

Université Claude Bernard  Lyon 1



Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2023 – 2024

Unité d'Enseignement **2**

Examen Terminal

Correction détaillée

**Antoine GARCIN
Emma GOSTOMSKI
Nathan GUYS
Nina PALADE
Nils PERREY
Thomas PORTUGAL
Alexandra TRAN
Pauline VINCENT**

Question 1 :

A propos des hydrogénoïdes, quelle(s) est(ont) la(les) réponse(s) exacte(s) ? On donne : $h = 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$; $c = 2,997 \cdot 10^8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; $e = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$. On arrondira les résultats à un chiffre après la virgule.

- A. L'énergie d'ionisation de ${}_4\text{Be}^{3+}$ initialement à l'état fondamental est égale à 217,6 eV.
- B. La longueur d'onde permettant l'ionisation de ${}_4\text{Be}^{3+}$ initialement à l'état fondamental est inférieure ou égale à 5,7 nm.
- C. Lors de la désexcitation de ${}_4\text{Be}^{3+}$ du niveau 4 vers le niveau fondamental, quatre photons d'énergies différentes peuvent être émis.
- D. L'excitation de ${}_7\text{N}^{6+}$ au quatrième niveau excité nécessite 639,7 eV.
- E. La longueur d'onde permettant d'ioniser ${}_4\text{Be}^{3+}$ (pour $n=1$) est supérieure à celle permettant d'ioniser ${}_7\text{N}^{6+}$ (pour $n=1$).

Question 2 :

A propos de ${}_{24}\text{Cr}$, quelle(s) est(ont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Sa configuration électronique s'écrit : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^4$.
- B. ${}_{24}\text{Cr}$ possède 7 électrons dans des orbitales sphériques.
- C. ${}_{24}\text{Cr}$ possède 17 électrons dans des orbitales possédant deux plans nodaux.
- D. ${}_{24}\text{Cr}^+$ possède 5 électrons célibataires.
- E. ${}_{24}\text{Cr}^+$ possède entre 9 et 14 électrons de spin + 0,5.

Question 3 :

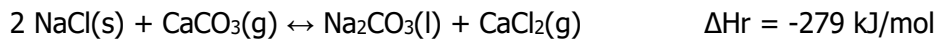
A propos de ${}_{24}\text{Cr}$. On donne le tableau de Slater, quelle(s) est(ont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

Électron étudié	Coefficients d'écran du modèle de Slater						
	Type d'électron faisant écran						
	1s	2s2p	3s3p	3d	4s4p	4d	4f
1s	0,31	0	0	0	0	0	0
2s2p	0,85	0,35	0	0	0	0	0
3s3p	1	0,85	0,35	0	0	0	0
3d	1	1	1	0,35	0	0	0
4s4p	1	1	0,85	0,85	0,35	0	0
4d	1	1	1	1	1	0,35	0
4f	1	1	1	1	0,85	0,85	0,35

- A. La configuration électronique suivante est possible : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^4$.
- B. Son électronégativité est supérieure à celle de ${}_{30}\text{Zn}$.
- C. Sa charge nucléaire effective pour un électron 3s3p est égale à 12,75.
- D. Son énergie d'ionisation est supérieure à celle de ${}_{20}\text{Ca}$.
- E. Son rayon est inférieur à celui de ${}_{24}\text{Cr}^+$.

Question 4 :

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



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

- A. Si on augmente la température, la réaction est déplacée dans le sens direct.
- B. Si on augmente la pression, la réaction est déplacée dans le sens direct.
- C. Si on diminue $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{l})$, la réaction est déplacée dans le sens direct.
- D. Si on ajoute $\text{CaCO}_3(\text{g})$, la réaction est déplacée dans le sens direct.
- E. Si on diminue $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{l})$, la température augmente.

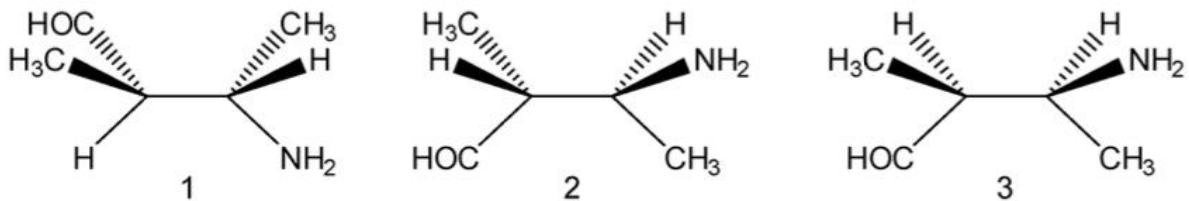
Question 5 :

Concernant les relations d'isomérisation, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) :

- A. Deux isomères de constitution possèdent des formules brutes différentes.
- B. Un composé de configuration méso possède toujours deux énantiomères.
- C. À une formule développée contenant une double liaison stéréogène et pas de carbone asymétrique correspond deux isomères de configuration.
- D. Des diastéréoisomères possèdent des formules développées identiques.
- E. L'isomérisation de conformation concerne uniquement les composés possédant au moins un carbone asymétrique.

