Gammaitoni, A., Farfel, G., Boyd, B., & Galer, B. (2022). Fenfluramine modulates the anti-amnesic effects induced by sigma-1 receptor agonists and neuro(active)steroids in vivo. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 127, 108526. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108526>

Martin, W. R., Eades, C. G., Thompson, J. A., Huppler, R. E., & Gilbert, P. E. (1976). The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 197(3), 517-532.

Martina, M., Turcotte, M.-E. B., Halman, S., & Bergeron, R. (2007). The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus. *The Journal of Physiology*, 578(Pt 1), 143-157. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.116178>

Martin-Fardon, R., Maurice, T., Aujla, H., Bowen, W. D., & Weiss, F. (2007). Differential Effects of σ_1 Receptor Blockade on Self-Administration and Conditioned Reinstatement Motivated by Cocaine vs Natural Reward. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1967-1973. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301323>

Matsumoto, R. R., Bowen, W. D., Tom, M. A., Vo, V. N., Truong, D. D., & De Costa, B. R. (1995). Characterization of two novel σ receptor ligands: Antidystonic effects in rats suggest σ receptor antagonism. *European Journal of Pharmacology*, 280(3), 301-310. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00208-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00208-3)

Matsuno, K., Kobayashi, T., Tanaka, M. K., & Mita, S. (1996). σ_1 Receptor subtype is involved in the relief of behavioral despair in the mouse forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, 312(3), 267-271. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(96\)00497-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(96)00497-9)

Matsushima, Y., Terada, K., Takata, J., Karube, Y., Kamei, C., & Sugimoto, Y. (2019). Effects of fluvoxamine on nerve growth factor-induced neurite outgrowth inhibition by dexamethasone in PC12 cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 83(4), 659-665. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1553607>

Maurice, T., & Gogvadze, N. (2017). Sigma-1 (σ_1) Receptor in Memory and Neurodegenerative Diseases. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 244, 81-108. https://doi.org/10.1007/164_2017_15

Maurice, T., Phan, V.-L., & Privat, A. (2001). The anti-amnesic effects of sigma1 (σ_1) receptor agonists confirmed by in vivo antisense strategy in the mouse. *Brain Research*, 898(1), 113-121. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02152-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02152-7)

Maurice, T., Strehaiano, M., Duhr, F., & Chevallier, N. (2018). Amyloid toxicity is enhanced after pharmacological or genetic invalidation of the σ_1 receptor. *Behavioural Brain Research*, 339, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.11.010>

Maurice, T., Su, T. P., & Privat, A. (1998). Sigma1 (sigma 1) receptor agonists and neurosteroids attenuate B25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. *Neuroscience*, *83*(2), 413-428. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00405-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00405-3)

Maurice, T., & Su, T.-P. (2009). The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, *124*(2), 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.07.001>

Maurice, T., Volle, J.-N., Strehaiano, M., Crouzier, L., Pereira, C., Kaloyanov, N., Virieux, D., & Pirat, J.-L. (2019). Neuroprotection in non-transgenic and transgenic mouse models of Alzheimer's disease by positive modulation of σ_1 receptors. *Pharmacological Research*, *144*, 315-330. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.026>

Mavlyutov, T. A., Nickells, R. W., & Guo, L.-W. (2011). Accelerated retinal ganglion cell death in mice deficient in the Sigma-1 receptor. *Molecular Vision*, *17*, 1034.

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. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0468-5>

McCracken, K. A., Bowen, W. D., de Costa, B. R., & Matsumoto, R. R. (1999). Two novel σ receptor ligands, BD1047 and LR172, attenuate cocaine-induced toxicity and locomotor activity. *European Journal of Pharmacology*, *370*(3), 225-232. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00113-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00113-2)

McCutcheon, R. A., Jauhar, S., Pepper, F., Nour, M. M., Rogdaki, M., Veronese, M., Turkheimer, F. E., Egerton, A., McGuire, P., Mehta, M. M., & Howes, O. D. (2020). The Topography of Striatal Dopamine and Symptoms in Psychosis : An Integrative Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *5*(11), 1040-1051. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.04.004>

McLean, C. P., Asnaani, A., Litz, B. T., & Hofmann, S. G. (2011). Gender Differences in Anxiety Disorders : Prevalence, Course of Illness, Comorbidity and Burden of Illness. *Journal of psychiatric research*, *45*(8), 1027-1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.03.006>

