

**Master BiSA**  
**UE Méthodes d'investigations en recherche intégrée**

**Sujet de Mr Pierrefiche (1h):**

**Vous étudiez le contrôle nerveux de la fonction respiratoire.  
Une de vos questions à résoudre est d'identifier le site de projection des neurones respiratoires bulbaires.**

-Citez et expliquez, la ou les techniques que vous pouvez utiliser pour répondre à cette question (appuyez-vous sur des schémas) (10 points).

-La/les techniques que vous proposez, sont-elles utilisables dans une préparation réduite du réseau respiratoire ? Nommez cette préparation si cela vous semble possible (2 points).

-Donnez la définition de ce qu'est une activité « pacemaker » pour un neurone et indiquez quelle méthodologie vous utilisez pour mettre éventuellement en évidence un pacemaker de nature respiratoire (8 points).

**FIN DU SUJET**

**Session 2**

**3 questions sur 3 copies différentes**

**Sujet de Mme DEMAILLY**

Après avoir défini ce qu'est un modèle animal naturel, vous indiquerez quelles sont les principales limites à l'utilisation de ces modèles dans l'étude du microbiote intestinal humain. Quels modèles animaux alternatifs sont susceptibles de pallier au moins partiellement ces limites ?

**Sujet de Mme TOBA**

Comment peuvent être utilisées les méthodes de stimulation cérébrale non-invasive dans l'étude des corrélations anatomo-cliniques ? Illustrer avec des exemples.

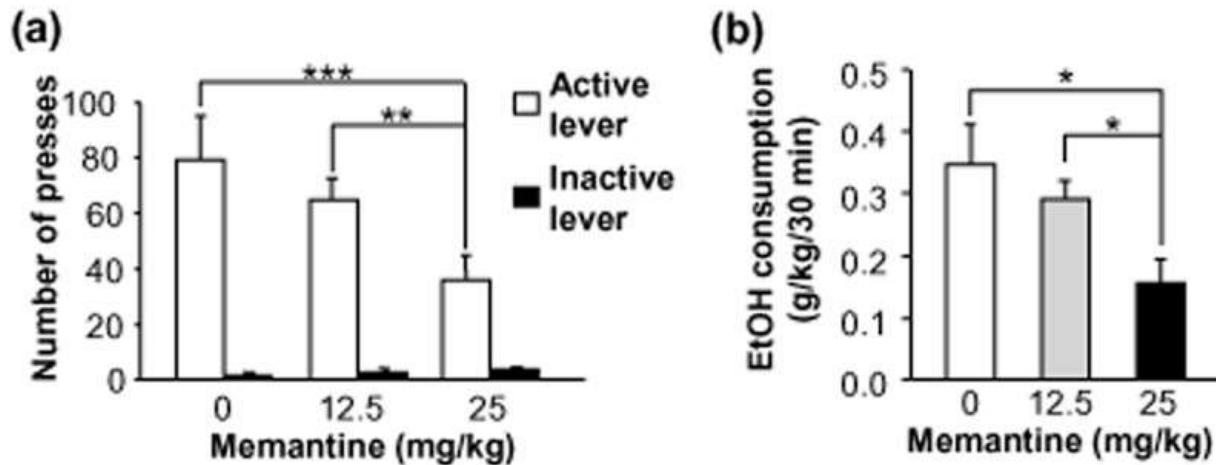
**Sujet de Mr JEANBLANC**

**Analyse de résultats**

**Figure a)** : L'équipe de recherche a testé l'efficacité de la mémantine (antagoniste des récepteurs NMDA) sur la réduction de la consommation d'alcool dans un protocole d'auto-

administration. Les rats avaient accès à 2 leviers, un levier actif dont l'appui permet l'obtention de l'alcool, et un levier inactif qui ne produit aucune conséquence. Les chercheurs ont utilisé un « *design intra-sujets* » contrebalancé pour leur expérience.