Question 6 :

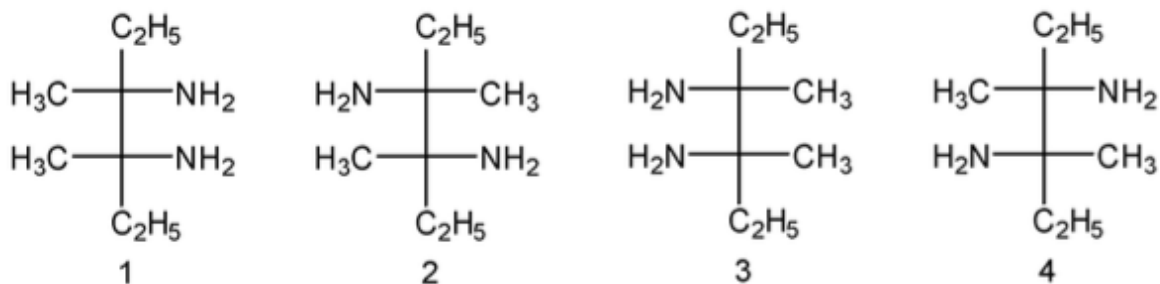
Concernant les structures 1 à 3 suivantes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?



- A. 1 possède une fonction amine primaire.
- B. 2 possède une fonction alcool secondaire.
- C. Les structures 1 à 3 sont chirales.
- D. 1 et 2 sont isomères de conformation.
- E. Un mélange constitué de 50% de 2 et 50% de 3 possède un pouvoir rotatoire nul ($\alpha = 0$).

Question 7 :

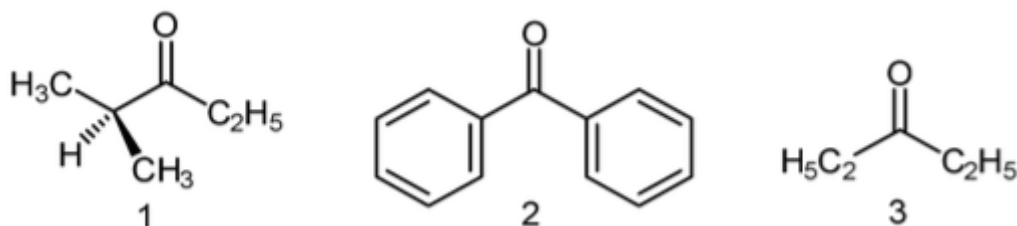
Concernant les structures 1 à 4 suivantes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?



- A. 1 et 2 sont isomères de conformation.
- B. 1 et 3 sont énantiomères.
- C. 2 et 3 sont diastéréoisomères.
- D. 2 et 4 sont énantiomères.
- E. Elles sont toutes chirales.

Question 8 :

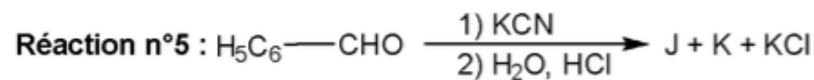
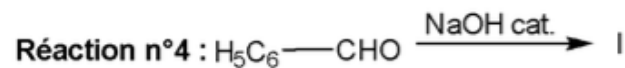
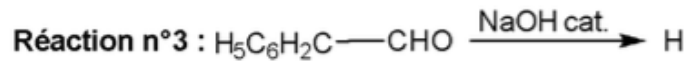
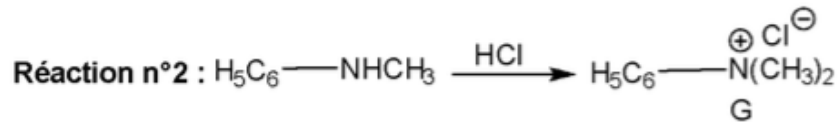
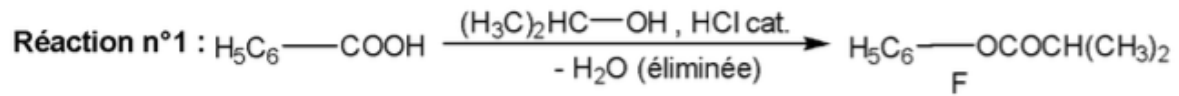
Concernant les structures 1 à 3 suivantes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?



