

Université Claude Bernard  Lyon 1



Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2022 – 2023

Unité d'Enseignement 2

Annale CT 2022-2023 (Correction)

Gabriel PEPIN
Sirine MESSAI
Constance BESSIERE
Yveline CHEN
Benoît MORIN
Arthur MERCADER
Pierre GIRAUD
Iris DUPIN
Pauline VINCENT
Antoine GARCIN
Nathan GUYS

Correction rapide

<u>Questions</u>	<u>Réponses</u>
QI	
1	BC
2	ADE
3	ACE
4	ADE
5	D
6	BC
7	BD
8	BC
9	CD
10	ADE
11	AD
12	ACE
13	ABDE
14	ABE
15	ADE
16	ABE
17	BCD
18	ADE
19	ACE
20	ABC
21	BCD
22	BCE
23	DE
24	CE
25	ABD
26	ABDE
27	AE
28	CD
29	BDE
DL1	
1	ABD

2	CD
DL2	
1	BD
2	ACD
DL3	
1	BC
2	D
3	AE
4	E
5	BE
6	ACD
7	ADE
8	ACD
9	BCDE
10	ABDE
11	CD
12	BCE

Question 1 : BC

On considère l'atome d'hydrogène (H).

On donne : constante de Planck : $h = 6,626 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$; vitesse de la lumière : $c = 2,998 \times 10^8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; $1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-19} \text{ J}$

On arrondira les résultats à un chiffre après la virgule.

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. S'il est excité au deuxième niveau, l'énergie d'ionisation de H est égale à 3,4 eV.
- B. S'il est excité au deuxième niveau, la longueur d'onde d'émission pour revenir à l'état fondamental est égale à 102,6 nm.
- C. H, s'il est excité au deuxième niveau peut émettre trois photons d'énergies différentes
- D. Son spectre d'absorption est identique à celui de ${}^6\text{C}^{5+}$.
- E. L'énergie d'ionisation de ${}^6\text{C}^{5+}$ excité au niveau $n=6$ est supérieure à celle de H à l'état fondamental.

A FAUX Attention, par deuxième niveau on entend ici deuxième niveau excité soit $n=3$. On applique la formule de l'énergie pour les atomes hydrogénoïdes avec $Z=1$ et $n=3$: $-13,6 \times (1/9) = -1,51 \text{ eV}$. Lors de l'ionisation on cherchera à arriver à l'énergie infinie soit $E=0 \text{ eV}$. On aura donc $E_{\text{ioni}} = 0 - (-1,51) = 1,51 \text{ eV}$.

B VRAI On avait $-13,6 \times (1/9) = -1,51 \text{ eV}$, on cherche à revenir à l'état fondamental donc $E = 13,6 - 1,51 = 12,09 \text{ eV}$. On utilisera la formule de relation entre l'énergie et la longueur d'onde $E = hc/\lambda \rightarrow \lambda = hc/E$ donc $\lambda = hc/(12,09 \times 1,602 \times 10^{-19}) = 1,026 \times 10^{-7} \text{ m} = 102,6 \text{ nm}$ (bien penser aux conversions en J puis en nm).

C VRAI Un pour la transition $3 \rightarrow 1$, Un pour $3 \rightarrow 2$ et un pour $2 \rightarrow 1$.

D FAUX Chaque atome possède son spectre d'absorption et d'émission propre.

E FAUX On applique la formule de l'énergie pour les atomes hydrogénoïdes avec $Z=6$ et $n=6$: $-13,6 \times (36/36) = -13,6 \text{ eV}$. On aura donc $E_{\text{ioni}} = 0 - (-13,6) = 13,6 \text{ eV}$ soit la même que pour H à l'état fondamental.

Question 2 : ADE

Concernant l'atome ${}_{31}\text{Ga}$, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Il possède un électron célibataire.
- B. Il possède 8 électrons situés dans des orbitales atomiques ne possédant pas de plan nodal.
- C. Il possède 13 électrons de valence.
- D. La configuration électronique $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^8 4p^3$ est possible.
- E. Son rayon atomique est supérieur à celui de ${}_{13}\text{Al}$.

A VRAI La configuration électronique de Ga est $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^1$. On a donc bien un électron célibataire en 4p.

B FAUX Les orbitales atomiques n'ayant pas de plan nodal sont les orbitales s et d_{z^2} . On a ici 4 orbitales s comprenant chacune 2 électrons et une orbitale d_{z^2} avec 2 électrons soit $4 \times 2 + 2 = 10$.

C FAUX La configuration électronique de Ga est $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^1$. On finit en sous couche p donc la règle pour compter c'est $4s + 4p = 2 + 1 = 3$.

D VRAI A l'état excité cela est possible, on a le bon nombre total d'électron et pas d'électron en trop dans une sous-couche (Pas 7 électrons dans une p par exemple).

E VRAI On fait la configuration de Al $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^1$. On peut donc dire que Al et Ga appartiennent à la même colonne or le rayon atomique augmente dans la colonne donc $R_{Ga} > R_{Al}$.

Question 3 : ACE

Concernant l'atome ^{20}Ca , quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

On donne : $n^* = 3,7$ pour $n=4$. On arrondira les résultats à deux chiffres après la virgule

- A. Il est plus électronégatif que ^{38}Sr .
- B. Il possède autant d'électrons de cœur que ^{38}Sr .
- C. Son rayon atomique de Slater est égal à $4,80 a_0$.
- D. La charge nucléaire effective de $^{20}\text{Ca}^{2+}$ pour un électron de valence est égale à $8,4$.
- E. $^{20}\text{Ca}^{2+}$ possède un plus petit rayon que ^{20}Ca .

A VRAI La configuration électronique de Ca est $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2$. La configuration électronique de Sr est $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2$. Ca et Sr appartiennent à la même colonne et l'électronégativité diminue dans la colonne donc Ca est plus électronégatif que Sr.

B FAUX On finit sur une sous-couche s donc on compte s+p électrons de valences. Pour Ca on aura donc 18 électrons de cœur et pour Sr on aura 36 électrons de cœur. (bien différencier électrons de valence et de cœur)

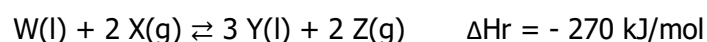
C VRAI On calcule d'abord Z^* : $Z^* = 20 - (10 + 8 \times 0,85 + 0,35) = 2,85$. On applique la formule du rayon atomique : $R_a = (n^{*2}/Z^*) \times a_0 = (3,7^2/2,85) \times a_0 = 4,80 a_0$

D FAUX La configuration électronique de Ca^+ est $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6$. On aura donc $Z^* = 20 - (2 + 8 \times 0,85 + 7 \times 0,35) = 8,75$ (on pense bien à enlever un électron de la couche de valence dans le calcul).

E VRAI On applique la formule du rayon atomique : $R_{a2} = (n^{*2}/Z^*) \times a_0 = (3^2/8,75) \times a_0 = 1,03 a_0$ $R_{a2} < R_a$. (Attention on ne finit plus en 4s mais en 3p donc $n=3$).

Question 4 : ADE

Dans un réacteur dont l'enceinte est indilatable, on effectue la réaction suivante :



Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Si on augmente la température, la quantité de $Z(g)$ augmente.
- B. Si on ajoute $V(l)$, la réaction est déplacée dans le sens indirect.
- C. Si on ajoute $N_2(g)$, la réaction est déplacée vers la droite ($N_2(g)$ n'étant ni W, X, Y, Z).
- D. Si on ajoute $Z(g)$, la réaction est déplacée vers la gauche.
- E. Si on ajoute $X(g)$ la température augmente.

A VRAI La réaction a un ΔH_r négatif donc elle est exothermique en sens direct. Si on augmente la température on va donc en sens direct donc la quantité des produits augmentera.

B FAUX On ajoute un liquide n'appartenant ni aux réactifs ni aux produits donc la réaction ne sera pas déplacée.

C FAUX On ajoute un gaz n'appartenant ni aux réactifs ni aux produits donc cela revient à augmenter la pression. Toutefois il y a ici la même consommation de moles de gaz pour les deux sens de la réaction donc la réaction ne sera pas déplacée.

D VRAI On ajoute un produit donc la réaction sera déplacée en sens indirect soit vers la gauche.

E VRAI On ajoute un réactif donc la réaction est déplacée en sens direct or le sens direct est ici exothermique. La réaction libère donc de la chaleur ce qui augmentera la température du système.

Question 5 : D

On fait brûler de l'éthanol liquide $C_2H_6O(l)$ dans le l'oxygène pur à 298 K. Quelle est la valeur du ΔH_{comb} de combustion de cette réaction ?

Données : $\Delta H_f(CO_2) = -393 \text{ kJ.mol}^{-1}$; $\Delta H_f(H_2O) = -286 \text{ kJ.mol}^{-1}$; $\Delta H_f(C_2H_6O) = -292 \text{ kJ.mol}^{-1}$

- A. 1352 kJ.mol⁻¹
- B. -1936 kJ.mol⁻¹
- C. -387 kJ.mol⁻¹
- D. -1352 kJ.mol⁻¹
- E. -494 kJ.mol⁻¹

Pour ce type d'exercice il faut d'abord noter l'équation de réaction demandée, ici la combustion du C_2H_6O .

On obtiendra $3O_2 + C_2H_6O \rightarrow 2CO_2 + 3H_2O$ (faites bien attention à l'équilibre de la réaction).

Ici vous avez tous les ΔH de formation des molécules mise en jeu (pour les molécules m'étant en jeu le même atome comme O_2 ou H_2 $\Delta H_f=0$) on peut directement appliquer la formule $\Delta H_{comb} = \sum \Delta H_{f_{produits}} - \sum \Delta H_{f_{réactifs}} = (2 \times -393 + 3 \times -286) - (-292) = -1352 \text{ kJ.mol}^{-1}$.

A FAUX

B FAUX

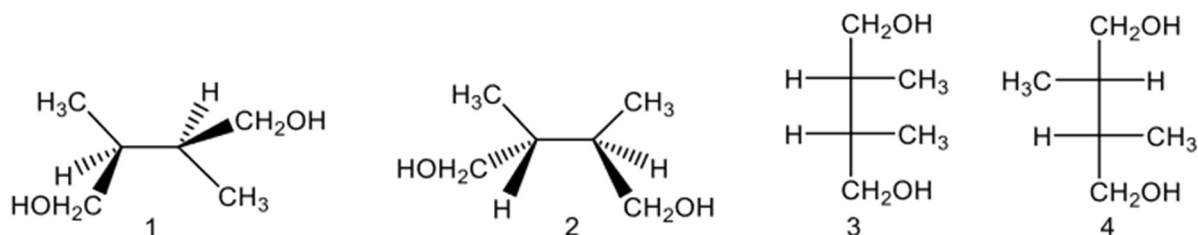
C FAUX

D VRAI

E FAUX

Question 6 (**): BC

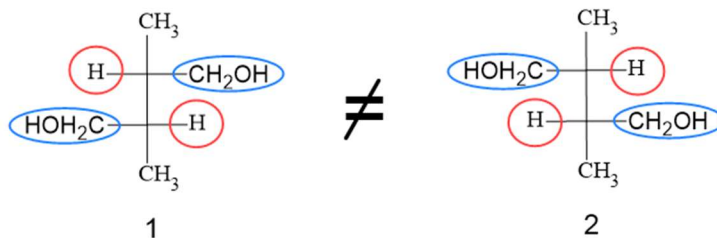
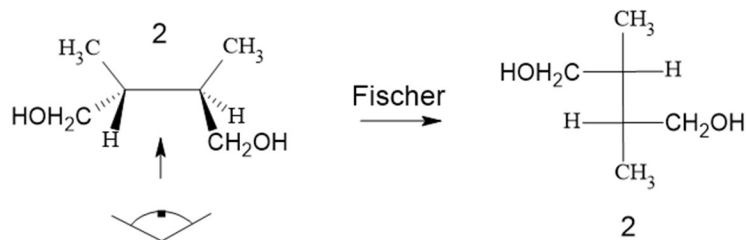
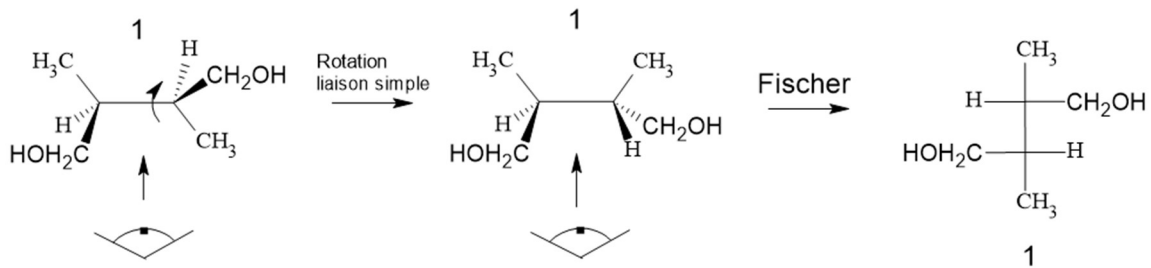
Cette question est relative aux structures 1 à 4 suivantes :



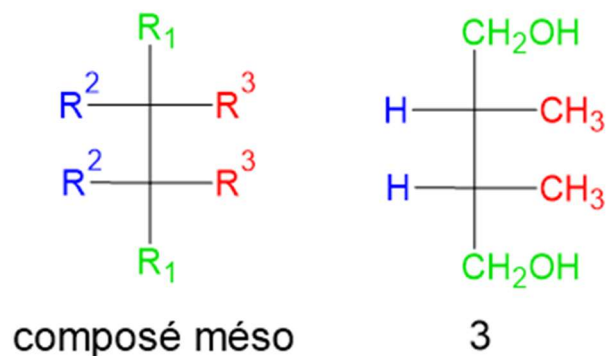
- A. Les structures 1 et 2 sont diastéréoisomères.
- B. La structure 3 est de configuration méso.

