



HAL
open science

Caractérisations biochimique anatomique et comportementale des souris dépourvues de la protéines STOP : un modèle expérimental pour l'étude de symptômes psycho-affectifs

Vincent Fournet

► **To cite this version:**

Vincent Fournet. Caractérisations biochimique anatomique et comportementale des souris dépourvues de la protéines STOP : un modèle expérimental pour l'étude de symptômes psycho-affectifs. Autre [q-bio.OT]. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENV060 . tel-00656067

HAL Id: tel-00656067

<https://theses.hal.science/tel-00656067v1>

Submitted on 3 Jan 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Neurobiologie, Neurosciences**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

« **Vincent FOURNET** »

Thèse dirigée par « **Annie ANDRIEUX** » et
codirigée par « **Marie-Pascale MARTRES** »

préparée au sein de l'équipe 1 « **Physiopathologie du
cytosquelette** », INSERM U836, Grenoble Institut des
Neurosciences

dans l'École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant

**Caractérisations biochimique, anatomique et
comportementale des souris dépourvues de la
protéine STOP: un modèle expérimental pour
l'étude de symptômes psycho-affectifs.**

Thèse soutenue publiquement le « **5 Décembre 2011** »,
devant le jury composé de :

M SADOUL Rémy

PR, Grenoble (PRÉSIDENT)

Mme Catherine BELZUNG

PR, Tours (RAPPORTEUR)

M Philippe DE DEURWAERDÈRE

PR, Bordeaux (RAPPORTEUR)

Mme ANDRIEUX Annie

DR, Grenoble (MEMBRE)

Mme MARTRES Marie-Pascale

DR, Paris (MEMBRE)

M Jean-Marie LAUNAY

PR, Paris (MEMBRE)



REMERCIEMENTS :

Cette thèse est l'aboutissement de trois années d'études que je n'aurais pu accomplir sans le soutien de ces personnes à qui je souhaite transmettre toute ma gratitude.

Tout d'abord, je souhaite remercier le jury, le Pr Catherine BELZUNG, le Pr Philippe DE DEURWAERDERE, le Pr Jean-Marie LAUNAY, le Dr Annie ANDRIEUX, le Dr Marie-Pascale MARTRES et le Pr Rémy SADOUL pour avoir évalué cette thèse et avoir participé à la discussion de la soutenance orale. Leurs critiques m'ont été bénéfiques et m'ont permis de finaliser cette thèse.

J'aimerais particulièrement remercier mes co-directrices de thèse, Annie ANDRIEUX et Marie-Pascale MARTRES qui m'ont permis de réaliser ces travaux et m'ont soutenu tout au long de ce parcours. Il est certain que leur présence, leurs conseils et leurs soutiens infaillibles m'ont été indispensables.

Mes remerciements vont aussi aux membres de l'équipe « Physiopathologie du cytosquelette » de l'Institut des Neurosciences de Grenoble avec lesquels j'ai passé de très bons moments: Jean-Christophe DELOULME, Jacques BROCARD, Sylvie GORY-FAURE, Annie SCHWEITZER, Eric DENARIER, Christophe BOSC, Marie-José MOUTIN, Yasmina SAOUDI, Marie-Odile VALIRON, Christian DELPHIN, Isabelle LEBRUN, Cécile BOSCHERON, Jean-Marc SOLEILHAC, Leticia PERIS, Didier JOB, Marie-Françoise SUAUD-CHAGNY, Jérôme HOLTZMANN, Norah COLLOMB, Isabelle DETRAZ, Dominique PROIETTO, Marion JANY, Anouk BOSSON, Sandra LINOSSIER, Elodie BILLET, Oriana SARRAUL, Mariano BISBAL, Maude BARBADO, Audrey LANDON, Caroline WEBER et à tous mes amis de l'Institut: Romain CHASSEFEYRE, Mathilde CHIVET, Marine LAPORTE, Vincent MERCIER, Nicolas COQUERY, Marco CANEPARI, Virginie PIERRE, Céline TISSEYRE, Alexia DAOUST, Pierre DEMAN, Franck MAUCONDUIT, Laurent GOETZ et Gaétan YVERT.

Je souhaite aussi remercier les membres de l'équipe « Physiopathologie des maladies du système nerveux central » de Paris que j'ai eu l'honneur de côtoyer depuis 5 ans: Bruno GIROS, Marika NOSTEN-BERTRAND, Sophie GAUTRON, Salah El MESTIKAWY, Valérie DAUGÉ, Laurent NAUDON, Michèle CRUMEYROLLE, Etienne HERZOG, Stéphanie DAUMAS, Véronique BERNARD, Elise MORICE, Frank LOUIS, Odile POIREL, Gaël GRANNEC, Stéphanie DEGOIS, Nicolas PIETRANCOSTA, Eleni TZAVARA, Catalina BETANCUR, Jacques BARIK, Fatiha NOTHIAS, Satoru OTANI, Jamilé HAZAN, Barbara REBECCHI, Johanne GERMAIN, Gaétan De LAVILLEON, Alexandre BACQ, Kallia APAZOGLOU, Kätlin SILM, Tiphaine BERSOT, Victor GORGIEVSKI, Marion PILORGE, Séverine FARLEY, Vanessa MOURLON, Coralie FASSIER, Thomas QUENTIN, Bénédicte AMILHON, Jing BAI, Lydie MOREL, Laure BALASSE, Anaïs POTEY, Stéphane BATON, et mes amis de Jussieu: Emma CAHILL, Antoine BESNARD, Amélie FREAL, Emilie DOUCET, Elodie MARTIN et Benjamin MORLON.

Je remercie aussi les membres de l'équipe « Neuropsychopharmacologie » de la Pitié Salpêtrière à Paris avec qui j'ai effectué mon stage de M2: Michel HAMON, Laurence LANFUMEY, Véronique FABRE, Jean-François BERNARD, Joëlle ADRIEN, Raymond MONGEAU, Michèle DARMON, Sylvie BOURGOIN, Cédric MARTIN, Caroline CHEVARIN, Sana AL AWABDH, Elodie BOUAZIZ, Eleni PAIZANIS, Thibault RENOIR, Adeline RACHALSKY et Patricia BONNAVION.

J'aimerais aussi remercier Patricia GASPAR et Aude MUZERELLE de l'équipe « Neurotransmission et Développement » et Luc MAROTEAUX et Arnaud BELMER de l'équipe « Rôle de la Sérotonine dans le Développement » de l'Institut du Fer à Moulin à Paris pour leurs précieux conseils.

Merci aussi aux membres de l'équipe « Laboratoire de Neurobiologie des Signaux Intercellulaires » à Paris : Didier ORSAL et Farah CHALI qui ont participé à ces travaux.

J'aimerais enfin remercier toute ma famille, mes amis et les personnes que j'ai croisées à Paris, Grenoble, Bordeaux, Amsterdam et Washington au cours de ces 5 dernières années.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité **Neurobiologie, Neurosciences**

Arrêté ministériel : 7 Août 2006

Présentée et soutenue publiquement par

Vincent FOURNET

le 5 Décembre 2011

**Caractérisations biochimique, anatomique et comportementale des souris
dépourvues de la protéine STOP: un modèle expérimental pour l'étude de
symptômes psycho-affectifs.**

Thèse dirigée par **Annie ANDRIEUX** et **Marie-Pascale MARTRES**

JURY

Mme BELZUNG Catherine	PR, Tours	RAPPORTEUR
M DE DEURWAERDÈRE Philippe	PR, Bordeaux	RAPPORTEUR
M LAUNAY Jean-Marie	PR, Paris	EXAMINATEUR
M SADOUL Rémy	PR, Grenoble	PRESIDENT
Mme MARTRES Marie-Pascale	DR, Paris	EXAMINATEUR
Mme ANDRIEUX Annie	DR, Grenoble	EXAMINATEUR

Thèse préparée au sein de l'équipe 1 « **Physiopathologie du cytosquelette** »,
INSERM U836, Grenoble Institut des Neurosciences
Dans l'École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

I- Présentation de la schizophrénie, des troubles de l'humeur et de l'anxiété	11
I-1 La schizophrénie	11
I-1-2 Etiologie des troubles schizophréniques	12
I-1-2-2. Implication des facteurs environnementaux dans l'étiologie des troubles schizophréniques	13
I-1-3. Perturbations précoces dans les troubles schizophréniques	14
I-1-4 Altérations anatomiques du cerveau dans les troubles schizophréniques	14
I-2 Les troubles de l'humeur	14
I-2-1 Prévalence, symptômes et évolution clinique	14
I-2-2 Etiologie des troubles de l'humeur	15
I-2-2.1 Facteurs génétiques de la susceptibilité aux troubles de l'humeur	15
I-2-2.2. Implication des facteurs environnementaux dans l'étiologie des troubles de l'humeur	16
I-2-3 Perturbations précoces dans les troubles de l'humeur	16
I-2-4 Altérations anatomiques du cerveau dans les troubles de l'humeur	16
I-3 Relations entre la schizophrénie et troubles de l'humeur	17
II- Médiateurs impliqués dans la schizophrénie et/ou les troubles de l'humeur	18
II-1 La dopamine	18
II-1-1 Synthèse de la dopamine	18
II-1-2 Les voies dopaminergiques	19
II-1-2.1. Les noyaux dopaminergiques dans le SNC	19
II-1-2.2. Les projections dopaminergiques dans le SNC	19
II-1-3 Les récepteurs à la dopamine	21
II-1-4 Principaux rôles de la dopamine	22
II-1-5 Implication de la dopamine dans les troubles schizophréniques	22
II-1-6 Implication de la dopamine dans les troubles de l'humeur	23
II-2 la noradrénaline	23
II-2-1 Synthèse de la noradrénaline	23
II-2-2 Les noyaux et les projections noradrénergiques	24
II-2-3 Implication de la noradrénaline dans les troubles de l'humeur	25
II-2-4 Implication de la noradrénaline dans les troubles anxieux	25
II-2-5 Implication de la noradrénaline dans la réponse au stress	25
II-2-6 Implication de la noradrénaline dans l'apprentissage et la mémoire	26
II-3 la sérotonine	26
II-3-1 Synthèse de la sérotonine	26
II-3-2. Les voies 5-HT	27
II-3-2.1. Les noyaux sérotoninergiques dans le SNC	27
II-3-2.2. Les projections sérotoninergiques dans le SNC	29
II-3-3 Les récepteurs à la 5-HT	31
II-3-3.1. Présentation du récepteur 5-HT1A	32
II-3-3.2. Présentation du récepteur 5-HT1B	33
II-3-3.3. Présentation du récepteur 5-HT2A	33
II-3-4 Principaux rôles de la 5-HT	34
II-3-5 Hypothèse sérotoninergique dans les troubles schizophréniques	35
II-3-6 Hypothèse sérotoninergique dans les troubles de l'humeur	36
II-4 Recyclage vésiculaire et dégradation des monoamines	37
II-5 Interactions monoaminergiques	38
II-6 Hypothèse glutamatergique des troubles schizo-affectifs	38
II-6.1 Anomalies de transmission glutamatergique dans les troubles schizo-affectifs	38
II-6.2 Hypothèse de l'interaction glutamate/dopamine	39
II-6.3 Hypothèse de l'interaction glutamate/glucocorticoïdes et de la neurotoxicité	39
II-7 Implication du système HPA et des glucocorticoïdes	40

II-7.1. Relation entre l'hippocampe et l'axe HPA.....	40
II-7.2. Anomalies de l'axe HPA ans les troubles de l'humeur	40
II-7.3. Interactions stress et neurogenèse.....	41
II-7.4. Implication des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le contrôle de la neurogenèse hippocampique.....	42
II-8 Hypothèse impliquant le BDNF dans les troubles schizophréniques et les troubles de l'humeur.....	42
II-8.1 Présentation des neurotrophines	42
II-8.2. Implication des neurotrophines dans les troubles schizophréniques.....	43
II-8.3. Implication des neurotrophines dans les troubles de l'humeur	43
II-8.4. Effets du stress sur le BDNF	43
II-8.5. Rôle du BDNF dans la plasticité synaptique et les processus d'apprentissage	44
III- Les transporteurs DAT, NET et SERT	45
III-1 DAT	45
III-1.1 Caractéristiques	45
III-1.2. Régulations du DAT	45
III-1.3 Etudes des souris DAT KO.....	47
III-2 NET	47
III-2.1 Caractéristiques	47
III-2.2 Régulations du NET	47
III-2.3 Etudes des souris NET KO	48
III-3 SERT	48
III-3.1 Caractéristiques	48
III-3.2 Régulation de SERT	50
III-3.2 Etudes des souris ou des rats SERT KO et des souris sur-exprimant le SERT.....	51
IV- Thérapeutiques actuelles	52
IV-1 Antipsychotiques	52
IV-1.1. Effets des antipsychotiques sur les systèmes monoaminergiques.....	52
IV-1.2 Effets des antipsychotiques sur la neurogenèse	53
IV-1.3 Effets des antipsychotiques sur le BDNF	54
IV-2 Antidépresseurs.....	54
IV-2.1 Effets des antidépresseurs sur les monoamines	54
IV-2.2 Effets des antidépresseurs sur la neurogenèse.....	55
IV-2.3 Effets des antidépresseurs sur le BDNF.....	56
IV- Etudes chez le rongeur des symptômes comportementaux liés à la schizophrénie et aux troubles de l'humeur	57
IV-1 Difficultés de modélisation génétique chez la souris	57
IV-1.1 Schizophrénie	58
IV-1.2 Troubles de l'humeur.....	58
IV-2 Apparence comportementale chez les rongeurs des symptômes schizo-affectifs	59
IV-2.1 Etudes des comportements liés aux symptômes positifs de la schizophrénie	59
IV-2.2 Etudes des comportements liés aux symptômes négatifs de la schizophrénie et aux troubles de l'humeur.....	60
IV-2.3 Etudes des comportements liés aux symptômes anxieux	61
IV-2.4 Etudes des comportements liés aux symptômes cognitifs	61
IV-2.5 Etudes des comportements induits par le stress	61
IV-2.5.1 Modélisation d'un stress physique	62
IV-2.5.2 Modélisation d'un stress social.....	62
IV-3 Etudes chez la souris des effets comportementaux des antipsychotiques et des antidépresseurs.....	63
IV-3.1 Effets comportementaux d'un traitement par des antipsychotiques	63
IV-3.2 Effets comportementaux d'un traitement aigu par des antidépresseurs	64
IV-3.3 Effets comportementaux d'un traitement chronique par des antidépresseurs.....	64
IV-4 Effets de la souche génétique sur les phénotypes comportementaux et la réponse aux antidépresseurs	65

V- Altération de la connectivité synaptique dans les troubles schizo-affectifs	66
V.1 Altération précoces de la connectivité synaptique dans les troubles schizo-affectifs	66
V.2 Implication du cytosquelette dans les troubles schizo affectifs	66
V.3 Relations entre le cytosquelette et les monoamines	67
VI- La protéine STOP	68
VI.1. Caractérisation de la protéine STOP	68
VI.1.1. Les microtubules	68
VI.1.2. Caractérisation de la protéine STOP	68
VI.1.3. Les modules de la protéine STOP	69
VI.1.4. Les isoformes de STOP	70
VI.1.5. Fonctions de la protéine STOP dans les cellules neuronales	70
VI. 1.5.1. Stabilité des microtubules et maintien de la structure neuronale	70
VI.1.5.2. Régulation de la dynamique des microtubules et plasticité synaptique	71
VI.1.5.3. Maintenance du fuseau mitotique	72
VII- La souris STOP KO: un modèle animal pour l'étude des troubles schizo-affectifs	72
VII.1. Génération de la souris STOP KO	72
VII.2. Association entre le gène STOP et les troubles schizo-affectifs	72
VII.3. Anomalies anatomiques chez la souris STOP KO	73
VII.4 Anomalies de l'utilisation régionale de glucose et de la neurogenèse olfactive	73
VII.5 Altérations de la neurotransmission glutamatergique et de la plasticité synaptique	73
VII.6 Hyperdopaminergie chez les souris STOP KO	74
VII.7 Altérations d'autres systèmes de neurotransmission chez la souris STOP KO	74
VII.8. Altérations comportementales chez la souris STOP KO	74
VII.9 Effets des antipsychotiques chez la souris STOP KO	75
VII.10 Effets de l'épothilone D chez la souris STOP KO	75
VIII- Objectifs	76
VIII.1 Etudes biochimiques des systèmes monoaminergiques chez les souris STOP KO	76
VIII.2 Etudes anatomiques des systèmes monoaminergiques chez les souris STOP KO	76
VIII.3 Effets de la délétion de la protéine STOP sur les comportements liés à la dépression, à l'anxiété et aux performances cognitives.	77
VIII.4 Etudes de la réponse comportementale et biochimique à un traitement aigu ou chronique par des antidépresseurs et à un traitement chronique par un stabilisateur des microtubules.....	77
VIII.5 Etudes de la réponse biochimique à un traitement chronique par un antidépresseur ou un stabilisateur des microtubules.....	78
VIII.6 Effets de la délétion de la protéine STOP sur le phénotype comportemental et la réponse au stress de l'axe HPA	78

MATERIELS ET METHODES

RÉSULTATS

ÉTUDES BIOCHIMIQUES

1/ Taux endogènes et synthèse in vivo de la 5-HT, la NE et la DA.....	82
a. Taux de sérotonine endogène et activité de la TPH2 (ART 1).....	82
b. Taux endogènes et synthèse in vivo de la 5-HT, la NE et la DA (ART 2).	83
2/ Densité et activité des transporteurs plasmiques et vésiculaires des monoamines	85
a. Densités de SERT, NET et DAT dans différentes régions cérébrales (ART 1 et 2)	85
b. Densité du transporteur vésiculaire des monoamines VMAT2 (ART 2)	87
c. Activité de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par SERT et NET (ART 2)	89

d. Effet de la phosphorylation de SERT sur la capture de 5-HT (non publié).....	90
e. Recapture de la sérotonine par VMAT2 dans des préparations de vésicules. (ART2).....	91
f. Amplitude des variations du SERT et du NET en fonction de la longueur des fibres sérotoninergiques et noradrénergiques (ART 2).	92
4/ Densité des transporteurs vésiculaires du glutamate (ART 1).....	94
5/ Densité et couplage aux protéines G des récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B et 5-HT2A.	95
a. Densité des récepteurs 5-HT1A (ART 1 et non publié)	95
b. Couplage des récepteurs 5-HT1A (non publié, Tableau 5)	96
c. Densité des récepteurs 5-HT1B (non publié, Tableau 5)	96
d. Couplage des récepteurs 5-HT1B (non publié, Tableau 5)	96
e. Densité des récepteurs 5-HT2A (non publié, Tableau 5)	96
6/ Sensibilité des autorécepteurs 5-HT1A.....	98
a. Effet électrophysiologique d'un agoniste des récepteurs 5-HT1A (ART 1).....	98
b. Effet d'un agoniste des récepteurs 5-HT1A sur la température corporelle des souris STOP KO (non publié, Fig. 10)	99
 ÉTUDES HISTOLOGIQUES	
1/ Etude histologique du système sérotoninergique (Art 1)	100
a. Analyse du nombre de somas contenant la 5-HT ou la TPH2 (Fig. 11, Tableau 6)	100
b. Analyse du nombre de fibres contenant le SERT (Fig. 11, Tableau 6)	100
2/ Etude de l'expression de la protéine STOP (non publié)	102
a. Localisation de la protéine STOP au niveau des somas monoaminergiques (Fig. 12)	102
b. Localisation de la protéine STOP dans les neurones monoaminergiques (Fig. 13)	102
 ÉTUDES COMPORTEMENTALES	
1/ Poids corporels et activité locomotrice (ART1 et 2).	103
a. Poids corporel (Fig. 14)	103
b. Activité locomotrice (Fig. 15).....	104
c. Mouvements locomoteurs (Art 1, Fig. 5d)	106
2/ Statut dépressif (ART 2).....	106
a. Comportement de nettoyage (Fig. 16)	106
b. Anhédonie (Fig. 17).....	107
c. Comportement de désespoir	108
3/ Statut anxieux (ART 2)	109
a. Labyrinthe en croix surélevé (Fig. 20)	109
b. Champ ouvert (Fig. 21)	110
c. Boîte claire/obscur (Fig. 22)	111
d. Enfouissement des billes (Fig. 23)	111
4/ Performances cognitives et mnésiques (ART 2).....	112
a. Alternance spontanée (Fig. 24).....	112
b. Reconnaissance d'objets nouveaux (Fig. 25)	113
c. Test spatial de la piscine de Morris (Fig. 26)	114

ÉTUDES PHARMACOLOGIQUES

A/ Effets comportementaux de l'administration aiguë d'antidépresseurs (ART 2).....	115
B/ Effets comportementaux et biochimiques de traitements chroniques par l'épothilone D et la fluoxétine (ART 3).....	116
1/ Dose et durée des traitements chroniques par l'épothilone D et la fluoxétine.....	116
2/ Effet des traitements chroniques sur le poids corporel et la consommation de fluides des souris STOP KO.....	117
a. Effet des traitements chroniques sur le poids corporel (Fig. 30).....	117
b. Consommation de fluides pendant le traitement chronique (Fig. 31).....	118
3/ Effets des traitements chroniques sur le statut dépressif.....	119
a. Etat du pelage (Fig. 32).....	119
b. Test d'éclaboussement (Fig. 33).....	120
c. Test de la nage forcée (Fig. 34).....	121
4/ Effets des traitements chroniques sur le statut anxieux.....	122
a. Test d'enfouissement des billes (Fig. 35).....	122
b. Test de la boîte claire obscure (Fig. 36).....	123
5/ Effets des traitements chroniques sur les performances mnésiques.....	123
a. Alternance spontanée (Fig. 37).....	123
b. Reconnaissance d'un nouvel objet (Fig. 38).....	124
6/ Effets des traitements chroniques sur les densités de SERT et de NET (Tableaux 7 et 8) ...	125
7/ Effets des traitements chroniques sur la densité de BDNF (Tableau 9).....	128

EFFET DU STRESS

1/ Effets d'un stress aigu sur certains tests comportementaux.....	131
a. Test de la nage forcée (Fig. 40).....	131
b. Test de suspension par la queue (Fig. 41).....	132
c. Test de la boîte claire-obscur (Fig. 42).....	132
2/ Effets d'un stress aigu sur le taux plasmatique de corticostérone (Fig. 43).....	133
3/ Comparaison des effets des stress chronique et aigu sur certains comportements (Tableau 10).....	134

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION

DISCUSSION

ÉTUDES BIOCHIMIQUES

1/ Altérations parallèles des tonus sérotoninergique et noradrénergique chez les souris STOP KO.....	137
2/ Régulation de SERT par phosphorylation.....	137
3/ Conséquences sur les taux de 5-HT et de NA extracellulaires dans les régions des somas, et dans les régions de projections.....	137

4/ Conséquences sur les somas 5-HT	138
5/ Conséquences sur les projections 5-HT vers le cerveau antérieur	138
6/ Conséquences sur les projections 5-HT et NE vers les somas dopaminergiques	139
7/ Conséquences sur la neurogenèse	139
8/ Altérations de la signalisation 5-HT	140
9/ Altérations restreintes du système dopaminergique	141
10/ Altérations précoces des systèmes NA et 5-HT	141
11/ Rôle des protéines associées aux microtubules dans les dysfonctions monoaminergiques des souris STOP KO.	142

ÉTUDES COMPORTEMENTALES

1/ Diminution du poids corporel et hyperactivité locomotrice des souris STOP KO	142
2/ Phénotype dépressif des souris STOP KO	143
3/ Phénotype moins anxieux des souris STOP KO	144
4/ Performances cognitive altérées chez les souris STOP KO	145

ÉTUDES PHARMACOLOGIQUES

1/ Hyper-sensibilité à un traitement antidépresseur aigu chez les souris STOP KO	145
2/ Comportements paradoxaux des souris STOP KO contrôles.	
3/ Effets paradoxaux du traitement chronique par la fluoxétine sur les statuts anxieux et dépressifs des souris STOP KO.	146
4/ Hypersensibilité des souris STOP KO aux stress aigu et stress chronique	147
5/ Taux plasmatique élevé de corticostérone chez les souris STOP KO.	148
6/ Le traitement chronique par l'épothilone D n'a pas d'effets sur l'humeur des souris STOP KO.	148
7/ L'épothilone D et la fluoxétine améliorent la mémoire à court terme des souris STOP KO.	149
8/ Les traitements chroniques n'ont pas d'effets sur les densités du SERT et du NET.	150
9/ Les traitements chroniques augmentent sélectivement les taux de BDNF.	150

HYPOTHÈSES ET EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES : ARTICLES 1,2 ET 3

ABRÉVIATIONS

3V, troisième ventricule
4V, quatrième ventricule
5-7dHTP, 5-7-di-hydroxy-tryptamine
5-HIA, 5-hydroxyindole
5HIAA, acide 5-hydroxyindole acétique
5-HT, 5-hydroxytryptophane
5-HTP, précurseur du 5-hydroxytryptophane
8-OH-DPAT, 8-hydroxy-*N,N*-dipropyl-2-aminotétralin
AADC, décarboxylase des acides L-aromatiques
AC, commissure antérieure
ACC, noyau accumbens
ACTH, hormone corticotrope
ADN, acide désoxyribonucléique
AGI, champ agranulaire du cortex frontal, partie latérale
AGm, champ agranulaire du cortex frontal, partie médiale
Akt, protéine kinase B
AMPc, adénosine monophosphate cyclique
Amygd, amygdale
AQ, aqueduc
ARN, acide ribonucléique
BC, brachium conjunctivum
BDNF, facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BLA, noyau latéral de l'amygdale
BNST, noyau du lit de la strie terminale
BPAG1, bullous pemphigoid antigen 1
C, cervelet
CA1-2-3, champ de la corne d'Ammon de l'hippocampe
CaMKII Calmoduline kinase 2
CC, corpus callosum
CDK 5, kinase cycline-dépendante 5
Cerv2, cervelet lobules 2
CG, central gray
Cg Cx, cortex cingulaire
CI50, concentration inhibitrice à 50%
CLN, noyau linéaire caudal
COMT, catécholamine-O-méthyltransférase
C-P, caudé-putamen
CPF, cortex préfrontal
CPu, caudé-putamen
CRF, corticotropin-releasing factor
CVLM, noyau caudal ventro-latéral
DA, dopamine
DAO, flavoprotéine D-amino acid oxidase
DAT, transporteur plasmique de la dopamine
DCX, doublecortine
DG, gyrus denté de l'hippocampe
DI50, dose inhibitrice 50 %
DISC1, disrupted-in-schizophrénia1
DNTBP1, dysbindin-1
DOPAC Di-hydrOxy-Phény-ACetic Acid
DR dorsal raphe nucleus
DRI, dorsal raphe intermediate nucleus
DSM-IV, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition
DSP-4, *N*-(2-chloroethyl)-*N*-ethyl-2-bromobenzylamine
EC, cortex entorhinal
ERK, Extracellular signal-regulated kinase
F, fornix
FGF, facteur de croissance des fibroblastes
FL, forelimb area of cortex
FST, test de la nage forcée
GABA, acide γ -aminobutyrique
GAP-43, growth associated protein 43
GDNF, glia-derived neurotrophic factor
GMPc, guanosine monophosphate cyclique
GSK3 β , glycogen synthase kinase 3 beta
GTP guanosine triphosphate
HF, formation hippocampique
Hipp, hippocampus

HL, hindlimb area of cortex
 HPA, axe hypothalamo-pituitaire-adrénal
 IC, colliculus inférieur
 ILr, noyau intralaminaire du thalamus, groupe rostral
 INC, nucleus incertus
 IP, interpeduncular nucleus
 IRM, imagerie par résonance magnétique
 IRN, noyau réticulaire intermédiaire
 IRNS, inhibiteur de la recapture noradrénergique et sérotoninergique
 ISRN, inhibiteur de la recapture noradrénergique
 ISRS, inhibiteur de la recapture sérotoninergique
 KI, KnockIn
 KO, KnockOut
 KOR, récepteur aux opiacés kappa
 LC, locus coeruleus
 LDT, laterodorsal tegmental nucleus
 LH, lateral habenula
 LHy, lateral hypothalamus
 LI, inhibition latente
 LPGN, noyau paragigantocellulaire latéral
 LPO, aire pré-optique latérale
 LS, septum latéral
 LSD, acide lysergique diéthylamide
 lSept, septum latéral
 LTD, dépression à long terme
 LTP, potentialisation à long terme
 LV, ventricule latéral
 MAOs, monoamines oxydases
 MAP, protéine associée aux microtubules
 MAPK, mitogen activated protein kinase
 MB, corps mammillaires
 MD, noyau medio-dorsal du thalamus
 MDA, 3,4-méthylène-dioxy-amphétamine
 MDMA, 3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine
 MEnt Cx, cortex entorhinal médian
 MFB, faisceau médian du télencéphale
 mGlu, récepteurs métabotropiques glutamatergiques
 MgPO, magnocellular preoptic nucleus
 MHPE, 3-Méthoxy-4-HydroxyPhényléthanol
 MHPG, 3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol
 Mot Cx, cortex moteur
 MRN, noyau du raphé médian
 MS, septum médian
 mSept, septum médian
 NA noradrénaline
 Nacc, noyau accumbens
 NADPH, nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
 nd, non déterminé
 NET transporteur plasmique de la noradrénaline
 NGC, nucleus gigantocellularis
 NGF, facteur de croissance nerveuse
 NMDA, acide N-méthyl-D-aspartique
 NO, oxyde nitrique
 NOS, oxyde nitrique synthase
 NP, noyau du pont
 NR3C1, récepteur aux glucocorticoïdes 3C1
 NRG1, neuréguline-1
 NRM, noyau du raphé magnus
 NRO, noyau du raphé obscurus
 NRPa, noyau du raphé pallidus
 ns, non significatif
 NT-3, neurotrophine-3
 NTS, noyau du tractus solitaire
 OcC, cortex occipital
 OX, chiasma optique
 PCA, para-chloro-amphetamine
 PCP phencyclidine
 PET, tomographie par émission de positons
 PF, noyau para-fasciculaire du thalamus
 PFo, region péri-fornical de l'hypothalamus
 PH, noyau postérieur de l'hypothalamus
 PI-3 kinase, phosphatidyl-inositol 3-kinase
 PiC, cortex piriforme
 PKA-C-G, protéine kinase A,C et G
 PLC-D, phospholipase C et D
 PMA, phorbol 12-myristate 13-acétate

PP1-2A, protéine phosphatase 1 et 2A
PPI, inhibition de la pré-impulsion
PPT, pedunculo pontine tegmental nucleus
PrC, cortex périrhinal
PSD95, postsynaptic density protein 95
PV, noyau paraventriculaire du thalamus
PVN, noyau paraventriculaire
Ra, noyau du raphe
RE, nucleus reuniens of thalamus
RGS, régulateur de la protéine G
RM, raphe magnus
RP, raphe pontis
RPC, nucleus pontis caudalis
RPO, nucleus pontis oralis
RS Cx, cortex rétrosplénial
SC, colliculus supérieur
Sens Cx, cortex somato-sensoriel
SERT, transporteur plasmique de la sérotonine
SGZ, zone sous-granulaire
Shh, sonic hedgehog homolog
SI, substantia innominata
SN, substantia nigra
SNC, substantia nigra, pars compacta
SON, noyau supra-optique
STOP, single tubulin only polypeptide
Str, striatum
SUM, noyau supra-mammillaire
SVZ, zone sous-ventriculaire
TEP, tomographie par émission de positons
TH, tyrosine hydroxylase
TPH2, tryptophan hydroxylase 2
TRH, hormone thyroïdienne
TrkB, tyrosine kinase récepteur B
TST, test de suspension par la queue
VACHT, transporteur vésiculaire de l'acétylcholine
VEGF, facteur de croissance endothélial vasculaire
VGLUT, transporteur vésiculaire du glutamate
Vis Cx, cortex visuel
VMAT1-2 transporteur vésiculaire des monoamines
VP, pallidum ventral
VTA, aire tegmentale ventrale
Wnt1, wingless-type MMTV integration site family, member 1
WT, sauvage
ZI, zona incerta

INTRODUCTION

Les troubles psychiatriques ont une forte prévalence, quels que soient les pays et les cultures, et ont un coût socio-économique considérable. Par exemple, la dépression, les troubles bipolaires et la schizophrénie sont classés 1er, 6ème et 9ème, respectivement, parmi les maladies handicapantes à long terme (Organisation mondiale de la santé, Mathers et al., 2006). Le développement de modèles animaux convaincants et utiles pour l'étude des troubles neuropsychiatriques représente un défi majeur. Ces modèles sont nécessaires pour comprendre la physiopathologie de ces maladies et pour développer des traitements basés sur de nouvelles cibles moléculaires. Il est pourtant exclu que les modèles animaux, en particulier dans des organismes biologiquement différents des humains comme les souris, puissent récapituler l'ensemble des traits saillants d'une maladie mentale humaine ou même avoir une correspondance parfaite à l'égard de symptômes comportementaux individuels (Lipska et Weinberger, 2000, Pollak et al., 2010). Ces modèles sont en fait surtout destinés à servir d'outils d'investigation. En tant que tel, un modèle comporte à la fois une variable indépendante connue et une variable dépendante, qui est la mesure par un test, d'altérations comportementales, neurochimiques et moléculaire (Cryan et Slattery, 2007, Pollak et al., 2010). Ainsi, le plus important dans le développement et l'examen d'un modèle animal d'une pathologie psychiatrique est d'être clair sur les objectifs du modèle et, dans ce contexte, de juger de manière critique sa validité de construction, d'apparence et de prédiction. (Willner 1997, Chadman et al., 2009, Krishnan et Nestler, 2008, Nestler et Hyman, 2010).

I- Présentation de la schizophrénie, des troubles de l'humeur et de l'anxiété

I-1 La schizophrénie

I-1-1 Prévalence, symptômes et évolution clinique

La prévalence mondiale de la schizophrénie est d'environ 1% (Frankle et al., 2003, Kessler et al., 2005, Robertson et al., 2006). Pour Bleuler, qui a introduit le terme en 1911, le symptôme cardinal de la maladie était une forme de désordre de la pensée caractérisé par la perte d'associations et manifesté par la désorganisation de la pensée et du discours. Trois pôles principaux de symptômes ont depuis été proposés dans la schizophrénie: les symptômes positifs, négatifs et cognitifs (Tamminga 2006, Nestler et Hyman 2010).

Les symptômes psychotiques et la désorganisation de la pensée sont souvent groupés sous le terme de symptômes productifs («positifs») qui incluent aussi les hallucinations (visuelles ou auditives) et les délires de persécution ou de mégalomanie. Les symptômes déficitaires («négatifs») regroupent des altérations de l'affect, l'apathie, l'anhédonie et le retrait social (Lewis et Lieberman, 2000, Frankle et al., 2003; Robertson et al. 2006; Ross et al., 2006, Tandon et al., 2008, Nestler et Hyman, 2010). Les déficits cognitifs concernent l'attention, la mémoire de travail, l'apprentissage, la fluidité verbale et les fonctions exécutives (Kremen et al., 2001, Dickinson et al., 2004, Tandon et al., 2008, Nestler & Hyman 2010) et sont de plus en plus reconnus comme essentiels pour le diagnostic (Elvevag et Goldberg, 2000, Harvey et al., 2006, 2011, Leifker et al., 2009, Longenecker et al., 2009).

L'évolution clinique de la schizophrénie montre une grande variabilité mais certains symptômes émergent habituellement durant l'adolescence ou l'âge adulte et le premier épisode de la maladie est souvent précédé d'une phase prodromale (Frankle et al., 2003, Saha et al., 2005, Kessler et al., 2007). L'apparition fréquente à un jeune âge d'anomalies cognitives et motrices chez les personnes qui développent par la suite une maladie franche a aussi été notée (Owen et al., 2011). Enfin, bien que les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie fluctuent au cours du temps, les déficits cognitifs demeurent relativement stables (Frankle et al., 2003, Harvey et al., 2011).

De nombreuses publications récentes soulignent le fait que la schizophrénie et les troubles de l'humeur présentent de nombreux points communs (Craddock et Owen 2005, Craddock et al., 2006, Maier et al., 2006). La schizophrénie, tout comme la dépression, est un syndrome hétérogène sans aucun symptôme ou signe unique le définissant et qui a des composantes génétiques et environnementales encore mal définies (Harrison, 1999, Lewis et Lieberman, 2000, Frankle et al., 2003, Ross et al., 2006). Pour la schizophrénie, le diagnostic est appliqué à des individus qui présentent des symptômes psychotiques (hallucinations, délires, et trouble de la pensée), après que d'autres causes, comme les troubles affectifs, aient été exclues (Ross et al., 2006). Cependant, on peut noter que la dépression et la manie sont souvent détectées chez les patients atteints de schizophrénie et que le suicide constitue leur première cause de mortalité (Radomsky et al., 1999). Pour la dépression, le diagnostic officiel est aussi subjectif et repose sur la présence d'un certain nombre de symptômes sur une certaine durée (Nestler et al., 2002). Ainsi deux patients déprimés pourraient n'avoir qu'un seul symptôme en commun (Krishnan et Nestler, 2008). De plus, certains symptômes observés dans la dépression chevauchent ceux de la schizophrénie (Keck et al., 2003, Murray et al., 2004, Ross et al., 2006), mais aussi ceux de l'anxiété (Gorman, 1996, Hasler et al., 2004, Ressler et Mayberg, 2007).

Le succès des enquêtes génétiques et neurobiologiques est clairement lié aux difficultés de diagnostic clinique des grandes catégories de troubles émotionnels chez l'homme et les descriptions cliniques actuelles ne facilitent probablement pas l'identification des altérations phénotypiques qui peuvent être les plus utiles dans une perspective neurobiologique de traitement (Ressler et Mayberg, 2007). Ces difficultés ont encouragé d'autres approches méthodologiques telles que l'utilisation d'endophénotypes détectables par des tests biochimiques et ayant une base génétique simple, les rendant plus favorables à l'analyse génétique (Gottesman et Gould, 2003) ou la répartition des patients en sous-groupes en fonction de leurs manifestations cliniques prédominantes (Ross et al., 2006, Pollak et al., 2010). Par exemple, 25% -30% des personnes atteintes de schizophrénie chronique présentent des symptômes négatifs prédominants (Kirkpatrick et al., 2001).

I-1-2 Etiologie des troubles schizophréniques

I-1-2-1 Facteurs génétiques de vulnérabilité aux troubles schizophréniques

La contribution de facteurs génétiques de la vulnérabilité à la schizophrénie est bien établie par la plus forte prévalence de la schizophrénie chez les parents de patients atteints de schizophrénie (Kendler et Diehl, 1993) et de plus, en comparaison avec le risque de 1% de la schizophrénie dans la population générale, la probabilité de développer ce trouble est significativement plus élevée chez les proches des personnes atteintes de schizophrénie, allant de 6% chez les parents à près de 50% chez les jumeaux monozygotes (Gottesman, 1989). Enfin, les études

d'adoption indiquent qu'on retrouve plus souvent des schizophrènes chez les parents biologiques que chez les parents adoptifs d'un schizophrène. Les études cherchant à impliquer des loci génétiques spécifiques dans la susceptibilité à la schizophrénie ont longtemps été confondues par des difficultés à reproduire les résultats (Karayiorgou et Gogos, 2006, Owen et al., 2005) mais le séquençage à grande échelle du génome a abouti à un nombre croissant de nouvelles associations génomiques et d'études de liaison, ainsi que de rapports sur la variation du nombre de copies de certains gènes dans la schizophrénie (Holmans et al., 2009, Sullivan et al., 2008, Stefansson et al., 2008, Xu et al., 2008). Une preuve de l'existence potentielle de mutations rares pour la susceptibilité à la schizophrénie a été fournie par la découverte de variations du nombre de copies dans le locus 22q11.2 qui seraient responsables de l'introduction de nouveaux cas de la schizophrénie dans la population (Xu et al., 2008). Cette région contient un certain nombre de gènes associés à la schizophrénie et présente différents endophénotypes illustrés par différents modèles de souris mutantes (Desbonnet et al., 2009).

Récemment, plusieurs polymorphismes génétiques ont été associés avec un risque pour la schizophrénie chez l'homme. Les gènes les plus clairement impliqués codent pour les protéines disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), dysbindin-1 (DNTBP1), neuréguline-1 (NRG1), AKT/GSK3beta, Nurr1, catéchol-O-méthyltransférase COMT, la DAO, son activateur la DAOA et le régulateur de la protéine G (RGS4) (Harrison et Owen, 2003; Owen et al., 2004, Harrison et Weinberger, 2005, Kirov et al., 2005, O'Donovan et al., 2009, Allen et al., 2008, Waddington et al., 2007, Diaz-Asper et al., 2008, Rojas et al., 2007). Ces protéines semblent majoritairement impliquées dans des fonctions synaptiques (Harrison et Weinberger, 2005, Talbot et al., 2006, Duan et al., 2007) et dans divers processus neuro-développementaux (Camargo et al., 2007, Chen et al., 2008, Desbonnet et al., 2009).

I-1-2-2. Implication des facteurs environnementaux dans l'étiologie des troubles schizophréniques

Les facteurs de risques non génétiques jouent aussi un rôle dans l'étiologie de la schizophrénie puisque le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'est que d'environ 50%, (Suddath et al., 1990; Lipska et Weinberger, 2000, Schmidt-Kastner et al., 2006). La malnutrition sévère maternelle, l'exposition de la mère au virus de la grippe, le stress psychologique ou physique répété, les complications prénatales ou périnatales ont été identifiés (Rantakallio et al., 1997, Raedler TJ 1998, Bromet et Fennig, 1999, McDonald et Murray, 2000, Boog, 2004, Boksa, 2004), mais leur contribution au risque relatif de la schizophrénie est variable. L'impact de certains facteurs de risques environnementaux identifiés dans des études épidémiologiques et leurs interactions avec les gènes putatifs de risque peuvent être examinés dans des modèles génétiques de souris, dans des conditions contrôlées et reproductibles (Tandon et al., 2008, Van Os et al., 2008). Ainsi, la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux pertinents pour la schizophrénie a produit des phénotypes qui ne sont pas observés après manipulation de chacun de ces facteurs à eux seuls (Gray et Hannan, 2007) et qui pourraient donc être le reflet d'effets de pénétrance variable des gènes de susceptibilité (Bayer et al., 1999, Desbonnet et al., 2009). Pour autant, ces facteurs de risques environnementaux ne paraissent pas suffisamment sélectifs pour atteindre une validité de construction quand ils sont utilisés seuls pour générer des modèles animaux de la schizophrénie (Nestler & Hyman 2010). En revanche, ces résultats soulignent l'importance du

moment auquel a lieu la perturbation des adaptations neuronales. L'étude de ces altérations au cours du développement est une étape essentielle pour la compréhension des effets additifs, complexes et interdépendants qui peuvent conduire à l'expression éventuelle de symptômes caractéristiques de la schizophrénie (Samuel et al., 2011, Lewis et Levitt, 2002).

I-1-3. Perturbations précoces dans les troubles schizophréniques.

L'hypothèse neuro-développementale des troubles schizophréniques postule qu'un événement précoce au cours de la vie perturbe la maturation normale du cerveau et entraîne l'apparition de symptômes cliniques évidents à la puberté ou à l'âge adulte accompagnés de changements anatomiques dans le système nerveux central (Rapoport et al., 2005, Lieberman, 1999, Lewis et Levitt, 2002, Murray et al., 2004). Cette hypothèse est soutenue par le fait que plusieurs facteurs de risque bien connus de la schizophrénie sont liés à des événements prénataux ou périnataux et que certains patients souffrant de la schizophrénie présentent des altérations des fonctions cognitives et sociales pendant l'enfance (Weinberger, 1987, Lewis et Levitt 2002, Von Os et Kapur 2009). De plus, l'évolution progressive et la détérioration de la maladie est indéniable et des études de neuro-imagerie longitudinale qui ont examiné les patients de manière prospective à partir des premiers stades de la maladie ont démontré que des changements morphologiques régionalement spécifiques se produisent en relation avec le décours des troubles schizophréniques (Lieberman et al., 2001). Plusieurs modèles animaux confirment ces hypothèses et montrent qu'un événement précoce comme un stress physique ou la séparation mère nouveau-né, peut produire à l'âge adulte certaines altérations anatomiques, comportementales, morphologiques et neurochimiques, dont certaines ressemblent à celles observées chez les patients atteints de schizophrénie (Lipska et al., 1993, Wong et Van Tol, 2003, Boksa, 2004, Lipska, 2004).

I-1-4 Altérations anatomiques du cerveau dans les troubles schizophréniques

La constatation la plus cohérente dans la schizophrénie est l'élargissement du système ventriculaire (Harrison, 1999, Wright et al, 2000; Shenton et al., 2001; Kasai et al., 2002) accompagné d'une réduction globale de volume du cerveau, surtout au niveau de l'hippocampe et des lobes frontaux et temporaux (Berman et al., 1986, Benes et al., 1987, Benes, 1993, Wright et al., 2000, Selemon, 2001, Shenton et al, 2001, Antonova et al., 2004, Steen et al, 2006, Szeszko et al., 2005, Ho et al, 2006, Krczmanski et al., 2007), mais aussi au niveau des régions sous-corticales comme le noyau caudé, le putamen et le noyau accumbens (Bogerts et al., 1983, Lauer et Beckmann, 1997), le noyau du thalamus médiodorsal (Pakkenberg, 1990; Popken et al., 2000, Byne et al, 2002, Cullen et al, 2003, Dorph-Petersen et al., 2004, Danos et al, 2005) et l'amygdale (Bogerts et al., 1983).

I-2 Les troubles de l'humeur

I-2-1 Prévalence, symptômes et évolution clinique

Les troubles de l'humeur sont un des principaux problèmes de santé publique dans le monde (Murray et Lopez, 1996). Ils présentent une forte morbidité (Blazer et al., 1994) et une mortalité importante (Wong et Licinio, 2001). De 5 à 20 % de la population mondiale serait affectée par des troubles de l'humeur (Berton et Nestler, 2006, Kessler et al., 2007, Haenisch et Bönisch, 2011). Parmi ces troubles, la dépression est diagnostiquée sur la base d'un ensemble de symptômes très variables (DSM-IVTR, 2000) mais la caractéristique essentielle d'un épisode

dépressif est qu'il persiste au moins 2 semaines (Nestler et al., 2002, Kessler et al., 2007, Haenisch et Bönisch, 2011). En plus de l'humeur dépressive ou irritable, la dépression inclut des symptômes cognitifs (culpabilité, ruminations suicidaires, difficultés de concentration etc...), des symptômes émotionnels (agitation, anhédonie, désespoir), des symptômes homéostatiques ou «neurovégétatifs» (anomalies du sommeil, de l'appétit, du poids) et une agitation psychomotrice ou un retard (Nestler et Hyman, 2010).

Bien que les troubles de l'anxiété et la dépression aient une comorbidité élevée avec une co-occurrence allant jusqu'à 60% chez les patients (Gorman, 1996), ils sont généralement considérés comme des troubles psychiatriques distincts, et estimés être induits par des altérations de circuits cérébraux différents (Nestler et Hyman, 2010, Krishnan et Nestler, 2010). Les différents troubles anxieux sont aussi extrêmement communs, avec une prévalence combinée de plus de 28% et un coût sociétal similaire à celui de la dépression (Greenberg et al., 1999). Ils comprennent par exemple les troubles panique, les troubles de stress post-traumatique et les phobies (Ressler et Mayberg, 2007).

I-2-2 Etiologie des troubles de l'humeur

I-2-2.1 Facteurs génétiques de la susceptibilité aux troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur et, en particulier la dépression, résultent d'une interaction complexe de facteurs génétiques et épigénétiques et de facteurs environnementaux et développementaux (Caspi et al., 2003, Fava et Kendler, 2000, Leonardo et Hen, 2006, Haenish et Bonish, 2011). Les taux de concordance moyens chez les jumeaux monozygotes et dizygotes se situent entre 30% et 20 % pour les troubles dépressifs (Kendler et Prescott, 1999) et le score d'héritabilité pour les troubles de l'humeur est plus proche de la barre des 40% (Agrawal et al., 2004, Boomsma et al., 2005). Pourtant, les études d'association génétique ont des difficultés à identifier des «gènes candidats de la dépression» (Lopez-Léon et al., 2008), probablement en raison de l'hétérogénéité des syndromes dépressifs (Nestler et al., 2002, Rush, 2007, Krishnan et Nestler, 2008) et de la nature polygénétique probable de cette pathologie .

Pour autant, plus de 80 souches de souris génétiquement modifiées pour une protéine particulière et qui présentent un phénotype dépressif ont été développées pour étudier la validité de certaines théories moléculaires de la dépression ou pour tester de nouvelles cibles thérapeutiques (Cryan et Mombereau, 2004, Cryan et Holmes, 2005, Cryan et Slattery, 2007) comme par exemple les souches modifiées pour les protéines du système sérotoninergique (Groenink et al., 2003, Alexandre et al., 2006, Guilloux et al., 2006, Fox et al., 2007, Canli et Lesch, 2007, Murphy et Lesch 2008, Gardier, 2009). De nombreuses études génétiques suggèrent que le stress et les monoamines jouent un rôle prépondérant dans la dépression et son traitement. Par exemple, un polymorphisme fonctionnel diminuant la transcription du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (Lesch et al., 1996, Caspi et al., 2003, Kendler et al., 2005) confère un risque plus important pour la dépression, tout comme un polymorphisme du promoteur du gène codant pour le récepteur 5-HT1A (Lemondé et al 2003). D'autres études de polymorphismes ont, quant à elles, impliqué les récepteurs aux glucocorticoïdes et leurs protéines régulatrices (Binder et al., 2004).

Enfin, d'autres gènes, comprenant la COMT (Cerasa et al, 2008), le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (Blumberg et al, 2008.) et le récepteur aux glucocorticoïdes (NR3C1) (Zobel et al., 2008) sont eux associés à la diminution du

volume de l'hippocampe chez des patients sains et dépressifs. C'est aussi le cas du polymorphisme val66met du gène codant pour le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) chez les patients sains et dépressifs (Frodl et al 2007, Bueller et al., 2006), mais aussi chez des patients schizophrènes (Szeszko et al., 2005, Ho et al., 2006) et bipolaires (Chepenik et al., 2008).

I-1-2-2. Implication des facteurs environnementaux dans l'étiologie des troubles de l'humeur

L'anxiété et la dépression sont des troubles comorbides avec une prédisposition génétique, un risque environnemental, des symptômes et des profils de traitement se chevauchant partiellement (Ressler et Nemeroff, 2000, Nemeroff, 2002). Les prédispositions génétiques pour les troubles de l'humeur interagiraient avec les facteurs de risque environnementaux, tels que des événements stressants de la vie, qui peuvent initier des épisodes dépressifs chez certains patients (Kendler et al., 1999, Hettéma et al., 2006). Ces chevauchements suggèrent qu'une part des circuits neuronaux de l'anxiété et de la dépression est commune, mais qu'ils peuvent être influencés par des facteurs distincts.

I-2-3 Perturbations précoces dans les troubles de l'humeur

Des événements aversifs en début de vie comme l'exposition précoce à un stress ou l'absence parentale ont été proposés comme risques majeurs prédisposant au développement de nombreux troubles psychiatriques incluant la dépression (Newport et al., 2002). Des études de neuro-imagerie longitudinale qui ont examiné les patients de manière prospective à partir des premiers stades de la maladie ont démontré que des changements morphologiques régionalement spécifiques se produisent en relation avec le décours des troubles de l'humeur (Savitz et Drevets, 2009). De nombreuses autres études soutiennent le fait qu'un événement précoce transitoire puisse aussi provoquer des changements comportementaux, neuroanatomiques et neurochimiques liés à la dépression chez l'adulte (Zuckerman et al., 2003, Koshibu et Levitt, 2008, Belforte et al., 2010). Plusieurs modèles animaux confirment ces hypothèses et montrent qu'un événement précoce comme un stress physique ou la séparation mère nouveau-né, peut produire à l'âge adulte des altérations anatomiques, comportementales, morphologiques et neurochimiques dont certaines ressemblent à celles observées chez les patients atteints de troubles de l'humeur ou de troubles de l'anxiété (Pihoker et al., 1993, Finamore et Port, 2000, Dent et al., 2001, Newport et al., 2002, Fabricius et al., 2008, Eklund et al., 2009). Paradoxalement, la manipulation précoce des souriceaux semble plutôt induire une réduction de l'anxiété et de la sensibilité au stress (Weinberg et al., 1978, Abraham et Kovacs, 2000). D'autres modèles de stress physique ou psychologique prénatal (chez la mère) induisent des altérations des phénotypes anxieux et dépressifs, une hypersensibilité au stress, ainsi que des altérations de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-adréral (HPA) et de la signalisation monoaminergique à l'âge adulte (Peters, 1984, Fride et Weinstock 1984, Henry et al., 1994, Vallee et al., 1997, Drago et al., 1999, Abe et al., 2007, Maccari et Morley-Fletcher, 2007).

I-2-4 Altérations anatomiques du cerveau dans les troubles de l'humeur

La réduction du volume hippocampique est une constatation fréquente chez les patients souffrant de dépression (Mervaala et al., 2000, MacQueen et al., 2003,

Videbech et Ravnkilde, 2004, Hickie et al., 2005, Neumeister et al., 2005, Frodl et al., 2006, Macmaster et al., 2007, Ballmaier et al., 2007). Elle a aussi été rapportée chez les enfants (MacMaster et Kusumakar, 2004) et les jeunes adultes souffrant de dépression (Lange et Irle, 2004, Vythilingam et al, 2002) et serait plus importante chez les patients qui présentent des rechutes (Frodl et al., 2004a, Frodl et al., 2008a, Kronmüller et al., 2008) ou qui ont des symptômes prolongés (MacQueen et al 2003). Parallèlement, des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et des études post-mortem ont impliqué d'autres régions cérébrales comme le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, le striatum, l'amygdale et le thalamus (Drevets, 2001, Liotti et Mayberg, 2001), cependant il semblerait que l'hippocampe postérieur (l'homologue putatif de l'hippocampe dorsal chez les rongeurs) montre les réductions les plus importantes (Neumeister et al., 2005, Bonne et al., 2008) chez les patients déprimés. Il faut toutefois noter qu'en plus de la schizophrénie et de la dépression, des pertes de volume hippocampique ont été rapportées dans le trouble bipolaire (Moorhead et al., 2007), les troubles de stress post-traumatique (Karl et al., 2006), les troubles de personnalité limite (Tebartz van Elst et al., 2003), les troubles obsessionnels compulsifs (Kwon et al, 2003), l'autisme (Aylward et al., 1999) et la vieillesse (Convit et al., 1995).

I-3 Relations entre la schizophrénie et troubles de l'humeur.

De nombreuses publications récentes soulignent le fait que la schizophrénie et les troubles de l'humeur présentent de nombreux points communs (Craddock et Owen 2005, Craddock et al., 2006, Maier et al., 2006). La schizophrénie, tout comme la dépression, est un syndrome hétérogène sans aucun symptôme ou un signe unique le définissant et qui a des composantes génétiques et environnementales encore mal définies (Harrison, 1999, Lewis et Lieberman, 2000, Frankle et al., 2003, Ross et al., 2006). Pour la schizophrénie, le diagnostic est appliqué à des individus qui présentent des symptômes psychotiques (hallucinations, délires, et trouble de la pensée), après que d'autres causes, comme les troubles affectifs, aient été exclues (Ross et al., 2006). Cependant, on peut noter que la dépression et la manie sont souvent détectées chez les patients atteints de schizophrénie, et que le suicide constitue leur première cause de mortalité (Radomsky et al., 1999). Pour la dépression, le diagnostic officiel est aussi subjectif et repose sur la présence d'un certain nombre de symptômes sur une certaine durée (Nestler et al., 2002). Ainsi deux patients déprimés pourraient n'avoir qu'un seul symptôme en commun (Krishnan et Nestler, 2008). Enfin, certains symptômes observés dans la dépression chevauchent ceux de la schizophrénie (Keck et al., 2003, Ketter et al., 2004, Murray et al., 2004, Ross et al., 2006), mais aussi ceux de l'anxiété (Gorman, 1996, Hasler et al., 2004, Ressler et Mayberg, 2007).

On peut aussi noter, que certains de ces gènes ont aussi été identifiés comme liés aux troubles de l'humeur, comme par exemple DISC1, neuréguline 1, dysbindin-1 et la catéchol-O-méthyltransférase (Craddock et al., 2006, Brandon et al., 2009, Barnett et al., 2008) et soutiennent certaines études épidémiologiques qui ont montré une co-agrégation de ces troubles psychiatriques au sein de familles (Cardno et al. 1999, Laursen et al. 2005, Gottesman et al., 2010). Le manque de spécificité du risque génétique de la schizophrénie à l'égard de troubles de l'humeur et des troubles bipolaires a d'ailleurs été longtemps soupçonné, et plus récemment confirmé par des études d'association de l'ensemble du génome (Craddock et Owen 2010, Williams et al., 2011), ainsi que par des études familiales de taille adéquate (Lichtenstein et al., 2009). Ces conclusions soutiennent le fait qu'au moins une partie

du risque génétique lié à la schizophrénie influence aussi le risque lié aux troubles de l'humeur et aux troubles bipolaires (Owen et al., 2011).

II-Médiateurs impliqués dans la schizophrénie et/ou les troubles de l'humeur

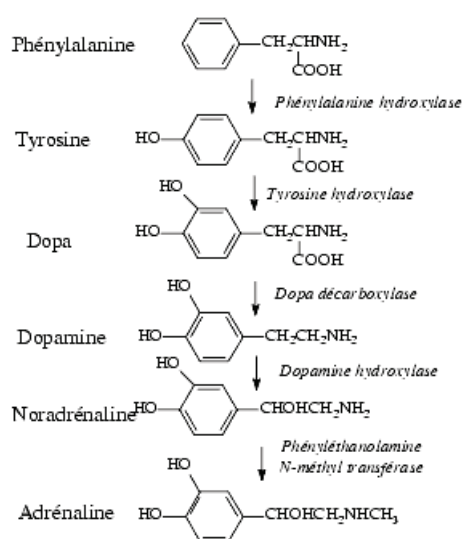
II-1 La dopamine

II-1-1 Synthèse de la dopamine

La tyrosine hydroxylase (TH) catalyse l'étape initiale et limitante de la biosynthèse des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) qui convertit la tyrosine en L-DOPA. La L-DOPA est ensuite transformée en dopamine par la décarboxylase des acides aminés L-aromatiques, aussi appelée DOPA décarboxylase (AADC). La dopamine libérée dans l'espace synaptique est en partie captée par des récepteurs se trouvant sur la cellule post-synaptique et transmet ainsi le signal neuronal par transduction. Environ 80 % de la dopamine libérée est recaptée par les neurones dopaminergiques pré-synaptiques par le transporteur plasmique de la dopamine (DAT), sauf au niveau du cortex préfrontal ou de l'hippocampe où l'expression des DAT est très faible et où la dopamine est recaptée par les neurones noradrénergiques via le transporteur plasmique de la noradrénaline (NET) (Dunlop et Nemeroff, 2007).

La TH joue donc un rôle très important dans le contrôle des neurotransmissions catécholaminergiques. Ses modes de régulation comprennent, outre celle au niveau de l'expression de son gène, une rétro-inhibition par les catécholamines médiée par la phosphorylation via de multiples kinases (Daubner et al., 2011). De plus, la TH peut former des complexes protéiques avec les protéines 14.3.3, l'alpha-synucléine, la protéine phosphatase 2A (PP2A), décarboxylase des acides aminés L-aromatiques, la GTP cyclohydrolase et les transporteurs vésiculaires des monoamines VMATs (Daubner et al., 2011). Finalement, une étude récente suggère que l'expression de la TH peut être aussi régulée par un traitement par des antidépresseurs sélectifs du transporteur de la sérotonine (MacGillivray et al., 2010).

Figure A. Synthèse de la dopamine et de la noradrénaline



II-1-2 Les voies dopaminergiques

II-1-2.1. Les noyaux dopaminergiques dans le SNC

La majeure partie des corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont localisés dans la substance noire compacta et l'aire tegmentale ventrale. Les neurones DAergiques expriment la TH, le transporteur de la dopamine (DAT) et le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2). Cependant, certains neurones expriment des phénotypes différents, sans DAT et/ou VMAT 2, par exemple. En revanche la TH est exprimée dans ces neurones de façon continue ou transitoire et il a été démontré que ces neurones TH positifs sont capables de produire de la L-DOPA (Ugrumov, 2009). Chez le rat, les premiers neurones dopaminergiques apparaissent à partir du 12ème jour de vie embryonnaire (E12) et le processus de multiplication cellulaire de ces neurones est maximal à E13 (Lauder et Bloom, 1974, Smidt et Burbach 2007). Plus généralement, chez toutes les espèces vertébrées étudiées en laboratoire, les neurones dopaminergiques commencent à exprimer la TH très vite après leur dernier cycle mitotique alors même que le corps cellulaire du neurone migre vers sa localisation finale (Puelles et Verney, 1998).

II-1-2.2. Les projections dopaminergiques dans le SNC

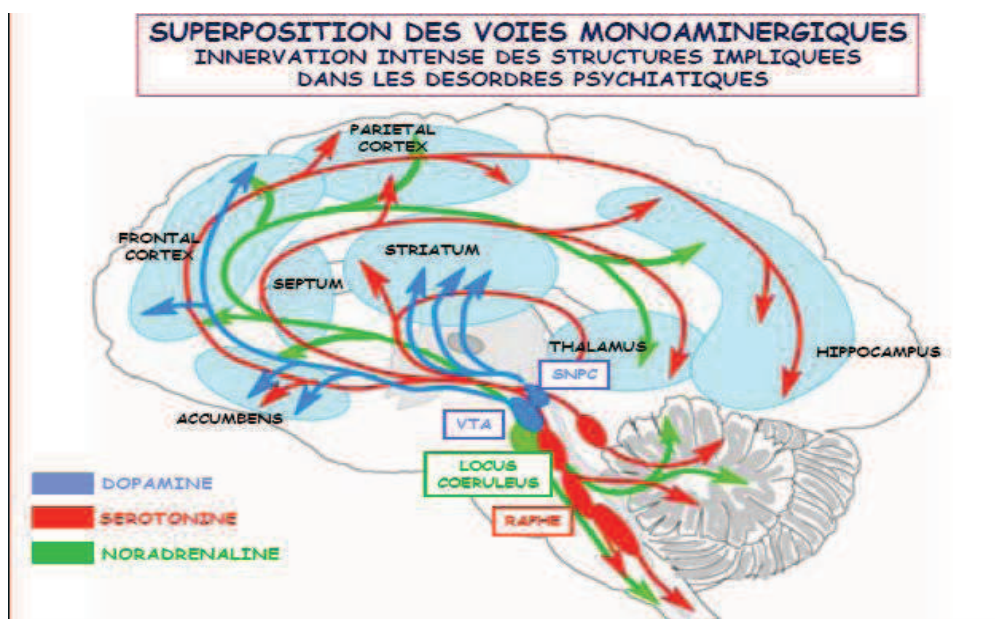
Le processus de croissance et de migration axonale des neurones mésencéphaliques s'initie très vite après la prolifération cellulaire. Après avoir étendu leurs projections hors du mésencéphale, les axones des neurones dopaminergiques se regroupent au sein du faisceau médian du télencéphale (MFB), qui vont innover de larges zones du diencephale, comme le striatum et le NAc, et du télencéphale, comme le cortex préfrontal (CPF) (Specht et al., 1981, Verney, 1999, Voorn et al. 1988). A E14, les axones atteignent la région ventrolatérale du noyau caudé putamen chez le rat. Les jours suivants, les projections axonales se densifient dans cette zone et continuent leur progression caudo-rostrale. A E19, tout le striatum et le noyau accumbens (NAc) sont massivement innervés par les axones dopaminergiques. Cependant, cette innervation subit encore quelques modifications anatomiques jusqu'à la naissance, lorsque les axones se projettent dans des zones plus médianes et proches des ventricules latéraux. C'est seulement à E16 que le cortex frontal commence à recevoir ses premières innervations dopaminergiques. À partir d'E20, les couches corticales augmentent en taille et les premiers axones dopaminergiques étendent leurs projections des zones sous-corticales vers les zones corticales. Pendant le développement postnatal, l'innervation dopaminergique et le développement cortical semblent être corrélés. Et c'est à la fin de la première semaine de vie postnatale que les fibres dopaminergiques dans le CPF présentent les mêmes caractéristiques topographiques que celles observées chez l'adulte (Kalsbeek et al. 1988 ; Van Eden et al. 1987). En plus du striatum, du NAc et du CPF, d'autres régions du SNC adulte sont innervées par les fibres dopaminergiques, comme l'hippocampe et l'amygdale. Bien que différentes études relèvent la présence de fibres dopaminergiques dans ces structures au cours du développement (Specht et al., 1981, Voorn et al., 1988), il existe peu d'informations précises concernant leur ontogénèse. Chez l'adulte, les neurones de la substantia nigra compacta (SNc) innervent principalement le striatum dorsal (voie nigro-striée), alors que ceux de l'ATV innervent plus spécifiquement le striatum ventral ou le NAc (voie mésolimbique) (Swanson and Hartman, 1975, Scatton et al., 1980).

Le système nigro-strié, qui représente près de 80% des projections dopaminergiques, a un rôle essentiel dans les fonctions motrices, alors que le système limbique est impliqué dans différents processus de motivation et de

réactions émotionnelles. La corrélation entre les fonctions spécifiques des différents systèmes dopaminergiques et leurs distributions topographiques dans le striatum (dorsal et ventral), suggère que l'élaboration de la cartographie des projections est un processus critique pour le bon fonctionnement du système dopaminergique. Il a été montré que l'élagage axonal est essentiel à cette spécification topographique des voies mésolimbique et nigro-striée (Hu et al., 2004). L'élagage est un phénomène physiologique qui permet d'éliminer les branches neuronales présentes en excès et les connexions immatures du système nerveux pour assurer la formation de circuits neuronaux fonctionnels (Luo et O'Leary, 2005). Entre E15 et E17, les axones des neurones dopaminergiques du mésencéphale (SNc/VTA) se projettent de façon indifférenciée dans le striatum et le NAc. La topographie des projections des voies mésolimbique et nigrostriée observée chez l'adulte, est atteinte en fin de période embryonnaire et début de vie postnatale, par une élimination sélective des axones collatéraux de la VTA et de la SNc, innervant plus spécifiquement le striatum dorsal et le NAc.

Le développement des neurones dopaminergiques est médié par l'activation de deux grandes cascades de facteurs de transcription. La première implique le récepteur nucléaire Nurr1 qui est très impliqué dans la synthèse de la DA, puisque l'expression de la TH dépend de son activation. La deuxième cascade est composée des facteurs de transcription à homéodomaine, qui sont les produits de gènes homéotiques : Ptx3, Lmx1b, En-1 et En-2. Ils sont exprimés avant l'apparition des neurones dopaminergiques et ont pour rôle de maintenir l'expression de la DA dans ces neurones (Burbach et al. 2003). Les modifications de l'expression de Ptx3 altèrent la formation de la SN en induisant une désorganisation des neurones dopaminergiques (Smidt et al. 2003). Enfin, les facteurs de croissance, tels que le brain derived neurotrophic factor (BDNF), le glia-derived neurotrophic factor (GDNF), le Fgf8, le Shh et le Wnt1, sont aussi très impliqués dans développement et le maintien des neurones dopaminergiques (Vitalis et al. 2005).

Figure B : Schéma des projections dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques dans le cerveau



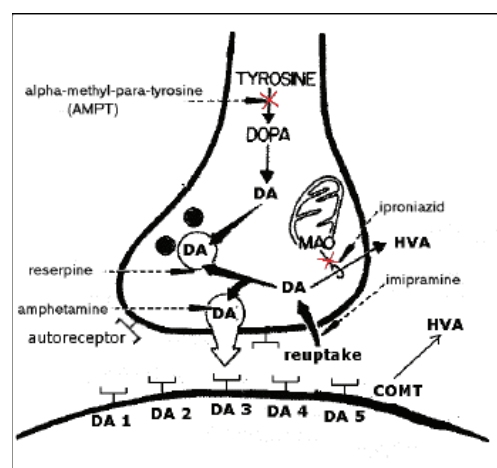
II-1-3 Les récepteurs à la dopamine

Les effets variés de la dopamine sur les systèmes physiologiques sont dus à son action sur plusieurs types de récepteurs métabotropiques, appartenant tous à la classe des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, couplés à des protéines G hétéromériques (Civelli et al., 1993). Pas moins de 7 récepteurs à la dopamine, codés par des gènes différents, ont été isolés chez les vertébrés, dont 5 sont exprimés chez l'homme (Vernier et al., 1995, Callier et al., 2003). Chez les vertébrés, les récepteurs dopaminergiques appartiennent à 2 familles de récepteurs. Ces classes ont été initialement définies par leur capacité à moduler l'activité de l'adénylate cyclase et la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) (Kebabian et Calne, 1979). Alors que la classe des récepteurs D1 stimule l'activité de l'adénylate cyclase, via les protéines Gas/ α olf, celle de récepteurs D2 inhibe au contraire cette activité via les protéines Gai/ α o (Callier et al., 2003). Chez les mammifères, la classe des récepteurs D1 comporte 2 sous-type (D1 et D5) et la classe des récepteurs D2 comprend 3 sous-type (D2, D3 et D4) (Sokoloff et Schwartz 1995, Missale et al., 1998).

Les récepteurs D1 et D2 sont présents dans toutes les aires cérébrales recevant des afférences dopaminergiques et leurs patrons d'expression se recoupent largement. La majorité des récepteurs D2 est située dans le striatum, le noyau accumbens et les tubercules olfactifs. Ils sont également présents dans la substance noire compacte et l'aire tegmentale ventrale, où ils agissent en tant qu'auto-récepteurs sur les neurones dopaminergiques. Les récepteurs D1 sont majoritairement présents dans le striatum, le noyau accumbens et les tubercules olfactifs. Le récepteur D5 est le récepteur de type D1 spécifique de l'hippocampe. Dans le cortex, les récepteurs D1, D4 et D5 sont les plus abondants, bien que les autres types de récepteurs y soient également exprimés, à de plus faibles niveaux. Dans le striatum, seuls les récepteurs D1, D2 et D3 sont exprimés. Enfin, les récepteurs D3 sont particulièrement enrichis dans le noyau accumbens et jouent comme le récepteur D2 un rôle d'auto-récepteurs.

Les récepteurs de type D1 et D2 peuvent être co-exprimés dans certaines régions comme le striatum, le noyau accumbens et le bulbe olfactif (Surmeier et al., 1996). Les récepteurs D1 tout comme les récepteurs D2, sont principalement localisés sur les épines dendritiques des neurones post-synaptiques recevant de la dopamine (Levey et al., 1993, Smiley et al., 1994, Bergson et al., 1995, Dumartin 1998, Yung et Bolam, 2000).

Figure C : Schéma d'une synapse dopaminergique



II-1-4 Principaux rôles de la dopamine

La DA joue un rôle majeur dans la programmation du développement moteur et cognitif. Les perturbations du développement des systèmes dopaminergiques peuvent être associées à des dyskinesie, dystonie, tics, troubles obsessionnels compulsifs et mouvements anormaux des yeux (Herlenius et Lagercrantz 2001). Des troubles moteurs ont été mis en évidence chez le jeune rat après lésions des voies dopaminergiques à la 6-OHDA, mais aussi chez les souris TH-KO qui souffrent d'hypoactivité, d'adypsie et d'aphagie – troubles réversés par l'administration de L-DOPA (Zhou et Palmiter 1995). La vitesse de renouvellement de la DA ainsi que la densité des récepteurs D1 dans le striatum sont supérieurs en période périnatale par rapport au stade adulte (Boyson et Adams, 1997). Des études in vitro ont montré que l'activation des récepteurs D1 induit une baisse de la croissance axonale et dendritique, alors que l'activation des récepteurs D2 stimule l'extension des neurones corticaux (Todd, 1992). Ainsi, une hypothèse propose qu'une modification des taux normaux de DA au cours de périodes critiques du développement puisse entraîner une altération de la croissance axonale et dendritique. De plus, certains neurones TH+ ne sont présents qu'à titre transitoire au niveau de certaines zones cérébrales vers le milieu de la période de vie embryonnaire chez l'homme, suggérant que la DA a un rôle précis au cours de périodes critiques du développement cortical (Masuda et al., 2011, Sillivan et Konradi, 2011).

II-1-5 Implication de la dopamine dans les troubles schizophréniques

L'hypothèse dopaminergique des troubles schizophréniques est basée i) sur la capacité des agonistes dopaminergiques directs et indirects à induire des symptômes psychotiques et à aggraver les symptômes existant chez des schizophrènes et ii) sur le fait que toutes les molécules susceptibles de réduire la transmission DAergique, comme les inhibiteurs de la TH ou la réserpine qui déplète les vésicules synaptiques, ont un effet bénéfique. C'est particulièrement le cas des antipsychotiques qui sont tous de bons antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (Seeman et Lee, 1975). Cette hypothèse propose que les symptômes positifs observés chez les patients schizophrènes soient induits par un ensemble d'anomalies neurales, impliquant une hyperdopaminergie dans les régions sous-corticales (un peu plus récent STP). Cependant, aucune anomalie des gènes des protéines impliquées directement dans la transmission DAergique n'a pu être mise en évidence, à l'exception d'un polymorphisme du gène de la COMT (Basterra et al., 2011, Raznahan et al., 2011, Boot et al., 2011, Wan et al., 2011, Nieratschker et al., 2010, Wirgenes et al., 2010). Par contre, il a été montré que la libération de dopamine est élevée en réponse à des amphétamines chez des patient schizophrènes, impliquant une dérégulation et une hyperréactivité des neurones dopaminergiques (Laruelle et al., 1996, Abi-Dargham et al., 1998) et que la consommation de L-DOPA, précurseur de la synthèse de DA, est plus importante chez les schizophrènes non traités (Hietala et al., 1995). L'ensemble de ces études suggère que chez les malades schizophrènes la transmission dopaminergique tonique ne serait pas modifiée, tandis que la transmission phasique serait augmentée (Abi-Dargham et al., 2000, Carlsson et al., 2001; Winterer et Weinberger, 2004, Kegeles et al., 2010).

Une sensibilité élevée à la dopamine, en raison du nombre accru de récepteurs de type D2 de la dopamine pourrait aussi être à l'origine de l'hyperdopaminergie observée (Laruelle et al., 2003). Cette question a fait débat pendant plus de 20 ans. Par exemple, dans des études d'imagerie et de tomographie par

émission de positons (TEP), des modifications de densités des récepteurs D1, D2 et D3 ont été relevées chez des schizophrènes (Okubo et al., 1997, Gurevich et al., 1997, Zakzanis et Hansen, 1998). Ces études n'ont jamais été reproduites et leurs résultats semblent dépendre majoritairement de la nature du ligand choisi. Actuellement, un consensus s'établirait sur une augmentation des récepteurs de type D2 dans leur forme active, couplés aux protéines G et externalisés (Seeman et Kapur, 2000, Seeman et al., 2005). Un ligand radioactif ne se liant qu'aux récepteurs D2 sous leur forme active est actuellement testé chez l'homme (Graff-Guerrero et al., 2008).

Au contraire, des déficits de dopamine dans le cortex préfrontal semblent associés aux déficits cognitifs, d'attention et d'apprentissage observés dans la schizophrénie (Weinberger et al., 2001, Nieoullon, 2002, Laruelle et al., 2003, El-Ghundi et al., 2007, Morice et al., 2007, Weiss et al., 2007). Ainsi, le rôle modulateur de la dopamine dans la transmission glutamatergique des réseaux corticaux préfrontaux qui sous-tendent la mémoire de travail pourraient être responsables de ces déficits cognitifs dans la schizophrénie (Goldman-Rakic, 1994, Gao et al., 2001, Laruelle et al., 2003).

II-1-6 Implication de la dopamine dans les troubles de l'humeur

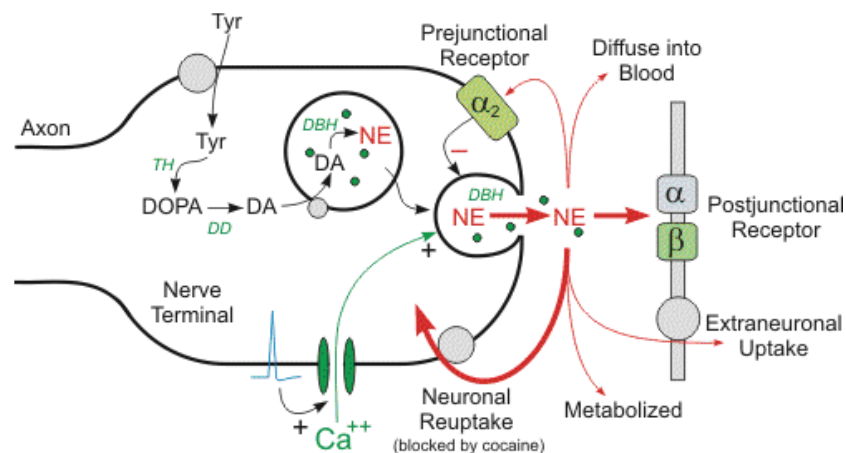
Certains symptômes liés aux troubles affectifs comme l'anhédonie et la baisse de l'appétit pourraient être liés aux circuits dopaminergiques de la récompense. En effet, il existe une forte comorbidité entre la dépendance à une substance et les troubles schizophréniques (Brady et Sinha, 2005, Graham et al., 2007). Les drogues d'abus, quelque soient leurs sites primaires d'action, induisent une augmentation des taux de dopamine dans le noyau accumbens (Di Chiara et al., 2004, Di Chiara et Bassareo 2007, Nestler et Carlezon, 2006) et, parallèlement, le renforcement de l'auto-stimulation intracrânienne directe chez les rongeurs semble lié au MFB dont font partie tous les neurones dopaminergiques, dont ceux issus de l'aire tegmentale ventrale et se projetant dans le noyau accumbens (Nestler et Carlezon, 2006).

II-2 la noradrénaline

II-2-1 Synthèse de la noradrénaline

La noradrénaline et l'adrénaline possèdent la même voie de synthèse et de dégradation. Elles sont, l'une comme l'autre, produites par des neurones et libérées dans l'espace synaptique pour agir en tant que neurotransmetteur. Cependant, elles sont aussi synthétisées dans les cellules chromaffines des glandes médullosurrénales et secrétées dans la circulation sanguine pour agir en tant qu'hormone. Les deux premières étapes de synthèse sont communes à la dopamine: la transformation de la tyrosine en L-DOPA, est assurée par la TH. La seconde étape est la décarboxylation de la L-DOPA en dopamine, assurée par la dopa-décarboxylase. Cette enzyme est non spécifique, à la différence de la TH, puisqu'elle peut catalyser la décarboxylation des autres acides aminés aromatiques. La dopamine est ensuite hydroxylée en NA par la dopamine beta hydroxylase (DbH) puis concentrée dans des granules (via le transporteur vésiculaire VMAT2). La presque totalité de la noradrénaline des neurones ou des cellules chromaffines est contenue dans des vésicules (Prieto et Giralto 2001, Lambert et al., 2001).

Figure D : Illustration d'une synapse noradrénergique



Tyr = tyrosine; TH = tyrosine hydroxylase; DD = DOPA decarboxylase;
 DA = dopamine; DBH = dopamine β -hydroxylase; NE = norepinephrine

II-2-2 Les noyaux et les projections noradrénergiques

Il existe 7 noyaux noradrénergiques localisés dans le mésencéphale (A1-A7) (Dahlstrom et Fuxe, 1964). Les axones des neurones noradrénergiques projettent dans la majorité du système nerveux central, mais chaque noyau possède des régions de projection spécifiques (Jones et Moore, 1977). Par exemple, il existe différentes régions du cerveau qui reçoivent des projections provenant exclusivement du locus coeruleus (LC, A6) : ces régions incluent le bulbe olfactif, le cortex cérébral, l'hippocampe, le cervelet et une grande partie du noyau thalamique (Loy et al., 1980). Dans le thalamus, une forte innervation noradrénergique a été observée dans le noyau paraventriculaire (PVN) et le noyau supra-optique (SON) provenant du noyau caudal ventro-latéral (CVLM, A1) et le noyau du faisceau solitaire (NTS, A2) respectivement (Cunningham et Sawchenko, 1988). De même, le noyau du lit de la strie terminale (BNST) est fortement innervé par ces 2 mêmes noyaux (Delfs et al., 2000). Enfin, l'hypothalamus est innervé par de nombreux noyaux noradrénergiques qui se regroupent au niveau du faisceau ventral noradrénergique (Pacák et Palkovits, 2001). Différentes neurotoxines affectant spécifiquement les projections noradrénergiques ont été utilisées dans ces études. De façon intéressante, la neurotoxine *N*-(2-chloroethyl)-*N*-éthyl-2-bromobenzylamine (DSP-4) induit une dégénération des fibres noradrénergiques préférentiellement dans les régions innervées par le LC (Jonsson G 1981, Fritschy et Grzanna, 1992).

La libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses est modulée par une variété de récepteurs présynaptiques (Gilsbach et Hein, 2008). Ces récepteurs appartiennent à l'une des trois superfamilles des récepteurs suivantes: les récepteurs canaux, les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), et les récepteurs membranaires à activité enzymatique intracellulaire. Pour chacune de ces trois superfamilles, l'activation du récepteur peut provoquer soit une augmentation, soit une réduction de la libération de noradrénaline. Comme ces classes de récepteurs présentent des structures et des fonctions divergentes, différents mécanismes moléculaires sont impliqués dans la régulation de la libération de noradrénaline via les récepteurs présynaptiques (Kubista et Boehm, 2006).

II-2-3 Implication de la noradrénaline dans les troubles de l'humeur

Le système noradrénergique joue un rôle important dans l'attention, les phases éveil/sommeil, l'apprentissage, la mémoire, les émotions, la reproduction et la réponse au stress (Berridge et al., 2003, Sara, 2009). Alors que peu d'études ont suggéré un rôle de la noradrénaline dans la schizophrénie (Leszczyńska-Rodziewicz et al., 2002, Friedman et al., 1999), le système noradrénergique central a par contre été à plusieurs reprises impliqué dans les troubles affectifs (Anand et Charney, 2000, Leonard, 2001, Dremencov et al., 2009, Goddard et al., 2010). Cette notion est supportée par le fait que certains antidépresseurs inhibent sélectivement le NET (Cryan et al., 2004), que les concentrations de noradrénaline dans le liquide céphalo-rachidien de patient déprimés sont altérées (Wong et al., 2000) et que la noradrénaline interagit fortement avec les systèmes dopaminergique et sérotoninergiques (Blier, 2001, El Mansari et al., 2010). Les souris KO pour la dopamine beta-hydroxylase (dbH KO), qui sont incapable de synthétiser la noradrénaline et l'adrénaline, ne répondent pas à de nombreux antidépresseurs dans le test de la suspension par la queue, y compris les inhibiteurs de la recapture noradrénergique (desipramine et reboxétine) et/ou sérotoninergique (fluoxétine, sertraline et paroxétine). Des études de microdialyse ont montré que chez ces souris, l'augmentation de sérotonine dans l'hippocampe induite par la fluoxétine étaient absente, alors qu'elle était seulement réduite avec un inhibiteur plus spécifique de SERT, le citalopram (Cryan et al., 2001, Cryan et al., 2004). Ces études suggèrent un rôle prépondérant de la noradrénaline dans la réponse comportementale aiguë aux antidépresseurs (Frazer, 2000, Leonard, 2001, Cryan et al., 2004). De plus, une étude récente rapporte que la privation de lumière, qui induit certains phénotypes dépressifs chez le rat, induit une perte des neurones monoaminergiques. Dans cette expérience, les neurones noradrénergiques du LC ont l'indice apoptotique le plus élevé (Gonzalez et Aston-Jones, 2008).

II-2-4 Implication de la noradrénaline dans les troubles anxieux

Le système noradrénergique est aussi impliqué dans les désordres anxieux (Leonard, 2001, Goddard et al., 2010). Par exemple, l'ablation du LC induite par la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) chez le rat induit une diminution de l'habituation à la nouveauté (Mason et Fibiger, 1979) et similairement, les lésions par le DSP-4 augmentent la néophobie chez le rat (Harro et al., 1995). De plus, certains agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 (clonidine) réduisent plusieurs symptômes chez des patients souffrant d'anxiété, alors qu'un antagoniste (yohimbine) de ces mêmes récepteurs les augmente (Charney et al., 1983). On peut aussi noter que les souris KO pour les récepteurs adrénergiques α_2 présentent un phénotype d'anxiété augmenté dans le test du labyrinthe en croix et dans le test de la boîte claire-obscur, ainsi qu'un phénotype plus déprimé dans le test de la nage forcée (Lähdesmäki et al., 2002, Schramm et al., 2001). Paradoxalement, un traitement à l'âge adulte par des ARNi du récepteur adrénergique α_2 induit des effets opposés (Shishkina et al., 2001), soulignant les implications variées de la signalisation noradrénergique au cours du développement dans la mise en place des comportements anxieux et déprimés.

II-2-5 Implication de la noradrénaline dans la réponse au stress

Le système noradrénergique central est aussi impliqué comme régulateur de la réponse au stress de l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien (HPA), principalement par son action sur les neurones synthétisant le «corticotrophin-releasing factor»

(CRF) dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Pacák et Palkovits, 2001, Itoi et al., 2004, Dunn et al., 2004, Morilak et al., 2005). L'implication du LC dans la régulation de l'axe HPA est aussi soutenue par le fait que des lésions atténuent le taux d'hormone corticotrope plasmatique et l'augmentation de corticostérone induite par un stress (Ziegler et al., 1999). D'un autre côté, des études ont montré qu'un stress peut induire une augmentation rapide de l'expression de la TH dans le LC, via l'augmentation du taux de glucocorticoïdes plasmatique (Chang et al., 2000, Makino S, 2002). De plus, l'application directe de CRF dans le LC active les neurones noradrénergiques (Jedema et Grace, 2004). D'autres expériences montrent que la libération de noradrénaline dans le cortex préfrontal induite par une manipulation est inhibée par un antagoniste aux récepteurs du CRF (CP-154,526) et augmentée par un antagoniste des récepteurs adrénergiques $\alpha 2$ (Kawahara et al., 2000), suggérant un rétrocontrôle mutuel de l'axe HPA et du LC.

II-2-6 Implication de la noradrénaline dans l'apprentissage et la mémoire

Enfin, la noradrénaline a des effets marqués sur les processus d'apprentissage et de mémorisation (Cartford et al., 2004, Harley, 2004). Par exemple, les souris dbH KO présentent un déficit d'apprentissage dans le test du rotarod (Thomas et Palmiter, 1997). Parallèlement, les souris KO pour les récepteurs adrénergiques $\alpha 2$ présentent aussi des déficits d'apprentissage dans différentes tâches comportementales de mémorisation (Luksys et al., 2009). Certaines études suggèrent aussi que l'influence de la noradrénaline sur le noyau latéral de l'amygdale (BLA) pourrait jouer un rôle important dans la consolidation de la mémoire (McGaugh, 2004) et dans l'apprentissage (Harley, 2004). En effet, dans cette région, la majeure partie de l'innervation noradrénergique provient du LC et aurait un effet local inhibiteur via les récepteurs β -adrénergiques (Chen et Sara, 2007). Dans des études d'IRM fonctionnelle chez l'homme, les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques comme le propranolol, induisent une amnésie corrélée à un patron modifié d'activation de l'amygdale, et ceci particulièrement dans des contextes émotionnels forts (Strange et Dolan, 2004, Hurlmann et al., 2005, Van Stegeren et al., 2005, Sterpenich et al., 2006).

II-3 la sérotonine

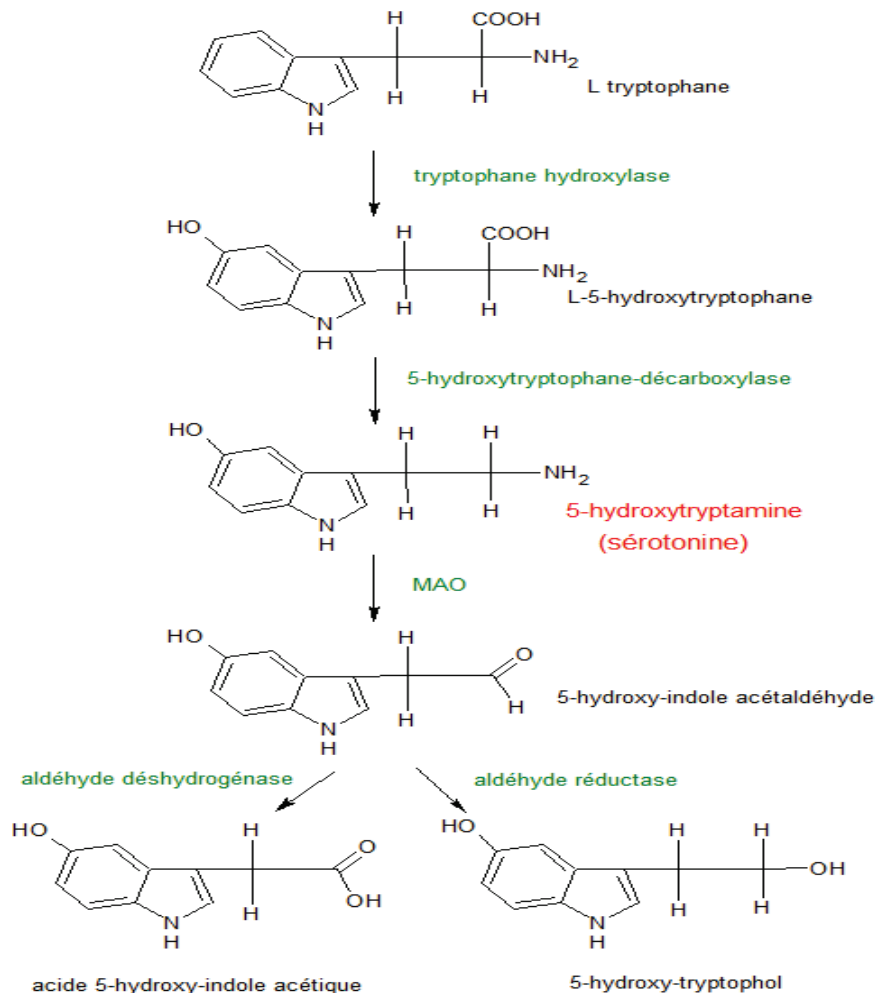
II-3-1 Synthèse de la sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptophane (5-HT) est une indolamine largement utilisée comme neuromédiateur dans le règne animal (Hamon 1974, Buznikov, 2001). Elle est synthétisée localement à partir du tryptophane dans le SNC par une enzyme limitante spécifique, la tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) qui produit le précurseur 5-hydroxytryptophane (5-HTP) qui est ensuite converti en sérotonine (5-HT) par une autre enzyme, la 5-hydroxytryptophane décarboxylase (L-amino acid décarboxylase, AADC). La TPH2 est elle-même régulée par des kinases comme par exemple la CaMKII et la PKA (Liu 2005, Kuhn 2007, Murphy 2008) et son activité semble être régulée par l'activité du transporteur plasmique de la 5-HT (SERT) (MacGillivray et al., 2010) et les taux de brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Siuciak et al., 1998).

Plusieurs études suggèrent des associations entre la TPH2 et les comportements liés à l'humeur, à la prise de risque et aux troubles cognitifs (Abbar et al., 1995, Zhang et al., 2006, Gutknecht et al., 2007, Lopez et al., 2007, Juhasz et al., 2010, Popova et Kulikov, 2010, Waider et al., 2011). Des expériences de déplétion de sérotonine, comme par la suppression d'apport en tryptophane, ont réussi à induire

des symptômes dépressifs chez les parents de patients dépressifs (Benkelfat et al., 1994, Van der Veen et al., 2007, Neumeister et al., 2002). De plus, une association entre des variants du gène de la TPH2 et les volumes hippocampiques a été rapportée (Inoue et al., 2010) et les souris TPH2 KO présentent un développement corporel altéré (Alenina et al., 2009). Enfin, la réponse à un inhibiteur spécifique de la recapture sérotoninergique (citalopram) semble aussi être influencée par l'activité de la TPH2 (Cervo et al., 2005, Savaliev et al., 2008).

Figure E: Synthèse et dégradation de la sérotonine



II-3-2. Les voies 5-HT

II-3-2.1. Les noyaux sérotoninergiques dans le SNC

Les somas des neurones sérotoninergiques et leurs projections ont été visualisés en utilisant des techniques d'immunohistochimie permettant de localiser la sérotonine (Steinbush et al., 1981), son précurseur le 5-HTP (Touret et al., 1987) et son enzyme de synthèse, la tryptophane hydroxylase (Weissmann et al., 1987). Des études sur le développement du système sérotoninergique ont révélé que les neurones sérotoninergiques se développent tôt pendant la vie fœtale (vers E13/14 chez la souris) (Levitt et Moore, 1978, Lidov et Molliver, 1982; Wallace et Lauder, 1983) au niveau de 2 clusters dans le tronc cérébral: un groupe rostral en avant de la flexure mésencéphalique donnant naissance à la majorité des fibres

sérotoninergiques ascendantes et un groupe caudal dans la medulla oblongata donnant naissance à la majorité des fibres sérotoninergiques descendantes (Aitken et Törk, 1988, Vertes et al., 1999, Braz et al., 2009).

Les corps cellulaires sérotoninergiques du cerveau adulte sont situés majoritairement dans les noyaux du raphé, au niveau du tronc cérébral, proches de la ligne médiane et peuvent être divisés en un groupe supérieur et un groupe inférieur. Cette division est basée sur l'apparence développementale des groupes mésencéphaliques et myélocéphaliques. La classification d'origine numérotait les différents noyaux sérotoninergiques de B1 à B9 dans un ordre caudorostral (Dahlstrom et Fuxe, 1964). Le groupe supérieur est constitué de 4 noyaux principaux: le noyau linéaire caudal (CLN; B8), le noyau du raphé médian (MRN; B8-B5), les neurones latéraux (B9) bordant dorsalement le lemniscus médian, le noyau du raphé dorsal (DRN; B7-B6). Le groupe inférieur est constitué de 5 noyaux principaux: le noyau du raphé obscurus (NRO; B2), le noyau du raphé pallidus (NRPa; B1-B4), le noyau du raphé magnus (NRM; B3), le noyau paragigantocellulaire latéral (LPGN; B1-B3) et le noyau réticulaire intermédiaire (IRN; B1-B3). On note aussi des variations internoyaux au niveau du diamètre périkaryal, de la forme, de la polarité et de l'architecture/domaine dendritique (Hornung et al., 1990, Baker et al., 1991), suggérant qu'ils diffèrent dans leurs connectivités afférente et efférente et leur degré de collatéralisation axonale. De plus, des transcriptômes distincts ont été décrits entre les noyaux rostraux et caudaux (Wylie et al., 2010).

Tous les neurones des noyaux du raphé ne contiennent pas de la sérotonine et la proportion de neurones sérotoninergiques varie considérablement d'un noyau à l'autre (Kirby et al., 2003). L'évaluation de sous-groupes caractérisés par leur phénotype neurochimique est d'autant plus difficile à faire qu'il n'y a pas de corrélation spécifique entre les différents noyaux et les différents phénotypes. Les neurones sérotoninergiques du raphé peuvent contenir du GABA (Kachidian et al., 1991, Stamp et Semba, 1995), de la substance P (Chan-Palay et al., 1978, Kachidian et al., 1991; Arvidsson et al., 1994), de la Met- et Leu-enképhaline (Glazer et al., 1981, Kachidian et al., 1991, Arvidsson et al., 1992), du glutamate (Amilhon et al., 2010), ainsi que de l'hormone thyroïdienne (TRH) (Kachidian et al., 1991; Arvidsson et al., 1994) en particulier dans la partie caudale du raphé. D'autres marqueurs ne sont exprimés que par une partie de la population sérotoninergique, tels que les récepteurs au CRF de type 1 (Chalmers et al., 1995) et de type 2 (Chalmers et al., 1995; Van pett et al., 2000), le récepteur NK1-R à la substance P (Lacoste et al., 2006) ou le récepteur CB1 aux canabinoïdes (Häring et al., 2007). De plus, la NO synthase (NOS), qui catalyse la formation du NO, et son activité catalytique associée NADPH-diaphorase sont exprimés par un pourcentage élevé de neurones sérotoninergiques du raphé et hors du raphé (Johnson et Ma, 1993; Dun et al., 1994). La majeure partie des neurones 5-HT/NOS se trouve dans le raphé dorsal au niveau du sous-noyau médian qui projette préférentiellement dans les aires corticales télencéphaliques. Comme la NOS colocalise généralement avec des neurones non aminergiques dans le SNC et le SNP, il est tentant de spéculer que la colocalisation 5-HT/NOS dans certaines projections raphé-corticales les rend réactives vis-à-vis des effets potentiellement neurotoxiques du NO interagissant avec des composés générés lors de l'oxydation de la sérotonine par les oxydases des monoamines (MAOs). Il a d'ailleurs été suggéré que le NO est impliqué dans la cascade d'évènements conduisant à la destruction sélective des terminaisons axonales provenant du raphé dorsal suivant l'administration de dérivés d'amphétamines (Brunswick et al., 1992). En outre, le modèle de la souris déficiente pour le facteur de

différenciation Pet1 KO a permis de mettre en évidence au moins deux sous-populations de neurones sérotoninergiques, dépendante ou indépendante du facteur de transcription Pet1 pour leur différenciation terminale (Cheng et al., 2003) et innervant des régions précises: chez ces souris, certaines régions du cerveau, comme le thalamus, présentent une absence d'innervation sérotoninergique quasi-totale alors que d'autres régions comme le noyau baso-latéral de l'amygdale semblent maintenir une innervation normale (Cheng et al., 2003, Hendricks et al., 2003, Liu et al., 2010). De nombreux autres facteurs de différenciation régulant la maturation et l'identité des neurones sérotoninergique ont été identifiés comme Lmx1B, Nkx2.2, Ascl1/Mash1, Monorai/Foxa2, Otx2, Insm1 et Sim 1 (Goridis et Rohrer, 2002, Cheng et al., 2003, Ding et al., 2003, Pattyn et al., 2004, Puellas et al., 2004, Norton et al., 2005, Vernay et al., 2005, Alenina et al., 2006, Guo et al., 2008, Jacob et al., 2009, Osterberg et al., 2011).

II-3-2.2. Les projections sérotoninergiques dans le SNC

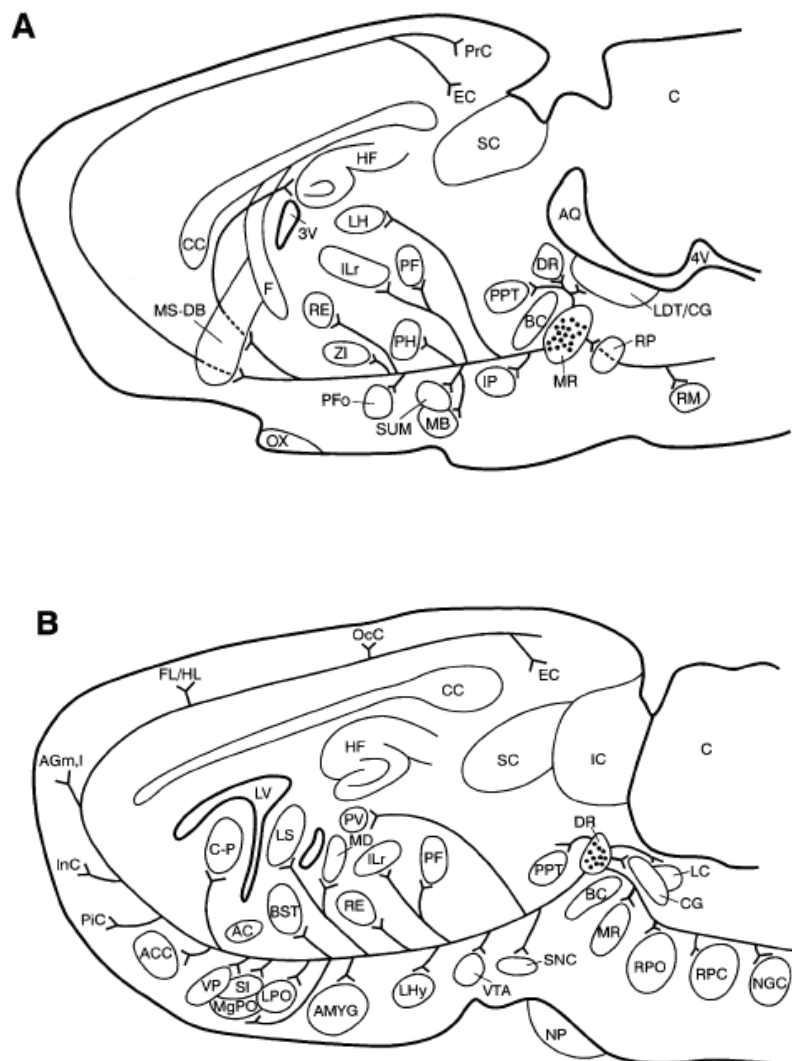
Les territoires innervés par les projections du MR et du DR chez le rat ont été cartographiés en détail par transport antérograde (Vertes et Martin, 1988, Vertes, 1991, O'hearn et Molliver, 1984, Wilson et Molliver, 1991). Les projections ascendantes du MR et du DR suivent des trajectoires distinctes pour atteindre leurs cibles dans le télencéphale. Chez les rats et les souris, le faisceau médian du télencéphale (MFB) sert de voie majeure des axones ascendants sérotoninergiques du DR et du MR (Azmitia et Segal, 1978). Les projections du DR passent par la zone ventrolatérale du MFB et distribuent des fibres vers les zones latérales du cerveau antérieur (ganglions de la base, amygdale, cortex entorhinal), alors que les projections du MR rejoignent la zone ventromédiale du MFB et distribuent des fibres vers les zones médiales du cerveau antérieur (septum, hippocampe, cortex cingulaire) (Imai et al., 1986, Vertes et al., 1999).

Les fibres du DR projettent préférentiellement vers les structures latérales: la substance noire compacta, l'amygdale, le striatum, le noyau du lit de la strie terminale (BNST), l'aire préoptique latérale, la substance innominata, le noyau préoptique magnocellulaire, le noyau accumbens, le bulbe olfactif et quelques régions du cortex (Azmitia et Segal, 1978, Van der Kooy, 1979, Araneda et al., 1980, Lidov et al., 1980, Steinbush et al., 1981, Vertes, 1991). Ces projections vers les aires primaires et vers les aires d'association présentent un arrangement somatotopique en «clusters» dans différentes parties du DR (O'hearn et Molliver, 1984, Wilson et Molliver, 1991, Waterhouse et al., 1986, Van Bockstaele et al., 1993, Gonzalo-Ruiz et al., 1995, Abrams et al., 2004). De même, les projections du DR vers la substance noire, le caudé-putamen et l'amygdale chez le rat présentent aussi un arrangement somatotopique (Van der Kooy et Hattori, 1980, Steinbush et al., 1981, Imai et al., 1986). De façon intéressante, d'autres études montrent que les neurones sérotoninergiques collatéralisent pour innerver les composants corticaux, sous-corticaux et endocrines des circuits limbiques, permettant une modulation concertée du comportement adaptatif complexe, de l'émotion et de la sécrétion neuroendocrine (De olmos et al., 1980, Azmitia, 1981, Van Boeckstaele et al., 1993, Petrov et al., 1994, Waselus et al., 2011).

De nombreuses études ont examiné les projections du MR chez le rat et la souris (Bobillier et al., 1979, Azmitia et Segal, 1978, Vertes, 1999). Les fibres du MR innervent préférentiellement les structures médianes/paramédianes. Rostralement, on les trouve dans le noyau interpédonculé, le corps mamillaire médian, le noyau supramamillaire, le noyau postérieur et intralaminaire médian de l'hypothalamus, la

zona incerta médiane, l'habenula latérale, le noyau de la bande diagonale, le septum médian et l'hippocampe. Ce motif d'innervation diffère significativement de celui du DR (Vertes, 1991). En effet, les neurones issus du MR et du DR se projettent dans des régions différentes du cerveau, indiquant une complémentarité (Kosofsky et Molliver, 1987, Mamounas et al., 1991) reflétant d'importantes différences fonctionnelles entre les deux systèmes (Brown et Molliver, 2000). Les projections du MR sont-elles aussi très collatéralisées mais, contrairement au DR, aucun arrangement somatotopique rostro-caudal des neurones projetant vers les aires neocorticales fonctionnellement interconnectées n'a été trouvé dans le MR du rat et du macaque (O'hearn et Molliver, 1984, Wilson et Molliver, 1991). Cependant, des connexions réciproques importantes entre le DR et le MR suggèrent une possible coordination de leur activité dans certaines conditions (Stratford et Wirtshafter, 1988, Vertes et al., 1999, Lechin et al., 2006)

Figure F : Schéma médial sagittal résumant les principaux sites de projection du noyau raphé médian (A) et du noyau raphé dorsal (B) (Vertes et al., 1999)(voir la liste des abréviations)

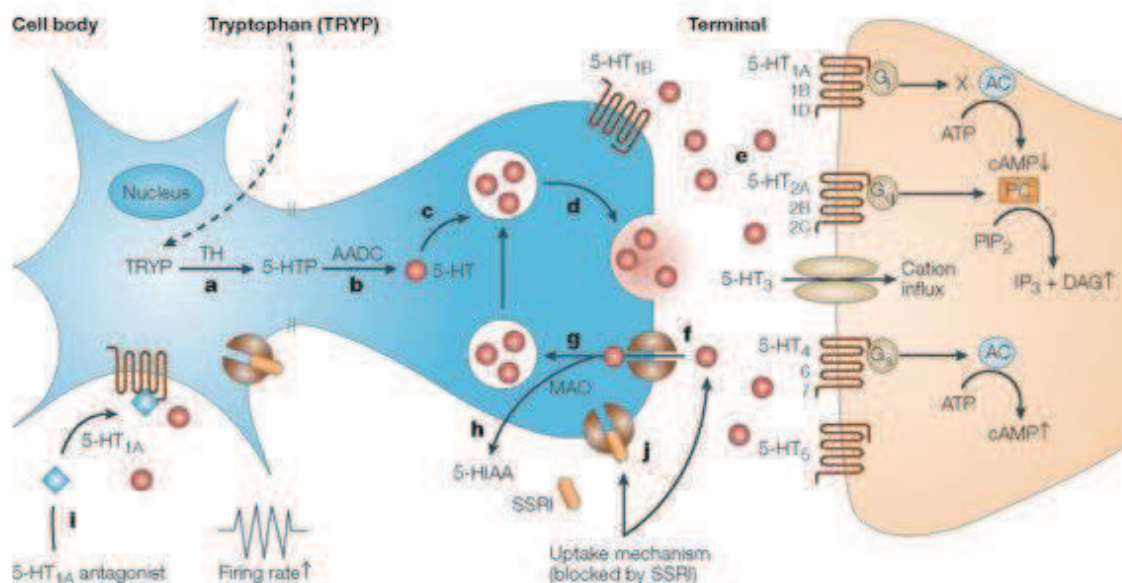


Kosofsky et Molliver (1987) ont observé 2 types morphologiques distincts de fibres 5-HT au niveau du cortex: les axones des cellules du MR sont de diamètre variable et ont des varicosités larges et sphériques (type M) alors que les axones des cellules du raphé dorsal sont fins et ont de petites varicosités pléomorphiques, dont le contour est fusiforme ou granulaire (type D) (voir aussi Hornung et al., 1990). De façon intéressante, une administration chronique de dérivés d'amphétamine, comme la para-chloroamphétamine (PCA), la 3,4-méthylène-dioxy-amphétamine (MDA), 3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine (MDMA), entraîne une dégénérescence des axones de type D seulement (Fritshy et al., 1988; Mamounas et Molliver, 1988; O'Hearn et al., 1988). Cette ablation chimique des afférences du DR vers des zones de projections a permis une estimation semi-quantitative de la distribution spécifique d'axones résistants originaires principalement du MR (Mamounas et Molliver, 1988, Mamounas et al., 1991, Haring et al., 1992). Cependant, comme certains neurones du MR donnant naissance à des fibres fines, susceptibles d'être aussi endommagées par le PCA (Haring et al., 1992, McQuade et Sharp, 1995), la sélectivité de ces études est donc limitée (Hensler et al., 1994). Il semble aussi que les projections sérotoninergiques soient particulièrement sensibles à d'autres agents comme le 5-7-di-hydroxy-tryptamine (5-7dHTP) et la roténone (Capela et al., 2008, Ren et Feng, 2007).

II-3-3 Les récepteurs à la 5-HT

Plus de 15 différents types de récepteurs cérébraux transmettent les actions spécifiques de la 5-HT sur les cellules cibles (Glennon et Dukat, 1991, Barnes et Sharp, 1999). Dans cette partie, seuls, seront présentés les récepteurs impliqués dans cette étude, le 5-HT_{1A}, le 5-HT_{1B} et le 5-HT_{2A}.

Figure G: Schéma d'une synapse sérotoninergique (Wong et al., 2005)



II-3-3.1. Présentation du récepteur 5-HT1A

Le récepteur 5-HT1A est un récepteur métabotropique couplé aux protéines G inhibitrices exprimés à la fois dans les neurones sérotoninergiques (comme un autorécepteur) où il contrôle le tonus sérotoninergique par rétro-action inhibitrice, et dans les zones cibles recevant une innervation sérotoninergique (comme un hétéro-récepteur) (Kreiss et Lucki, 1994, Hamon et al, 1990, Barnes et Sharp, 1999, Riad et al, 2000). Ainsi, il a la double capacité de moduler les niveaux de sérotonine et les réponses locales à la sérotonine libérée. Il est exclusivement localisé dans le compartiment somato-dendritique (Vergé et al., 1986, Carrel et al., 2008) et on le retrouve particulièrement concentré dans certaines régions qui reçoivent les projections sérotoninergiques des noyaux du raphé, telles que le cortex frontal, l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus (Lesch et Gutknecht, 2004, Sharp et al., 2007).

Le récepteur 5-HT1A module la migration neuronale, la croissance de neurites et de synapses au cours du développement ainsi que l'activité sérotoninergique dans le cerveau mature (Whitaker-Azmitia et al., 1996). De plus, les agonistes 5-HT1A stimulent la neurogenèse dans l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire (Banasr et al., 2004), tandis que les antagonistes 5-HT1A ont un effet contraire (Radley et Jacobs 2002). La présence de récepteurs 5-HT1A sur les progéniteurs neuronaux reste à être démontrée, mais ils semblent avoir un rôle positif dans la régulation des neurogenèses hippocampique et sub-ventriculaire (Dranovsky et Hen, 2006). Cet effet pourrait être médié par le fait que la liaison de la sérotonine aux récepteurs 5-HT1A post-synaptiques diminue l'inhibition de la rétro-action négative de la libération de cortisol (Drevets et al., 2000).

Les études chez la souris ont suggéré que les récepteurs 5-HT1A sont généralement impliqués dans la modulation des comportements liés à l'anxiété et à la dépression et dans l'apprentissage (Heisler et al., 1998, Parks et al., 1998, Ramboz et al., 1998, Gross et al., 2002, Klemenhagen et al., 2006, King et al., 2008, Savitz et al., 2009). Les souris 5-HT1A KO affichent une forte anxiété dans certains paradigmes, tout en présentant une diminution du «désespoir comportemental» en réponse au stress (Heisler et al, 1998, Parks et al., 1998, Ramboz et al, 1998, Blier, 2010). Un phénotype comportemental similaire est obtenu par le blocage pharmacologique du récepteur 5-HT1A au cours des premières semaines postnatales chez la souris ou le rat (Gross et al., 2002, Alexandre et al., 2006, Lo lacono et Gross, 2008, Vinkers 2010). Parallèlement, les souris sur-exprimant le récepteur 5-HT1A présentent une diminution de l'anxiété à l'âge adulte (Kusserow et al., 2004, Gunther et al., 2011), alors qu'à l'opposé des études génétiques de gain de fonction, au cours des premières semaines de vie, ont montré des effets anxiogènes chez la souris (Gross et al, 2002, Bert et al, 2006). Les récepteurs 5-HT1A peuvent donc influencer l'anxiété et la dépression différemment, non seulement entre les autorécepteurs et les récepteurs post-synaptiques, mais aussi au cours du développement. Cette hypothèse a été récemment testée par la génération de souris transgéniques dont les autorécepteurs 5-HT1A peuvent être conditionnellement modifiés, générant des animaux avec un niveau soit supérieur, soit inférieur (Richardson-Jones et al., 2010), conformément à la variation qui a été observée dans les populations humaines (Lothe et al., 2010, Møller et al., 2007). Cette étude démontre que les animaux avec des niveaux inférieurs d'autorécepteurs 5-HT1A sont plus résistants à des expositions répétées de stress comme la nage forcée par rapport aux animaux avec des niveaux plus élevés d'autorécepteurs. En outre, les animaux avec des niveaux inférieurs d'autorécepteurs répondent à un traitement par

la fluoxétine dans le paradigme de la diminution de la prise alimentaire induite par la nouveauté, ce qui n'est pas le cas des animaux avec des niveaux plus élevés d'autorécepteurs (Richardson-Jones et al., 2010). De faibles altérations des taux d'autorécepteurs 5-HT_{1A} semblent donc suffisantes pour modifier à la fois la résistance au stress et la réponse au traitement par les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique (Blier, 2010, Vinkers et al., 2010).

II-3-3.2. Présentation du récepteur 5-HT_{1B}

Le récepteur 5-HT_{1B} est un récepteur métabotrope inhibiteur couplé aux protéines G, localisés préférentiellement au niveau axonal (Jolimay et al., 2000, Riad et al., 2000, Carrel et al., 2006, Rumajogee et al., 2006). Ces récepteurs jouent, comme le récepteur 5-HT_{1A}, un rôle principalement au niveau présynaptique à la fois comme autorécepteurs sur les terminaisons axonales des neurones 5-HT en contrôlant la libération de 5-HT, ainsi que comme hétérorécepteurs sur d'autres neurones contenant, notamment de la dopamine, du glutamate et du GABA (Daws et al., 1999, De Groote et al., 2003, Sari, 2004, Peddie et al., 2008, Peddie et al., 2010, Allain et al., 2010, Carr et Lucki 2010). Des niveaux élevés d'expression de récepteurs 5-HT_{1B} sont trouvés dans le striatum, le pallidum, le noyau accumbens, la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, et des niveaux moindres dans le DRN, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex (Sari, 2004). Son activité semble en partie contrôlée par la kinase GSK3 β (Chen et al., 2011).

Les études de pharmacologie comportementale chez l'animal impliquent le récepteur 5-HT_{1B} dans des fonctions variées, comme l'activité locomotrice, les comportements d'appétence (sexuelle et alimentaire), l'apprentissage par renforcement, l'agression, et le sommeil (Belzung et al., 2000, Sari, 2004, Ruf et Bhagwagar, 2009). Cependant, ces études ont révélé des résultats parfois contradictoires, suggérant un rôle fonctionnel complexe de ce récepteur dans différentes régions du cerveau ainsi que des fonctions divergentes entre les auto- et les hétéro-récepteurs. D'autres données suggèrent que les hétéro-récepteurs 5-HT_{1B} régule fortement la signalisation dopaminergique dans les noyaux gris centraux (Tatarczynska et al., 2005, Chenu et al., 2008, Murrough 2010). En effet, la perte de fonction des récepteurs 5-HT_{1B} sur les projections dopaminergiques dans le striatum ventral, le pallidum et l'accumbens conduit à une hyperactivité de signalisation au sein de la voie de récompense dopaminergique VTA-noyau accumbens (Threlfell et al., 2010). De façon intéressante, les souris 5-HT_{1B} KO présentent non seulement des modifications de leur système sérotoninergique mais aussi une augmentation de la dopamine dans l'accumbens, ainsi que des augmentations des récepteurs D1 et D2 dans le noyau accumbens, le tubercule olfactif et l'aire tegmentale ventrale (Ase 2008).

II-3-3.3. Présentation du récepteur 5-HT_{2A}

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont des hétéro-récepteurs de la sérotonine couplés aux protéines G, particulièrement exprimés dans les zones corticales (Cornea-Hebert et al., 1999). En plus de sa signalisation classique via la phospholipase C (PLC) et la calmoduline (Dai et al., 2011), ce récepteur peut activer plusieurs autres voies de signalisation intracellulaires, comme celle de la phospholipase D (PLD) (Barclay 2011) ou de la β -arrestin2/Src/Akt in vivo (Schmid et Bohn, 2010). Des kinases comme la p90 ribosomal S6 kinase peuvent atténuer la signalisation de ce récepteur et les protéines d'échafaudage comme la PSD95, l'arrestine et la cavéoline sont

aussi d'importants régulateurs des récepteurs 5-HT_{2A} (Allen et al., 2008, Strachan et al., 2010).

Les récepteurs 5-HT_{2A} semblent impliqués dans la libération de dopamine corticale induite par un traitement antipsychotique (Auclair et al., 2004, Huang et al., 2011, Bubar et Cunningham, 2008, Berg et al., 2008) même si ce rôle reste controversé (Bortolozzi et al., 2010). Les neurones pyramidaux du cortex projetant vers l'aire tegmentale ventrale et le noyau du raphé dorsal expriment les récepteurs 5-HT_{2A} (Burnet et al., 1995; Jakab et Goldman-Rakic, 1998), ce qui implique une probable modulation de l'activité des neurones dopaminergiques et sérotoninergiques via ces projections (Vázquez-Borsetti et al., 2009). De plus, il a été montré récemment que les récepteurs 5-HT_{2A} interagissent directement avec les récepteurs dopaminergiques D₂ et peuvent former des dimères fonctionnels (Lukasiewicz et al., 2010, Borroto-Escuela et al., 2010, Albizu et al., 2011). Ils peuvent aussi former des complexes avec les récepteurs métabotropiques glutamatergiques mGlu 2, 3 et 5, ce qui pourrait médier les effets des drogues hallucinogènes dont la mescaline, la psilocybine et l'acide lysergique diéthylamide (LSD) (Molinaro et al., 2009, Halberstadt et al., 2010, Moreno et al., 2011), soulignant les relations entre les hypothèses sérotoninergiques et glutamatergiques proposées dans la schizophrénie (González-Maeso et Sealfon, 2009). D'autres études ont montré une association entre les taux de BDNF et les niveaux de 5-HT_{2A} et les souris BDNF +/- présentent une augmentation significative du taux de récepteurs 5-HT_{2A} dans l'hippocampe, confirmant l'association entre ces récepteurs et les niveaux de BDNF in vivo (Trajkovska et al., 2009a). Enfin, les taux de glucocorticoïdes semblent aussi avoir une incidence sur les taux de récepteurs 5-HT_{2A}, puisque la corticostérone induit leur augmentation in vitro et que les souris sous-exprimant ou sur-exprimant les récepteurs aux glucocorticoïdes montrent des variations corrélées de densité de récepteurs 5-HT_{2A} (Trajkovska et al., 2009b).

II-3-4 Principaux rôles de la 5-HT

La sérotonine joue un rôle important dans le développement du cerveau (Alvarez et al., 2002, Gaspar et al., 2003, Luo et al., 2003, Alenina et al., 2009, Riccio et al., 2009). Cette hypothèse est soutenue par le fait que la sérotonine induit une grande variété d'effets sur la prolifération, la migration, la croissance des neurites et la synaptogenèse (Buznikov et al., 2001, Mathur et al., 2011). La libération de la sérotonine agirait donc comme un signal développemental, contrôlant différents processus cellulaires comme la spécification, la migration et la croissance neuronale (Emerit et al., 1992, Lauder, 1993, Gaspard et al., 2003). Les taux de sérotonine sont étroitement contrôlés durant le développement par le transporteur de la sérotonine (SERT), le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2) et la monoamine oxydase A (MAOA). Les gènes codant pour ces protéines sont transitoirement et largement exprimés pendant la vie embryonnaire et postnatale tardive dans une large population de neurones non monoaminergiques, en particulier dans les grandes voies sensorielles (Narboux-Nême 2008). Perturber la fonction de chacun de ces trois gènes modifie le niveau de 5-HT cérébral, mais les conséquences sur le développement du cerveau sont généralement subtiles. La structure de base n'est pas modifiée, cependant un certain nombre de modifications sont trouvées dans le processus de fin de maturation du cerveau, telles que le raffinement des cartes topographiques axonales, la survie cellulaire et la différenciation dendritique de plusieurs populations de neurones. Ainsi, l'altération de la transmission de la sérotonine pourrait être impliquée, non seulement dans la physiopathologie de la

dépression chez l'adulte, mais aussi dans une chaîne de subtiles événements neurologiques pouvant favoriser son émergence (Savitz et al., 2009, Samuel et al., 2011).

Le nombre important de connexions efférentes très collatéralisées établies par les neurones du raphé de façon précoce a stimulé la spéculation sur le rôle fonctionnel de ce système modulateur étendu chez l'adulte (Waselus et al., 2011). Le comportement, la cognition, les déficits émotionnels et de perception suivant l'ingestion de MDMA chez l'homme suggère un rôle du taux extracellulaire de la sérotonine dans la régulation des états affectifs, de l'anxiété, de la perception sensorielle et des capacités mentales et de mémorisation (McCann et Ricaurte, 1991).

Par exemple, les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} (Griebel et al., 2000), les agonistes des récepteurs 5-HT_{2A/B/C} (Massé et al., 2007), les agonistes partiels des récepteurs 5-HT₃ (Delagrangé et al., 1999) et aussi les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique (Belzung et al., 2001) ont des propriétés anxiolytiques. Plusieurs expériences de déplétion de sérotonine sont associées à des troubles affectifs (Benkelfat et al., 1994, Ruhe et al., 2007) et des expériences chez l'animal suggèrent un rôle dans le contrôle des impulsions de la prise alimentaire et sexuelles, du comportement social, de l'anxiété, de l'irritabilité et certains comportement agressif (Baumgarten et Lachenmayer, 1985, Soubrie et al., 1986, Saudou et al., 1994, Tecott et al., 1995; Baumgarten et Grozdanovic, 1995). Certaines formes de stress (Kuramochi et al., 2009) ou de traitement avec des antidépresseurs sont aussi liées à des modifications de la densité des fibres sérotoninergiques (Bianchi et al., 2005, 2009). Il faut aussi noter que la sérotonine et la noradrénaline sont impliquées dans les processus cognitifs et d'apprentissage (Gonzalez-Burgos et Feria-Velasco, 2008, Jenkins et al., 2010, Franowicz et al., 2002).

De plus, la sérotonine et la noradrénaline ont des rôles positifs dans la régulation de la neurogenèse hippocampique (Dranovsky et Hen, 2006) et plusieurs études ont révélé une forte corrélation entre le niveau de 5-HT et de NA et l'étendue de la neurogenèse hippocampique (Brezun et Daszuta, 1999, Kulkarni et al., 2002, Vaidya et al., 2007). L'impact de lésions sérotoninergiques et noradrénergiques sur la neurogenèse hippocampique semble quantitativement similaire, suggérant un rôle comparable des deux systèmes (Brezun et Daszuta 1999, Kulkarni et al., 2002, Dranovsky et Hen, 2006).

II-3-5 Hypothèse sérotoninergique dans les troubles schizophréniques

Les hypothèses qui impliquent la 5-HT dans les troubles schizophréniques comprennent les altérations du rôle trophique de la 5-HT au cours du développement neurologique, les altérations de la fonctionnalité du transporteur et des récepteurs sérotoninergiques chez les schizophrènes et les fortes interactions entre la 5-HT, la dopamine et la noradrénaline (Kapur et Remington, 1996, Wood et Wren, 2008, Kuroki et al., 2008). Par exemple, des variations de densité des récepteurs 5-HT_{1A} chez des patients schizophrènes ont été observées dans le cortex préfrontal et temporal (Burnet et al., 1996, 1997, López-Figueroa et al., 2004). De plus, l'idée que la 5-HT est impliquée dans les troubles schizophréniques a été depuis longtemps suspectée en raison des effets hallucinogènes des agonistes des récepteurs 5-HT_{2A} et de l'hypothèse sur le mode d'action des antipsychotiques atypiques, qui prévalait encore récemment. En effet, les effets thérapeutiques sélectifs et l'absence d'effets secondaires moteurs des antipsychotiques atypiques ont longtemps étaient expliqués

par leur antagonisme vis à vis des récepteurs 5-HT_{2A} (Meltzer et al., 1996, Harrison et Burnet, 1997). De plus, tout comme les antagonistes D₂, les antagonistes 5-HT_{2A} diminuent les déficits d'inhibition de la pré-impulsion (PPI) dans certains modèles murins (Nakaya et al., 2011, Jiang et al., 2011). Des analyses génétiques ont aussi montré que des polymorphismes du gène codant pour le récepteur 5-HT_{2A} seraient un facteur de risque pour la schizophrénie (Golimbet et al., 2002, Alfimova et al., 2010, Tee et al., 2010, Lo et al., 2010, Melkersson et Hulting, 2009, Dean et al., 2009), les troubles bipolaires (McAuley 2009), l'impulsivité et l'agressivité (Meyer et al., 2008), ainsi qu'à la réponse aux antipsychotiques atypiques (Arranz et al., 1998, Davies et al., 2011) et aussi aux antidépresseurs sélectifs de SERT (Kato et al., 2009, Laje et al., 2010, Kishi et al., 2010, Lucae et al., 2010). Un rôle de ce récepteur a aussi été proposé dans les troubles anxieux et les troubles du sommeil (Popa et al., 2005, Landolt et Wehrle, 2009). De nombreuses études chez les schizophrènes ont trouvé une diminution de l'expression des récepteurs 5-HT_{2A} dans le cortex frontal (Burnet et al., 1996, 1997, Rasmussen et al., 2010) et une réponse neuroendocrinienne émoussée aux agonistes 5-HT_{2A} (Abi-Dargham et al., 1997). Cependant, une étude préliminaire de PET n'a montré aucun changement dans la densité des récepteurs 5-HT_{2A} chez les jeunes patients, non médicamenteux (Trichard et al., 1998), suggérant que les anomalies observées pourraient émerger au cours de la maladie et/ou seraient la conséquence des traitements.

II-3-6 Hypothèse sérotoninergique dans les troubles de l'humeur

La 5-HT est depuis longtemps impliquée dans le développement et le traitement de la dépression et des troubles anxieux (Ressler et Nemeroff, 2000, Holmes et al., 2003, Davidson, 2009, Lanfumey et al., 2008). En effet, la plupart des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT sont efficaces pour le traitement de la dépression et aussi des troubles de l'anxiété (Tamminga et al., 2002).

De plus, des études génétiques chez l'homme suggèrent que des différences de niveaux de récepteurs 5-HT_{1A} seraient associées à la dépression, à l'anxiété, à la cognition et à la réponse aux antidépresseurs (Arango et al., 2001, Le François et al., 2008; Lesch et Gutknecht, 2004, Strobel et al., 2003). Par exemple, chez les victimes de suicide et les patients déprimés, la densité des récepteurs 5-HT_{1A} n'est élevée que dans la partie rostrale du noyau du raphé dorsal, démontrant qu'une différence rostrale-caudale peut exister dans le DR et avoir des conséquences fonctionnelles (Stockmeier et al., 1998, Boldrini et al., 2007). Récemment, une association a été rapportée entre un polymorphisme dans la région promotrice du gène 5-HT_{1A}, qui contrôle le niveau des autorécepteurs et des hétérorécepteurs, et un certain nombre de variables liées à l'humeur, y compris la dépression, la réponse au traitement antidépresseur et la réactivité de l'amygdale (Lemondé et al., 2003, Strobel et al., 2003, Lesch et Gutknecht, 2004, Parsey et al., 2006, Le François et al., 2008, Lothe et al., 2010). Les données TEP sont aussi largement évocatrices d'éventuelles réductions de densité de récepteurs 5-HT_{1A} dans la dépression et les troubles bipolaires (Bhagwagar et al., 2004, Drevets et al., 2007, Hirvonen et al., 2008, Savitz et al., 2009, Parsey et al., 2010) et des travaux récents indiquent des niveaux de récepteurs 5-HT_{1A} augmentés après traitement chronique avec des antidépresseurs chez l'homme (Hahn et al., 2010).

Le récepteur 5-HT_{1B} est aussi apparu comme un candidat particulièrement intéressant dans la dépression et dans d'autres troubles liés au stress, en partie à cause de sa réactivité à l'exposition aux antidépresseurs et face au stress (Carr &

Lucki 2010, Murrough et al., 2011). Plusieurs études génétiques suggèrent que ce récepteur pourrait jouer un rôle dans la prédisposition à certains troubles psychiatriques (Drago et al., 2010), comme les tendances suicidaires par le biais de la médiation des comportements impulsifs et agressifs (Zouk et al., 2007, Tadić et al., 2009, Conner et al., 2010), la susceptibilité aux psychostimulants comme la cocaïne ou les amphétamines (Ferguson et al., 2009) et les déficits d'attention (Guimarães et al., 2009). De plus, une étude récente a observé une réduction moyenne de près de 20% de liaison au 5-HT1B au sein du pallidum ventral et du striatum ventral chez les patients souffrant de dépression majeure par rapport au groupe témoin (Murrough et al., 2010).

Enfin, une étude récente implique aussi une variation des récepteurs 5-HT2A chez des patients déprimés (Shelton et al., 2009).

II-4 Recyclage vésiculaire et dégradation des monoamines

Une fois synthétisées ou recaptées par leurs transporteurs membranaires, les monoamines (DA, NA, 5-HT et histamine) peuvent être recyclées dans des vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT2 commun, via un gradient électrochimique généré par une pompe à protons ATP-dépendante, où elles seront stockées. Le stockage des monoamines dans les vésicules synaptiques contribue à la fois à l'exocytose de celles-ci dans l'espace synaptique et à leur protection contre une dégradation intra-cellulaire (Guillot et Miller, 2009). Deux isoformes de VMAT pharmacologiquement distincts, VMAT1 et VMAT2, ont été clonées et décrites (Nirenberg et al., 1995). Chez l'homme et le rongeur, seuls les neurones monoaminergiques du système nerveux central (SNC) et les neurones sympathiques postganglionnaires expriment VMAT2, tandis que VMAT1 est principalement exprimé dans les cellules neuroendocrines telles que les cellules chromaffines de la médullosurrénale et les cellules entérochromaffines du tractus intestinal (Erikson et al., 1996, Weihe et al., 1994, Zheng et al., 2006). Ces deux isoformes, largement exprimées pendant le développement embryonnaire (Hansson et al., 1998), diffèrent par leurs propriétés pharmacologiques (Erikson et al., 1996, Peter et al., 1994).

Alternativement, les monoamines peuvent être dégradées soit dans l'espace synaptique par la catécholamine-O-méthyltransférase (COMT) d'origine gliale, soit à l'intérieur du neurone par les monoamine oxydases A et B (MAO), localisées au niveau de la membrane externe de la mitochondrie des cellules neuronales. La dopamine est ainsi transformée en Di-hydroxy-Phényl-acétique Acid (DOPAC), la noradrénaline en 3-Méthoxy-4-HydroxyPhényléthanol (MHPE) ou en 3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol (MHPG) et la sérotonine en 5-hydroxyindole (5-HIA) qui sera à son tour oxydée par une aldéhyde deshydrogénase en acide 5-hydroxyindole acétique (5HIAA) (Shih et al., 1999). La COMT et les MAOs jouent donc un rôle important dans le contrôle des concentrations intracellulaires et extracellulaires des monoamines. Leur dégradation rapide assure le bon fonctionnement de la neurotransmission synaptique et est extrêmement important pour la régulation des fonctions cérébrales. La COMT et la MAOA ont été reliées aux troubles de déficit d'attention/hyperactivité (Paloyelis et al., 2010, Nobile et al., 2010, Palmason et al., 2010, Liu et al., 2011) et aussi à des troubles cognitifs liés à la mémoire de travail (Barnett et al., 2011, Blanchard et al., 2011, Dumontheil et al., 2011, Stokes et al., 2011) et de récents résultats montrent une diminution du taux de DOPAC chez les patients schizophrènes (Cai et al., 2010). Les souris MAOA/B KO présentent une diminution de la locomotion et une forte anxiété dans certains

paradigmes expérimentaux (Chen et al., 2004). Enfin, il est largement spéculé que l'activité prolongée ou excessive de ces enzymes peut être propice à des dommages et des perturbations mitochondriales neuro-dégénératives (Bolasco et al., 2010).

II-5 Interactions monoaminergiques

Des interactions fonctionnelles complexes existent entre les différents systèmes monoaminergiques dans le cerveau (Shen et al., 2004, Guiard et al., 2009, Blier, 2001, El Mansari et al., 2010). La noradrénaline semble jouer un rôle essentiel dans cette diaphonie (Blier, 2001, 2003, Tassin, 2008). En effet, les neurones sérotoninergiques dans le noyau raphé dorsal sont sous le contrôle de l'excitation tonique via l'activation des récepteurs α 1-adrénergiques par la NA libérée des neurones noradrénergiques provenant du locus coeruleus, ainsi que des noyaux noradrénergiques à proximité dans le tronc cérébral (Baraban et Aghajanian, 1980, 1981). L'inhibition des récepteurs α 1-adrénergiques diminue la libération de 5-HT, alors que leur blocage produit l'effet inverse (Baraban et Aghajanian, 1980, Bortolozzi et Artigas, 2003 et Pudovkina et al., 2003). D'autre part, l'administration systémique d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} améliore la transmission noradrénergique, alors que l'administration systémique d'agonistes des récepteurs 5-HT_{2A} amortit la transmission noradrénergique (Szabo et Blier, 2001). De plus, des interactions morphologiques entre les axones sérotoninergiques et noradrénergiques ont été observées (Liu et Nakamura, 2006). Parallèlement, il existe aussi des interactions anatomiques réciproques et physiologiquement importantes entre les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques dans le SNC. Par exemple, certains neurones de la VTA projettent sur le LC et l'augmentation de NA inhibe l'activité des neurones dopaminergiques de la VTA via les récepteurs α 2 (Linnér et al., 2001, Guiard et al., 2009). Enfin, la dopamine, comme la noradrénaline, exerce une régulation de l'activité 5-HT (O'Leary et al., 2007, Aman et al., 2007, Guiard et al., 2009, Katz et al., 2009). Les interactions fonctionnelles entre ces systèmes indiquent donc que les effets des antidépresseurs de sélectivité différente vis à vis de DAT, NET et SERT pourraient ne pas être médiées par un seul neurotransmetteur (Ressler et Nemeroff, 2000, Brunello et al., 2003, Cryan et al., 2004, O'Leary et al., 2007, Guiard et al., 2009, Haenisch et Bönisch, 2011). Un risque potentiel d'abus lié à l'inhibition de DAT a limité le développement d'inhibiteurs de ce transporteur, mais des «inhibiteurs de la triple recapture» qui inhibent SERT, NET et DAT sont actuellement en cours de développement, car ils sont censés augmenter l'efficacité globale des antidépresseurs et minimiser la fatigue et la somnolence (Chang et Fava, 2010, 2010, Prins et al., 2011).

II-6 Hypothèse glutamatergique des troubles schizo-affectifs.

II-6.1 Anomalies de transmission glutamatergique dans les troubles schizo-affectifs.

L'hypothèse glutamatergique des troubles schizo-affectifs est basée sur le fait que i) les neurones glutamatergiques constituent plus de 40 % de la population neuronale, ii) la majorité des afférences et des efférences des cortex préfrontal et temporal, particulièrement impliqués dans les troubles schizo-affectifs, sont glutamatergiques, iii) les systèmes dopaminergique et glutamatergique corticaux et sous-corticaux s'inhibent réciproquement (voir ci-dessous) et iiiii) des antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate, tels que la phencyclidine (PCP) et la kétamine, produisent des symptômes psychotiques et des troubles cognitifs qui rappellent ceux de la schizophrénie et aggravent les symptômes des schizophrènes (Nestler &

Hyman 2010). Parallèlement, le blocage des récepteurs NMDA induit une réponse comportementale rapide de type antidépressif (Autry et al., 2011), dont l'efficacité et l'absence d'effets secondaires notables restent à confirmer. Des anomalies de la neurotransmission glutamatergique ont aussi été observées chez les schizophrènes (Deakin et al., 1989, Benes et al., 1992, Akbarian et al., 1996) et seraient liées à un hypofonctionnement des récepteurs dans certaines régions (Belforte et al., 2010). Pour examiner cette hypothèse des souris dépourvues de la sous-unité NR1 du récepteur NMDA dans environ la moitié des interneurons corticaux, tôt dans le développement postnatal, ont été développées. Elles présentent par exemple des déficits dans l'accouplement, la construction du nid et l'hyper-locomotion induite par la nouveauté (Belforte et al., 2010). En outre, les souris KO pour la glutaminase, l'enzyme synthétisant le glutamate, présentent un phénotype qui est associé aux troubles schizoaffectifs (Gaisler-Salomon et al., 2009).

II-6.2 Hypothèse de l'interaction glutamate/dopamine

Une hypothèse permet de rapprocher les hypothèses dopaminergique et glutamatergique dans un cadre conceptuel commun. L'administration aiguë de kétamine, un antagoniste NMDA ne perturbe pas l'activité dopaminergique dans des conditions basales. En revanche, dans des conditions d'augmentation de l'activité dopaminergique induites par les amphétamines, la kétamine augmente la libération de dopamine. Ces données suggèrent que l'activité dopaminergique est normalement sous le contrôle d'une influence inhibitrice via les récepteurs NMDA. Ainsi, dans la schizophrénie, un hypofonctionnement des récepteurs NMDA pourrait être impliqué dans le contrôle déficient de l'activité des cellules dopaminergiques et l'excès de libération de dopamine dans des conditions stressantes. En outre, il est maintenant prouvé que la stimulation du récepteur D2 dans les neurones épineux du striatum facilite la transmission GABAergique et altère la transmission médiée par les récepteurs NMDA. Un traitement antipsychotique pourrait donc effectivement favoriser la transmission NMDA, un mécanisme qui pourrait expliquer l'efficacité de ces médicaments chez les patients qui ne présentent aucun signe d'augmentation de la fonction dopaminergique présynaptique (Duncan et al., 1999, Laruelle et al., 2003). D'autant plus que les récepteurs NMDA forment aussi des complexes avec les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2A-C qui participeraient à la régulation de l'activité du cortex préfrontal (Zhong et al., 2008).

II-6.3 Hypothèse de l'interaction glutamate/glucocorticoïdes et de la neurotoxicité

Une hypothèse avancée pour expliquer les altérations de connexions synaptiques observées dans les troubles schizophréniques et les troubles de l'humeur est l'implication du stress qui induirait une atrophie dendritique médiée par l'interaction de stimulations des récepteurs aux glucocorticoïdes et des récepteurs NMDA au glutamate (McEwen, 1999, McEwen et Magarinos, 2001, De Kloet et al., 2005). En effet, à des concentrations suffisamment élevées, le glutamate est toxique et peut entraîner la mort neuronale (Lee et al., 2002), alors qu'à des concentrations inférieures, la neurogenèse hippocampique est inhibée et l'atrophie dendritique se produit seulement en association avec un stress induisant la sécrétion d'hormones glucocorticoïdes (McEwen et Magarinos, 2001). Or, il a été montré qu'un stress de contention chronique ou un traitement à la corticostérone conduit à l'atrophie des dendrites apicales avec une perte de complexité et de diminution de la longueur des branches dendritiques apicales dans les zones CA1 et CA3 de l'hippocampe

(Woolley et al., 1990, Watanabe et al., 1992, McEwen, 1999). L'hippocampe est connu pour exercer un contrôle inhibiteur sur l'amygdale et l'axe HPA (Jacobson et Sapolsky, 1991, Barden, 2004) et des pertes tissulaires pourraient activer une boucle de rétro-contrôle positif qui potentialiserait la libération de cortisol et l'excito-toxicité hippocampique (Savitz et Drevets 2009b). Enfin, en plus d'effets sur la cyto-architecture hippocampique, le stress chronique perturbe la plasticité synaptique des neurones glutamatergiques, puisque la potentialisation à long terme (LTP) dans l'hippocampe est diminuée et la dépression à long terme (LTD) est améliorée dans des conditions de stress élevé ou de niveaux élevés de glucocorticoïdes dans l'hippocampe dorsal (Pavlidis et al., 2002, Bianchi et al., 2005, Spyrka et Hess, 2010, Czakoff et Howland, 2010).

