

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**

Correction rapide

<u>Questions</u>	<u>Réponses</u>
<u>QI</u>	
1	ABDE
2	BDE
3	ACD
4	CD
5	CD
6	AC
7	CD
8	AD
9	E
10	ABCDE
11	ADE
12	BD
13	ABCE
14	AE
15	AC
16	ACD
17	AD
18	AE
19	ABCD
20	ABD
21	ABC
22	BCE
23	BCE
24	AE
25	ACDE
26	BCD
27	ACDE
<u>DL1</u>	
1	AD
2	ABD

3	ACE
<u>DL2</u>	
1	ADE
2	ACE
3	CD
4	B
5	DE
6	BCE
7	CE
8	CD
9	ABDE
10	C
11	BDE
12	B
13	BE

Question 1 : ABDE

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

A VRAI On calcule l'énergie du niveau fondamental du ${}_4\text{Be}^{3+}$. Comme c'est un hydrogénoïde, on peut utiliser la formule suivante : $E_f = -13,6 \times \frac{Z^2}{n^2} = -13,6 \times \frac{4^2}{1^2} = -217,6 \text{ eV}$.

Mais attention, on cherche l'énergie d'ionisation donc on fait : $E_i = E_{\text{infini}} - E_f = 0 - (-217,6) = 217,6 \text{ eV}$.

B VRAI Ici, on utilise la formule $E = \frac{hc}{\lambda}$ et on en déduit que

$$\lambda_i = \frac{hc}{E_i} = \frac{6,626 \times 10^{-34} \times 2,997 \times 10^8}{217,6 \times 1,602 \times 10^{-19}} = 5,7 \times 10^{-9} \text{ m} = 5,7 \text{ nm}.$$

Comme l'énergie et la longueur d'onde évoluent en sens inverse, on peut dire qu'il faut une longueur d'onde égale ou inférieure à 5,7 nm (car une longueur d'onde inférieure veut dire une énergie plus grande).

C FAUX Pour descendre du niveau 4 au niveau fondamental, on peut emprunter 3 voies : Celle qui va directement au niveau fondamental qui donne donc un photon.

Celle qui passe par tous les niveaux qui donne donc 3 photons (4-> 3, 3->2, 2->1)

Celle qui passe par le niveau 2 (4->2, 2->1)

Cela nous fait donc 5 photons différents.

D VRAI Ici 2 méthodes sont possibles : dans les deux cas attention 4^e niveau excité = $n=5$

Soit on fait un seul calcul :

$$\Delta E = 13,6 \times Z^2 \times \left(\frac{1}{n_{\text{initial}}^2} - \frac{1}{n_{\text{final}}^2} \right) = 13,6 \times 7^2 \times \left(\frac{1}{1^2} - \frac{1}{5^2} \right) = 639,7 \text{ eV}$$

Soit on calcule l'énergie des niveaux initiaux et finaux et on soustrait :

$$E_{\text{final}} = -13,6 \times \frac{7^2}{5^2} = -26,656 \text{ eV}, E_{\text{initial}} = -13,6 \times \frac{7^2}{1^2} = -666,4 \text{ eV}$$

$$\text{Donc } E_{\text{final}} - E_{\text{initial}} = -26,656 - (-666,4) = 639,7 \text{ eV}.$$

E VRAI On n'a pas forcément besoin de calculer les longueurs d'ondes associées à chacune des énergies si on sait que la longueur d'onde est inversement proportionnelle à l'énergie.

Grâce à l'item A, on sait que l'énergie d'ionisation du Be est de 217,6 eV. Si on ne l'avait pas calculée à l'item D, il faut calculer l'énergie d'ionisation de l'azote qui est donc égale à l'énergie du niveau fondamental soit 666,4 eV.

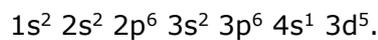
On voit que $E_{Be} < E_N$ donc $\lambda_{Be} > \lambda_N$.

Question 2 : BDE

A propos de ${}_{24}\text{Cr}$, quelle(s) est(sont) 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.

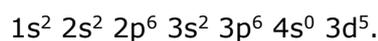
A FAUX Attention ! Le chrome fait partie des exceptions pour avoir une couche d plus stable. On préférera donc avoir une couche à demi remplie soit la configuration suivante :



B VRAI Maintenant qu'on a la bonne configuration électronique, c'est plus facile pour voir dans quel type de sous-couche se trouve chaque électron. Les orbitales sphériques font référence aux orbitales de type s, on compte donc le nombre d'électrons dans les sous-couches s de chaque couche et on trouve effectivement 7.

C FAUX Les orbitales avec deux plans nodaux sont des orbitales de type d mais attention il y a que 4 (sur 5) orbitale de type d avec deux plans nodaux puisque le dernier type d'orbitale de type d n'a pas de plan nodal. Ici, on n'a seulement 5 électrons sur une sous-couche d (ceux de la couche 3d) donc 4 électrons dans des orbitales avec deux plans nodaux.

D VRAI On commence par écrire la configuration électronique du ${}_{24}\text{Cr}^+$ en faisant attention à enlever les électrons des couches les plus superficielles en priorité :



Ici on peut voir que les seuls électrons célibataires sont ceux de la couche 3d car selon la règle de la multiplicité, ils vont avoir tendance à prendre le plus d'espace et se répartir dans les orbitales avant de s'apparier.

E VRAI Les électrons appariés ont des spins opposés donc dans une orbitale pleine il y a un électron avec un spin +0,5 et un électron avec un spin de -0,5. Donc on compte un électron de spin +0,5 dans les sous-couches 1s, 1s et 3s et 3 électrons de spin +0,5 dans les sous-couches 2p et 3p. On a donc au moins 9 électrons avec un spin de +0,5. Maintenant il faut se souvenir qu'un électron est indiscernable donc on ne peut pas déterminer le spin des électrons de la sous-couche 3d mais au maximum ils sont tous de spin +0,5. C'est pourquoi on peut avoir entre 9 et 14 électrons de spin +0,5.

Question 3 : ACD

A propos de ${}_{24}\text{Cr}$. On donne le tableau de Slater, quelle(s) est(sont) 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 ${}_{24}\text{Cr}^+$.

A VRAI Même si ce n'est pas la configuration à l'état fondamental, cette configuration est possible, elle représente un atome dans un état excité.

B FAUX On peut écrire la configuration électronique du Zn pour déterminer sa place dans le tableau périodique : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10}$. Ainsi, Cr et Zn sont sur la même ligne mais Zn est plus à droite dans le tableau périodique. Or l'électronégativité augmente vers la droite du tableau donc l'électronégativité du Cr est inférieure à celle du Zn (dans les faits elles sont presque similaires).