- C. Les structures 2 et 3 sont diastéréoisomères.
- D. Les structures 3 et 4 sont énantiomères.
- E. Un mélange constitué de 50% de la structure 3 et de 50% de la structure 4 possède un pouvoir rotatoire nul ($\alpha = 0$).

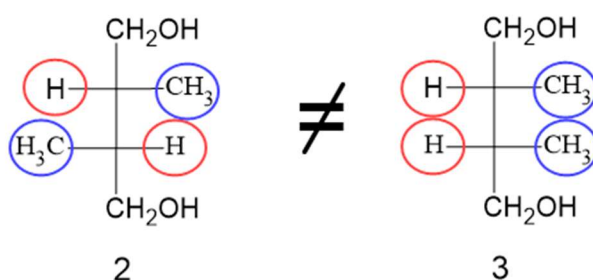
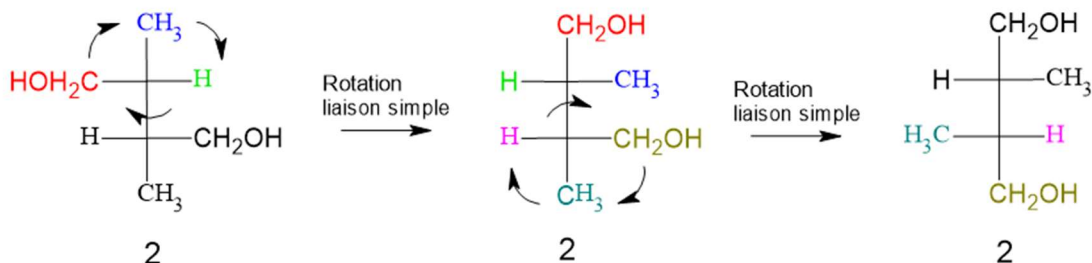
A FAUX Pour connaître la relation d'isométrie entre 2 isomères en représentation CRAM, il faut soit tourner les liaisons dans sa tête, soit les représenter en Fischer et comparer les carbones asymétriques. En utilisant la 2^{ème} technique, on se rend compte que 1 et 2 sont en fait des énantiomères car ils se différencient par l'inversion de configuration absolue de TOUS les carbones asymétriques.



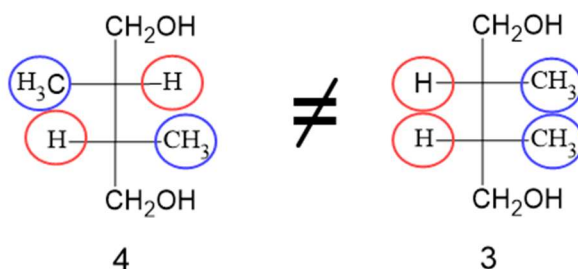
B VRAI En effet, si une molécule possède 2 carbones asymétriques liés aux mêmes groupements mais sont de configuration absolue différente alors c'est un composé méso. Plus simplement, si en représentation Fischer la molécule possède les mêmes groupements à gauche, à droite, en haut et en bas alors c'est un composé méso.



C VRAI En réutilisant la représentation Fischer de 2 (voir correction de l'item A) et en tournant les liaisons simples de telle sorte à aligner les CH₂OH (cela facilite la résolution de cet exercice). On observe que ces deux molécules diffèrent uniquement par l'inversion de configuration absolue d'un carbone asymétrique mais PAS de tous. Ce sont donc bien des diastéréoisomères.



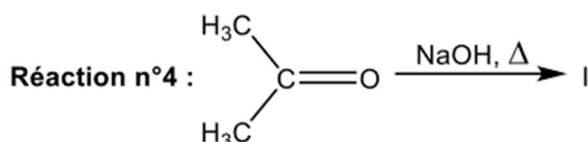
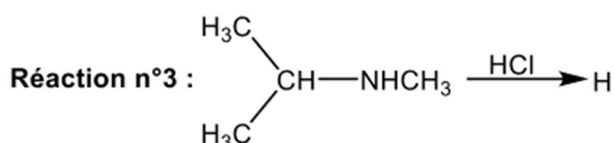
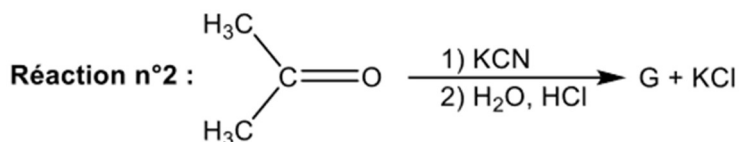
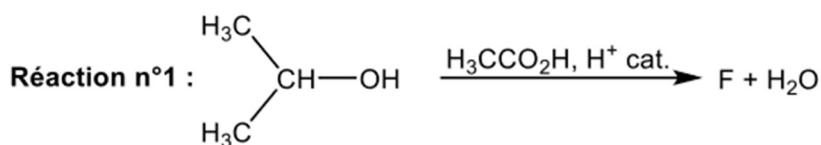
D FAUX 3 et 4 sont déjà en représentation de Fischer et on observe que ces deux molécules diffèrent uniquement par l'inversion de configuration absolue d'un carbone asymétrique mais PAS de tous. Ce sont donc des diastéréoisomères.



E FAUX Un mélange constitué de 50% d'une molécule et de 50% de son énantiomère est appelé un mélange racémique. Or, ce mélange ne dévie pas la lumière polarisée : elle possède un pouvoir rotatoire nul ($\alpha = 0$). La question revient donc exactement à se demander si 3 et 4 sont énantiomères, nous avons déjà répondu à cette question à l'item D : ce sont des diastéréoisomères et non pas des énantiomères, l'item est donc faux.

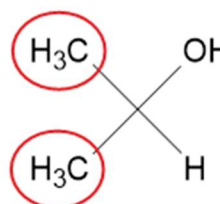
Question 7 – : BD

Etant donné les réactions suivantes :

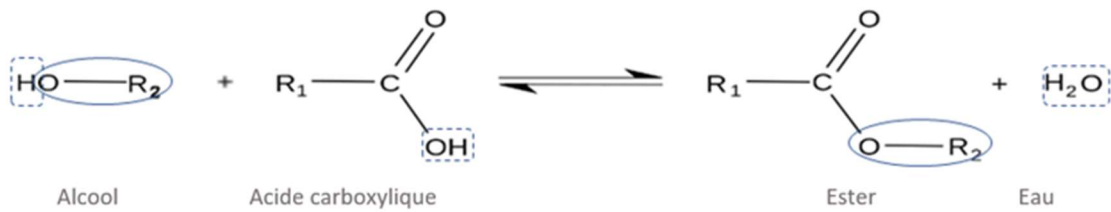


- A. Dans la réaction n°1, l'alcool utilisé est un alcool primaire.
- B. Dans la réaction n°1, F est un ester.
- C. Dans la réaction n°2, G possède deux carbones asymétriques.
- D. Dans la réaction n°3, H est un chlorure d'ammonium (ou chlorhydrate d'amine).
- E. Dans la réaction n°4, I est un aldol.

A FAUX L'alcool en question est lié à 2 groupements carbonés, plus précisément 2 groupements méthyles (-CH₃). C'est donc un alcool secondaire.

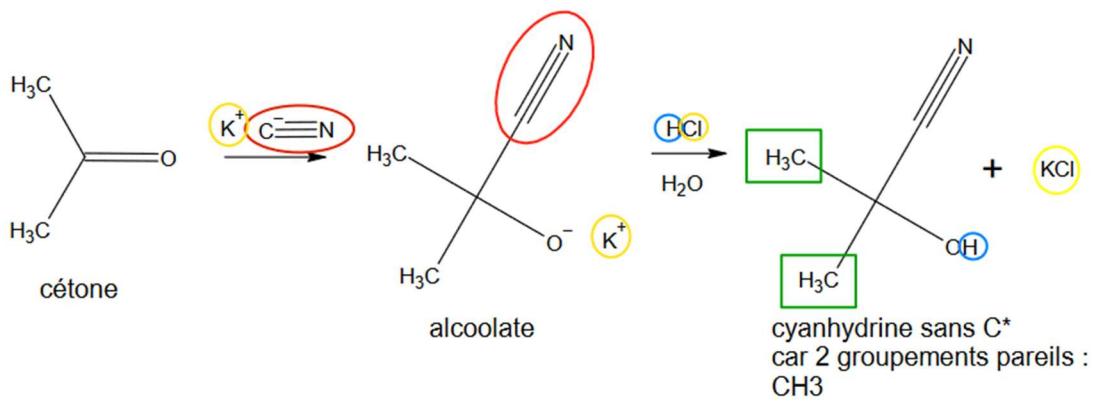
	Alcool I ^{aire}	Alcool II ^{aire}	Alcool III ^{aire}
	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{R} \end{array}$
	Le carbone lié au OH est lui-même lié à 1 groupement carboné	Le carbone lié au OH est lui-même lié à 2 groupements carbonés	Le carbone lié au OH est lui-même lié à 3 groupements carbonés

B VRAI En effet, cette réaction met en jeu un alcool (-COH) et un acide carboxylique (-CO₂H) en milieu acide (H⁺ cat.) : cette réaction se nomme l'estérification. Elle permet la formation d'un ester (F) et d'une molécule d'eau (H₂O).

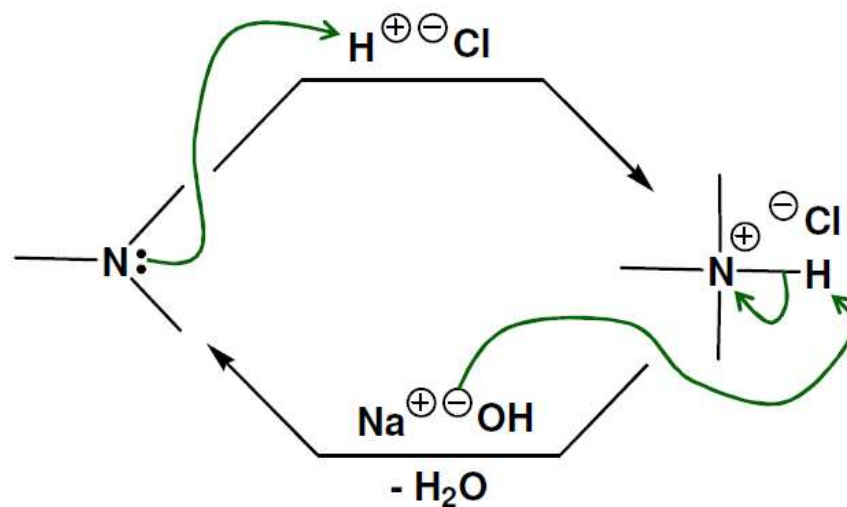


Réaction d'estérification.

C FAUX La formation de cyanhydrine engendre la formation d'un carbone sp³ (c'est-à-dire un carbone lié à 4 groupements). Ce carbone peut être un carbone asymétrique ou non (dans ce cas-ci le carbone sp³ formé ne sera pas asymétrique car il sera lié à 2 groupements identiques, 2 -CH₃, voir schéma ci-dessous). Quand bien même le carbone sp³ formé avait été un carbone asymétrique, G n'aurait posséder qu'un carbone asymétrique et non pas deux, l'item aurait donc quand même été faux.