II-7 Implication du système HPA et des glucocorticoïdes

II-7.1. Relation entre l'hippocampe et l'axe HPA

La formation hippocampique est capable d'influencer l'activité de plusieurs structures corticales et sous-corticales impliquées dans les fonctions endocrines, motrices, affectives et cognitives (Amaral et Witter, 1989, Floresco et al., 2001). En plus de son rôle dans les processus mnésiques (LeDoux, 2000, Frank et al., 2006, Morris et al., 2006, Kempermann et al., 2008, Eisch et al., 2008) l'hippocampe est très bien positionné pour moduler les comportements liés à la motivation, les états émotionnels et la réponse aux stress. Particulièrement, l'hippocampe est un régulateur de l'un des principaux systèmes neuroendocrines de stress, l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénalien (HPA) (Mizoguchi et al., 2003, Herman et al., 2005, Ulrich-Lai et Herman, 2009). Dans des conditions stressantes, le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus sécrète le corticotropin-releasing factor (CRF), qui stimule la libération de l'hormone corticotrope (ACTH) par l'hypophyse antérieure. L'ACTH stimule ensuite la libération de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Grâce à une boucle de rétro-action, les afférences inhibitrices de l'hippocampe suppriment la libération hypothalamique de CRF (Patchev et al., 1994, Welberg et al., 2001, Muller et al., 2003, 2004). Par conséquent, l'hippocampe est à la fois une cible et un régulateur de la réponse au stress (Dranovsky et Hen, 2006).

II-7.2. Anomalies de l'axe HPA ans les troubles de l'humeur

Les troubles affectifs ont été fréquemment associés avec des altérations de l'activité de l'axe HPA (Nemeroff et Evans, 1984, Holsboer et al., 1987, Rubin et al., 1987) et ces changements sont probablement importants puisqu'il a été montré que la normalisation de l'activité de l'axe HPA coïncide avec la rémission et réduit le risque de rechute chez les patients déprimés ayant une dérégulation de l'axe HPA (Linkowski et al., 1987, Holsboer-Trachsler et al., 1991, Appelhof et al., 2006, Kunugi et al., 2006, Ising et al., 2007). Plusieurs similitudes entre la dépression, l'anxiété et des niveaux élevés de glucocorticoïdes ont été rapportées (McEwen, 1999; Airan et al., 2007; Grippo et al., 2005; Popa et al., 2008). Une activité accrue de l'axe HPA impliquant des niveaux élevés de glucocorticoïdes est considérée comme une altération neurobiologique-clé dans la dépression (Heuser et al., 1994, Holsboer, 2000, Strohle et Holsboer, 2003, De Kloet et al., 2005, Lopez-Duran et al., 2009). Par exemple, des patients déprimés avec des taux de cortisol élevés présentent de l'anhédonie, des dysfonctions cognitives et un aspect négligé (Lupien et al., 2007). De plus, de fortes interactions existent entre l'axe HPA et les systèmes monoaminergiques (Lanfumeu et al., 2000, Jiang et al., 2009).

Un paradigme utilisé pour induire un phénotype de dépression chez la souris est leur traitement chronique par la corticostérone, équivalent chez les rongeurs du cortisol (Ardayfio & Kim 2006, Gourley et al., 2008, Murray et al., 2008). Ce traitement induit une activité excessive de l'axe HPA (Pollak et al., 2010) et reproduit certains phénotypes anxieux et dépressifs classiquement testés (Ardayfio et Kim, 2006, Murray et al., 2008, Zhao et al., 2008; Gourley et al., 2008), comme par exemple une détérioration de l'état du pelage, un comportement de toilettage diminué, un rythme circadien altéré ainsi qu'une réduction de l'activité locomotrice (David et al., 2010). L'exposition à des niveaux élevés de glucocorticoïdes perturbe aussi les performances dépendantes de la mémoire spatiale hippocampique chez les rongeurs (Muller et al., 2004, Conrad, 2010). L'ensemble des symptômes comportementaux provoqués par un traitement chronique à la corticostérone est très proche de ceux induits par le stress chronique (Surget et al., 2008, Conrad, 2010).

II-7.3. Interactions stress et neurogenèse

La neurogenèse décrit le fait que de nouveaux neurones sont produits chez les mammifères pendant toute leur vie en deux endroits distincts, la zone sous-ventriculaire (SVZ) du ventricule latéral et la zone sous-granulaire (SGZ) du gyrus denté (DG) dans l'hippocampe (Eriksson et al., 1998, Ming et Song, 2005, Dranovsky et Hen, 2006). Les neurones nés dans la SVZ migrent dans le bulbe olfactif et deviennent des interneurons, tandis que ceux qui sont nés dans le SGZ migrent dans la couche granulaire du DG pour éventuellement devenir des neurones granulaires matures (Pittenger et Duman 2008, Sahay et Hen, 2007). Le processus de neurogenèse adulte implique plusieurs étapes, dont la prolifération et la spécification des progéniteurs neuronaux, la migration neuronale, la maturation neuronale et l'intégration synaptique des neurones neo-formés dans un circuit neuronal préexistant (Ming et Song, 2005, Suh et al., 2009). Il est important de noter que les études sur la dynamique de la neurogenèse examinées ici ont toutes été réalisées chez des rongeurs. La dynamique de la neurogenèse dans l'hippocampe des primates reste sujet à controverse puisque la neurogenèse adulte n'a été démontrée de façon concluante que dans l'hippocampe chez l'homme (Eriksson et al., 1998, Dranovsky et Hen 2006, Manganas 2007, Boldrini et al., 2009)

Beaucoup d'études associent le stress à une régulation de la neurogenèse et le mécanisme le plus probable par lequel le stress inhibe la neurogenèse adulte dans l'hippocampe implique l'activation de l'axe HPA et l'élévation subséquente des taux de glucocorticoïdes (Dranovsky et Hen, 2006). Par exemple, l'exposition des animaux à de nombreux paradigmes expérimentaux de stress chroniques diminuent la neurogenèse hippocampique (Cameron et Gould 1994, Czeh et al 2001, 2002 Jayatissa et al., 2006). La contrainte physique (Pham et al 2003), l'immobilisation (Vollmayr et al 2003), la subordination sociale, les chocs électriques inévitables (Malberg et Duman 2003), ainsi que l'exposition à la corticostérone ou aux glucocorticoïdes (Cameron and Gould 1994, Karishma et Herbert, 2002, Kim et al., 2004, Murray et al., 2008, David et al., 2009) diminuent tous la neurogenèse chez le rat ou la souris. D'autres analyses révèlent qu'en plus de la prolifération, les hormones adrénaliennes régulent aussi la survie et la différenciation cellulaire (Murray et al., 2008, David et al., 2009). Cependant, l'habilité des glucocorticoïdes à bloquer la neurogenèse apparaît être aussi dépendante de la stimulation des récepteurs ionotropiques du glutamate NMDA (Magarinos and McEwen 1995; Dranovsky et Hen, 2006, Nacher et McEwen 2006).

En plus d'être affectés par les hormones du stress, certaines données suggèrent que les neurones nouvellement générés régulent l'axe HPA. Par exemple, même si l'irradiation par rayons X de l'hippocampe qui abolit la neurogenèse hippocampique n'interfère pas avec la réponse normale au stress induit par un traitement à la corticostérone (Santarelli et al., 2003), elle induit une augmentation de la sécrétion de corticostéroïdes en réponse à un stress, suggérant une dérégulation de la rétroaction négative de l'axe HPA en l'absence de neurones nouvellement générés (Shloesser et al., 2009). Par ailleurs, l'épuisement partiel des neurones immatures inhibe la sensibilité des animaux aux séquelles comportementales de stress sociaux (Lagace et al., 2010), tandis que l'ablation complète de la neurogenèse inhibe la récupération par un environnement enrichi des phénotypes liés à un stress social (Shloesser et al., 2010). Il est donc probable que les neurones nouvellement nés contribuent aux rétro-contrôles négatifs de l'hippocampe sur l'axe HPA (Herman et al., 2003, 2005, Jankord et Herman, 2008).

II-7.4. Implication des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le contrôle de la neurogenèse hippocampique.

Le gyrus denté est extrêmement sensible aux taux de glucocorticoïdes et peut être endommagé dans des conditions de forte concentration de glucocorticoïdes et de stress (David et al., 2009, Datson et al., 2011, Surget et al., 2009). Des études ont montré une expression différentielle des récepteurs aux glucocorticoïdes et aux minéralocorticoïdes à différents stades de maturation (Cameron et al., 1993, Garcia et al., 2004), suggérant que le stress a un contrôle direct et indirect sur la naissance des nouveaux neurones (Dranovsky et Hen, 2006). En effet, les neurones hippocampiques expriment fortement les deux types de récepteurs des hormones stéroïdes (McEwen, 1999, De Kloet et al., 2005). L'expression des récepteurs minéralocorticoïdes est limitée à l'hippocampe, mais ils sont cependant absents dans les cellules souches neurales, les progéniteurs intermédiaires et les neurones immatures (Cameron et al., 1993, Garcia, 2001). Il est donc probable que les récepteurs aux minéralocorticoïdes et aux glucocorticoïdes aient des rôles distincts dans la neurogenèse (De Kloet et al., 2005) et dans la différenciation neuronale (Cameron et al., 1993, Garcia, 2001). En effet, comme l'émergence d'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes précède celle des récepteurs aux minéralocorticoïdes (Garcia, 2001) lors de la maturation des neurones, il a été proposé que seuls les récepteurs aux glucocorticoïdes médient l'impact du stress, sur la diminution de la neurogenèse hippocampique (Surget et al., 2011, Dranovsky et Leonardo, 2011).

II-8 Hypothèse impliquant le BDNF dans les troubles schizophréniques et les troubles de l'humeur

II-8.1 Présentation des neurotrophines

Les facteurs neurotrophiques sont essentiels pour le développement normal et le maintien des fonctions du cerveau au cours de la vie (Barde, 1994, Dono, 2003, Rosenstein et Krum, 2004). Ils incluent le facteur de croissance nerveuse (NGF), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), la neurotrophine-3 (NT-3), le facteur de croissance épidermique et le facteur de croissance vasculaire endothélial. Leurs rôles présumés sont généralement liés à l'amélioration de la neuroplasticité (i.e. régulation de l'apoptose, survie cellulaire accrue), de la repousse dendritique, de la synaptogenèse et de la neurogenèse (Thoenen, 1995, Sofroniew et al., 2001, Radecki et al., 2005).

Parmi ces neurotrophines, le BDNF est essentiel pour le développement, l'entretien et le fonctionnement du système nerveux (Barde, 1994) et joue un rôle crucial dans la plasticité neuronale dans l'hippocampe (Ernfors et al., 1994, Korte et al., 1995, Kesslak et al., 1998, Hall et al., 2000) où il se trouve à des concentrations élevées (Maisonpierre et al., 1990, Phillips et al., 1990, Yan et al., 1997). Par exemple, il a été montré que le BDNF augmente la densité des fibres sérotoninergiques du cerveau antérieur et la neurogenèse, prévient la mort cellulaire spontanée et induite par une neurotoxine et module la formation de connexions synaptiques, en particulier dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Poo, 2001).

II-8.2. Implication des neurotrophines dans les troubles schizophréniques

Des altérations de l'expression de facteurs neurotrophiques, et en particulier du BDNF, ont été impliquées dans la neuropathophysiologie de la schizophrénie (Angelucci et al., 2005, Shoval et Weizman, 2005, Buckley et al., 2007). Par exemple, dans des études post-mortem de schizophrènes, une augmentation significative des concentrations de BDNF et une diminution des concentrations de NT-3 ont été observées dans les zones corticales, alors qu'une diminution significative des niveaux de BDNF a été observée dans l'hippocampe (Durany et al., 2001). De plus, des réductions significatives des niveaux de BDNF ont été signalés dans le sérum des patients atteints de schizophrénie chronique (Toyooka et al., 2002, Tan et al., 2005) et de patients psychotiques non encore traités (Buckley et al., 2007b). Des réductions significatives des niveaux de BDNF et de NGF dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien de schizophrènes ont aussi été rapportées (Parikh et al., 2003).

II-8.3. Implication des neurotrophines dans les troubles de l'humeur

Une hypothèse est que l'augmentation des monoamines provoquée par les antidépresseurs induit des changements plastiques cellulaires et moléculaires secondaires liés à des effets neurotrophiques dans des régions particulières du SNC (Rocher et al., 2004, Evans et al., 2005, Duman et Monteggia 2006, Pittenberget Duman, 2008, Savitz et al., 2009, Homberg et al., 2010, Samuels et Hen, 2011). Les baisses volumétriques observées dans l'hippocampe et les régions du cerveau antérieur de patients déprimés soutiennent cette hypothèse (Duman et Monteggia, 2006, Monteggia et al., 2004). Ainsi, une diminution des taux de BDNF hippocampiques a été rapportée dans des études post-mortem de patients déprimés (Dwivedi et al., 2003, Karege et al., 2005). En outre, un polymorphisme nucléotidique simple naturel dans le gène de BDNF (G196A, val66met) se traduit par des altérations spectaculaires du trafic intracellulaire du BDNF, et donc de son activité, et par des diminutions de volume hippocampique chez l'homme (Chen et al., 2006, Egan et al., 2003). Les analyses montrent que si cet allèle augmente très peu le risque de dépression chez l'homme (Pezawas et al., 2004, Gratacòs et al., 2007, Rush, 2007, Gatt et al., 2009), il est par contre associé à une meilleure réponse aux antidépresseurs (Kato et Serretti, 2010, Verhagen et al., 2010). En plus du BDNF, d'autres facteurs de croissance sont impliqués dans la dépression (Sairanen et al., 2005, Krishnan et Nestler, 2008, Hunsberger et al., 2007, Thakker-Varia et al., 2007, Warner-Schmidt et Duman 2007).

II-8.4. Effets du stress sur le BDNF

Les facteurs neurotrophiques joueraient aussi un rôle dans l'effet du stress sur la diminution de la neurogenèse hippocampique adulte, l'atrophie et l'altération de la

plasticité synaptique des neurones de l'hippocampe (Pittenger et Duman, 2008). Contrairement aux antidépresseurs, l'exposition à des stress chroniques diminue l'expression des facteurs neurotrophiques dans l'hippocampe (Malberg et Duman, 2003, Czeh et al., 2001, Duman, 2004, Duman et Monteggia 2006, Dranovsky et Hen 2006). De plus, un traitement avec des corticostéroïdes induit une diminution de l'expression de BDNF dans l'hippocampe (Grønli et al., 2006, Jacobsen et Mork 2006, Tsankova et al. 2006, Xu et al., 2006, Nair et al., 2006). Il faut toutefois noter qu'un nombre considérable d'études précliniques ont échoué à reproduire les effets du stress et des antidépresseurs sur les taux de BDNF (Monteggia et al., 2007, Martinowich et al., 2007) et que certains mutants invalidés pour le BDNF ne manifestent pas de symptômes comportementaux liés à la dépression (Monteggia et al., 2007, Zörner et al., 2003). Ces résultats paradoxaux sont probablement la conséquence de disparités régionales d'expression et d'effets du BDNF. Par exemple, les taux de BDNF dans l'hippocampe dorsal sont deux fois plus élevés que dans l'hippocampe ventral (Zhu et al., 2006, Yee et al., 2007). De plus, à l'opposé des effets observés dans l'hippocampe, l'augmentation de BDNF dans la VTA et le NAcc a un effet pro-dépresseur (Eisch et al., 2003). En outre, le stress chronique augmente la quantité de BDNF dans le NAcc (Berton et al., 2006). Cette augmentation du taux de BDNF dans le noyau accumbens après stress pourrait renforcer la recherche pathologique de récompenses (Krishnan & Nestler 2008, Krishnan et al., 2007, Berton et al., 2006), via l'amélioration de la signalisation dopaminergique mésolimbique. Ceci expliquerait l'efficacité déclarée des inhibiteurs de DAT comme complément des antidépresseurs (Nelson, 2009). Ce modèle rendrait compte en partie de la comorbidité entre la toxicomanie et les troubles dépressifs (Brady et Sinha, 2005, Graham et al., 2007).

II-8.5. Rôle du BDNF dans la plasticité synaptique et les processus d'apprentissage

Plusieurs études sur des rongeurs ont montré que l'expression du BDNF dans l'hippocampe augmente après des tâches cognitives (Kesslak et al., 1998, Hall et al., 2000, Mizuno et al., 2000), suggérant un rôle central du BDNF dans les processus d'apprentissage et de mémoire. Les effets de la manipulation des niveaux de BDNF hippocampique sur la cognition et l'émotivité, sont cependant loin d'être compris et restent l'objet de recherches intenses et de controverses (Pietropaolo et al., 2007). Les études des souris BDNF KO ont abouti à des résultats contradictoires dans les tests cognitifs et les tâches de mémorisation (Linnarsson et al., 1997, Montkowski et Holsboer, 1997, Chourbaji et al., 2004) et, parallèlement, les manipulations génétiques visant à augmenter l'expression du BDNF ont généré des résultats contradictoires sur la fonction mnésique (Croll et al., 1999). De même, l'administration de BDNF exogène dans l'hippocampe a également donné des résultats contradictoires sur les performances mnésiques (Fischer et al., 1994, Cirulli et al., 2004, Radecki et al., 2005, Pelleymounter et al., 1996). Par exemple, dans le test de la piscine de Morris qui est fortement dépendant de l'intégrité de l'hippocampe dorsal (Bannerman et al., 2004, Pothuizen et al., 2004), l'élévation des niveaux de BDNF améliore la mémoire spatiale (Cirulli et al., 2004, Radecki et al., 2005, Pietropaolo et al., 2007), mais une élévation plus importante peut également entraîner des troubles graves de l'apprentissage (Croll et al., 1999, Pietropaolo et al., 2007).

Ces nombreuses disparités peuvent donc être dépendantes de la dose de BDNF. Par exemple, si les effets pro-mnésiques sur l'apprentissage et la mémoire

ont été associés à des effets du BDNF sur la survie cellulaire et la plasticité synaptique (Huang et Reichardt, 2001), des études électrophysiologiques ont montré que le BDNF peut augmenter l'excitabilité hippocampique, conduisant à une diminution de l'apprentissage chez la souris (Scharfman, 1997). Deuxièmement, il existe des preuves suggérant que des niveaux élevés de BDNF exogène exacerbent la mort cellulaire induite par les agents excitotoxiques (par exemple l'acide kaïnique et N-méthyl-D-aspartique) in vivo (Rudge et al., 1998) et in vitro (Koh et al., 1995). Enfin, le pro-BDNF, précurseur du BDNF, est également lié à l'apoptose (Lu et al., 2005, Teng et al., 2005). Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la signalisation médiée par le BDNF est impliquée dans les réponses neuroplastiques liées au stress et aux antidépresseurs, mais que ces effets sont à la fois régions-spécifiques, doses-spécifiques, antidépresseurs-spécifiques et sensibles aux facteurs environnementaux (Nestler et Carlezon, 2006, Duman et Monteggia, 2006).

III- Les transporteurs DAT, NET et SERT

Les transporteurs plasmiques des monoamines appartiennent à la famille des transporteurs $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ dépendants à 12 domaines transmembranaires, qui comprend également les transporteurs plasmiques de l'acide gamma-amino butyrique, de la proline, de la taurine, de la glycine, de la créatine, de la bétaine et d'autres transporteurs «orphelins» (Jayanthi et Ramamoorthy, 2005).

III-1 DAT

III-1.1 Caractéristiques

Le DAT est un régulateur majeur de la neurotransmission dopaminergique. Son activation nécessite un échange d'ions Na^+ et Cl^- pour recapter la dopamine présente dans l'espace synaptique (Giros et al., 1992). Ce rôle majeur de DAT dans la régulation à la fois temporelle et spatiale de la concentration de dopamine extracellulaire est souligné par les effets psychotropes de tous ses ligands, molécules psychoactives et antidépresseurs et, également, par le phénotype d'hyperdopaminergie élevée des souris DAT KO (voir ci-dessus). DAT est principalement exprimé dans les neurones DA mais est également observé dans les systèmes périphériques, y compris les lymphocytes (Amenta et al., 2001). Certaines études suggèrent que des polymorphismes et/ou des dysfonctions de DAT, associées à une dérégulation de la transmission dopaminergique, peuvent contribuer à différents troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie, l'hyperactivité, les déficit d'attention et les troubles affectifs (Waldman et al., 1998, Gainetdinov, 2008). En effet, la diminution de la transmission méso-cortico- limbique dopaminergique semble être aussi impliquée dans certains symptômes de la dépression (Nestler et Carlezon, 2006) et certains médicaments antidépresseurs dont l'efficacité est prouvée chez l'homme (par exemple, le bupropion, la nomifensine et l'amineptine) sont des inhibiteurs de la recapture de la dopamine.

III-1.2. Régulations du DAT

La régulation et l'expression de DAT sont importantes pour le maintien de l'homéostasie dopaminergique (Ramamoorthy 2011). L'activité du DAT est rapidement modifiée en réponse à l'activation de plusieurs protéines kinases dont les PKA, PKC, PI-3 kinase, ERK1 / 2, Akt, CaMKII, les kinases cycline-dépendantes (CDK 5), la tyrosine kinase et à l'inhibition des protéines phosphatases PP1/PP2Ac (Carvelli et al., 2002, Foster et al., 2003, Morón et al., 2003, Melikian, 2004, Vaughan, 2004, Sorkina et al., 2005, Bolan et al., 2007, Hoover et al., 2007). Les

kinases les mieux étudiées sont les PKC. Des études dans différentes lignées cellulaires transfectées avec DAT ont montré que l'activation des PKC par des esters de phorbol, tels que le phorbol 12-myristate 13-acétate (PMA), diminue la capacité de transport de la dopamine (Zhu et al., 1997, Daniels et Amara, 1999, Melikian et Buckley, 1999, Doolen et Zahniser, 2002, Chen et al., 2009, Eriksen et al., 2009) et que DAT existe donc sous différents états de phosphorylation. La phosphorylation de DAT, par activation des PKC et/ou inhibition des phosphatases PP1/2A (Huff et al., 1997, Vaughan et al. 1997, Granas et al., 2003, Cervinski et al., 2005) induit une diminution de l'activité de capture de DAT. Cette diminution en réponse à l'activation de PKC semble être due à l'internalisation accrue par endocytose de DAT (Daniels et Amara, 1999, Melikian et Buckley, 1999, Sorkina et al., 2005, Eriksen et al., 2009), bien qu'une inhibition rapide indépendante puisse aussi se produire à la membrane plasmique (Mazei-Robison et Blakely, 2005) comme pour SERT (Jayanthi et al., 2005). L'ubiquitination de DAT est également une étape critique pour son endocytose PKC-dépendante (Miranda et al., 2005).

Plusieurs autres kinases affectent la fonction de DAT et son expression à la surface cellulaire. Les inhibiteurs de la PI-3 kinase/Akt, ainsi que la sur-expression d'un mutant dominant négatif de l'Akt dans des cellules hétérologues diminuent l'activité de DAT et son taux à la surface membranaire (Carvelli et al., 2002, Garcia et al., 2005, Williams et al., 2007). D'autres études ont démontré que les propriétés de transport de DAT sont sensibles à la modulation de la mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Carvelli et al., 2002, Moron et al., 2003). Le blocage pharmacologique de la MAPK, constitutivement active, réduit à la fois l'activité et l'externalisation de DAT (Moron et al., 2003). Par contre, l'inhibition de Cdk5 réduit l'activité DAT sans affecter son niveau à la surface (Price et al., 2009). Enfin, une autre étude suggère que le DAT endocyté peut être recyclé à la surface cellulaire par des mécanismes PKA-dépendants (Pristupa et al., 1998).

De nombreux récepteurs couplés ou non aux protéines G (GPCR) régulent aussi la fonction de DAT, comme par exemple les récepteurs dopaminergiques D2 (Mayfield and Zahniser, 2001, Lee et al., 2007) et D3 (Zapata et al., 2007), les récepteurs à la substance P (NK1R)(Granas et al., 2003), les récepteurs aux opiacés kappa (KOR) (Thompson et al., 2000), les récepteurs métabotropiques au glutamate mGluR5 (Page et al., 2001), les récepteurs au BDNF (TrkB) (Hoover et al., 2007) et les récepteurs à l'insuline (Garcia et al., 2005, Wei et al., 2007, Williams et al., 2007). Les récepteurs D2 et D3 sont situés sur les neurones DA et inhibent la libération de dopamine. Cependant, plusieurs études ont montré que les agonistes des récepteurs D2 et D3 augmentent la fonction de DAT alors qu'une régulation négative est observée en réponse à des antagonistes de ces récepteurs ou à la délétion de leur gène (Meiergerd et al., 1993, Dickinson et al., 1999, Mayfield et Zahniser, 2001). Fait intéressant, le récepteur D3 régule également le trafic et l'activité du DAT. Cependant, cet effet varie en fonction de la durée de l'activation du récepteur et semble impliquer des cascades multiples de kinases (Zapata et al., 2007). D'autres récepteurs non couplés aux protéines G régulent l'activité et l'expression de DAT, comme, par exemple, l'activation du récepteur TrkB par le BDNF (Hoover et al., 2007) ou des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR5) (Page et al., 2001).

Enfin, la dopamine, les amphétamines et la méthamphétamine diminuent l'activité et l'expression de DAT à la surface cellulaire d'une manière PKC et CaMKII-dépendante en l'espace de quelques minutes (Gorentla et Vaughan, 2005, Richards et Zahniser, 2009, Johnson et al., 2005a). D'autres études ont montré que les

amphétamines diminuent la fonction de DAT en parallèle avec une augmentation de sa phosphorylation (Cervinski et al., 2005, Goodwin et al., 2009). Des auteurs ont proposé que cette phosphorylation des résidus sérine N-terminaux par la CamKII soit sous le contrôle d'Akt, ce qui favoriserait l'efflux de dopamine induit par les amphétamines (Wei et al., 2007, Ramamoorthy et al., 2011). Enfin, des études récentes ont mis en avant le rôle des synucléines dans le trafic de DAT (Oaks et Sidhu, 2011).

III-1.3 Etudes des souris DAT KO

Les souris DAT KO présentent une hyperdopaminergie constitutive très élevée. La concentration de DA extracellulaire est environ multipliée par 300 et la concentration de DA tissulaire diminuée de 90% (Giros et al., 1996). La fonction et l'expression des récepteurs dopaminergiques sont également fortement diminuées (Gainetdinov et al., 1999, Jones et al., 1999, Fauchey et al., 2000, Ralph et al., 2001, Spielowoy 2001). Les projections dopaminergiques semblent également fortement altérées, en particulier celles qui projettent à longue distance (ie: dans le cortex-préfrontal) dans des expériences d'IRM (Zhang et al., 2010). D'autres études ont rapporté des altérations dans la plasticité synaptique (Jones et al., 1998, Morice et al., 2007). Ces souris présentent de fortes altérations comportementales comme une hyperactivité locomotrice, une immobilité réduite dans des tests de résignation, une moindre réponse à la cocaïne, un effet paradoxal calmant de la ritaline, des problèmes cognitifs, un dérèglement du sommeil, une anhédonie, une perte de poids et une inflexibilité comportementale (Giros et al., 1996, Spielowoy et al., 2000, Gainetdinov et Caron, 2003, Morice et al., 2007, Perona et al. 2008).

III-2 NET

III-2.1 Caractéristiques

Le NET capture la noradrénaline libérée dans l'espace synaptique par un mécanisme Na^+/Cl^- -dépendant (Pacholczyk et al., 1991, Trendelenburg, 1991, Bönisch et Bruss, 2006). La localisation sélective de NET sur la membrane externe des neurones noradrénergiques lui permet d'exercer un contrôle spatial et temporel des actions de la noradrénaline (Moore et Bloom, 1979, Foote et al., 1983). Il est également exprimé dans les tissus périphériques (par exemple, les glandes surrénales, le canal déférent et le placenta) (Schroeter et al., 2000, Jayanthi et al., 2002, Sung et al., 2003). NET peut aussi contrôler la transmission dopaminergique puisqu'il a une très bonne affinité pour la dopamine. Ce rôle de NET est important dans des régions du cerveau où la densité de DAT est beaucoup plus faible que celle de NET, comme par exemple le cortex préfrontal et l'hippocampe (Moron et al., 2002, Siuta et al., 2010). La fonction de NET est extrêmement régulée (Bönisch et Bruss, 2006, Mandela et Ordway, 2006). Des altérations de ces régulations ont été proposées comme jouant un rôle clé dans les effets comportementaux induits par les psychostimulants (Binda et al., 2006, Dipace et al., 2007) et aussi par le stress (Miner et al., 2006). Une fonction altérée de NET a été associée aux troubles de l'attention, de l'humeur et aux maladies cardiovasculaires (Klimek et al., 1997, Rumantir et al., 2000, Shannon et al., 2000, Hahn et al., 2005, Esler et al. , 2006, Kim et al., 2006, Haenisch et al., 2009b).

III-2.2 Régulations du NET

Plusieurs sites canoniques pour des protéines kinases ont été trouvés dans les séquences des domaines cytoplasmiques (Pacholczyk et al., 1991, Justice et al.,

1998, Jayanthi et al., 2002, Binda et al., 2006). L'activation de la PKC, de la MAPK, ou des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine inhibe la fonction NET par des mécanismes dépendants (comme la séquestration cytoplasmique) et indépendants du trafic cellulaire (Apparsundaram et al., 1998, Yang & Raizada, 1999, Apparsundaram et al., 2001, Jayanthi et al., 2004). De plus, l'existence de complexes physiques entre le NET et les protéines PP2Ac a été établie (Bauman et al., 2000), suggérant son implication dans la régulation du NET (Apparsundaram et al., 2001). De même, l'activation des récepteurs NK1 par la substance P induirait une phosphorylation du NET et inhiberait sa fonction (Jayanthi et al., 2006). Il a aussi été montré que la troncature du domaine N-terminal du NET perturbe l'association entre NET et le facteur présynaptique syntaxine 1A, limitant la capacité de la PKC à réguler négativement la fonction NET (Sung et al., 2003). De nombreux stimuli biologiques divers, y compris l'activité neuronale, les hormones peptidiques, et les facteurs trophiques, ont été impliqués dans la régulation du transport par NET (Boyd et al., 1986, Figlewicz et al., 1993, Apparsundaram et al., 2001). En outre, un rôle des récepteurs à l'angiotensine dans la régulation du taux de NET à la surface cellulaire est aussi suspecté (Sumners et Raizada, 1986, Lu et al., 1996, Savchenko et al., 2003, Yang & Raizada, 1999).

III-2.3 Etudes des souris NET KO

Les souris NET KO présentent des concentrations accrues de noradrénaline extracellulaire qui induit des altérations des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques, comme par exemple des augmentations des densités de DAT et de SERT dans différentes régions cérébrales (Solich et al., 2011). Une dérégulation de l'axe HPA a aussi été observée chez les rats NET KO (Howard et al., 2008). Bien que les souris NET KO ne manifestent pas d'hyperlocomotion locomotrice, elles présentent une réduction de la durée d'immobilité dans des tests de résignation, une forte susceptibilité aux crises induites par les opiacés / cocaïne, ainsi que des réponses inadaptées au stress social, soulignant l'importance de NET dans les comportements liés à l'humeur, le stress et l'addiction (Lucki et O'Leary, 2004, O'Leary et al., 2007, Dziedzicka-Wasylewska et al., 2006, Perona et al., 2008, Bohn et al., 2000, Xu et al., 2000, Haller et al., 2002, Ahern et al., 2006). De plus, le fait que les souris NET KO soient insensibles aux modifications comportementales et neurochimiques induites par un traitement chronique aux antidépresseurs bloquant la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline met en évidence un rôle central de la NA dans les troubles de l'humeur (Haenisch et al., 2009). Parallèlement, des souris déficientes en noradrénaline manifestent aussi une perte des effets d'antidépresseurs sélectifs de SERT dans différents tests comportementaux (Cryan et al., 2004), suggérant que l'action de ces inhibiteurs sélectifs de la 5-HT implique la transmission noradrénergique.

III-3 SERT

III-3.1 Caractéristiques

Après avoir été libérée par exocytose, la sérotonine présente dans le milieu extracellulaire est majoritairement recaptée par le transporteur membranaire de la sérotonine (Blakely et al., 1991, Hoffman et al., 1991, Lesch et al., 1993). Le SERT est un transporteur actif dépendant de l'ATP et des gradients membranaires des ions Na^+ , K^+ , Cl^- (Blakely et al., 1994, Chang 1996). Il peut exister sous forme de dimères ou de tétramères fonctionnels (Ramamoorthy et al., 1993, Jess et al., 1996, Chang et al., 1998, Kilic et Rudnick, 2000, Schmid et al., 2001). Il est codé par un gène unique

(Ramamoorthy et al., 1993) qui présente différents polymorphismes (Caspi et al., 2003). Il apparaît tôt pendant l'embryogénèse, autour d'E13-E14 dans les cultures primaires de raphé provenant de rats ou de souris (Gaspar et al., 2003, Lautenshlager 2000) et in vivo, avant l'expression des différents récepteurs de la 5-HT (Mouillet-Richard et al., 2000). Le SERT est situé tant au niveau somato-dendritique qu'au niveau des axones et de leurs terminaisons (Zhou et al., 1998), mais semblerait être plus externalisé au niveau de la membrane plasmique axonale (Tao-Cheng et Zhou, 1999). Il présente une distribution assez globale dans le SNC, parallèle à l'innervation sérotoninergique, lui permettant de limiter l'interaction de la sérotonine avec ses cibles en la transloquant dans le milieu intracellulaire (Bengel et al., 1997), en cohérence avec l'idée que le principal mode de transmission des neurones à sérotonine est de type volumique, comme celui de la DA et de la NA (Tao-Cheng et Zhou, 1999).

Le SERT est exprimé dans les tissus périphériques, tels que l'intestin (Gordon et Barnes, 2003), le placenta (Balkovetz et al., 1989), les poumons (Paczkowski et al., 1996), les cellules chromaffines surrénales (Schroeter et al., 1997), les lymphocytes du sang (Faraj et al., 1994, Gordon et Barnes, 2003) et les plaquettes (Alvarez et al., 1999, Fernandez et al., 2003, Carneiro et Blakely, 2006). Alors que la recapture synaptique et extra-synaptique de la 5-HT semble être la principale fonction de SERT, certaines cellules, notamment les plaquettes, utilisent SERT pour acquérir de la 5-HT à partir du milieu extracellulaire, une fonction impliquée dans le processus de l'activation plaquettaire (Cirillo et al., 1999, Musselman et al., 2002). Les plaquettes et les neurones 5-HT partagent de nombreuses propriétés communes, y compris les mêmes transporteurs vésiculaires et récepteurs sérotoninergiques (Owens et Nemeroff, 1994). Par conséquent, les plaquettes ont été largement utilisées comme un indicateur périphérique de la fonction du SERT dans les troubles psychiatriques et les maladies vasculaires dans lesquels la 5-HT est impliquée (Meltzer et al., 1981, Wirz-Justice, 1988).

Des études récentes suggèrent des interactions complexes entre un polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et les conséquences d'événements stressants de la vie (Kaufman et al., 2006, Kim et al., 2007, Pezawas et al., 2008). Des polymorphismes de SERT sont également associés avec les troubles de l'humeur et les diminutions de volume de l'hippocampe (Frodl et al., 2004, Frodl et al., 2008, Taylor et al., 2005). Certaines études ont également montré l'effet direct du polymorphisme SERT sur la réponse hémodynamique accrue par le stress de l'amygdale (Hariri et al., 2002, Heinz et al., 2005, Pezawas et al., 2005, Dannlowski et al., 2006). De plus, plusieurs études mettent en cause des variations de densité de SERT chez des patients présentant des symptômes liés à l'anxiété, la dépression et les troubles schizo-affectifs, dans différentes régions comme le thalamus (Ichimiya et al., 2002, Meyer et al., 2004 Cannon et al., 2007, Takano et al., 2007, Reimold et al., 2008), certaines aires corticales (Reivich et al., 2004, Meyer et al., 2004), l'amygdale (Parsey et al., 2006b, Meyer et al., 2004), le mésencéphale (Miller et al., 2008), la matière grise périaqueducule (PAG), l'insula et le striatum (Cannon et al., 2007). Une augmentation du taux de SERT pourrait être le signe d'une plus grande capacité de recapture de la sérotonine en réponse à l'augmentation de sa libération en période de stress (Cannon et al., 2007). Inversement, la baisse du taux de SERT pourrait refléter une régulation négative de SERT en réponse à des niveaux intrasynaptiques réduits de la sérotonine, à une perte de projections sérotoninergiques du raphé aux régions corticolimbiques, ou à une diminution de l'expression du gène codant pour le SERT

(Frokjaer et al., 2009). Bien que le polymorphisme 5-HTTLPR affecte la transcription d'ARNm *in vitro* (Lesch et al., 1996, Hu et al., 2006), l'impact du polymorphisme sur les liaisons de 5-HT à SERT est moins claire *in vivo* (Praschak-Rieder et al., 2007).

La littérature préclinique soutient aussi largement l'hypothèse que le taux de SERT est sensible au stress. Par exemple, une réduction de l'expression de l'ARNm du SERT a été notée dans les régions CA1, CA2 et CA3 de l'hippocampe (et non dans le gyrus denté ou le raphé) de rongeurs soumis à un stress social chronique (McKittrick et al., 2000). Néanmoins, l'atrophie dendritique apicale des neurones pyramidaux CA3 chez ces rats soulève la possibilité que la diminution du SERT serait due à une réduction de l'arborisation dendritique. Le stress par immobilisation diminue les niveaux d'ARNm du SERT dans l'hypothalamus dorso-médial (Hoffman et al., 1998) et dans le raphé pontis (Vollmayr et al., 2000), mais pas dans les autres noyaux du raphé. De plus, des rats sélectionnés pour leur phénotype d'anxiété élevé et qui montrent des comportements de résignation dans le test de la nage forcée ont un taux de SERT hippocampique augmenté (Keck et al., 2005). Les variations de densité de SERT ont donc été proposées comme révélatrices d'une vulnérabilité génétique aux troubles de l'humeur et à l'anxiété, mais pourraient néanmoins ne refléter qu'une compensation adaptative d'altérations des systèmes sérotoninergiques (Frokjaer et al., 2009, Cannon et al., 2007).

III-3.2 Régulation de SERT

L'efficacité de la recapture et la présence à la membrane du SERT peuvent être rapidement régulées par des mécanismes de phosphorylation (Blakely et al., 1998, Ramamoorthy et al., 1998, Ramamoorthy et al., 2011). Le SERT comporte de nombreux sites potentiels de phosphorylation par différentes kinases (Hoffman et al., 1991, Ramamoorthy et al., 1993 et Miller et Hoffman, 1994). Ces phosphorylations sont gouvernées par des cascades de signalisation, impliquant la PKC (Qian et al., 1997, Jayanthi et al., 2005, Lau et al., 2008, Steiner et al., 2008), la PKG (Zhu et al., 2004), la PP2A (Bauman et al., 2000, Torres et Amara, 2007), la P38MAPK (Zhu et al., 2004, Prasad et al., 2005, Samuvel et al., 2005, Lau et al., 2008), le GMPc (Ramamoorthy et al., 2007, Zhang et al., 2007), la Src kinase (Zarpellon et al., 2008, Ramamoorthy et al., 2011) et le récepteur de l'adénosine (Zhu et al., 2004). La contribution de plusieurs de ces cascades de kinases et une étroite corrélation temporelle entre le transport de 5-HT et l'expression de SERT à la surface membranaire ont été montrées (Qian et al., 1997, Ramamoorthy et al., 1998, Ramamoorthy et Blakely, 1999, Jayanthi et al., 2005, Samuvel et al., 2005). Par exemple, l'activation des PKC et PKA, ou l'inhibition de PP2Ac, augmente la phosphorylation de SERT, ce qui induit une diminution de son expression à la membrane plasmique (Ramamoorthy et al., 1998, Jayanthi et al., 2005). Parmi les MAPK, le blocage de la p38 MAPK, soit pharmacologiquement soit par des siRNA spécifiques, inhibe l'activité du SERT alors que l'activation de la p38 MAPK stimule l'activité du SERT (Zhu et al., 2004, Samuvel et al., 2005). Le degré de régulation exercé par la p38 MAPK sur l'expression de surface du SERT est controversé, avec des preuves à la fois en faveur de mécanismes liés à l'endocytose et de mécanismes indépendants (Zhu et al. 2004, Samuvel et al., 2005). Ces résultats suggèrent que la p38 MAPK et la PKC agissent sur des sites de phosphorylation différents et donc que ces kinases peuvent réguler le SERT de manière additive, temporellement et spatialement, en modulant son trafic et son activité catalytique (Ramamoorthy et al., 2011).

L'activation de la PKG via les récepteurs à l'adénosine A3 stimule aussi la capture de 5-HT (Miller et Hoffman, 1994, Zhu et al., 2004a). Dans les plaquettes, l'activation d'un récepteur de l'histamine stimule la capture de 5-HT via une activation de la PKG (Launay et al., 1994). La stimulation du SERT nécessiterait cependant la présence d'oxyde nitrique (NO) et de GMPc (Kilic et al., 2003). Par ailleurs, les analogues cycliques du GMP peuvent également stimuler l'absorption de 5-HT dans ces systèmes modèles (Miller et Hoffman, 1994, Zhu et al., 2004, Ramamoorthy et al., 2007). Bien que plusieurs études aient montré que l'activation de la PKG améliore l'absorption de 5-HT, l'induction d'une redistribution à la surface membranaire est encore controversée (Zhu et al., 2004, Miller et Hoffman, 1994, Kilic et al., 2003).

La régulation du SERT est aussi médiée par des récepteurs présynaptiques. L'activation des récepteurs de l'adénosine, de la sérotonine 5-HT_{1B}, de l'histamine (H₃) et du BDNF (TrkB) stimulent la capture de 5-HT (Launay et al., 1994, Daws et al., 1999, Zhu et al., 2004, Benmansour et al., 2008, Matheus et al., 2009, Steiner et al., 2009), alors que la stimulation des récepteurs adrénergiques α_2 réduit l'activité de SERT (Ansah et al., 2003). Il a aussi été montré que la plupart des antidépresseurs comme la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine, ainsi que le MDMA, administrés chroniquement, diminuent l'expression de SERT à la surface membranaire (Lau et al., 2008) mais avec des efficacités différentes, bien que dans le cas des antidépresseurs ce résultat soit controversé (voir discussion ART 3). Enfin, le BDNF régulerait la recapture de la sérotonine par le SERT (Mossner et al., 2000), mais cet effet n'impliquerait pas une régulation directe de l'expression de SERT (Daws et al., 2007).

III-3.2 Etudes des souris ou des rats SERT KO et des souris sur-exprimant le SERT

Les souris SERT KO présentent dans le cerveau antérieur une forte augmentation de la 5-HT extracellulaire et parallèlement une forte diminution de la sérotonine endogène (Kim et al., 2005). Au contraire, les souris qui sur-expriment le SERT montrent des diminutions de 5-HT extracellulaire associées à des augmentations de 5-HT endogène (Jennings et al., 2006). De façon paradoxale, la présence de 5-HT endogène dans les neurones dopaminergiques a été observée chez les souris SERT KO (Kim et al., 2005, Mössner et al., 2006). Cette augmentation pourrait être due à la capacité des neurones dopaminergiques à accumuler l'excès de 5-HT via le DAT (Zhou et al., 2002). En outre, plusieurs changements compensatoires de la synthèse de la 5-HT et de la fonction des récepteurs sérotoninergiques ont été montrés chez ces souris (Rioux et al., 1999, Fabre et al., 2000, Gobbi et al., 2001, Mannoury la Cour et al., 2001, Lira et al., 2003, Shen et al., 2004, Kim et al., 2005, Qu et al., 2005, Jennings et al., 2008, Fox et al., 2010, Dawson et al., 2011), ainsi que des autres systèmes monoaminergiques (Ren-Patterson et al., 2006), de la régulation de l'axe HPA (Howard et al., 2008, Jiang et al., 2009), des taux de neurotrophines (Ren-Patterson et al., 2005, Gardier, 2009, Molteni et al., 2010) et une réponse modifiée aux antidépresseurs (Holmes et al., 2002, Daws, 2009) et à la MDMA (Trigo et al., 2007). En revanche, le taux basal de la neurogenèse hippocampique ne semble pas modifié (Schmidt et Duman, 2007). Ces changements induisent des anomalies anatomiques importantes, comme une perte neuronale dans plusieurs régions corticales, dans les circuits cortico- limbiques impliqués dans la réponse au stress ou dans les mécanismes de récompense (Altamura et al., 2007, Wellman et al., 2007, Bearer et al., 2009). Si la délétion du

SERT ne modifie pas la locomotion basale des souris ou des rats SERT KO (Lira et al., 2003, Alexandre et al., 2006, Kalueff et al., 2007b, Carroll et al., 2007, Holmes et al., 2003), elle induit cependant de nombreux phénotypes comportementaux liés aux troubles affectifs, à l'anxiété, à l'agressivité, aux déficits d'apprentissage et à la vulnérabilité à la prise de psychostimulants, au sommeil ou au surpoids (Holmes et al., 2002, Lira et al., 2003, Adamec et al., 2006, Zhao et al., 2006, Lesh et Mössner, 2006, Fox et al., 2008, Olivier et al., 2009, Murphy et Lesch 2008, Rachalski et al., 2009, Kalueff et al., 2010). Par exemple, les souris SERT KO présentent un phénotype d'anxiété dans différents tests (Holmes et al., 2003, Lira et al., 2003, Ansorge et al., 2004, Alexandre et al., 2006, Zhao et al., 2006, Carroll et al., 2007, Kalueff et al., 2007, Popa et al., 2008, Line et al., 2010). A l'opposé, les souris sur-exprimant SERT présentent une anxiété réduite (Jennings et al., 2006, Line et al., 2010). De plus, les souris ou les rats SERT KO manifestent une anhédonie dans le test de préférence à l'eau sucrée (Olivier et al., 2008) et une forte augmentation du temps d'immobilité dans des tests de résignation (Alexandre et al., 2006, Zhao et al., 2006, Popa et al., 2008, Holmes et al., 2003, Lira et al., 2003, Olivier et al., 2008), même si des disparités existent entre différentes études (Kalueff et al., 2010). Les souris KO adultes sont aussi en surpoids (Uceyler et al., 2010, Line et al., 2010). De façon intéressante, une exposition transitoire de souris naïves aux inhibiteurs de SERT, pendant le développement, suffirait à induire des symptômes dépressifs (Ansorge et al., 2008, Popa et al., 2008) ainsi qu'une diminution du poids corporel (Karpova et al., 2009), soulignant le rôle crucial de la sérotonine pendant le développement (Gaspar et al., 2003). Enfin, on peut noter que des réductions de poids au cours du développement ont aussi été observés chez les souris sur-exprimant le SERT (Line et al., 2010).

IV- Thérapeutiques actuelles

IV-1 Antipsychotiques

IV-1.1. Effets des antipsychotiques sur les systèmes monoaminergiques

Les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, qui réduisent l'hyperdopaminergie sous-corticale chez les schizophrènes. Les effets cliniques des antipsychotiques sont bien corrélés avec leurs affinités pour ce récepteur (Seeman et Lee, 1975, Creese et al., 1996). Alors que les antipsychotiques de première génération comme le halopéridol, appelés également neuroleptiques ou antipsychotiques typiques, sont efficaces sur les symptômes positifs de la maladie, ils ne le sont pas ou peu sur les symptômes négatifs et les déficits cognitifs. Ils génèrent de plus des effets secondaires moteurs (syndrome extrapyramidal et dyskinésies tardives) et endocriniens, comme une hyperprolactémie (Rummel et al., 2003, Frankle et al., 2003, Lieberman et al., 2005). Si l'usage chronique des antipsychotiques est connu pour déclencher une hypersensibilité des récepteurs D2 (Seeman et al., 2006), il semblerait que les patients traités chroniquement ne développeraient pas de tolérance aux antipsychotiques.

Les antipsychotiques de seconde génération, ou antipsychotiques atypiques comme la clozapine, diffèrent des précédents par une meilleure efficacité sur les troubles déficitaires et sur les déficits cognitifs, même si cette dernière propriété est actuellement sujette à controverse. Ils se caractérisent également par une absence d'effets secondaires moteurs. Ces propriétés cliniques particulières des antipsychotique atypiques ont longtemps été attribuées à leur bonne affinité combinée pour les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT_{2A} (Meltzer et al., 1989). L'hypothèse qui prévaut actuellement met en avant une plus

grande vitesse de dissociation du récepteur D2 que les antipsychotiques typiques (Seeman et al., 2005). Ceci expliquerait que dans le caudé-putamen, où la concentration de DA est très élevée, le blocage des récepteurs par les antipsychotiques atypiques serait relativement faible, d'où une absence d'incidence d'effets secondaires moteurs. Par contre, dans les régions limbiques, sièges des effets thérapeutiques, la faible concentration de DA endogène ne modifierait pas l'effet antagoniste des antipsychotiques sur les récepteurs D2 (Stone et Pilowsky, 2007, Stone et al., 2009). Cette hypothèse récente est soutenue par des études d'occupation de récepteurs D2 striataux versus limbiques in vivo chez des schizophrènes (Xiberas et al., 2001, Bressan et al., 2003). De plus, les antipsychotiques de seconde génération présentent aussi une faible sélectivité, puisqu'ils ont une bonne affinité pour de nombreux autres récepteurs (récepteurs à la sérotonine, noradrénergiques, histaminergiques et muscariniques...) (Bymaster et al., 1996, Schotte et al., 1996, Miyamoto et al., 2005, Remington, 2003). Enfin, ces nouveaux antipsychotiques ne sont pas dépourvus d'effets secondaires graves, tels que l'agranulocytose, une importante prise de poids et le diabète, qui poussent les schizophrènes à interrompre leur traitement.

Il a été suggéré que les déficits cognitifs dans la schizophrénie peuvent être liés, en partie, à une hypodopaminergie corticale et à une hyponoradrénergie (Meltzer et McGurk, 1999). La diminution de l'activité dopaminergique dans le cortex des patients schizophrènes a été déduite sur la base d'études du liquide céphalo-rachidien et d'études d'imagerie (Weinberger et al., 1988). De plus une diminution de l'occupation des récepteurs D1 est liée à la mémoire de travail altérée chez les patients atteints de schizophrénie (Abi-Dargham et al., 2002). En outre, dans de nombreuses études de microdialyse chez l'animal, les antipsychotiques atypiques augmentent préférentiellement l'efflux DAergique et noradrénergique dans le cortex plutôt que dans le striatum à long et à court terme (Invernizzi et al., 1990, Moghaddam et Bunney, 1990, Volonté et al., 1997, Rowley et al., 2000, Zocchi et al., 2005) et cette capacité serait corrélée avec leur affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} (Kuroki et al., 2008). Les antipsychotiques atypiques provoquent également une augmentation de l'efflux de ces deux neurotransmetteurs dans l'hippocampe (Chung et al., 2004). Une étude rapporte que la clozapine augmente l'efflux de DA via un mécanisme 5-HT_{2A}-dépendant (Ichikawa et al., 2001). Cependant, les agonistes 5-HT_{2A} n'augmentent l'efflux cortical de DA que lorsqu'ils sont combinés avec de faibles doses d'antagonistes D2 (Liégeois et al., 2002, Bonaccorso et al., 2002). De plus, certains antipsychotiques atypiques (la rispéridone et la clozapine) augmentent significativement les taux extracellulaires de 5-HT dans le cortex médial préfrontal et dans le noyau accumbens de rats (Hertel et al., 1996, Ichikawa et al., 1998). En revanche ni l'olanzapine, ni le sulpiride, ni le halopéridol, ni un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{2A} n'ont d'effets significatifs sur les taux de 5-HT extracellulaires dans ces deux régions (Ichikawa et al., 1998). Ainsi, la capacité d'augmenter les taux extracellulaires de 5-HT dans le cortex médial préfrontal et le noyau accumbens par les antipsychotiques ne semble pas directement liée à leur affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}.

IV-1.2 Effets des antipsychotiques sur la neurogenèse

Des études récentes montrent que les neurogenèses hippocampique et sous-ventriculaire dans le cerveau de rongeurs sont régulées par différents psychotropes, y compris les antipsychotiques de première et de seconde générations, même si ces effets ne sont pas toujours reproduits (Wakade et al., 2002, Kodama et al., 2004,

Halim et al., 2004, Kippin et al., 2005). L'augmentation de la prolifération cellulaire est aussi associée à un nombre accru de neurones dans le cortex préfrontal et le striatum (Kodama et al., 2004). Il est intéressant de noter que les antipsychotiques, qui n'ont aucune affinité pour les récepteurs de la sérotonine et peu d'efficacité clinique sur les symptômes négatifs et cognitifs, augmentent la neurogenèse sous-ventriculaire et non la neurogenèse hippocampique (Kippin et al., 2005, Dranovsky et Hen, 2006). La neurogenèse dans la zone sous-ventriculaire pourrait donc être régulée en partie via les récepteurs dopaminergiques D2/D3 (Hoglinger et al., 2004, Kippin et al., 2005, Dranovsky et Hen, 2006). En revanche, les antipsychotiques qui ont une affinité pour les récepteurs de la sérotonine et une efficacité clinique pour traiter les symptômes négatifs augmentent la prolifération cellulaire dans la zone sous-granulaire de l'hippocampe (Kodama et al 2004).

IV-1.3 Effets des antipsychotiques sur le BDNF

En culture cellulaire, la dopamine et ses agonistes augmentent l'expression du BDNF (Küppers et Beyer, 2001, Ohta et al., 2003) et le halopéridol peut bloquer l'expression du BDNF par les agonistes D2 (Okazawa et al., 1992). Chez le rat, des études sur les effets du traitement par des antipsychotiques (principalement halopéridol, olanzapine, rispéridone et quétiapine) ont montré que la protéine BDNF, ses ARNm et son récepteur (TrkB) sont modifiés (augmentés ou diminués) dans plusieurs régions cérébrales (Angelucci et al., 2000, Dawson et al., 2001, Chlan-Fourney et al., 2002, Bai et al., 2003, Fumagalli et al., 2003, Parikh et al., 2004). Des changements dans les niveaux de NGF (Angelucci et al., 2000, 2005, Terry et al., 2006, Pillai et al., 2006) et de FGF (Fumagalli et al., 2004) ont également été signalés dans le cerveau de rat après un traitement par des antipsychotiques. Certains traitements chroniques par des antipsychotiques atypiques atténuent également les réductions de BDNF observées après différents paradigmes expérimentaux comme le stress (Xu et al., 2002, Fumagalli et al., 2003, 2004).

IV-2 Antidépresseurs

IV-2.1 Effets des antidépresseurs sur les monoamines

La plupart des inhibiteurs des transporteurs plasmiques des monoamines sont des antidépresseurs cliniquement importants, en dépit du faible taux de rémission de la maladie (entre 30% et 50%) et des nombreux effets secondaires observés (Keller et al., 1992, Bönisch et Brüss, 2006, Berton et Nestler 2006, Trivedi et al., 2006, Rush, 2007 Mathew et al., 2008). La plupart des antidépresseurs agissent en effet par inhibition du SERT (ISRS) comme la fluoxétine, du NET (ISRN) comme la réboxétine ou des deux transporteurs (IRNS) comme la venlafaxine. Quelques antidépresseurs inhibent le DAT et le NET comme la nomifensine et le bupropion, ou les trois transporteurs comme la néfazodone, qui est également un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ (Blie, 2001, Bönisch et Bruss, 2006, Berton et Nestler, 2006, Trivedi et al., 2006, Samuel 2011). D'autres antidépresseurs augmentent les concentrations des monoamines en inhibant les monoamines oxydases comme le tranylcypromine (Berton et Nestler, 2006). Même si des altérations de la fonction monoaminergique centrale contribuent à la vulnérabilité aux troubles affectifs (López-León et al., 2008, Ansorge et al., 2007), les antidépresseurs induisent une augmentation rapide de la transmission monoaminergique, alors que leurs propriétés antidépressives requièrent des semaines de traitement (David et al., 2003, Berton et Nestler, 2006, Samuels et al., 2011, Haenisch et Bönisch, 2011). Ce délai pourrait être lié au temps nécessaire pour que les auto-récepteurs

monoaminergiques qui exercent un contrôle inhibiteur sur la libération des monoamines, soient désensibilisés (Le Poul et al., 1997, Gardier et al., 1996, Blier et al., 1998, Richardson-Jones et al., 2010). Par exemple, il a été proposé que les autorécepteurs 5-HT_{1A}, qui exerce une inhibition de la libération de sérotonine, se désensibilisent progressivement au cours de traitement chronique par des antidépresseurs (Artigas et al., 1996, Le Poul et al., 1997, Gardier et al., 1996, Blier et al., 1998). Cette hypothèse a conduit à des efforts importants pour développer des médicaments qui ciblent et bloquent ces autorécepteurs pour tenter de raccourcir le délai d'action des antidépresseurs, avec des résultats mitigés (Artigas et al., 1994, Moreno et al., 1997, Pérez et al., 1997). D'autres données suggèrent que la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1B} est corrélée aux effets d'un traitement chronique par des antidépresseurs (Villafuerte et al., 2009). En accord avec cette hypothèse, plusieurs études ont montré que les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} sont en mesure d'améliorer l'effet antidépresseur des inhibiteurs spécifique de la recapture de 5-HT lorsque qu'ils sont administrés dans des modèles animaux (Tatarczynska et al., 2005).

IV-2.2 Effets des antidépresseurs sur la neurogenèse

De nombreuses études soutiennent que la diminution de la production de cellules granulaires dans le gyrus denté de l'hippocampe est liée à la physiopathologie de la dépression et que la neurogenèse hippocampique est requise pour les effets bénéfiques des traitements antidépresseurs à long terme (Duman et al., 1999, Malberg et al., 2000, Santarelli et al., 2003, Duman et Monteggia, 2006, Sahay et Hen, 2007, Manganas et al., 2007, Boldrini et al., 2009, Revest et al., 2009, Lucassen et al., 2010, Samuels et al. 2011). Par exemple, la perturbation de la neurogenèse par irradiation aux rayons X abroge l'effet d'un traitement chronique aux antidépresseurs dans différents tests comportementaux (Santarelli et al., 2003). À ce jour, un traitement chronique par les inhibiteurs des antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le lithium et la thérapie par électrochocs augmentent tous la neurogenèse hippocampique (Malberg et al., 2000, Santarelli et al., 2003, Duman, 2004, Kim et al., 2004, Perera et al., 2007, Sahay et Hen, 2007, Pittenger et Duman, 2008). D'un autre côté, pratiquement tous les types d'antidépresseurs n'augmentent pas la neurogenèse sous-ventriculaire (Malberg et al., 2000, Santarelli et al., 2003). A l'opposé des effets des antidépresseurs, le stress imprévisible, les glucocorticoïdes, l'abus de drogues et de hauts rayonnements électromagnétiques inhibent la neurogenèse hippocampique adulte, tandis que l'exercice volontaire et l'enrichissement environnemental accélèrent ce processus (Van Praag et al., 1999, Babyak et al., 2000, Singh et al., 2001, Rhodes et al., 2003, Van Praag et al., 2005, Pereira et al., 2007, Eisch et al., 2008, Dranovsky et Hen, 2006). La neurogenèse semble aussi jouer un rôle pathologique dans l'établissement de souvenirs aversifs dans les stress post-traumatiques (Lagace et al., 2010). Comme les antidépresseurs diminuent les effets du stress ou d'un traitement à la corticostérone sur la neurogenèse (Malberg et Duman, 2003, Dranovsky et Hen, 2006, Surget et al., 2008, David et al., 2009, Schloesser et al., 2010), il a été proposé que les glucocorticoïdes et les antidépresseurs modulent dans des directions opposées la neurogenèse adulte hippocampique (McEwen, 1999, Duman et al., 2000, Malberg et al., 2000, McEwen et Magarinos, 2001, Santarelli et al., 2003, Surget et al., 2008, Murray et al., 2008). Les mécanismes par lesquels les antidépresseurs augmentent la neurogenèse hippocampique ne sont pas encore totalement élucidés, mais certaines expériences suggèrent que les récepteurs 5-

HT1A (Santarelli et al., 2003, Richardson-Jones et al., 2010) et les récepteurs β 3-adrénergiques (Ursino et al., 2009, Jhaveri et al., 2010) sont impliqués dans cet effet. Cependant, dans la plupart des études, l'ablation de la neurogenèse hippocampique seule n'est pas suffisante pour induire un phénotype rappelant soit l'anxiété ou la dépression (Santarelli et al., 2003, Meshi et al., 2006, Saxe et al., 2006, Sahay et Hen, 2007, Holick et al., 2008, Surget et al., 2008), à quelques exceptions près (Bergami et al., 2008, Revest et al., 2009). Il est aussi peu probable qu'une diminution de la neurogenèse explique la diminution volumétrique constatée dans l'hippocampe des patients déprimés: l'irradiation de l'hippocampe de souris aux rayons X ne produit pas une réduction significative du volume hippocampique (Santarelli et al., 2003) et, à l'opposé, les traitements avec des antidépresseurs n'induisent pas ou peu d'augmentation du volume de matière grise dans le cerveau (Duman et Monteggia 2006). Des études récentes ont donc suggéré que les antidépresseurs peuvent fonctionner grâce à des processus neurogenèse-dépendants et -indépendants en agissant par exemple sur la maturation neuronale et la stabilité de l'arborisation dendritique (Airan et al., 2007, Surget et al., 2008, Wang et al., 2008, David et al., 2009, Tfilin et al., 2009, Couillard-Despres et al., 2009).

Même si de nombreux progrès ont été réalisés pour élucider les mécanismes à travers lesquels le stress réduit la neurogenèse, très peu est connu sur la fonction de ces nouveaux neurones (Surget et al., 2011). Une hypothèse est que les neurones en cours de différenciation, exprimant des marqueurs «immatures» et ayant des propriétés physiologiques caractéristiques, pourraient être très sensibles aux facteurs environnementaux (Samuels et al., 2011, Surget et al., 2011). Ces facteurs environnementaux renforceraient certains circuits neuronaux existants en décidant quel circuit va «recruter» les nouveaux neurones et ce phénomène dicterait l'apparition des symptômes dépressifs face à des événements stressants, mais aussi la réponse à un antidépresseur (Kempermann et al., 2008, Krishnan et Nestler, 2008, Dranovsky et Hen, 2006, Hodes et al., 2010). Une étude d'électrophysiologie particulièrement intéressante suggère que les neurones neo-formés dans le gyrus denté modulent une large population de neurones matures et n'agissent pas seulement comme une nouvelle unité isolée (Lacefield et al., 2010). Il est pourtant encore difficile de savoir comment et à quel stade de différenciation les neurones nouvellement formés ont un impact sur l'humeur et la fonction hippocampique (Dranovsky et Hen, 2006). Des études des différentes populations neuronales aideraient à déterminer comment la neurogenèse hippocampique persistante et sa réponse aux stimulations de l'environnement contribue à la composition cellulaire du gyrus denté au fil du temps. Bien que les preuves actuelles suggèrent que près de 6% de la population cellulaire totale des granules du gyrus denté sont ajoutés chaque mois dans le cerveau de rat (Cameron et McKay, 2001) et que les neurones immatures représentent entre 5% et 10% de la population cellulaire totale du gyrus denté chez les rongeurs (Snyder et al., 2001), le gyrus denté ne manifeste pas une croissance correspondante. L'entretien net homéostatique de la population de cellules granulaires semble donc être dû à la mort de neuronale. En effet, 50% à 80% des nouveaux neurones sont destinés à disparaître durant le premier mois de maturation (Dayer et al., 2003).

IV-2.3 Effets des antidépresseurs sur le BDNF

Des études ont montré qu'un traitement chronique par des antidépresseurs sélectifs de SERT et/ou de NET induit des changements adaptatifs des taux de neurotrophines et particulièrement de BDNF dans différentes régions cérébrales

(Nibuya et al., 1995, Russo-Neustadt et al., 1999, Duman, 2004, Berton et Nestler, 2006, Karpova et al., 2009). D'un autre côté, une diminution de la signalisation du BDNF dans l'hippocampe produit certains comportements liés à la dépression et altère les effets des antidépresseurs (Monteggia et al., 2007). Différentes approches expérimentales visant à renforcer ou atténuer l'expression de BDNF chez les rongeurs produisent des altérations des comportements anxieux et dépressifs (Lyons et al., 1999, Rios et al., 2001, MacQueen et al., 2001, Chourbaji et al., 2004) et l'administration intracérébrale de BDNF chez le rat induit des effets antidépressifs (Shirayama et al., 2002, Govindarajan et al., 2006), des effets pro-cognitifs (Airan et al., 2007) et des effets modestes sur l'anxiété (Cirulli et al., 2004). Ces effets pourraient être en partie médiés par les récepteurs TrkB du BDNF, puisque leur ablation conditionnelle et spécifique chez la souris dans les progéniteurs neuronaux produit i) une diminution de la neurogenèse et ii) une perte des effets comportementaux d'un traitement chronique par des antidépresseurs (Li et al., 2008). Il semblerait cependant que les antidépresseurs puissent trans-activer les récepteurs TrkB indépendamment du BDNF (Rantamaki et al., 2011).

IV- Etudes chez le rongeur des symptômes comportementaux liés à la schizophrénie et aux troubles de l'humeur

IV-1 Difficultés de modélisation génétique chez la souris

La modélisation génétique de la susceptibilité à la schizophrénie a été stimulée, au moins en partie, par les progrès technologiques ciblant les cellules souches embryonnaires qui permettent la génération de souris mutantes, dépourvues ('KnockOut' KO), ou sur-exprimant ('KnockIn' KI) un gène spécifique (Arguello et Gogos, 2006, Caspi et Pachtter, 2005, Waddington et al., 2007, Walsh et al., 2008, Desbonnet et al., 2009). Cependant, les KO conventionnels impliquent l'absence de la protéine étudiée à partir du moment de la conception et offrent un maximum de chances à l'émergence de mécanismes compensatoires non spécifiques qui pourraient atténuer le phénotype associé ou contribuer à sa variation (O'Tuathaigh et al., 2007, Waddington et al., 2005), même s'il est clair que des processus analogues de compensation et de redondance sont également présents chez l'homme (Desbonnet et al., 2009). En outre, certains gènes de susceptibilité à la schizophrénie, notamment ceux impliqués dans le développement précoce du cerveau, entraînent une létalité immédiate. L'étude du phénotype chez l'adulte peut cependant être réalisée chez les hétérozygotes pour certains gènes (Desbonnet et al., 2009). La construction de KO conditionnels où la mutation peut être exprimée spatialement et / ou induite à différents stades à travers la durée de vie contribue à surmonter ce problème et fournir de nouvelles informations (Pietropaolo et al., 2007). Une stratégie complémentaire est l'émergence de l'interférence par ARN (ARNi). Cette technique permet un «knockdown» simultané d'un ou de plusieurs gènes de susceptibilité, avec un contrôle spatial et une réversibilité (Cryan et al., 2007). Enfin, on peut aussi noter que la sélection de la souche génétique et le genre de la souris, influe significativement sur le phénotype d'un mutant étant donné que certains gènes peuvent interagir avec la mutation. Il est donc important d'utiliser un fond génétique homogène et de quantifier les phénotypes sexe-dépendants car ils reflètent vraisemblablement des processus fondamentaux de la maladie (O'Tuathaigh et al., 2007, Waddington et al., 2005, Desbonnet et al., 2009).

IV-1.1 Schizophrénie

Le fait qu'il existe un grand nombre de gènes candidats de susceptibilité à la schizophrénie soutient le caractère hétérogène de ce trouble et indique qu'un modèle animal unique ne peut refléter fidèlement l'ensemble des symptômes de cette maladie mentale complexe (Heinrichs, 2004, Harrison et Weinberger, 2005). Par conséquent, les mutants génétiques, comme la souris STOP KO, ne sont pas des modèles de la schizophrénie en soi, mais plutôt des modèles de rôles fonctionnels des gènes associés au risque de la schizophrénie ou à des processus neuronaux impliqués dans sa physiopathologie (Desbonnet et al., 2009). Les divers modèles animaux qui ont été développés pour la schizophrénie ont été le sujet de nombreuses critiques (Swerdlow et Geyer, 1998, Lipska et Weinberger, 2000, Boksa et El-Khodori, 2003, Lipska, 2004, Sawa et al., 2004, Gaintdinov et al., 2001), mais les études de la fonction des gènes candidats chez l'homme chez des souris mutantes, peuvent néanmoins indiquer de nouvelles voies moléculaires fondées sur des hypothèses cliniques. Parallèlement, de nouveaux gènes identifiés comme impliqués dans ces processus chez les animaux peuvent être de bons candidats pour des études génétiques chez l'homme (Desbonnet et al., 2009). En particulier, lorsque des processus de développement neurologique sont en question comme la migration neuronale, le guidage axonal et la synaptogenèse, la régulation de l'activité synaptique et / ou de la plasticité, ainsi que les effets directs ou indirects sur la neurotransmission glutamatergique et / ou monoaminergique. Il n'est donc pas surprenant que les nombreux gènes de susceptibilité à la schizophrénie bien validés (par exemple DISC1, DTNBP1, NRG1) soient connus pour jouer des rôles fonctionnellement importants dans le développement neurologique et présentent des défauts de neurotransmission (Talbot et al., 2006, Duan et al., 2007, Chen et al., 2008, Niwa et al., 2010). De plus, le fait que le risque pour la schizophrénie implique plusieurs gènes soulève la question du type d'additivité (i.e. globale, convergente, indépendante) des contributions géniques qui influencent le risque pour des endophénotypes distincts de la schizophrénie (Desbonnet et al., 2009, Craddock et al., 2009, Owen et al., 2011). Plusieurs modèles polygéniques sont donc en cours d'évaluation (Flint et Shifman, 2008, O'Tuathaigh et al., 2007, Waddington et al., 2007) pour tenter de répondre à ces questions.

IV-1.2 Troubles de l'humeur

Bien qu'on ait beaucoup appris sur les circuits neuronaux responsables de l'humeur, sur la base d'études d'imagerie cérébrale, et qu'une foule de perturbations neurochimiques et neuroendocriniens aient été décrites chez les individus déprimés, aucune anomalie anatomique ou biochimique ne s'est avérée suffisamment robuste ou assez cohérente pour diagnostiquer la dépression chez l'homme ou valider un modèle animal (Krishnan et Nestler, 2008, 2011, Nestler et Hyman, 2010, Pollak et al., 2010). Ces difficultés, liées, tout comme pour la schizophrénie, à la complexité apparente de la fonction cérébrale et aux difficultés éthiques et pratiques de l'examen du cerveau humain vivant, induisent une hétérogénéité dans les résultats des études cliniques et précliniques (Nestler et Hyman, 2010). En outre, une grande partie de la variation génétique et phénotypique est comprise dans les catégories de diagnostic clinique actuelles (Savitz et al., 2009). Par exemple, il existe des preuves que les patients qui sont malades de façon récurrente ou qui sont sujets à de longues périodes de dépression peuvent différer les uns des autres génétiquement ou cliniquement (Zubenko et al., 2002, Smith et al., 2005, Mondimore et al., 2007). D'autres sources importantes de l'hétérogénéité incluent l'âge du début (Alpert et al.,

1999), la chronicité (Mondimore et al., 2007, Eaton et al., 2008) l'histoire familiale (Mannie et al., 2007, Verhagen et al., 2008) et l'effet de l'exposition aux traumatismes de l'enfance (Brodsky et al., 2008, Danese et al., 2008).

Comme pour les modèles de schizophrénie, la mutation constitutive d'un gène soulève la question de possibles mécanismes compensatoires qui peuvent masquer ou altérer les résultats à l'égard du rôle fonctionnel du gène en question. De plus, bien que les facteurs de risque génétiques restent largement inconnus, les souches de souris consanguines les plus couramment utilisées pour la recherche en neurosciences présentent des différences significative en termes de comportement, y compris ceux liés à la dépression, à l'anxiété et à la vulnérabilité au stress (Lucki et al., 2001, Pothion et al., 2004, Crowley et al., 2005, Yalcin et al., 2008). De nombreuses études ont par exemple montré des différences de niveaux d'anxiété, de réponse aux antidépresseurs et de niveau de neurogenèse adulte entre les arrière-fonds 129/Sv, BALB/c et C57Bl/6 pour ne citer qu'eux (Kempermann et Gage, 2002, Santarelli et al., 2003, Holick et al., 2008, Surget et al., 2008). Il est également important de noter que la plupart des paradigmes liés aux validités d'apparence et de prédiction ont été caractérisés majoritairement chez des souris mâles. Or, il existe des différences importantes liées au genre dans de nombreux tests comportementaux et neurochimiques liés à l'anxiété, à la dépression et la vulnérabilité au stress chez certains modèles de dépression (Ramboz et al., 1998, Crabbe et al., 1999, Wahlsten et al., 2003, Monteggia et al., 2007, Advani et al., 2009).

IV-2 Apparence comportementale chez les rongeurs des symptômes schizo-affectifs

La validité d'apparence comportementale mesure les anomalies du comportement qui peuvent être considérées comme analogues chez les rongeurs à des symptômes cliniques d'un trouble chez l'homme. Divers tests comportementaux ont été élaborés pour évaluer la validité d'apparence de modèles animaux vis à vis de troubles psychiatriques. (Nestler et Hyman, 2010, Gray et Hannan, 2007, Lipska et Weinberger, 2000). Ces tests caractérisent un phénotype comportemental qui mesure comment un animal muté ou traité interagit avec et s'habitue à un environnement, à savoir son «éthogramme». Etant donné l'hétérogénéité des symptômes cliniques et l'absence de bio-marqueurs bien définis pour les troubles schizo-affectifs, il a été suggéré de regrouper les phénotypes sur la base du partage de mécanismes neurobiologiques (Kas et Van Ree 2004, Arguello et Gogos, 2006, Ross et al., 2006, Braff et al., 2007, Kalueff et al., 2007).

IV-2.1 Etudes des comportements liés aux symptômes positifs de la schizophrénie

La sélection des caractéristiques comportementales qui peuvent servir d'analogues murins des symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes, troubles de la pensée), présente des difficultés évidentes (Nestler et Hyman, 2010). Pourtant certains tests ont été développés, comme l'activation locomotrice et la sensibilisation induite par l'amphétamine ou par un antagoniste des récepteurs glutamatergiques, l'inhibition de la pré-impulsion (PPI), l'inhibition latente (LI), la réponse accrue à un nouvel environnement, ainsi que la sensibilité accrue aux psycho-mimétiques (Lipska & Weinberger 2000, Arguello et Gogos, 2006, Powell et Miyakawa, 2006, Gray et Hannan, 2007). Parmi eux, les modèles animaux présentant une activation locomotrice excessive induite par l'amphétamine ont acquis une certaine mesure de

validité apparente puisque des données montrent une libération de dopamine striatale augmentée en réponse à l'amphétamine chez des schizophrènes non traités (Kegeles et al., 2010). Cela étant dit, l'activation de la locomotion ne correspond pas de façon convaincante à l'un des symptômes cardinaux de la schizophrénie (Nestler et Hyman, 2010). L'inhibition de la pré-impulsion décrit le phénomène par lequel un stimulus faible initial amortit la réaction électrophysiologique provoquée par un stimulus fort. Son inhibition est censée représenter les défauts de filtrage sensoriel observés dans la schizophrénie (Nestler et Hyman, 2010). Ce phénomène à l'interface entre la psychose et la cognition peut être mesuré chez la souris par une réaction de sursaut et est perturbé par des agents psycho-mimétiques (Geyer, 2008, Swerdlow et al., 2008). L'inhibition de la pré-impulsion peut contribuer à la validité apparente d'un modèle pour l'étude de la schizophrénie même si ces déficits sont loin d'être spécifiques de cette pathologie (Nestler et Hyman, 2010).

IV-2.2 Etudes des comportements liés aux symptômes négatifs de la schizophrénie et aux troubles de l'humeur

Le développement de tests valides pour l'étude de symptômes négatifs de la schizophrénie ou des symptômes observés dans les troubles de l'humeur est bien sûr difficile, car certains symptômes comme les pensées de mort ou de suicide, les délires, la tristesse et la culpabilité ne peuvent être imités ou évalués chez l'animal. Ceci montre que les modèles animaux ne sont pas susceptibles de refléter toute l'ampleur de ces troubles neuropsychiatriques, en particulier tels qu'ils sont actuellement définis dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV)(Dranovsky et Hen, 2006, Nestler et Hyman, 2010, Samuels et al., 2011). Seul un sous-ensemble qui comprend le comportement psychomoteur, les symptômes homéostatiques (altérations du poids, du sommeil), le retrait social et l'anhédonie peut être mesuré objectivement chez les rongeurs. Cependant, même s'il y a des corrélations raisonnables chez les animaux (par exemple dans le comportement social anormal, la motivation, la mémoire de travail, l'émotion et la fonction exécutive), ces correspondances restent évidemment approximatives (Ellenbroek et Cools, 2000, Powell et Miyakawa, 2006, Nestler et Hyman, 2010)

Les modèles des symptômes dépressifs les plus utilisés sont proposés comme étant des analogues des «comportements de désespoir». Ces tests, comme la nage forcée ou la suspension par la queue, utilisent cependant un stress aigu et sont mieux considérés comme des tests des comportements d'adaptation. Ils sont donc très limités dans leur capacité à récapituler un syndrome de longue durée tel que la dépression (Krishnan et Nestler, 2010). Une seconde classe de tests majeurs de dépression liés à un comportement consiste à mesurer l'anhédonie et les symptômes homéostatiques. Cette approche a l'avantage d'être basée sur des symptômes de la dépression, bien qu'ils ne soient pas spécifiques, et de présenter une validité apparente plus convaincante (Willner, 2005, Krishnan et al., 2007, Nestler et Hyman 2010). Les tests les plus souvent utilisés mesurent l'intérêt d'un animal dans des activités agréables, comme la préférence pour une solution de sucre, l'engagement dans un comportement social, dans le comportement sexuel, les changements de poids et d'appétit, les altérations du sommeil, ainsi que les déficits de latence dans l'auto-toilettage et les détériorations du pelage (Jayatissa et al., 2006, Krishnan et al., 2007, Berton et al., 2006, Tsankova et al., 2006, Krishnan et Nestler, 2010).

IV-2.3 Etudes des comportements liés aux symptômes anxieux

Dans la plupart des tests comportementaux utilisés pour étudier la dépression, qu'ils soient psychomoteurs ou homéostatiques, il est difficile de dissocier l'anxiété de la dépression (Samuels et al., 2011). Par exemple, même un défaut de sociabilité peut être interprété comme une diminution de la motivation à interagir (une anomalie de récompense) ou comme un évitement accru aux stimuli sociaux (une réaction d'anxiété pathologique). De nombreux tests comportementaux, basés sur une réponse psychomotrice, ont été mis au point pour caractériser le phénotype anxieux d'une souris. Il s'agit, par exemple des tests du labyrinthe en croix surélevé, de la boîte claire-obscur, du champ ouvert, de l'enfouissement des billes ou de l'hypophagie induite par la nouveauté (Belzung et Griebel 2001, Calatayud et al., 2004). Ces tests sont tous basés sur un conflit entre l'évitement inné des souris de la forte lumière et de vastes espaces, risques d'exposition aux prédateurs, et le désir d'explorer des espaces nouveaux à la recherche d'éventuelles récompenses (Bodnoff et al., 1988, Merali et al., 2003, Dulawa et al., 2004, Dulawa et Hen, 2005, Gordon et Hen, 2004, Nestler et Hyman, 2010,). Ces tests, dans lesquels la réduction du comportement exploratoire dans les portions aversives est interprétée comme une élévation de l'anxiété, peuvent donc permettre de mieux modéliser certains sous-ensembles des troubles dépressifs qui sont hautement comorbides avec les troubles anxieux (Samuels et al., 2011).

IV-2.4 Etudes des comportements liés aux symptômes cognitifs

De nombreuses études ont suggéré qu'une hypodopaminergie dans le cortex préfrontal de patients schizophrènes pouvait être impliquée dans les mécanismes induisant des troubles cognitifs, comme par exemple une diminution de la mémoire de travail. Ainsi, bien que les déficits de l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives ne soient pas spécifiques à la schizophrénie, ils sont des caractéristiques importantes et invalidantes de la maladie, et de nombreux tests ont été utilisés pour évaluer des modèles animaux (Kellendonk et al., 2006, Arguello et Gogos, 2006, Belforte et al., 2010, Simpson et al., 2010). On peut citer par exemple, l'alternance spontanée testée dans un labyrinthe en Y, les tests du labyrinthe radial, de la piscine de Morris, du labyrinthe de Barnes, de la planche à trous ou de la reconnaissance d'objets qui permettent d'évaluer différents types de mémoire (de travail ou spatiale, à court, moyen ou long terme, par exemple) (Mineur et al., 2004, Sharma et al., 2010). D'autre part, une perturbation de la fonction hippocampique pourrait contribuer aux déficits dans les performances, l'apprentissage et la formation de la mémoire émotionnelle observée dans les troubles schizophréniques (Kellendonk et al., 2006, Belforte et al., 2010, Simpson et al., 2010), mais aussi dans les troubles de l'humeur (LeDoux, 2000, Morris et al., 2006, Kempermann et al., 2008, Eisch et al., 2008). L'anxiété et le stress sont des facteurs qui ont une grande influence sur les phénotypes observés, pouvant fortement diminuer les performances des souris dans ces différents tests (Mineur et al., 2004). Pourtant, la plasticité de l'hippocampe induite par le stress semble être cruciale pour un apprentissage efficace, pour le maintien de l'objectif en cours et la modulation du comportement émotionnel par des informations contextuelles (Kempermann et al., 2008, Eisch et al., 2008).

IV-2.5 Etudes des comportements induits par le stress

Comme peu de variants génétiques de susceptibilité à la dépression ont été clairement identifiés (Nestler et Hyman, 2010) et que le stress chronique est un

facteur-clé pour développer/déclencher chez l'homme des états dépressifs (Kendler et al., 1999, de Kloet et al., 2005, Hettéma et al., 2006, Bale, 2006, Pollak et al., 2010), de nombreux modèles murins liés à la dépression ont été générés par certains stress (physique ou psychosocial) (Cryan et Slattery, 2007, Krishnan et Nestler, 2008, Samuels et al., 2011). Ils manquent cependant de spécificité puisque pratiquement toutes ces contributions environnementales à la dépression sont associées à d'autres troubles neuropsychiatriques (Green et al., 2010).

IV-2.5.1 Modélisation d'un stress physique

Le paradigme le plus ancien et le plus couramment utilisé pour induire un phénotype dépressif est le stress chronique léger imprédictible (Willner, 1997, Porsolt, 2000, Cryan et Holmes, 2005, Krishnan et Nestler, 2008). Il consiste à soumettre les souris à une série de contraintes physiques répétées (par exemple, de contention, de chocs, de froid) sur une période de plusieurs semaines et de façon imprévisible (Willner, 2005), ce qui imiterait le rôle des facteurs de stress environnementaux dans la précipitation des symptômes anxieux et/ou dépressifs. Il a été montré que ce paradigme induit une série de changements neurochimiques, neuro-immunitaires et neuro-endocriniens similaires à ceux observés dans la dépression (Willner, 1997) et reproduit le décours temporel de la réponse aux antidépresseurs (Surget et al., 2009). Cependant, cette procédure est coûteuse en temps et travail et certains de ces résultats sont difficiles à reproduire (Nestler et al., 2002, Cryan et Mombereau, 2004, Samuels et al., 2011). D'autres procédures de stress chronique, comme l'exposition journalière à des chocs électriques légers (Kuipers et al., 2006, Swiergel et al., 2008) ou à un stress de contention (Haenish et al., 2009, Bravo et al., 2009, Veena et al., 2009) induisent aussi des phénotypes dépressifs. Il a cependant été récemment proposé qu'une exposition journalière au même type de stress soit vécue comme un stress léger prévisible, ce qui pourrait expliquer certaines incohérences observées entre les différents modèles (Parihar et al., 2009, Ito et al., 2010). L'augmentation de la latence pour s'échapper, suite à l'exposition à des stress inévitables, a été appelée "impuissance acquise". Ce modèle a été largement utilisé pour générer des modèles de la dépression (Sherman et al., 1982, Dranovsky et Hen, 2006, Krishnan et Nestler, 2010, Pollak et al., 2010). Les premières études ont démontré par exemple des altérations de l'axe HPA compatibles avec celles observées chez certains patients dépressifs (Cryan et Mombereau, 2004), mais les résultats varient considérablement entre les études et la fiabilité du test reste problématique (Porsolt, 2000, Vollmayr et Henn, 2001, Dranovsky et al., 2006), car seulement un faible pourcentage des souris développe des symptômes mesurables et certaines souches de souris présentent de façon endogène des déficiences (Hitzemann, 2000, Pollak et al., 2010).

IV-2.5.2 Modélisation d'un stress social

Une autre procédure utilisée pour modéliser le stress chez la souris est le modèle de défaite sociale (Tsankova et al., 2006, Krishnan et al., 2007, Krishnan & Nestler, 2008, Pollak et al., 2010). Dans ce paradigme, la souris est placée de façon répétée sur le territoire d'une souris plus agressive conduisant à sa subordination sociale. Des défaites répétées pendant 10 jours peuvent entraîner de nombreux phénotypes comme une réduction durable des interactions sociales, des dysfonction sexuelles, un dérèglement du sommeil, de l'anxiété, des déficits métaboliques et de l'anhédonie (Tsankova et al., 2006, Berton et al., 2006, Krishnan et al., 2007, Krishnan et Nestler, 2008). Fait intéressant, suivant la procédure de défaite sociale, il

reste une grande variabilité dans les résultats comportementaux en dépit de l'utilisation de souches de souris consanguines (Avgustinovich et al., 2000, Avgustinovich et al., 2003, Haenish et al., 2009, Vialou et al., 2010). Ce paradigme permet donc d'étudier le fait que certains animaux soient sensibles à la défaite sociale, tandis que d'autres présentent une résistance, bien que l'intensité du stress subi semble plus sévère que celle observée chez la plupart des humains (Nestler et Hyman, 2010, Krishnan et al., 2007). De façon intéressante et en contraste avec l'ensemble de ces formes «actives» de stress, il a été récemment constaté que l'exposition prolongée (semaines à plusieurs mois) de rongeurs adultes à l'isolement social induit aussi un phénotype dépressif (Wallace et al., 2009).

IV-3 Etudes chez la souris des effets comportementaux des antipsychotiques et des antidépresseurs

La validité prédictive pharmacologique d'un modèle animal des troubles schizophréniques et des troubles de l'humeur est atteinte lorsque certains déficits observés dans la maladie sont améliorés par les traitements actuellement disponibles en clinique et, si possible, dans les délais thérapeutiques qui caractérisent les réponses chez l'homme (Berton et Nestler, 2006, Cryan et al., 2002). Les modèles animaux de la schizophrénie et des troubles de l'humeur sont d'importants modèles expérimentaux de la médecine translationnelle. C'est pourquoi plusieurs tests comportementaux ont ainsi été mis au point pour développer de nouveaux antipsychotiques et/ou antidépresseurs et élucider leurs mécanismes d'action (Pollak et al., 2010, Nestler et Hyman, 2010). Même si ces tests ne reflètent pas forcément le mécanisme d'action thérapeutique des antipsychotiques ou des antidépresseurs, il est clair que certains modèles animaux présentent une réaction aiguë à un traitement, tandis que d'autres ne sont améliorés que par un traitement chronique (Nestler et Hyman 2010). Toutefois ces réactions varient entre les souches génétiques des souris (Dulawa et al. 2004, Sahay & Hen, 2007), en accord avec la variabilité des réponses aux traitements présentées par les personnes souffrant de troubles schizophréniques, ou de troubles de l'humeur et de l'anxiété (Dranovsky et Hen, 2006).

IV-3.1 Effets comportementaux d'un traitement par des antipsychotiques

Les nombreux modèles animaux actuels se sont avérés utiles pour le dépistage d'antipsychotiques (Corbett et al., 1995, Duncan et al., 1999), soutenant ainsi l'idée de modélisation de la schizophrénie chez les rongeurs (Gainetdinov et al., 2001). Les modèles animaux traditionnels se sont focalisés sur la découverte de molécules antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (Lieberman et al., 2008). Ces modèles incluent par exemple l'hyperactivité locomotrice induite par l'amphétamine (Ellenbroek, 1993) qui est améliorée par tous les antipsychotiques (Arnt et Skarsfeldt, 1998). L'hyperactivité est considérée comme étant due principalement à l'activation des récepteurs D2 limbiques (i.e. le noyau accumbens), alors que les stéréotypies sont provoquées par la stimulation des récepteurs D2 du caudé-putamen (Ellenbroek, 1993). Les antipsychotiques inhibent aussi les effets locomoteurs des antagonistes des récepteurs glutamatergiques (Gainetdinov et al., 2001, Krystal et al., 1999) et améliorent les déficits d'inhibition de la pré-impulsion (Swerdlow et al., 2008). D'autres tests comme la réponse d'évitement conditionné (Arnt et Skarsfeldt, 1998) et le temps de rétractation des pattes après un stimuli douloureux (Ellenbroek, 1993, Geyer and Ellenbroek, 2003) ont été utilisés pour classer les médicaments en fonction de leurs effets comportementaux in vivo et pour

étudier les mécanismes d'action du médicament (Millan et al., 1999, Lieberman et al., 2008). Il a été montré que l'effet antipsychotique des molécules est indépendant de la production d'effets secondaires moteurs extra-pyramidaux. Alors que l'amélioration d'un phénotype par des antipsychotiques est fréquemment citée comme un critère de validité pour un modèle, il convient de noter que la plupart des antipsychotiques existants, à l'exception possible de quelques antipsychotiques de 2^{ème} génération comme la clozapine, ont peu ou pas d'efficacité clinique contre les symptômes négatifs ou les dysfonctionnements cognitifs (Keefe et al., 2007, Desbonnet et al., 2009).

IV-3.2 Effets comportementaux d'un traitement aigu par des antidépresseurs

Les deux paradigmes les plus utilisés chez les rongeurs pour établir une validité prédictive de réponse aiguë aux antidépresseurs sont le test de suspension par la queue (TST) et le test de la nage forcée (FST) (Lucki et al., 2001, Porsolt, 2000, Cryan et al., 2002, Nestler et al., 2002). Dans ces deux procédures, les souris sont soumises à un traitement aigu, puis à un stress de courte durée (en minutes) et le temps pendant lequel elles réagissent activement ou passivement est mesuré. La majorité des antidépresseurs cliniquement actifs comme par exemple les tricycliques (imipramine, désipramine) et les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique (fluoxétine), augmentent significativement le temps de réponse active dans le FST (Castagne et al., 2009, Pollak et al., 2010, Nestler et Hyman, 2010). De même, la réactivité du TST a été démontrée pour de nombreux antidépresseurs de sélectivités variées (Steru 1985, 1987, Perrault et al., 1992). Bien que ces approches aient été à juste titre critiquées parce qu'elles impliquent un stress de courte durée et une réponse comportementale aiguë aux antidépresseurs, elles ont été utilisées pour réaliser le criblage rapide d'antidépresseurs et le phénotypage de souris génétiquement modifiées, qui dans certains cas ont orienté la recherche vers de nouvelles hypothèses moléculaires. (Nestler et al., 2002, Nestler et Hyman 2010, Krishnan et Nestler, 2010, Pollak et al., 2010). En revanche, les anxiolytiques et les antipsychotiques n'altèrent pas le temps d'immobilité dans le FST (Rupniak, 2003, Pollak et al., 2010). De plus, la capacité des antidépresseurs à produire une réponse aiguë dans ces tests (Cryan et Mombereau, 2004, Pollak et al., 2008) contraste fortement avec la nécessité bien établie d'utiliser des antidépresseurs en traitement chronique (semaines à mois) pour obtenir une réponse clinique chez les humains. Les réponses à des traitements aigus dans les modèles animaux pourraient donc potentiellement servir d'indicateur de l'efficacité des antidépresseurs n'impliquant pas de changements plastiques à long terme. Malheureusement, les preuves qu'une réponse antidépressive aiguë prédit l'efficacité thérapeutique chez les patients manquent encore. Les modèles animaux caractérisés seulement par leurs réactions à un traitement antidépresseur aigu ne peuvent donc pas récapituler l'ensemble de la physiopathologie du syndrome psychiatrique (Markou et al., 2009, Dranovsky et Hen, 2006, Samuels et Hen, 2011).

IV-3.3 Effets comportementaux d'un traitement chronique par des antidépresseurs

Les modèles de stress chronique, comme la défaite sociale (Tsankova et al., 2006, Krishnan et al., 2007) ou le stress chronique léger (Strekalova et al., 2006, Casarotto et Andreatini, 2007, Surget et al., 2008), sont sensibles à l'administration chronique d'antidépresseurs, mimant le délai thérapeutique de 4-6 semaines qui est nécessaire chez l'homme (Nestler et al., 2002, Krishnan et al., 2007). D'autres

études ont démontré que les modèles d'impuissance acquise (Cryan et Mombereau 2004), de traitement chronique par la cortisone (David et al., 2009), ou même d'isolement social (Wallace et al., 2009) répondent à un traitement chronique aux antidépresseurs. Toutefois, étant donné que presque tous les antidépresseurs disponibles sont des modulateurs des taux de monoamines et que seule une petite proportion des patients présente une rémission après traitements (Trivedi et al., 2006), l'exigence de réversibilité pharmacologique chronique est souhaitable mais non obligatoire, car elle peut ne pas être informative dans l'identification de nouveaux mécanismes de la physiopathologie (Markou et al., 2009, Dranovsky et Hen, 2006). En effet, on ne sait toujours pas si ces tests sont sensibles à des mécanismes d'action non-monoaminergiques (Nestler et Hyman, 2010). D'un autre côté, les tests d'anxiété, comme le champ ouvert et l'hypophagie induite par la nouveauté, qui ont été développés pour cribler des activités anxiolytiques (Dulawa et Hen, 2005, Gordon et Hen 2004) présentent des réponses comportementales à un traitement antidépresseur chronique (Bodnoff et al., 1988; Dulawa et al., 2004, Merali et al., 2003). Ces résultats soulignent ce qui est déjà connu chez l'homme, à savoir que l'administration chronique d'antidépresseurs traite également certains troubles de l'anxiété (Kalueff et al., 2007, Nestler et Hyman, 2010).

IV-4 Effets de la souche génétique sur les phénotypes comportementaux et la réponse aux antidépresseurs

De nombreuses études ont montré que les différentes souches génétiques majoritairement utilisées dans les laboratoires pouvaient présenter des phénotypes comportementaux très différents. Par exemple, les souris C57Bl6 et les souris BalbC présentent des différences marquées dans les comportements liés à l'anxiété (Kopp et al., 1999, Lopicard et al., 2000, Popova et al., 2009), à l'humeur (Popova et al., 2009) et à la cognition (Yoshida et al., 2001, Brooks et al., 2005, Van Dam et al., 2005) et les réponses aux antidépresseurs (Lucki et al., 2001, Cervo et al., 2005, Guzzetti et al., 2008), en dépit des faibles variations de monoamines endogènes récemment observées entre ces souches (Yochum et al., 2010). La sélection de l'arrière-fond génétique murrin est aussi essentielle pour produire des résultats cohérents, lorsque l'on étudie le rôle de la neurogenèse adulte dans la dépression et dans la réponse aux antidépresseurs (Dulawa et al., 2004, Dranovsky et Hen, 2006, Sahay et Hen, 2007). En général, les niveaux relatifs de la neurogenèse adulte dans les souches sont très variables (Kempermann et Gage, 2002). Les souris 129/SvEv sont généralement assez anxieuses, ont un faible niveau de prolifération dans le gyrus denté adulte et répondent généralement à un traitement antidépresseur chronique via une augmentation de la neurogenèse (Santarelli et al., 2003). Cependant, chez une autre souche de souris très anxieuse (BALB/c), la réponse comportementale à un traitement chronique aux antidépresseurs ne paraît pas nécessiter la neurogenèse (Holick et al., 2008), alors que l'exposition au stress chronique imprévisible rend les effets de la fluoxétine neurogenèse-dépendants (Surget et al., 2008). D'autres souches de souris moins anxieuses comme les souris C57BL/6 ont des niveaux relativement élevés de prolifération chez l'adulte. La plupart des souris C57BL/6 sont comportementalement non-répondeuses à un traitement antidépresseur chronique et ce dernier a peu d'effets sur la neurogenèse. Cependant, si les souris C57BL/6 sont exposées à des paradigmes de stress chronique, elles affichent à la fois une diminution de la neurogenèse hippocampique adulte et des effets comportementaux sensibles à un traitement chronique par des antidépresseurs (David et al., 2009).

V- Altération de la connectivité synaptique dans les troubles schizo-affectifs

V.1 Altération précoces de la connectivité synaptique dans les troubles schizo-affectifs

Bien que l'étiologie de la schizophrénie et des troubles de l'humeur soit encore mal comprise, des preuves convergentes soutiennent l'idée que leur apparition serait due à des déficits de connectivité cérébrale, de plasticité synaptique et / ou d'architecture neuronale (Haracz, 1985, Goodman, 1989, Walker et Diforio, 1997, Mirnics et al., 2001, Frankle et al., 2003, Owen et al., 2005, Schloesser et al., 2008). Cette hypothèse est soutenue par le fait que certains gènes, les plus clairement impliqués dans la susceptibilité à ces pathologies, codent pour des protéines (DISC1, DNTBP1, NRG1), majoritairement impliquées dans des fonctions synaptiques (Harrison et Weinberger, 2005, Talbot et al., 2006, Duan et al., 2007) et dans divers processus neuro-développementaux (Camargo et al., 2007, Chen et al., 2008, Desbonnet et al., 2009). En outre, certaines études post-mortem ont montré des anomalies subtiles de cytosquelette neuronal, comme une diminution de la taille des neurones ainsi qu'une réduction de la connectivité synaptique dans le cortex préfrontal et l'hippocampe de patients schizophrènes, ne semblant pas être causés par une neuro-dégénérescence (Rajkowska et al., 1998, Garey et al., 1998, Selemon et Goldman-Rakic, 1999, Lewis et Gonzalez-Burgos, 2000, Cannon et al., 2002, Lewis, 2009). Parallèlement, des études post-mortem de patients souffrant de dépression ont aussi montré un certain nombre de changements anatomiques tels qu'une réduction de la taille des neurones, une diminution du nombre de cellules gliales et des réductions locales de la densité de dendrites dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (McEwen, 1999, Stockmeier et al., 2004, Hercher et al., 2009, Soetanto et al., 2010). Ainsi, des altérations développementales lors de la synaptogenèse pendant la gestation et la petite enfance et / ou un élagage synaptique particulièrement élevé pendant l'adolescence (Hoffman, 1997, Garey et al., 1998, Costa et al., 2001, Glantz et Lewis, 2000, Harrison, 2004) entraîneraient les anomalies de la plasticité synaptique et de la transmission glutamatergique observées dans la schizophrénie (Carlsson et al., 2000, Mirnics et al., 2001, Pralong et al., 2002, Stone et Pilowsky, 2007, Bubenikova-Valesova et al., 2008). Par exemple, des altérations du mûrissement des projections axonales reliant l'amygdale et le cortex préfrontal (Bouwmeester et al., 2002, Benes, 2003) ainsi que des boucles cortico-corticales (Weinberger, 1987, Andreasen et al., 1996, Pantelis et al., 1997) et cortico-striatales (Vernaleken et al., 2008) ont été proposées dans la schizophrénie, mais aussi dans les troubles liés à la dépression, à l'anxiété et à la réponse au stress (Cryan et Mombereau, 2004, Ressler et Mayberg, 2007). En accord avec cette hypothèse, les modèles de rongeurs soumis à une ablation chirurgicale des bulbes olfactifs présentent des altérations comportementales et neurochimiques proches de celles observées chez les patients dépressifs, probablement causées par une dysfonction du circuit cortex-hippocampe-amygdale (Song et Leonard 2005).

V.2 Implication du cytosquelette dans les troubles schizo affectifs

Les microtubules et les protéines régulant les microtubules sont d'une importance fondamentale pour la différenciation et la fonction neuronales et un dysfonctionnement du réseau de microtubules pourrait conduire à des maladies neurodégénératives et des troubles psychiatriques (Bianchi et al., 2009, Gardiner et al., 2011). Récemment, on a constaté que la dérégulation ainsi que des altérations

des microtubules sont liées à des modifications des fonctions cérébrales intégrées, à la fois dans des modèles animaux et dans les maladies psychiatriques (Morris et al., 2003, Callicott et al., 2005, Blackwood et al., 2007, Camargo et al., 2007). Par exemple, des mutations de la protéine dysbindine-1 sont rapportées chez des schizophrènes (Straub et al., 2002, Benson et al., 2004, Norton et al., 2006) et des patients bipolaires (Maier, 2008, Domschke et al., 2011) et cette protéine régule et interagit avec les microtubules (Talbot et al., 2006). De même, des mutations génétiques de la protéine DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia1) sont associées à plusieurs pathologies psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires, dépression et autisme) (Millar et al., 2000, Ishizuka et al., 2006, Blackwood et al., 2007, Chubb et al., 2008, Kilpinen et al., 2008, Pletnikov et al., 2008, Brandon et al., 2009, Ayhan et al., 2010, Kvajo et al., 2010, Niwa et al., 2010). La protéine DISC1 est une protéine multifonctionnelle agissant sur les microtubules et sur les protéines régulatrices des microtubules (Morris et al., 2003, Porteus et al., 2006, Kamiya et al., 2006, Taya et al., 2007) et son inhibition chez la souris induit de fortes altérations comportementales (Pletnikov et al., 2008), associées à des altérations du système dopaminergique (Ayhan et al., 2010, Niwa et al., 2010) et de la neurogenèse (Duan et al., 2007).

V.3 Relations entre le cytosquelette et les monoamines

La plupart des protéines impliquées dans la signalisation monoaminergique interagissent directement avec le cytosquelette, comme par exemple les récepteurs D2 et D3 (Lin et al., 2001), le SERT (Mochizuki et al., 2005), les récepteurs 5-HT1A (Yuen et al., 2005), 5-HT2A et 5-HT2C (Abbas et al., 2009). De plus, certains récepteurs à la sérotonine, à la dopamine, au glutamate ou même aux neurotrophines peuvent interagir directement et réguler des protéines associées aux microtubules comme MAP1B et MAP2, qui sont des acteurs majeurs de la stabilisation neuronale, de la croissance et de la guidance neuritique (Sánchez et al., 1997, Meixner et al., 2000, Gonzales-Billault et al., 2002, Cornea-Hebert et al., 2002, Gould et Gordon-Weeks, 2003, Sun et al., 2008, Gardiner et al., 2011). On peut noter que MAP1B est aussi nécessaire pour la signalisation de la protéine Netrin 1 impliquée dans la migration neuronale et le guidage axonal (Del Rio et al., 2004) et que de façon intéressante, les souris déficientes pour la protéine netrin1 manifestent une hyper-dopaminergie qui n'apparaît qu'à l'âge adulte (Grant et al., 2007, 2009). Parallèlement, un remodelage du cytosquelette impliquant, par exemple, des modifications des taux d'isoformes de la tubuline ou des diminutions du taux de MAP2, ont été observées après une déplétion en sérotonine (Whitaker-Azmitia et al., 1995), après un traitement aigu ou chronique par des antidépresseurs sélectifs de SERT (Bianchi et al., 2005, 2009) ou après une exposition prolongée à un stress physique (Bianchi et al., 2003) ou social (Bianchi et al., 2006). Ces études suggèrent une forte implication du cytosquelette dans la régulation de la neurotransmission monoaminergique, la plasticité synaptique ainsi que la réponse aux antidépresseurs et au stress prolongé (Sanchez et al., 1997, Bianchi et al., 2005, 2006, 2009, Gardiner et al., 2011).

VI- La protéine STOP

VI.1. Caractérisation de la protéine STOP

VI.1.1. Les microtubules

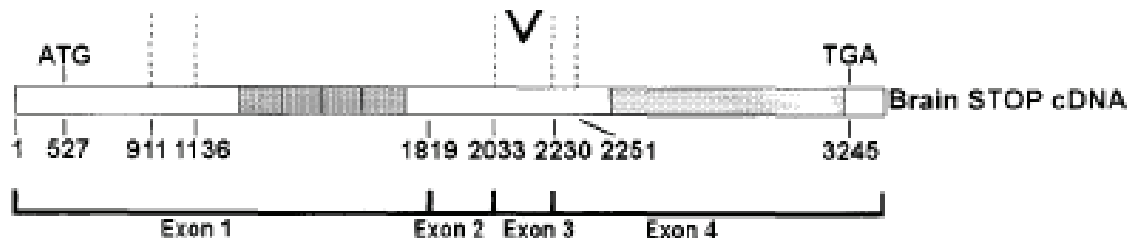
Les microtubules sont des éléments fibreux présents dans le cytoplasme des cellules eucaryotes, où ils jouent un rôle crucial dans de nombreuses fonctions vitales comme la division cellulaire, la maintenance de l'architecture cellulaire, la morphogénèse et le trafic vésiculaire (Yamada et al., 1970, Baas et Heidemann, 1986, Drubin et al., 1985, Erck et al., 2005). In vitro et in vivo, les microtubules assemblés à partir de tubuline pure sont des structures dynamiques qui présentent à la fois des variations spontanées de longueur et des phénomènes de polymérisation/dépolymérisation (Margolis et Wilson, 1978, Mitchison et Kirschner, 1984, Belmont et al., 1990, McNally, 1996). Les neurones, contrairement aux autres types cellulaires, contiennent une proportion élevée de microtubules stables, résistants aux substances dépolymérisantes et aux basses températures (Bershadsky et al., 1979, Moskalewski et al., 1980, Baas et Heidemann, 1986, Lieuvin et al., 1994). Ces propriétés de stabilité leur sont conférées par des protéines de la famille des MAPs (Microtubule Associated Proteins) (Hirokawa, 1994, Lieuvin et al., 1994, Goold et Gordon-Weeks, 2005, Riederer, 2007, Soares et al., 2007). Parmi ces MAPs, seules quelques unes sont capables de reconstituer la stabilité au froid et aux agents dépolymérisants observée dans les neurones normaux et qui représente l'état extrême de stabilisation des microtubules (Houseweart et Cleveland, 1999). Par exemple, la protéine tau ne peut pas induire cette stabilité au froid, alors que BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1)(Yang et al., 1999) et la doublecortine (DCX) (Francis et al., 1999) le peuvent. L'origine et la signification d'une telle stabilité des microtubules restent cependant incertaines. Une hypothèse propose que les microtubules stabilisés soient nécessaires non seulement au maintien de la morphologie neuronale mais aussi à l'établissement de connexions inter-neuronales sur de longues distances (Guillaud et al., 1998).

VI.1.2. Caractérisation de la protéine STOP

Les travaux de Webb et Wilson ont montré que la stabilité au froid pouvait être conférée à des microtubules labiles par un facteur isolé par chromatographie à partir de préparations provenant de microtubules stables (Webb et Wilson, 1980). Ainsi, la stabilité au froid ne proviendrait pas d'une dénaturation directe des microtubules et le facteur responsable de cette stabilisation serait distinct de la tubuline. D'autres études ont montré que la stabilité des microtubules au froid pouvait être abolie si les polymères stables étaient exposés à l'action du complexe calmoduline-calcium (Job et al, 1981, 1982). Une protéine de la famille des MAPs, liant la calmoduline, non retrouvée dans des extraits de microtubules labiles au froid, et appelée pour cette raison STOP (Stable Tubulin Only Polypeptide), a ainsi été caractérisée (Job et al, 1982). Un tournant dans le processus de caractérisation de STOP a été le développement de l'anticorps monoclonal anti-STOP (Pirrollet et al., 1989) qui a permis de cloner l'ADNc de STOP (Bosc et al., 1996) et de découvrir que chez la souris et l'homme, le gène qui code la protéine STOP est unique. Il est localisé sur le chromosome 1q32 chez la souris (gène Mtap6) et 11q14 chez l'homme (MAP6). La structure en domaines de cette protéine peut être mise en parallèle avec la structure des 4 exons du gène STOP (Denarier et al., 1998). L'exon 1 comprend la séquence de nucléotides correspondant au domaine N-terminal de la protéine, incluant les 5 domaines de répétitions centrales de 46 acides aminés. L'exon 2 correspond au

domaine de liaison de la protéine entre les répétitions centrales et le domaine KR (région riche en arginine et lysine). Les exons 3 et 4 correspondent au domaine KR et aux domaines de répétitions C-terminal (28 répétitions imparfaites de 11 acides aminés), respectivement.

Figure H : Structure du gène STOP (Bosc et al., 1996)



VI.1.3. Les modules de la protéine STOP

La caractérisation de la composition en domaines des différentes isoformes de la protéine STOP a été essentielle pour la compréhension des propriétés biochimiques et des effets cellulaires de cette protéine. Cette caractérisation a été permise par l'étude des séquences liant la calmoduline présentes dans les STOPS à l'aide de puces à protéines (Bosc et al., 2001). L'exon 1 de N-STOP contient un total de 9 séquences liant la calmoduline, une située à l'extrémité N-terminal, 3 situées en amont du domaine central de répétitions et une par répétition centrale. De plus, 3 autres sites de liaison à la calmoduline sont situés entre les répétitions centrales et les répétitions en C-terminal. Les sites de liaison à la calmoduline situés dans le domaine central de répétitions sont appelés CamR1-CamR5, tandis que les autres sites de liaison à la calmoduline sont appelés Cam1-Cam7 en accord avec leur position dans la séquence protéique. Des mesures biochimiques ont indiqué que le Kd de liaison de la calmoduline aux peptides STOPS est de l'ordre du micromolaire.

L'inhibition par la calmoduline liée au calcium de l'activité stabilisatrice de STOP sur les microtubules (Job et al., 1981, 1983) suggère que les domaines de stabilisation des microtubules et les domaines de liaison à la calmoduline pourraient se chevaucher. Les domaines de stabilisation des microtubules de STOP ont été étudiés sur la base de cette hypothèse. L'activité de stabilisation des mutants STOPS, délétés d'un ou plusieurs sites de liaison à la calmoduline a été mesurée dans des cellules HeLa transfectées avec l'ADNc correspondant. Les peptides Cam2, Cam3, Cam5 et CamR1-CamR5 sont essentiels à la stabilisation des microtubules. Les séquences conservées et leurs sites de liaison à la calmoduline, Cam2, Cam3, Cam5, sont appelées modules Mn1, Mn2 et Mn3, respectivement, tandis que les répétitions centrales contenant un site de liaison à la calmoduline, CamR1-CamR5, sont appelées modules Mc1-Mc5. Les deux types de modules induisent la stabilité des microtubules au froid quand ils sont exprimés dans des cellules HeLa. Cependant, seuls les modules Mn induisent une résistance au nocodazole, un agent dépolymérisant, indiquant que les modules Mc ne lient pas les microtubules cytoplasmiques à 37 °C (Bosc et al., 2001).

VI.1.4. Les isoformes de STOP

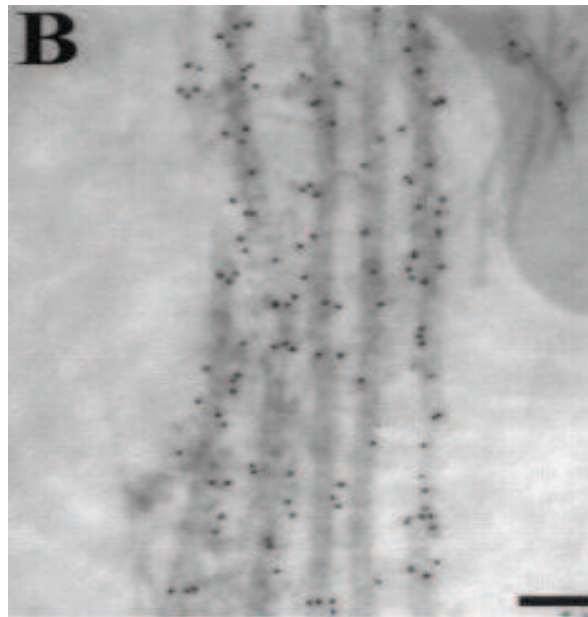
L'isoforme neuronale N-STOP (100,5 kDa) fut la première caractérisée. Elle est codée par les 4 exons et n'a aucune homologie avec d'autres MAPs connues comme tau, MAP2 ou MAP1B (Bosc et al., 1996). N-STOP contient 3 modules Mn et 5 modules Mc qui induisent la résistance des microtubules au froid et au nocodazole. E-STOP est l'isoforme majeure de STOP dans le cerveau embryonnaire du rongeur et persiste à l'état adulte. C'est un variant spécifiquement neuronal ayant un poids moléculaire apparent de 84 kDa chez le rat. Dans l'ARNm de E-STOP, l'exon 4 est absent. En conséquence, E-STOP est codé par les exons 1-3 et ne possède pas le domaine de répétitions C-terminal présent dans N-STOP (Bosc et al., 2003). F-STOP est un variant de STOP de 42 kDa, caractérisé initialement dans les cellules fibroblastiques NIH3T3 (Denarier et al., 1998). Chez la souris, l'ARNm de F-STOP ne contient pas l'exon 3 et les exons 2 et 4 sont fusionnés. De plus, le site d'initiation de la transcription de l'ARNm de F-STOP est localisé dans l'exon 1, 851 paires de bases en aval du site d'initiation de l'ARNm de N-STOP. Il en résulte que F-STOP ne possède pas les domaines Mn1 et Mn 2 ainsi qu'une large partie de la séquence N-terminale présente dans N-STOP. Ceci explique que F-STOP est incapable d'induire la résistance des microtubules au nocodazole (Bosc et al., 2003). O-STOP est le variant majeur exprimé dans les oligodendrocytes, de poids moléculaire apparent de 89 kDa. Il est codé par une partie de l'exon 1 et les exons 2-4 (Galiano et al., 2004). O-STOP possède au moins 2 domaines Mn ce qui lui permet d'induire la résistance au froid et au nocodazole. Enfin, A-STOP est une isoforme spécifiquement astrocytaire, de poids moléculaire apparent de 60 kDa. Ce variant est codé par une partie de l'exon 1 et les exons 3 et 4 (Galiano et al., 2004). Comme A-STOP ne possède qu'un domaine Mn, elle ne confère pas de résistance au nocodazole.

VI.1.5. Fonctions de la protéine STOP dans les cellules neuronales

VI. 1.5.1. Stabilité des microtubules et maintien de la structure neuronale

Beaucoup de microtubules ont une longue durée de vie et présentent une vitesse lente de renouvellement des sous-unités de tubuline (Li et Black, 1996, Lim et al., 1989, Okabe et Hirokawa, 1990). En conséquence, la tubuline est considérablement modifiée, en particulier au niveau de son état de tyrosination. La tubuline normale porte un résidu tyrosyl à l'extrémité C-terminale de sa sous unité alpha, mais les microtubules à longue durée de vie sont exposés à l'action continue d'une carboxypeptidase qui résulte en la détyrosination de la tubuline constitutive et génère des microtubules détyrosinés (MacRae, 1997). Dans les polymères à très longue durée de vie, l'alpha-tubuline perd un second acide aminé en C-terminal, ce qui génère des polymères de Δ -2-tubuline. En conséquence, certains microtubules neuronaux sont considérablement détyrosinés et montrent un enrichissement spécifique en Δ -2-tubuline (Paturle-Lafanechère et al., 1994). Une étude en microscopie électronique indique qu'au moins 60% des microtubules neuronaux sont associés avec une quantité significative de N-STOP (Bosc, 1999) et que, de façon intéressante, les protéines N-STOPS sont particulièrement enrichies sur les microtubules détyrosinés, résistants au froid et aux agents dépolymérisants. Cette étude peut être corrélée avec le fait que l'inhibition des protéines STOPS conduit à une dépolymérisation des microtubules neuronaux et réduit la formation des neurites in vitro (Guillaud et al., 1998), soulignant un probable rôle physiologique de STOP dans le maintien de la structure neuronale.

Figure I : Axone d'un ganglion de la racine dorsale marqué par un anticorps anti-STOP (Guillaud et al. 1998)



VI.1.5.2. Régulation de la dynamique des microtubules et plasticité synaptique

Parallèlement, des études ont montré que la dynamique des microtubules dans une cellule ou un extrait cellulaire est modulée par l'activité de multiples protéines kinases et phosphatases (Bershadsky et Gelfand, 1981, De Brabander et al., 1981, Gotoh et al., 1990, Verde et al., 1990, Eriksson et al., 1992). En général, ces enzymes n'agissent pas directement sur la tubuline. La régulation de la dynamique des microtubules par les protéines kinases est principalement médiée par l'action d'autres protéines associées aux dimères de tubuline ou aux microtubules (Belmont et al., 1996, Drewes et al., 1997). De telles protéines peuvent induire la dépolymérisation des microtubules ou promouvoir leur polymérisation en stabilisant les microtubules assemblés. Par exemple, la dépolymérisation des microtubules est favorisée par la phosphoprotéine stathmine, qui lie et séquestre les dimères de tubuline (Marklund et al., 1996, Jourdain et al., 1997), alors que la stabilisation des microtubules est médiée en partie par les protéines associées aux microtubules (MAPs) qui s'associent aux polymères en fonction de leur état de phosphorylation (Hirokawa, 1994, Gordon-Weeks et Fisher 2000, Goold et Gordon-Weeks, 2005, Riederer, 2007, Soares et al., 2007).

A la fois *in vitro* et *in vivo*, la protéine STOP est phosphorylée par l'enzyme calcium / calmoduline-dépendante protéine kinase II (CaMKII), une enzyme-clé de la plasticité synaptique. Cette phosphorylation se produit sur au moins deux sites indépendants. Ainsi, la forme phosphorylée de STOP ne lie pas les microtubules *in vitro* et ne co-localise avec les microtubules dans des cultures de neurones différenciés. Au lieu de cela, les STOPs phosphorylés co-localisent avec des assemblages d'actine le long des neurites ou à des points de branchement et, corrélativement, les protéines STOPs se lient à l'actine *in vitro* (Baratier et al., 2006). Enfin, dans les neurones différenciés, la protéine STOP phosphorylée semble co-localisée avec des grappes de protéines synaptiques. Il a ainsi été proposé que la phosphorylation des STOPs

par CaMKII puisse favoriser la translocation des protéines STOPs des microtubules aux compartiments synaptiques où elles peuvent interagir avec l'actine (Baratier et al., 2006). L'ensemble de ces expériences suggèrent que STOP pourrait jouer un rôle important dans la plasticité synaptique.

VI.1.5.3. Maintenance du fuseau mitotique

Il existe des différences majeures entre F-STOP et N-STOP au niveau de leur association avec les microtubules dans des conditions physiologiques normales (Denarier et al., 1998). N-STOP apparaît être associée de façon permanente avec les microtubules neuronaux dont la vitesse de renouvellement est lente. Au contraire, à 37°C F-STOP est principalement libre pendant l'interphase dans le cytoplasme des cellules 3T3 qui contiennent principalement des microtubules à vitesse de renouvellement rapide. De façon surprenante, lors d'une exposition des cellules au froid, F-STOP s'accumule massivement et rapidement sur les microtubules, induisant leur stabilité au froid. Comme F-STOP est une protéine de stabilisation des microtubules, la génération de microtubules dynamiques pendant l'interphase doit impliquer une régulation rapide de son activité. Une telle régulation est évidente car la protéine F-STOP ne se lie pas aux microtubules pendant l'interphase. Des études montrent que la stabilité des microtubules pendant l'interphase est modulée par des protéines kinases (Bershadsky et et Gelfand, 1981, De Brabander et al., 1981, Verde et al., 1990, Gotoh et al., 1990, Eriksson et al., 1992). L'apparente inhibition de l'interaction des F-STOP avec les microtubules en interphase à des températures physiologiques provient probablement de la phosphorylation des F-STOP par des protéines kinases, dont l'activité est inhibée par le froid (Denarier et al., 1998). Cela suggère pour STOP un rôle dans la maintenance et la fonction du fuseau mitotique.

VII La souris STOP KO: un modèle animal pour l'étude des troubles schizo-affectifs

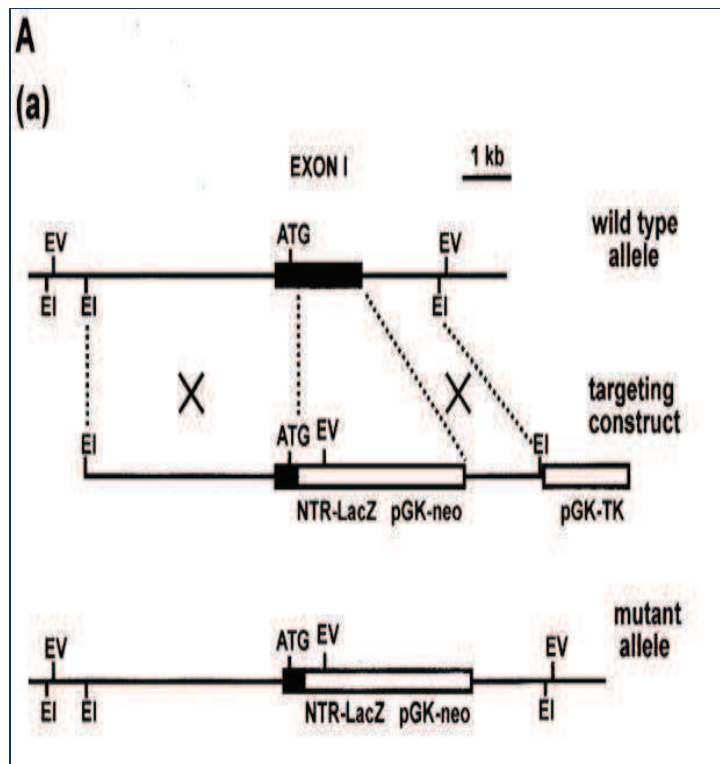
VII.1. Génération de la souris STOP KO

Afin de mieux comprendre le rôle physiologique des protéines STOPs, des souris STOP KO ont été générées par l'insertion dans l'exon 1 du gène STOP d'un gène rapporteur LacZ sous la dépendance du promoteur de STOP, ce qui inhibe complètement l'expression des différentes isoformes de STOP (Andrieux et al., 2002). Une analyse de l'expression de ce gène rapporteur dans le cerveau antérieur des souris STOP KO révèle l'apparition précoce des protéines STOPs et une distribution très ubiquitaire dans le cerveau antérieur de la souris, incluant le système olfactif, certaines couches corticales, l'hippocampe, l'hypothalamus, l'habenula, le fasciculus retroflexus, et le noyau interpedunculaire (Couegnas et al., 2006). Les études réalisées jusqu'à présent sur les souris STOP KO ont montré des anomalies anatomiques, biochimiques et comportementales franches, fréquemment observées dans des modèles de souris associés aux troubles schizophréniques (Lipska et Weinberger, 2000, Gainetdinov et al., 2001, Frankle et al., 2003, Robertson et al., 2006, Nestler et Hyman, 2010).

VII.2. Association entre le gène STOP et les troubles schizo-affectifs

Tout d'abord, le gène MAP6, homologue chez l'homme du gène STOP, est localisé dans une région chromosomique associée à des désordres de la personnalité de type schizoïde (Lewis et al., 2003) et une association entre des polymorphismes du gène MAP6 et la schizophrénie a été rapportée dans une population japonaise (Shimizu *et al.* 2006). Cependant, cette association n'a pas été confirmée depuis lors

Figure J : Invalidation du gène STOP chez la souris STOP KO (Andrieux et al., 2002)



VII.3. Anomalies anatomiques chez la souris STOP KO

Une analyse volumétrique indique que les souris STOP KO présentent des anomalies anatomiques importantes au niveau du cerveau, avec un élargissement massif des ventricules cérébraux aux dépens des structures corticales, striatales et thalamiques dont les volumes sont diminués (Powell et al., 2007). Une autre étude a aussi montré des anomalies anatomiques importantes dans le bulbe olfactif des souris STOP KO (Benardais et al., 2010).

VII.4 Anomalies de l'utilisation régionale de glucose et de la neurogenèse olfactive

D'autres anomalies ont été décelées chez les souris STOP KO. Il s'agit de l'utilisation régionale de glucose augmentée dans plusieurs régions cérébrales incluant le cortex olfactif, l'hypothalamus, la région CA1 de l'hippocampe, la substance noire compacta, l'aire tegmentale ventrale et le raphé dorsal (Hanaya et al., 2008). En outre, la neurogenèse olfactive chez la souris STOP KO adulte est altérée (Benardais et al., 2010).

VII.5 Altérations de la neurotransmission glutamatergique et de la plasticité synaptique

Les souris STOP KO semblent aussi présenter une neurotransmission glutamatergique altérée, avec dans l'hippocampe, une diminution du nombre de vésicules synaptiques dans les terminaisons axonales asymétriques et une baisse du taux de glutamine, indicative d'une probable hypoglutamatergie (Andrieux et al.,

2002, Brenner et al., 2007). De plus, la plasticité synaptique hippocampique à long terme est déficiente chez les souris STOP KO, puisque des expériences d'électrophysiologie ont montré une altération de la potentialisation et de la dépression synaptique à long terme (LTP, LTD) (Andrieux et al., 2002, 2006). Enfin, une diminution des taux tissulaires d'ARNm de certaines protéines pré- et post-synaptiques comme la synaptophysine et GAP-43 a été rapportée dans l'hippocampe des souris STOP KO (Eastwood et al., 2008). Ces résultats soulignent le rôle proposé pour les protéines STOPs dans la neurotransmission glutamatergique et la plasticité synaptique (Andrieux et al., 2002, Brenner et al., 2007).

VII.6 Hyperdopaminergie chez les souris STOP KO

Il a aussi été constaté que la délétion de la protéine STOP chez la souris induit une hyper-dopaminergie au niveau du système méso-limbique (Brun et al., 2005), qui est corrélée à une augmentation de la consommation de glucose dans la substance noire et l'aire tegmentale ventrale qui contiennent les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Hanaya et al., 2008). Le taux de dopamine (DA) extracellulaire basal n'est pas modifié dans le noyau accumbens et le striatum, mais la libération provoquée de dopamine dans le noyau accumbens est augmentée alors qu'elle est diminuée dans le striatum des souris STOP KO (Brun et al., 2005). Ces modifications ne seraient pourtant pas attribuables à des modifications de recapture ou d'activité des auto-récepteurs. D'un autre côté, les taux endogènes de DA, ainsi que les taux de synthèse *in vivo* de DA sont diminués dans le striatum et particulièrement dans le noyau accumbens, alors que la densité du transporteur de la DA (DAT) n'est modifiée dans aucune des régions testées (Bouvrais-Veret et al., 2008). De plus, la mesure de capture de DA radioactive par des synatosomes indique une diminution de la recapture dans le noyau accumbens et au contraire aucune modification dans le striatum des souris mutantes (Bouvrais-Veret et al., 2008). Les taux de récepteurs D1 à la dopamine ne sont modifiés dans aucune région étudiée. A l'inverse, les taux des récepteurs D2 sont diminués dans le striatum et le noyau accumbens et ceux des récepteurs D3 dans la substance noire compacta et l'aire tegmentale ventrale, ainsi que dans le noyau accumbens, conséquence d'une probable augmentation de DA extra-cellulaire dans ces régions limbiques (Bouvrais-Veret et al., 2008).

VII.7 Altérations d'autres systèmes de neurotransmission chez la souris STOP KO

Parallèlement, d'autres systèmes de neurotransmission chez la souris STOP KO adulte présentent des altérations marquées. Par exemple, le cortex, l'hippocampe et le cervelet des souris STOP KO contiennent une concentration de morphine endogène et de récepteurs opioïdes plus élevés (Charlet et al., 2010). Une diminution des taux du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VACHT) et des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité alpha6, ainsi qu'une augmentation des récepteurs nicotiques alpha7 dans certaines régions du cerveau antérieur ont aussi été observées (Bouvrais-Veret et al., 2007).

VII.8. Altérations comportementales chez la souris STOP KO

Les souris STOP KO présentent un ensemble de comportements altérés, qui ont été associés aux dysfonctions dopaminergiques et glutamatergiques observées. On peut citer une hyperactivité locomotrice (Brun et al., 2005, Fradley et al., 2005, Bégou et al., 2007, Bouvrais-Veret et al., 2007, 2008, Powell et al., 2007), une fragmentation de l'activité spontanée avec une alternance d'épisodes d'agitation et

d'apathie (Andrieux et al., 2002, 2006), des déficits dans le filtrage sensorimoteur (Fradley et al., 2005) et une hypersensibilité à la nouveauté, à un stress modéré (Brun et al., 2005, Bégou et al., 2007, Fradley et al., 2005), ainsi qu'aux effets locomoteurs de psychostimulants comme l'amphétamine (Brun et al., 2005, Bégou et al., 2007), la cocaïne et la nicotine (Bouvrais-Veret et al., 2007, 2008). Certains de ces troubles comme l'hyperlocomotion basale ne se développent qu'après la puberté chez la souris STOP KO (Bégou et al., 2007), mimant ainsi la progression des altérations comportementales chez les patients (Lieberman et al., 2001). L'ensemble de ces symptômes sont apparentés aux symptômes productifs de la schizophrénie (Ross et al., 2006, Frankle et al., 2003).

Peu d'études ont été réalisées chez la souris STOP KO sur les comportements liés aux symptômes négatifs des troubles schizophréniques. Pourtant, les souris STOP KO présentent des altérations importantes dans le comportement maternel (Andrieux et al., 2002.) et dans l'interaction sociale (Andrieux et al., 2002, Bégou et al., 2008, Delotterie et al., 2010). De même, les résultats concernant l'anxiété des souris STOP KO sont pour l'instant peu nombreux et contradictoires. Une étude montre que les souris STOP KO paraissent plus anxieuses dans le test de la boîte claire-obscur (Andrieux et al., 2002). En revanche, dans le test d'enfouissement des billes, les souris STOP KO présentent un score d'enfouissement réduit, suggérant un effet moins anxiogène des billes sur les souris (Delotterie et al., 2010).

Chez les souris STOP KO, des troubles cognitifs ont été observés. Ils concernent l'alternance spontanée modifiée dans le test du labyrinthe Y (Bégou et al., 2008; Delotterie et al., 2010) et une réduction des performances d'apprentissage dans le test du rotarod (Fradley et al., 2005), dans le test de reconnaissance de nouveaux objets (Powell et al., 2007, Kajitani et al., 2010), dans le test d'apprentissage spatial olfactif (Bégou et al., 2008) et dans la version associative du labyrinthe aquatique de Morris (Bouvrais-Veret et al., 2007).

VII.9 Effets des antipsychotiques chez la souris STOP KO

Fait intéressant, un traitement chronique par des antipsychotiques typiques (halopéridol, plus la chlorpromazine) réduit les défauts de la plasticité à court terme et améliore le comportement maternel, l'activité hyper-locomotrice, l'apprentissage spatial et les interactions sociales chez les souris STOP KO (Andrieux et al., 2002; Brun et al., 2005, Bégou et al., 2008). D'un autre côté, un traitement chronique par des antipsychotiques atypiques (clozapine ou rispéridone) restaure la plasticité synaptique à long terme de l'hippocampe et réduit l'activité hyper-locomotrice, le comportement de désespoir et l'anxiété réduite observée chez les souris STOP KO (Fradley et al., 2005, Delotterie et al., 2010, Merenlender-Wagner et al., 2010). De toute évidence, le traitement chronique avec des antipsychotiques typiques semble peu efficace sur les défauts négatifs et cognitifs (Bégou et al., 2008), tandis que l'administration d'antipsychotiques atypiques améliore notablement les symptômes négatifs et atténue les défauts cognitifs des souris STOP KO (Delotterie et al., 2010).

VII.10 Effets de l'épothilone D chez la souris STOP KO

L'épothilone D est un composé analogue du taxol qui interagit directement avec la tubuline afin de stabiliser les microtubules et qui passe la barrière hémato-encéphalique (Kolman, 2004, Nettles et al., 2004, Wang et al., 2005). Il a été montré récemment que l'épothilone D améliore la densité des microtubules et l'intégrité

sérotoninergique, observées dans le cerveau des souris STOP KO, une autre partie de cette étude a consisté à quantifier le nombre de corps cellulaires sérotoninergiques dans les noyaux du raphé dorsal et médian, ainsi que les densités de leurs projections dans deux régions du SNC: le gyrus denté de l'hippocampe dorsal et le cortex cingulaire.

VIII.3 Effets de la délétion de la protéine STOP sur les comportements liés à la dépression, à l'anxiété et aux performances cognitives.

Les modifications des systèmes monoaminergiques observées dans certaines régions du cerveau des souris STOP KO pourraient induire des altérations comportementales liées à l'humeur, à l'anxiété et à la cognition. Nous avons donc étudié certains paramètres homéostatiques comme la prise de poids et l'état du pelage ainsi que les réponses comportementales des souris STOP KO dans des tests mesurant la dépression/résignation.

Deux études sur l'état anxieux des souris STOP KO ont fourni des résultats contradictoires: les souris STOP KO sont plus anxieuses dans le test de la boîte claire/obscur (Andrieux et al., 2002), mais moins anxieuses dans le test d'enfouissement des billes (Delotterie et al., 2010). Afin de mieux appréhender l'état d'anxiété des souris STOP KO, nous avons donc évalué les comportements de ces souris dans une batterie de tests.

Chez les souris STOP KO, des troubles cognitifs et une réduction des performances d'apprentissage moteur, associatif et spatial ont déjà été observés (Fradley et al., 2005, Powell et al., 2007, Bégou et al., 2008, Bouvrais-Veret et al., 2007, Delotterie et al., 2010, Kajitani et al., 2010). Nous avons donc cherché à confirmer ces données dans différents tests impliquant la mémoire à court et moyen terme, ou un apprentissage spatial.

VIII.4 Etudes de la réponse comportementale et biochimique à un traitement aigu ou chronique par des antidépresseurs et à un traitement chronique par un stabilisateur des microtubules.

Les fortes altérations biochimiques et anatomiques des systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques et, en particulier, les modifications régions-dépendantes des taux de SERT et de NET observées dans cette étude, pourraient induire de fortes altérations de la réponse aiguë et chronique aux antidépresseurs. Une première partie de cette étude a consisté à mesurer la réponse comportementale à un traitement aigu par des inhibiteurs de la recapture sérotoninergiques et/ou noradrénergiques. Par la suite, la réponse des souris STOP KO à traitement chronique par la fluoxétine a été évaluée à travers certaines données homéostatiques comme la prise de poids ou l'état du pelage mais aussi dans différents tests comportementaux liés à la dépression, à l'anxiété et aux processus mnésiques.

La participation éventuelle de dysfonctionnements altérant les microtubules dans la schizophrénie et les troubles d'humeur suggère qu'il pourrait être possible d'améliorer ces troubles en utilisant des médicaments agissant sur les microtubules ou leurs effecteurs. Dans cette partie de l'étude, nous avons donc quantifié les réponses comportementales des souris STOP KO à un traitement chronique par l'épothilone D, un composé anti-cancéreux analogue du taxol qui interagit directement avec la tubuline, dans des tests liés à la dépression, à l'anxiété et aux processus mnésiques.

VIII.5 Etudes de la réponse biochimique à un traitement chronique par un antidépresseur ou un stabilisateur des microtubules.

Plusieurs études ont montré qu'un traitement chronique avec un inhibiteur de la recapture sérotoninergique pouvait moduler les densités de SERT dans certaines régions cérébrales (Lau et al., 2008). Nous avons donc quantifié les taux de SERT et de NET à la fin des traitements chroniques par la fluoxétine mais aussi par l'épothilone D. En outre, nous avons démontré que les souris STOP KO présentent une diminution de la neurogenèse hippocampique (Art 1). Etant donné l'implication proposée du BDNF dans les troubles de l'humeur et la réponse antidépressive liée à la neurogenèse, nous avons mesuré les densités régionales de BDNF, avant et après un traitement chronique à la fluoxétine ou à l'épothilone D.

VIII.6 Effets de la délétion de la protéine STOP sur le phénotype comportemental et la réponse au stress de l'axe HPA .

Les souris STOP KO présentent de fortes anomalies anatomiques du cerveau (Powell et al., 2007) et il semblerait que chez ces souris, certains faisceaux neuronaux efférents de l'hippocampe comme le fornix soient très altérés (Jean-Christophe Deloulme, communication personnelle). Comme cette structure est connue pour son rôle dans la régulation de l'axe HPA et que les souris STOP KO présentent une hypersensibilité comportementale au stress modéré (Brun et al., 2005), nous avons étudié les changements comportementaux, ainsi que les modifications du taux plasmatique de corticostérone, induits par un stress modéré aigu chez ces souris.

MATÉRIEL ET METHODES

La majorité des résultats présentés dans cette étude sont publiés ou ont été soumis à publication (Articles 1, 2 et 3 en annexe). Pour chaque expérience, il est indiqué dans la partie résultat, entre parenthèse, l'article dans lequel apparaît la description du matériel et des méthodes utilisés. Dans cette partie, il ne sera présenté (en anglais) que les expériences qui ne sont pas incluses dans les 3 articles.

Effect of β -PMA and okadaic acid on [3H]5-HT synaptosomal uptake.

The brain stem and anterior cortex were homogenized in 20 volumes (v/w) of 0.32 M sucrose with a glass-Teflon potter (Braun Biotech International, Melsungen, Germany) at 4°C. Homogenates were diluted to 40 volumes with 0.32 M sucrose, centrifuged at 1000 *g* for 10 min at 4°C. The resulting supernatants were centrifuged again at 10,000 \times *g* for 30 min. The pellets were gently homogenized in 40 volumes of 0.32 M sucrose, and 50 μ l aliquots of each suspension were incubated in 250 μ l of uptake buffer (TRIS 4 mM, HEPES 6,25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, D-Glucose 5,6 mM, acide ascorbic 0,5 mM) with or without 1 μ M okadaic acid and 1 μ M β -phorbol myristate acetate (Sigma-Aldrich) for 1 h at 4 °C (Ramamoorthy et al., 1998). Then, 15 nM [³H] 5-HT (3.92 TBq/mmol, Perkin Elmer) and 5-HT (Sigma-Aldrich) was added, so that total 5-HT concentration was 100 nM, without or with 10 μ M fluoxetine hydrochloride (Sigma-Aldrich) to determine non-specific uptake. After 10 min at 37°C, samples were diluted with in 3 ml of ice-cold uptake buffer and rapidly filtered through Whatman GF/B glass-fiber filters presoaked with 0.05% PEI. After three washes with 3 ml of ice-cold uptake buffer, filters were dried, and the entrapped radioactivity was counted by liquid scintillation spectrometry. Proteins were quantified using the method of Lowry et al. (1951) with bovine serum albumin as standard.

Radiolabeling of the 5-HT1A and 5-HT1B receptors.

Mice were killed by cervical dislocation and their brains frozen in isopentane at -30°C. Serial 10 μ m coronal sections were cut at -20°C, thaw-mounted on Superfrost Plus slides and stored at -80 °C until use. To rule out binding of endogenous 5-HT or NA to their transporters or receptors, sections were pre-incubated 15 min at room temperature. Labeling of 5-HT1A receptors was done according to Fabre *et al* (2000a), by incubating sections for 60 min at room temperature in 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 2 nM [methoxy-³H]WAY 100635 (2.22-3.18 TBq/mmol, GE Healthcare), with or without 10 μ M 5-HT (Sigma-Aldrich) to determine non-specific binding. Sections were then washed, dried and exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 2 weeks. Labeling of 5-HT1B receptors was done, by incubating sections for 60 min at room temperature in 170 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 150 mM NaCl, 30 μ M isoprenaline and 12 pM [¹²⁵I]-Cianopindolol (81.4 TBq/mmol, Perkin Elmer), with or without 10 μ M 5-HT to determine non-specific binding. Sections were then washed, dried and exposed to Biomax MR films (GE Healthcare) for 10 days.

Immunoradiolabeling of 5-HT2A receptors.

Immunoautoradiography of 5-HT2A receptors were performed as previously reported (Bouvrais-Veret et al., 2008). Briefly, 10 μ m-thick coronal sections were fixed with 4%

paraformaldehyde for 15 min at room temperature and washed in phosphate buffered saline 1X (PBS: 50 mM NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 154 mM NaCl, pH 7.4). Sections were preincubated for 1 h in PBS 1X containing 3% bovine serum albumin, 1% goat serum, 0,02% azide and 1 mM NaI and then incubated 2h at room temperature in the same medium supplemented with rabbit polyclonal antiserum against 5-HT_{2A} receptors (1/500, Immunostar). After washes, sections were incubated for 2 h at room temperature with the goat anti-rabbit secondary antibody [¹²⁵I]-IgG (74-370 kBq/μg, 9 kBq/ml, Perkin Elmer). Sections were then extensively washed, dried and exposed to Biomax MR films (GE Healthcare) for 4-8 days.

