Université de Bordeaux

Master 1 Neurosciences

UE « Plasticités du Système Nerveux »

1ère Session : 20 mars 2023

Documents : non autorisés

Le sujet est divisé en deux parties indépendantes d'1 heure chacune à rédiger sur deux copies séparées

---

Sujet 1 de T. Michelet (8 questions, durée 1h)

Attention !!! Lisez toutes les questions ET les légendes des figures avant de **justifier brièvement** et dans l'ordre vos réponses.

Remarque : Quand il vous est demandé de réaliser des courbes ou des graphiques, n'indiquez pas nécessairement de valeurs chiffrées : l'important est la valeur relative des différentes mesures les unes par rapport aux autres.

La figure 1 représente la proportion d'essais corrects réalisés par un primate non-humain au cours d'une tâche comportementale visuo-motrice comportant un choix binaire. Les essais corrects sont sanctionnés par une récompense (jus de fruit) ; les essais faux par l'absence de la récompense attendue.

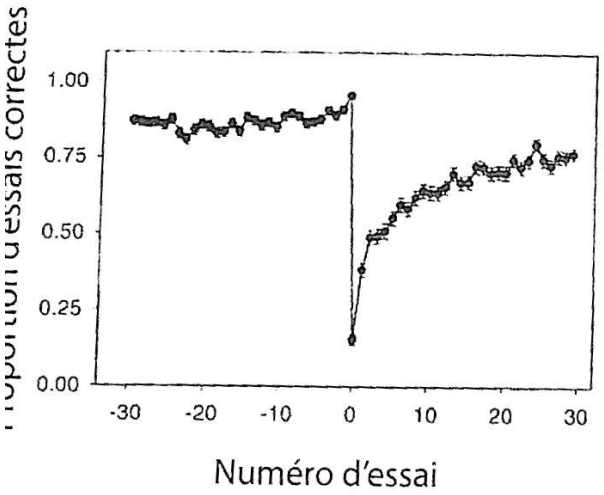


Figure 1 :

Performance comportementale. Cette figure représente la proportion d'essais corrects réalisés par un primate non-humain au cours de 60 essais successifs. L'animal avait le choix entre deux réponses possibles.

- Q1 : Quelle pourrait-être la tâche utilisée rendant compte de ce profil de réponses comportementales ? Réalisez un schéma des différents temps d'un essai de cette tâche.

- Q2 : quelle intervention dans le protocole expérimental a pu induire la diminution dramatique des performances observée à partir de l'essai « 0 »

- Q3 : Quel autre paramètre comportemental serait-il pertinent de mesurer ? Réalisez un graphique de la tendance (sans indiquer de valeur numérique) de l'évolution de ce paramètre de l'essai -30 à l'essai 30.

La figure 2 représente des « raster display » obtenus après enregistrement d'un neurone dopaminergique mésencéphalique typique lors de cette tâche, et également lors d'essais pendant lesquels une récompense est délivrée aléatoirement, en l'absence de toute activité comportementale.

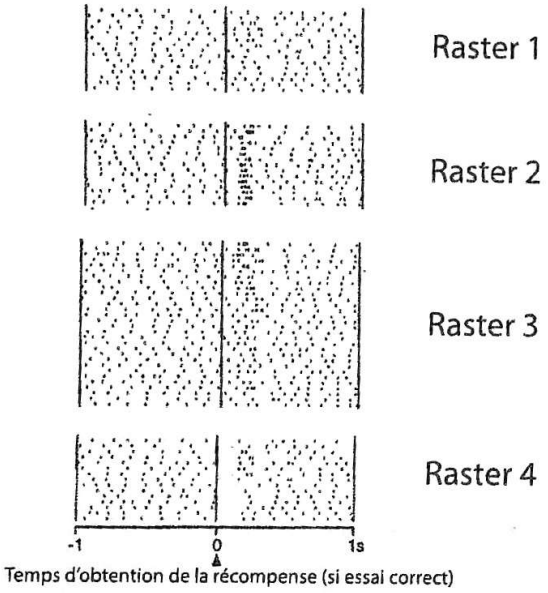


Figure 2 :

Enregistrement d'un neurone de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Chaque ligne correspond à un essai, chaque trait à un potentiel d'action (raster display). Les essais sont alignés par rapport au temps auquel la récompense est obtenue (en cas

- Q4 : Après avoir schématisé approximativement les courbes de fréquences de décharge correspondant à ces 4 rasters displays, indiquez dans quel ordre chronologique ils ont été, selon vous, enregistrés au cours d'une même session expérimentale.
- Q5 : Quel raster display pourrait également correspondre à l'obtention inattendue de la récompense en dehors de la tâche comportementale ?
- Q6 : A quels rasters display pourrait-on faire correspondre les trois grands « temps » de la figure 1 ?