D VRAI La réaction 3 est celle de la formation d'ammonium (réaction réversible). C'est-à-dire la réaction acide/base entre un acide (ici HCl, l'acide chlorhydrique) et une amine (ici une amine secondaire). Cette réaction engendre la formation d'un chlorure (Cl⁻) d'ammonium (ici un ammonium secondaire). On ne nous demande pas la représentation de H donc on peut s'arrêter là.



E FAUX L'item est doublement faux car les réactifs utilisés sont ceux de la formation d'aldéhyde ou de cétone insaturée et non pas d'aldol ou de cétole. De plus, la molécule utilisée est une cétone et non pas un aldéhyde.

Question 8 : BC

A propos de la réplication et de la réparation de l'ADN, quelle(s) est (sont) la (les) propositions(s) exacte(s) :

- A. Le taux de mutations des génomes est d'environ 1 nucléotide modifié pour 10⁶ nucléotides à chaque cycle de division cellulaire.
- B. La fidélité de la réplication ainsi que la réparation de l'ADN participent à la survie à court terme d'une cellule/d'un individu.
- C. La réplication est discontinue sur un brin.
- D. La fonction d'édition de l'ADN polymérase est assurée par sa transconformation qui permet de vérifier la géométrie de la paire de base qui va être créée.
- E. Après addition covalente d'un nucléotide sur le brin fils en cours de synthèse, l'activité exonucléasique 5'→3' de l'ADN polymérase permet de corriger une éventuelle erreur.

A FAUX C'est 10⁹

B VRAI En effet, si la cellule avait trop de mutation elle ne pourrait pas être viable. Les mutations altéreraient ses fonctions et donc elle ne serait plus viable. Cependant, pour la survie à long terme de l'espèce les mutations sont vitales (mais à l'échelle de l'espèce et non à l'échelle de l'organisme).

C VRAI En effet, la réplication est discontinue sur le brin dit « discontinue » (d'où son nom). C'est dû au sens de polymérisation qui est obligatoirement 5'→3'.

D FAUX La fonction d'édition c'est la capacité de l'ADN polymérase à éditer l'ADN donc à le corriger.

E FAUX C'est une fonction exonucléasique 3' → 5'.

Question 9 (): CD**

A propos des ARN humains, quelle(s) est (sont) la (les) propositions(s) exacte(s) :

- A. La maturation des ARN ribosomiques fait intervenir l'épissage de l'ARNr précurseur 45S.
- B. Les introns des pré-ARNm possèdent un site accepteur d'épissage GU (donné dans le sens 5'-3').
- C. Différents ARNm matures peuvent être générés à partir d'un gène donné après épissage alternatif.
- D. Les ARNs sont impliqués dans la maturation des ARNm.
- E. Les microARN régulent l'expression des gènes en se liant aux ARN ribosomiques.

A FAUX On ne parle pas d'épissage pour l'ARNr précurseur.

B FAUX Les sites accepteurs c'est AG.

C VRAI On a une séquence d'ADN qui va coder pour un ARN immature. Cet ARN immature va être maturer et dans cette maturation on va pouvoir enlever les exons ou rajouter des introns ce qui va donner des ARNm différents. Pour être concret, si on a un gène qui produit les exon 1, 2 et 3 et les intron 1, 2 et 3, avec l'épissage classique on aura tout et avec un épissage alternatif on aura 1 exon en moins. On aura donc une protéine différente.

D VRAI Ils sont impliqués dans l'épissage.

E FAUX C'est l'ADN ribosomique.

Question 10 (): ADE**

A propos de la réplication, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s)s exacte(s) :

- A. Les séquences répétées présentes au niveau des télomères humains résultent de l'activité d'une ADN polymérase ARN-dépendante.
- B. Les séquences répétées présentes au niveau des télomères humains résultent de l'activité d'une ARN polymérase ADN-dépendante.
- C. L'allongement des télomères humains induit la sénescence replicative.
- D. Si l'activité de la télomérase est faible ou nulle, on observe un raccourcissement des chromosomes humains après chaque division cellulaire.
- E. La réplication des chromosomes humains s'initie et s'effectue par petites portions et de manière asynchrone.

A VRAI Ces séquences répétées résultent de l'action de la télomérase qui est une ADN polymérase ARN dépendante (donc une protéine qui a une matrice d'ARN et qui va synthétiser de l'ADN).

B FAUX CF item A

C FAUX C'est leurs raccourcissements. Les télomères c'est la partie de l'ADN qui permet de voir si la cellule s'est trop divisée. A chaque division elle perd un petit bout de ses télomères et une fois qu'il est trop petit la cellule entre en sénescence. C'est donc l'allongement des télomères qui permet le maintien en vie et le raccourcissement qui permet son entrée en sénescence.

D VRAI La télomérase permet de rallonger les télomères après chaque division, si celle-ci est inopérante il n'y a pas de rallongement, donc on va entrer en sénescence plus vite.

E VRAI Les humains étant des eucaryotes on a bien un départ asynchrone au niveau des OriC.

Question 11 (): AD**

A propos de la transcription, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s)s exacte(s) :

- A. Chez E. coli, l'ARN polymérase holoenzyme est capable de reconnaître le promoteur et d'initier la transcription.
- B. Tous les gènes seront transcrits et traduits.
- C. Les microARN sont capables de réguler la transcription des ARNm.
- D. Le brin antisens d'ADN génomique sera celui qui servira de matrice et sera transcrit.
- E. Le brin sens de tous les gènes d'un chromosome correspond au même brin d'ADN génomique.

A VRAI E. Coli étant une bactérie donc un procaryote, son ARN pol sous sa forme holoenzyme peut reconnaître directement le promoteur et initier la transcription sans avoir besoin de cofacteur (contrairement aux ARN pol eucaryotes).

B FAUX Certains gènes sont transcrits sans être traduits (comme les gènes des ARNt) et d'autres ne sont pas traduits par toutes les cellules (les neurones ne synthétisent pas de l'insuline).

C FAUX Ils ne régulent pas la transcription mais la traduction.

D VRAI Antisens = matrice = transcrit.

E FAUX On peut utiliser l'un ou l'autre des brins de l'ADN pour donner un ARN spécifique.

Question 12 (): ACE**

A propos des ARN, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s)s exacte(s) :

- A. Le mécanisme d'épissage fait intervenir des ribonucléoprotéines.
- B. La maturation des ARNr eucaryotes a lieu dans le noyau cellulaire, tandis que leur assemblage avec les protéines ribosomiques pour constituer les ribosomes a lieu dans le cytoplasme.
- C. Un ribozyme est un ARN qui possède une activité enzymatique catalytique.
- D. Les ARNm eucaryotes ont leur extrémité 5' sous forme triphosphate.
- E. La présence de protéines sur les jonctions exon-exon après épissage est nécessaire à l'export des ARN messagers matures eucaryotes du noyau vers le cytoplasme cellulaire.

A VRAI C'est le rôle des ARNsn (qui sont des ribonucléoprotéines).

B FAUX L'assemblage avec les protéines ribosomiques à lieu dans le noyau et c'est l'assemblage de la petite et de la grande sous-unité qui a lieu dans le cytoplasme (sinon c'est trop gros et ça ne passe pas dans les trous de la membrane nucléaire).

C VRAI Son activité enzymatique est celle qui permet d'assembler les AA pour donner des protéines.

D FAUX On a un désoxyribose.

E VRAI Pour pouvoir passer les pores nucléaires il faut que l'ARNm soit mature et pour qu'il soit mature il faut, entre autres, la présence de ces protéines sur les jonctions exon-exon.

Question 13 (): ABDE**

A propos de la réparation de l'ADN, quelle(s)s est (sont) la (les) proposition(s)s exacte(s) :

- A. Les dommages de l'ADN peuvent résulter de lésions se produisant de manière spontanée.
- B. Le principe de la radiothérapie est basé sur l'accumulation de cassures simple brin ou double brin de l'ADN génomique dans les cellules après irradiation ionisante.
- C. Le retard de méthylation post-répliatif est utilisé pour la réparation par le système NER.
- D. Les protéines codées par les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des protéines impliquées dans la réparation par recombinaison homologue.
- E. La réparation par recombinaison homologue peut être amplifiée chez E. coli après activation de la fonction protéolytique de RecA.

A VRAI En effet, la désamination de l'ADN est bien un dommage spontané de l'ADN.

B VRAI Lors d'une radiothérapie on va irradier une partie de notre corps (dans l'idéale c'est la tumeur), cela va créer énormément de lésion dans l'ADN ce qui va conduire à son apoptose (d'où l'utilité dans les traitements contre le cancer).

C FAUX Ce n'est pas dans le système NER mais dans le système guidé par les CH3.

D VRAI Ces gènes vont être activés lors de cassures doubles brins.

E VRAI L'activation de RecA va augmenter la recombinaison homologue.

Question 14 : ABE

A propos de la réponse cellulaire à l'hypoxie et de sa régulation, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elle nécessite une stabilisation d'HIF1 alpha.

- B. Elle active la transcription d'un grand nombre de gènes cibles.
- C. Elle est dépendante de l'activité de tyrosines kinases.
- D. Elle fait intervenir la déubiquitine VHL.
- E. Elle est dérégulée par des mutations inactivatrices de VHL.

A VRAI Elle nécessite une activation d'HIF1 alpha permise en partie par sa stabilisation.

B VRAI En effet, HIF1 alpha est un facteur de transcription qui va être activé en cas d'hypoxie. Ce facteur va notamment activer l'angiogénèse.

C FAUX Les tyrosines kinases n'interviennent pas dans la réponse cellulaire à l'hypoxie et sa régulation. En effet, lors d'une hypoxie, le facteur HIF1 alpha sera activé par le recrutement de cofacteurs.

D FAUX La déubiquitine VHL n'intervient pas dans la réponse cellulaire à l'hypoxie et sa régulation.

E VRAI En effet, la maladie de Von Hippel-Lindau est liée à une mutation inactivatrice de VHL. Ainsi, l'ubiquitine ligase VHL inactivée ne peut plus inactiver le facteur HIF1 alpha qui reste constamment actif. Cela favorise l'angiogénèse, la prolifération, la survie, la mobilité et donc la cancérisation.

Question 15 : ADE

A propos de l'hyperméthylation du promoteur de MGMT dans certains glioblastomes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elle met en jeu des méthyltransférases.
- B. Elle active la transcription du gène MGMT.
- C. Elle conduit au recrutement d'histones acétyl-transférases.
- D. Elle augmente l'efficacité du témozolomide
- E. Elle est associée à une meilleure survie des patients.

A VRAI En effet, ce sont les méthyl-transférases qui permettent l'hyperméthylation des îlots CpG sur les promoteurs des gènes cibles et donc l'inhibition de leur transcription.

B FAUX Au contraire, l'hyperméthylation du promoteur d'un gène va permettre d'inhiber sa transcription.

C FAUX Elle va conduire au recrutement d'histones désacétylases HDAC, via le recrutement de co-répresseurs comme MeCP1/2.

D VRAI Le témozolomide est un agent alkylant permettant la méthylation au niveau des guanosines du promoteur de certains gènes. Ceci va induire des erreurs sur l'ADN et permettre la mort des cellules. C'est un traitement utilisé pour certains cancers de l'enfant comme les glioblastomes. La protéine MGMT va contrer le témozolomide en enlevant la méthylation induite par le traitement. Donc en inactivant MGMT, on augmente l'efficacité du témozolomide.

E VRAI En effet, elle permet de diminuer la résistance au traitement due à MGMT et donc elle permet une meilleure survie des patients.

Question 16 : ABE

A propos du daltonisme, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Il regroupe différentes anomalies de vision des couleurs.
- B. Il est lié au fonctionnement anormal de récepteurs couplés à la protéine G.

- C. Il résulte d'une recombinaison anormale entre chromosomes non homologues.
- D. Sa transmission est autosomique récessive.
- E. Il peut résulter d'une recombinaison intragénique à l'origine de gènes hybrides.

A VRAI Il existe différents types d'anomalies selon le type de recombinaison génétique en cause

B VRAI Il est lié à un dysfonctionnement des cônes de la rétine, qui sont des récepteurs couplés à la protéine G.

C FAUX Entre chromosomes homologues.

D FAUX Sa transmission est récessive liée à l'X.