Autoradiography of agonist-stimulated [³⁵S]GTP-gamma-S binding.

Autoradiography of agonist-stimulated [³⁵S]GTP-gamma-S binding was performed as described (Dupuis et al., 1998). Briefly, 10 μm brain sections were preincubated at room temperature for 15 min in 50 mM HEPES, pH 7.5, containing 100 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 0.2 mM EGTA, and 0.2 mM dithiothreitol, and then incubated for 15 min in the same buffer supplemented with 2 mM GDP (Boehringer Mannheim, Meylan, France) and 10 μM of 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (CPDPX; Research Biochemicals International, Natick, MA), an adenosine receptor antagonist, to reduce nonspecific binding (Laitinen and Jokinen, 1998). Thereafter, sections were incubated for 1 hr at room temperature in the same buffer with 0.05 nM [³⁵S]GTP-γ-S (37 TBq/mmol; Perkin Elmer) supplemented (stimulated conditions) or not (basal conditions) with 100 nM 5-carboxamido-tryptamine (5-CT; Sigma-Aldrich). Nonspecific binding was determined on autoradiograms from adjacent sections incubated with 100 nM 5-CT plus 10 μM WAY 100635 (Sigma-Aldrich) or 10 μM GR 127935 hydrochloride (Sigma-Aldrich). Sections were then extensively washed, dried and exposed to Biomax MR films (GE Healthcare) for 5 days.

Autoradiographic quantification.

Standard radioactive microscales (GE Healthcare) were exposed onto each imaging screen or films to ensure that labelings densities were in the linear range. The screens were scanned with a Fuji Bioimaging Analyzer BAS-5000, and the films with an optical scanner (Epson perfection V750 PRO, France) and the densitometry was performed with MCID™ analysis software. Specific labelings (mean gray values in nCi/mg) of six sections per area were averaged for each mouse.

8-OH-DPAT induced hypothermia.

Baseline body temperature was measured using a thermister probe inserted 2 cm into the rectum of mice. Mice then received a subcutaneous injection of 8-hydroxy-2-(dipropylamino)tetralin hydrobromide (8-OH-DPAT, 0.1 or 0.3 mg/kg, Sigma-Aldrich) or vehicle (0.9% NaCl), and body temperature was measured at 5 min intervals for up to 60 min. Data are presented as the difference in body temperature from baseline.

XGal Coloration

All mice were weighed and killed by an overdose of Avertin (0.3 ml/20 g body weight, i.p.) followed by perfusion through the heart with 20 ml of 4% paraformaldehyde in phosphate-buffered saline (pH 7.4). The brains were removed and post-fixed for 90 min in the 4% paraformaldehyde fixative at room temperature before being immersed in a 30% sucrose, Tris-buffered saline (TBS) solution overnight at 4 °C. The following day, three sets of 25 mm-thick coronal sections were cut through the brainstem using a freezing microtome. All sets of sections then underwent Xgal histochemistry by

immersion in 2 mM MgCl₂ , 4 mM K Fe(CN) and 4 mg/ml 5-bromo-4-chloro-3-indoyl-b-D-galactosidase (Melford Labs, Chelworth, UK) in TBS for 60 min at room temperature on a horizontal shaker. Sections were then washed in TBS, mounted on slides and coverslipped.

Immunohistochemistry of STOP, SERT, NET and DAT.

Preparation of brain sections

Male mice were deeply anesthetized with avertine (20 mg/kg, i.p.) and perfused transcardially with 4% PAF in PBS. Brains were removed and immersed in the same fixative overnight at 4°C. Series of 30 µm-coronal sections at the level of substantia nigra (IA = -0.08 to 0.88), raphe nuclei (IA = -0.80 to -0.44) and locus coeruleus (IA = -1.72 to -1.54 mm, according to Franklin and Paxinos 2001), were cut using a vibratome (VT 1000, Leica Microsystems, Rueil-Malmaison, France).

Immunolabelings

Immunolabelings were performed on floating coronal sections as described (Raponi et al., 2007) using anti-STOP 175 (1/500, Bosc et al., 1996), anti-DAT (1/2000, Chemicon, Temecula, CA, USA), anti-SERT (1/1000 Immunostar, Hudson, WI, USA) and anti-NET (1/500, Immunostar, Hudson, WI, USA). Briefly, floating coronal sections mounted on Superfrost Plus® slides were permeabilized with PBS containing 0.3% Triton X100 and 2% normal goat serum (NGS) for 45 min. Washed slides were incubated overnight with a mixture of antibodies in PBS containing 0.3 % Triton X100 and 1% NGS and then with appropriate secondary antibodies coupled with Cy3 (1/1000, Jackson ImmunoResearch, Suffolk, UK) or Alexa 488 (1/1000, Molecular Probes, Eugene, OR, USA) for 45 min at room temperature. Floating sections were mounted on Superfrost Plus® slides. The immunolabellings were analyzed with an inverted microscope. Images were digitalized using a Princeton RTE-CCD-1317-K/1 camera (Princeton Instruments, Evry, France) and IPLab Spectrum software (Signal Analytics, Vienna, VA, USA).

RESULTATS

FOND GENETIQUE ET SEXE DES SOURIS SAUVAGES ET STOP KO

Les résultats de ces études ont d'abord été obtenus en utilisant des souris sauvages (WT) et des souris homozygotes STOP Knock Out (STOP KO) issues d'un deuxième croisement de parents hétérozygotes de fond génétique BALBc et 129 SvPas. Etant donné les caractéristiques spécifiques des lignées BALBc et 129 SvPas et l'hétérogénéité de croisements de 2ème génération, le laboratoire a pris la décision de générer des souris STOP KO par un croisement de 1^{ère} génération, sur le fond génétique plus homogène C57Bl6/129 SvPas-F1. C'est la raison pour laquelle un certain nombre de mesures ont été réalisées sur les deux arrière-fonds génétiques. De plus, certaines études ont été réalisées soit chez des souris mâles, soit chez des souris mâles et femelles en égale proportion. Il sera donc précisé, au cours de la présentation des résultats, sur quel fond génétique a été réalisée chaque étude ainsi que le sexe des souris utilisées.

ETUDES BIOCHIMIQUES

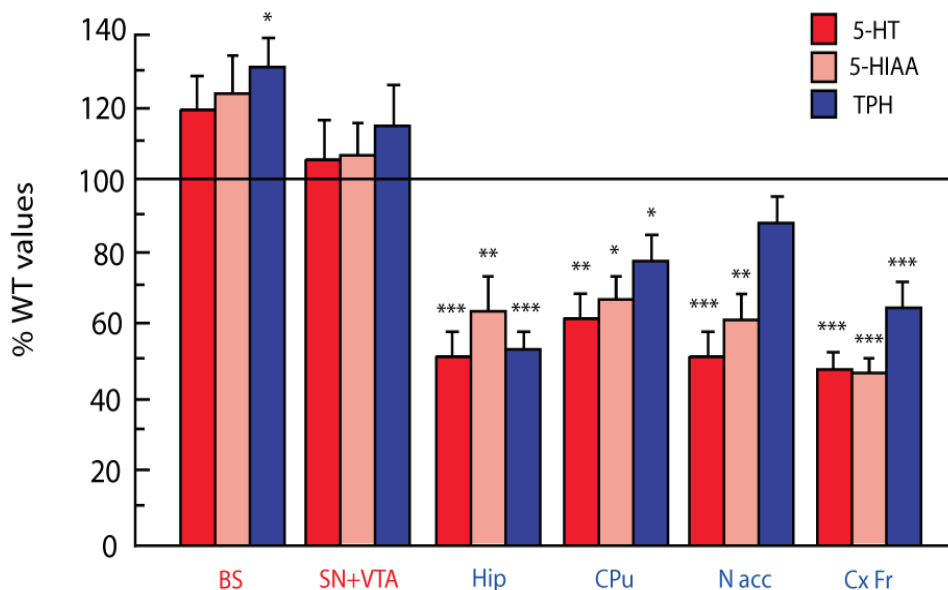
1/ Taux endogènes et synthèse in vivo de la 5-HT, la NE et la DA

a. Taux de sérotonine endogène et activité de la TPH2 (ART 1).

Nous avons tout d'abord mesuré les taux endogènes de sérotonine, de son métabolite de dégradation principal le 5-HIAA ainsi que l'activité de synthèse in vivo de la TPH2 (estimée par l'accumulation de 5-HTP après inhibition de la décarboxylase des acides L-aromatiques, AADC), dans différentes régions du cerveau des souris sauvages (WT) et STOP KO du 1er fond génétique BALBc/129 SvPas-F2, mâles et femelles, en proportions égales (Fig. 1, Tableau 1).

Aucune différence significative n'est observée entre les sexes. Cependant, les souris STOP KO, comparées aux WT, présentent des taux de 5-HT augmentés non significativement d'environ 20% dans le tronc cérébral contenant les noyaux du raphé, non modifiés dans la région contenant la substance noire et la VTA et au contraire, significativement diminués de 30 à 50 % dans le striatum, le NAcc, le cortex frontal et l'hippocampe. Les variations parallèles des taux de 5-HIAA indiquent que la vitesse de renouvellement de la sérotonine n'est pas modifiée dans les régions analysées des souris STOP KO. Enfin, le fait que les taux d'accumulation de 5-HTP varient également de façon parallèle indique que l'activité in vivo de la TPH2 est modifiée dans les régions analysées, ce qui pourrait expliquer les variations des taux de 5-HT endogènes observées.

Figure 1. Taux endogènes de 5-HT, de 5-HIAA et activité in vivo de la TPH2 dans des régions de souris WT et STOP KO de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2.



Les valeurs sont exprimées en % (moyennes \pm SEM) des valeurs respectives des WT (5-6 souris par génotype). Pour la détermination de l'activité de la TPH2 in vivo, les souris ont reçu 100 mg/kg de NSD 1015 30 minutes avant le sacrifice. L'activité de la TPH est reflétée par l'accumulation de 5-HTP, calculée après soustraction des taux respectifs de base. Test post hoc de Fisher: ns, non significatif; * $p < 0.050$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

b. Taux endogènes et synthèse in vivo de la 5-HT, la NE et la DA (ART 2).

Par la suite, nous avons mesuré par la même méthode, les taux endogènes de 5-HT, de NE et de DA dans différentes régions cérébrales de souris STOP KO et WT du 2^{ème} fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1. Dans cette expérience, nous avons aussi mesuré l'activité in vivo de la tryptophane hydroxylase 2 et de la tyrosine hydroxylase, reflétées par l'accumulation de 5-HTP et de L-DOPA après inhibition de la L-aromatique décarboxylase, respectivement (Tableau 2).

Par rapport aux souris WT, les taux de 5-HT des souris STOP KO sont significativement augmentés de 40 à 60% dans le tronc cérébral qui contient les noyaux du raphé et dans la SN et la VTA et diminués de 25 à 50% dans les zones de projections, en agrément avec les données précédentes obtenues sur le 1^{er} fond génétique. Les taux de NE sont significativement augmentés de 50% dans le tronc cérébral, la SN et la VTA et significativement diminués de 40 à 70% dans les quatre zones de projections étudiées. Au contraire les taux de DA ne sont pas modifiés dans les régions étudiées, à l'exception d'une réduction de 21% dans le caudé putamen, en accord avec des résultats précédents sur les souris mutantes du 1^{er} fond génétique (Bouvrais-Veret *et al.* 2008).

Tableau 1. Taux endogènes de 5-HT, de 5-HIAA et activité in vivo de la TPH2 dans quelques régions des souris WT et STOP KO de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2.

Area	Genotype	5-HT	5-HIAA	5-HTP
Brainstem	WT	(6) 0.65 ± 0.07	(6) 0.65 ± 0.06	(6) 374 ± 15
	KO	(6) 0.78 ± 0.06 +19% ns	(6) 0.80 ± 0.08 +23% ns	(6) 492 ± 29 +32% *
SN + VTA	WT	(6) 1.23 ± 0.09	(6) 0.82 ± 0.08	(12) 729 ± 67
	KO	(6) 1.31 ± 0.13 +6% ns	(6) 0.88 ± 0.7 +7% ns	(12) 838 ± 82 + 15% ns
Hippocampus	WT	(6) 0.33 ± 0.03	(6) 0.25 ± 0.03	(12) 214 ± 13
	KO	(6) 0.17 ± 0.02 -48% ***	(6) 0.16 ± 0.02 -36% **	(11) 115 ± 10 -46% ***
Caudate Putamen	WT	(6) 0.45 ± 0.06	(6) 0.30 ± 0.04	(11) 226 ± 14
	KO	(6) 0.28 ± 0.03 -38% **	(6) 0.20 ± 0.02 -33% *	(13) 175 ± 16 -22% *
Nucleus Accumbens	WT	(6) 0.38 ± 0.03	(6) 0.26 ± 0.01	(12) 296 ± 30
	KO	(6) 0.20 ± 0.03 -48% ***	(6) 0.16 ± 0.02 -39% **	(12) 262 ± 22 -12% ns
Frontal Cortex	WT	(6) 0.42 ± 0.03	(6) 0.18 ± 0.02	(12) 154 ± 9
	KO	(6) 0.20 ± 0.02 -51% ***	(6) 0.08 ± 0.01 -54% ***	(12) 100 ± 11 -35% **

Les taux de 5-HT et de 5-HIAA (moyennes ± SEM) sont exprimés en µg/g de tissu frais. Pour la détermination de l'activité de la TPH2 in vivo, les souris ont reçu 100 mg/kg de NSD 101,5 30 minutes avant le sacrifice. L'accumulation de 5-HTP a été calculée après soustraction des taux respectifs de base. Les données (moyennes ± SEM) sont exprimées en ng/g/30 min. Le nombre de souris est indiqué entre parenthèses. Test post hoc de Fisher: ns, non significatif; * $p < 0.050$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

Les variations régionales des taux de 5-HT et de NE observées sont fortement corrélées, alors que ni les variations de DA et de 5-HT, ni les variations de DA et de NA n'indiquent de corrélation significative.

Nous avons aussi observé une tendance à l'augmentation d'environ 30% dans le tronc cérébral et une augmentation significative d'environ 80% dans la substance noire et la VTA de l'activité de synthèse in vivo de la sérotonine chez les souris STOP KO comparées aux souris WT. Au contraire, l'activité de la TPH2 est significativement diminuée de 20 à 60% dans l'hippocampe, dans le cortex antérieur et dans le cortex postérieur, mais n'est cependant pas modifiée dans le caudé putamen, en accord avec les données présentées auparavant. Finalement, la synthèse in vivo des catécholamines par la TH est inchangée dans toutes les régions, excepté dans l'hippocampe où elle est significativement diminuée de 30 %, reflétant très probablement une activité de synthèse dans les neurones noradrénergiques.

Tableau 2: Taux endogènes et synthèse de 5-HT, NE et DA chez les souris WT et STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.

Area	Génotype	5-HT	TPH2	NE	DA	TH
BS	WT	(7) 0.25±0.02	(7) 4.37±0.39	(8) 0.26±0.02	(5) 0.05±0.02	(8) 3.25±0.55
	KO %	(8) 0.35±0.03 +38% *	(7) 5.53±0.65 +27% ns	(8) 0.40±0.02 +54% ***	(5) 0.04±0.01 -5% ns	(8) 2.84±0.40 -12% ns
SN+ VTA	WT	(6) 0.86±0.06	(8) 12.0±1.07	(6) 0.50±0.03	(5) 0.37±0.06	(8) 13.4±1.45
	KO %	(8) 1.36±0.09 +58% ***	(6) 22.0±1.18 +83% ***	(8) 0.74±0.04 +46% ***	(8) 0.47±0.06 +28% ns	(6) 13.7±1.11 +3% ns
Hipp	WT	(7) 0.54±0.03	(8) 6.95±0.40	(7) 0.30±0.01	(5) 0.04±0.01	(8) 4.16±0.31
	KO %	(8) 0.25±0.03 -53%***	(8) 2.58±0.28 -63% ***	(8) 0.09±0.01 -70% ***	(5) 0.03±0.01 -4% ns	(8) 2.79±0.29 -31% **
CPu	WT	(8) 0.49±0.02	(7) 5.25±0.36	(8) 0.05±0.007	(7) 14.33±0.37	(7) 64.3±4.46
	KO %	(8) 0.38±0.03 -24% **	(8) 5.42±0.33 +3% ns	(7) 0.03±0.003 -36% *	(7) 11.27±0.52 -21% ***	(8) 56.7±2.73 -12% ns
Post Cx	WT	(7) 0.33±0.02	(8) 3.51±0.33	(7) 0.24±0.01	(7) 0.25±0.03	(8) 7.00±0.67
	KO %	(7) 0.16±0.01 -52% ***	(8) 1.56±0.16 -56% ***	(7) 0.11±0.01 -54% ***	(7) 0.16±0.03 -35% #	(7) 5.36±0.55 -24% ns
Ant Cx	WT	(8) 0.46±0.02	(7) 4.30±0.20	(8) 0.19±0.01	(7) 1.23±0.04	(7) 17.1±1.78
	KO %	(7) 0.28±0.01 -40% ***	(8) 3.40±0.27 -21% *	(6) 0.10±0.02 -45% ***	(7) 1.16±0.11 -6% ns	(8) 13.4±1.43 -23% ns

Les taux endogènes de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine (moyennes ± SEM) en µg/g de tissu frais. Pour la détermination des activités *in vivo* de la tryptophane hydroxylase 2 (TPH2) et de la tyrosine hydroxylase (TH), les souris ont reçu une solution saline ou 100 mg/kg de NSD 1015, 30 minutes avant le sacrifice. Les activités (moyennes ±SEM) sont exprimées en ng/g/30 min. Le nombre de souris est indiqué entre parenthèses. Test post hoc de Fisher: # $p = 0.063$; * $p < 0.050$; ** $p < 0.010$; *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

2. Densité et activité des transporteurs plasmiques et vésiculaires des monoamines

a. Densités de SERT, NET et DAT dans différentes régions cérébrales (ART 1 et 2)

La densité du SERT a tout d'abord été déterminée par quantification des marquages radiographiques de citalopram tritié sur coupes, dans différentes régions cérébrales des souris WT et STOP KO mâles et femelles, en proportions égales, du 1er fond génétique (ART 1: Fig. 1 et Tableau 2).

Aucune différence entre les sexes n'est observée. En revanche, les densités relatives de SERT sont altérées dans la plupart des régions analysées. En effet, elles sont augmentées de 40 à 120% dans le noyau du raphé dorsal, le noyau du raphé médian, la substance noire et l'aire tegmentale ventrale chez les mutants comparés aux WT. Au contraire, les taux relatifs de SERT sont significativement diminués chez

les souris STOP KO dans toutes les régions du cerveau antérieur analysées, avec une amplitude variant de 20 à 90 % suivant les régions.

Etant donné les fortes augmentations et diminutions des densités de SERT observées sur coupes, la mesure de la liaison du citalopram tritié a aussi été réalisée sur des homogénats membranaires préparés à partir de tronc cérébral mésencéphalique, d'hippocampes, de striatum ou de cortex entier de souris STOP KO et WT (Tableau 3). Les analyses des données montrent une augmentation significative de la densité de SERT d'environ 40% dans le tronc cérébral mésencéphalique et au contraire une diminution d'environ 60% dans l'hippocampe, le striatum et le cortex entier, confirmant que les résultats obtenus in situ ne proviennent pas d'artéfact.

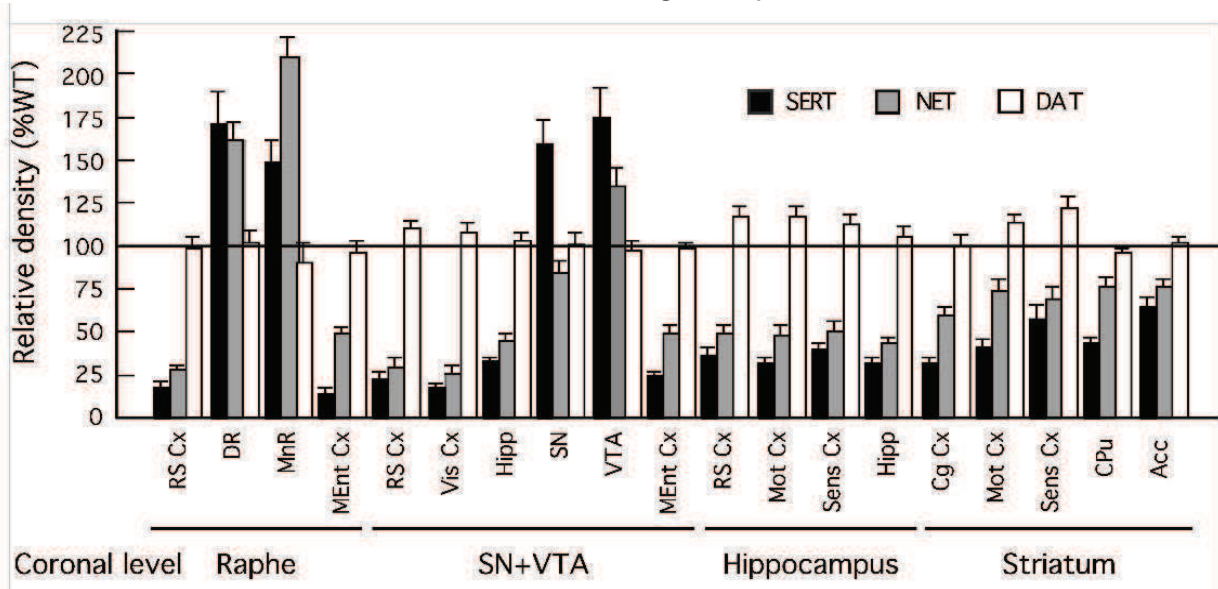
Tableau 3. Liaison spécifique de [³H]-Citalopram sur des préparations membranaires provenant de quelques régions cérébrales de souris WT et STOP KO du 1^{er} fond génétique BALBc/129 SvPas-F2.

Area	WT	KO	KO/WT
Brainstem	(4) 329 ± 13	(5) 464 ± 22	+41% *
Hippocampus	(5) 173 ± 23	(7) 67 ± 7	-61% **
Striatum	(5) 151 ± 22	(6) 59 ± 12	-41% **
Cortex	(5) 173 ± 17	(7) 76 ± 10	-56% **

Les liaisons spécifiques de [³H]-citalopram sur des homogénats de membranes sont exprimées en fmol/mg de protéines (moyennes ± SEM). Le nombre de souris est indiqué entre parenthèses. Test post hoc de Fisher: * p < 0.010, ** p < 0.001, comparaison entre les génotypes.

Par la suite, les densités relatives des trois transporteurs plasmiques des monoamines ont été mesurées dans différentes régions cérébrales de souris STOP KO et WT sur le 2^{ème} fond génétique (ART 2). Chez les souris STOP KO (Figures 2 et 3, Tableau 4), les densités de SERT et de NET sont fortement modifiées dans les régions étudiées, et de manière parallèle aux taux endogènes des monoamines mesurés auparavant. Comparées aux souris WT, les souris mutantes présentent une densité de SERT augmentée de 60 à 90% environ, dans le locus coeruleus, les noyaux du raphé intermédiaire, du raphé dorsal, du raphé médian, dans la substance noire et la VTA et diminuée de 30 à 85% dans les zones de projections du cerveau antérieur comme le septum, le noyau accumbens et le striatum et différentes régions corticales, en agrément avec les données précédentes obtenues sur le 1^{er} fond génétique BALBc/129 SvPas-F2. De plus la densité du NET est aussi fortement augmentée de 30 à 110% dans les noyaux du raphé intermédiaire, du raphé dorsal, du raphé médian et dans la VTA et, au contraire, diminuée de 30 à 85% dans les zones de projections du cerveau antérieur étudiées. Par contre, elle n'est pas modifiée dans le locus coeruleus et la substance noire. Finalement, les densités de DAT ne sont modifiées dans aucune des régions étudiées chez les souris STOP KO par rapport aux WT, en agrément avec les données précédentes obtenues sur le 1^{er} fond génétique (Bouvrais-Veret et al., 2008).

Figure 2: Comparaison des variations de SERT, NET et DAT dans plusieurs régions cérébrales chez les souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.

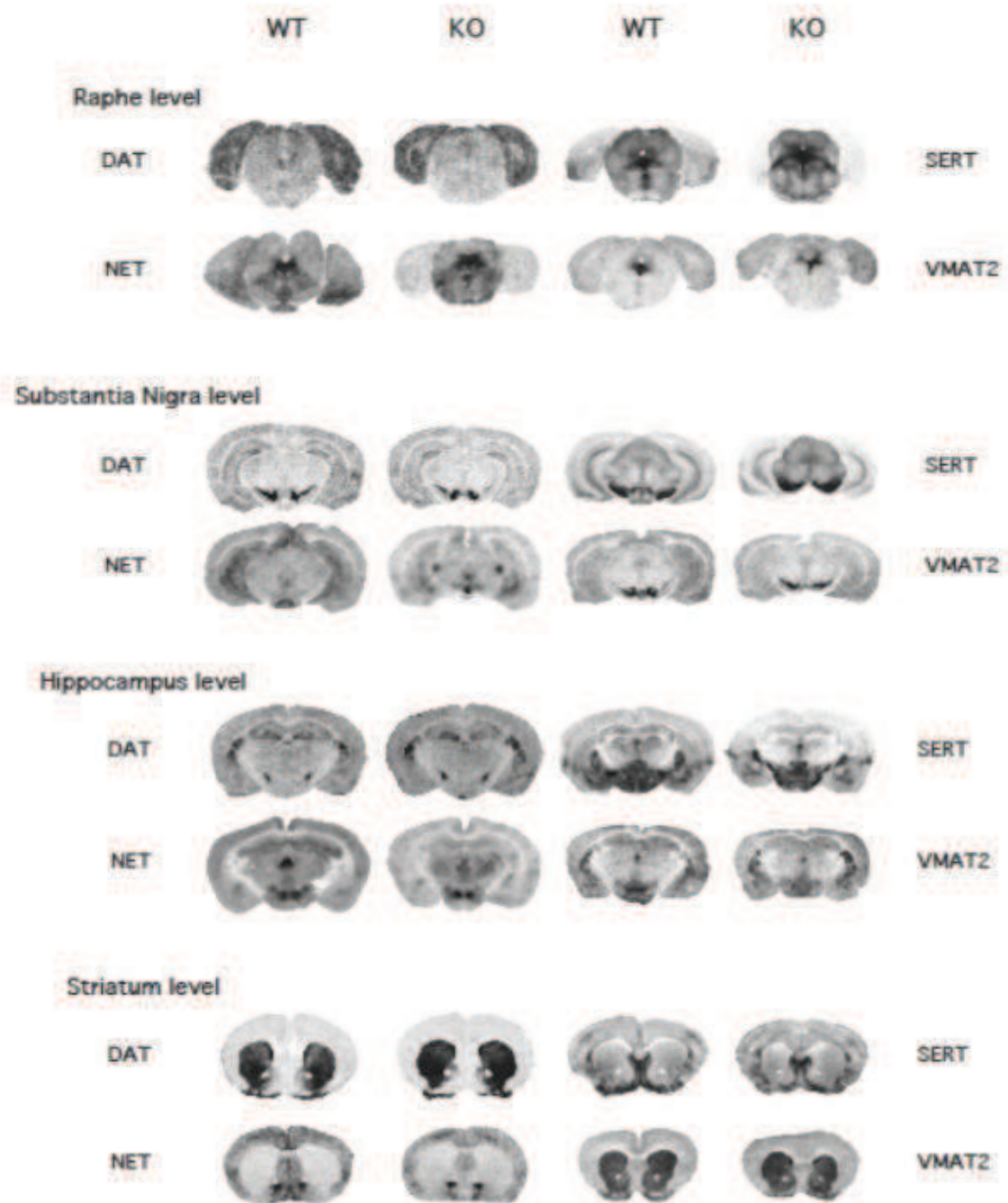


Les données (moyennes \pm SEM) sont exprimées en % des valeurs respectives des WT (5-6 souris par génotype et par transporteur). Abréviations en accord avec (Franklin & Paxinos 1997). ANOVA à deux facteurs suivie d'un test t de Student.

b. Densité du transporteur vésiculaire des monoamines VMAT2 (ART 2)

Nous avons quantifié la densité du transporteur des monoamines VMAT2 dans différentes régions du SNC chez des souris STOP KO et WT de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2. La densité de VMAT2 est diminuée de 10% à 30% dans la plupart des régions étudiées. En particulier, dans le septum médian, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex médial entorhinal. Ces résultats contrastent avec l'absence de variations significatives de la densité de VMAT2 précédemment rapportée chez les souris du 1er fond génétique (Bouvrais-Veret et al., 2008). Cette discordance tient très probablement au fait que nous avons utilisé un anticorps beaucoup plus sélectif de VMAT2 dans la 2ème étude.

Figure 3: Marquages radiographiques des transporteurs DAT, NET, SERT et VMAT2 au niveau des 4 plans coronaux étudiés.



Marquages radiographiques spécifiques de DAT, SERT, NET et VMAT2 pour chaque plan coronal étudié: Raphe level (IA = -0.80 to -0.40), Substantia nigra level (IA = -0.08 to 0.88), Hippocampus level (IA = 1.98 to 2.74), Striatum level (IA = 4.78 to 5.34) en accord avec Franklin & Paxinos (1997).

Tableau 4: Variations des densités de transporteurs plasmiques et vésiculaire des monoamines dans des régions cérébrales des souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.

Coronal level	Area	SERT	NET	DAT	VMAT2
Locus Coeruleus IA = -1.72 to -1.54	DRI	+93% ***	+39% **		
	LC	+64% *	-10% ns		
Raphe IA = -0.80 to -0.44	RS Cx	-83% ***	-74% ***	-2% ns	-11% ns
	DR	+71% ***	+62% ***	+2% ns	-3% ns
	MnR	+86% ***	+110% ***	-10% ns	-4% ns
	IP	+86% **	+40% *		-15% ns
	MEnt Cx	-85% ***	-51% ***	-4% ns	-18% ***
Substantia Nigra IA = -0.08 to 0.88	RS Cx	-82% ***	-71% ***	+11% ns	-6% ns
	Vis Cx	-83% ***	-75% ***	+7% ns	
	Hipp	-68% ***	-56% ***	+3% ns	-16% *
	SN	+59% ***	-16% ns	+1% ns	+11% ns
	VTA	+75% ***	+34% *	-3% ns	+2% ns
	IP	+84% *	+31% *		+12% ns
	MEnt Cx	-75% ***	-51% ***	-1% ns	-26% **
Hippocampus IA = 1.98 to 2.74	RS Cx	-63% ***	-51% ***	+6% ns	-1% ns
	Mot Cx	-68% ***	-52% ***	+17% ns	-5% ns
	Sens Cx	-60% **	-50% ***	+12% ns	-9% ns
	Hipp	-33% *	-57% ***	+5% ns	-6% ns
	BLA	-5% ns	-17% ns	+3% ns	-10% *
	BMA	-15% ns	-11% ns		-12% *
Striatum IA = 4.78 to 5.34	Cg Cx	-69% ***	-40% ***	0%	-8% ns
	Mot Cx	-59% ***	-26% *	+14% ns	0%
	Sens Cx	-42% ***	-31% **	+21% ns	
	CPu	-57% ***	-24% ***	-4% ns	-5% ns
	Acc	-36% *	-24% **	+1% ns	-10% #
	lSept	-9% ns	-24% *		-10% ns
	mSept	-26% ns	-26% **		-17% *
Prefrontal cortex IA = 5.78 to 6.38	Cg Cx	-73% ***	-49% ***		
	PrL Cx	-71% ***	-42% ***		
	Mot Cx	-49% ***	-37% **		

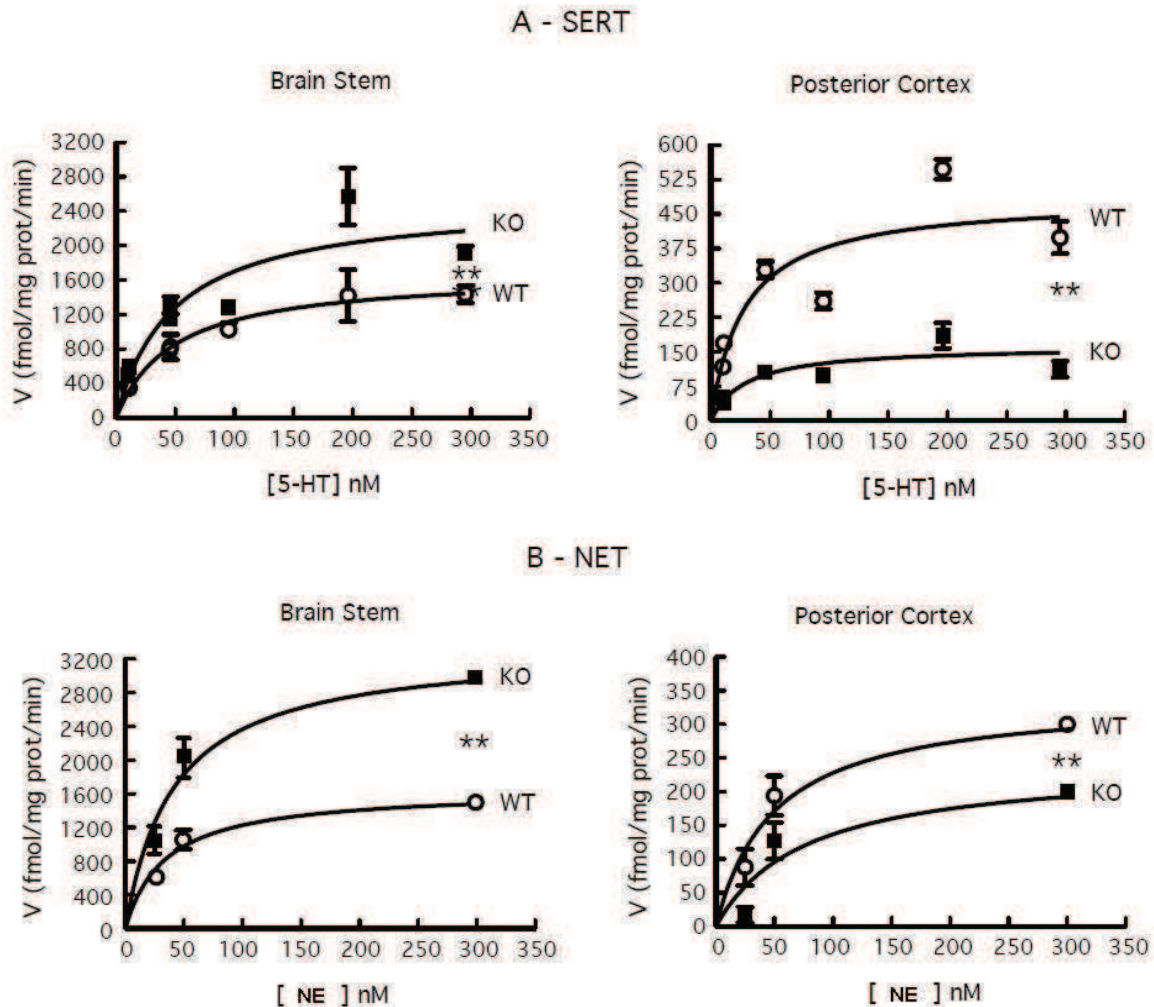
Les valeurs sont exprimées en pourcentage de variation par rapport aux valeurs respectives des souris WT (5-6 souris pour chaque transporteur et chaque génotype). ANOVA à deux facteurs suivie d'un test de Student.

c. Activité de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par SERT et NET (ART 2)

Dans le but de vérifier si ces différences de densité de SERT et de NET sont fonctionnelles, nous avons mesuré la capture de ³H-sérotonine et de ³H-noradrénaline par des synaptosomes préparés à partir de tronc cérébral ou de cortex postérieur des souris STOP KO et WT du 2ème fond génétique. Chez les souris STOP KO, la vitesse maximale de recapture de la sérotonine était augmentée de 50% dans le tronc cérébral (noyaux des raphés + substance noire + aire tegmentale

ventrale) et diminuée de 66% dans le cortex postérieur, sans modification de l'affinité de la sérotonine pour son transporteur (Fig. 4). De façon corrélée, la recapture de la noradrénaline est augmentée de 80-85% dans le tronc cérébral et diminuée de 30 à 86%) dans le cortex postérieur.

Figure 4: Capture de sérotonine par SERT et de noradrénaline par NET dans deux régions cérébrales des souris WT et STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.



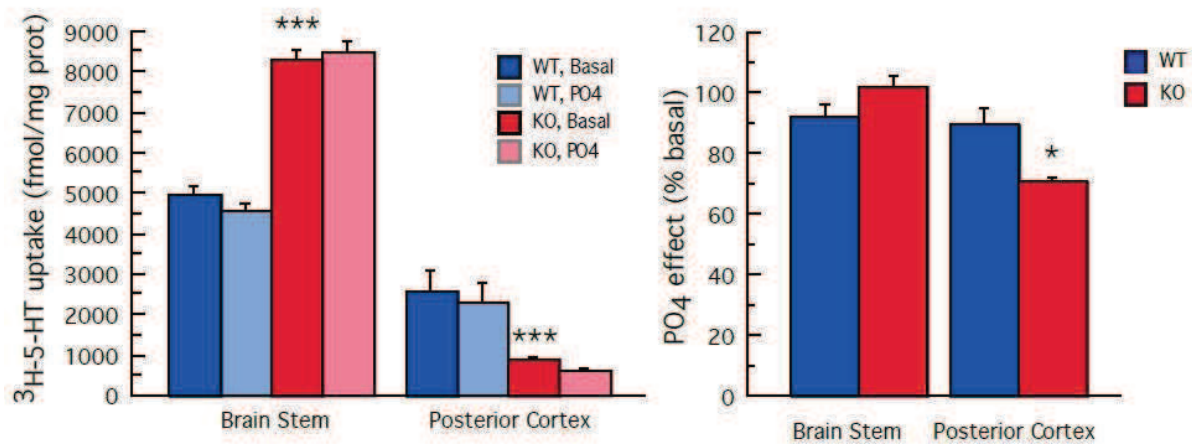
Les activités de capture (moyennes \pm SEM) sont exprimées en fmol/mg de protéines/min de sérotonine ou de noradrénaline tritiée capturées par des synaptosomes préparés à partir de tronc cérébral ou du cortex postérieur pour 6 souris WT et STOP KO. Test ANOVA et de Student: ** $p < 0.005$, comparaison entre les génotypes.

d. Effet de la phosphorylation de SERT sur la capture de 5-HT (non publié)

Une étude préliminaire de C. Bosc (U836) a suggéré que la protéine STOP pourrait interagir directement avec la protéine phosphatase PP2A. Cette phosphatase est extrêmement impliquée dans la régulation du trafic intracellulaire de SERT et de NET, en particulier dans les mécanismes régulant leur présence à la

membrane plasmique. Nous avons donc testé l'effet du Phorbol 12-Myristate 13-Acetate (PMA), un activateur de la PKC et de l'acide okadaïque, un inhibiteur de la PP2A sur l'activité de recapture de SERT, dans des synaptosomes provenant du tronc cérébral ou du cortex postérieur de souris WT et STOP KO. Bien que l'on retrouve les fortes variations de l'activité de recapture basale chez les souris STOP KO, l'effet de la phosphorylation, lorsqu'il est exprimé en % de l'état basal, est seulement légèrement diminué dans le cortex postérieur. Cette étude suggère que la régulation du trafic intracellulaire de SERT par la PKC et la PP2A n'est pas fortement altérée chez les souris mutantes.

Figure 5 : Effet de la phosphorylation de SERT sur son activité de recapture chez les souris WT et STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.

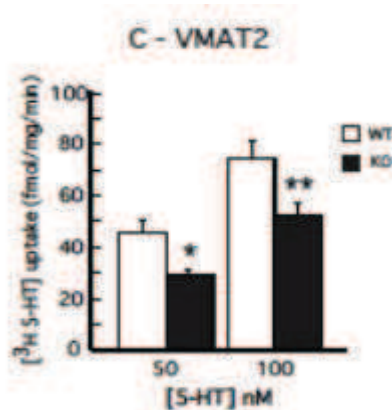


Les moyennes \pm SEM sont exprimées en fmol/mg de protéines/min capturé par des synaptosomes préparés à partir de tronc cérébral ou du cortex postérieur pour 6 souris WT et STOP KO. Tests Anova et de Student: * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

e. Recapture de la sérotonine par VMAT2 dans des préparations de vésicules. (ART2)

Nous avons vérifié que ces réductions de densité de VMAT2 étaient fonctionnelles en mesurant la capture de (3H)-sérotonine par des vésicules synaptiques. Pour cela, nous avons préparé des vésicules à partir de cerveau, moins le tronc cérébral et le cervelet, riches en matière blanche, et le striatum, riche en terminaisons dopaminergiques, de souris STOP KO et WT du 2ème fond génétique. Chez les souris STOP KO, la recapture de sérotonine tritiée est significativement diminuée de 40-50% aux deux concentrations utilisées (Figure 6).

Figure 6: Capture de 5-HT par VMAT2 dans le cerveau de souris STOP KO et WT de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.

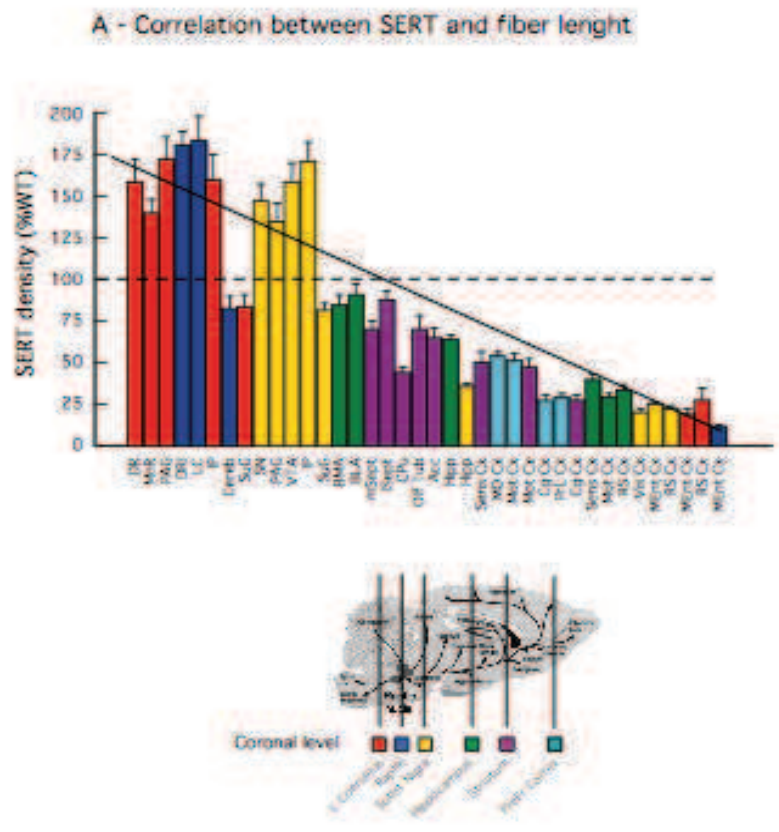


Les moyennes \pm SEM sont exprimées en fmol/mg de protéines/min de sérotonine tritiée capturées par des vésicules préparées à partir des cerveaux entiers (moins le tronc cérébral, le cervelet et le striatum) pour 6 souris WT et STOP KO. Tests Anova et de Student: * $p < 0.050$, ** $p < 0.005$, comparaison entre les génotypes.

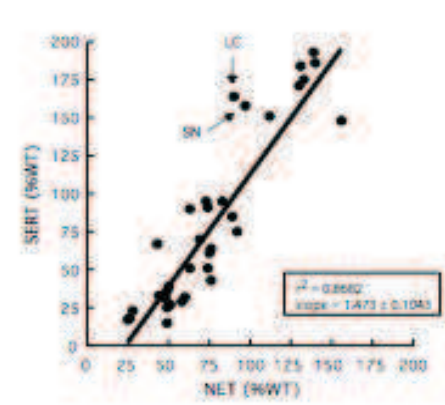
f. Amplitude des variations du SERT et du NET en fonction de la longueur des fibres sérotoninergiques et noradrénergiques (ART 2).

Des analyses préliminaires des variations de densité de SERT entre les différentes régions cérébrales des souris STOP KO ont montré qu'elles suivent gradients cérébraux rostro-caudal et dorso-ventral. De façon concordante, elles sont significativement corrélées à la longueur des projections des fibres sérotoninergiques depuis les noyaux du raphé vers le cerveau antérieur (déterminées en accord avec les études de Vertes 1991,1999) et ceci sur les 2 fonds génétiques. De façon intéressante, la densité de NET présentent des variations régionales parallèles à celles du SERT, avec un gradient coronal correspondant approximativement à la longueur des projections noradrénergiques dans le cerveau antérieur chez les souris STOP KO du 2ème fond génétique. De plus, la pente de la droite de corrélations entre les variations de SERT et de NET est significativement différente de 1 (pente = 1.473 ± 0.1048 , $p < 0.001$), suggérant que l'impact de la délétion de STOP est plus importante sur la transmission 5-HTergique que NAergique.

Figure 7: Corrélation entre les variations de densités de SERT et la longueur des fibres 5-HT



B - Correlation between SERT and NET variations

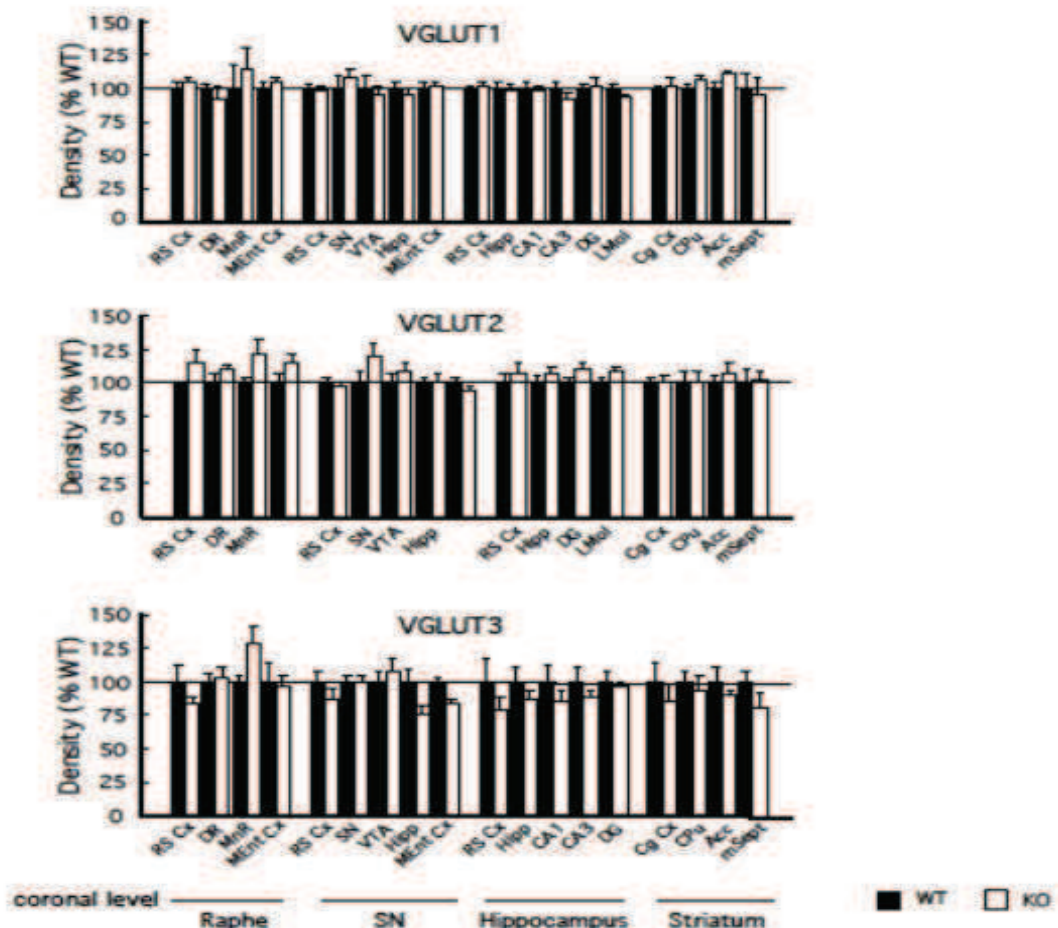


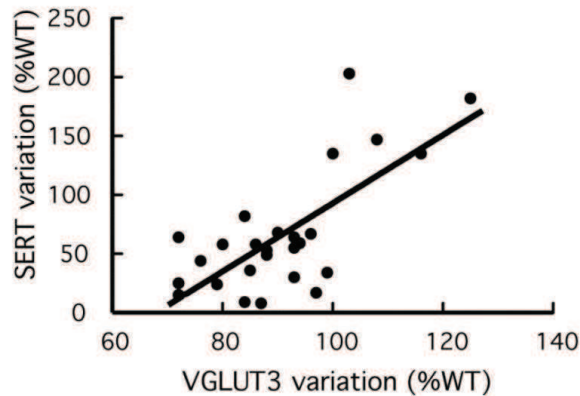
haut: Moyennes \pm SEM, exprimées en %, des variations de la densité de SERT en fonction de la longueur des projections 5-HT chez les souris STOP KO. A gauche: Schéma représentant les 6 niveaux de coupes coronales examinées pendant l'étude. A droite: Corrélation entre les variations de densité de SERT chez les souris STOP KO et la longueur des fibres 5-HT. En bas: Corrélation entre les variations de densité de SERT et de NET chez les souris STOP KO.

4. Densité des transporteurs vésiculaires du glutamate (ART 1)

Compte tenu de la probable hypoglutamatergie des souris STOP KO (Andrieux *et al.* 2002, Brenner *et al.* 2007, Eastwood *et al.* 2007) et de l'expression du transporteur vésiculaire du glutamate 3 (VGLUT3) dans les neurones sérotoninergiques (Gras *et al.*, 2002, Herzog *et al.*, 2004, Amilhon *et al.*, 2010), nous avons quantifié la densité des trois transporteurs du glutamate dans différentes régions du SNC sur les souris du 1er fond génétique. La densité de transporteur VGLUT1 n'est pas modifiée. En revanche, la densité de VGLUT2 est augmentée de 10 à 20 %, mais de façon non significative, dans presque toutes les régions examinées. De plus, la densité de VGLUT3, est augmentée, de façon non significative, de 25% dans le noyau du raphé médian et une tendance à la baisse de 10 à 20% (non significative) est observée dans la plupart des régions terminales. Enfin, les variations de VGLUT3, bien que non significatives, sont corrélées à celles du SERT dans les différentes régions examinées chez les souris STOP KO (Fig.8, $r_2 = 0.5182$, $F(1,26) = 25.81$, $p < 0.0001$).

Figure 8: Variations des densités des transporteurs vésiculaires du glutamate dans des régions cérébrales des souris de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2.





En haut : Les densités relatives des trois transporteurs vésiculaires du glutamate sont exprimées en % (moyennes \pm SEM) des valeurs respectives des souris WT (5-6 souris pour chaque génotype). Voir la figure 6 pour les niveaux d'antériorité coronale. En bas : Corrélation entre les variations des densités de SERT et de VGLUT3 dans 26 régions cérébrales des souris STOP KO.

L'absence de variations régionales significatives des densités des 3 transporteurs vésiculaires du glutamate VGLUTs, malgré de très nombreuses régions étudiées, apparaît en désaccord avec les données précédemment publiées qui suggère une hypoglutamatergie chez les souris STOP KO (Andrieux et al., 2002, Brenner et al., 2007, Eastwood et al., 2006). Cependant, les preuves de cette hypoactivité glutamatergique sont seulement indirectes. De plus, la capacité de recapture des transporteurs vésiculaires du glutamate, leur habilité à libérer le glutamate dans l'espace synaptique et l'activité des autres composants-clés glutamatergiques n'ont pas été étudiés chez les souris STOP KO. Finalement, même si VGLUT3 est exprimé dans les neurones sérotoninergiques, l'absence de variation significative chez les souris mutantes pourrait être expliquée par le fait que VGLUT3 est aussi présent sur des vésicules synaptiques de neurones non sérotoninergiques (Gras et al., 2002, Herzog et al., 2004, Amilhon et al., 2010), ce qui pourrait masquer de potentielles variations dans les neurones 5-HT.

5/ Densité et couplage aux protéines G des récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B et 5-HT2A.

Compte tenu des fortes altérations du tonus sérotoninergique observées dans la première partie de cette étude, nous avons choisi d'étudier la densité et le couplage aux protéines G des récepteurs 5-HT1A et 5-HT1B puisque ces deux récepteurs sont fortement impliqués dans la régulation de la libération de la sérotonine extracellulaire, dans les troubles de l'humeur et la réponse aux antidépresseurs. Nous avons aussi choisi d'étudier la densité du récepteur 5-HT2A, car il est suspecté de jouer un rôle important dans les effets des antipsychotiques de seconde génération.

a. Densité des récepteurs 5-HT1A (ART 1 et non publié)

Dans un premier temps, nous avons quantifié les densités relatives de récepteurs 5-HT1A par marquage radiographique de l'antagoniste sélectif [3H]WAY100635 sur coupes, dans différentes régions du cerveau des souris STOP

KO versus WT du 1er fond génétique BALBc/129 SvPas-F2, dans des proportions de mâles et de femelles équivalentes (ART 1). Les données ne montrent aucune différence entre les mâles et les femelles. Cependant la densité des récepteurs 5-HT1A est significativement augmentée de 60-70% dans les noyaux du raphé médian et du raphé dorsal. Elle est aussi augmentée de 30% dans le cortex rétrosplénial postérieur. Au contraire nous observons une diminution de 20% dans le cortex cingulaire. La densité du récepteur 5-HT1A n'est pas modifiée significativement dans toutes les autres régions étudiées.

Nous avons par la suite refait cette expérience avec des souris mâles WT et STOP KO du 2ème fond génétique (résultats non publiés, Tableau 5). Contrairement aux résultats précédents, la densité des récepteurs 5-HT1A n'est que marginalement modifiée: pas de modification dans le noyau du raphé dorsal, une baisse de 15% dans le raphé médian, une augmentation de 10 à 20% dans le cortex rétrosplénial et dans le noyau accumbens des souris STOP KO et pas de modification dans le cortex cingulaire.

b. Couplage des récepteurs 5-HT1A (non publié, Tableau 5)

Le degré de couplage aux protéines G des récepteurs 5-HT1A chez les souris STOP KO a aussi été mesuré sur coupes, par l'activation de liaison du ^{35}S -GTP- γ -S. Chez les souris du 2ème fond génétique, aucune corrélation significative des variations de densité des récepteurs 5-HT1A avec leur couplage aux protéines G n'est observée. En effet, une augmentation significative de couplage n'est mesurée qu'au niveau de l'hippocampe postérieur et antérieur et de l'amygdale basolatérale.

c. Densité des récepteurs 5-HT1B (non publié, Tableau 5)

Nous avons quantifié les densités relatives des récepteurs 5-HT1B par marquage radiographique de [125I]-cyanopindolol sur coupes, dans différentes régions du cerveau de souris STOP KO versus WT. La densité des récepteurs 5-HT1B est significativement augmentée d'environ 30% dans le caudé-putamen et dans les cortex rétrospléniaux antérieur et postérieur et n'est pas modifiée dans toutes les autres régions étudiées.

d. Couplage des récepteurs 5-HT1B (non publié, Tableau 5)

Le couplage aux protéines G des récepteurs 5-HT1B chez les souris STOP KO du 2ème fond génétique a aussi été mesuré et comparé aux souris WT. Le couplage des récepteurs 5-HT1B aux protéines G est significativement augmenté d'environ 10-20% dans la substance noire et dans l'amygdale. Aucune autre variation significative n'est observée dans les autres régions cérébrales étudiées.

e. Densité des récepteurs 5-HT2A (non publié, Tableau 5)

Nous avons quantifié les densités relatives de récepteurs 5-HT2A par marquage immuno-radiographique sur coupes, dans différentes régions du cerveau des souris STOP KO versus WT du 2ème fond génétique. La densité des récepteurs 5-HT2A n'est modifiée significativement dans aucune des régions testées.

Tableau 5: Densité et couplage des récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B et 5-HT2A dans des régions cérébrales des souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.

Level	Area	5-HT1A		5-HT1B		5-HT2A
		Density	Coupling	Density	Coupling	Density
Ra	RS Cx	-2% ns	+6% ns	+28% ns	+6% ns	-6% ns
	SuG	-2% ns		-7% ns		+9% ns
	DR	-3% ns	+7% ns	-3% ns	+13% ns	-3% ns
	MnR	-15% *	+3% ns		+2% ns	-10% ns
	MEnt Cx	+5% ns	+4% ns	-17% *	+6% ns	+3% ns
SN	RS Cx	+17% **	+13% ns	+14% ns	+11% #	+33% #
	Hipp	-1% ns	+17% *	+5% ns	+8% ns	
	CA1	-5% ns	+16% *	+7% ns	+8% ns	+13% ns
	SN	+9% ns	+8% ns	+2% ns	+16% **	+3% ns
	VTA	-1% ns				+9% ns
	MEnt Cx	0%	+13% ns	+25% *	+5% ns	+5% ns
Hipp	RS Cx	+4% ns	+10% ns	+26% *	+4% ns	+12% ns
	Mot Cx	-7% ns		+5% ns		+5% ns
	Hipp	+2% ns	+23% *		+5% ns	+6% ns
	BLA	-2% ns	+16% *	+11% ns	+9% *	+2% ns
	BMA	0%	+3% ns	+12% ns	+1% ns	-1% ns
Str	Cg Cx	-5% ns	-6% ns	+3% ns	-3% ns	-4% ns
	Mot Cx	-7% ns		+5% ns		+4% ns
	CPu	+4% ns	-1% ns	+27% **	+1% ns	+11% ns
	Acc	+14% *	-2% ns	+16% ns	+2% ns	-7% ns
	LSept	-8% ns	-8% ns	+18% ns	-8% ns	
	MSept	+6% *		-4% ns		-1%

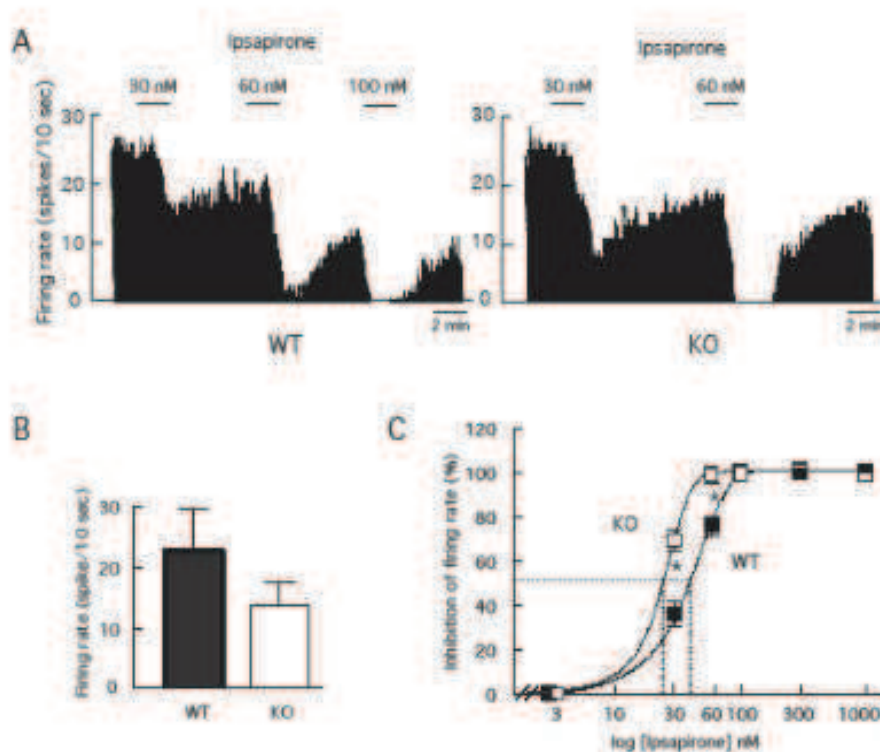
Les valeurs sont exprimées en pourcentages de variation par rapport aux valeurs respectives des souris WT (5-6 souris pour chaque récepteur et chaque génotype). ANOVA à deux facteurs suivi d'un test de Student. ns, non significatif, * $p < 0.010$, ** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

6/ Sensibilité des autorécepteurs 5-HT1A

a. Effet électrophysiologique d'un agoniste des récepteurs 5-HT1A (ART 1)

Nous avons aussi testé si l'augmentation des autorécepteurs 5-HT1A observée dans les noyaux du raphé de souris STOP KO du 1er fond génétique BALBc/129 SvPas-F2 (contrairement aux souris du 2ème fond génétique) a des conséquences sur l'excitabilité des neurones sérotoninergiques, en enregistrant l'activité électrophysiologique des neurones 5-HT du noyau du raphé dorsal sur des tranches de cerveau perfusées (Fig. 9). L'activité basale des neurones 5-HT STOP KO n'est pas significativement modifiée, suggérant que le tonus 5-HT n'est pas fortement altéré au niveau des somas 5-HT du noyau du raphé dorsal. En revanche, l'activité des neurones 5-HT STOP KO est plus fortement diminuée par l'addition de 30 et 60 nM d'ipsapirone, un agoniste des récepteurs 5-HT1A qui réduit les décharges sérotoninergiques du raphé dorsal de façon dose dépendante. La concentration inhibitrice à 50% (CI50) de l'ipsapirone, calculée à partir de la courbe dose-réponse est significativement diminuée de 37%. Ces expériences suggèrent que les autorécepteurs 5-HT1A du raphé dorsal sont hypersensibles chez les souris mutantes.

Figure 9: Effet électrophysiologique de l'ipsapirone, un agoniste des autorécepteurs 5-HT1A sur les souris WT et STOP KO de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2.



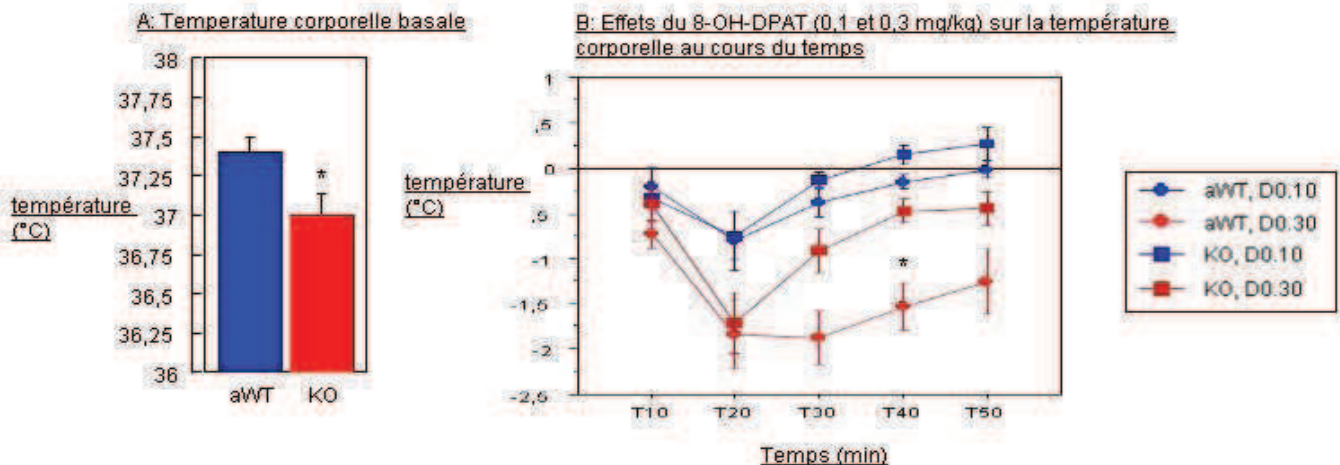
A: Histogrammes représentant les décharges neuronales (en nombre de décharges/ 10 s), en présence ou non d'ipsapirone à des concentrations croissantes. B Taux de décharges spontanées chez les souris WT et STOP KO. C: Inhibition concentration-dépendante de l'ipsapirone sur les décharges des neurones 5-HT. Les valeurs d'inhibition sont exprimées en % du taux de décharge basal (moyennes \pm SEM, 3-4 souris par génotype). Les courbes

permettent de définir la CI50, i.e. 35.6 ± 2.7 nM et 22.3 ± 1.5 nM, $p < 0.01$, chez les WT comparées aux souris STOP KO. * $p < 0.010$ par le test de Fisher.

b. Effet d'un agoniste des récepteurs 5-HT1A sur la température corporelle des souris STOP KO (non publié, Fig. 10)

Nous avons aussi mesuré l'effet de l'injection intrapéritonéale de 8-hydroxy-*N,N*-dipropyl-2-aminotétralin (8-OH-DPAT), un agoniste 5-HT1A, sur la température corporelle des souris STOP KO du 2ème fond génétique, afin d'évaluer in vivo la sensibilité de ces récepteurs. Ce test est en effet un reflet de l'activité des autorécepteurs 5-HT1A chez la souris (Popova et al., 2008, Nakamura et Morrison, 2011). La température corporelle basale est significativement diminuée de 0,4 °C chez les souris STOP KO de fond par rapport à leurs congénères WT. L'injection d'une solution saline ne modifie pas la température corporelle des souris WT et STOP KO de façon significative au cours des 50 min de test, tandis que celle de 8-OH-DPAT en doses croissantes (0,06, 0,1 et 0,3 mg/kg) diminue significativement la température corporelle des souris WT et STOP KO. Cependant, alors que l'effet maximal sur la température corporelle, observé à 20 minutes après administration de l'agoniste, n'est pas significativement différent entre les souris STOP KO et WT, à chacune des doses testées, l'effet du 8-OH-DPAT dure significativement moins longtemps chez les souris STOP KO, particulièrement à la dose maximale de 0,3 mg/kg. Ceci suggère que les autorécepteurs 5-HT1A se désensibilisent plus rapidement chez les souris STOP KO.

Figure 10: Effet d'un agoniste 5-HT1A sur la température corporelle des souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.



A: température corporelle basale des souris WT et STOP KO. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM de la température corporelle en °C. B: Effets du 8-OH-DPAT sur la température corporelle au cours du temps. Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM des variations de température induite par l'injection intrapéritonéale de 8-OH-DPAT comparées aux souris WT et KO ayant reçu une injection saline. * $p < 0.010$, test ANOVA.

ETUDES HISTOLOGIQUES

1/ Etude histologique du système sérotoninergique (Art 1)

Les variations de fortes amplitudes et régionalement opposées des différents marqueurs-clés du système sérotoninergique nous ont incités à évaluer le nombre de somas et la densité des projections sérotoninergiques.

a. Analyse du nombre de somas contenant la 5-HT ou la TPH2 (Fig. 11, Tableau 6)

Les somas 5-HT de mâles WT et STOP KO du 1er fond génétique ont été marqués par des anticorps dirigés contre la TPH2, ou contre la 5-HT après administration d'un inhibiteur des monoamines oxydases. Aucune différence significative du nombre de somas sérotoninergiques dans les noyaux du raphé dorsal et du raphé médian n'est observée, ni entre les génotypes ni entre les anticorps utilisés. Cette expérience suggère que l'accumulation des marqueurs sérotoninergiques dans les raphés n'est pas due à une augmentation du nombre de somas

b. Analyse du nombre de fibres contenant le SERT (Fig. 11, Tableau 6)

Les projections sérotoninergiques ont été marquées par un anticorps anti-SERT chez les souris WT et STOP KO adultes, dans deux zones de projections sérotoninergiques. Les analyses des données montrent une forte diminution (60-70%) de la densité de fibres marquées par l'anticorps anti-SERT, à la fois dans le gyrus denté de l'hippocampe et dans le cortex cingulaire, suggérant une forte altération de l'innervation sérotoninergique dans ces régions chez les souris STOP KO comparées aux WT.

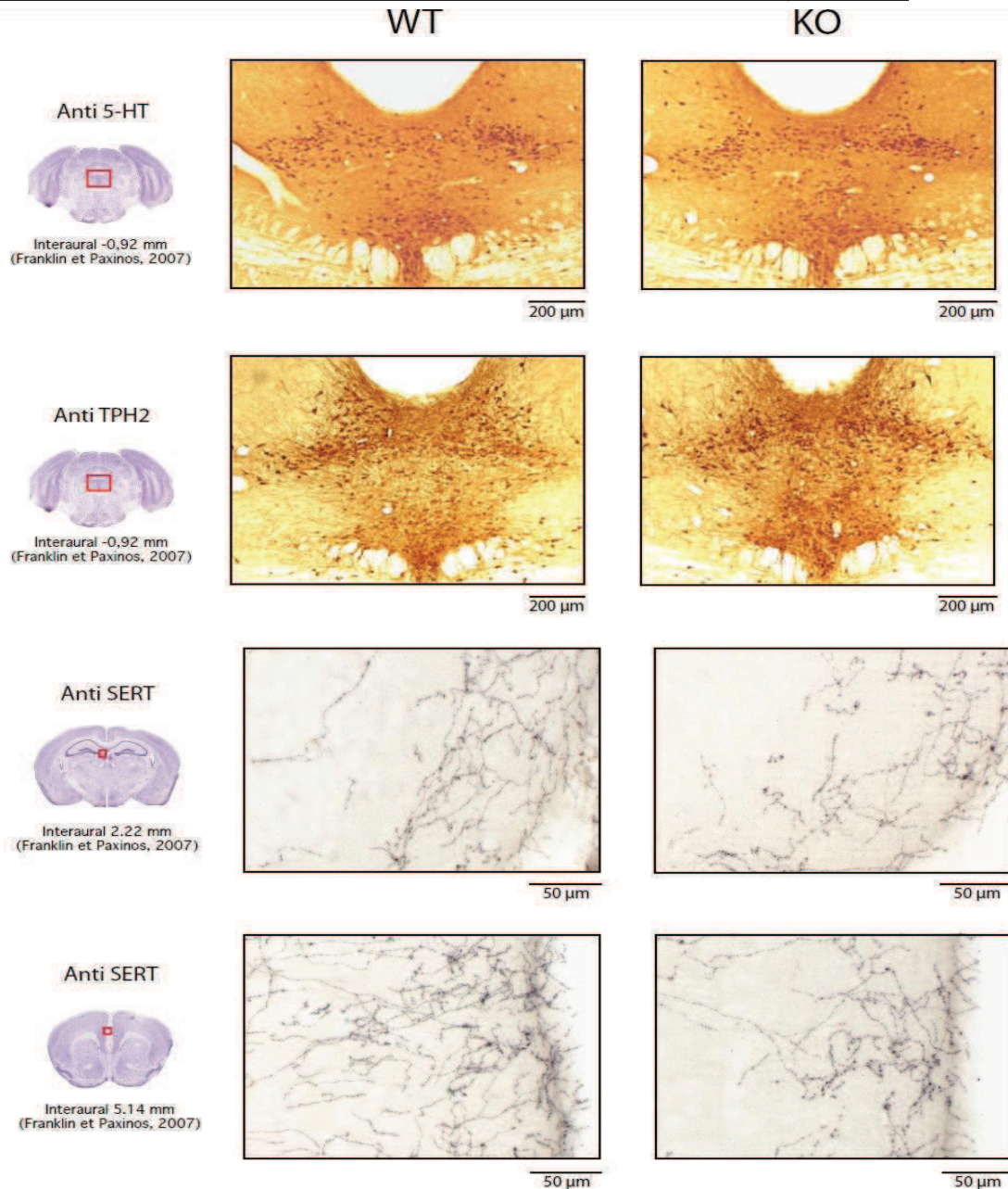
Tableau 6: Nombre de somas et densité des fibres 5-HT dans des régions cérébrales des souris WT et STOP KO de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2.

Région	Anticorps	WT	KO	KO/WT
ETUDE A: Number of somas				
Dorsal Raphe	Anti-5-HT	(5) 372 ± 19	(5) 376 ± 21	+1% ns
	Anti-TPH2	(5) 388 ± 24	(5) 375 ± 25	-3% ns
Median Raphe	Anti-5-HT	(5) 119 ± 4	(5) 120 ± 3	+1% ns
	Anti-TPH2	(5) 123 ± 7	(5) 132 ± 5	+7% ns
ETUDE B: Fiber density ($\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$)				
Dentate Gyrus	Anti-SERT	(5) 0.068 ± 0.003	(5) 0.027 ± 0.004	-60% *
Cingulate Cx	Anti-SERT	(5) 0.104 ± 0.006	(5) 0.035 ± 0.008	-66% *

ETUDE A : Les valeurs sont les moyennes ± SEM du nombre de somas marqués dans le raphé dorsal et le raphé médian (7 coupes coronales sériées entre IA: -0,36 mm et -1,22 mm) par chaque anticorps spécifique de la 5-HT et la TPH2. Le nombre de souris est indiqué

entre parenthèses. *ETUDE B*: La longueur des fibres marquées par un anticorps dirigé contre le SERT a été déterminée dans 10 aires microscopiques, correspondant à environ 10% de la surface totale du gyrus denté et du cortex cingulaire (5 coupes coronales sériées, IA: 2,34 mm to 1,74 mm pour le gyrus denté et IA: 4,90 mm to 4,30 mm pour le cortex cingulaire). La densité des fibres est dérivée du rapport entre la longueur totale des fibres et la surface totale des aires microscopiques étudiées. Test Post hoc de Fisher: ns, non significatif, * $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

Figure 11: Nombre de somas contenant de la 5-HT ou la TPH2 et de la densité de fibres contenant le SERT, chez les souris WT et STOP KO du 1er fond génétique.



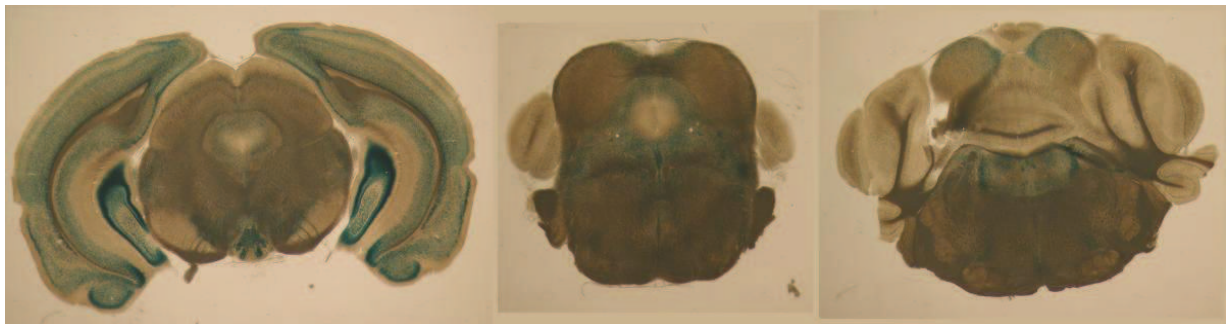
Les somas présents au niveau du raphé dorsal et du raphé médian ont été marqués par un anticorps dirigé contre la 5-HT ou la tryptophane hydroxylase 2 (TPH2). Les projections ont été marquées par un anticorps dirigé contre le SERT.

2/ Etude de l'expression de la protéine STOP (non publié)

a. Localisation de la protéine STOP au niveau des somas monoaminergiques (Fig. 12)

Pour commencer, l'expression de la protéine STOP dans les noyaux monoaminergiques a été évaluée par coloration X-Gal, permise par l'insertion du gène rapporteur LacZ dans le gène STOP, sur des coupes coronales de cerveaux de souris WT adultes du 2ème fond génétique. L'analyse de ces coupes révèle que la protéine STOP est fortement exprimée dans la substance noire et la VTA qui contiennent les corps cellulaires dopaminergiques, en accord avec une analyse précédente réalisée chez des souris du 1er fond génétique (Couegnas et al., 2007). De plus, la protéine STOP est aussi fortement exprimée dans le noyau du raphé dorsal et le noyau du raphé médian qui contiennent les somas sérotoninergiques projetant vers le cerveau antérieur, ainsi que dans le locus coeruleus qui contient les somas noradrénergiques projetant vers le cerveau antérieur.

Figure 12: Localisation de la protéine STOP au niveau des somas monoaminergiques

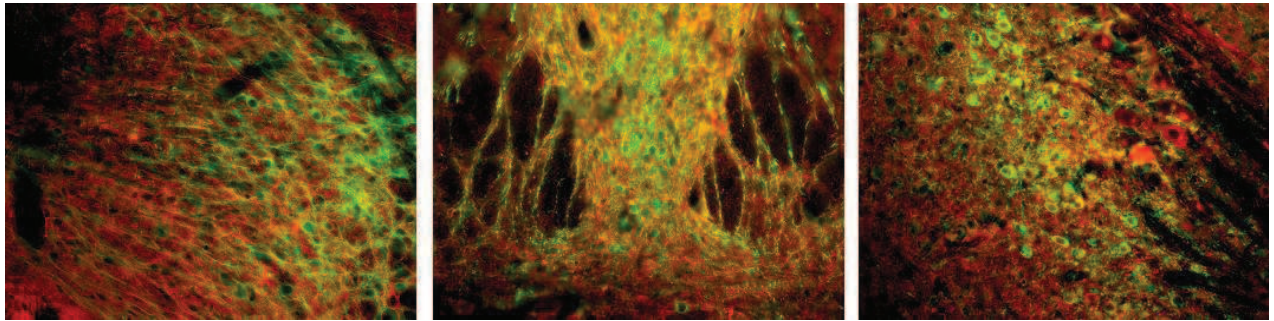


Coloration XGal (en bleu) révélant l'expression de la protéine STOP chez une souris WT adulte. A gauche : coupe coronale au niveau de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale. Au centre : coupe coronale au niveau des noyaux du raphé dorsal et médian. A droite : coupe coronale au niveau du locus coeruleus.

b. Localisation de la protéine STOP dans les neurones monoaminergiques (Fig. 13)

Nous avons aussi cherché une co-localisation neuronale de la protéine STOP et de marqueurs monoaminergiques par des techniques d'immuno-histofluorescence sur coupes de cerveaux de souris WT adultes et du 2ème fond génétique. Ainsi, nous avons observé que le marquage fluorescent via un anticorps spécifique contre la protéine STOP co-localise partiellement (certains somas sont seulement STOP positifs) avec celui du DAT dans la substance noire et la VTA, du SERT dans les noyaux du raphé dorsal et médian, et du NET, dans le locus coeruleus. Cette étude suggère que la délétion de la protéine STOP pourrait avoir un impact intracellulaire direct dans les neurones monoaminergiques et induire les défauts anatomiques et biochimiques observés.

Figure 13: Co-localisation de la protéine STOP avec DAT, NET et SERT dans les somas monoaminergiques.



Colocalisation du marquage immunofluorescent d'un anticorps dirigé contre la protéine STOP (en rouge) et d'un anticorps dirigé contre le DAT au niveau de l'aire tegmentale ventrale (en vert, à gauche), ou contre les SERT au niveau du noyau du raphé dorsal (en vert, au centre) ou contre le NET au niveau du locus coeruleus (en vert, à droite).

ETUDES COMPORTEMENTALES (ART 2)

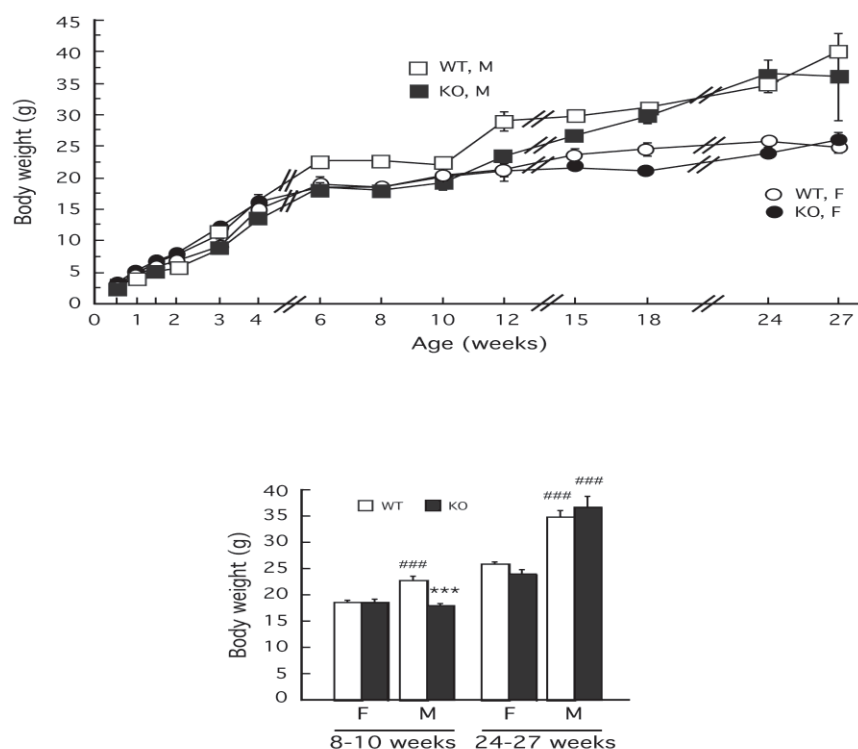
L'ensemble de ces études montre que les souris STOP KO manifestent des différences comportementales subtiles entre les sexes qui i) concerne plus l'amplitude que la nature de l'effet (ie : le sens des variations pour chaque sexe par rapport aux souris WT concorde), ii) ne sont pas retrouvées dans l'ensemble des tests décrivant un même phénotype. C'est la raison pour laquelle les différences significatives entre les sexes ne sont présentées que dans quelques cas particuliers (évaluation du poids, de l'activité locomotrice et de l'état du pelage). De même, pour le fond génétique, l'étude du 2^{ème} fond confirme amplement les données préliminaires obtenues sur le 1^{er} fond. Nous ne mentionnons donc le fond génétique que pour certaines expériences qui n'ont pas été faites sur le 2^{ème} fond.

1/ Poids corporels et activité locomotrice (ART1 et 2).

a. Poids corporel (Fig. 14)

Jusqu'à 6 à 8 semaines, le poids corporel des souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1 est significativement réduit par rapport aux souris WT. Par la suite, le poids des souris STOP KO femelles est comparable à celui des WT femelles, alors que les mutants mâles présentent encore un poids significativement plus faible jusqu'à l'âge de 20-24 semaines. Chez les mâles plus âgés, aucune différence significative de poids dépendant du génotype n'a été observée suggérant que les déficits sont récupérés au cours du développement post-natal. Cependant, nous avons remarqué que le poids moyen des cerveaux des souris STOP est encore significativement réduit à l'âge adulte, comparé aux WT (données non présentées).

Figure 14: Le poids corporel des souris STOP KO de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2 est diminué pendant le développement post-natal.



Le poids corporel des souris WT et STOP KO entre 0,5 et 27 semaines est exprimé en moyennes \pm SEM du poids mesuré en grammes (7-16 souris par génotype, femelles et mâles en proportions égales). * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ### $p < 0.0010$, comparaison entre les sexes.

b. Activité locomotrice (Fig. 15)

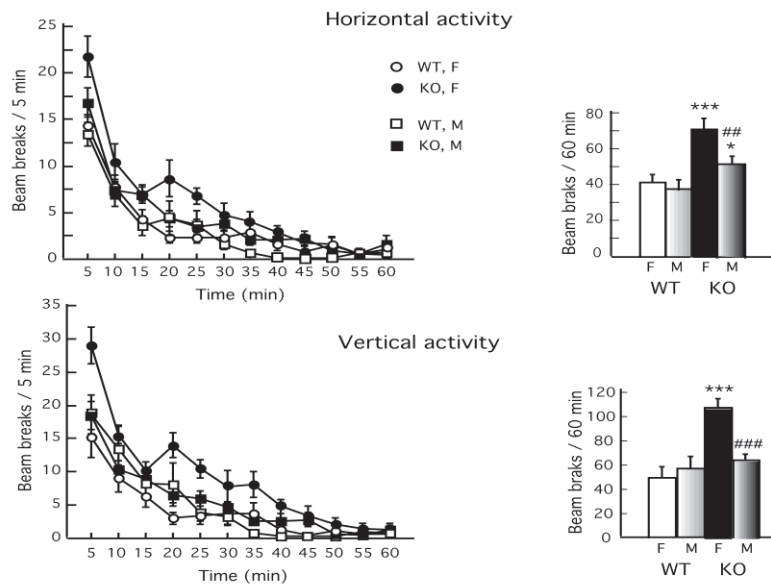
Nous avons aussi mesuré les activités locomotrices des souris mâles et femelles WT et STOP KO du 2ème fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1. Les souris mutantes sont hyperactives comparées aux WT, présentant des augmentations significatives des activités locomotrices horizontales (femelles: +74%, mâles: +45%) et verticales (femelles: +66%), comme déjà rapporté chez les mâles STOP KO du 1^{er} fond génétique (Andrieux et al., 2002, 2006, Brun et al., 2005, Fradley et al., 2005, Powell et al., 2007, Bouvrais-Veret et al., 2007, Begou et al., 2007).

L'hyperactivité des souris STOP KO était aussi apparente dans d'autres tests puisque le nombre de visites dans les 4 bras dans le test du labyrinthe surélevé, la distance totale parcourue dans le test du champ ouvert et le temps total d'exploration des objets dans le test de reconnaissance des objets sont augmentés (+51%, +74% et +137%, respectivement). Par contre, la vitesse moyenne des souris STOP KO durant les 5 jours de tests dans la piscine de Morris est diminuée significativement de 4%. Cette dernière observation n'est pas incompatible avec l'hyperactivité motrice

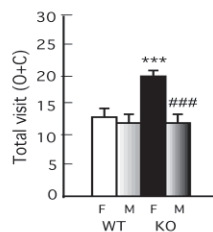
observée puisque les souris DAT KO qui présentent une hyperlocomotion marquée ne présentent pas d'augmentation de leur vitesse de nage (Weiss et al., 2007).

Figure 15: Hyperactivité locomotrice des souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1.

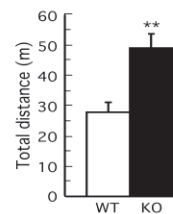
A - Locomotor activity



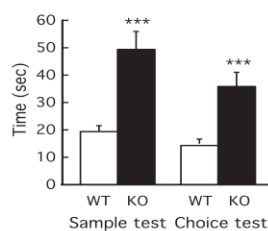
B - Elevated + maze



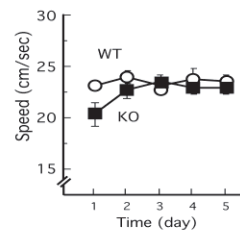
C - Open field



D - Object recognition



E - Spatial watermaze



A: Activité locomotrice. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM des scores de 12-17 mâles et femelles. B: Labyrinthe en croix surélevé. Moyennes \pm SEM du nombre total de visites dans les 4 bras de 11-14 mâles et femelles WT et STOP KO. C: Champ ouvert. Moyennes \pm SEM de la distance totale parcourue par 7-11 mâles et femelles WT et STOP KO. D: reconnaissance d'objet. Moyennes \pm SEM du temps total passé à explorer les objets pendant la phase de pré-test et de test par 9-13 mâles WT et STOP KO. E: Version spatiale de la piscine de Morris. Moyennes \pm SEM de la vitesse de nage de 10 mâles WT et 10 souris STOP KO. * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes, ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparaison entre les sexes.

c. Mouvements locomoteurs (Art 1, Fig. 5d)

Les nombreuses chutes des souris STOP KO depuis le bras ouvert du labyrinthe en croix surélevé (voir 3/ a.) et l'implication des monoamines dans la locomotion (Antri et al., 2003) nous ont incités à évaluer la qualité des mouvements locomoteurs chez ces mutants comparés au WT, en utilisant le test de locomotion sur tapis roulant. Les analyses des performances des souris WT et KO STOP femelles du 1er fond génétique BALBc/129 SvPas-F2 ne montrent pas d'effet du génotype sur la vitesse maximale et sur les performances locomotrices suggérant que les souris STOP KO femelles n'ont pas de déficit d'équilibre, ni d'altération du mouvement locomoteur.

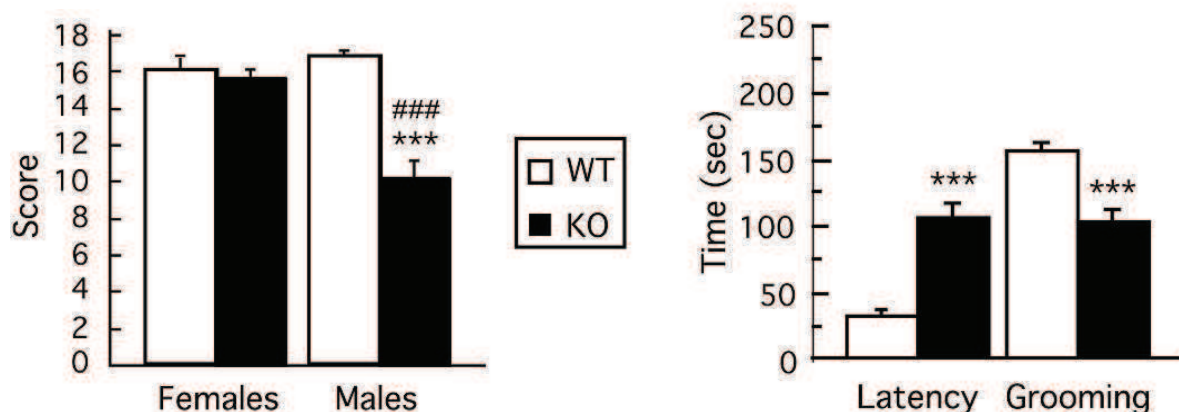
2/ Statut dépressif (ART 2)

Le statut dépressif des souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1 a été évalué à travers 5 tests comportementaux différents en utilisant des mâles et des femelles dans des proportions équivalentes.

a. Comportement de nettoyage (Fig. 16)

La diminution du comportement d'auto-nettoyage est proposée comme simulant l'aspect corporel négligé de patients déprimés (Willner, 1991). Nous avons donc coté la qualité du pelage chez les souris WT et STOP KO mâles et femelles. L'état du pelage des mâles STOP KO est significativement altéré par rapport aux mâles WT (-39%) et aux femelles STOP KO (-53%). Au contraire, le pelage des femelles STOP KO n'est pas significativement altéré par rapport aux femelles WT. Compte tenu de ces premiers résultats, nous avons cherché à déterminer les capacités de nettoyage des souris STOP KO en utilisant le test d'éclaboussement. Dans ce test, le comportement des souris STOP KO est altéré comparé à celui des souris WT: la latence avant le premier épisode d'auto-nettoyage est augmentée (+228%) et le temps passé à se nettoyer diminué (+34 %), comparés aux WT.

Figure 16 : Comportement d'auto-nettoyage des souris STOP KO.



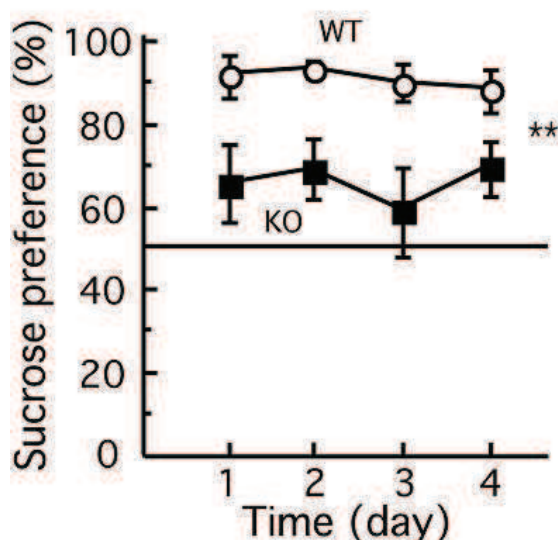
A: Etat du pelage. Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM des scores de 14-17 femelles et mâles WT et STOP KO, sur une échelle de 0 à 20. *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ### $p < 0.001$, comparaison entre les sexes. B: Test d'éclaboussement. Moyennes \pm SEM du temps de latence avant le premier épisode de toilettage et du temps total de toilettage de 12-14 femelles et mâles WT et STOP KO. *** $p < 0.001$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

b. Anhédonie (Fig. 17)

Chez la souris, une diminution de la consommation de nourriture et de fluides agréables au goût est interprétée comme un signe d'anhédonie et peut être considérée comme un symptôme de la dépression (Willner, 1991). L'appétence des souris pour le sucre a été mesurée en leur laissant le choix entre de l'eau et une solution sucrée à 4%. Au cours des 4 jours d'essais la moyenne des fluides consommés par les souris STOP KO par rapport aux souris WT est significativement diminuée de 28% et leur préférence pour l'eau sucrée est aussi significativement diminuée de 25%.

Même si les souris STOP KO présentent des altérations anatomiques au niveau des bulbes olfactifs et une diminution de la neurogenèse olfactive (Benardais et al., 2010) et que la schizophrénie et les troubles de l'humeur sont associés à des troubles de l'odorat et du goût (Atanasova et al., 2008), la diminution de préférence des souris STOP KO pour le sucrose n'est probablement pas due à un défaut d'odorat et de goût. En effet, i) dans le test de discrimination olfactive, les souris WT et les souris STOP KO montrent une préférence pour l'odeur précédemment associée au sucre; ii) après une privation de nourriture, les souris des deux génotypes cherchent activement les bonbons sucrés enfouis (Powell et al., 2007). Nos données suggèrent donc une diminution de la sensation de plaisir associée au sucre chez les souris mutantes comparées aux WT.

Figure 17 : Anhédonie chez les souris STOP KO.

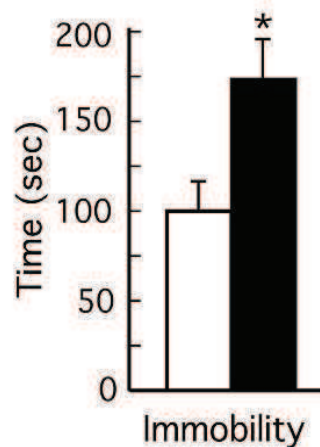


Moyennes \pm SEM de la préférence au sucrose (% sucrose / consommation de fluides totale) après 4 jours de 7-8 femelles et mâles WT et STOP KO. ** $p < 0.010$ (mesures répétées).

c. Comportement de désespoir

Le test de suspension par la queue et le test de la nage forcée représentent deux tests standards pour l'étude des comportements de désespoir par l'analyse du temps d'immobilité dans des situations aversives irréversibles (Willner, 1991). Dans le test de suspension par la queue, l'immobilité des souris STOP KO est significativement augmentée de 55%, comparée aux WT (Fig. 18).

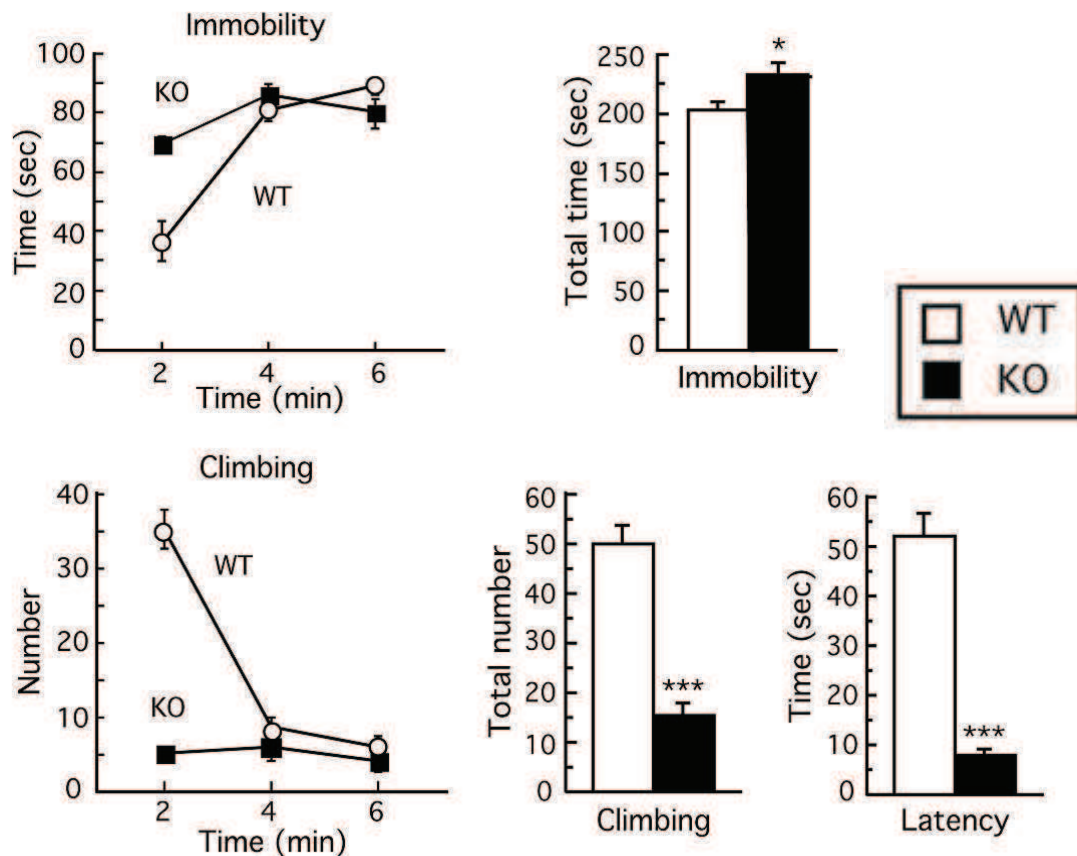
Figure 18: Performances des souris WT et STOP KO dans le TST.



Moyennes \pm SEM de la durée d'immobilité de 5-6 femelles et mâles WT et STOP KO. * $p < 0.050$, comparaison entre les génotypes.

De plus, dans le test de la nage forcée (Fig. 19), les souris STOP KO présentent un degré de résignation plus fort que leurs congénères WT, caractérisé par une augmentation du temps d'immobilité total (+15%), une diminution du nombre de redressements le long de la paroi (-69%) et une diminution de la latence avant le premier épisode d'immobilité (-85%).

Figure 19: Performances des souris WT et STOP KO dans le FST



Moyennes \pm SEM de la durée d'immobilité, du nombre de tentatives de redressement et de la latence d'immobilité pour 11-13 femelles et mâles WT et STOP KO. * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

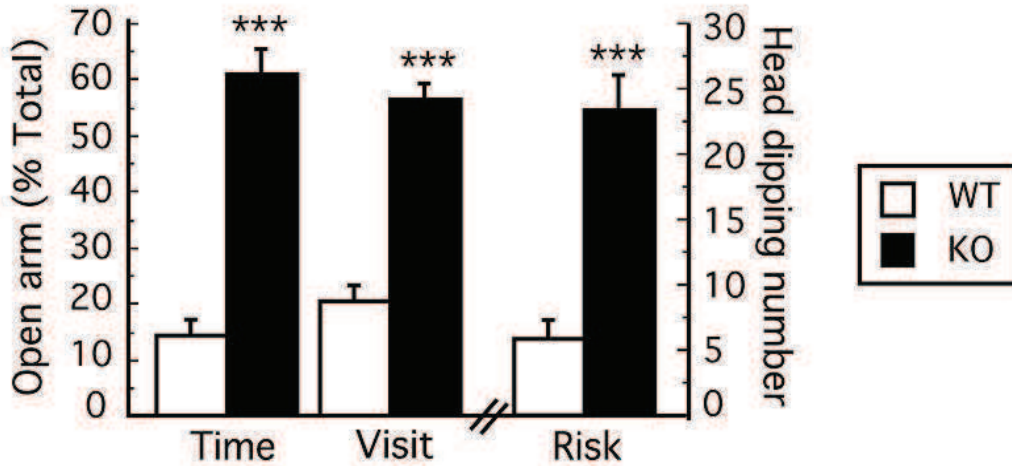
3/ Statut anxieux (ART 2)

Le statut anxieux des souris STOP KO a été évalué à travers 4 tests différents avec un nombre de souris mâles et femelles équivalent. Ainsi, nous avons mesuré l'anxiété dans des tests comportementaux basés sur un conflit existant chez la souris: une tendance naturelle à explorer l'environnement et une aversion innée pour les zones de plein champ et/ou fortement éclairées.

a. Labyrinthe en croix surélevé (Fig. 20)

Dans le labyrinthe en croix surélevé, les souris STOP KO du 2^{ème} fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1 présentent une plus grande activité exploratoire puisque le nombre d'entrées dans les 4 bras est augmenté de 29%. Les souris mutantes présentent aussi une augmentation du % de temps passé et du % d'entrées dans les bras ouverts (x 4.32 et x 2.75 respectivement) ainsi qu'une forte augmentation de la prise de risque (+292%), en accord avec les résultats obtenus précédemment chez les souris du 1^{er} fond génétique.

Figure 20: Performances des souris WT et STOP KO dans le test du labyrinthe en croix surélevé.

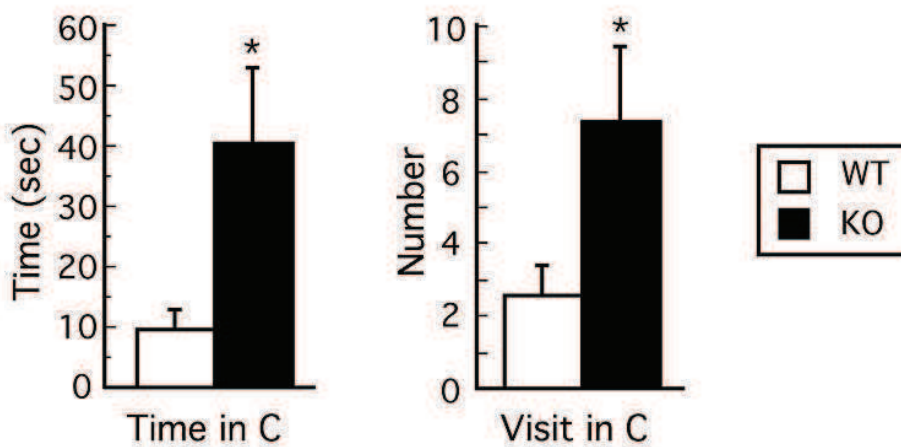


Moyennes \pm SEM du pourcentage de temps passé, du pourcentage du nombre de visites dans les bras ouverts et du nombre de prises de risques de 11-14 femelles et mâles WT et STOP KO.*** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes

b. Champ ouvert (Fig. 21)

Dans le test du champ ouvert, les souris STOP KO du 2ème fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1 sont hyperactives, parcourant une plus grande distance totale que leurs congénères WT (+74%). De plus, les souris STOP KO montrent une diminution de leur statut anxieux, caractérisée par une augmentation du temps passé (+324%), du nombre de visites (+178%) et de la distance parcourue (+119%) dans le carré central, en accord avec les données précédemment obtenues chez les souris du 1^{er} fond génétique (Art 1).

Figure 21: Performances des souris WT et STOP KO dans le test du champ ouvert.

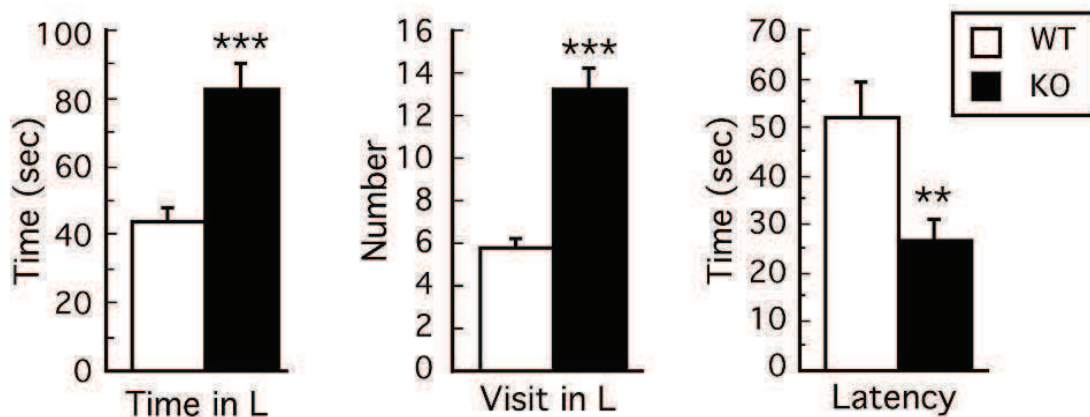


Moyennes \pm SEM du temps passé et du nombre de visites dans le carré central (C) de 7-11 femelles et mâles WT et STOP KO. * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, comparaison entre les génotypes.

c. Boîte claire/obscur (Fig. 22)

Dans le test de la boîte claire-obscur, les souris STOP KO manifestent une diminution de leur statut anxieux, caractérisée par une augmentation du temps passé (+88%) et du nombre de visites (+128%) dans le compartiment anxigène éclairé, ainsi qu'une diminution de la latence avant la première visite (-48%).

Figure 22 : Performances des souris WT et STOP KO dans le test de la boîte claire-obscur.

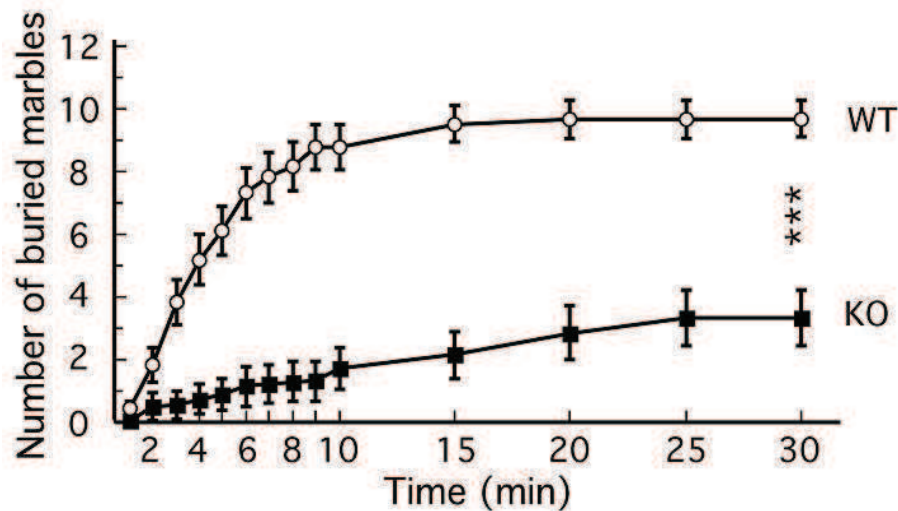


Moyennes \pm SEM du temps passé, du nombre de visites dans le compartiment clair et de la latence avant la première visite de 9-13 femelles et mâles WT et STOP KO. ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

d. Enfouissement des billes (Fig. 23)

Dans le test d'enfouissement des billes, les souris considèrent les billes comme potentiellement dangereuses. Le nombre de billes enfouies par les souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1, est diminué de 65% après 30 minutes suggérant que les souris STOP KO ne considèrent pas les billes comme des objets anxigènes.

Figure 23 : Performances des souris WT et STOP KO dans le test d'enfouissement des billes



Moyennes \pm SEM du nombre de billes enfouies par 11-17 femelles et mâles WT et STOP KO. *** $p < 0.001$, mesures répétées, comparaison entre les génotypes.

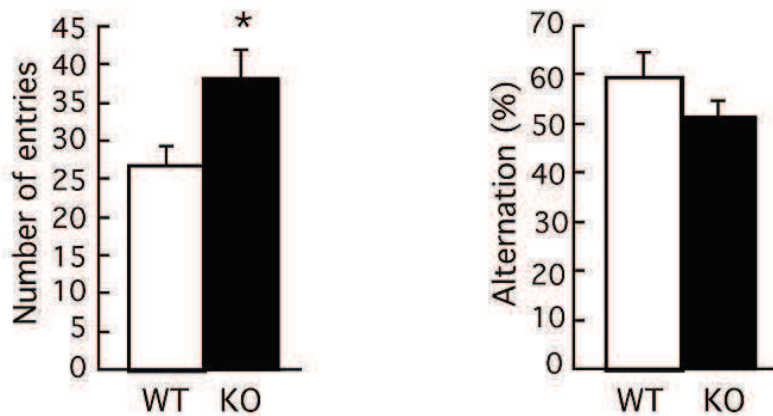
4/ Performances cognitives et mnésiques (ART 2)

Des études précédentes montrant des défauts anatomiques et plastiques chez les souris STOP KO (Andrieux et al., 2002, Powell et al., 2007) nous ont incités à évaluer les performances cognitives des souris mâles STOP KO du 2ème fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1, comparées aux WT. Pour commencer, les capacités de mémorisation des souris ont été mesurées dans le test d'alternance spontanée dans le labyrinthe en Y, qui évalue la mémoire à très court terme (Kokkinidis et Anisman, 1976), et dans le test de reconnaissance d'objets qui fait appel à des mémoires à court et à long terme (Bevins et Besheer, 2006).

a. Alternance spontanée (Fig. 24)

Dans le labyrinthe en Y, les souris STOP KO effectuent un nombre plus important d'entrées dans les 3 bras (+43%). Cependant, l'alternance spontanée des souris STOP KO n'est pas significativement diminuée chez les souris mutantes. Ce résultat indique que leur mémoire à très court terme est préservée, mais il est en désaccord avec des études précédentes sur le fond génétique BALBc/129 SvPas-F2 (Delotterie et al., 2010). Cette contradiction pourrait être due aux différents fonds génétiques utilisés ou à des différences de conditions expérimentales.

Figure 24 : Performances des souris WT et STOP KO dans le test d'alternance spontanée

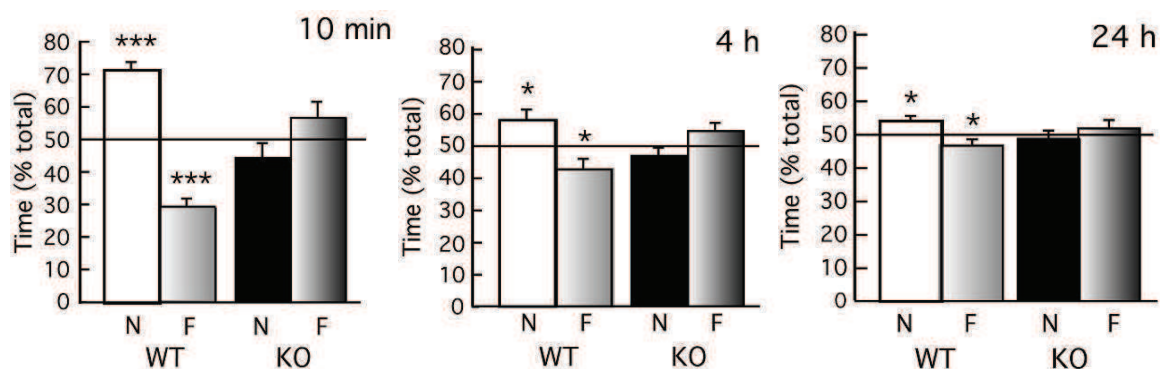


Moyennes \pm SEM du nombre d'entrées dans les 3 bras et du % d'alternance spontanée de 9-10 mâles WT et STOP KO. * $p < 0.050$, comparaison entre les génotypes.

b. Reconnaissance d'objets nouveaux (Fig. 25)

Dans le test de reconnaissance d'objets nouveaux, les différents essais ont été réalisés avec des intervalles de 10 min, 4 et 24 heures entre le pré-test et le test. Le temps total d'exploration des objets pendant les phases de pré-test et de test sont augmentés (+100 à +150%) chez les souris STOP KO, quelque soit l'intervalle de temps. De plus, chez les souris mutantes, les % de préférence pour le nouvel objet est invariablement de 50% après 10 min, 4h et 24h, alors que leurs congénères sauvages préfèrent significativement le nouvel objet pour ces mêmes intervalles de temps, ce qui suggère que leur mémoire à court et à moyen terme est grandement altérée.

Figure 25 : Performances des souris WT et STOP KO dans le test de reconnaissance d'objets nouveaux.

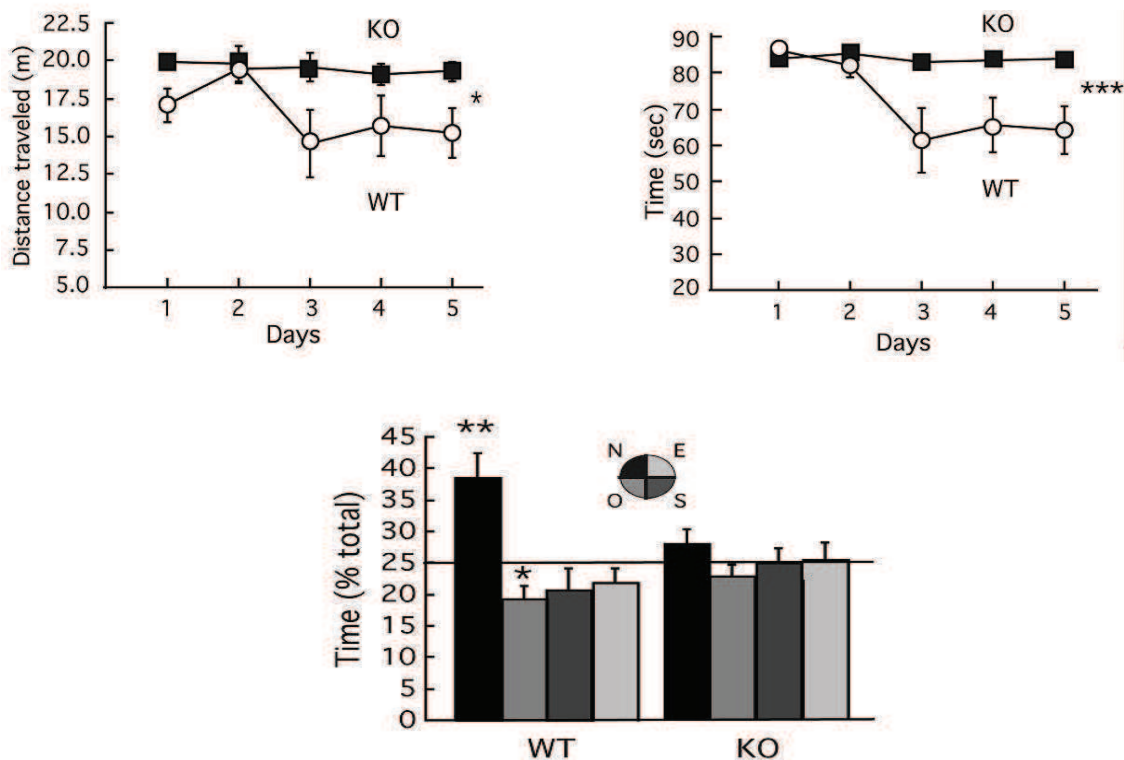


Moyennes \pm SEM du % de temps passé à explorer le nouvel objet (N) et l'objet familier (F), après un intervalle de 10 min, 4h et 24h entre les phases de pré-test et de test, par 9-13 mâles WT et STOP KO. ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$; comparaison entre les objets (Test t de Student).

c. Test spatial de la piscine de Morris (Fig. 26)

Finalement, la mémoire spatiale des souris STOP KO a été évaluée dans le test de la piscine de Morris. Les souris WT présentent une amélioration du temps (-25%) et de la distance parcourue (-24%) pour atteindre la plateforme immergée, entre le jour 1 et le jour 5, significative d'un apprentissage de la tâche. Au contraire, les performances des souris STOP KO restent inchangées au cours des essais. De plus, la proportion d'essais réussis est significativement plus basse chez les souris STOP KO. Pour caractériser la stratégie spatiale des souris, le test du quadrant a été effectué le sixième jour. Dans ce test, seules les souris WT passent plus de temps (+17-19%) et nagent sur une plus grande distance (+13-18%), dans le quadrant de la piscine qui contenait auparavant la plateforme submergée. L'ensemble de ces données montrent que les souris STOP KO manifestent un profond déficit d'apprentissage et de mémoire spatiaux.

Figure 26: Performances des souris WT et STOP KO dans la piscine de Morris (version spatiale).



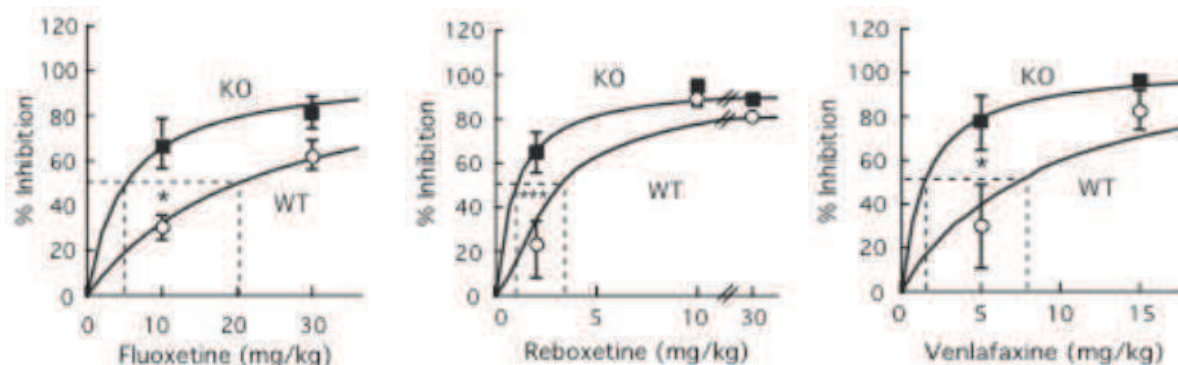
En haut: moyennes \pm SEM du temps passé et de la distance parcourue pour trouver la plateforme immergée par 10 mâles WT et STOP KO, au cours des 5 jours d'apprentissage. * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$ (mesures répétées). En bas: Test des quadrants. Moyennes \pm SEM du % de temps passé dans chaque quadrant par 10 mâles WT et STOP KO. (N) : quadrant cible. * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, comparaison entre les quadrants (Test t de Student).

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

A/ Effets comportementaux de l'administration aiguë d'antidépresseurs (ART 2)

Les fortes variations régionales de densité du SERT et du NET observées chez les souris STOP KO nous ont incités à tester la réponse de ces souris à l'administration aiguë d'antidépresseurs, dans le test de suspension par la queue qui se prête bien aux mesures en série (Fig. 27). Nous avons par conséquent évalué la sensibilité des souris du 2ème fond génétique à une injection aiguë, trente minutes avant le test, de fluoxétine, sélective de SERT, de venlafaxine, sélective de SERT et de NET, et de réboxétine, sélective de NET. Des doses faibles d'antidépresseurs, peu ou pas actives sur l'immobilité des souris WT, réduisent très fortement l'immobilité des souris STOP KO. En effet, la valeur de la dose inhibitrice 50 % (DI50) de la fluoxétine, de la venlafaxine et de la réboxétine est diminuée de 74%, 78% et 81%, respectivement, chez les souris mutantes comparées aux WT. Cette étude suggère que les souris STOP sont hypersensibles à l'effet aigu des inhibiteurs de recapture de la 5-HT et de la NA dans ce test. Cette hypersensibilité pourrait refléter une moindre compétition entre la sérotonine et/ou la noradrénaline et les différents antidépresseurs testés. Cependant, ces résultats pourraient aussi être le reflet de leur hypersensibilité à une injection intrapéritonéale (voir EFFET DU STRESS 1b).

Figure 27: Hypersensibilité des souris STOP KO de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1 aux effets d'un traitement aigu par un antidépresseur dans le TST



Moyennes \pm SEM du % d'inhibition de l'immobilité induit par la fluoxétine, la venlafaxine et la réboxétine (3-5 femelles et mâles par génotype, par traitement et par dose). Les lignes en pointillés indiquent les valeurs de DI50 des antidépresseurs. * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, comparaison entre les génotypes par le test post hoc de Fisher.

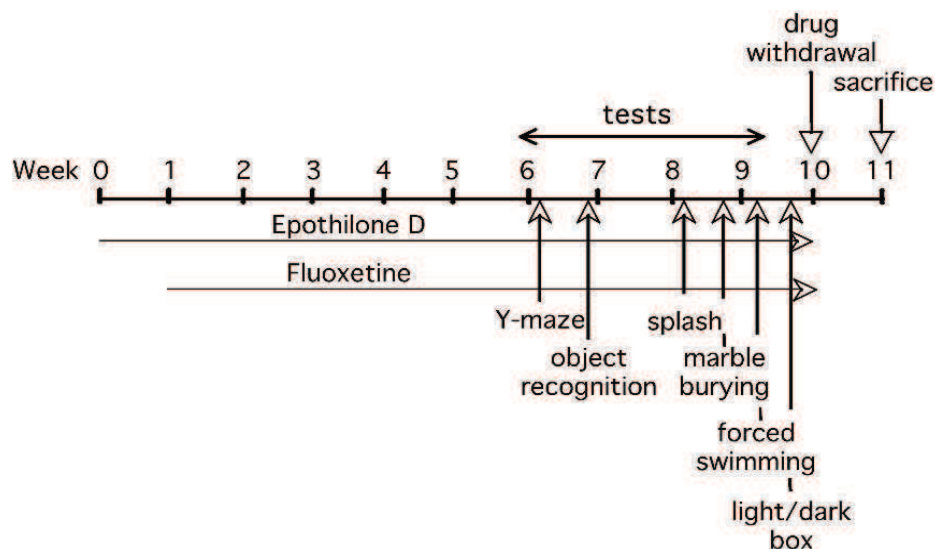
B/ Effets comportementaux et biochimiques de traitements chroniques par l'épothilone D et la fluoxétine (ART 3)

La validité prédictive pharmacologique d'un modèle animal préclinique est atteinte lorsque certains déficits observés dans la maladie étudiée sont améliorés par les traitements actuellement disponibles en clinique et, si possible, dans les délais thérapeutiques qui caractérisent les réponses chez l'homme (Cryan et al., 2002, Berton et Nestler, 2006).

1/ Dose et durée des traitements chroniques par l'épothilone D et la fluoxétine

La dose (1 mg/kg, une fois par semaine, administration intrapéritonéale) et la durée (au moins 5 semaines) du traitement à l'épothilone D ont été choisies en accord avec les données précédemment publiées (Andrieux et al., 2006) et sur les conseils d'Annie Andrieux et d'Annie Schweitzer. La dose de fluoxétine (10 mg/kg/jour, Prozac© dans l'eau de boisson) a été choisie en accord avec les données d'inhibition aiguë de l'immobilité des souris STOP KO dans le test de suspension par la queue et la durée du traitement (au moins 4 semaines) en accord avec le délai thérapeutique observé en clinique (Frazer et Benmansour, 2002). Les traitements chroniques ont été poursuivis pendant toute la durée des tests et ont été finalement arrêtés 7 jours avant le sacrifice des souris. Toutes les souris traitées étaient des mâles et ont été soumises à la même série de tests, dans le but de diminuer les différences liées au stress, à la manipulation des souris et aux conditions environnementales générales. Les différents tests effectués et leur séquence ont été choisis pour leur facilité et leur rapidité de mise en œuvre et pour minimiser les stress subis (ie : du test le moins stressant au plus stressant, Fig. 28).

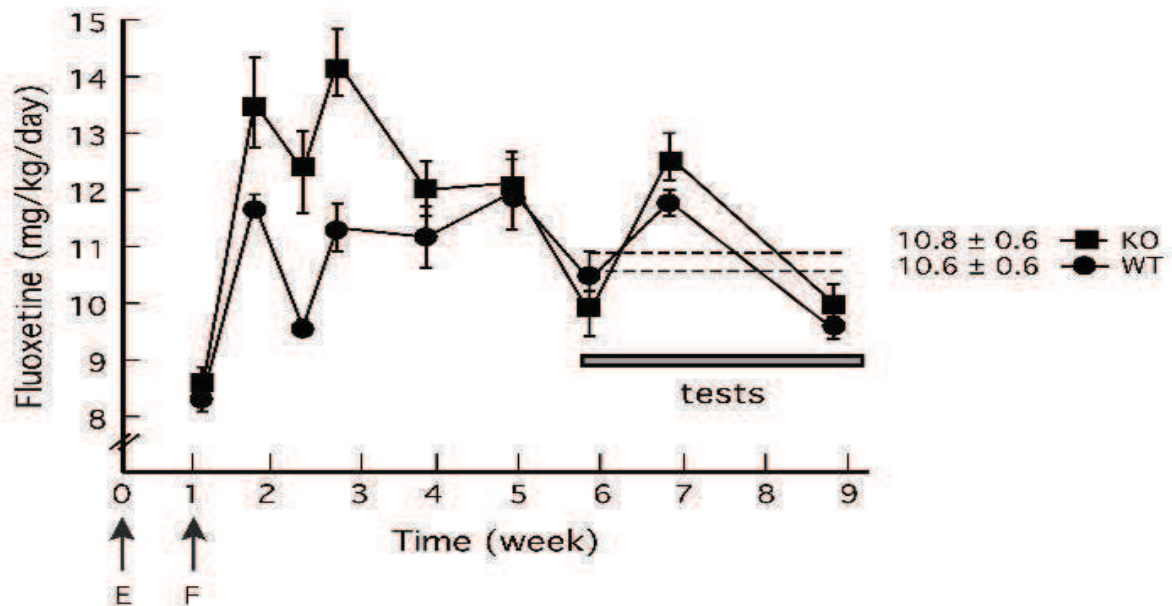
Figure 28: Schéma des traitements chroniques et de la séquence de tests.



Tout au long du traitement chronique par la fluoxétine, la consommation des fluides et le poids corporel des souris ont été mesurés dans le but d'ajuster la dose d'épothilone D à 1 mg/kg et surtout la dose de fluoxétine autour de 10 mg/kg/jour. La

consommation de fluoxétine mesurée durant les 6 premières semaines de traitement est légèrement, mais significativement, augmentée chez les souris STOP KO comparées aux WT (+10%). Cependant, pendant la période de test (semaines 6 à 9), la consommation de fluoxétine est similaire entre les souris WT et KO STOP (10.6 ± 0.6 and 10.8 ± 0.6 mg/kg/jour, respectivement, Fig. 29).

Figure 29: Consommation de fluoxétine par les mâles WT et STOP KO entre le jour 7 et le jour 63.



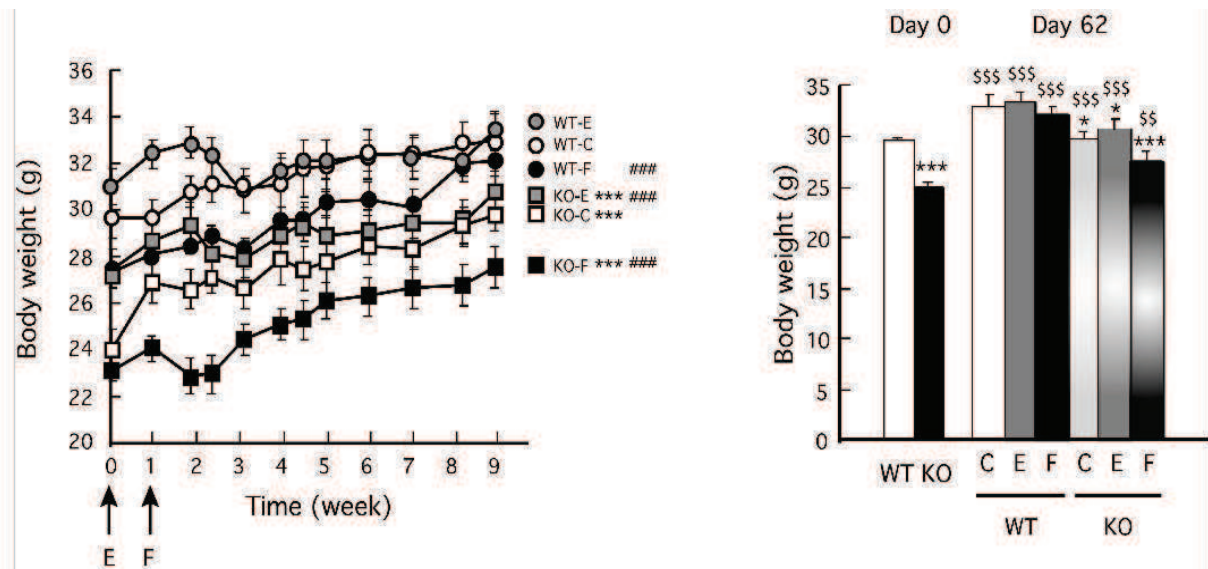
Moyennes \pm SEM en mg/kg/jour pour 10 mâles par génotype et par traitement. Lignes pointillées: moyenne de la consommation de fluoxétine pendant la période de test (jour 41 à jour 63).

2/ Effet des traitements chroniques sur le poids corporel et la consommation de fluides des souris STOP KO

a. Effet des traitements chroniques sur le poids corporel (Fig. 30)

Comme montré précédemment, le poids des souris mâles STOP KO du 2ème fond génétique versus WT est significativement diminué au début du traitement (-15%) et cette diminution de poids persiste tout au long des traitements (control : -13%; épothilone: -10%; fluoxétine: -15%). En revanche, alors que le traitement chronique par l'épothilone D n'a pas d'effet sur le poids des souris WT, il augmente significativement le poids des souris STOP KO (+5%). A l'opposé, le traitement chronique par la fluoxétine induit une baisse significative du poids corporel des souris des deux génotypes (WT: -6%; STOP KO: -9%). Cette perte de poids correspond à une action bien connue des inhibiteurs de la recapture 5-HT, qui promeuvent une hypophagie (Yen et Fuller, 1992, Curzon et al., 1997).

Figure 30: Effets des traitements chroniques sur le poids corporel.

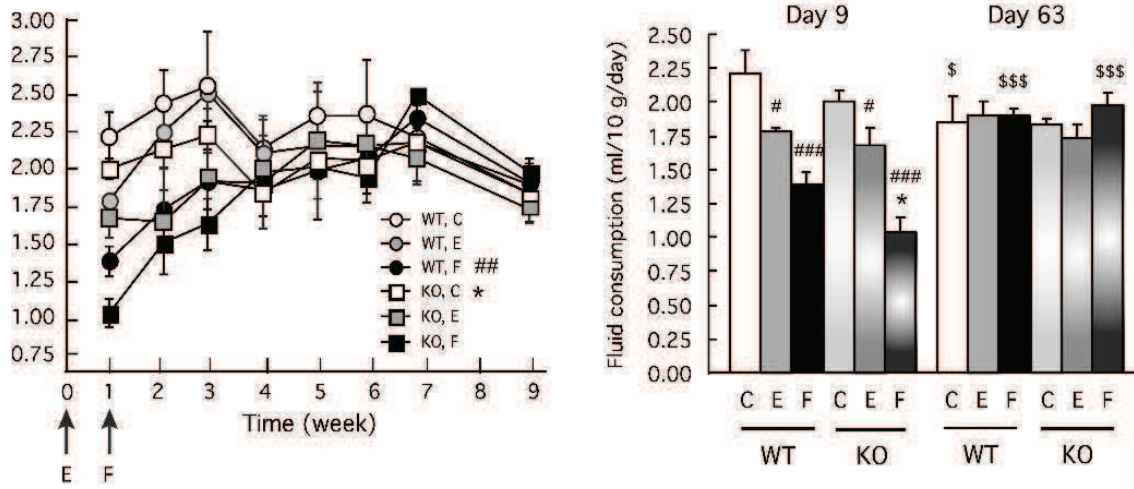


Moyennes \pm SEM pour 10 mâles par génotype et par traitement. C, E et F: traitement chronique contrôle, par l'épothilone D et par la fluoxétine, respectivement. Test post hoc de Fisher: * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements (mesures répétées); \$\$ $p < 0.010$, \$\$\$ $p < 0.001$, comparaison entre les jours 0 et 62 du traitement.

b. Consommation de fluides pendant le traitement chronique (Fig. 31)

Tout au long des traitements chroniques par l'épothilone D et à la fluoxétine, la consommation de fluides par les souris STOP KO contrôles comparées aux souris WT contrôles est significativement diminuée (-10%). Alors que le traitement par l'épothilone D n'a pas d'effet notable, le traitement par la fluoxétine diminue significativement la consommation moyenne de fluide chez les souris. Après seulement 2 jours de traitement (Jour 9), la fluoxétine induit un effet hypodyspique chez les souris WT (-37%) et STOP KO (-48%), qui n'est plus visible après 63 jours de traitement. Cette diminution de la prise de fluide induite est aussi un effet connu des inhibiteurs de la recapture 5-HT, probablement associé à leur effet sur la prise de nourriture (Silva & Brandao 2000, Thompson et al., 2004). En outre, la tolérance des souris des deux génotypes à l'effet hypodyspique induit par la fluoxétine peut être reliée à la tolérance aux effets hypophagiques rapportée chez la souris au cours d'un traitement chronique par la fluoxétine (McGuirk et al., 1992).

Figure 31: Consommation de fluides pendant les traitements chroniques



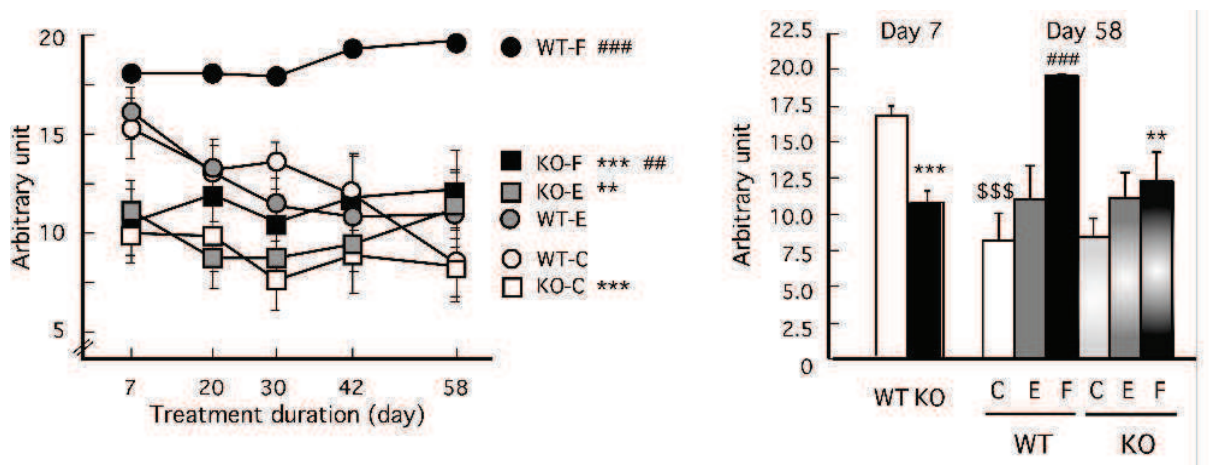
A gauche: Consommation totale de fluides au cours du traitement (10 mâles par génotype et par traitement). Moyennes \pm SEM exprimées en ml/10 g de poids corporel/jour. A droite: Comparaison de la consommation de fluide entre le jour 9 et le jour 63. Moyennes \pm SEM. Test post hoc de Fisher: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements; \$\$\$ $p < 0.001$, comparaison entre les jours du traitement.

3/ Effets des traitements chroniques sur le statut dépressif.

a. Etat du pelage (Fig. 32)

L'état du pelage des souris mâles traitées a été régulièrement évalué au cours des traitements chroniques par la même expérimentatrice, ignorante des génotypes et des traitements. Comme précédemment rapporté, l'état du pelage des souris STOP KO est significativement altéré par rapport aux WT quel que soit le traitement (contrôle: -29%, épothilone D: -21%, fluoxétine: -39%). De plus, alors que l'épothilone D n'a aucun effet sur l'état du pelage des souris WT et mutantes, le traitement chronique à la fluoxétine améliore significativement l'état du pelage des souris WT (+48%) et des souris STOP KO (+28%). Enfin, alors qu'au cours du temps l'état du pelage des souris WT contrôles se dégrade fortement (-46%), celui des souris STOP KO contrôles reste stable. Ainsi, à la fin du traitement, l'état du pelage des souris WT et STOP KO contrôles n'est plus différent.

Figure 32: Effets des traitements chroniques sur l'état du pelage des souris WT et STOP KO.

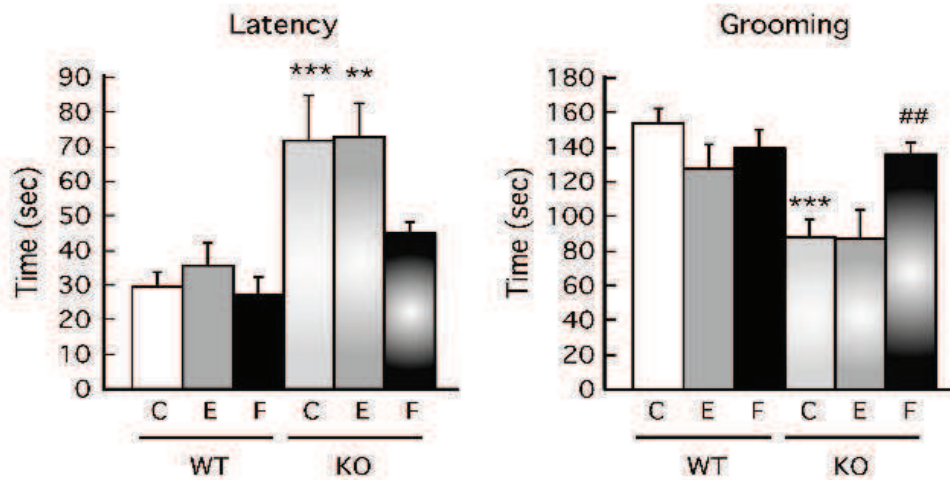


Les valeurs représentent les moyennes \pm SEM des scores de 10 mâles WT et STOP KO traités par un excipient (C), par l'épothilone D (E) à partir du jour 1 et par la fluoxétine (F) à partir du jour 7. Test post hoc de Fisher: ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements; \$\$\$ $p < 0.001$, effet du temps.

b. Test d'éclaboussement (Fig. 33)

Dans le test d'éclaboussement, les souris STOP KO contrôles montrent une diminution significative du comportement d'auto-nettoyage, caractérisée par une augmentation de la latence à se nettoyer (+99%) et une diminution du temps total de nettoyage (-42%), comparées aux souris WT contrôles et en accord avec les observations faites en situation basale. Le traitement chronique par l'épothilone D n'a pas d'effets sur le comportement d'auto-nettoyage des souris WT et STOP KO. En revanche, le traitement chronique par la fluoxétine produit un effet antidépresseur sur les souris mutantes, en augmentant significativement le temps de nettoyage (+54%) et en diminuant, mais de façon non significative, la latence de nettoyage (-37%) des souris STOP KO. A la fin du traitement, les performances de nettoyage des souris STOP KO traitées à la fluoxétine ne diffèrent plus de celles des souris WT contrôles.

Figure 33: Effets des traitements chroniques dans le test d'éclaboussement.

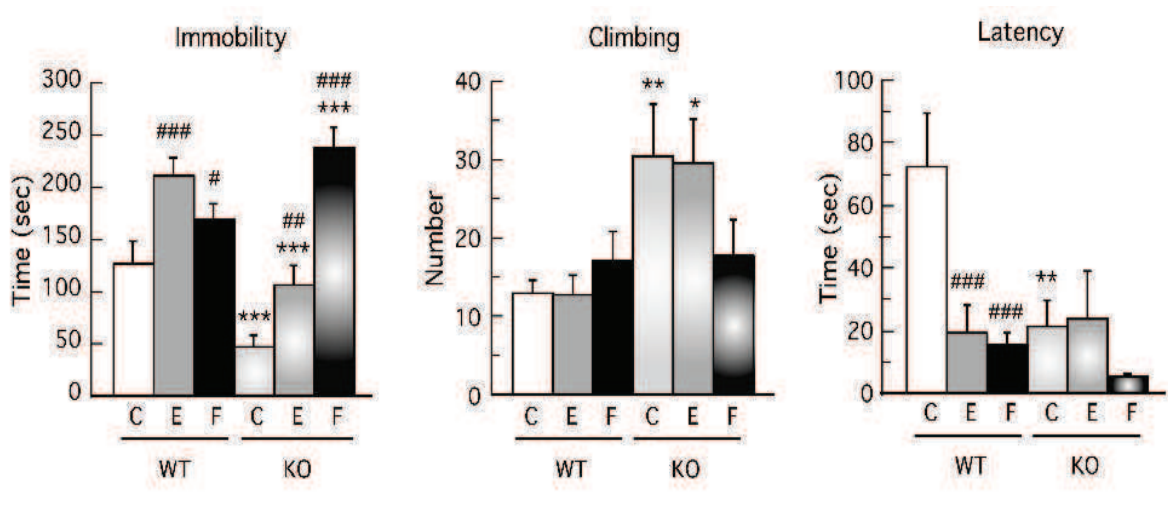


Moyennes \pm SEM de la latence avant le premier épisode de toilettage et du temps passé au toilettage pour 10 mâles WT et STOP KO traités par un excipient (C), par l'épothilone D (E) et par la fluoxétine (F). Test post hoc de Fisher: ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ## $p < 0.010$, comparaison entre les traitements.

c. Test de la nage forcée (Fig. 34)

Dans ce test, de façon tout à fait inattendue, les souris STOP KO contrôles présentent un comportement de résignation moindre que les souris WT, caractérisé par une diminution d'immobilité (-62%) et une augmentation du nombre de tentatives de redressement vertical (+135%), contrairement aux résultats obtenus dans des conditions basales. Cependant, la latence avant le premier épisode d'immobilité est toujours significativement diminuée (-71%). Le traitement chronique par l'épothilone D et la fluoxétine induisent paradoxalement un «comportement de désespoir» chez les souris des deux génotypes en augmentant le temps d'immobilité (épothilone-WT: +67%, épothilone-KO: +123%, fluoxétine-WT: +34%, fluoxétine-KO: +400%) et, chez les souris WT en diminuant la latence du premier épisode d'immobilité (épothilone: -73%, fluoxétine: -78%). L'épothilone D et la fluoxétine n'ont pas d'effets significatifs sur le nombre de tentatives de redressements chez les souris des deux génotypes.