- A. 1, traitée par KCN, conduit, après hydrolyse acide, à un mélange racémique de deux cyanhydrines énantiomères.
- B. 1, traitée par une quantité importante de NaOH et à chaud, conduit à un cétole.
- C. 2, traitée par du méthanol (H_3COH), en présence d'une quantité catalytique d'HCl, conduit à un ester.
- D. 3, traitée par une quantité importante de NaOH et à chaud, conduit à une cétone insaturée.
- E. Ce sont toutes des cétones énolisables.

Question 9 :

Concernant les réactions 1 à 5 suivantes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) :



- A. Dans la Réaction n°1, la structure proposée pour le composé F est correcte.
- B. Dans la Réaction n°2, la structure proposée pour le composé G est correcte.
- C. Dans la Réaction n°3, le composé H est un cétole.
- D. Dans la Réaction n°4, le composé I est un aldol.
- E. Dans la Réaction n°5, le mélange J + K est achiral.

Question 10 :

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

- A. Face à la survenue d'un site AP, l'ADN pol pourra introduire sur le brin fils n'importe quel nucléotide pris au hasard.
- B. Les cellules de mammifères subissent 5 à 10 000 dépurinations chaque jour.
- C. La désamination spontanée et l'altération des bases par oxydation induisent des mutations au bout de deux réplifications.
- D. Le système MMR permet de corriger les mésappariements oubliés par la fonction de « proofreading » lors de la réplication.
- E. Les adduits d'ADN sont formés par des liaisons covalentes entre l'ADN et une molécule étrangère.

Question 11 :

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

- A. Le benzo[a]pyrène est un facteur environnemental génotoxique induisant, entre autres, la formation d'adduits d'ADN.
- B. La photolyase répare les dimères de thymine chez l'Homme.
- C. Les polyADPribose polymérase (PARP) participent à la réparation par recombinaison homologue.
- D. Les inhibiteurs de PARP sont actuellement utilisés dans le traitement des cancers présentant des mutations BRCA.
- E. La réparation par recombinaison homologue est un système de réparation qui peut être amplifié chez E. coli après activation de la fonction protéolytique de RecA.

Question 12 :

A propos de la réplication de l'ADN, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. La primase synthétise les amorces d'ADN nécessaires à l'initiation de la réplication.
- B. La fidélité de l'ADN polymérase permet un taux d'erreur d'environ une erreur toutes les 10^7 paires de bases.
- C. Un polysome permet la synthèse par polymérisation de l'ADN.
- D. L'ADN polymérase a initié la réplication sur les deux brins chez les Eucaryotes.
- E. Les surenroulements négatifs de l'ADN induits par la gyrase résultent de la diminution de contraintes physiques sur la molécule d'ADN.

Question 13 :

A propos des ARN, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Le mécanisme d'épissage fait intervenir des ribonucléoprotéines snRNP.
- B. La maturation des ARNr eucaryotes ainsi que leur assemblage avec les protéines ribosomiques ont lieu dans le noyau cellulaire.
- 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 fait partie des éléments nécessaires à l'export des ARN messagers matures eucaryotes du noyau vers le cytoplasme cellulaire.

Question 14 :

A propos de la réplication de l'ADN, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les séquences répétées présentes au niveau des télomères humains résultent de l'activité d'une reverse transcriptase.
- B. Si l'activité cellulaire de la primase est faible ou nulle, on observe un raccourcissement des chromosomes humains après chaque division cellulaire de la taille des amorces d'ARN.
- C. Les séquences répétées présentes au niveau des télomères humains sont des séquences répétées dispersées.
- D. La réplication des chromosomes humains s'initie et s'effectue par petites portions et de manière synchrone.
- E. Le raccourcissement des télomères humains induit la sénescence réplivative.

Question 15 :

A propos de la transcription chez les procaryotes, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. La forme holoenzyme de l'ARN polymérase procaryote comporte 2 sous-unités α , 1 sous-unité β , 1 sous-unité β' , et le facteur σ .
- B. La séquence signal d'arrêt de la transcription est un palindrome parfait.
- C. La séquence signal d'arrêt de la transcription sera transcrite.
- D. La présence de la protéine Rho est suffisante pour induire l'arrêt de la transcription.
- E. Les fluoro-quinolones sont des inhibiteurs de la transcription utilisés dans le traitement de la tuberculose.