E VRAI Il peut aussi résulter d'une recombinaison intergénique ayant pour conséquence dans un des deux chromosomes la perte du gène vert et dans l'autre la duplication du gène vert.

Question 17 (*) : BCD**

Afin de fabriquer un savon d'Alep, vous réalisez une réaction en présence de 400g d'huile d'olive extra-vierge, 100g d'huile de baie de laurier et 95.8 g de potasse (KOH) en présence d'eau. Pour réaliser un savon surgras, on réalise la réaction en présence d'une quantité moindre de potasse afin de « garder » des graisses dans le savon final. Pour effectuer un surgraissage de x %, la potasse sera en quantité limitante, c'est-à-dire que x % de la graisse initiale ne sera pas utilisée dans la réaction.

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Sachant que l'indice de saponification de l'huile d'olive est de 190 mg, celui de l'huile de baie de laurier est de 125mg.
- B. Pour réaliser un savon à 10% de surgraissage, il faudra utiliser environ 86 g de potasse.
- C. Dans l'huile d'olive on trouve une grande quantité d'acide oléique, un acide gras (C18:1).
- D. L'indice d'iode de l'acide oléique est supérieur à celui de l'acide laurique (C12:0) que l'on trouve dans l'huile de baie de laurier.
- E. La saponification industrielle des graisses peut générer des acides gras insaturés en configuration *trans*.

A FAUX On utilise 95,8 g de potasse au total pour saponifier l'huile d'olive et l'huile de baie de Laurier.

Pour rappel : L'indice de saponification correspond à la quantité de potasse en mg nécessaire pour saponifier 1g de matière grasse.

On sait d'après l'énoncé que l'indice de saponification de l'huile d'olive est de 190mg (0.19g) et on utilise 400 grammes.

Donc par proportionnalité on a : $400 \times 0,19$ soit 76 g ont été nécessaire pour l'huile d'olive.

Il reste 100g d'huile de baie de Laurier à saponifier donc :

$$100 \times I_s = 95,8 - 76$$

$$\text{Soit } I_s = 0,198 \text{ g} = 198 \text{ mg} \neq 125 \text{ mg}$$

B VRAI On sait que 10% d'huile ne seront pas saponifiées. Il faut donc mettre 10/100 en moins de potasse soit $95,8 - 10/100 \times 95,8 = 86,2 \text{ g}$.

C VRAI L'acide oléique porte son nom justement du fait qu'il est abondant en huile d'olive. L'acide oléique a bien 18 carbones et 1 insaturation, donc il s'agit bien d'un acide gras (C18:1)

D VRAI L'indice d'iode d'un lipide correspond à la masse de diiode (I_2) en grammes capable de se fixer sur les insaturations de 100g de corps gras (équivalent de la valeur en cg/g). Il est donc nul pour un acide gras saturé (ce qui est le cas de l'acide laurique), et positif pour un acide gras insaturé (ce qui est le cas de l'acide oléique).

Ainsi, l'indice d'iode de l'acide oléique (C18:1) est bien supérieur à celui de l'acide laurique (C12:0), qui quant à lui est bien retrouvable dans l'huile de baie de laurier (d'où le nom d'acide laurique)

E FAUX Attention, la **saponification** correspond à l'hydrolyse en milieu alcalin des liaisons esters (et donc l'indice de saponification à la quantité de potasse (KOH) (en mg) nécessaire pour saponifier 1g de matière grasse (ester d'AG)).

C'est l'**hydrogénation** incomplète (complète elle donne un acide gras saturé, *mais l'item aurait été juste si on parlait juste d'hydrogénation puisqu'on parle de « peut générer »*) des graisses qui permet de générer des acides gras insaturés en configuration trans (c'est l'intermédiaire entre une insaturation cis et pas d'insaturation finalement).

Question 18 : ADE

Concernant le cholestérol, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. C'est un lipide poly-isoprénique.
- B. Au cours de sa biosynthèse quatre molécules d'acétyl-CoA sont consommées pour donner une molécule d'acide mévalonique.
- C. La régulation de sa biosynthèse se réalise principalement sur l'HMG-CoA synthase.
- D. L'insuline active sa biosynthèse.
- E. Il est constitué d'une tête polaire et d'un corps apolaire.

A VRAI Le cholestérol a pour précurseur le squalène, qui est un triterpène. Or, un terpène résulte de la condensation entre deux isoprènes. Le cholestérol est donc bien un lipide poly-isoprénique.

B FAUX L'acide mévalonique (mévalonate) est formée en plusieurs étapes.

- En premier, on a la condensation de deux acétyl-CoA, qui forme l'acéto-acétylCoA.
- Ensuite, ce complexe va se condenser avec un troisième acétyl-CoA via l'action de l'HMG-CoA synthase, formant l'HMG-CoA.
- Ce dernier, après réduction par l'HMG-CoA réductase, donne finalement le mévalonate.

Ainsi ce n'est pas 4 mais 3 acétyl-CoA qui sont consommées pour donner une molécule d'acide mévalonique.

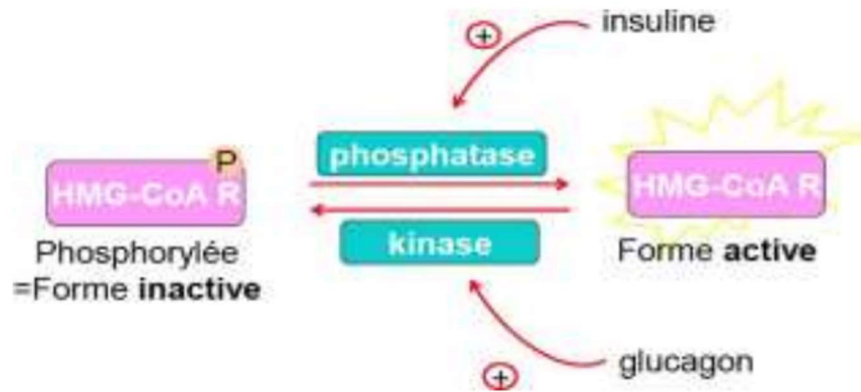
On peut raisonner avec le nombre de carbones aussi. Un acétyl-CoA possède 2 carbones, le mévalonate 6. On peut ainsi en déduire qu'il y a 3 acétyl-CoA qui ont participé à sa formation.

C FAUX Attention, ce n'est pas sur l'HMG-CoA synthase mais sur l'HMG-CoA réductase !

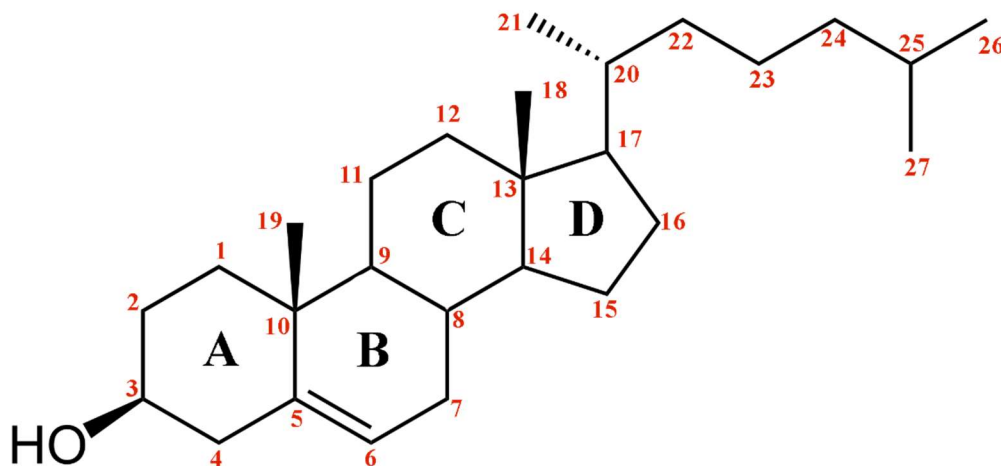
D VRAI L'insuline va activer une phosphatase, qui de fait va activer l'HMG-CoA réductase (active quand déphosphorylée) et donc activer la biosynthèse du cholestérol (l'étape de l'HMG-CoA réductase étant l'étape limitante).

Comme on parle toujours d'insuline et de glucagon ensemble, j'en profite pour vous parler de la régulation dans l'autre sens ;)

Le glucagon, à l'inverse, active la kinase qui a donc l'action inverse, celle de désactiver l'enzyme HMG-CoA réductase en la phosphorylant.



E VRAI Ci-dessous la molécule de cholestérol. On remarque qu'il possède un groupement hydroxyle -OH sur son 3^{ème} carbone : celle-ci constitue sa tête polaire. Le reste de la structure forme son corps apolaire.



Question 19 : ACE

Concernant les stéroïdes et leur biosynthèse, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Ils contiennent un noyau stérane puisqu'ils sont formés à partir du cholestérol.
- B. Les minéralocorticoïdes à 19 carbones permettent une rétention de sodium.
- C. Les oestrogènes à 18 carbones permettent notamment une féminisation.
- D. L'étape permettant la conversion de Δ^4 -androstènedione en testostérone est réalisée dans la glande surrénale.
- E. La conversion de Δ^4 -androstènedione en testostérone peut être réalisée par l'enzyme HSD17B5 ou HSD17B3.

A VRAI

B FAUX Ils ont 21 carbones.

C VRAI

D FAUX La conversion de $\Delta 4$ -androstènedione en testostérone se produit dans les gonades, pas dans la glande surrénale.

E VRAI

Question 20 : ABC

Concernant le devenir de l'acétylCoenzyme A (acétyl-CoA), quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. C'est un précurseur du cholestérol.
- B. Si le niveau énergétique est bas il est oxydé en dioxyde de carbone et en eau.
- C. Si le niveau énergétique est haut il participe à la synthèse d'acides gras.
- D. Si le niveau énergétique est haut il participe à la synthèse des protéines.
- E. Il peut être oxydé en lactate.

A VRAI

B VRAI

C VRAI

D FAUX

E FAUX L'acétyl-CoA n'est pas directement oxydé en lactate. La conversion de pyruvate en lactate est une réaction différente qui se produit en partie dans le métabolisme anaérobie.

Question 21 : BCD

Concernant l'amidon, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Il est constitué de glucose et de fructose.
- B. Il fait partie de la classe des glucosanes.
- C. Il est retrouvé dans les végétaux.
- D. Il est constitué d'amylose et d'amylopectine.
- E. Il est stocké au niveau hépatique.

A FAUX L'amidon est un glucosane, c'est-à-dire un homopolyside composé d'un seul même sucre, le glucose, en grand nombre de fois.

B VRAI Cf réponse A. Dans la classe des glucosanes on retrouve également la cellulose et le glycogène.

C VRAI En effet, l'amidon est la réserve glucidique du monde végétal. On en trouve dans le blé, le riz, les pommes de terre etc...

D VRAI L'amidon est un mélange de deux homopolymères : l'amylose (20%) et l'amylopectine (80%)

Petit rappel de cours :

L'amylose est le résultat de la condensation de molécules de glucoses reliées entre elles par des liaisons ($\alpha 1 \rightarrow 4$). C'est un polyside à chaîne linéaire. Ces chaînes sont de longueur variable (200 à 3 000 unités de D-glucose par molécule).

L'amylopectine, aussi appelée isoamylose, est un polysaccharide formé de chaînes identiques à l'amylose ($\alpha 1 \rightarrow 4$) mais sur lesquelles viennent s'attacher des chaînes latérales

par liaison ($\alpha 1 \rightarrow 6$) glucosidique possédant la même structure que les chaînes principales et dont la longueur est comprise entre 20 et 25 résidus de glucose

E FAUX La forme de stockage du glucose dans l'organisme se fait non pas sous forme d'amidon mais de glycogène (si l'apport d'amidon est en excès, l'amidon sera quand même hydrolysé en plusieurs molécules de glucose. Ainsi l'organisme pourra former plusieurs molécules de glycogènes qui elles sont stockables par la suite). Le glycogène se stocke au niveau hépatique et musculaire chez l'homme.

Question 22 : BCE

Concernant les glycoprotéines, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La partie glucidique est constituée de glycosylaminoglycanes (GAG).
- B. La glycosylation permet de moduler la structure et la fonction d'une protéine.
- C. La glycosylation peut se dérouler dans le réticulum endoplasmique ou l'appareil de Golgi.
- D. Ce sont des constituants importants des tissus squelettiques comme le cartilage.
- E. Le monosaccharide de liaison est un N-acétyl-hexosamine.