Figure 34: Effets des traitements chroniques dans le test de la nage forcée.



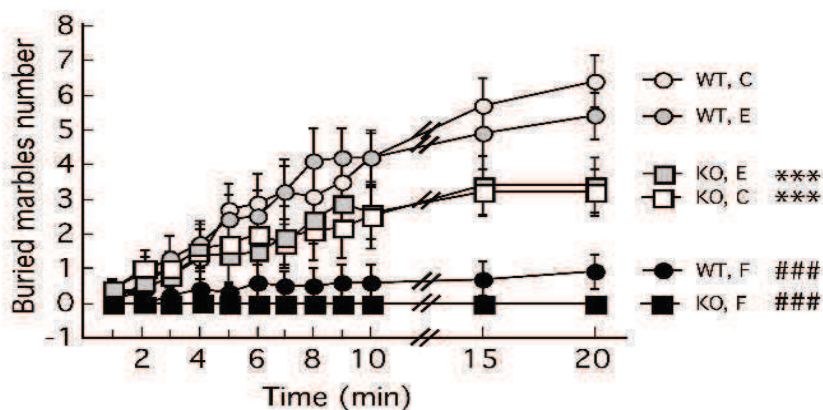
Moyennes \pm SEM de la durée d'immobilité, de la latence avant le premier épisode d'immobilité et des tentatives de redressement vertical pour 9-10 mâles WT et STOP KO traités par un excipient (C), par l'épothilone D (E) et par la fluoxétine (F). Test post hoc de Fisher: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; # $p < 0.050$, ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements.

4/ Effets des traitements chroniques sur le statut anxieux.

a. Test d'enfouissement des billes (Fig. 35)

Comme dans les conditions basales, les souris STOP KO traitées ne considèrent pas les billes comme anxiogènes, puisque elles enfouissent significativement moins de billes que les souris WT traitées (contrôles: -33%; épothilone: -38%, fluoxétine: -100%). De plus, alors que le traitement par l'épothilone D n'a pas d'effet dans ce test, le traitement chronique par la fluoxétine exerce un effet significatif de type anxiolytique sur les souris des deux génotypes, en diminuant significativement le nombre de billes enfouies (WT: -85 %; STOP KO: -100%). en 20 minutes.

Figure 35: Effets des traitements chroniques dans le test d'enfouissement des billes.

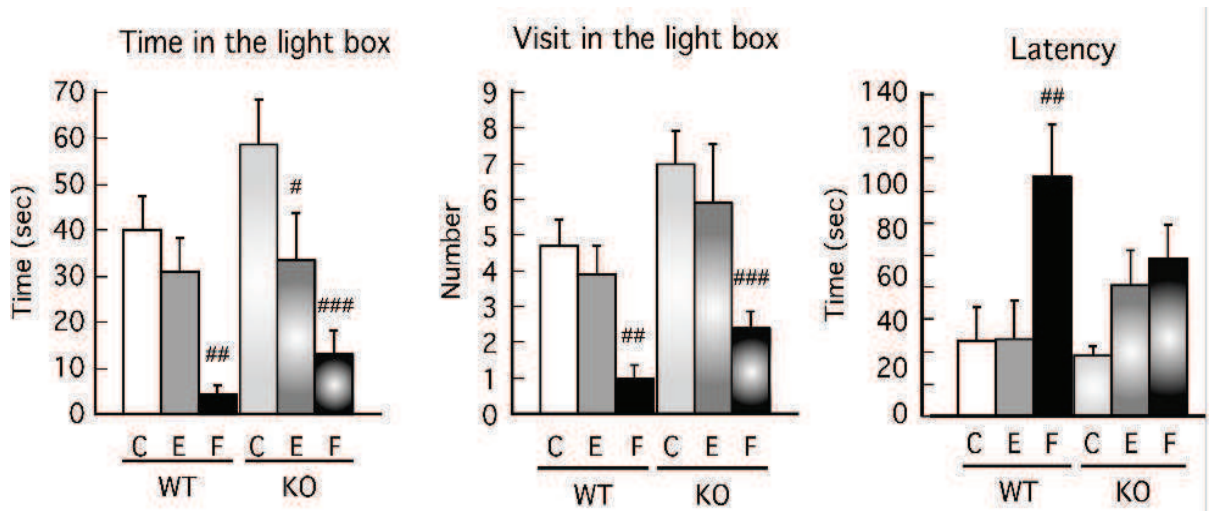


Moyennes \pm SEM du nombre de billes enfouies par 10 mâles WT et STOP KO traités par un excipient (C), par l'épothilone D (E) et par la fluoxétine (F). Test post hoc de Fisher: *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements.

b. Test de la boîte claire obscure (Fig. 36)

Contrairement aux résultats obtenus dans des conditions basales, les souris STOP KO contrôles ne manifestent pas de réduction de l'anxiété dans ce test, comparées aux souris WT contrôles. De plus, alors que l'épothilone D n'a pas d'effet sur les performances des souris WT, il a un effet anxiogène chez les souris STOP KO, caractérisé par une diminution du temps passé dans la boîte claire (-43%). Le traitement par la fluoxétine induit il aussi un effet anxiogène paradoxal sur les souris des deux génotypes, en diminuant le temps passé (WT: -89%; STOP KO: -77%) et le nombre de visites (WT: -79%; KO: -66%) et en augmentant la latence de la première visite dans la boîte claire (WT: +216%; KO: +158%).

Figure 36: Effets des traitements chroniques dans le test de la boîte claire/obscur.



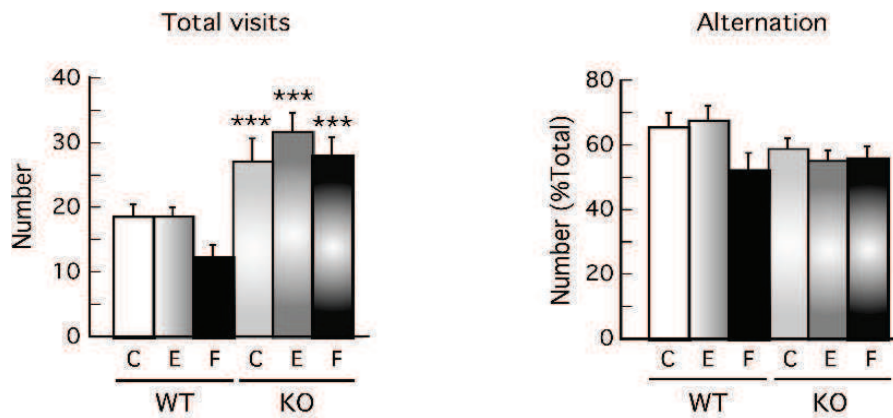
Moyennes \pm SEM du temps passé, du nombre de visites et de la latence avant la première visite dans le compartiment clair, pour 9-10 mâles WT et STOP KO traités par un excipient (C), par l'épothilone D (E) et par la fluoxétine (F). Test post hoc de Fisher: # $p < 0.050$, ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements.

5/ Effets des traitements chroniques sur les performances mnésiques.

a. Alternance spontanée (Fig. 37)

Comme dans les conditions basales, le nombre total de visites dans les trois bras des souris STOP KO traitées est significativement augmenté, comparé aux WT traitées (contrôles: +45%, épothilone: +71%; fluoxétine: +126%). Aucun des traitements chroniques n'a d'effet sur l'activité exploratoire et l'alternance spontanée des souris des deux génotypes.

Figure 37: Effets des traitements chroniques dans le test d'alternance spontanée.

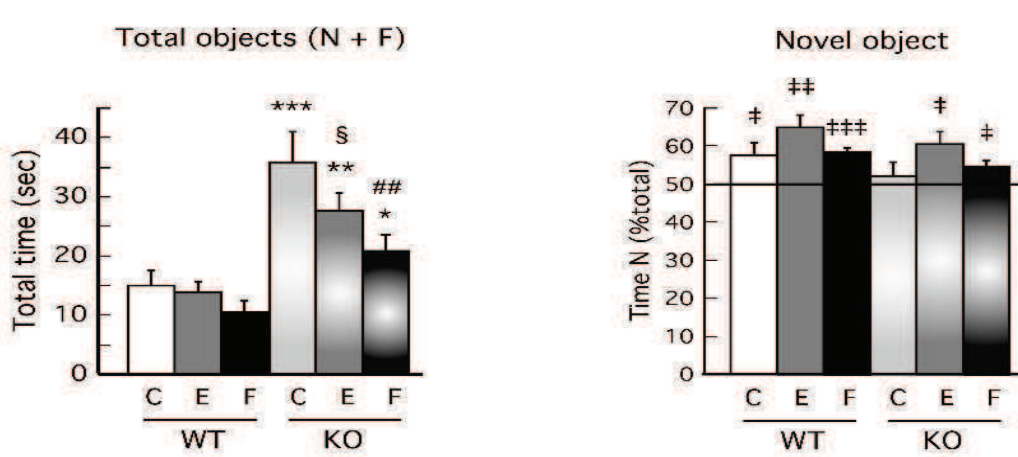


Moyennes \pm SEM du nombre total de visites dans les trois bras du labyrinthe en Y et du pourcentage d'alternance spontanée pour 9-10 mâles WT et STOP KO traités par un excipient (C), par l'épothilone D (E) et par la fluoxétine (F). Test post hoc de Fisher: *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes.

b. Reconnaissance d'un nouvel objet (Fig. 38)

Dans ce test, le temps d'exploration total des objets par les souris STOP KO traitées est augmenté comparé aux souris WT (contrôles: +138%; épothilone: +100%; fluoxétine: +97%), en accord avec les observations effectuées dans des conditions basales. Cependant, alors que les traitements chroniques par la fluoxétine et l'épothilone n'ont pas d'effets sur le temps d'exploration des souris WT, ils diminuent significativement le temps d'exploration des objets par les souris STOP KO (épothilone: -23%; fluoxétine: -42%). De plus, en accord avec les performances basales, les souris STOP KO contrôles n'explorent pas préférentiellement les nouveaux objets, après 10 minutes d'intervalle entre les phases de pré-test et de test. De façon intéressante, l'épothilone et la fluoxétine améliorent significativement les performances des souris STOP KO à distinguer les nouveaux objets.

Figure 38: Effets des traitements chroniques dans le test de reconnaissance d'objets.



*Moyennes ± SEM du temps total passé à explorer les 4 objets dans la phase de pré-test et du % de temps passé à explorer les 2 nouveaux objets dans la phase de test par 9-10 mâles WT et STOP KO traités par un excipient (C), par l'épothilone D (E) et par la fluoxétine (F). Test post hoc de Fisher: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; \$ $p=0,054$, ## $p < 0.010$, comparaison entre les traitements; Test de Student: ‡ $p < 0.050$, †† $p < 0.010$, ††† $p < 0.001$, comparaison entre les objets nouveaux et familiers.*

6/ Effets des traitements chroniques sur les densités de SERT et de NET (Tableaux 7 et 8)

Afin de mieux comprendre les effets des traitements chroniques, nous avons tout d'abord mesuré la densité de SERT et de NET dans différentes régions cérébrales des souris WT et STOP KO traitées. Comme dans les conditions basales, les densités de SERT chez les souris STOP KO contrôles, comparées aux WT contrôles, est significativement augmentée d'environ 30% à 40% aux niveaux des régions contenant les corps cellulaires noradrénergiques (locus coeruleus), sérotoninergiques (raphé dorsal intermédiaire, raphé dorsal et raphé médian) et dopaminergiques (substance noire et aire ventrale tegmentale). Au contraire, la densité du SERT était fortement diminuée dans toutes les aires de projections du cerveau antérieur (de 30% dans le septum médian à 90% dans le cortex entorhinal médian). D'une façon similaire, mais dans une moindre mesure, la densité de NET chez les souris STOP KO contrôles comparées aux souris WT contrôles est augmentée de 20% à 40% dans les régions contenant les corps cellulaires sérotoninergiques et dopaminergiques, à l'exception notable du locus coeruleus et de la substance noire. Au contraire, la densité de NET est diminuée dans toutes les régions de projections du cerveau antérieur (de -25% dans le septum médian, à -70% dans le cortex entorhinal médian). Cependant, ni l'épothilone D ni la fluoxétine n'ont d'effet significatif sur la densité du SERT et du NET dans les régions testées chez les souris des deux génotypes.

Tableau 7. Effets des traitements chroniques sur la densité de SERT dans des régions cérébrales des souris STOP KO.

Level	Area	WT		KO		
		Epothilone	Fluoxétine	Control	Epothilone	Fluoxétine
LC	LC	+8% ns	+4% ns	+47% ***	+65% ns	+63% ns
	DRI	+10% ns	+15% ns	+39% *	+52% ns	+57% ns
Ra	RS Cx	0%	+4% ns	-81% ***	-85% ns	-82% ns
	DR	+6% ns	+6% ns	+43% ***	+40% ns	+36% ns
	MnR	-2% ns	+8% ns	+27% ***	+39% ns	+45% ns
	MEnt Cx	-9% ns	+1% ns	-90% ***	-91% ns	-84% ns
SN	RS Cx	-1% ns	+8% ns	-81% ***	-81% ns	-84% ns
	Vis Cx	-4% ns	+13% ns	-84% ***	-87% ns	-86% ns
	Hipp	-10% ns	+3% ns	-74% ***	-73% ns	-72% ns
	SN	-5% ns	+13% ns	+35% ***	+33% ns	+34% ns
	VTA	-4% ns	+12% ns	+45% ***	+50% ns	+36% ns
	MEnt Cx	+5% ns	-2% ns	-80% ***	-81% ns	-75% ns
Hipp	RS Cx	0%	+6% ns	-73% ***	-79% ns	-73% ns
	Mot Cx	-5% ns	+2% ns	-78% ***	-81% ns	-77% ns
	Sens Cx	-6% ns	+8% ns	-80% ***	-80% ns	-78% ns
	Hipp	+2% ns	+15% ns	-41% ***	-38% ns	-38% ns
	BLA	-13% ns	+5% ns	-27% ***	-22% ns	-22% ns
Str	Cg Cx	+2% ns	+23% ns	-76% ***	-75% ns	-74% ns
	Mot Cx	-3% ns	+15% ns	-61% ***	-58% ns	-62% ns
	Sens Cx	-4% ns	+16% ns	-49% ***	-43% ns	-48% ns
	CPu	-4% ns	+7% ns	-50% ***	-55% ns	-48% ns
	Acc	0%	+14% ns	-33% ***	-45% ns	-25% ns
	mSept	-3% ns	+1% ns	-30% ***	-18% ns	-33% ns

Tableau 8 . Effets des traitements chroniques sur la densité de NET dans des régions cérébrales des souris STOP KO.

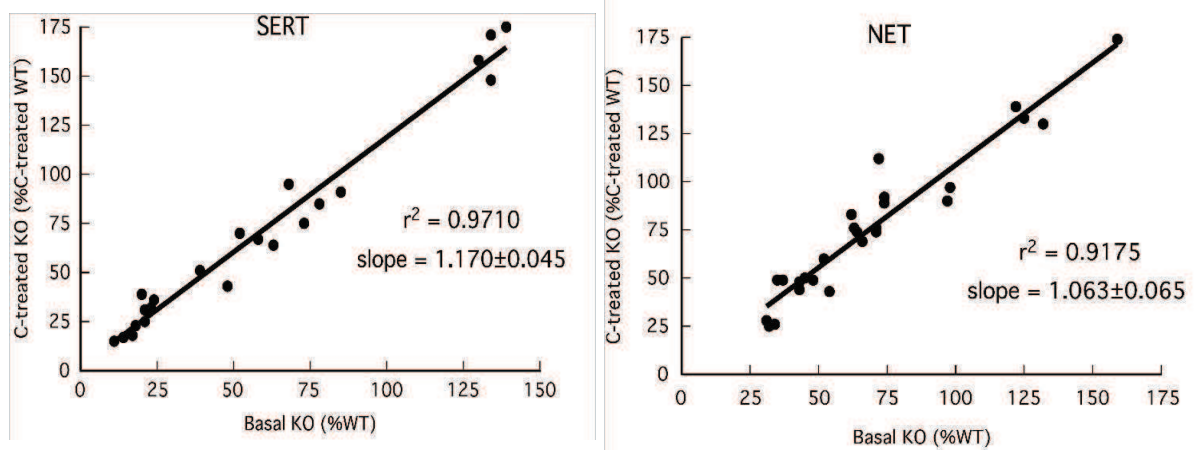
Level	Area	WT		KO		
		Epothilone	Fluoxétine	Control	Epothilone	Fluoxétine
LC	LC	-8% ns	+6% ns	-5% ns	-2% ns	-3% ns
	DRI	-11% ns	+1% ns	+17% ***	+15% ns	+22% ns
Ra	RS Cx	+17% ns	+21% ns	-61% ***	-64% ns	-60% ns
	DR	-5% ns	-4% ns	+32 ***	+26% ns	+25% ns
	MnR	-15% ns	-2% ns	+42% ***	+51% ns	+56% ns
	MEnt Cx	-2% ns	+5% ns	-65% ***	-63% ns	-59% ns
SN	RS Cx	+2% ns	+22% ns	-60% ***	-69% ns	-70% ns
	Vis Cx	-7% ns	+13 % ns	-64% ***	-68% ns	-70% ns
	Hipp	-21% ns	+2% ns	-57% ***	-57% ns	-64% ns
	SN	-18% ns	+2% ns	-2% ns	-16% ns	-3% ns
	VTA	-18% ns	+2% ns	+21% ***	+8% ns	+26% ns
	MEnt Cx	-6% ns	-4% ns	-67% ***	-66% ns	-67% ns
Hipp	RS Cx	-2% ns	0%	-49% ***	-51% ns	-56% ns
	Mot Cx	-4% ns	-8% ns	-57% ***	-57% ns	-62% ns
	Sens Cx	-5% ns	-4% ns	-57% ***	-54% ns	-59% ns
	Hipp	-2% ns	-3% ns	-47% ***	-44% ns	-50% ns
	BLA	+16% ns	+2% ns	-34% ***	-32% ns	-36% ns
Str	Cg Cx	-5% ns	-9% ns	-50% ***	-48% ns	-53% ns
	Mot Cx	-1% ns	-7% ns	-36% ***	-34% ns	-44% ns
	Sens Cx	+5% ns	+3% ns	-33% ***	-25% ns	-42% ns
	CPu	-4% ns	-2% ns	-31% ***	-41% ns	-42% ns
	Acc	-13% ns	-9% ns	-28% ***	-36% ns	-37% ns
	mSept	-10% ns	-10% ns	-25% ***	-33% ns	-43% ns

Moyennes \pm SEM des densités de SERT et de NET exprimées en % des valeurs respectives des souris WT pour 4-5 souris par génotype et par traitement. Niveau coronal: LC, locus

coeruleus (IA = -1.72 to -1.54); *Ra, raphe* (IA = -0.80 to -0.40); *SN, substantia nigra* (IA = -0.08 to 0.88); *Hipp, hippocampus* (IA = 1.98 to 2.74); *Str, striatum* (IA = 4.78 to 5.34) en accord avec Franklin & Paxinos (1997. Test de Student: * $p < 0.050$; *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ns, non significatif, comparaison entre les traitements.

De façon intéressante, nous observons une très bonne corrélation des variations de ces transporteurs chez les souris STOP KO entre conditions basales et après le traitement chronique contrôle (Fig. 39). Cependant, alors que dans le cas de NET la pente de la droite de régression n'est pas différente de 1, elle est significativement supérieure à 1 dans le cas de SERT ($1,17 \pm 0,05$). Une explication serait que le stress chronique provoqué par les administrations hebdomadaires de drogues et les nombreuses manipulations et tests réalisés tout au long des traitements a significativement aggravé le déséquilibre du tonus sérotoninergique des souris STOP KO, alors qu'il est inefficace sur le tonus noradrénergique.

Figure 39: Effets d'un traitement chronique par un excipient sur les densités relatives de SERT et de NET dans des régions cérébrales des souris STOP KO.



Les variations de densité de SERT et de NET sont exprimées en % des valeurs respectives des WT dans des conditions basales ou après un traitement chronique par un excipient. Analyses statistiques: SERT: $F[1,20] = 669.0$, $p < 0.0001$; NET: $F[1,24] = 266.8$, $p < 0.0001$.

7/ Effets des traitements chroniques sur la densité de BDNF (Tableau 9)

Les relations bien connues entre les troubles de l'humeur, les antidépresseurs, la neurogenèse et les facteurs neurotrophiques nous ont incités à mesurer la densité relative de BDNF par immuno-autoradiographie sur coupes, dans différentes régions cérébrales des souris WT et STOP KO soumises aux traitements chroniques. Les densités relatives de BDNF chez les souris STOP KO contrôles ne sont pas différentes de celles des souris WT contrôles et les traitements chroniques par l'épothilone ou la fluoxétine n'ont pas d'effet sur le taux de BDNF chez les souris WT. En revanche et de façon très intéressante, l'épothilone D et la fluoxétine induisent une augmentation significative d'environ 20% de la densité de BDNF dans l'hippocampe dorsal et les cortex moteur, sensoriel et rétrosplénial antérieurs des souris STOP KO. Ces effets sont sélectifs des sous-régions hippocampiques et corticales, puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans les nombreuses autres régions

analysées, en particulier dans les amygdales basolatérale et basomédiale localisées dans le même plan coronal.

Tableau 9: Effets des traitements sur les densités relatives de BDNF dans des régions cérébrales des souris WT et STOP KO.

Level	Area	WT-C	WT-E	WT-F	KO-C	KO-E	KO-F
Ra	RS Cx	100±6	97±6	88±3	98±3	88±6	82±6 #
	DR	100±9	97±8	85±3	99±7	99±6	90±6
	MnR	100±11	102±7	95±3	109±7	103±9	90±7
	MEnt Cx	100±8	103±7	100±4	103±5	102±8	89±5 #
SN	RS Cx	100±9	102±6	79±7	99±5	95±6	91±6
	Hipp	100±9	105±5	86±7	96±5	111±9	101±6
	DG	100±9	98±4	77±6 #	93±3	100±9	97±8
	SN	100±12	100±9	88±8	104±11	118±14	109±11
	VTA	100±11	94±7	94±5	106±12	116±12	108±11
	MEnt Cx	100±7	112±6	109±7	106±9	123±9	104±5
Hipp	RS Cx	100±7	99±9	107±4	98±5	119±5 *	114±4 *
	Mot Cx	100±7	101±8	111±4	101±5	126±5 *	118±4 *
	Sens Cx	100±6	102±7	110±3	101±4	122±7 *	118±4 *
	Hipp	100±6	103±8	107±4	98±5	119±6 *	117±4 *
	CA1	100±5	103±8	109±3	100±5	120±5 *	114±4 *
	CA3	100±5	102±7	108±3	100±4	117±6 *	117±3 *
	DG	100±5	103±8	106±4	99±5	121±6 *	117±4 *
	BLA	100±4	96±3	91±3	96±3	103±4	98±3
	BMA	100±3	98±3	90±4	95±3	102±4	93±3
Str	Cg Cx	100±5	97±3	94±3	100±3	98±3	102±2
	Mot Cx	100±4	98±3	93±1	100±2	96±2	101±2
	Sens Cx	100±4	102±3	97±2	104±3	100±3	103±2
	CPu	100±4	99±4	96±2	103±3	101±2	104±2
	SVZ	100±4	95±2	96±4	99±4	98±1	104±2
	Acc	100±4	96±3	101±3	101±4	103±3	104±3
	lSept	100±4	99±3	96±3	100±5	101±3	102±2
	mSept	100±6	95±4	98±2	102±5	100±3	101±3

*Les animaux ont été sacrifiés 7 jours après l'arrêt des traitements chroniques par un excipient (C), l'épothilone D (E) et la fluoxétine (F). Moyennes \pm SEM des variations de densité de BDNF, pour 5 à 6 souris par génotype et par traitement. Niveau coronal: LC: locus coeruleus (IA = -1.72 to -1.54); Ra, raphe (IA = -0.80 to -0.40); SN, substantia nigra (IA = -0.08 to 0.88); Hipp, hippocampe (IA = 1.98 to 2.74); Str, striatum (IA = 4.78 to 5.34) en accord avec Franklin & Paxinos (1997). ANOVA à 2 facteurs et test de Student. * $p < 0.050$, comparaison entre les génotypes; # $p < 0.050$, comparaison entre les traitements.*

EFFETS DU STRESS (ART 3)

1. Effets d'un stress aigu sur certains tests comportementaux

Les comportements paradoxaux des souris STOP KO contrôles dans le test de la nage forcée et dans le test de la boîte claire/obscur, comparés aux performances observées dans des conditions basales, nous ont incités à analyser les effets d'un stress aigu. Dans ce but, des souris mâles naïves ont reçu, ou non, une injection intrapéritonéale de solution saline et leurs performances dans certains tests comportementaux ont été caractérisées 30 min plus tard.

a. Test de la nage forcée (Fig. 40)

En accord avec les observations effectuées dans des conditions basales, les souris STOP KO naïves, non injectées, présentent un comportement de désespoir plus important que les souris WT non injectées, caractérisé par une augmentation du temps d'immobilité (+29%), une diminution des tentatives de redressement vertical (-77%) et de la latence avant le premier épisode d'immobilité (-56%). Cependant, alors que l'injection de solution saline n'a pas d'effet sur le comportement des souris WT, elle a un effet antidépresseur en inversant le comportement des souris STOP KO. En effet, l'administration d'une solution saline diminue le temps d'immobilité (-46%), augmente les tentatives de redressement vertical (+362%), mais n'a pas d'effets sur la latence avant le premier épisode d'immobilité (-56%). Le stress aigu a donc les mêmes effets sur les souris mutantes que leur traitement chronique contrôle.

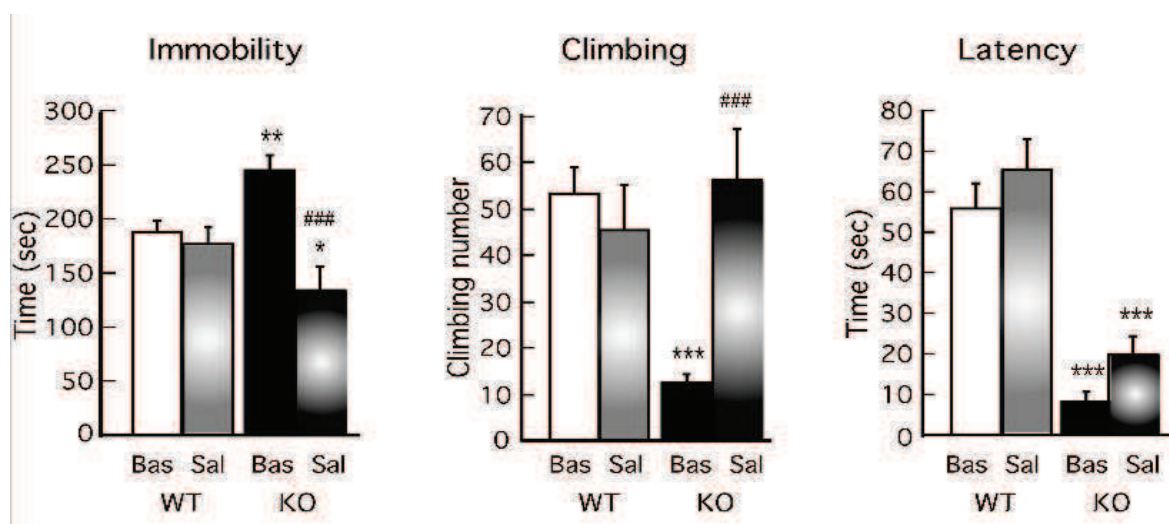


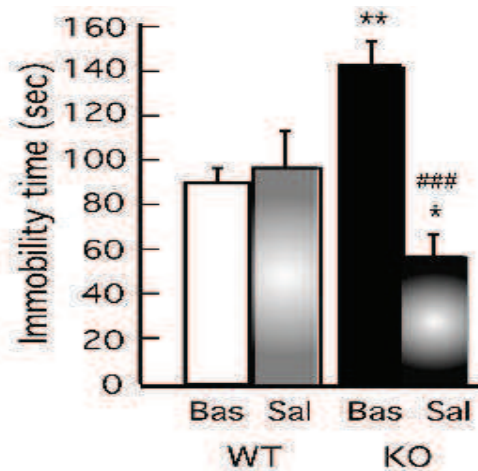
Figure 40: Effets d'un stress aigu sur le FST.

Moyennes \pm SEM du temps d'immobilité, des tentatives de redressement et de la latence avant le premier épisode d'immobilité pour 9-12 mâles WT et STOP KO par condition. Test post hoc de Fisher: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements.

b. Test de suspension par la queue (Fig. 41)

Comme rapporté précédemment, les souris STOP KO mâles non injectées sont plus immobiles que les souris WT non injectées (+59%). Cependant, alors que l'administration d'une solution saline n'a pas d'effet sur l'immobilité des souris WT, elle diminue le comportement de résignation des souris mutantes, en réduisant leur immobilité (-60%), qui n'est ainsi plus significativement différente de celle des souris WT traitées ou non (-40%). Ici encore, stress aigu et chronique ont le même effet antidépresseur.

Figure 41: Effets d'un stress aigu dans le TST.

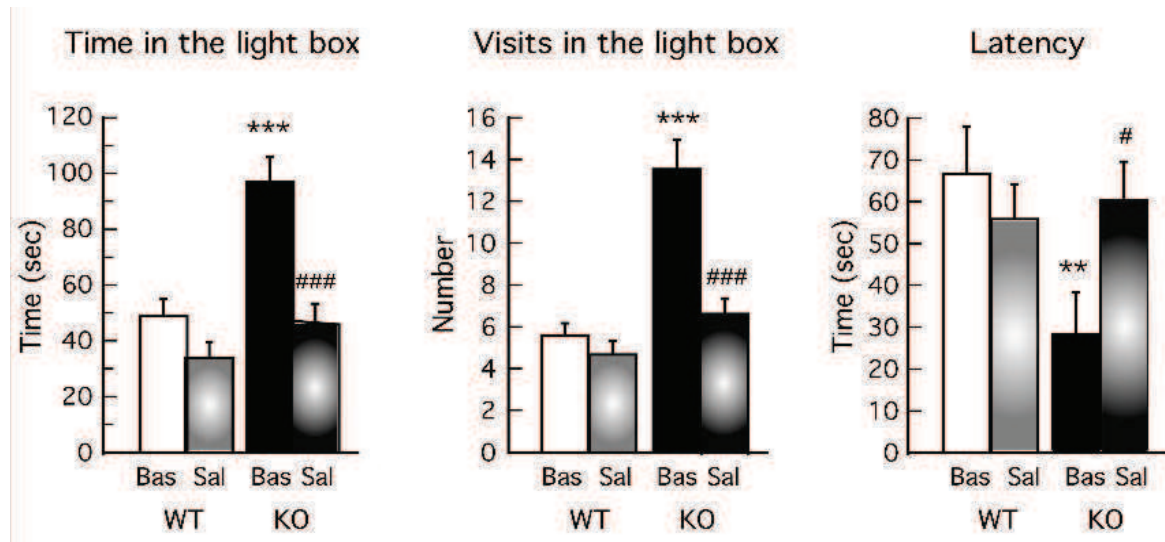


Moyennes \pm SEM du temps d'immobilité de 10-12 mâles WT et STOP KO par condition. Test post hoc de Fisher: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, comparaison entre les génotypes; ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements.

c. Test de la boîte claire-obscur (Fig. 42)

En accord avec les études précédentes réalisées dans des conditions basales, les souris STOP KO non injectées ont un comportement moins anxieux que les souris WT dans ce test, caractérisé par une augmentation du temps passé (+99%) et du nombre de visites dans le compartiment clair (+142%), ainsi qu'une diminution de la latence avant la première entrée dans le compartiment clair (-59%). Cependant, alors que le stress aigu n'a pas d'effet significatif sur le comportement des souris WT, il exerce un effet anxiogène sur les souris STOP KO, en diminuant le temps (-52%) et les visites (-50%) dans le compartiment clair, ainsi qu'en augmentant la latence pour entrer dans ce compartiment (+117%). Finalement, après le stress aigu, les performances des souris mutantes ne sont plus différentes de celles des WT. Ces résultats indiquent que stress aigu et chronique ont le même effet anxiogène chez les souris mutantes.

Figure 42: Effets d'un stress aigu dans le test de la boîte claire-obscur.

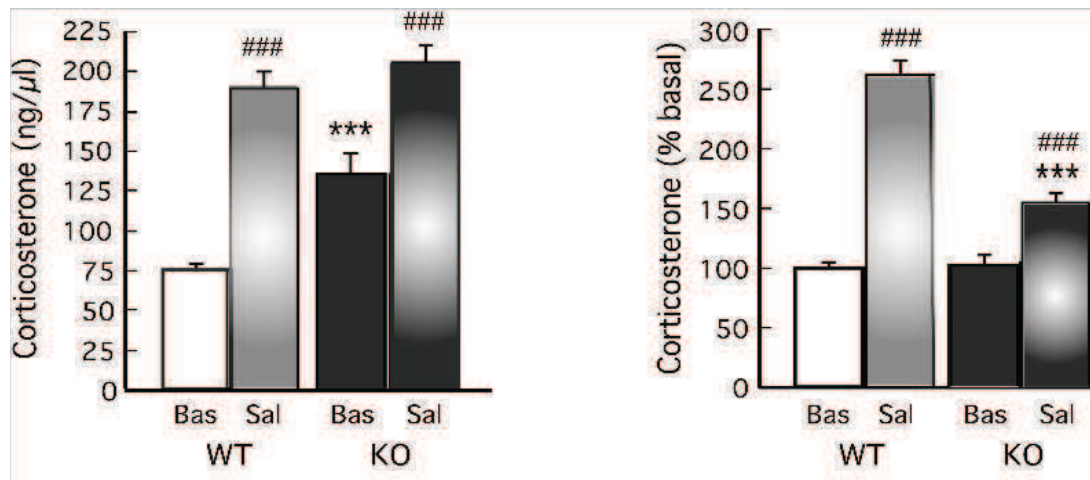


Moyennes \pm SEM du temps total passé, du nombre de visites et de la latence avant la première visite dans le compartiment clair pour 9-11 mâles WT et STOP KO par condition. Test post hoc de Fisher: ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; # $p < 0.050$, ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements.

2/ Effets d'un stress aigu sur le taux plasmatique de corticostérone (Fig. 43)

Les effets comportementaux paradoxaux induits par un stress aigu chez les souris STOP KO nous ont incités à mesurer les taux de corticostérone plasmatique dans des conditions basales et 30 minutes après une administration de solution saline. Dans des conditions basales, le taux de corticostérone plasmatique des souris STOP KO est significativement plus élevé que chez les souris WT (+83%). De plus, l'administration de solution saline induit, 30 minutes plus tard, une augmentation significative du taux plasmatique de corticostérone chez les souris des deux génotypes (WT: +159%, KO: +52%) et les taux de corticostérone plasmatique ne sont plus différents entre les souris WT et les souris STOP KO. Cependant, le % d'augmentation, par rapport aux taux basaux, est significativement plus bas chez les souris STOP KO (+52%) que chez les souris WT (+159%). Cette étude suggère que les souris mutantes sont plus stressées que leurs congénères WT en conditions basales et que leur l'axe HPA est fortement dérégulé.

Figure 43: Effets d'un stress aigu sur le taux plasmatique de corticostérone.



A gauche: Moyennes \pm SEM des taux plasmatiques de corticostérone de 6 souris par génotype et par traitement. A droite: moyennes \pm SEM de l'augmentation de corticostérone induite par le stress aigu, exprimée en % des valeurs basales respectives. Test post hoc de Fisher: *** $p < 0.001$, comparaison entre les génotypes; ### $p < 0.001$, comparaison entre les traitements.

3/ Comparaison des effets des stress chronique et aigu sur certains comportements (Tableau 10)

Les performances des souris mâles STOP KO versus WT dans des paradigmes liés à la dépression et à l'anxiété ont été comparées dans des conditions basales (ART 2), après un stress chronique (traitement chronique contrôle) et après un stress aigu induit par une injection de solution saline (ART 3). Les résultats des 4 tests indiquent que seul le test d'éclaboussement n'est pas sensible au stress chronique. Dans le test d'évaluation de l'état du pelage, le test de la nage forcée et le test de suspension par la queue, le comportement des souris STOP KO est soit inversé, soit équivalent à celui des souris mâles WT après un stress aigu ou chronique. Dans les tests liés à l'anxiété, des différences existent aussi entre les tests. En effet, les performances des souris STOP KO ne sont pas modifiées par un stress chronique dans le test d'enfouissement des billes alors que le comportement des souris mutantes dans le test de la boîte claire/obscur après un stress chronique ou aigu n'est plus différent de celui des souris WT.

Tableau 10: Comparaison des effets d'un stress aigu ou chronique sur le statut dépressif et anxieux des souris STOP KO.

Test	Paramètre	Basal	Excipient chronique	Injection Saline aiguë
Etat du pelage	Score	Déprimé	Pas déprimé b	
Test d'éclaboussement	Latence	Déprimé	Déprimé	
	Nettoyage	Déprimé	Déprimé	
FST	Immobilité a	Déprimé	Moins déprimé	Moins déprimé
	Redressements a	Déprimé	Moins déprimé	Pas déprimé
	Latence	Déprimé	Déprimé	Déprimé
TST	Immobilité	Déprimé		Moins déprimé
Enfouissement des billes	Nombre	Moins anxieux	Moins anxieux	
Boîte claire-obscur	Temps dans L	Moins anxieux	Pas anxieux	Pas anxieux
	Entrées dans L	Moins anxieux	Pas anxieux	Pas anxieux
	Latence	Moins anxieux	Pas anxieux	Pas anxieux

Comparaison des performances des souris STOP KO and WT mâles dans des conditions basales, après un stress chronique ou une injection saline aiguë. a, mesures répétées; b, comparaison de l'état du pelage des souris STOP KO et WT après 58 jours de traitement par un excipient, FST, test de la nage forcé, TST, test de suspension par la queue, L, compartiment clair de la boîte.

RESUME DE LA DISCUSSION

Les données obtenues dans cette étude montrent que les taux endogènes de sérotonine et de noradrénaline ainsi que la densité de SERT et de NET, sont parallèlement augmentés dans les régions cérébrales contenant les corps cellulaires monoaminergiques et diminués dans toutes les régions de projections du cerveau antérieur des souris STOP KO. En comparaison, les taux endogènes de dopamine ne sont que marginalement diminués dans certaines zones de projection. Nos données montrent aussi que les souris STOP KO, dans des conditions basales, présentent un phénotype déprimé, un phénotype anxieux diminué et une hypersensibilité comportementale aigüe aux inhibiteurs de la recapture sérotoninergique et/ou noradrénergiques. De plus, les souris mutantes présentent une mémoire à très court terme préservée, mais des capacités d'apprentissage, une mémoire à court et à long terme ainsi qu'une mémoire spatiale altérées. La majorité de ces caractéristiques sont observées chez les souris STOP KO de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2 et de fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1, suggérant que ces phénotypes sont de fortes caractéristiques qui ne diffèrent pas selon les fonds génétiques étudiés. Nous avançons l'hypothèse que les altérations comportementales observées chez les souris STOP KO sont en partie liées aux dysfonctions des neurotransmissions monoaminergiques induites par la déplétion de STOP (Brun *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2008).

Etant donné les fortes diminutions de la densité du SERT dans les zones de projections sérotoninergiques du cerveau antérieur des souris STOP KO, les effets d'un traitement chronique à la fluoxétine, un inhibiteur spécifique du SERT étaient difficiles à prévoir. Cependant, nos données indiquent qu'un traitement chronique par la fluoxétine induit certains effets sur le statut dépressif et anxieux des souris mutantes. Les souris STOP KO ayant subies le traitement contrôle présentent des comportements paradoxaux comparé au statut basal observé précédemment. Nous proposons que les variations comportementales des souris STOP KO contrôles par rapport aux souris STOP KO dans des conditions basales, soient induites par la forte sensibilité de ces souris au stress. Nous observons aussi que le traitement chronique par l'épothilone D ne modifie pratiquement pas l'humeur des souris STOP KO. Cependant, nos données montrent que les traitements par la fluoxétine mais aussi par l'épothilone D améliorent la mémoire à court terme des souris STOP KO dans le test de reconnaissance du nouvel objet. Enfin, ni les effets de la fluoxétine ni les ceux de l'épothilone D ne sont associés à une variation des densités de SERT ou de NET dans les différentes régions cérébrales testées. Cependant, ces effets pourraient être en partie dus aux augmentations des densités de BDNF, dans certaines régions corticales et dans l'hippocampe dorsal des souris STOP KO, induites par les deux traitements.

DISCUSSION

ETUDES BIOCHIMIQUES

1/ Altérations parallèles des tonus sérotoninergique et noradrénergique chez les souris STOP KO.

Dans la première partie de cette étude, nous avons montré que les taux endogènes de 5-HT, de NA et de leurs catabolites, ainsi que les activités de synthèse in vivo de la TPH2, sont parallèlement augmentés dans les régions contiennent les somas monoaminergiques et au contraire diminués dans toutes les régions de projections du cerveau antérieur chez les souris STOP KO comparées aux WT, quel que soit le fond génétique étudié. De plus, les variations de densités des transporteurs plasmiques de la sérotonine (SERT) et de la noradrénaline (NET) sont aussi apparues comme i) corrélées entre elles dans les régions étudiées, à l'exception notable de deux régions, le locus coeruleus et la substance noire, dans lesquelles NET ne varie pas, ii) corrélées avec la longueur des fibres et iii) fonctionnelles dans les expériences évaluant l'activité de recapture par des synaptosomes.

2/ Régulation de SERT par phosphorylation.

L'efficacité de la recapture et la présence à la membrane de SERT peuvent être rapidement régulées par des mécanismes de phosphorylation notamment par la PKC et la PP2A (Blakely et al., 1998, Ramamoorthy et al., 1998, 2011). Par exemple, l'activation des PKC et PKA, ou l'inhibition de PP2Ac, augmente la phosphorylation de SERT, ce qui induit une diminution de son expression à la membrane plasmique (Ramamoorthy et al., 1998, Jayanthi et al., 2005). Pour autant, notre étude montre que la diminution de la densité du SERT au niveau de projections axonales du cerveau antérieur ne semblent pas être causée principalement par une hyper-phosphorylation de SERT.

3/ Conséquences sur les taux de 5-HT et de NA extracellulaires dans les régions des somas, et dans les régions de projections.

Chez les souris STOP KO, en accord avec les variations importantes des densités et d'activités de SERT et de NET observées, les taux de 5-HT et de NA extracellulaires pourraient donc être altérés différemment dans le mésencéphale qui contient les somas monoaminergiques et dans le cerveau antérieur où se projettent les fibres sérotoninergiques et noradrénergiques. En effet, il a été montré précédemment que les souris surexprimant le SERT présentent une augmentation des taux endogènes de 5-HT et une diminution des taux extracellulaires de 5-HT (Jennings et al., 2006), alors que les souris KO pour le SERT ont une diminution des taux endogènes et une forte augmentation des taux extracellulaires de 5-HT (Bengel et al., 1998, Fabre et al., 2000, Kim et al., 2005). Des expériences similaires ont montré le même type de conséquences sur les taux de catécholamines intra- et extra-cellulaires chez les souris DAT KO et NET KO.

Des expériences de microdialyse devraient néanmoins être envisagées, pour vérifier cette hypothèse, car il possible que l'augmentation ou au contraire les diminutions des activités de synthèse de la TPH2 dans ces mêmes régions (et de la TH au niveau de l'hippocampe), compensent ces variations. Par exemple, les augmentations d'activité de la TPH2 dans le mésencéphale et le tronc cérébral

pourraient compenser l'augmentation de la densité de SERT et de la recapture par SERT observée dans ces régions et un phénomène contraire pourrait avoir lieu au niveau du cerveau antérieur.

De plus, le fait que la densité de transporteurs vésiculaires VMAT2 soit diminuée dans certaines régions corticales et dans l'hippocampe rend le phénotype monoaminergique des souris STOP KO plus difficile encore à analyser. Nos expériences montrent une aussi forte diminution de la recapture de la sérotonine dans des vésicules préparées à partir de cerveau entier (moins le tronc cérébral et le striatum), ce qui suggère que les stocks de sérotonine mais aussi de noradrénaline contenus dans les vésicules présynaptiques, sous le contrôle de VMAT2 (Fon et al., 1997, Narboux-Nême et al., 2011), sont diminués dans le cerveau antérieur des souris STOP KO et que, par conséquent les concentrations de monoamines libérées par exocytose devraient être réduites.

4/ Conséquences sur les somas 5-HT

Les variations de fortes amplitudes et régionalement opposées des différents marqueurs-clés du système sérotoninergique nous ont incités à évaluer le nombre de somas et la densité des projections sérotoninergiques. Nos études histologiques ne nous ont pas permis de détecter une différence significative du nombre de somas sérotoninergiques dans les noyaux du raphé dorsal et médian entre les souris WT et les souris mutantes. Ces résultats sont en accord avec les expériences montrant qu'une diminution du tonus 5-HT n'affecte pas la morphologie et le nombre de somas 5-HT, comme c'est le cas par exemple chez les souris TPH2 KO (Gutknecht et al., 2008, Alenina et al., 2009) ou chez les souris VMAT2 *sert-cre* (Narboux-Nême et al., 2011), et suggèrent que la délétion de la protéine STOP induit une accumulation de la sérotonine endogène, de son métabolite de dégradation, le 5-HIAA, et du SERT dans les corps cellulaires sérotoninergiques plutôt qu'une augmentation de la densité de somas 5-HT. Malheureusement, nous n'avons pas élargi cette étude au locus coeruleus et ne pouvons donc pas conclure que ce phénotype s'applique aussi au système noradrénergique.

5/ Conséquences sur les projections 5-HT vers le cerveau antérieur

Nos études montrent que l'amplitude des diminutions des densités du SERT suivent un gradient rostro caudal et dorso-ventral, correspondant approximativement à la longueur des fibres 5-HT projetant vers le cerveau antérieur (Azmitia et Segal, 1978, Vertes, 1991, Vertes et al., 1999). De façon intéressante, le marquage des fibres 5-HT par un anticorps dirigé contre le SERT est fortement diminué dans le gyrus denté de l'hippocampe dorsal et le cortex cingulaire des souris STOP KO, suggérant une diminution de l'innervation 5-HT dans ces régions. Ce phénotype contraste fortement avec celui des souris VMAT2 *sert-cre* qui, malgré une forte déplétion en sérotonine, ne présentent pas d'altération de la densité des fibres marquées par un anticorps anti-SERT dans l'hippocampe et le cortex (Narboux-Nême et al., 2011). Étant donné les rôles proposés des protéines STOPs dans la croissance neuritique et la stabilité des microtubules, deux hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ce phénotype chez les souris mutantes: i) certaines fibres sérotoninergiques n'expriment plus le SERT au niveau de ces projections pour des raisons liées aux processus de synthèse et/ou de trafic le long des microtubules de SERT ou ii) certaines fibres sérotoninergiques sont absentes dans ces régions pour des raisons liées aux processus de développement et/ou de maintenance des projections sérotoninergiques dans ces régions.

Ces deux hypothèses sont particulièrement intéressantes puisque des études préliminaires de L. Perris (U836, Grenoble) suggèrent que i) le trafic de certaines protéines, comme le récepteur TrkB au BDNF, est altéré dans des cultures neuronales primaires hippocampiques STOP KO et que ii) Les neurones hippocampiques STOP KO en culture primaire présentent une augmentation du nombre des branchements axonaux (communication personnelle, données non publiées). D'autres études récentes effectuées par JC. Deloulme (U836, Grenoble) montrent une forte diminution du compartiment myélinique et une altération de certains faisceaux de projections neuronales, comme par exemple une absence de la partie ventrale du fornix qui relie l'hippocampe au noyau mamillaire, dans le cerveau des souris STOP KO (communication personnelle, données non publiées). Compte tenu de ces observations et du fait que les fibres 5-HT sont extrêmement collatéralisées et parmi les plus longues du système nerveux central, il est fort probable que la croissance et/ou la maintenance de ces fibres soient altérées dans le cerveau antérieur des souris STOP KO. Il est aussi possible que des processus d'altérations du trafic intracellulaire et du développement des fibres sérotoninergiques soient impliqués de façon additive chez les souris mutantes.

6/ Conséquences sur les projections 5-HT et NE vers les somas dopaminergiques

D'une façon intéressante, la situation est intermédiaire dans la substance noire et la VTA, deux régions contenant les corps cellulaires dopaminergiques et fortement innervées par des projections sérotoninergiques et noradrénergiques plus courtes, comparées aux projections atteignant les régions antérieures du cerveau. En effet, nous avons observé dans ces régions, des taux endogènes de 5-HT et NA augmentés ainsi qu'une accumulation de SERT et de NET (sauf dans la substantia nigra) chez les souris STOP KO. Ces augmentations parallèles pourraient représenter une réponse adaptative des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques à i) des défauts externes de signalisation, provenant entre autres des corps cellulaires dopaminergiques, qui induiraient une sur-innervation sérotoninergique et noradrénergique dans ces régions et/ou ii) des défauts propres aux neurones 5-HT et NA, impliquant des altérations du trafic et/ou du développement des projections sérotoninergiques et noradrénergiques, qui provoqueraient l'accumulation des marqueurs 5-HT et NE dans ces régions.

7/ Conséquences sur la neurogenèse

Ces données sont aussi particulièrement intéressantes puisque M. Jany a montré que la neurogenèse et la prolifération cellulaire sont altérées dans l'hippocampe, et non dans la zone sous granulaire (SVZ) des souris STOP KO (Fournet et al., 2010). Plusieurs études ont révélé une forte corrélation entre le niveau de 5-HT et de NA et l'étendue de la neurogenèse hippocampique (Brezun et Daszuta, 1999, Kulkarni et al., 2002, Vaidya et al., 2007). En conséquence, les variations des paramètres 5-HTergiques et NAergiques observées seraient en partie responsables des déficits de neurogenèse dans l'hippocampe des souris STOP KO. De plus, alors que la protéine STOP est présente au niveau de l'hippocampe chez les souris WT, son absence au niveau de la zone sous-granulaire suggère que la protéine STOP pourrait être une protéine-clé pour la différenciation et/ou l'intégration des neurones nouvellement nés dans le réseau hippocampique préexistant. Un tel effet direct sur la prolifération et l'intégration cellulaire a déjà été observé pour la protéine DISC1, une autre protéine partenaire des microtubules (Duan et al. 2007).

8/ Altérations de la signalisation 5-HT

Chez les souris STOP KO du 1er fond génétique BALBc/129 SvPas-F2, nos données montrent des augmentations importantes des densités des autorécepteurs 5-HT_{1A} au niveau de somas sérotoninergiques. En revanche, leur densité est peu modifiée dans les autres régions analysées. Les autorécepteurs et les hétéro-récepteurs 5-HT_{1A} sont exclusivement situés sur le compartiment somato-dendritique (Carrel et al., 2008, Vergé et al., 1986) et l'augmentation de leur densité dans les noyaux du raphé dorsal et médian pourrait être due à une augmentation de leur synthèse ou à une diminution de leur dégradation, plutôt qu'à un déficit de transport intracellulaire. L'augmentation de la densité d'autorécepteurs 5-HT_{1A} chez les souris STOP KO apparaît fonctionnelle, puisque l'ipsapirone, un agoniste 5-HT_{1A} est plus efficace pour inhiber les décharges neuronales des neurones 5-HT situés dans le noyau du raphé dorsal des souris mutantes, comparées aux WT. Une telle augmentation de la densité et de la sensibilité des autorécepteurs 5-HT_{1A} pourrait suggérer que la concentration extracellulaire de 5-HT aux niveaux des somas sérotoninergiques est diminuée chez les mutants comparés aux WT, hypothèse compatible avec l'augmentation de l'activité de SERT à ce niveau. En effet, les autorécepteurs 5-HT_{1A}, au contraire des hétéro-récepteurs 5-HT_{1A} hippocampiques, montrent une modulation de leur réponse à des changements de taux de 5-HT extracellulaire (Mongeau et al., 1997, Fabre et al., 2000, Mannoury La Cour et al., 2006).

Cependant, une seconde expérience réalisée sur les souris STOP KO du 2ème fond génétique montre, au contraire, que la densité des autorécepteurs 5-HT_{1A} est significativement, mais faiblement, diminuée dans le MR et non modifiée dans le DR. De plus, le couplage aux protéines G n'est faiblement augmenté que dans certaines régions de projections sérotoninergiques comme l'hippocampe ou l'amygdale. Néanmoins, sur ce même fond génétique, la cinétique de l'hypothermie induite par le 8-OH DPAT suggère que les autorécepteurs 5-HT_{1A} se désensibilisent plus rapidement en réponse à cet agoniste spécifique chez les souris mutantes. Ces données préliminaires demandent néanmoins à être confirmées.

Nous avons aussi analysé la densité des récepteurs 5-HT_{1B} dans différentes régions cérébrales du cerveau des souris STOP KO comparées aux souris WT de fond génétique BALBc/129 SvPas-F2. La densité des récepteurs 5-HT_{1B} n'est augmentée d'environ 30% que dans le caudé-putamen et dans quelques régions corticales. De plus, le couplage des récepteurs 5-HT_{1B} aux protéines G est lui aussi marginalement augmenté dans la substance noire, l'amygdale et certaines régions corticales. Enfin, nos données montrent aussi que la densité du récepteur 5-HT_{2A} n'est pas modifiée significativement dans toutes les régions étudiées. Ces analyses suggèrent donc que les altérations du tonus 5-HT supposées chez les souris STOP KO, n'altèrent pas grandement ces deux sous-types de récepteurs sérotoninergiques. Ces données, qui demanderaient à être confirmées, sont tout de même en faveur d'une augmentation de densité et/ou de couplage dans certaines régions de projections 5-HT, reflétant probablement une hypersensibilité post-synaptique induite par une baisse de la 5-HT extracellulaire dans ces régions.

9/ Altérations restreintes du système dopaminergique

Les taux endogènes de dopamine sont faiblement diminués seulement dans le caudé-putamen, en accord avec l'absence de variation des densités du DAT et avec les données rapportées précédemment chez les souris STOP KO du 1er fond génétique (Bouvrais-Veret et al., 2008). Cette diminution peut être mis en parallèle avec la baisse de densité des récepteurs D2 observée spécifiquement dans le noyau accumbens chez les souris mutantes (Bouvrais-veret et al., 2008) et soutient l'idée que la neurotransmission dopaminergique est altérée dans le striatum. De plus, la réduction de l'activité de la TH observée seulement dans l'hippocampe, est très probablement liée à des altérations dans la transmission noradrénergique plutôt que dopaminergique, puisque cette région contient une innervation noradrénergique dense versus une innervation dopaminergique très faible.

De façon intéressante, la plupart des modèles murins présentant de fortes altérations du système sérotoninergique, comme les souris surexprimant le SERT (Jennings et al., 2006), Pet1 KO (Hendricks et al., 2003, Kiyasova et al., 2011) et TPH2 KO (Gutknect et al., 2008, Alenina et al., 2009) ne montrent pas de modification des taux cérébraux de noradrénaline ni de dopamine malgré les fortes relations existantes entre ces différents systèmes. Pourtant, dans le cerveau des souris STOP KO une forte corrélation a été notée entre les variations des tonus sérotoninergiques et noradrénergique, suggérant que la protéine STOP pourrait être impliquée dans certains événements ou certaines cascades de signalisation spécifiques aux sous-populations neuronales sérotoninergiques et noradrénergiques.

10/ Altérations précoces des systèmes NA et 5-HT.

Nos expériences histologiques montrent que la protéine STOP est fortement exprimée à l'âge adulte dans les différents noyaux monoaminergiques étudiés: les noyaux du raphé dorsal et médian, le locus coeruleus, la substance noire compacta et l'aire tegmentale ventrale. De plus, cette expression apparait co-localisée dans les corps cellulaires exprimant le SERT, le NET et le DAT, respectivement. Etant donné l'apparition précoce de la protéine STOP dans le système nerveux central (Couegnas et al., 2006), la délétion chez la souris de la protéine STOP pourrait donc avoir un effet direct sur le développement et la maintenance des différents systèmes monoaminergiques. Cependant, les fortes altérations des marqueurs sérotoninergiques et noradrénergiques dans toutes les régions cérébrales des souris STOP KO contrastent avec les changements restreints des neurotransmissions dopaminergiques (Brun et al., 2005, Bouvrais-Veret et al., 2008), glutamatergiques (Andrieux et al., 2002, Eastwood et al., 2007, Brenner et al., 2007, Fournet et al., 2010) et nicotiniqes (Bouvrais-Veret et al., 2007).

Une hypothèse est que cet impact majeur sur la neurotransmission sérotoninergique pourrait être due au rôle trophique de la 5-HT et/ou à son apparition précoce durant le développement cérébral. En effet, parmi les monoamines cérébrales, la 5-HT est le neurotransmetteur qui a l'effet développemental le plus important sur la division cellulaire, la migration neuronale, la différenciation cellulaire et la synaptogenèse (Trowbridge et al., 2010). De plus, les neurones 5-HT sont générés très tôt pendant le développement (autour de E12/13, Gaspar et al., 2003) et le SERT est exprimé de façon transitoire dans certaines régions (incluant le cortex, l'hippocampe et le thalamus) pendant le développement embryonnaire et postnatal (Narboux-Neme et al., 2008). Ainsi, d'autres analyses doivent être entreprises, comme par exemple la quantification de la densité de SERT chez les souris STOP KO pendant le développement embryonnaire, avant et après l'apparition des

différentes isoformes de STOP (autour de E16, Baratier et al., 2006), afin de mieux comprendre l'impact de leurs délétions pendant ces périodes précoces.

11/ Rôle des protéines associées aux microtubules dans les dysfonctions monoaminergiques des souris STOP KO.

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude indiquent un rôle crucial de la protéine STOP dans l'établissement des réseaux neuronaux monoaminergiques, soulignant le rôle des effecteurs associés au cytosquelette dans ces mécanismes. En accord avec cette idée, des défauts dans les neurotransmissions monoaminergiques ont récemment été rapportés chez des souris dépourvues de protéines associées aux microtubules, comme les souris KO DISC1 et dysbindin-1. Les souris DISC1 KO présentent des dysfonctions dans les processus liés au filtrage de l'information (Niwa et al., 2010), la mémoire de travail (Kvajo et al., 2008) et la mémoire spatiale (Pletnikov et al., 2008), tout comme les souris STOP KO. De façon intéressante, les souris DISC1 KO montrent aussi des défauts dans la maturation postnatale des projections méso-corticales dopaminergiques (Niwa et al., 2010), ainsi qu'une diminution des taux endogènes de dopamine dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Ayhan et al., 2010). Ces défauts dopaminergiques seraient associés à des altérations comportementales comme un déficit du PPI, une hyperactivité spontanée, une hypersensibilité aux effets locomoteurs des psychostimulants et une plus forte libération de dopamine induite par la méthamphétamine (Niwa et al., 2010). Cependant, l'ablation génétique de la protéine DISC1 induit aussi un phénotype dépressif augmenté (Clapcote et al., 2007, Ayhan et al., 2010), alors que les taux de 5-HT et de NA endogènes ne sont pas modifiés (Ayhan et al., 2010). Dans le même ordre d'idées, la délétion de la protéine dysbindin-1, une autre protéine interagissant avec les microtubules, altère le trafic intracellulaire des récepteurs à la dopamine (Ji et al., 2009) et modélise certains aspects de la schizophrénie (Talbot et al., 2009). Ainsi, les délétions génétiques de DISC1 et de dysbindin-1 semblent particulièrement affecter le système dopaminergique. Au contraire, la délétion de la protéine STOP paraît altérer profondément les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques et très modérément le système dopaminergique (Brun et al., 2005, Bouvrais-Veret et al., 2008).

ETUDES COMPORTEMENTALES

1/ Diminution du poids corporel et hyperactivité locomotrice des souris STOP KO.

Les souris STOP KO présentent une diminution de leur poids corporel pendant la période précoce du développement post-natal, qui disparaît à l'âge adulte. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse d'une altération des tonus 5-HT, DA et NE chez les souris mutantes. En effet, un poids corporel réduit a déjà été noté à la fois chez les souris NET KO (Haller et al., 2002) et les souris DAT KO (Bossé et al., 1997). De plus, une réduction du poids corporel a aussi été observée chez les souris déplétées en sérotonine comme les souris TPH2 KO (Savelieva et al., 2008, Alenina et al. 2009) et les souris surexprimant le SERT (Line et al., 2010), mais seulement durant le développement. De façon intéressante, aucune différence de poids n'a été observée chez les souris PET-1 KO qui ne possèdent qu'un nombre réduit de neurones sérotoninergiques (Hendricks et al., 2003, Narboux-Nême et al., 2008). Au contraire, les souris SERT KO présentent une augmentation du poids

corporel, de façon plus prononcée chez les mâles que chez les femelles (Ayhan et al., 2010, Uceyler et al., 2010). Finalement, l'exposition transitoire, pendant le développement, à des inhibiteurs de la recapture sérotoninergique induit aussi une diminution du poids corporel (Karpova et al., 2009). L'ensemble de ces données est en accord avec les défauts des neurotransmissions monoaminergiques observés chez les souris STOP KO et souligne le rôle prépondérant des monoamines et, particulièrement de la sérotonine (Gaspar et al., 2003, Narboux-Neme et al., 2011), pendant le développement.

Les souris STOP KO manifestent une hyperactivité locomotrice et exploratoire dans les tests d'actimétrie, du labyrinthe en croix surélevé, du champ ouvert, du labyrinthe en Y et de reconnaissance du nouvel objet. Cette hyperactivité, plus prononcée chez les femelles que chez les mâles, est en accord avec les résultats précédemment obtenus sur le 1^{er} fond génétique (Brun et al., 2005, Fradley et al., 2005, Begou et al., 2007, Bouvrais-Veret et al., 2007, Powell et al., 2007). En lien avec certaines hypothèses proposées dans la littérature, le phénotype d'hyperactivité des souris STOP KO pourrait être lié aux dysfonctions dopaminergiques observées chez ces souris (Brun et al., 2005, Bouvrais-Veret et al., 2008). En effet, parmi les 3 monoamines, la DA joue un rôle prépondérant dans la locomotion. D'ailleurs, la conséquence comportementale la plus claire de la délétion de DAT est la très forte hyperactivité locomotrice des souris mutées (Giros et al., 1996). Au contraire, aucune différence n'a été observée chez les souris NET KO (Xu et al., 2000, Perona et al., 2008) et, à l'opposé, une diminution de l'activité locomotrice a été observée chez les souris SERT KO, de façon constitutive ou transitoire (Holmes et al., 2003, Lira et al., 2003, Ansorge et al., 2004, Alexandre et al., 2006, Kalueff et al., 2007) et chez les souris MAOA/B KO (Chen et al., 2004).

2/ Phénotype dépressif des souris STOP KO.

L'augmentation du statut dépressif des souris STOP KO a été établie par leurs performances concordantes dans 5 tests différents, i.e. l'état du pelage, les tests d'éclaboussement, de préférence au sucrose, et de suspension par la queue, et confirme certaines observations précédentes (Delotterie et al., 2010). De plus, ce phénotype est caractéristique des deux fonds génétiques testés des souris STOP KO.

Le rôle de chaque monoamine (5-HT, DA et NA) dans les comportements liés à la dépression a été extensivement documenté, et un rôle prépondérant de la sérotonine et de la noradrénaline a été proposé (Caspi et al., 2003, Ozaki et al. 2003, Perona et al., 2008). Par exemple, la diminution des taux de sérotonine dans certaines lignées de rongeurs est associée à un phénotype dépressif. Les souris et les rats SERT KO montrent une augmentation des comportements liés à la dépression dans de nombreux tests (Holmes et al., 2003, Lira et al., 2003, Alexandre et al., 2006, Popa et al., 2008, Olivier et al., 2008), même si des contradictions ont été rapportées entre les études et les différents fonds génétiques utilisés (Kalueff et al., 2010). D'un autre côté, les souris déplétées partiellement en monoamines, comme les souris hétérozygotes pour VMAT2 (Fukui et al., 2007), ou les souris déplétées en sérotonine, comme les souris TPH2 KO (Beaulieu et al., 2008, Savelieva et al., 2008), présentent également une augmentation des comportements liés à la dépression. De façon intéressante, l'exposition transitoire à des inhibiteurs de SERT pendant le développement induit aussi un phénotype déprimé à l'âge adulte (Ansorge et al., 2008) et les souris PET1-KO, un autre mutant déplété partiellement en 5-HT, ne diffèrent pas de leurs homologues WT dans les

tests de suspension par la queue et de la nage forcée (Schaefer et al., 2009). Chez les souris STOP KO, la déplétion en sérotonine endogène, la diminution de l'activité de VMAT2 et la probable diminution de l'innervation 5-HT dans les régions de terminaisons sérotoninergiques pourraient être liées au statut dépressif des souris STOP KO. Néanmoins, les dysfonctions des neurotransmissions DA et NA rapportées chez ces souris pourraient aussi jouer un rôle important dans ce phénotype, bien que les souris DAT KO et NET KO présentent, au contraire, une réduction de résignation dans certains tests (Spielewoy et al., 2000, Dziedzicka-Wasylewska et al., 2006, Perona et al., 2008).

3/ Phénotype moins anxieux des souris STOP KO.

Les souris STOP KO manifestent un phénotype moins anxieux dans 4 tests différents, le labyrinthe en croix surélevé, le champ ouvert, la boîte claire/obscur, et le test d'enfouissement des billes, en accord avec les données précédentes (Delotterie et al., 2010). De plus, ce phénotype est commun aux deux fonds génétiques des souris STOP KO. La diminution du «statut anxieux» des souris STOP KO doit cependant être considérée prudemment puisque l'hyperactivité locomotrices induit un biais dans les tests effectués et que les paramètres mesurés dans certains de ces tests ne reflètent pas forcément une diminution de l'anxiété chez l'animal mais plutôt une tentative d'échapper à la situation (Roy et al., 2009). Cependant, un grand nombre de données publiées soutiennent l'idée que la neurotransmission 5-HT joue un rôle-clé dans l'anxiété (Bechtholt et al., 2007, Jennings et al., 2006, Murphy et Lesch 2008). Par exemple, les souris surexprimant SERT présentent une anxiété réduite (Jennings et al., 2006) et les souris PET1-KO, déplétées partiellement en 5-HT, montrent aussi une anxiété réduite dans le test du labyrinthe en croix surélevé, de la boîte claire obscure mais pas dans le test d'enfouissement des billes (Schaefer et al., 2009). A l'opposé, les souris ayant une élévation de leurs taux extracellulaires de 5-HT, comme les souris SERT KO et les souris traitées avec des antidépresseurs, présentent un phénotype anxieux marqué (Holmes et al., 2003, Lira et al., 2003, Kalueff et al., 2007, Murphy et Lesch, 2008, Line et al., 2010). De même, une forte anxiété a aussi été observée chez les souris MAOA/B KO (Chen et al., 2004). D'une façon simpliste, il semblerait donc que les concentrations extracellulaires de 5-HT soient corrélées au statut anxieux des souris, i.e. des faibles concentrations de 5-HT étant associées à une faible anxiété basale dans les tests comportementaux couramment utilisés. Ainsi, la réduction d'anxiété pourrait provenir d'une probable diminution de la 5-HT extracellulaire dans les zones de projections.

L'implication des récepteurs sérotoninergiques dans l'expression de comportements anxieux a aussi été extensivement étudiée. Par exemple, les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} (Griebel et al., 2000), mais aussi, les agonistes des récepteurs 5-HT_{2A/C} et 5-HT_{2B} (Massé et al., 2008) et les agonistes partiels du récepteur 5-HT₃ (Delagrance et al., 1999), ont des propriétés anxiolytiques. Les souris surexprimant les récepteurs 5-HT_{1A} montrent une diminution de leur anxiété (Kusserow et al., 2004), alors que les souris 5-HT_{1A} KO présentent un phénotype opposé (Ase et al., 2001, Leonardo et Hen, 2006). De façon intéressante, la ré-expression conditionnelle à l'âge adulte du gène 5-HT_{1A}, spécifiquement dans le cerveau antérieur chez des souris 5-HT_{1A} KO a démontré que l'expression postnatale du récepteur 5-HT_{1A} est cruciale pour l'établissement des comportements liés à l'anxiété chez l'adulte (Gross et al., 2002). Enfin, des données récentes soulignent le rôle décisif des autorécepteurs 5-HT_{1A} dans l'établissement des comportements anxieux (Richardson-Jones et al., 2010). Les variations de densité

du récepteur 5-HT_{1A} observées chez les souris STOP KO, bien que contradictoire entre les deux fonds génétiques testés, pourraient donc être liées au phénotype de moindre anxiété présenté par les souris mutantes. Ainsi, même si de nombreux neurotransmetteurs, en particulier le système GABAergique, ont été impliqués dans la régulation de l'anxiété (Belzung, 2001), nous proposons que la réduction de l'anxiété chez les souris STOP KO pourrait être en partie liée aux variations du tonus 5-HT.

4/ Performances cognitive altérées chez les souris STOP KO.

Les performances cognitives des souris STOP KO sur le fond génétique C57Bl6/129 SvPas-F1 ont été caractérisées dans 3 tests qui impliquent différents paramètres incluant l'attention, la motivation, l'apprentissage et la mémoire. Notre étude montre que les souris STOP KO présentent une mémoire à très court terme préservée dans le test d'alternance spontanée. Ces résultats sont inconsistants avec des données précédemment obtenues (Delotterie et al., 2010), probablement à cause du fond génétique et des conditions expérimentales. Au contraire, les mémoires à court et à long terme des souris STOP KO sont sévèrement altérées dans le test de reconnaissance du nouvel objet, comme rapporté précédemment (Powell et al., 2007). Finalement, les souris STOP KO ne montrent pas d'apprentissage spatial, ni de mémoire spatiale dans la piscine de Morris. A ce jour, les nombreuses études qui ont examiné les performances cognitives des souris STOP KO ont montré des performances réduites dans presque tous les tests effectués. Ce phénotype n'est probablement pas dû au fond génétique des souris mais plutôt aux nombreuses dysfonctions rapportées chez les souris STOP KO adultes, comme la réduction de la plasticité synaptique, du nombre de vésicules synaptiques (Andrieux et al., 2002), de la neurogenèse hippocampique (Fournet et al., 2010) et des taux de protéines synaptiques (Eastwood et al., 2007), une hypoglutamatergie (Brenner et al., 2007) mais aussi des altérations des systèmes monoaminergiques et nicotiques (Brun et al., 2005, Bouvrais-Veret et al., 2007, 2008). En effet, les monoamines, comme la dopamine (Nieoullon, 2002, El-Ghundi et al., 2007, Morice et al., 2007), la noradrénaline (Franowicz et al., 2002, Brown et Silva, 2004) et la sérotonine (Gonzalez-Burgos et Feria-Velasco, 2008, Jenkins et al., 2010) sont connues pour médier des processus cognitifs variés comme l'attention, l'apprentissage, la mémoire et les comportements d'adaptation.

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

1/ Hyper-sensibilité à un traitement antidépresseur aigu chez les souris STOP KO.

Dans une expérience préliminaire, nous avons montré que les souris STOP KO du 1er fond génétique sont hypersensibles à l'effet aigu de la venlafaxine dans le test de suspension par la queue, comparées aux souris WT. Dans une seconde expérience, nous montrons que les souris STOP KO du 2^{ème} fond génétique sont hypersensibles aux 3 antidépresseurs testés, i.e. la fluoxétine, un inhibiteur spécifique de la recapture sérotoninergique, la venlafaxine un inhibiteur mixte des recaptures sérotoninergique et noradrénergique, et la réboxétine, un inhibiteur spécifique de la recapture noradrénergique. De façon intéressante, les déplacements des courbes doses-réponses sont similaires pour les trois antidépresseurs quelque soit leur sélectivité. Cette caractéristique est en accord avec les données

biochimiques suggérant qu'à l'instar du système sérotoninergique, le système noradrénergique est fortement altéré chez les souris STOP KO. De plus, cette hypersensibilité des mutants aux effets aigus des antidépresseurs suggère une plus faible compétition entre les antidépresseurs et les taux de sérotonine et de noradrénaline pour la liaison à SERT et à NET, respectivement. Ce pourrait être le cas dans les régions mésencéphaliques, où les densités de SERT et de NET sont augmentées, mais aussi dans les régions terminales où les taux de 5-HT et de NA, de leur métabolites, de l'activité de synthèse, de la densité de VMAT2 et de fibres SERT positives sont diminués, induisant potentiellement une diminution des concentrations extracellulaires de 5-HT et de NA.

2/ Comportements paradoxaux des souris STOP KO contrôles.

Nous avons montré de façon convaincante par une série de tests comportementaux que les souris STOP KO présentent un statut dépressif augmenté et un statut anxieux réduit dans des conditions basales. De façon surprenante, les souris STOP KO contrôles (traitées avec un excipient) présentent des réponses paradoxales dans certains tests liés au désespoir et à l'anxiété. En effet, alors que les souris STOP KO contrôles présentent un phénotype déprimé dans le test d'éclaboussement, elles sont moins déprimées que les souris WT contrôles dans le test de la nage forcée, présentant un temps d'immobilité réduit et une augmentation des tentatives de redressement le long de la paroi. En outre, les souris STOP KO contrôles sont moins anxieuses comparées aux souris WT dans le test d'enfouissement des billes, tout comme dans les conditions basales, mais ne sont pas significativement moins anxieuses dans le test de la boîte claire/obscur, au contraire des observations réalisées dans des conditions basales. Ces modifications du comportement chez les souris STOP KO contrôles ne sont cependant pas dues à des changements comportementaux chez les souris WT contrôles. En effet, les comportements des souris WT contrôles dans ces deux tests sont très similaires à ceux observés dans les conditions basales.

3/ Effets paradoxaux du traitement chronique par la fluoxétine sur les statuts anxieux et dépressifs des souris STOP KO.

Malgré les diminutions dramatiques des densités de SERT (jusqu'à 90%) dans toutes les zones de projections, nos données montrent que le traitement par la fluoxétine a induit des effets sur l'humeur des souris STOP KO (voir tableau 10). Ceci suggère que la fluoxétine chronique a plutôt agit au niveau des somas où la densité de SERT est fortement accrue.

Le traitement chronique par la fluoxétine améliore les comportements de toilette des souris STOP KO, dans le test d'évaluation de l'état du pelage et le test d'éclaboussement, en accord avec des études précédentes sur l'effet de la fluoxétine à long terme sur de souris ayant été préalablement soumises à un stress chronique modéré (Mutlu et al., 2009). Il induit, cependant, une réponse paradoxale pro-dépressive chez les souris mutantes dans le test de la nage forcée. Cet effet paradoxal est aussi observé dans le test de la nage forcée après une injection aiguë de fluoxétine (Fournet et Martres, observations personnelles). D'une manière similaire, alors que le traitement chronique par la fluoxétine induit un effet anxiolytique chez les souris dans le test d'enfouissement des billes, il a clairement un effet anxiogène dans le test de la boîte claire-obscur, en diminuant le temps et le nombre de visites dans le compartiment clair. Ces effets paradoxaux de la fluoxétine chronique ne sont probablement pas dus au dosage de la fluoxétine choisi pour le

traitement. En effet, la dose relativement faible de 10 mg/kg/jour de fluoxétine a été choisie en accord avec les effets aigus observés dans le test de suspension par la queue. A la dose de 10 mg/kg, la fluoxétine n'a pas d'effet sur l'immobilité des souris WT, alors qu'elle diminue significativement celle des souris STOP KO. Ces effets paradoxaux pourraient par contre être lié aux fortes modifications des densités de SERT observées dans le cerveau des souris STOP KO puisqu'il est très impliqué dans la résistance au stress et la réponse au traitement par les inhibiteurs de la recapture sérotoninergique (Blier, 2010, Vinkers 2010).

De façon intéressante, les deux tests (nage forcée et boîte claire/obscur) dans lesquels le traitement chronique par la fluoxétine induit des effets paradoxaux, i.e. pro-dépressifs et anxiogènes, sont aussi ceux dans lesquels les souris STOP KO contrôles ont des comportements paradoxaux. Ces effets inattendus et parallèles nous ont fait penser que les souris STOP KO pouvaient réagir de manière inattendue à un stress. En effet, le stress est considéré comme un facteur causal dans certains troubles psychiatriques et particulièrement dans les troubles de l'humeur (McEwen, 2003).

4/ Hypersensibilité des souris STOP KO aux stress aigu et stress chronique.

Nous avons donc déterminé les effets comportementaux d'un stress modéré aigu sur les souris WT et mutantes dans certains tests. Nos données montrent que certains phénotypes présentés par les souris STOP KO sont sensibles à un stress modéré aigu, contrairement aux souris WT. Alors qu'un stress aigu induit par une injection intrapéritonéale de solution saline 30 minutes avant le test, est sans effet sur le comportement des souris WT, il inverse le phénotype dépressif ou anxieux des souris STOP KO dans certains tests. En effet, un stress aigu modéré induit un effet antidépresseur chez les souris mutantes dans le test de la nage forcée et dans le test de suspension par la queue, comparé aux conditions basales. Parallèlement, un stress aigu modéré a un effet anxiolytique sur les souris STOP KO dans le test de la boîte claire/obscur. Cette hyperréactivité au stress modéré a déjà été rapportée dans le test d'actimétrie mesurant la locomotion spontanée des souris mutantes du 1er fond génétique (Brun et al., 2005, Fradley et al., 2005, Begou et al., 2007).

De plus, nos données suggèrent que les souris STOP KO contrôles ne sont pas tolérantes à un stress chronique puisque l'administration d'excipient, aiguë ou chronique, induit une inversion similaire des phénotypes dans les tests effectués (voir tableau). Ceci contraste avec la tolérance des souris WT et STOP KO contrôles à l'effet hypodyspique du traitement chronique par la fluoxétine ainsi qu'avec l'absence de détérioration supplémentaire de l'état du pelage des souris STOP KO contrôles. En fait, comme précédemment rapporté chez les souris mâles, l'état du pelage est plus mauvais chez les souris STOP KO contrôles par rapport aux souris WT contrôles. Cependant, l'état du pelage des souris contrôles WT empire significativement au cours du temps, probablement à cause d'une diminution du toilettage, de leur agressivité et/ou du vieillissement. Au contraire, l'état du pelage des souris STOP KO contrôles reste stable au cours du temps, de telle sorte qu'il ne diffère plus de celui des souris WT à la fin des 58 jours de traitement contrôle. Cela suggère que le stress chronique a un effet bénéfique sur l'état du pelage des souris STOP KO, ou bien le vieillissement n'a pas le même impact que chez les souris WT. Finalement, puisque certains tests sont sensibles au stress alors que d'autres ne le sont pas, il est donc impératif d'utiliser toute une batterie de tests pour caractériser plus finement et plus sûrement le statut dépressif et anxieux de lignées animales et ainsi diminuer les artefacts liés au stress.

5/ Taux plasmatique élevé de corticostérone chez les souris STOP KO.

Etant donné l'implication de l'axe hypothalamique-pituitaire-adrénal (HPA) dans la réactivité au stress et dans les troubles liés à l'humeur et à l'anxiété et son interaction avec les systèmes monoaminergiques (Lanfume et al., 2000, 2008, Jiang et al., 2009), nous avons mesuré les taux de corticostérone basaux et 30 minutes après un stress modéré. Chez les souris STOP KO, le taux de corticostérone plasmatique dans les conditions basales est nettement plus élevé que chez les souris WT, suggérant que les souris mutantes sont stressées dans des conditions basales. Cette observation semble en accord avec le phénotype déprimé et les perturbations des capacités mnésiques observées chez les souris mutantes. En effet, des associations entre la dépression, l'anxiété et des niveaux élevés de glucocorticoïdes ont été rapportées (Grippo et al., 2005, Airan et al., 2007, Popa et al., 2008) et certains modèles de souris traitées chroniquement par la corticostérone présentent un phénotype déprimé (Ardayfio et Kim, 2006, Murray et al., 2008, Gourley et al., 2008, David et al., 2009). De plus, l'exposition à des niveaux élevés de glucocorticoïdes perturbe aussi les performances dépendantes de la mémoire spatiale hippocampique chez les rongeurs (Muller et al., 2004, Conrad, 2010). Cette augmentation des taux plasmatiques de corticostérone peut aussi être mise en parallèle avec la diminution de la neurogenèse hippocampique observée chez les souris STOP KO (Fournet et al., 2010) puisque l'exposition à la corticostérone ou aux glucocorticoïdes diminue la neurogenèse (Cameron and Gould 1994, Karishma et Herbert, 2002, Kim et al., 2004, Murray et al., 2008, David et al., 2009).

Cependant, 30 minutes après l'administration de solution saline, l'augmentation des taux de corticostérone, exprimée en pourcentage des taux de base, est significativement plus faible chez les souris STOP KO que chez les souris WT, suggérant que la réactivité de l'axe hypothalamique-pituitaire-adrénal (HPA) chez les souris STOP KO est diminuée, probablement en conséquence de la forte augmentation observée en condition basale. Une telle désensibilisation de l'axe HPA paraît être en désaccord avec l'hyperréactivité comportementale des souris STOP KO aux stress aigu et chronique. Une explication de ces désaccords serait que les tests choisis pour caractériser l'effet de l'injection de solution saline, i.e. le test de nage forcée, le test de suspension par la queue et le test de la boîte claire/obscur, induisent un stress additionnel significatif et que l'axe HPA soit dans ces conditions hyper-réactif à ce stress supplémentaire. Une autre explication serait que le stress induit par ces différents tests implique des voies de signalisation différentes de celles dépendantes de l'axe HPA.

6/ Le traitement chronique par l'épothilone D n'a pas d'effets sur l'humeur des souris STOP KO.

Le traitement chronique par l'épothilone D, un analogue du taxol stabilisant les microtubules, n'a qu'un effet marginal sur l'humeur des souris STOP KO dans les tests effectués. Il a, par exemple, une action antidépressive seulement sur le temps d'immobilité des souris STOP KO dans le test de la nage forcée et un effet anxiolytique seulement sur le temps passé dans le compartiment clair dans le test de la boîte claire/obscur. Il n'a pas d'effets significatifs sur tous les autres paramètres testés. La dose administrée durant le traitement chronique a été choisie en accord avec des études précédentes (Andrieux et al., 2006). En effet, après 8 semaines de traitement, 3 mg/kg/semaine d'épothilone D réduisent la diminution du nombre de vésicules synaptiques, amélioré la potentialisation synaptique à long terme, ainsi que

la désorganisation de l'activité spontanée et les défauts de maternage observés chez les souris STOP KO. Cependant, l'épothilone à la même dose n'a pas d'effets sur la dépression à long terme ni sur l'augmentation de la libération provoquée de dopamine dans le NAcc. En outre, il a été montré que seulement 0.3 mg/kg/semaine d'épothilone D sont suffisants pour améliorer les défauts de maternage (Andrieux et al., 2006). L'absence d'effets notables du traitement chronique par l'épothilone sur l'humeur des souris STOP KO pourrait être attribuée à une administration trop tardive, i.e. adulte versus néonatale. En effet, le tonus 5-HT et NA pendant le développement post-natal précoce apparaît crucial pour l'établissement des comportements liés à l'humeur chez la souris adulte (Gross et al., 2002, Ansorge et al., 2004, 2008). Un traitement associant l'épothilone D à un antidépresseur paraîtrait donc plus approprié pour améliorer ces paramètres à l'âge adulte. Plus probablement, cette inefficacité de l'épothilone D signifie qu'il n'agit pas directement sur la transmission sérotoninergique.

7/ L'épothilone D et la fluoxétine améliorent la mémoire à court terme des souris STOP KO.

Nos expériences suggèrent que les traitements chroniques par l'épothilone et par la fluoxétine ont amélioré la mémoire à court terme des souris STOP KO dans le test de reconnaissance du nouvel objet. Nous avons précédemment montré que les souris STOP KO présentent une mémoire à très court terme préservée dans le test d'alternance spontanée, mais une mémoire à court et à long terme altérées dans le test de reconnaissance du nouvel objet, ainsi qu'un apprentissage et une mémoire spatiale altérés dans le test de la piscine de Morris. Dans cette étude, les souris STOP KO contrôles ne distinguent pas les nouveaux objets par rapport aux objets familiers après un intervalle de 10 minutes, en accord avec les observations faites dans les conditions basales. Au contraire, elles explorent préférentiellement les nouveaux objets après un traitement chronique par l'épothilone D ou la fluoxétine.

A ce jour, seule une étude a rapporté un rôle bénéfique de l'épothilone, dans un modèle de tauopathie chez la souris. Après un traitement de 1 à 3 mg/kg/semaine pendant 3 mois, l'épothilone D améliore l'apprentissage et la mémoire, dans le test du labyrinthe spatial de Barnes (Brunden et al., 2010). Dans ce travail, l'amélioration des performances cognitives par l'épothilone D est associée à une augmentation de la densité de microtubules et de l'intégrité axonale. Une telle relation entre les agents ciblant les microtubules et les fonctions cognitives est aussi trouvée avec le peptide NAP, un agent agissant sur la tubuline neuronale (Matsuoka et al., 2008). Dans notre cas, l'amélioration de la mémoire à court terme par le traitement chronique à l'épothilone D pourrait être liée à ses effets sur les taux de BDNF (voir plus loin), à ses effets bénéfiques sur les déficits synaptiques et les défauts de potentialisation à long terme dans l'hippocampe, ainsi que sur la désorganisation de l'activité spontanée (Andrieux et al., 2006).

De nombreux désordres psychiatriques, incluant la schizophrénie et les troubles de l'humeur, sont associés à des déficits cognitifs et mnésiques (Levkovitz et al., 2002, Gallassi et al., 2006, Mostert et al., 2008). Ainsi, les effets de traitements antidépresseurs ont été étudiés sur un large panel de déficits cognitifs, à la fois chez des animaux modèles et chez l'homme. De nombreuses études rapportent une efficacité d'un traitement chronique par un antidépresseur sur les défauts de mémoire et d'apprentissage dans plusieurs modèles expérimentaux murins: par exemple, dans des modèles de souris déprimées (El Hage et al., 2004, Song et al., 2006), chez des souris ayant subi une lésion ischémique dans l'hippocampe (Li et al.

2009) et chez une souris transgénique mimant le syndrome de Down (Bianchi et al., 2010). De façon intéressante, ces derniers auteurs ont montré qu'un traitement chronique par la fluoxétine diminue les taux d'alpha-tubuline acétylée, indiquant une augmentation de la dynamique microtubulaire dans l'hippocampe chez le rat (Bianchi et al., 2009). Chez l'homme, le traitement par la fluoxétine a un effet positif sur les dysfonctions cognitives des patients déprimés (Austin et al., 2001, Porter et al., 2003, Weiland-Fiedler et al., 2004, Gallassi et al., 2006), atteints d'Alzheimer (Mowla et al., 2007) ou après un traumatisme cérébral (Horsfield et al., 2002). L'amélioration des fonctions cognitives par le traitement chronique par la fluoxétine dans les modèles expérimentaux, mais aussi chez l'homme est essentiellement attribuée à son action sur la neurogenèse hippocampique, sur les taux de BDNF et sur la dynamique des microtubules dans l'hippocampe (Encinas et al., 2006, Becker et Wojtowicz, 2007, Bianchi et al., 2010).

8/ Les traitements chroniques n'ont pas d'effets sur les densités du SERT et du NET.

Les effets variés des traitements chroniques par l'épothilone D et la fluoxétine ne sont pas associés à des variations de la densité de SERT et de NET, 7 jours après l'arrêt des traitements. Etant donné le délai d'action thérapeutique des thérapies antidépressives dans les troubles de l'humeur, les processus adaptatifs de la neurotransmission sérotoninergique induits par ces traitements ont été extensivement étudiés. Cependant, la plupart des travaux se sont focalisés sur la sensibilité des récepteurs 5-HT. Dans le cas de la densité de SERT, les études suivant un traitement antidépresseur chronique sont souvent contradictoires. Par exemple, l'administration chronique de 2 à 10 mg/kg/jour pendant 21 jours induit soit une augmentation, soit une diminution ou n'a pas d'effet sur la densité de SERT (Pineyro et Blier, 1999, Benmansour et al., 2002, Hirano et al., 2005). Dans l'ensemble, ces données indiquent que la réponse adaptative de la densité de SERT à leur blocage chronique n'est pas corrélée aux effets antidépresseurs.

Néanmoins, le traitement contrôle a amplifié les variations de densité de SERT dans le cerveau des souris STOP KO. En effet, nous avons trouvé que les variations (exprimées en % des valeurs respectives des WT) de SERT et de NET sont extrêmement corrélées entre conditions basales et après traitement chronique contrôle. Mais la pente de régression linéaire dans le cas de SERT est significativement différente de 1, suggérant que le stress chronique modéré induit par le traitement contrôle exacerbe les déséquilibres de tonus sérotoninergique, sans pour autant modifier le tonus noradrénergique.

9/ Les traitements chroniques augmentent sélectivement les taux de BDNF.

Nos études montrent que les traitements chroniques par l'épothilone D et par la fluoxétine provoquent une augmentation significative de 20 à 30% des taux de BDNF, exclusivement chez les souris STOP KO. Ces augmentations sont trouvées spécifiquement dans certaines régions corticales antérieures et dans l'hippocampe dorsal, alors que les taux de BDNF ne sont pas modifiés dans les sous-régions de l'amygdale, au même niveau coronal. Nos données montrent pour la première fois un effet sur les taux de BDNF d'un agent stabilisateur des microtubules, l'épothilone D. L'augmentation de l'ARNm codant pour le BDNF est un effet connu des traitements antidépresseurs chroniques (Alme et al., 2007, Schmidt et Duman, 2007, Deltheil et al., 2008, Krishnan et Nestler, 2011). Il paraît donc possible que les effets antidépresseurs du traitement chronique par la fluoxétine ainsi que les effets pro-

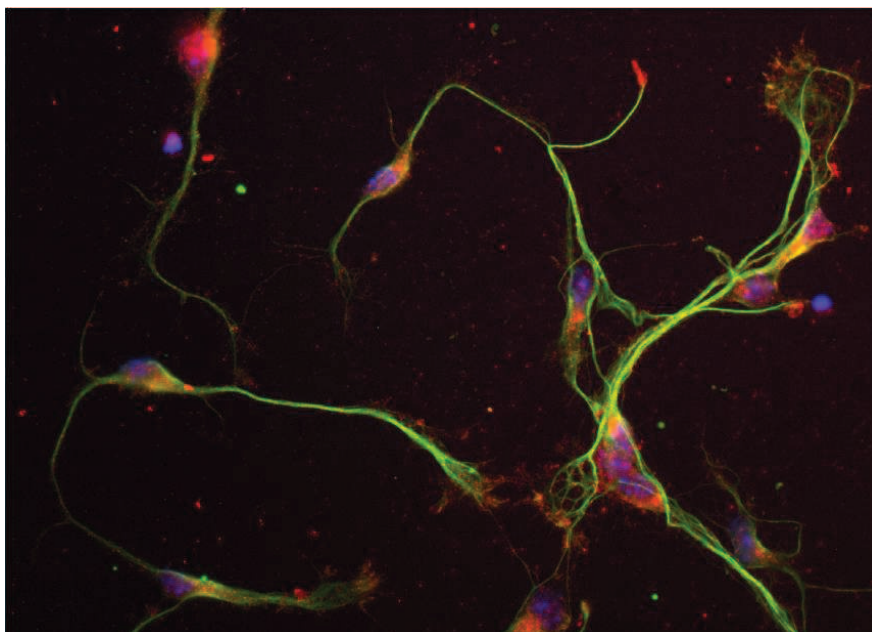
cognitifs des traitements chroniques par la fluoxétine et par l'épothilone D soient médiés, en partie, par l'augmentation des taux de BDNF hippocampiques et corticaux chez les souris STOP KO. Etant donné le rôle rapporté de BDNF sur la neurogenèse et son implication dans les traitements antidépresseurs à long terme (Dranovsky et Hen, 2006, Eisch et al., 2008, David et al., 2009), l'étude des effets d'un traitement chronique par l'épothilone D et la fluoxétine sur la neurogenèse hippocampique des souris STOP KO serait d'un grand intérêt.

HYPOTHÈSES ET EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES

Nos données suggèrent que les taux extra-cellulaires de sérotonine et de noradrénaline pourraient être particulièrement altérés chez les souris STOP KO. Ces modifications, en accord avec la littérature, pourraient induire en partie certains des phénotypes comportementaux observés chez les souris STOP KO. Cependant le rôle que joue la protéine STOP dans le développement de ces altérations n'est pas clairement élucidé. Pour autant, le fait que certains marqueurs-clés monoaminergiques s'accumulent au niveau des somas et au contraire sont très fortement diminués en fonction de la longueur des projections dans le cerveau antérieur suggère que :

i) L'absence de la protéine STOP pourrait induire des modifications du transport le long des microtubules de SERT, de la TPH2 et de VMAT2. Cette action pourrait être la conséquence de la déstabilisation des microtubules, d'interactions avec des protéines chaperonnes ou bien d'interactions spécifiques avec les kinésines et/ou dynéines impliquées dans le transport de ces protéines. Cette hypothèse est soutenue par les études préliminaires de L. Perris qui suggèrent que le trafic de certaines protéines, comme par exemple le récepteur TrkB au BDNF, est altéré dans des cultures neuronales primaires d'hippocampes de souris STOP KO. Des expériences de marquage du SERT par immunohistofluorescence, dans des cultures primaires de neurones provenant du raphé, ont donc été envisagées. Leur mise en place est cependant difficile puisque i) les cultures des neurones doivent être réalisées tôt pendant l'embryogenèse (vers E13, P Gaspar, Paris, communication personnelle) et que seule une faible proportion de neurones sont SERT positifs (environ 5%), rendant l'analyse très fastidieuse.

Figure 44 : Expérience préliminaire : Marquage immunofluorescent de SERT dans une culture primaire de neurones sérotoninergiques



Les neurones provenant du noyau du raphé dorsal d'une souris WT (prélevé à E13,5) ont été marquées après 3 jours de culture par un anticorps dirigé contre le SERT (1/1000 Immunostar, en rouge) et contre la tubuline (1/500, Chemicon, en vert). Marquage par le Hoechst des noyaux (en bleu).

ii) L'absence de la protéine STOP pourrait induire des altérations de la croissance et/ou du maintien des projections axonales monoaminergiques. Dans ce modèle, les fibres 5-HT et NA innerveraient préférentiellement les régions contenant la substance noire et la VTA au détriment des régions plus antérieures du cerveau. Il a été montré par exemple que le BDNF augmente la densité des fibres sérotoninergiques du cerveau antérieur et module la formation de connexions synaptiques, en particulier dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Poo, 2001). Les altérations de la signalisation du BDNF pourraient donc conduire à des modifications de l'innervation de certaines fibres sérotoninergiques et noradrénergiques dans le cerveau antérieur des souris STOP KO.

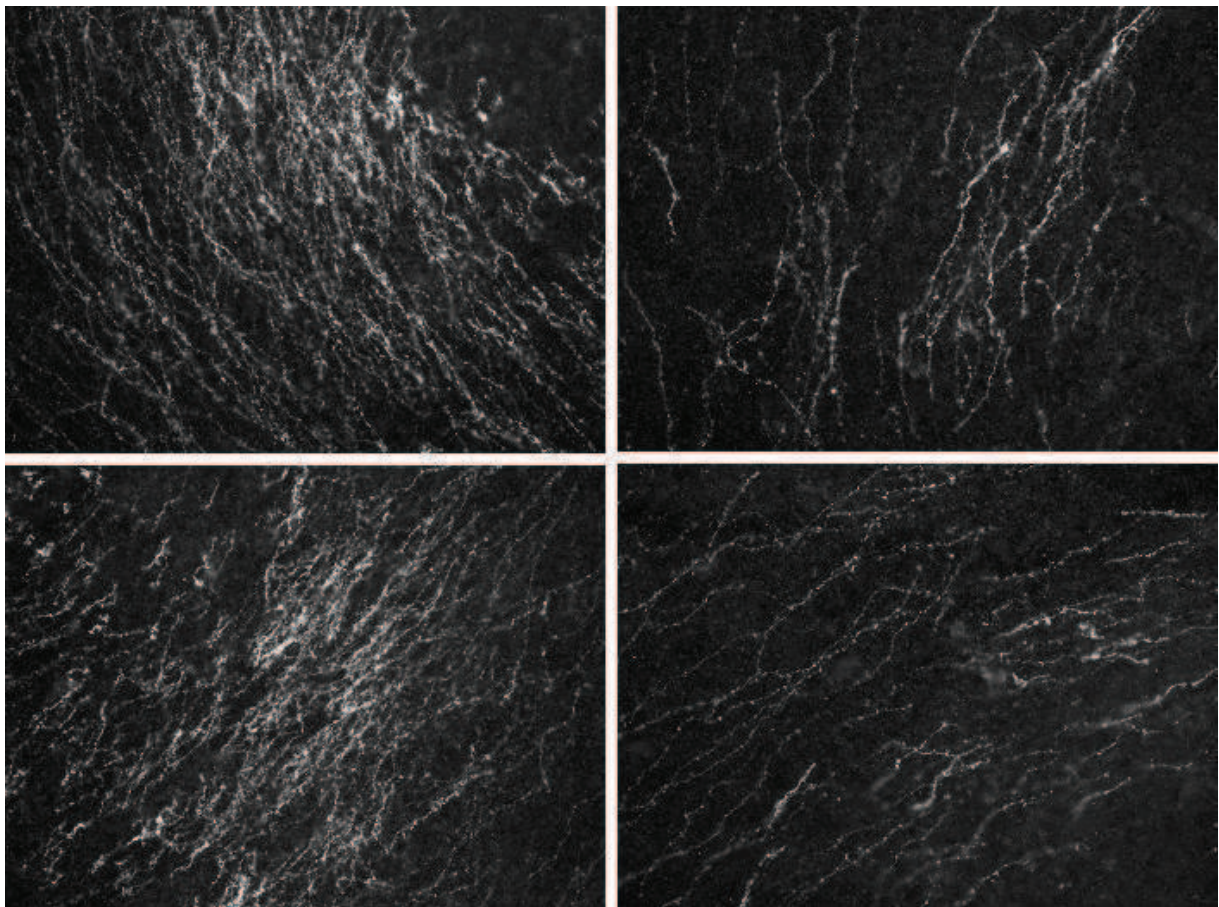
De telles modifications pourraient aussi être dues à une mauvaise signalisation des molécules de guidance, comme par exemple les sémaphorines, qui régulent la mise en place du MFB, par lequel projettent la majeure partie des fibres monoaminergiques vers le cerveau antérieur, au cours du développement (Torre et al., 2010, Kolk et al., 2009, Hernández-Montiel et al., 2008). Cette hypothèse est soutenue par le fait que la partie ventrale du fornix, qui relie l'hippocampe et le noyau mamillaire, est absente dans le cerveau des souris STOP KO (JC Deloulme, communication personnelle, données non publiées) et que la mise en place de ce faisceau est aussi régulée par des sémaphorines (Pascual et al., 2004).

Enfin, ces altérations pourraient aussi être due à des contraintes mécaniques liées aux modifications anatomiques du cerveau des souris mutantes (Powell et al., 2007, JC Deloulme, communication personnelle), et en particulier l'élargissement des

ventricules et de la commissure antérieure, à proximité desquels se met en place le MFB.

iii) Finalement, l'absence de la protéine STOP pourrait induire des altérations de la croissance et/ ou du maintien des projections axonales monoaminergiques dès le stade embryonnaire. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé une étude préliminaire de marquage du SERT par immunohistofluorescence sur des coupes de cerveaux provenant de souris à E16. Cette étude qui doit être confirmée suggère que les fibres SERT positives sont fortement diminuées (environ -60%) au niveau du MFB chez les souris STOP KO, et ceci dès la période embryonnaire.

Figure 45 : Expérience préliminaire : densité de fibres contenant le SERT, chez les souris WT et STOP KO du 2ème fond génétique à E16.



Les projections sérotoninergiques ont été marquées par un anticorps dirigé contre le SERT (1/1000, Immunostar) au niveau du MFB chez 3 souris WT (2 exemples à gauche) et 3 souris STOP KO (2 exemples à droite) à E16.

CONCLUSION

Dans l'ensemble, nos données montrent que la délétion de la protéine STOP associée aux microtubules altère fortement les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques et, dans une bien moindre mesure le système dopaminergique, en accord avec des données précédentes sur l'interaction entre les MAPs et ces différents systèmes. Ces études suggèrent donc que la protéine STOP joue un rôle crucial dans le développement et/ou la maintenance des réseaux neuronaux monoaminergiques et apportent ainsi de nouvelles hypothèses étiologiques pour certains troubles psychiatriques comme la dépression et la schizophrénie. En effet, la délétion de la protéine STOP induit des altérations marquées des statuts anxieux et dépressifs, de la réactivité au stress, ainsi qu'une diminution des performances liées à la mémoire chez les souris STOP KO adultes. Certains de ces déficits sont améliorés par un traitement chronique par la fluoxétine ou par l'épothilone D, un agent stabilisateur des microtubules. De façon concordante, les souris déplétées en protéine STOP pourraient donc constituer un modèle original et pertinent des dysfonctions liées à la schizophrénie, aux troubles de l'humeur et au stress et pourraient permettre d'étudier les relations entre les mécanismes liant la neurogenèse hippocampique, les taux de BDNF, le stress et l'action des antidépresseurs. Finalement, les souris STOP KO pourraient constituer un modèle valide pour tester des traitements thérapeutiques innovants, comme ceux associant des antipsychotiques ou des antidépresseurs à des stabilisateurs des microtubules afin d'améliorer certains symptômes résistant aux thérapies cliniques actuellement utilisées.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbar et al., 1995: Abbar M, Courtet P, Amadéo S, Caer Y, Mallet J, Baldy-Moulinier M, Castelnaud D, Malafosse A. Suicidal behaviors and the tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Oct;52(10):846-9.
- Abbas et al., 2009: Abbas AI, Yadav PN, Yao WD, Arbuckle MI, Grant SG, Caron MG, Roth BL. PSD-95 is essential for hallucinogen and atypical antipsychotic drug actions at serotonin receptors. *J Neurosci*. 2009 Jun 3;29(22):7124-36.
- Abe et al., 2007: Abe H, Hidaka N, Kawagoe C, Odagiri K, Watanabe Y, Ikeda T, et al. Prenatal psychological stress causes higher emotionality, depression-like behavior, and elevated activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Neurosci Res*. 2007; 59:145 – 51.
- Abi-Dargham et al., 1998: Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):761-7.
- Abi-Dargham et al., 2000: Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul 5;97(14):8104-9.
- Abi-Dargham et al., 1997: Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997 Winter;9(1):1-17.
- Abi-Dargham et al., 2002: Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci*. 2002 May 1;22(9):3708-19.
- Abraham et Kovacs, 2000: Abraham IM, Kovacs KJ. Postnatal handling alters the activation of stress-related neuronal circuitries. *Eur J Neurosci*. 2000;12:3003 – 14.
- Abrams et al., 2004: Abrams JK, Johnson PL, Hollis JH, Lowry CA. Anatomic and functional topography of the dorsal raphe nucleus. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1018:46-57.
- Adamec et al., 2006: Adamec R, Burton P, Blundell J, Murphy DL, Holmes A. Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice. *Behav Brain Res*. 2006 Jun 3;170(1):126-40.
- Advani et al., 2009: Advani T, Koek W, Hensler JG. Gender differences in the enhanced vulnerability of BDNF^{+/-} mice to mild stress. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 Jun;12(5):583-8.
- Agrawal et al., 2004: Agrawal A, Jacobson KC, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. A population based twin study of sex differences in depressive symptoms. *Twin Res*. 2004 Apr;7(2):176-81.
- Ahern et al., 2006: Ahern TH, Javors MA, Eagles DA, Martillotti J, Mitchell HA, Liles LC, Weinschenker D. The effects of chronic norepinephrine transporter inactivation on seizure susceptibility in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Apr;31(4):730-8.
- Airan et al., 2007: Airan RD, Meltzer LA, Roy M, Gong Y, Chen H, Deisseroth K. High-Speed Imaging Reveals Neurophysiological Links to Behavior in an Animal Model of Depression. *Science*. 2007;317(5839):819–23.
- Aitken et Türk, 1988: Aitken AR, Türk I. Early development of serotonin-containing neurons and pathways as seen in wholemount preparations of the fetal rat brain. *J Comp Neurol*. 1988 Aug 1;274(1):32-47.
- Akbarian et al., 1996: Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick WP, Potkin SG, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jones EG. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci*. 1996 Jan;16(1):19-30.
- Albizu et al., 2011: Albizu L, Holloway T, González-Maeso J, Sealfon SC. Functional crosstalk and heteromerization of serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors. *Neuropharmacology*. 2011 Sep;61(4):770-7.
- Alenina et al., 2006: Alenina N, Bashammakh S, Bader M. Specification and differentiation of serotonergic neurons. *Stem Cell Rev*. 2006;2(1):5-10.
- Alenina et al., 2009: Alenina, N., Kikic, D., Todiras, M. et al. (2009) Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 10332-10337.
- Alexandre et al., 2006: Alexandre, C., Popa, D., Fabre, V., Bouali, S., Venault, P., Lesch, K. P., Hamon, M. and Adrien, J. (2006) Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *J Neurosci*, 26, 5554-5564.

- Alfimova et al., 2010: Alfimova MV, Monakhov MV, Abramova LI, Golubev SA, Golimbet VE. Polymorphism of serotonin receptor genes (5-HTR2A) and Dysbindin (DTNBP1) and individual components of short-term verbal memory processes in Schizophrenia. *Neurosci Behav Physiol.* 2010 Oct;40(8):934-40.
- Allain et al., 2010: Allain AE, Ségu L, Meyrand P, Branchereau P. Serotonin controls the maturation of the GABA phenotype in the ventral spinal cord via 5-HT1b receptors. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jun;1198:208-19.
- Allen et al., 2008: Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet.* 2008 Jul;40(7):827-34.
- Allen et al., 2008: Allen JA, Yadav PN, Roth BL. Insights into the regulation of 5-HT2A serotonin receptors by scaffolding proteins and kinases. *Neuropharmacology.* 2008 Nov;55(6):961-8.
- Alme et al. 2007: Alme, M. N., Wibrand, K., Dagestad, G. and Bramham, C. R. (2007) Chronic fluoxetine treatment induces brain region-specific upregulation of genes associated with BDNF-induced long-term potentiation. *Neural Plast*, 2007, 26496.
- Alpert et al., 1999: Alpert JE, Fava M, Uebelacker LA, Nierenberg AA, Pava JA, Worthington JJ 3rd, Rosenbaum JF. Patterns of axis I comorbidity in early-onset versus late-onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999 Jul 15;46(2):202-11.
- Altamura et al., 2007: Altamura C, Dell'Acqua ML, Moessner R, Murphy DL, Lesch KP, Persico AM. Altered neocortical cell density and layer thickness in serotonin transporter knockout mice: a quantitation study. *Cereb Cortex.* 2007 Jun;17(6):1394-401.
- Alvarez et al., 1999: Alvarez JC, Gluck N, Arnulf I, Quintin P, Leboyer M, Pecquery R, Launay JM, Perez-Diaz F, Spreux-Varoquaux O. Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression: effects of clomipramine and fluoxetine. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Dec;66(6):617-24.
- Alvarez et al., 2002: Alvarez C, Vitalis T, Fon EA, Hanoun N, Hamon M, Seif I, Edwards R, Gaspar P, Cases O. Effects of genetic depletion of monoamines on somatosensory cortical development. *Neuroscience.* 2002;115(3):753-64.
- Aman et al., 2007: Aman TK, Shen RY, Haj-Dahmane S. D2-like dopamine receptors depolarize dorsal raphe serotonin neurons through the activation of nonselective cationic conductance. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Jan;320(1):376-85.
- Amaral et Witter, 1989: Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience.* 1989;31(3):571-91.
- Amenta et al., 2001: Amenta F, Bronzetti E, Cantalamessa F, El-Assouad D, Felici L, Ricci A, Tayebati SK. Identification of dopamine plasma membrane and vesicular transporters in human peripheral blood lymphocytes. *J Neuroimmunol.* 2001 Jul 2;117(1-2):133-42.
- Amilhon et al., 2010: Amilhon B, Lepicard E, Renoir T, Mongeau R, Popa D, Poirel O, Miot S, Gras C, Gardier AM, Gallego J, Hamon M, Lanfumey L, Gasnier B, Giros B, El Mestikawy S. VGLUT3 (vesicular glutamate transporter type 3) contribution to the regulation of serotonergic transmission and anxiety. *J Neurosci.* 2010 Feb 10;30(6):2198-210.
- Anand et Charney, 2000: Anand A, Charney DS. Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 10:16-24.
- Andreasen et al., 1996: Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Sep 3;93(18):9985-90.
- Andrieux et al., 2002: Andrieux A, Salin PA, Vernet M, Kujala P, Baratier J, Gory-Fauré S, Bosc C, Pointu H, Proietto D, Schweitzer A, Denarier E, Klumperman J, Job D (2002) The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev* 16:2350-2364.
- Andrieux et al., 2006: Andrieux A, Salin P, Schweitzer A, Bégou M, Pachoud B, Brun P, Gory-Fauré S, Kujala P, Suaud-Chagny MF, Höfle G, Job D (2006) Microtubule stabilizer ameliorates synaptic function and behavior in a mouse model for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 60:1224-30.
- Angelucci et al., 2000: Angelucci F, Mathé AA, Aloe L. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration. *J Neurosci Res.* 2000 Jun 15;60(6):783-94.
- Angelucci et al., 2005: Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry.* 2005 Apr;10(4):345-52.
- Ansah et al., 2003: Ansah TA, Ramamoorthy S, Montañez S, Daws LC, Blakely RD. Calcium-dependent inhibition of synaptosomal serotonin transport by the alpha 2-adrenoceptor agonist 5-bromo-N-[4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]-6-quinoloxaline (UK14304). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Jun;305(3):956-65.
- Ansorge et al., 2004: Ansorge, M. S., Zhou, M., Lira, A., Hen, R. and Gingrich, J. A. (2004) Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 306, 879-881.

- Ansorge et al., 2007: Ansorge MS, Hen R, Gingrich JA. Neurodevelopmental origins of depressive disorders. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7:8–17.
- Ansorge et al., 2008: Ansorge MS, Morelli E, Gingrich JA. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviors in mice. *J Neurosci.* 2008 Jan 2;28(1):199-207.:
- Antonova et al., 2004: Antonova E, Sharma T, Morris R, et al. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*2004;70:117-45.
- Antri et al., 2003: Antri M, Mouffle C, Orsal D, Barthe JY. 5-HT1A receptors are involved in short- and long-term processes responsible for 5-HT-induced locomotor function recovery in chronic spinal rat. *Eur J Neurosci.* 2003 Oct;18(7):1963-72.
- Apparsundaram et al., 1998: Apparsundaram S, Schroeter S, Giovanetti E, Blakely RD. Acute regulation of norepinephrine transport: II. PKC-modulated surface expression of human norepinephrine transporter proteins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Nov;287(2):744-51.
- Apparsundaram et al., 2001: Apparsundaram S, Sung U, Price RD, Blakely RD. Trafficking-dependent and -independent pathways of neurotransmitter transporter regulation differentially involving p38 mitogen-activated protein kinase revealed in studies of insulin modulation of norepinephrine transport in SK-N-SH cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Nov;299(2):666-77.
- Appelhof et al., 2006: Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, Hoogendijk WJ, Tijssen JG, Wiersinga WM, Schene AH. Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biol Psychiatry.* 2006 Apr 15;59(8):696-701.
- Araneda et al., 1980: Araneda, S., Gamrani, H., Font, C., Calas, A., Pujol, J.F. & Bobillier, P. (1980) Retrograde axonal transport following injection of [3H]-serotonin into the olfactory bulb. II. Radioautographic study. *Brain research*, 196, 417-427.
- Arango et al., 2001: Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, Chen JJ, Mann JJ. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Dec;25(6):892-903.
- Ardayfio et Kim, 2006: Ardayfio P, Kim KS. Anxiogenic-like effect of chronic corticosterone in the light-dark emergence task in mice. *Behav Neurosci.* 2006 Apr;120(2):249-56.
- Arguello et Gogos, 2006: Arguello PA, Gogos JA. Modeling madness in mice: one piece at a time. *Neuron.* 2006 Oct 5;52(1):179-96.
- Arguello et al., 2010: Arguello, P.A., Markx, S., Gogos, J.A. & Kraiorgou, M. Development of animal models for schizophrenia. *Dis. Model Mech* 3, 22–26 (2010).
- Arnt et Skarsfeldt, 1998: Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology.* 1998 Feb;18(2):63-101.
- Arranz et al., 1998: Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, Kirov G, Collier DA, Kerwin RW. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry.* 1998 Jan;3(1):61-6.
- Artigas et al., 1994: Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Mar;51(3):248-51.
- Artigas et al., 1996: Artigas F, Romero L, de Montigny C, Blier P. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends Neurosci.* 1996 Sep;19(9):378-83.
- Arvidsson et al., 1992: Arvidsson U, Cullheim S, Ulfhake B, Ramirez V, Dagerlind A, Luppi PH, Kitahama K, Jouvét M, Terenius L, Aman K, et al. Distribution of enkephalin and its relation to serotonin in cat and monkey spinal cord and brain stem. *Synapse.* 1992 Jun;11(2):85-104.
- Arvidsson et al., 1994: Arvidsson U, Cullheim S, Ulfhake B, Luppi PH, Kitahama K, Jouvét M, Hökfelt T. Quantitative and qualitative aspects on the distribution of 5-HT and its coexistence with substance P and TRH in cat ventral medullary neurons. *J Chem Neuroanat.* 1994 Jul;7(1-2):3-12.
- Ase et al., 2008: Ase AR, Reader TA, Hen R, Descarries L. Regionally selective changes in neurotransmitter receptors in the brain of the 5-HT1B knockout mouse. *J Chem Neuroanat.* 2008 Jul;35(4):356-63.
- Ase et al., 2000: Ase, A.R., Reader, T.A., Hen, R., Riad, M. & Descarries, L. (2000) Altered serotonin and dopamine metabolism in the CNS of serotonin 5-HT(1A) or 5-HT(1B) receptor knockout mice. *Journal of neurochemistry*, 75, 2415-2426.
- Ase et al., 2001: Ase AR, Reader TA, Hen R, Riad M, Descarries L. Regional changes in density of serotonin transporter in the brain of 5-HT1A and 5-HT1B knockout mice, and of serotonin innervation in the 5-HT1B knockout. *J Neurochem.* 2001 Aug;78(3):619-30.
- Atanasova et al., 2008: Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V, Belzung C. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Sep;32(7):1315-25.

- Auclair et al., 2004: Auclair A, Drouin C, Cotecchia S, Glowinski J, Tassin JP. 5-HT_{2A} and alpha_{1b}-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants. *Eur J Neurosci.* 2004 Dec;20(11):3073-84.
- Austin et al., 2001: Austin, M. P., Mitchell, P. and Goodwin, G. M. (2001) Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*, 178, 200-206.
- Autry et al., 2011: Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., Cheng, P. F., Kavalali, E. T. and Monteggia, L. M. (2011) NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 475, 91-95.
- Avgustinovich et al., 2003: Avgustinovich DF, Alekseyenko OV, Koryakina LA. Effects of chronic treatment with ipsapirone and buspirone on the C57BL/6J strain mice under social stress. *Life Sci.* 2003 Feb 14;72(13):1437-44.
- Avgustinovich et al., 2000: Avgustinovich DF, Lipina TV, Bondar NP, Alekseyenko OV, Kudryavtseva NN. Features of the genetically defined anxiety in mice. *Behav Genet.* 2000 Mar;30(2):101-9.
- Ayhan et al., 2010: Ayhan, Y., Abazyan, B., Nomura, J. et al. (2010) Differential effects of prenatal and postnatal expressions of mutant human DISC1 on neurobehavioral phenotypes in transgenic mice: evidence for neurodevelopmental origin of major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*
- Aylward et al., 1999: Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, Barta PE, Pearlson GD. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology.* 1999 Dec 10;53(9):2145-50.
- Azmitia, 1981: Azmitia, E.C. (1981) Bilateral serotonergic projections to the dorsal hippocampus of the rat: simultaneous localization of 3H-5HT and HRP after retrograde transport. *The Journal of comparative neurology*, 203, 737-743.
- Azmitia et Segal, 1978: Azmitia EC, Segal M (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 179:641-67.
- Baas et Heidemann, 1986: Baas PW, Heidemann SR. Microtubule reassembly from nucleating fragments during the regrowth of amputated neurites. *J Cell Biol.* 1986 Sep;103(3):917-27.
- Babyak et al., 2000: Babyak, M., Blumenthal, J.A., Herman, S., Khatri, P., Doraiswamy, M., Moore, K., Craighead, W.E., Baldewicz, T.T. & Krishnan, K.R. (2000) Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom. Med.*, 62, 633-638.
- Bai et al., 2003: Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res.* 2003 Jan 1;71(1):127-31.
- Baker et al., 1991: Baker KG, Halliday GM, Hornung JP, Geffen LB, Cotton RG, Törk I. Distribution, morphology and number of monoamine-synthesizing and substance P-containing neurons in the human dorsal raphe nucleus. *Neuroscience.* 1991;42(3):757-75.
- Bale, 2006: Bale TL. Stress sensitivity and the development of affective disorders. *Horm Behav.* 2006 Nov;50(4):529-33.
- Balkovetz et al., 1989: Balkovetz DF, Tirupathi C, Leibach FH, Mahesh VB, Ganapathy V. Evidence for an imipramine-sensitive serotonin transporter in human placental brush-border membranes. *J Biol Chem.* 1989 Feb 5;264(4):2195-8.
- Ballmaier et al., 2007: Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Thompson PM, Hamilton L, Haroon E, Pham D, Heinz A, Kumar A. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *Am J Psychiatry.* 2008 Feb;165(2):229-37.
- Banasr et al., 2004: Banasr M, Hery M, Printemps R, Daszuta A. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Mar;29(3):450-60.
- Bannerman et al, 2004: Bannerman DM, Rawlins JN, McHugh SB, Deacon RM, Yee BK, Bast T, Zhang WN, Pothuisen HH, Feldon J. Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004 May;28(3):273-83.
- Baraban et Aghajanian, 1980 : Baraban JM, Aghajanian GK. Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by alpha-adrenoceptor antagonists. *Neuropharmacology.* 1980 Apr;19(4):355-63.
- Baraban et Aghajanian, 1981: Baraban JM, Aghajanian GK. Noradrenergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe: demonstration by electron microscopic autoradiography. *Brain Res.* 1981 Jan 5;204(1):1-11.
- Baratier et al., 2006: Baratier J, Peris L, Brocard J, Gory-Fauré S, Dufour F, Bosc C, Fourest-Lieuvain A, Blanchoin L, Salin P, Job D, Andrieux A (2006) Phosphorylation of microtubule-associated protein STOP by calmodulin kinase II. *J Biol Chem* 281:19561-9.
- Barclay et al., 2011: Barclay Z, Dickson L, Robertson DN, Johnson MS, Holland PJ, Rosie R, Sun L, Fleetwood-Walker S, Lutz EM, Mitchell R. 5-HT_{2A} receptor signalling through phospholipase D1 associated with its C-terminal tail. *Biochem J.* 2011 Jun 15;436(3):651-60.

- Barde, 1994: Barde YA. Neurotrophic factors: an evolutionary perspective. *J Neurobiol.* 1994 Nov;25(11):1329-33.
- Barden, 2004: Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004 May;29(3):185-93.
- Barnes et Sharp, 1999: Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 1999 Aug;38(8):1083-152.
- Barnett et al., 2011: Barnett JH, Xu K, Heron J, Goldman D, Jones PB. Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: a population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011 Mar;156(2):158-67.
- Barnett et al., 2008: Barnett, J.H., Scoriels, L. & Munafo, M.R. Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol. Psychiatry* 64, 137–144 (2008).
- Basterra et al., 2011: Basterra V, Sánchez-Torresa AM, Rosa A, Fañanás L, Cuesta MJ, Peralta V. Influence of genetic variability at the COMT gene on TMT-B performance in psychotic patients and their healthy siblings. *Psychiatr Genet.* 2011 Sep 20.
- Baumgarten et Grozdanovic, 1995: Baumgarten, H.G. & Grozdanovic, Z. (1995) Psychopharmacology of central serotonergic systems. *Pharmacopsychiatry*, 28 Suppl 2, 73-79.
- Baumgarten et Lachenmayer, 1985: Baumgarten HG, Lachenmayer L. Anatomical features and physiological properties of central serotonin neurons. *Pharmacopsychiatry.* 1985 Mar;18(2):180-7.
- Bauman et al., 2000 : Bauman, A.L., Apparsundaram, S., Ramamoorthy, S., Wadzinski, B.E., Vaughan, R.A. & Blakely, R.D. (2000) Cocaine and antidepressant-sensitive biogenic amine transporters exist in regulated complexes with protein phosphatase 2A. *J Neurosci*, 20, 7571-7578.
- Bayer et al., 1999: Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res.* 1999 Nov-Dec;33(6):543-8.
- Bearer et al., 2009: Bearer, E.L., Zhang, X., Janvelyan, D., Boulat, B. & Jacobs, R.E. (2009) Reward circuitry is perturbed in the absence of the serotonin transporter. *Neuroimage*, 46, 1091-1104.
- Beaulieu et al., 2008 : Beaulieu JM, Zhang X, Rodriguiz RM, Sotnikova TD, Cools MJ, Wetsel WC, Gainetdinov RR, Caron MG. Role of GSK3 beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jan 29;105(4):1333-8.
- Bechtholt et al., 2007: Bechtholt, A.J., Hill, T.E. & Lucki, I. (2007) Anxiolytic effect of serotonin depletion in the novelty-induced hypophagia test. *Psychopharmacology*, 190, 531-540.
- Becker et Wojtowicz 2007: Becker, S. and Wojtowicz, J. M. (2007) A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn Sci*, 11, 70-76.
- Bégou et al., 2007: Bégou M, Brun P, Bertrand JB, Job D, Schweitzer A, D'Amato T, Saoud M, Andrieux A, Suaud-Chagny MF (2007) Post-pubertal emergence of alterations in locomotor activity in stop null mice. *Synapse* 61 :689-697.
- Bégou et al., 2008: Bégou M, Volle J, Bertrand JB, Brun P, Job D, Schweitzer A, Saoud M, D'Amato T, Andrieux A, Suaud-Chagny MF (2008) The stop null mice model for schizophrenia display cognitive and social deficits partly alleviated by neuroleptics. *Neuroscience* 157:29-39. Erratum in: *Neuroscience* 2009 Feb 18;158(4):1742.
- Belforte et al, 2010: Belforte JE, Zsiros V, Sklar ER, Jiang Z, Yu G, Li Y, Quinlan EM, Nakazawa K. Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci.* 2010 Jan;13(1):76-83.
- Belmont et al., 1990: Belmont LD, Hyman AA, Sawin KE, Mitchison TJ. Real-time visualization of cell cycle-dependent changes in microtubule dynamics in cytoplasmic extracts. *Cell.* 1990 Aug 10;62(3):579-89.
- Belzung et al., 2000: Belzung, C., Searce-Levie, K., Barreau, S. & Hen, R. (2000) Absence of cocaine-induced place conditioning in serotonin 1B receptor knock-out mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 66, 221-225.
- Belzung, 2001: Belzung C. The genetic basis of the pharmacological effects of anxiolytics: a review based on rodent models. *Behav Pharmacol.* 2001 Nov;12(6-7):451-60.
- Belzung et Griebel 2001: Belzung, C. & Griebel, G. (2001) Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behavioural brain research*, 125, 141-149.
- Belzung et al., 2001: Belzung, C., Le Guisquet, A.M., Barreau, S. & Calatayud, F. (2001) An investigation of the mechanisms responsible for acute fluoxetine-induced anxiogenic-like effects in mice. *Behavioural pharmacology*, 12, 151-162.
- Benardais et al., 2010: Benardais K, Kasem B, Couegnas A, Samama B, Fernandez S, Schaeffer C, Antal MC, Job D, Schweitzer A, Andrieux A, Giersch A, Nehlig A, Boehm N. Loss of STOP protein impairs peripheral olfactory neurogenesis. *PLoS One.* 2010 Sep 15;5(9):e12753.

- Benes, 1993: Benes FM. The relationship between structural brain imaging and histopathologic findings in schizophrenia research. *Harv Rev Psychiatry* 1993;1:100-9.
- Benes, 2003: Benes FM. Schizophrenia, II: amygdalar fiber alteration as etiology? *Am J Psychiatry*. 2003 Jun;160(6):1053.
- Benes et al., 1992: Benes FM, Sorensen I, Vincent SL, Bird ED, Sathi M. Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cereb Cortex*. 1992 Nov-Dec;2(6):503-12.
- Benes et al., 1987: Benes FM, Majojcha R, Bird ED, Marotta CA. Increased vertical axon numbers in cingulate cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Nov;44(11):1017-21.
- Bengel et al., 1998: Bengel D, Murphy DL, Andrews AM, Wichems CH, Feltner D, Heils A, Mössner R, Westphal H, Lesch KP. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in serotonin transporter-deficient mice. *Mol Pharmacol*. 1998 Apr;53(4):649-55.
- Bengel et al., 1997: Bengel D, Jöhren O, Andrews AM, Heils A, Mössner R, Sanvitto GL, Saavedra JM, Lesch KP, Murphy DL. Cellular localization and expression of the serotonin transporter in mouse brain. *Brain Res*. 1997 Dec 19;778(2):338-45.
- Benkelfat et al., 1994: Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, Palmour RM, Young SN. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Sep;51(9):687-97.
- Benmansour et al., 2002: Benmansour, S., Owens, W. A., Cecchi, M., Morilak, D. A. and Frazer, A. (2002) Serotonin clearance in vivo is altered to a greater extent by antidepressant-induced downregulation of the serotonin transporter than by acute blockade of this transporter. *J Neurosci*, 22, 6766-6772.
- Benmansour et al., 2008: Benmansour, S., Deltheil, T., Piotrowski, J., Nicolas, L., Reperant, C., Gardier, A.M., Frazer, A. & David, D.J. (2008) Influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on serotonin neurotransmission in the hippocampus of adult rodents. *European journal of pharmacology*, 587, 90-98.
- Benson et al., 2004: Benson, M. A., Sillitoe, R. V. and Blake, D. J. (2004) Schizophrenia genetics: dysbindin under the microscope. *Trends Neurosci*, 27, 516-519.
- Berg et al., 2008: Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, Clarke WP. Physiological and therapeutic relevance of constitutive activity of 5-HT 2A and 5-HT 2C receptors for the treatment of depression. *Prog Brain Res*. 2008;172:287-305.
- Bergami et al., 2008: Bergami M, Rimondini R, Santi S, Blum R, Götz M, Canossa M. Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 7;105(40):15570-5.
- Bergson et al., 1995: Bergson C, Mrzljak L, Smiley JF, Pappy M, Levenson R, Goldman-Rakic PS. Regional, cellular, and subcellular variations in the distribution of D1 and D5 dopamine receptors in primate brain. *J Neurosci*. 1995 Dec;15(12):7821-36.
- Berman et al., 1986: Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry*. 1986 Feb;43(2):126-35.
- Berridge et al., 2003: Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003 Apr;42(1):33-84.
- Bershadsky et al., 1979: Bershadsky AD, Gelfand VI, Svitkina TM, Tint IS. Cold-stable microtubules in the cytoplasm of mouse embryo fibroblasts. *Cell Biol Int Rep*. 1979 Jan;3(1):45-50.
- Bershadsky et Gelfand, 1981: Bershadsky AD, Gelfand VI. ATP-dependent regulation of cytoplasmic microtubule disassembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 Jun;78(6):3610-3.
- Bert et al, 2006: Bert B, Fink H, Hörtnagl H, Veh RW, Davies B, Theuring F, Kusserow H. Mice over-expressing the 5-HT(1A) receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT. *Behav Brain Res*. 2006 Feb 28;167(2):328-41.
- Berton et Nestler, 2006: Berton, O. & Nestler, E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci*. 7, 137–151 (2006).
- Berton et al., 2006: Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*. 2006; 311:864 – 8.
- Bevins et Besheer, 2006: Bevins RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory'. *Nat Protoc*. 2006;1(3):1306-11.
- Bhagwagar et al., 2004: Bhagwagar Z, Rabiner EA, Sargent PA, Grasby PM, Cowen PJ. Persistent reduction in brain serotonin1A receptor binding in recovered depressed men measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635. *Mol Psychiatry*. 2004 Apr;9(4):386-92.

- Bianchi et al., 2003: Bianchi, M., Heidbreder, C. & Crespi, F. (2003) Cytoskeletal changes in the hippocampus following restraint stress: role of serotonin and microtubules. *Synapse* (New York, N.Y., 49, 188-194.
- Bianchi et al., 2005: Bianchi, M., Hagan, J.J. & Heidbreder, C.A. (2005) Neuronal plasticity, stress and depression: involvement of the cytoskeletal microtubular system? *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 4, 597-611.
- Bianchi et al., 2006: Bianchi M, Fone KF, Azmi N, Heidbreder CA, Hagan JJ, Marsden CA. Isolation rearing induces recognition memory deficits accompanied by cytoskeletal alterations in rat hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2006 Nov;24(10):2894-902. Epub 2006 Nov 20.
- Bianchi et al., 2010: Bianchi, P., Ciani, E., Guidi, S. et al. (2010) Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Neurosci*, 30, 8769- 8779.
- Bianchi et al., 2009: Bianchi, M., Shah, A. J., Fone, K. C., Atkins, A. R., Dawson, L. A., Heidbreder, C. A., Hags, M. E., Hagan, J. J. and Marsden, C. A. (2009) Fluoxetine administration modulates the cytoskeletal microtubular system in the rat hippocampus. *Synapse*, 63, 359-364.
- Binda et al., 2006: Binda F, Lute BJ, Dipace C, Blakely RD, Galli A. The N-terminus of the norepinephrine transporter regulates the magnitude and selectivity of the transporter-associated leak current. *Neuropharmacology*. 2006 Mar;50(3):354-61.
- Binder et al., 2004 : Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, Papiol S, Seaman S, Lucae S, Kohli MA, Nickel T, Künzel HE, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Kern N, Brunner J, Modell S, Baghai T, Deiml T, Zill P, Bondy B, Rupprecht R, Messer T, Köhnelein O, Dabitz H, Brückl T, Müller N, Pfister H, Lieb R, Mueller JC, Löhmussaar E, Strom TM, Bettecken T, Meitinger T, Uhr M, Rein T, Holsboer F, Muller-Myhsok B. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet*. 2004 Dec;36(12):1319-25.
- Blackwood et al., 2007: Blackwood, D., Pickard, B., Thomson, P., Evans, K., Porteous, D. and Muir, W. (2007) Are some genetic risk factors common to schizophrenia, bipolar disorder and depression ? Evidence from DISC1, GRIK4 and NRG1. *Neurotox Res*, 11, 73-83.
- Blakely et al., 1994: Blakely, R.D., De Felice, L.J. & Hartzell, H.C. (1994) Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *The Journal of experimental biology*, 196, 263-281.
- Blakely et al., 1998: Blakely, R.D., Ramamoorthy, S., Schroeter, S., Qian, Y., Apparsundaram, S., Galli, A. & DeFelice, L.J. (1998) Regulated phosphorylation and trafficking of antidepressant-sensitive serotonin transporter proteins. *Biological psychiatry*, 44, 169-178.
- Blakely et al., 1991: Blakely RD, Berson HE, Fremeau RT Jr, Caron MG, Peek MM, Prince HK, Bradley CC. Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. *Nature*. 1991 Nov 7;354(6348):66-70.
- Blanchard et al., 2011: Blanchard MM, Chamberlain SR, Roiser J, Robbins TW, Müller U. Effects of two dopamine-modulating genes (DAT1 9/10 and COMT Val/Met) on n-back working memory performance in healthy volunteers. *Psychol Med*. 2011 Mar;41(3):611-8.
- Blazer et al., 1994: Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 1994 Jul;151(7):979-86.
- Blier, 2001: Blier P. Crosstalk between the norepinephrine and serotonin systems and its role in the antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26 Suppl:S3-10.
- Blier, 2010: Blier, P. (2010) Altered function of the serotonin 1A autoreceptor and the antidepressant response. *Neuron*, 65, 1-2.
- Blier et de Montigny, 1994: Blier, P. and de Montigny, C. (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*, 15, 220-226.
- Blier et al., 1998: Blier P, Piñeyro G, el Mansari M, Bergeron R, de Montigny C. Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Dec 15;861:204-16.
- Blier, 2003: Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Mar;13(2):57-66.
- Blumberg et al, 2008: Blumberg HP, Wang F, Chepenik LG, Kalmar JH, Edmiston E, Duman RS, Gelernter J. Influence of vascular endothelial growth factor variation on human hippocampus morphology. *Biol Psychiatry*. 2008 Nov 15;64(10):901-3.
- Bobillier et al , 1979: Bobillier, P., Seguin, S., Degueurce, A., Lewis, B.D. & Pujol, J.F. (1979) The efferent connections of the nucleus raphe centralis superior in the rat as revealed by radioautography. *Brain research*, 166, 1-8.
- Bodnoff et al., 1988: Bodnoff SR, Suranyi-Cadotte B, Aitken DH, Quirion R, Meaney MJ. The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988;95(3):298-302.
- Bogerts et al., 1983: Bogerts B, Häntsch J, Herzer M. A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1983 Sep;18(9):951-69.

- Bohn et al., 2000: Bohn LM, Xu F, Gainetdinov RR, Caron MG. Potentiated opioid analgesia in norepinephrine transporter knock-out mice. *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9040-5.
- Boksa et El-Khodori, 2003: Boksa P, El-Khodori BF. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003 Jan-Mar;27(1-2):91-101.
- Boksa, 2004: Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004 Apr;45(1):1-17.
- Bolan et al., 2007: Bolan EA, Kivell B, Jaligam V, Oz M, Jayanthi LD, Han Y, Sen N, Urizar E, Gomes I, Devi LA, Ramamoorthy S, Javitch JA, Zapata A, Shippenberg TS. D2 receptors regulate dopamine transporter function via an extracellular signal-regulated kinases 1 and 2-dependent and phosphoinositide 3 kinase-independent mechanism. *Mol Pharmacol*. 2007 May;71(5):1222-32.
- Bolasco et al., 2010: Bolasco A, Carradori S, Fioravanti R. Focusing on new monoamine oxidase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. 2010 Jul;20(7):909-39.
- Boldrini et al., 2009: Boldrini M., Underwood, M.D., Hen, R., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., John Mann, J. & Arango, V. (2009) Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2376-2389.
- Boldrini et al., 2007: Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonin-1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides. *J Psychiatr Res*. 2008 May;42(6):433-42.
- Bonaccorso et al., 2002: Bonaccorso S, Meltzer HY, Li Z, Dai J, Alboszta AR, Ichikawa J. SR46349-B, a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Sep;27(3):430-41.
- Bönisch et Bruss, 2006: Bönisch H, Brüss M. The norepinephrine transporter in physiology and disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;(175):485-524.
- Bonne et al., 2008: Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent AC, Snow J, Luckenbaugh DA, Bain EE, Drevets WC, Charney DS. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1087-91.
- Boog, 2004: Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Jun 15;114(2):130-6.
- Boomsma et al., 2005: Boomsma DI, van Beijsterveldt CE, Hudziak JJ. Genetic and environmental influences on Anxious/Depression during childhood: a study from the Netherlands Twin Register. *Genes Brain Behav*. 2005 Nov;4(8):466-81.
- Boot et al., 2011: Boot E, Booij J, Abeling N, Meijer J, da Silva Alves F, Zinkstok J, Baas F, Linszen D, van Amelsvoort T. Dopamine metabolism in adults with 22q11 deletion syndrome, with and without schizophrenia--relationship with COMT Val¹⁰⁸/Met polymorphism, gender and symptomatology. *J Psychopharmacol*. 2011 Jul;25(7):888-95.
- Borroto-Escuela et al., 2010: Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, Tarakanov AO, Marcellino D, Ciruela F, Agnati LF, Fuxe K. Dopamine D2 and 5-hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptors assemble into functionally interacting heteromers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Oct 29;401(4):605-10.
- Bortolozzi et al., 2010: Bortolozzi A, Masana M, Díaz-Mataix L, Cortés R, Scorza MC, Gingrich JA, Toth M, Artigas F. Dopamine release induced by atypical antipsychotics in prefrontal cortex requires 5-HT_{1A} receptors but not 5-HT_{2A} receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Nov;13(10):1299-314.
- Bortolozzi et Artigas, 2003: Bortolozzi A, Artigas F. Control of 5-hydroxytryptamine release in the dorsal raphe nucleus by the noradrenergic system in rat brain. Role of alpha-adrenoceptors. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Mar;28(3):421-34.
- Bosc et al., 1996: Bosc C, Cronk JD, Pirolet F, Watterson DM, Haiech J, Job D, Margolis RL (1996) Cloning, expression, and properties of the microtubule-stabilizing protein STOP. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:2125-2130.
- Bosc, 1999: Bosc C, Oenariet E, Andrieux A, Job D. STOP proteins. *Cell Struct Funct*. 1999 Oct;24(5):393-9.
- Bosc et al., 2001: Bosc C, Frank R, Denariet E, Ronjat M, Schweitzer A, Wehland J, Job D. Identification of novel bifunctional calmodulin-binding and microtubule-stabilizing motifs in STOP proteins. *J Biol Chem*. 2001 Aug 17;276(33):30904-13.
- Bosc et al., 2003: Bosc C, Andrieux A, Job D. STOP proteins. *Biochemistry*. 2003 Oct 28;42(42):12125-32.
- Bossé et al., 1997: Bossé, R., Fumagalli, F., Jaber, M., Giros, B., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Missale, C. and Caron, M. G. (1997) Anterior pituitary hypoplasia and dwarfism in mice lacking the dopamine transporter. *Neuron*, 19, 127-138.
- Bouvrais-Veret et al., 2007: Bouvrais-Veret C, Weiss S, Andrieux A, Schweitzer A, McIntosh JM, Job D, Giros B, Martres MP (2007) Sustained increase of alpha7 nicotinic receptors and choline-induced improvement of learning deficit in STOP knock-out mice. *Neuropharmacology* 52:1691-1700.