Meador-Woodruff, J. H., Damask, S. P., Wang, J., Haroutunian, V., Davis, K. L., & Watson, S. J. (1996). Dopamine Receptor mRNA Expression in Human Striatum and Neocortex. *Neuropsychopharmacology*, *15*(1), 17-29. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00150-C](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00150-C)

Memory Problems, Forgetfulness, and Aging. (2023, novembre 22). National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/memory-loss-and-forgetfulness/memory-problems-forgetfulness-and-aging>

Mendes, C. C. P., Gomes, D. A., Thompson, M., Souto, N. C., Goes, T. S., Goes, A. M., Rodrigues, M. A., Gomez, M. V., Nathanson, M. H., & Leite, M. F. (2005). The type III inositol 1,4,5-trisphosphate receptor preferentially transmits apoptotic Ca²⁺ signals into mitochondria. *The Journal of Biological Chemistry*, *280*(49), 40892-40900. <https://doi.org/10.1074/jbc.M506623200>

Meneses, A., & Liy-Salmeron, G. (2012). Serotonin and emotion, learning and memory. *Reviews in the Neurosciences*, 23(5-6), 543-553. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0060>

Mermelstein, P. G., Becker, J. B., & Surmeier, D. J. (1996). Estradiol reduces calcium currents in rat neostriatal neurons via a membrane receptor. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(2), 595-604. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-02-00595.1996>

Meunier, J., & Hayashi, T. (2010). Sigma-1 Receptors Regulate Bcl-2 Expression by Reactive Oxygen Species-Dependent Transcriptional Regulation of Nuclear Factor κ B. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(2), 388-397. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160960>

Mishra, A. K., Mavlyutov, T., Singh, D. R., Biener, G., Yang, J., Oliver, J. A., Ruoho, A., & Raicu, V. (2015). The sigma-1 receptors are present in monomeric and oligomeric forms in living cells in the presence and absence of ligands. *The Biochemical Journal*, 466(2), 263-271. <https://doi.org/10.1042/BJ20141321>

Mishra, A., Singh, S., & Shukla, S. (2018). Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518779829. <https://doi.org/10.1177/1179069518779829>

Mizuno, Y., Ashok, A. H., Bhat, B. B., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2023). Dopamine in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of in vivo imaging studies. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(11), 1058-1069. <https://doi.org/10.1177/02698811231200881>

Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2023). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3243-3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

Monnet, F. P., Debonnel, G., Bergeron, R., Gronier, B., & de Montigny, C. (1994). The effects of sigma ligands and of neuropeptide Y on N-methyl-D-aspartate-induced neuronal activation of CA3 dorsal hippocampus neurones are differentially affected by pertussin toxin. *British Journal of Pharmacology*, 112(2), 709-715.

Monnet, F. P., Debonnel, G., & de Montigny, C. (1992). In vivo electrophysiological evidence for a selective modulation of N-methyl-D-aspartate-induced neuronal activation in rat CA3 dorsal hippocampus by sigma ligands. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261(1), 123-130.

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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076941>

Mori, T., Hayashi, T., & Su, T.-P. (2012). Compromising σ -1 Receptors at the Endoplasmic Reticulum Render Cytotoxicity to Physiologically Relevant Concentrations of Dopamine in a Nuclear Factor- κ B/Bcl-2-Dependent Mechanism: Potential Relevance to Parkinson's Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(3), 663-671. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.190868>

Morris, R. G. M. (2003). Long-term potentiation and memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 358(1432), 643-647. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1230>

Motawe, Z. Y., Abdelmaboud, S. S., Cuevas, J., & Breslin, J. W. (2020). PRE-084 as a tool to uncover potential therapeutic applications for selective sigma-1 receptor activation. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 126, 105803. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105803>

Mueller, B. H., Park, Y., Daudt, D. R., Ma, H.-Y., Akopova, I., Stankowska, D. L., Clark, A. F., & Yorio, T. (2013). Sigma-1 receptor stimulation attenuates calcium influx through activated L-type Voltage Gated Calcium Channels in purified retinal ganglion cells. *Experimental Eye Research*, 107, 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.11.002>

Naia, L., Ly, P., Mota, S. I., Lopes, C., Maranga, C., Coelho, P., Gershoni-Emek, N., Ankarcrona, M., Geva, M., Hayden, M. R., & Rego, A. C. (2021). The Sigma-1 Receptor Mediates Pridopidine Rescue of Mitochondrial Function in Huntington Disease Models. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 18(2), 1017-1038. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01022-9>