A FAUX Attention, les GAGs forment la partie glucidique des protéoglycanes et non des glycoprotéines ! Personnellement je retiens en me disant que GAG se lit 'glycosaminoglycane', ce qui finit comme protéoglycane.

B VRAI *Vu en biocell aussi.* Cette glycosylation peut être permise par la N-glycosylation ou encore la O-glycosylation.

C VRAI Ce sont les deux compartiments où celle-ci peut avoir lieu. Après le Golgi, selon la structure glucidique, les protéines auront des destinations et des fonctions différentes.

D FAUX Encore une fois, ce n'est pas les glycoprotéines qui sont les constituants importants des tissus squelettiques comme le cartilage mais les protéoglycanes ! Le cartilage est abondant en chondroïtine-sulfate, qui est un GAG !

E VRAI Le premier sucre d'ancrage est un N-acétylglucosamine ou un N-acétylgalactosamine, soit un N-acétyl-hexosamine.

Question 23 : DE

En période alimentaire, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La néoglucogenèse est activée.
- B. Les acides gras sont oxydés pour donner de l'acétyl-CoA.
- C. La cétogénèse est activée.
- D. Les groupements aminés des protéines participent à la formation d'urée.
- E. Les glucides sont stockés sous forme de glycogène dans le foie et les muscles.

A FAUX Plutôt en période de jeûne, quand on a besoin de glucose (on n'a pas besoin de créer du glucose, car il est apporté par l'alimentation).

B FAUX En période de jeûne aussi.

C FAUX Idem, la cétogénèse est activée lorsqu'il y a un déficit de glucose donc lors d'un jeûne important.

D VRAI

E VRAI

Question 24 : CE

Concernant le métabolisme glucidique, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Les glucides sont absorbés sous forme de polysaccharides
- B. Dans la lumière intestinale le glucose est transporté par SGLT1 et GLUT4
- C. Le transporteur GLUT5 transporte le fructose
- D. Le transporteur GLUT2 est un transporteur insulino-dépendant
- E. La saccharase métabolise le saccharose en fructose et glucose

A FAUX Les glucides sont généralement absorbés sous forme de monosaccharides, pas de polysaccharides.

B FAUX Dans la lumière intestinale, le glucose est transporté par SGLT1..

C VRAI

D FAUX Le transporteur GLUT2 est insulino-indépendant.

E VRAI

Question 25 : ABD

Concernant la glycolyse, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elle permet de produire plus d'ATP qu'elle n'en consomme.
- B. Les étapes irréversibles sont réalisées par l'hexokinase, la glucokinase, la phospho-fructokinase-1 et la pyruvate kinase.
- C. La phospho-fructokinase-2 est déphosphorylée sous l'action du glucagon.
- D. La phospho-fructokinase-2 déphosphorylée a une action de kinase.
- E. Le fructose 2-6 bisphosphate active de manière allostérique la phospho-fructokinase 2.

A VRAI

B VRAI

C FAUX La phosphofruktokinase-2 est déphosphorylée par l'insuline.

D VRAI

E FAUX Le fructose 2-6 bisphosphate n'active pas la phosphofruktokinase 2, mais plutôt la phosphofruktokinase-1.

Question 26 : ABDE

Concernant le cycle de Krebs, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'oxaloacétate peut être formé à partir du pyruvate par la pyruvate carboxylase.
- B. L'oxaloacétate peut être formé à partir du malate par la malate déshydrogénase.
- C. L'étape réalisée par la malate déshydrogénase permet la production d'un FADH₂.
- D. Un tour du cycle permet la formation d'équivalents réduits et d'un seul GTP ou ATP.
- E. La succinate deshydrogénase est impliquée dans ce cycle et aussi dans la chaîne respiratoire.

A VRAI

B VRAI

C FAUX Elle permet la production d'un NADH.

D VRAI

E VRAI

Question 27 : AE

Concernant la chaîne respiratoire, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elle fonctionne seulement en aérobiose.
- B. Le NADPH, H⁺ est oxydé au niveau du complexe I de la chaîne respiratoire.
- C. Les électrons sont transportés du complexe I au complexe II par le coenzyme Q.
- D. Les protéines UCP (uncoupling protein) dissipent l'énergie sous forme d'ATP.
- E. Un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire est générateur d'espèces réactives libres de l'oxygène.

A VRAI

B FAUX C'est le NADH, H⁺.

C FAUX Du complexe I ou II au complexe III.

D FAUX Elles sont responsables de la thermogénèse dans le tissu adipeux brun. Donc l'énergie est dissipée sous forme de chaleur.

E VRAI

Question 28 : CD

Concernant la production de glucose, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La néoglucogénèse peut être réalisée dans le globule rouge.
- B. L'acétyl-CoA permet la néosynthèse de glucose.
- C. Le glucose peut provenir du glycogène du muscle.
- D. L'alanine est un acide aminé glucoformateur.
- E. L'alanine est transformé en oxaloacétate.

A FAUX Surtout dans le foie.

B FAUX C'est le pyruvate.

C VRAI

D VRAI

E FAUX Le pyruvate donne l'oxaloacétate.

Question 29 : BDE

Concernant le métabolisme des acides gras, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

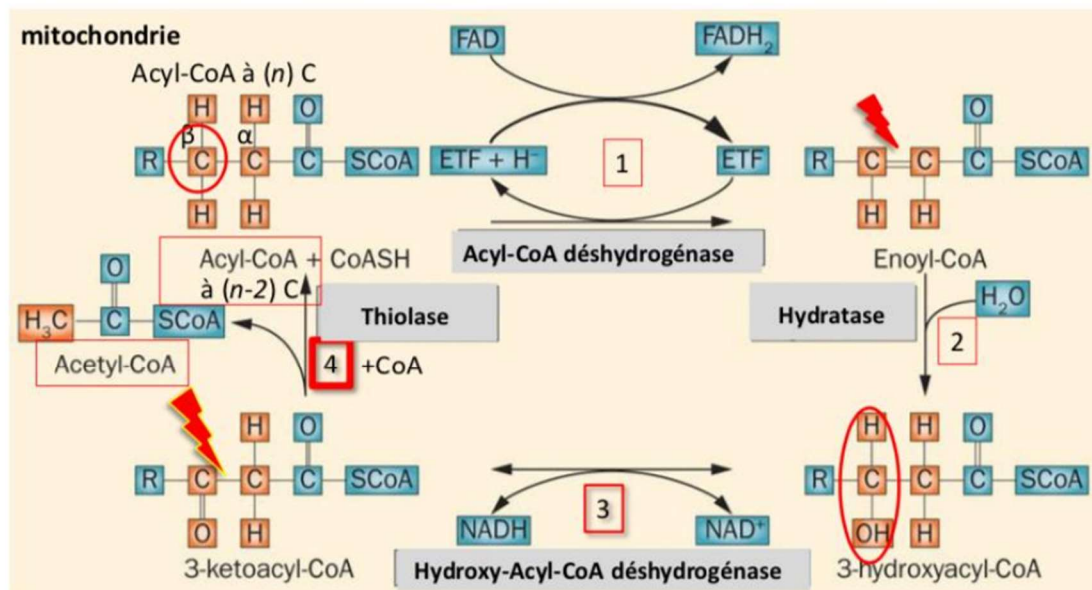
- A. L'oxydation des acides gras est une oxydation sur le carbone α .
- B. L'oxydation des acides gras conduit à la formation d'acétyl-CoA et d'équivalents réduits.
- C. Le catabolisme des acides gras est activé par l'insuline.
- D. La biosynthèse des acides gras se réalise à partir d'acétyl-CoA.
- E. Le malonyl-CoA produit au début de la biosynthèse des acides gras inhibe la navette carnitine.

A FAUX Elle se fait sur le carbone β . C'est pour ça qu'on parle de β -oxydation.

B VRAI Chaque tour fait perdre 2 carbones sous forme d'acétyl-CoA à l'acide gras dans l'hélice de Lypen. Concernant les équivalents réduits, c'est ce qu'on peut voir sur le schéma ci-dessous.

Chaque tour donne 1 FADH₂ et 1 NADH, H⁺.

Oxydation du carbone β : -CH₂- sera oxydé en -COOH partie de l'AG lié au CoA



Les étapes de la β-oxydation.

C FAUX L'insuline est lipogénique (génère des lipides). C'est le glucagon qui est lipolytique (lipolytique comme lipolyse) et qui donc active le catabolisme des AG.

D VRAI Tout comme la dégradation des AG via la β-oxydation se fait en enlevant 2 carbones sous forme d'acétyl-CoA à chaque tour de cycle de l'hélice de Lypen jusqu'à n'obtenir plus qu'un acétyl-CoA, la biosynthèse des AG commence avec un acétyl-CoA (qui va devenir un malonyl-CoA si on rentre dans les détails) et continue son élongation en ajoutant 2 carbones avec une molécule d'acétyl-CoA à chaque tour de l'hélice de Wakil.

E VRAI La navette carnitine est essentielle pour faire entrer les AG de plus de 12 carbones dans la mitochondrie pour y être dégradé via la β-oxydation.

Cependant, souvenons-nous d'une chose :

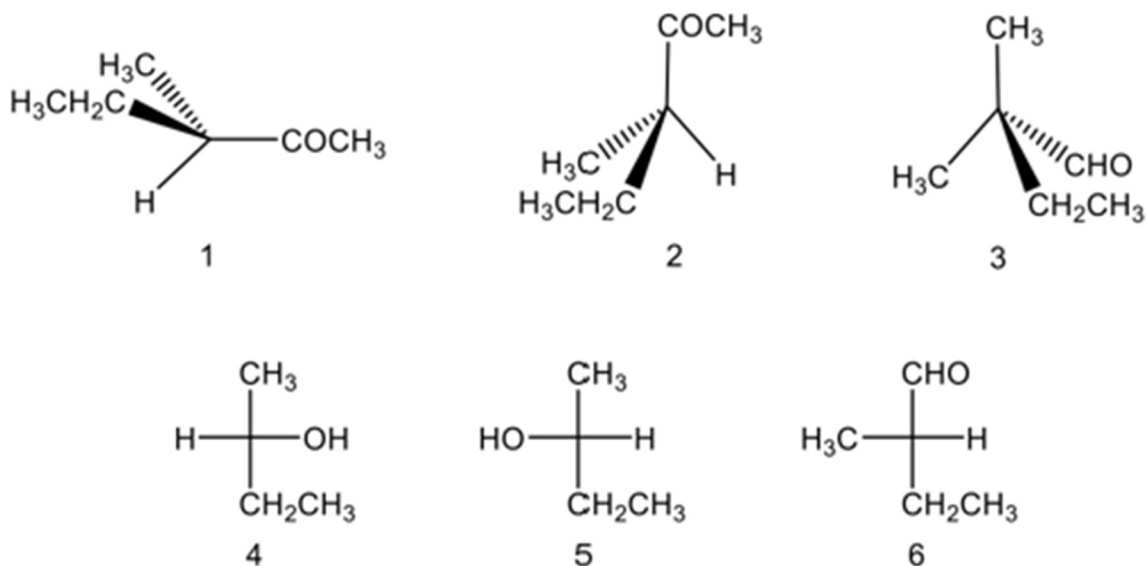
La dégradation des AG (β-oxydation) sert en fait à la production d'énergie. La biosynthèse des AG n'a lieu que quand la réserve énergétique est élevée, celle-ci étant coûteuse en énergie.

Ainsi, le manoyl-CoA produit au début de la biosynthèse des acides gras (comme dit ci-dessus à l'item D) est un témoin d'un bon niveau énergétique. Il va donc bloquer la navette carnitine pour stopper la β-oxydation puisqu'elle n'a plus lieu d'être.

DL 1

Énoncé commun aux questions 1 et 2 :

Ces deux questions sont relatives aux structures 1 à 6 suivantes :



Question 1 : ABD

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

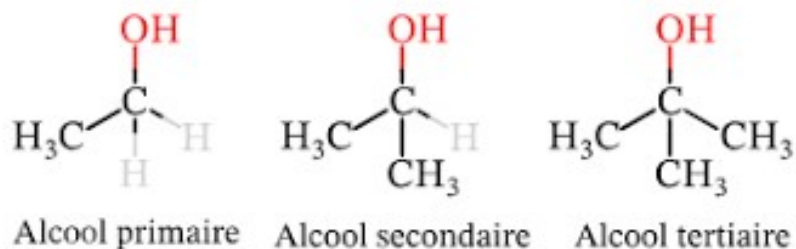
- A. La structure 1 est une cétone énolisable.
- B. Les structures 2 et 3 sont isomères de constitution.
- C. La structure 3 est un aldéhyde énolisable.
- D. La structure 4 est un alcool secondaire.
- E. La structure 6 est un alcool tertiaire.