- Bouvrais-Veret et al., 2008: Bouvrais-Veret C, Weiss S, Hanoun N, Andrieux A, Schweitzer A, Job D, Hamon M, Giros B, Martres MP (2008) Microtubule-associated STOP protein deletion triggers restricted changes in dopaminergic neurotransmission. *J Neurochem* 104:745-56.
- Bouwmeester et al., 2002: Bouwmeester H, Wolterink G, van Ree JM. Neonatal development of projections from the basolateral amygdala to prefrontal, striatal, and thalamic structures in the rat. *J Comp Neurol.* 2002 Jan 14;442(3):239-49.
- Boyd et al., 1986: Boyd FT Jr, Clarke DW, Raizada MK. Insulin inhibits specific norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain. *Brain Res.* 1986 Nov 19;398(1):1-5.
- Boyson et Adams, 1997: Boyson SJ, Adams CE. D1 and D2 dopamine receptors in perinatal and adult basal ganglia. *Pediatr Res.* 1997 Jun;41(6):822-31.
- Brady et Sinha, 2005: Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry.* 2005 Aug;162(8):1483-93.
- Braff et al., 2007: Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull.* 2007 Jan;33(1):21-32.
- Brandon et al., 2009: Brandon NJ, Millar JK, Korth C, Sive H, Singh KK, Sawa A. Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. *J Neurosci.* 2009 Oct 14;29(41):12768-75.
- Bravo et al., 2009: Bravo JA, Diaz-Veliz G, Mora S, Ulloa JL, Berthoud VM, Morales P, et al. Desipramine prevents stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal markers of neuroprotection. *Behav Pharmacol.* 2009;20:273 – 85.
- Braz et al., 2009: Braz, J.M., Enquist, L.W. & Basbaum, A.I. (2009) Inputs to serotonergic neurons revealed by conditional viral transneuronal tracing. *The Journal of comparative neurology*, 514, 145-160.
- Brenner et al., 2007: Brenner E, Sonnewald U, Schweitzer A, Andrieux A, Nehlig A (2007) Hypo-glutamatergic activity in the STOP knockout mouse: A potential model for chronic untreated schizophrenia. *J. Neurosci Res* 85:3487-3493.
- Bressan et al., 2003: Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan R, Flanagan RJ, Ell PJ, Pilowsky LS. Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? an in vivo quantitative [¹²³I]epidepride SPET study of amisulpride-treated patients. *Am J Psychiatry.* 2003 Aug;160(8):1413-20.
- Brezun et Daszuta, 1999: Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience.* 1999;89(4):999-1002.
- Brodsky et al., 2008: Brodsky BS, Mann JJ, Stanley B, Tin A, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Zelazny J, Burke AK, Melhem NM, Brent D. Familial transmission of suicidal behavior: factors mediating the relationship between childhood abuse and offspring suicide attempts. *J Clin Psychiatry.* 2008 Apr;69(4):584-96.
- Bromet et Fennig, 1999: Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999 Oct 1;46(7):871-81.
- Brooks et al., 2005: Brooks, S.P., Pask, T., Jones, L. & Dunnett, S.B. (2005) Behavioural profiles of inbred mouse strains used as transgenic backgrounds. II: cognitive tests. *Genes, brain, and behavior*, 4, 307-317.,
- Brown et Silva, 2004: Brown R, Silva AJ. Molecular and cellular cognition; the unraveling of memory retrieval. *Cell.* 2004 Apr 2;117(1):3-4.
- Brown et Molliver, 2000: Brown, P. & Molliver, M.E. (2000) Dual serotonin (5-HT) projections to the nucleus accumbens core and shell: relation of the 5-HT transporter to amphetamine-induced neurotoxicity. *J Neurosci*, 20, 1952-1963.
- Brun et al., 2005: Brun P, Begou M, Andrieux A, Mouly-Badina L, Clerget M, Schweitzer A, Scarna H, Renaud B, Job D, Suaud-Chagny MF (2005) Dopaminergic transmission in STOP KO mice. *J Neurochem* 94:63-73.
- Brunden et al., 2010: Brunden, K. R., Zhang, B., Carroll, J. et al. (2010) Epoprotilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neurosci*, 30, 13861- 13866.
- Brunello et al., 2003: Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendlewicz J, Nelson CJ, Souery D, Zohar J, Racagni G. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 Jul;18(4):191-202.
- Brunswick et al., 1992: Brunswick DJ, Benmansour S, Tejani-Butt SM, Hauptmann M. Effects of high-dose methamphetamine on monoamine uptake sites in rat brain measured by quantitative autoradiography. *Synapse.* 1992 Aug;11(4):287-93.
- Bubar et Cunningham, 2008: Bubar MJ, Cunningham KA. Prospects for serotonin 5-HT_{2R} pharmacotherapy in psychostimulant abuse. *Prog Brain Res.* 2008;172:319-46.
- Bubenikova-Valesova et al., 2008: Bubeniková-Valesová V, Horáček J, Vrajová M, Höschl C. Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Jul;32(5):1014-23.

- Buckley et al., 2007: Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A Jr. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Aug;94(1-3):1-11.
- Buckley et al., 2007b: Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2007 Mar;91(1-3):1-5.
- Bueller et al., 2006: Bueller JA, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, Zubieta JK. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 2006 May 1;59(9):812-5.
- Burbach et al., 2003: Burbach JP, Smits S, Smidt MP. Transcription factors in the development of midbrain dopamine neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Jun;991:61-8.
- Burnet et al., 1995: Burnet PW, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. The distribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNA in human brain. *Brain Res.* 1995 Apr 3;676(1):157-68.
- Burnet et al., 1996: Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1996 Nov;15(5):442-55.
- Burnet et al., 1997: Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. [3H]WAY-100635 for 5-HT1A receptor autoradiography in human brain: a comparison with [3H]8-OH-DPAT and demonstration of increased binding in the frontal cortex in schizophrenia. *Neurochem Int.* 1997 Jun;30(6):565-74.
- Buznikov et al., 2001: Buznikov, G.A., Lambert, H.W. & Lauder, J.M. (2001) Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early embryogenesis and morphogenesis. *Cell and tissue research*, 305, 177-186.
- Bymaster et al., 1996: Bymaster FP, Hemrick-Luecke SK, Perry KW, Fuller RW. Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1996 Mar;124(1-2):87-94.
- Byne et al, 2002: Byne W, Buchsbaum MS, Mattiace LA, Hazlett EA, Kemether E, Elhakem SL, Purohit DP, Haroutunian V, Jones L. Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002 Jan;159(1):59-65.
- Cai et al., 2010: Cai HL, Fang PF, Li HD, Zhang XH, Hu L, Yang W, Ye HS. Abnormal plasma monoamine metabolism in schizophrenia and its correlation with clinical responses to risperidone treatment. *Psychiatry Res.* 2011 Jul 30;188(2):197-202. Epub 2010 Dec 13.
- Calatayud et al., 2004: Calatayud F, Belzung C, Aubert A. Ethological validation and the assessment of anxiety-like behaviours: methodological comparison of classical analyses and structural approaches. *Behav Processes.* 2004 Sep 30;67(2):195-206.
- Callicott et al., 2005: Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jun 14;102(24):8627-32.
- Callier et al., 2003: Callier S, Snappyan M, Le Crom S, Prou D, Vincent JD, Vernier P. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biol Cell.* 2003 Oct;95(7):489-502.
- Camargo et al., 2007: Camargo, L.M., Collura, V., Rain, J.C., Mizuguchi, K., Hermjakob, H., Kerrien, S., Bonnert, T.P., Whiting, P.J. & Brandon, N.J. (2007) Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 12, 74-86.
- Cameron et Gould, 1994: Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience.* 1994 Jul;61(2):203-9.
- Cameron et al., 1993: Cameron HA, Woolley CS, Gould E. Adrenal steroid receptor immunoreactivity in cells born in the adult rat dentate gyrus. *Brain Res.* 1993 May 21;611(2):342-6.
- Cameron et McKay, 2001: Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol.* 2001 Jul 9;435(4):406-17.
- Canli et Lesch, 2007: Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci.* 2007;10:1103 – 9.
- Cannon et al., 2002: Cannon TD, Thompson PM, van Erp TG, Toga AW, Poutanen VP, Huttunen M, Lonnqvist J, Standerskjold-Nordenstam CG, Narr KL, Khaledy M, Zoumalan CI, Dail R, Kaprio J. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Mar 5;99(5):3228-33.
- Cannon et al., 2007: Cannon DM, Ichise M, Rollis D, Klaver JM, Gandhi SK, Charney DS, Manji HK, Drevets WC. Elevated serotonin transporter binding in major depressive disorder assessed using positron emission tomography and [11C]DASB; comparison with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007 Oct 15;62(8):870-7.

- Capela et al., 2008: Capela, J.P., Lautenschlager, M., Dirnagl, U., Bastos, M.L., Carvalho, F. & Meisel, A. (2008) 5,7-Dihydroxytryptamine toxicity to serotonergic neurons in serum free raphe cultures. *European journal of pharmacology*, 588, 232-238.
- Cardno et al., 1999: Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Sanders RD, Asherson P, Owen MJ, McGuffin P. Dimensions of psychosis in affected sibling pairs. *Schizophr Bull.* 1999;25(4):841-50.
- Carlezon, 2005: Carlezon, W.A. Jr., Duman, R.S. & Nestler, E.J. The many faces of CREB. *Trends Neurosci.* 28, 436–445 (2005).
- Carlsson et al., 2000: Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Mar;31(2-3):342-9.
- Carlsson et al., 2001: Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:237-60.
- Carneiro et Blakely, 2006: Carneiro, A.M. & Blakely, R.D. (2006) Serotonin-, protein kinase C-, and Hic-5-associated redistribution of the platelet serotonin transporter. *The Journal of biological chemistry*, 281, 24769-24780.
- Carroll et al., 2007: Carroll, J.C., Boyce-Rustay, J.M., Millstein, R., Yang, R., Wiedholz, L.M., Murphy, D.L. & Holmes, A. (2007) Effects of mild early life stress on abnormal emotion-related behaviors in 5-HTT knockout mice. *Behav Genet*, 37, 214-222.
- Carr et Lucki 2010: Carr GV, Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 Feb;213(2-3):265-87.
- Carrel et al., 2006: Carrel, D., Hamon, M. & Darmon, M. (2006) Role of the C-terminal di-leucine motif of 5-HT1A and 5-HT1B serotonin receptors in plasma membrane targeting. *Journal of cell science*, 119, 4276-4284.
- Carrel et al., 2008: Carrel D, Masson J, Al Awabdh S, Capra CB, Lenkei Z, Hamon M, Emerit MB, Darmon M (2008) Targeting of the 5-HT1A serotonin receptor to neuronal dendrites is mediated by Yif1B. *J Neurosci* 28:8063-8073.
- Cartford et al., 2004: Cartford MC, Gould T, Bickford PC. A central role for norepinephrine in the modulation of cerebellar learning tasks. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2004 Jun;3(2):131-8.
- Carvelli et al., 2002: Carvelli L, Morón JA, Kahlig KM, Ferrer JV, Sen N, Lechleiter JD, Leeb-Lundberg LM, Merrill G, Lafer EM, Ballou LM, Shippenberg TS, Javitch JA, Lin RZ, Galli A. PI 3-kinase regulation of dopamine uptake. *J Neurochem.* 2002 May;81(4):859-69.
- Casarotto et Andreatini, 2007: Casarotto PC, Andreatini R. Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17: 735 – 42.
- Caspi et Pachter, 2005: Caspi A, Pachter L. Identification of transposable elements using multiple alignments of related genomes. *Genome Res.* 2006 Feb;16(2):260-70.
- Caspi et al., 2003: Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N Y)*, 301, 386-389.
- Castagne et al., 2009: Castagne V, Porsolt RD, Moser P. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *Eur J Pharmacol.* 2009; 616:128 – 33.
- Castre et Rantamaki, 2004 : Castren, E. & Rantamaki, T. Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression: implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs*, 24, 1-7.
- Czakoff et Howland, 2010: Czakoff BN, Howland JG. Acute stress disrupts paired pulse facilitation and long-term potentiation in rat dorsal hippocampus through activation of glucocorticoid receptors. *Hippocampus.* 2010 Dec;20(12):1327-31.
- Cerasa et al., 2008: Cerasa A, Gioia MC, Labate A, Liguori M, Lanza P, Quattrone A. Impact of catechol-O-methyltransferase Val(108/158) Met genotype on hippocampal and prefrontal gray matter volume. *Neuroreport.* 2008 Mar 5;19(4):405-8.
- Cervinski et al., 2005: Cervinski MA, Foster JD, Vaughan RA. Psychoactive substrates stimulate dopamine transporter phosphorylation and down-regulation by cocaine-sensitive and protein kinase C-dependent mechanisms. *J Biol Chem.* 2005 Dec 9;280(49):40442-9.
- Cervo et al., 2005: Cervo, L., Canetta, A., Calcagno, E., Burbassi, S., Sacchetti, G., Caccia, S., Fracasso, C., Albani, D., Forloni, G. & Invernizzi, R.W. (2005) Genotype-dependent activity of tryptophan hydroxylase-2 determines the response to citalopram in a mouse model of depression. *J Neurosci*, 25, 8165-8172.
- Chadman et al., 2009: Chadman, K.K., Yang, M. & Crawley, J.N. Criteria for validating mouse models of psychiatric diseases. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 150B, 1–11 (2009).
- Chalmers et al., 1995: Chalmers DT, Lovenberg TW, De Souza EB. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *J Neurosci.* 1995 Oct;15(10):6340-50.

- Chang et Fava, 2010: Chang T, Fava M. The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):971-5.
- Chang et al., 1996: Chang, A.S., Chang, S.M., Starnes, D.M., Schroeter, S., Bauman, A.L. & Blakely, R.D. (1996) Cloning and expression of the mouse serotonin transporter. *Brain Res Mol Brain Res*, 43, 185-192.
- Chang et al., 1998: Chang AS, Starnes DM, Chang SM. Possible existence of quaternary structure in the high-affinity serotonin transport complex. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Aug 19;249(2):416-21.
- Chang et al., 2000: Chang MS, Sved AF, Zigmond MJ, Austin MC. Increased transcription of the tyrosine hydroxylase gene in individual locus coeruleus neurons following footshock stress. *Neuroscience*. 2000;101(1):131-9.
- Chan-Palay et al., 1978: Chan-Palay V, Jonsson G, Palay SL. Serotonin and substance P coexist in neurons of the rat's central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978 Mar;75(3):1582-6.
- Charlet et al., 2010: Charlet A, Muller AH, Laux A, Kemmel V, Schweitzer A, Deloulme JC, Stuber D, Delalande F, Bianchi E, Van Dorsselaer A, Aunis D, Andrieux A, Poisbeau P, Goumon Y. Abnormal nociception and opiate sensitivity of STOP null mice exhibiting elevated levels of the endogenous alkaloid morphine. *Mol Pain*. 2010 Dec 20;6:96.
- Charney et al., 1983: Charney DS, Heninger GR, Redmond DE Jr. Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: effects of diazepam and clonidine. *Life Sci*. 1983 Jul 4;33(1):19-29.
- Chen et al., 2006: Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, Herrera DG, Toth M, Yang C, McEwen BS, Hempstead BL, Lee FS. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 2006 Oct 6;314(5796):140-3.
- Chen et al., 2008: Chen, Y.-J.J., Johnson, M.A., Lieberman, M.D., Goodchild, R.E., Schobel, S., Lewandowski, N., Rosoklija, G., Liu, R.-C., Gingrich, J.A., Small, S., Moore, H., Dwork, A.J., Talmage, D.A. & Role, L.W. (2008) Type III neuregulin-1 is required for normal sensorimotor gating, memory-related behaviors, and corticostriatal circuit components. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28, 6872-6883.
- Chen et al., 2009: Chen R, Furman CA, Zhang M, Kim MN, Gereau RW 4th, Leitges M, Gnegy ME. Protein kinase Cbeta is a critical regulator of dopamine transporter trafficking and regulates the behavioral response to amphetamine in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009 Mar;328(3):912-20.
- Chen et al., 2011: Chen, A.S., Kim, Y.M., Gayen, S., Huang, Q., Raida, M. & Kang, C. (2011) NMR structural study of the intracellular loop 3 of the serotonin 5-HT(1A) receptor and its interaction with calmodulin. *Biochim Biophys Acta*.
- Chen et al., 2011: Chen L, Zhou W, Chen PC, Gaisina I, Yang S, Li X. Glycogen synthase kinase-3 β is a functional modulator of serotonin-1B receptors. *Mol Pharmacol*. 2011 Jun;79(6):974-86.
- Chen et al., 2004: Chen, K., Holschneider, D. P., Wu, W., Rebrin, I. and Shih, J. C. (2004) A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J Biol Chem*, 279, 39645-39652.
- Chen et Sara, 2007: Chen FJ, Sara SJ. Locus coeruleus activation by foot shock or electrical stimulation inhibits amygdala neurons. *Neuroscience*. 2007 Jan 19;144(2):472-81.
- Cheng et al., 2003: Cheng L, Chen CL, Luo P, Tan M, Qiu M, Johnson R, Ma Q. Lmx1b, Pet-1, and Nkx2.2 coordinately specify serotonergic neurotransmitter phenotype. *J Neurosci*. 2003 Nov 5;23(31):9961-7.
- Chenu et al., 2008: Chenu F, David DJ, Leroux-Nicollet I, Le Maître E, Gardier AM, Bourin M. Serotonin1B heteroreceptor activation induces an antidepressant-like effect in mice with an alteration of the serotonergic system. *J Psychiatry Neurosci*. 2008 Nov;33(6):541-50.
- Chepenik et al., 2008: Chepenik LG, Fredericks C, Papademetris X, Spencer L, Lacadie C, Wang F, Pittman B, Duncan JS, Staib LH, Duman RS, Gelernter J, Blumberg HP. Effects of the brain-derived neurotrophic growth factor val66met variation on hippocampus morphology in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Mar;34(4):944-51.
- Chlan-Fourney et al., 2002: Chlan-Fourney J, Ashe P, Nysten K, Juorio AV, Li XM. Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res*. 2002 Nov 1;954(1):11-20.
- Chourbaji et al., 2004: Chourbaji S, Hellweg R, Brandis D, Zörner B, Zacher C, Lang UE, Henn FA, Hörtnagl H, Gass P. Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Feb 5;121(1-2):28-36.
- Chubb et al., 2008: Chubb, J. E., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., Porteous, D. J. and Millar, J. K. (2008) The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*, 13, 36-64.
- Chung et al., 2004: Chung YC, Li Z, Dai J, Meltzer HY, Ichikawa J. Clozapine increases both acetylcholine and dopamine release in rat ventral hippocampus: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res*. 2004 Oct 8;1023(1):54-63.

- Cirillo et al., 1999: Cirillo P, Golino P, Ragni M, Battaglia C, Pacifico F, Formisano S, Buono C, Condorelli M, Chiariello M. Activated platelets and leucocytes cooperatively stimulate smooth muscle cell proliferation and proto-oncogene expression via release of soluble growth factors. *Cardiovasc Res.* 1999 Jul;43(1):210-8.
- Cirulli et al., 2004: Cirulli F, Berry A, Chiarotti F, Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus.* 2004;14(7):802-7.
- Civelli et al., 1993: Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1993;33:281-307.
- Clapcote et al., 2007: Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, Lerch JP, Trimble K, Uchiyama M, Sakuraba Y, Kaneda H, Shiroishi T, Houslay MD, Henkelman RM, Sled JG, Gondo Y, Porteous DJ, Roder JC (2007) Behavioral phenotypes of *Disc1* missense mutations in mice. *Neuron* 54:387-402.
- Conner et al., 2010: Conner TS, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (*HTR1B*) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Jan 5;153B(1):67-78.
- Conrad, 2010: Conrad CD. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Jun 30;34(5):742-55.
- Convit et al., 1995: Convit A, de Leon MJ, Hoptman MJ, Tarshish C, De Santi S, Rusinek H. Age-related changes in brain: I. Magnetic resonance imaging measures of temporal lobe volumes in normal subjects. *Psychiatr Q.* 1995 Winter;66(4):343-55.
- Corbett et al., 1995: Corbett R, Camacho F, Woods AT, Kerman LL, Fishkin RJ, Brooks K, Dunn RW. Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology (Berl).* 1995 Jul;120(1):67-74.
- Cornea-Hébert et al., 2002: Cornea-Hébert V, Watkins KC, Roth BL, Kroeze WK, Gaudreau P, Leclerc N, Descarries L. Similar ultrastructural distribution of the 5-HT_{2A} serotonin receptor and microtubule-associated protein MAP1A in cortical dendrites of adult rat. *Neuroscience.* 2002;113(1):23-35.
- Cornea-Hebert et al., 1999: Cornea-Hebert, V., Riad, M., Wu, C., Singh, S.K. & Descarries, L. (1999) Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in the central nervous system of adult rat. *The Journal of comparative neurology*, 409, 187-209.
- Costa et al., 2001: Costa E, Davis J, Grayson DR, Guidotti A, Pappas GD, Pesold C. Dendritic spine hypoplasticity and downregulation of reelin and GABAergic tone in schizophrenia vulnerability. *Neurobiol Dis.* 2001 Oct;8(5):723-42.
- Couégnas et al., 2006: Couégnas A, Schweitzer A, Andrieux A, Ghandour MS, Boehm N (2007) Expression pattern of STOP lacZ reporter gene in adult and developing mouse brain. *J Neurosci Res* 85:1515-27.
- Couillard-Despres et al., 2009: Couillard-Despres S, Wuertinger C, Kandasamy M, Caioni M, Stadler K, Aigner R, Bogdahn U, Aigner L. Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. *Mol Psychiatry.* 2009 Sep;14(9):856-64.
- Crabbe et al., 1999: Crabbe JC, Wahlsten D, Dudek BC. Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. *Science.* 1999;284:1670 – 2.
- Craddock et al., 2009: Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or "schizoaffective") psychoses. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):482-90.
- Craddock et Owen, 2010: Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry.* 2010 Feb;196(2):92-5.
- Craddock et Owen 2005: Craddock N, Owen MJ (2005) The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 186:364-366.
- Craddock et al., 2006: Craddock, N., O'Donovan, M.C. & Owen, M.J. (2006) Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull*, 32, 9-16.
- Creese et al., 1996: Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996 Spring;8(2):223-6.
- Croll et al., 1999: Croll SD, Chesnutt CR, Greene NA, Lindsay RM, Wiegand SJ. Peptide immunoreactivity in aged rat cortex and hippocampus as a function of memory and BDNF infusion. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999 Nov;64(3):625-35.
- Crowley et al., 2005: Crowley JJ, Blendy JA, Lucki I. Strain-dependent antidepressant-like effects of citalopram in the mouse tail suspension test. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;183:257 – 64.
- Cryan et Mombereau, 2004: Cryan JF, Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry.* 2004;9:326 – 57.

- Cryan et al., 2004: Cryan, J.F., O'Leary, O.F., Jin, S.-H., Friedland, J.C., Ouyang, M., Hirsch, B.R., Page, M.E., Dalvi, A., Thomas, S.A. & Lucki, I. (2004) Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 8186-8191.
- Cryan et al., 2002: Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in pharmacological sciences*. 2002;23:238 – 45.
- Cryan et al., 2005: Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29:571 – 625.
- Cryan et Holmes 2005: Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: advances in modeling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:775 – 90.
- Cryan et Slattery, 2007: Cryan JF, Slattery DA. Animal models of mood disorders: Recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:1 – 7.
- Cryan et al., 2007: Cryan JF, Thakker DR, Hoyer D. Emerging use of non-viral RNA interference in the brain. *Biochem Soc Trans*. 2007 Apr;35(Pt 2):411-5.
- Cryan et al., 2001: Cryan JF, Dalvi A, Jin SH, Hirsch BR, Lucki I, Thomas SA. Use of dopamine-beta-hydroxylase-deficient mice to determine the role of norepinephrine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Aug;298(2):651-7.
- Cullen et al, 2003: Cullen TJ, Walker MA, Parkinson N, Craven R, Crow TJ, Esiri MM, Harrison PJ. A postmortem study of the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Apr 1;60(2-3):157-66.
- Cunningham et Sawchenko, 1988 : Cunningham ET Jr, Sawchenko PE. Anatomical specificity of noradrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. *J Comp Neurol*. 1988 Aug 1;274(1):60-76.
- Curzon et al., 1997: Curzon G, Gibson EL, Oluyomi AO. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci*. 1997 Jan;18(1):21-5.
- Czeh et al., 2002: Czéh B, Welt T, Fischer AK, Erhardt A, Schmitt W, Müller MB, Toschi N, Fuchs E, Keck ME. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 2002 Dec 1;52(11):1057-65.
- Czeh et al., 2001: Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Oct 23;98(22):12796-801.
- Dahlstrom et Fuxe, 1964: Dahlstrom, A. & Fuxe, K. (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*, 20, 398-399.
- Dai et al., 2011: Dai Y, Dudek NL, Li Q, Muma NA. Phospholipase C, Ca²⁺, and calmodulin signaling are required for 5-HT_{2A} receptor-mediated transamidation of Rac1 by transglutaminase. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Feb;213(2-3):403-12.
- Danese et al., 2008: Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Apr;65(4):409-15.
- Daniels et Amara, 1999: Daniels GM, Amara SG. Regulated trafficking of the human dopamine transporter. Clathrin-mediated internalization and lysosomal degradation in response to phorbol esters. *J Biol Chem*. 1999 Dec 10;274(50):35794-801.
- Dannlowski et al., 2006: Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T. Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes Brain Behav*. 2007 Oct;6(7):672-6.
- Danos et al., 2005 : Danos P, Schmidt A, Baumann B, Bernstein HG, Northoff G, Stauch R, Krell D, Bogerts B. Volume and neuron number of the mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenia: a replication study. *Psychiatry Res*. 2005 Dec 30;140(3):281-9.
- Datson et al., 2011: Datson NA, Polman JA, de Jonge RT, van Boheemen PT, van Maanen EM, Welten J, McEwen BS, Meiland HC, Meijer OC. Specific regulatory motifs predict glucocorticoid responsiveness of hippocampal gene expression. *Endocrinology*. 2011 Oct;152(10):3749-57.
- Daubner et al., 2011: Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys*. 2011 Apr 1;508(1):1-12. Epub 2010 Dec 19.
- David et al., 2003: David DJ, Bourin M, Jego G, Przybylski C, Jolliet P, Gardier AM. Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *Br J Pharmacol*. 2003 Nov;140(6):1128-36.

- David et al., 2009: David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62:479-93.
- David et al., 2010: David, D.J., Wang, J., Samuels, B.A., Rainer, Q., David, I., Gardier, A.M. & Hen, R. (2010b) Implications of the functional integration of adult-born hippocampal neurons in anxiety-depression disorders. *Neuroscientist*, 16, 578-591.
- Davidson, 2009: Davidson JR. First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 2:25-31.
- Davies et al., 2011: Davies MA, Conley Y, Roth BL. Functional SNPs in genes encoding the 5-HT_{2A} receptor modify the affinity and potency of several atypical antipsychotic drugs. *Biol Res Nurs*. 2011 Jan;13(1):55-60.
- Daws et al., 1999: Daws, L.C., Gerhardt, G.A. & Frazer, A. (1999) 5-HT_{1B} antagonists modulate clearance of extracellular serotonin in rat hippocampus. *Neuroscience letters*, 266, 165-168.
- Daws et al., 2007: Daws, L.C., Munn, J.L., Valdez, M.F., Frosto-Burke, T. & Hensler, J.G. (2007) Serotonin transporter function, but not expression, is dependent on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): in vivo studies in BDNF-deficient mice. *Journal of neurochemistry*, 101, 641-651.
- Daws, 2009: Daws, L.C. (2009) Unfaithful neurotransmitter transporters: focus on serotonin uptake and implications for antidepressant efficacy. *Pharmacology & therapeutics*, 121, 89-99.
- Dawson et al., 2011: Dawson, N., Ferrington, L., Lesch, K.P. & Kelly, P.A. (2011) Cerebral metabolic responses to 5-HT_{2A/C} receptor activation in mice with genetically modified serotonin transporter (SERT) expression. *European neuropsychopharmacology*, 21, 117-128.
- Dawson et al., 2001: Dawson NM, Hamid EH, Egan MF, Meredith GE. Changes in the pattern of brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity in the rat brain after acute and subchronic haloperidol treatment. *Synapse*. 2001 Jan;39(1):70-81.
- Dayer et al., 2003: Dayer AG, Ford AA, Cleaver KM, Yassaee M, Cameron HA. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol*. 2003 Jun 9;460(4):563-72.
- De Brabander et al., 1981: De Brabander M, Geuens G, Nuydens R, Willebrords R, De Mey J. Taxol induces the assembly of free microtubules in living cells and blocks the organizing capacity of the centrosomes and kinetochores. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 Sep;78(9):5608-612.
- De Groote et al., 2003: de Groote L, Klompmaekers AA, Olivier B, Westenberg HG. Role of extracellular serotonin levels in the effect of 5-HT_{1B} receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 May;167(2):153-8.
- De Kloet et al., 2005: de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jun;6(6):463-75.
- De olmos et al., 1980: De Olmos J, Heimer L. Double and triple labeling of neurons with fluorescent substances; the study of collateral pathways in the ascending raphe system. *Neurosci Lett*. 1980 Aug;19(1):7-12.
- Deakin et al., 1989: Deakin JF, Slater P, Simpson MD, Gilchrist AC, Skan WJ, Royston MC, Reynolds GP, Cross AJ. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J Neurochem*. 1989 Jun;52(6):1781-6.
- Dean et al., 2009: Dean B, Crossland N, Boer S, Scarr E. Evidence for altered post-receptor modulation of the serotonin 2a receptor in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Sep;104(1-3):185-97.
- Del Rio et al., 2004: Del Río JA, González-Billault C, Ureña JM, Jiménez EM, Barallobre MJ, Pascual M, Pujadas L, Simó S, La Torre A, Wandosell F, Avila J, Soriano E. MAP1B is required for Netrin 1 signaling in neuronal migration and axonal guidance. *Curr Biol*. 2004 May 25;14(10):840-50.
- Delagrangé et al., 1999: Delagrangé P, Misslin R, Seale TW, Pfeiffer B, Rault S, Renard P. Effects of S-21007, a potent 5-HT₃ partial agonist, in mouse anxiety. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1999 Sep;20(9):805-12.
- Delfs et al., 2000: Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G. Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion. *Nature*. 2000 Jan 27;403(6768):430-4.
- Delotterie et al., 2010: Delotterie, D., Ruiz, G., Brocard, J., Schweitzer, A., Roucard, C., Roche, Y., Suaud-Chagny, M. F., Bressand, K. and Andrieux, A. (2010) Chronic administration of atypical antipsychotics improves behavioral and synaptic defects of STOP null mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 208, 131-141.
- Deltheil et al., 2008: Deltheil, T., Guiard, B. P., Guilloux, J. P. et al. (2008) Consequences of changes in BDNF levels on serotonin neurotransmission, 5-HT transporter expression and function: studies in adult mice hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav*, 90, 174-183.
- Denariet et al., 1998: Denariet, E., Aguezzoul, M., Jolly, C., Vourc'h, C., Roure, A., Andrieux, A., Bosc, C. & Job, D. (1998) Genomic structure and chromosomal mapping of the mouse STOP gene (Mtap6). *Biochemical and biophysical research communications*, 243, 791-796.

- Dent et al., 2001: Dent GW, Smith MA, Levine S. Stress-induced alterations in locus coeruleus gene expression during ontogeny. *Brain Res Dev Brain Res.* 2001;127:23 – 30.
- Desbonnet et al., 2009: Desbonnet L, Waddington JL, Tuathaigh CM. Mice mutant for genes associated with schizophrenia: common phenotype or distinct endophenotypes? *Behav Brain Res.* 2009 Dec 7;204(2):258-73.
- Di Chiara et al., 2004: Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology.* 2004;47 Suppl 1:227-41.
- Di Chiara et Bassareo, 2007: Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Feb;7(1):69-76.
- Diaz-Asper et al., 2008: Diaz-Asper CM, Goldberg TE, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Weinberger DR. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol Psychiatry.* 2008 Jan 1;63(1):72-9.
- Dickinson et al., 1999: Dickinson SD, Sabeti J, Larson GA, Giardina K, Rubinstein M, Kelly MA, Grandy DK, Low MJ, Gerhardt GA, Zahniser NR. Dopamine D2 receptor-deficient mice exhibit decreased dopamine transporter function but no changes in dopamine release in dorsal striatum. *J Neurochem.* 1999 Jan;72(1):148-56.
- Dickinson et al., 2004: Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004 Apr 15;55(8):826-33.
- Ding et al., 2003: Ding, Y.-Q., Marklund, U., Yuan, W., Yin, J., Wegman, L., Ericson, J., Deneris, E., Johnson, R.L. & Chen, Z.-F. (2003) Lmx1b is essential for the development of serotonergic neurons. *Nat Neurosci*, 6, 933-938.
- Dipace et al., 2007 : Dipace C, Sung U, Binda F, Blakely RD, Galli A. Amphetamine induces a calcium/calmodulin-dependent protein kinase II-dependent reduction in norepinephrine transporter surface expression linked to changes in syntaxin 1A/transporter complexes. *Mol Pharmacol.* 2007 Jan;71(1):230-9.
- Domschke et al., 2011: Domschke, K., Lawford, B., Young, R. et al. (2011) Dysbindin (DTNBP1)--a role in psychotic depression? *J Psychiatr Res*, 45, 588-595.
- Dono, 2003: Dono R. Fibroblast growth factors as regulators of central nervous system development and function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003 Apr;284(4):R867-81.
- Doolen et Zahniser, 2002 : Doolen S, Zahniser NR. Conventional protein kinase C isoforms regulate human dopamine transporter activity in *Xenopus* oocytes. *FEBS Lett.* 2002 Apr 10;516(1-3):187-90.
- Dorph-Petersen et al., 2004: Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Stereological analysis of the mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenia: volume, neuron number, and cell types. *J Comp Neurol.* 2004 May 10;472(4):449-62.
- Drago et al., 2010: Drago A, Alboni S, Brunello N, De Ronchi D, Serretti A. HTR1B as a risk profile maker in psychiatric disorders: a review through motivation and memory. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Jan;66(1):5-27.
- Drago et al., 1999: Drago F, Di Leo F, Giardina L. Prenatal stress induces body weight deficit and behavioural alterations in rats: the effect of diazepam. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9:239 – 45.
- Dranovsky et Leonardo, 2011: Dranovsky, A. & Leonardo, E.D. (2011) Is there a role for young hippocampal neurons in adaptation to stress? *Behavioural brain research.*
- Dranovsky et Hen, 2006: Dranovsky A, Hen R (2006) Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 59:1136-1143.
- Dremencov et al., 2009: Dremencov E, el Mansari M, Blier P. Brain norepinephrine system as a target for antidepressant and mood stabilizing medications. *Curr Drug Targets.* 2009 Nov;10(11):1061-8.
- Drevets et al., 2000: Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Greer PJ, Mathis C. Serotonin type-1A receptor imaging in depression. *Nucl Med Biol.* 2000 Jul;27(5):499-507.
- Drevets et al., 2007: Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, Price J, Frank E, Kupfer DJ, Mathis C. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol.* 2007 Oct;34(7):865-77.
- Drevets, 2001: Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:240–249.
- Drubin et al., 1985: Drubin DG, Feinstein SC, Shooter EM, Kirschner MW. Nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells involves the coordinate induction of microtubule assembly and assembly-promoting factors. *J Cell Biol.* 1985 Nov;101(5 Pt 1):1799-807.

- Duan et al., 2007: Duan X, Chang JH, Ge S, Faulkner RL, Kim JY, Kitabatake Y, Liu XB, Yang CH, Jordan JD, Ma DK, Liu CY, Ganesan S, Cheng HJ, Ming GL, Lu B, Song H (2007) Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 130:1146-58.
- Dulawa et al., 2004 : Dulawa SC, Holick KA, Gundersen B, Hen R. Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1321 – 30.
- Dulawa et Hen, 2005: Dulawa SC, Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29:771 – 83.,
- Duman et Monteggia, 2006: Duman, R. S. and Monteggia, L. M. (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59, 1116-1127.
- Duman et al., 1999: Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov 1;46(9):1181-91.
- Duman, 2004: Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*. 2004;5(1):11-25.
- Dumartin et al., 1998: Dumartin B, Caillé I, Gonon F, Bloch B. Internalization of D1 dopamine receptor in striatal neurons in vivo as evidence of activation by dopamine agonists. *J Neurosci*. 1998 Mar 1;18(5):1650-61.
- Dumontheil et al., 2011: Dumontheil I, Roggeman C, Ziermans T, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Kere J, Klingberg T. Influence of the COMT genotype on working memory and brain activity changes during development. *Biol Psychiatry*. 2011 Aug 1;70(3):222-9. Epub 2011 Apr 22.
- Dun et al., 1994: Dun NJ, Dun SL, Förstermann U. Nitric oxide synthase immunoreactivity in rat pontine medullary neurons. *Neuroscience*. 1994 Mar;59(2):429-45.
- Duncan et al., 1999: Duncan GE, Zorn S, Lieberman JA. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1999 Sep;4(5):418-28.
- Dunlop et Nemeroff, 2007 : Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar;64(3):327-37.
- Dunn et al., 2004: Dunn AJ, Swiergiel AH, Palamarchouk V. Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1018:25-34.
- Durany et al., 2001: Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P, Thome J. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res*. 2001 Oct 1;52(1-2):79-86.
- Dwivedi et al., 2003: Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Aug;60(8):804-15.
- Dziedzicka-Wasylewska et al., 2006: Dziedzicka-Wasylewska M, Faron-Górecka A, Kuśmider M, Drozdowska E, Rogóż Z, Siwanowicz J, Caron MG, Bönisch H. Effect of antidepressant drugs in mice lacking the norepinephrine transporter. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Nov;31(11):2424-32.
- Eastwood et al., 2006: Eastwood SL, Lyon L, George L, Andrieux A, Job D, Harrison PJ (2006) Altered expression of synaptic protein mRNAs in STOP (MAP-6) mutant mice. *J Psychopharmacol* 21:635-644 .
- Eaton et al., 2008: Eaton, W. W., Martins, S. S., Nestadt, G., Bienvenu, O. J., Clarke, D. and Alexandre, P. (2008) The burden of mental disorders. *Epidemiol Rev*, 30, 1-14.
- Egan et al., 2003: Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003 Jan 24;112(2):257-69.
- Eisch et al., 2003: Eisch AJ, Bolaños CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, Verhaagen J, Nestler EJ. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Nov 15;54(10):994-1005.
- Eisch et al., 2008: Eisch AJ, Cameron HA, Encinas JM, Meltzer LA, Ming GL, Overstreet-Wadiche LS (2008) Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype? *J Neurosci* 28:11785-91.
- Eklund et al., 2009: Eklund MB, Johansson LM, Uvnas-Moberg K, Arborelius L. Differential effects of repeated long and brief maternal separation on behaviour and neuroendocrine parameters in Wistar dams. *Behav Brain Res*. 2009;203:69 – 75.
- El Hage et al., 2004: El Hage W, Peronny S, Griebel G, Belzung C. Impaired memory following predatory stress in mice is improved by fluoxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Jan;28(1):123-8.
- El Mansari et al., 2010: El Mansari, M., Guiard, B.P., Chernoloz, O., Ghanbari, R., Katz, N. & Blier, P. (2010) Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*, 16, e1-17.

- El-Ghundi et al., 2007: El-Ghundi M, O'Dowd BF, George SR. Insights into the role of dopamine receptor systems in learning and memory. *Rev Neurosci*. 2007;18(1):37-66.
- Ellenbroek, 1993: Ellenbroek BA (1993) Treatment of schizophrenia: a clinical and preclinical evaluation of neuroleptic drugs. *Pharmacol Ther* 57: 1-78.
- Ellenbroek et Cools, 2000: Ellenbroek BA, Cools AR. Animal models for the negative symptoms of schizophrenia. *Behav Pharmacol*. 2000 Jun;11(3-4):223-33.
- Elvevag et Goldberg, 2000: Elvevag, B. & Goldberg, T.E. (2000) Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol*, 14, 1-21.
- Emerit et al., 1992: Emerit MB, Riad M, Hamon M. Trophic effects of neurotransmitters during brain maturation. *Biol Neonate*. 1992;62(4):193-201.
- Encinas et al., 2006: Encinas, J. M., Vaahtokari, A. and Enikolopov, G. (2006) Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 8233-8238.
- Erck et al., 2005: Erck C, Peris L, Andrieux A, Meissirel C, Gruber AD, Vernet M, Schweitzer A, Saoudi Y, Pointu H, Bosc C, Salin PA, Job D, Wehland J. A vital role of tubulin-tyrosine-ligase for neuronal organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 31;102(22):7853-8.
- Eriksen et al., 2009: Eriksen J, Rasmussen SG, Rasmussen TN, Vaegter CB, Cha JH, Zou MF, Newman AH, Gether U. Visualization of dopamine transporter trafficking in live neurons by use of fluorescent cocaine analogs. *J Neurosci*. 2009 May 27;29(21):6794-808.
- Erikson et al., 1996: Erickson JD, Schafer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 May 14;93(10):5166-71.
- Eriksson et al., 1992: Eriksson JE, Brautigam DL, Vallee R, Olmsted J, Fujiki H, Goldman RD. Cytoskeletal integrity in interphase cells requires protein phosphatase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Nov 15;89(22):11093-7.
- Eriksson et al., 1998: Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998 Nov;4(11):1313-7.
- Ernfors et al., 1994: Ernfors P, Lee KF, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature*. 1994 Mar 10;368(6467):147-50.
- Esler et al., 2006: Esler M, Alvarenga M, Pier C, Richards J, El-Osta A, Barton D, Haikerwal D, Kaye D, Schlaich M, Guo L, Jennings G, Socratous F, Lambert G. The neuronal noradrenaline transporter, anxiety and cardiovascular disease. *J Psychopharmacol*. 2006 Jul;20(4 Suppl):60-6
- Evans et al., 2005: Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, Delong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P Jr, Valvo WJ. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005 Aug 1;58(3):175-89.
- Fabre et al., 2000: Fabre V, Beaufour C, Evrard A, Rioux A, Hanoun N, Lesch KP, Murphy DL, Lanfumey L, Hamon M, Martres MP (2000a) Altered expression and functions of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in knock-out mice lacking the 5-HT transporter. *Eur J Neurosci* 12:2299-2310.
- Fabricius et al., 2008: Fabricius K, Wortwein G, Pakkenberg B. The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. *Brain Struct Funct*. 2008;212:403 – 16.
- Faraj et al., 1994: Faraj BA, Olkowski ZL, Jackson RT. Expression of a high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes. *Int J Immunopharmacol*. 1994 Jul;16(7):561-7.
- Fauchey et al., 2000: Fauchey V, Jaber M, Caron MG, Bloch B, Le Moine C. Differential regulation of the dopamine D₁, D₂ and D₃ receptor gene expression and changes in the phenotype of the striatal neurons in mice lacking the dopamine transporter. *Eur J Neurosci*. 2000 Jan;12(1):19-26.
- Fava et Kendler, 2000: Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000 Nov;28(2):335-41.
- Ferguson et al., 2009: Ferguson SM, Sandygren NA, Neumaier JF. Pairing mild stress with increased serotonin-1B receptor expression in the nucleus accumbens increases susceptibility to amphetamine. *Eur J Neurosci*. 2009 Oct;30(8):1576-84. Epub 2009 Oct 8.
- Fernandez et al., 2003: Fernandez F, Sarre S, Launay JM, Aguerre S, Guyonnet-Dupérat V, Moisan MP, Ebinger G, Michotte Y, Mormède P, Chaouloff F. Rat strain differences in peripheral and central serotonin transporter protein expression and function. *Eur J Neurosci*. 2003 Feb;17(3):494-506.

- Figlewicz et al., 1993: Figlewicz DP, Bentson K, Ocrant I. The effect of insulin on norepinephrine uptake by PC12 cells. *Brain Res Bull.* 1993;32(4):425-31.
- Finamore et Port, 2000: Finamore TL, Port RL. Developmental stress disrupts habituation but spares prepulse inhibition in young rats. *Physiol Behav.* 2000;69:527 – 30.
- Fischer et al., 1994: Fischer W, Sirevaag A, Wiegand SJ, Lindsay RM, Björklund A. Reversal of spatial memory impairments in aged rats by nerve growth factor and neurotrophins 3 and 4/5 but not by brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Aug 30;91(18):8607-11.
- Flint et Shifman, 2008: Flint J, Shifman S. Animal models of psychiatric disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 Jun;18(3):235-40.
- Floresco et al., 2001: Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci.* 2001 Jul 1;21(13):4915-22.
- Fon et al., 1997: Fon EA, Pothos EN, Sun BC, Killeen N, Sulzer D, Edwards RH. Vesicular transport regulates monoamine storage and release but is not essential for amphetamine action. *Neuron.* 1997 Dec;19(6):1271-83.
- Foote et al., 1983: Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev.* 1983 Jul;63(3):844-914.
- Foster et al., 2003: Foster JD, Pananusorn B, Cervinski MA, Holden HE, Vaughan RA. Dopamine transporters are dephosphorylated in striatal homogenates and in vitro by protein phosphatase 1. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003 Jan 31;110(1):100-8.
- Fournet et al., 2010: Fournet, V., Jany, M., Fabre, V. et al. (2010) The deletion of the microtubule-associated STOP protein affects the serotonergic mouse brain network. *J Neurochem*, 115, 1579-1594.
- Fox et al., 2008: Fox MA, Jensen CL, French HT, Stein AR, Huang SJ, Tolliver TJ, Murphy DL. Neurochemical, behavioral, and physiological effects of pharmacologically enhanced serotonin levels in serotonin transporter (SERT)-deficient mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2008 Dec;201(2):203-18.
- Fox et al., 2010: Fox MA, Stein AR, French HT, Murphy DL. Functional interactions between 5-HT_{2A} and presynaptic 5-HT_{1A} receptor-based responses in mice genetically deficient in the serotonin 5-HT transporter (SERT). *Br J Pharmacol.* 2010 Feb;159(4):879-87.
- Fox et al., 2007: Fox MA, Andrews AM, Wendland JR, Lesch KP, Holmes A, Murphy DL. A pharmacological analysis of mice with a targeted disruption of the serotonin transporter. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;195:147 – 66.
- Fradley et al., 2005: Fradley RL, O'Meara GF, Newman RJ, Andrieux A, Job D, Reynolds DS (2005) STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behav Brain Res* 163:257-264.
- Francis et al., 1999: Francis F, Koulakoff A, Boucher D, Chafey P, Schaar B, Vinet MC, Friocourt G, McDonnell N, Reiner O, Kahn A, McConnell SK, Berwald-Netter Y, Denoulet P, Chelly J. Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron.* 1999 Jun;23(2):247-56.
- Frank et al., 2006: Frank LM, Brown EN, Stanley GB. Hippocampal and cortical place cell plasticity: implications for episodic memory. *Hippocampus.* 2006;16(9):775-84.
- Frank et al., 2005: Frank E, Novick D, Kupfer DJ. Antidepressants and psychotherapy: a clinical research review. *Dialogues Clin Neurosci.* 2005;7:263 – 72.
- Frankle et al., 2003: Frankle WG, Lerma J, Laruelle M (2003) The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron* 39:205-216.
- Franklin et Paxinos, 1997: Franklin KB and Paxinos G (1997) The mouse brain in stereotaxic coordinates.
- Franklin et Paxinos, 2001: Franklin KBJ, Paxinos G (2001) The mouse brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, fourth edition.
- Franowicz et al., 2002: Franowicz JS, Kessler LE, Borja CM, Kobilka BK, Limbird LE, Arnsten AF. Mutation of the alpha2A-adrenoceptor impairs working memory performance and annuls cognitive enhancement by guanfacine. *J Neurosci.* 2002 Oct 1;22(19):8771-7.
- Frazer et Benmansour, 2002: Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry.* 2002;7 Suppl 1:S23-8.
- Frazer, 2000: Frazer A. Norepinephrine involvement in antidepressant action. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 10:25-30.
- Fride et Weinstock 1984: Fride E, Weinstock M. The effects of prenatal exposure to predictable or unpredictable stress on early development in the rat. *Dev Psychobiol.* 1984;17:651 – 60.
- Friedman et al., 1999: Friedman JI, Adler DN, Davis KL. The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1999 Nov 1;46(9):1243-52.

- Fritschy et Grzanna, 1992: Fritschy JM, Grzanna R. Restoration of ascending noradrenergic projections by residual locus coeruleus neurons: compensatory response to neurotoxin-induced cell death in the adult rat brain. *J Comp Neurol*. 1992 Jul 15;321(3):421-41.
- Fritshy et al., 1988: Fritschy JM, Lyons WE, Molliver ME, Grzanna R. Neurotoxic effects of p-chloroamphetamine on the serotonergic innervation of the trigeminal motor nucleus: a retrograde transport study. *Brain Res*. 1988 Nov 15;473(2):261-70.
- Frodl et al., 2007: Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):410-6.
- Frodl et al., 2004 : Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Möller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):492-9.
- Frodl et al., 2006 : Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jäger M, Kümmler P, Bottlender R, Zetzsche T, Born C, Leinsinger G, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2006 Sep;31(5):316-23.
- Frodl et al., 2008: Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*. 2008 Sep;33(5):423-30.
- Frokjaer et al., 2009: Frokjaer VG, Vinberg M, Erritzoe D, Svarer C, Baaré W, Budtz-Joergensen E, Madsen K, Madsen J, Kessing LV, Knudsen GM. High familial risk for mood disorder is associated with low dorsolateral prefrontal cortex serotonin transporter binding. *Neuroimage*. 2009 Jun;46(2):360-6.
- Fukui et al., 2007: Fukui M, Rodriguiz RM, Zhou J, Jiang SX, Phillips LE, Caron MG, Wetsel WC. Vmat2 heterozygous mutant mice display a depressive-like phenotype. *J Neurosci*. 2007 Sep 26;27(39):10520-9.
- Fumagalli et al., 2003: Fumagalli F, Molteni R, Roceri M, Bedogni F, Santero R, Fossati C, Gennarelli M, Racagni G, Riva MA. Effect of antipsychotic drugs on brain-derived neurotrophic factor expression under reduced N-methyl-D-aspartate receptor activity. *J Neurosci Res*. 2003 Jun 1;72(5):622-8.
- Fumagalli et al., 2004: Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M, Perez J, Racagni G, Riva MA. Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801. *Neuroreport*. 2004 Sep 15;15(13):2109-12.
- Gainetdinov, 2008: Gainetdinov RR. Dopamine transporter mutant mice in experimental neuropharmacology. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2008 Jun;377(4-6):301-13.
- Gainetdinov et al., 1999: Gainetdinov RR, Jones SR, Caron MG. Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. *Biol Psychiatry*. 1999 Aug 1;46(3):303-11.
- Gainetdinov et al., 2001: Gainetdinov RR, Mohn AR, Caron MG. Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2001 Sep;24(9):527-33.
- Gainetdinov et Caron, 2003: Gainetdinov, R.R. & Caron, M.G. (2003) Monoamine transporters: from genes to behavior. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 43, 261-284.
- Gaisler-Salomon et al., 2009: Gaisler-Salomon I, Miller GM, Chuhma N, Lee S, Zhang H, Ghodoussi F, Lewandowski N, Fairhurst S, Wang Y, Conjard-Duplany A, Masson J, Balsam P, Hen R, Arancio O, Galloway MP, Moore HM, Small SA, Rayport S. Glutaminase-deficient mice display hippocampal hypoactivity, insensitivity to pro-psychotic drugs and potentiated latent inhibition: relevance to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Sep;34(10):2305-22.
- Galiano et al., 2004: Galiano, M.R., Bosc, C., Schweitzer, A., Andrieux, A., Job, D. & Hallak, M.E. (2004) Astrocytes and oligodendrocytes express different STOP protein isoforms. *Journal of neuroscience research*, 78, 329-337.
- Gallassi et al., 2006 : Gallassi, R., Di Sarro, R., Morreale, A. and Amore, M. (2006) Memory impairment in patients with late onset major depression: the effect of antidepressant therapy. *J Affect Disord*, 91, 243-250.
- Gao et al., 2001: Gao WJ, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan 2;98(1):295-300.
- Garcia, 2001: Garcia R. Stress, hippocampal plasticity, and spatial learning. *Synapse*. 2001 Jun 1;40(3):180-3.
- Garcia et al., 2004: Garcia A, Steiner B, Kronenberg G, Bick-Sander A, Kempermann G. Age-dependent expression of glucocorticoid- and mineralocorticoid receptors on neural precursor cell populations in the adult murine hippocampus. *Aging Cell*. 2004 Dec;3(6):363-71.
- Garcia et al., 2005: Garcia BG, Wei Y, Moron JA, Lin RZ, Javitch JA, Galli A. Akt is essential for insulin modulation of amphetamine-induced human dopamine transporter cell-surface redistribution. *Mol Pharmacol*. 2005 Jul;68(1):102-9.
- Gardier, 2009: Gardier, A.M. (2009) Mutant mouse models and antidepressant drug research: focus on serotonin and brain-derived neurotrophic factor. *Behavioural pharmacology*, 20, 18-32.

- Gardier et al., 2009: Gardier AM, Guiard BP, Guilloux JP, Reperant C, Coudore F, David DJ. Interest of using genetically manipulated mice as models of depression to evaluate antidepressant drugs activity: a review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 ; 23:23 – 42.
- Gardier et al., 1996: Gardier AM, Malagie I, Trillat AC, Jacquot C, Artigas F. Role of 5-HT_{1A} autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 1996;10(1):16-27.
- Gardiner et al., 2011: Gardiner, J., Overall, R. and Marc, J. (2011) The microtubule cytoskeleton acts as a key downstream effector of neurotransmitter signaling. *Synapse*, 65, 249-256.
- Garey et al., 1998: Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Mortimer AM, Barnes TR, Hirsch SR. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Oct;65(4):446-53.
- Gaspar et al., 2003: Gaspar P, Cases O, Maroteaux L (2003) The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci* 4:1002-1012.
- Gatt et al., 2009: Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR, Gordon E, Kemp AH, Williams LM. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry.* 2009 Jul;14(7):681-95.
- Geyer, 2008: Geyer MA. Developing translational animal models for symptoms of schizophrenia or bipolar mania. *Neurotox Res.* 2008 Aug;14(1):71-8.
- Geyer et Ellenbroek, 2003: Geyer MA, Ellenbroek B. Animal behavior models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Oct;27(7):1071-9.
- Giltsbach et Hein, 2008: Giltsbach R, Hein L. Presynaptic metabotropic receptors for acetylcholine and adrenaline/noradrenaline. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(184):261-88.
- Giros et al., 1992: Giros B, el Mestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-Feng T, Caron MG. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol.* 1992 Sep;42(3):383-90.
- Giros et al., 1996: Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M. and Caron, M. G. (1996) Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379, 606-612.
- Glantz et Lewis, 2000: Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Jan;57(1):65-73.
- Glazer et al., 1981: Glazer EJ, Steinbusch H, Verhofstad A, Basbaum AI. Serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis and paragigantocellularis of the cat contain enkephalin. *J Physiol (Paris).* 1981;77(2-3):241-5.
- Glennon et Dukat, 1991: Glennon RA, Dukat M. Serotonin receptors and their ligands: a lack of selective agents. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991 Dec;40(4):1009-17.
- Gobbi et al., 2001: Gobbi, G., Murphy, D.L., Lesch, K. & Blier, P. (2001) Modifications of the serotonergic system in mice lacking serotonin transporters: an in vivo electrophysiological study. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 296, 987-995.
- Goddard et al., 2010: Goddard AW, Ball SG, Martinez J, Robinson MJ, Yang CR, Russell JM, Shekhar A. Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depress Anxiety.* 2010 Apr;27(4):339-50.
- Goldman-Rakic, 1994: Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994 Fall;6(4):348-57.
- Golimbet et al., 2002: Golimbet VE, Alifimova MV, Manandyan KK, Mitushina NG, Abramova LI, Kaleda VG, Oleichik IV, Yurov Y, Trubnikov VI. 5HT_{2A} gene polymorphism and personality traits in patients with major psychoses. *Eur Psychiatry.* 2002 Mar;17(1):24-8.
- González-Maeso et Sealfon, 2009: González-Maeso J, Sealfon SC. Psychedelics and schizophrenia. *Trends Neurosci.* 2009 Apr;32(4):225-32.
- Gonzales-Billault et al., 2002: Gonzalez-Billault C, Owen R, Gordon-Weeks PR, Avila J. Microtubule-associated protein 1B is involved in the initial stages of axonogenesis in peripheral nervous system cultured neurons. *Brain Res.* 2002 Jul 5;943(1):56-67.
- Gonzalez et Aston-Jones, 2008: Gonzalez MM, Aston-Jones G. Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:4898 – 903.
- Gonzalez-Burgos et Feria-Velasco, 2008: González-Burgos I, Feria-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res.* 2008;172:603-23.

- Gonzalo-Ruiz et al., 1995: Gonzalo-Ruiz A, Lieberman AR, Sanz-Anquela JM. Organization of serotonergic projections from the raphe nuclei to the anterior thalamic nuclei in the rat: a combined retrograde tracing and 5-HT immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat.* 1995 Feb;8(2):103-15.
- Goodman, 1989: Goodman R. Neuronal misconnections and psychiatric disorder. Is there a link? *Br J Psychiatry.* 1989 Mar;154:292-9.
- Goodwin et al., 2009: Goodwin JS, Larson GA, Swant J, Sen N, Javitch JA, Zahniser NR, De Felice LJ, Khoshbouei H. Amphetamine and methamphetamine differentially affect dopamine transporters in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2009 Jan 30;284(5):2978-89.
- Goold et Gordon-Weeks, 2003: Goold, R.G. & Gordon-Weeks, P.R. (2003) NGF activates the phosphorylation of MAP1B by GSK3beta through the TrkA receptor and not the p75(NTR) receptor. *Journal of neurochemistry*, 87, 935-946.
- Goold et Gordon-Weeks, 2005: Goold, R.G. & Gordon-Weeks, P.R. (2005) The MAP kinase pathway is upstream of the activation of GSK3beta that enables it to phosphorylate MAP1B and contributes to the stimulation of axon growth. *Molecular and cellular neurosciences*, 28, 524-534.
- Gordon et Barnes, 2003: Gordon J, Barnes NM. Lymphocytes transport serotonin and dopamine: agony or ecstasy? *Trends Immunol.* 2003 Aug;24(8):438-43.
- Gordon et Hen, 2004: Gordon JA, Hen R. Genetic approaches to the study of anxiety. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:193-222.
- Gordon-Weeks et Fisher, 2000: Gordon-Weeks, P.R. & Fischer, I. (2000) MAP1B expression and microtubule stability in growing and regenerating axons. *Microsc Res Tech*, 48, 63-74.
- Gorentla et Vaughan, 2005: Gorentla BK, Vaughan RA. Differential effects of dopamine and psychoactive drugs on dopamine transporter phosphorylation and regulation. *Neuropharmacology.* 2005 Nov;49(6):759-68.
- Goridis et Rohrer, 2002: Goridis C, Rohrer H. Specification of catecholaminergic and serotonergic neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Jul;3(7):531-41.
- Gorman, 1996: Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety.* 1996;4:160-168.
- Gotoh et al., 1990: Gotoh Y, Nishida E, Yamashita T, Hoshi M, Kawakami M, Sakai H. Microtubule-associated-protein (MAP) kinase activated by nerve growth factor and epidermal growth factor in PC12 cells. Identity with the mitogen-activated MAP kinase of fibroblastic cells. *Eur J Biochem.* 1990 Nov 13;193(3):661-9.
- Gottesman, 1989: Gottesman II. Vital statistics, demography, and schizophrenia: editor's introduction. *Schizophr Bull.* 1989;15(1):5-7.
- Gottesman et al., 2010: Gottesman, I.I., Laursen, T.M., Bertelsen, A. & Mortensen, P.B. (2010) Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 252-257.
- Gottesman et Gould, 2003: Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003 Apr;160(4):636-45.
- Gourley et al., 2008: Gourley, S.L., Kiraly, D.D., Howell, J.L., Olausson, P. & Taylor, J.R. Acute hippocampal brain-derived neurotrophic factor restores motivational and forced swim performance after corticosterone. *Biol. Psychiatry* 64, 884-890 (2008).
- Govindarajan et al., 2006: Govindarajan A, Rao BS, Nair D, Trinh M, Mawjee N, Tonegawa S, Chattarji S. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Aug 29;103(35):13208-13.
- Graff-Guerrero et al., 2008: Graff-Guerrero A, Willeit M, Ginovart N, Mamo D, Mizrahi R, Rusjan P, Vitcu I, Seeman P, Wilson AA, Kapur S. Brain region binding of the D2/3 agonist [¹¹C]-(+)-PHNO and the D2/3 antagonist [¹¹C]raclopride in healthy humans. *Hum Brain Mapp.* 2008 Apr;29(4):400-10.
- Graham et al., 2007: Graham NA, Frost-Pineda K, Gold MS. Tobacco and psychiatric dual disorders. *J Addict Dis.* 2007;26 Suppl 1:5-12.
- Granás et al., 2003: Granás C, Ferrer J, Loland CJ, Javitch JA, Gether U. N-terminal truncation of the dopamine transporter abolishes phorbol ester- and substance P receptor-stimulated phosphorylation without impairing transporter internalization. *J Biol Chem.* 2003 Feb 14;278(7):4990-5000.
- Grant et al., 2007: Grant, A., Hoops, D., Labelle-Dumais, C., Prevost, M., Rajabi, H., Kolb, B., Stewart, J., Arvanitogiannis, A. & Flores, C. (2007) Netrin-1 receptor-deficient mice show enhanced mesocortical dopamine transmission and blunted behavioural responses to amphetamine. *The European journal of neuroscience*, 26, 3215-3228.
- Grant et al., 2009: Grant A, Hoops D, Labelle-Dumais C, Prévost M, Rajabi H, Kolb B, Stewart J, Arvanitogiannis A, Flores C. Netrin-1 receptor-deficient mice show enhanced mesocortical dopamine transmission and blunted behavioural responses to amphetamine. *Eur J Neurosci.* 2007 Dec;26(11):3215-28.

- Gras et al., 2002: Gras C, Herzog E, Bellenchi GC, Bernard V, Ravassard P, Pohl M, Gasnier B, Giros B, El Mestikawy S (2002) A third vesicular glutamate transporter expressed by cholinergic and serotonergic neurons. *J Neurosci* 22:5442-51.
- Gratacòs et al., 2007: Gratacòs M, Soria V, Urretavizcaya M, González JR, Crespo JM, Bayés M, de Cid R, Menchón JM, Vallejo J, Estivill X. A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders. *Pharmacogenomics J*. 2008 Apr;8(2):101-12.
- Gray et Hannan, 2007: Gray L, Hannan AJ. Dissecting cause and effect in the pathogenesis of psychiatric disorders: genes, environment and behaviour. *Curr Mol Med*. 2007 Aug;7(5):470-8.
- Green et al., 2010: Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb;67(2):113-23.
- Greenberg et al., 1999: Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, Ballenger JC, Fyer AJ. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry*. 1999 Jul;60(7):427-35.
- Griebel et al., 2000: Griebel G, Rodgers RJ, Perrault G, Sanger DJ. The effects of compounds varying in selectivity as 5-HT(1A) receptor antagonists in three rat models of anxiety. *Neuropharmacology*. 2000 Jul 24;39(10):1848-57.
- Grippe et al., 2005: Grippe AJ, Francis J, Beltz TG, Felder RB, Johnson AK. Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol Behav*. 2005 Apr 13;84(5):697-706.
- Groenink et al., 2003: Groenink L, van Bogaert MJ, van der Gugten J, Oosting RS, Olivier B. 5-HT1A receptor and 5-HT1B receptor knockout mice in stress and anxiety paradigms. *Behav Pharmacol*. 2003;14:369 – 83.
- Grønli et al., 2006: Grønli J, Bramham C, Murison R, Kanhema T, Fiske E, Bjorvatn B, Ursin R, Portas CM. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006 Dec;85(4):842-9.
- Gross et al., 2002 : Gross, C., Zhuang, X., Stark, K., Ramboz, S., Oosting, R., Kirby, L., Santarelli, L., Beck, S. & Hen, R. (2002) Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature*, 416, 396-400.
- Guiard et al., 2008 : Guiard, B.P., David, D.J.P., Deltheil, T., Chenu, F., Le Maitre, E., Renoir, T., Leroux-Nicollet, I., Sokoloff, P., Lanfumey, L., Hamon, M., Andrews, A.M., Hen, R. & Gardier, A.M. (2008) Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice exhibit a hippocampal hyperserotonergic phenotype. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 11, 79-92.
- Guiard et al., 2009: Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Curr Drug Targets*. 2009 Nov;10(11):1069-84.
- Guillaud et al., 1998: Guillaud L, Bosc C, Fourest-Lieuvain A, Denarier E, Pirolet F, Lafanechère L, Job D (1998) STOP proteins are responsible for the high degree of microtubule stabilization observed in neuronal cells. *J Cell Biol* 142:167-79.
- Guillot et Miller, 2009: Guillot TS, Miller GW. Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. *Mol Neurobiol*. 2009 Apr;39(2):149-70. Epub 2009 Mar 4.
- Guilloux et al., 2006: Guilloux JP, David DJ, Guiard BP, Chenu F, Reperant C, Toth M, et al. Blockade of 5-HT1A receptors by (+/-) pindolol potentiates cortical 5-HT outflow, but not antidepressant-like activity of paroxetine: microdialysis and behavioral approaches in 5-HT1A receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2162 – 72.
- Guimarães et al., 2009: Guimarães AP, Schmitz M, Polanczyk GV, Zeni C, Genro J, Roman T, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence for the association between attention deficit/hyperactivity disorder and the serotonin receptor 1B gene. *J Neural Transm*. 2009 Dec;116(12):1675-80.
- Gunther et al., 2011: Gunther, L., Rothe, J., Rex, A., Voigt, J.P., Millan, M.J., Fink, H. & Bert, B. (2011) 5-HT(1A)-receptor over-expressing mice: Genotype and sex dependent responses to antidepressants in the forced swim-test. *Neuropharmacology*, 61, 433-441.
- Guo et al., 2008: Guo, C., Qiu, H.-Y., Shi, M., Huang, Y., Johnson, R.L., Rubinstein, M., Chen, S.-D. & Ding, Y.-Q. (2008) Lmx1b-controlled isthmic organizer is essential for development of midbrain dopaminergic neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28, 14097-14106.
- Gurevich et al., 1997: Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN. Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Mar;54(3):225-32.
- Gutknecht et al., 2007: Gutknecht, L., Jacob, C., Strobel, A., Kriegebaum, C., Muller, J., Zeng, Y., Markert, C., Escher, A., Wendland, J., Reif, A., Mossner, R., Gross, C., Brocke, B. & Lesch, K.-P. (2007) Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 10, 309-320.
- Gutknecht et al., 2008: Gutknecht, L., Waider, J., Kraft, S., Kriegebaum, C., Holtmann, B., Reif, A., Schmitt, A. & Lesch, K.P. (2008) Deficiency of brain 5-HT synthesis but serotonergic neuron formation in Tph2 knockout mice. *J Neural Transm*, 115, 1127-1132.

- Guzzetti et al., 2008: Guzzetti S, Calcagno E, Canetta A, Sacchetti G, Fracasso C, Caccia S, Cervo L, Invernizzi RW. Strain differences in paroxetine-induced reduction of immobility time in the forced swimming test in mice: role of serotonin. *Eur J Pharmacol.* 2008 Oct 10;594(1-3):117-24.
- Haenisch et al, 2009: Haenisch B, Bilkei-Gorzo A, Caron MG, Bonisch H. Knockout of the norepinephrine transporter and pharmacologically diverse antidepressants prevent behavioral and brain neurotrophin alterations in two chronic stress models of depression. *J Neurochem.* 2009;111:403 – 16.
- Haenisch et al., 2009b: Haenisch B, Linsel K, Brüss M, Gilsbach R, Propping P, Nöthen MM, Rietschel M, Fimmers R, Maier W, Zobel A, Höfels S, Guttenthaler V, Göthert M, Bönisch H. Association of major depression with rare functional variants in norepinephrine transporter and serotonin1A receptor genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009 Oct 5;150B(7):1013-6.
- Haenisch et Bönisch, 2011: Haenisch B, Bönisch H. Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacol Ther.* 2011 Mar;129(3):352-68.
- Hahn et al., 2005: Hahn MK, Mazei-Robison MS, Blakely RD. Single nucleotide polymorphisms in the human norepinephrine transporter gene affect expression, trafficking, antidepressant interaction, and protein kinase C regulation. *Mol Pharmacol.* 2005 Aug;68(2):457-66.
- Hahn et al., 2010: Hahn A, Lanzenberger R, Wadsak W, Spindelegger C, Moser U, Mien LK, Mitterhauser M, Kasper S. Escitalopram enhances the association of serotonin-1A autoreceptors to heteroreceptors in anxiety disorders. *J Neurosci.* 2010 Oct 27;30(43):14482-9.
- Halberstadt et al., 2010: Halberstadt AL, Lehmann-Masten VD, Geyer MA, Powell SB. Interactive effects of mGlu5 and 5-HT2A receptors on locomotor activity in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 May;215(1):81-92.
- Halim et al., 2004: Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Jun;29(6):1063-9.
- Hall et al., 2000: Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci.* 2000 Jun;3(6):533-5.
- Haller et al., 2002: Haller, J., Bakos, N., Rodriguiz, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C. and Liposits, Z. (2002) Behavioral responses to social stress in noradrenaline transporter knockout mice: effects on social behavior and depression. *Brain Res Bull*, 58, 279-284.
- Hamon et al., 1990: Hamon M, Lanfumey L, el Mestikawy S, Boni C, Miquel MC, Bolaños F, Schechter L, Gozlan H. The main features of central 5-HT1 receptors. *Neuropsychopharmacology.* 1990 Oct-Dec;3(5-6):349-60.
- Hanaya et al., 2008: Hanaya R, Koning E, Ferrandon A, Schweitzer A, Andrieux A, Nehlig A (2008) Deletion of the STOP gene, a microtubule stabilizing factor, leads only to discrete cerebral metabolic changes in mice. *J Neurosci Res* 86:813-20.
- Hansson et al., 1998: Hansson SR, Mezey E, Hoffman BJ. Ontogeny of vesicular monoamine transporter mRNAs VMAT1 and VMAT2. II. Expression in neural crest derivatives and their target sites in the rat. *Brain Res Dev Brain Res.* 1998 Sep 10;110(1):159-74.
- Haracz, 1985: Haracz JL. Neural plasticity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1985;11(2):191-229.
- Haring et al., 1992: Haring JH, Meyerson L, Hoffman TL. Effects of para-chloroamphetamine upon the serotonergic innervation of the rat hippocampus. *Brain Res.* 1992 Apr 17;577(2):253-60.
- Häring et al., 2007: Häring M, Marsicano G, Lutz B, Monory K. Identification of the cannabinoid receptor type 1 in serotonergic cells of raphe nuclei in mice. *Neuroscience.* 2007 May 25;146(3):1212-9.
- Hariri et al., 2002: Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science.* 2002 Jul 19;297(5580):400-3.
- Harley, 2004: Harley CW. Norepinephrine and dopamine as learning signals. *Neural Plast.* 2004;11(3-4):191-204.
- Harrison, 2004: Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Jun;174(1):151-62.
- Harrison et Burnet, 1997: Harrison PJ, Burnet PW. The 5-HT2A (serotonin2A) receptor gene in the aetiology, pathophysiology and pharmacotherapy of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 1997;11(1):18-20.
- Harrison et Owen, 2003: Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet.* 2003 Feb 1;361(9355):417-9.
- Harrison et Weinberger, 2005: Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* 2005 Jan;10(1):40-68
- Harrison, 1999: Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain.* 1999 Apr;122 (Pt 4):593-624.

- Harro et al., 1995: Harro J, Oreland L, Vasar E, Bradwejn J. Impaired exploratory behaviour after DSP-4 treatment in rats: implications for the increased anxiety after noradrenergic denervation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995 Dec;5(4):447-55.
- Harvey et al., 2006: Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):250-8.
- Harvey et al., 2011: Harvey, P.D., McClure, M.M., Patterson, T.L., McGrath, J.A., A, E.P., Bowie, C.R. & Siever, L.J. (2011) Impairment in Functional Capacity as an Endophenotype Candidate in Severe Mental Illness. *Schizophr Bull.*
- Hasler et al., 2004: Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1765–1781.
- Heinrichs, 2004: Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev.* 2004 Jul;28(4):379-94.
- Heinz et al., 2005: Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Büchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci.* 2005 Jan;8(1):20-1.
- Heisler et al, 1998: Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Dec 8;95(25):15049-54.
- Hendricks et al., 2003: Hendricks, T. J., Fyodorov, D. V., Wegman, L. J. et al. (2003) Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. *Neuron*, 37, 233-247.
- Henry et al., 1994: Henry C, Kabbaj M, Simon H, Le Moal M, Maccari S. Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol.* 1994;6:341 – 5.
- Hensler et al., 1994: Hensler JG, Ferry RC, Labow DM, Kovachich GB, Frazer A. Quantitative autoradiography of the serotonin transporter to assess the distribution of serotonergic projections from the dorsal raphe nucleus. *Synapse.* 1994 May;17(1):1-15.
- Hercher et al., 2009: Hercher C, Turecki G, Mechawar N. Through the Looking Glass: Examining Neuroanatomical Evidence for Cellular Alterations in Major Depression. *J Psychiatr Res.* 2009;43(11):947–61.
- Herlenius et Lagercrantz, 2001: Herlenius E, Lagercrantz H. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum Dev.* 2001 Oct;65(1):21-37.
- Herman et al., 2005: Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Dec;29(8):1201-13.
- Herman et al., 2003: Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 2003 Jul;24(3):151-80.
- Hernández-Montiel et al., 2008: Hernández-Montiel HL, Tamariz E, Sandoval-Minero MT, Varela-Echavarría A. Semaphorins 3A, 3C, and 3F in mesencephalic dopaminergic axon pathfinding. *J Comp Neurol.* 2008 Jan 20;506(3):387-97.
- Hertel et al., 1996: Hertel P, Nomikos GG, Iurlo M, Svensson TH. Risperidone: regional effects in vivo on release and metabolism of dopamine and serotonin in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl).* 1996 Mar;124(1-2):74-86.
- Herzog et al., 2004: Herzog E, Gilchrist J, Gras C, Muzerelle A, Ravassard P, Giros B, Gaspar P, El Mestikawy S (2004) Localization of VGLUT3, the vesicular glutamate transporter type 3, in the rat brain. *Neuroscience* 123:983-1002.
- Hettéma et al., 2006: Hettéma JM, Kuhn JW, Prescott CA, Kendler KS. The impact of generalized anxiety disorder and stressful life events on risk for major depressive episodes. *Psychol Med.* 2006 Jun;36(6):789-95.
- Heuser et al., 1994: Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.* 1994 Jul-Aug;28(4):341-56.
- Hickie et al., 2005: Hickie I, Naismith S, Ward PB, Turner K, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry.* 2005 Mar;186:197-202.
- Hietala et al., 1995: Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Rääköläinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamäki M, Kirvelä O, Ruotsalainen U, et al. Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet.* 1995 Oct 28;346(8983):1130-1.
- Hirano et al., 2005: Hirano, K., Seki, T., Sakai, N., Kato, Y., Hashimoto, H., Uchida, S. and Yamada, S. (2005) Effects of continuous administration of paroxetine on ligand binding site and expression of serotonin transporter protein in mouse brain. *Brain Res*, 1053, 154-161.
- Hirokawa, 1994: Hirokawa N. Microtubule organization and dynamics dependent on microtubule-associated proteins. *Curr Opin Cell Biol.* 1994 Feb;6(1):74-81.

- Hirvonen et al., 2008: Hirvonen J, Karlsson H, Kajander J, Lepola A, Markkula J, Rasi-Hakala H, Nägren K, Salminen JK, Hietala J. Decreased brain serotonin 5-HT_{1A} receptor availability in medication-naive patients with major depressive disorder: an in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-¹¹C]WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Jun;11(4):465-76.
- Hitzemann, 2000 : Hitzemann R. Animal models of psychiatric disorders and their relevance to alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2000;24:149 – 58.
- Ho et al., 2006: Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul;63(7):731-40.
- Hodes et al., 2010: Hodes GE, Hill-Smith TE, Lucki I. Fluoxetine treatment induces dose dependent alterations in depression associated behavior and neural plasticity in female mice. *Neurosci Lett*. 2010 Oct 22;484(1):12-6.
- Hoffman et al., 1991: Hoffman BJ, Mezey E, Brownstein MJ. Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science*. 1991 Oct 25;254(5031):579-80.
- Hoffman et al., 1998: Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M. Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front Neuroendocrinol*. 1998 Jul;19(3):187-231.
- Hoffman, 1997: Hoffman RE. Neural network simulations, cortical connectivity, and schizophrenic psychosis. *MD Comput*. 1997 May-Jun;14(3):200-8.
- Hoglinger et al., 2004: Höglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, Hirsch EC. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci*. 2004 Jul;7(7):726-35.
- Holick et al., 2008: Holick KA, Lee DC, Hen R, Dulawa SC. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(2):406-17.
- Holmans et al., 2009: Holmans PA, Riley B, Pulver AE, Owen MJ, Wildenauer DB, Gejman PV, Mowry BJ, Laurent C, Kendler KS, Nestadt G, Williams NM, Schwab SG, Sanders AR, Nertney D, Mallet J, Wormley B, Lasseter VK, O'Donovan MC, Duan J, Albus M, Alexander M, Godard S, Ribble R, Liang KY, Norton N, Maier W, Papadimitriou G, Walsh D, Jay M, O'Neill A, Lerer FB, Dikeos D, Crowe RR, Silverman JM, Levinson DF. Genomewide linkage scan of schizophrenia in a large multicenter pedigree sample using single nucleotide polymorphisms. *Mol Psychiatry*. 2009 Aug;14(8):786-95.
- Holmes et al., 2002: Holmes A, Yang RJ, Murphy DL, Crawley JN. Evaluation of antidepressant-related behavioral responses in mice lacking the serotonin transporter. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Dec;27(6):914-23.
- Holmes et al., 2003: Holmes, A., Li, Q., Murphy, D., Gold, E. and Crawley, J. (2003) Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. *Genes, Brain & Behavior*, 2, 365-380.
- Holsboer et al., 1987: Holsboer F, von Bardeleben U, Wiedemann K, Müller OA, Stalla GK. Serial assessment of corticotropin-releasing hormone response after dexamethasone in depression. Implications for pathophysiology of DST nonsuppression. *Biol Psychiatry*. 1987 Feb;22(2):228-34.
- Holsboer, 2000: Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Nov;23(5):477-501.
- Holsboer-Trachsler et al., 1991: Holsboer-Trachsler E, Stohler R, Hatzinger M. Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res*. 1991 Aug;38(2):163-71.
- Homberg et al., 2010: Homberg JR, Schubert D, Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends Pharmacol Sci*. 2010 Feb;31(2):60-5.
- Hoover et al., 2007: Hoover BR, Everett CV, Sorkin A, Zahniser NR. Rapid regulation of dopamine transporters by tyrosine kinases in rat neuronal preparations. *J Neurochem*. 2007 Jun;101(5):1258-71.
- Hornung et al., 1990: Hornung JP, Fritschy JM, Törk I. Distribution of two morphologically distinct subsets of serotonergic axons in the cerebral cortex of the marmoset. *J Comp Neurol*. 1990 Jul 8;297(2):165-81.
- Horsfield et al., 2002: Horsfield, S. A., Rosse, R. B., Tomasino, V., Schwartz, B. L., Mastropalo, J. and Deutsch, S. I. (2002) Fluoxetine's effects on cognitive performance in patients with traumatic brain injury. *Int J Psychiatry Med*, 32, 337-344.
- Houseweart et Cleveland, 1999: Houseweart MK, Cleveland DW. Cytoskeletal linkers: new MAPs for old destinations. *Curr Biol*. 1999 Nov 18;9(22):R864-6.
- Howard et al., 2008: Howard O, Carr GV, Hill TE, Valentino RJ, Lucki I. Differential blockade of CRF-evoked behaviors by depletion of norepinephrine and serotonin in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Sep;199(4):569-82.
- Hu et al., 2004: Hu Z, Cooper M, Crockett DP, Zhou R. Differentiation of the midbrain dopaminergic pathways during mouse development. *J Comp Neurol*. 2004 Aug 23;476(3):301-11.

- Hu et al., 2006: Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet.* 2006 May;78(5):815-26.
- Huang et al., 2011: Huang M, Dai J, Meltzer HY. 5-HT(2A) and 5-HT(2C) receptor stimulation are differentially involved in the cortical dopamine efflux-Studied in 5-HT(2A) and 5-HT(2C) genetic mutant mice. *Eur J Pharmacol.* 2011 Feb 10;652(1-3):40-5.
- Huang et Reichardt, 2001: Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736.
- Huff et al., 1997: Huff RA, Vaughan RA, Kuhar MJ, Uhl GR. Phorbol esters increase dopamine transporter phosphorylation and decrease transport Vmax. *J Neurochem.* 1997 Jan;68(1):225-32.
- Hunsberger et al., 2007: Hunsberger JG, Newton SS, Bennett AH, Duman CH, Russell DS, Salton SR, Duman RS. Antidepressant actions of the exercise-regulated gene VGF. *Nat Med.* 2007 Dec;13(12):1476-82.
- Hurlemann et al., 2005: Hurlemann R, Hawellek B, Matusch A, Kolsch H, Wollersen H, Madea B, Vogeley K, Maier W, Dolan RJ. Noradrenergic modulation of emotion-induced forgetting and remembering. *J Neurosci.* 2005 Jul 6;25(27):6343-9.
- Ichikawa et al., 1998: Ichikawa J, Kuroki T, Dai J, Meltzer HY. Effect of antipsychotic drugs on extracellular serotonin levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol.* 1998 Jun 19;351(2):163-71.
- Ichikawa et al, 2001: Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem.* 2001 Mar;76(5):1521-31.
- Ichimiya et al., 2002: Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, Inoue M, Yasuno F, Takano A, Maeda J, Shibuya H. Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [11C](+)McN5652. *Biol Psychiatry.* 2002 May 1;51(9):715-22.
- Imai et al., 1986: Imai H, Steindler DA, Kitai ST. The organization of divergent axonal projections from the midbrain raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol.* 1986 Jan 15;243(3):363-80.
- Inoue et al., 2010: Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Takei K, Suga M, Abe O, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdalar and hippocampal volumes. *Brain Res.* 2010 May 17;1331:51-7.
- Invernizzi et al., 1990: Invernizzi R, Morali F, Pozzi L, Samanin R. Effects of acute and chronic clozapine on dopamine release and metabolism in the striatum and nucleus accumbens of conscious rats. *Br J Pharmacol.* 1990 Aug;100(4):774-8.
- Ishizuka et al., 2006: Ishizuka, K., Paek, M., Kamiya, A. and Sawa, A. (2006) A review of disrupted-in-schizophrenia-1 (disc1): neurodevelopment, cognition and mental conditions. *Biol Psychiatry*, 59.
- Ising et al., 2007: Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, Künzel HE, Pfennig A, Uhr M, Holsboer F. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression - a potential biomarker? *Biol Psychiatry.* 2007 Jul 1;62(1):47-54.
- Ito et al., 2010: Ito H, Nagano M, Suzuki H, Murakoshi T. Chronic stress enhances synaptic plasticity due to disinhibition in the anterior cingulate cortex and induces hyper-locomotion in mice. *Neuropharmacology.* 2010;58:746 – 57.
- Itoi et al., 2004: Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol.* 2004 Apr;16(4):348-55.
- Jacob et al., 2009: Jacob J, Storm R, Castro DS, Milton C, Pla P, Guillemot F, Birchmeier C, Briscoe J. *Insm1* (IA-1) is an essential component of the regulatory network that specifies monoaminergic neuronal phenotypes in the vertebrate hindbrain. *Development.* 2009 Jul;136(14):2477-85.
- Jacobsen et Mork, 2006: Jacobsen JP, Mørk A. Chronic corticosterone decreases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein in the hippocampus, but not in the frontal cortex, of the rat. *Brain Res.* 2006 Sep 19;1110(1):221-5.
- Jacobson et Sapolsky, 1991: Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev.* 1991 May;12(2):118-34.
- Jakab et Goldman-Rakic, 1998: Jakab RL, Goldman-Rakic PS. 5-Hydroxytryptamine2A serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jan 20;95(2):735-40.
- Jankord et Herman, 2008: Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Dec;1148:64-73.
- Jayanthi et al., 2002: Jayanthi LD, Vargas G, DeFelice LJ. Characterization of cocaine and antidepressant-sensitive norepinephrine transporters in rat placental trophoblasts. *Br J Pharmacol.* 2002 Apr;135(8):1927-34.

- Jayanthi et al., 2004: Jayanthy LD, Samuvel DJ, Ramamoorthy S. Regulated internalization and phosphorylation of the native norepinephrine transporter in response to phorbol esters. Evidence for localization in lipid rafts and lipid raft-mediated internalization. *J Biol Chem.* 2004 Apr 30;279(18):19315-26.
- Jayanthy et al., 2005: Jayanthy LD, Samuvel DJ, Blakely RD, Ramamoorthy S. Evidence for biphasic effects of protein kinase C on serotonin transporter function, endocytosis, and phosphorylation. *Mol Pharmacol.* 2005 Jun;67(6):2077-87.
- Jayanthy et Ramamoorthy, 2005: Jayanthy LD, Ramamoorthy S. Regulation of monoamine transporters: influence of psychostimulants and therapeutic antidepressants. *AAPS J.* 2005 Oct 27;7(3):E728-38.
- Jayanthy et al., 2006: Jayanthy LD, Annamalai B, Samuvel DJ, Gether U, Ramamoorthy S. Phosphorylation of the norepinephrine transporter at threonine 258 and serine 259 is linked to protein kinase C-mediated transporter internalization. *J Biol Chem.* 2006 Aug 18;281(33):23326-40.
- Jayatissa et al., 2006 : Jayatissa MN, Bisgaard C, Tingstrom A, Papp M, Wiborg O. Hippocampal cytochrome c correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:2395 – 404.
- Jedema et Grace, 2004: Jedema HP, Grace AA. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *J Neurosci.* 2004 Oct 27;24(43):9703-13.
- Jenkins et al., 2010: Jenkins TA, Elliott JJ, Ardis TC, Cahir M, Reynolds GP, Bell R, Cooper SJ. Tryptophan depletion impairs object-recognition memory in the rat: reversal by risperidone. *Behav Brain Res.* 2010 Apr 2;208(2):479-83.
- Jennings et al., 2008: Jennings KA, Sheward WJ, Harmar AJ, Sharp T. Evidence that genetic variation in 5-HT transporter expression is linked to changes in 5-HT_{2A} receptor function. *Neuropharmacology.* 2008 Apr;54(5):776-83.
- Jennings et al., 2006: Jennings KA, Loder MK, Sheward WJ, Pei Q, Deacon RM, Benson MA, Olverman HJ, Hastie ND, Harmar AJ, Shen S, Sharp T. Increased expression of the 5-HT transporter confers a low-anxiety phenotype linked to decreased 5-HT transmission. *J Neurosci.* 2006 Aug 30;26(35):8955-64.
- Jess et al., 1996: Jess U, Betz H, Schloss P. The membrane-bound rat serotonin transporter, SERT1, is an oligomeric protein. *FEBS Lett.* 1996 Sep 23;394(1):44-6.
- Jhaveri et al., 2010: Jhaveri DJ, Mackay EW, Hamlin AS, Marathe SV, Nandam LS, Vaidya VA, Bartlett PF. Norepinephrine directly activates adult hippocampal precursors via beta3-adrenergic receptors. *J Neurosci.* 2010 Feb 17;30(7):2795-806.
- Ji et al., 2009: Ji Y, Yang F, Papaleo F, Wang HX, Gao WJ, Weinberger DR, Lu B. Role of dysbindin in dopamine receptor trafficking and cortical GABA function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Nov 17;106(46):19593-8.
- Jiang et al., 2009: Jiang X, Wang J, Luo T, Li Q. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its feedback regulation in serotonin transporter knockout mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Apr;34(3):317-31.
- Jiang et al., 2011: Jiang X, Zhang ZJ, Zhang S, Gamble EH, Jia M, Ursano RJ, Li H. 5-HT_{2A} receptor antagonism by MDL 11,939 during inescapable stress prevents subsequent exaggeration of acoustic startle response and reduced body weight in rats. *J Psychopharmacol.* 2011 Feb;25(2):289-97.
- Job et al., 1981: Job D, Fischer EH, Margolis RL. Rapid disassembly of cold-stable microtubules by calmodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Aug;78(8):4679-82.
- Job et al., 1982: Job D, Rauch CT, Fischer EH, Margolis RL. Recycling of cold-stable microtubules: evidence that cold stability is due to substoichiometric polymer blocks. *Biochemistry.* 1982 Feb 2;21(3):509-15.
- Job et al., 1983: Job D, Rauch CT, Fischer EH, Margolis RL. Regulation of microtubule cold stability by calmodulin-dependent and -independent phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983 Jul;80(13):3894-8.
- Johnson et al., 2005: Johnson LA, Furman CA, Zhang M, Guptaroy B, Gnegy ME. Rapid delivery of the dopamine transporter to the plasmalemmal membrane upon amphetamine stimulation. *Neuropharmacology.* 2005 Nov;49(6):750-8.
- Johnson et Ma, 1993: Johnson MD, Ma PM. Localization of NADPH diaphorase activity in monoaminergic neurons of the rat brain. *J Comp Neurol.* 1993 Jun 22;332(4):391-406.
- Jolimay et al., 2000: Jolimay N, Franck L, Langlois X, Hamon M, Darmon M. Dominant role of the cytosolic C-terminal domain of the rat 5-HT_{1B} receptor in axonal-apical targeting. *J Neurosci.* 2000 Dec 15;20(24):9111-8.
- Jones et al., 1998: Jones SR, Gainetdinov RR, Jaber M, Giros B, Wightman RM, Caron MG. Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Mar 31;95(7):4029-34.
- Jones et Moore, 1977: Jones BE, Moore RY. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res.* 1977 May 20;127(1):25-53.
- Jones et al., 1999: Jones SR, Gainetdinov RR, Hu XT, Cooper DC, Wightman RM, White FJ, Caron MG. Loss of autoreceptor functions in mice lacking the dopamine transporter. *Nat Neurosci.* 1999 Jul;2(7):649-55.

- Jonsson et al., 1981: Jonsson G, Hallman H, Ponzio F, Ross S. DSP4 (N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine)—a useful denervation tool for central and peripheral noradrenaline neurons. *Eur J Pharmacol.* 1981 Jun 19;72(2-3):173-88.
- Jourdain et al., 1997: Jourdain L, Curmi P, Sobel A, Pantaloni D, Carlier MF. Stathmin: a tubulin-sequestering protein which forms a ternary T2S complex with two tubulin molecules. *Biochemistry.* 1997 Sep 9;36(36):10817-21.
- Juhasz et al., 2010: Juhasz G, Downey D, Hinest N, Thomas E, Chase D, Toth ZG, Lloyd-Williams K, Mekli K, Platt H, Payton A, Bagdy G, Elliott R, Deakin JF, Anderson IM. Risk-taking behavior in a gambling task associated with variations in the tryptophan hydroxylase 2 gene: relevance to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Apr;35(5):1109-19.
- Justice et al., 1998: Justice JB, Danek KS, Kable JW, Barker EL, Blakely RD. Voltammetric approaches to kinetics and mechanism of the norepinephrine transporter. *Adv Pharmacol.* 1998;42:191-4.
- Kachidian et al., 1991: Kachidian P, Poulat P, Marlier L, Privat A. Immunohistochemical evidence for the coexistence of substance P, thyrotropin-releasing hormone, GABA, methionine-enkephalin, and leucine-enkephalin in the serotonergic neurons of the caudal raphe nuclei: a dual labeling in the rat. *J Neurosci Res.* 1991 Nov;30(3):521-30.
- Kajitani et al., 2010: Kajitani K, Thorne M, Samson M, Robertson GS. Nitric oxide synthase mediates the ability of darbepoetin alpha to improve the cognitive performance of STOP null mice. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Jul;35(8):1718-28.
- Kalsbeek et al., 1988: Kalsbeek A, Voorn P, Buijs RM, Pool CW, Uylings HB. Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J Comp Neurol.* 1988 Mar 1;269(1):58-72.
- Kalueff et al., 2007: Kalueff AV, Wheaton M, Murphy DL. What's wrong with my mouse model? Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression. *Behav Brain Res.* 2007;179:1 – 18.
- Kalueff et al., 2007b: Kalueff, A. V., Fox, M. A., Gallagher, P. S. and Murphy, D. L. (2007) Hypolocomotion, anxiety and serotonin syndrome-like behavior contribute to the complex phenotype of serotonin transporter knockout mice. *Genes Brain Behav.* 6, 389-400.
- Kalueff et al., 2010: Kalueff AV, Olivier JD, Nonkes LJ, Homberg JR. Conserved role for the serotonin transporter gene in rat and mouse neurobehavioral endophenotypes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Mar;34(3):373-86.
- Kamiya et al., 2006: Kamiya, A., Tomoda, T., Chang, J. et al. (2006) DISC1-NDEL1/NUDEL protein interaction, an essential component for neurite outgrowth, is modulated by genetic variations of DISC1. *Hum Mol Genet.* 15, 3313-3323.
- Kapur et Remington, 1996: Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996 Apr;153(4):466-76.
- Karayorgou et Gogos, 2006: Karayorgou M, Gogos JA. Schizophrenia genetics: uncovering positional candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2006 May;14(5):512-9.
- Karege et al., 2005: Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, Harpe R. Neurotrophin Levels in Postmortem Brains of Suicide Victims and the Effects of Antemortem Diagnosis and Psychotropic Drugs. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;136(1-2):29–37.
- Karl et al., 2006: Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(7):1004-31.
- Karishma et Herbert, 2002: Karishma KK, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. *Eur J Neurosci.* 2002 Aug;16(3):445-53.
- Karpova et al., 2009: Karpova, N. N., Lindholm, J., Pruunsild, P., Timmusk, T. and Castren, E. (2009) Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 19, 97-108.
- Kas et Van Ree, 2004: Kas MJ, Van Ree JM. Dissecting complex behaviours in the post-genomic era. *Trends Neurosci.* 2004 Jul;27(7):366-9.
- Kasai et al., 2002: Kasai K, Iwanami A, Yamasue H, Kuroki N, Nakagome K, Fukuda M. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res.* 2002 Jun;43(2):93-110.
- Kato et al., 2009: Kato M, Zanardi R, Rossini D, De Ronchi D, Okugawa G, Kinoshita T, Colombo C, Serretti A. 5-HT2A gene variants influence specific and different aspects of antidepressant response in Japanese and Italian mood disorder patients. *Psychiatry Res.* 2009 May 15;167(1-2):97-105.
- Kato et Serretti, 2010: Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010 May;15(5):473-500.
- Katz et al., 2009: Katz NS, Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Effects of acute and sustained administration of the catecholamine reuptake inhibitor nomifensine on the firing activity of monoaminergic neurons. *J Psychopharmacol.* 2010 Aug;24(8):1223-35.

- Kaufman et al., 2006: Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*. 2006 Apr 15;59(8):673-80.
- Kawahara et al., 2000: Kawahara H, Kawahara Y, Westerink BH. The role of afferents to the locus coeruleus in the handling stress-induced increase in the release of noradrenaline in the medial prefrontal cortex: a dual-probe microdialysis study in the rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2000 Jan 17;387(3):279-86.
- Kebabian et Calne, 1979: Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature*. 1979 Jan 11;277(5692):93-6.
- Keck et al., 2003: Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., Havens, J.R., Altshuler, L.L., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Denicoff, K.D., Kupka, R., Leverich, G.S., Rush, A.J. & Post, R.M. (2003) Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Comprehensive psychiatry*, 44, 263-269.
- Keck et al., 2005: Keck ME, Sartori SB, Welt T, Muller MB, Ohl F, Holsboer F, et al. Differences in serotonergic neurotransmission between rats displaying high or low anxiety/depression-like behaviour: effects of chronic paroxetine treatment. *J Neurochem*. 2005;92:1170 – 9.
- Keefe et al., 2007: Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M. et al. (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 633-647.
- Kegeles et al., 2010: Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):231-9.
- Kellendonk et al., 2006: Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, Malleret G, Vronskaya S, Winiger V, Moore H, Kandel ER. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron*. 2006 Feb 16;49(4):603-15.
- Keller et al., 1992: Keller MB, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:809–816.
- Kempermann et Gage, 2002: Kempermann G, Gage FH. Genetic determinants of adult hippocampal neurogenesis correlate with acquisition, but not probe trial performance, in the water maze task. *Eur J Neurosci*. 2002 Jul;16(1):129-36.
- Kempermann et al., 2008: Kempermann G, Krebs J, Fabel K. The contribution of failing adult hippocampal neurogenesis to psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 May;21(3):290-5.
- Kendler et Diehl, 1993: Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*. 1993;19(2):261-85.
- Kendler et Prescott, 1999: Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Jan;56(1):39-44.
- Kendler et al., 1999: Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156:837–841.
- Kendler et al., 2005: Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 May;62(5):529-35.
- Kesslak et al., 1998: Kesslak JP, So V, Choi J, Cotman CW, Gomez-Pinilla F. Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behav Neurosci*. 1998 Aug;112(4):1012-9.
- Kessler et al., 2005: Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617–627.
- Kessler et al., 2007: Kessler, R.C., Angermeyer, M., Anthony, J.C., R, D.E.G., Demyttenaere, K., Gasquet, I., G, D.E.G., Gluzman, S., Gureje, O., Haro, J.M., Kawakami, N., Karam, A., Levinson, D., Medina Mora, M.E., Oakley Browne, M.A., Posada-Villa, J., Stein, D.J., Adley Tsang, C.H., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., Heeringa, S., Pennell, B.E., Berglund, P., Gruber, M.J., Petukhova, M., Chatterji, S. & Ustun, T.B. (2007) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*, 6, 168-176.
- Ketter et al., 2004: Ketter TA, Wang PW, Becker OV, Nowakowska C, Yang Y. Psychotic bipolar disorders: dimensionally similar to or categorically different from schizophrenia? *J Psychiatr Res*. 2004 Jan;38(1):47-61.
- Kilic et al., 2003: Kilic F, Murphy DL, Rudnick G. A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *Mol Pharmacol*. 2003 Aug;64(2):440-6.
- Kilic et Rudnick, 2000: Kilic F, Rudnick G. Oligomerization of serotonin transporter and its functional consequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28;97(7):3106-11.

- Kilpinen et al., 2008 : Kilpinen, H., Ylisaukko-Oja, T., Hennah, W. et al. (2008) Association of DISC1 with autism and Asperger syndrome. *Mol Psychiatry*, 13, 187-196.
- Kim et al., 2004: Kim JB, Ju JY, Kim JH, Kim TY, Yang BH, Lee YS, Son H. Dexamethasone inhibits proliferation of adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *Brain Res.* 2004 Nov 19;1027(1-2):1-10.
- Kim et al., 2007: Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, Yoon JS. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry*. 2007 Sep 1;62(5):423-8
- Kim et al., 2005: Kim DK, Tolliver TJ, Huang SJ, Martin BJ, Andrews AM, Wichems C, Holmes A, Lesch KP, Murphy DL. Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter. *Neuropharmacology*. 2005 Nov;49(6):798-810.
- Kim et al., 2006: Kim CH, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, Gizer I, Teicher MH, Cohen BM, Robertson D, Waldman ID, Blakely RD, Kim KS. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Dec 12;103(50):19164-9.
- King et al., 2008: King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT(1A), 5-HT4 and 5-HT6 receptors in learning and memory. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Sep;29(9):482-92.
- Kippin et al., 2005: Kippin TE, Kapur S, van der Kooy D. Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *J Neurosci*. 2005 Jun 15;25(24):5815-23.
- Kirby et al., 2003: Kirby LG, Pernar L, Valentino RJ, Beck SG. Distinguishing characteristics of serotonin and non-serotonin-containing cells in the dorsal raphe nucleus: electrophysiological and immunohistochemical studies. *Neuroscience*. 2003;116(3):669-83.
- Kirkpatrick et al., 2001: Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Feb;58(2):165-71.
- Kirov et al., 2005: Kirov G, O'Donovan MC, Owen MJ. Finding schizophrenia genes. *J Clin Invest*. 2005 Jun;115(6):1440-8.
- Kishi et al., 2010: Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Naitoh H, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. HTR2A is associated with SSRI response in major depressive disorder in a Japanese cohort. *Neuromolecular Med*. 2010 Sep;12(3):237-42.
- Kiyasova et al., 2011: Kiyasova V, Fernandez SP, Laine J, Stankovski L, Muzerelle A, Doly S, Gaspar P. A genetically defined morphologically and functionally unique subset of 5-HT neurons in the mouse raphe nuclei. *J Neurosci*. 2011 Feb 23;31(8):2756-68.
- Klemenhagen et al., 2006: Klemenhagen KC, Gordon JA, David DJ, Hen R, Gross CT. Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT1A receptor. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jan;31(1):101-11.
- Klimek et al., 1997: Klimek V, Stockmeier C, Overholser J, Meltzer HY, Kalka S, Dilley G, Ordway GA. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci*. 1997 Nov 1;17(21):8451-8.
- Kodama et al., 2004: Kodama M, Fujioka T, Duman RS. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry*. 2004 Oct 15;56(8):570-80. Erratum in: *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15;57(2):199.
- Koh et al., 1995: Koh JY, Gwag BJ, Lobner D, Choi DW. Potentiated necrosis of cultured cortical neurons by neurotrophins. *Science*. 1995 Apr 28;268(5210):573-5.
- Kokkinidis et Anisman, 1976: Kokkinidis L, Anisman H. Interaction between cholinergic and catecholaminergic agents in a spontaneous alternation task. *Psychopharmacology (Berl)*. 1976 Aug 17;48(3):261-70.
- Kolk et al., 2009: Kolk SM, Gunput RA, Tran TS, van den Heuvel DM, Prasad AA, Hellemons AJ, Adolfs Y, Ginty DD, Kolodkin AL, Burbach JP, Smidt MP, Pasterkamp RJ. Semaphorin 3F is a bifunctional guidance cue for dopaminergic axons and controls their fasciculation, channeling, rostral growth, and intracortical targeting. *J Neurosci*. 2009 Oct 7;29(40):12542-57.
- Kolman, 2004: Kolman, A. (2004) Epothilone D (Kosan/Roche). *Curr Opin Investig Drugs*, 5, 657-667.
- Kopp et al., 1999: Kopp C, Vogel E, Rettori MC, Delagrangé P, Guardiola-Lemaître B, Misslin R. Effects of melatonin on neophobic responses in different strains of mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999 Aug;63(4):521-6.
- Korte et al., 1995: Korte M, Carroll P, Wolf E, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Sep 12;92(19):8856-60.
- Koshibu et Levitt, 2008: Koshibu K, Levitt P. Gene x environment effects: stress and memory dysfunctions caused by stress and gonadal factor irregularities during puberty in control and TGF-alpha hypomorphic mice. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Feb;33(3):557-65.
- Kosofsky et Molliver, 1987: Kosofsky BE, Molliver ME. The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei. *Synapse*. 1987;1(2):153-68.

- Kreczmanski et al., 2007: Kreczmanski P, Heinsen H, Mantua V, Woltersdorf F, Masson T, Ulfing N, Schmidt-Kastner R, Korr H, Steinbusch HW, Hof PR, Schmitz C. Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):678-92.
- Kreiss et Lucki, 1994: Kreiss DS, Lucki I. Differential regulation of serotonin (5-HT) release in the striatum and hippocampus by 5-HT_{1A} autoreceptors of the dorsal and median raphe nuclei. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Jun;269(3):1268-79.
- Kremen et al., 2001: Kremen, W.S., Seidman, L.J., Faraone, S.V. & Tsuang, M.T. (2001) Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biological psychiatry*, 50, 453-462.
- Krishnan et al., 2007: Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, Laplant Q, Graham A, Lutter M, Lagace DC, Ghose S, Reister R, Tannous P, Green TA, Neve RL, Chakravarty S, Kumar A, Eisch AJ, Self DW, Lee FS, Tamminga CA, Cooper DC, Gershenfeld HK, Nestler EJ. Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell*. 2007;131(2):391-404.
- Krishnan et Nestler, 2008: Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):894-902.
- Krishnan et Nestler, 2010: Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry*. 2010 Nov;167(11):1305-20.
- Kronmüller et al., 2008: Kronmüller KT, Pantel J, Köhler S, Victor D, Giesel F, Magnotta VA, Mundt C, Essig M, Schröder J. Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):472-3.
- Krystal et al., 1999: Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS, Abi-Saab W, Madonick S. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 1999 Sep-Oct;7(3):125-43.
- Kubista et Boehm, 2006: Kubista H, Boehm S. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. *Pharmacol Ther*. 2006 Oct;112(1):213-42.
- Küppers et Beyer, 2001: Küppers E, Beyer C. Dopamine regulates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in cultured embryonic mouse striatal cells. *Neuroreport*. 2001 May 8;12(6):1175-9.
- Kuipers et al., 2006: Kuipers SD, Trentani A, Westenbroek C, Bramham CR, Korf J, Kema IP, et al. Unique patterns of FOS, phospho-CREB and BrdU immunoreactivity in the female rat brain following chronic stress and citalopram treatment. *Neuropharmacology*. 2006;50:428 – 40.
- Kulkarni et al., 2002: Kulkarni VA, Jha S, Vaidya VA. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2002 Nov;16(10):2008-12.
- Kunugi et al., 2006: Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Urushibara T, Kanai R, Aihara M, Yuuki N, Otsubo T, Oshima A, Kudo K, Inoue T, Kitaichi Y, Shirakawa O, Isogawa K, Nagayama H, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jan;31(1):212-20.
- Kuramochi et al., 2009: Kuramochi M, Nakamura S. Effects of postnatal isolation rearing and antidepressant treatment on the density of serotonergic and noradrenergic axons and depressive behavior in rats. *Neuroscience*. 2009 Sep 29;163(1):448-55.
- Kuroki et al., 2008: Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res*. 2008;172:199-212.
- Kusserow et al., 2004: Kusserow H, Davies B, Hörtnagl H, Voigt I, Stroh T, Bert B, Deng DR, Fink H, Veh RW, Theuring F. Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Oct 22;129(1-2):104-16.
- Kvajo et al., 2008: Kvajo M, McKellar H, Arguello PA, Drew LJ, Moore H, MacDermott AB, Karayiorgou M, Gogos JA. A mutation in mouse *Disc1* that models a schizophrenia risk allele leads to specific alterations in neuronal architecture and cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 May 13;105(19):7076-81.
- Kvajo et al., 2010: Kvajo M, McKellar H, Gogos JA. Molecules, signaling, and schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:629-56.
- Kwon et al., 2003: Kwon JS, Shin YW, Kim CW, Kim YI, Youn T, Han MH, Chang KH, Kim JJ. Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):962-4.
- Lacefield et al., 2010: Lacefield CO, Itskov V, Reardon T, Hen R, Gordon JA. Effects of adult-generated granule cells on coordinated network activity in the dentate gyrus. *Hippocampus*. 2010 Sep 29.
- Lacoste et al., 2006: Lacoste B, Riad M, Descarries L. Immunocytochemical evidence for the existence of substance P receptor (NK1) in serotonin neurons of rat and mouse dorsal raphe nucleus. *Eur J Neurosci*. 2006 Jun;23(11):2947-58.

- Lagace et al., 2010: Lagace DC, Donovan MH, DeCarolis NA, Farnbauch LA, Malhotra S, Berton O, Nestler EJ, Krishnan V, Eisch AJ. Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Mar 2;107(9):4436-41.
- Lähdesmäki et al., 2002: Lähdesmäki J, Sallinen J, MacDonald E, Kobilka BK, Fagerholm V, Scheinin M. Behavioral and neurochemical characterization of alpha(2A)-adrenergic receptor knockout mice. *Neuroscience*. 2002;113(2):289-99.
- Laitinen and Jokinen, 1998: Laitinen JT, Jokinen M. Guanosine 5'-(gamma-[35S]thio)triphosphate autoradiography allows selective detection of histamine H3 receptor-dependent G protein activation in rat brain tissue sections. *J Neurochem*. 1998 Aug;71(2):808-16.
- Laje et al., 2010: Laje G, Cannon DM, Allen AS, Klaver JM, Peck SA, Liu X, Manji HK, Drevets WC, McMahon FJ. Genetic variation in HTR2A influences serotonin transporter binding potential as measured using PET and [11C]DASB. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul;13(6):715-24.
- Lambert et al., 2001: Lambert E, Hastings J, Lambert G. Noradrenaline synthesis, release and vesicular transport in the rat brain following subarachnoid haemorrhage. *Brain Res Bull*. 2001 Jul 1;55(4):459-63.
- Landolt et Wehrle, 2009: Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT2A/2C receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? *Eur J Neurosci*. 2009 May;29(9):1795-809.
- Lanfumeey et al., 2000: Lanfumeey L, Mannoury La Cour C, Froger N, Hamon M. 5-HT-HPA interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression. *Neurochem Res*. 2000 Oct;25(9-10):1199-206.
- Lanfumeey et al., 2008: Lanfumeey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, Hamon M. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Aug;32(6):1174-84.
- Lange et Irle, 2004: Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med*. 2004 Aug;34(6):1059-64.
- Laruelle et al., 2003: Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov;1003:138-58.
- Laruelle et al, 1996: Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Aug 20;93(17):9235-40.
- Lau et al., 2008: Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P. Antidepressant-induced internalization of the serotonin transporter in serotonergic neurons. *FASEB J*. 2008 Jun;22(6):1702-14.
- Lauder et Bloom, 1974: Lauder JM, Bloom FE. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, Raphe nuclei and substantia nigra of the rat. I. Cell differentiation. *J Comp Neurol*. 1974 Jun 15;155(4):469-81.
- Lauder, 1993: Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci*. 1993 Jun;16(6):233-40.
- Lauer et Beckmann, 1997: Lauer M, Beckmann H. The human striatum in schizophrenia. I. Increase in overall relative striatal volume in schizophrenics. *Psychiatry Res*. 1997 Feb 7;68(2-3):87-98.
- Launay et al., 1994: Launay JM, Bondoux D, Oset-Gasque MJ, Emami S, Mutel V, Haimart M, Gespach C. Increase of human platelet serotonin uptake by atypical histamine receptors. *Am J Physiol*. 1994 Feb;266(2 Pt 2):R526-36.
- Laursen et al. 2005 : Laursen TM, Labouriau R, Licht RW, Bertelsen A, Munk-Olsen T, Mortensen PB. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug;62(8):841-8.
- Lautenschlager et al., 2000: Lautenschlager M, Höltje M, von Jagow B, Veh RW, Harms C, Bergk A, Dirnagl U, Ahnert-Hilger G, Hörtnagl H. Serotonin uptake and release mechanisms in developing cultures of rat embryonic raphe neurons: age- and region-specific differences. *Neuroscience*. 2000;99(3):519-27.
- Le François et al., 2008: Le François B, Czesak M, Steubl D, Albert PR. Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. *Neuropharmacology*. 2008 Nov;55(6):977-85.
- Le Poul et al., 1997: Le Poul E, Laaris N, Hamon M, Lanfumeey L. Fluoxetine-induced desensitization of somatodendritic 5-HT1A autoreceptors is independent of glucocorticoid(s). *Synapse*. 1997 Dec;27(4):303-12.
- Lechin et al., 2006: Lechin F, van der Dijs B, Hernández-Adrián G. Dorsal raphe vs. median raphe serotonergic antagonism. Anatomical, physiological, behavioral, neuroendocrinological, neuropharmacological and clinical evidences: relevance for neuropharmacological therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jun;30(4):565-85.
- LeDoux, 2000: LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:155-84.

- Lee et al., 2002: Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM. Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord.* 2002 Apr;4(2):117-28.
- Lee et al., 2007: Lee FJ, Pei L, Moszczynska A, Vukusic B, Fletcher PJ, Liu F. Dopamine transporter cell surface localization facilitated by a direct interaction with the dopamine D2 receptor. *EMBO J.* 2007 Apr 18;26(8):2127-36.
- Leifker et al., 2009: Leifker, F.R., Bowie, C.R. & Harvey, P.D. (2009) Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophr Res.* 115, 82-87.
- Lemondé et al., 2003 : Lemondé S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, Sequeira A, Kushwaha N, Morris SJ, Basak A, Ou XM, Albert PR. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci.* 2003 Sep 24;23(25):8788-99.
- Leonard, 2001: Leonard BE. Stress, norepinephrine and depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26 Suppl:S11-6.
- Leonardo et Hen, 2006: Leonardo ED, Hen R. Genetics of affective and anxiety disorders. *Annu Rev Psychol.* 2006;57:117-37.
- Lepicard et al., 2000: Lepicard EM, Joubert C, Hagneau I, Perez-Diaz F, Chapouthier G. Differences in anxiety-related behavior and response to diazepam in BALB/cByJ and C57BL/6J strains of mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 Dec;67(4):739-48.
- Lesch et al., 1993: Lesch KP, Aulakh CS, Wolozin BL, Tolliver TJ, Hill JL, Murphy DL. Regional brain expression of serotonin transporter mRNA and its regulation by reuptake inhibiting antidepressants. *Brain Res Mol Brain Res.* 1993 Jan;17(1-2):31-5.
- Lesch et al., 1996: Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996 Nov 29;274(5292):1527-31.
- Lesch et Gutknecht, 2004: Lesch KP, Gutknecht L. Focus on The 5-HT1A receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;7(4):381-5.
- Lesch et Mössner, 2006: Lesch KP, Mössner R. Inactivation of 5HT transport in mice: modeling altered 5HT homeostasis implicated in emotional dysfunction, affective disorders, and somatic syndromes. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(175):417-56.
- Leszczyńska-Rodziewicz et al., 2002: Leszczyńska-Rodziewicz A, Czernski PM, Kapelski P, Godlewski S, Dmitrzak-Weglarczyk M, Rybakowski J, Hauser J. A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: lack of association. *Neuropsychobiology.* 2002;45(4):182-5.
- Levey et al., 1993: Levey AI, Hersch SM, Rye DB, Sunahara RK, Niznik HB, Kitt CA, Price DL, Maggio R, Brann MR, Ciliax BJ. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Oct 1;90(19):8861-5.
- Levitt et Moore, 1978: Levitt P, Moore RY. Developmental organization of raphe serotonin neuron groups in the rat. *Anat Embryol (Berl).* 1978 Sep 27;154(3):241-51.
- Levkovitz et al. 2002: Levkovitz, Y., Caftori, R., Avital, A. and Richter-Levin, G. (2002) The SSRIs drug Fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug Desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Res Bull.* 58, 345-350.
- Lewis et al., 2003: Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lönngqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfsson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoëga T, Helgason T. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2003 Jul;73(1):34-48.
- Lewis et Gonzalez-Burgos, 2000: Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Intrinsic excitatory connections in the prefrontal cortex and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Bull.* 2000 Jul 15;52(5):309-17.
- Lewis et Levitt, 2002: Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:409-32.
- Lewis et Lieberman 2000 : Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron.* 2000 Nov;28(2):325-34.
- Lewis et Sweet, 2009: Lewis, D.A. & Sweet, R.A. Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *J. Clin. Invest.* 119, 706–716 (2009).
- Lewis, 2009: Lewis DA. Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(3):269-80.

- Li et al., 2009: Li, W. L., Cai, H. H., Wang, B., Chen, L., Zhou, Q. G., Luo, C. X., Liu, N., Ding, X. S. and Zhu, D. Y. (2009) Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *J Neurosci Res*, 87, 112-122.
- Li et al., 2008: Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, Chen J, Kwon CH, Kernie SG, Bassel-Duby R, Parada LF. TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron*. 2008 Aug 14;59(3):399-412.
- Li et Black, 1996: Li Y, Black MM. Microtubule assembly and turnover in growing axons. *J Neurosci*. 1996 Jan 15;16(2):531-44.
- Lichtenstein et al., 2009: Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009 Jan 17;373(9659):234-9.
- Lidov et al., 1980: Lidov HG, Grzanna R, Molliver ME. The serotonin innervation of the cerebral cortex in the rat--an immunohistochemical analysis. *Neuroscience*. 1980;5(2):207-27.
- Lidov et Molliver, 1982: Lidov HG, Molliver ME. Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res Bull*. 1982 Jul-Dec;9(1-6):559-604.
- Lieberman et al., 2005: Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
- Lieberman et al., 2008: Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, Deutch AY, Duncan GE, Marx CE, Aprille JR, Dwyer DS, Li XM, Mahadik SP, Duman RS, Porter JH, Modica-Napolitano JS, Newton SS, Csernansky JG. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev*. 2008 Sep;60(3):358-403.
- Lieberman, 1999: Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):729-39. Review.
- Lieberman et al., 1998: Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE (1998) Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:1099-117.
- Lieberman et al., 2001: Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*. 2001 Dec 1;50(11):884-97.
- Liégeois et al., 2002: Liégeois JF, Ichikawa J, Meltzer HY. 5-HT(2A) receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner. *Brain Res*. 2002 Aug 30;947(2):157-65.
- Lieuvin et al., 1994: Lieuvin A, Labbé JC, Dorée M, Job D. Intrinsic microtubule stability in interphase cells. *J Cell Biol*. 1994 Mar;124(6):985-96.
- Lim et al., 1989: Lim SS, Sammak PJ, Borisy GG. Progressive and spatially differentiated stability of microtubules in developing neuronal cells. *J Cell Biol*. 1989 Jul;109(1):253-63.
- Lin et al., 2001: Lin R, Karpa K, Kabbani N, Goldman-Rakic P, Levenson R. Dopamine D2 and D3 receptors are linked to the actin cytoskeleton via interaction with filamin A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Apr 24;98(9):5258-63.
- Line et al., 2010: Line, S. J., Barkus, C., Coyle, C., Jennings, K. A., Deacon, R. M., Lesch, K. P., Sharp, T. and Bannerman, D. M. (2010) Opposing alterations in anxiety and species-typical behaviours in serotonin transporter overexpressor and knockout mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21, 108- 116.
- Linkowski et al., 1987: Linkowski P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, Leclercq R, Golstein J, Brasseur M, Copinschi G, Van Cauter E. 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Jul;65(1):141-52.
- Linnarsson et al., 1997: Linnarsson S, Björklund A, Ernfors P. Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci*. 1997 Dec;9(12):2581-7.
- Linnér et al., 2001: Linnér L, Endersz H, Ohman D, Bengtsson F, Schalling M, Svensson TH. Reboxetine modulates the firing pattern of dopamine cells in the ventral tegmental area and selectively increases dopamine availability in the prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 May;297(2):540-6.
- Liotti et Mayberg, 2001: Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, McGinnis S, Jerabek P, Fox PT. Differential limbic--cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry*. 2000 Jul 1;48(1):30-42.
- Lipska et al., 1993: Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1993 Aug;9(1):67-75.

- Lipska, 2004: Lipska BK. Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2004 Jul;29(4):282-6.
- Lipska et Weinberger, 2000: Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Sep;23(3):223-39.
- Lira et al., 2003: Lira, A., Zhou, M., Castanon, N. et al. (2003) Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice. *Biol Psychiatry*, 54, 960-971.
- Liu et Nakamura, 2006: Liu Y, Nakamura S. Stress-induced plasticity of monoamine axons. *Front Biosci.* 2006 May 1;11:1794-801.
- Liu et al., 2010: Liu C, Maejima T, Wyler SC, Casadesus G, Herlitze S, Deneris ES. Pet-1 is required across different stages of life to regulate serotonergic function. *Nat Neurosci.* 2010 Oct;13(10):1190-8.
- Liu et al., 2011: Liu L, Guan LL, Chen Y, Ji N, Li HM, Li ZH, Qian QJ, Yang L, Glatt SJ, Faraone SV, Wang YF. Association analyses of MAOA in Chinese Han subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder: family-based association test, case-control study, and quantitative traits of impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011 Sep;156B(6):737-48.
- Lo et al., 2010: Lo CH, Tsai GE, Liao CH, Wang MY, Chang JP, Tsuang HC, Lane HY. Emotional management and 5-HT2A receptor gene variance in patients with schizophrenia. *Biol Psychol.* 2010 Feb;83(2):79-83.
- Lo Iacono et Gross, 2008: Lo Iacono L, Gross C. Alpha-Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II contributes to the developmental programming of anxiety in serotonin receptor 1A knock-out mice. *J Neurosci.* 2008 Jun 11;28(24):6250-7.
- Longenecker et al., 2009: Longenecker, J., Dickinson, D., Weinberger, D.R. & Eivevag, B. (2010) Cognitive differences between men and women: a comparison of patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Schizophr Res*, 120, 234-235.
- Lopez et Murray, 1998: Lopez AD, Murray CC. The Global Burden of Disease, 1990-2020. *Nat Med.* 1998;4(11):1241-3.
- Lopez et al., 2006: Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T. and Murray, C. J. (2006) Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367, 1747-1757.
- Lopez-Duran et al., 2009: Lopez-Duran NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Oct;34(9):1272-83.
- López-Figueroa et al., 2004: López-Figueroa AL, Norton CS, López-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, López JF, Watson SJ. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004 Feb 1;55(3):225-33.
- López-León et al., 2008: López-León S, Janssens AC, González-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, van Duijn CM. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2008 Aug;13(8):772-85.
- Lopez et al., 2007: Lopez VA, Detera-Wadleigh S, Cardona I; National Institute of Mental Health Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium, Kassem L, McMahon FJ. Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder, and suicide attempts. *Biol Psychiatry.* 2007 Jan 15;61(2):181-6.
- Lothe et al., 2010: Lothe A, Boni C, Costes N, Bouvard S, Gorwood P, Lavenne F, Alvarez M, Ryvlin P. 5-HT1A gene promoter polymorphism and [18F]MPPF binding potential in healthy subjects: a PET study. *Behav Brain Funct.* 2010 Jul 7;6:37.
- Lowry et al., 1951: Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951 Nov;193(1):265-75.
- Loy et al., 1980: Loy R, Koziell DA, Lindsey JD, Moore RY. Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation. *J Comp Neurol.* 1980 Feb 15;189(4):699-710.
- Lu et al., 1996: Lu D, Yu K, Paddy MR, Rowland NE, Raizada MK. Regulation of norepinephrine transport system by angiotensin II in neuronal cultures of normotensive and spontaneously hypertensive rat brains. *Endocrinology.* 1996 Feb;137(2):763-72.
- Lu et al., 2005: Lu J, Wu Y, Sousa N, Almeida OF. SMAD pathway mediation of BDNF and TGF beta 2 regulation of proliferation and differentiation of hippocampal granule neurons. *Development.* 2005 Jul;132(14):3231-42.
- Lucae et al., 2010: Lucae S, Ising M, Horstmann S, Baune BT, Arolt V, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Domschke K. HTR2A gene variation is involved in antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Jan;20(1):65-8.
- Lucassen et al., 2010: Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, van Dam AM, Dayer AG, Fuchs E, Oomen CA, Czeh B. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Jan;20(1):1-17.
- Lucki et al., 2001: Lucki I, Dalvi A, Mayorga AJ. Sensitivity to the effects of pharmacologically selective antidepressants in different strains of mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;155:315 – 22.

- Lucki et O'Leary, 2004: Lucki I, O'Leary OF. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 4:11-24.
- Lukasiewicz et al., 2010: Lukasiewicz S, Polit A, Kędracka-Krok S, Wędzony K, Maćkowiak M, Dziedzicka-Wasylewska M. Hetero-dimerization of serotonin 5-HT(2A) and dopamine D(2) receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Dec;1803(12):1347-58.
- Luksys et al., 2009: Luksys G, Gerstner W, Sandi C. Stress, genotype and norepinephrine in the prediction of mouse behavior using reinforcement learning. *Nat Neurosci*. 2009 Sep;12(9):1180-6.
- Luo et al., 2003: Luo X, Persico AM, Lauder JM. Serotonergic regulation of somatosensory cortical development: lessons from genetic mouse models. *Dev Neurosci*. 2003 Mar-Aug;25(2-4):173-83.
- Luo et O'Leary 2005: Luo L, O'Leary DD. Axon retraction and degeneration in development and disease. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:127-56.
- Lupien et al., 2007: Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*. 2007 Dec;65(3):209-37.
- Lyons et al., 1999: Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Dec 21;96(26):15239-44.
- Maccari et Morley-Fletcher, 2007: Maccari S, Morley-Fletcher S. Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32 Suppl 1:S10 – 5.
- MacGillivray et al., 2010: MacGillivray L, Lagrou LM, Reynolds KB, Rosebush PI, Mazurek MF. Role of serotonin transporter inhibition in the regulation of tryptophan hydroxylase in brainstem raphe nuclei: time course and regional specificity. *Neuroscience*. 2010 Dec 1;171(2):407-20.
- MacMaster et al., 2007: MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, Lynch M, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR. Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;63(4):385-90.
- MacMaster et Kusumakar, 2004: MacMaster FP, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med*. 2004 Jan 29;2:2.
- MacQueen et al., 2001: MacQueen GM, Ramakrishnan K, Croll SD, Siuciak JA, Yu G, Young LT, Fahnstock M. Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression. *Behav Neurosci*. 2001 Oct;115(5):1145-53.
- MacQueen et al., 2003: MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 4;100(3):1387-92.
- MacRae, 1997: MacRae TH. Tubulin post-translational modifications--enzymes and their mechanisms of action. *Eur J Biochem*. 1997 Mar 1;244(2):265-78.
- Magarinos and McEwen, 1995: Magariños AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995 Nov;69(1):89-98.
- Maier, 2008: Maier W. (2008) Common risk genes for affective and schizophrenic psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 Suppl 2, 37-40.
- Maier et al., 2006 : Maier W, Zobel A, Wagner M (2006) Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry* 19:165-70.
- Maisonpierre et al., 1990: Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*. 1990 Oct;5(4):501-9.
- Makino et al., 2002: Makino S, Smith MA, Gold PW. Regulatory role of glucocorticoids and glucocorticoid receptor mRNA levels on tyrosine hydroxylase gene expression in the locus coeruleus during repeated immobilization stress. *Brain Res*. 2002 Jul 12;943(2):216-23.
- Malberg et al., 2000: Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9104-10.
- Malberg et Duman, 2003: Malberg, J.E. & Duman, R.S. (2003) Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1562–1571.
- Mamounas et al., 1991: Mamounas LA, Mullen CA, O'Hearn E, Molliver ME. Dual serotonergic projections to forebrain in the rat: morphologically distinct 5-HT axon terminals exhibit differential vulnerability to neurotoxic amphetamine derivatives. *J Comp Neurol*. 1991 Dec 15;314(3):558-86.

- Mamounas et Molliver, 1988: Mamounas LA, Molliver ME. Evidence for dual serotonergic projections to neocortex: axons from the dorsal and median raphe nuclei are differentially vulnerable to the neurotoxin p-chloroamphetamine (PCA). *Exp Neurol*. 1988 Oct;102(1):23-36.
- Mandela et Ordway, 2006: Mandela P, Ordway GA. The norepinephrine transporter and its regulation. *J Neurochem*. 2006 Apr;97(2):310-33.
- Manganas et al., 2007: Manganas LN, Zhang X, Li Y, Hazel RD, Smith SD, Wagshul ME, Henn F, Benveniste H, Djuric PM, Enikolopov G, Maletic-Savatic M. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*. 2007 Nov 9;318(5852):980-5.
- Mannie et al., 2007: Mannie ZN, Bristow GC, Harmer CJ, Cowen PJ. Impaired emotional categorisation in young people at increased familial risk of depression. *Neuropsychologia*. 2007 Oct 1;45(13):2975-80.
- Mannoury la Cour et al., 2001: Mannoury la Cour C, Boni C, Hanoun N, Lesch KP, Hamon M, Lanfumey L (2001) Functional consequences of 5-HT transporter gene disruption on 5-HT(1a) receptor-mediated regulation of dorsal raphe and hippocampal cell activity. *J Neurosci* 21:2178-85.
- Mannoury La Cour et al., 2006: Mannoury La Cour C, El Mestikawy S, Hanoun N, Hamon M, Lanfumey L (2006). Regional differences in the coupling of 5-hydroxytryptamine-1A receptors to G proteins in the rat brain. *Mol Pharmacol* 70: 1013–1021.
- Margolis et Wilson, 1978 : Margolis RL, Wilson L. Opposite end assembly and disassembly of microtubules at steady state in vitro. *Cell*. 1978 Jan;13(1):1-8.
- Marklund et al., 1996: Marklund U, Larsson N, Gradin HM, Brattsand G, Gullberg M. Oncoprotein 18 is a phosphorylation-responsive regulator of microtubule dynamics. *EMBO J*. 1996 Oct 1;15(19):5290-8.
- Markou et al., 2009: Markou A, Chiamulera C, Geyer MA, Tricklebank M, Steckler T. Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jan;34(1):74-89.
- Martinowich et al., 2007: Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007 Sep;10(9):1089-93.
- Mason et Fibiger, 1979: Mason ST, Fibiger HC. Current concepts. I. Anxiety: the locus coeruleus disconnection. *Life Sci*. 1979 Dec 24;25(26):2141-7.
- Massé et al., 2008: Masse F, Petit-Demouliere B, Dubois I, Hascoët M, Bourin M. Anxiolytic-like effects of DOI microinjections into the hippocampus (but not the amygdala nor the PAG) in the mice four plates test. *Behav Brain Res*. 2008 Apr 9;188(2):291-7.
- Massé et al., 2007: Massé F, Nic Dhonnchadha BA, Hascoët M, Bourin M. Anxiolytic-like effect of 5-HT(2) ligands and benzodiazepines co-administration: comparison of two animal models of anxiety (the four-plate test and the elevated plus maze). *Behav Brain Res*. 2007 Feb 27;177(2):214-26.
- Masuda et al., 2011: Masuda M, Miura M, Inoue R, Imanishi M, Saino-Saito S, Takada M, Kobayashi K, Aosaki T. Postnatal development of tyrosine hydroxylase mRNA-expressing neurons in mouse neostriatum. *Eur J Neurosci*. 2011 Oct 17.
- Mathers et al., 2006: Mathers, C. D. and Loncar, D. (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3, e442.
- Matheus et al., 2009: Matheus N, Mendoza C, Iceta R, Mesonero JE, Alcalde AI. Regulation of serotonin transporter activity by adenosine in intestinal epithelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2009 Nov 1;78(9):1198-204.
- Mathew et al., 2008: Mathew, S. J., Manji, H. K. & Charney, D. S. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33, 2080–2092 (2008).
- Mathur et al., 2011: Mathur BN, Capik NA, Alvarez VA, Lovinger DM. Serotonin induces long-term depression at corticostriatal synapses. *J Neurosci*. 2011 May 18;31(20):7402-11.
- Matsuoka et al., 2008: Matsuoka, Y., Jouroukhin, Y., Gray, A. J. et al. (2008) A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*, 325, 146-153.
- Mayberg et al., 2005: Mayberg, H. S. et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651–660 (2005).
- Mayfield et Zahniser, 2001: Mayfield RD, Zahniser NR. Dopamine D2 receptor regulation of the dopamine transporter expressed in *Xenopus laevis* oocytes is voltage-independent. *Mol Pharmacol*. 2001 Jan;59(1):113-21.
- Mazei-Robison et Blakely, 2005: Mazei-Robison MS, Blakely RD. Expression studies of naturally occurring human dopamine transporter variants identifies a novel state of transporter inactivation associated with Val382Ala. *Neuropharmacology*. 2005 Nov;49(6):737-49.

- McAuley et al., 2009: McAuley EZ, Fullerton JM, Blair IP, Donald JA, Mitchell PB, Schofield PR. Association between the serotonin 2A receptor gene and bipolar affective disorder in an Australian cohort. *Psychiatr Genet.* 2009 Oct;19(5):244-52.
- McCann et Ricaurte, 1991: McCann UD, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of (+-) methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') in recreational users. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Oct;11(5):302-5.
- McDonald et Murray, 2000: McDonald C, Murray RM. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Mar;31(2-3):130-7.
- McEwen, 1999: McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:105-22.
- McEwen, 2003: McEwen, B. S. (2003) Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*, 54, 200-207.
- McEwen et Magarinos, 2001: McEwen BS, Magarinos AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol.* 2001 Jan;16(S1):S7-S19.
- McGaugh, 2004: McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:1-28.
- McGuirk et al., 1992: McGuirk J, Muscat R, Willner P. Effects of chronically administered fluoxetine and fenfluramine on food intake, body weight and the behavioural satiety sequence. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106(3):401-7.
- McKittrick et al., 2000: McKittrick CR, Magariños AM, Blanchard DC, Blanchard RJ, McEwen BS, Sakai RR. Chronic social stress reduces dendritic arbors in CA3 of hippocampus and decreases binding to serotonin transporter sites. *Synapse.* 2000 May;36(2):85-94.
- McNally, 1996: McNally FJ. Modulation of microtubule dynamics during the cell cycle. *Curr Opin Cell Biol.* 1996 Feb;8(1):23-9.
- McQuade et Sharp, 1995: McQuade R, Sharp T. Release of cerebral 5-hydroxytryptamine evoked by electrical stimulation of the dorsal and median raphe nuclei: effect of a neurotoxic amphetamine. *Neuroscience.* 1995 Oct;68(4):1079-88.
- Meiergerd et al., 1993: Meiergerd SM, Patterson TA, Schenk JO. D2 receptors may modulate the function of the striatal transporter for dopamine: kinetic evidence from studies in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 1993 Aug;61(2):764-7.
- Meixner et al., 2000: Meixner A, Haverkamp S, Wässle H, Führer S, Thalhammer J, Kropf N, Bittner RE, Lassmann H, Wiche G, Propst F. MAP1B is required for axon guidance and is involved in the development of the central and peripheral nervous system. *J Cell Biol.* 2000 Dec 11;151(6):1169-78.
- Melikian, 2004: Melikian HE. Neurotransmitter transporter trafficking: endocytosis, recycling, and regulation. *Pharmacol Ther.* 2004 Oct;104(1):17-27.
- Melikian et Buckley, 1999: Melikian HE, Buckley KM. Membrane trafficking regulates the activity of the human dopamine transporter. *J Neurosci.* 1999 Sep 15;19(18):7699-710.
- Melkersson et Hulting, 2009: Melkersson K, Hulting AL. Serotonin receptor 2A gene polymorphisms and schizophrenia: association with family history, diagnostic subtype and height in patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):343-51.
- Meltzer et al., 1989: Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25(3):390-2.
- Meltzer et al., 1981: Meltzer HY, Arora RC, Baber R, Tricou BJ. Serotonin uptake in blood platelets of psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1981 Dec;38(12):1322-6.
- Meltzer et al., 1996: Meltzer HY, Thompson PA, Lee MA, Ranjan R. Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology.* 1996 Mar;14(3 Suppl):27S-33S.
- Meltzer et McGurk, 1999: Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999;25(2):233-55.
- Merali et al., 2003: Merali Z, Levac C, Anisman H. Validation of a simple, ethologically relevant paradigm for assessing anxiety in mice. *Biol Psychiatry.* 2003 Sep 1;54(5):552-65.
- Merenlender-Wagner et al., 2010: Merenlender-Wagner, A., Pikman, R., Giladi, E., Andrieux, A. and Gozes, I. (2010) NAP (davunetide) enhances cognitive behavior in the STOP heterozygous mouse—a microtubule-deficient model of schizophrenia. *Peptides*, 31, 1368-1373
- Mervaala et al., 2000: Mervaala E, Föhr J, Könönen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamäki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med.* 2000 Jan;30(1):117-25.
- Meshi et al., 2006: Meshi D, Drew MR, Saxe M, Ansorge MS, David D, Santarelli L, et al. Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nat Neurosci.* 2006;9:729 – 31.

- Meyer et al., 2004: Meyer JH, Houle S, Sagrati S, Carella A, Hussey DF, Ginovart N, Goulding V, Kennedy J, Wilson AA. Brain serotonin transporter binding potential measured with carbon 11-labeled DASB positron emission tomography: effects of major depressive episodes and severity of dysfunctional attitudes. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Dec;61(12):1271-9.
- Meyer et al., 2008: Meyer JH, Wilson AA, Rusjan P, Clark M, Houle S, Woodside S, Arrowood J, Martin K, Colleton M. Serotonin_{2A} receptor binding potential in people with aggressive and violent behaviour. *J Psychiatry Neurosci*. 2008 Nov;33(6):499-508.
- Mill et Petronis, 2007: Mill J, Petronis A. Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry*. 2007;12:799–814.
- Millan et al.,1999: Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Joly F, Bervoets K, Rivet J, Newman-Tancredi A, Audinot V, Maurel S. Contrasting mechanisms of action and sensitivity to antipsychotics of phencyclidine versus amphetamine: importance of nucleus accumbens 5-HT_{2A} sites for PCP-induced locomotion in the rat. *Eur J Neurosci*. 1999 Dec;11(12):4419-32.
- Millar et al., 2000: Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ (2000) Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 9:1415-1423
- Miller et al., 2008: Miller JM, Oquendo MA, Ogden RT, Mann JJ, Parsey RV. Serotonin transporter binding as a possible predictor of one-year remission in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2008 Oct;42(14):1137-44.
- Miller et Hoffman, 1994: Miller KJ, Hoffman BJ. Adenosine A₃ receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. *J Biol Chem*. 1994 Nov 4;269(44):27351-6.
- Miner et al., 2006: Miner LH, Jedema HP, Moore FW, Blakely RD, Grace AA, Sesack SR. Chronic stress increases the plasmalemmal distribution of the norepinephrine transporter and the coexpression of tyrosine hydroxylase in norepinephrine axons in the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2006 Feb 1;26(5):1571-8.
- Mineur et al., 2004: Mineur YS, Crusio WE, Sluyter F. Genetic dissection of learning and memory in mice. *Neural Plast*. 2004;11(3-4):217-40.
- Ming et Song, 2005: Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:223-50.
- Miranda et al., 2005: Miranda M, Wu CC, Sorkina T, Korstjens DR, Sorkin A. Enhanced ubiquitylation and accelerated degradation of the dopamine transporter mediated by protein kinase C. *J Biol Chem*. 2005 Oct 21;280(42):35617-24.
- Mirnics et al., 2001: Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P (2001) Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 24:479-486.
- Missale et al., 1998 : Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998 Jan;78(1):189-225.
- Mitchison et Kirschner, 1984: Mitchison T, Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature*. 1984 Nov 15-21;312(5991):237-42.
- Miyamoto et al., 2005: Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):79-104.
- Mizoguchi et al., 2003: Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*. 2003;119(3):887-97.
- Mizuno et al., 2000: Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H, Nabeshima T. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J Neurosci*. 2000 Sep 15;20(18):7116-21.
- Mochizuki et al., 2005: Mochizuki H, Amano T, Seki T, Matsubayashi H, Mitsuhata C, Morita K, Kitayama S, Dohi T, Mishima HK, Sakai N. Role of C-terminal region in the functional regulation of rat serotonin transporter (SERT). *Neurochem Int*. 2005 Jan;46(2):93-105.
- Moghaddam et Bunney, 1990: Moghaddam B, Bunney BS. Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*. 1990 May;54(5):1755-60.
- Molinaro et al., 2009: Molinaro G, Traficante A, Rizzo B, Di Menna L, Curto M, Pallottino S, Nicoletti F, Bruno V, Battaglia G. Activation of mGlu_{2/3} metabotropic glutamate receptors negatively regulates the stimulation of inositol phospholipid hydrolysis mediated by 5-hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the frontal cortex of living mice. *Mol Pharmacol*. 2009 Aug;76(2):379-87.
- Møller et al., 2007: Møller M, Jakobsen S, Gjedde A. Parametric and regional maps of free serotonin 5HT_{1A} receptor sites in human brain as function of age in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Aug;32(8):1707-14.

- Molteni et al., 2010: Molteni R, Cattaneo A, Calabrese F, Macchi F, Olivier JD, Racagni G, Ellenbroek BA, Gennarelli M, Riva MA. Reduced function of the serotonin transporter is associated with decreased expression of BDNF in rodents as well as in humans. *Neurobiol Dis.* 2010 Mar;37(3):747-55.
- Mondimore et al., 2007: Mondimore FM, Zandi PP, MacKinnon DF, McInnis MG, Miller EB, Schweizer B, Crowe RP, Scheftner WA, Weissman MM, Levinson DF, DePaulo JR Jr, Potash JB. A comparison of the familiarity of chronic depression in recurrent early-onset depression pedigrees using different definitions of chronicity. *J Affect Disord.* 2007 Jun;100(1-3):171-7.
- Mongeau et al., 1997: Mongeau R, Blier P, de Montigny C (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Brain Res Rev* 23: 145–195.
- Monteggia et al., 2004: Monteggia, L. M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 101, 10827–10832 (2004).
- Monteggia et al., 2007: Monteggia LM, Luikart B, Barrot M, Theobald D, Malkovska I, Nef S, Parada LF, Nestler EJ. Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry.* 2007 Jan 15;61(2):187-97.
- Montkowski et Holsboer, 1997: Montkowski A, Holsboer F. Intact spatial learning and memory in transgenic mice with reduced BDNF. *Neuroreport.* 1997 Feb 10;8(3):779-82.
- Moore et Bloom, 1979: Moore RY, Bloom FE. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci.* 1979;2:113-68.
- Moorhead et al., 2007: Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007 Oct 15;62(8):894-900.
- Moreno et al., 1997: Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry.* 1997 Oct;58(10):437-9.
- Moreno et al., 2011: Moreno JL, Holloway T, Albizu L, Sealfon SC, González-Maeso J. Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists. *Neurosci Lett.* 2011 Apr 15;493(3):76-9.
- Morice et al., 2007: Morice E, Billard JM, Denis C, Mathieu F, Betancur C, Epelbaum J, Giros B, Nosten-Bertrand M. Parallel loss of hippocampal LTD and cognitive flexibility in a genetic model of hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Oct;32(10):2108-16.
- Morilak et al., 2005: Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, Garcia AS, Hernandez A, Ma S, Petre CO. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Dec;29(8):1214-24.
- Morón et al., 2002 : Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci.* 2002 Jan 15;22(2):389-95.
- Morón et al., 2003: Morón JA, Zakharova I, Ferrer JV, Merrill GA, Hope B, Lafer EM, Lin ZC, Wang JB, Javitch JA, Galli A, Shippenberg TS. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *J Neurosci.* 2003 Sep 17;23(24):8480-8.
- Morris et al., 2003: Morris, J., Kandpal, G., Ma, L. and Austin, C. (2003) DISC1(disrupted-in-schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss if interaction with mutation. *Hum Mol Genet.* 12, 1591-1608.
- Morris et al., 2006: Morris RG, Inglis J, Ainge JA, Olverman HJ, Tulloch J, Dudai Y, Kelly PA. Memory reconsolidation: sensitivity of spatial memory to inhibition of protein synthesis in dorsal hippocampus during encoding and retrieval. *Neuron.* 2006 May 4;50(3):479-89.
- Moskalewski et al., 1980: Moskalewski S, Thyberg J, Friberg U. Cold and metabolic inhibitor effects on cytoplasmic microtubules and the Golgi complex in cultured rat epiphyseal chondrocytes. *Cell Tissue Res.* 1980;210(3):403-15.
- Mössner et al., 2000: Mössner R, Daniel S, Albert D, Heils A, Okladnova O, Schmitt A, Lesch KP. Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochem Int.* 2000 Mar;36(3):197-202.
- Mössner et al., 2006: Mössner R, Simantov R, Marx A, Lesch KP, Seif I. Aberrant accumulation of serotonin in dopaminergic neurons. *Neurosci Lett.* 2006 Jun 19;401(1-2):49-54.
- Mostert et al., 2008: Mostert, J. P., Koch, M. W., Heerings, M., Heersema, D. J. and De Keyser, J. (2008) Therapeutic potential of fluoxetine in neurological disorders. *CNS Neurosci Ther.* 14, 153-164.
- Mouillet-Richard et al., 2000: Mouillet-Richard S, Mutel V, Loric S, Tournois C, Launay JM, Kellermann O. Regulation by neurotransmitter receptors of serotonergic or catecholaminergic neuronal cell differentiation. *J Biol Chem.* 2000 Mar 31;275(13):9186-92.

