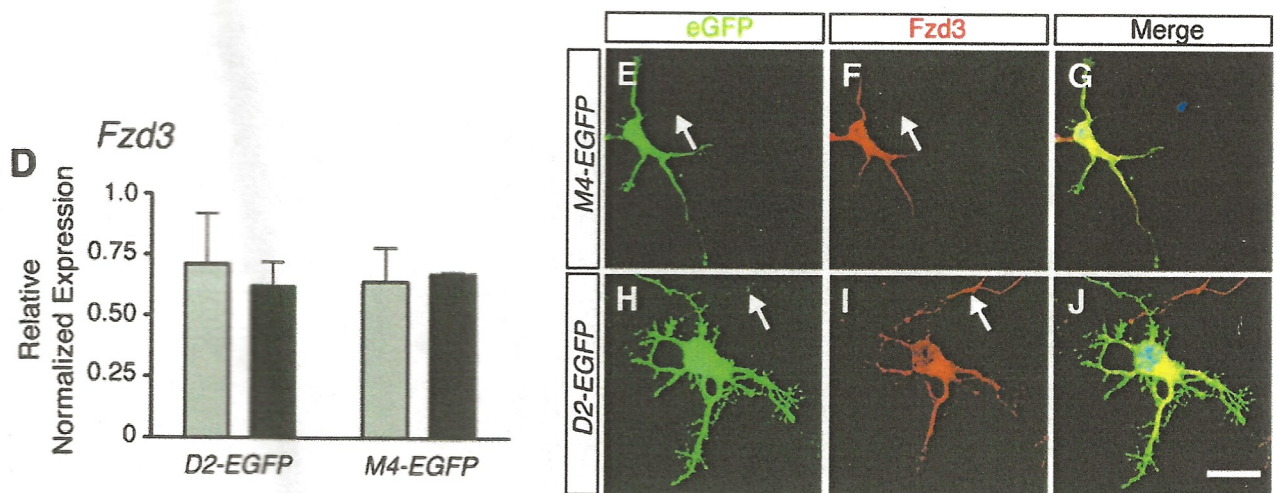


**Durée : 2h - Aucun document ou objet électronique n'est autorisé.**

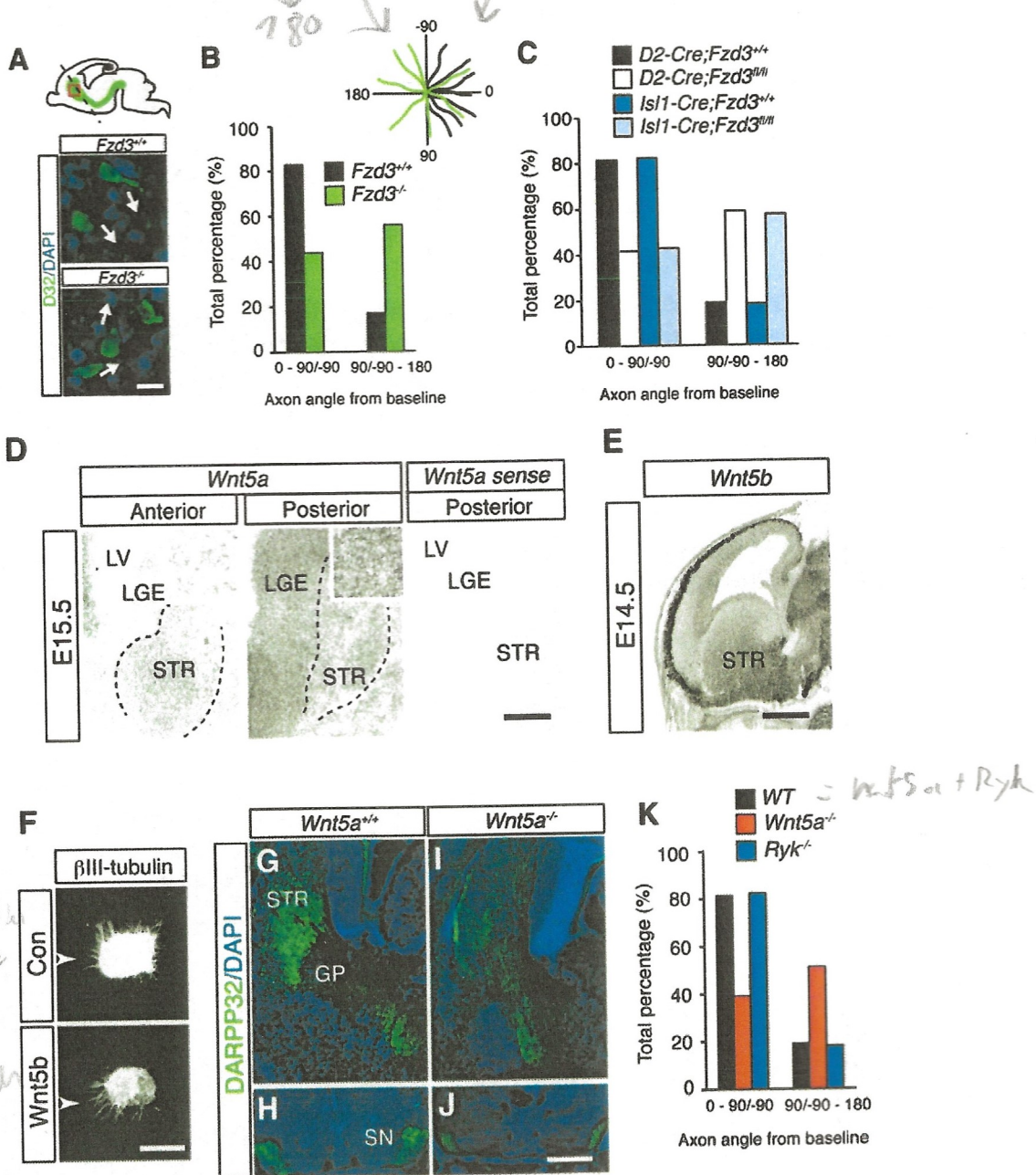
Les projections issues des MSNs (*medium spiny neurones* ou neurones épineux moyens) localisés dans le striatum forment deux principales voies longitudinales descendantes : la voie striatonigrale qui projette sur le noyau entopédunculaire et la substance noire ; et la voie striatopallidale innervant le globus pallidus. Les travaux présentés ci-dessous ont pour but d'identifier les signaux extracellulaires responsables du développement de ces voies pendant l'embryogénèse.

**Analysez chaque figure et donnez une conclusion générale concernant le guidage des voies striatonigrale et striatopallidale.**