Nakano, M., Osada, K., Misonoo, A., Fujiwara, K., Takahashi, M., Ogawa, Y., Haga, T., Kanai, S., Tanaka, D., Sasuga, Y., Yanagida, T., Asakura, M., & Yamaguchi, N. (2010). Fluvoxamine and sigma-1 receptor agonists dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate induces the Ser473-phosphorylation of Akt-1 in PC12 cells. *Life Sciences*, 86(9), 309-314. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.11.017>

Narayanan, N. S., Rodnitzky, R. L., & Uc, E. (2013). Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's Disease. *Reviews in the neurosciences*, 24(3), 10.1515/revneuro-2013-0004. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0004>

Navarro, G., Moreno, E., Aymerich, M., Marcellino, D., McCormick, P. J., Mallol, J., Cortés, A., Casadó, V., Canela, E. I., Ortiz, J., Fuxe, K., Lluís, C., Ferré, S., & Franco, R. (2010). Direct involvement of sigma-1 receptors in the dopamine D1 receptor-mediated effects of cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(43), 18676-18681. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008911107>

Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445-1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>

Neve, K. A., Seamans, J. K., & Trantham-Davidson, H. (2004). Dopamine receptor signaling. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 24(3), 165-205. <https://doi.org/10.1081/rrs-200029981>

Ngo, A., Fattakhov, N., & Toborek, M. (2024). Sigma-1 receptor signaling : A potential therapeutic approach for ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 0271678X241281547. <https://doi.org/10.1177/0271678X241281547>

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. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2014.12.005>

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. In S. B. Smith & T.-P. Su (Éds.), *Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets* (Vol. 964, p. 133-152). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50174-1_10

Niitsu, T., Iyo, M., & Hashimoto, K. (2012). Sigma-1 Receptor Agonists as Therapeutic Drugs for Cognitive Impairment in Neuropsychiatric Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 18(7), 875-883. <https://doi.org/10.2174/138161212799436476>

Nord, M., & Farde, L. (2011). Antipsychotic Occupancy of Dopamine Receptors in Schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(2), 97-103. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00222.x>

Ono, Y., Tanaka, H., Takata, M., Nagahara, Y., Noda, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Hozumi, I., & Hara, H. (2014). SA4503, a sigma-1 receptor agonist, suppresses motor neuron damage in in vitro and in vivo amyotrophic lateral sclerosis models. *Neuroscience Letters*, 559, 174-178. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.005>

Ortíz-Rentería, M., Juárez-Contreras, R., González-Ramírez, R., Islas, L. D., Sierra-Ramírez, F., Llorente, I., Simon, S. A., Hiriart, M., Rosenbaum, T., & Morales-Lázaro, S. L. (2018). TRPV1 channels and the progesterone receptor Sig-1R interact to regulate pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(7), E1657-E1666. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715972115>

Pabba, M., Wong, A. Y. C., 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. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0458-14.2014>

Packard, M., & Goodman, J. (2017). *Neurobiology of Procedural Learning in Animals*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21086-9>

Pal, A., Fontanilla, D., Gopalakrishnan, A., Chae, Y.-K., Markley, J. L., & Ruoho, A. E. (2012). The sigma-1 receptor protects against cellular oxidative stress and activates antioxidant response elements. *European Journal of Pharmacology*, 682(1-3), 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.01.030>

Pal, A., Hajipour, A. R., Fontanilla, D., Ramachandran, S., Chu, U. B., Mavlyutov, T., & Ruoho, A. E. (2007). Identification of Regions of the σ -1 Receptor Ligand Binding Site Using a Novel Photoprobe. *Molecular Pharmacology*, 72(4), 921-933. <https://doi.org/10.1124/mol.107.038307>

Pal, M. M. (2021). Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.722323>

Pan, Y. X., Mei, J., Xu, J., Wan, B. L., Zuckerman, A., & Pasternak, G. W. (1998). Cloning and characterization of a mouse sigma1 receptor. *Journal of Neurochemistry*, 70(6), 2279-2285. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70062279.x>

Peciña, S., & Berridge, K. C. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell : Where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(50), 11777-11786. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2329-05.2005>

Perreault, M. L., Hasbi, A., O'Dowd, B. F., & George, S. R. (2014). Heteromeric dopamine receptor signaling complexes : Emerging neurobiology and disease relevance. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(1), 156-168. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.148>

Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*, 82(964), 84-88. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>