- Mowla et al., 2007: Mowla, A., Mosavinasab, M. and Pani, A. (2007) Does fluoxetine have any effect on the cognition of patients with mild cognitive impairment? A double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, 27, 67-70.
- Muller et al., 2003: Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MS, Droste SK, Kühn R, Reul JM, Holsboer F, Wurst W. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nat Neurosci*. 2003 Oct;6(10):1100-7.
- Muller et al., 2004: Müller MB, Uhr M, Holsboer F, Keck ME. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and mood disorders: highlights from mutant mice. *Neuroendocrinology*. 2004 Jan;79(1):1-12.
- Murphy et Lesch, 2008: Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:85 – 96.
- Murray et al., 2008: Murray F, Smith DW, Hutson PH. Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *Eur J Pharmacol*. 2008 Mar 31;583(1):115-27.
- Murray et al., 2004: Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2004 Dec 1;71(2-3):405-16.
- Murray et Lopez, 1996: Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
- Murrough et al., 2011: Murrough JW, Henry S, Hu J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, Neumaier JF, Neumeister A. Reduced ventral striatal/ventral pallidal serotonin1B receptor binding potential in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Feb;213(2-3):547-53.
- Musselman et al., 2002: Musselman DL, Marzec U, Davidoff M, Manatunga AK, Gao F, Reemsnyder A, Duggirala S, Larsen H, Taylor RW, Hanson S, Nemeroff CB. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. *Depress Anxiety*. 2002;15(3):91-101.
- Mutlu et al., 2009: Mutlu, O., Ulak, G., Laugeray, A. and Belzung, C. (2009) Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor 1-[2-(trifluoromethyl) phenyl] imidazole (TRIM) in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 92, 82-87.
- Nacher et McEwen, 2006: Nacher J, McEwen BS. The role of N-methyl-D-aspartate receptors in neurogenesis. *Hippocampus*. 2006;16(3):267-70.
- Nair et al., 2006: Nair A, Vadodaria KC, Banerjee SB, Benekareddy M, Dias BG, Duman RS, Vaidya VA. Stressor-specific regulation of distinct brain-derived neurotrophic factor transcripts and cyclic AMP response element-binding protein expression in the postnatal and adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jul;32(7):1504-19.
- Nakamura et Morrison, 2011: Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci*. 2011 Jan 1;16:74-104.
- Nakaya et al., 2011: Nakaya K, Nakagawasai O, Arai Y, Onogi H, Sato A, Nijima F, Tan-No K, Tadano T. Pharmacological characterizations of memantine-induced disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle response in mice: involvement of dopamine D2 and 5-HT2A receptors. *Behav Brain Res*. 2011 Mar 17;218(1):165-73.
- Narboux-Nême et al., 2008: Narboux-Nême N, Pavone LM, Avallone L, Zhuang X, Gaspar P. Serotonin transporter transgenic (SERT^{cre}) mouse line reveals developmental targets of serotonin specific reuptake inhibitors (SSRIs). *Neuropharmacology*. 2008 Nov;55(6):994-1005.
- Narboux-Nême et al., 2011: Narboux-Nême N, Sagné C, Doly S, Diaz SL, Martin CB, Angenard G, Martres MP, Giros B, Hamon M, Lanfumey L, Gaspar P, Mongeau R. Severe serotonin depletion after conditional deletion of the vesicular monoamine transporter 2 gene in serotonin neurons: neural and behavioral consequences. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Nov;36(12):2538-50.
- Nelson, 2009: Nelson JC. Augmentation and combination strategies in resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jun;70(6):e20.
- Nemeroff et Evans, 1984: Nemeroff CB, Evans DL. Correlation between the dexamethasone suppression test in depressed patients and clinical response. *Am J Psychiatry*. 1984 Feb;141(2):247-9.
- Nemeroff, 2002: Nemeroff CB. Comorbidity of mood and anxiety disorders: the rule, not the exception? *Am J Psychiatry*. 2002 Jan;159(1):3-4.
- Nestler et al., 2002: Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002 Mar 28;34(1):13-25.
- Nestler et Carlezon, 2006: Nestler, E. J. & Carlezon, W. A. Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 59, 1151–1159 (2006).
- Nestler et Hyman, 2010: Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010 Oct;13(10):1161-9.

- Nettles et al., 2004: Nettles, J. H., Li, H., Cornett, B., Krahn, J. M., Snyder, J. P. and Downing, K. H. (2004) The binding mode of epothilone A on alpha,beta-tubulin by electron crystallography. *Science*, 305, 866-869.
- Neumeister et al., 2002: Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, Schwarz MJ, Vitouch O, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zach J, de Zwaan M, Bondy B, Ackenheil M, Kasper S. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jul;59(7):613-20.
- Neumeister et al., 2005: Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 15;57(8):935-7.
- Newport et al., 2002: Newport DJ, Stowe ZN, Nemeroff CB. Parental depression: animal models of an adverse life event. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1265 – 83.
- Nibuya et al., 1995: Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995 Nov;15(11):7539-47.
- Nieoullon, 2002: Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*. 2002 May;67(1):53-83.
- Nieratschker et al., 2010: Nieratschker V, Frank J, Mühleisen TW, Strohmaier J, Wendland JR, Schumacher J, Treutlein J, Breuer R, Abou Jamra R, Mattheisen M, Herms S, Schmääl C, Maier W, Nöthen MM, Cichon S, Rietschel M, Schulze TG. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene and its potential association with schizophrenia: findings from a large German case-control and family-based sample. *Schizophr Res*. 2010 Sep;122(1-3):24-30.
- Nirenberg et al., 1995: Nirenberg MJ, Liu Y, Peter D, Edwards RH, Pickel VM. The vesicular monoamine transporter 2 is present in small synaptic vesicles and preferentially localizes to large dense core vesicles in rat solitary tract nuclei. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Sep 12;92(19):8773-7.
- Niwa et al., 2010: Niwa M, Kamiya A, Murai R, Kubo K, Gruber AJ, Tomita K, Lu L, Tomisato S, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Hiyama H, Huang B, Kohda K, Noda Y, O'Donnell P, Nakajima K, Sawa A, Nabeshima T. Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron*. 2010 Feb 25;65(4):480-9.
- Nobile et al., 2010: Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Carlet O, Vanzin L, Molteni M, Battaglia M. COMT Val158Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10-14. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jul;19(7):549-57.
- Norton et al., 2005: Norton WH, Mangoli M, Lele Z, Pogoda HM, Diamond B, Mercurio S, Russell C, Teraoka H, Stickney HL, Rauch GJ, Heisenberg CP, Houart C, Schilling TF, Frohnhoefer HG, Rastegar S, Neumann CJ, Gardiner RM, Strähle U, Geisler R, Rees M, Talbot WS, Wilson SW. Monorail/Foxa2 regulates floorplate differentiation and specification of oligodendrocytes, serotonergic raphe neurones and cranial motoneurones. *Development*. 2005 Feb;132(4):645-58.
- Norton et al., 2006: Norton, N., Williams, H. J. and Owen, M. J. (2006) An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 19, 158-164.
- O'Hearn et al., 1988: O'Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci*. 1988 Aug;8(8):2788-803.
- O'hearn et Molliver, 1984: O'Hearn E, Molliver ME. Organization of raphe-cortical projections in rat: a quantitative retrograde study. *Brain Res Bull*. 1984 Dec;13(6):709-26.
- O'Leary et al., 2007: O'Leary OF, Bechtholt AJ, Crowley JJ, Valentino RJ, Lucki I. The role of noradrenergic tone in the dorsal raphe nucleus of the mouse in the acute behavioral effects of antidepressant drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Feb;17(3):215-26.
- O'Tuathaigh et al., 2007: O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Meara G, Clifford JJ, Croke DT, Waddington JL. Susceptibility genes for schizophrenia: characterisation of mutant mouse models at the level of phenotypic behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(1):60-78.
- Oaks et Sidhu, 2011: Oaks AW, Sidhu A. Synuclein modulation of monoamine transporters. *FEBS Lett*. 2011 Apr 6;585(7):1001-6.
- O'Donovan et al., 2009: O'Donovan, M.C., Craddock, N.J. & Owen, M.J. (2009) Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet*, 126, 3-12.
- Ohta et al., 2003: Ohta K, Kuno S, Mizuta I, Fujinami A, Matsui H, Ohta M. Effects of dopamine agonists bromocriptine, pergolide, cabergoline, and SKF-38393 on GDNF, NGF, and BDNF synthesis in cultured mouse astrocytes. *Life Sci*. 2003 Jun 20;73(5):617-26.
- Okabe et Hirokawa, 1990: Okabe S, Hirokawa N. Turnover of fluorescently labelled tubulin and actin in the axon. *Nature*. 1990 Feb 1;343(6257):479-82.

- Okazawa et al., 1992: Okazawa H, Murata M, Watanabe M, Kamei M, Kanazawa I. Dopaminergic stimulation up-regulates the in vivo expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum. *FEBS Lett.* 1992 Nov 23;313(2):138-42.
- Okubo et al., 1997: Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature.* 1997 Feb 13;385(6617):634-6
- Olivier et al., 2008: Olivier JD, Van Der Hart MG, Van Swelm RP, Dederen PJ, Homberg JR, Cremers T, Deen PM, Cuppen E, Cools AR, Ellenbroek BA. A study in male and female 5-HT transporter knockout rats: an animal model for anxiety and depression disorders. *Neuroscience.* 2008 Mar 27;152(3):573-84.
- Olivier et al., 2009: Olivier JD, Jans LA, Blokland A, Broers NJ, Homberg JR, Ellenbroek BA, Cools AR. Serotonin transporter deficiency in rats contributes to impaired object memory. *Genes Brain Behav.* 2009 Nov;8(8):829-34.
- Osterberg et al., 2011: Osterberg N, Wiehle M, Oehlke O, Heidrich S, Xu C, Fan CM, Krieglstein K, Roussa E. Sim1 is a novel regulator in the differentiation of mouse dorsal raphe serotonergic neurons. *PLoS One.* 2011 Apr 26;6(4):e19239.
- Owen et al., 2004: Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry.* 2004 Jan;9(1):14-27.
- Owen et al., 2005: Owen MJ, O'Donovan MC, Harrison PJ (2005) Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? *BMJ* 330:158-159.
- Owen et al., 2011: Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2011 Mar;198(3):173-5.
- Owens et Nemeroff, 1994: Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem.* 1994 Feb;40(2):288-95.
- Ozaki et al., 2003: Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, Rudnick G, Murphy DL. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry.* 2003 Nov;8(11):933-6.
- Pacák et Palkovits, 2001: Pacák K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):502-48.
- Pacholczyk et al., 1991: Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature.* 1991 Mar 28;350(6316):350-4.
- Paczkowski et al., 1996: Paczkowski NJ, Vuocolo HE, Bryan-Lluka LJ. Conclusive evidence for distinct transporters for 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in pulmonary endothelial cells of the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1996 Mar;353(4):423-30.
- Page et al., 2001: Page G, Peeters M, Najimi M, Maloteaux JM, Hermans E. Modulation of the neuronal dopamine transporter activity by the metabotropic glutamate receptor mGluR5 in rat striatal synaptosomes through phosphorylation mediated processes. *J Neurochem.* 2001 Mar;76(5):1282-90.
- Pakkenberg, 1990: Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Nov;47(11):1023-8.
- Pálmason et al., 2010: Pálmason H, Moser D, Sigmund J, Vogler C, Hänig S, Schneider A, Seitz C, Marcus A, Meyer J, Freitag CM. Attention-deficit/hyperactivity disorder phenotype is influenced by a functional catechol-O-methyltransferase variant. *J Neural Transm.* 2010 Feb;117(2):259-67.
- Paloyelis et al., 2010: Paloyelis Y, Asherson P, Mehta MA, Faraone SV, Kuntsi J. DAT1 and COMT effects on delay discounting and trait impulsivity in male adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Nov;35(12):2414-26.
- Pantelis et al., 1997: Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, Robbins TW. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain.* 1997 Oct;120 (Pt 10):1823-43.
- Parihar et al., 2009: Parihar VK, Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, Shetty AK. Predictable chronic mild stress improves mood, hippocampal neurogenesis and memory. *Mol Psychiatry.* 2009 Dec 15
- Parikh et al., 2003: Parikh V, Evans DR, Khan MM, Mahadik SP. Nerve growth factor in never-medicated first-episode psychotic and medicated chronic schizophrenic patients: possible implications for treatment outcome. *Schizophr Res.* 2003 Apr 1;60(2-3):117-23.
- Parikh et al., 2004: Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. *Neurosci Lett.* 2004 Feb 12;356(2):135-9.
- Parks et al., 1998: Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Sep 1;95(18):10734-9.

- Parsey et al., 2010: Parsey RV, Ogden RT, Miller JM, Tin A, Hesselgrave N, Goldstein E, Mikhno A, Milak M, Zanderigo F, Sullivan GM, Oquendo MA, Mann JJ. Higher serotonin 1A binding in a second major depression cohort: modeling and reference region considerations. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):170-8.
- Parsey et al., 2006: Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, Olvet DM, Simpson N, Huang YY, Van Heertum RL, Arango V, Mann JJ. Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2006 Jan 15;59(2):106-13.
- Parsey et al., 2006b: Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, Huang YY, Simpson N, Arcement J, Huang Y, Ogden RT, Van Heertum RL, Arango V, Mann JJ. Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):52-8.
- Pascual et al., 2004: Pascual M, Pozas E, Barallobre MJ, Tessier-Lavigne M, Soriano E. Coordinated functions of Netrin-1 and Class 3 secreted Semaphorins in the guidance of reciprocal septohippocampal connections. *Mol Cell Neurosci*. 2004 May;26(1):24-33.
- Patchev et al., 1994: Patchev VK, Karalis K, Chrousos GP. Effects of excitatory amino acid transmitters on hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and arginine-vasopressin (AVP) release in vitro: implications in pituitary-adrenal regulation. *Brain Res*. 1994 Jan 7;633(1-2):312-6.
- Pattyn et al., 2004: Pattyn A, Simplicio N, van Doorninck JH, Goridis C, Guillemot F, Brunet JF. *Ascl1/Mash1* is required for the development of central serotonergic neurons. *Nat Neurosci*. 2004 Jun;7(6):589-95.
- Paturle-Lafanechère et al., 1994: Paturle-Lafanechère L, Manier M, Trigault N, Pirolet F, Mazarguil H, Job D. Accumulation of delta 2-tubulin, a major tubulin variant that cannot be tyrosinated, in neuronal tissues and in stable microtubule assemblies. *J Cell Sci*. 1994 Jun;107 (Pt 6):1529-43.
- Pavlidis et al., 2002: Pavlidis C, Nivón LG, McEwen BS. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*. 2002;12(2):245-57.
- Peddie et al., 2008: Peddie CJ, Davies HA, Colyer FM, Stewart MG, Rodríguez JJ. Dendritic colocalisation of serotonin1B receptors and the glutamate NMDA receptor subunit NR1 within the hippocampal dentate gyrus: an ultrastructural study. *J Chem Neuroanat*. 2008 Sep;36(1):17-26.
- Peddie et al., 2010: Peddie CJ, Davies HA, Colyer FM, Stewart MG, Rodríguez JJ. A subpopulation of serotonin 1B receptors colocalize with the AMPA receptor subunit GluR2 in the hippocampal dentate gyrus. *Neurosci Lett*. 2010 Nov 26;485(3):251-5.
- Pelleymounter et al., 1996: Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Gollub M, Wellman C. The effects of intrahippocampal BDNF and NGF on spatial learning in aged Long Evans rats. *Mol Chem Neuropathol*. 1996 Oct-Dec;29(2-3):211-26.
- Pereira et al., 2007: Pereira, A.C., Huddleston, D.E., Brickman, A.M., Sosunov, A.A., Hen, R., McKhann, G.M., Sloan, R., Gage, F.H., Brown, T.R. & Small, S.A. (2007) An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad. Sci. USA*, 104, 5638–5643.
- Perera et al., 2007: Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, Lipira CM, Arif M, Carpio C, Spitzer G, Santarelli L, Scharf B, Hen R, Rosoklija G, Sackeim HA, Dwork AJ. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci*. 2007 May 2;27(18):4894-901.
- Pérez et al., 1997: Pérez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*. 1997 May 31;349(9065):1594-7.
- Perona et al., 2008: Perona, M. T., Waters, S., Hall, F. S., Sora, I., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Caron, M. and Uhl, G. R. (2008) Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol*, 19, 566-574.
- Perrault et al., 1992: Perrault G, Morel E, Zivkovic B, Sanger DJ. Activity of litoxetine and other serotonin uptake inhibitors in the tail suspension test in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992 May;42(1):45-7.
- Peter et al., 1994: Peter D, Jimenez J, Liu Y, Kim J, Edwards RH. The chromaffin granule and synaptic vesicle amine transporters differ in substrate recognition and sensitivity to inhibitors. *J Biol Chem*. 1994 Mar 11;269(10):7231-7.
- Peters, 1984: Peters DA. Prenatal stress: effect on development of rat brain adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1984;21: 417 – 22.
- Petrov et al., 1994: Petrov T, Krukoff TL, Jhamandas JH. Chemically defined collateral projections from the pons to the central nucleus of the amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Cell Tissue Res*. 1994 Aug;277(2):289-95.
- Pezawas et al., 2004: Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci*. 2004 Nov 10;24(45):10099-102.
- Pezawas et al., 2005: Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005 Jun;8(6):828-34.

- Pezawas et al., 2008: Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, Verchinski BA, Chen G, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Mol Psychiatry*. 2008 Jul;13(7):709-16.
- Pham et al., 2003: Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci*. 2003 Feb;17(4):879-86.
- Phillips et al., 1990: Phillips HS, Hains JM, Laramée GR, Rosenthal A, Winslow JW. Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science*. 1990 Oct 12;250(4978):290-4.
- Pietropaolo et al., 2007: Pietropaolo S, Paterna JC, Büeler H, Feldon J, Yee BK. Bidirectional changes in water-maze learning following recombinant adenovirus-associated viral vector (rAAV)-mediated brain-derived neurotrophic factor expression in the rat hippocampus. *Behav Pharmacol*. 2007 Sep;18(5-6):533-47.
- Pihoker et al., 1993: Pihoker C, Owens MJ, Kuhn CM, Schanberg SM, Nemeroff CB. Maternal separation in neonatal rats elicits activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a putative role for corticotropin-releasing factor. *Psychoneuroendocrinology*. 1993;18:485 – 93.
- Pillai et al., 2006: Pillai A, Terry AV Jr, Mahadik SP. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. *Schizophr Res*. 2006 Feb 15;82(1):95-106.
- Pineyro et Blier, 1999 : Pineyro, G. and Blier, P. (1999) Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev*, 51, 533-591.
- Pirollet et al., 1989: Pirollet F, Rauch CT, Job D, Margolis RL. Monoclonal antibody to microtubule-associated STOP protein: affinity purification of neuronal STOP activity and comparison of antigen with activity in neuronal and nonneuronal cell extracts. *Biochemistry*. 1989 Jan 24;28(2):835-42.
- Pittenger et Duman, 2008: Pittenger, C. & Duman, R. S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 88–109 (2008).
- Pletnikov et al., 2008: Pletnikov MV, Ayhan Y, Nikolskaia O, Xu Y, Ovanesov MV, Huang H, Mori S, Moran TH, Ross CA. Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2008 Feb;13(2):173-86, 115.
- Pollak et al., 2008: Pollak DD, Monje FJ, Zuckerman L, Denny CA, Drew MR, Kandel ER. An animal model of a behavioral intervention for depression. *Neuron*. 2008;60:149 – 61.
- Pollak et al., 2010 : Pollak DD, Rey CE, Monje FJ. Rodent models in depression research: classical strategies and new directions. *Ann Med*. 2010 May 6;42(4):252-64.
- Poo, 2001: Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Jan;2(1):24-32.
- Popa et al., 2005: Popa D, Léna C, Fabre V, Prenat C, Gingrich J, Escourrou P, Hamon M, Adrien J. Contribution of 5-HT2 receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT2A receptors. *J Neurosci*. 2005 Dec 7;25(49):11231-8.
- Popa et al., 2008: Popa D, Léna C, Alexandre C, Adrien J. Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress, and behavior. *J Neurosci*. 2008 Apr 2;28(14):3546-54.
- Popken et al., 2000: Popken GJ, Bunney WE Jr, Potkin SG, Jones EG. Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 1;97(16):9276-80.
- Popova et al., 2009: Popova NK, Naumenko VS, Tibeikina MA, Kulikov AV. Serotonin transporter, 5-HT1A receptor, and behavior in DBA/2J mice in comparison with four inbred mouse strains. *J Neurosci Res*. 2009 Dec;87(16):3649-57.
- Popova et Kulikov, 2010: Popova NK, Kulikov AV. Targeting tryptophan hydroxylase 2 in affective disorder. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Nov;14(11):1259-71.
- Porsolt, 2000: Porsolt RD. Animal models of depression: utility for transgenic research. *Rev Neurosci*. 2000;11(1):53-8.
- Porter et al., 2003: Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M. and Young, A. H. (2003) Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 182, 214-220.
- Porteus et al, 2006: Porteous DJ, Millar JK (2006) Disrupted in schizophrenia 1: building brains and memories. *Trends Mol Med* 12:255-261.
- Pothion et al., 2004: Pothion S, Bizot JC, Trovero F, Belzung C. Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behav Brain Res*. 2004 Nov 5;155(1):135-46.
- Pothuizen et al., 2004: Pothuizen HH, Zhang WN, Jongen-Rêlo AL, Feldon J, Yee BK. Dissociation of function between the dorsal and the ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory. *Eur J Neurosci*. 2004 Feb;19(3):705-12.

- Powell et Miyakawa, 2006: Powell CM, Miyakawa T. Schizophrenia-relevant behavioral testing in rodent models: a uniquely human disorder? *Biol Psychiatry*. 2006 Jun 15;59(12):1198-207.
- Powell et al., 2007: Powell KJ, Hori SE, Leslie R, Andrieux A, Schellinck H, Thorne M, Robertson GS (2007) Cognitive impairments in the STOP null mouse model of schizophrenia. *Behav Neurosci* 121:826-835.
- Pralong et al., 2002: Pralong E, Magistretti P, Stoop R. Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Prog Neurobiol*. 2002 Jun;67(3):173-202.
- Prasad et al., 2005: Prasad HC, Zhu CB, McCauley JL, Samuvel DJ, Ramamoorthy S, Shelton RC, Hewlett WA, Sutcliffe JS, Blakely RD. Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Aug 9;102(32):11545-50.
- Praschak-Rieder et al., 2007: Praschak-Rieder N, Kennedy J, Wilson AA, Hussey D, Boovariwala A, Willeit M, Ginovart N, Tharmalingam S, Masellis M, Houle S, Meyer JH. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;62(4):327-31.
- Price et al., 2009: Price DA, Sorkin A, Zahniser NR. Cyclin-dependent kinase 5 inhibitors: inhibition of dopamine transporter activity. *Mol Pharmacol*. 2009 Oct;76(4):812-23.
- Prieto et Giralt, 2001: Prieto M, Giralt MT. Effects of N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP4) on alpha2-adrenoceptors which regulate the synthesis and release of noradrenaline in the rat brain. *Pharmacol Toxicol*. 2001 Mar;88(3):152-8.
- Prins et al., 2011: Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 Aug;20(8):1107-30.
- Pristupa et al., 1998: Pristupa ZB, McConkey F, Liu F, Man HY, Lee FJ, Wang YT, Niznik HB. Protein kinase-mediated bidirectional trafficking and functional regulation of the human dopamine transporter. *Synapse*. 1998 Sep;30(1):79-87.
- Pudovkina et al., 2003: Pudovkina OL, Cremers TI, Westerink BH. Regulation of the release of serotonin in the dorsal raphe nucleus by alpha1 and alpha2 adrenoceptors. *Synapse*. 2003 Oct;50(1):77-82.
- Puelles et al., 2004: Puelles E, Annino A, Tuorto F, Uziel A, Acampora D, Czerny T, Brodski C, Ang SL, Wurst W, Simeone A. Otx2 regulates the extent, identity and fate of neuronal progenitor domains in the ventral midbrain. *Development*. 2004 May;131(9):2037-48.
- Puelles et Verney, 1998: Puelles L, Verney C. Early neuromeric distribution of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive neurons in human embryos. *J Comp Neurol*. 1998 May 11;394(3):283-308.
- Qian et al., 1997: Qian Y, Melikian HE, Rye DB, Levey AI, Blakely RD (1995) Identification and characterization of antidepressant-sensitive serotonin transporter proteins using site-specific antibodies. *J Neurosci* 15:1261-1274.
- Qu et al., 2005: Qu Y, Villacreses N, Murphy DL, Rapoport SI. 5-HT2A/2C receptor signaling via phospholipase A2 and arachidonic acid is attenuated in mice lacking the serotonin reuptake transporter. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Jun;180(1):12-20.
- Rachalski et al., 2009: Rachalski A, Alexandre C, Bernard JF, Saurini F, Lesch KP, Hamon M, Adrien J, Fabre V. Altered sleep homeostasis after restraint stress in 5-HTT knock-out male mice: a role for hypocretins. *J Neurosci*. 2009 Dec 9;29(49):15575-85.
- Radecki et al., 2005: Radecki DT, Brown LM, Martinez J, Teyler TJ. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. *Hippocampus*. 2005;15(2):246-53.
- Radley et Jacobs, 2002: Radley JJ, Jacobs BL. 5-HT1A receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Res*. 2002 Nov 15;955(1-2):264-7.
- Radomsky et al., 1999: Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry*. 1999 Oct;156(10):1590-5.
- Raedler et al., 1998: Raedler TJ, Knable MB, Weinberger DR. Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 1998 Feb;8(1):157-61.
- Rajkowska et al., 1998: Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Mar;55(3):215-24.
- Ralph et al., 2001: Ralph RJ, Paulus MP, Fumagalli F, Caron MG, Geyer MA. Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. *J Neurosci*. 2001 Jan 1;21(1):305-13.
- Ramamoorthy et al., 1993: Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Mar 15;90(6):2542-6.

- Ramamoorthy et al., 1998: Ramamoorthy S, Giovanetti E, Qian Y, Blakely RD. Phosphorylation and regulation of antidepressant-sensitive serotonin transporters. *J Biol Chem.* 1998 Jan 23;273(4):2458-66.
- Ramamoorthy et al., 2007: Ramamoorthy S, Samuvel DJ, Buck ER, Rudnick G, Jayanthi LD. Phosphorylation of threonine residue 276 is required for acute regulation of serotonin transporter by cyclic GMP. *J Biol Chem.* 2007 Apr 20;282(16):11639-47.
- Ramamoorthy et al., 2011: Ramamoorthy S, Shippenberg TS, Jayanthi LD. Regulation of monoamine transporters: Role of transporter phosphorylation. *Pharmacol Ther.* 2011 Feb;129(2):220-38.
- Ramamoorthy et al., 1999: Ramamoorthy S, Blakely RD. Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants. *Science.* 1999 Jul 30;285(5428):763-6.
- Ramboz et al., 1998: Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Nov 24;95(24):14476-81.
- Rantakallio et al., 1997: Rantakallio P, Jones P, Moring J, Von Wendt L. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *Int J Epidemiol.* 1997 Aug;26(4):837-43.
- Rantamäki et al., 2011: Rantamäki T, Vesa L, Antila H, Di Lieto A, Tammela P, Schmitt A, Lesch KP, Rios M, Castrén E. Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain independently of BDNF and monoamine transporter blockade. *PLoS One.* 2011;6(6):e20567.
- Rapoport et al., 2005: Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry.* 2005 May;10(5):434-49.
- Rasmussen et al., 2010: Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R, Ebdrup BH, Aggermaes B, Oranje B, Kalbitzer J, Madsen J, Pinborg LH, Baaré W, Svare C, Lublin H, Knudsen GM, Glenthøj B. Decreased frontal serotonin2A receptor binding in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Jan;67(1):9-16.
- Raznahan et al., 2011: Raznahan A, Greenstein D, Lee Y, Long R, Clasen L, Gochman P, Addington A, Giedd JN, Rapoport JL, Gogtay N. Catechol-o-methyl transferase (COMT) val158met polymorphism and adolescent cortical development in patients with childhood-onset schizophrenia, their non-psychotic siblings, and healthy controls. *Neuroimage.* 2011 Aug 15;57(4):1517-23.
- Reimold et al., 2008: Reimold M, Batra A, Knobel A, Smolka MN, Zimmer A, Mann K, Solbach C, Reischl G, Schwärzler F, Gründer G, Machulla HJ, Bares R, Heinz A. Anxiety is associated with reduced central serotonin transporter availability in unmedicated patients with unipolar major depression: a [¹¹C]DASB PET study. *Mol Psychiatry.* 2008 Jun;13(6):606-13, 557.
- Reivich et al., 2004: Reivich M, Amsterdam JD, Brunswick DJ, Shiue CY. PET brain imaging with [¹¹C](+)McN5652 shows increased serotonin transporter availability in major depression. *J Affect Disord.* 2004 Oct 15;82(2):321-7.
- Remington, 2003: Remington G. Understanding antipsychotic "atypicality": a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci.* 2003 Jul;28(4):275-84.
- Ren et al., 2007: Ren Y, Feng J. Rotenone selectively kills serotonergic neurons through a microtubule-dependent mechanism. *J Neurochem.* 2007 Oct;103(1):303-11. Epub 2007 Jun 22.
- Ren-Patterson et al., 2005: Ren-Patterson RF, Cochran LW, Holmes A, Sherrill S, Huang SJ, Tolliver T, Lesch KP, Lu B, Murphy DL. Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice. *J Neurosci Res.* 2005 Mar 15;79(6):756-71.
- Ren-Patterson et al., 2006: Ren-Patterson RF, Cochran LW, Holmes A, Lesch KP, Lu B, Murphy DL. Gender-dependent modulation of brain monoamines and anxiety-like behaviors in mice with genetic serotonin transporter and BDNF deficiencies. *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Jul-Aug;26(4-6):755-80.
- Ressler et al., 2007: Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci.* 2007;10:1116 – 24.
- Ressler et al., 2000: Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2000;12 Suppl 1:2-19.
- Reus, 2006: Reus V. Mental disorders. In: Fauci A, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Columbus: McGraw-Hill Medical; 2006.
- Revest et al., 2009: Revest JM, Dupret D, Koehl M, Funk-Reiter C, Grosjean N, Piazza PV, Abrous DN (2009) Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry* Mar 3. [Epub ahead of print]
- Rhodes et al., 2003: Rhodes, J.S., van Praag, H., Jeffrey, S., Girard, I., Mitchell, G.S., Garland, T. Jr & Gage, F.H. (2003) Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behav. Neurosci.*, 117, 1006–1016.

- Riad et al., 2000: Riad M, Garcia S, Watkins KC, Jodoin N, Doucet E, Langlois X, el Mestikawy S, Hamon M, Descarries L. Somatodendritic localization of 5-HT1A and preterminal axonal localization of 5-HT1B serotonin receptors in adult rat brain. *J Comp Neurol.* 2000 Feb 7;417(2):181-94.
- Riccio et al., 2009: Riccio O, Potter G, Walzer C, Vallet P, Szabó G, Vutskits L, Kiss JZ, Dayer AG. Excess of serotonin affects embryonic interneuron migration through activation of the serotonin receptor 6. *Mol Psychiatry.* 2009 Mar;14(3):280-90.
- Richards et Zahniser, 2009: Richards TL, Zahniser NR. Rapid substrate-induced down-regulation in function and surface localization of dopamine transporters: rat dorsal striatum versus nucleus accumbens. *J Neurochem.* 2009 Mar;108(6):1575-84.
- Richardson-Jones et al., 2010: Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, Stephen A, Metzger KL, Kung HF, Gardier AM, Dranovsky A, David DJ, Beck SG, Hen R, Leonardo ED. 5-HT1A autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron.* 2010 Jan 14;65(1):40-52.
- Riederer, 2007: Riederer BM. Microtubule-associated protein 1B, a growth-associated and phosphorylated scaffold protein. *Brain Res Bull.* 2007 Mar 30;71(6):541-58.
- Rios et al., 2001: Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol.* 2001 Oct;15(10):1748-57.
- Rioux et al., 1999: Rioux A, Fabre V, Lesch KP, Moessner R, Murphy DL, Lanfumey L, Hamon M, Martres MP. Adaptive changes of serotonin 5-HT2A receptors in mice lacking the serotonin transporter. *Neurosci Lett.* 1999 Mar 5;262(2):113-6.
- Robertson et al., 2006: Robertson GS, Hori SE, Powell KJ. Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2006 May;31(3):157-67.
- Rocher et al., 2004: Rocher C, Spedding M, Munoz C, Jay TM. Acute stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cereb Cortex.* 2004 Feb;14(2):224-9.
- Rojas et al., 2007: Rojas P, Joodmardi E, Hong Y, Perlmann T, Ogren SO. Adult mice with reduced Nurr1 expression: an animal model for schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007 Aug;12(8):756-66.
- Rosenstein et Krum, 2004: Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue--beyond blood vessels. *Exp Neurol.* 2004 Jun;187(2):246-53.
- Ross et al., 2006: Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 52:139-153.
- Rowley et al., 2000: Rowley HL, Needham PL, Kilpatrick IC, Heal DJ. A comparison of the acute effects of zotepine and other antipsychotics on rat cortical dopamine release, in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2000 Feb;361(2):187-92.
- Roy et al., 2009: Roy V, Chapillon P, Jeljeli M, Caston J, Belzung C. Free versus forced exposure to an elevated plus-maze: evidence for new behavioral interpretations during test and retest. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 Mar;203(1):131-41.
- Rubin et al., 1987: Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ, Blodgett AL, Winston RA. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns. *Psychol Med.* 1987 Aug;17(3):609-19.
- Rudge et al., 1998: Rudge JS, Mather PE, Pasnikowski EM, Cai N, Corcoran T, Acheson A, Anderson K, Lindsay RM, Wiegand SJ. Endogenous BDNF protein is increased in adult rat hippocampus after a kainic acid induced excitotoxic insult but exogenous BDNF is not neuroprotective. *Exp Neurol.* 1998 Feb;149(2):398-410.
- Ruf et Bhagwagar, 2009: Ruf BM, Bhagwagar Z. The 5-HT1B receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets.* 2009 Nov;10(11):1118-38.
- Ruhe et al., 2007: Ruhe, H. G., Mason, N. S. & Schene, A. H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol. Psychiatry* 12, 331–359 (2007).
- Rumajogee et al., 2006: Rumajogee P, Vergé D, Hamon M, Miquel MC. Somato-dendritic distribution of 5-HT(1A) and 5-HT(1B) autoreceptors in the BDNF- and cAMP-differentiated RN46A serotonergic raphe cell line. *Brain Res.* 2006 Apr 26;1085(1):121-6.
- Rumantir et al., 2000: Rumantir MS, Kaye DM, Jennings GL, Vaz M, Hastings JA, Esler MD. Phenotypic evidence of faulty neuronal norepinephrine reuptake in essential hypertension. *Hypertension.* 2000 Nov;36(5):824-9.
- Rummel et al., 2003: Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004410.
- Rupniak, 2003: Rupniak NM. Animal models of depression: challenges from a drug development perspective. *Behav Pharmacol.* 2003;14: 385 – 90
- Rush, 2007: Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 8:4-10.

- Russo-Neustadt et al., 1999: Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Nov;21(5):679-82.
- Russo-Neustadt et al., 2001: Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kessler JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res*. 2001;120:87 – 95.
- Saha et al., 2005: Saha, S., Chant, D., Welham, J. & McGrath, J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2, e141 (2005).
- Sahay et Hen, 2007: Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*. 2007;10:1110 – 5.
- Sairanen et al., 2005: Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castrén M, Castrén E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci*. 2005 Feb 2;25(5):1089-94.
- Samuels et al., 2011 : Samuels BA, Leonardo ED, Gadiant R, Williams A, Zhou J, David DJ, Gardier AM, Wong EH, Hen R. Modeling treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 2011
- Samuels et Hen 2011 : Samuels BA, Hen R. Neurogenesis and affective disorders. *Eur J Neurosci*. 2011 Mar;33(6):1152-9.
- Samuel et al., 2005: Samuel DJ, Jayanthi LD, Bhat NR, Ramamoorthy S. A role for p38 mitogen-activated protein kinase in the regulation of the serotonin transporter: evidence for distinct cellular mechanisms involved in transporter surface expression. *J Neurosci*. 2005 Jan 5;25(1):29-41.
- Sánchez et al., 1997: Sánchez C, Ulloa L, Montoro RJ, López-Barneo J, Avila J. NMDA-glutamate receptors regulate phosphorylation of dendritic cytoskeletal proteins in the hippocampus. *Brain Res*. 1997 Aug 8;765(1):141-8.
- Santarelli et al., 2003: Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805-9.
- Sara, 2009: Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):211-23.
- Sari, 2004: Sari Y. Serotonin1B receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 Oct;28(6):565-82.
- Saudou et al., 1994: Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science*. 1994 Sep 23;265(5180):1875-8.
- Savchenko et al., 2003: Savchenko V, Sung U, Blakely RD. Cell surface trafficking of the antidepressant-sensitive norepinephrine transporter revealed with an ectodomain antibody. *Mol Cell Neurosci*. 2003 Dec;24(4):1131-50.
- Savelieva et al., 2008: Savelieva, K. V., Zhao, S., Pogorelov, V. M., Rajan, I., Yang, Q., Cullinan, E. and Lanthorn, T. H. (2008) Genetic disruption of both tryptophan hydroxylase genes dramatically reduces serotonin and affects behavior in models sensitive to antidepressants. *PLoS One*, 3, e3301.
- Savitz et al., 2009: Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol*. 2009 May;88(1):17-31.
- Savitz et Drevets 2009: Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience*. 2009 Nov 24;164(1):300-30.
- Savitz et Drevets 2009b: Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 May;33(5):699-771.
- Sawa et al., 2004: Sawa A, Pletnikov MV, Kamiya A. Neuron-glia interactions clarify genetic-environmental links in mental illness. *Trends Neurosci*. 2004 Jun;27(6):294-7.
- Saxe et al., 2006: Saxe MD, Battaglia F, Wang JW, Malleret G, David DJ, Monckton JE, Garcia AD, Sofroniew MV, Kandel ER, Santarelli L, Hen R, Drew MR. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Nov 14;103(46):17501-6.
- Scatton et al., 1980: Scatton B, Simon H, Le Moal M, Bischoff S. Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neurosci Lett*. 1980 Jun;18(2):125-31.
- Schaefer et al., 2009: Schaefer TL, Vorhees CV, Williams MT. Mouse plasmacytoma-expressed transcript 1 knock out induced 5-HT disruption results in a lack of cognitive deficits and an anxiety phenotype complicated by hypoactivity and defensiveness. *Neuroscience*. 2009 Dec 29;164(4):1431-43.
- Scharfman, 1997: Scharfman HE. Hyperexcitability in combined entorhinal/hippocampal slices of adult rat after exposure to brain-derived neurotrophic factor. *J Neurophysiol*. 1997 Aug;78(2):1082-95.

- Schloesser et al., 2008 : Schloesser, R. j., Huang, J., Klein, P. S. and Manji, H. K. (2008) Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33, 110-133.
- Schloesser et al., 2010: Schloesser, R.J., Lehmann, M., Martinowich, K., Manji, H.K. & Herkenham, M. (2010) Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. *Mol. Psychiatry*, 15, 1152–1163.
- Schmid et Bohn, 2010: Schmid CL, Bohn LM. Serotonin, but not N-methyltryptamines, activates the serotonin 2A receptor via a β -arrestin2/Src/Akt signaling complex in vivo. *J Neurosci*. 2010 Oct 6;30(40):13513-24.
- Schmid et al., 2001: Schmid JA, Just H, Sitte HH. Impact of oligomerization on the function of the human serotonin transporter. *Biochem Soc Trans*. 2001 Nov;29(Pt 6):732-6.
- Schmidt-Kastner et al., 2006: Schmidt-Kastner R, van Os J, W M Steinbusch H, Schmitz C. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Jun;84(2-3):253-71.
- Schmidt et Duman, 2007: Schmidt, H. D. and Duman, R. S. (2007) The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*, 18, 391-418.
- Schotte et al., 1996: Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Mar;124(1-2):57-73.
- Schramm et al., 2001: Schramm NL, McDonald MP, Limbird LE. The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *J Neurosci*. 2001 Jul 1;21(13):4875-82.
- Schroeter et al., 1997: Schroeter S, Levey AI, Blakely RD. Polarized expression of the antidepressant-sensitive serotonin transporter in epinephrine-synthesizing chromaffin cells of the rat adrenal gland. *Mol Cell Neurosci*. 1997;9(3):170-84.
- Schroeter et al., 2000: Schroeter S, Apparsundaram S, Wiley RG, Miner LH, Sesack SR, Blakely RD. Immunolocalization of the cocaine- and antidepressant-sensitive l-norepinephrine transporter. *J Comp Neurol*. 2000 May 1;420(2):211-32.
- Seeman et al., 2006: Seeman, P., Schwarz, J., Chen, J.-f. et al. (2006) Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*, 60, 319-346.
- Seeman et al., 2005: Seeman P, Weinshenker D, Quirion R, Srivastava LK, Bhardwaj SK, Grandy DK, Premont RT, Sotnikova TD, Boksa P, El-Ghundi M, O'dowd BF, George SR, Perreault ML, Männistö PT, Robinson S, Palmiter RD, Tallero T. Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 1;102(9):3513-8.
- Seeman et Kapur, 2000: Seeman P, Kapur S. Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul 5;97(14):7673-5.
- Seeman et Lee, 1975: Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975 Jun 20;188(4194):1217-9.
- Selemon, 2001: Selemon LD. Regionally diverse cortical pathology in schizophrenia: clues to the etiology of the disease. *Schizophr Bull*. 2001;27(3):349-77.
- Selemon et Goldman-Rakic, 1999: Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Jan 1;45(1):17-25.
- Shannon et al., 2000: Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med*. 2000 Feb 24;342(8):541-9.
- Sharma et al., 2010: Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci*. 2010 Oct 23;87(17-18):521-36.
- Sharp et al., 2007: Sharp T, Boothman L, Raley J, Quéée P. Important messages in the 'post': recent discoveries in 5-HT neurone feedback control. *Trends Pharmacol Sci*. 2007 Dec;28(12):629-36.
- Shelton et al., 2009: Shelton RC, Sanders-Bush E, Manier DH, Lewis DA. Elevated 5-HT 2A receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience*. 2009 Feb 18;158(4):1406-15. Epub 2008 Dec 3.
- Shen et al., 2004: Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I. Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Oct;29(10):1790-9.
- Shenton et al., 2001: Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Apr 15;49(1-2):1-52.

- Sherman et al., 1982: Sherman AD, Sacquitne JL, Petty F. Specificity of the learned helplessness model of depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982;16:449 – 54.
- Shih, 1999: Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:197-217.
- Shimizu et al., 2006: Shimizu H, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Minabe Y, Nakamura K, Nakajima M, Hattori E, Mori N, Osumi N, Yoshikawa T (2006) Genetic and expression analyses of the STOP (MAP6) gene in schizophrenia. *Schizophr Res* 84:244-252.
- Shirayama et al., 2002: Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci.* 2002 Apr 15;22(8):3251-61.
- Shishkina et al., 2001: Shishkina GT, Kalinina TS, Sourina NY, Dygalo NN. Effects of antisense to the (alpha)2A-adrenoceptors administered into the region of the locus ceruleus on behaviors in plus-maze and sexual behavior tests in sham-operated and castrated male rats. *J Neurosci.* 2001 Jan 15;21(2):726-31.
- Shloesser et al., 2009: Schloesser RJ, Manji HK, Martinowich K. Suppression of adult neurogenesis leads to an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response. *Neuroreport.* 2009 Apr 22;20(6):553-7.
- Shoval et Weizman, 2005: Shoval G, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 May;15(3):319-29.
- Sibille et al., 2009: Sibille E, Wang Y, Joeyen-Waldorf J, Gaiteri C, Surget A, Oh S, Belzung C, Tseng GC, Lewis DA. A Molecular Signature of Depression in the Amygdala. *Am J Psychiatry.* 2009;166(9):1011–24.
- Sullivan et Konradi, 2011: Sullivan SE, Konradi C. Expression and function of dopamine receptors in the developing medial frontal cortex and striatum of the rat. *Neuroscience.* 2011 Oct 8.
- Silva et Brandao, 2000: Silva RC, Brandão ML. Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: an ethological analysis. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 Feb;65(2):209-16.
- Simpson et al., 2010: Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron.* 2010 Mar 11;65(5):585-96.
- Singh et al., 2001: Singh, N.A., Clements, K.M. & Singh, M.A. (2001) The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 56, M497–M504.
- Siuciak et al., 1998: Siuciak JA, Clark MS, Rind HB, Whitemore SR, Russo AF. BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. *J Neurosci Res.* 1998 Apr 15;52(2):149-58.
- Siuta et al., 2010: Siuta MA, Robertson SD, Kocalis H, Saunders C, Gresch PJ, Khatri V, Shiota C, Kennedy JP, Lindsley CW, Daws LC, Polley DB, Veenstra-Vanderweele J, Stanwood GD, Magnuson MA, Niswender KD, Galli A. Dysregulation of the norepinephrine transporter sustains cortical hypodopaminergia and schizophrenia-like behaviors in neuronal retractor null mice. *PLoS Biol.* 2010 Jun 8;8(6):e1000393.
- Smidt et al., 2003: Smidt MP, Smits SM, Burbach JP. Molecular mechanisms underlying midbrain dopamine neuron development and function. *Eur J Pharmacol.* 2003 Nov 7;480(1-3):75-88.
- Smidt et Burbach, 2007: Smidt MP, Burbach JP. How to make a mesodiencephalic dopaminergic neuron. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Jan;8(1):21-32.
- Smiley et al., 1994: Smiley JF, Levey AI, Ciliax BJ, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptor immunoreactivity in human and monkey cerebral cortex: predominant and extrasynaptic localization in dendritic spines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Jun 7;91(12):5720-4.
- Smith et al., 2005: Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DH. Borderline personality disorder characteristics in young adults with recurrent mood disorders: a comparison of bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2005 Jul;87(1):17-23.
- Snyder et al., 2001: Snyder JS, Kee N, Wojtowicz JM. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J Neurophysiol.* 2001 Jun;85(6):2423-31.
- Soares et al., 2007: Soares S, Barnat M, Salim C, von Boxberg Y, Ravaille-Veron M, Nothias F. Extensive structural remodeling of the injured spinal cord revealed by phosphorylated MAP1B in sprouting axons and degenerating neurons. *Eur J Neurosci.* 2007 Sep;26(6):1446-61.
- Soetanto et al., 2010: Soetanto A, Wilson RS, Talbot K, Un A, Schneider JA, Sobiesk M, Kelly J, Leurgans S, Bennett DA, Arnold SE. Association of Anxiety and Depression with Microtubule-Associated Protein 2- and Synaptopodin-Immunolabeled Dendrite and Spine Densities in Hippocampal Ca3 of Older Humans. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(5):448–57.
- Sofroniew et al., 2001: Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1217-81.
- Sokoloff et Schwartz 1995: Sokoloff P, Schwartz JC. Novel dopamine receptors half a decade later. *Trends Pharmacol Sci.* 1995 Aug;16(8):270-5.

- Solich et al., 2011: Solich J, Faron-Gorecka A, Kusmider M, Palach P, Gaska M, Dziedzicka-Wasylewska M. Norepinephrine transporter (NET) knock-out upregulates dopamine and serotonin transporters in the mouse brain. *Neurochem Int.* 2011 Aug;59(2):185-91.
- Song et al., 2006: Song, L., Che, W., Min-Wei, W., Murakami, Y. and Matsumoto, K. (2006) Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 83, 186-193.
- Song et Leonard 2005: Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29: 627 – 47.
- Sorkina et al., 2005: Sorkina T, Hoover BR, Zahniser NR, Sorkin A. Constitutive and protein kinase C-induced internalization of the dopamine transporter is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Traffic.* 2005 Feb;6(2):157-70.
- Soubrie et al., 1986: Soubrie P, Martin P, el Mestikawy S, Thiebot MH, Simon P, Hamon M. The lesion of serotonergic neurons does not prevent antidepressant-induced reversal of escape failures produced by inescapable shocks in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986 Jul;25(1):1-6.
- Specht et al., 1981: Specht LA, Pickel VM, Joh TH, Reis DJ. Light-microscopic immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in prenatal rat brain. I. Early ontogeny. *J Comp Neurol.* 1981 Jun 20;199(2):233-53.
- Spielewoy et al., 2000: Spielewoy C, Roubert C, Hamon M, Nosten-Bertrand M, Betancur C, Giros B. Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behav Pharmacol.* 2000 Jun;11(3-4):279-90.
- Spielewoy et al., 2001: Spielewoy C, Biala G, Roubert C, Hamon M, Betancur C, Giros B. Hypolocomotor effects of acute and daily d-amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Dec;159(1):2-9.
- Spyrka et Hess, 2010: Spyrka J, Hess G. Repeated restraint-induced modulation of long-term potentiation in the dentate gyrus of the mouse. *Brain Res.* 2010 Mar 12;1320:28-33.
- Stamp et Semba, 1995: Stamp JA, Semba K. Extent of colocalization of serotonin and GABA in the neurons of the rat raphe nuclei. *Brain Res.* 1995 Apr 17;677(1):39-49.
- Steen et al., 2006: Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 2006 Jun;188:510-8.
- Stefansson et al., 2008: Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blondal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Möller HJ, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Toulopoulou T, Bramon E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Mühleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kremen LA, Franke B, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nöthen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature.* 2008 Sep 11;455(7210):232-6.
- Steinbush et al., 1981: Steinbusch HW, Verhofstad AA, Penke B, Varga J, Joosten HW. Immunohistochemical characterization of monoamine-containing neurons in the central nervous system by antibodies to serotonin and noradrenalin. A study in the rat and the lamprey (*Lampetra fluviatilis*). *Acta Histochem Suppl.* 1981;24:107-22.
- Steiner et al., 2008: Steiner JA, Carneiro AM, Blakely RD. Going with the flow: trafficking-dependent and -independent regulation of serotonin transport. *Traffic.* 2008 Sep;9(9):1393-402.
- Steiner et al., 2009: Steiner JA, Carneiro AM, Wright J, Matthies HJ, Prasad HC, Nicki CK, Dostmann WR, Buchanan CC, Corbin JD, Francis SH, Blakely RD. cGMP-dependent protein kinase Ialpha associates with the antidepressant-sensitive serotonin transporter and dictates rapid modulation of serotonin uptake. *Mol Brain.* 2009 Aug 5;2:26.
- Sterpenich et al., 2006: Sterpenich V, D'Argembeau A, Desseilles M, Balteau E, Albouy G, Vandewalle G, Degueldre C, Luxen A, Collette F, Maquet P. The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. *J Neurosci.* 2006 Jul 12;26(28):7416-23.
- Steru et al., 1985: Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;85:367 – 70.
- Steru et al., 1987: Steru L, Chermat R, Thierry B, Mico JA, Lenegre A, Steru M, et al. The automated Tail Suspension Test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1987;11:659 – 71
- Stockmeier et al., 1998: Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci.* 1998 Sep 15;18(18):7394-401.
- Stockmeier et al., 2004: Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Uylings HB, Friedman L, Rajkowska G. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry.* 2004 Nov 1;56(9):640-50.

- Stokes et al., 2011: Stokes PR, Rhodes RA, Grasby PM, Mehta MA. The effects of the COMT val(108/158)met polymorphism on BOLD activation during working memory, planning, and response inhibition: a role for the posterior cingulate cortex? *Neuropsychopharmacology*. 2011 Mar;36(4):763-71.
- Stone et Pilowsky, 2007: Stone JM, Pilowsky LS. Novel targets for drugs in schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007 Aug;6(4):265-72.
- Stone et al., 2009: Stone JM, Raffin M, Morrison P, McGuire PK. Review: The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2010 Jul;24(7):953-64.
- Strachan et al., 2010: Strachan RT, Sciaky N, Cronan MR, Kroeze WK, Roth BL. Genetic deletion of p90 ribosomal S6 kinase 2 alters patterns of 5-hydroxytryptamine 2A serotonin receptor functional selectivity. *Mol Pharmacol*. 2010 Mar;77(3):327-38. Epub 2009 Nov 20.
- Strange et Dolan, 2004: Strange BA, Dolan RJ. Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 3;101(31):11454-8.
- Stratford et Wirtshafter, 1988: Stratford TR, Wirtshafter D. Evidence for a projection from the B9 serotonergic cell group to the median raphe nucleus. *Brain Res Bull*. 1988 Aug;21(2):325-8.
- Straub et al., 2002: Straub, R. E., Jiang, Y., MacLean, C. J. et al. (2002) Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 337-348
- Strekalova et al., 2006: Strekalova T, Gorenkova N, Schunk E, Dolgov O, Bartsch D. Selective effects of citalopram in a mouse model of stress-induced anhedonia with a control for chronic stress. *Behav Pharmacol*. 2006;17:271 – 87.
- Strobel et al., 2003: Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, Reif A, Mössner R, Zeng Y, Brocke B, Lesch KP. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm*. 2003 Dec;110(12):1445-53.
- Strohle et Holsboer, 2003: Ströhle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Nov;36 Suppl 3:S207-14.
- Suddath et al., 1990: Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med*. 1990 Mar 22;322(12):789-94.
- Suh et al., 2009: Suh H, Deng W, Gage FH. Signaling in adult neurogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:253-75.
- Sullivan et al., 2008: Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, van den Oord E, Perkins D, Stroup TS, Wagner M, Lee S, Wright FA, Zou F, Liu W, Downing AM, Lieberman J, Ciose SL. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry*. 2008 Jun;13(6):570-84. Epub 2008 Mar 18.
- Sumners et Raizada, 1986: Sumners C, Raizada MK. Angiotensin II stimulates norepinephrine uptake in hypothalamus-brain stem neuronal cultures. *Am J Physiol*. 1986 Feb;250(2 Pt 1):C236-44.
- Sun et al., 2008: Sun H, Hu XQ, Emerit MB, Schoenebeck JC, Kimmel CE, Peoples RW, Miko A, Zhang L. Modulation of 5-HT3 receptor desensitization by the light chain of microtubule-associated protein 1B expressed in HEK 293 cells. *J Physiol*. 2008 Feb 1;586(3):751-62.
- Sung et al., 2003: Sung U, Apparsundaram S, Galli A, Kahlig KM, Savchenko V, Schroeter S, Quick MW, Blakely RD. A regulated interaction of syntaxin 1A with the antidepressant-sensitive norepinephrine transporter establishes catecholamine clearance capacity. *J Neurosci*. 2003 Mar 1;23(5):1697-709.
- Surget et al., 2008: Surget, A., Saxe, M., Leman, S., Ibarguen-Vargas, Y., Chalon, S., Griebel, G., Hen, R. & Belzung, C. (2008) Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol. Psychiatry*, 64, 293–301.
- Surget et al., 2009: Surget A, Wang Y, Leman S, Ibarguen-Vargas Y, Edgar N, Griebel G, Belzung C, Sibille E. Corticolimbic transcriptome changes are state-dependent and region-specific in a rodent model of depression and of antidepressant reversal. *Neuropsychopharmacology*. 2009 May;34(6):1363-80.
- Surget et al., 2011: Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, Palme R, Griebel G, Ibarguen-Vargas Y, Hen R, Belzung C. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Mol Psychiatry*. 2011 May 3.
- Surmeier et al., 1996: Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J Neurosci*. 1996 Oct 15;16(20):6579-91.
- Swanson et Hartman, 1975: Swanson LW, Hartman BK. The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-beta-hydroxylase as a marker. *J Comp Neurol*. 1975 Oct 15;163(4):467-505.
- Swerdlow et al., 2008: Swerdlow, N.R., Weber, M., Qu, Y., Light, G.A. & Braff, D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 331–388 (2008).

- Swerdlow et Geyer, 1998: Swerdlow NR, Geyer MA. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1998;24(2):285-301.
- Swiergel et al., 2008: Swiergiel AH, Leskov IL, Dunn AJ. Effects of chronic and acute stressors and CRF on depression-like behavior in mice. *Behav Brain Res.* 2008 Jan 10;186(1):32-40.
- Szabo et Blier, 2001: Szabo ST, Blier P. Functional and pharmacological characterization of the modulatory role of serotonin on the firing activity of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Brain Res.* 2001 Dec 13;922(1):9-20.
- Szeszko et al., 2005: Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Kumra S, Robinson DG, Sevy S, Gunduz-Bruce H, Malhotra AK, Kane JM, Bilder RM, Lim KO. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry.* 2005 Mar;162(3):602-5.
- Tadić et al., 2009: Tadić A, Elsässer A, Victor A, von Cube R, Başkaya O, Wagner S, Lieb K, Höppner W, Dahmen N. Association analysis of serotonin receptor 1B (HTR1B) and brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in Borderline personality disorder. *J Neural Transm.* 2009 Sep;116(9):1185-8.
- Takano et al., 2007: Takano A, Arakawa R, Hayashi M, Takahashi H, Ito H, Suhara T. Relationship between neuroticism personality trait and serotonin transporter binding. *Biol Psychiatry.* 2007 Sep 15;62(6):588-92.
- Talbot et al., 2006: Talbot K, Cho DS, Ong WY, Benson MA, Han LY, Kazi HA, Kamins J, Hahn CG, Blake DJ, Arnold SE (2006) Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin. *Hum Mol Genet* 15:3041-3054.
- Talbot et al., 2009: Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, Hahn CG, Siegel SJ, Trojanowski JQ, Gur RE, Blake DJ, Arnold SE. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9):1353-63.
- Tamminga, 2006: Tamminga CA. The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2006 Sep;67(9):e11.
- Tamminga et al., 2002: Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL, Dingledine R, Gorman JM, Grigoriadis DE, Henderson DC, B Innis RB, Killen J, Laughren TP, McDonald WM, M Murphy GM Jr, Paul SM, Rudorfer MV, Sausville E, Schatzberg AF, Scolnick EM, Suppes T. Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol Psychiatry.* 2002 Sep 15;52(6):589-609.
- Tan et al., 2005: Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett.* 2005 Jul 1-8;382(1-2):27-32.
- Tandon et al., 2008: Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res.* 2008 Mar;100(1-3):4-19.,
- Tao-Cheng et Zhou, 1999: Tao-Cheng JH, Zhou FC. Differential polarization of serotonin transporters in axons versus somadendrites: an immunogold electron microscopy study. *Neuroscience.* 1999;94(3):821-30.
- Tassin, 2008: Tassin JP. Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol.* 2008 Jan 1;75(1):85-97.
- Tatarczyńska et al., 2005: Tatarczyńska E, Antkiewicz-Michaluk L, Klodzińska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wójcik E. Antidepressant-like effect of the selective 5-HT1B receptor agonist CP 94253: a possible mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 2005 May 23;516(1):46-50.
- Taya et al., 2007: Taya S, Shinoda T, Tsuboi D, et al. (2007) DISC1 regulates the transport of the NUDEL/LIS1/14-3-3 complex through kinesin-1. *J Neurosci.* 27, 15-26.
- Taylor et al., 2005: Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, MacFall JR, Marchuk DA, Svenson IK, Krishnan KR. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 May;62(5):537-44.
- Tebartz van Elst et al., 2003: Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegeler K, Lemieux L, Lieb K, Bohus M, Hennig J, Ebert D. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2003 Jul 15;54(2):163-71.
- Tecott et al., 1995: Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors. *Nature.* 1995 Apr 6;374(6522):542-6.
- Tee et al., 2010: Tee SF, Chow TJ, Tang PY, Loh HC. Linkage of schizophrenia with TPH2 and 5-HTR2A gene polymorphisms in the Malay population. *Genet Mol Res.* 2010 Jul 6;9(3):1274-8.
- Teng et al., 2005: Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, Kermani P, Torkin R, Chen ZY, Lee FS, Kraemer RT, Nykjaer A, Hempstead BL. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci.* 2005 Jun 1;25(22):5455-63.
- Terry et al., 2006: Terry AV Jr, Parikh V, Gearhart DA, Pillai A, Hohnadel E, Warner S, Nasrallah HA, Mahalik SP. Time-dependent effects of haloperidol and ziprasidone on nerve growth factor, cholinergic neurons, and spatial learning in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Aug;318(2):709-24.

- Tfilin et al., 2009: Tfilin M, Sudai E, Merenlender A, Gispan I, Yadid G, Turgeman G. Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and counteract depressive-like behavior. *Mol Psychiatry*. 2010 Dec;15(12):1164-75.
- Thakker-Varia et al., 2007: Thakker-Varia S, Krol JJ, Nettleton J, Bilimoria PM, Bangasser DA, Shors TJ, Black IB, Alder J. The neuropeptide VGF produces antidepressant-like behavioral effects and enhances proliferation in the hippocampus. *J Neurosci*. 2007 Nov 7;27(45):12156-67.
- Thoenen, 1995: Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*. 1995 Oct 27;270(5236):593-8.
- Thomas et Palmiter, 1997: Thomas SA, Palmiter RD. Disruption of the dopamine beta-hydroxylase gene in mice suggests roles for norepinephrine in motor function, learning, and memory. *Behav Neurosci*. 1997 Jun;111(3):579-89.
- Thompson et al., 2000: Thompson AC, Zapata A, Justice JB Jr, Vaughan RA, Sharpe LG, Shippenberg TS. Kappa-opioid receptor activation modifies dopamine uptake in the nucleus accumbens and opposes the effects of cocaine. *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9333-40.
- Thompson et al., 2004: Thompson MR, Li KM, Clemens KJ, Gurtman CG, Hunt GE, Cornish JL, McGregor IS. Chronic fluoxetine treatment partly attenuates the long-term anxiety and depressive symptoms induced by MDMA ('Ecstasy') in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Apr;29(4):694-704.
- Threlfell et al., 2010: Threlfell S, Greenfield SA, Cragg SJ. 5-HT(1B) receptor regulation of serotonin (5-HT) release by endogenous 5-HT in the substantia nigra. *Neuroscience*. 2010 Jan 13;165(1):212-20.
- Todd, 1992: Todd RD. Neural development is regulated by classical neurotransmitters: dopamine D2 receptor stimulation enhances neurite outgrowth. *Biol Psychiatry*. 1992 Apr 15;31(8):794-807.
- Torre et al., 2010: Torre ER, Gutekunst CA, Gross RE. Expression by midbrain dopamine neurons of *Sema3A* and *3F* receptors is associated with chemorepulsion in vitro but a mild in vivo phenotype. *Mol Cell Neurosci*. 2010 Jun;44(2):135-53.
- Torres et Amara, 2007: Torres GE, Amara SG. Glutamate and monoamine transporters: new visions of form and function. *Curr Opin Neurobiol*. 2007 Jun;17(3):304-12.
- Touret et al., 1987: Touret M, Kitahama K, Geffard M, Jouvret M. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)-immunoreactive neurons in the rat brain tissue. *Neurosci Lett*. 1987 Oct 5;80(3):263-7.
- Toyooka et al., 2002: Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2002 Jul 31;110(3):249-57.
- Trajkovska et al., 2009a: Trajkovska V, Santini MA, Marcussen AB, Thomsen MS, Hansen HH, Mikkelsen JD, Arneberg L, Kokaia M, Knudsen GM, Aznar S. BDNF downregulates 5-HT(2A) receptor protein levels in hippocampal cultures. *Neurochem Int*. 2009 Dec;55(7):697-702.
- Trajkovska et al., 2009b: Trajkovska V, Kirkegaard L, Krey G, Marcussen AB, Thomsen MS, Chourbaji S, Brandwein C, Ridder S, Halldin C, Gass P, Knudsen GM, Aznar S. Activation of glucocorticoid receptors increases 5-HT2A receptor levels. *Exp Neurol*. 2009 Jul;218(1):83-91.
- Trendelenburg, 1991: Trendelenburg U. The TIPS lecture: functional aspects of the neuronal uptake of noradrenaline. *Trends Pharmacol Sci*. 1991 Sep;12(9):334-7.
- Trichard et al., 1998: Trichard C, Paillère-Martinot ML, Attar-Levy D, Blin J, Feline A, Martinot JL. No serotonin 5-HT2A receptor density abnormality in the cortex of schizophrenic patients studied with PET. *Schizophr Res*. 1998 May 4;31(1):13-7.
- Trigo et al., 2007: Trigo JM, Renoir T, Lanfumey L, Hamon M, Lesch KP, Robledo P, Maldonado R. 3,4-methylenedioxymethamphetamine self-administration is abolished in serotonin transporter knockout mice. *Biol Psychiatry*. 2007 Sep 15;62(6):669-79.
- Trivedi et al., 2006: Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. Evaluation of Outcomes with Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in Star*D: Implications for Clinical Practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
- Trowbridge et al., 2010: Trowbridge S, Narboux-Nême N, Gaspar P. Genetic models of serotonin (5-HT) depletion: what do they tell us about the developmental role of 5-HT? *Anat Rec (Hoboken)*. 2011 Oct;294(10):1615-23.
- Tsankova et al., 2006: Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. 2006;9:519 - 25.
- Uceyler et al., 2010: Uceyler, N., Schutt, M., Palm, F., Vogel, C., Meier, M., Schmitt, A., Lesch, K. P., Mossner, R. and Sommer, C. (2010) Lack of the serotonin transporter in mice reduces locomotor activity and leads to gender-dependent late onset obesity. *Int J Obes (Lond)*, 34, 701-711.
- Ugrumov, 2009: Ugrumov MV. Non-dopaminergic neurons partly expressing dopaminergic phenotype: distribution in the brain, development and functional significance. *J Chem Neuroanat*. 2009 Dec;38(4):241-56.

- Ulrich-Lai et Herman, 2009: Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):397-409.
- Ursino et al., 2009: Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, De Ponti F. The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. *Pharmacol Res.* 2009 Apr;59(4):221-34.
- Vaidya et al., 2007: Vaidya VA, Vadodaria KC, Jha S. Neurotransmitter regulation of adult neurogenesis: putative therapeutic targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2007 Oct;6(5):358-74.
- Vallee et al., 1997: Vallee M, Mayo W, Dellu F, Le Moal M, Simon H, Maccari S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci.* 1997;17: 2626 – 36.
- Van Bockstaele et al., 1993: Van Bockstaele EJ, Biswas A, Pickel VM. Topography of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus that send axon collaterals to the rat prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Brain Res.* 1993 Oct 8;624(1-2):188-98.
- Van Dam et al., 2005: Van Dam D, Lenders G, De Deyn PP. Effect of Morris water maze diameter on visual-spatial learning in different mouse strains. *Neurobiol Learn Mem.* 2006 Mar;85(2):164-72.
- Van der Kooy, 1979: van der Kooy D. The organization of the thalamic, nigral and raphe cells projecting to the medial vs lateral caudate-putamen in rat. A fluorescent retrograde double labeling study. *Brain Res.* 1979 Jun 22;169(2):381-7.
- Van der Kooy et Hattori, 1980: van der Kooy D, Hattori T. Dorsal raphe cells with collateral projections to the caudate-putamen and substantia nigra: a fluorescent retrograde double labeling study in the rat. *Brain Res.* 1980 Mar 17;186(1):1-7.
- Van der Veen et al., 2007: van der Veen FM, Evers EA, Deutz NE, Schmitt JA. Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Jan;32(1):216-24.
- Van Eden et al. 1987: Van Eden CG, Hoorneman EM, Buijs RM, Matthijssen MA, Geffard M, Uylings HB. Immunocytochemical localization of dopamine in the prefrontal cortex of the rat at the light and electron microscopical level. *Neuroscience.* 1987 Sep;22(3):849-62.
- Van Os et al., 2008: Van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1066-82. Epub 2008 Sep 12.
- Van Os et Kapur, 2009: van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 2009 Aug 22;374(9690):635-45.
- Van Pett et al., 2000: Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC, Chan RK, Li HY, Arias C, Prins GS, Perrin M, Vale W, Sawchenko PE. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *J Comp Neurol.* 2000 Dec 11;428(2):191-212.
- Van Praag et al., 1999: van Praag, H., Christie, B.R., Sejnowski, T.J. & Gage, F.H. (1999) Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 13427–13431.
- Van Praag et al., 2005: Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C. & Gage, F.H. (2005) Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J. Neurosci.*, 25, 8680–8685
- Van Stegeren et al., 2005: van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijper JP, Rombouts SA. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage.* 2005 Feb 1;24(3):898-909.
- Vaughan, 2004: Vaughan RA. Phosphorylation and regulation of psychostimulant-sensitive neurotransmitter transporters. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Jul;310(1):1-7
- Vaughan et al., 1997: Vaughan RA, Huff RA, Uhl GR, Kuhar MJ. Protein kinase C-mediated phosphorylation and functional regulation of dopamine transporters in striatal synaptosomes. *J Biol Chem.* 1997 Jun 13;272(24):15541-6.
- Vázquez-Borsetti et al., 2009: Vázquez-Borsetti P, Cortés R, Artigas F. Pyramidal neurons in rat prefrontal cortex projecting to ventral tegmental area and dorsal raphe nucleus express 5-HT_{2A} receptors. *Cereb Cortex.* 2009 Jul;19(7):1678-86. Epub 2008 Nov 21.
- Veena et al., 2009: Veena J, Srikumar BN, Raju TR, Shankaranarayana Rao BS. Exposure to enriched environment restores the survival and differentiation of new born cells in the hippocampus and ameliorates depressive symptoms in chronically stressed rats. *Neurosci Lett.* 2009;455:178 – 82.
- Verde et al., 1990: Verde F, Labbé JC, Dorée M, Karsenti E. Regulation of microtubule dynamics by cdc2 protein kinase in cell-free extracts of *Xenopus* eggs. *Nature.* 1990 Jan 18;343(6255):233-8.
- Vergé et al., 1986: Vergé D, Daval G, Marcinkiewicz M, Patey A, el Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M (1986) Quantitative autoradiography of multiple 5-HT₁ receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci* 6:3474-82.

- Verhagen et al., 2008: Verhagen M, van der Meij A, Franke B, Vollebergh W, de Graaf R, Buitelaar J, Janzing JG. Familiality of major depressive disorder and gender differences in comorbidity. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Aug;118(2):130-8.
- Verhagen et al., 2010: Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PA, Janzing JG, Arias-Vásquez A, Buitelaar JK, Franke B. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry*. 2010 Mar;15(3):260-71.
- Vernaleken et al., 2008: Vernaleken I, Cumming P, Gründer G. Imaging studies - differential action of typical and atypical antipsychotics in a network perspective. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Sep;41 Suppl 1:S60-9.
- Verney, 1999: Verney C. Distribution of the catecholaminergic neurons in the central nervous system of human embryos and fetuses. *Microsc Res Tech*. 1999 Jul 1;46(1):24-47.
- Vernay et al., 2005: Vernay B, Koch M, Vaccarino F, Briscoe J, Simeone A, Kageyama R, Ang SL. Otx2 regulates subtype specification and neurogenesis in the midbrain. *J Neurosci*. 2005 May 11;25(19):4856-67.
- Vernier et al., 1995: Vernier P, Cardinaud B, Valdenaire O, Philippe H, Vincent JD. An evolutionary view of drug-receptor interaction: the bioamine receptor family. *Trends Pharmacol Sci*. 1995 Nov;16(11):375-81.
- Vertes, 1991: Vertes RP (1991) A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 313:643-68.
- Vertes et al., 1999: Vertes RP, Fortin WJ, Crane AM (1999) Projections of the median raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 407:555-82.
- Vertes et Martin, 1988: Vertes RP, Martin GF. Autoradiographic analysis of ascending projections from the pontine and mesencephalic reticular formation and the median raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*. 1988 Sep 22;275(4):511-41.
- Vialou et al., 2010: Vialou V, Robison AJ, Laplant QC, Covington HE 3rd, Dietz DM, Ohnishi YN, Mouzon E, Rush AJ 3rd, Watts EL, Wallace DL, Iñiguez SD, Ohnishi YH, Steiner MA, Warren BL, Krishnan V, Bolaños CA, Neve RL, Ghose S, Berton O, Tamminga CA, Nestler EJ. DeltaFosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses. *Nat Neurosci*. 2010 Jun;13(6):745-52.
- Videbech et Ravnkilde, 2004: Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of Mri Studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1957-66.
- Villafuerte et al., 2009: Villafuerte SM, Vallabhaneni K, Sliwerska E, McMahon FJ, Young EA, Burmeister M. SSRI response in depression may be influenced by SNPs in HTR1B and HTR1A. *Psychiatr Genet*. 2009 Dec;19(6):281-91.
- Vinkers et al., 2010: Vinkers CH, Oosting RS, van Bogaert MJ, Olivier B, Groenink L. Early-life blockade of 5-HT(1A) receptors alters adult anxiety behavior and benzodiazepine sensitivity. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 15;67(4):309-16.
- Vitalis et al., 2005: Vitalis T, Cases O, Parnavelas JG. Development of the dopaminergic neurons in the rodent brainstem. *Exp Neurol*. 2005 Feb;191 Suppl 1:S104-12.
- Vollmayr et al., 2000: Vollmayr B, Keck S, Henn FA, Schloss P. Acute stress decreases serotonin transporter mRNA in the raphe pontis but not in other raphe nuclei of the rat. *Neurosci Lett*. 2000 Aug 25;290(2):109-12.
- Vollmayr et al., 2003: Vollmayr B, Simonis C, Weber S, Gass P, Henn F. Reduced cell proliferation in the dentate gyrus is not correlated with the development of learned helplessness. *Biol Psychiatry*. 2003 Nov 15;54(10):1035-40.
- Vollmayr et Henn, 2001: Vollmayr B, Henn FA. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Res Brain Res Protoc*. 2001;8:1 – 7.
- Volonté et al, 1997: Volonté M, Monferini E, Cerutti M, Fodritto F, Borsini F. BIMG 80, a novel potential antipsychotic drug: evidence for multireceptor actions and preferential release of dopamine in prefrontal cortex. *J Neurochem*. 1997 Jul;69(1):182-90.
- Voorn et al., 1988: Voorn P, Kalsbeek A, Jorritsma-Byham B, Groenewegen HJ. The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience*. 1988 Jun;25(3):857-87.
- Vythilingam et al., 2002: Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):2072-80.
- Waddington et al., 2005: Waddington JL, O'Tuathaigh C, O'Sullivan G, Tomiyama K, Koshikawa N, Croke DT. Phenotypic studies on dopamine receptor subtype and associated signal transduction mutants: insights and challenges from 10 years at the psychopharmacology-molecular biology interface. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Oct;181(4):611-38.
- Waddington et al., 2007: Waddington JL, Corvin AP, Donohoe G, O'Tuathaigh CM, Mitchell KJ, Gill M. Functional genomics and schizophrenia: endophenotypes and mutant models. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Sep;30(3):365-99.

- Wahlsten et al., 2003: Wahlsten D, Metten P, Phillips TJ, Boehm SL 2nd, Burkhart- Kasch S, Dorow J, et al. Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction. *J Neurobiol.* 2003;54:283 – 311.
- Waider et al., 2011: Waider J, Araragi N, Gutknecht L, Lesch KP. Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective. *Psychoneuroendocrinology.* 2011 Apr;36(3):393-405.
- Wakade et al., 2002: Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res.* 2002 Jul 1;69(1):72-9.
- Waldman et al., 1998: Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, Cleveland HH, Sanders ML, Gard JM, Stever C. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet.* 1998 Dec;63(6):1767-76.
- Walker et Diforio, 1997: Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev.* 1997 Oct;104(4):667-85.
- Wallace et al., 2009: Wallace DL, Han MH, Graham DL, Green TA, Vialou V, Iñiguez SD, Cao JL, Kirk A, Chakravarty S, Kumar A, Krishnan V, Neve RL, Cooper DC, Bolaños CA, Barrot M, McClung CA, Nestler EJ. CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat Neurosci.* 2009 Feb;12(2):200-9.
- Wallace et Lauder, 1983: Wallace JA, Lauder JM. Development of the serotonergic system in the rat embryo: an immunocytochemical study. *Brain Res Bull.* 1983 Apr;10(4):459-79.
- Walsh et al., 2008: Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, Nord AS, Kusenda M, Malhotra D, Bhandari A, Stray SM, Rippey CF, Roccanova P, Makarov V, Lakshmi B, Findling RL, Sikich L, Stromberg T, Merriman B, Gogtay N, Butler P, Eckstrand K, Noory L, Gochman P, Long R, Chen Z, Davis S, Baker C, Eichler EE, Meltzer PS, Nelson SF, Singleton AB, Lee MK, Rapoport JL, King MC, Sebat J. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science.* 2008 Apr 25;320(5875):539-43.
- Wan et al., 2011: Wan CL, Zainal NZ, Lian LH, Mohamed Z. Association of the functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene with schizophrenia in the three ethnic groups of the Malaysian population. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 30;189(1):67-71.
- Wang et al., 2005: Wang H, Wang Z, Wang S, Li M, Nan L, Rhie JK, Covey JM, Zhang R, Hill DL. Preclinical pharmacology of ephothilone D, a novel tubulin-stabilizing antitumor agent. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Sep;56(3):255-60.
- Wang et al., 2008: Wang JW, David DJ, Monckton JE, Battaglia F, Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci.* 2008 Feb 6;28(6):1374-84.
- Warner-Schmidt et Duman, 2006: Warner-Schmidt, J. L. and Duman, R. S. (2006) Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16, 239-249.
- Warner-Schmidt et Duman, 2007: Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Mar 13;104(11):4647-52.
- Waselus et al., 2011: Waselus M, Valentino RJ, Van Bockstaele EJ. Collateralized dorsal raphe nucleus projections: a mechanism for the integration of diverse functions during stress. *J Chem Neuroanat.* 2011 Jul;41(4):266-80.
- Watanabe et al., 1992: Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.* 1992 Aug 21;588(2):341-5.
- Waterhouse et al., 1986: Waterhouse BD, Mihailoff GA, Baack JC, Woodward DJ. Topographical distribution of dorsal and median raphe neurons projecting to motor, sensorimotor, and visual cortical areas in the rat. *J Comp Neurol.* 1986 Jul 22;249(4):460-76, 478-81.
- Webb et Wilson, 1980: Webb BC, Wilson L. Cold-stable microtubules from brain. *Biochemistry.* 1980 Apr 29;19(9):1993-2001.
- Wei et al., 2007: Wei Y, Williams JM, Dipace C, Sung U, Javitch JA, Galli A, Saunders C. Dopamine transporter activity mediates amphetamine-induced inhibition of Akt through a Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II-dependent mechanism. *Mol Pharmacol.* 2007 Mar;71(3):835-42.
- Weihe et al., 1994: Weihe E, Schäfer MK, Erickson JD, Eiden LE. Localization of vesicular monoamine transporter isoforms (VMAT1 and VMAT2) to endocrine cells and neurons in rat. *J Mol Neurosci.* 1994 Fall;5(3):149-64.
- Weiland-Fiedler et al., 2004: Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D. A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D. S. and Neumeister, A. (2004) Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*, 82, 253-258.
- Weinberg et al., 1978: Weinberg J, Krahn EA, Levine S. Differential effects of handling on exploration in male and female rats. *Dev Psychobiol.* 1978;11:251 – 9.
- Weinberger, 1987: Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1987 Jul;44(7):660-9.

- Weinberger et al., 1988: Weinberger DR, Berman KF, Chase TN. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;537:330-8.
- Weinberger et al., 2001: Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001 Dec 1;50(11):825-44.
- Weiss et al., 2007: Weiss, S., Nosten-Bertrand, M., McIntosh, J. M., Giros, B. and Martres, M. P. (2007) Nicotine improves cognitive deficits of dopamine transporter knockout mice without long-term tolerance. *Neuropsychopharmacology*, 32, 2465-2478.
- Weissmann et al., 1987: Weissmann D, Belin MF, Aguera M, Meunier C, Maitre M, Cash CD, Ehret M, Mandel P, Pujol JF. Immunohistochemistry of tryptophan hydroxylase in the rat brain. *Neuroscience.* 1987 Oct;23(1):291-304.
- Welberg et al., 2001: Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC. Prenatal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-releasing hormone: possible implications for behaviour. *Neuroscience.* 2001;104(1):71-9.
- Wellman et al., 2007: Wellman CL, Izquierdo A, Garrett JE, Martin KP, Carroll J, Millstein R, Lesch KP, Murphy DL, Holmes A. Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic morphology in serotonin transporter knock-out mice. *J Neurosci.* 2007 Jan 17;27(3):684-91.
- Whitaker-Azmitia et al., 1995: Whitaker-Azmitia PM, Borella A, Raio N. Serotonin depletion in the adult rat causes loss of the dendritic marker MAP-2. A new animal model of schizophrenia? *Neuropsychopharmacology.* 1995 May;12(3):269-72.
- Whitaker-Azmitia et al., 1996: Whitaker-Azmitia PM, Druse M, Walker P, Lauder JM. Serotonin as a developmental signal. *Behav Brain Res.* 1996;73(1-2):19-29.
- Williams et al., 2007: Williams JM, Owens WA, Turner GH, Saunders C, Dipace C, Blakely RD, France CP, Gore JC, Daws LC, Avison MJ, Galli A. Hypoinsulinemia regulates amphetamine-induced reverse transport of dopamine. *PLoS Biol.* 2007 Oct 16;5(10):e274.
- Williams et al., 2011: Williams HJ, Craddock N, Russo G, Hamshere ML, Moskvina V, Dwyer S, Smith RL, Green E, Grozeva D, Holmans P, Owen MJ, O'Donovan MC. Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross-traditional diagnostic boundaries. *Hum Mol Genet.* 2011 Jan 15;20(2):387-91.
- Willner, 1991: Willner P. Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci.* 1991 Apr;12(4):131-6.
- Willner, 1997: Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;134:319 – 29.
- Willner, 2005: Willner, P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 52, 90–110 (2005).
- Wilson et Molliver, 1991: Wilson MA, Molliver ME. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: regional distribution of axon terminals. *Neuroscience.* 1991;44(3):537-53.
- Winterer et Weinberger, 2004: Winterer G, Weinberger DR. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci.* 2004 Nov;27(11):683-90.
- Wirgenes et al., 2010: Wirgenes KV, Djurovic S, Sundet K, Agartz I, Mattingsdal M, Athanasiu L, Melle I, Andreassen OA. Catechol O-methyltransferase variants and cognitive performance in schizophrenia and bipolar disorder versus controls. *Schizophr Res.* 2010 Sep;122(1-3):31-7.
- Wirz-Justice, 1988: Wirz-Justice A. Platelet research in psychiatry. *Experientia.* 1988 Feb 15;44(2):145-52.
- Wong et al., 2000: Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geraciotti TD Jr, DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jan 4;97(1):325-30.
- Wong et al., 2005: Wong DT, Perry KW, Bymaster FP. Case history: the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nat Rev Drug Discov.* 2005 Sep;4(9):764-74.
- Wong et Licinio 2001: Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:343 – 51.
- Wong et Van Tol, 2003: Wong AH, Van Tol HH. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003 May;27(3):269-306.
- Wood et Wren, 2008: Wood MD, Wren PB. Serotonin-dopamine interactions: implications for the design of novel therapeutic agents for psychiatric disorders. *Prog Brain Res.* 2008;172:213-30.
- Woolley et al., 1990: Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 1990 Oct 29;531(1-2):225-31.

- Wright et al., 2000: Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):16-25.
- Wylie et al., 2010: Wylie CJ, Hendricks TJ, Zhang B, Wang L, Lu P, Leahy P, Fox S, Maeno H, Deneris ES. Distinct transcriptomes define rostral and caudal serotonin neurons. *J Neurosci*. 2010 Jan 13;30(2):670-84.
- Xiberas et al., 2001: Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Loc'H C, Mazière B, Paillère-Martinot ML. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001 Dec;179:503-8.
- Xu et al., 2000: Xu, F., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Bohn, L. M., Miller, G. W. and Caron, M. G. (2000) Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nature Neuroscience*, 3, 465-471.
- Xu et al., 2006: Xu H, Chen Z, He J, Haimanot S, Li X, Dyck L, Li XM. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus*. 2006;16(6):551-9.
- Xu et al., 2008: Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*. 2008 Jul;40(7):880-5.
- Yalcin et al., 2008: Yalcin, I., Belzung, C. and Surget, A. (2008) Mouse strain differences in the unpredictable chronic mild stress: a four-antidepressant survey. *Behav Brain Res*, 193, 140-143.
- Yamada et al., 1970: Yamada KM, Spooner BS, Wessells NK. Axon growth: roles of microfilaments and microtubules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1970 Aug;66(4):1206-12.
- Yan et al., 1997: Yan Q, Rosenfeld RD, Matheson CR, Hawkins N, Lopez OT, Bennett L, Welcher AA. Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*. 1997 May;78(2):431-48.
- Yang et al., 1999: Yang Y, Bauer C, Strasser G, Wollman R, Julien JP, Fuchs E. Integrators of the cytoskeleton that stabilize microtubules. *Cell*. 1999 Jul 23;98(2):229-38.
- Yang et Raizada, 1999: Yang H, Raizada MK. Role of phosphatidylinositol 3-kinase in angiotensin II regulation of norepinephrine neuromodulation in brain neurons of the spontaneously hypertensive rat. *J Neurosci*. 1999 Apr 1;19(7):2413-23.
- Yee et al., 2007: Yee BK, Zhu SW, Mohammed AH, Feldon J. Levels of neurotrophic factors in the hippocampus and amygdala correlate with anxiety- and fear-related behaviour in C57BL6 mice. *J Neural Transm*. 2007;114(4):431-44.
- Yen et Fuller, 1992: Yen TT, Fuller RW. Preclinical pharmacology of fluoxetine, a serotonergic drug for weight loss. *Am J Clin Nutr*. 1992 Jan;55(1 Suppl):177S-180S.
- Yochum et al., 2010: Yochum CL, Medvecky CM, Cheh MA, Bhattacharya P, Wagner GC. Differential development of central dopaminergic and serotonergic systems in BALB/c and C57BL/6J mice. *Brain Res*. 2010 Aug 19;1349:97-104.
- Yoshida et al., 2001: Yoshida M, Goto K, Watanabe S. Task-dependent strain difference of spatial learning in C57BL/6N and BALB/c mice. *Physiol Behav*. 2001 May;73(1-2):37-42.
- Yuen et al., 2005: Yuen EY, Jiang Q, Chen P, Gu Z, Feng J, Yan Z. Serotonin 5-HT1A receptors regulate NMDA receptor channels through a microtubule-dependent mechanism. *J Neurosci*. 2005 Jun 8;25(23):5488-501.
- Yung et Bolam, 2000: Yung KK, Bolam JP. Localization of dopamine D1 and D2 receptors in the rat neostriatum: synaptic interaction with glutamate- and GABA-containing axonal terminals. *Synapse*. 2000 Dec 15;38(4):413-20.
- Zakzanis et Hansen, 1998: Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res*. 1998 Aug 17;32(3):201-6.
- Zapata et al., 2007: Zapata A, Kivell B, Han Y, Javitch JA, Bolan EA, Kuraguntla D, Jaligam V, Oz M, Jayanthi LD, Samuvel DJ, Ramamoorthy S, Shippenberg TS. Regulation of dopamine transporter function and cell surface expression by D3 dopamine receptors. *J Biol Chem*. 2007 Dec 7;282(49):35842-54.
- Zarpellon et al., 2008: Zarpellon A, Donella-Deana A, Folda A, Turetta L, Pavanetto M, Deana R. Serotonin (5-HT) transport in human platelets is modulated by Src-catalysed Tyr-phosphorylation of the plasma membrane transporter SERT. *Cell Physiol Biochem*. 2008;21(1-3):87-94.
- Zhang et al., 2006: Zhang X, Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. Functional polymorphisms of the brain serotonin synthesizing enzyme tryptophan hydroxylase-2. *Cell Mol Life Sci*. 2006 Jan;63(1):6-11.
- Zhang et al., 2007: Zhang YW, Gesmonde J, Ramamoorthy S, Rudnick G. Serotonin transporter phosphorylation by cGMP-dependent protein kinase is altered by a mutation associated with obsessive compulsive disorder. *J Neurosci*. 2007 Oct 3;27(40):10878-86.
- Zhang et al., 2010: Zhang X, Bearer EL, Boulat B, Hall FS, Uhl GR, Jacobs RE. Altered neurocircuitry in the dopamine transporter knockout mouse brain. *PLoS One*. 2010 Jul 9;5(7):e11506.

- Zhao et al., 2006: Zhao S, Edwards J, Carroll J, Wiedholz L, Millstein RA, Jaing C, Murphy DL, Lanthorn TH, Holmes A. Insertion mutation at the C-terminus of the serotonin transporter disrupts brain serotonin function and emotion-related behaviors in mice. *Neuroscience*. 2006 Jun 19;140(1):321-34.
- Zheng et al., 2006: Zheng G, Dwoskin LP, Crooks PA. Vesicular monoamine transporter 2: role as a novel target for drug development. *AAPS J*. 2006 Nov 10;8(4):E682-92.
- Zhong et al., 2008: Zhong P, Yuen EY, Yan Z. Modulation of neuronal excitability by serotonin-NMDA interactions in prefrontal cortex. *Mol Cell Neurosci*. 2008 Jun;38(2):290-9.
- Zhou et al., 1998: Zhou FC, Tao-Cheng JH, Segu L, Patel T, Wang Y. Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence. *Brain Res*. 1998 Sep 14;805(1-2):241-54.
- Zhou et al., 2002: Zhou FC, Lesch KP, Murphy DL. Serotonin uptake into dopamine neurons via dopamine transporters: a compensatory alternative. *Brain Res*. 2002 Jun 28;942(1-2):109-19.
- Zhou et al., 1995: Zhou QY, Palmiter RD. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell*. 1995 Dec 29;83(7):1197-209.
- Zhu et al., 1997: Zhu SJ, Kavanaugh MP, Sonders MS, Amara SG, Zahniser NR. Activation of protein kinase C inhibits uptake, currents and binding associated with the human dopamine transporter expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Sep;282(3):1358-65.
- Zhu et al., 2004: Zhu CB, Hewlett WA, Feoktistov I, Biaggioni I, Blakely RD. Adenosine receptor, protein kinase G, and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent up-regulation of serotonin transporters involves both transporter trafficking and activation. *Mol Pharmacol*. 2004 Jun;65(6):1462-74.
- Zhu et al., 2006: Zhu SW, Pham TM, Aberg E, Brené S, Winblad B, Mohammed AH, Baumans V. Neurotrophin levels and behaviour in BALB/c mice: impact of intermittent exposure to individual housing and wheel running. *Behav Brain Res*. 2006 Feb 15;167(1):1-8.
- Ziegler et al., 1999: Ziegler DR, Cass WA, Herman JP. Excitatory influence of the locus coeruleus in hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responses to stress. *J Neuroendocrinol*. 1999 May;11(5):361-9.
- Zobel et al., 2008: Zobel A, Jessen F, von Widdern O, Schuhmacher A, Höfels S, Metten M, Rietschel M, Scheef L, Block W, Becker T, Schild HH, Maier W, Schwab SG. Unipolar depression and hippocampal volume: impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Sep 5;147B(6):836-43.
- Zocchi et al., 2005: Zocchi A, Fabbri D, Heidbreder CA. Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex. *Neurosci Lett*. 2005 Oct 28;387(3):157-61.
- Zörner et al., 2003: Zörner B, Wolfer DP, Brandis D, Kretz O, Zacher C, Madani R, Grunwald I, Lipp HP, Klein R, Henn FA, Gass P. Forebrain-specific trkB-receptor knockout mice: behaviorally more hyperactive than "depressive". *Biol Psychiatry*. 2003 Nov 15;54(10):972-82.
- Zouk et al., 2007: Zouk H, McGirr A, Lebel V, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Dec 5;144B(8):996-1002.
- Zubenko et al., 2002: Zubenko GS, Hughes HB, Stiffler JS, Zubenko WN, Kaplan BB. Genome survey for susceptibility loci for recurrent, early-onset major depression: results at 10cM resolution. *Am J Med Genet*. 2002 May 8;114(4):413-22.
- Zuckerman et al., 2003: Zuckerman L, Rehavi M, Nachman R, Weiner I. Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Oct;28(10):1778-89.

The deletion of the microtubule-associated STOP protein affects the serotonergic mouse brain network

Vincent Fournet,^{*,†,1} Marion Jany,^{†,1} Véronique Fabre,[‡] Farah Chali,^{*} Didier Orsal,^{*} Annie Schweitzer,[†] Annie Andrieux,[†] Fany Messanvi,^{*} Bruno Giros,^{*} Michel Hamon,[§] Laurence Lanfumey,[§] Jean-Christophe Deloulme[†] and Marie-Pascale Martres^{*}

^{*}INSERM UMRS 952, CNRS UMR 7224, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

[†]INSERM U836, Grenoble Institut Neurosciences, CEA-iRTSV-GPC, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

[‡]INSERM UMRS 975, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

[§]INSERM UMRS 894, Université René Descartes, Paris, France

Abstract

The deletion of microtubule-associated protein stable tubule only polypeptide (STOP) leads to neuroanatomical, biochemical and severe behavioral alterations in mice, partly alleviated by antipsychotics. Therefore, STOP knockout (KO) mice have been proposed as a model of some schizophrenia-like symptoms. Preliminary data showed decreased brain serotonin (5-HT) tissue levels in STOP KO mice. As literature data demonstrate various interactions between microtubule-associated proteins and 5-HT, we characterized some features of the serotonergic neurotransmission in STOP KO mice. In the brainstem, mutant mice displayed higher tissue 5-HT levels and *in vivo* synthesis rate, together with marked increases in 5-HT transporter densities and 5-HT_{1A} autoreceptor levels and electrophysiological sensitivity, without modification of the serotonergic soma number. Conversely, in

projection areas, STOP KO mice exhibited lower 5-HT levels and *in vivo* synthesis rate, associated with severe decreases in 5-HT transporter densities, possibly related to reduced serotonergic terminals. Mutant mice also displayed a deficit of adult hippocampal neurogenesis, probably related to both STOP deletion and 5-HT depletion. Finally, STOP KO mice exhibited a reduced anxiety- and, probably, an increased helplessness-status, that could be because of the strong imbalance of the serotonin neurotransmission between somas and terminals. Altogether, these data suggested that STOP deletion elicited peculiar 5-HT disconnectivity.

Keywords: anxiety/depression, electrophysiology, neurogenesis, schizoaffective disorders, stable tubule only polypeptide, STOP KO mice.

J. Neurochem. (2010) **115**, 1579–1594.

Neuronal microtubules have major central functions as progenitor division, neuronal morphogenesis or differentiation and axonal transport. In line with the probable involvement of neuronal cytoskeleton disorganization in psychiatric disorders (Robertson *et al.* 2006; Ross *et al.* 2006; Talbot *et al.* 2006; Camargo *et al.* 2007; Desbonnet *et al.* 2009), mice lacking the protein STOP (stable tubule only polypeptide knock out, STOP KO, Andrieux *et al.* 2002), a microtubule-associated protein (MAP) essential for neuronal morphogenesis and maintenance (Bosc *et al.* 1996; Guillaud *et al.* 1998), display many characteristics, considered to be landmarks of schizophrenia (Frankle *et al.* 2003).

STOP KO mice exhibit brain anatomical abnormalities such as enlarged ventricles and reduced cortical and diencephalic volumes (Powell *et al.* 2007). They show

Received May 21, 2010; revised manuscript received October 8, 2010; accepted October 13, 2010.

Address correspondence and reprint requests to Marie-Pascale Martres, INSERM UMRS 952, CNRS UMR 7224, Université Pierre et Marie Curie, Physiopathologie des maladies du système nerveux central, 9 Quai Saint Bernard, case courrier 37, 75252 Paris cedex 5, France. E-mail: marie-pascale.martres@snv.jussieu.fr

¹These authors contributed equally to this study.

Abbreviations used: 5-HIAA, 5-hydroxyindolacetic acid; 5-HT, serotonin; 5-HTP, 5-hydroxytryptophan; aCSF, artificial CSF; BrdU, 5-bromo-2'-deoxyuridine; DA, dopamine; DCX, doublecortin; DISC1, disrupted in schizophrenia 1; DR, dorsal raphe; i.p., intra peritoneal; KO, knockout; MAP, microtubule-associated protein; SERT, serotonin transporter; SGZ, subgranular zone; STOP, stable tubule only polypeptide; SVZ, subventricular zone; TPH2, tryptophan hydroxylase 2; WT, wild-type.

hyperdopaminergia in the limbic system evidenced by an increased dopamine (DA) evoked efflux in the nucleus accumbens (Brun *et al.* 2005), a decreased DA uptake by accumbens synaptosomes, a lower level of D₂ and D₃ DA receptors in some brain areas (Bouvrais-Veret *et al.* 2008) and an increased glucose utilization in the DA cell body areas (Hanaya *et al.* 2008). Mutant mice also exhibit a probable hypoactivity of glutamatergic neurotransmission characterized by a decreased number of hippocampal synaptic vesicles and a deficit in the long term potentiation (Andrieux *et al.* 2002), a decreased vesicular glutamate transporter 1 mRNA level in hippocampus (Eastwood *et al.* 2007) and an increased glutamine metabolism (Brenner *et al.* 2007). STOP KO mice show purposeless and disorganized activity, impaired social interactions and maternal behavior (Andrieux *et al.* 2002; Begou *et al.* 2008). They are hypersensitive to the locomotor effect of mild stress and of psychostimulants as amphetamine, nicotine and cocaine (Brun *et al.* 2005; Bouvrais-Veret *et al.* 2007, 2008). Mutant mice are deficient in sensory-gating mechanisms (Fradley *et al.* 2005) and learning performance in the novel object recognition and olfactory discrimination tasks (Powell *et al.* 2007; Begou *et al.* 2008) and in the cued version of the Morris watermaze test (Bouvrais-Veret *et al.* 2007). Importantly, some symptoms appear post-pubertally (Begou *et al.* 2007) and part of dysfunctions are alleviated by chronic treatment with antipsychotics (Andrieux *et al.* 2002; Brun *et al.* 2005; Delotterie *et al.* 2009). Finally, the gene encoding MAP6, the human homolog of STOP, is localized on chromosome 11q14, a region highly associated with schizotypal personality disorders (Lewis *et al.* 2003) and an association between MAP6 gene polymorphism and schizophrenia has been reported (Shimizu *et al.* 2006).

Preliminary data on STOP KO mice showed significant alterations in brain levels of monoamines, including DA (Bouvrais-Veret *et al.* 2008) and serotonin (5-HT). Interactions between some neurotransmitters and MAPs have been reported at both the transcriptional and post-transcriptional levels. Concerning the serotonergic neurotransmission, convergent studies showed that (i) serotonin depletion in rats triggers a loss of MAP2 in hippocampal dendrites (Whitaker-Azmitia *et al.* 1995), (ii) acute or chronic antidepressant treatments with selective serotonin reuptake inhibitors stimulate microtubule dynamics in the rat hippocampus (Perez *et al.* 1995; Bianchi *et al.* 2009) and (iii) selective MAPs colocalize in cortical dendrites or directly interact with some serotonin receptors (Cornea-Hébert *et al.* 1999, 2002; Sun *et al.* 2008). Interestingly, epidemiologic studies showed co-segregation of schizophrenia and mood disorders within families (Laursen *et al.* 2005; Gottesman *et al.* 2010) and recent genetic investigations point at various susceptibility genes common to these psychiatric disorders, such as those encoding DISC1 (disrupted-in-schizophrenia1), neu-

regulin 1, dysbindin-1 and catechol-*O*-methyltransferase (Craddock and Forty 2006). Finally, mice with mutations in the DISC1 gene exhibit phenotype related to either schizophrenia or depression, depending on the location of the punctual mutation (Clapcote *et al.* 2007).

For all these reasons, we investigated the effects of the microtubule-associated STOP protein deletion on various parameters of serotonergic neurotransmission in STOP KO mice, using molecular, anatomical, physiological and behavioral approaches. Altogether, our results showed that STOP deletion triggers dramatic alterations of the serotonin neurotransmission, with marked imbalance of 5-HT tone in brainstem vs. forebrain areas and associated consequences on adult hippocampal neurogenesis and on anxiety- and depression-related behaviors.

Materials and methods

Animals

Stable tubule only polypeptide deficient mice were obtained by putting the lacZ gene in the place of the exon 1 of STOP gene (MAP6, Denarier *et al.* 1998), present in all characterized STOP isoforms (A-, E-, F-, N- and O-STOP, Aguezzoul *et al.* 2003; Galiano *et al.* 2004). Thus, the exon 1 deletion results in the absence of any detectable STOP isoforms in STOP KO mice (Andrieux *et al.* 2002). Homozygous wild-type (WT) mice and STOP KO littermates were obtained by crossing (F2) heterozygous 50 : 50 BALBc/129 SvPas-F1 and genotyped as previously described (Andrieux *et al.* 2002). Animals were kept under standard conditions, with a 12 h light/dark cycle (lights on at 07:30 h) and allowed to habituate to the animal holding room for at least 1 week prior to use. All experiments were conducted on WT and STOP KO mice of the same litters and at 3–5 months of age, in accordance with the European Communities Council directive (86/809/EEC).

Drugs

5-Bromo-2'-deoxyuridine (BrdU), clorgyline hydrochloride, 5-hydroxytryptamine hydrochloride (5-HT, serotonin), fluoxetine hydrochloride and 3-hydroxy-benzylhydrazine (NSD 1015) were purchased from Sigma-Aldrich (Saint Quentin-Fallavier, France). Venlafaxine hydrochloride was from Tocris (Bristol, UK) and ipsapirone hydrochloride from Bayer-Troponwerke (Cologne, Germany). BrdU, clorgyline, NSD 1015 and venlafaxine were dissolved in 0.9% NaCl and administered intraperitoneally (100 µL per 10 g body weight). Polyclonal antibodies against rabbit anti-5-HT were from Calbiochem (La Jolla, CA, USA), rabbit anti-tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) and guinea pig anti-doublecortin (DCX) from Chemicon (Temecula, CA, USA), rat anti-BrdU from Abcys (Paris, France), mouse anti-Mash1 from BD Pharmingen (Franklin Lakes, NJ, USA), mouse anti-NeuN from Millipore (Molsheim, France) and rabbit anti-β-galactosidase from Rockefeller (New York, NY, USA). [³H]Citalopram (2.22–3.18 TBq/mmol) and [methyl-³H]WAY 100635 (2.22–3.18 TBq/mmol) were purchased from GE Healthcare (Orsay, France) and [¹²⁵I]-IgG (74–370 kBq/µg, 9 kBq/mL) from Perkin Elmer (Orsay, France).

Determination of 5-HT, 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxyindolacetic acid tissue levels and of *in vivo* tryptophan hydroxylase activity

The concentrations of endogenous 5-HT, its precursor 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and its metabolite 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) were determined by HPLC and electrochemical detection as previously reported (Bouvrais-Veret *et al.* 2008). After centrifugation and neutralization, 10 μ L-aliquots of brain homogenates were injected into a HPLC column (Ultrasphere IP, Beckman, Villepinte, France; 25 \times 4.6 cm, C18 reversed-phase, particle size 5 μ m). The mobile elution phase (flow rate: 1 mL/min) consisted of 70 mM KH₂PO₄, 2.1 mM triethylamine, 0.1 mM EDTA, 1.25 mM octane sulphonate and 16% methanol, adjusted to pH 3.02. The electrochemical detection system (ESA 5011, Bedford, MA, USA) comprises an analytical cell with dual coulometric monitoring electrodes (+50 mV and +350 mV).

For the *in vivo* measurement of TPH2 activity, animals received 100 mg/kg NSD 1015 intra peritoneal (i.p.), to block aromatic L-amino acid decarboxylase, and were killed 30 min later. Accumulated 5-HTP levels were measured as described above.

Autoradiographic labelings

Mice were killed by cervical dislocation and their brains frozen in isopentane at -30°C . Serial 10 μ m coronal sections were cut at -20°C , thaw-mounted on Superfrost Plus[®] slides (Mensel-Glaser, Braunschweig, Germany) and stored at -80°C until use.

Radiolabeling of 5-HT transporter and 5-HT1A receptors

Labeling of the 5-HT transporter (SERT) was performed according to Fabre *et al.* (2000b), by incubating slides for 60 min at 22°C in 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 120 mM NaCl, 5 mM KCl and 2.5 nM [³H]citalopram, without or with 10 μ M fluoxetine to determine non-specific binding. Sections were then washed, dried and exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen (Fujifilm Europe, GmbH, Dusseldorf, Germany) for 1 week. Labeling of 5-HT1A receptors was done as previously reported (Fabre *et al.* 2000a), by incubating sections for 60 min at 22°C in 100 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 2 nM [methoxy-³H]WAY 100635, without or with 10 μ M 5-HT to determine non-specific binding. After washes and drying, sections were exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 3 weeks.

Autoradiographic quantification

Standard radioactive microscales were exposed onto each Imaging screen to ensure that labeling densities were in the linear range. The screens were scanned with a Fuji Bioimaging Analyzer BAS-5000 and the densitometry performed with MCIDTM analysis software. Specific labelings of four sections per area were averaged per mouse.

Electrophysiological recordings

Extracellular recordings of dorsal raphe 5-HT neurons were performed on slices as previously reported (Mannoury la Cour *et al.* 2001). The mouse brains were immersed in an ice-cold artificial CSF (aCSF) containing 126 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 1.2 mM NaH₂PO₄, 1.3 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 25 mM NaHCO₃ and 11 mM D-glucose, maintained at pH 7.3 by continuous bubbling with carbogen (95% O₂/5% CO₂) for 1 h at 22°C . Then, 400 μ m coronal sections were placed on a nylon mesh and superfused

continuously with oxygenated aCSF (34°C , 2–3 mL/min). Extracellular recordings were made with glass microelectrodes filled with 2 M NaCl (10–15 M Ω). Baseline activity was recorded for 5–10 min before the application of the 5-HT1A receptor agonist ipsapirone (0–100 nM). The integrated firing rate was computed as consecutive 10 s samples. The effect of ipsapirone was evaluated by comparing the mean discharge frequency during 2 min before its addition with that recorded at the peak of its action, that is, 3–10 min after starting ipsapirone infusion.

Immunohistochemistry

Mice received an i.p. injection of 10 mg/kg clorgyline 3 h before anesthesia by sodium pentobarbital (80 mg/kg, i.p.) and were perfused transcardially with 4% paraformaldehyde. After post-fixation overnight, 30 μ m-coronal sections were cut using a vibratome.

After treatment with 3% H₂O₂, free-floating sections were pre-incubated in phosphate-buffered saline containing 4% bovine serum albumin and 0.1% Triton X-100 for 1 h at 22°C . Sections were incubated overnight at 4°C with polyclonal antibodies against 5-HT (1 : 100 000), TPH2 (1 : 1500), or SERT (1 : 3600, a generous gift of R.D. Blakely). Sections were then immunolabeled by the immunoperoxidase method as previously described (Bernard *et al.* 2008).

Serotonin soma counting and fiber density determination

For each mouse, 5-HT- and TPH2-immunoreactive neurons were counted within the dorsal raphe (DR) and the median raphe nuclei (Bregma -4.16 to -5.02 , according to Franklin and Paxinos 1997) and SERT-immunoreactive fiber density was measured within the dorsal dentate gyrus (Bregma -2.06 to -1.46) and the cingulate cortex (Cg Cx, Bregma 1.10 to 1.70). Sections were observed under bright field illumination and the resultant signals were quantified using the cell counting software Mercator Lite 3.0B (Explora Nova, La Rochelle, France) or the multi length and surface measure functions of the software Image J (NIH, Bethesda, MD, USA). All the cell counts, the fiber lengths and the surface areas were measured using an optic microscope (Zeiss Axioscop 2 plus, Le Pecq, France) at 40 \times magnification and a RVB camera (Zeiss AxioCam, Le Pecq, France). The number of 5-HT- and TPH2-positive cells, within the DR and the median raphe, was determined in seven different coronal sections, 120 μ m apart, and were averaged per region and per mouse. To avoid false double counting, only cells with nucleus were taken into account. The SERT-immunoreactive fiber lengths were determined in 10 microscopic fields randomly selected per section, corresponding to 10% of the dentate gyrus or the Cg Cx, in five different coronal sections, 120 μ m apart, without considering the intensity of staining. The fiber densities, calculated as the ratio of the total fiber lengths over the total surface of the microscopic fields, were finally averaged per region and per mouse.

Quantitative determination of neurogenesis

To analyze cell proliferation, mice were i.p. injected with 100 mg/kg BrdU, twice a day for 2 days and killed on the third day. To analyze neurogenesis and survival, mice received 50 mg/kg BrdU twice a day for 4 days and were killed 6 weeks later. After perfusion with 4% paraformaldehyde, the brains were cryoprotected in 30% sucrose and coronal free-floating sections were collected.

For immunofluorescence, labelings were performed as previously described (Raponi *et al.* 2007) using rat anti-BrdU (1 : 500), mouse anti-Mash1 (1 : 100), guinea pig anti-DCX (1 : 2000), mouse anti-NeuN (1 : 4000) and rabbit anti- β -galactosidase (1 : 1000). The double BrdU-NeuN immunolabeling and the immunoperoxidase BrdU labeling were performed as reported (Tang *et al.* 2009).

Immunoperoxidase BrdU labeled nuclei were counted within the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus, using optical microscope Nikon TS 100 (Kingston, England), on one over eight free-floating 20- μ m sections per mouse. The number of BrdU/NeuN double labeled cells was quantified using a confocal microscope Leica TCP SP2 (Wetzlar, Germany). NeuN immunoreactivity of each BrdU cells was analyzed in the entire *z*-axis with a 0.5 μ m step to exclude false double labeling. One over six free-floating 25- μ m sections was analyzed per mouse, spanning the dentate gyrus.

Behavioral investigations

All the behavioral experiments were performed between 10:00 and 16:00 h, on males and/or females of both genotypes, as specified.

Elevated plus maze test

The elevated plus maze test was conducted in an apparatus consisting of a central platform (7 \times 7 cm), two open and two closed arms (30 \times 7 cm), located at a height of 55 cm above the floor, under a 50 lux illumination. Mice placed in the central platform were allowed to freely explore the maze for 5 min. Scores of mice which did make less than five entries into the open + closed arms or which did not entry into the open or closed arms were not taken into account in the statistical analyses.

Open field test

The open field test was conducted in a 100 lux illuminated sound-attenuated room. Mice were introduced in a corner of the arena (100 \times 100 \times 30 cm) and allowed to freely explore the open field for 9 min. Scores of mice that did not visit the central square were not taken into account in the statistical analyses.

Tail suspension test

Thirty minutes after *i.p.* administration of saline or venlafaxine, mice were suspended by the tail, using a paper adhesive tape, to a hook in a chamber of the apparatus (Idtech Bioseb ATP, Vitrolles, France). Their immobility time was mechanically and automatically recorded during a 6-min test period.

Treadmill locomotion

Motor performances of female mice were assessed according to (Antri *et al.* 2003; Lapointe *et al.* 2006). Briefly, mice were placed with all four limbs on a moving treadmill and allowed to walk freely. In order to determine the maximal speed (V_{\max}) at which mice were able to run, the speed of the treadmill belt was progressively increased until mice gave up running. The evaluation of locomotor capabilities of the animals was done by the observation of four parameters: capability to support the body weight with limbs, interlimb coordinations, quality of foot placement on the walking surface and amplitude of the locomotor movement. Motor performances were quoted on a scale using a maximal score of 22 points.

Statistical analyses

Data were subjected to factorial one-, two-, three or four-way ANOVA, with sex, genotype or treatment as between-group factors and time as within-group factor. Significant main effects were further analyzed by *post hoc* comparisons of means using Fisher's test.

The concentration of ipsapirone producing 50% reduction (IC_{50}) of DR 5-HT neuron firing was calculated by nonlinear regression using GraphPad Prism 5.0a software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). The means \pm SEM were compared using Student's *t*-test. For all tests, statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

5-HT levels and *in vivo* tryptophan hydroxylase activity

We first measured the tissue levels of 5-HT and its main metabolite 5-HIAA, as well the *in vivo* TPH2 activity in various areas of WT and STOP KO mice of both genders in equal proportion (Table 1). No significant differences between genders [5-HT: $F_{(1,68)} = 0.84$; 5-HIAA: $F_{(1,68)} = 0.02$, 5-HTP: $F_{(1,127)} = 0.09$] were noted and data for males and females were pooled.

A trend to higher levels of 5-HT and 5-HIAA was found in the brainstem containing the raphe nuclei in STOP KO vs. WT mice. In contrast, 5-HT and 5-HIAA levels were significantly lower in forebrain areas in mutant mice, except in the substantia nigra plus the ventral tegmental area where no differences were found compared to WT mice. The parallel decreases of 5-HT and 5-HIAA levels resulted in no significant modifications of their ratio in all studied areas, suggesting that the turnover of 5-HT was not altered in STOP KO vs. WT mice.

The *in vivo* TPH2 activity (estimated from 5-HTP accumulation) in STOP KO vs. WT mice was significantly higher in the brainstem, lower in the hippocampus, the striatum and the frontal cortex and not modified in the substantia nigra + the ventral tegmental area and in the nucleus accumbens.

5-HT transporter densities

The densities of the 5-HT transporter (SERT) were determined by quantification of autoradiographic [3 H]citalopram labeling in various brain areas of WT and STOP KO mice of both genders in equal proportion (Fig. 1, Table 2). Analyses of data showed no significant effect of gender [$F_{(1,348)} = 0.11$].

The relative density of SERT was markedly altered in all areas studied in STOP KO vs. WT mice. It was significantly higher by 90–120% in both the dorsal and median raphe nuclei and by 40–60% in the substantia nigra and the ventral tegmental area of mutants compared to WT mice. In contrast, SERT level was significantly less in all forebrain areas examined in mutants. The amplitude of the reduction varied from 20% to 90%, according to areas.

Table 1 5-HT and 5-HIAA levels and *in vivo* TPH2 activity in some brain areas of WT and STOP KO mice

Area	Genotype	5-HT	5-HIAA	5-HTP
Brainstem	WT	(6) 0.65 ± 0.07	(6) 0.65 ± 0.06	(6) 374 ± 15
	KO	(6) 0.78 ± 0.06 +19% ns	(6) 0.80 ± 0.08 +23% ns	(6) 492 ± 29 +32%**
SN + VTA	WT	(6) 1.23 ± 0.09	(6) 0.82 ± 0.08	(12) 729 ± 67
	KO	(6) 1.31 ± 0.13 +6% ns	(6) 0.88 ± 0.07 +7% ns	(12) 838 ± 82 +15% ns
Hippocampus	WT	(6) 0.33 ± 0.03	(6) 0.25 ± 0.03	(12) 214 ± 13
	KO	(6) 0.17 ± 0.02 -48%**	(6) 0.16 ± 0.02 -36%*	(11) 115 ± 10 -46%***
Caudate putamen	WT	(6) 0.45 ± 0.06	(6) 0.30 ± 0.04	(11) 226 ± 14
	KO	(6) 0.28 ± 0.03 -38%*	(6) 0.20 ± 0.02 -33%*	(13) 175 ± 16 -22%*
Nucleus accumbens	WT	(6) 0.38 ± 0.03	(6) 0.26 ± 0.01	(12) 296 ± 30
	KO	(6) 0.20 ± 0.03 -48%***	(6) 0.16 ± 0.02 -39%**	(12) 262 ± 22 -12% ns
Frontal cortex	WT	(6) 0.42 ± 0.03	(6) 0.18 ± 0.02	(12) 154 ± 9
	KO	(6) 0.20 ± 0.02 -51%***	(6) 0.08 ± 0.01 -54%***	(12) 100 ± 11 -35%***

5-HT and 5-HIAA levels are expressed as means ± SEM in µg/g fresh tissue. For the determination of *in vivo* TPH2 activity, mice received 100 mg/kg NSD 1015 30 min before killing. Respective basal 5-HTP levels were subtracted from 5-HTP accumulated after NSD 1015 administration. Data are expressed as means ± SEM in ng/g/30 min. The number of total mice (equal number of females and males) is indicated in parentheses. SN, substantia nigra; VTA, ventral tegmental area. Fisher's test: ns, non-significant; * $p < 0.050$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.001$, comparison between genotypes.

The opposite variations of SERT levels in brainstem vs. forebrain areas were confirmed by measuring [³H]citalopram specific binding to membrane preparations (Table S1).

Analysis of the variations of SERT density in various brain areas of STOP KO compared to WT mice showed that they grossly followed both rostro-caudal and dorso-ventral gradients, with the higher decrease in the retrosplenial cortex at the anteriority level of the raphe nuclei and of the substantia nigra in mutants (Table 2). A highly significant correlation [$r^2 = 0.8364$, $F_{(1,26)} = 148.3$, $p < 0.0001$] was found between SERT level decreases and 5-HT fiber length (determined according to Vertes 1991 and Vertes *et al.* 1999; Figure S1).

Density and function of the 5-HT1A autoreceptors

We quantified the densities of 5-HT1A receptors radiolabeled by [³H]WAY100635 (Fig. 1, Table 3), localized on both the serotonergic (autoreceptors) and non-serotonergic (post-synaptic receptors) somas (Verge *et al.* 1986). Analyses of data showed no significant effect of gender (equal proportion of females and males, $F_{(1,256)} = 0.39$).

In STOP KO compared to WT mice, the density of 5-HT1A receptors was significantly increased by 60–70% in the dorsal and median raphe nuclei and by 30% in the retrosplenial cortex, at the anteriority level of the substantia

nigra, whereas it was not significantly modified in all the other areas studied, except in the cingulate cortex where it decreased by 20%.

We then assessed whether the increased 5-HT1A autoreceptor labeling has consequences on the control of 5-HT neuron firing (Fig. 2). Statistical analysis revealed no significant effect of genotype on the basal firing activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of STOP KO compared to WT male mice (Fig. 2b). The addition of the 5-HT1A receptor agonist ipsapirone to aCSF superfusing slices resulted in a concentration-dependent inhibition of the dorsal raphe neuron firing (Fig. 2a and c). Inhibitions by ipsapirone at 30 and 60 nM were significantly higher in STOP KO than in WT mice (Fig. 2c). This larger response in mutant mice yielded a leftward displacement of the concentration-response curve and a significant 37% decrease of the IC₅₀ value of ipsapirone, that is, 35.6 ± 2.7 nM and 22.3 ± 1.5 nM, $p < 0.01$, in WT vs. STOP KO mice, respectively.

Serotonin soma counting and fiber density determination

Serotonergic somas of male WT and STOP KO mice were labeled by an antiserum directed against either TPH2, or 5-HT after administration of a monoamine oxidase A inhibitor to increase 5-HT tissue levels (Fig. 3 and Table 4). Seroto-

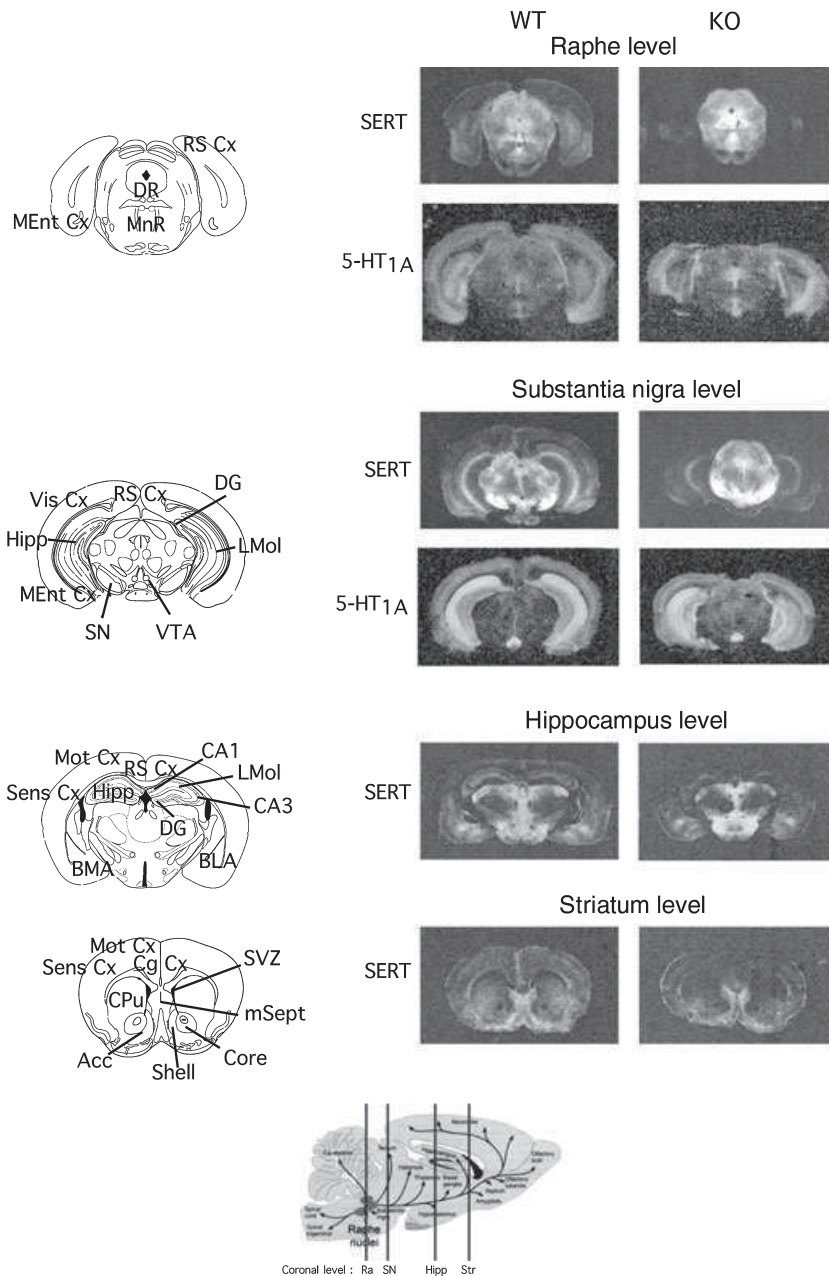


Fig. 1 Representative autoradiographic labelings of serotonin transporter (SERT) and 5-HT_{1A} receptors in brain areas of WT and STOP KO mice. Note that the labeling of SERT and 5-HT_{1A} receptors was performed on consecutive slices and, consequently, that the greatly diminished SERT labeling in the STOP KO mouse cortical areas was not because of a loss of cortical tissues. Bottom: Schematic representation of the 5-HT brain pathways ([http://www.colorado.edu/intphys/Class/IPHY3730/image/figure 6-6](http://www.colorado.edu/intphys/Class/IPHY3730/image/figure%206-6)) and of the four coronal levels studied: anterior raphe nuclei (Ra, bregma = -4.20 to -4.60), substantia nigra (SN, bregma = -2.92 to -3.88), dorsal hippocampus (Hipp, bregma = -1.06 to -1.80) and striatum (Str, bregma = 1.54 to 0.98), according to Franklin and Paxinos (1997). Acc, nucleus accumbens; BLA, basolateral amygdala; BMA, basomedial amygdala; CA1-CA3, CA1, CA3 fields of Ammon's horn in the hippocampus; Cg Cx, cingulate cortex; Core, core of the nucleus accumbens; CPu, caudate-putamen; DG, dentate gyrus of the hippocampus; DR, dorsal raphe nucleus; Hipp, hippocampus; LMol, lacunosum moleculare field of the hippocampus; MEEnt Cx, Medial entorhinal cortex; MnR, median raphe nucleus; Mot Cx, motor cortex; mSept, medial septum; RS Cx, retrosplenial cortex; Sens Cx, somatosensory cortex; Shell, shell of the nucleus accumbens; SN, substantia nigra; SVZ, subventricular zone; Vis Cx, visual cortex; VTA, ventral tegmental area.

nergic terminals were immunolabeled by a SERT antiserum in two projection areas, the dentate gyrus in the dorsal hippocampus and the cingulate cortex. Statistical analyses of data in the raphe nuclei showed a significant effect of area [$F_{(1,32)} = 500.41$, $p < 0.0001$], but no significant effect of the genotype and antiserum. As cell bodies were numbered without taking into account the intensity of the TPH2 immunostaining per soma, it is difficult to assess if the higher *in vivo* synthesis rate in the brainstem of STOP KO mice (Table 1) was because of an increased TPH2 availability and/or to change in its kinetic properties.

In contrast, analyses of data in the two terminal areas examined showed a significant effect of genotype and area on

the SERT immunolabeled serotonergic fiber density [genotype: $F_{(1,16)} = 103.81$, $p < 0.0001$; area: $F_{(1,16)} = 16.58$, $p = 0.0009$; genotype \times area: $F_{(1,16)} = 6.30$, $p = 0.0232$]. A profound decrease of SERT immunostained fibers was found in both the dentate gyrus of the anterior hippocampus (-60%) and the cingulate cortex (-66%) of STOP KO mice, in agreement with SERT autoradiographic labeling data.

Quantitative determination of neurogenesis

Neurogenesis was quantified in the adult hippocampus and subventricular zone of male mice of both genotypes (Figs 4 and S3). We first compared the progenitor cell proliferation in the SGZ of the dentate gyrus of WT and

Table 2 Densities of SERT in brain areas of WT and STOP KO mice

Coronal level	Area	WT	KO	KO/WT (%)
Raphe	RS Cx	(6) 7.3 ± 1.1	(6) 0.60 ± 0.15	-92***
	DR	(6) 103.3 ± 20.6	(6) 227.4 ± 17.9	+121**
	MnR	(6) 106.1 ± 14.8	(6) 201.2 ± 13.2	+90**
	MEnt Cx	(6) 10.2 ± 1.3	(6) 1.9 ± 0.4	-82***
SN	RS Cx	(7) 11.0 ± 0.8	(6) 0.92 ± 0.15	-92***
	Vis Cx	(7) 8.4 ± 0.7	(6) 1.4 ± 0.2	-84***
	SN	(7) 144.5 ± 11.0	(6) 206.1 ± 8.7	+43**
	VTA	(7) 114.1 ± 10.2	(6) 181.9 ± 13.4	+59**
	Hipp	(7) 26.1 ± 1.7	(6) 12.2 ± 0.7	-55***
	DG	(7) 22.7 ± 3.2	(6) 9.0 ± 0.8	-61**
	LMol	(7) 35.4 ± 2.8	(6) 17.1 ± 1.1	-52***
	MEnt Cx	(7) 38.4 ± 2.5	(6) 10.4 ± 2.2	-73***
Hippocampus	RS Cx	(6) 18.9 ± 1.9	(6) 4.6 ± 0.2	-75***
	Mot Cx	(6) 10.6 ± 1.5	(6) 2.7 ± 0.4	-75***
	Sens Cx	(6) 11.0 ± 1.3	(6) 3.5 ± 0.4	-68**
	Hipp	(6) 18.6 ± 2.2	(6) 12.5 ± 0.6	-33*
	CA1	(6) 16.6 ± 1.8	(6) 9.9 ± 0.6	-40*
	CA3	(6) 23.0 ± 2.9	(6) 12.6 ± 1.0	-45**
	DG	(6) 31.3 ± 3.0	(6) 24.4 ± 1.2	-22*
	LMol	(6) 25.5 ± 1.3	(6) 17.8 ± 1.3	-30*
	BLA	(6) 72.4 ± 6.3	(6) 45.8 ± 1.2	-37*
	BMA	(6) 59.1 ± 7.3	(6) 39.5 ± 1.5	-33*
Striatum	Cg Cx	(7) 33.7 ± 2.7	(7) 12.3 ± 1.7	-64***
	Mot Cx	(7) 19.5 ± 1.9	(7) 9.8 ± 1.1	-50**
	Sens Cx	(7) 21.6 ± 2.0	(7) 14.1 ± 0.9	-35*
	CPu	(7) 29.6 ± 2.2	(7) 17.1 ± 1.1	-42**
	SVZ	(5) 33.7 ± 3.4	(5) 20.2 ± 2.6	-40*
	N Acc	(7) 36.2 ± 2.4	(7) 25.2 ± 1.8	-30*

Densities are the means ± SEM of specific [³H]citalopram autoradiographic labelings in nCi/mg. The total number of mice (quasi equal proportion of females and males) is indicated in parentheses. See Fig. 1 for the anteriority of the various coronal levels. BLA, basolateral amygdala; BMA, basomedial amygdala; CA1–CA3, CA1, CA3 fields of Ammon's horn in the hippocampus; Cg Cx, cingulate cortex; CPu, caudate-putamen; DG, dentate gyrus of the hippocampus; DR, dorsal raphe nucleus; Hipp, hippocampus; LMol, lacunosum moleculare field of the hippocampus; MEnt Cx, Medial entorhinal cortex; MnR, median raphe nucleus; Mot Cx, motor cortex; N Acc, nucleus accumbens; RS Cx, retrosplenial cortex; Sens Cx, somatosensory cortex; SN, substantia nigra; SVZ, subventricular zone; Vis Cx, visual cortex; VTA, ventral tegmental area. Fisher's test: * $p < 0.010$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$, comparison between genotypes.

STOP KO adult mice and found a significant 28% decrease [$F_{(1,13)} = 8.47$, $p = 0.034$] in the number of BrdU positive cells in mutants (Fig. 4a). Furthermore, the number of BrdU/NeuN positive cells was significantly decreased by 53% [$F_{(1,6)} = 7.47$, $p = 0.0122$] in the granular layer of STOP KO mice (Fig. 4b). These results indicated a deficit in the number of both proliferating cells and integrated new neurons in mutants. In contrast, no significant effect of genotype was found on the number of BrdU positive cells in the subventricular zone (SVZ) and of new neurons in the granular layer of the olfactory bulb (Figure S3).

Hippocampal localization of the STOP protein

To assess the potential effect of STOP protein on neurogenesis, we characterized its expression profile in the two adult germinal zones, SGZ and SVZ. In the hippocampus, STOP immunolabeling was found mostly in dendrites and axons, but not in the cell bodies (Andrieux *et al.* 2002; Couegnas *et al.* 2007). Thus, a direct immunolabeling of STOP protein does not allow a precise identification of individual neurons expressing STOP protein. We took advantage of the knockout mouse construction where the lacZ gene was introduced under the control of the STOP promoter to establish the profile of STOP transcription in

Coronal level	Area	WT	KO	KO/WT (%)
Raphe	RS Cx	(6) 8.18 ± 0.31	(7) 8.18 ± 0.28	0
	DR	(6) 9.13 ± 1.07	(7) 15.53 ± 1.02	+70**
	MnR	(6) 8.77 ± 0.97	(7) 14.12 ± 1.19	+61*
	MEnt Cx	(6) 14.37 ± 0.93	(7) 15.16 ± 0.49	+6 ns
SN	RS Cx	(7) 6.18 ± 0.21	(6) 8.16 ± 0.18	+32**
	Hipp	(7) 20.57 ± 1.42	(6) 20.00 ± 0.55	-3 ns
	CA1	(7) 29.25 ± 1.74	(6) 26.90 ± 1.59	-8 ns
	DG	(7) 12.65 ± 0.63	(6) 13.76 ± 0.76	+9 ns
	LMol	(7) 35.95 ± 3.59	(6) 30.05 ± 1.40	-15 ns
	MEnt Cx	(6) 9.04 ± 0.54	(6) 9.28 ± 0.34	+3 ns
Hippocampus	RS Cx	(6) 7.15 ± 0.35	(7) 7.00 ± 0.41	-2 ns
	Hipp	(7) 24.48 ± 0.82	(8) 23.14 ± 1.11	-5 ns
	CA1	(6) 36.41 ± 0.79	(6) 36.07 ± 1.18	-1 ns
	CA3	(6) 14.84 ± 0.69	(6) 12.64 ± 0.39	-15 ns
	LMol	(6) 36.54 ± 1.28	(6) 37.73 ± 0.59	+3 ns
	BLA	(6) 15.16 ± 0.83	(7) 15.34 ± 0.78	-1 ns
	BMA	(6) 14.42 ± 1.35	(7) 12.17 ± 1.44	-16 ns
Striatum	Cg Cx	(7) 10.00 ± 0.48	(8) 8.22 ± 0.24	-18*
	lSept	(7) 24.30 ± 1.30	(6) 24.36 ± 0.72	0
	mSept	(7) 28.44 ± 1.13	(6) 27.18 ± 0.0	-4 ns

Table 3 Density of 5-HT_{1A} receptor in brain of WT and STOP KO mice

Densities are the means ± SEM of specific autoradiographic [³H]WAY 100635 labelings in nCi/mg. The total number of mice (quasi equal proportion of females and males) is indicated in parentheses. See Fig. 1 for the anteriority of the various coronal levels. BLA, basolateral amygdala; BMA, basomedial amygdala; CA1–CA3, CA1, CA3 fields of Ammon's horn in the hippocampus; Cg Cx, cingulate cortex; DG, dentate gyrus of the hippocampus; DR, dorsal raphe nucleus; Hipp, hippocampus; LMol, lacunosum moleculare field of the hippocampus; lSept, lateral septum; MEnt Cx, Medial entorhinal cortex; MnR, median raphe nucleus; mSept, medial septum; RS Cx, retrosplenial cortex. Fisher's test: ns, non-significant, **p* < 0.010, ***p* < 0.001, comparison between genotypes.

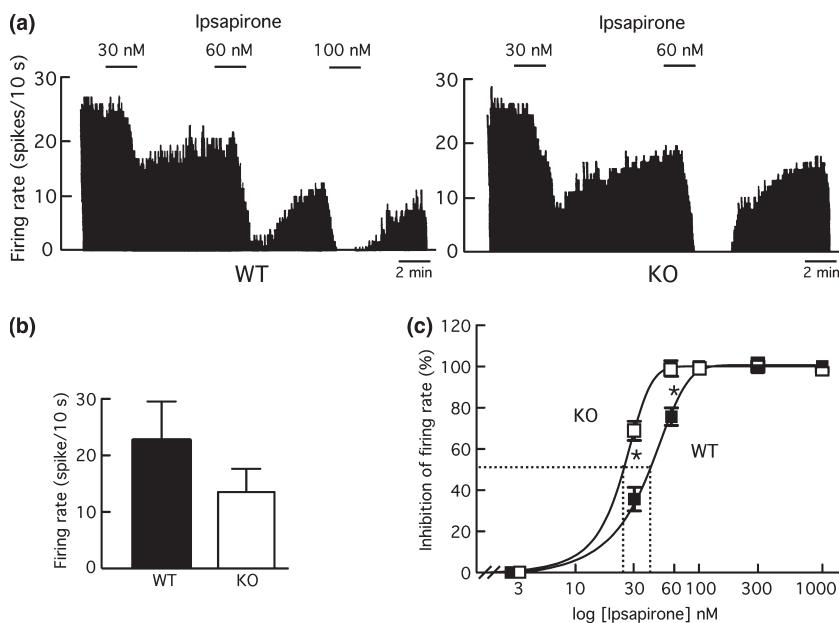


Fig. 2 Electrophysiological effect of the 5-HT_{1A} autoreceptor agonist ipsapirone in the dorsal raphe of WT and STOP KO male mice. (a) Integrated firing rate histograms (in spikes/10 s), with or without ipsapirone at increasing concentrations. (b) Spontaneous firing rate in WT and STOP KO mice. (c) Concentration-dependent inhibition by ipsapirone of the firing of 5-HT neurons. Inhibitions (means ± SEM of three WT and four KO) are expressed as % of basal firing. The dotted lines illustrate the determination of the IC₅₀ values. **p* < 0.010 by the Fisher's test.

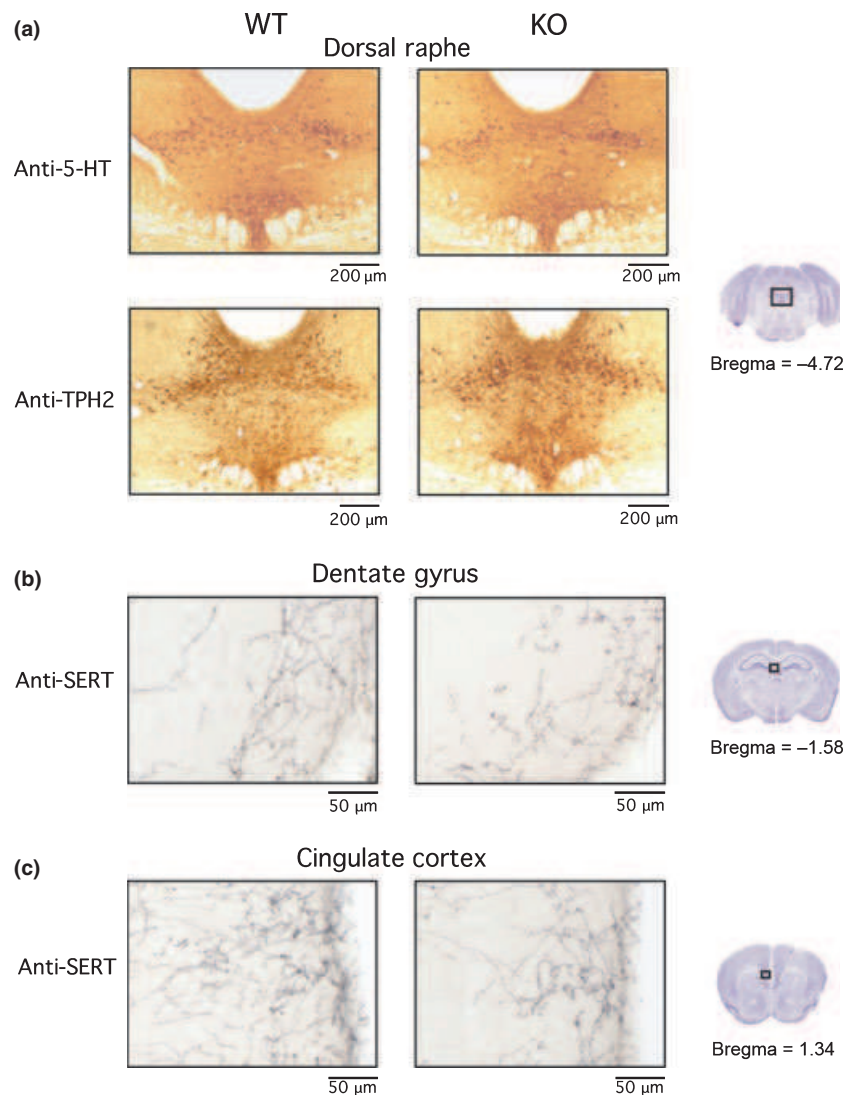


Fig. 3 Determination of the number of 5-HT somas and of the density of 5-HT terminals in WT vs. STOP KO male mice. Serotonergic somas at the level of the dorsal and median raphe nuclei were immunolabeled by antiserum against 5-HT or TPH2. Terminals at the level of dentate gyrus of the hippocampus and of cingulate cortex were immunolabeled with an antiserum against SERT.