Question 16 :

Concernant le cholestérol et sa biosynthèse, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Sa biosynthèse passe par la condensation de 6 isoprènes pour aboutir au squalène.
- B. Un isoprène résulte de la réaction de 2 molécules d'acétylCoA puis d'une décarboxylation.
- C. L'étape limitante de sa biosynthèse est celle correspondant à la formation du produit intermédiaire, le mévalonate.
- D. Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMG CoA réductase utilisés dans le traitement de l'hypercholestérolémie.
- E. Les statines par baisse de la synthèse du cholestérol, augmente l'expression des récepteurs aux HDL à la surfaces des cellules.

Question 17 :

A propos des androgènes et leur biosynthèse, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Elle peut être réalisée dans la zone réticulée de la glande surrénale.
- B. La testostérone est synthétisée dans la zone réticulée de la glande surrénale.
- C. La testostérone a une activité glucocorticoïde.
- D. La testostérone peut être aromatisée en estradiol.
- E. La testostérone peut être convertie en dihydrotestostérone, molécule inactive, par une 5 α -réductase.

Question 18 :

Concernant le galactose, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Il peut provenir de la dégradation du lactose.
- B. C'est un épimère du glucose par changement de la configuration sur le carbone asymétrique en position 2.
- C. Dans sa forme cyclique, une oxydation sur le carbone 1 donne l'acide galacturonique.
- D. C'est un cétohexose.
- E. La galactosémie congénitale entraîne une accumulation de galactose par déficit d'une enzyme permettant sa conversion en glucose.

Question 19 :

Concernant le glucose, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. C'est un constituant de l'amidon, de la cellulose et du glycogène.
- B. Deux molécules de glucose associées correspondent à du maltose ou de l'isomaltose.
- C. Le glucose peut être interconverti en fructose en passant par le sorbitol.
- D. Sous forme de glucuronate, c'est un constituant important des glycosylaminoglycanes (GAG).
- E. Sa forme cyclique est principalement sous forme furanique.

Question 20 :

Concernant les glycosylaminoglycanes (GAG), quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?.

- A. Ils sont des constituants des protéoglycanes.
- B. Ils sont composés d'un nombre élevé d'unités disaccharidiques répétées.
- C. Ce sont des constituants des glycoprotéines.
- D. Ce sont des constituants importants des tissus squelettiques comme le cartilage.
- E. Ils sont liés à des protéines comme les immunoglobulines.

Question 21 :

Concernant le catabolisme des acides gras (AG), quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Le glucagon active cette voie en se fixant sur un récepteur couplé à une protéine G qui permettra d'augmenter la concentration en intracellulaire d'AMPc (AMP cyclique)
- B. L'acide gras est activé par la fixation d'un coenzyme A avant sa dégradation.
- C. L'acide gras est transporté dans la mitochondrie par une navette carnitine.
- D. L'oxydation du carbone α est réalisé grâce à du FAD et du NAD.
- E. Le produit final est le pyruvate.

Question 22 :

Concernant la cétonèse, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Elle se produit dans le muscle.
- B. C'est la condensation d'acétylCoA provenant du catabolisme des acides gras.
- C. Elle fait intervenir l'HMG-CoA synthase, enzyme commune à la biosynthèse du cholestérol.
- D. Elle est la conséquence d'une concentration excessive d'oxaloacétate.
- E. Elle permettra de fournir de l'acétoacétate au cerveau.

Question 23 :

Après une prise alimentaire, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. L'amidon peut pénétrer dans la cellule et être transporté jusqu'au foie par la veine porte.
- B. Pour une glycémie normale, le transporteur GLUT1 laisse entrer en permanence du glucose dans le globule rouge.
- C. L'insuline sécrétée favorise l'entrée du glucose dans le muscle par le transporteur GLUT4.
- D. Le glucagon sécrété favorise l'entrée du glucose dans les cellules du cerveau par le transporteur GLUT3.
- E. Le galactose utilise les mêmes transporteurs que le glucose.

Question 24 :

Concernant l'hexokinase, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Elle permet la phosphorylation, du glucose, du galactose et du fructose.
- B. La glucose-6-P l'active par régulation allostérique.
- C. Son expression est favorisée par l'insuline.
- D. Son affinité pour le glucose est faible avec une activité optimale pour une glycémie supérieure à 5 mmol/L.
- E. Elle permet la glycolyse dans le globule rouge.