**Figure b)** : La quantité d'alcool consommée est calculée en fonction des résultats obtenus en figure a).



**Question 1** : Que signifie : utiliser un « *design intra-sujets* » ?

**Question 2** : Indiquer tous les tests-statistiques utilisés pour l'analyse de ces figures (on considère que les données suivent une loi normale et une homogénéité des variances). Donner tous les détails concernant les facteurs étudiés, les modalités ...

**Question 3** : Expliquer ce que chacun des tests permet de conclure sur les données présentées.

## FIN DU SUJET

**Master BiSA  
M1S1 SECONDE SESSION  
2019-2020**

**UE Méthodes d'investigations en recherche intégrée**

### Sujet de Mr Pierrefiche

**Question 1)** Expliquez la régulation reflexe de la réponse ventilatoire à l'hypoxie (10 points)

**Question 2)** Expliquez un réflexe respiratoire que nous ne pourrions pas observer dans une préparation réduite, dite *in vitro* du système respiratoire (10 points)

## **FIN DU SUJET**

### **UE Méthodes d'investigations en recherche intégrée**

#### **Documents interdits**

#### **Sujet de Mme TOBA :**

Comment peut-on utiliser la stimulation magnétique transcrânienne pour étudier l'organisation fonctionnelle cérébrale ? Illustrer vos propos avec des exemples d'études présentées en cours.

## **FIN DU SUJET**

#### **Master « Biologie Santé »**

#### **Session 2**

#### **Méthodes d'investigation en recherche :**

#### **modèles intégrés**

#### **Sujet de Mme Dhennin (1h30) :**

1- Quelles sont les trois modèles animaux en cancérogenèse ? Décrire ces trois grandes méthodes pour obtenir un rat ou une souris développant une tumeur. **(8 points)**

2- Quelles sont les expériences à réaliser pour étudier le pouvoir migratoire et métastatique des cellules cancéreuses mammaires ? (espèces utilisées, voies d'injection, exemples d'expériences ....)

Quels sont les avantages et les inconvénients de chaque espèce ?  
**(9 points)**

3- Est-il facile d'obtenir des animaux développant un cancer du pancréas ?  
Quelle est la caractéristique de ce cancer ? **(3 points)**

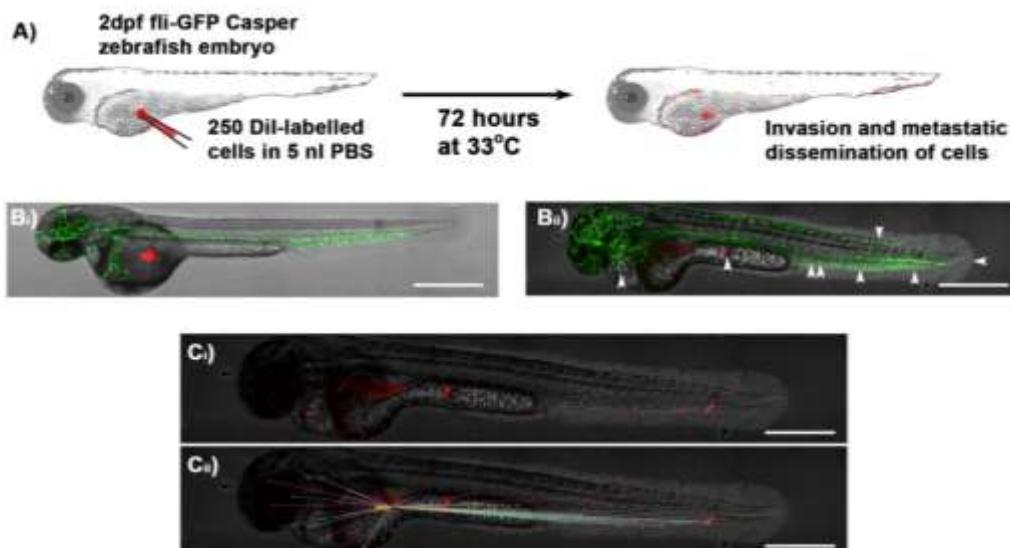
## Master « Biologie Santé »