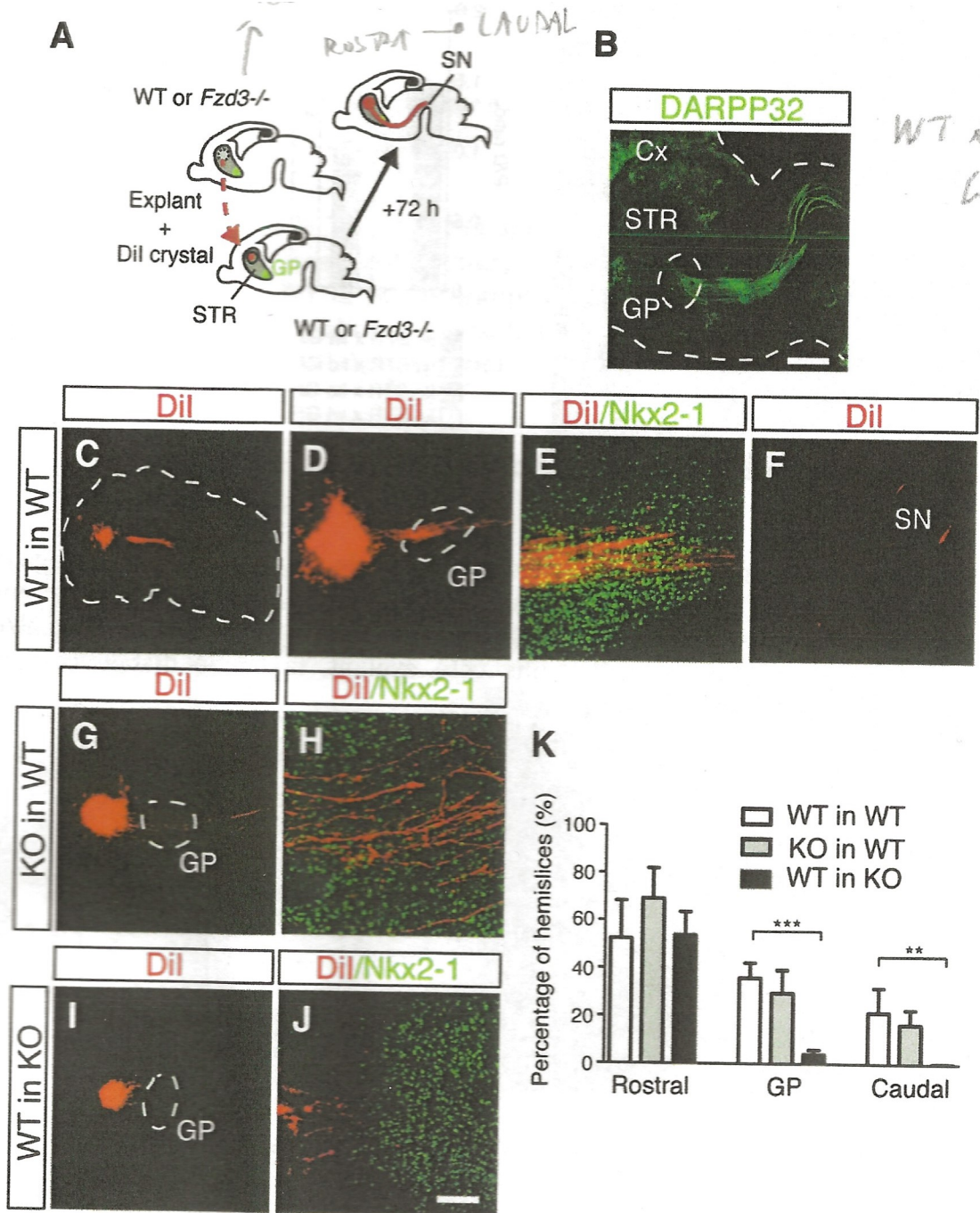
**Figure 1 :** Expression relative du récepteur Frizzled3 (*Fzd3*) dans la population de neurones exprimant le récepteur dopaminergique D2 (D2-EGFP) spécifique de la voie striatopallidale, et dans la population de neurones formant la voie striatonigrale (exprimant le récepteur cholinergique muscarinique 4 : M4-EGFP) à E15,5 (histogramme gris) et E17,5 (histogramme noir). Images de culture de neurones striataux d'embryons de souris à E15.5 D2-EGFP ou M4-EGFP.