Question 25 :

Concernant le cycle de Krebs, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. C'est un carrefour entre les voies d'anabolisme et de catabolisme.
- B. Le citrate généré inhibe la lipogénèse.
- C. Le succinyl-CoA est un régulateur négatif de l' α -cétoglutarate déshydrogénase.
- D. La succinate déshydrogénase est une enzyme commune avec la chaîne respiratoire permettant de générer du FADH₂.
- E. L'oxaloacétate consommé est notamment régénéré à partir du pyruvate par la pyruvate carboxylase.

Question 26 :

Concernant le métabolisme dans le muscle, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Le pyruvate produit par la glycolyse subira une fermentation avec la génération d'éthanol.
- B. Le muscle peut stocker le glucose sous forme de glycogène.
- C. Lors d'un exercice intense, le pyruvate peut être métabolisé en lactate en conséquence d'une anaérobiose relative.
- D. Lors d'un exercice intense le pyruvate peut être métabolisé en lactate en conséquence d'une forte production de NADH,H⁺ par la glycolyse.
- E. Il utilise exclusivement du glucose comme substrat pour produire de l'ATP.

Question 27 :

Concernant la biosynthèse des acides gras, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A. Elle est réalisée à partir de l'acétyl-CoA provenant notamment de la glycolyse ou du métabolisme des acides aminés.
- B. L'acétyl-CoA est transporté en dehors de la mitochondrie par une navette carnitine.
- C. L'étape clé est la biosynthèse de malonyl-CoA.
- D. L'insuline active l'acétyl-CoA carboxylase par un mécanisme de déphosphorylation.
- E. L'acétyl-CoA carboxylase est activée allostériquement par le palmitoyl-CoA.

DL 1

Énoncé pour les questions 1 et 2

La figure A représente un acide gras que l'on nommera a. La figure B contient 3 tableaux.

On considèrera que les huiles sont en majorité composées de triglycérides et donc que la quantité de « moles » de liaisons ester est la même pour toutes.

On notera M_{ad} , M_b , M_p , et M_c , les « masses molaires » moyennes des huiles d'amande douce, de bourrache, de palme et de coco, respectivement.

On précise également que l'on utilise des conditions de chromatographie liquide à haute pression (HPLC) pour lesquels un acide tout-cis-(9,12,15) octadécatriénoïque à un temps de rétention inférieur à celui d'un acide cis (9) hexadécanoïque et supérieur à celui d'un acide dodécanoïque.

Aide aux calculs : $M_{KOH} = 56,1 \text{ g/mol}$. $M_{I2} = 253,8 \text{ g/mol}$.

Figure A

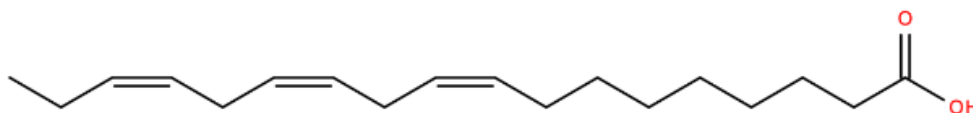


Figure B

Tableau 1 Indice d'iode et de saponification de différentes huiles

	Indice d'iode	Indice de saponification (KOH)
Huile d'amande douce	92	191
Huile de Bourrache	153	192
Huile de palme	53	198
Huile de coco	9	248

Tableau 2

Composition en acide gras de l'huile d'amande douce	
1. Acide oleique	70%
2. Acide linoléique	25%
3. Acide palmitoléique	1%
4. Acide palmitique	6%
5. Acide stéarique	2%
6. Acide laurique	1%
Vitamine E	0,03%
Vitamine D	Traces

Tableau 3

Composition en acide gras de l'huile de coco	
1. Acide caproïque (C6:0)	0,60%
2. Acide caprylique (C8:0)	7,50%
3. Acide caprique (C10:0)	6%
4. Acide laurique	44,60%
5. Acide myristique	16,80%
6. Acide palmitique	8,20%
7. Acide stéarique	2,80%
8. Acide oléique	5,80%
9. Acide linoléique	1,80%
Vitamine E	0,029%
Vitamine K	Traces

Question 1 :

Cocher la(les) réponse(s) juste(s) :