C VRAI Je vous remets la configuration électronique du Cr à l'état fondamental :



Maintenant on peut calculer la CNE en ne prenant en compte que les électrons sur les couches plus profondes que la couche étudiée :

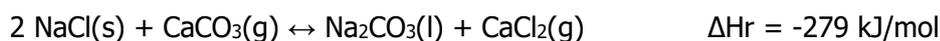
$$Z^* = Z - (7 \times 0,35 + 8 \times 0,85 + 2) = 12,75 \text{ eV}.$$

D VRAI Comme pour le Zn de l'item B, on trouve la configuration électronique du Ca pour déterminer sa place dans le tableau périodique : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2$. Ainsi on en conclue que la Ca est sur la même ligne du tableau périodique. Or, l'énergie d'ionisation augmente sur une même ligne donc l'énergie d'ionisation du Ca est inférieure à celle du Cr.

E FAUX En effet, Cr^+ a moins d'électrons donc la répulsion interélectronique est diminuée, ainsi il a une CNE plus importante que Cr. Or la formule du rayon atomique est : $r = \frac{n^{*2}}{Z^{*2}} a_0$. Donc si la CNE est plus grande, le rayon sera plus petit. Pour les anions, c'est l'effet inverse, les rayons des anions sont plus grands que les rayons des atomes correspondants.

Question 4 : CD

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.

A FAUX Lorsque l'on nous parle de température, automatiquement on regarde l'enthalpie de la réaction. Si l'enthalpie de la réaction est négative alors la réaction est exothermique et elle dégage de la chaleur dans le sens direct. A contrario si elle est positive alors la réaction est endothermique et absorbe de la chaleur dans le sens direct. Ici, l'enthalpie de notre réaction est négative donc la réaction est exothermique. Or, le système cherche toujours à aller contre notre action. Ainsi, si on augmente la température, il va plus chercher à diminuer la chaleur émise. Dans notre cas, c'est donc en allant dans le sens indirect car la réaction est exothermique.

B FAUX Les variations de pression sont représentées par les variations de quantités de molécules de gaz. Ici, il y a autant de molécules de gaz du côté des produits et du côté des réactifs. Ainsi, il n'y a pas de variation du sens de la réaction lorsque que l'on fait varier la pression.

C VRAI Le système cherche à aller contre notre action, ainsi si on diminue la quantité de l'un des produits, il va chercher à augmenter cette quantité en continuant à aller dans le sens direct de la réaction.

D VRAI Si on ajoute d'un réactif, le système va chercher à l'éliminer en allant donc dans le sens direct. Si le système allait dans le sens indirect, il rajouterait du réactif, ce qui n'est pas ce qui est souhaité.

E FAUX Si on diminue d'un produit, ici $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{(l)}$, la réaction va aller dans le sens de production de ce produit donc dans le sens direct. De plus, notre réaction est exothermique ainsi elle produit de la chaleur dans le sens direct. On peut donc en conclure que la température augmenterait car la réaction serait réalisée dans le sens direct exothermique.

Question 5 : CD

Concernant les relations d'isomérisie, 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'isomérisie de conformation concerne uniquement les composés possédant au moins un carbone asymétrique.

A FAUX Par définition, deux isomères possèdent des mêmes formules brutes (mais des formules **développées** différentes).

B FAUX Un composé méso est par définition achiral (malgré la présence de carbone asymétrique), de ce fait il ne possède pas d'énantiomère (il faut être chiral pour posséder un énantiomère).

C VRAI En effet, les liaisons stéréogènes (comme dans l'exemple ci-dessous) engendrent l'existence de 2 diastéréoisomères possible (donc 2 isomères de configuration possibles). Il est important de préciser que la molécule ne possède pas de carbone asymétrique car cela engendrerait la présence d'autres isomères de configuration (en changeant la configuration du C*).



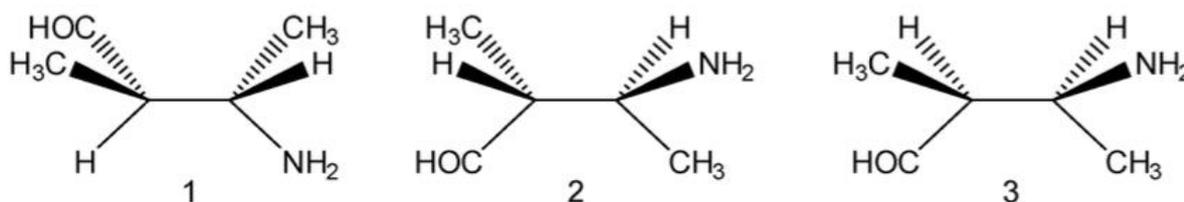
D VRAI Les diastéréoisomères sont un type d'isomère donc des molécules possédant des formules brutes identiques mais des formules développées **identiques**.

E FAUX Non, un C tétravalent pourra engendrer des conformations différentes en tournant dans l'espace qu'il soit asymétrique ou pas, exemple :



Question 6 : AC

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 ($\alpha = 0$).

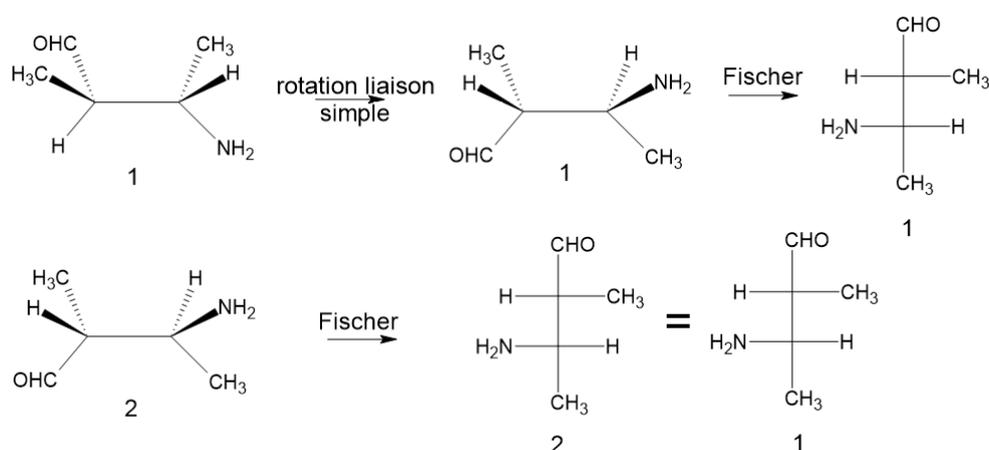
A VRAI En effet, l'azote du groupement amine de la molécule 1 est lié à 1 seul groupement carboné (et donc 2 H). C'est donc une amine primaire.