Petersen, N., Rapkin, A. J., Okita, K., Kinney, K. R., Mizuno, T., Mandelkern, M. A., & London, E. D. (2021). Striatal dopamine D2-type receptor availability and peripheral 17 β -estradiol. *Molecular psychiatry*, 26(6), 2038-2047. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01000-1>

Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. (2000). Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature Neuroscience*, 3(1), 85-90. <https://doi.org/10.1038/71156>

Prasanth, M. I., Malar, D. S., Tencomnao, T., & Brimson, J. M. (2021). The emerging role of the sigma-1 receptor in autophagy : Hand-in-hand targets for the treatment of Alzheimer's. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 25(5), 401-414. <https://doi.org/10.1080/14728222.2021.1939681>

Quirion, R., Bowen, W. D., Itzhak, Y., Junien, J. L., Musacchio, JoséM., Rothman, R. B., Tsung-Ping, S., Tam, S. W., & Taylor, D. P. (1992). A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 85-86. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90030-A](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90030-A)

Ramakrishnan, N. K., Visser, A. K. D., Rybczynska, A. A., Nyakas, C. J., Luiten, P. G. M., Kwizera, C., Sijbesma, J. W. A., Elsinga, P. H., Ishiwata, K., Dierckx, R. A. J. O., & van Waarde, A. (2016). Sigma-1 Agonist Binding in the Aging Rat Brain : A MicroPET Study with [(11)C]SA4503. *Molecular Imaging and Biology*, 18(4), 588-597. <https://doi.org/10.1007/s11307-015-0917-6>

Reddy, D. S., Kaur, G., & Kulkarni, S. K. (1998). Sigma (σ 1) receptor mediated antidepressant-like effects of neurosteroids in the Porsolt forced swim test. *NeuroReport*, 9(13), 3069.

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. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.925879>

Richman, C. L., Dember, W. N., & Kim, P. (1986). Spontaneous alternation behavior in animals : A review. *Current Psychological Research & Reviews*, 5(4), 358-391. <https://doi.org/10.1007/BF02686603>

Rizo, J. (2018). Mechanism of neurotransmitter release coming into focus. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, 27(8), 1364-1391. <https://doi.org/10.1002/pro.3445>

Roh, D.-H., & Yoon, S.-Y. (2014). Sigma-1 Receptor Antagonist, BD1047 Reduces Nociceptive Responses and Phosphorylation of p38 MAPK in Mice Orofacial Formalin Model. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37(1), 145-151. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00690>

Romieu, P. (2002). Involvement of the Sigma1 Receptor in Cocaine-induced Conditioned Place Preference Possible Dependence on Dopamine Uptake Blockade. *Neuropsychopharmacology*, 26(4), 444-455. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00391-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00391-8)

Ross, R. S., Sherrill, K. R., & Stern, C. E. (2011). The hippocampus is functionally connected to the striatum and orbitofrontal cortex during context dependent decision making. *Brain research*, 1423, 53-66. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.038>

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. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00862>

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(Pt A), 46-59. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.10.006>

Sabeti, J., Nelson, T. E., Purdy, R. H., & Gruol, D. L. (2007). Steroid pregnenolone sulfate enhances NMDA-receptor-independent long-term potentiation at hippocampal CA1 synapses : Role for L-type calcium channels and sigma-receptors. *Hippocampus*, 17(5), 349-369. <https://doi.org/10.1002/hipo.20273>

Sabino, V., Cottone, P., Parylak, S. L., Steardo, L., & Zorrilla, E. P. (2009). Sigma-1 receptor knockout mice display a depressive-like phenotype. *Behavioural Brain Research*, 198(2), 472-476. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.036>

Sakamoto, H., Mezaki, Y., Shikimi, H., Ukena, K., & Tsutsui, K. (2003). Dendritic Growth and Spine Formation in Response to Estrogen in the Developing Purkinje Cell. *Endocrinology*, 144(10), 4466-4477. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0307>

Sałaciak, K., & Pytka, K. (2022). Revisiting the sigma-1 receptor as a biological target to treat affective and cognitive disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 1114-1136. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.037>

Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., & Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clinical Neuropharmacology*, 28(5), 228-237. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000185824.57690.f0>