- A. L'huile d'amande douce est composée à plus de 90% d'acides gras insaturés
- B. L'huile d'amande douce a un pourcentage plus important d'acide octadécanoïque
- C. Les huiles d'amande douce et de coco contiennent toutes les deux les acides gras essentiels nécessaires à l'organisme
- D. Ni l'huile d'amande douce, ni l'huile de coco ne possède l'acide gras représenté sur la figure A
- E. L'huile de coco contient plus d'acides gras de la série omega-3

Question 2 :

Cocher la(les) réponse(s) juste(s) :

- A. L'huile de coco a un indice d'iode plus faible car elle possède moins d'acides gras insaturés
- B. La température de fusion de l'huile d'amande douce est plus faible que celle de l'huile de coco
- C. Avec les données de l'énoncé, je peux dire que $M_{ad} = 2 \times M_c$
- D. L'huile de bourrache contient environ 1,66 fois plus d'insaturations que l'huile d'amande douce par unité de masse
- E. Pour saponifier 1kg d'huile de bourrache, j'utiliserai environ 153g de KOH

Question 3 :

Cocher la(les) réponse(s) juste(s) :

- A. En chromatographie gazeuse, les 3 premiers acides gras de l'huile d'amande douce, ont tous un temps de rétention inférieur à celui de l'acide gras A.
- B. En chromatographie en phase gazeuse, les 4 premiers acides gras de l'huile d'amande douce seront détectés dans l'ordre suivant : 4, 3, 2, 1.
- C. En chromatographie HPLC, dans les conditions données, les quatre derniers acides gras de l'huile d'amande et l'acide gras a seront détectés dans l'ordre suivant : 6, a, 3, 4,
- D. En chromatographie HPCL, dans les conditions données, les acides gras 1 à 7 de l'huile de coco seront détectés dans l'ordre suivant : 1, 2, 3, 5, 4, 6, 7
- E. En chromatographie sur couche mince, tous les acides gras représentés migreront plus que les phospholipides mais moins que les triglycérides

DL 2

Question 1 :

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

- A. Il est synthétisé *de novo* principalement au niveau du foie.
- B. Il est précurseur de vitamines dont la vitamine E.
- C. Le cholestérol exogène est absorbé au niveau des entérocytes sous forme d'ester de cholestérol.
- D. Il est transporté dans le sang sous forme de lipoprotéine.
- E. Les statines inhibent la synthèse de cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA réductase.

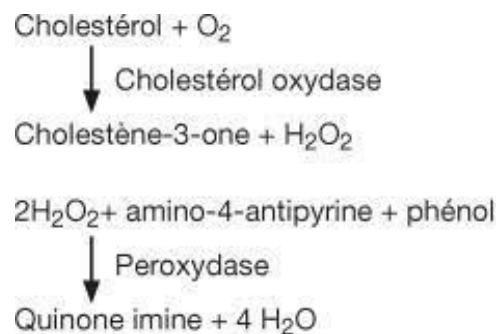
Question 2 :

A propos des lipoprotéines plasmatiques quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Le dosage des lipoprotéines sériques se fait par électrophorèse.
- B. Les lipoprotéines sont d'autant plus denses qu'elles sont riches en lipides.
- C. Les LDL ou "low density lipoprotein" sont les lipoprotéines les plus riches en cholestérol.
- D. Les HDL ou "high density lipoprotein" amène le cholestérol vers les tissus périphériques.
- E. Des dyslipidémies peuvent subvenir suite à des mutations des récepteurs aux lipoprotéines.

Question 3 :

Pour évaluer le phénotype des différents membres de cette famille vous dosez leur cholestérol plasmatique par la méthode ci-dessous :