Amine I ^{aire}	Amine II ^{aire}	Amine III ^{aire}
L'azote est lié à 1 groupement carboné	L'azote est lié à 2 groupements carbonés	L'azote est lié à 3 groupements carbonés

B FAUX La molécule 2 ne possède pas de fonction alcool. Attention : le groupement -COH est un groupement aldéhyde (donc le C est doublement lié à l'O et simplement lié au H) et non pas hydroxyle -OH (où le C serait simplement lié à l'O). On le sait car sinon, le C ne serait pas tétravalent (c'est-à-dire qu'il ne posséderait pas 4 électrons sur sa couche de valence) donc ne serait pas stable (= serait sous forme ionique, donc il aurait dû y avoir une ou plusieurs charges).

C VRAI Les structures 1 à 3 possèdent toutes des C* et ne sont pas des composés mésos : ce sont donc des molécules chirales.

D FAUX Le piège ici est fourbe, les isomères de conformation sont des molécules dont la simple rotation de liaison permet d'être identiques :



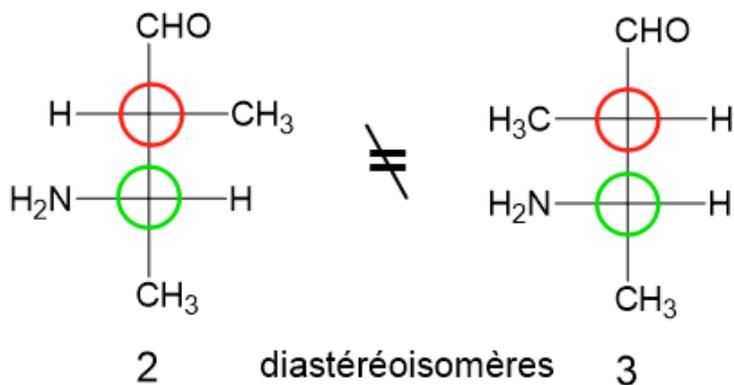
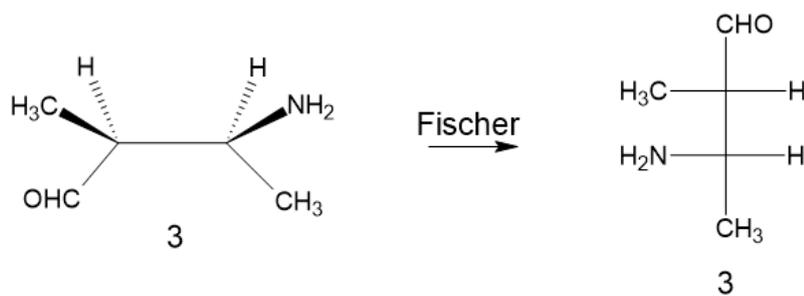
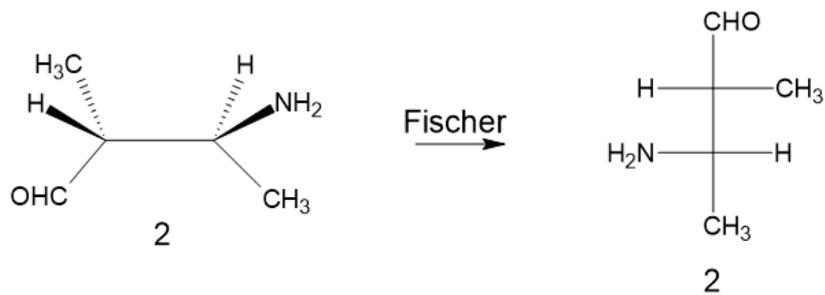
Cependant, ici il suffit de regarder la molécule 1 sous un autre angle pour retrouver la 2 et vice-versa → **même pas besoin de faire effectuer une rotation aux liaisons, c'est strictement la même molécule avec tout dans la même conformation.**

On pourrait se dire que ce sont des isomères de conformation comme il faut juste tourner la molécule, la nuance est que :

- Si il faut tourner les liaisons pour retrouver la même chose → isomères de conformation
- Ici il faut juste tourner la molécule entière, on retrouve donc strictement la même molécule sans toucher du tout aux liaisons (même en les tournant).

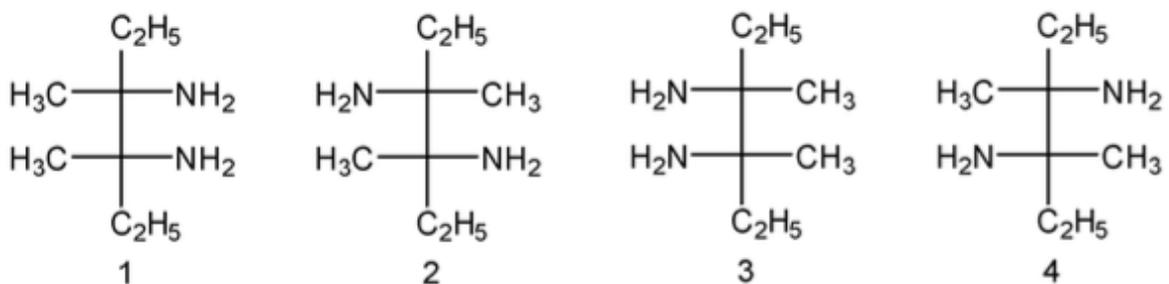
Il n'y a pas du tout besoin de toucher aux liaisons, c'est donc strictement la **même molécule, même pas un isomère de conformation.**

E FAUX Cet item revient exactement à se demander si un mélange équimolaire de 2 et 3 serait qualifié de mélange racémique (donc si 2 et 3 sont énantiomères). Or, 2 et 3 sont diastéréoisomères (et non pas énantiomères).



Question 7 : CD

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.

A FAUX 1 et 2 diffèrent par le changement de configuration d'un C* (celui d'en haut) mais pas de tous : ils sont donc diastéréoisomères et non pas isomères de conformation.

B FAUX Aux premiers abords, on peut penser que 1 et 3 diffèrent par le changement de configuration de tous les C* mais que nenni : ce sont en fait le même composé méso mais que l'on a tourné à 180° (ce sont donc les mêmes molécules donc avec la même formule développée donc ne sont pas des énantiomères).

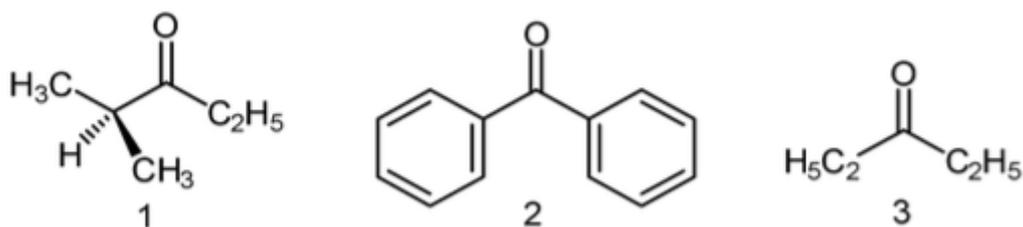
C VRAI 2 et 3 diffèrent par le changement de configuration d'un C* (celui d'en bas) mais pas de tous : ce sont donc bien des diastéréoisomères.