### Session 1

#### Méthodes d'investigation en recherche : modèles intégrés

#### Sujet de Mme Dhennin: Modèles animaux en cancérogenèse (durée conseillée 30 min)

- 1- Analyser la figure ci-dessous en décrivant le modèle expérimental de xénogreffe chez le zebrafish. Quelles caractéristiques des cellules cancéreuses étudie-t-on par ces expériences ? **(8 points)**



**Figure 1.** Schematic of xenograft assay and analysis of cell migration. **A)** Site-specific injection (depicted into the yolk sac) of Dil- or RFP-labelled (Red) cancer cells in 5 nl PBS into 2 dpf zebrafish embryos is followed by incubation of zebrafish for 72 hours at 33°C and subsequent imaging analysis of invasion and metastatic dissemination of cancer cells. **B)** Approximately 250 Dil-labelled A375 melanoma cells 0 hrs (**Bi**) and 72 hrs (**Bii**; white arrows indicate position of melanoma cells) after injection into the yolk sac of Tg(kdrl-GFP) Casper zebrafish (Green blood vessels). **C)** Confocal z-stack images are used to visualise red Dil fluorescence of melanoma cells within zebrafish (**Ci**) and the distance from injection site measured using Velocity image analysis software (**Cii**). Scale bar = 500 µm.

Hill D et al, 2018 (dpf = day post fecondation)

- 2- Ces mêmes caractéristiques peuvent être étudiées dans un modèle murin. Décrire ce modèle de xénogreffe chez le rat. **(6 points)**
- 3- Comparer les modèles de xénogreffe chez le zebrafish et le rat : hébergements, avantages et inconvénients. La réponse peut se faire sous forme de tableau **(6 points)**

**Sujet de Mme Toba: Exploration fonctionnelle du cerveau humain (durée conseillée 30 min)**

1- Énumérez 5 méthodes (discutées en cours) qui permettent d'explorer l'organisation fonctionnelle cérébrale. Détaillez une de ces méthodes et donnez un exemple d'application

**Sujet de Mme Vilpoux: Biologie (durée conseillée 30 min)**

1- Qu'est-ce que la constante de dissociation  $K_i$  d'un ligand sur son récepteur?

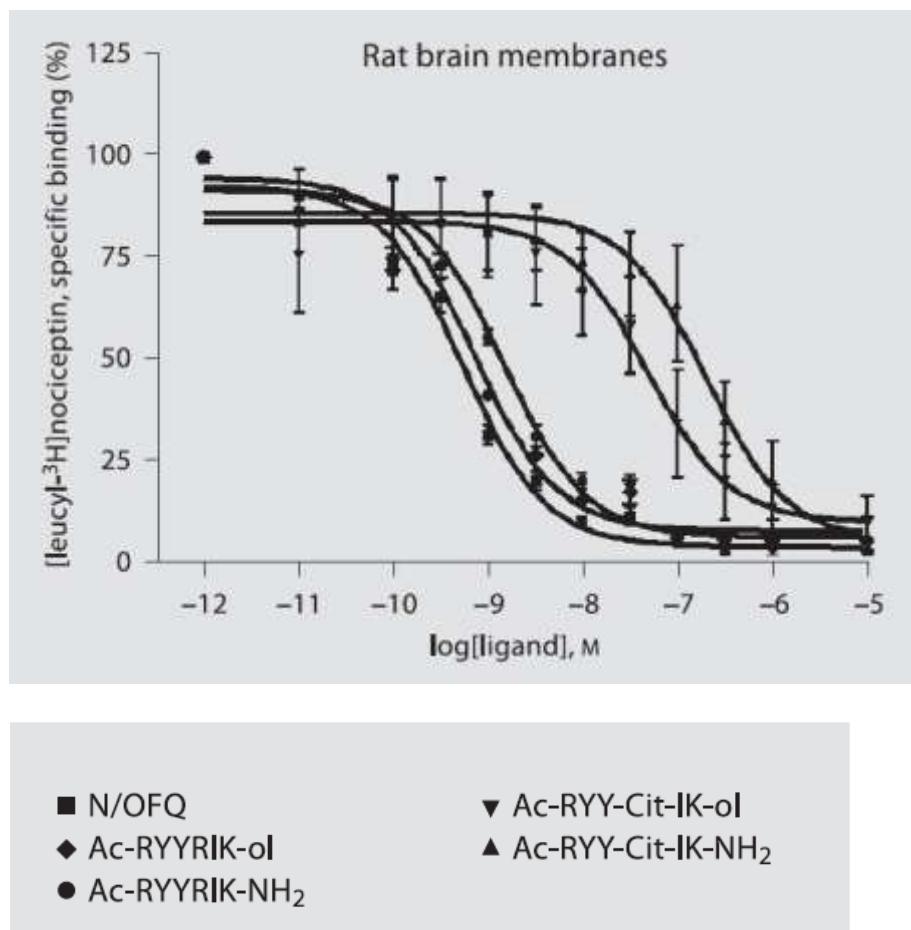
2- Des chercheurs ont publié en 2006 une étude sur de nouveaux ligands d'un récepteur, le récepteur NOP de la nociceptine. La figure et la table ci-dessous montrent les propriétés de liaison de ces nouveaux ligands.