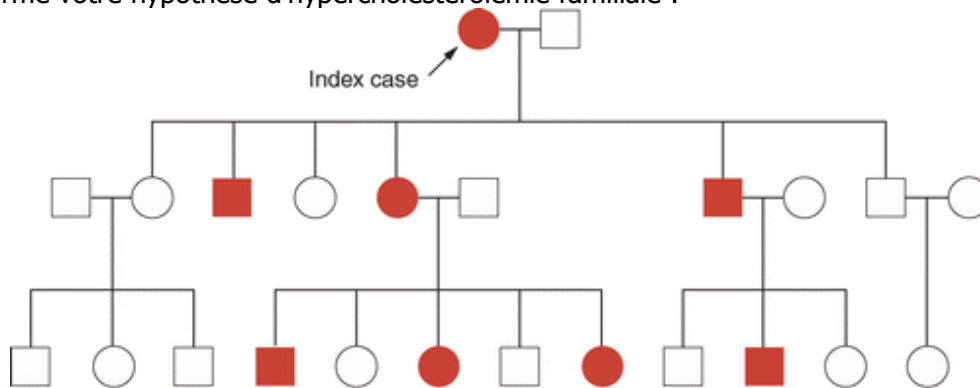


A propos de ce dosage, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Il s'agit d'un Immunodosage.
- B. Le mélange réactif doit obligatoirement contenir de l'eau oxygénée (H_2O_2).
- C. La réaction va conduire à l'accumulation d'un composé coloré photométrable.
- D. Plus le cholestérol plasmatique est élevé, plus l'absorbance mesurée augmente.
- E. La quantité de cholestérol oxydase est limitante dans ce dosage.

Question 4 :

Ce dosage (ainsi que le reste du bilan lipidique) vous permet d'établir l'arbre familial ci-dessous qui confirme votre hypothèse d'hypercholestérolémie familiale :



Quel mode de transmission évoquez-vous pour cette maladie ?

- A. Autosomique récessif.
- B. Autosomique dominant.
- C. Récessif lié à l'X.
- D. Dominant lié à l'X.
- E. Mitochondriale.

Question 5 :

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie métabolique rare dont la fréquence est approximativement de 1/315000. Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La fréquence des hétérozygotes atteints est d'environ 3,6/1000.
- B. La fréquence de l'allèle pathologique est d'environ 1,8/1000.
- C. Une consanguinité importante explique le grand nombre de cas au sein de cette famille.
- D. En cas d'union entre 2 cousins atteints, le risque d'avoir un enfant atteint est de 3 sur 4.
- E. La loi de Hardy-Weinberg ne s'applique pas à cette maladie.

Question 6 :

Aucun variant pathogène n'ayant été identifié dans les gènes LDLR (codant pour le récepteur des LDL) et APOB, responsables de la majorité des hypercholestérolémies familiales, vous vous intéressez au gène PCSK9 codant pour une protéine responsable de l'internalisation puis de la dégradation lysosomiale du LDLR présent à la surface des cellules hépatiques. Les séquences de l'ADN génomique et de l'ADN complémentaire sont présentées en annexe.

A propos de ce gène, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Il contient 11 exons.
- B. Le premier exon est codant.
- C. L'élimination de l'exon 3 entraîne un décalage du cadre de lecture.
- D. La substitution c.386A>G conduit au remplacement de l'aspartate 129 par une proline.
- E. La substitution c.523+9C>T est probablement bénigne.

Question 7 :

Vous identifiez une mutation gain de fonction du gène *PCSK9* chez les différents membres de cette famille. Cette mutation pathogène entraîne une plus grande internalisation et dégradation du LDLR empêchant la clairance normale des LDL par le foie et conduisant donc à leur accumulation dans le sang et à l'élévation du cholestérol total.

Vous cherchez à en savoir plus sur la protéine PCSK9 et apprenez que pour être active, elle doit d'abord être maturée par clivage d'un peptide signal correspondant aux acides aminés 1 à 30 (voir séquences en annexe). Pour caractériser ce peptide, vous décidez de le digérer par de la trypsine et de la chymotrypsine. Les fragments obtenus sont classés du N- au C-terminal. Les acides aminés isolés sont considérés comme des fragments.

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

- A. Vous obtenez 4 fragments.
- B. Le plus long fragment a une masse d'environ 770 Da.
- C. Le fragment 2 sera élué avant le fragment 5 sur une colonne changeuse d'anions.
- D. Au pH physiologique, le fragment 1 n'est pas chargé.
- E. Les fragments 1 et 4 peuvent facilement être distingués par isoélectrofocalisation.

Question 8 :

Après le clivage du peptide signal (acides aminés 1 à 30), la maturation de PCSK9 se poursuit au niveau du réticulum endoplasmique par le clivage d'un prodomaine correspondant aux acides aminés 31 à 152 et la libération de l'enzyme active (acides aminés 153 à 692).

Pour comprendre la structure de la protéine PCSK9 sécrétée par les cellules hépatiques, vous disposez de 3 anticorps (AC1 à 3) détectant chacun l'un de ces trois segments protéiques. Vous réalisez les expériences suivantes :

Électrophorèse	AC1	AC2	AC3
Non dénaturante	Pas de bande à 3 kDa	1 bande de 72 kDa	1 bande de 72 kDa
SDS sans agent réducteur	Pas de bande à 3 kDa	1 bande de 13 kDa	1 bande de 59 kDa
SDS + agent réducteur	Pas de bande à 3 kDa	1 bande de 13 kDa	1 bande de 59 kDa

A partir de ces résultats, que pouvez-vous conclure à propos de la structure de la protéine PCSK9 sécrétée (une ou plusieurs bonnes réponses) ?