D VRAI 2 et 4 diffèrent par le changement de configuration de tous les C* : ce sont donc bien des énantiomères.

E FAUX Comme dit précédemment, 1 et 3 sont le même composé méso, donc par définition 1 et 3 sont achiraux.

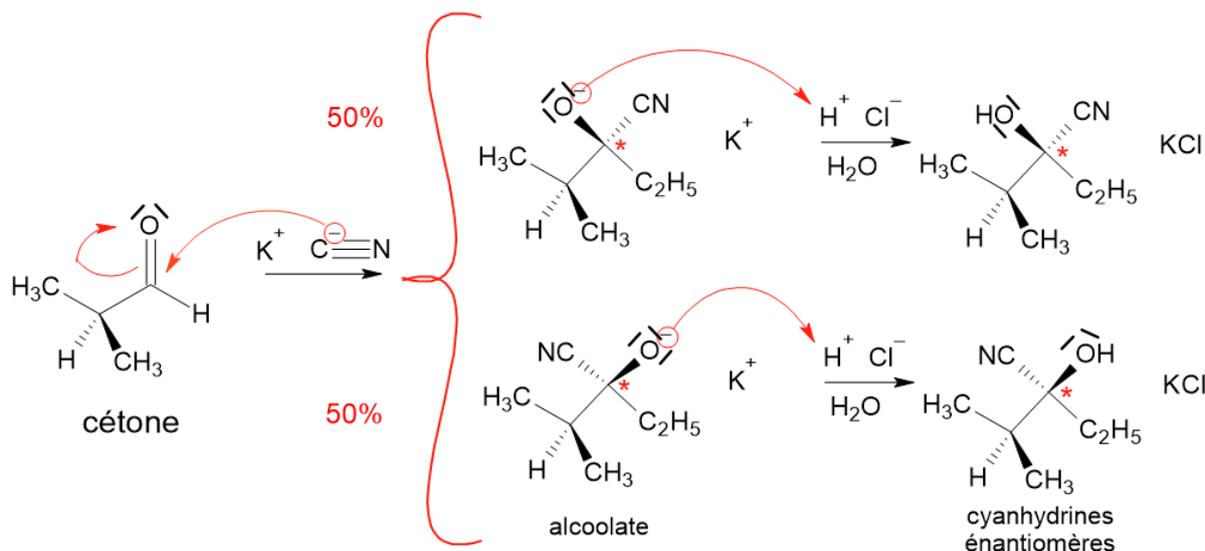
Question 8 : AD

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 (H₃COH), 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.

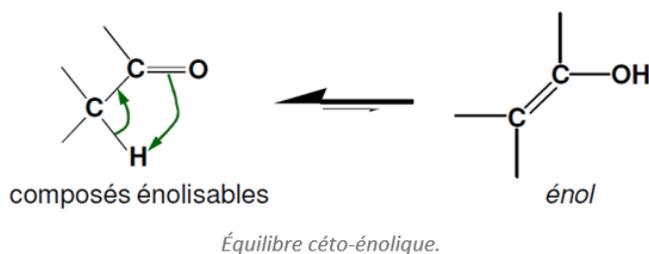
A VRAI Les réactifs sont bons pour engendrer la formation de cyanhydrines. Cependant attention à la fin de l'item : durant la réaction, formera-t-on un C* oui ou non ? Et si oui, les cyanhydrines formées seront-elles énantiomères ou diastéréoisomères ? Si le carbonyle qui réagit **ne possède pas les mêmes groupements** de part et d'autre du C doublement lié à l'O, alors il engendre la formation d'un C* (c'est le cas ici). Et si le carbonyle **ne possède pas de C*** avant la réaction (ce qui est le cas ici, attention le C à gauche est lié à 2 CH₃ !!!) alors il y aura formation de cyanhydrines **énantiomères**. L'inverse ferait des **cyanhydrines diastéréoisomères**.



B FAUX 1 étant une molécule doublement énolisable, si elle est traitée par une quantité importante de NaOH et à chaud, la réaction conduira à la formation d'une cétone insaturée et non pas un céto.

C FAUX Cette réaction s'apparente à celle de l'estérification qui ne fonctionne que si un alcool réagit avec un acide carboxylique en milieu acide. Or la molécule 2 est une cétone.

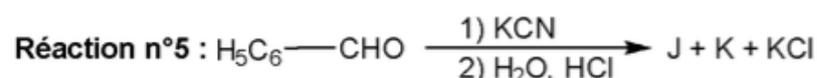
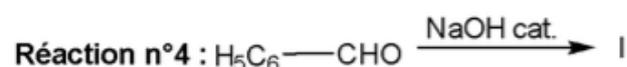
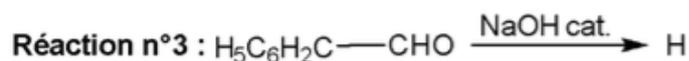
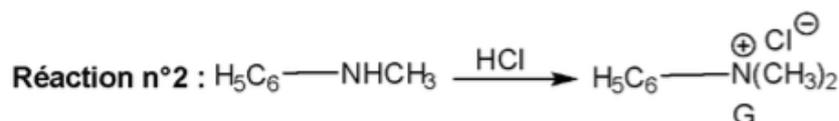
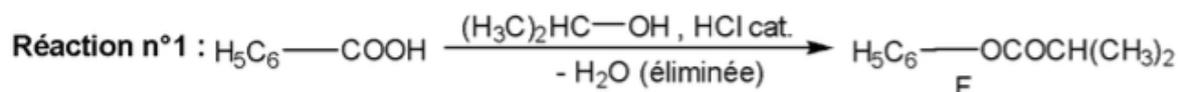
D VRAI Les réactifs sont bons pour former une cétone insaturée et 3 est doublement énolisable. Les conditions sont donc bien réunies pour former une cétone insaturée.



E FAUX 1 et 3 sont des cétones énolisables mais 2 n'est pas une cétone énolisable. Pour rappel, pour qu'un carbonyle soit énolisable il faut que le C lié au « C doublement lié à l'O » soit lui-même lié à au moins un H. Or, ce n'est pas le cas de 2.