A VRAI En effet un carbone énolisable est un carbone ayant au moins un atome d'hydrogène sur le carbone lié directement en α de la fonction carbonyle ($C=O$) . De plus la fonction carbonyle est entouré obligatoirement de deux chaînes carbonées, donc ici nous avons bien une cétone énolisable

B VRAI Ce sont des isomères de constitution elles ont la même formule brute mais des formules développées et semi-développées différentes.

C FAUX Le groupement caractéristique est bien une aldéhyde hors la molécule n'est pas énolisable.

D VRAI



E FAUX Dans la molécule 6 le groupe CHO correspond à une aldéhyde.

Question 2 : CD

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Les structures 1 et 2 sont énantiomères.
- B. La structure 2, traitée par une quantité catalytique de NaOH, conduit à un aldol.
- C. La réaction de 3 avec KCN conduit, après hydrolyse acide, à un mélange racémique.
- D. Les structures 4 et 5 sont énantiomères.
- E. La structure 6, traitée par une quantité importante de NaOH à chaud, conduit à un aldéhyde insaturé.

A FAUX C'est la même molécule que nous avons tournée sur le côté, il n'y a pas de cassure de liaisons donc pas d'énantiomères.

B FAUX Cela conduit à une cétole.

C VRAI Car on va obtenir un énantiomère puisque sur la molécule initiale, il n'y a pas de C* (rappel un mélange racémique est un mélange d'énantiomère)

D VRAI En effet il y a eu une cassure pour les liaisons avec OH et H et on les a inversés.

E FAUX Attention l'aldéhyde n'est pas doublement énolisable ! Donc il n'y aura pas d'insaturation !

DL 2

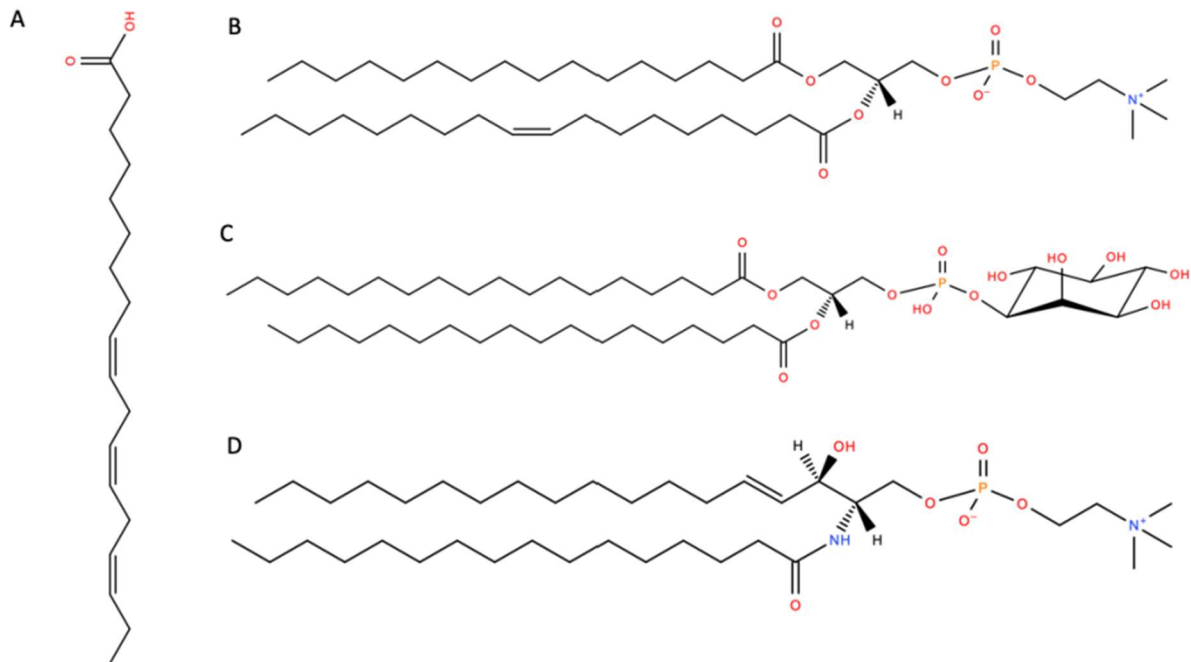
Énoncé commun aux questions 1 et 2 :

Soient les lipides suivants (de A à D) :

On analyse les acides gras suivants (de 1 à 5):

- 1 : l'acide gras obtenu par l'action d'une phospholipase A1 sur le lipide B.
- 2 : l'acide gras obtenu par l'action d'une phospholipase A2 sur le lipide B.
- 3 : l'acide gras obtenu par l'action d'une phospholipase A1 sur le lipide C.
- 4 : l'acide tout cis, 9, 12, hexadécadiénoïque.
- 5 : l'acide gras A.

On réalise une HPLC (Chromatographie en phase liquide) pour séparer ces différents acides gras. On sait dans les conditions de cette chromatographie, que l'acide oléique a un temps de rétention supérieur à l'acide palmitique et qu'un acide gras C(16:2) a un temps de rétention inférieur à un C(18:3).



Question 1 (**): BD

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- Les acides gras 1 et 5 sont des acides gras essentiels.
- Les temps de rétention en HPLC de ces acides gras seront par ordre croissant : 4, 5, 1, 2, 3.
- En nomenclature diététique, l'acide gras 4 est de la série $\omega 3$.
- L'acide gras A est l'acide tout cis, 9, 12, 15 octadécatriénoïque.
- En chromatographie en phase gazeuse, les temps de rétention auraient été dans l'ordre croissant : 3, 2, 5, 1, 4.

Pour ce type de questions (1 et 2), on commence par repérer les lipides en question :

- Lipide A = lipide 5 ici : 18 carbones, 3 insaturations, $\omega 3$ (ou $\Delta 9,12,15$)
 - ⇒ C'est un acide α -linoléique (18:3)
- Lipide B : phosphatidylcholine (PC) avec 2 AG
 - Un premier AGS = lipide 1 ici : 16 carbones, 0 insaturation
 - ⇒ C'est un acide palmitique (16:0)
 - Un deuxième AGI = lipide 2 ici : 18 carbones, 1 insaturation, $\omega 9$ (ou $\Delta 9$)
 - ⇒ C'est un acide oléique (18:1)
- Lipide C : phosphatidylinositol (PI) avec deux fois le même AGS (= lipide 3 ici)
 - 18 carbones, 0 insaturation
 - C'est un acide stéarique (18:0)
- Lipide D : on a une céramide et une phosphocholine
 - ⇒ C'est une sphingomyéline (SM)

Ainsi, en résumé on a :

- AG 1 : acide palmitique (16:0)
- AG 2 : acide oléique (18:1)
- AG 3 : acide stéarique (18:0)
- AG 4 : l'acide tout cis, 9, 12, hexadécadiénoïque
 - Cela signifie : 16 carbones, deux insaturations cis, $\Delta 9,12$ donc $18-12 = \omega 6$
 - C'est un acide (16:2)
- AG 5 : acide α -linoléique (18:3)
- Lipide A = AG 5 : acide α -linoléique (18:3)
- Lipide B : PC
- Lipide C : PI
- Lipide D : SM

A FAUX Les AG essentiels sont l'acide linoléique (18:2) et l'acide α -linoléique (18:3). L'AG 5 en fait bien partie, mais pas l'AG 1.

B VRAI Le temps de rétention en HPLC augmente avec le nombre de carbones mais diminue avec le nombre d'insaturations. Cependant, entre (C18:3) et (C16:2), on ne sait pas discriminer le temps de rétention en PASS. Il fallait ici s'aider de l'énoncé !

Il était écrit : "On sait dans les conditions de cette chromatographie, que l'acide oléique a un temps de rétention supérieur à l'acide palmitique et **qu'un acide gras C16:2 a un temps de rétention inférieur à un C18:3** »

Ainsi l'ordre donné est finalement vrai puisque :

Si on regarde que les AGS : lipide 1(16:0) est avant lipide 3(18:0)

Or, on sait que l'acide oléique (lipide 2) a un temps de rétention supérieur à l'acide palmitique (lipide 1).

L'acide oléique (18:1) ayant une insaturation, il a un temps de rétention inférieur à celui de l'acide stéarique (lipide 3(18:0)).

Et on a donc par ordre croissant : 1,2,3

De plus, on sait que le lipide 4 (C16:2) a un temps de rétention inférieur au lipide 5 (C18:3).

Or, (C18:3) ayant un temps de rétention lui-même inférieur ((18:3) a un temps de rétention équivalent à celui d'un AG (C12:0)) à celui du lipide 1 (C16:0), on obtient finalement l'ordre donné dans l'énoncé :

4(C16:2), 5(C18:3), 1(C16:0), 2(C18:1), 3(C18:0)

C FAUX Comme montré ci-dessus, il s'agit d'un $\omega 6$!

D VRAI L'acide gras A est l'acide α -linoléique qui a bien pour nom complet acide tout cis, 9, 12, 15 octadécatriénoïque.

E FAUX En CPG, le temps de rétention augmente avec le nombre de carbones et d'insaturations. Bien qu'on n'arrive pas à notre niveau à faire la différence entre (C18:1) et (C16:2) (lipide 2 et 4), on peut néanmoins remarquer que le lipide 1 (C16:0) n'a certainement pas un temps de rétention supérieur à (C18:3). Ainsi l'item est faux.

Question 2 : ACD

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Les lipides B, C et D sont des constituants des membranes cellulaires.
- B. Les chaînes carbonées du lipide C font diminuer la fluidité membranaire de manière plus importante que celles du lipide B.
- C. On trouve le lipide C enrichi sur le feuillet interne des membranes cellulaires.
- D. Le lipide D est enrichi dans les gaines de myéline.
- E. L'action d'une phospholipase C sur le lipide C libère un inositol triphosphate.

Je vous remets le résumé de reconnaissance des lipides que j'avais fait ci-dessus (pour éviter que vous ayez à monter et à descendre la page tout le temps ☺)

- AG 1 : acide palmitique (16:0)
- AG 2 : acide oléique (18:1)
- AG 3 : acide stéarique (18:0)
- AG 4 : l'acide tout cis, 9, 12, hexadécadiénoïque
 - Cela signifie : 16 carbones, deux insaturations cis, $\Delta 9,12$ donc $18-12 = \omega 6$

- C'est un acide (16:2)
- AG 5 : acide α -linoléique (18:3)
- Lipide A = AG 5 : acide α -linoléique (18:3)
- Lipide B : PC
- Lipide C : PI
- Lipide D : SM

A VRAI PC, PI et SM sont en effet des constituants des membranes cellulaires, tout comme PE (phosphatidyléthanolamine) et PS (phosphatidylsérine) le sont également (les phospholipides en général).

B FAUX On pourrait penser à tort que l'item soit juste étant donné la structure particulière de l'inositol. Néanmoins, il faut regarder les chaînes carbonées uniquement, qui sont plus longues pour la PC (lipide D) que le PI (lipide C). Or, plus la chaîne carbonée est longue, plus la rigidité de la membrane augmente, autrement dit sa fluidité diminue.

C VRAI Je vous remets la partie du cours associée (le lipide C correspond à PI, qui est bien dans le feuillet interne des membranes cellulaires) :

Sur le feuillet externe : enrichissement en sphingomyélines (SM) et phosphatidylcholines (PC) ;

Sur le feuillet interne : enrichissement en phosphatidyléthanolamines (PE), phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol (PI).

D VRAI La SM est un constituant majeur de la gaine de myéline (d'où le nom de sphingomyéline aussi).

E FAUX L'action d'une phospholipase C sur le lipide C libère un inositol monophosphate et non triphosphate (il n'y a qu'un phosphate avant le clivage, difficile d'en retrouver 3 après).

Enoncé commun aux questions

L'achondroplasie est la forme la plus fréquente de nanisme. Son incidence est d'environ 1/25.000 naissances dans le monde. Cliniquement elle se traduit par des membres courts, une tête large et une hypotonie. Cette maladie est due à des mutations gain de fonction du gène du récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique (FGFR3) encodant un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. Ces mutations renforcent l'action inhibitrice de FGFR3 sur la croissance des os longs.

Les séquences d'ADN génomique et d'ADN complémentaire de FGFR3 sont présentées en annexe.