- A. Le peptide signal est conservé dans la protéine sécrétée.
- B. Seule l'enzyme active est sécrétée.
- C. L'anticorps AC2 détecte le prodomaine.
- D. Le prodomaine reste associé à l'enzyme active.
- E. Le prodomaine est lié à l'enzyme active par des ponts disulfures.

Question 9 :

Dans le cadre de sa thèse de médecine, votre interne a séquencé plusieurs autres familles atteintes d'hypercholestérolémie familiale et identifie trois variants du gène PCSK9 non décrits dans les bases de données. Il vous sollicite pour l'aider à les interpréter.

Les variants identifiés sont :

Variant	Variant nucléotidique
V1	c.27_49del
V2	c.208-1G>A
V3	c.653G>C

Pour rappel, le peptide signal correspond aux acides aminés 1 à 30, le prodomaine aux acides aminés 31 à 152 et l'enzyme active aux acides aminés 153 à 692.

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

- A. Le variant V1 entraîne un décalage de cadre de lecture.
- B. Le variant V1 perturbe probablement la maturation de PCSK9.
- C. Le variant V2 abolit un site donneur d'épissage.
- D. Le variant V2 conduit probablement à un prodomaine amputé.
- E. Le variant V3 pourrait modifier l'activité catalytique de PCSK9.

Question 10 :

Les chercheurs se sont intéressés à cette enzyme et ont pu démontrer que son inhibition permettait de réduire de manière importante les taux de cholestérol plasmatique en augmentant la présence de LDLR à la surface des hépatocytes et en facilitant ainsi la clairance du LDL-cholestérol. Leur première approche a été de développer un anticorps monoclonal neutralisant. Ce nouveau médicament est actuellement testé en phase III.

A propos de cet anticorps monoclonal, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Il reconnaît plusieurs épitopes de PCSK9.
- B. Il est constitué d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère reliées par des ponts disulfures .
- C. Il présente un fragment constant (Fc) caractéristique de l'espèce dans lequel il a été produit.
- D. Il est classiquement produit par immunisation de lapins par de la protéine PCSK9 humaine.
- E. Il modifie l'affinité de l'enzyme pour son substrat.

Question 11 :

La seconde approche proposée par les chercheurs utilise l'interférence ARN. Elle est actuellement testée dans des essais de phase II.

A propos de l'interférence ARN, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Les ARN interférents sont traduits en protéines.
- B. Les micro-ARN sont codés par des gènes nucléaires.
- C. Les ARN interférents favorisent la traduction de l'ARNm cible.
- D. Les ARN interférents peuvent entraîner le clivage de l'ARNm cible.
- E. Les ARN interférents acquièrent une structure en épingle à cheveux.

Question 12 :

Vous décidez de développer votre propre ARN interférent contre PCSK9 en ciblant la séquence allant de c.370 à c.394 (voir séquences en annexe).

Parmi les séquences suivantes, laquelle devez-vous retenir pour votre siRNA ?

- A. 5'-GGCTGTCGTGCGTAGAGGTAAGGAC-3'
- B. 5'-CCAGCAGGTCGCCACTCATCTTCAC-3'
- C. 5'-CACTTCTACTCACCGCTGGACGACC-3'
- D. 5'-GGTCGTCCAGCGGTGAGTAGAAGTG-3'
- E. 5'-GTGAAGATGAGTGGCGACCTGCTGG-3'

Question 13 :

Enfin vous vous intéressez à la régulation transcriptionnelle de PCSK9. Vous apprenez que son expression est contrôlée par SREBP-2 qui se fixe sur le promoteur de PCSK9 au niveau d'éléments de réponses nommés SRE. Ce facteur de transcription est activé en cas de diminution du cholestérol intra cellulaire et il augmente l'expression de PCSK9. Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Toutes les cellules somatiques expriment SREBP-2.
- B. La séquence promotrice du gène PCSK9 est identique dans toutes les cellules somatiques.
- C. Le niveau de transcription de PCSK9 est constant au cours du temps.
- D. La fixation de SREBP-2 est favorisée par la méthylation de la région promotrice de PCSK9.
- E. SREBP-2 contient obligatoirement un domaine de fixation à l'ADN.