Samra, K., Macdougall, A., Peakman, G., Bouzigues, A., Bocchetta, M., Cash, D. M., Greaves, C. V., Convery, R. S., Swieten, J. C. van, Jiskoot, L. C., Seelaar, H., Moreno, F., Sánchez-Valle, R., Laforce, R., Graff, C., Masellis, M., Tartaglia, M. C., Rowe, J. B., Borroni, B., ... Russell, L. L. (2023). Neuropsychiatric symptoms in genetic frontotemporal dementia : Developing a new module for Clinical Rating Scales. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 94(5), 357-368. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330152>

Satarker, S., Bojja, S. L., Gurram, P. C., Mudgal, J., Arora, D., & Nampoothiri, M. (2022). Astrocytic Glutamatergic Transmission and Its Implications in Neurodegenerative Disorders. *Cells*, 11(7), 1139. <https://doi.org/10.3390/cells11071139>

Schmidt, H. R., Zheng, S., Gurpinar, E., Koehl, A., Manglik, A., & Kruse, A. C. (2016). Crystal structure of the human $\sigma 1$ receptor. *Nature*, 532(7600), 527-530. <https://doi.org/10.1038/nature17391>

Schöll, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., O'Neil, J. P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., Baker, S. L., Vogel, J. W., Faria, J., Schwimmer, H. D., Rabinovici, G. D., & Jagust, W. J. (2016). PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*, 89(5), 971-982. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.028>

Schulz, M., Mayer, C., Schlemm, E., Frey, B. M., Malherbe, C., Petersen, M., Gallinat, J., Kühn, S., Fiehler, J., Hanning, U., Twerenbold, R., Gerloff, C., Cheng, B., & Thomalla, G. (2022). Association of Age and Structural Brain Changes With Functional Connectivity and Executive Function in a Middle-Aged to Older Population-Based Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 782738. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.782738>

Seeman, P., Bzowej, N. H., Guan, H. C., Bergeron, C., Reynolds, G. P., Bird, E. D., Riederer, P., Jellinger, K., & Tourtellotte, W. W. (1987). Human brain D1 and D2 dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 1(1), 5-15. [https://doi.org/10.1016/0893-133x\(87\)90004-2](https://doi.org/10.1016/0893-133x(87)90004-2)

Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 169-191. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.83>

Shinoda, Y., Tagashira, H., Bhuiyan, M. S., Hasegawa, H., Kanai, H., Zhang, C., Han, F., & Fukunaga, K. (2016). Corticosteroids Mediate Heart Failure-Induced Depression through Reduced $\sigma 1$ -Receptor Expression. *PLOS ONE*, 11(10), e0163992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163992>

Siddiqui, T., & Bhatt, L. K. (2023). Targeting Sigma-1 Receptor : A Promising Strategy in the Treatment of Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, 48(10), 2925-2935. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03960-6>

Skuza, G., & Rogóz, Z. (2006). Effect of BD 1047, a sigma1 receptor antagonist, in the animal models predictive of antipsychotic activity. *Pharmacological Reports: PR*, 58(5), 626-635.

Skuza, G., Szymańska, M., Budziszewska, B., Abate, C., & Berardi, F. (2011). Effects of PB190 and PB212, new σ receptor ligands, on glucocorticoid receptor-mediated gene transcription in LMCAT cells. *Pharmacological Reports*, 63(6), 1564-1568. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70722-8](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70722-8)

Smith, C. C., Vedder, L. C., & McMahon, L. L. (2009). Estradiol and the Relationship between Dendritic Spines, NR2B Containing NMDA Receptors, and the Magnitude of Long-Term Potentiation at Hippocampal CA3-CA1 Synapses. *Psychoneuroendocrinology*, 34S1, S130-S142. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.06.003>

Snyder, M. A., McCann, K., Lalande, M. J., Thivierge, J.-P., & Bergeron, R. (2016). Sigma receptor type 1 knockout mice show a mild deficit in plasticity but no significant change in synaptic transmission in the CA1 region of the hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 138(5), 700-709. <https://doi.org/10.1111/jnc.13695>

Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain : A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>

Stoica, L., Ahmed, S. S., Gao, G., & Esteves, M. S. (2013). AAV-mediated gene transfer to the mouse CNS. *Current protocols in microbiology*, 0 14, Unit14D.5. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc14d05s29>

Stoof, J. C., De Boer, T., Sminia, P., & Mulder, A. H. (1982). Stimulation of D2-dopamine receptors in rat neostriatum inhibits the release of acetylcholine and dopamine but does not affect the release of γ -aminobutyric acid, glutamate or serotonin. *European Journal of Pharmacology*, 84(3), 211-214. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(82\)90204-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(82)90204-7)