Question 1 (***) : BC

A propos du gène FGFR3, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Ce gène est composé de 18 exons codants.
- B. L'élimination de l'exon 8 par épissage alternatif entraîne un décalage du cadre de lecture.
- C. Ce gène code pour une protéine d'environ 89 kDa.
- D. La mutation c.394G>T donne une protéine composée de seulement 137 acides aminés.
- E. La mutation c.446-1G>T entraîne probablement l'élimination de l'exon 4.

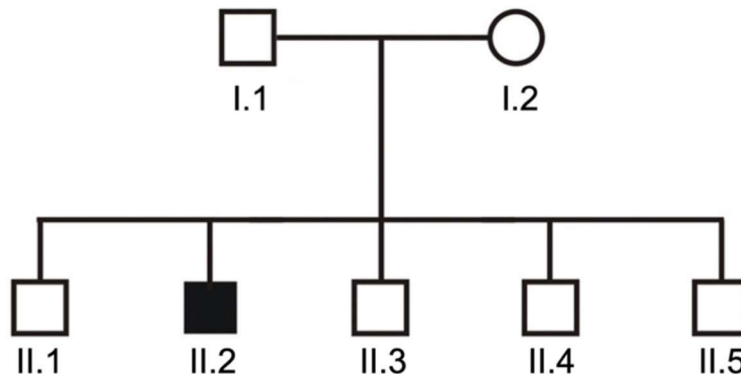
A FAUX Petite remarque concernant les régions 5' et 3' UnTranslatedRegion (qui étaient en fait le gros piège de cette séquence), ce sont des séquences exoniques non-codantes (non-traduites) situées avant le codon START ATG (dans le cas de la région 5'UTR) et après le codon STOP TGA/TAG/TAA (pour la 3'UTR). Afin de les repérer on fait surtout attention à l'apparition des premiers acides aminés (qui marquent le début de la partie codante), on sait donc que tous les nucléotides exoniques (en majuscules) non traduits en amont ou aval de la séquence codante font partie de régions UTR (on considère que les régions introniques n'en font pas partie à proprement parler comme elles ne seront pas présentes après la maturation de l'ARN). On voit qu'ils sont non-codants car ils sont en dehors de l'intervalle entre les codons START et STOP en plus du fait qu'ils ne sont pas soulignés par des AA.

Le piège dans cette séquence est que comme l'on compte aussi les exons situés entièrement dans cette séquence UTR... On avait ainsi 17 exons codants (avec des AA indiqués en-dessous) mais aussi un exon entièrement situé en 5'UTR (en majuscules mais sans AA indiqué, en amont du codon START), bien que ce dernier ne soit pas codant, il est quand même présent dans le transcrit mature et doit donc être compté.

Ainsi, le gène est bien composé de 18 exons seulement attention, il n'y en a que 17 qui sont codants, le premier ne l'étant pas.

Question 2 : D

Une étude de transmission est réalisée dans la famille ci-dessous dont le second fils (II.2) est atteint d'achondroplasie. Les parents I.1 et I.2 ne sont pas apparentés.



Le séquençage retrouve une mutation c.1108G>T à l'état hétérozygote chez l'enfant atteint. Cette mutation n'est pas retrouvée chez ses parents (I.1 et I.2) indemnes de la maladie.

Quel mode de transmission retenez-vous ?

- A. Autosomique récessive
- B. Autosomique dominante
- C. Récessive liée à l'X
- D. Une mutation dominante *de novo*
- E. Deux mutations récessives *de novo*

A FAUX

B FAUX

C FAUX

D VRAI L'achondroplasie est une mutation dominante *de novo*. En effet, la mutation causant la pathologie est à l'état d'hétérozygote chez l'enfant atteint ce qui témoigne du caractère dominant de la pathologie. D'autres part, les parents étant indemnes de la maladie ne présenteront pas de mutation sur leurs gènes. La mutation est donc spontanée, *de novo* et donc spécifique sur le fœtus II.2.

E FAUX

Question 3 : AE

Dans cette situation, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La condition de panmixie de la loi de Hardy-Weinberg est respectée dans cette famille.
- B. La loi de Hardy-Weinberg peut être appliquée pour calculer la fréquence des hétérozygotes
- C. La fréquence des hétérozygotes est de 1/50.000 dans la population générale.
- D. Les mutants de FGFR3 sont conservés à l'état hétérozygote dans la population car ils présentent un avantage sélectif.
- E. La proportion de mutants de FGFR3 est maintenue stable dans la population par l'émergence de mutations *de novo*.

A VRAI Il n'y a pas de sélection naturelle

B FAUX La loi d'Hardy-Weinberg s'applique à des fréquences homozygotes de pathologie autosomique récessive.

C FAUX Ici fréquence hétérozygote = fréquence atteints car pathologie dominante donc 1 / 25 000.

D FAUX c'est le cas des pathologies autosomique récessive. Ici, les hétérozygotes sont atteints et donc présentes des symptômes pathologiques.

E VRAI En effet, cette pathologie dépend uniquement de la probabilité d'apparition spontanée de la mutation de FGFR3.

Question 4 : E

A propos de la mutation c.1108G>T de FGFR3, quelle est la proposition exacte ?

- A. Elle entraîne un décalage de cadre de lecture.
- B. Elle crée un codon stop prématuré.
- C. Elle abolit un site donneur d'épissage.
- D. Elle conduit à la substitution d'une tyrosine en glycine.
- E. Elle conduit à la substitution d'une glycine en cystéine.

Toujours de la même façon, le nucléotide c.1108 est le nucléotide n°1108+275=1383 de la séquence d'ADNc. On tombe donc sur le deuxième G d'un codon GGG (G). En le remplaçant par un T, on obtient un codon GTG qui code pour une cystéine. On a donc une mutation faux-sens qui entraîne la substitution d'une glycine en cystéine.

A FAUX

B FAUX

C FAUX

D FAUX

E VRAI

Question 5 : BE

Cette mutation affecte le domaine transmembranaire (TM) du récepteur FGFR3, conduisant à son activation constitutive. A propos du récepteur FGFR3 muté, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Son domaine TM est riche en proline.
- B. Son domaine TM est riche en acides aminés hydrophobes.
- C. Son activation conduit à l'hydroxylation excessive de ses substrats.
- D. Son activation conduit à sa surexpression membranaire.
- E. Son activation n'est plus dépendante de la fixation du FGF.

D'après l'énoncé, la mutation affecte le domaine transmembranaire du récepteur FGFR3. Voici un extrait de la séquence correspondant à la base mutée encadrée en rouge. La base

```
1321 ATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGG 1380
    350  H S A W L V V L P A E E E L V E A D E A 369
1381 CGGcAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGG 1440
    370  G S V Y A G I L S Y G V G F F L F I L V 389
1441 TGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCC 1500
    390  V A A V T L C R L R S P P K K G L G S P 409
```

G est substituée par un T, le codon GGC codant pour une glycine devient ainsi TGC codant pour une cystéine.

A FAUX L'extrait de la séquence correspondant au domaine transmembranaire n'est pas riche en proline.

B VRAI Les acides aminés hydrophobes sont GAVLIPFMW. Ceux-ci sont très présents sur le domaine transmembranaire qui par définition sont riches en acides aminés hydrophobes.

C FAUX La proposition se rapporte à l'activation constitutive du FGFR qui est un récepteur à activité tyrosine kinase (énoncé). Les récepteurs à activité TK, lorsqu'ils sont activés par la liaison d'un ligand agoniste, sont capables de phosphoryler des substrats, eux-mêmes entraînés dans une cascade de phosphorylation. Son activation conduit donc à une phosphorylation excessive des substrats (activité kinase = phosphorylation et non hydroxylation).

La mutation faux-sens touche le domaine transmembranaire, mais la conséquence est fonctionnelle et entraîne une activité kinase dérégulée (domaine intracellulaire du récepteur). Le piège de l'item réside dans le fait que les substrats ne sont pas hydroxylés mais phosphorylés. Attention ici à ne pas confondre le changement d'acide aminé avec la conséquence fonctionnelle de ce changement.

D FAUX La mutation affecte l'activation du récepteur FGFR3 et non son niveau d'expression. Ainsi, il n'y a pas de surexpression membranaire, il n'y en a pas plus sur la membrane, mais bien une suractivation.

E VRAI Son activation n'est plus dépendante de la fixation du FGF puisque la mutation conduit à une activation constitutive.

Question 6 (*) : ACD**

Vous digérez par la chymotrypsine le peptide correspondant au domaine transmembranaire de FGFR3 (A369-R399) dans sa version non mutée (peptide 1) et sa version mutée (peptide 2).

Les fragments de digestion sont numérotés du N- vers le C-terminal. La nomenclature suivante est utilisée : P1F1 pour « peptide 1 – fragment 1 » et P2F1 pour « peptide 2 – fragment 1 ».

La séquence du peptide 1 est la suivante :

A-G-S-V-Y-A-G-I-L-S-Y-G-V-G-F-F-L-F-I-L-V-V-A-A-V-T-L-C-R-L-R

Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Les peptides 1 et 2 donnent le même nombre de fragments de digestion.
- B. Le fragment C-terminal du peptide 1 ne contient que deux acides aminés.
- C. Les fragments P1F1 et P2F2 peuvent être séparés par SDS-PAGE.
- D. Le fragment P2F1 est plus acide que le fragment P1F1.
- E. Le fragment C-terminal du peptide 2 n'est pas chargé à pH=9.

La séquence du peptide 2 est la suivante : A-C-S-V-Y-A-G-I-L-S-Y-G-V-G-F-F-L-F-I-L-V-V-A-A-V-T-L-C-R-L-R.

A VRAI Les peptides sont digérés par la chymotrypsine qui coupe après F, W et Y sauf si P après. L'acide aminé muté n'est pas concerné. On obtient après digestion :

A-G-S-V-Y | A-G-I-L-S-Y | G-V-G-F | F | L-F | I-L-V-V-A-A-V-T-L-C-R-L-R
1 2 3 4 5 6

B FAUX Le sens conventionnel d'écriture de la séquence polypeptidique va du N-term vers le C-term. Le fragment C-term du peptide 1 correspond au fragment 6 composé de 13 AA.

C VRAI La séparation par SDS-PAGE permet de séparer les peptides selon leur taille. Le fragment P1F1 est : A-G-S-V-Y, composé de 5 AA. Le fragments P2F2 est : A-G-I-L-S-Y, composé de 6 AA. Ainsi, ces deux fragments peuvent être séparés par SDS-PAGE.

D VRAI Pour répondre, il faut calculer le pHi des 2 fragments pour pouvoir les comparer :

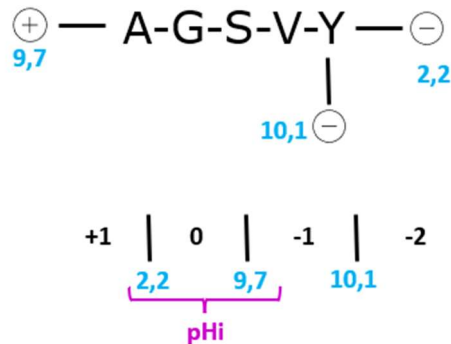
Commençons par le fragment P1F1 (AGSVY) :

Il faut commencer par noter les **différentes charges** portées par le fragment P1F1 :

- + en N-term avec le groupement NH_3^+ libre de l'alanine ;
- en C-term avec le groupement COO^- libre de la tyrosine ;
- avec la chaîne latérale de la tyrosine (seul DERCHKY du fragment).

On cherche dans la table les **valeurs de pKa** correspondantes : le pKa 2 de l'alanine, le pKa1 et le pKaR de la tyrosine.

Ensuite, on réalise l'échelle de **charge par ordre décroissant** : du maximum de charges + (1) jusqu'au maximum de charges - (2), et on associe à chaque intervalle les 3 valeurs de **pKa par ordre croissant**.



On calcule le **pHi(P1F1) = (2,2 + 9,7) / 2 = 5,95**

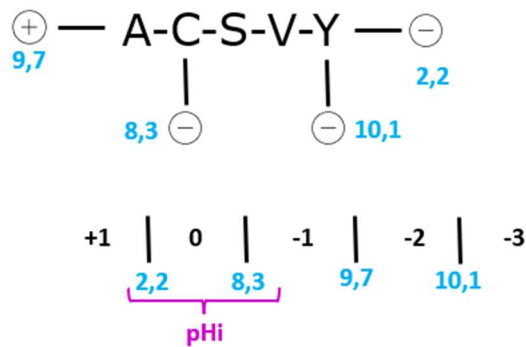
On fait pareil pour le fragment P2F1 (ACSVY):

On note les **différentes charges** portées par le fragment P2F1 :

- + en N-term avec le groupement NH_3^+ libre de l'alanine ;
- en C-term avec le groupement COO^- libre de la tyrosine ;
- avec la chaîne latérale de la cystéine ;
- avec la chaîne latérale de la tyrosine (seul DERCHKY avec la cystéine du fragment).