**2.A** Quel est le nom du type de méthode d'étude de la liaison ligand-récepteur réalisé en figure 1.

**2.B** Décrivez en quelques mots en quoi constitue l'expérience qu'ils ont réalisés (2 ou 3 phrases)

**2.C** Déterminez graphiquement et à l'aide du tableau la concentration inhibitrice 50 du peptide Ac-RYYRIK-ol

**2.D** D'après vous, le peptide Ac-RYY-Cit-IK-NH<sub>2</sub> a-t-il plus d'affinité pour le récepteur NOP que le peptide Ac-RYYRIK-ol? Quelle est la constante d'inhibition  $K_i$  de ce peptide ?



**Fig. 1.** Equilibrium competition binding with [<sup>3</sup>H]N/OFQ ( $\sim 0.05 \text{ nM}$ ) incubated in the presence of the hexapeptides (10<sup>-5</sup> to 10<sup>-11</sup> M) for 1 h at 24 °C with gentle shaking. Displacement curves for C-terminally modified and Arg/Cit replaced ligands on native NOP receptors of rat brain membranes. Points represent the means  $\pm$  SEM of at least 3 different experiments each performed in duplicate.

Peptides	$pK_i \pm SEM$
	rat brain
N/OFQ	$9.29 \pm 0.06$
N/OFQ(1–13)NH <sub>2</sub>	$9.37 \pm 0.07$
Ac-RYYRIK-NH <sub>2</sub> 'parent compound'	$8.80 \pm 0.04$
Ac-RYYRIK-ol	$9.10 \pm 0.04$
Ac-Cit-YY-Cit-IK-NH <sub>2</sub>	<5
Ac-Cit-YYRIK-NH <sub>2</sub>	<5
Ac-RYY-Cit-IK-NH <sub>2</sub>	$6.63 \pm 0.2$
Ac-Cit-YY-Cit-IK-ol	<5
Ac-Cit-YYRIK-ol	<5
Ac-RYY-Cit-IK-ol	$7.30 \pm 0.13$
ClAc-RYYRIK-ol	$8.35 \pm 0.29$
Bz-RYYRIK-ol	$7.43 \pm 0.26$
For-RYYRIK-ol	$8.00 \pm 0.11$
Piv-RYYRIK-ol	$7.63 \pm 0.31$
H-RYYRIK-ol	$6.39 \pm 0.06$
Ms-RYYRIK-ol	$6.78 \pm 0.13$

**Table 1.** Displacement binding data of the hexapeptides in membranes from rat brain