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., London, E. D., & Jaffe, J. H. (1988). Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science (New York, N.Y.)*, 240(4849), 219-221. <https://doi.org/10.1126/science.2832949>

Su, T.-P., Su, T.-C., Nakamura, Y., & Tsai, S.-Y. (2016). The Sigma-1 Receptor as a Pluripotent Modulator in Living Systems. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(4), 262-278. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.01.003>

Subtirelu, R. C., Teichner, E. M., Su, Y., Al-Daoud, O., Patel, M., Patil, S., Writer, M., Werner, T., Revheim, M.-E., Højlund-Carlsen, P. F., & Alavi, A. (2023). Aging and Cerebral Glucose Metabolism : 18F-FDG-PET/CT Reveals Distinct Global and Regional Metabolic Changes in Healthy Patients. *Life*, 13(10), 2044. <https://doi.org/10.3390/life13102044>

Sukhatme, V. P., Reiersen, A. M., Vayttaden, S. J., & Sukhatme, V. V. (2021). Fluvoxamine : A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652688>

Sunal, R., Gümüsel, B., & Kayaalp, S. O. (1994). Effect of changes in swimming area on results of « behavioral despair test ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 49(4), 891-896. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90239-9](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90239-9)

Szymkowicz, S. M., Gerlach, A. R., Homiack, D., & Taylor, W. D. (2023). Biological factors influencing depression in later life : Role of aging processes and treatment implications. *Translational Psychiatry*, 13(1), 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02464-9>

Takahashi, H., Kirsch, J. R., Hashimoto, K., London, E. D., Koehler, R. C., & Traystman, R. J. (1995). PPBP [4-Phenyl-1-(4-phenylbutyl) Piperidine], a Potent ζ -Receptor Ligand, Decreases Brain Injury After Transient Focal Ischemia in Cats. *Stroke*, 26(9), 1676-1682. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.9.1676>

Takahashi, H., Yamada, M., & Suhara, T. (2012). Functional significance of central D1 receptors in cognition : Beyond working memory. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7), 1248-1258. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.194>

Takeuchi, T., Duzskiewicz, A. J., & Morris, R. G. M. (2014). The synaptic plasticity and memory hypothesis : Encoding, storage and persistence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1633), 20130288. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0288>

Tchedre, K. T., Huang, R.-Q., Dibas, A., Krishnamoorthy, R. R., Dillon, G. H., & Yorio, T. (2008). Sigma-1 Receptor Regulation of Voltage-Gated Calcium Channels Involves a Direct Interaction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(11), 4993-5002. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1867>

Teleanu, R. I., Niculescu, A.-G., Roza, E., Vladâcenco, O., Grumezescu, A. M., & Teleanu, D. M. (2022). Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5954. <https://doi.org/10.3390/ijms23115954>

Terada, K., Migita, K., Matsushima, Y., & Kamei, C. (2019). Sigma-2 receptor as a potential therapeutic target for treating central nervous system disorders. *Neural Regeneration Research*, 14(11), 1893-1894. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.259609>

Tomkins, J. E., & Manzoni, C. (2021). Advances in protein-protein interaction network analysis for Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 155, 105395. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105395>

Tong, Q., Cui, X., Xu, H., Zhang, X., Hu, S., Huang, F., & Xiao, L. (2023). D1 receptor-expressing neurons in ventral tegmental area alleviate mouse anxiety-like behaviors via glutamatergic projection to lateral septum. *Molecular Psychiatry*, 28(2), 625-638. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01809-y>

Tracy, T. E., Sohn, P. D., Minami, S. S., Wang, C., Min, S.-W., Li, Y., Zhou, Y., Le, D., Lo, I., Ponnusamy, R., Cong, X., Schilling, B., Ellerby, L. M., Haganir, R. L., & Gan, L. (2016). Acetylated Tau Obstructs KIBRA-Mediated Signaling in Synaptic Plasticity and Promotes Tauopathy-Related Memory Loss. *Neuron*, 90(2), 245-260. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.005>

Triarhou, L. C. (2002). Introduction. Dopamine and Parkinson's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 517, 1-14.