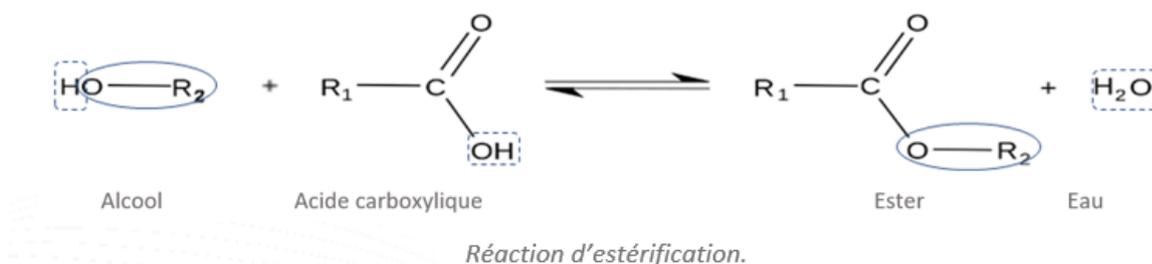
Question 9 : E

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

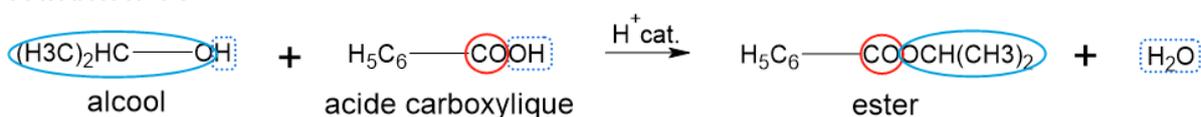


- A. Dans la Réaction n°1, la structure proposée pour le composé F est correcte.
- B. Dans la Réaction n°2, la structure proposée pour le composé G est correcte.
- C. Dans la Réaction n°3, le composé H est un cétole.
- D. Dans la Réaction n°4, le composé I est un aldol.
- E. Dans la Réaction n°5, le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

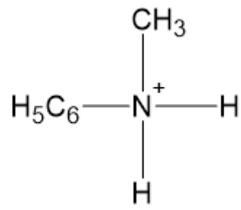
A FAUX La réaction 1 est la réaction d'estérification, cependant le composé F n'est pas le bon ester (il aurait fallu que le groupement H_5C_6 soit lié au C plutôt qu'à l'O). (schéma résumé d'estérification en haut et schéma de la réaction n°1 en bas)



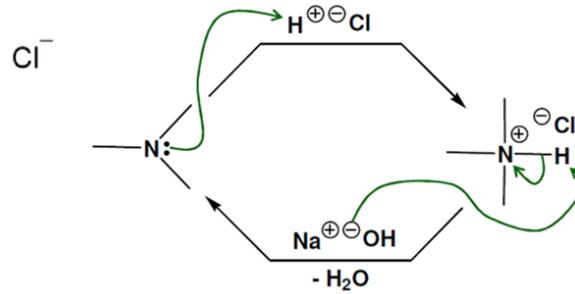
réaction n°1 :



B FAUX La réaction 2 est celle de la formation d'ammonium, le composé G aurait dû être le composé suivant (à gauche) + schéma résumé de formation d'ammonium (à droite).



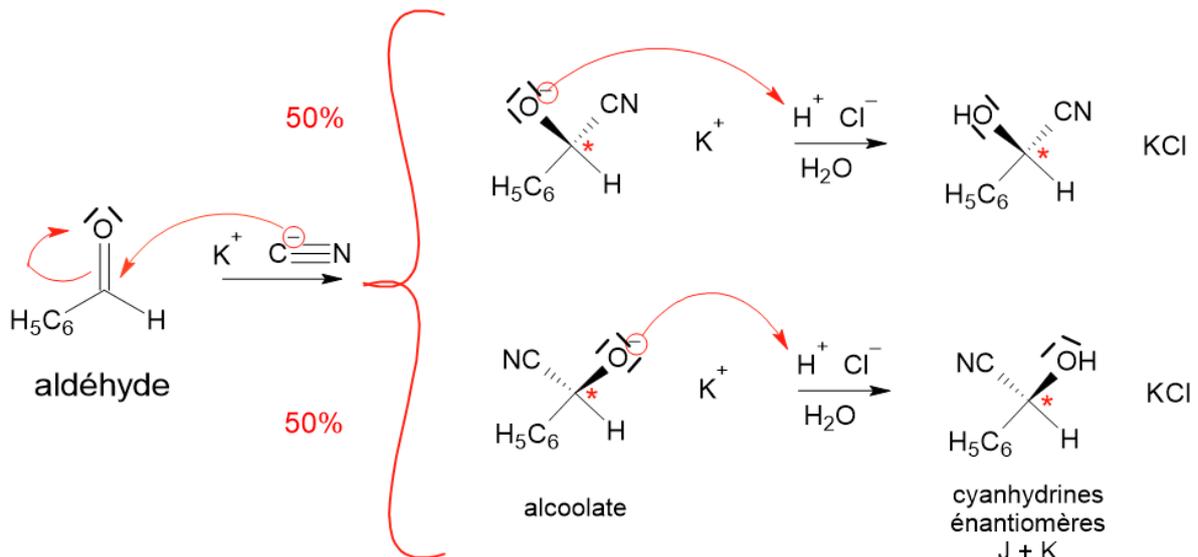
composé G



C FAUX Les réactifs sont bons cependant la molécule qui réagit est un aldéhyde (et non pas une cétone), on formera donc un aldol (et non pas un céto).

D FAUX L'aldéhyde présenté est non éolisable, le produit ne sera donc pas un aldol.

E VRAI L'item revient à se demander si les cyanhydrines formées seront-elles des énantiomères ou pas ? Oui car l'aldéhyde qui réagit ne possède pas de C* avant la réaction **et** le C du carbonyle n'est pas lié aux mêmes groupements carbonés. On peut le vérifier également en faisant la réaction :



Question 10 : ABCDE

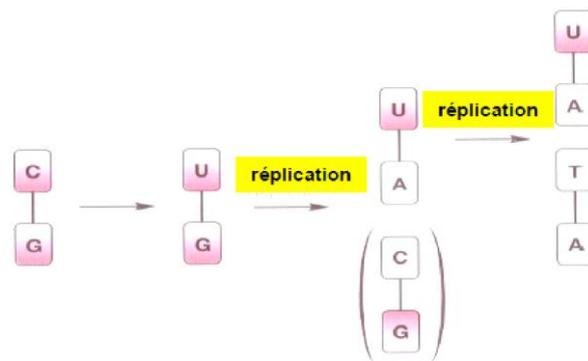
A propos de la réparation de l'ADN, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- 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 réplification.
- E. Les adduits d'ADN sont formés par des liaisons covalentes entre l'ADN et une molécule étrangère.

A VRAI Suite à la survenue d'un site AP, **lors de la réplication**, l'ADN pol pourra introduire à la place sur le brin fils n'importe quel nucléotide pris au hasard (phrase issue du diaporama). En effet, il y aura un « trou » dans la séquence, que la polymérase cherchera à combler. Cependant, si ce n'est pas lors de la réplication, l'ADN pol introduira le nucléotide complémentaire au brin antiparallèle.

B VRAI Ce mécanisme est extrêmement fréquent.