On cherche dans la table les **valeurs de pKa** correspondantes : le pKa 2 de l'alanine, le pKa1 et le pKaR de la tyrosine et le pKaR de la cystéine.

Ensuite, on réalise l'échelle de **charge par ordre décroissant** : du maximum de charges + (1) jusqu'au maximum de charges - (3), et on associe à chaque intervalle les 4 valeurs de **pKa par ordre croissant**.



On calcule le $pH_i(P2F1) = (2,2 + 8,3) / 2 = 5,25$

Plus le pH_i est faible, plus c'est acide, donc le fragment P2F1 est plus acide que le fragment P1F1.

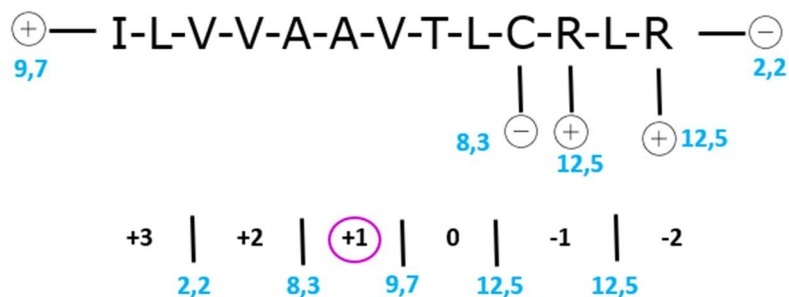
E FAUX Item neutralisé. Le fragment C-term du peptide 2 est : I-L-V-V-A-A-V-T-L-C-R-L-R.

Comme pour l'item précédent, on note les **différentes charges** portées par le fragment :

- + en N-term avec le groupement NH_3^+ libre de l'isoleucine ;
- en C-term avec le groupement COO^- libre de l'arginine ;
- avec la chaîne latérale de la cystéine ;
- + avec la chaîne latérale de l'arginine (x2).

On cherche dans la table les **valeurs de pKa** correspondantes : le pKa_2 de l'isoleucine, le pKa_1 et le pKa_R de l'arginine et le pKa_R de la cystéine .

Ensuite, on réalise l'échelle de **charge par ordre décroissant** : du maximum de charges + (3) jusqu'au maximum de charges - (2), et on associe à chaque intervalle les 5 valeurs de **pKa par ordre croissant**.



A $pH=9$, le peptide 2 est chargé +.

Question 7 : ADE

Les mutations gain de fonction de FGFR3 observées chez les patients atteints d'achondroplasie peuvent également être retrouvées dans les tumeurs de certains patients atteints de cancer de la vessie.

A propos des mutations somatiques de FGFR3 dans les cancers de la vessie, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elles ne sont présentes que dans les cellules tumorales.
- B. Elles peuvent être transmises à la descendance.
- C. Elles peuvent être identifiées par analyse de leucocytes circulants.
- D. Elles peuvent conférer un avantage sélectif aux cellules qui les portent.
- E. Elles peuvent modifier l'activité catalytique du récepteur.

A VRAI En effet, ce sont des mutations acquises pendant la vie qui ne sont présentes que dans les cellules tumorales.

B FAUX Ces mutations ne sont pas présentes dans les cellules germinales de l'individu, elles ne sont pas transmises à la descendance.

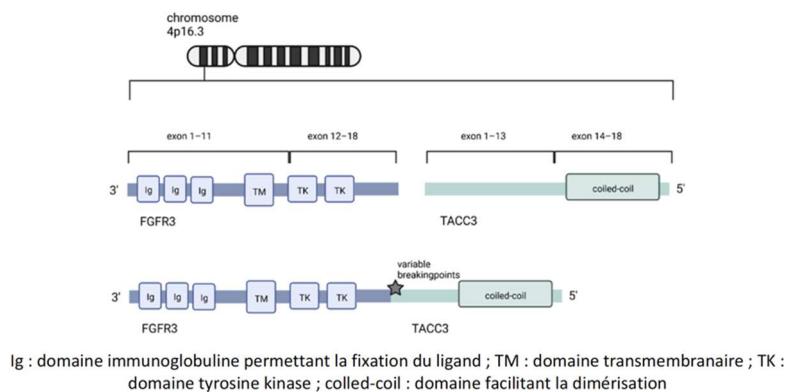
C FAUX De la même façon, les mutations n'étant présentes que dans les cellules tumorales, on ne pourra pas les retrouver dans les cellules circulantes du sang. **ITEM NEUTRALISE (car trop dur)**

D VRAI C'est l'un des mécanismes qui permet aux cellules tumorales de survivre et de se multiplier.

E VRAI

Question 8 (**): ACD

Parmi les autres altérations moléculaires de FGFR3 observées dans les cancers de la vessie, on peut retrouver des translocations, dont la plus fréquente est FGFR3::TACC3, représentée ci-dessous.



A propos de cette fusion FGFR3::TACC3, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elle résulte d'un réarrangement génomique interne au chromosome 4.
- B. Elle code pour un récepteur chimérique dépourvu d'activité catalytique.
- C. Elle code pour un récepteur chimérique capable de fixer le FGF.
- D. Elle code pour un récepteur chimérique capable de se dimériser plus facilement.
- E. Après épissage les séquences de FGFR3 et TACC3 ne sont plus en phases.

A VRAI Les deux gènes sont sur le même chromosome, il s'agit donc bien d'un remaniement interne.

B FAUX Dans la séquence finale, les domaines transmembranaires et les domaines tyrosine kinase sont toujours présents, il y a donc toujours une activité catalytique.

C VRAI Les domaines Ig sont toujours présents dans la séquence finale.

D VRAI Le domaine coiled-coil a été intégré à la séquence du récepteur, c'est un domaine qui permet de faciliter la dimérisation.

E FAUX Ce remaniement a lieu au niveau de l'ADNg, donc avant l'épissage. L'épissage ne va donc pas séparer les deux parties.

Question 9 : BCDE

Les patients porteurs d'altérations tumorales de FGFR3 peuvent être traités par l'erdafitinib, un inhibiteur ciblant la famille de récepteurs au FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 et FGFR4).

A propos des récepteurs FGFR1 à FGFR4, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Ils présentent la même structure primaire.
- B. Ils contiennent des domaines fonctionnels similaires.
- C. Ils dérivent d'un ancêtre évolutif commun.
- D. Ils présentent des structures tertiaires similaires.
- E. Ils présentent une forte homologie de séquence.

A FAUX Même structure primaire = même séquence polypeptidique. Ainsi, deux récepteurs ayant la même structure primaire sont les mêmes récepteurs.

B VRAI Une famille de protéines a des domaines fonctionnels similaires.

C VRAI Une famille de protéines a un ancêtre évolutif commun.

D VRAI Les protéines d'une même famille se ressemblent structurellement. Elles présentent ainsi des structures tertiaires similaires (cf item B, domaines similaires).

E VRAI Une famille de protéines a une homologie de séquence protéique au moins supérieur à 30%.

Question 10 – Enzymologie : ABDE

La constante de dissociation (Kd) et la concentration inhibitrice 50 (IC50) de l'erdafitinib pour les récepteurs FGFR1 à FGFR4 et le VEGFR ont été mesurées in vitro. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous et exprimés nmol/L.

	Kd (nmol/L)	IC50 (nmol/L)
FGFR1	0,24	1,2
FGFR2	2,2	2,5
FGFR3	1,1	3
FGFR4	1,4	5,7
VEGFR2	6,6	36,8

A partir de ces données, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant l'erdafitinib ?

- A. Son affinité pour FGFR3 est supérieure à celle pour FGFR2.
- B. Il présente une sélectivité relative pour la famille FGFR.
- C. il inhibe préférentiellement VEGFR2.
- D. Sa constante d'affinité (Kaff) pour FGFR3 est environ égale à 0,9 L/nmol.
- E. C'est un inhibiteur 2,5 fois plus puissant de FGFR1 que de FGFR3.

A VRAI Kd est inversement proportionnelle à l'affinité. Donc si kd est plus faible l'affinité sera supérieur car il se dissocie moins.

B VRAI en effet il se fixe sur cette famille de recepteur.

C FAUX IC50 haute donc il faut mettre en présence d'une grande quantité d'inhibiteur avant que ce soit efficace.

D VRAI $1/K_d = k_{\text{aff}}$ donc $1/1,1 = k_{\text{aff}} = 0,909$

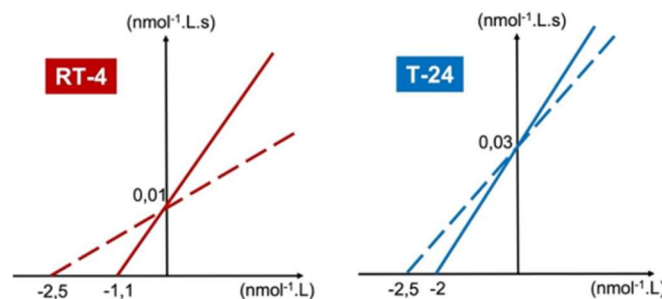
E VRAI La puissance est déterminé par l'IC50. Ici on a FGFR1 : IC50 = 1,2 et FGFR=3 $\rightarrow 3/1,2 = 2,5$

Question 11 – Enzymologie (): CD**

Deux lignées cellulaires de cancer de la vessie ont été utilisées pour mesurer la cinétique enzymatique de FGFR3 en présence (trait plein) ou en absence (trait pointillé) de l'erdafitinib.

La lignée RT-4 (en rouge, à gauche) présente une translocation FGFR3::TACC3 alors que T-24 (en bleu, à droite) a un statut FGFR3 sauvage.

Les résultats sont présentés ci-dessous (représentations de Lineweaver-Burk, la légende des axes a volontairement été supprimée).



A partir de ces données expérimentales, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'erdafitinib est un inhibiteur non compétitif de FGFR3.
- B. La Vmax de FGFR3 dans les T-24 est 3 fois supérieure à celle observée dans les RT-4.
- C. Le récepteur chimérique FGFR3::TACC3 présente la même affinité que la forme sauvage en absence d'erdafitinib.
- D. le Km apparent est de 0,91 nmol.L⁻¹ dans la lignée RT-4.
- E. L'erdafitinib est plus actif dans les T-24 sauvages que dans les RT-4 avec translocation

A FAUX compétitif car km (donc l'affinité) évolue.

B FAUX Vmax inchangé car inhibiteur compétitif

C VRAI EN effet ils ont chacun un $-1/k_m = -2,5$ donc km identique donc affinité identique.

D VRAI Le km apparent est la km en présence de l'inhibiteur. Ici $-1/k_m \text{ app} = -1,1$ donc $k_{\text{mapp}} = 1/1,1 = 0,909 = 0,91$.

E FAUX Le km app de T24 est de $\frac{1}{2} = 0,5$. L'affinité est donc plus faible et donc l'erdafitinib sera plus actif sur RT4 que sur RT4

Question 12 : BCE

Au niveau physiologique, l'expression du gène FGFR3 est régulée positivement par le facteur de transcription Sp1.

A propos de cette régulation, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Le gène codant pour Sp1 n'est présent que dans les cellules exprimant fortement FGFR3.
- B. Sp1 doit se fixer au niveau de séquences régulatrices de FGFR3 pour agir.

- C. Sp1 facilite la transcription de FGFR3 en favorisant le recrutement du complexe d'initiation.
- D. Sp1 facilite le recrutement d'histones désacétylases au niveau du promoteur de FGFR3.
- E. L'expression de Sp1 permet une régulation tissu-spécifique de l'expression de FGFR3.

A FAUX Le gène est présent dans toutes les cellules de l'organisme, c'est sa régulation qui va varier selon les tissus.

B VRAI La fixation de Sp1 sur les séquences régulatrices du promoteur de Sp1 est indispensable.

C VRAI

D FAUX Au contraire, le recrutement d'histones désacétylases va inhiber la transcription en compactant la chromatine.

E VRAI C'est un mécanisme de régulation de l'expression des gènes pour que certains gènes soient plus ou moins exprimés selon le tissu.