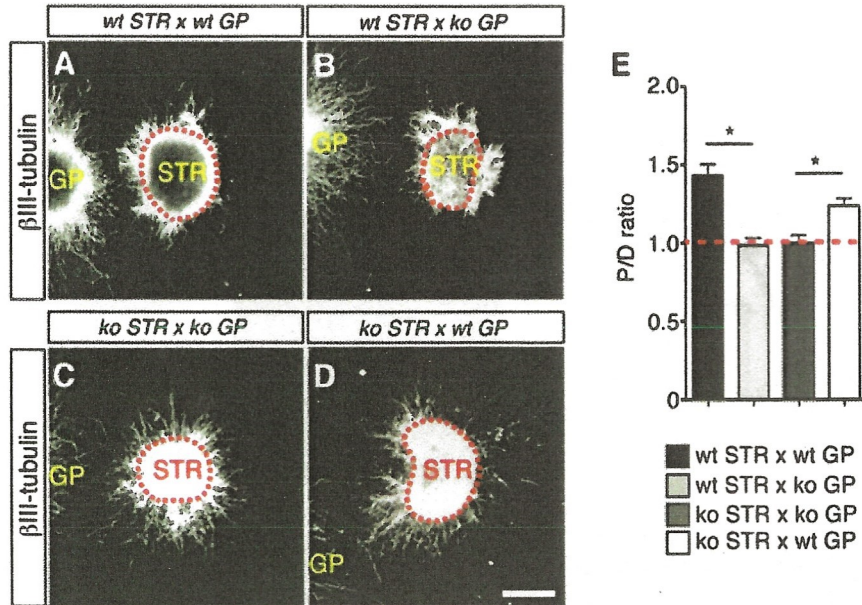


**Figure 2 : A :** Cerveau embryonnaire et projections striatales en vert. La ligne en pointillée est la ligne de base pour les quantifications en B, C et K. Chez les souris dont le gène pour Frizzled3 a été invalidé (Fzd3<sup>-/-</sup>), l'orientation des somas et des projections est aléatoire. (D32 : marquage des neurones striataux, DAPI : marquage des noyaux). **B, C :** Orientation des axones par rapport à la ligne de base en degrés. D2-Cre;Fzd3<sup>fl/fl</sup> : mutant conditionnel pour Frizzled3 dans les neurones exprimant le récepteur D2 (voie striatopallidale). Isl1-Cre;Fzd3<sup>fl/fl</sup> : mutant conditionnel pour Frizzled3 dans les neurones exprimant Isl1 (voie striatonigrale). **D :** Expression (par hybridation *in situ*) de Wnt5a dans le striatum (STR) antérieur et postérieur (coupes coronales). Wnt5a est un ligand potentiel de Frizzled3. LGE= éminence ganglionnaire latérale, LV= ventricule latéral. **E :** Expression (par hybridation *in situ*) de Wnt5b dans le striatum (STR, coupe sagittale). Wnt5b est un ligand potentiel de Frizzled3. **F :** Culture d'explants de striatum à E14,5 avec une source (symbolisée par la tête de flèche blanche) contrôle (Con) ou de Wnt5b. betaIII-tubulin= marqueur neuronal. **G-J :** Projections des MSNs du striatum (STR) en vert, exprimant DARPP32, sur le globus pallidus (GP) et la substance noire (SN). **K :** WT= wild type = individus sains ; Wnt5a<sup>-/-</sup>= individus dont le gène codant pour Wnt5a a été invalidé ; Ryk<sup>-/-</sup>= individus dont le gène codant pour Ryk a été invalidé. Ryk est un récepteur potentiel de Wnt5a. **F-K :** Les résultats sont similaires avec Wnt5a ou Wnt5b.





**Figure 3 :** A. Design expérimental ; B. WT. DARPP32 = marqueur des neurones striataux, Cx = cortex, STR = striatum, GP = globus pallidus. C-K. Dil crystals = traceur neuronal, Nkx2.1 = marqueur du globus pallidus, SN= substance noire



**Figure 4 :** Co-culture d'explants en matrice de collagène de striatum à E14,5 sauvage (wt STR) ou muté pour Frizzled3 (ko STR) et de globus pallidus à E14,5 sauvage (wt GP) ou muté pour Frizzled3 (ko GP). BetalIII-tubulin = marqueur neuronal. P/D ratio = rapport proximal/distal, la partie proximale constitue les projections côté explant, la partie distale comprend les projections à l'opposé de l'explant.