Table 4 5-HT soma number and terminal density in brain areas of WT and STOP KO mice

Area	Antibody	WT	KO	KO/WT (%)
Number of somas				
Dorsal raphe	Anti-5-HT	(5) 372 ± 19	(5) 376 ± 21	+1 ns
	Anti-TPH2	(5) 388 ± 24	(5) 375 ± 25	-3 ns
Median raphe	Anti-5-HT	(5) 119 ± 4	(5) 120 ± 3	+1 ns
	Anti-TPH2	(5) 123 ± 7	(5) 132 ± 5	+7 ns
Fiber density (μm/μm ²)				
Dentate gyrus	Anti-SERT	(5) 0.068 ± 0.003	(5) 0.027 ± 0.004	-60*
Cingulate cortex	Anti-SERT	(5) 0.104 ± 0.006	(5) 0.035 ± 0.008	-66*

Data are the means ± SEM. The number of male mice is indicated in parentheses. *Post hoc* Fisher's test: ns, non-significant, **p* < 0.001, comparison between genotypes.

the adult germinal zones, by β -galactosidase immunostaining present in the cytoplasmic/nuclear compartment (Cougnas *et al.* 2007).

Expression of β -galactosidase in the granular layer of the dentate gyrus of male heterozygous mice appeared mostly

in cells co-expressing the mature neuronal marker NeuN (Fig. 4c-i,ii) and in cells positive for DCX located in the molecular layer (probably corresponding to granule cells starting integrating process). In contrast, neither immature migrating neurons located in the SGZ (Fig. 4c-iii), nor

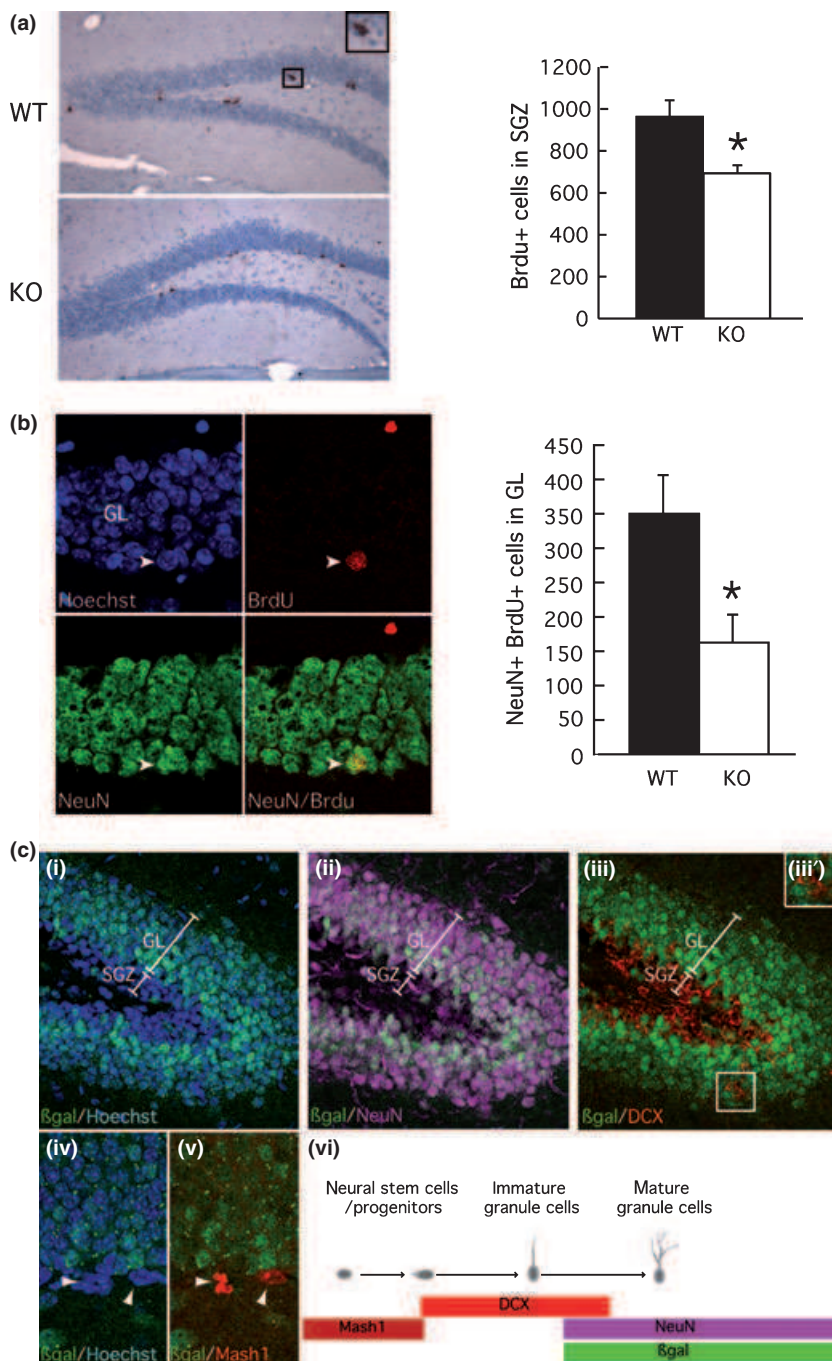


Fig. 4 Neurogenesis in the hippocampus of adult WT and STOP KO male mice. (a) Left: representative photograph of BrdU peroxidase immunolabeled cells in the dentate gyrus of WT and STOP KO mice. Inset shows a cluster of BrdU positive cells. Right: number (means \pm SEM of nine WT and six KO mice) of BrdU-positive cells in the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus (coronal level: Bregma -1.22 to -2.70). (b) Left: confocal imaging reveals that BrdU positive (red) newborn cells in the granular layer (GL) of dentate gyrus differentiate into mature NeuN (green) neurons (arrowhead). Right: number (means \pm SEM of four WT and four KO mice) of double BrdU- and NeuN-positive cells in the granular layer (GL) of the dentate gyrus. (c) Promoter STOP activity starts with granule cells differentiation. A representative coronal brain section from heterozygous STOP mouse triple labeled for (i) β -galactosidase (STOP promoter), (ii) NeuN (mature neurons), (iii) doublecortin (DCX, immature granule cells), or double immunolabeled for (iv–v) β -galactosidase and Mash1 (progenitors). In (iii), the inset shows that only DCX positive cells within the GL expressed β -galactosidase. In (vi), schematic representation of markers expressed during the granular cell development. Means \pm SEM; Fisher's test: * $p < 0.05$.

Mash1 positive cells, corresponding mainly to proliferating cells (Parras *et al.* 2004), expressed β -galactosidase (Fig. 4c-iv,v). These data showed that the STOP reporter gene was absent in both progenitor and immature granule cells and started to be expressed in mature granule cells (Fig. 4c-vi).

Finally, we did not detect STOP expression in progenitors or neuroblasts within the SVZ (not shown) and, surprisingly, we did not detect STOP expression in granular and periglomerular neurons within the olfactory bulb (Figure S3).

Anxiety- and depression-related behaviors of WT and STOP KO mice

Using validated paradigms, we determined the anxiety- and depression-like status of WT and STOP KO mice of both genders in approximately equal proportion.

In the elevated plus-maze test (Fig. 5a), statistical analyses showed no effect of gender and genotype on the total time spent [$F_{(1,45)} = 0.53$ and $F_{(1,45)} = 0.23$, respectively] and the number of entries [$F_{(1,45)} = 0.14$ and $F_{(1,45)} = 3.33$, respectively] in the open + closed arms. However, significant

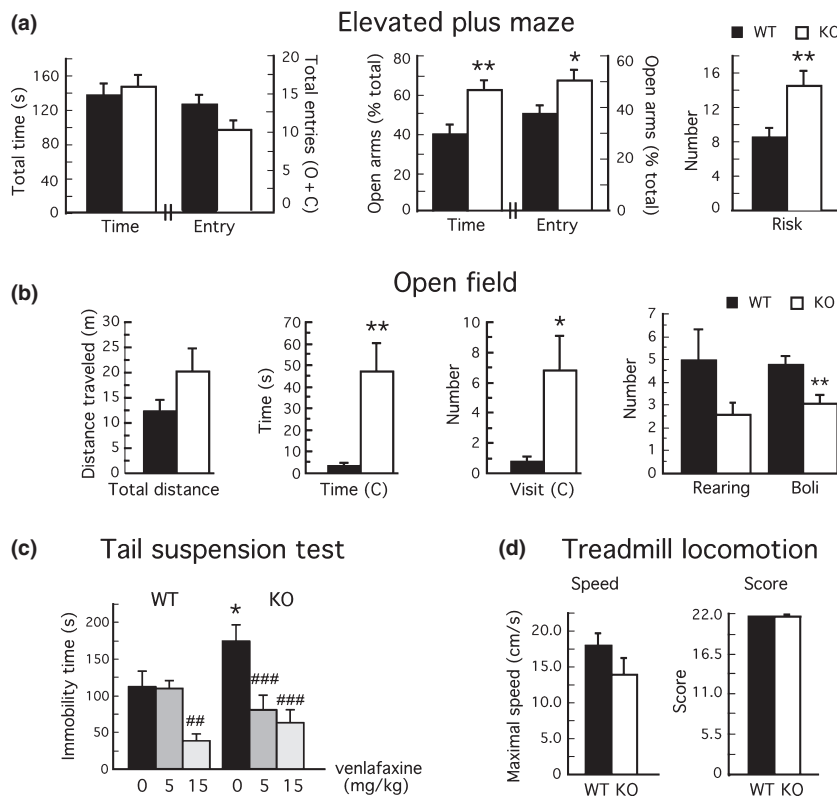


Fig. 5 Anxiety- and depression-status of WT and STOP KO mice. (a) Elevated plus maze test. Mice were tested for their time spent and number of entries in the open and closed arms and for their numbers of head-dipping (risk). Values are the means \pm SEM for 11 females/15 males WT and 11 females/12 males STOP KO. Analyses showed significant effects of gender and genotype on the percentage of time spent in open arms [$F_{(1,45)} = 12.20$, $p = 0.0011$, $F_{(1,45)} = 10.02$, $p = 0.0028$, respectively], on the percentage of entries into the open arms [$F_{(1,45)} = 13.91$, $p = 0.0005$, $F_{(1,45)} = 6.78$, $p = 0.0124$, respectively] and on the risk taking [$F_{(1,45)} = 8.31$, $p = 0.0060$, $F_{(1,45)} = 11.03$, $p = 0.0018$, respectively]. (b) Open field test. Mice were tested for their distance traveled, their time spent and number of visits in the central square, as well as for their numbers of rearings and boli. Values are the means \pm SEM for 10 females/12 males WT and 12 females/11

males STOP KO. The effect of genotype was significant on the time spent in the center [$F_{(1,41)} = 9.85$, $p = 0.0031$], on the number of visits in the central square [$F_{(1,41)} = 6.58$, $p = 0.014$] and on the number of boli [$F_{(1,41)} = 10.57$, $p = 0.0023$]. (c) Tail suspension test. Thirty minutes after administration of saline or venlafaxine, mice were tested for their immobility time. Means \pm SEM for four to six mice per gender, per genotype and per treatment. The effect of treatment and of the interaction between treatment and genotype were significant [treatment: $F_{(2,50)} = 11.16$, $p < 0.0001$; treatment \times genotype: $F_{(2,50)} = 3.85$, $p = 0.0453$]. (d) Comparison of locomotor performances of WT and STOP mice in the running treadmill. Means \pm SEM for six WT and six STOP KO females. *Post hoc* Fisher's test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.010$, comparison between genotypes; ### $p < 0.010$; #### $p < 0.001$, comparison between treatment.

effects of gender and genotype (but not of gender \times genotype) were seen on the percentage of time spent in the open arms, on the percentage of entries into the open arms and on the risk taking (see legend to Fig. 5a).

The time spent by STOP KO mice and their number of entries in the open arms were significantly increased by 1.60- (females: 1.43, males: 1.70) and 1.35-fold (females: 1.35, males: 1.29) compared to WT mice, respectively. Furthermore, mutant mice displayed a 70% (females: 102%, males: 30%) increase in the risk-taking (number of head-dipping).

In the open field test (Fig. 5b), analyses of data showed no significant effect of gender on all parameters tested [$F_{(1,41)} = 0.10$ – 3.06] and no effect of genotype on the total length traveled [$F_{(1,41)} = 2.43$] and on the rearing [$F_{(1,41)} =$

2.39]. In contrast, the effect of genotype (but not of gender \times genotype) was significant on the time spent in the center, on the number of visits in the central square and on the number of boli (see legend to Fig. 5b).

The locomotor activity was 1.6-fold higher (although non-significantly) in STOP KO than in WT mice, in agreement with previous observations (Brun *et al.* 2005; Bouvrais-Veret *et al.* 2007, 2008). In addition, the time spent and the number of entries in the central square by mutant mice were 14-fold and 9-fold higher than those of WT mice, respectively. In contrast, the number of boli was significantly less (–37%) in STOP KO mice.

The depression/helplessness-status of WT and STOP KO mice was assessed in the tail suspension test. As

preliminary data also showed decreased levels of norepinephrine in forebrain areas of STOP KO mice (not shown), venlafaxine, a mixed inhibitor of both 5-HT and norepinephrine reuptake, was used in these experiments (Fig. 5c). Analysis of data showed no significant effect of gender or gender \times genotype [$F_{(1,50)} = 3.23$ and 0.07 , respectively], but a significant effect of treatment and of the interaction between treatment and genotype were seen (see legend to Fig. 5c).

The immobility time of saline-treated STOP KO mice was significantly increased by 55% ($p = 0.0151$) as compared to saline-treated WT mice. Moreover, venlafaxine (5 mg/kg) significantly reduced ($-54%$, $p = 0.0005$), the immobility time in mutant mice, but was ineffective in WT mice.

The numerous falls of STOP KO mice from the open arms in the elevated plus-maze and the involvement of serotonin transmission in the locomotor function (Antri *et al.* 2003) prompted us to evaluate the quality of locomotor movements in these mutants compared to WT mice (Fig. 5d), using the running treadmill locomotion test. Statistical analysis of performance of WT and STOP KO females showed no significant effect of genotype on the maximal speed and on the motor performance, suggesting that STOP KO mice had neither gross equilibrium deficit nor locomotor movement impairment.

Discussion

Our data showed that the deletion of the STOP protein triggered dramatic imbalance of the serotonin neurotransmission in cell body vs. projection areas, with accumulation of some key-proteins in the somas and decreased levels of these proteins in terminals. The significant correlation between SERT density decreases and 5-HT fiber length suggested that the STOP deletion impaired either the axonal transport of the SERT protein or the differentiation of 5-HT fibers. These dysfunctions of the 5-HT system were probably associated with altered performance of STOP KO mice in tests assessing anxiety- and depression-like behaviors. In addition, adult hippocampal neurogenesis was found to be markedly less in STOP KO compared to WT mice, potentially because of STOP deletion *per se* and 5-HT neurotransmission peculiarities.

Accumulation of some markers at the level of the serotonergic cell bodies

At the level of the serotonergic somas in STOP KO mice, our data showed moderate increase in tissue 5-HT levels and *in vivo* synthesis rate and sustained increases in the serotonin transporter SERT and the 5-HT_{1A} autoreceptor densities. However, we did not detect significant differences in the number of 5-HT somas in anterior raphe nuclei between mutant and WT mice. These results

suggest that the STOP deletion induced an accumulation of 5-HT and serotonergic proteins in the cell bodies, rather than a higher density of serotonergic somas. The increased density of the 5-HT_{1A} autoreceptors in STOP KO mice was functional, as their agonist ipsapirone was more efficacious to inhibit 5-HT neuron firing in the dorsal raphe nucleus of mutant compared to WT mice. Such increases in both the density and sensitivity of 5-HT_{1A} autoreceptors in mutant mice might be adaptive changes compensating for a decreased *in vivo* concentration of extracellular 5-HT. Indeed, SERT over-expression in the raphe nuclei, which caused a marked increase in 5-HT reuptake, should down-regulate extracellular 5-HT levels in these mutants.

Decreased levels of some 5-HT proteins in the terminal areas

In contrast to that observed at the 5-HT soma level, STOP KO mice exhibited in all terminal regions, except in dopaminergic cell body areas, marked decreases in tissue 5-HT levels and *in vivo* synthesis rate, associated with a 30–90% decrease of SERT density, with no modification of post-synaptic 5-HT_{1A} receptor density. Such a decrease in endogenous 5-HT level has been reported in brain of mice lacking SERT (Bengel *et al.* 1998). The amplitude of SERT decreases followed rostro-caudal and dorso-ventral gradients, corresponding approximately to fiber lengths of 5-HT widespread projections in forebrain areas (Azmitia and Segal 1978; Vertes 1991; Vertes *et al.* 1999). Interestingly, immunostaining of 5-HT terminals revealed drastic decreases of SERT positive fibers in both the anterior dentate gyrus and the cingulate cortex of STOP KO mice. Whether these decreases were because of a reduced SERT density per terminal and/or a reduced number of 5-HTergic terminals will be further explored. In the substantia nigra and the ventral tegmental area, two dopaminergic cell body areas highly innervated by 5-HT terminals, the imbalance of 5-HT neurotransmission was intermediate between 5-HT somas and terminals. Among the 5-HT parameters tested, only the SERT density was significantly increased in mutant mice. Whether this intermediate situation was selective for these particular brain areas and/or was because of shorter 5-HTergic afferences is a question to be addressed in further investigations.

Why does deletion of the STOP protein affect more selectively the 5-HT neurotransmission?

Most of the data obtained in our study support the idea that the traffic of SERT (and perhaps of TPH2) was impaired in the absence of the STOP protein. As both 5-HT_{1A} auto- and post-synaptic receptors are exclusively located in the somatodendritic compartment (Verge *et al.* 1986; Carrel *et al.* 2008), their increased density in the two raphe nuclei could be because of increased synthesis and/or decreased

degradation rather than to their accumulation via a defective axonal transport. Moreover, the dramatic alterations of the 5-HT markers in all the studied areas of STOP KO mice contrasted with the restricted changes of the dopaminergic (Brun *et al.* 2005; Bouvrais-Veret *et al.* 2008), glutamatergic (Andrieux *et al.* 2002; Eastwood *et al.* 2007; Brenner *et al.* 2007 and our study in Appendix S1, Fig. S2) and nicotinic (Bouvrais-Veret *et al.* 2007) neurotransmissions. One can ask if the major impact of the STOP protein deletion on the serotonergic transmission could be because of the trophic role of serotonin and/or to its precocious appearance during brain ontogenesis. Among cerebral monoamines, serotonin is the neurotransmitter having the largest developmental impact on cell division, neuronal migration, cell differentiation and synaptogenesis. Furthermore, serotonergic neurons are among the earliest neurons to be generated (at around E12, Gaspar *et al.* 2003). In addition, SERT has been shown to be transiently expressed in some brain areas (including cortex, hippocampus and thalamus) during embryonic and early postnatal development (Narboux-Neme *et al.* 2008). Further investigations will have to be undertaken as, for example, the quantification of SERT levels in STOP KO mice during embryonic stages, before and after the STOP isoform appearance (at around E16, Baratier *et al.* 2006). Finally, the high variations of the density of SERT were probably in line with its implication in neuropsychiatric phenotype (Caspi *et al.* 2003; Ozaki *et al.* 2003).

The decreased hippocampal neurogenesis is rather because of the STOP protein deletion

Altered performance of STOP KO mice in some cognitive tests (Bouvrais-Veret *et al.* 2007; Powell *et al.* 2007; Begou *et al.* 2008; Delotterie *et al.* 2009) and the relationships between 5-HT neurotransmission, mechanisms of antidepressant action and hippocampal neurogenesis (David *et al.* 2009; Dranovsky and Hen 2006, but see Eisch *et al.* 2008) led us to investigate cell proliferation and differentiation in the hippocampus of these mutants. Our data showed that cell proliferation and neurogenesis were altered in this brain area but not in the SVZ of STOP KO mice. Because 5-HT-related parameters were similarly altered in all forebrain areas, this regional difference suggests that 5-HT dysfunction was most probably not fully responsible for the neurogenesis deficit in the hippocampus of STOP KO mice and/or that SERT may not be a reliable marker of 5-HT terminals in mutant mice. However, the strong correlation at the hippocampal level between STOP protein expression in WT mice and the deficit in neurogenesis in STOP KO mice suggested that STOP could be a key protein for the differentiation and/or the integration of newborn neurons in the pre-existing hippocampal network. Interestingly, such a direct effect on cell differentiation and/or integration has already been demonstrated for DISC1, another microtubule-related protein (Duan *et al.* 2007).

The anxiety- and depression-related behaviors are profoundly altered in STOP KO mice

Our behavioral studies showed that STOP KO mice were less anxious and probably more depressed (to be confirmed by other helplessness tests) than their WT littermates. Whether these behavioral alterations were the consequence of an imbalance of the serotonergic neurotransmission is an interesting question to be addressed. Indeed, the precise role of 5-HT tone in the control of emotional process is still a matter of debate as 5-HT depletion in rodents produces differential effects on their anxiety- and depression-like status (Lucki 1998). It has been reported that serotonin depletion or SERT surexpression is anxiolytic in mice (Jennings *et al.* 2006; Bechtholt *et al.* 2007) and, conversely, that the knockout of the 5-HT_{1A} receptor increases the anxiety-like status of mice (review of Leonardo and Hen 2006). On the other hand, mice lacking the SERT gene exhibit increased anxiety and depression-like behaviors (review of Murphy and Lesch 2008). In this study, we have not characterized potential alterations of the GABAergic neurotransmission and we cannot hypothesize if the decreased anxiety of STOP KO mice was underlain by GABAergic and/or serotonergic systems. Interestingly, STOP KO mice were hypersensitive to the acute effect of the antidepressant venlafaxine in the tail suspension test, suggesting a lesser competition between venlafaxine and the extracellular 5-HT level for binding to SERT and/or norepinephrine binding onto its transporter. Finally, further *in vivo* microdialysis studies will be undertaken to determine whether such a serotonergic imbalance in mutant mice was translated into hyper- or hyposerotonergia at the level of somas and/or terminals.

Conclusion

Altogether, our data show that (i) the deletion of the microtubule-associated protein STOP alters dramatically the serotonergic network in agreement with previous data on the interactions between MAPs and the serotonin neurotransmission (Bianchi *et al.* 2005), (ii) STOP is a key protein for the differentiation and/or the integration of newborn neurons in mouse adult hippocampus and (iii) STOP deletion triggers serotonergic disconnectivity, thereby providing further etiological hypothesis for psychiatric disorders such as depression and schizophrenia. Very interestingly, the fact that the microtubule stabilizer, epothilone D, can alleviate some deficits of STOP KO mice (Andrieux *et al.* 2006) may support the idea that innovative treatments of psychiatric diseases can target microtubules.

Acknowledgements

We are grateful to Dominique Divers for genotyping, Naïma Hanoun and Françoise Saurini for HPLC experiments, Jean-

François Bernard for immunostaining of 5-HT-related proteins and Caroline Bouvrais-Veret for preliminary data. This study was supported by grants from INSERM and CEE (NewMood Program LSHM-CT-2003-503474). Vincent Fournet and Marion Jany are the recipients of fellowships from the MENESR (Paris, France). The authors reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Supporting information

Additional Supporting information may be found in the online version of this article:

Appendix S1. Supplementary Materials and Methods.

Figure S1. Correlation between the decrease of SERT level in various areas of STOP KO mice and the 5-HT fiber length.

Figure S2. Relative density of the three vesicular glutamate transporters (VGLUTs) in various brain areas of STOP KO mice.

Figure S3. Neurogenesis in the subventricular zone (SVZ) of WT and STOP KO mice.

Table S1. [³H]-Citalopram binding level on membranes from various brain areas of WT and STOP KO mice.

As a service to our authors and readers, this journal provides supporting information supplied by the authors. Such materials are peer-reviewed and may be re-organized for online delivery, but are not copy-edited or typeset. Technical support issues arising from supporting information (other than missing files) should be addressed to the authors.

References

- Aguezou M., Andrieux A. and Denarier E. (2003) Overlap of promoter and coding sequences in the mouse STOP gene (Mtap6). *Genomics* **81**, 623–627.
- Andrieux A., Salin P. A., Vernet M. *et al.* (2002) The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev.* **16**, 2350–2364.
- Andrieux A., Salin P., Schweitzer A. *et al.* (2006) Microtubule stabilizer ameliorates synaptic function and behavior in a mouse model for schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **60**, 1224–1230.
- Antri M., Mouffle C., Orsal D. and Barthe J. Y. (2003) 5-HT_{1A} receptors are involved in short- and long-term processes responsible for 5-HT-induced locomotor function recovery in chronic spinal rat. *Eur. J. Neurosci.* **18**, 1963–1972.
- Azmitia E. C. and Segal M. (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* **179**, 641–667.
- Baratier J., Peris L., Brocard J. *et al.* (2006) Phosphorylation of microtubule-associated protein STOP by calmodulin kinase II. *J. Biol. Chem.* **281**, 19561–19569.
- Bechtholt A. J., Hill T. E. and Lucki I. (2007) Anxiolytic effect of serotonin depletion in the novelty-induced hypophagia test. *Psychopharmacology (Berl)* **190**, 531–540.
- Begou M., Brun P., Bertrand J. B., Job D., Schweitzer A., D'Amato T., Saoud M., Andrieux A. and Suaud-Chagny M. F. (2007) Post-pubertal emergence of alterations in locomotor activity in stop null mice. *Synapse* **61**, 689–697.
- Begou M., Volle J., Bertrand J. B. *et al.* (2008) The stop null mice model for schizophrenia displays [corrected] cognitive and social deficits partly alleviated by neuroleptics. *Neuroscience* **157**, 29–39.
- Bengel D., Murphy D. L., Andrews A. M., Wichems C. H., Feltner D., Heils A., Mossner R., Westphal H. and Lesch K.-P. (1998) Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3,4-methylenedioxyamphetamine (“ecstasy”) in serotonin transporter-deficient mice. *Mol. Pharmacol.* **53**, 649–655.
- Bernard J. F., Netzer F., Gau R., Hamon M., Laguzzi R. and Sevoz-Couche C. (2008) Critical role of B3 serotonergic cells in baroreflex inhibition during the defense reaction triggered by dorsal periaqueductal gray stimulation. *J. Comp. Neurol.* **506**, 108–121.
- Bianchi M., Hagan J. J. and Heidebreder C. A. (2005) Neuronal plasticity, stress and depression: involvement of the cytoskeletal microtubular system? *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **4**, 597–611.
- Bianchi M., Shah A. J., Fone K. C., Atkins A. R., Dawson L. A., Heidebreder C. A., Hows M. E., Hagan J. J. and Marsden C. A. (2009) Fluoxetine administration modulates the cytoskeletal microtubular system in the rat hippocampus. *Synapse* **63**, 359–364.
- Bosc C., Cronk J. D., Pirollet F., Watterson D. M., Haiech J., Job D. and Margolis R. L. (1996) Cloning, expression, and properties of the microtubule-stabilizing protein STOP. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **93**, 2125–2130.
- Bouvrais-Veret C., Weiss S., Andrieux A., Schweitzer A., McIntosh J. M., Job D., Giros B. and Martres M. P. (2007) Sustained increase of alpha7 nicotinic receptors and choline-induced improvement of learning deficit in STOP knock-out mice. *Neuropharmacology* **52**, 1691–1700.
- Bouvrais-Veret C., Weiss S., Hanoun N., Andrieux A., Schweitzer A., Job D., Hamon M., Giros B. and Martres M. P. (2008) Microtubule-associated STOP protein deletion triggers restricted changes in dopaminergic neurotransmission. *J. Neurochem.* **104**, 745–756.
- Brenner E., Sonnewald U., Schweitzer A., Andrieux A. and Nehlig A. (2007) Hypoglutamatergic activity in the STOP knockout mouse: a potential model for chronic untreated schizophrenia. *J. Neurosci. Res.* **85**, 3487–3493.
- Brun P., Begou M., Andrieux A. *et al.* (2005) Dopaminergic transmission in STOP null mice. *J. Neurochem.* **94**, 63–73.
- Camargo L. M., Collura V., Rain J. C., Mizuguchi K., Hermjakob H., Kerrien S., Bonnert T. P., Whiting P. J. and Brandon N. J. (2007) Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **12**, 74–86.
- Carrel D., Masson J., Al Awabdh S., Capra C. B., Lenkei Z., Hamon M., Emerit M. B. and Darmon M. (2008) Targeting of the 5-HT_{1A} serotonin receptor to neuronal dendrites is mediated by Yif1B. *J. Neurosci.* **28**, 8063–8073.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T. E. *et al.* (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* **301**, 386–389.
- Clapcote S. J., Lipina T. V., Millar J. K. *et al.* (2007) Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron* **54**, 387–402.
- Cornea-Hébert V., Watkins K. C., Roth B. L., Kroeze W. K., Gaudreau P., Leclerc N. and Descarries L. (2002) Similar ultrastructural distribution of the 5-HT_{2A} serotonin receptor and microtubule-associated protein MAP1A in cortical dendrites of adult rat. *Neuroscience* **113**, 23–35.
- Cornea-Hébert V., Riad M., Wu C., Singh S. K. and Descarries L. (1999) Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in the central nervous system of adult rat. *J. Comp. Neurol.* **409**, 187–209.
- Cougnas A., Schweitzer A., Andrieux A., Ghandour M. S. and Boehm N. (2007) Expression pattern of STOP lacZ reporter gene in adult and developing mouse brain. *J. Neurosci. Res.* **85**, 1515–1527.

- Craddock N. and Forty L. (2006) Genetics of affective (mood) disorders. *Eur. J. Hum. Genet.* **14**, 660–668.
- David D. J., Samuels B. A., Rainer Q. *et al.* (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* **62**, 479–493.
- Delotterie D., Ruiz G., Brocard J., Schweitzer A., Roucard C., Roche Y., Suaud-Chagny M. F., Bressand K. and Andrieux A. (2009) Chronic administration of atypical antipsychotics improves behavioral and synaptic defects of STOP null mice. *Psychopharmacology (Berl)*, **208**, 131–141.
- Denarier E., Aguezoul M., Jolly C., Vourc'h C., Roure A., Andrieux A., Bosc C. and Job D. (1998) Genomic structure and chromosomal mapping of the mouse STOP gene (Mtap6). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **243**, 791–796.
- Desbonnet L., Waddington J. L. and Tuathaigh C. M. (2009) Mice mutant for genes associated with schizophrenia: common phenotype or distinct endophenotypes? *Behav. Brain Res.* **204**, 258–273.
- Dranovsky A. and Hen R. (2006) Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol. Psychiatry* **59**, 1136–1143.
- Duan X., Chang J. H., Ge S. *et al.* (2007) Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* **130**, 1146–1158.
- Eastwood S. L., Lyon L., George L., Andrieux A., Job D. and Harrison P. J. (2007) Altered expression of synaptic protein mRNAs in STOP (MAP6) mutant mice. *J. Psychopharmacol.* **21**, 635–644.
- Eisch A. J., Cameron H. A., Encinas J. M., Meltzer L. A., Ming G. L. and Overstreet-Wadiche L. S. (2008) Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype? *J. Neurosci.* **28**, 11785–11791.
- Fabre V., Beaufour C., Evrard A. *et al.* (2000a) Altered expression and functions of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in knock-out mice lacking the 5-HT transporter. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 2299–2310.
- Fabre V., Boutrel B., Hanoun N., Lanfumey L., Fattaccini C. M., Demeneix B., Adrien J., Hamon M. and Martres M. P. (2000b) Homeostatic regulation of serotonergic function by the serotonin transporter as revealed by nonviral gene transfer. *J. Neurosci.* **20**, 5065–5075.
- Fradley R. L., O'Meara G. F., Newman R. J., Andrieux A., Job D. and Reynolds D. S. (2005) STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behav. Brain Res.* **163**, 257–264.
- Frankle W. G., Lerma J. and Laruelle M. (2003) The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron* **39**, 205–216.
- Franklin K. B. and Paxinos G. (1997) *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, Inc., San Diego, CA, USA.
- Galiano M. R., Bosc C., Schweitzer A., Andrieux A., Job D. and Hallak M. E. (2004) Astrocytes and oligodendrocytes express different STOP protein isoforms. *J. Neurosci. Res.* **78**, 329–337.
- Gaspar P., Cases O. and Maroteaux L. (2003) The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 1002–1012.
- Gottesman I. I., Laursen T. M., Bertelsen A. and Mortensen P. B. (2010) Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 252–257.
- Guillaud L., Bosc C., Fourest-Lieuvin A., Denarier E., Pirollet F., Lafanechere L. and Job D. (1998) STOP proteins are responsible for the high degree of microtubule stabilization observed in neuronal cells. *J. Cell Biol.* **142**, 167–179.
- Hanaya R., Koning E., Ferrandon A., Schweitzer A., Andrieux A. and Nehlig A. (2008) Deletion of the STOP gene, a microtubule stabilizing factor, leads only to discrete cerebral metabolic changes in mice. *J. Neurosci. Res.* **86**, 813–820.
- Jennings K. A., Loder M. K., Sheward W. J. *et al.* (2006) Increased expression of the 5-HT transporter confers a low-anxiety phenotype linked to decreased 5-HT transmission. *J. Neurosci.* **26**, 8955–8964.
- Lapointe N. P., Ung R. V., Bergeron M., Cote M. and Guertin P. A. (2006) Strain-dependent recovery of spontaneous hindlimb movement in spinal cord transected mice (CD1, C57BL/6, BALB/c). *Behav. Neurosci.* **120**, 826–834.
- Laursen T. M., Labouriau R., Licht R. W., Bertelsen A., Munk-Olsen T. and Mortensen P. B. (2005) Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 841–848.
- Leonardo E. D. and Hen R. (2006) Genetics of affective and anxiety disorders. *Annu. Rev. Psychol.* **57**, 117–137.
- Lewis C. M., Levinson D. F., Wise L. H. *et al.* (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* **73**, 34–48.
- Lucki I. (1998) The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol. Psychiatry* **44**, 151–162.
- Mannoury la Cour C., Boni C., Hanoun N., Lesch K. P., Hamon M. and Lanfumey L. (2001) Functional consequences of 5-HT transporter gene disruption on 5-HT_{1A} receptor-mediated regulation of dorsal raphe and hippocampal cell activity. *J. Neurosci.* **21**, 2178–2185.
- Murphy D. L. and Lesch K. P. (2008) Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 85–96.
- Narboux-Neme N., Pavone L. M., Avallone L., Zhuang X. and Gaspar P. (2008) Serotonin transporter transgenic (SERT^{Tre}) mouse line reveals developmental targets of serotonin specific reuptake inhibitors (SSRIs). *Neuropharmacology* **55**, 994–1005.
- Ozaki N., Goldman D., Kaye W. H., Plotnicov K., Greenberg B. D., Lappalainen J., Rudnick G. and Murphy D. L. (2003) Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol. Psychiatry* **8**, 933–936.
- Parras C. M., Galli R., Britz O. *et al.* (2004) Mash1 specifies neurons and oligodendrocytes in the postnatal brain. *EMBO J.* **23**, 4495–4505.
- Perez J., Mori S., Caivano M., Popoli M., Zanardi R., Smeraldi E. and Racagni G. (1995) Effects of fluvoxamine on the protein phosphorylation system associated with rat neuronal microtubules. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **5**(Suppl), 65–69.
- Powell K. J., Hori S. E., Leslie R., Andrieux A., Schellinck H., Thorne M. and Robertson G. S. (2007) Cognitive impairments in the STOP null mouse model of schizophrenia. *Behav. Neurosci.* **121**, 826–835.
- Raponi E., Agenes F., Delphin C., Assard N., Baudier J., Legeravend C. and Deloulme J. C. (2007) S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem cell potential and acquire a more mature developmental stage. *Glia* **55**, 165–177.
- Robertson G. S., Hori S. E. and Powell K. J. (2006) Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* **31**, 157–167.
- Ross C. A., Margolis R. L., Reading S. A., Pletnikov M. and Coyle J. T. (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* **52**, 139–153.
- Shimizu H., Iwayama Y., Yamada K. *et al.* (2006) Genetic and expression analyses of the STOP (MAP6) gene in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **84**, 244–252.
- Sun H., Hu X. Q., Emerit M. B., Schoenebeck J. C., Kimmel C. E., Peoples R. W., Miko A. and Zhang L. (2008) Modulation of 5-HT₃ receptor desensitization by the light chain of microtubule-associated protein 1B expressed in HEK293 cells. *J. Physiol.* **586**, 751–762.
- Talbot K., Cho D. S., Ong W. Y. *et al.* (2006) Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin. *Hum. Mol. Genet.* **15**, 3041–3054.

- Tang H., Wang Y., Xie L., Mao X., Won S. J., Galvan V. and Jin K. (2009) Effect of neural precursor proliferation level on neurogenesis in rat brain during aging and after focal ischemia. *Neurobiol. Aging* **30**, 299–308.
- Verge D., Daval G., Marcinkiewicz M., Patey A., el Mestikawy S., Gozlan H. and Hamon M. (1986) Quantitative autoradiography of multiple 5-HT₁ receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J. Neurosci.* **6**, 3474–3482.
- Vertes R. P. (1991) A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* **313**, 643–668.
- Vertes R. P., Fortin W. J. and Crane A. M. (1999) Projections of the median raphe nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* **407**, 555–582.
- Whitaker-Azmitia P. M., Borella A. and Raio N. (1995) Serotonin depletion in the adult rat causes loss of the dendritic marker MAP-2. A new animal model of schizophrenia? *Neuropsychopharmacology* **12**, 269–272.

The deletion of STOP protein in mice triggers highly altered mood and impaired cognitive performances

Vincent Fournet,^{*,#} Annie Schweitzer,[#] Caroline Chevarin,^{\$} Jean-Christophe Deloulme,[#] Michel Hamon,^{\$} Bruno Giros,^{*} Annie Andrieux[#] and Marie-Pascale Martres^{*}.

^{*} INSERM UMRS 952, CNRS UMR 7224, Université Pierre et Marie Curie, Paris 06, Paris, France

[#] INSERM U 836, Grenoble Institut Neurosciences; CEA-iRTSV-GPC; Université Joseph Fourier, BP170, Grenoble, France

^{\$} INSERM UMRS 894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Site Pitié-Salpêtrière Pierre et Marie Curie, Paris 06, Paris, France

Address correspondence and reprint requests to Marie-Pascale Martres, INSERM UMRS 952, CNRS UMR 7224, Université Pierre et Marie Curie, Physiopathologie des Maladies du Système Nerveux Central, 9 Quai Saint Bernard, case courrier 37, 75252 Paris cedex 5, France. Phone: +33(0) 144276098. E-mail: marie-pascale.martres@snv.jussieu.fr

Abbreviations: 5-HT, serotonin; 5-HTP, 5-hydroxytryptophan; DA, dopamine; DAT, dopamine transporter; HPLC, high performance liquid chromatography; KO, knock-out; L-DOPA, 3,4-dihydroxyphenylalanine; MAO, monoamine oxidase; MAP, microtubule-associated protein; NE, norepinephrine; NET: norepinephrine transporter; SERT, serotonin transporter; STOP, Stable Tubulin Only Polypeptide; TH, tyrosine hydroxylase; TPH2, tryptophan hydroxylase 2; VMAT2, vesicular monoamine transporter 2 ; WT, wild-type.

Abstract

The microtubule-associated STOP (Stable Tubule Only Polypeptide) protein plays a key role in neuron architecture and synaptic plasticity, the dysfunctions of which are thought to be implicated in the pathophysiology of psychiatric diseases. The deletion of STOP in mice leads to severe disorders reminiscent of several schizophrenia-like symptoms, which are also associated with differential alterations of the serotonergic tone in somas versus terminals. In STOP knockout (KO) compared to wild-type mice, serotonin (5-HT) markers are found to be markedly accumulated in the raphe nuclei and, in contrast, deeply depleted in all serotonergic projection areas. In the present study, we carefully examined whether the 5-HT imbalance would lead to behavioral consequences evocative of mood and/or cognitive disorders. We showed that STOP KO mice exhibited depression-like behavior, associated with a decreased anxiety-status in validated paradigms. In addition, although STOP KO mice had a preserved very short-term memory, they failed to perform well in all other learning and memory tasks. We also showed that STOP KO mice exhibited regional imbalance of the norepinephrine (NE) tone as observed for 5-HT. As a consequence, mutant mice were hypersensitive to acute antidepressants with different selectivity. Altogether, these data indicate that the deletion of STOP protein in mice caused deep alterations in mood and cognitive performances and that STOP protein might have a crucial role in the 5-HT and NE network development.

Short title: Altered mood and memory in STOP KO mice

Key words: antidepressants, anxiety/depression, cognitive performance, norepinephrine/serotonin, schizoaffective disorders, Stable Tubule Only Polypeptide, knockout mice.

INTRODUCTION

A large body of evidence supports the hypothesis whereby changes to the neuronal architecture and/or synaptic efficacy may be implicated in psychiatric disorders (Mirnics *et al.* 2001). In particular, cytoskeletal alterations and abnormal microtubule dynamics may contribute to cerebral disconnectivity observed in these diseases (Morris *et al.* 2003, Callicott *et al.* 2005, Blackwood *et al.* 2007, Camargo *et al.* 2007). Consistently, the protein DISC1 (Disrupted In Schizophrenia 1) interacts with microtubule-associated proteins (MAP, Porteous & Millar 2006, Ross *et al.* 2006). In addition, dysbindin-1, the gene polymorphisms of which are associated with both bipolar disorders and schizophrenia, also interacts with and regulates microtubules (Talbot *et al.* 2006).

In line with this hypothesis, disruption in mice of the gene encoding the microtubule stabilizing protein STOP (Stable Tubule Only Polypeptide) generates numerous schizoid-like characteristics (Andrieux *et al.* 2002). STOP knockout (KO) mice exhibit anatomical abnormalities in the brain (Powell *et al.* 2007), probable hypoglutamatergia (Andrieux *et al.* 2002, Brenner *et al.* 2007) and hyperdopaminergia in the limbic system (Brun *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2008, Hanaya *et al.* 2008). At a behavioral level, STOP KO mice display hyperactivity, fragmentation of spontaneous activity, hypersensitivity to novelty, to mild stress and to locomotor effects of psychostimulants (Andrieux *et al.* 2002, Bouvrais-Veret *et al.* 2007 and 2008, Brun *et al.* 2005, Andrieux *et al.* 2006). STOP KO mice exhibit deficits in sensorimotor gating (Fradley *et al.* 2005), maternal behavior and social interaction (Andrieux *et al.* 2002). They also display reduced learning and memory performance (Fradley *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2007, Powell *et al.* 2007, Begou *et al.* 2008, Kajitani *et al.* 2010, Delotterie *et al.* 2010). Interestingly, some of these alterations are only manifested after puberty (Begou *et al.* 2007), mimicking the progression of symptoms in schizophrenic patients (Lieberman *et al.* 2001). Importantly, parts of these dysfunctions are improved by chronic treatment with typical (Andrieux *et al.* 2002, Brun *et al.* 2005) or atypical antipsychotics (Delotterie *et al.* 2010, Merenlender-Wagner *et al.* 2010), consistent with the hypothesis that STOP KO mice represent a pertinent model for some schizophrenia-like features (Desbonnet *et al.* 2009).

Interestingly, we recently reported that the deletion of the ubiquitous STOP protein dramatically affects central serotonin (5-HT) neurotransmission, with a marked imbalance of 5-HT tone in brainstem *versus* forebrain areas (Fournet *et al.* 2010). Some 5-HT key-proteins are strikingly accumulated at the level of the 5-HT cell bodies in raphe nuclei and highly depleted in projection areas of serotonin neurons of mutant mice. The significant correlation observed between decreases in the density of the serotonin transporter (SERT) and 5-HT fiber lengths suggests an impaired axonal transport of SERT and/or development of 5-HT fibers in STOP KO mice. Furthermore, regional imbalance of 5-HT tone in mutant mice appears to be associated with a deficit in adult hippocampal neurogenesis and altered behaviors in anxiety- and depression-related paradigms (Fournet *et al.* 2010). Altogether, these data suggest that STOP KO mice might represent a pertinent experimental model for schizoaffective disorders. Indeed, recent literature data are inconsistent with the dichotomy existing between schizophrenia and mood disorders (Craddock & Owen 2005, Maier *et al.* 2006, Carpenter *et al.* 2009). For example, depression and mania are commonly detected in patients with schizophrenia, and suicide constitutes their first cause of mortality (Radomsky *et al.* 1999). Conversely, many depressive patients suffer from hallucinations (Murray *et al.* 2004). Moreover, epidemiological data show familiar co-aggregation of schizophrenia and depression (Cardno *et al.* 1999). Furthermore, genetic studies have reported several susceptibility genes common to psychiatric diseases, including those encoding the proteins DISC1, dysbindin-1, neuregulin 1 and catechol-O-methyltransferase (Craddock *et al.* 2006, Porteous & Millar 2006). In addition, distinct DISC1 mutations in mice induce phenotype related to either schizophrenia or depression (Clapcote *et al.* 2007).

To date, only contradictory and/or scattered data have been reported on anxiety and mood status of STOP KO mice. For example, mutant mice display a high degree of anxiety in the light/dark box test (Andrieux *et al.* 2002), but very little in the marble burying test (Delotterie *et al.* 2010), the elevated plus maze and open field tests (Fournet *et al.* 2010). These contradictory and heterogeneous data could be due to the fact that the above different

studies were conducted on mice featuring a noninbred BALBc/129 SvPas-F2 genetic background.

In the present study, the behavioral performances of STOP KO mice on a homogeneous inbred C57BL6/129 SvPas-F1 genetic background in depression- and anxiety-related paradigms were carefully investigated. In addition, anatomical abnormalities and impaired neuronal plasticity previously reported in mutant mice led us to examine cognitive performances of mice on this new genetic background. The tissue levels and *in vivo* synthesis of 5-HT, norepinephrine (NE) and dopamine (DA) and the densities of the 5-HT, NE and DA transporters in various brain areas were also measured. Finally, the responses of these mice towards acute antidepressants of pure or mixed selectivity towards the 5-HT and NE transporters were investigated.

MATERIALS AND METHODS

Animals

STOP KO mice were generated as previously reported (Andrieux *et al.* 2002, Fournet *et al.* 2010). Homozygous wild-type (WT) and STOP KO mice were obtained by crossing heterozygous C57BL6 STOP with heterozygous 129 SvPas STOP to get inbred C57BL6 x 129 SvPas-F1 mice. Mice, genotyped as previously described (Andrieux *et al.* 2002), were kept under standard conditions, under a 12 h light/dark cycle (lights on at 07h30) and habituated to the animal holding room for at least one week prior to use. All experiments were conducted on WT and STOP KO females and/or males of the same litters, at 3-5 months of age, in accordance with the European Communities Council directive (86/809/EEC).

Drugs

Fluoxetine hydrochloride and 3-hydroxy-benzylhydrazine (NSD 1015) were purchased from Sigma-Aldrich (Saint Quentin-Fallavier, France). Desipramine hydrochloride, reboxetine hydrochloride and venlafaxine hydrochloride were from Tocris (Bristol, UK). Polyclonal VMAT2 antiserum was from Chemicon (Temecula, USA). [³H]Citalopram (2.22-3.18 TBq/mmol), [³H]nisoxetine (2.22-3.18 TBq/mmol) and [¹²⁵I]-IgG (74-370 kBq/μg, 9 kBq/ml) were from Perkin Elmer (Orsay, France).

Measurements of tissue levels and in vivo synthesis rate of 5-HT, NE and DA

The concentrations of endogenous 5-HT, NE, DA and of their precursors 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and 3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) were determined by HPLC and electrochemical detection as previously reported (Fournet *et al.* 2010) see supplementary data). For the *in vivo* measurement of tryptophan hydroxylase (TPH2) and tyrosine hydroxylase (TH) activities, animals received saline or 100 mg/kg NSD 1015 (100 μl per 10 g of body weight) intraperitoneally, to block aromatic L-amino acid decarboxylase, and were sacrificed 30 min later. Accumulated 5-HTP and L-DOPA levels were measured as described above.

Autoradiographic labelings of SERT, NET, DAT and VMAT2

Mice were killed by cervical dislocation and their brain frozen in isopentane at -30°C. Serial 10 μm coronal sections were cut at -20°C, thaw-mounted on Superfrost Plus® slides and stored at -80 °C until use.

Labeling of the 5-HT transporter SERT was performed according to Fournet *et al.* (2010); see supplementary data) by incubating slides with 2.5 nM [³H]citalopram, without or with 10 μM fluoxetine to determine non-specific binding. Washed and dried sections were exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 1-2 weeks. Labeling of the NE transporter (NET) was performed (details in supplementary data) by incubating slides with 2.5 nM [³H]nisoxetine, without or with 10 μM desipramine to determine non-specific binding. Washed and dried sections were exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 2-3 weeks. Immunoradiolabelings of the DA transporter (DAT) and of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) were performed as previously described (Bouvrais-Veret *et al.* 2008; see supplementary data) by incubating slides with polyclonal DAT or VMAT2 antiserum and subsequently with anti-rabbit [¹²⁵I]-IgG. Washed and dried sections were exposed to Biomax MR film for 1-4 days. Washed and dried sections were exposed to Biomax MR film for 1-4 days.

Densitometry measurements of numerized screens and films were performed with MCID™ analysis software.

Behavioral Tests

All experiments were conducted between 10h00 and 16h00 on females and/or males of both genotypes. With the exception of determination of coat state and locomotor activity, all tests were performed on independent groups of mice. Prior to each experiment, mice were allowed to habituate to the sound attenuated test room for at least 30 min before the task.

Locomotor activity

Horizontal (locomotion) and vertical (rearing) activities were assessed in transparent actimetry cages (20 x 15 x 25 cm), under 5 lux illumination, with automatic monitoring of photocell beam breaks, located at 1.5 cm (horizontal activity) and 6.5 cm (vertical activity) above the floor (Imetronic, Pessac, France).

Coat State

The coat state of mice of both genotypes and both genders was evaluated by a well-trained experimenter blind to genotypes. Assessment of the coat state took into account the whole body. A score was attributed to each mouse on a scale from 0 (dirty coat) to 20 (bright and clean coat).

Splash Test

The splash test was adapted from Yalcin *et al.* (2008) and consisted of squirting a 10% sucrose solution on the dorsal coat of a mouse in its home cage, under 15 lux illumination. After applying sucrose solution, the latency before the first grooming episode and time spent grooming were recorded for 5 min.

Anhedonia Test

Anhedonia was evaluated in mice individually housed in their holding room, using the two-bottle free choice test. Before the test, each mouse had access to two pipettes filled with tap water. When mice drank equally at the two pipettes, tap water of one pipette was replaced by a 4% sucrose solution. To prevent possible effects of side preference in drinking behavior, the positions of the two drinking pipettes were swapped each day for 4 days. No food or water deprivation was applied before the test. Preference for sucrose was expressed as the ratio (%) of sucrose consumption over total liquid (sucrose plus water) consumption.

Tail Suspension Test

Mice were suspended by the tail, using a paper adhesive tape, to a hook in a chamber of the apparatus (Bioseb, Vitrolles, France) under a 15 lux illumination. Their immobility time was automatically recorded during 6 min. To test the sensitivity of mice towards acute antidepressants, animals received intraperitoneally saline, fluoxetine, venlafaxine or reboxetine at various doses (100 µl/10 g body weight) and were tested 30 min later for their immobility.

Forced Swimming Test

The forced swimming test, adapted from Porsolt *et al.* (1979), was performed in a vertical glass cylinder (h = 30 cm; d = 15 cm) containing 20 cm of water maintained at 24 ± 1°C, under 15 lux illumination. Latency before the first episode of immobility, the total duration of immobility and the number of climbing attempts were recorded for 6 min. An animal was judged to be immobile when it remained floating passively, performing only slow motion to keep its head above the water. Climbing attempts were defined by upward-directed movements of the forepaws along the side of the container.

Elevated Plus Maze Test

The elevated plus maze test was conducted as reported (Fournet *et al.* 2010) see supplementary data). The number of visits (four paws in the arm) and the time spent in the open and closed arms, as well as the number of head-dipping (risk) were measured for 5 min.

Open Field Test

The open field test was performed in an arena (100 x 100 x 30 cm) with a central square (60 x 60 cm), located in a 100 lux illuminated room. Mice were introduced into a corner of the arena and allowed to freely explore the open field for 9 min. The total traveled distance in the arena, as well as the time spent, the traveled distance and the number of entries of mice with their four paws in the central square were measured.

Light/Dark Box Test

The apparatus consisted of a box (50 x 30 x 30 cm) divided by an open door providing access to a white illuminated open area (300 lux) and a dark black enclosed area (5 lux). Mice were placed in the center of the dark area and latency to enter into the bright area, the number of visits (with four paws) and the total time spent in the bright area were measured for 9 minutes.

Marble Burying Test

The procedure for the marble burying test was adapted from Millan *et al.* (2001) with minor modifications. Mice were individually placed in transparent cages containing a 4 cm layer of

sawdust and 12 identical glass marbles ($d = 1.6$ cm) evenly spaced throughout the cage (4 rows of 3 marbles), under a 50 lux illumination. The number of marbles buried by each mouse in more than two-thirds of the sawdust was scored every minute for 10 min and then every 5 min up to 30 min.

Spontaneous Alternation

This test was conducted under 5 lux illumination in a Y-maze consisting of 3 identical and symmetrical arms (15 x 5 x 15 cm). Each mouse was introduced at the extremity of the same arm towards the center of the maze and was allowed to explore the apparatus freely over a 5 min period. The number of entries (with four paws) in arms and the order of visits into the 3 arms were recorded. A spontaneous alternation was defined as entries into all 3 arms on 3 consecutive choices (e.g. 1,2,3 or 1,3,2). The % of alternation of each mouse was expressed as the number of spontaneous alternation divided by the total number of entries minus 2. Scores of mice that completed less than eight arm entries within 5 min were excluded from further analysis (1 over 10 STOP KO mice).

Novel Object Recognition Task

This test was performed in an arena (40 x 50 x 40 cm) under a 50 lux illumination, with objects that could not be displaced by the mice. Prior to the test, mice were habituated during 8 min for 2 successive days to the arena without objects and then for one day in the presence of 4 identical objects located in the corners of the area (4 cm from the wall). On the test day, each mouse was placed in the center of the arena for 8 min in the presence of four identical new objects (different from those of the habituation session) and the time spent exploring objects was recorded (sample phase). Mice were then removed and allowed to stay in their holding cage. After 10 min, 4 or 24 hours, animals returned to the arena for 8 min (choice phase), with two objects from the sample phase (familiar objects) and two novel identical objects. Between the sample and choice phases and between subjects, objects were cleaned to remove odor cues. Exploration was defined as mice directing their nose towards the object at a distance of less than 1 cm. Sitting close to or on top of the object was not considered as exploration. The relative duration the mice explored the novel objects was calculated as the ratio of the time spent to explore the novel objects over the total time spent exploring all objects.

Spatial Morris Watermaze Test

The spatial version of the Morris watermaze test was conducted as already reported (Weiss *et al.* 2007; see supplementary data) in a circular pool filled with opaque water, under a 150 lux illumination. Mice learned the fixed position of the escape platform submerged below the water surface, using prominent distal extra-maze cues, with a maximum searching time of 90 s. The animals were trained twice daily with a 4h-interval between both trials, for 5 consecutive days. The time spent and the distance traveled to find the platform, the swimming speed and the proportion of successful trials were measured. The sixth day, animals were tested in the quadrant test, in which the platform was removed. The distance traveled and the time spent by each mouse in each quadrant were monitored during 60 s.

Statistical analyses

Data (means \pm SEM) were subjected to factorial one-, two-, three-, or four-way ANOVA, with genotype, sex, area, or treatment as between-group factors and time as within-group factor, using Statview analysis software. Significant main effects were further analyzed by *post-hoc* comparisons of means using Fisher's or Student's *t* test. The percentages of successful trials in the Morris watermaze test were compared using the Kolmogorov-Smirnov's test. The dose of antidepressant drugs required to produce half maximum inhibition of immobility (ID50) in the tail suspension test was determined by non-linear regression using GraphPad prism 5.0 software. The means \pm SEM were then compared using Student's *t* test. For all tests, statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The results of the present study were all obtained using WT and STOP KO mice on the homogeneous inbred C57BL6/129 SvPas-F1 genetic background. Accordingly, some characteristics of mutant mice on the former genetic background (BALBc/129 SvPas-F2) were determined on this new genetic background. When statistical analyses showed a significant effect of gender, it generally reflected a difference in the degree of variation between females and males. These gender effects are shown in Tables S1 and S2 (supplementary data) and are not discussed further, with the exception of the few cases in which no effect was found between the two genders (e.g. for body weight, locomotor activity and coat state).

Body weights and locomotor activity of STOP KO mice (supplementary data)

Up to 6-8 weeks of age, the body weight of STOP KO mice was significantly smaller compared to WT mice. Subsequently, the weight of STOP KO females was comparable to that of WT females, whereas the weight of mutant males remained significantly lower than that of WT males up to 20-24 weeks of age. In older males, no difference in body weight was observed between mutant and WT mice (supplementary data, Table S1, Fig. S1).

As already reported for STOP KO males on BALBc/129 SvPas-F2 genetic background, STOP KO mice were hyperactive compared to WT mice, displaying increased horizontal and vertical locomotor activities (supplementary data, Table S1 and Fig. S2).

Depression-like behavior of STOP KO compared to WT mice (Fig. 1)

The depression-like status of mice of both genotypes was evaluated by means of 5 different tests, using females and males in equal proportion.

Grooming behavior

A decreased grooming behavior is suggested to parallel careless appearance frequently observed in depressed patients (Willner 1991). In the present study, a decreased careless behavior of STOP KO mice compared to WT littermates was demonstrated.

Natural grooming was first assayed by careful examination of the coat state (Fig. 1A). Statistical analyses showed significant effects of gender and genotype (Table S1). The coat state did not differ between WT females and males, but was significantly improved in STOP KO females than in males (+53%, $p < 0.0001$). Moreover, coat state was no different between WT and STOP KO females, but was significantly worse in STOP KO than in WT males (-39%, $p < 0.0001$).

Subsequently, grooming abilities were measured directly using the splash test (Fig. 1B). Statistical analyses showed significant effects of both genotype and gender on latency and grooming (Table S1). The grooming behavior of STOP KO mice was impaired compared to that of WT mice: latency before the first grooming episode was increased (+228%, $p < 0.0001$) and the time spent grooming was significantly decreased (+34%, $p < 0.0001$) versus WT mice.

Anhedonia

In mice, a decreased consumption of palatable food or drink is interpreted as anhedonia and can be considered a symptom of depression (Willner 1991).

Statistical analyses of total fluid consumption showed significant effects of genotype, time and of the time x gender interaction (Table S1). Over the 4-day assay, the mean total fluid consumed by STOP KO mice was decreased by 28% ($p < 0.0001$, repeated measures) compared to WT mice (not shown). Statistical analyses of sucrose preference showed significant effects of genotype and gender (Table S1). The mean sucrose preference (ratio between sucrose consumption and total liquid consumption) of STOP KO versus WT mice was significantly decreased by 25% ($p = 0.0063$, repeated measures, Fig. 1C). The decreased preference of STOP KO mice for sucrose was probably not due to a defect in their taste and/or smell. Indeed, i) in the task of olfactory discrimination, both mutant and WT mice displayed a distinct preference for the odor previously associated with sugar, one day after the 4-day training period; ii) following food deprivation, mice of both genotypes actively searched for, found and ate the buried Froot Loop (Powell *et al.* 2007). Our data therefore likely suggest a decreased sensation of pleasure in mutant compared to WT mice.

Despair behaviors

The tail suspension and forced swimming tests represent two standardized paradigms for the assessment of despair behaviors, by analyzing immobility scores in inescapable aversive situations (Willner 1991). Our results clearly indicated an increased despair behavior in STOP KO mice compared to WT mice.

In *the tail suspension test* (Fig.1D), statistical analysis of the immobility time showed significant effect of genotype (Table S1). The immobility of STOP KO mice was increased by 55 % ($p = 0.0151$) compared to WT mice.

In *the forced swimming test* (Fig. 1E), statistical analyses indicated i) significant effects of genotype, time and genotype x gender interaction on immobility time, ii) significant effects of genotype and time on the number of climbing attempts and iii) a significant effect of genotype on the latency before the first immobility episode (Table S1).

STOP KO mice displayed a higher despair behavior than WT littermates, characterized by an increased immobility (+15%, $p = 0.0127$; repeated measures), a highly decreased number of climbing attempts (-69%, $p < 0.0001$; repeated measures) and a decreased latency before the first immobility episode (-85%, $p < 0.0001$).

Overall data indicated that STOP KO mice exhibited a depression-like status, compared to their WT littermates.

Anxiety-status of STOP KO compared to WT mice (Fig. 2)

The anxiety-status of STOP KO and WT mice was assessed thanks to 4 different tests, using females and males in equal quantity. First, we assessed generalized anxiety by means of the elevated plus maze, open field and light/dark box tests, all based on a conflict between the natural tendency of mice to actively explore a new environment and their aversion for open space and light.

In *the elevated plus maze test* (Fig. 2A), statistical analyses showed no effect of factors on the total time spent in the four arms, but significant effects of genotype and gender on the number of entries in the four arms, a significant effect of genotype on the % time spent and on the % entries into the open arms and significant effects of genotype and gender on the risk-taking (Table S1).

STOP KO mice showed a higher exploratory activity than WT mice, since their number of entries in the four arms was increased (+29%, $p = 0.0139$, Fig. S2B). Mutant mice also displayed a lower anxiety-status, characterized by an increase of the % time spent ($x 4.32$, $p < 0.0001$) and of the % entries ($x 2.75$ $p < 0.0001$) into the open arms and by an increase of the risk-taking (number of head-dipping; +292%, $p < 0.0001$).

In *the open field test* (Fig. 2B), which corresponds to an inescapable situation, statistical analyses showed a significant effect of genotype on the total distance traveled, on the time spent, the number of visits and the % distance traveled into the central square (Table S1).

STOP KO mice were hyperactive, traveling greater distances in the open field than their WT littermates (+74%, $p = 0.0012$, Fig. S2C). STOP KO mice also displayed a lower anxiety than WT mice, characterized by an increased time spent (+324%, $p = 0.0218$), number of visits (+178%, $p = 0.0358$) and % distance traveled (2.2 fold, $p = 0.0443$) in the central square.

In *the light/dark box test* (Fig. 2C), statistical analyses indicated significant effects of genotype and gender on the time spent in the light box, of genotype on the number of entries into the light box and on the latency before the first visit in the light box (Table S1).

STOP KO mice also displayed a lower anxiety than WT littermates, characterized by an increased time spent (+88%, $p < 0.0001$) and number of visits in the light box (+128%, $p < 0.0001$) and a decreased latency before the first visit to the light box (-48%, $p = 0.0073$).

In *the marble burying test*, mice bury objects viewed as dangerous. Statistical analyses showed significant effects of genotype and time on the number of buried marbles (Table S1). The number of marbles buried by STOP KO mice was decreased by 65% ($p < 0.0001$, repeated measures, Fig. 2D) over the 30-min session, compared to WT mice, suggesting that STOP KO mice did not consider marbles as anxiogenous objects.

Altogether, these data showed a reduced anxiety status of STOP KO compared to WT mice, in both escapable and inescapable situations.

Cognitive performances of STOP KO mice (Fig. 3)

Previous studies demonstrating anatomical and neuronal plasticity defects in STOP KO mice (Andrieux *et al.* 2002, Powell *et al.* 2007, Fournet *et al.* 2010) led us to question whether cognitive performance could be affected in STOP KO versus WT males, by means of three different tests. First, the memory abilities of mice were determined using the spontaneous alternation test in the Y-maze (Kokkinidis & Anisman 1976), which assays very short-term memory, and in the object recognition task, which assays short- and long-term memories (Bevins & Besheer 2006, Kokkinidis & Anisman 1976).

In the *Y-maze test*, analyses of data showed a significant effect of genotype on the total number of entries into the three arms of the Y-maze (Table S2), increased by 43% ($p = 0.0186$, Fig. 3A) in mutant mice. However, the spontaneous alternation of STOP KO mice did not differ from WT mice, indicating that their very short-term memory was preserved.

In the *novel object recognition task*, assays were performed at time intervals of 10 min, 4 and 24 hours between sample- and choice-tests (Fig. 3B). Analyses showed a significant effect of genotype on the total time spent in exploring the four objects in all pre-tests and tests (Table S2), which was increased by +100-150% ($p < 0.005$, see Fig. S2 for an example) in STOP KO mice. Moreover, the % preference of mutant mice for the novel objects was invariably 50%, in contrast to scores obtained by WT mice ($p < 0.0001$ after 10 min; $p < 0.0045$ after 4 h and $p = 0.0049$ after 24 h, Student's t test).

The above data demonstrated how short- and long-term memories of STOP KO mice were severely impaired and that poor performances were not due to a decreased exploratory behavior.

Finally, spatial memory was assessed using the *Morris watermaze test* (Fig. 3C). Statistical analyses showed significant effects of genotype and time on the time spent to reach the submerged platform and on swimming speed, as well as a significant effect of the time x genotype interaction on the distance covered to find the platform (Table S2).

WT mice displayed improved performance in reaching the platform between day 1 and day 5 (time: -25%, $p < 0.0001$; distance: -24%, $p = 0.0028$), indicating learning of the task. In contrast, the performance of STOP KO mice remained unchanged throughout the trials. The swimming speed of STOP KO mice was decreased by 5% ($p = 0.0259$, repeated measures) throughout the duration of the 5-day test, compared to WT mice (Fig. S2). Furthermore, in contrast with WT mice which swam at a constant speed over the 5-day session, the speed of mutant mice slightly but significantly increased by 13% from day 1 to 5 ($p = 0.0173$). Finally, the proportion of successful trials was significantly lower for STOP KO mice ($\chi^2 = 6.8$, $p < 0.010$, not shown).

To characterize the spatial strategy of mice, the quadrant test was performed on the 6th day. This tests revealed how WT mice alone spent more time and swam greater distances (not shown) in the target quadrant previously containing the platform compared to the 3 other quadrants (Student's t test: time : +17-19%, $p = 0.0036-0.0004$; distance: +13-18%, $p = 0.0088-0.0004$, not shown).

Taken together, the data obtained indicated that spatial learning skills and memory of STOP KO mice were highly impaired.

Tissue levels and *in vivo* synthesis of 5-HT, NE and DA (Table 1)

The depressive- and anxious-like status of STOP KO mice, and particularly their highly reduced climbing attempts in the forced swimming test (deemed to reflect a NE-related component (Detke *et al.* 1995), prompted us to measure tissue levels of three amines, 5-HT, NE and DA, in various areas of male WT and STOP KO mice. We also measured the *in vivo* tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) and tyrosine hydroxylase (TH) activities, respectively reflected by 5-HTP and L-DOPA accumulation after L-aromatic aminoacid decarboxylase inhibition. Statistical analyses of data showed significant effects of area and genotype on all studied parameters (Table S2, Table 1).

In STOP KO versus WT mice, 5-HT levels were significantly increased by 40-60% in the brain stem containing the raphe nuclei and in the substantia nigra plus the ventral tegmental area, but significantly decreased by 25-50% in terminal areas, in agreement with

previous data published by our laboratory on mutants of the BALBc/129 SvPas-F2 genetic background (Fournet *et al.* 2010). NE levels were significantly increased by 50% in the brainstem and in the substantia nigra plus the ventral tegmental area, but significantly decreased by 40-70% in the four terminal areas. In contrast, DA levels were not modified, with the exception of a slight reduction of 21% in the caudate-putamen, in line with previous findings (Bouvrais-Veret *et al.* 2008). Furthermore, variations observed in 5-HT and NE levels in STOP KO mouse areas were highly correlated ($r^2 = 0.9580$, $F[1,4] = 91.15$, $p = 0.0007$, not shown), whereas variations between 5-HT and DA levels displayed no correlation.

A trend toward increase and a significant 80% increase in the *in vivo* synthesis of 5-HT (TPH2 activity) were found in the brain stem and in the substantia nigra plus the ventral tegmental area of STOP KO mice, respectively. In contrast, TPH2 activity was significantly decreased by 20-60% in the hippocampus and in the posterior and anterior cortices, but not modified in the caudate-putamen, according to previous data from our group (Fournet *et al.* 2010). Finally, the *in vivo* synthesis of catecholamines (TH) was significantly decreased by 30% in the hippocampus, but remained unchanged in all other areas.

Densities of SERT, NET, DAT and VMAT2 in various brain areas (Table 2 and Fig. S3)

Subsequently, the relative densities of the three monoamine transporters and of the vesicular monoamine transporter 2 were measured in various cerebral areas of WT and STOP KO mice. Statistical analyses indicated significant effects of genotype and area on SERT, NET and VMAT2 densities and a significant effect of area on DAT densities (Table S2).

In STOP KO mice, parallel marked variations of SERT and NET density were noted (Table 2). Compared to WT mice, mutants displayed SERT and NET densities 60-110% higher in the dorsal and median raphe nuclei, the substantia nigra (except NET) and the ventral tegmental area, but 30-85% lower in all the other areas. In contrast, DAT density did not differ significantly in any of the studied areas in STOP KO versus WT mice. Finally, VMAT2 density was significantly decreased by 10-25% in some areas of mutants mice, namely the hippocampus and medial entorhinal cortex (Table 2). The results on SERT and DAT densities were in agreement with data previously found in mice on the first BALBc/129 SvPas-F2 genetic background (Bouvrais-Veret *et al.* 2008). In contrast, the decreases of VMAT2 density were not previously found in mice on the first genetic background (Bouvrais-Veret *et al.* 2008), probably due to the use of a less selective antibody.

The high variations of SERT, NET and VMAT2 density were functional as shown by the increased 5-HT and NE uptake activity in synaptosomes prepared from the brain stem, containing the 5-HT and DA somas, and the decreased 5-HT and NE uptake activity in cortical synaptosomes or synaptic vesicles (Fig. S5, supplementary data).

Altogether, these data confirmed the regional 5-HT imbalance already found in STOP KO mice on the first genetic background (Fournet *et al.* 2010) and suggested that the NE tone was parallelly affected.

Sensitivity of STOP KO mice towards acute antidepressants (Fig. 4)

The sensitivity of WT and STOP KO mice towards acute antidepressants was investigated using the tail suspension test. Thirty minutes before the test, we administered saline or fluoxetine, a selective inhibitor of SERT, venlafaxine, a mixed inhibitor of SERT and NET and reboxetine, a selective inhibitor of NET. Statistical analyses showed significant effects of genotype, gender and treatment on immobility after fluoxetine administration and significant effects of genotype and treatment on immobility after venlafaxine and reboxetine administrations (Table S2).

Low doses of the 3 antidepressants elicited a higher inhibitory effect on the immobility of STOP KO than on WT mice. In addition, the dose-inhibition curves for each tested antidepressant exhibited a leftward shift in STOP KO versus WT mice. Indeed, in STOP KO mice, the ID50 value of fluoxetine was decreased by 74% (5.2 ± 0.7 and 19.7 ± 1.0 mg/kg, $p < 0.001$), of venlafaxine by 78% (1.80 ± 0.28 and 8.05 ± 1.07 mg/kg, $p < 0.001$) and of reboxetine by 81% (0.78 ± 0.12 and 4.18 ± 0.29 mg/kg, $p < 0.001$), compared to WT mice.

DISCUSSION

The data obtained in the present study demonstrated how STOP KO mice on the new inbred C57BL6/129 SvPas-F1 genetic background clearly exhibited depressive-like phenotype, reduced anxious-like phenotype and hypersensitivity to serotonin and/or norepinephrine reuptake inhibitor acute treatments. Mutant mice also displayed preserved very short-term memory, but impaired short- and long-term memories, as well as spatial learning skills and memory. In addition, 5-HT and NE tissue levels were parallelly increased in monoaminergic cell body areas and depleted in all forebrain projection areas. In comparison, DA tissue levels were only marginally decreased in some projection areas. The majority of these characteristics had been previously found in BALBc/129 SvPas-F2 STOP KO mice (see Introduction for references), indicating that these phenotypes were strong features which did not depend on the 2 genetic backgrounds studied. We hypothesize that behavioral alterations observed in STOP KO mice were at least partly linked to impaired monoaminergic neurotransmissions induced by STOP deletion (Brun *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2008, Fournet *et al.* 2010 and the present study).

Parallelly altered 5-HT and NE tone in STOP KO mice

Here, we showed that 5-HT and NE tissue levels were parallelly increased in the raphe nuclei, the substantia nigra and the ventral tegmental area and decreased in all studied forebrain projection areas in STOP KO versus WT mice. Such changes, associated with marked parallel variations in SERT and NET densities, may elicit strong but opposite consequences on 5-HT and NE extracellular levels in midbrain versus forebrain areas. Indeed, mice over-expressing SERT showed increased 5-HT tissue levels but decreased brain extracellular 5-HT (Jennings *et al.* 2006), whereas SERT KO mice were reported to have decreased endogenous 5-HT levels in forebrain and markedly increased brain extracellular 5-HT (Fabre *et al.* 2000, Kim *et al.* 2005). Accordingly, it was assumed that 5-HT and NE extracellular levels might be decreased in the midbrain where SERT and NET were upregulated and increased in the forebrain where SERT and NET were downregulated. However, further studies should be undertaken to verify this hypothesis.

In the substantia nigra plus the ventral tegmental area, containing the DA cell bodies and highly innervated by 5-HT and NE terminals, an accumulation of 5-HT and NE markers was observed. The strong alterations of 5-HT and NE tones in these areas may represent an adaptive response of 5-HT and NE neurons toward abnormal signaling from DAergic cell bodies and/or result from abnormal 5-HT and NE traffic/innervation inducing accumulation of 5-HT and NE markers in these DA areas.

Interestingly, DA tissue levels were only marginally decreased in some projection areas and consistently with the absence of any variation of DAT densities, as already reported on F2 Balbc/SV129 STOP KO mice (Bouvrais-Veret *et al.* 2008). Finally, as hippocampus contains dense noradrenergic but only sparse dopaminergic innervations (Deltheil *et al.* 2008), the observed reduction of TH activity is most probably due to NE rather than DA neurotransmission alterations.

The discrepancies observed between 5-HT and NE versus DA neurotransmission alterations may underline a differential, but crucial, role of STOP proteins in the establishment of the corresponding networks.

The depressive phenotype of STOP KO mice was probably linked to reduced tissue 5-HT in terminals

The increased depressive-like status of STOP KO mice was established by their concordant performance in five different tests, i.e. coat state, splash test, sucrose preference, tail suspension and forced swimming tests, confirming previous sparse observations (Delotterie *et al.* 2010, Fournet *et al.* 2010). The role of each monoamine (5-HT, DA and NET) in depressive-like behaviors has been extensively documented, with a major role for 5-HT. Indeed, decreased 5-HT tissue levels in mutant rodent lines are associated with a depressive-like phenotype: both SERT KO mice and rats show increased depressive-related behaviors in various tests (Holmes *et al.* 2003, Lira *et al.* 2003, Alexandre *et al.* 2006, Olivier *et al.* 2008, Popa *et al.* 2008), although discrepancies have been reported between studies and in different mouse strains (Kalueff *et al.* 2010). On the other hand, mice with reduced brain monoamines, such as heterozygous VMAT 2 mutants (Fukui *et al.* 2007) or depleted 5-

HT such as TPH2 KO mutants (Beaulieu *et al.* 2008, Savelieva *et al.* 2008), also exhibit increased depressive-like behavior. Paradoxically, transient exposure to SERT inhibitors during development produced depressive syndrome in adult mice (Ansorge *et al.* 2008) and PET-1 KO, another 5-HT depleted mouse mutant, did not differ from paired WT in the tail suspension and the forced swimming tests (Schaefer *et al.* 2009). In STOP KO mice, both the endogenous 5-HT depletion in 5-HT terminal areas and the decreased VMAT2 activity might induce the depressive-like status of STOP KO mice. Nevertheless, one cannot totally discard the effects of NE and DA neurotransmission dysfunctions in this phenotype, although DAT and NET KO mice show reduced immobility in despair tests, indicating a reduced helplessness (Spielewoy *et al.* 2000, Dziedzicka-Wasylewska *et al.* 2006, Perona *et al.* 2008).

The reduced anxious phenotype of STOP KO mice might result from increased SERT in somas

STOP KO mice exhibited reduced anxiety-like phenotype in 4 different tests, i.e. elevated plus maze, open field, light/dark box and marble burying tests, extending previous sparse observations (Delotterie *et al.* 2010, Fournet *et al.* 2010). A large body of reported data supports the idea that 5-HT neurotransmission may play a key role in anxiety. For example, 5-HT depleted mice such as SERT-overexpressing mice display reduced anxiety (Jennings *et al.* 2006) and the 5-HT depleted PET-1 KO mice also exhibit reduced anxiety in the elevated plus maze and the light/dark box tests, but not in the marble burying test (Schaefer *et al.* 2009). Conversely, mice with increased 5-HT extracellular levels, such as SERT KO mice and antidepressant-treated mice, exhibit strong anxiety-like phenotype (Holmes *et al.* 2003, Lira *et al.* 2003, Kalueff *et al.* 2007, Line *et al.* 2010). In the same line, a strong anxiety has also been observed in MAO/A KO mice (Chen *et al.* 2004). In summary, extracellular 5-HT concentration correlates with anxious status, i.e. low concentration being associated with less anxiety and vice versa. Thus, the increase of SERT in somas of STOP KO mice might lead to low extracellular concentration of 5-HT and thereby to low anxiety-like status.

Implication of 5-HT receptors in the expression of anxiety has also been extensively explored. For example, 5-HT_{1A} antagonist (Griebel *et al.* 2000) as well as 5-HT_{2A/C} and 5-HT_{2B} agonists (Masse *et al.* 2008) and 5-HT₃ partial agonist (Delagrangé *et al.* 1999) have shown anxiolytic properties. Mice overexpressing 5-HT_{1A} receptors show decreased anxiety-like behavior (Kusserow *et al.* 2004), whereas KO of the 5-HT_{1A} receptor elicits an opposite effect (Ase *et al.* 2001). Interestingly, the forebrain-specific conditional rescue of 5-HT_{1A} gene in 5-HT_{1A} KO mice demonstrated that expression of the 5-HT_{1A} receptor during early postnatal period is crucial for the establishment of normal anxiety-like behavior in the adult (Gross *et al.* 2002). Finally, recent data underline the crucial role of 5-HT_{1A} autoreceptor in the innate anxiety (Richardson-Jones *et al.* 2011), in agreement with the overexpression of 5-HT_{1A} receptors in the midbrain of STOP KO mice (Fournet *et al.* 2010).

Indeed, although numerous neurotransmitters, particularly the GABAergic system, have been implicated in the regulation of anxiety level (Belzung 2001), we propose that the reduced anxious-like phenotype of STOP KO mice might be mainly linked to increased SERT in the raphe nuclei containing the 5-HT somas. However, a potential dysfunction of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (Lanfumeu *et al.* 2008) should also be taken into account to explain the marked alterations of STOP KO behaviors reported here.

STOP KO mice were hypersensitive to acute antidepressants

STOP KO mice exhibited increased sensitivity towards the three different antidepressants tested, i.e. fluoxetine, a specific 5-HT reuptake inhibitor, venlafaxine, a mixed 5-HT and NE reuptake inhibitor and reboxetine, a specific NE reuptake inhibitor. Interestingly, the shift in dose-response curves was essentially the same for the three antidepressants, whatever their selectivity. This feature was consistent with the hypothesis that both 5-HT and NE systems are strongly impaired in STOP KO mice. Moreover, this hypersensitivity of mutant mice to acute antidepressant treatments suggests a lower competition between the antidepressant and the extracellular 5-HT and NE for their binding to SERT and NET, respectively. This could be the case notably at the level of 5-HT somas where SERT and NET densities were increased, potentially leading to decreased extracellular monoamine levels.

STOP KO mice exhibited impaired cognitive performance

Cognitive performance of STOP KO mice of the new genetic background was also characterized in 3 different tests involving several parameters, ranging from attention, motivation, learning to memory. Our study showed that STOP KO mice exhibited preserved very short-term memory in the spontaneous alternation test. This result was not consistent with previous data (Delotterie *et al.* 2010), possibly due to different genetic backgrounds and/or experimental conditions. In contrast, short- and long-term memories of STOP KO mice were severely impaired in the novel object recognition test, as already reported (Powell *et al.* 2007). Finally, STOP knockout mice showed neither spatial learning, nor spatial memory in the Morris watermaze.

To date, the numerous studies aimed at examining cognitive performance of STOP KO mice demonstrated lower performance in nearly all tests undertaken. This strong phenotype was probably not related to the genetic background, but rather to numerous dysfunctions reported in STOP KO adult mice, including alterations of synaptic plasticity, such as long term potentiation and depression (LTP and LTD, Andrieux *et al.* 2002), neuronal plasticity such as neurogenesis (Fournet *et al.* 2010), synaptic vesicular pools (Andrieux *et al.* 2002), synaptic protein levels (Eastwood *et al.* 2007), hypoglutamatergia (Brenner *et al.* 2007) and also dysfunctions of monoaminergic and nicotinic neurotransmissions (Brun *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2007 and 2008, Fournet *et al.* 2010). Indeed, monoamines including DA (Nieoullon 2002, El-Ghundi *et al.* 2007, Morice *et al.* 2007), NE (Brown & Silva 2004, Franowicz *et al.* 2002) and 5-HT (Gonzalez-Burgos & Feria-Velasco 2008, Jenkins *et al.* 2010) are known to mediate a variety of cognitive processes, such as attention, learning, memory and adaptive behaviors.

The role of microtubule-associated protein in monoaminergic dysfunctions of STOP KO mice

Altogether, the results of this study indicate a crucial role of STOP protein in the establishment of monoaminergic neuronal networks, underlining the role of the cytoskeleton effectors in these mechanisms. Accordingly, neurotransmission defects have recently been reported in mice deleted for microtubule-associated proteins, such as DISC1 and dysbindin 1. DISC1 mutant mice exhibit dysfunctions affecting information processing (Niwa *et al.* 2010), working (Kvajo *et al.* 2008) and spatial (Pletnikov *et al.* 2008) memories. Interestingly, mice with the above mutations also show abnormalities in post-natal mesocortical dopaminergic maturation (Niwa *et al.* 2010), as well as decreased DA contents in the prefrontal cortex and hippocampus (Ayhan *et al.* 2010). These DA dysfunctions elicit behavioral impairments such as prepulse inhibition deficit, spontaneous and psychostimulant-induced hyperactivity, higher methamphetamine-induced DA release (Niwa *et al.* 2010). However, DISC1 misexpression elicits also depressed behavior (Clapcote *et al.* 2007, Ayhan *et al.* 2010), despite unchanged 5-HT and NE levels (Ayhan *et al.* 2010). In the same way, the deletion in mice of dysbindin-1, another protein interacting with microtubules, alters DA receptor trafficking (Ji *et al.* 2009) and models some aspects of schizophrenia (Talbot 2009). Thus, DISC1 and possibly dysbindin-1 misexpressions seem to impact more selectively the DAergic neurotransmission. In contrast, STOP deletion dramatically influences 5-HT and NE neurotransmissions, but moderately affects the DA neurotransmission (Brun *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2008). The importance of the impact of the lack of STOP protein on specific neurotransmitters (5-HT > NE > DA) could be related to their more or less early expression onset during brain ontogenesis.

Conclusion

The deletion of STOP protein induced marked alterations of depressive-like and anxious-like status and highly impaired memory performance in adult mice. We propose that this phenotype was partly the result of decreased 5-HT levels in terminals (increased helplessness), associated with SERT overexpression in the 5-HT somas (decreased anxiety). Taken together, the data obtained suggest that the microtubule-stabilizing STOP protein plays a crucial role in the development and/or maintenance of the 5-HT, and likely of the NE, neuronal networks. Additionally, STOP KO mice might be a pertinent and useful experimental model for assays of novel therapeutic agents for schizoaffective disorders.

Acknowledgements

The Authors wish to thank Elise Morice-Poret and Gbassay Serra for their helpful discussions and improvement of our manuscript, Johanne Germain for her expertise in the evaluation of mouse coat state, Dominique Divers for genotyping, Stéphane Baton and Julien Boivin for their technical assistance. This study was supported by grants from INSERM and Université Pierre et Marie Curie. Vincent Fournet is the recipient of fellowships from the MENESR (France).

References

- Alexandre, C., Popa, D., Fabre, V., Bouali, S., Venault, P., Lesch, K. P., Hamon, M. and Adrien, J. (2006) Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *J Neurosci*, **26**, 5554-5564.
- Andrieux, A., Salin, P., Schweitzer, A. et al. (2006) Microtubule stabilizer ameliorates synaptic function and behavior in a mouse model for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **60**, 1224-1230.
- Andrieux, A., Salin, P. A., Vernet, M. et al. (2002) The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev*, **16**, 2350-2364.
- Ansorge, M. S., Morelli, E. and Gingrich, J. A. (2008) Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviors in mice. *J Neurosci*, **28**, 199-207.
- Ase, A. R., Reader, T. A., Hen, R., Riad, M. and Descarries, L. (2001) Regional changes in density of serotonin transporter in the brain of 5-HT1A and 5-HT1B knockout mice, and of serotonin innervation in the 5-HT1B knockout. *J Neurochem*, **78**, 619-630.
- Ayhan, Y., Abazyan, B., Nomura, J. et al. (2010) Differential effects of prenatal and postnatal expressions of mutant human DISC1 on neurobehavioral phenotypes in transgenic mice: evidence for neurodevelopmental origin of major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*.
- Beaulieu, J. M., Zhang, X., Rodriguiz, R. M., Sotnikova, T. D., Cools, M. J., Wetsel, W. C., Gainetdinov, R. R. and Caron, M. G. (2008) Role of GSK3 beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **105**, 1333-1338.
- Begou, M., Brun, P., Bertrand, J. B., Job, D., Schweitzer, A., D'Amato, T., Saoud, M., Andrieux, A. and Suaud-Chagny, M. F. (2007) Post-pubertal emergence of alterations in locomotor activity in stop null mice. *Synapse*, **61**, 689-697.
- Begou, M., Volle, J., Bertrand, J. B. et al. (2008) The stop null mice model for schizophrenia displays [corrected] cognitive and social deficits partly alleviated by neuroleptics. *Neuroscience*, **157**, 29-39.
- Belzung, C. (2001) The genetic basis of the pharmacological effects of anxiolytics: a review based on rodent models. *Behav Pharmacol*, **12**, 451-460.
- Bevins, R. A. and Besheer, J. (2006) Object recognition in rats and mice: a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory'. *Nat Protoc*, **1**, 1306-1311.
- Blackwood, D., Pickard, B., Thomson, P., Evans, K., Porteous, D. and Muir, W. (2007) Are some genetic risk factors common to schizophrenia, bipolar disorder and depression ? Evidence from DISC1, GRIK4 and NRG1. *Neurotox Res*, **11**, 73-83.
- Bouvrais-Veret, C., Weiss, S., Andrieux, A., Schweitzer, A., McIntosh, J. M., Job, D., Giros, B. and Martres, M. P. (2007) Sustained increase of alpha7 nicotinic receptors and choline-induced improvement of learning deficit in STOP knock-out mice. *Neuropharmacology*, **52**, 1691-1700.
- Bouvrais-Veret, C., Weiss, S., Hanoun, N., Andrieux, A., Schweitzer, A., Job, D., Hamon, M., Giros, B. and Martres, M. P. (2008) Microtubule-associated STOP protein deletion triggers restricted changes in dopaminergic neurotransmission. *J Neurochem*, **104**, 745-756.
- Brenner, E., Sonnewald, U., Schweitzer, A., Andrieux, A. and Nehlig, A. (2007) Hypoglutamatergic activity in the STOP knockout mouse: a potential model for chronic untreated schizophrenia. *J Neurosci Res*, **85**, 3487-3493.
- Brown, R. and Silva, A. J. (2004) Molecular and cellular cognition; the unraveling of memory retrieval. *Cell*, **117**, 3-4.
- Brun, P., Begou, M., Andrieux, A. et al. (2005) Dopaminergic transmission in STOP null mice. *J Neurochem*, **94**, 63-73.
- Callicott, J., Straub, R., Pezawas, L. et al. (2005) Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA*, **102**, 8627-8632.
- Camargo, L. M., Collura, V., Rain, J. C., Mizuguchi, K., Hermjakob, H., Kerrien, S., Bonnert, T. P., Whiting, P. J. and Brandon, N. J. (2007) Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, **12**, 74-86.
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B. et al. (1999) Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*, **56**, 162-168.
- Carpenter, W. T., Bustillo, J. R., Thaker, G. K., van Os, J., Krueger, R. F. and Green, M. J. (2009) The psychoses: cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med*, **39**, 2025-2042.

- Chen, K., Holschneider, D. P., Wu, W., Rebrin, I. and Shih, J. C. (2004) A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J Biol Chem*, **279**, 39645-39652.
- Clapcote, S. J., Lipina, T. V., Millar, J. K. et al. (2007) Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron*, **54**, 387-402.
- Craddock, n., O'Donovan, M. C. and Owen, M. J. (2006) Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin*, **32**, 9-16.
- Craddock, N. and Owen, M. J. (2005) The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry*, **186**, 364-366.
- Delagrangé, P., Misslin, R., Seale, T. W., Pfeiffer, B., Rault, S. and Renard, P. (1999) Effects of S-21007, a potent 5-HT₃ partial agonist, in mouse anxiety. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, **20**, 805-812.
- Delotterie, D., Ruiz, G., Brocard, J., Schweitzer, A., Roucard, C., Roche, Y., Suaud-Chagny, M. F., Bressand, K. and Andrieux, A. (2010) Chronic administration of atypical antipsychotics improves behavioral and synaptic defects of STOP null mice. *Psychopharmacology (Berl)*, **208**, 131-141.
- Deltheil, T., Guiard, B. P., Cerdan, J. et al. (2008) Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharmacology*, **55**, 1006-1014.
- Desbonnet, L., Waddington, J. L. and Tuathaigh, C. M. (2009) Mice mutant for genes associated with schizophrenia: common phenotype or distinct endophenotypes? *Behav Brain Res*, **204**, 258-273.
- Detke, M. J., Rickels, M. and Lucki, I. (1995) Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)*, **121**, 66-72.
- Dziedzicka-Wasylewska, M., Faron-Gorecka, A., Kusmider, M., Drozdowska, E., Rogoz, Z., Siwanowicz, J., Caron, M. G. and Bonisch, H. (2006) Effect of antidepressant drugs in mice lacking the norepinephrine transporter. *Neuropsychopharmacology*, **31**, 2424-2432.
- Eastwood, S. L., Lyon, L., George, L., Andrieux, A., Job, D. and Harrison, P. J. (2007) Altered expression of synaptic protein mRNAs in STOP (MAP6) mutant mice. *J Psychopharmacol*, **21**, 635-644.
- El-Ghundi, M., O'Dowd, B. F. and George, S. R. (2007) Insights into the role of dopamine receptor systems in learning and memory. *Rev Neurosci*, **18**, 37-66.
- Fabre, V., Beaufour, C., Evrard, A. et al. (2000) Altered expression and functions of serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in knock-out mice lacking the 5-HT transporter. *Eur J Neurosci*, **12**, 2299-2310.
- Fournet, V., Jany, M., Fabre, V. et al. (2010) The deletion of the microtubule-associated STOP protein affects the serotonergic mouse brain network. *J Neurochem*, **115**, 1579-1594.
- Fradley, R. L., O'Meara, G. F., Newman, R. J., Andrieux, A., Job, D. and Reynolds, D. S. (2005) STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behav Brain Res*, **163**, 257-264.
- Franklin, K. B. and Paxinos, G. (1997) *The mouse brain in stereotaxic coordinates*.
- Franowicz, J. S., Kessler, L. E., Borja, C. M., Kobilka, B. K., Limbird, L. E. and Arnsten, A. F. (2002) Mutation of the alpha_{2A}-adrenoceptor impairs working memory performance and annuls cognitive enhancement by guanfacine. *J Neurosci*, **22**, 8771-8777.
- Fukui, M., Rodriguiz, R. M., Zhou, J., Jiang, S. X., Phillips, L. E., Caron, M. G. and Wetsel, W. C. (2007) Vmat2 heterozygous mutant mice display a depressive-like phenotype. *J Neurosci*, **27**, 10520-10529.
- Gonzalez-Burgos, I. and Feria-Velasco, A. (2008) Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res*, **172**, 603-623.
- Griebel, G., Rodgers, R. J., Perrault, G. and Sanger, D. J. (2000) The effects of compounds varying in selectivity as 5-HT_{1A} receptor antagonists in three rat models of anxiety. *Neuropharmacology*, **39**, 1848-1857.
- Gross, C., Zhuang, X., Stark, K., Ramboz, S., Ronald, O., Kirby, L., Santarelli, L., Beck, S. and Hen, R. (2002) Serotonin_{1A} receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature*, **416**, 396-400.
- Hanaya, R., Koning, E., Ferrandon, A., Schweitzer, A., Andrieux, A. and Nehlig, A. (2008) Deletion of the STOP gene, a microtubule stabilizing factor, leads only to discrete cerebral metabolic changes in mice. *J Neurosci Res*, **86**, 813-820.
- Holmes, A., Murphy, D. L. and Crawley, J. N. (2003) Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression. *Biol Psychiatry*, **54**, 953-959.

- Jenkins, T. A., Elliott, J. J., Ardis, T. C., Cahir, M., Reynolds, G. P., Bell, R. and Cooper, S. J. (2010) Tryptophan depletion impairs object-recognition memory in the rat: reversal by risperidone. *Behav Brain Res*, **208**, 479-483.
- Jennings, K. A., Loder, M. K., Sheward, W. J. et al. (2006) Increased expression of the 5-HT transporter confers a low-anxiety phenotype linked to decreased 5-HT transmission. *J Neurosci*, **26**, 8955-8964.
- Ji, Y., Yang, F., Papaleo, F., Wang, H. X., Gao, W. J., Weinberger, D. R. and Lu, B. (2009) Role of dysbindin in dopamine receptor trafficking and cortical GABA function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106**, 19593-19598.
- Kajitani, K., Thorne, M., Samson, M. and Robertson, G. S. (2010) Nitric Oxide Synthase Mediates the Ability of Darbepoetin Alfa to Improve the Cognitive Performance of STOP Null Mice. *Neuropsychopharmacology*.
- Kalueff, A. V., Fox, M. A., Gallagher, P. S. and Murphy, D. L. (2007) Hypolocomotion, anxiety and serotonin syndrome-like behavior contribute to the complex phenotype of serotonin transporter knockout mice. *Genes Brain Behav*, **6**, 389-400.
- Kalueff, A. V., Olivier, J. D., Nonkes, L. J. and Homberg, J. R. (2010) Conserved role for the serotonin transporter gene in rat and mouse neurobehavioral endophenotypes. *Neurosci Biobehav Rev*, **34**, 373-386.
- Kim, D.-K., Tolliver, T. J., Huang, S.-J., Martin, B. J., Andrews, A. M., Wichems, C. H., Holmes, A., Lesch, K.-P. and Murphy, D. L. (2005) Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter. *Neuropharmacology*, **49**, 798-810.
- Kokkinidis, L. and Anisman, H. (1976) Dissociation of the effects of scopolamine and d-amphetamine on a spontaneous alternation task. *Pharmacol Biochem Behav*, **5**, 293-297.
- Kusserow, H., Davies, B., Hortnagl, H. et al. (2004) Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors. *Brain Res Mol Brain Res*, **129**, 104-116.
- Kvajo, M., McKellar, H., Arguello, P. A., Drew, L. J., Moore, H., MacDermott, A. B., Karayiorgou, M. and Gogos, J. A. (2008) A mutation in mouse *Disc1* that models a schizophrenia risk allele leads to specific alterations in neuronal architecture and cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **105**, 7076-7081.
- Lanfume, L., Mongeau, R., Cohen-Salmon, C. and Hamon, M. (2008) Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, **32**, 1174-1184.
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K. and Gilmore, J. (2001) The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*, **50**, 884-897.
- Line, S. J., Barkus, C., Coyle, C., Jennings, K. A., Deacon, R. M., Lesch, K. P., Sharp, T. and Bannerman, D. M. (2010) Opposing alterations in anxiety and species-typical behaviours in serotonin transporter overexpressor and knockout mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, **21**, 108-116.
- Lira, A., Zhou, M., Castanon, N. et al. (2003) Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice. *Biol Psychiatry*, **54**, 960-971.
- Maier, W., Zobel, A. and Wagner, M. (2006) Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry*, **19**, 165-170.
- Masse, F., Petit-Demouliere, B., Dubois, I., Hascoet, M. and Bourin, M. (2008) Anxiolytic-like effects of DOI microinjections into the hippocampus (but not the amygdala nor the PAG) in the mice four plates test. *Behav Brain Res*, **188**, 291-297.
- Merenlender-Wagner, A., Pikman, R., Giladi, E., Andrieux, A. and Gozes, I. (2010) NAP (davunetide) enhances cognitive behavior in the STOP heterozygous mouse--a microtubule-deficient model of schizophrenia. *Peptides*, **31**, 1368-1373.
- Millan, M. J., Dekeyne, A., Papp, M., La Rochelle, C. D., MacSweeney, C., Peglion, J. L. and Brocco, M. (2001) S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: II. Behavioral profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine. *J Pharmacol Exp Ther*, **298**, 581-591.
- Mirnics, K., Middleton, F. A., Lewis, D. A. and Levitt, P. (2001) Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci*, **24**, 479-486.
- Morice, E., Billard, J.-M., Denis, C., Mathieu, F., Betancur, C., Epelbaum, J., Giros, B. and Nosten-Bertrand, M. (2007) Parallel loss of hippocampal LTD and cognitive flexibility in a genetic model of hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacology*.

- Morris, J., Kandpal, G., Ma, L. and Austin, C. (2003) DISC1(disrupted-in-schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss if interaction with mutation. *Hum Mol Genet*, **12**, 1591-1608.
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M. and McDonald, C. (2004) A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, **71**, 405-416.
- Nieoullon, A. (2002) Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*, **67**, 53-83.
- Niwa, M., Kamiya, A., Murai, R. et al. (2010) Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron*, **65**, 480-489.
- Olivier, J. D., Van Der Hart, M. G., Van Swelm, R. P. et al. (2008) A study in male and female 5-HT transporter knockout rats: an animal model for anxiety and depression disorders. *Neuroscience*, **152**, 573-584.
- Perona, M. T., Waters, S., Hall, F. S., Sora, I., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Caron, M. and Uhl, G. R. (2008) Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol*, **19**, 566-574.
- Pletnikov, M., Ayhan, Y., Nicholskaia, O., Ovanesov, M., Huang, H., Mori, S., Moran, T. and Ross, C. (2008) Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, **13**, 173-186.
- Popa, D., Léna, C., Alexandre, C. and Adrien, J. (2008) Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress and behavior. *J Neurosci*, **28**, 3546-3554.
- Porsolt, R. D., Bertin, A., Blavet, N., Deniel, M. and Jalfre, M. (1979) Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *Eur J Pharmacol*, **57**, 201-210.
- Porteous, D. J. and Millar, J. K. (2006) Disrupted in schizophrenia 1: building brains and memories. *Trends Mol Med*, **12**, 255-261.
- Powell, K. J., Hori, S. E., Leslie, R., Andrieux, A., Schellinck, H., Thorne, M. and Robertson, G. S. (2007) Cognitive impairments in the STOP null mouse model of schizophrenia. *Behav Neurosci*, **121**, 826-835.
- Radomsky, E. D., Haas, G. L., Mann, J. J. and Sweeney, J. A. (1999) Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry*, **156**, 1590-1595.
- Richardson-Jones, J. W., Craige, C. P., Nguyen, T. H. et al. (2011) Serotonin-1A Autoreceptors Are Necessary and Sufficient for the Normal Formation of Circuits Underlying Innate Anxiety. *J Neurosci*, **31**, 6008-6018.
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A., Pletnikov, M. and Coyle, J. T. (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, **52**, 139-153.
- Savelieva, K. V., Zhao, S., Pogorelov, V. M., Rajan, I., Yang, Q., Cullinan, E. and Lanthorn, T. H. (2008) Genetic disruption of both tryptophan hydroxylase genes dramatically reduces serotonin and affects behavior in models sensitive to antidepressants. *PLoS One*, **3**, e3301.
- Schaefer, T. L., Vorhees, C. V. and Williams, M. T. (2009) Mouse plasmacytoma-expressed transcript 1 knock out induced 5-HT disruption results in a lack of cognitive deficits and an anxiety phenotype complicated by hypoactivity and defensiveness. *Neuroscience*, **164**, 1431-1443.
- Spielewoy, C., Roubert, C., Hamon, M., Nosten-Bertrand, M., Betancur, C. and Giros, B. (2000) Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behavioural Pharmacology*, **11**, 279-290.
- Talbot, K. (2009) The sandy (sdy) mouse: a dysbindin-1 mutant relevant to schizophrenia research. *Prog Brain Res*, **179**, 87-94.
- Talbot, K., Cho, D. S., Ong, W. Y. et al. (2006) Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin. *Hum Mol Genet*, **15**, 3041-3054.
- Weiss, S., Nosten-Bertrand, M., McIntosh, J. M., Giros, B. and Martres, M. P. (2007) Nicotine improves cognitive deficits of dopamine transporter knockout mice without long-term tolerance. *Neuropsychopharmacology*, **32**, 2465-2478.
- Willner, P. (1991) Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci*, **12**, 131-136.
- Yalcin, I., Belzung, C. and Surget, A. (2008) Mouse strain differences in the unpredictable chronic mild stress: a four-antidepressant survey. *Behav Brain Res*, **193**, 140-143.

Legends to figures

Figure 1. STOP KO mice were more depressed than WT mice. A: Coat state. Data represent the means \pm SEM of scores of 14 females/14 males WT and 15 females/17 males STOP KO, over a 0-20 scale. *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; ### $p < 0.001$, comparison between genders. B: Splash test. Means \pm SEM of the latency time before the first grooming and of the grooming duration for 12 females/14 males WT and 14 females/14 males STOP KO. *** $p < 0.001$, comparison between genotypes. C: Anhedonia. Means \pm SEM of the sucrose preference (% sucrose/total fluid consumption) over 4 days of 7 females/8 males WT or STOP KO. ** $p < 0.010$ (repeated measures). D: Tail suspension test. Means \pm SEM of the immobility duration of 5 females/5 males WT and 5 females/6 males STOP KO. * $p < 0.050$, comparison between genotypes. E: Forced swimming test. Means \pm SEM of immobility duration, number of climbing attempts and latency to immobilize for 12 females/11 males WT and 13 females/13 males STOP KO. * $p < 0.050$; *** $p < 0.001$, comparison between genotypes.

Figure 2. STOP KO mice were less anxious than WT mice. A: Elevated plus maze. Means \pm SEM of the % time spent and of the % number of visits into the open arms, and of the number of head-dipping (risk) of 12 females/14 males WT and 14 females/11 males STOP KO. *** $p < 0.001$, comparison between genotypes. B: Open field. Means \pm SEM of the time spent, the number of visits and the % distance traveled in the central square (C) for 7 females/11 males WT and 10 females/8 males STOP KO. * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, comparison between genotypes. C: Light/dark box. Means \pm SEM of the time spent and of the number of visits into the light box (L) and of the latency before the first visit for 13 females/13 males WT and 13 females/9 males STOP KO. ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison between genotypes. D: Marble burying test. Means \pm SEM of the number of marbles buried by 14 females/15 males WT and 11 females/17 males STOP KO. *** $p < 0.001$, repeated measures, comparison between genotypes.

Figure 3. STOP KO mice exhibited impaired memories. A: Spontaneous alternation. Means \pm SEM of the number of entries into the three arms and of the % spontaneous alternation of 9 WT and 10 STOP KO males. * $p < 0.050$, comparison between genotypes. B: Object recognition test. Means \pm SEM of the % time spent to explore the novel (N) and the familiar (F) objects, after an interval of 10 min, 4 h and 24 h between the sample- and choice-sessions, by 9-12 WT and 13 STOP KO males. Student's t test: ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison between objects; # $P > 0.050$, ### $p < 0.001$, comparison between genotypes. C: Morris watermaze-spatial version. Means \pm SEM of the time spent and the distance swum to find the submerged platform by 10 WT and 10 STOP KO males over 5-day training. * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$ (repeated measures). Bottom: Quadrant test. Means \pm SEM of the % time spent in each quadrant by 10 WT and 10 STOP KO males. N: target quadrant. Student's t test: ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison with the target quadrant; # $p < 0.050$, comparison between genotypes.

Figure 4. STOP KO mice were hypersensitive to acute antidepressant effect in the tail suspension test. Means \pm SEM of the % inhibition of immobility by fluoxetine, venlafaxine and reboxetine of 3-5 females and 3-5 males per genotype, per treatment and per dose. Dashed lines indicated the ID50 values of antidepressants. * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, comparison between genotypes by post hoc Fisher's test.

Table 1. High and parallel variations in tissue levels and *in vivo* synthesis of 5-HT and NE in STOP KO mice

Area	Genotype	5-HT	TPH2	NE	DA	TH
BS	WT	(7) 0.25±0.02	(7) 4.37±0.39	(8) 0.26±0.02	(5) 0.05±0.02	(8) 3.25±0.55
	KO	(8) 0.35±0.03	(7) 5.53±0.65	(8) 0.40±0.02	(5) 0.04±0.01	(8) 2.84±0.40
	%	+38% *	+27% ns	+54% ***	-5% ns	-12% ns
SN+ VTA	WT	(6) 0.86±0.06	(8) 12.0±1.07	(6) 0.50±0.03	(5) 0.37±0.06	(8) 13.4±1.45
	KO	(8) 1.36±0.09	(6) 22.0±1.18	(8) 0.74±0.04	(8) 0.47±0.06	(6) 13.7±1.11
	%	+58% ***	+83% ***	+46% ***	+28% ns	+3% ns
Hipp	WT	(7) 0.54±0.03	(8) 6.95±0.40	(7) 0.30±0.01	(5) 0.04±0.01	(8) 4.16±0.31
	KO	(8) 0.25±0.03	(8) 2.58±0.28	(8) 0.09±0.01	(5) 0.03±0.01	(8) 2.79±0.29
	%	-53% ***	-63% ***	-70% ***	-4% ns	-31% **
CPu	WT	(8) 0.49±0.02	(7) 5.25±0.36	(8) 0.05±0.007	(7) 14.33±0.37	(7) 64.3±4.46
	KO	(8) 0.38±0.03	(8) 5.42±0.33	(7) 0.03±0.003	(7) 11.27±0.52	(8) 56.7±2.73
	%	-24% **	+3% ns	-36% *	-21% ***	-12% ns
Post Cx	WT	(7) 0.33±0.02	(8) 3.51±0.33	(7) 0.24±0.01	(7) 0.25±0.03	(8) 7.00±0.67
	KO	(7) 0.16±0.01	(8) 1.56±0.16	(7) 0.11±0.01	(7) 0.16±0.03	(7) 5.36±0.55
	%	-52% ***	-56% ***	-54% ***	-35% #	-24% ns
Ant Cx	WT	(8) 0.46±0.02	(7) 4.30±0.20	(8) 0.19±0.01	(7) 1.23±0.04	(7) 17.1±1.78
	KO	(7) 0.28±0.011	(8) 3.40±0.27	(6) 0.10±0.02	(7) 1.16±0.11	(8) 13.4±1.43
	%	-40% ***	-21% *	-45% ***	-6% ns	-23% ns

Serotonin (5-HT), norepinephrine (NE) and dopamine (DA) tissue levels are expressed as means ± SEM in µg/g fresh tissue. For the determination of *in vivo* tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) and tyrosine hydroxylase (TH) activities (means ± SEM in ng/g/30 min), mice received saline or 100 mg/kg NSD 1015, 30 minutes before sacrifice. Respective saline 5-HTP and L-DOPA levels were subtracted from accumulated 5-HTP and L-DOPA. Number of male mice in parentheses. Ant and Post Cx, anterior and posterior cortices; BS, brain stem; CPu, caudate-putamen; Hipp, hippocampus; SN + VTA, substantia nigra and ventral tegmental area. Fisher's test: ns, non significant; # p = 0.063; * p < 0.050; ** p < 0.010; *** p < 0.001, comparison between genotypes.

Table 2. Parallel variations of SERT and NET densities in STOP KO brain areas

Coronal level	Area	SERT	NET	DAT	VMAT2
Locus Coeruleus IA = -1.72 to -1.54	DRI	+93% ***	+39% **		
	LC	+64% *	-10% ns		
Raphe IA = -0.80 to -0.44	RS Cx	-83% ***	-74% ***	-2% ns	-11% ns
	DR	+71% ***	+62% ***	+2% ns	-3% ns
	MnR	+86% ***	+110% ***	-10% ns	-4% ns
	IP	+86% **	+40% *		-15% ns
	MEnt Cx	-85% ***	-51% ***	-4% ns	-18% ***
Substantia Nigra IA = -0.08 to 0.88	RS Cx	-82% ***	-71% ***	+11% ns	-6% ns
	Vis Cx	-83% ***	-75% ***	+7% ns	
	Hipp	-68% ***	-56% ***	+3% ns	-16% *
	SN	+59% ***	-16% ns	+1% ns	+11% ns
	VTA	+75% ***	+34% *	-3% ns	+2% ns
	IP	+84% *	+31% *		+12% ns
	MEnt Cx	-75% ***	-51% ***	-1% ns	-26% **
Hippocampus IA = 1.98 to 2.74	RS Cx	-63% ***	-51% ***	+6% ns	-1% ns
	Mot Cx	-68% ***	-52% ***	+17% ns	-5% ns
	Sens Cx	-60% **	-50% ***	+12% ns	-9% ns
	Hipp	-33% *	-57% ***	+5% ns	-6% ns
	BLA	-5% ns	-17% ns	+3% ns	-10% *
	BMA	-15% ns	-11% ns		-12% *
Striatum IA = 4.78 to 5.34	Cg Cx	-69% ***	-40% ***	0%	-8% ns
	Mot Cx	-59% ***	-26% *	+14% ns	0%
	Sens Cx	-42% ***	-31% **	+21% ns	
	CPu	-57% ***	-24% ***	-4% ns	-5% ns
	Acc	-36% *	-24% **	+1% ns	-10% #
	lSept	-9% ns	-24% *		-10% ns
	mSept	-26% ns	-26% **		-17% *
Prefrontal cortex IA = 5.78 to 6.38	Cg Cx	-73% ***	-49% ***		
	PrL Cx	-71% ***	-42% ***		
	Mot Cx	-49% ***	-37% **		

Values are expressed as percent variations over respective WT values (5-6 mice for each transporter and each genotype). IA, interaural, coronal level according to (Franklin & Paxinos 1997). Acc, nucleus accumbens; BLA or BMA, basolateral or basomedial amygdala; Cg Cx, cingulate cortex; CPu, caudate-putamen; DAT, dopamine transporter; DR, dorsal raphe nucleus; DRI, dorsal raphe intermediate; Hipp, hippocampus; IP, interpeduncular nucleus; LC, locus coeruleus; l or mSept, lateral or medial septum; MEnt Cx, medial entorhinal cortex; MnR, median raphe nucleus; Mot Cx, motor cortex; NET, norepinephrine transporter; PrL Cx, prelimbic cortex; RS Cx, retrosplenial cortex; Sens Cx, somatosensory cortex; SERT, serotonin transporter; SN, substantia nigra; Vis Cx, visual cortex; VMAT2, vesicular monoamine transporter 2; VTA, ventral tegmental area. Two-way ANOVA followed by Student's t test : # p = 0.056 ; * p < 0.050 ; ** p < 0.010 ; *** p < 0.001.

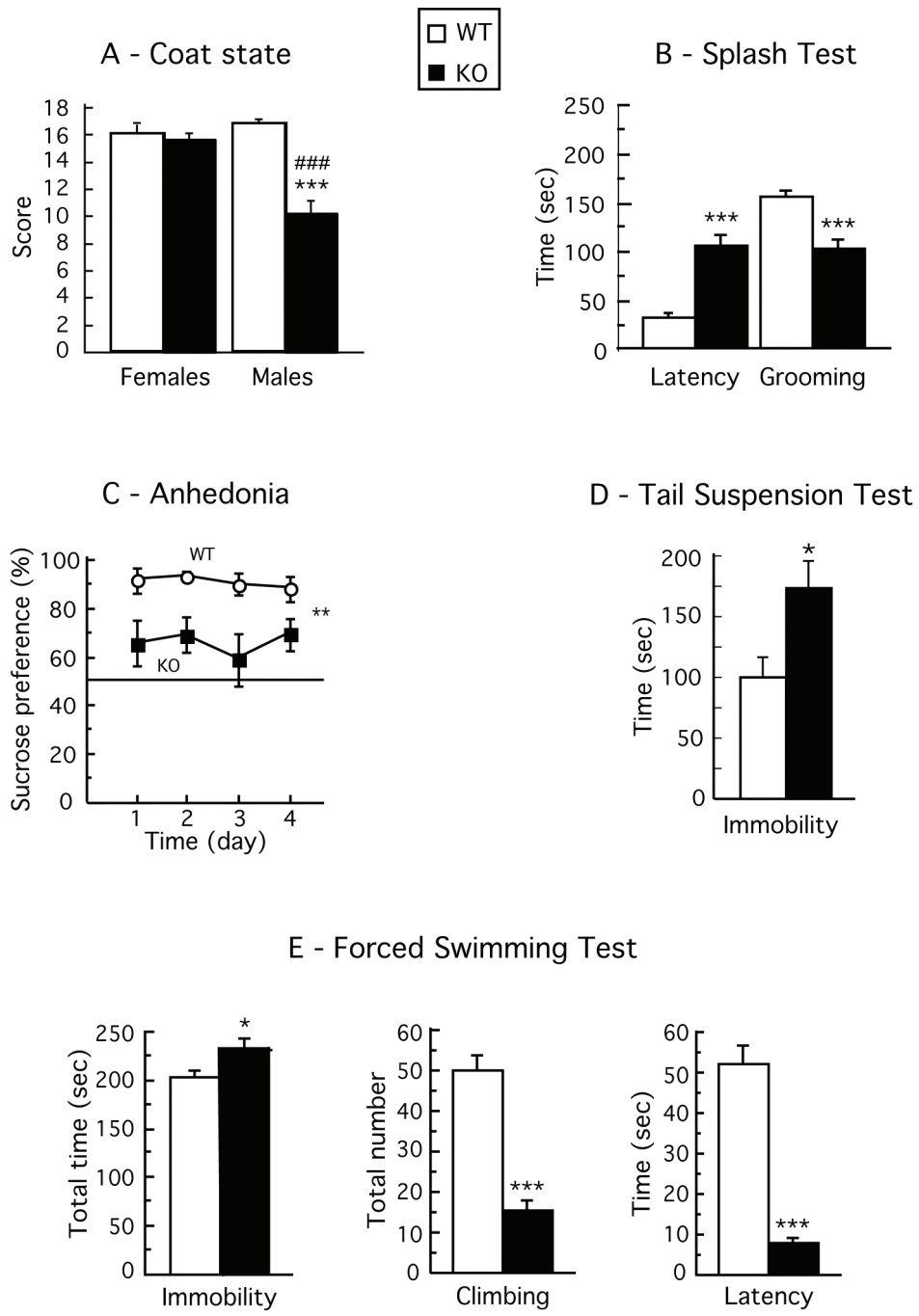
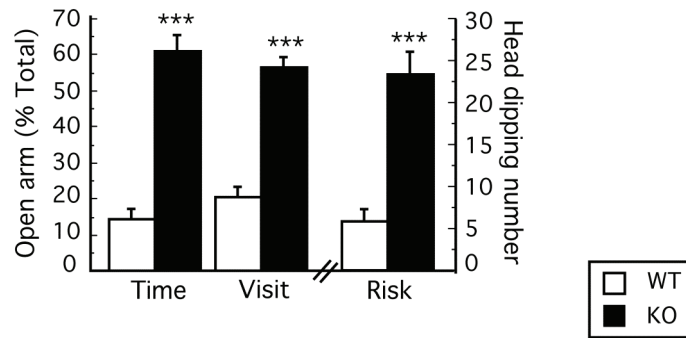
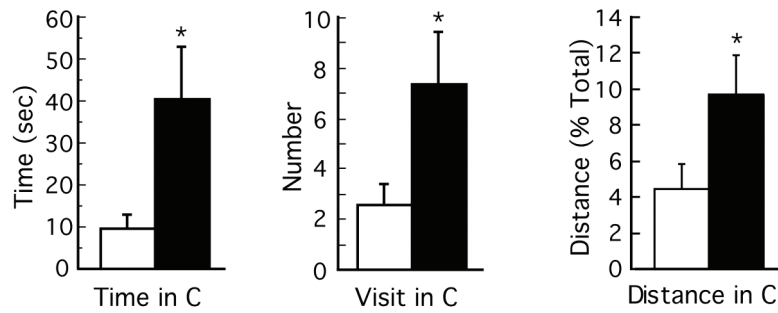


Figure 1

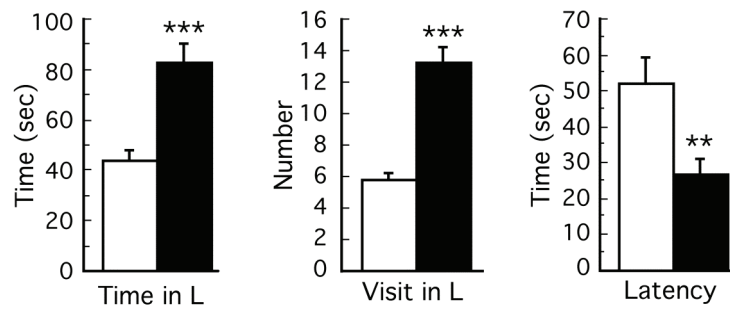
A - Elevated Plus Maze Test



B - Open Field Test



C - Light/Dark Box Test



D - Marble Burying Test

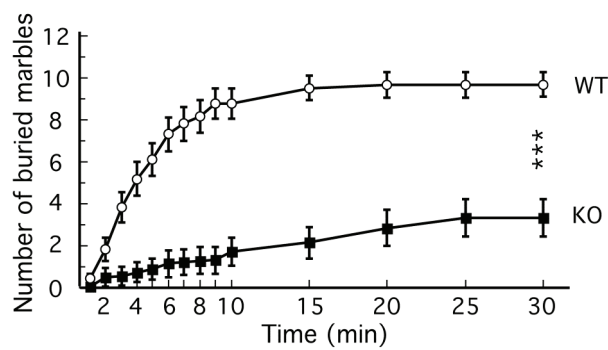
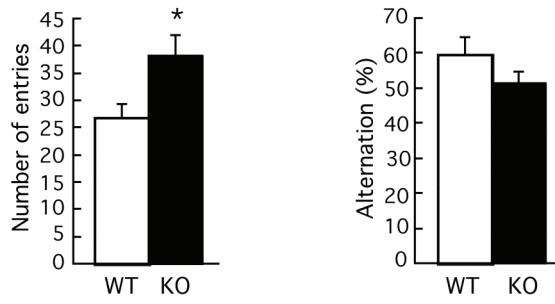
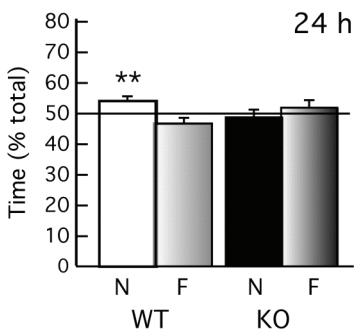
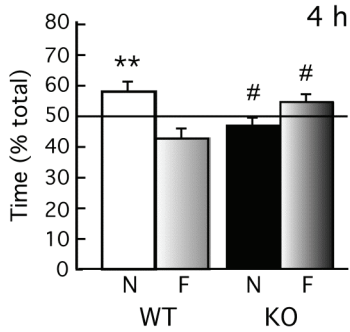
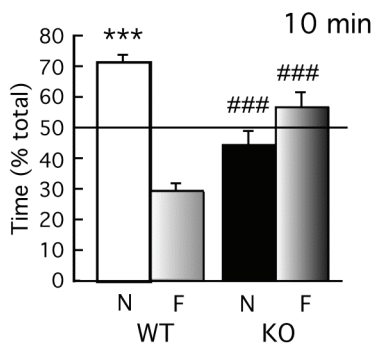


Figure 2

A - Spontaneous Alternation



B - Object Recognition Test



C - Spatial Morris watermaze

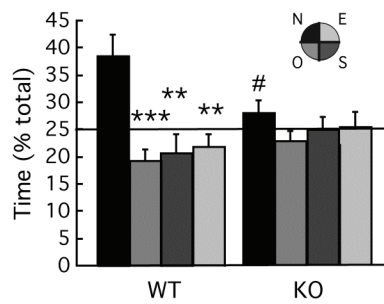
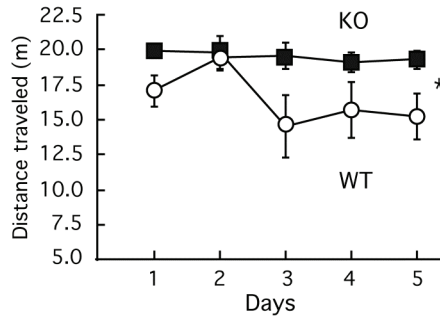
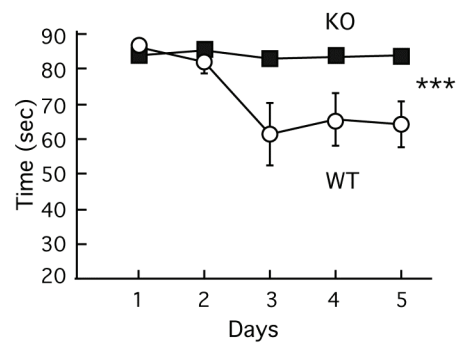


Figure 3

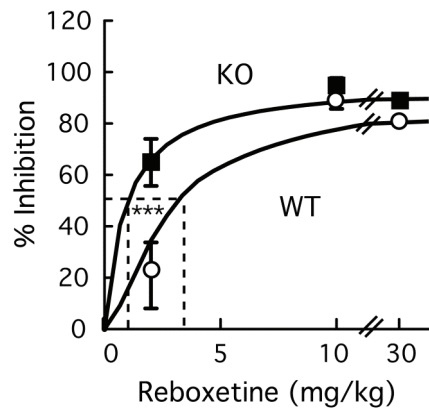
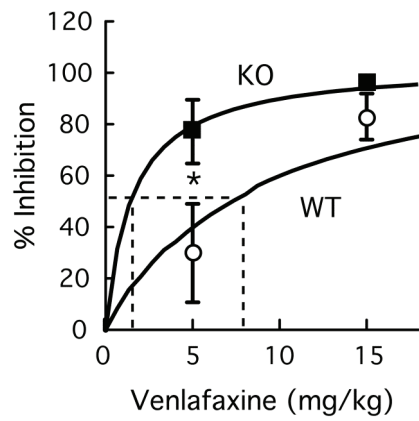
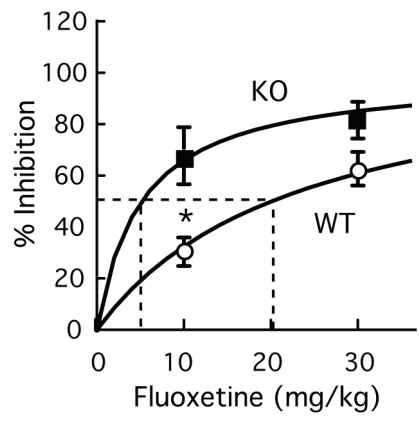


Figure 4

SUPPLEMENTARY DATA

METHODS

Measurement of tissue levels and *in vivo* synthesis of 5-HT, NE and DA

Concentrations of endogenous 5-HT, NE, DA and their precursors 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and 3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) were determined by HPLC and electrochemical detection as previously reported (Fournet *et al.* 2010). Briefly, after centrifugation and neutralization, 10 µl-aliquots of brain homogenates were injected into an HPLC column (Ultrasphere IP, Beckman, Villepinte, France; 25 x 4.6 cm, C18 reversed-phase, particle size 5 µm). The mobile elution phase (flow rate: 1 ml/min) consisted of 70 mM KH₂PO₄, 2.1 mM triethylamine, 0.1 mM EDTA, 1.25 mM octane sulphonate and 16% methanol, adjusted to pH 3.02 with solid citric acid. The electrochemical detection system (ESA 5011, Bedford, MA, USA) comprises an analytical cell with dual coulometric monitoring electrodes (+ 50 mV and + 350 mV). The generated signal was integrated by a computing integrator (System-Gold Beckman). Quantitative determinations of tissue levels were made with reference to pure standards.

For the *in vivo* measurement of tryptophan hydroxylase (TPH2) and tyrosine hydroxylase (TH) activities, animals received 100 mg/kg NSD 1015 intraperitoneally to block aromatic L-amino acid decarboxylase, and were sacrificed 30 min later. Accumulated 5-HTP and L-DOPA levels were measured as described above.

Autoradiographic labelings of SERT, NET and DAT

Mice were killed by cervical dislocation and their brains frozen in isopentane at -30°C. Serial 10 µm coronal sections were cut at -20°C, thaw-mounted on Superfrost Plus® slides and stored at -80 °C until use.

Labeling of the 5-HT transporter (SERT) was performed according to Fournet *et al.* (2010), by incubating slides for 60 min at room temperature in 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 120 mM NaCl, 5 mM KCl and 2.5 nM [³H]citalopram (2.6-3.2 TBq/mmol, Perkin Elmer), with or without 10 µM fluoxetine to determine non-specific binding. Sections were then washed in ice-cold buffer, rapidly rinsed in ice-cold water, dried and exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 1-2 weeks.

Labeling of the NE transporter (NET) was performed by incubating slides for 4 h at 4°C in 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 300 mM NaCl, 5 mM KCl and 2.5 nM [³H]nisoxetine (2.6-3.2 TBq/mmol, Perkin Elmer), with or without 10 µM desipramine to determine non-specific binding. Sections were then washed in ice-cold buffer, rapidly rinsed in ice-cold water, dried and exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 2-3 weeks.

Immunoradiolabeling of the DA transporter (DAT) was performed as previously described (Bouvrais-Veret *et al.* 2008). Brain sections were fixed with 4% paraformaldehyde for 15 min at room temperature, washed with PBS (50 mM NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 154 mM NaCl) and then incubated for 1 h at room temperature in PBS containing 3% bovine serum albumin, 1% goat serum and 1 mM NaI. Sections were subsequently incubated for 2 h at room temperature (or overnight at 4°C) in the presence of polyclonal DAT antiserum (1:20,000 dilution, Martres *et al.* 1998). After extensive washes, slides were incubated for 2 h at room temperature with anti-rabbit [¹²⁵I]-IgG (370-740 MBq/100 ml, Perkin Elmer). Sections were extensively washed with PBS, dried and exposed to Biomax MR film for 1-4 days.

Standard radioactive microscales were exposed onto each Imaging screen or film to ensure that labeling densities were in the linear range. The screens were scanned with a Fuji Bioimaging Analyzer BAS-5000 and the films numerized. Densitometry measurements were performed with MCID™ analysis software. Specific labelings of 4-6 sections per area were averaged per mouse.

Synaptosomal uptake of [³H]-5-HT or [³H]-NE

Synaptosomes were prepared as previously reported (Bouvrais-Veret *et al.* 2008). Briefly, part of the brain stem containing the 5-HT, NE and DA somas, and the posterior cortex of two mice were homogenized in 15-20 volumes (v/w) of ice-cold 0.32 M sucrose with a glass-Teflon potter (Braun Biotech International; Sartorius, Palaiseau, France). Homogenates were

diluted to 40 volumes (v/w) with 0.32 M sucrose, centrifuged at 1,000 g for 10 min at 4 °C and the resulting supernatants were centrifuged again at 30,000 g for 10 min. The pellets were gently homogenized in 50 volumes of 0.32 M sucrose and 25 µl aliquots were incubated in a final volume of 500 µl of buffer containing 4 mM Tris-HCl, 6.25 mM HEPES, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 MgSO₄, 5.6 mM D-glucose and 0.5 mM ascorbic acid, pH 7.4. For 5-HT uptake, synaptosomes were incubated in the presence of 10 nM [³H]-5-HT plus 0-290 nM unlabelled 5-HT, with or without 10 µM fluoxetine to determine non-specific uptake. For NE uptake, synaptosomes were incubated in the presence of 25 nM [³H]-NE with 0 or 25 nM non labeled NE, with or without 10 µM desipramine to determine non-specific uptake. After 7 min at 37 °C, samples were diluted with 1 ml of ice-cold buffer and rapidly filtered through Whatman GF/B glass fibers presoaked with 0.05% polyethylenimine. After three washes with 1 ml of ice-cold buffer, filters were dried and the entrapped radioactivity counted by liquid scintillation spectrometry. Proteins were quantified according to Lowry *et al.* (1951) with BSA as standard.

Vesicular uptake of [³H]-5-HT

Synaptic vesicles were prepared according to Gras *et al.* (2008). Synaptosomes from cerebral cortex plus hippocampus of two mice were prepared as above. After lyses in water (10 vol), the resulting suspension was centrifuged at 12,500 g for 15 min and the supernatant was again centrifuged at 165,000 g for 2 h. The pellets were gently suspended in 10 mM HEPES-KOH, containing 4 mM KCl, 4 mM MgSO₄ and 2 mM ATP, pH 7.4. Aliquots were then incubated at 37°C for 20 min in the same buffer with 25 nM [³H]-5-HT plus 25 or 75 nM unlabeled 5-HT, with or without 10 µM reserpine to determine non-specific uptake. Samples were diluted and filtered as described above.

Elevated Plus Maze Test.

The elevated plus maze test was conducted in an apparatus made in opaque Plexiglass consisting of a central platform (7 x 7 cm), two open and two closed arms (30 x 7 cm), located at a height of 55 cm above the floor, under a 50 lux illumination. Mice placed in the central platform were allowed to freely explore the maze for 5 min. The number of visits and the total time spent in the open and closed arms, as well as the number of head-dipping (risk) were measured. A visit to the arm was considered when mice entry with their four paws.

Spatial Morris Watermaze Test

The watermaze consisted of a circular pool (d = 150 cm, h = 29 cm) filled to a depth of 16 cm with water at 22–23°C and made opaque using a white aqueous emulsion (Acusol® OP 301 opacifier, Rohm Ihaas, France). The pool was located in a brightly illuminated room (150 lux). A video tracking system, including an overhead camera connected to an image analyzer and a computer (View Point, Lyon, France), was used to monitor activity. The escape platform (6 cm diameter) was submerged 1 cm below the water surface. Mice learned the fixed position of the platform using prominent distal extra-maze cues arranged around the pool. The animal starting position was changed pseudo-randomly between each trial that ended when mice climbed onto the platform, with a maximum searching time of 90 s. Mice that did not find the platform were gently guided and placed on it for 20 s. The animals were trained twice daily with a 4h-interval, for 5 consecutive days. The time spent and the distance traveled to find the immersed platform, the swimming speed and the proportion of successful trials were measured for each mouse.

The sixth day, animals were tested in the quadrant test. During this test, the platform was removed and the distance traveled and the time spent by each mouse in each quadrant were monitored during 60 s.

RESULTS AND DISCUSSION

Reduced body weight of STOP KO mice during development (Fig. S1)

Statistical analyses of the body weight of females and males of both genotypes showed significant effects of gender, genotype and age (Table S1).

Between 0.5 and 3 weeks, the body weight of STOP KO mice was significantly lighter (females: -20%, $p < 0.005$; males: -36%, $p < 0.005$), compared to respective WT mice. Moreover, whereas the weight of WT females and males did not differ, the weight of STOP KO females was lower compared to mutant males (-39%, $p < 0.050$).

In addition, between 8 and 27 weeks, the body weight of STOP KO females did not differ from that of WT females irrespective of age, and the body growth of females across age did not depend on genotype (0.333 ± 0.042 and 0.395 ± 0.034 g/week for mutant WT females, respectively). In contrast, at 8 weeks, the weight of STOP KO versus WT males was significantly lower (-12%, $p < 0.0001$), but the growth of STOP KO males between 6 and 27 weeks was 1.3 fold higher than WT males (0.992 ± 0.063 and 0.783 ± 0.050 g/week for STOP KO and WT males, respectively, $p = 0.010$) and the weight of mutant and WT males no longer differed between 20 and 27 weeks.

The present results were in agreement with data from literature. Indeed, a smaller body weight has already been reported in both NET (Haller *et al.* 2002) and DAT KO (Bossé *et al.* 1997) mice. A reduced weight has also been observed in 5-HT depleted mice, such as TPH2 KO mice (Savelieva *et al.* 2008, Alenina *et al.* 2009) and SERT over-expressing mice (Line *et al.* 2010), but only during development. Paradoxically, no weight difference was seen in PET-1 KO mice, likewise featuring depleted 5-HT levels (Hendricks *et al.* 2003). In contrast, adult SERT KO mice showed an increased body weight, this effect being more significant in mutant males than in females (Ayhan *et al.* 2010, Uceyler *et al.* 2010). Finally, transient exposition to SERT inhibitors during development also reduced body weight (Karpova *et al.* 2009). Altogether, these data are consistent with the abnormal monoaminergic neurotransmission observed in STOP KO mice and underline the crucial role of monoamines, particularly 5-HT (Gaspar *et al.* 2003), during development.

STOP KO mice were hyperactive (Fig. S2)

Analyses of horizontal (exploratory) activity showed significant effect of genotype, gender and time (Table S1). Horizontal activity over 1 h of WT mice did not differ whatever the gender. In contrast, mutant females were 1.36 fold more active than mutant males ($p = 0.0093$). Moreover, compared to respective WT mice, the locomotion of STOP KO mice was increased (females: +74%, $p = 0.0001$; males: +45%, $p = 0.0357$).

In the same way, genotype, gender and time produced a significant effect on vertical (rearing) locomotor activity (Table S1). The rearing activity of WT mice did not differ between the two genders. In contrast, it was increased by 66% ($p = 0.0003$) in female compared to male mutant mice. In addition, rearing activity in STOP KO was increased compared to WT females (+122%, $p < 0.0001$). Finally, rearing activity of mutant males did not differ from that of WT males.

The hyperactivity of STOP KO mice was also evidenced by an increase in the total number of visits into the four arms of the elevated plus maze (+51% in STOP KO versus WT females, $p = 0.0004$, Fig. S2B), the total distance traveled in the open field test (+74%, $p = 0.0012$, Fig. S2C) and the total time spent in exploring objects in the novel object recognition test (sample-phase: +137%, $p = 0.0009$; choice-phase: +138%, $p = 0.0024$, Fig. S2D). In contrast, the mean speed of STOP KO mice over the 5-day assay in the spatial version of the Morris watermaze was decreased by 4% ($p = 0.00292$, Fig. S2E).

The hyperactivity STOP KO mice, shown on the basis of data obtained in a series of tests and more pronounced for mutant females than males, was in agreement with previous results on the BALBc/129 SvPas-F2 genetic background (Brun *et al.* 2005, 2007, Fradley *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2007, Powell *et al.* 2007). Surprisingly, STOP KO mice did not exhibit higher swimming speed in the Morris watermaze. A similar paradoxical behavior was

reported for the highly hyperactive DAT KO mice (Weiss *et al.* 2007). In line with findings published in literature, the hyperactive phenotype of STOP KO mice should be more related to DA impairments observed in mutant mice (Brun *et al.* 2005, Bouvrais-Veret *et al.* 2008). Indeed, the most overt consequence of DAT KO mice is their very high locomotor hyperactivity (Giros *et al.* 1996). In contrast, no difference was observed in NET KO mice (Xu *et al.* 2000, Perona *et al.* 2008) and both constitutive and transient SERT KO mice (Lira *et al.* 2003, Holmes *et al.* 2003, Ansorge *et al.* 2004, Alexandre *et al.* 2006, Kalueff *et al.* 2007) and MAOA/B KO mice (Chen *et al.* 2004) exhibit decreased locomotor activity.

Parallel variations of SERT and NET densities (Figs. S3 and S4)

While DAT densities did not vary across brain areas of STOP KO mice as previously reported (Bouvrais-Veret *et al.* 2008), the density of SERT and NET varied in a marked and parallel manner, with accumulation in monoaminergic somas and high decrease in terminal areas. The variations of SERT density in STOP KO mice followed both a rostro-caudal and dorso-ventral gradients and, when expressed as % of corresponding values in WT mice, were highly correlated with the 5-HT fiber length, determined according to (Vertes 1991, Vertes *et al.* 1999,)($r^2 = 0.6829$, $F(1,391) = 842.0$, $p < 0.0001$, Fig. S4A), as already reported for SERT (Fournet *et al.* 2010).

Furthermore, the variations of SERT and NET density in STOP KO mice were also highly correlated ($r^2 = 0.8682$, $F(1,30) = 197.7$, $p < 0.0001$, Fig. S4B), except in the locus coeruleus and the substantia nigra where the NET density did not vary significantly between WT and STOP KO mice. In addition, the slope of the linear regression was significantly different from 1 ($p = 1.473 \pm 0.1048$, $p < 0.001$), suggesting that the deletion of STOP elicit a greater imbalance of the 5-HT than of the NE tone. Finally, the observation that NET density did not vary in the locus coeruleus, which contains NE somas, and in the substantia nigra, which contains DA somas, remains intriguing.

The variations of SERT, NET and VMAT2 density had functional consequences (Fig. S5)

The measure of 5-HT and NE uptake by synaptosomes from the brain stem, which contains the 5-HT and DA somas, and from the posterior cortex showed that the important variations in the density of the three transporters had functional consequences.

Concerning the 5-HT uptake, the kinetics parameters indicated that the maximal rate was increased by 50 % in the brain stem of STOP KO mice (1683 ± 37 versus 2528 ± 62 fmol/mg prot/min, $p < 0.001$, in WT and STOP KO mice, respectively, Fig. S5A). *In contrast, maximal rate was decreased by 66% in the posterior cortex of these mice (cortex: 486 ± 12 versus 163 ± 5 fmol/mg prot/min, $p < 0.001$, in WT and STOP KO mice, respectively, Fig. S5A). However, 5-HT affinity for SERT was not modified (brain stem: 48.4 ± 3.2 versus 48.5 ± 3.6 nM; cortex: 29.0 ± 2.6 versus 29.1 ± 3.5 nM, in WT and STOP KO mice, respectively). Interestingly, the K_d value for 5-HT was significantly two-fold lesser ($p < 0.001$) in the cortex than in the brain stem, in both WT and STOP KO mice. This increased affinity (decreased K_d) of cortical SERT for 5-HT may be the consequence of its association with chaperone proteins different from that found in DA and 5-HT somas.*

Moreover, NE uptake was significantly increased by 80-85% ($p < 0.01$) in synaptosomes from the brain stem and decreased by 40-80% ($p < 0.05$) in cortical synaptosomes. Finally, to measure the activity of VMAT2, we prepared synaptic vesicles from total brain minus the brain stem and cerebellum, rich in white matter, and minus the striatum, rich in DA terminals. The 5-HT uptake by synaptic vesicles was significantly decreased by 40-50% ($p < 0.05$) at the two 5-HT concentrations tested. This result suggested that vesicular stores of both 5-HT and NE could be lower and consequently less released in the synaptic space in STOP KO than in WT mice.