C VRAI Ça vient du cours ! La génération mère va subir un changement au niveau d'une base, ce qui signifie que lors de la première réplication (=1^{ère} génération), la base complémentaire de la base mutée (désaminée ou peroxydée) va être incorporée. Lors de la génération suivante (=2^{ème} génération), la base complémentaire de la base complémentaire sera incorporée de façon permanente, créant une mutation.



Exemple de la désamination de la cytosine en uracile : la génération mère voit un C apparié avec un G devenir un U avec un G. La première génération voit alors le U s'apparier avec un A. La deuxième génération voit un T s'apparier avec le A. La mutation est désormais présente de façon permanente.

D VRAI C'est en effet un système de réparation guidée par les groupes CH₃ qui permet d'augmenter la fiabilité en agissant juste après la réplication. Il détecte les mésappariements, qui sont alors non méthylés, et excise la partie erronée de l'ADN.

E VRAI Ces liaisons covalentes engendrent des lésions, les adduits d'ADN sont donc nocifs pour la survie de la cellule.

Question 11 : ADE

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 polymérases (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.

A VRAI Le benzo[a]pyrène, hydrocarbure aromatique polycyclique retrouvé dans la fumée de cigarette et de pots d'échappement, est métabolisé par l'organisme en métabolites génotoxiques induisant la formation d'adduits.

B FAUX Piège classique : elle n'existe pas chez l'Homme !! Elle possède bien cette fonction mais chez la bactérie et chez des eucaryotes inférieurs.

C FAUX Les polyADPribose polymérasés (PARP) participent à la réparation BER (Base Excision Repair).

D VRAI Il s'agit effectivement d'une des stratégies thérapeutiques. Il existe deux systèmes de réparation majoritaires dans la cellule : excision réparation (BER et NER) et recombinaison homologue (peut être boosté par le système SOS). Le système BER fait intervenir les PARP (cf. item ci-dessus) et la recombinaison homologue fait intervenir des protéines PARP et des protéines BRCA1 et 2.

Dans le cas des cancers avec mutations hétérozygotes de BRCA1 et 2, le système de recombinaison homologue est donc déficient. La cellule, pour tenter de survivre, va essayer de surutiliser l'excision-réparation. Il est cependant insuffisant à lui seul pour éviter que des mutations se créent, ce qui entraîne l'apparition de cancers. Le but serait donc de bloquer également la réparation par excision-réparation, de telle façon que la cellule ne puisse plus se réparer et meurt : on induit une **léthalité synthétique**. Les inhibiteurs de PARP (les PARP intervenants dans les systèmes constitutifs) sont donc utilisés dans ce but.

E VRAI L'activation de RecA permet d'augmenter la recombinaison homologue : c'est le système SOS.

Question 12 : BD

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 α initie la réplication sur les deux brins fils 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.

A FAUX Lisez bien ! Ce sont des amorces d'ARN qui sont synthétisées par la primase.

B VRAI On a *in fine* un nucléotide incorrectement apparié toutes les 10^9 bases. Mais seulement un sur 10^7 avec l'action de l'ADN polymérase :

- Polymérisation 5'-3' : 10^5
- Correction exonucléolytique 3'-5' : 10^2

Les une sur 10^2 erreurs suivantes sont liées à la correction des mésappariements contrôlée par les CH₃ ! C'est différent de l'action de l'ADN polymérase (cette information est présente sur la diapositive de conclusion, il faut bien connaître ces chiffres).

C FAUX La traduction peut s'effectuer de manière simultanée par plusieurs ribosomes (qui synthétisent en même temps) : ils forment alors un ensemble nommé **polysome** ou polyribosome, permet une accélération de la synthèse protéique donc ça ne concerne pas la réplication (polymérisation de l'ADN).

D VRAI L'ADN polymérase alpha (α) initie la réplication sur les deux brins fils, et ensuite l'ADN polymérase epsilon (ϵ) réalise l'élongation sur le brin avancé, tandis que l'ADN polymérase delta (δ) réalise l'élongation du brin retardé.

□ 5 ADN polymérases eucaryotes α , β , γ , δ , ϵ

- ADN pol α (associée physiquement à la primase):
 - Initiation/amorçage de la réplication sur les deux brins fils
 - Synthèse du brin fils sur qq nt à partir de l'amorce d'ARN synthétisée par la primase
- ADN pol δ et ADN pol ϵ :
 - Réalisent l'élongation
 - Activité polymérasique + Fonction de correction/proofreading
 - Processivité régulée par un « Clamp »: Protéine PCNA (proliferating cellular nuclear antigen)
 - ADN pol ϵ : synthèse continue du brin avancé
 - ADN pol δ : synthèse discontinue du brin retardé (fragments d'Okazaki) + finition des brins

NB:

- ADN pol γ : réplication ADN mitochondrial
- ADN pol ϵ et β : réparation de l'ADN

E FAUX Que ce soit pour des surenroulements négatifs ou positifs, les deux résultent d'une augmentation des contraintes physiques sur la molécule d'ADN. A une tension minimale, la configuration de la molécule d'ADN est stable, c'est-à-dire sans surenroulement.

Question 13 : ABCE

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

- Le mécanisme d'épissage fait intervenir des ribonucléoprotéines snRNP.
- La maturation des ARNr eucaryotes ainsi que leur assemblage avec les protéines ribosomiques ont lieu dans le noyau cellulaire.
- Un ribozyme est un ARN qui possède une activité enzymatique catalytique.
- Les ARNm eucaryotes ont leur extrémité 5' sous forme triphosphate.
- 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.

A VRAI Le mécanisme de l'épissage alternatif du pré-ARNm fait intervenir des snRNP.

B VRAI L'assemblage des ARNr avec les protéines ribosomiques a lieu dans le noyau et l'assemblage aux protéines ribosomiques a aussi lieu dans le noyau cellulaire (**la transcription a lieu dans le noyau**). Les protéines ribosomiques sont en revanche synthétisées dans le cytosol, avant de passer dans le noyau cellulaire pour s'associer aux ARN ribosomiques (sinon c'est trop gros et ça ne passe pas dans les trous de la membrane nucléaire).

C VRAI Un ARN possédant une activité enzymatique est nommé ribozyme (23S et 28S sont des ribozymes). Son activité enzymatique est celle qui permet d'assembler les AA pour donner des protéines.

D FAUX Pour devenir ARNm, le pré-ARNm a subi de nombreuses maturations. Lorsqu'il est au stade d'ARNm, il possède : une coiffe en 5' et une queue poly A en 3'. Cela entraîne que les extrémités de l'ARNm ne peuvent pas se trouver sous la forme triphosphate.

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, la queue polyA et la cap en 5'.

Question 14 : AE

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 répliative.