La figure 3 représente l'activité d'un neurone du LIP (lateral intraparietal cortex) enregistré durant cette tâche après apprentissage, lors d'essais justes et d'essais faux. L'activité neuronale est alignée par rapport à la présentation d'un stimulus (courbes de gauche) ou par rapport à l'initiation d'un mouvement (courbes de droite).

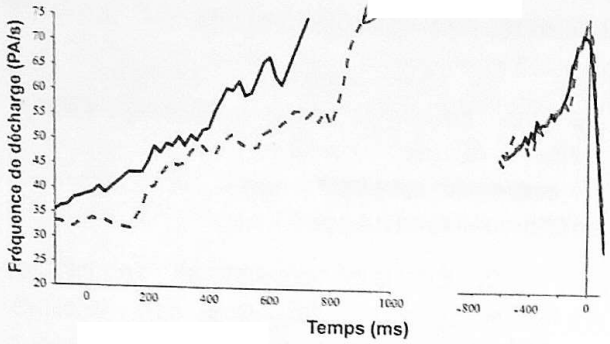


Figure 3 :

Activité d'un neurone du LIP lors d'essais justes et d'essais faux

PA/s : potentiels d'actions par seconde.

- Q7 : Quelles courbes (en trait plein ou pointillés) correspondent aux essais justes et aux essais faux ? Quels éléments pourraient rendre compte de ces patrons de décharges distincts ?

- Q8 : A partir de votre réponse à la question 7, représentez les courbes de distribution des temps de réactions pour les essais faux et les essais justes

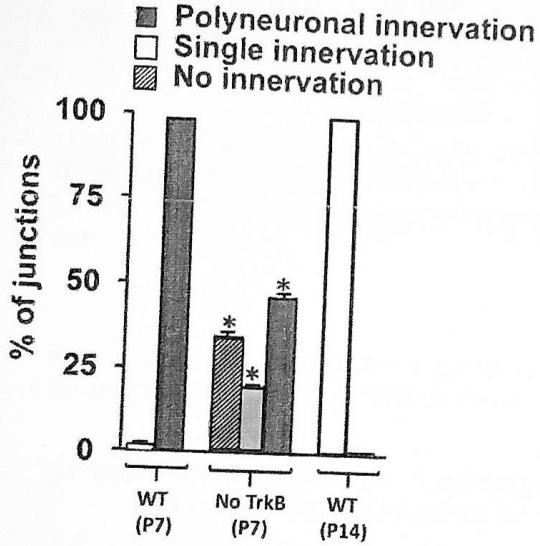
-

Sujet 2 de Valérie Le Feuvre-Fénelon (durée 1h)

Je et al. (J. Neuroscience, 2013, 33(24) :9957 ; les figures et certains éléments ont été adaptés) ont étudié l'innervation du muscle *Levator auris longus* (LAL ; il permet de faire bouger le pavillon de l'oreille) chez la souris au cours de la période post-natale. Ils ont dans un premier temps vérifié qu'après la naissance (donc en postnatal) les motoneurones qui innervent les fibres de ce muscle expriment le récepteur $p75^{NTR}$ et le récepteur TrkB et que les fibres musculaires expriment et libèrent le pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF).

1°) Les chercheurs ont visualisé par une approche immunohistochimique les jonctions neuro-musculaires sur des LAL postnataux dans différentes conditions. Pour cela, ils ont utilisé un anticorps détectant les neurofilaments, un anticorps détectant une protéine de la membrane des vésicules synaptiques et un ligand irréversible des sites de liaison des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (alpha-bungarotoxine liée à une molécule fluorescente). Ils ont quantifié le nombre d'axones au niveau de chacune de ces jonctions. Ils ont alors exprimé leurs résultats en pourcentage de jonctions (« % of junctions ») qui ne recevaient aucun axone moteur (« no innervation »), qui ne recevaient qu'un axone moteur (« single innervation») ou qui en recevaient deux ou plus (« polyneuronal innervation »). Cette quantification a été réalisée sur des LAL contrôles au jour postnatal 7 (P7) ou à P14 (« WT (P7) » ou « WT (P14) ») et sur des LAL à P7 avec le récepteur TrkB qui ne fonctionne plus depuis le jour de la naissance (« No TrkB (P7) »). Cette inactivation du récepteur a été obtenue par une approche chémo-génétique qui ne sera pas détaillée ici. Les résultats sont donnés dans la Figure 1.