References

- Alenina, N., Kikic, D., Todiras, M. et al. (2009) Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106**, 10332-10337.
- Alexandre, C., Popa, D., Fabre, V., Bouali, S., Venault, P., Lesch, K. P., Hamon, M. and Adrien, J. (2006) Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *J Neurosci*, **26**, 5554-5564.
- Anson, M. S., Zhou, M., Lira, A., Hen, R. and Gingrich, J. A. (2004) Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, **306**, 879-881.
- Ayhan, Y., Abazyan, B., Nomura, J. et al. (2010) Differential effects of prenatal and postnatal expressions of mutant human DISC1 on neurobehavioral phenotypes in transgenic mice: evidence for neurodevelopmental origin of major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*.
- Begou, M., Brun, P., Bertrand, J. B., Job, D., Schweitzer, A., D'Amato, T., Saoud, M., Andrieux, A. and Suaud-Chagny, M. F. (2007) Post-pubertal emergence of alterations in locomotor activity in stop null mice. *Synapse*, **61**, 689-697.
- Bossé, R., Fumagalli, F., Jaber, M., Giros, B., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Missale, C. and Caron, M. G. (1997) Anterior pituitary hypoplasia and dwarfism in mice lacking the dopamine transporter. *Neuron*, **19**, 127-138.
- Bouvrais-Veret, C., Weiss, S., Andrieux, A., Schweitzer, A., McIntosh, J. M., Job, D., Giros, B. and Martres, M. P. (2007) Sustained increase of alpha7 nicotinic receptors and choline-induced improvement of learning deficit in STOP knock-out mice. *Neuropharmacology*, **52**, 1691-1700.
- Bouvrais-Veret, C., Weiss, S., Hanoun, N., Andrieux, A., Schweitzer, A., Job, D., Hamon, M., Giros, B. and Martres, M. P. (2008) Microtubule-associated STOP protein deletion triggers restricted changes in dopaminergic neurotransmission. *J Neurochem*, **104**, 745-756.
- Brun, P., Begou, M., Andrieux, A. et al. (2005) Dopaminergic transmission in STOP null mice. *J Neurochem*, **94**, 63-73.
- Chen, K., Holschneider, D. P., Wu, W., Rebrin, I. and Shih, J. C. (2004) A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J Biol Chem*, **279**, 39645-39652.
- Fournet, V., Jany, M., Fabre, V. et al. (2010) The deletion of the microtubule-associated STOP protein affects the serotonergic mouse brain network. *J Neurochem*, **115**, 1579-1594.
- Fradley, R. L., O'Meara, G. F., Newman, R. J., Andrieux, A., Job, D. and Reynolds, D. S. (2005) STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behav Brain Res*, **163**, 257-264.
- Gaspar, P., Cases, O. and Maroteaux, L. (2003) The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci*, **4**, 1002-1012.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M. and Caron, M. G. (1996) Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, **379**, 606-612.
- Gras, C., Amilhon, B., Lericard, E. M. et al. (2008) The vesicular glutamate transporter VGLUT3 synergizes striatal acetylcholine tone. *Nat Neurosci*, **11**, 292-300.
- Haller, J., Bakos, N., Rodriguiz, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C. and Liposits, Z. (2002) Behavioral responses to social stress in noradrenaline transporter knockout mice: effects on social behavior and depression. *Brain Res Bull*, **58**, 279-284.
- Hendricks, T. J., Fyodorov, D. V., Wegman, L. J. et al. (2003) Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. *Neuron*, **37**, 233-247.
- Holmes, A., Li, Q., Murphy, D., Gold, E. and Crawley, J. (2003) Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. *Genes, Brain & Behavior*, **2**, 365-380.
- Kalueff, A. V., Fox, M. A., Gallagher, P. S. and Murphy, D. L. (2007) Hypolocomotion, anxiety and serotonin syndrome-like behavior contribute to the complex phenotype of serotonin transporter knockout mice. *Genes Brain Behav*, **6**, 389-400.
- Karpova, N. N., Lindholm, J., Pruunsild, P., Timmusk, T. and Castren, E. (2009) Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, **19**, 97-108.
- Line, S. J., Barkus, C., Coyle, C., Jennings, K. A., Deacon, R. M., Lesch, K. P., Sharp, T. and Bannerman, D. M. (2010) Opposing alterations in anxiety and species-typical behaviours in serotonin transporter overexpressor and knockout mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, **21**, 108-116.

- Lira, A., Zhou, M., Castanon, N. et al. (2003) Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice. *Biol Psychiatry*, **54**, 960-971.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, **193**, 265-275.
- Martres, M.-P., Demeneix, B., Hanoun, N., Hamon, M. and Giros, B. (1998) Up- and down-expression of the dopamine transporter by plasmid DNA transfer in the rat brain. *European journal of Neuroscience*, **10**, 3607-3616.
- Perona, M. T., Waters, S., Hall, F. S., Sora, I., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Caron, M. and Uhl, G. R. (2008) Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol*, **19**, 566-574.
- Powell, K. J., Hori, S. E., Leslie, R., Andrieux, A., Schellinck, H., Thorne, M. and Robertson, G. S. (2007) Cognitive impairments in the STOP null mouse model of schizophrenia. *Behav Neurosci*, **121**, 826-835.
- Savelieva, K. V., Zhao, S., Pogorelov, V. M., Rajan, I., Yang, Q., Cullinan, E. and Lanthorn, T. H. (2008) Genetic disruption of both tryptophan hydroxylase genes dramatically reduces serotonin and affects behavior in models sensitive to antidepressants. *PLoS One*, **3**, e3301.
- Uceyler, N., Schutt, M., Palm, F., Vogel, C., Meier, M., Schmitt, A., Lesch, K. P., Mossner, R. and Sommer, C. (2010) Lack of the serotonin transporter in mice reduces locomotor activity and leads to gender-dependent late onset obesity. *Int J Obes (Lond)*, **34**, 701-711.
- Vertes, R. P. (1991) A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, **313**, 643-668.
- Vertes, R. P., Fortin, W. J. and Crane, A. M. (1999) Projections of the median raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, **407**, 555-582.
- Weiss, S., Nosten-Bertrand, M., McIntosh, J. M., Giros, B. and Martres, M. P. (2007) Nicotine improves cognitive deficits of dopamine transporter knockout mice without long-term tolerance. *Neuropsychopharmacology*, **32**, 2465-2478.
- Xu, F., Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Bohn, L. M., Miller, G. W. and Caron, M. G. (2000) Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nature Neuroscience*, **3**, 465-471.

Table S1 Statistical analyses

Test	Figure	Parameter	Factor	degree	F	p
Body weight	Fig S1	Weight	genotype	1,371	34.01	<0.0001
			gender	1,371	108.36	<0.0001
			age	13,371	304.84	<0.0001
			genotype x gender	1,371	5.94	0.0153
			age x gender	13,371	16.11	<0.0001
			genotype x age x gender	13,371	1.89	0.0301
Locomotor activity	Fig S2	Horizontal a	genotype	1,605	19.76	<0.0001
			gender	1,605	5.24	0.026
			time	11,605	91.80	<0.0001
			genotype x time	11,605	2.41	0.0062
			genotype x gender x time	11,605	1.83	0.0450
		Vertical a	genotype	1,605	16.41	0.0002
			gender	1,605	4.06	0.0489
			genotype x gender	1,605	10.62	0.0019
			time	11,605	70.47	<0.0001
			genotype x time	11,605	1.96	0.0299
genotype x gender x time	11,605	3.21	0.0003			
Coat state	Fig 1A	Score	genotype	1,56	12.55	0.0008
			gender	1,56	28.98	<0.0001
			genotype x gender	1,56	21.59	<0.0001
Splash	Fig 1B	Latency	genotype	1,50	49.32	<0.0001
			gender	1,50	4.89	0.0316
		Grooming	genotype	1,50	26.89	<0.0001
			gender	1,50	19.52	<0.0001
Anhedonia	Fig 1C	Fluid drunk a	genotype	1,78	19.63	0.0002
			time	3,78	7.12	0.0003
			time x gender	3,78	8.88	<0.0001
		%Sucrose a	genotype	1,78	10.20	0.0037
			gender	1,78	5.87	0.0227
Tail suspension	Fig 1D	Immobility	genotype	1,17	5.75	0.0283
Forced swimming	Fig 1E	Immobility a	genotype	1,90	7.37	0.0094
			genotype x gender	1,90	4.02	0.0510
			time	2,90	78.16	<0.0001
			genotype x time	2,90	27.18	<0.0001
		Climbing a	genotype	1,90	66.27	<0.0001
			time	2,90	73.28	<0.0001
			genotype x time	2,90	69.77	<0.0001
		Latency	genotype	1,45	96.54	<0.0001
Elevated +-maze	Fig 2A	Time O %	genotype	1,47	71.78	<0.0001
		Visits O+C	genotype	1,47	6.48	0.0142
			gender	1,47	11.49	0.0014
			genotype x gender	1,47	7.59	0.0083
		Visits O %	genotype	1,47	69.34	<0.0001
		Risk	genotype	1,47	29.32	<0.0001
gender	1,47	4.15	0.0474			
Open field	Fig 2B	Tot dist	genotype	1,32	13.12	0.0010
		Time C	genotype	1,32	4.81	0.0356
		Visit C	genotype	1,32	3.801	0.0598
		Dist C %Tot	genotype	1,32	4.38	0.0443
Light/Dark Box	Fig 2C	Time L	genotype	1,44	29.24	<0.0001
			gender	1,44	7.9	0.0073
		Visit L	genotype	1,44	44.34	<0.0001
		Latency	genotype	1,44	7.61	0.0073
Marble burying	Fig 2D	Number Bur a	genotype	1,689	46.87	<0.0001
			time	13,689	50.02	<0.0001
			genotype x time	13,689	16.31	<0.0001

Only significant ANOVA values are provided. O, C, open and closed arms of the elevated +-maze; C, central square of the open field; L, light box; Number Bur, number of buried marbles. a: repeated measures.

Table S2 Statistical analyses (continued)

Test	Figure	Parameter	Factor	degree	F	p	
Amines	Table 1	5-HT	area	5,77	136.71	<0.0001	
			genotype x area	5,77	28.12	<0.0001	
		TPH2	genotype	1,78	4.93	0.0293	
			area	5,78	186.67	<0.0001	
			genotype x area	5,78	41.34	<0.0001	
		NE	area	5,76	257.31	<0.0001	
			genotype x area	5,76	45.56	<0.0001	
		DA	genotype	1,62	16.64	0.0001	
			area	5,62	1199.42	<0.0001	
			genotype x area	5,62	18.06	<0.0001	
		TH	genotype	1,79	5.88	0.0176	
			area	5,79	331.71	<0.0001	
Transporter density	Table 2	SERT	genotype	1,171	5.024	0.0263	
			area	18,171	95.264	<0.0001	
			genotype x area	18,171	9.070	<0.0001	
		NET	genotype	1,190	12.938	0.0004	
			area	18,190	220.74	<0.0001	
			genotype x area	18,190	33.65	<0.0001	
		DAT	area	18,190	411.80	<0.0001	
		VMAT2	genotype	1,152	10.052	0.0018	
			area	16,152	152.20	<0.0001	
		Transporter activity	Fig S5A	SERT	genotype	1,47	8.745
area	1,47				459.0	<0.0001	
concentration	5,47				47.12	<0.0001	
genotype x area x concentration	5,47				4.80	0.0013	
Fig S5B	NET		genotype	1,16	17.33	0.0007	
			area	1,16	202.61	<0.0001	
			concentration	1,16	31.32	<0.0001	
Fig S5C	VMAT2		genotype	1,20	17.97	0.0004	
			concentration	1,20	33.66	<0.0001	
Sponta Altern	Fig 3A	Tot transition	genotype	1,17	6.77	0.0186	
Obj Rec 10min	Fig S2D	Time (N+F)	genotype	1,20	9.97	0.005	
	Fig 3B	Time %N, %F	object	1,40	13.08	0.0008	
			genotype x object	1,40	42.76	<0.0001	
Obj Rec 4h	not shown	Time (N+F)	genotype	1,22	8.42	0.0083	
	Fig 3B	Time N%, %F	genotype x object	1,44	15.30	0.0003	
Obj Rec 24h	not shown	Time (N+F)	genotype	1,23	28.61	<0.0001	
	Fig 3B	Time N%, %F	genotype x object	1,46	6.29	0.0157	
Watermaze	Fig 3C	Latency a	genotype	1,72	10.09	0.0052	
			time	4,72	4.24	0.0039	
			genotype x time	4,72	3.56	0.0105	
			Distance a	genotype x time	4,72	4.63	0.0022
	Fig S2E	Speed a	time	4,72	4.47	0.0028	
			genotype x time	4,72	3.10	0.0206	
			Success b	genotype		Xhi2=6.76	<0.010
Quadrant test	Fig 3C	Time	quadrant	3,72	7.85	0.0001	
			genotype x quadrant	3,72	3.34	0.0238	
	not shown	Distance	quadrant	3,72	8.91	<0.0001	
			genotype x quadrant	3,72	2.80	0.0459	
TST-Fluoxetine	Fig 4	Immobility	genotype	1,39	4.86	0.0335	
			gender	1,39	17.04	0.0002	
			treatment	2,39	31.18	<0.0001	
			genotype x gender	1,39	4.52	0.0399	
			genotype x gender x treatment	2,39	3.33	0.0464	
TST-Venlafaxine	Fig 4	Immobility	genotype	1,32	4.16	0.0497	
			treatment	2,32	23.06	<0.0001	
TST-Reboxetine	Fig 4	Immobility	genotype	1,44	6.13	0.0172	
			treatment	3,44	29.95	<0.0001	
			gender x treatment	3,44	3.58	0.0211	

Only significant ANOVA values are provided. TST, tail suspension test; Sponta Altern, spontaneous alternation; Obj Rec, object recognition; N, F, novel or familiar object. a: repeated measures; b: Kolmogorov-Smirnov's test.

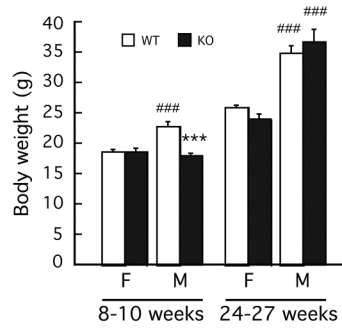
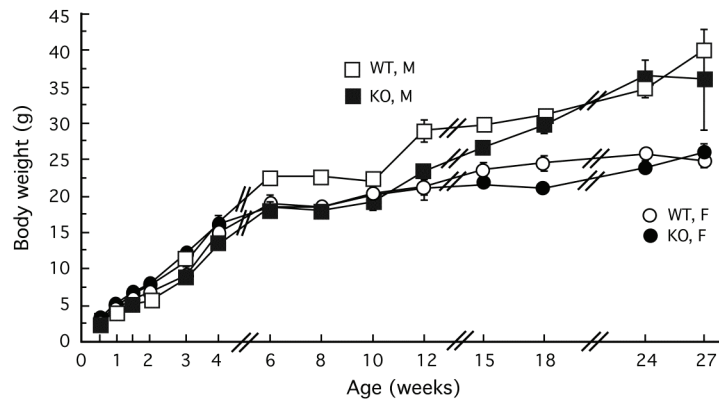
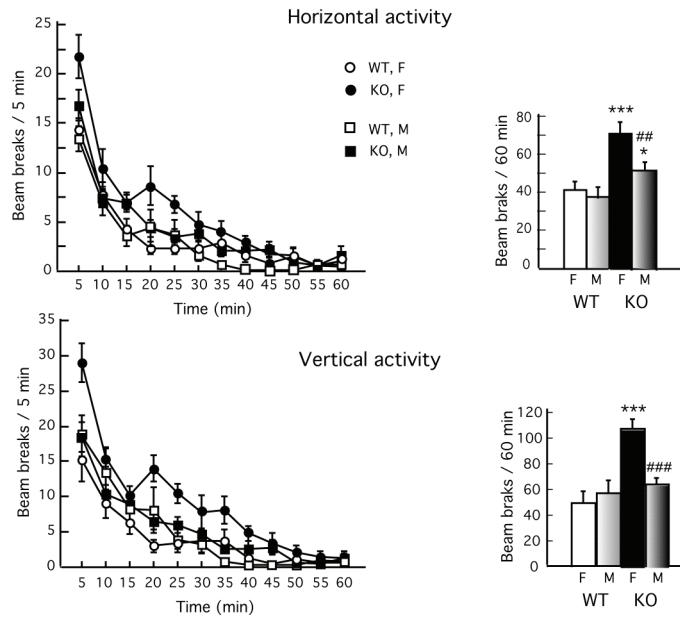
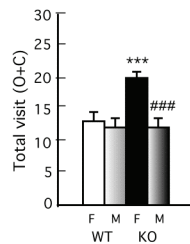


Figure S1. The body weights of STOP KO mice were smaller during development. Body weight of WT and STOP KO females and males between 0.5 and 27 weeks. Means \pm SEM of 7-16 mice per genotype of both females and males in equal proportion. *** $p < 0.0010$, comparison between genotypes; #### $p < 0.0010$, comparison between genders.

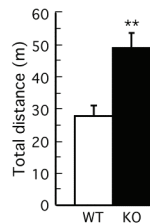
A - Locomotor activity



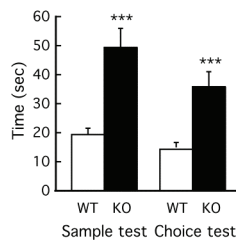
B - Elevated + maze



C - Open field



D - Object recognition



E - Spatial watermaze

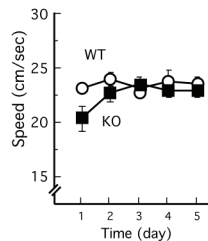


Figure S2. STOP KO mice were hyperactive. A: Locomotor activity. Data are the means \pm SEM of scores of 15 females/12 males WT and 15 females/17 males STOP KO mice. B: Elevated + maze. Means \pm SEM of the total number of visits in the four arms of 12 females/14 males WT and 14 females/11 males STOP KO. C: Open field. Means \pm SEM of the total distance traveled by 7 females/11 males WT and 10 females/8 males STOP KO. D: Object recognition test. Means \pm SEM of the total time spent to explore objects in the sample- and choice-tests, after in interval of 10 min by 9 WT and 13 STOP KO males. E: Spatial version of the Morris watermaze test. Means \pm SEM of the speed of 10 WT and 10 STOP KO males. ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison between genotypes, ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparison between genders.

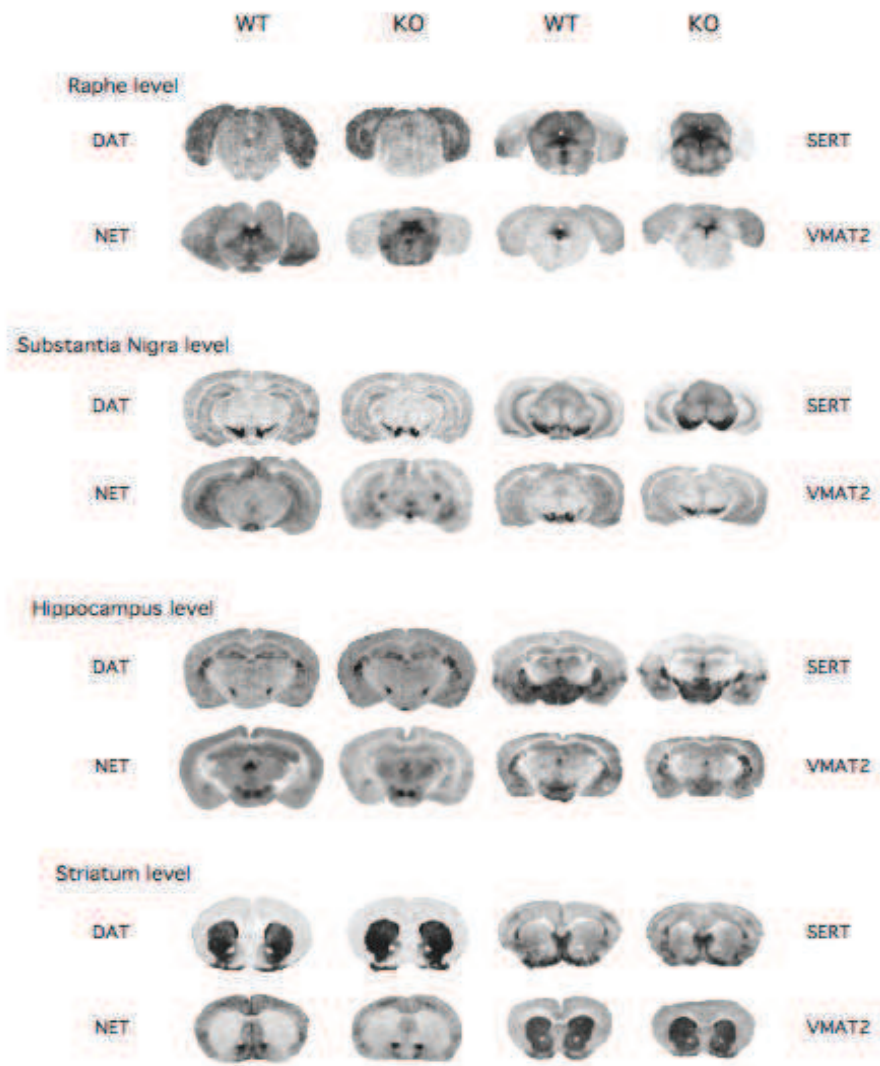
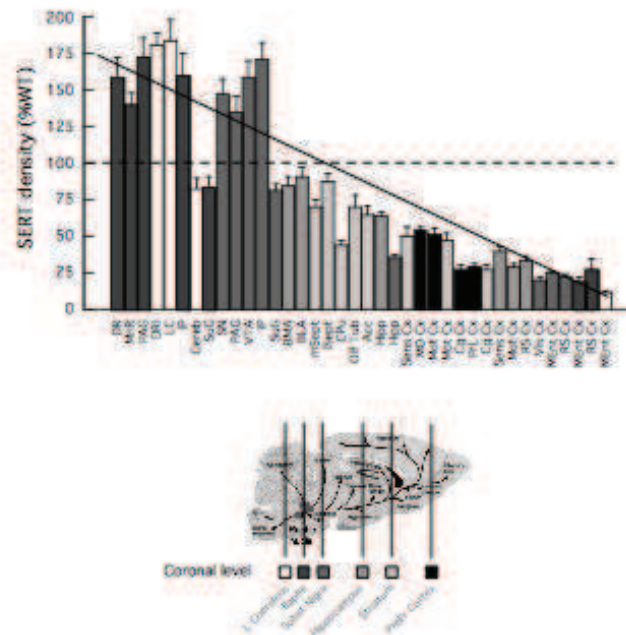


Figure S3. Representative autoradiographic labelling of DAT, NET, SERT and VMAT2 in brain areas of WT and STOP KO mice.

A - Correlation between SERT and fiber lenght



B - Correlation between SERT and NET variations

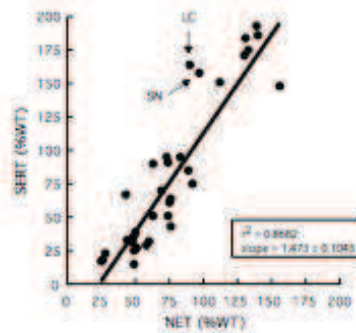


Figure S4. The variations of SERT density in STOP KO cerebral areas were correlated with both the 5-HT fiber lenght and with the variations of NET density. A, Correlation between SERT variations with fiber lenght. B, Correlation between SERT and NET variations in various cerebral areas of STOP KO mice. Data are expressed in means \pm SEM of % of respective WT values. Acc, nucleus accumbens; BMA, BLA, basomedial, basolateral amygdala; Cereb, cerebellum; Cg Cx, cingulate cortex; CPu, caudate-putamen; DR, dorsal raphe; DRl, dorsal raphe intermediate; Hipp, hippocampus; IP, interpeduncular nucleus; I, mSept, lateral, medial septum; LC, locus coeruleus; MEnt Cx, medialentorhinal cortex; MM, medial mamillary nucleus; MnR, median raphe nucleus; MO Cx, medial orbital cortex; Mot Cx, motor cortex; Olf Tub, olfactory tubercles; PAG, periaqueductal gray; PreFr Cx, prefrontal cortex; PrL Cx, prelimbic cortex; RS Cx, retrosplenial cortex; Sens Cx, somatosensory cortex; SN, substantia nigra; SuG, superior colliculus; Vis Cx, visual cortex; VTA, ventral tegmentum area.

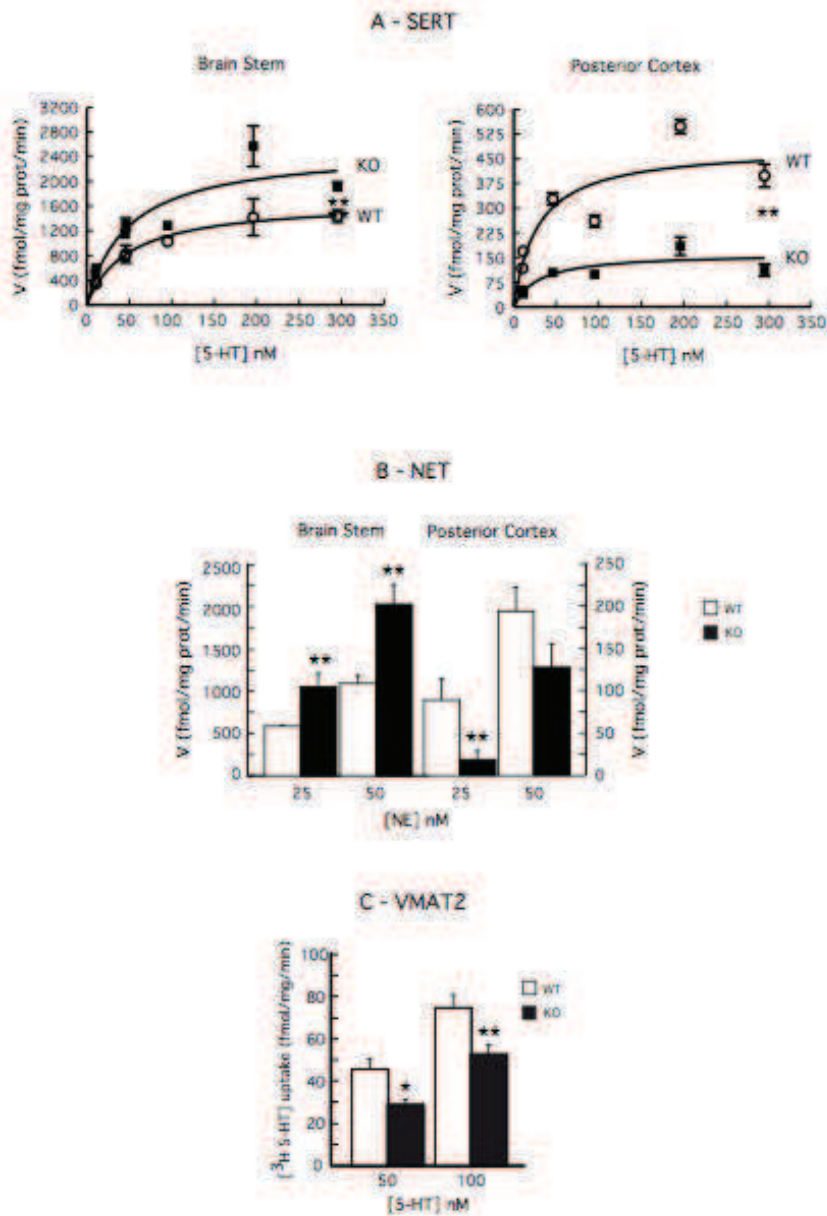


Figure S5. The variations in the density of SERT, NET and VMAT2 in STOP KO mice were functional. A, uptake of serotonin (5-HT) by synaptosomes prepared from the brain stem and the posterior cortex of WT and STOP KO mice. Means \pm SEM of data from 6 pools for each genotype, in two independent experiments. B, uptake of norepinephrine (NE) by synaptosomes prepared from the brain stem and the posterior cortex of WT and STOP KO mice. Means \pm SEM of data from 3 pools for each genotype, performed in triplicate. C, uptake of 5-HT by synaptic vesicles prepared from cortex plus hippocampus. Means \pm SEM of data from 6 pools for each genotype, in two independent experiments. Student's t test : * $p < 0.050$; ** $p < 0.001$, comparison between genotypes.

Chronic treatments of STOP KO mice by epothilone D and fluoxetine increase both the short-term memory and brain BDNF level

Vincent Fournet,^{*,#} Gaetan de Lavilléon,^{*} Annie Schweitze,[#] Bruno Giros,^{*} Annie Andrieux,[#] and Marie-Pascale Martres^{*}

^{*} INSERM UMRS 952, CNRS UMR 7224, Université Pierre et Marie Curie, Paris 06, Paris, France

[#] INSERM U836, Grenoble Institut Neurosciences, CEA-iRTSV-GPC, Université Joseph Fourier, BP170, Grenoble, France

Corresponding author: Marie-Pascale Martres, INSERM UMRS 952, CNRS UMR 7224, Université Pierre et Marie Curie, Physiopathologie des maladies du système nerveux central, 9 Quai Saint Bernard, case courrier 37, 75252 Paris cedex 5, France. Phone: +33(0) 144276098. E-mail: marie-pascale.martres@snv.jussieu.fr

Abbreviations used:

5-HT, serotonin; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; KO, knockout; NE, norepinephrine; NET, norepinephrine transporter; SERT, serotonin transporter; STOP, Stable Tubule Only Polypeptide; WT, wild-type.

ABSTRACT

Recent evidence underlines the crucial role of neuronal cytoskeleton in the pathophysiology of psychiatric diseases. In this line, the deletion of STOP (Stable Tubule Only Polypeptide), a microtubule-stabilizing protein, triggers various neurotransmission and behavioral defects, suggesting that STOP knockout (KO) mice could be a relevant experimental model for schizoaffective symptoms. To establish the predictive validity of such a mouse line, in which the brain serotonergic tone is dramatically imbalanced, the effects of a chronic fluoxetine treatment on the mood status of STOP KO mice were characterized. Moreover, we determined the impact on mood of a chronic treatment by epothilone D, a taxol microtubule-stabilizing compound, that has previously been shown to improve the synaptic plasticity deficits of STOP KO mice. We demonstrated that chronic fluoxetine was either anti-depressive and anxiolytic, or pro-depressive and anxiogenic, depending on the paradigm used to test treated-mutant mice. Interestingly, control-treated STOP KO mice also exhibited paradoxical behaviors, compared to their clear-cut basal mood-status. Paradoxical fluoxetine effects and control-treated STOP KO behaviors could be due to hyper-reactivity of mutants to acute and chronic stress. Interestingly, both epothilone D and fluoxetine chronic treatments improved the short-term memory of STOP KO mice. Such treatments did not affect the serotonin and norepinephrine transporter densities, but significantly increased BDNF levels in some cortical and hippocampal areas of mutant mice. Altogether, these data demonstrated that STOP KO mice could represent a pertinent model to study the relationship between mood, stress, BDNF and antidepressants and to test innovative mood treatments, as microtubule-stabilizing compounds.

Current title: Increased memory and BDNF in treated-STOP KO mice

Key-words: BDNF, corticosterone, depression/anxiety status, epothilone D, memory, monoamine transporters.

INTRODUCTION

Schizophrenia and mood disorders are common, chronic and debilitating psychiatric illnesses, which have a high prevalence, regardless of countries and cultures, and have a considerable socio-economic cost (Eaton *et al.* 2008). For example, unipolar major depression, bipolar disorder and schizophrenia are ranked 1st, 6th and 9th, respectively, in the World Health Organization estimates for disease-related lifetime disabilities and 2% of humans are affected by bipolar disorder or schizophrenia (Lopez *et al.* 2006, Mathers & Loncar 2006). Although, the aetiology of schizophrenia and mood disorders is yet poorly understood, converging evidences supports the view that they can arise from a deficit in cerebral connectivity, synaptic plasticity and/or neuronal architecture (Mirnics *et al.* 2001, Frankle *et al.* 2003, Owen *et al.* 2005, Schloesser *et al.* 2008).

Microtubules and microtubule effectors are of fundamental importance to neuronal differentiation and functions. Dysfunctions of the microtubule network have been shown to lead to neurodegenerative diseases and to psychiatric disorders (Gardiner *et al.* 2011). Recently, it was found that microtubule deregulation and alterations were related to modifications of integrated brain functions both in animal models and in psychiatric diseases. The first evidence for such a role of cytoskeleton disorganization in psychiatric-like characteristics arises from the deletion in mice of the microtubule-stabilizing protein STOP (Stable Tubule Only Polypeptide, Andrieux *et al.* 2002). Indeed, STOP knockout (KO) mice exhibit dopaminergic, glutamatergic, acetylcholinergic/nicotinic, serotonergic and noradrenergic neurotransmission abnormalities, deficits of neuronal and synaptic plasticity, sensorimotor gating impairment, associated with profound and widespread behavioral defects (Andrieux *et al.* 2002, Brun *et al.* 2005, Fradley *et al.* 2005, Begou *et al.* 2007, Bouvrais-Veret *et al.* 2007, 2008, Powell *et al.* 2007, Fournet *et al.* 2010, 2011). The overall phenotype of STOP KO mice suggests that they represent a relevant experimental model for schizoaffective-like characteristics. Other studies, based on human genetics, have also indicated relationship between microtubule regulatory proteins and mental functions. For example, dysbindin-1 gene mutations have been reported in both schizophrenic (Straub *et al.* 2002, Benson *et al.* 2004, Norton *et al.* 2006) and bipolar patients (Maier 2008, Domschke *et al.* 2011) and this protein interacts with and regulates microtubules (Talbot *et al.* 2006). Similarly, mutations in DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) gene are associated with several psychiatric diseases (schizophrenia, bipolar disorders, depression and autism; Millar *et al.* 2000, Ishizuka *et al.* 2006, Blackwood *et al.* 2007, Chubb *et al.* 2008, Kilpinen *et al.* 2008) and its product is a multifunctional protein acting on microtubules and on microtubule-regulatory proteins (Morris *et al.* 2003, Kamiya *et al.* 2006, Taya *et al.* 2007).

However, a large portion of psychiatric patients were refractory to therapeutic drugs and, during drug treatments, some symptoms are moderately improved or resistant to the current therapy. For example, antipsychotics do not improve negative symptoms and cognitive deficits (Keefe *et al.* 2007), in spite of a therapeutic benefit for positive schizophrenia symptoms (Seeman *et al.* 2006). In addition, some drugs need a delay for their therapeutic action, as in the case of antidepressants that necessitate 3-6 weeks to be active (Blier & de Montigny 1994). Moreover, most of psychiatric drugs elicit a broad range of undesirable side effects, which often lead patients to cease their treatment. Based on such evidence, there is the need to find innovative targets and develop novel therapeutic drugs. In addition, an essential prerequisite for the suitability of an experimental rodent line to model psychiatric-like symptoms is that some deficits will be improved by current therapy (pharmacological or predictive validity).

In the case of STOP KO mice, chronic treatments by both typical and atypical antipsychotics improve some defects, such as the reduced number of hippocampal synaptic vesicles, the post-tetanic potentiation and/or the long-term potentiation (PTP and LTP, respectively) deficits, the nursing behavior of STOP KO females, the locomotor hyperactivity, the fragmenteous activity and the social interaction (Andrieux *et al.* 2002, Brun *et al.* 2005, Fradley *et al.* 2005, Delotterie *et al.* 2010, Merenlender-Wagner *et al.* 2010). Interestingly, a chronic treatment by epothilone D, a taxol microtubule-stabilizing compound (Kolman 2004, Nettles *et al.* 2004), also improved some deficits of STOP KO mice. In fact, it reduces the decrease in the hippocampal synaptic number, improves PTP and LTP and alleviates their disorganized spontaneous activity and maternal care deficit (Andrieux *et al.* 2006).

The high imbalance of STOP KO serotonin (5-HT) neurotransmission, triggered altered mood and impaired cognitive performances (Fournet *et al.* 2010, 2011). Therefore, we characterized the effects of chronic treatment by fluoxetine, a widely used antidepressant selective for 5-HT reuptake. We also and parallelly studied the effects of a chronic treatment by epothilone D on some STOP KO mouse defects. Both chronic treatments were tested on mood-status and cognitive memory of wild-type (WT) and STOP KO mice. Moreover, due to paradoxical responses of chronic control-treated STOP KO mice in some behavioral tasks, we tested their reactivity toward an acute stress. Finally, we measured the effects of fluoxetine and epothilone D chronic treatments on the density of the serotonin (SERT) and norepinephrine (NET) transporters, and of the brain-derived-neurotrophic factor (BDNF), in brain areas of mice of both genotypes.

MATERIALS AND METHODS

Animals

Homozygous WT and STOP KO mice were obtained by crossing (F1) heterozygous 50:50 C57BL6/129 SvPas females and males and were genotyped as previously described (Andrieux *et al.* 2002). All mice were kept under standard conditions, under a 12 h light/dark cycle (lights on at 07h30) and allowed to habituate to the animal holding room for at least one week prior to use. All experiments were conducted on WT and STOP KO males of the same litters, at 3-5 months of age, in accordance with the European Communities Council directive (86/809/EEC).

Drugs and chronic treatments

Desipramine hydrochloride was purchased from Tocris (Bristol, UK), fluoxetine hydrochloride from Sigma-Aldrich (Saint Quentin-Fallavier, France) or Lilly France (Prozac®, Suresnes, France) and epothilone D from GBF (Braunschweig, Germany). Polyclonal BDNF antiserum was from Chemicon (Temecula, USA). [³H]Citalopram (2.22-3.18 TBq/mmol), [³H]nisoxetine (2.22-3.18 TBq/mmol) and [¹²⁵I]-IgG (74-370 kBq/μg, 9 kBq/ml) were from Perkin Elmer (Orsay, France). [¹²⁵I]-RIA kit for corticosterone dosages was purchased from MP Biomedicals (Orangeburg, USA).

Epothilone D was diluted in warm water from a 16.67 mg/ml stock solution in dimethyl sulfoxide. Fluoxetine (Prozac®, 280 mg/70 ml) was diluted in tap water. Male mice were housed five per cage, two cages (10 mice) per treatment and per genotype. At day 0, all mice received, once a week, a peritoneal administration of 0.6% dimethyl sulfoxide or 1 mg/kg epothilone D (100 μl/10 g body weight). One week later, all mice received 12 mg/ml saccharose plus 3.2 μl/ml glycerol, or 0.05-0.07 mg/ml fluoxetine in their tap drinking water. To adjust the fluoxetine dosage at about 10 mg/kg/day/mouse, the liquid consumption and the body weight were regularly monitored. Behavioral tests were conducted after at least 6 weeks for epothilone D treatment and 5 weeks for fluoxetine treatment (supplementary data, Fig. S1A). Chronic epothilone D and fluoxetine treatments were pursued during all the behavioral studies, but were washed out one week before sacrifices.

To study the sensitivity of mice towards acute stress, animals received saline (100 μl/10 g body weight, i.p.) or not (basal) and were tested 30 min later in some tests.

Behavioral tests

All experiments were conducted between 10h00 and 16h00, in a sound attenuated test room where mice were allowed to habituate at least 30 min before the task.

Coat State

The coat state of treated mice was evaluated periodically by a well-trained experimenter blind to genotypes and treatments. Assessment of the coat state took into account the whole body. A score was attributed to each mouse on a scale from 0 (dirty coat) to 20 (bright and clean coat).

Splash Test

The splash test was adapted from Yalcin *et al.* (2008) and consisted of squirting a 10% sucrose solution on the dorsal coat of a mouse in its home cage, under 15 lux illumination. After applying sucrose solution, the latency before the first grooming episode and time spent grooming were recorded for 5 minutes.

Forced Swimming Test

The forced swimming test was adapted from Porsolt *et al.* (1979; supplementary data). Latency before the first episode of immobility, the total duration of immobility and the number of climbing attempts were recorded for 6 min. The scores of 1 control- and 1 epothilone-treated STOP KO mice, which did not exhibit immobility episode, were not taken into account in analyses.

Tail Suspension Test

Mice were suspended by the tail, using a paper adhesive tape, to a hook in a chamber of the apparatus (Bioseb, Vitrolles, France) under a 15 lux illumination. Their immobility time was automatically recorded during 6 min.

Marble Burying Test

The procedure for the marble burying test was adapted from Millan *et al.* (2001; supplementary data). The number of marbles buried by each mouse for more than two-thirds into the sawdust was scored every minute for 10 min and then every 5 min up to 20 min.

Light/Dark Box Test

The apparatus consisted of a box (50 x 30 x 30 cm) divided by an open door providing access to a white illuminated open area (300 lux) and a dark black enclosed area (5 lux). Mice were placed in the center of the dark area and latency to enter in the bright area, the number of visits (with four paws) and the total time spent in the bright area were measured for 9 minutes.

Spontaneous Alternation

This test was performed under 5 lux illumination in a Y-maze, as previously reported (Fournet *et al.* 2011; supplementary data). The number of entries in arms (with four paws) and the order of visits into the 3 arms were recorded during 5 min. The score of 1 fluoxetine-treated WT mice, which stayed immobile during the 5 min-test, was not taken into account in analysis.

Novel Object Recognition Task

This test was conducted according to Fournet *et al.* (2011; supplementary data). After habituation to arena and to objects, each mouse was placed in the center of the arena for 8 min in the presence of four identical new objects and the time spent exploring objects was recorded (sample phase). Mice were then removed and allowed to stay in their holding cage. After 10 min, animals returned to the arena during 8 min for the choice phase, with two objects from the sample phase (familiar objects) and two novel identical objects. The times spent to explore novel and familiar objects were recorded.

Autoradiographic labelings of 5-HT and NE transporters and of BDNF

One week after the end of chronic treatments, mice were killed by cervical dislocation and their brain frozen in isopentane at -30°C . Serial 10 μm coronal sections were cut at -20°C , thaw-mounted on Superfrost Plus® slides and stored at -80°C until use.

Labeling of SERT was performed according to Fournet *et al.* (2010; supplementary data) by incubating slides with 2.5 nM [^3H]citalopram, with or without 10 μM fluoxetine to determine non-specific binding. Labeling of NET was performed according to Ordway *et al.* (1997; supplementary data) by incubating slides with 2.5 nM [^3H]nisoxetine, with or without 10 μM desipramine to determine non-specific binding. Washed and dried sections were exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 1-2 weeks (SERT) and for 2-3 weeks (NET). For the immunoradiolabeling of BDNF (supplementary data), brain sections were incubated overnight at 4°C in the presence of polyclonal BDNF rabbit antiserum (1:500 dilution) and subsequently with anti-rabbit [^{125}I]-IgG (370-740 MBq/100 ml). Washed and dried sections were exposed to Biomax MR film for 2-4 days.

Plasma corticosterone measurements

Naïve mice received or not an intraperitoneal administration of saline (100 μl /10 g body weight) and were killed by cervical dislocation 30 min later. Their plasma was immediately harvested and plasma corticosterone was determined by radioimmunoassay according to the kit manufacturer's instructions.

Statistical analyses

Data were subjected to factorial one-, two-, three- or four-way ANOVA, with genotype, treatment, area or object as between-group factors and time as within-group factor. Significant main effects for behavioral experiments and for BDNF quantification were further analyzed by *post hoc* comparisons of means using Fisher's test or by Student's *t* test, respectively. The parameters of linear regressions were calculated using GraphPad prism 5.0 software. For all tests, statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The dose of the duration of chronic treatments by epothilone D and fluoxetine were selected according to previous studies (supplementary data).

We have chosen to characterize the effects of chronic epothilone D and fluoxetine treatments on three depression and two anxiety tests, as well as on two memory performance tasks, based on the clear-cut basal phenotype of STOP KO mice (Fournet *et al.* 2011) and on the easy carrying out. Moreover, all mice underwent the same series of tests to avoid different stress and environmental effects (supplementary data, Fig. S1).

Fluoxetine intake during chronic treatments

All along the chronic treatments by epothilone D or fluoxetine, the fluid consumption and the body weight of mice were monitored (Figs. S1 and S2, supplementary data), in order to maintain fluoxetine concentration in the drinking water at a dose of about 10 mg/kg/day. During the test period (41-63 days), the intake of fluoxetine was similar between WT and STOP KO mice (10.6 ± 0.6 and 10.8 ± 0.6 mg/kg/day, respective mean dose, Fig. S2).

Effect of chronic treatments on the depression-status

Coat state (Fig. 1A)

The coat state of treated-WT and -STOP KO males was regularly assessed during the chronic treatments by the same experimenter. Statistical analyses showed significant effects of genotype, treatment and time (Table S1).

As already reported (Fournet *et al.* 2011), the coat state of male STOP KO mice was worse than that of WT mice, whatever the treatment (control: -29%, $p = 0.0002$; epothilone D: -21%, $p = 0.0056$; fluoxetine: -39%, $p < 0.0001$, repeated measures). Moreover, whereas epothilone D treatment had no effect on the coat state of both WT and mutant mice, chronic fluoxetine significantly improved the coat state of males of both genotypes (WT: +48%, $p < 0.0001$; STOP KO: +28%, $p = 0.0091$; repeated measures). Finally, time had an aggravating effect on the coat state of control-treated WT mice (-46% between days 7 and 58, $p = 0.0018$), whereas it did not affect the coat of mutant mice. Accordingly, at day 58, the coat state of control-treated WT and STOP KO mice was no longer different.

Splash test (Fig. 1B)

Statistical analysis indicated significant effects of genotype on latency to groom and of genotype and treatment on the grooming duration (Table S1).

As already reported (Fournet *et al.* 2011), control treated-STOP KO mice displayed an increased careless behavior compared to control-treated mice, characterized by an increased latency to groom (+99%, $p < 0.0001$) and a decreased grooming (-42%, $p = 0.003$).

Epothilone D treatments had no effect on the grooming of WT and STOP KO mice. However, fluoxetine treatment exerted an antidepressant-like effect on treated-STOP KO mice by decreasing, although not significantly, the latency by 37% and significantly increasing the grooming of STOP KO mice (+54%, $p = 0.0058$), while it had no effect on WT performances. Finally, the grooming performances of fluoxetine-treated STOP KO mice did no longer differ from that of control-treated WT mice.

The significant improvement by fluoxetine treatment of the grooming behavior (state coat and splash test) of STOP KO mice was in agreement with previous study on unpredictable chronic mild stressed mice (Mutlu *et al.* 2009).

Forced swimming test (Fig. 2C)

Statistical analyses showed significant effects of genotype, treatment and time on the immobility, of genotype and treatment on the latency and of genotype and time on the climbing (Table S1).

In contrast with previous study performed in basal conditions (Fournet *et al.* 2011), the performances of control-treated STOP KO indicated a lesser despair behavior compared to WT mice. Indeed, control-treated mutant mice exhibited a decreased immobility (-62%, $p < 0.0001$) and increased climbing attempts (+135%, $p = 0.0085$). On the other hand and as

already reported (Fournet *et al.* 2011), latency before the first immobility episode of STOP KO mice was lesser than WT mice (-71%, $p = 0.0014$).

Chronic epothilone D and fluoxetine treatments induced a helplessness in mice of both genotypes, by increasing immobility (epothilone-WT: +67%, $p = 0.0013$; epothilone-KO: +123%, $p = 0.0285$; fluoxetine-WT: +34%, $p = 0.0227$; fluoxetine-KO: +400%, $p < 0.0001$) and decreasing latency of treated-WT mice (epothilone: -73%, $p = 0.0007$; fluoxetine: -78%, $p = 0.0003$). Epothilone D and fluoxetine had no effect on the number of climbing attempts of both genotypes.

Summary

As in basal conditions (Fournet *et al.* 2011), control-treated STOP KO mice were more depressed than control-treated WT mice in the coat state assessment (between the 7- and 58-day treatment) and in the splash test. In contrast, mutant mice exhibited a less helplessness in the forced swimming test, in disagreement with previously reported basal behaviors (Fournet *et al.* 2011). Whereas epothilone D had no effect on the depression-status of WT and mutant mice measured by the coat state and by the splash test, it worsened performance of mice of both genotypes in the forced swimming test. Fluoxetine chronic treatment had an antidepressant effect on WT and STOP KO mice in the coat state and on STOP KO mice in the splash test. In contrast, it exhibited a paradoxically pro-depressant effect on WT and STOP KO mice in the forced swimming test.

Effect of chronic treatments on the anxiety-status

Marble burying test (Fig. 2A)

Statistical analyses showed significant effects of genotype, treatment and time on the number of buried marbles (Table S1).

As already reported (Fournet *et al.* 2011), treated-STOP KO mice did not consider marbles as anxiogenic objects, since they buried less marbles than treated-WT mice (control: -33%, $p = 0.0006$; epothilone: -38%, $p < 0.0001$, fluoxetine: -100%, ns; repeated measures). Moreover, whereas epothilone D treatment had no effect on the anxiety-status of mice, fluoxetine treatment induced a significant anxiolytic effect on mice of both genotypes by decreasing the number of buried marbles (WT: -85%, $p < 0.0001$; STOP KO: -100%, $p < 0.0001$, repeated measures).

Light/dark box test (Fig. 2B)

Statistical analyses indicated significant effects of treatment on the time spent in the light box, of genotype and treatment on the visits in the light box and of treatment on the latency before the first visit in the light box (Table S1).

In contrast with previous results (Fournet *et al.* 2011), control-treated STOP KO mice did not exhibit a reduced anxiety in this test compared to control-treated WT. Epothilone had no effect on the performance of treated-WT mice, while it elicited a slight anxiogenic effect on treated-STOP KO mice by decreasing their time spent into the light box (-43%, $p = 0.0201$). Fluoxetine treatment clearly exhibited an anxiogenic effect on both genotypes, decreasing the time spent (WT: -89%, $p = 0.0012$; STOP KO: -77%, $p < 0.001$) and the visits (WT: -79%, $p = 0.0059$; KO: -66%, $p = 0.0008$) in the light box and increasing latency (WT: +216%, $p = 0.0020$; KO: +158%, $p = 0.0629$).

Summary

Control-treated STOP KO mice were less anxious than control-treated WT mice in the marble burying test, as already reported (Fournet *et al.* 2011). In contrast and in disagreement with their previously reported basal performances (Fournet *et al.* 2011), the anxiety-like status of control-treated STOP KO mice was not different from that of control-treated WT mice in the light/dark box test. Whereas epothilone D had little or no effect on the anxious-status of WT and mutant mice, fluoxetine elicited on both mouse lines an anxiolytic effect in the marble burying test, but an anxiogenic effect in the light/dark box test.

Effect of chronic treatments on memory performance

Spontaneous alternation (Fig. 3A)

Statistical analyses indicated a significant effect of genotype (but not of treatment) on the total visits in the three arms of the Y maze and no effect of genotype and treatment on the % spontaneous alternation (Table S1).

As in basal conditions (Fournet *et al.* 2011), the total number of visits in the 3 arms of treated-STOP KO compared to treated-WT mice was significantly increased (control: +45%, $p = 0.0252$; epothilone: +71%, $p = 0.0007$; fluoxetine: +126%, $p = 0.0001$), but the spontaneous alternation was not different between genotypes. Moreover, chronic epothilone and fluoxetine treatments had no effect on the two parameters.

Novel object recognition (Fig. 3B)

Statistical analyses showed significant effects of genotype and treatment on the total object recognition time (novel + familiar) during both the sample (not shown) and the choice tests and significant effects of object, of genotype x object and treatment x object interactions on the % time spent with novel and familiar objects (Table S1).

As previously reported (Fournet *et al.* 2011), the total exploratory time of treated-STOP KO compared to treated-WT mice was increased (control: +138%, $p < 0.0001$; epothilone: +100%, $p = 0.0058$; fluoxetine: +97%, $p = 0.0249$). Epothilone and fluoxetine treatments had no effect on the exploratory time of WT mice, while they decreased the exploratory time of STOP KO mice (epothilone: -23%, $p = 0.0537$; fluoxetine: -42%, $p = 0.0011$).

In agreement with basal performances (Fournet *et al.* 2011), control-treated WT mice preferred novel objects after a 10-min interval between the sample- and choice-phases ($p = 0.0050$), whereas control-treated STOP KO mice did not. Interestingly, both epothilone D and fluoxetine treatments improved the performances of STOP KO mice to distinguish the novel objects (%N different from %F, epothilone: $p = 0.0004$; fluoxetine: $p = 0.0004$).

Summary

Whereas the control-treated STOP KO mice performed as well as control treated-WT mice in the spontaneous alternation test, they failed to distinguish between familiar and novel objects after a 10-min interval, as already reported (Fournet *et al.* 2011). Although epothilone D and fluoxetine treatments had no effect on the spontaneous alternation of mice of both genotypes, they improved the short-term memory of STOP KO mice and decreased their exploratory activity.

Effect of chronic treatments on SERT and NET densities (Tables S3 and S4)

To tentatively explain the effects of chronic treatments, we first measured the density of SERT and NET in various brain areas of treated-WT and -STOP KO mice. Genotype and area (but not treatment) had significant effects on the SERT and NET densities in cerebral areas (Table S2).

As already reported (Fournet *et al.* 2011), parallel marked variations of SERT (Table S3) and NET (Table S4) density were noted in STOP KO mice. In control-treated STOP KO compared to control-treated WT mice, SERT and NET densities were 20-50% higher in the dorsal and median raphe nuclei, substantia nigra (except NET) and ventral tegmental area, but 30-90% lower in all the other areas. However, epothilone D and fluoxetine chronic treatments had no effect in the density of SERT and NET in all tested areas in both mouse genotypes.

Interestingly, we found that the variations of SERT and NET densities in STOP KO mice, expressed as % of respective WT values, were highly correlated in basal conditions (Fournet *et al.* 2011) and after control-treatment (SERT: $F(1,20) = 669.0$, $p < 0.0001$; NET: $F(1,24) = 268.0$, $p < 0.0001$; see Fig. S3). However, whereas the slope of the linear regression for NET was not different from 1, the slope for SERT correlation was significantly higher than 1 (1.170 ± 0.045 , $p < 0.001$). This result indicated that the chronic stress, induced by weekly drug administrations and numerous handlings, aggravated the disequilibrium of the 5-HT network of STOP KO mice by 17%, while it was inactive on the NE tone.

Effect of chronic treatments on BDNF densities (Table 1)

Then, according to the well-known relationship between mood disorders, antidepressants and neurotrophic factors, we measured the relative density of BDNF in various brain areas of treated-WT and -STOP KO mice. Genotype, area and treatment had significant effects on the BDNF densities (Table S2), measured in various cerebral regions at four coronal levels.

BDNF density in control-treated STOP KO mice was never different from that of control-treated WT (Table 1). The chronic treatments by epothilone D and fluoxetine had no effect on the BDNF density among all tested cerebral areas of WT mice. However, the more striking effects of epothilone D- and fluoxetine-treatments consisted in a significant increase of BDNF density in all cortical and hippocampal sub-regions at the coronal level of the dorsal hippocampus of STOP KO mice (epothilone D: +17-26%, $p = 0.033-0.0055$; fluoxetine: +14-18%, $p = 0.0392-0.0074$). In contrast, chronic treatments had no effect on the BDNF level in the amygdala of mutant mice, at the same coronal level.

Effects of acute stress on behavioral tests and plasma corticosterone levels

The paradoxical behaviors of control-treated STOP KO mice in the forced swimming and light/dark box tests, compared to their performances previously reported in basal conditions (Fournet *et al.* 2011), prompted us to analyze the effects of acute stress. Naïve male mice received or not an intraperitoneal administration of saline and their depression- and anxious-performances were characterized 30 min later.

Forced swimming test (Fig. 4A)

Statistical analyses showed significant effects of genotype, stress and time on the immobility time and on the climbing attempts and significant effects of genotype and stress on latency (Table S2).

According to previous study (Fournet *et al.* 2011), non-injected STOP KO mice displayed a despair-like behavior compared to WT mice, characterized by more immobility (+29%, $p = 0.0042$, repeated measures), less climbing attempts (-77%, $p < 0.0001$, repeated measures) and decreased latency (-56%, $p < 0.0001$).

Whereas the saline injection had no effect on the overall behavior of WT mice, it affected significantly the behavior of STOP KO mice, which became less depressed. Indeed, saline administration decreased immobility (-46%, $p < 0.0001$, repeated measures), increased climbing attempts (+362%, $p < 0.0001$, repeated measures), but it had no effect on latency. These results showed that acutely stressed-STOP KO mice behaved in the same manner than chronic control-treated mutants.

Tail suspension test (Fig. 4B)

Statistical analyses showed significant effects of genotype and stress on the immobility time (Table S2).

As already reported (Fournet *et al.* 2011), non-injected STOP KO mice displayed a depression-like behavior, being more immobile than WT mice (+59%, $p = 0.0024$). Whereas the acute stress had no effect on the immobility of WT mice, it reversed the depression-status of STOP KO mice. Actually, acute stress decreased the immobility of mutant males (-60%, $p < 0.0001$), so that it became significantly shorter than the one of saline-treated WT mice (-40%, $p = 0.0295$).

Light/dark box test (Fig. 4C)

Statistical analyses indicated significant effects of genotype and stress on the time spent and on the visits in the light box, and a significant effect of the genotype x stress interaction on latency (Table S2).

According to previous study (Fournet *et al.* 2011), non-injected STOP KO mice displayed a less anxious-like behavior than WT mice, with increased time spent (+99%, $p < 0.0001$) and visits (+142%, $p < 0.0001$) in the light box and decreased latency before the first entry in the light box (-59%, $p = 0.0067$). The acute stress had no effect on the behavior of WT mice, while it had an anxiolytic effect on STOP KO mice, by decreasing both time and visits (time: -52%, $p < 0.0001$; visits: -50%, $p < 0.0001$) and increasing latency (+117%, $p = 0.0314$), as did chronic control-treatment. Finally, the performances of saline-treated mutant mice were no longer different from that of WT mice.

Plasma corticosterone levels (Fig. 5)

The paradoxical effects of acute stress suggested us to measure the plasma corticosterone in basal conditions or 30 min after saline administration to naïve WT and STOP KO mice. Statistical analyses showed significant effects of genotype and stress on the plasma level of corticosterone (Table S2).

In basal conditions, the plasma corticosterone level of STOP KO mice was higher (+83%, $p = 0.0003$), than that of WT mice. Moreover, saline administration induced, 30 min later, a significant increase of plasma corticosterone levels in mice of both genotypes (WT: +159%, $p < 0.0001$; KO: +59%, $p < 0.0001$) and the corticosterone level was no longer different between saline-treated WT and mutant mice. However, when the stress-induced corticosterone increase was expressed as % of respective basal levels, it was significantly lower in saline-treated STOP KO than in WT mice ($p < 0.0001$).

Summary

The acute stress, due to saline administration, had no effect on the depression- and anxiety-like status of WT mice. In contrast, the acute stress of STOP KO mice elicited an antidepressant-like effect in the forced swimming and the tail suspension test and an anxiogenic-like effect in the light/dark box test. Moreover, based on their plasma corticosterone level, STOP KO mice were more stressed than WT mice in basal conditions, but were hyporeactive to saline administration stress.

Comparison of the effects of chronic and acute stress on the mood of STOP KO mice (Table 2)

The performances of STOP KO versus WT males in depressed-like and anxiety-like paradigms were compared in basal conditions, as already reported (Fournet *et al.* 2010, 2011), after chronic vehicle (control)-treatment and after the acute stress due to saline administration (this study).

The summarized results in Table 2 indicated that among the 4 depression tests (see also Fig. 1), only the splash test was not sensitive to chronic stress. In the coat state and the forced swimming and tail suspension tests, the behavior of chronic- or acute-stressed mutant males was either inversed, or no longer different from respective WT males. The same dichotomy existed among the anxiety tests (Fig. 2 and Table 2). Indeed, the performances of STOP KO mice were not modified by chronic stress in the marble burying test, whereas the behavior of mutant mice after chronic or acute stress in the light/dark box test was no longer different from that of WT mice.

DISCUSSION

The effects of a chronic treatment with fluoxetine, a selective SERT inhibitor, could not be foreseeable on STOP KO mice, due to the dramatic decrease of SERT density in all brain projection areas of these mice (Fournet *et al.* 2010, 2011). However, our present study indicated that fluoxetine treatment exerted some effects on the mood of mutant mice. Indeed, chronic treatment by fluoxetine either improved, or had no effects, or worsened the depression- and anxiety-status of mutant mice (Table 3). Control-treated STOP KO mice also exhibited paradoxical behaviors, compared to their basal status (Fournet *et al.* 2010, 2011). We hypothesized that the peculiar behavior of control-treated STOP KO mice, as well as the aggravating effects of chronic fluoxetine treatment, were triggered by an altered sensitivity of mutants to stress. Indeed, stress is believed to be a causal factor in the pathogenesis of psychiatric diseases, specially in mood disorders (McEwen 2003). Accordingly, we showed that acutely stressed STOP KO mice displayed a less depressed- and more anxious-status in some tests, in disagreement with their basal status. Mutant mice also exhibited enhanced plasma corticosterone level, but decreased stress-induced corticosterone stimulation. Worthy of note, our data demonstrated that both epothilone D and fluoxetine chronic treatments improved the short-term memory of STOP KO mice in the novel object recognition task. Neither fluoxetine, nor epothilone D effects were due to variations of SERT and NET densities in the various brain areas tested. However, their effects were possibly due to the 20-30% increase of BDNF density in the cortices and the dorsal hippocampus of STOP KO mice.

Paradoxical effects of fluoxetine on the mood-status of STOP KO mice

We recently demonstrated that STOP KO mice exhibited high variations in SERT density, which was increased in 5-HT somas and highly decreased in all the projection areas, with dramatic consequences on mood (Fournet *et al.* 2010, 2011). Actually, STOP KO mice displayed a clear-cut mood in basal conditions, i.e. a depressed- and less anxious-status. Our present data demonstrated that fluoxetine treatment triggered effects on the mood status of STOP KO mice, in spite of the highly disequilibrium of their 5-HT tone. In contrast, chronic fluoxetine had little if any effect on the mood of WT mice.

However, whereas chronic fluoxetine treatment clearly improved the grooming behavior of STOP KO mice, tested by the coat state and the splash test, it elicited a paradoxical response of mutant mice in the forced swimming test, another standardized paradigm for the assessment of despair behavior. Indeed, chronic fluoxetine-treatment of STOP KO mice worsened their depressive-status, by increasing their immobility time and decreasing their climbing attempts and latency. The same paradoxical effect of fluoxetine was also found in the forced swimming test after an acute treatment of STOP KO mice (Fournet and Martres, unpublished observations). In the same manner, chronic fluoxetine treatment elicited an anxiolytic effect on STOP KO mice in the marble burying test, but an anxiogenic effect in the light/dark box test, by decreasing the time spent and number of visits in the light box of mutants. These paradoxical effects of chronic fluoxetine could unlikely be due to the fluoxetine dosage selected for chronic treatment. The relatively low dose of fluoxetine was chosen according to its acute effect on the tail suspension test (Fournet *et al.* 2011). At the dose of 10 mg/kg, fluoxetine had no effect on the immobility of WT mice, whereas it significantly decreased the immobility of STOP KO mice. Also, the aggravating effects of fluoxetine were not due to opposite effects on WT mice, since fluoxetine parallelly affected mood of WT and STOP KO mice in these tests.

Interestingly, the two tests upon which chronic fluoxetine exerted a paradoxical effect, i.e. pro-depressant in the forced swimming test and anxiogenic in the light/dark box test, were also those in which control-treated STOP KO mice responded in a paradoxical manner.

Mutant mice were hyper-reactive to acute stress but not tolerant to chronic stress

Although STOP KO mice clearly exhibited a highly depressive-status and decreased anxiety-status on a series of different tests (Fournet *et al.* 2011), they exhibited paradoxical responses to some despair- and anxiety-tests after chronic treatment with vehicle (control-treated). In fact, they displayed a depressive-like behavior during the splash test. In contrast, they were less depressed than control-treated WT mice in the forced swimming test,

exhibiting reduced immobility and increased climbing attempts. In the same manner, control-treated STOP KO compared to control-treated WT mice were lesser anxious in the marble burying test as in basal conditions, but equally anxious in the light/dark box test. However, such an inverted behavior of STOP KO mice was not due to important changes in the mood status of control-treated WT mice. Indeed, the behavior of control-treated WT mice in the forced swimming and in the light/dark box tests was essentially the same than in basal conditions. Accordingly, these opposite behaviors of mutant mice prompted us to test the effects of an acute stress on their mood.

We showed that STOP KO mice were hyper-reactive to acute stress, contrasting with WT mice. In fact, an acute mild stress, induced by a peritoneal administration of saline 30 min before testing, could reverse both the depressed and the less anxious phenotype of STOP KO mice in selected tests. Acute stress exerted an antidepressant effect in mutant mice in the forced swimming and in the tail suspension tests, compared to basal (non injected) conditions. In the same manner, acute stress had an anxiolytic effect on STOP KO mice in the light/dark box test. This hyper-reactivity of STOP KO mice to acute mild stress has already been reported on their locomotor activity (Brun *et al.* 2005, Fradley *et al.* 2005, Begou *et al.* 2007).

In addition, our data suggested that STOP KO mice were not tolerant to chronic stress, since acute and chronic vehicle administration induced the same inverted effects on their mood (see Table 2). This contrasts with the tolerance of mutant mice to the hypodyspasic effect of chronic fluoxetine (see supplementary data). We also showed that chronic control-treatment had a beneficial effect on the coat state of STOP KO mice. As previously reported for male mice (Fournet *et al.* 2011), the state coat of STOP KO versus WT mice was worse, 7 days after the beginning of the epothilone D treatment. However, the coat state of control-treated WT mice was significantly aggravated with time, probably due to aggressiveness, chronic stress and/or aging. In contrast, the coat state of control-treated STOP KO mice remained stable over time, so that the genotype had no longer effect after 58-days control-treatment. This suggested i) that chronic mild stress can be benefit for the careless appearance and/or aggressiveness of STOP KO mice and/or ii) that aging did not have the same impact on WT and STOP KO mice.

The corticosterone plasma level in basal conditions was elevated in STOP KO mice compared to WT, indicating that mutant mice were more stressed than their WT littermates. However, 30 min after saline administration, the increase in corticosterone level, expressed as percent increase of respective basal levels, was significantly lower in STOP KO than in WT mice. This suggests that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in mutant mice will be desensitized, probably as a consequence of their chronic stressed-status. Such a desensitization of the HPA axis in mutant mice was in disagreement with their behavioral hyper-reactivity to acute and chronic stress. An explanation of this discordance will be that the tests chosen to characterize the effect of acute stress, i.e. the forced swimming, tail suspension and light/dark box tests, triggered a significantly higher additional stress and that the HPA axis in mutant mice, whereas desensitized to mild stress, was hyper-reactive to higher stress. Another explanation will be that the stress induced by these behavioral tests will imply different molecular pathways from those dependent of the HPA axis.

Interestingly, we found that the % variations of SERT and NET in both basal conditions and after control-treatment were highly correlated in various brain areas of STOP KO mice. However, the slope of the linear regression in the case of SERT was significantly different from 1, suggesting that the chronic mild stress induced by the control-treatment exacerbated by 17% the 5-HT imbalance of STOP KO mice, whereas it was without consequence on the NE tone.

The parallelism between the paradoxical effects of fluoxetine and the paradoxical behaviors of STOP KO mice suggested that both chronic fluoxetine treatment and chronic stress acted by the same molecular mechanism(s). Finally, since only some tests were sensitive to stress, whereas other did not, it is necessary to use a battery of tests to characterize the depression- and anxiety-status of experimental animals, in order to avoid stress artefacts.

Chronic epothilone D had little if any effect on the mood of STOP KO mice

The chronic treatment by epothilone D, a microtubule-stabilizing taxol analog, -used in cancerology, which can cross the blood-brain barrier- only marginally affected the mood of STOP KO mice. It acted as a pro-depressant on the immobility time of mutant mice in the forced swimming test and as an anxiolytic compound on the time spent by STOP KO mice in the light/dark box. It had no effect on all other parameters and tests. The administered dose and the duration of the chronic treatment by epothilone D were selected according to previous study (Andrieux *et al.* 2006) and to Andrieux and Schweitzer (personal communication). Indeed, after 8-weeks treatment, 3 mg/kg/week epothilone D reduces the decrease in synaptic vesicle number, improves post-tetanic and long-term potentiation deficits, as well as the disorganized spontaneous activity and the defected maternal behavior of STOP KO mice. But, the same treatment by epothilone D has no effect on the deficit of long-term depression and on the increase of evoked release of accumbic dopamine. Moreover, 0.3 mg/kg/week epothilone D is still fully efficient on the global maternal defects (Andrieux *et al.* 2006).

The absence of notable effects of chronic epothilone D treatment on the mood of STOP KO mice suggests that administration of this microtubule-stabilizing drug in adult mice could not have a direct impact on the 5-HT neurotransmission.

Both epothilone D and fluoxetine improved short-term memory of STOP KO mice

Very interestingly, we showed that chronic epothilone D- and fluoxetine-treatments improved the short-term memory of STOP KO mice in the novel object recognition task. We previously showed that STOP KO mice exhibit preserved very short-term memory in the spontaneous alternation test, but impaired short- and long-term memories in the novel object recognition task, as well as spatial learning and memory in the Morris watermaze test (Fournet *et al.* 2011). In the present work, control-treated STOP KO mice did not distinguish between the familiar and the novel objects after a time interval of 10 min, as in basal conditions. In contrast, they were able to preferentially explore novel objects after chronic epothilone D- and fluoxetine-treatments.

Up to date, only one study reports a beneficial role of epothilone D (1-3 mg/kg/week for 3 months) on spatial learning and memory in a mouse model of tauopathy (Brunden *et al.* 2010). In this work, the cognitive improvement of this taxol-derivative is associated with increased microtubule density and axonal integrity. Such a relation between microtubule-targeting drugs and cognitive function is also found with the octapeptide NAP, a neuronal tubulin-preferring agent, in a mouse model of Alzheimer's disease (Matsuoka *et al.* 2008), or in heterozygous STOP mice (Merenlender-Wagner *et al.* 2010). In our case, the improvement of short-term memory of STOP KO mice by chronic epothilone D could be due to its beneficial effects on hippocampal synaptic number deficit, on post-tetanic and long-term potentiation defects and on their disorganized spontaneous activity (Andrieux *et al.* 2006).

Various neuropsychiatric disorders, including mood disorders, elicited impaired memory and cognitive functions (Levkovitz *et al.* 2002, Gallassi *et al.* 2006, Mostert *et al.* 2008). Thus, the effect of antidepressant therapy has been currently studied on a large scale of cognitive deficits, both in animal models and in human patients. Various studies reported the efficiency of chronic fluoxetine treatment on memory and learning deficits in several experimental mouse models: in two depressed models (learned helplessness and chronic mild stress; Song *et al.* 2006), in mice with ischemic stroke in hippocampus (Li *et al.* 2009) and in transgenic mice modelling the Down syndrome (Bianchi *et al.* 2010). Interestingly, the latter authors showed that chronic fluoxetine treatment could decrease acetylated alpha-tubulin, indicating increased microtubule dynamics in rat hippocampus (Bianchi *et al.* 2009). In humans, fluoxetine therapy has positive effects regarding the cognitive impairments of depressed patients (Austin *et al.* 2001, Porter *et al.* 2003, Weiland-Fiedler *et al.* 2004, Gallassi *et al.* 2006), Alzheimer patients (Mowla *et al.* 2007) or after traumatic brain injury (Horsfield *et al.* 2002), for example. The cognitive improvement of fluoxetine treatment in both experimental models and human patients is essentially attributed to its action on hippocampal neurogenesis, on BDNF levels and also to increased hippocampal microtubule dynamics (Encinas *et al.* 2006, Becker & Wojtowicz 2007, Bianchi *et al.* 2010).

Chronic treatments had no effect on SERT and NET densities, but affected cortical and hippocampal BDNF levels

The various effects of chronic epothilone D and fluoxetine treatments were not associated with consequences on the density of SERT and NET, following a 7-days washout. Due to the delayed onset of clinical efficacy of antidepressant therapy in mood disorders, the adaptive processes in 5-HT neurotransmission to such treatments have been extensively studied. However, most works have focused on 5-HT receptor sensitivity. The consequences of prolonged antidepressant treatments on the SERT density are often controversial. For example, chronic administration of 2-10 mg/kg/day fluoxetine during 21 days induces either increase, or decrease, or has no effect on SERT brain density (Pineyro & Blier 1999, Benmansour *et al.* 2002, Hirano *et al.* 2005). Taken together, these data indicate that adaptive responses of SERT to chronic fluoxetine treatment are not correlated with antidepressant effects.

Very interestingly, chronic treatments of STOP KO mice (but not of WT mice) by both epothilone D and fluoxetine elicited a significant 20-30% increase in BDNF levels, at the coronal level of dorsal hippocampus. This increase was selectively found in cortical and hippocampal sub-areas, while BDNF level in basolateral and basomedial amygdala was not modified at the same coronal level. The increase of hippocampal BDNF mRNA or protein density is a well-known response to chronic antidepressant treatments (Alme *et al.* 2007, Schmidt & Duman 2007, Deltheil *et al.* 2008, Krishnan & Nestler 2011). Very interestingly, a recent report indicates that the antidepressant effects of ketanserin, a NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamatergic receptor antagonist, are mediated by an increased level of BDNF in hippocampus (Autry *et al.* 2011). On the other hand, our data evidenced for the first time an antidepressant-like effect of the microtubule-stabilizing drug, epothilone D, on BDNF brain levels. We believe that the anti-depressant effects of chronic fluoxetine, as well as the pro-cognitive effect of both epothilone D and fluoxetine are mediated at least in part by the increased cortical and hippocampal BDNF density. Finally, BDNF is a promising candidate for neuropsychiatric disease indications (Nagahara & Tuszynski 2011).

Conclusion:

Hippocampus, BDNF, stress and antidepressant actions are highly related (Campbell & Macqueen 2004, Dranovsky & Hen 2006, Duman & Monteggia 2006, Warner-Schmidt & Duman 2006). Accordingly, mice devoid of the STOP protein, which are pertinent for some schizoaffective-like symptoms, can constitute an original model to study such inter-relations between BDNF, stress and mood disorders. They can be also useful to test innovative therapeutics, as those associating antipsychotic or antidepressant drugs with microtubule-stabilizing taxol analogs to alleviate some symptoms resistant to current therapy.

Acknowledgements

The Authors wish to thank Gbassay Serra for her helpful improvement of our manuscript, Johanne Germain for her expertise in the evaluation of mouse coat state and Dominique Divers for genotyping. This study was supported by grants from INSERM and Université Pierre et Marie Curie. Vincent Fournet is the recipient of fellowships from the MENESR (France).

References

- Alme, M. N., Wibrand, K., Dagestad, G. and Bramham, C. R. (2007) Chronic fluoxetine treatment induces brain region-specific upregulation of genes associated with BDNF-induced long-term potentiation. *Neural Plast*, **2007**, 26496.
- Andrieux, A., Salin, P., Schweitzer, A. et al. (2006) Microtubule stabilizer ameliorates synaptic function and behavior in a mouse model for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **60**, 1224-1230.
- Andrieux, A., Salin, P. A., Vernet, M. et al. (2002) The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev*, **16**, 2350-2364.
- Austin, M. P., Mitchell, P. and Goodwin, G. M. (2001) Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*, **178**, 200-206.
- Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., Cheng, P. F., Kavalali, E. T. and Monteggia, L. M. (2011) NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, **475**, 91-95.
- Becker, S. and Wojtowicz, J. M. (2007) A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn Sci*, **11**, 70-76.
- Begou, M., Brun, P., Bertrand, J. B., Job, D., Schweitzer, A., D'Amato, T., Saoud, M., Andrieux, A. and Suaud-Chagny, M. F. (2007) Post-pubertal emergence of alterations in locomotor activity in stop null mice. *Synapse*, **61**, 689-697.
- Benmansour, S., Owens, W. A., Cecchi, M., Morilak, D. A. and Frazer, A. (2002) Serotonin clearance in vivo is altered to a greater extent by antidepressant-induced downregulation of the serotonin transporter than by acute blockade of this transporter. *J Neurosci*, **22**, 6766-6772.
- Benson, M. A., Sillitoe, R. V. and Blake, D. J. (2004) Schizophrenia genetics: dysbindin under the microscope. *Trends Neurosci*, **27**, 516-519.
- Bianchi, M., Shah, A. J., Fone, K. C., Atkins, A. R., Dawson, L. A., Heidbreder, C. A., Hows, M. E., Hagan, J. J. and Marsden, C. A. (2009) Fluoxetine administration modulates the cytoskeletal microtubular system in the rat hippocampus. *Synapse*, **63**, 359-364.
- Bianchi, P., Ciani, E., Guidi, S. et al. (2010) Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Neurosci*, **30**, 8769-8779.
- Blackwood, D., Pickard, B., Thomson, P., Evans, K., Porteous, D. and Muir, W. (2007) Are some genetic risk factors common to schizophrenia, bipolar disorder and depression? Evidence from DISC1, GRIK4 and NRG1. *Neurotox Res*, **11**, 73-83.
- Blier, P. and de Montigny, C. (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*, **15**, 220-226.
- Bouvrais-Veret, C., Weiss, S., Andrieux, A., Schweitzer, A., McIntosh, J. M., Job, D., Giros, B. and Martres, M. P. (2007) Sustained increase of alpha7 nicotinic receptors and choline-induced improvement of learning deficit in STOP knock-out mice. *Neuropharmacology*, **52**, 1691-1700.
- Bouvrais-Veret, C., Weiss, S., Hanoun, N., Andrieux, A., Schweitzer, A., Job, D., Hamon, M., Giros, B. and Martres, M. P. (2008) Microtubule-associated STOP protein deletion triggers restricted changes in dopaminergic neurotransmission. *J Neurochem*, **104**, 745-756.
- Brun, P., Begou, M., Andrieux, A. et al. (2005) Dopaminergic transmission in STOP null mice. *J Neurochem*, **94**, 63-73.
- Brunden, K. R., Zhang, B., Carroll, J. et al. (2010) Epothilone D improves microtubule density, axonal integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neurosci*, **30**, 13861-13866.
- Campbell, S. and Macqueen, G. (2004) The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*, **29**, 417-426.
- Chubb, J. E., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., Porteous, D. J. and Millar, J. K. (2008) The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*, **13**, 36-64.
- Delotterie, D., Ruiz, G., Brocard, J., Schweitzer, A., Roucard, C., Roche, Y., Suaud-Chagny, M. F., Bressand, K. and Andrieux, A. (2010) Chronic administration of atypical antipsychotics improves behavioral and synaptic defects of STOP null mice. *Psychopharmacology (Berl)*, **208**, 131-141.
- Deltheil, T., Guiard, B. P., Guilloux, J. P. et al. (2008) Consequences of changes in BDNF levels on serotonin neurotransmission, 5-HT transporter expression and function: studies in adult mice hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav*, **90**, 174-183.
- Domschke, K., Lawford, B., Young, R. et al. (2011) Dysbindin (DTNBP1)--a role in psychotic depression? *J Psychiatr Res*, **45**, 588-595.
- Dranovsky, A. and Hen, R. (2006) Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry*, **59**, 1136-1143.
- Duman, R. S. and Monteggia, L. M. (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, **59**, 1116-1127.

- Eaton, W. W., Martins, S. S., Nestadt, G., Bienvenu, O. J., Clarke, D. and Alexandre, P. (2008) The burden of mental disorders. *Epidemiol Rev*, **30**, 1-14.
- Encinas, J. M., Vaahtokari, A. and Enikolopov, G. (2006) Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **103**, 8233-8238.
- Fournet, V., Jany, M., Fabre, V. et al. (2010) The deletion of the microtubule-associated STOP protein affects the serotonergic mouse brain network. *J Neurochem*, **115**, 1579-1594.
- Fournet, V., Schweitzer, A., Chevarin, C., Deloulme, J.-C., Hamon, M., Giros, B., Andrieux, A. and Martres, M.-P. (2011) The deletion of STOP protein in mice triggers highly altered mood and impaired cognitive performances. *Submitted*.
- Fradley, R. L., O'Meara, G. F., Newman, R. J., Andrieux, A., Job, D. and Reynolds, D. S. (2005) STOP knockout and NMDA NR1 hypomorphic mice exhibit deficits in sensorimotor gating. *Behav Brain Res*, **163**, 257-264.
- Frankle, W. G., Lerma, J. and Laruelle, M. (2003) The synaptic hypothesis of schizophrenia. *Neuron*, **39**, 205-216.
- Franklin, K. B. and Paxinos, G. (1997) *The mouse brain in stereotaxic coordinates*.
- Gallassi, R., Di Sarro, R., Morreale, A. and Amore, M. (2006) Memory impairment in patients with late-onset major depression: the effect of antidepressant therapy. *J Affect Disord*, **91**, 243-250.
- Gardiner, J., Overall, R. and Marc, J. (2011) The microtubule cytoskeleton acts as a key downstream effector of neurotransmitter signaling. *Synapse*, **65**, 249-256.
- Hirano, K., Seki, T., Sakai, N., Kato, Y., Hashimoto, H., Uchida, S. and Yamada, S. (2005) Effects of continuous administration of paroxetine on ligand binding site and expression of serotonin transporter protein in mouse brain. *Brain Res*, **1053**, 154-161.
- Horsfield, S. A., Rosse, R. B., Tomasino, V., Schwartz, B. L., Mastropalo, J. and Deutsch, S. I. (2002) Fluoxetine's effects on cognitive performance in patients with traumatic brain injury. *Int J Psychiatry Med*, **32**, 337-344.
- Ishizuka, K., Paek, M., Kamiya, A. and Sawa, A. (2006) A review of disrupted-in-schizophrenia-1 (disc1): neurodevelopment, cognition and mental conditions. *Biol Psychiatry*, **59**.
- Kamiya, A., Tomoda, T., Chang, J. et al. (2006) DISC1-NDEL1/NUDEL protein interaction, an essential component for neurite outgrowth, is modulated by genetic variations of DISC1. *Hum Mol Genet*, **15**, 3313-3323.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M. et al. (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, **64**, 633-647.
- Kilpinen, H., Ylisaukko-Oja, T., Hennah, W. et al. (2008) Association of DISC1 with autism and Asperger syndrome. *Mol Psychiatry*, **13**, 187-196.
- Kolman, A. (2004) Epoprostenol D (Kosan/Roche). *Curr Opin Investig Drugs*, **5**, 657-667.
- Krishnan, V. and Nestler, E. J. (2011) Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry*, **167**, 1305-1320.
- Levkovitz, Y., Caftori, R., Avital, A. and Richter-Levin, G. (2002) The SSRIs drug Fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug Desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Res Bull*, **58**, 345-350.
- Li, W. L., Cai, H. H., Wang, B., Chen, L., Zhou, Q. G., Luo, C. X., Liu, N., Ding, X. S. and Zhu, D. Y. (2009) Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *J Neurosci Res*, **87**, 112-122.
- Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T. and Murray, C. J. (2006) Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, **367**, 1747-1757.
- Maier, W. (2008) Common risk genes for affective and schizophrenic psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **258 Suppl 2**, 37-40.
- Mathers, C. D. and Loncar, D. (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, **3**, e442.
- Matsuoka, Y., Jouroukhin, Y., Gray, A. J. et al. (2008) A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*, **325**, 146-153.
- McEwen, B. S. (2003) Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*, **54**, 200-207.
- Merenlender-Wagner, A., Pikman, R., Giladi, E., Andrieux, A. and Gozes, I. (2010) NAP (davunetide) enhances cognitive behavior in the STOP heterozygous mouse--a microtubule-deficient model of schizophrenia. *Peptides*, **31**, 1368-1373.
- Millan, M. J., Dekeyne, A., Papp, M., La Rochelle, C. D., MacSweeney, C., Peglion, J. L. and Brocco, M. (2001) S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: II. Behavioral profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine. *J Pharmacol Exp Ther*, **298**, 581-591.

- Millar, J. K., Wilson-Annan, J. C., Anderson, S. et al. (2000) Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, **9**, 1415-1423.
- Mirnics, K., Middleton, F. A., Lewis, D. A. and Levitt, P. (2001) Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci*, **24**, 479-486.
- Morris, J., Kandpal, G., Ma, L. and Austin, C. (2003) DISC1(disrupted-in-schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss if interaction with mutation. *Hum Mol Genet*, **12**, 1591-1608.
- Mostert, J. P., Koch, M. W., Heerings, M., Heersema, D. J. and De Keyser, J. (2008) Therapeutic potential of fluoxetine in neurological disorders. *CNS Neurosci Ther*, **14**, 153-164.
- Mowla, A., Mosavinasab, M. and Pani, A. (2007) Does fluoxetine have any effect on the cognition of patients with mild cognitive impairment? A double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, **27**, 67-70.
- Mutlu, O., Ulak, G., Laugeray, A. and Belzung, C. (2009) Effects of neuronal and inducible NOS inhibitor 1-[2-(trifluoromethyl) phenyl] imidazole (TRIM) in unpredictable chronic mild stress procedure in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, **92**, 82-87.
- Nagahara, A. H. and Tuszynski, M. H. (2011) Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*, **10**, 209-219.
- Nettles, J. H., Li, H., Cornett, B., Krahn, J. M., Snyder, J. P. and Downing, K. H. (2004) The binding mode of epothilone A on alpha,beta-tubulin by electron crystallography. *Science*, **305**, 866-869.
- Norton, N., Williams, H. J. and Owen, M. J. (2006) An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, **19**, 158-164.
- Ordway, G. A., Stockmeier, C. A., Cason, G. W. and Klimek, V. (1997) Pharmacology and distribution of norepinephrine transporters in the human locus coeruleus and raphe nuclei. *J Neurosci*, **17**, 1710-1719.
- Owen, M. J., Craddock, N. and O'Donovan, M. C. (2005) Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet*, **21**, 518-525.
- Pineyro, G. and Blier, P. (1999) Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev*, **51**, 533-591.
- Porsolt, R. D., Bertin, A., Blavet, N., Deniel, M. and Jalfre, M. (1979) Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *Eur J Pharmacol*, **57**, 201-210.
- Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M. and Young, A. H. (2003) Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, **182**, 214-220.
- Powell, K. J., Hori, S. E., Leslie, R., Andrieux, A., Schellinck, H., Thorne, M. and Robertson, G. S. (2007) Cognitive impairments in the STOP null mouse model of schizophrenia. *Behav Neurosci*, **121**, 826-835.
- Schloesser, R. j., Huang, J., Klein, P. S. and Manji, H. K. (2008) Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, **33**, 110-133.
- Schmidt, H. D. and Duman, R. S. (2007) The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*, **18**, 391-418.
- Seeman, P., Schwarz, J., Chen, J.-f. et al. (2006) Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*, **60**, 319-346.
- Song, L., Che, W., Min-Wei, W., Murakami, Y. and Matsumoto, K. (2006) Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacol Biochem Behav*, **83**, 186-193.
- Straub, R. E., Jiang, Y., MacLean, C. J. et al. (2002) Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, **71**, 337-348.
- Talbot, K., Cho, D. S., Ong, W. Y. et al. (2006) Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin. *Hum Mol Genet*, **15**, 3041-3054.
- Taya, S., Shinoda, T., Tsuboi, D. et al. (2007) DISC1 regulates the transport of the NUDEL/LIS1/14-3-3e complex through kinesin-1. *J Neurosci*, **27**, 15-26.
- Warner-Schmidt, J. L. and Duman, R. S. (2006) Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, **16**, 239-249.
- Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D. A., Pike, D., Bonne, O., Charney, D. S. and Neumeister, A. (2004) Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*, **82**, 253-258.
- Yalcin, I., Belzung, C. and Surget, A. (2008) Mouse strain differences in the unpredictable chronic mild stress: a four-antidepressant survey. *Behav Brain Res*, **193**, 140-143.

Legends to figures

Figure 1. Effects of chronic epothilone D and fluoxetine treatments on the depression-like status. A: Coat state. Data represent the means \pm SEM of scores of 10 WT and STOP KO males treated by vehicle (C), epothilone D (E) from day 1 and fluoxetine (F) from day 7. B: Splash test. Means \pm SEM of the latency time before the first grooming and of the grooming duration for 10 control-, epothilone D- and fluoxetine-treated WT and STOP KO males. C: Forced swimming test. Means \pm SEM of immobility duration, latency to immobilize and climbing attempts for 10 control-, epothilone D- and fluoxetine-treated WT and 9 control-, 9 epothilone D- and 10 fluoxetine-treated STOP KO males. Post hoc Fisher's test: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; # $p < 0.050$, ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparison between treatments; \$\$\$ $p < 0.001$, effect of time .

Figure 2. Effects of chronic epothilone D and fluoxetine treatments on the anxiety-like status. A: Marble burying test. Means \pm SEM of the number of marbles buried by 10 control-, epothilone D- and fluoxetine-treated WT and STOP KO males. B: Light/dark box test. Means \pm SEM of the time spent and of the visit number in the light box and of latency before the first visit of 10 control-, epothilone D- and fluoxetine-treated WT and STOP KO males. Post hoc Fisher's test: *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; # $p < 0.050$, ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparison between treatments.

Figure 3. Effects of chronic epothilone D and fluoxetine treatments on the memory performances. A: Spontaneous alternation test. Means \pm SEM of the total number of visits in the three arms of the Y-maze and on the % spontaneous alternation of 10 control-, 10 epothilone D- and 9 fluoxetine-treated WT and 10 control-, epothilone D- and fluoxetine-treated STOP KO males. B: Novel object recognition task. Means \pm SEM of the total time spent to explore the four objects in the sample-test and of the % time to explore the novel objects in the choice-test by 9 control-, 10 epothilone D- and 9 fluoxetine-treated WT and by 10 control-, 10 epothilone D- and 9 fluoxetine-treated STOP KO males. Post hoc Fisher's test: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; \$ $p = 0.054$, ## $p < 0.010$, comparison between treatments. Student's t test: ‡ $p < 0.050$, †† $p < 0.010$, ††† $p < 0.001$, comparison between the novel and familiar objects.

Figure 4. Effects of acute stress on the depression- and anxiety-like status. In all tests, naïve male mice received an intraperitoneal administration of saline (Sal) or not (Bas), 30 min before testing. A: Forced swimming test. Means \pm SEM of immobility time, climbing attempts and latency before the first immobility episode of 11 basal and 10 saline-treated WT and of 12 basal and 9 saline-treated STOP KO males. B: Tail suspension test. Means \pm SEM of immobility time of 12 basal and saline-treated WT and of 12 basal and 10 saline-treated STOP KO males. C: Light/Dark box test. Means \pm SEM of the time spent and the number of visits in the light box and of latency before the first visit by 11 basal and saline-treated WT and of 11 basal and 9 saline-treated STOP KO males. Post hoc Fisher's test: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; # $p < 0.050$, ### $p < 0.001$, comparison between treatments.

Figure 5. Effect of acute stress on plasma corticosterone level. Naïve WT and STOP KO males received an intraperitoneal administration of saline (Sal) or not (Bas), 30 min before sacrifice. Left: means \pm SEM of plasma corticosterone levels in 6 mice per genotype and treatment. Right: means \pm SEM of the stress-induced corticosterone increase, expressed as % of respective basal values. Post hoc Fisher's test: *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; ### $p < 0.001$, comparison between treatments.

Table 1. Effects of treatments on the BDNF immunoradiolabeling in various brain areas

Level	Area	C-WT	E-WT	F-WT	C-KO	E-KO	F-KO
Ra	RS Cx	100±6	97±6	88±3	98±3	88±6	82±6 #
	DR	100±9	97±8	85±3	99±7	99±6	90±6
	MnR	100±11	102±7	95±3	109±7	103±9	90±7
	MEnt Cx	100±8	103±7	100±4	103±5	102±8	89±5 #
SN	RS Cx	100±9	102±6	79±7	99±5	95±6	91±6
	Hipp	100±9	105±5	86±7	96±5	111±9	101±6
	DG	100±9	98±4	77±6 #	93±3	100±9	97±8
	SN	100±12	100±9	88±8	104±11	118±14	109±11
	VTA	100±11	94±7	94±5	106±12	116±12	108±11
	MEnt Cx	100±7	112±6	109±7	106±9	123±9	104±5
Hipp	RS Cx	100±7	99±9	107±4	98±5	119±5 *	114±4 *
	Mot Cx	100±7	101±8	111±4	101±5	126±5 *	118±4 *
	Sens Cx	100±6	102±7	110±3	101±4	122±7 *	118±4 *
	Hipp	100±6	103±8	107±4	98±5	119±6 *	117±4 *
	CA1	100±5	103±8	109±3	100±5	120±5 *	114±4 *
	CA3	100±5	102±7	108±3	100±4	117±6 *	117±3 *
	DG	100±5	103±8	106±4	99±5	121±6 *	117±4 *
	BLA	100±4	96±3	91±3	96±3	103±4	98±3
BMA	100±3	98±3	90±4	95±3	102±4	93±3	
Str	Cg Cx	100±5	97±3	94±3	100±3	98±3	102±2
	Mot Cx	100±4	98±3	93±1	100±2	96±2	101±2
	Sens Cx	100±4	102±3	97±2	104±3	100±3	103±2
	CPu	100±4	99±4	96±2	103±3	101±2	104±2
	SVZ	100±4	95±2	96±4	99±4	98±1	104±2
	Acc	100±4	96±3	101±3	101±4	103±3	104±3
	lSept	100±4	99±3	96±3	100±5	101±3	102±2
	mSept	100±6	95±4	98±2	102±5	100±3	101±3

Animals were sacrificed 7 days after cessation of chronic vehicle (C), epothilone D (E) and fluoxetine (F) treatments. Means ± SEM of 5-6 mice per genotype and per treatment. Coronal levels: Ra, raphe (IA = -0.80 to -0.40); SN, substantia nigra (IA = -0.08 to 0.88); Hipp, hippocampus (IA = 1.98 to 2.74); Str, striatum (IA = 4.78 to 5.34) according to Franklin & Paxinos (1997). Acc, nucleus accumbens; BLA, BMA, basolateral, basomedial amygdala; CA1-3, CA1-3 fields of Ammon's horn of the hippocampus; Cg Cx, cingulate cortex; CPu, caudate-putamen; DG, dentate gyrus of the hippocampus; DR, dorsal raphe nucleus; Hipp, hippocampus; l or mSept, lateral or median septum; MEnt Cx, medial entorhinal cortex; MnR, median raphe nucleus; Mot Cx, motor cortex; RS Cx, retrosplenial cortex; Sens Cx, somatosensory cortex; SN, substantia nigra; SVZ, sub-ventricular zone; VTA, ventral tegmental area. Two way ANOVA and Student's t test: * p < 0.050, comparison between genotypes ; # p < 0.050, comparison between treatments.

Table 2. Comparison of acute and chronic stress effects on the depression and anxiety status of STOP KO males

Test	Parameter	Basal	Chronic Stress	Acute Stress
Coat State	Score	depressed	not depressed b	
Splash test	Latency Grooming	depressed depressed	depressed depressed	
FST	Immobility a Climbing a Latency	depressed depressed depressed	less depressed less depressed depressed	less depressed not depressed depressed
TST	Immobility	depressed		less depressed
Marble burying	Number	less anxious	less anxious	
Light/dark box	Time in L Number in L Latency	less anxious less anxious less anxious	not anxious not anxious not anxious	not anxious not anxious not anxious

Comparison of STOP KO versus WT males' performances in basal conditions (Fournet *et al.* 2010, 2011), after chronic vehicle-treatment (chronic stress) or acute saline administration (acute stress). a, repeated measures; b, comparison of the coat state of STOP KO and WT mice after 58-days vehicle-treatment; FST, forced swimming test; TST, tail suspension test; L, light box.

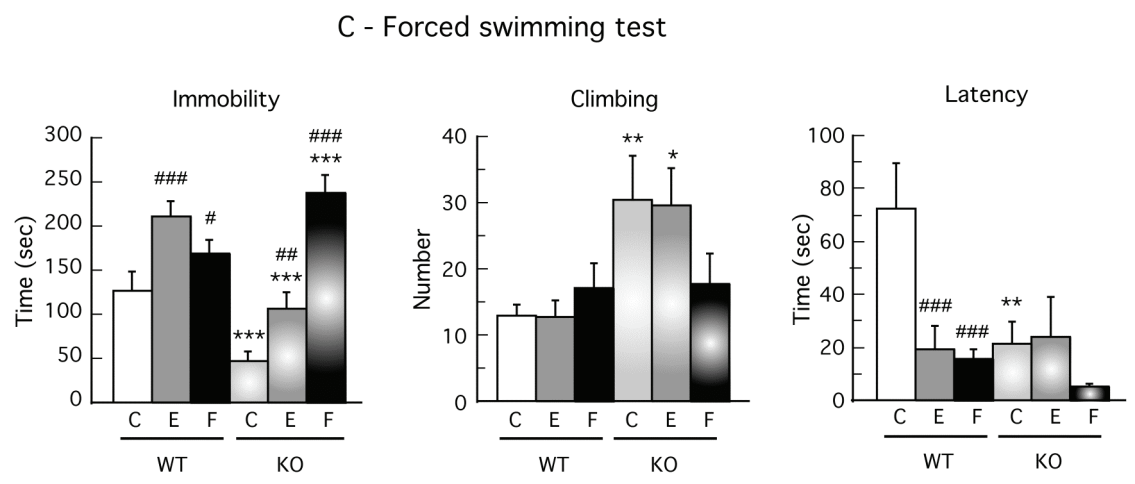
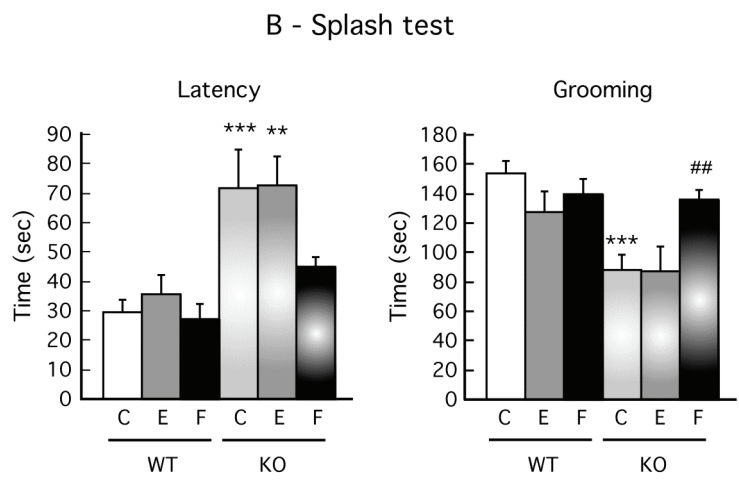
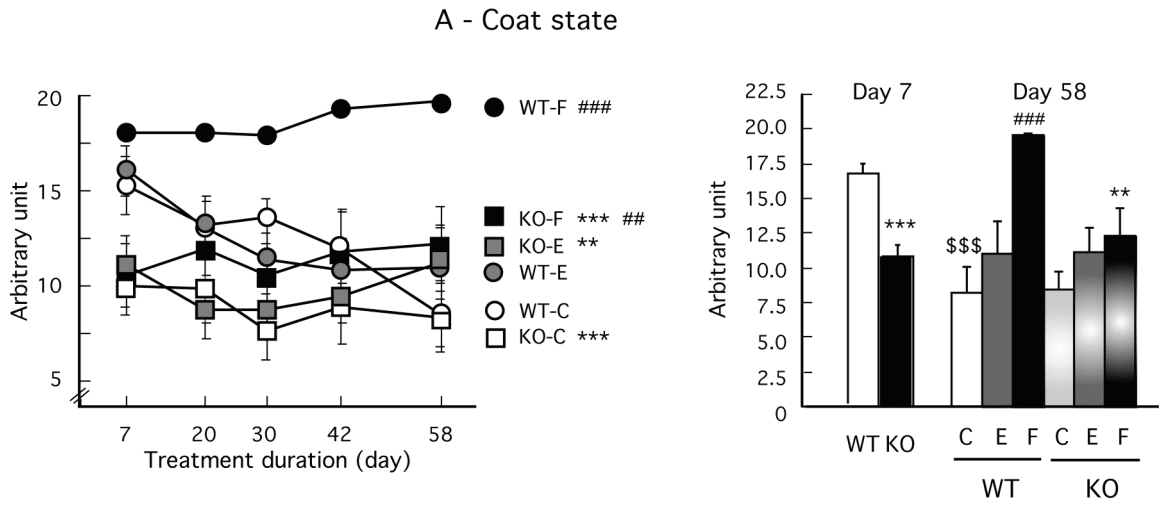
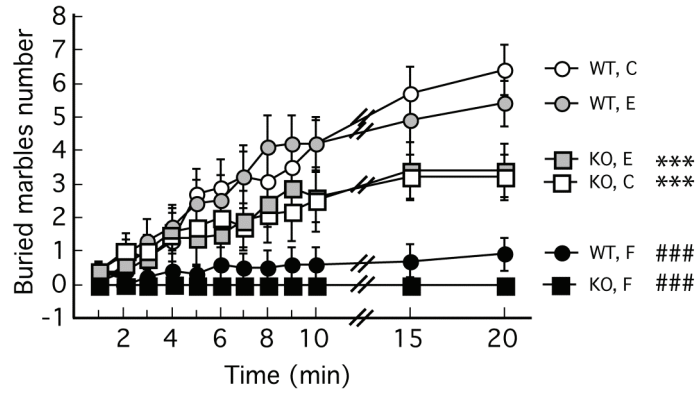


Figure 1

A - Marble burying test



B - Light/Dark box test

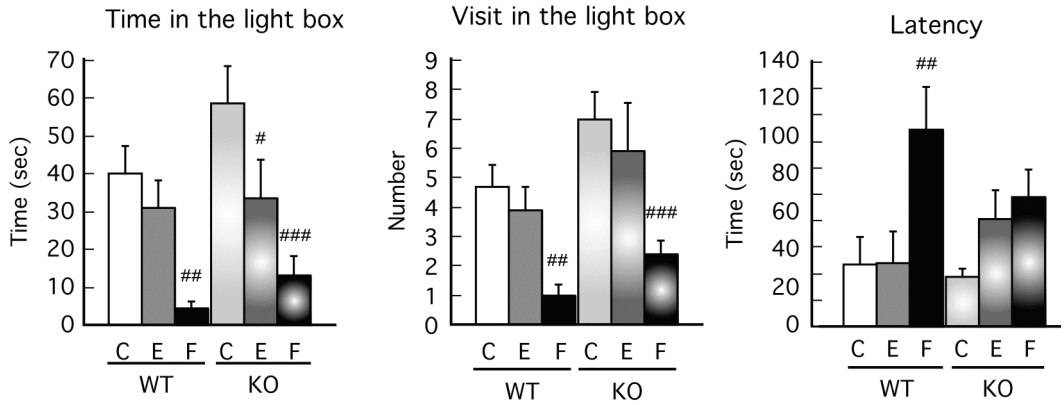
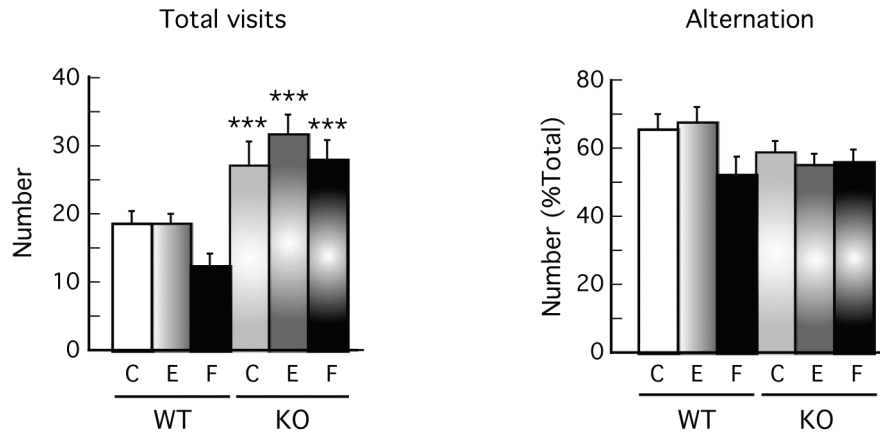


Figure 2

A - Spontaneous alternation test



B - Object recognition task

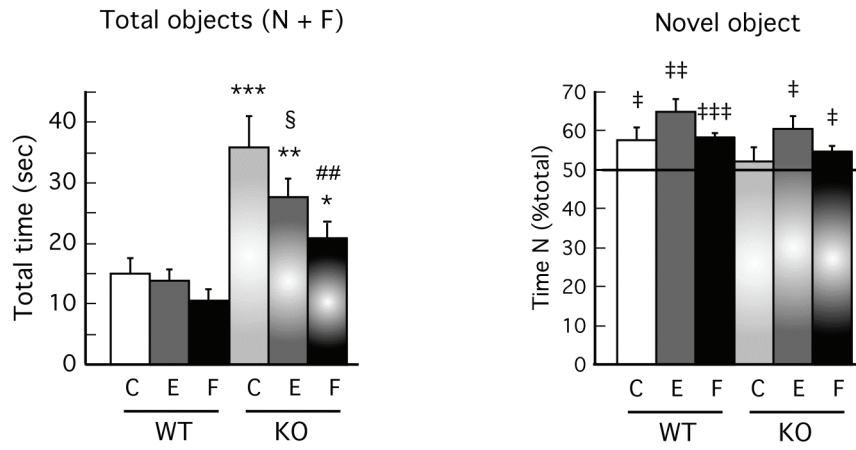
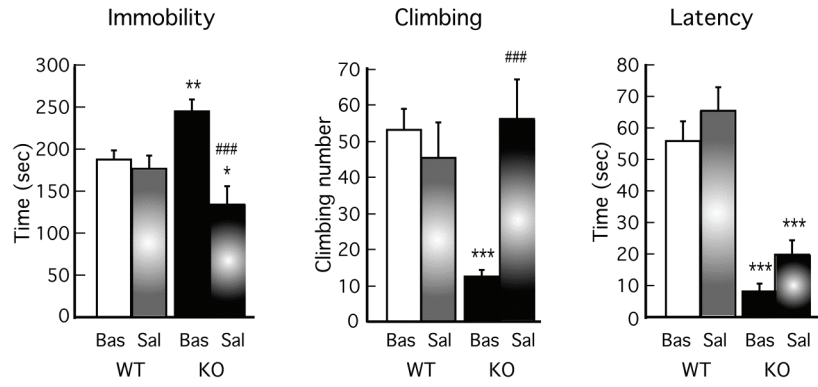
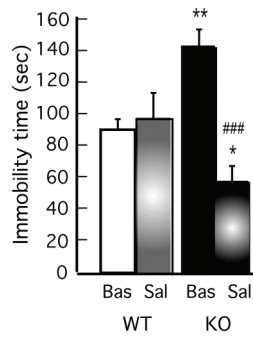


Figure 3

A - Forced swimming test



B - Tail suspension test



C - Light/Dark box test

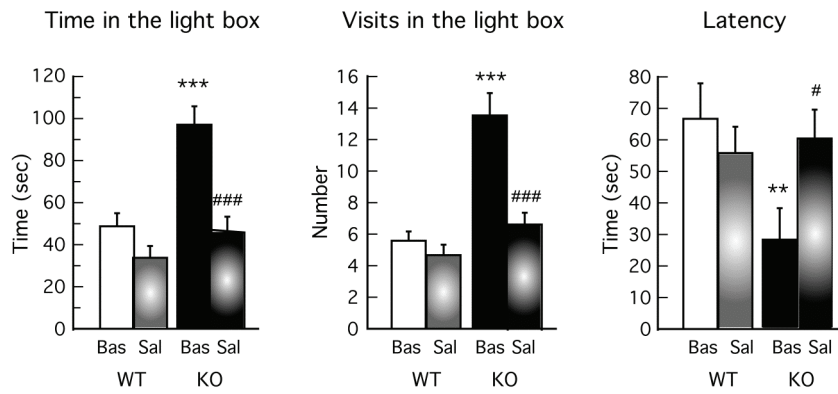


Figure 4

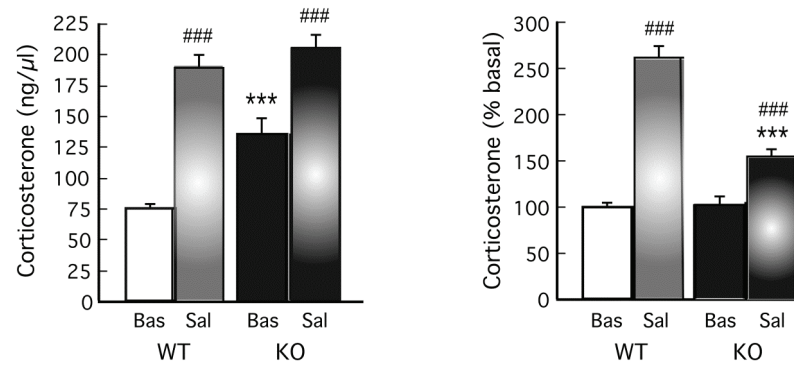


Figure 5

SUPPLEMENTARY DATA

MATERIALS AND METHODS

Forced Swimming Test

The forced swimming test, adapted from Porsolt *et al.* (1979), was performed in a vertical glass cylinder (h= 30 cm; d= 15 cm) containing 20 cm of water maintained at $24 \pm 1^\circ\text{C}$, under 15 lux illumination. Latency before the first episode of immobility, the total duration of immobility and the number of climbing attempts were recorded for 6 min. An animal was judged to be immobile when it remained floating passively, performing slow motion to keep its head above the water. Climbing attempts were defined by upward-directed movements of the forepaws along the side of the container. The scores of 1 control- and 1 epothilone-treated STOP KO mouse were not taken into account in the analyses, since these two mice did not exhibit immobility episode.

Marble Burying Test

The procedure for the marble burying test was adapted with minor modifications from Millan *et al.* (2001). Mice were individually placed in transparent cages containing a 4 cm layer of sawdust and 12 identical glass marbles (d= 1.6 cm) evenly spaced throughout the cage (4 rows of 3 marbles), under a 50 lux illumination. The number of marbles buried by each mouse for more than two-thirds into the sawdust was scored every minute for 10 min and then every 5 min up to 20 min.

Spontaneous Alternation

This test was performed, as already reported (Fournet *et al.* 2011), under 5 lux illumination in a Y-maze consisting of 3 identical and symmetrical arms (15 x 5 x 15 cm). Each mouse was introduced at the extremity of the same arm towards the center of the maze and was allowed to explore the apparatus freely over a 5 min period. The number of entries in arms (with four paws) and the order of visits into the 3 arms were recorded. A spontaneous alternation was defined as entries into all 3 arms on 3 consecutive choices (e.g. 1,2,3 or 1,3,2). The % of alternation of each mouse was expressed as the number of spontaneous alternation divided by the total number of entries minus 2.

Novel Object Recognition Task

This test was conducted as previously reported (Fournet *et al.* 2011) in a 50 lux illuminated arena (40 x 50 x 40 cm), with objects that could not be displaced by the mice. Prior to the test day, mice were habituated during 8 min for 2 successive days to the arena without objects and then for one day in the presence of 4 identical objects located in the corners of the area (4 cm from the wall). On the test day, each mouse was placed in the center of the arena for 8 min in the presence of four identical new objects (different from those of the habituation session) and the time spent exploring objects was recorded (sample phase). Mice were then removed and allowed to stay in their holding cage. After 10 min, animals returned to the arena for 8 min, with two objects from the sample phase (familiar objects) and two novel identical objects (choice phase). Between the sample and choice phases and between subjects, objects were cleaned to remove odor cues. Exploration was defined as mice directing their nose towards the object at a distance of less than 1 cm. Sitting close to or on top of the object was not considered as exploration. The relative duration the mice explored the novel objects was calculated as the ratio of the time spent to explore the novel objects over the total time spent exploring familiar and novel objects.

Autoradiographic labelings of SERT, NET and BDNF

One week after the end of chronic treatments, mice were killed by cervical dislocation and their brain frozen in isopentane at -30°C . Serial 10 μm coronal sections were cut at -20°C , thaw-mounted on Superfrost Plus® slides and stored at -80°C until use. To rule out possible binding of 5-HT, NE, or fluoxetine to transporters, sections were pre-incubated before addition of radioactive ligands.

Labeling of the 5-HT transporter (SERT) was performed according to Fournet *et al.* (2010), by incubating slides for 60 min at room temperature in 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 120 mM NaCl, 5 mM KCl and 2.5 nM [³H]citalopram (2.6-3.2 TBq/mmol, Perkin Elmer), with or without 10 μM fluoxetine to determine non-specific binding. Sections were then washed in ice-cold buffer, rapidly rinsed in ice-cold water, dried and exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 1-2 weeks.

Labeling of the NE transporter (NET) was performed according to Ordway *et al.* (1997), by incubating slides for 4 h at 4°C in 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4, containing 300 mM NaCl, 5 mM KCl and 2.5 nM [³H]nisoxetine (2.6-3.2 TBq/mmol, Perkin Elmer), with or without 10 μM desipramine to determine non-specific binding. Sections were then washed in ice-cold buffer, rapidly rinsed in ice-cold water, dried and exposed to BAS-TR Fuji Imaging screen for 2-3 weeks.

Immunoradiolabeling of BDNF was performed on brain sections fixed with 4% paraformaldehyde for 15 min at room temperature, washed with PBS (50 mM NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 154 mM NaCl) and then incubated for 1 h at room temperature in PBS containing 3% bovine serum albumin, 1% goat serum and 1 mM NaI. Sections were subsequently incubated overnight at 4°C in the presence of polyclonal BDNF antiserum (1:500 dilution). After extensive washes, slides were incubated for 2 h at room temperature with anti-rabbit [¹²⁵I]-IgG (74-370 kBq/μg, 9 kBq/ml, Perkin Elmer). Sections were extensively washed with PBS, dried and exposed to Biomax MR film for 1-4 days.

Standard radioactive microscales were exposed onto each Imaging screen or film to ensure that labeling densities were in the linear range. The screens were scanned with a Fuji Bioimaging Analyzer BAS-5000 and the films numerized. Densitometry measurements were performed with MCIDTM analysis software. Specific labelings of 4-6 sections per area were averaged per mouse.

RESULTS AND DISCUSSION

All along the chronic treatment by fluoxetine, the fluid consumption and the body weight of mice were monitored in order to adjust the epothilone D at 1 mg/kg and, especially, to maintain the fluoxetine concentration in the drinking water at a dose around 10 mg/kg/day.

Chronic epothilone D and fluoxetine treatments (Fig. S1A)

The dose (1 mg/kg, once the week) and the duration (at least five weeks) of epothilone D treatment were chosen according to what was previously reported (Andrieux *et al.* 2002; Andrieux and Schweitzer, personal communication). The dose of fluoxetine (10 mg/kg/day) was chosen according to its acute inhibition of immobility of STOP KO mice in the tail suspension test (Fournet *et al.* 2011) and the treatment duration (at least four weeks) according to the therapeutic delay reported in the literature (Frazer & Benmansour 2002).

Chronic treatments were pursued during the entire experimental period, but were washed out 7 days before mouse sacrifices. All treated-mice underwent the series of tests, in order to avoid differential stress, handlings and environmental conditions (Fig.S1A).

Effect of chronic treatments on the body weight (Fig. S1B)

Statistical analyses of data showed significant effects of genotype, treatment and time on the body weight of treated-males (Table S1).

As already shown (Fournet *et al.* 2011), the body weight of STOP KO versus WT males was significantly smaller at the beginning of the treatments (-15%, $p < 0.0001$) and this decreased weight persisted all along the treatments (control : -13%, $p < 0.0001$; epothilone: -10%, $p < 0.0001$; fluoxetine: -15%, $p < 0.0001$; repeated measures). Whereas epothilone D treatment had no effect on the weight of WT mice, it significantly increased the weight of STOP KO mice (+5%, $p < 0.0001$, repeated measures). Fluoxetine treatment induced a significant decrease in the body weight of mice of both genotypes (WT: -6%, $p < 0.0001$; STOP KO: -9%, $p < 0.0001$, repeated measures). Finally, the body weight growth of mice during the 9-weeks treatments was not different among genotypes and treatments.

The weight loss induced by chronic fluoxetine corresponds to a well-known action of selective serotonin reuptake inhibitors, which promote hypophagia (Yen & Fuller 1992, Curzon *et al.* 1997, Oruc *et al.* 1997).

Fluid intake during chronic treatments (Fig. S2A)

All along the chronic treatments by epothilone D or fluoxetine, the fluid consumption by treated mice of both genotypes was regularly measured. Statistical analyses showed significant effects of time and of genotype x time and treatment x time interactions (Table S1).

The mean fluid intake by control-treated STOP KO mice was significantly decreased compared to control-treated WT mice (-10%, $p = 0.0417$; repeated measures). Whereas epothilone D treatment significantly decreased the fluid consumption at day 9 (WT: -19%, $p = 0.0167$; KO: -37%, $p = 0.0002$), it had no further effect. As early as two days after the beginning of the treatment, fluoxetine elicited a hypodyspic effect (WT: -37%, $p = 0.0002$; KO: -48%, $p < 0.0001$). But after a 63-day treatment, fluoxetine no longer elicited a hypodyspic effect on both WT and STOP KO mice.

Interestingly, whereas the fluid intake by WT and STOP KO mice did not vary all along the 9-week epothilone D-treatment, the fluid intake of fluoxetine-treated mice increased between 9 and 63 days (WT: +37%, $p = 0.0056$; KO: +89%, $p < 0.0001$). Accordingly, after the 63-days fluoxetine treatment, the mouse fluid consumption did no longer differ in both genotypes. This tolerance of WT and STOP KO mice to the hypodyspic effect of fluoxetine could not be attributed to decreased fluoxetine intake, which was constant between days 27 and 63 (see below).

The decrease of fluid intake induced by fluoxetine is also a well known effect of 5-HT reuptake inhibitors, probably associated with their effect on food intake (Silva & Brandao 2000, Thompson *et al.* 2004). Furthermore, the tolerance of mice of both genotypes to the hypodyspic effect elicited by chronic fluoxetine could be related to tolerance to the hypophagic effect of chronic fluoxetine (McGuirk *et al.* 1992).

Fluoxetine intake during chronic treatments (Fig. S2B)

Statistical analyses of data indicated a near significant effect of genotype and significant effects of time and of the genotype x time interaction (Table S1). The mean fluoxetine consumption between 1 and 9 weeks was slightly higher in STOP KO versus WT mice (+10%, $p = 0.0011$, repeated measures). However, during the test period, from day 41 to 63, the mean fluoxetine intake did no longer differ in mice of both genotypes (10.8 ± 0.6 and 10.6 ± 0.6 mg/day/mouse, respectively in STOP KO and WT mice).

Effect of chronic epothilone and fluoxetine treatments on SERT and NET density (Tables S3-4)

Statistical analysis showed significant effects of genotype and area on the density of SERT and NET in various brain areas (Table S2). Importantly, treatment had no significant effect on SERT and NET densities of treated-WT and -STOP KO mice.

As already reported (Fournet *et al.* 2010, 2011), SERT density (Table S3) in control-treated STOP KO versus WT mice was increased in the cell body areas containing noradrenergic (locus coeruleus: +45%), serotonergic (dorsal raphe intermediate: +39%, dorsal raphe: +43% and median nucleus raphe: +27%) and dopaminergic (substantia nigra: +35% and ventral tegmental area: +45%) somas. In contrast, SERT density was highly decreased in all projection areas (from -30% in medial septum to -90% in medial entorhinal cortex).

In the same manner but at a lesser extent, NET density (Table S4), in control-treated STOP KO versus WT mice, was increased in the cell body areas containing serotonergic (dorsal raphe intermediate: +17%, dorsal raphe: +32% and median nucleus raphe: +42%) and dopaminergic (ventral tegmental area: +21%) somas. In contrast, NET density was decreased in all projection areas (from -25% in medial septum to -70% in medial entorhinal cortex). Finally, NET density was not different in the locus coeruleus and substantia nigra of control-treated STOP KO versus WT mice.

Interestingly, treatments by epothilone D and fluoxetine did not modify SERT and NET densities in the cerebral areas of treated-WT and –STOP KO mice. This suggested that the behavioral effects of chronic epothilone D and fluoxetine treatments are not mediated by changes in SERT and NET density.

Effect of chronic control treatments on SERT and NET density (Fig. S3)

In contrast with the lack of effect of chronic epothilone D- and fluoxetine-treatments, chronic-control treatment significantly affected the 5-HT tone of mutant mice, but was without effect on NE tone.

The variations of SERT densities in STOP KO mice, expressed as percents of respective WT values, were highly correlated in basal conditions (Fournet *et al.* 2010, 2011) and after control-treatment (this study) ($F(1,20) = 669.0$, $p < 0.0001$, $r^2 = 0.9710$; Fig. S3 top). However, the slope was significantly different from 1 (slope = 1.170 ± 0.045 , $t = 3.778$, $p < 0.005$). Regarding the NE transmission of STOP KO mice, the same correlation was found for NET variations between basal conditions and after chronic control-treatment ($F(1,24) = 268.0$, $p < 0.0001$, $r^2 = 0.9175$; Fig. S3 bottom), but the slope was not different from 1 (slope = 1.063 ± 0.065 , $t = 0.968$).

These data suggested that i) the pre-existing disequilibrium in the 5-HT tone of STOP KO mice was further impaired by 17% after chronic stress (control-treatment), probably due to numerous intraperitoneal administrations and handlings and ii) chronic stress of STOP KO mice did not have the same impact on the NE than on the 5-HT neurotransmissions.

Table S1. Statistical analyses

Test	Figure	Parameter	Factor	degree	F	p
Body weight	Fig S1B	Weight a	time	7,42	12.30	<0.0001
			genotype x time	7,42	2.18	0.0557
			treatment x time	14,42	5.26	<0.0001
Fluid intake	Fig S2A	Quantity a	genotype	1,42	15.27	0.0079
			treatment	2,42	5.41	0.0454
			time	7,42	12.40	<0.0001
			treatment x time	14,42	4.44	<0.0001
Fluoxetine intake	Fig S2B	Dose a	genotype	1,144	4.20	0.0554
			time	8,144	39.59	<0.0001
			genotype x time	8,144	6.55	<0.0001
		Dose 6-9 w a	time	2,36	34.59	<0.0001
Coat state	Fig 1A	Score a	genotype	1,216	19.79	<0.0001
			treatment	2,216	7.27	0.0016
			time	4,126	3.91	0.0044
			genotype x time	4,216	3.13	0.0156
			treatment x time	8,216	3.99	0.0002
Splash test	Fig 1B	Latency	genotype	1,54	22.61	<0.0001
		Grooming	genotype	1,54	11.63	0.0012
			genotype x treatment	2,54	3.45	0.0389
Forced swimming test	Fig 1C	Immobility a	genotype	1,104	6.80	0.0119
			treatment	2,104	21.85	<0.0001
			genotype x treatment	2,104	14.04	<0.0001
			time	2,104	18.55	<0.0001
			genotype x time	2,104	5.37	0.0061
			genotype x treatment x time	4,104	3.37	0.0123
		Latency	genotype	1,52	4.86	0.032
			treatment	2,52	6.24	0.0037
			genotype x treatment	2,52	3.65	0.0329
		Climbing a	genotype	1,104	10.68	0.0019
time	2,104		25.17	<0.0001		
Marble burying	Fig 2A	Number bur a	genotype	1,594	4.44	0.0397
			treatment	2,594	13.51	<0.0001
			time	11,594	41.91	<0.0001
			genotype x time	11,594	5.06	<0.0001
			treatment x time	22,594	8.19	<0.0001
Light/Dark box	Fig 2B	Time L	treatment	2,54	15.27	<0.0001
		Visit L	genotype	1,54	6.49	0.0137
			treatment	2,54	11.34	<0.0001
		Latency	treatment	2,54	7.06	0.0019
Spontan Alter	Fig 3A	Tot Entries	genotype	1,53	33.98	<0.0001
Object recognition task	not shown	Time: pre-test	genotype	1,51	44.91	<0.0001
			treatment	2,51	4.53	0.0155
	Fig 3B	Time: test	genotype	1,51	35.78	<0.0001
			treatment	2,51	4.92	0.0111
	%Time F, N	object	object	1,102	84.69	< 0.0001
			genotype x object	1,102	7.03	0.0093
treatment x object			2,102	7.75	0.0007	

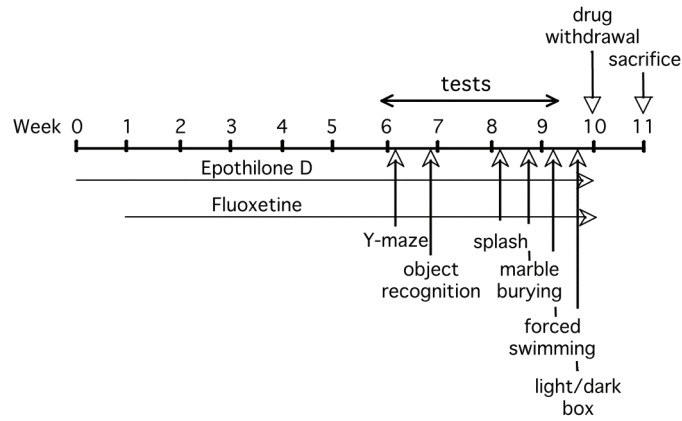
Only the significant ANOVA values are provided. a: repeated measures, bur: buried, F, N, familiar or novel object; L: light box, Spontan Alter: spontaneous alternation, w: week.

Table S2. Statistical analyses

Test	Figure	Parameter	Factor	degree	F	p			
SERT	Table S3	Density	genotype	1,529	8.12	0.0046			
			area	22,529	480.20	< 0.0001			
			genotype x area	22,529	21.69	< 0.0001			
NET	Table S4	Density	genotype	1,584	29.684	< 0.0001			
			area	22,584	405.88	< 0.0001			
			genotype x area	22,584	3.61	< 0.0001			
BDNF	Table 1	Density	genotype	1,632	24.95	<0.0001			
			area	25,632	289.97	<0.0001			
			treatment	2,632	10.45	<0.0001			
			genotype x treatment	2,632	8.24	<0.0001			
			area x treatment	50,632	1.79	0.0006			
Forced swimming test	Fig 4A	Immobility a	stress	1,78	16.50	0.0002			
			genotype x stress	1,78	10.74	0.0022			
			time	2,78	20.78	<0.0001			
			genotype x time	2,78	13.78	<0.0001			
		Climbing a	genotype	1,78	4.36	0.0434			
			stress	1,78	5.96	0.0193			
			genotype x stress	1,78	12.82	0.0009			
			time	2,78	30.57	<0.0001			
		Latency	genotype x time	2,78	21.60	<0.0001			
			genotype	1,39	77.30	<0.0001			
			Tail suspension test	Fig 4B	Immobility	stress	1,42	11.21	0.0017
						genotype x stress	1,42	14.93	0.0004
Light/Dark box	Fig 4D	Time L	genotype	1,34	18.73	0.0001			
			stress	1,34	21.67	<0.0001			
			genotype x stress	1,34	6.25	0.0174			
		Visit L	genotype	1,34	29.64	<0.0001			
			stress	1,34	17.73	0.0002			
			genotype x stress	1,34	10.53	0.0026			
		Latency	genotype x stress	1,34	4.74	0.0365			
		Corticosterone	Fig 5	Plasma level	genotype	1,20	14.90	0.0010	
					stress	1,20	92.67	<0.0001	
					genotype x stress	1,20	5.70	0.0270	
% Increase	genotype			1,20	32.26	<0.0001			
	stress			1,20	127.12	<0.0001			
	genotype x stress			1,20	32.26	<0.0001			

Only the significant ANOVA values are provided. a, repeated measures; L, light box.

A- Chronic treatments and tests



B- Body weight

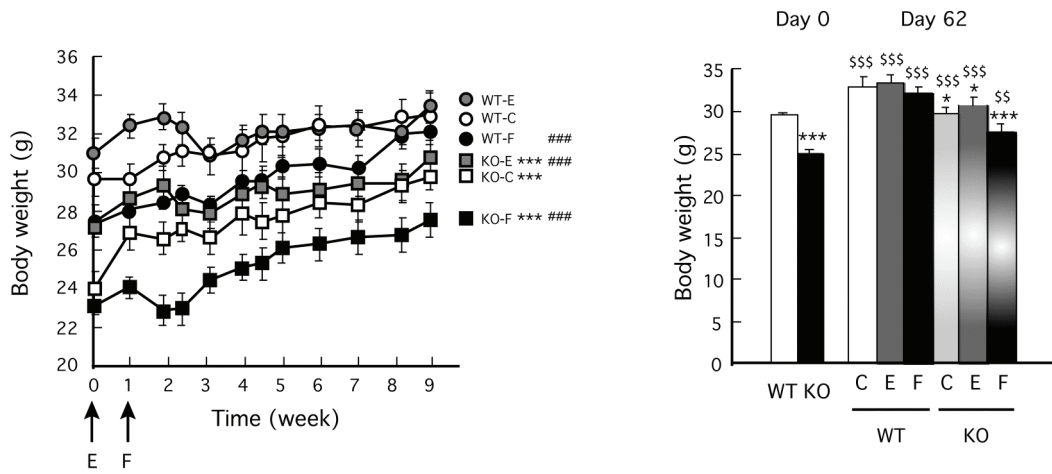
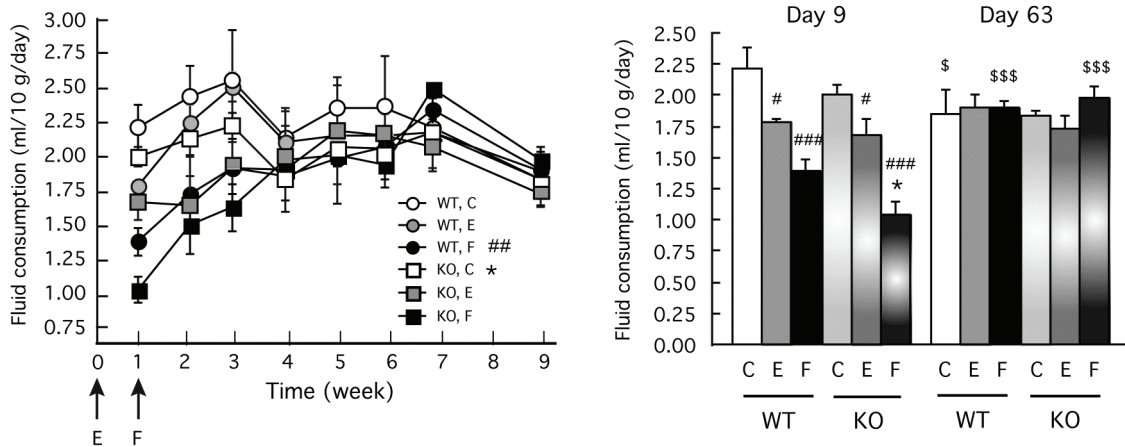


Figure S1. A: Schema of chronic treatments and of the test sequence. B: Effects of chronic treatments on the body weight. Means \pm SEM of 10 males per genotype and per treatment. C, E and F: control-, epothilone D and fluoxetine chronic treatments, respectively. Post hoc Fisher's test: * $p < 0.050$, *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; #### $p < 0.001$, comparison between treatments (repeated measures); \$\$ $p < 0.010$, \$\$\$ $p < 0.001$, comparison between times.

A - Fluid consumption



B - Fluoxetine consumption

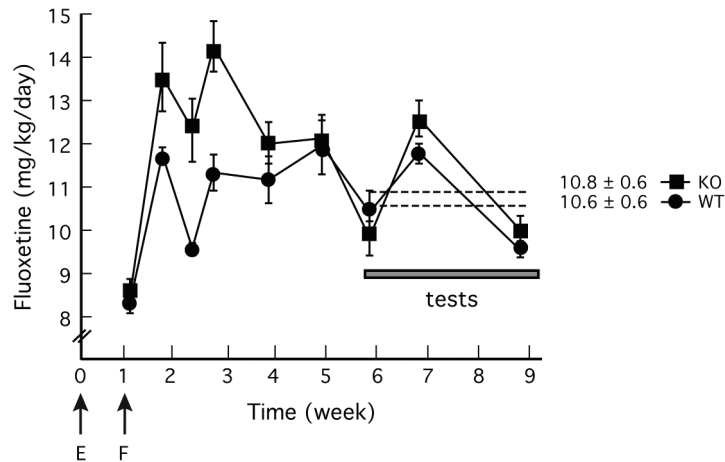


Figure S2. A: Total fluid consumption. Left: time course of total fluid consumption of 10 males per genotype and per treatment. Means \pm SEM expressed in ml/10 g body weight/day. Right: comparison of the fluid consumption between day 9 and day 63. Means \pm SEM. B: time course of fluoxetine consumption between day 9 and day 63. Means \pm SEM in mg/kg/day for 10 males per genotype and per treatment. Dashed straight: mean fluoxetine consumption during the test period (day 41 to day 63). Post hoc Fisher's test: * $p < 0.050$, ** $p < 0.010$, *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; ## $p < 0.010$, ### $p < 0.001$, comparison between treatments; \$\$\$ $p < 0.001$, comparison between days of treatment.

Table S3. Effects of chronic treatments on SERT densities in various areas of treated-mice

Level	Area	WT			KO	
		Epothilone	Fluoxetine	Control	Epothilone	Fluoxetine
LC	LC	+8% ns	+4% ns	+47% ***	+65% ns	+63% ns
	DRI	+10% ns	+15% ns	+39% *	+52% ns	+57% ns
Ra	RS Cx	0%	+4% ns	-81% ***	-85% ns	-82% ns
	DR	+6% ns	+6% ns	+43% ***	+40% ns	+36% ns
	MnR	-2% ns	+8% ns	+27% ***	+39% ns	+45% ns
	MEnt Cx	-9% ns	+1% ns	-90% ***	-91% ns	-84% ns
SN	RS Cx	-1% ns	+8% ns	-81% ***	-81% ns	-84% ns
	Vis Cx	-4% ns	+13% ns	-84% ***	-87% ns	-86% ns
	Hipp	-10% ns	+3% ns	-74% ***	-73% ns	-72% ns
	SN	-5% ns	+13% ns	+35% ***	+33% ns	+34% ns
	VTA	-4% ns	+12% ns	+45% ***	+50% ns	+36% ns
	MEnt Cx	+5% ns	-2% ns	-80% ***	-81% ns	-75% ns
Hipp	RS Cx	0%	+6% ns	-73% ***	-79% ns	-73% ns
	Mot Cx	-5% ns	+2% ns	-78% ***	-81% ns	-77% ns
	Sens Cx	-6% ns	+8% ns	-80% ***	-80% ns	-78% ns
	Hipp	+2% ns	+15% ns	-41% ***	-38% ns	-38% ns
	BLA	-13% ns	+5% ns	-27% ***	-22% ns	-22% ns
Str	Cg Cx	+2% ns	+23% ns	-76% ***	-75% ns	-74% ns
	Mot Cx	-3% ns	+15% ns	-61% ***	-58% ns	-62% ns
	Sens Cx	-4% ns	+16% ns	-49% ***	-43% ns	-48% ns
	CPu	-4% ns	+7% ns	-50% ***	-55% ns	-48% ns
	Acc	0%	+14% ns	-33% ***	-45% ns	-25% ns
	mSept	-3% ns	+1% ns	-30% ***	-18% ns	-33% ns

Means \pm SEM of SERT radiolabeling expressed as % of control-treated WT respective values for 4-5 mice per genotype and per treatment. Coronal levels: LC, locus coeruleus (IA = -1.72 to -1.54); Ra, raphe (IA = -0.80 to -0.40); SN, substantia nigra (IA = -0.08 to 0.88); Hipp, hippocampus (IA = 1.98 to 2.74); Str, striatum (IA = 4.78 to 5.34) according to Franklin & Paxinos (1997). Acc, nucleus accumbens; BLA, basolateral amygdala; Cg Cx, cingulate cortex; CPu, caudate-putamen; DR, dorsal raphe nucleus; DRI, dorsal raphe intermediate nucleus; Hipp, hippocampus; LC, locus coeruleus; MEnt Cx, medial entorhinal cortex; MnR, median raphe nucleus; Mot Cx, motor cortex; mSept, median septum; RS Cx, retrosplenial cortex; Sens Cx, somatosensory cortex; SN, substantia nigra; Vis Cx, visual cortex; VTA, ventral tegmental area. Student's t test: * $p < 0.050$; *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; ns, not significant, comparison between treatments.

Table S4. Effects of chronic treatments on NET densities in various areas of treated-mice

Level	Area	WT			KO	
		Epothilone	Fluoxetine	Control	Epothilone	Fluoxetine
LC	LC	-8% ns	+6% ns	-5% ns	-2% ns	-3% ns
	DRI	-11% ns	+1% ns	+17% ***	+15% ns	+22% ns
Ra	RS Cx	+17% ns	+21% ns	-61% ***	-64% ns	-60% ns
	DR	-5% ns	-4% ns	+32 ***	+26% ns	+25% ns
	MnR	-15% ns	-2% ns	+42% ***	+51% ns	+56% ns
	MEnt Cx	-2% ns	+5% ns	-65% ***	-63% ns	-59% ns
SN	RS Cx	+2% ns	+22% ns	-60% ***	-69% ns	-70% ns
	Vis Cx	-7% ns	+13 % ns	-64% ***	-68% ns	-70% ns
	Hipp	-21% ns	+2% ns	-57% ***	-57% ns	-64% ns
	SN	-18% ns	+2% ns	-2% ns	-16% ns	-3% ns
	VTA	-18% ns	+2% ns	+21% ***	+8% ns	+26% ns
	MEnt Cx	-6% ns	-4% ns	-67% ***	-66% ns	-67% ns
Hipp	RS Cx	-2% ns	0%	-49% ***	-51% ns	-56% ns
	Mot Cx	-4% ns	-8% ns	-57% ***	-57% ns	-62% ns
	Sens Cx	-5% ns	-4% ns	-57% ***	-54% ns	-59% ns
	Hipp	-2% ns	-3% ns	-47% ***	-44% ns	-50% ns
	BLA	+16% ns	+2% ns	-34% ***	-32% ns	-36% ns
Str	Cg Cx	-5% ns	-9% ns	-50% ***	-48% ns	-53% ns
	Mot Cx	-1% ns	-7% ns	-36% ***	-34% ns	-44% ns
	Sens Cx	+5% ns	+3% ns	-33% ***	-25% ns	-42% ns
	CPu	-4% ns	-2% ns	-31% ***	-41% ns	-42% ns
	Acc	-13% ns	-9% ns	-28% ***	-36% ns	-37% ns
	mSept	-10% ns	-10% ns	-25% ***	-33% ns	-43% ns

Means \pm SEM of NET radiolabeling expressed as % of control-treated WT respective values for 4-5 mice per genotype and per treatment. Coronal levels: LC, locus coeruleus (IA = -1.72 to -1.54); Ra, raphe (IA = -0.80 to -0.40); SN, substantia nigra (IA = -0.08 to 0.88); Hipp, hippocampus (IA = 1.98 to 2.74); Str, striatum (IA = 4.78 to 5.34) according to Franklin & Paxinos (1997). Acc, nucleus accumbens; BLA, basolateral amygdala; Cg Cx, cingulate cortex; CPu, caudate-putamen; DR, dorsal raphe nucleus; DRI, dorsal raphe intermediate nucleus; Hipp, hippocampus; LC, locus coeruleus; MEnt Cx, medial entorhinal cortex; MnR, median raphe nucleus; Mot Cx, motor cortex; mSept, median septum; RS Cx, retrosplenial cortex; Sens Cx, somatosensory cortex; SN, substantia nigra; Vis Cx, visual cortex; VTA, ventral tegmental area. Student's t test: ns non significant; *** $p < 0.001$, comparison between genotypes; ns, not significant, comparison between treatments.

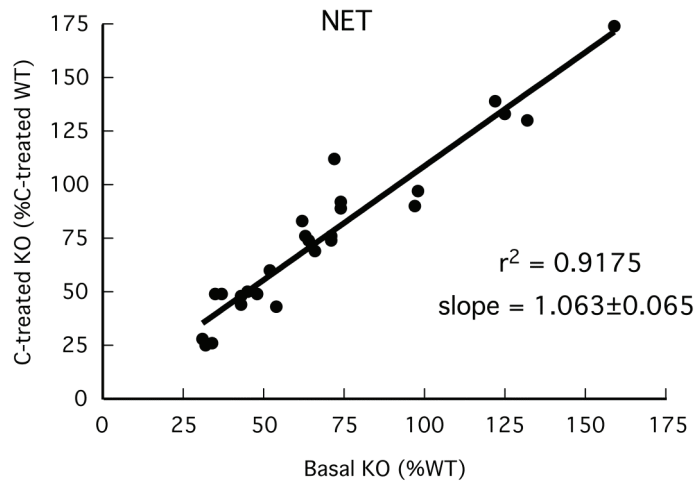
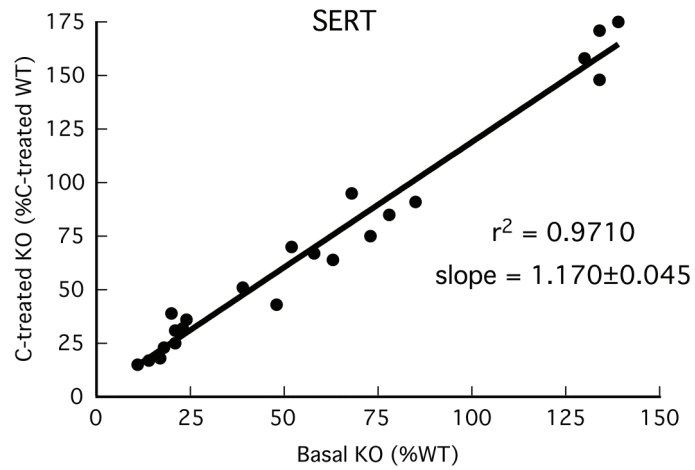


Figure S3. Effects of chronic control-treatment on the relative density of SERT and NET in various brain areas of STOP KO mice. SERT and NET variations, expressed in percent of respective WT values, were compared in basal conditions (Fournet *et al.* 2010, 2011) and after chronic control-treatment. Statistical analysis: SERT: $F[1,20] = 669.0$, $p < 0.0001$; NET: $F[1,24] = 266.8$, $p < 0.0001$.