A VRAI C'est bien la télomérase qui va permettre de polymériser les séquences répétées présentes au niveau des télomères. La télomérase est une polymérase avec une matrice d'ARN (on a donc de l'ARN en plus des protéines donc ribonucléoprotéine) qui polymérise de l'ADN on appelle cela une reverse transcriptase (ARN vers ADN). Tout est donc bien vrai dans cet item.

B FAUX L'activité de la primase n'est pas corrélable à la taille des chromosomes. C'est si l'activité des télomérases est faible que l'on voit un raccourcissement des chromosomes humains. Si on a des primases qui fonctionnent mal alors il y aura des problèmes de réplication et donc pas de division cellulaire.

C FAUX En effet, on aura bien une séquence en **file indienne** (à la suite) qui va se répéter, c'est le motif qui est dans la matrice d'ARN de la télomérase.

D FAUX En effet la réplication des chromosomes humains se fait bien par portions mais qui s'initient les uns après les autres, de manière **asynchrone**. Toutes les origines de réplication ne sont pas activées en même temps. Elles sont activées par groupes de 20 à 80, c'est ce que l'on nomme des unités de répliations.

E VRAI C'est le bien raccourcissement des télomères qui induit la sénescence répliative. Les télomères sont 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 (partiellement compensé par la télomérase) et une fois qu'elles sont trop petites la cellule entre en sénescence. Le raccourcissement des télomères permet l'entrée de la cellule en sénescence et l'allongement des télomères permet de lutter contre !

Question 15 : AC

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.

A VRAI On a bien le facteur sigma (σ). Si le facteur sigma n'est pas lié aux quatre SU, alors l'ARN polymérase est appelée l'enzyme cœur. L'ARN polymérase procaryote est une unique enzyme sous forme multimérique.

B FAUX C'est un palindrome **imparfait**.

C VRAI Une fois transcrite, la séquence signal d'arrêt (aka le palindrome imparfait) va donner un repliement en épingle à cheveux : cela engendre une déstabilisation ARN-ADN et donc l'arrêt de la transcription.

D FAUX La protéine Rhô intervient dans le mécanisme indirect : l'hybride ARN-ADN n'est pas assez instable pour permettre la dissociation du complexe, mais ralentit ou arrête tout de même la synthèse de l'ARN, ce qui permet à la protéine Rhô de rattraper la boucle de transcription. Il faut donc également la transcription de la séquence signal d'arrêt.

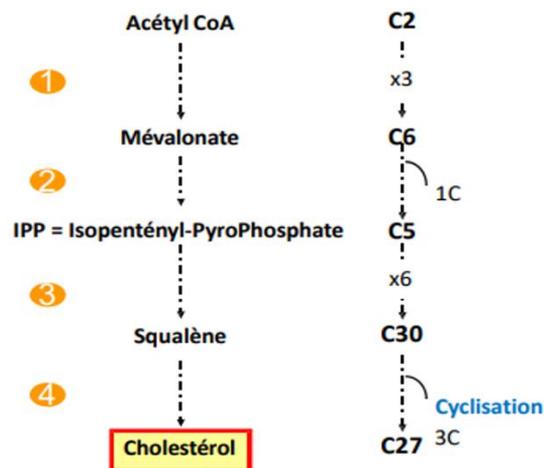
E FAUX C'est la streptomycine qui est utilisée dans cette indication (ce n'est pas une fluoroquinolone) : suivant sa concentration, elle bloque l'initiation de la traduction ou induit des anomalies de lecture du code génétique. Les fluoroquinolones (cours sur la réplication) sont utilisées pour les infections urinaires.

Question 16 : ACD

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.

A VRAI Six molécules d'isoprènes (5C) activés par des liaisons à des pyrophosphates (=IPP= Isopentényl PyroPhosphate) vont se lier entre elles pour former un squalène (30C). Le schéma de biosynthèse du cholestérol est à connaître par cœur :



Étapes pour la formation du cholestérol.

B FAUX L'isoprène est issu d'un mévalonate qui subit une décarboxylation, donc d'un mévalonate qui perd un carbone. Or, la formation du mévalonate nécessite la condensation de 3 molécules acétyl-CoA (on a d'abord une condensation de 2 acétyl-CoA par la thiolase puis l'ajout d'un acétyl-CoA par l'HMG-CoA synthase, le total est bien de 3). Ainsi, l'isoprène résulte de la réaction de 3 molécules d'acétylCoA puis d'une décarboxylation.

C VRAI La régulation se fait en grande partie sur l'HMG-CoA réductase qui permet la formation du mévalonate, c'est donc bien l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol.

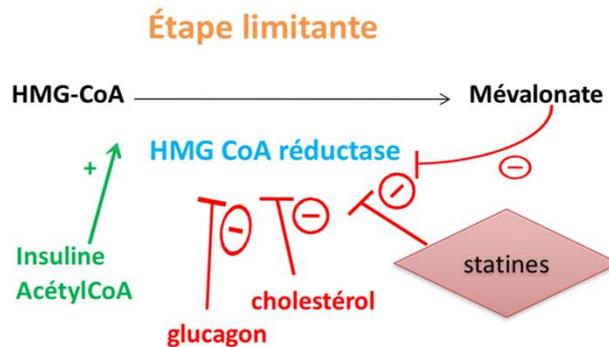


Schéma montrant les différentes voies de régulation de l'HMG CoA réductase

D VRAI Les statines ont une structure analogue à celle de l'HMG-CoA, ils se fixent donc par compétition sur les sites de liaison de l'HMG-Réductase, ce qui empêche l'enzyme de catalyser l'une des étapes de biosynthèse du cholestérol. C'est donc un traitement contre l'hypercholestérolémie.

E FAUX La fixation des statines sur l'HMG-CoA réductase baisse la cholestérolémie. En contre partie, elle augmente le nombre de récepteurs LDL à la surface des cellules afin de capter au mieux le cholestérol (pour mieux comprendre : les HDL sont relativement pauvre en cholestérol en comparaison avec les LDL, pour mieux capter le cholestérol, il faut donc plus de récepteurs à LDL). Elle n'augmente pas les récepteurs aux HDL, attention à bien lire !

Question 17 : AD

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.

A VRAI Les androgènes peuvent être produits dans la zone réticulée de la surrénale ou dans les testicules.

B FAUX Le seul androgène synthétisé au niveau de la zone réticulée est la DHEA (hormone inactive).

C FAUX chacun des stéroïdes ont un rôle défini (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes ou stéroïdes sexuels). La testostérone, de par sa structure, est un stéroïde sexuel, il n'a donc pas d'activité glucocorticoïde.

D VRAI C'est l'aromatase qui catalyse cette réaction.