FIGURE 1 : * valeurs significativement différentes du contrôle (p<0,05)



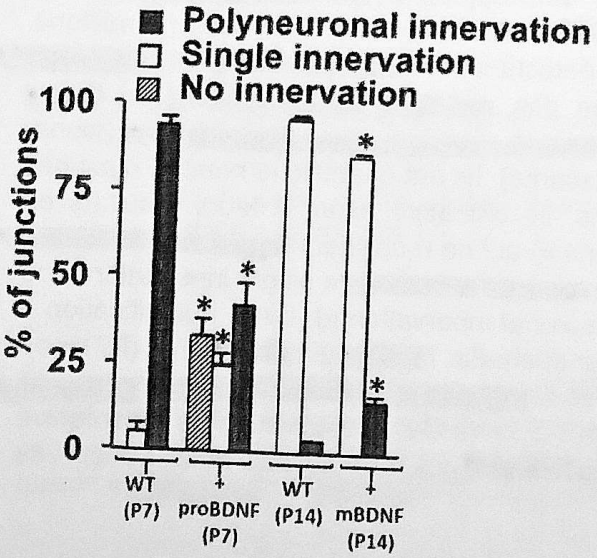
a) Quel marquage présente une jonction neuromusculaire « no innervation » ainsi qu'une jonction neuromusculaire « single innervation » après le traitement immunohistochimique ?

b) En quoi consisterait l'activation « normale » du TrkB que les auteurs cherchent à empêcher par l'utilisation de leur approche chémo-génétique ?

c) Analysez la figure 1 et concluez sur l'évolution des jonctions neuro-musculaires entre P7 et P14 ainsi que sur le rôle possible de TrkB dans cette évolution.

2°) Les mêmes expériences sont réalisées sur des LAL (à P7 ou à P14) préalablement injectés de manière sous cutanée avec soit du proBDNF (« + proBDNF (P7) ») soit du BDNF mature (« + mBDNF (P14) ») de P1 à P7. Les contrôles consistent en des LAL (à P7 ou à P14) injectés avec seulement le diluant des produits précédents (« WT (P7) » ou « WT (P14) »). Le mBDNF est issu du clivage du pro-BDNF par une protéase qui est libérée par les terminaisons axonales des motoneurones. Les résultats sont donnés dans la Figure 2.

FIGURE 2 : * valeurs significativement différentes du contrôle (p<0,05) c'est-à-dire soit « WT (P7) » soit « WT (P14)».

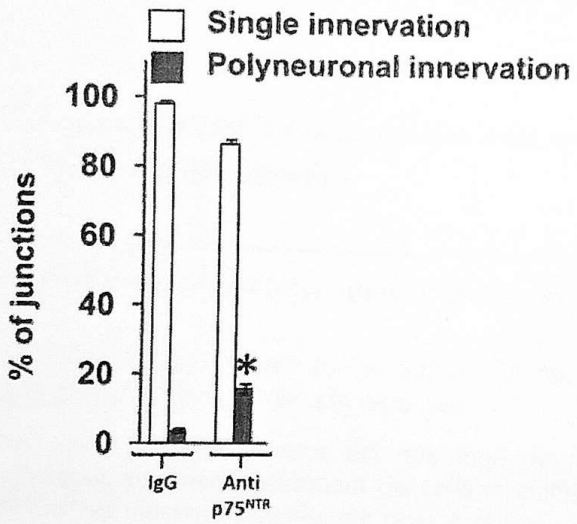


a) Rappelez à quelle famille de molécules le BDNF appartient et quels grands rôles cette famille exerce dans le système nerveux.

b) Analysez la figure 2 et concluez sur le rôle du proBDNF et celui du mBDNF.

3°) Les mêmes expériences sont réalisées sur des LAL à P14 après avoir préalablement injecté de manière sous cutanée au niveau des LAL soit un anticorps anti-p75^{NTR} obtenu chez le lapin («anti-p75^{NTR} ») soit des IgG obtenues à partir d'un sérum de lapin normal (« IgG ») de P1 à P7. Les résultats sont donnés dans la Figure 3.

FIGURE 3 : * valeur significativement différente du contrôle ($p<0,05$) c'est-à-dire « IgG ».



a) Pourquoi le contrôle consiste-t-il en l'injection d'IgG de sérum de lapin normal?

b) Analysez la figure 3 et concluez sur le rôle de p75^{NTR}.

4°) On précise que le proBDNF se lie au p75^{NTR} et que le mBDNF se lie préférentiellement au TrkB. A partir de vos conclusions issues de l'analyse des trois figures, rédigez un paragraphe proposant un mécanisme cellulaire et moléculaire permettant d'expliquer comment les jonctions neuro-musculaires évoluent entre P7 et P14. Vous réaliserez alors un ou des schémas illustrant ce mécanisme.

5°) Dans cet article les auteurs utilisent une approche immunohistochimique pour mettre en évidence l'évolution des jonctions neuro-musculaires entre P7 et P14. Expliquez le plus précisément possible comment ils auraient dû procéder s'ils avaient souhaité utiliser une approche électrophysiologique. Vous vous aiderez de schémas.

6°) D'après vos connaissances, l'évolution des jonctions neuro-musculaires entre P7 et P14 est-il un phénomène activité-dépendant ? Justifiez votre réponse.

----------**FIN**----------