Tsai, S.-Y. A., Chuang, J.-Y., Tsai, M.-S., Wang, X., Xi, Z.-X., Hung, J.-J., Chang, W.-C., Bonci, A., & Su, T.-P. (2015). Sigma-1 receptor mediates cocaine-induced transcriptional regulation by recruiting chromatin-remodeling factors at the nuclear envelope. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(47), E6562-E6570. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518894112>

Tyng, C. M., Amin, H. U., Saad, M. N. M., & Malik, A. S. (2017). The Influences of Emotion on Learning and Memory. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01454>

Ukai, M., Maeda, H., Nanya, Y., Kameyama, T., & Matsuno, K. (1998). Beneficial Effects of Acute and Repeated Administrations of σ Receptor Agonists on Behavioral Despair in Mice Exposed to Tail Suspension. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61(3), 247-252. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00093-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00093-8)

Undieh, A. S. (2010). Pharmacology of signaling induced by dopamine D1-like receptor activation. *Pharmacology & Therapeutics*, 128(1), 37-60. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.05.003>

Urani, A., Roman, F. J., Phan, V.-L., Su, T.-P., & Maurice, T. (2001). The Antidepressant-Like Effect Induced by ζ 1-Receptor Agonists and Neuroactive Steroids in Mice Submitted to the Forced Swimming Test. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(3), 1269-1279.

van Broekhoven, F., & Verkes, R. J. (2003). Neurosteroids in depression : A review. *Psychopharmacology*, 165(2), 97-110. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1257-1>

Vaupel, D. B. (1983). Naltrexone fails to antagonize the sigma effects of PCP and SKF 10,047 in the dog. *European Journal of Pharmacology*, 92(3-4), 269-274. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(83\)90297-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(83)90297-2)

Vogel-Ciernia, A., & Wood, M. A. (2014). Examining object location and object recognition memory in mice. *Current Protocols in Neuroscience*, 69, 8.31.1-17. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0831s69>

Vollrath, J. T., Sechi, A., Dreser, A., Katona, I., Wiemuth, D., Vervoorts, J., Dohmen, M., Chandrasekar, A., Prause, J., Brauers, E., Jesse, C. M., Weis, J., & Goswami, A. (2014). Loss of function of the ALS protein SigR1 leads to ER pathology associated with defective autophagy and lipid raft disturbances. *Cell Death & Disease*, 5(6), e1290-e1290. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.243>

Walf, A. A., & Frye, C. A. (2006). A Review and Update of Mechanisms of Estrogen in the Hippocampus and Amygdala for Anxiety and Depression Behavior. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(6), 1097-1111. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301067>

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 σ 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. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.124685>

Wang, H. Y., Undie, A. S., & Friedman, E. (1995). Evidence for the coupling of Gq protein to D1-like dopamine sites in rat striatum: Possible role in dopamine-mediated inositol phosphate formation. *Molecular Pharmacology*, 48(6), 988-994.

Wang, J., Mack, A. L., Coop, A., & Matsumoto, R. R. (2007). Novel sigma (σ) receptor agonists produce antidepressant-like effects in mice. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 17(11), 708-716. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.02.007>

Wang, L., & Duncan, G. (2006). Silencing of sigma-1 receptor induces cell death in human lens cells. *Experimental Cell Research*, 312(8), 1439-1446. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2006.01.004>

Warburton, E. C., & Brown, M. W. (2010). Findings from animals concerning when interactions between perirhinal cortex, hippocampus and medial prefrontal cortex are necessary for recognition memory. *Neuropsychologia*, 48(8), 2262-2272. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.022>

West, A. E., Chen, W. G., Dalva, M. B., Dolmetsch, R. E., Kornhauser, J. M., Shaywitz, A. J., Takasu, M. A., Tao, X., & Greenberg, M. E. (2001). Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20), 11024-11031. <https://doi.org/10.1073/pnas.191352298>

Wilhelm, M., Sych, Y., Fomins, A., Alatorre Warren, J. L., Lewis, C., Serratosa Capdevila, L., Boehringer, R., Amadei, E. A., Grewe, B., O'Connor, E. C., Hall, B. J., & Helmchen, F. (2023). Striatum-projecting prefrontal cortex neurons support working memory maintenance. *Nature Communications*, 14(1), 7016. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42777-3>

Wilson, L. L., Eans, S. O., Ramadan-Siraj, I., Modica, M. N., Romeo, G., Intagliata, S., & McLaughlin, J. P. (2022). Examination of the Novel Sigma-1 Receptor Antagonist, SI 1/28, for Antinociceptive and Anti-allodynic Efficacy against Multiple Types of Nociception with Fewer Liabilities of Use. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms23020615>

Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(6), 483-494. <https://doi.org/10.1038/nrn1406>

Woolley, C. S. (1998). Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. *Hormones and Behavior*, 34(2), 140-148. <https://doi.org/10.1006/hbeh.1998.1466>

Xia, X., Fan, L., Cheng, C., Eickhoff, S. B., Chen, J., Li, H., & Jiang, T. (2017). Multimodal connectivity-based parcellation reveals a shell-core dichotomy of the human nucleus accumbens. *Human Brain Mapping*, 38(8), 3878-3898. <https://doi.org/10.1002/hbm.23636>

Xu, Q., Ji, M., Huang, S., & Guo, W. (2024). Association between serum estradiol levels and cognitive function in older women: A cross-sectional analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1356791>

Yagasaki, Y., Numakawa, T., Kumamaru, E., Hayashi, T., Su, T.-P., & Kunugi, H. (2006). Chronic Antidepressants Potentiate via Sigma-1 Receptors the Brain-derived Neurotrophic Factor-induced Signaling for Glutamate Release *. *Journal of Biological Chemistry*, 281(18), 12941-12949. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508157200>

Yamaguchi, T., Goto, A., Nakahara, I., Yawata, S., Hikida, T., Matsuda, M., Funabiki, K., & Nakanishi, S. (2015). Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(36), 11383-11388. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514731112>

Yang, S., Bhardwaj, A., Cheng, J., Alkayed, N. J., Hurn, P. D., & Kirsch, J. R. (2007). Sigma Receptor Agonists Provide Neuroprotection In Vitro by Preserving bcl-2. *Anesthesia & Analgesia*, 104(5), 1179. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000260267.71185.73>

Yano, H., Bonifazi, A., Xu, M., Guthrie, D. A., Schneck, S. N., Abramyan, A. M., Fant, A. D., Hong, W. C., Newman, A. H., & Shi, L. (2018). Pharmacological profiling of sigma 1 receptor ligands by novel receptor homomer assays. *Neuropharmacology*, 133, 264-275. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.042>

Yoest, K. E., Cummings, J. A., & Becker, J. B. (2019). Oestradiol influences on dopamine release from the nucleus accumbens shell: Sex differences and the role of selective oestradiol receptor subtypes. *British Journal of Pharmacology*, 176(21), 4136-4148. <https://doi.org/10.1111/bph.14531>

Yoest, K. E., Quigley, J. A., & Becker, J. B. (2018). Rapid effects of ovarian hormones in dorsal striatum and nucleus accumbens. *Hormones and Behavior*, 104, 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.04.002>

Zahm, D. S., & Brog, J. S. (1992). On the significance of subterritories in the « accumbens » part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*, 50(4), 751-767. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90202-d](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90202-d)

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. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.014>

Zhang, D., Zhang, X., Sun, X., Li, Z., Wang, Z., He, S., & Hu, X. (2004). Cross-modal temporal order memory for auditory digits and visual locations: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 22(4), 280-289. <https://doi.org/10.1002/hbm.20036>

Zhang, H., & Cuevas, J. (2002). Sigma Receptors Inhibit High-Voltage-Activated Calcium Channels in Rat Sympathetic and Parasympathetic Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 87(6), 2867-2879. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.6.2867>

Zhang, H., & Cuevas, J. (2005). σ Receptor Activation Blocks Potassium Channels and Depresses Neuroexcitability in Rat Intracardiac Neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313(3), 1387-1396. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.084152>

Zhang, K., Zhao, Z., Lan, L., Wei, X., Wang, L., Liu, X., Yan, H., & Zheng, J. (2017). Sigma-1 Receptor Plays a Negative Modulation on N-type Calcium Channel. *Frontiers in Pharmacology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00302>

Zhang, Y., Boemo, T., Qiao, Z., Tan, Y., & Li, X. (2022). Distinct Effects of Anxiety and Depression on Updating Emotional Information in Working Memory. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), 544. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010544>

Zukin, S. R., Brady, K. T., Slifer, B. L., & Balster, R. L. (1984). Behavioral and biochemical stereoselectivity of sigma opiate/PCP receptors. *Brain Research*, 294(1), 174-177. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)91326-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91326-X)

Zukin, S. R., Tempel, A., Gardner, E. L., & Zukin, R. S. (1986). Interaction of [3 H](–)-SKF-10,047 with Brain σ Receptors : Characterization and Autoradiographic Visualization. *Journal of Neurochemistry*, 46(4), 1032-1041. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1986.tb00614.x>