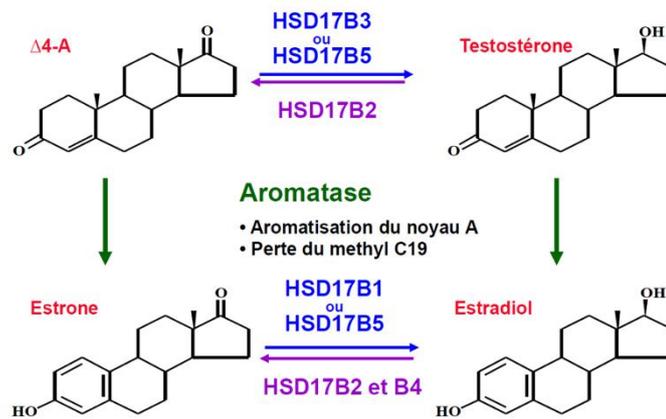


Schéma des différentes conversions périphériques.

E FAUX La 5 α-réductase permet bel et bien la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone, néanmoins, la dihydrotestostérone est 30 fois plus active que la testostérone.

Question 18 : AE

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

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

A VRAI Le lactose est diholoside formé par la condensation d'un D-galactopyranose et d'un D-glucopyranose, donc sa dégradation donne du galactose et du glucose

B FAUX Des épimères sont des oses qui diffèrent seulement par la conformation d'un seul carbone asymétrique.

Le galactose est bien un épimère du glucose, mais le changement de configuration a lieu sur le carbone asymétrique en position **4**

C FAUX Les acides uroniques, comme l'acide galacturonique, sont obtenus par oxydation de l'alcool primaire **en C6**. A ne pas confondre avec les acides aldoniques, suffixe "onique" qui sont oxydés en C1

D FAUX C'est un **aldohexose**

E VRAI Il y a déficit de l'UDP-galactose-4-épimérase qui convertit le galactose en glucose. Il y a donc une accumulation de galactose.

Question 19 : ABCD

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.

A VRAI Ce sont des homopolysides (des glucosanes), donc constitués d'un seul type d'ose, le glucose.

B VRAI Le maltose est un diholoside constitué de deux D-glucopyranose.

C VRAI Quand le glucose est réduit, on obtient du sorbitol PUIS du fructose (petite précision supplémentaire cette année). C'est la voie du sorbitol.

D VRAI Les GAG sont constitués d'un nombre élevé d'unités diosidiques répétées : un acide hexuronique, par exemple le glucuronate, et d'une hexosamine.

E FAUX Sa forme cyclique est principalement sous forme pyranique (liaison C1-C5).

Question 20 : ABD

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.

A VRAI Les protéoglycanes sont constitués à 95% de GAG.

Pour rappel, protéoglycanes = GAG (95%) et protéines (5%).

B VRAI C'est la définition de GAG.

C FAUX Il s'agit des protéoglycanes. Les glycoprotéines sont constituées d'une ou plusieurs chaînes d'AA sur lesquelles viennent se greffer des chaînes de plusieurs oses ou dérivés d'oses.

D VRAI Par exemple, la chondroïtine sulfate est un GAG présent dans les zones d'ossification et le cartilage. On peut également citer le kératane sulfate retrouvé dans les cartilages osseux.

E FAUX Les GAG ne sont pas systématiquement liés à des protéines. Ils peuvent l'être, et constituent alors des protéoglycanes.

Question 21 : ABC

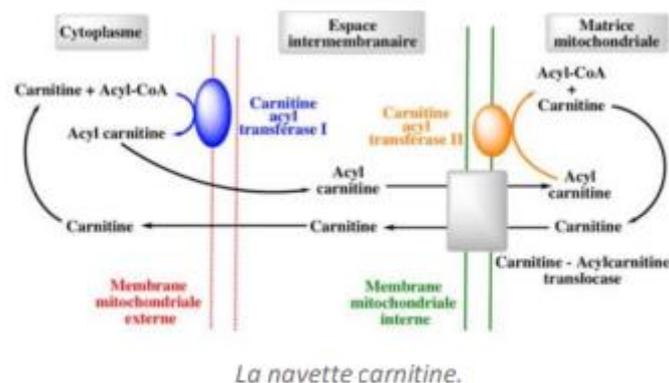
Concernant le catabolisme des acides gras (AG), quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- 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.

A VRAI Le glucagon (et aussi l'adrénaline par ailleurs) se posent sur un récepteur à 7 passages transmembranaires couplé à une protéine G, cette dernière va activer l'adénylate cyclase et entraîner la synthèse d'AMPc.

B VRAI L'AG à métaboliser est en effet activé dans cytosol via la fixation d'une coenzyme A sur l'AG non-estérifié. La réaction consomme un ATP qui devient un AMP, or comme 2 phosphates ont été utilisé on considère que le coût métabolique de la réaction est équivalente à la consommation de 2 ATP (en $ATP \rightarrow ADP$).

C VRAI L'acide gras est en effet transporté par une navette carnitine dans la mitochondrie pour être dégradé. On remarque que seuls les AG de plus de 12 carbones en ont besoin, en dessous ce n'est pas la peine.



D FAUX On oxyde la carbone β et pas α , on parle bien de β -oxydation ! Cette β -oxydation est en effet réalisée grâce à du FAD et du NAD (qui sont réduits en FADH₂ et NADH, H⁺ grâce aux électrons de l'AG oxydé).

E FAUX Le produit final de le β -oxydation est l'acétyl-CoA.

Question 22 : BCE

Concernant la cétogénèse, 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.

A FAUX La cétogénèse se déroule uniquement dans les mitochondries du foie.

B VRAI

C VRAI L'HMG-CoA synthase permet de produire le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA qui, après la libération d'un acétylCoA donne l'acétoacétate (le 1^{er} des corps cétoniques), lui-même dérivable en acétone et bêta-hydroxybutarate.

D FAUX L'oxaloacétate ne sera pas présent en quantité excessive comme il peut être converti en acétone et bêta-hydroxybutarate.

E VRAI Le cerveau est un consommateur de corps cétoniques ainsi que les muscles (squelettiques et cardiaques) et les reins.

Question 23 : BCE

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.

A FAUX Seuls les oses simples peuvent pénétrer la cellule par différents transporteurs. L'amidon est un polysaccharide, il subira donc dans l'intestin des hydrolyses par l' α -amylase (enzyme clivant les liaisons α 1-4) pour former des oses simples afin de pouvoir pénétrer dans la cellule.

B VRAI Le transporteur GLUT1 se trouve sur les globules rouges qui nécessitent un apport important et constant de glucose pour leur bon fonctionnement. GLUT1 a une affinité très forte avec le glucose ce qui permet de laisser entrer le glucose constamment, quelle que soit la glycémie.

C VRAI Tout est vrai, l'insuline augmente l'expression de GLUT4 à la surface des cellules musculaires pour favoriser la captation du glucose (c'est un récepteur insulino-dépendant).

D FAUX De la même manière que les globules rouges, les cellules du cerveau ont un besoin important en glucose, GLUT3 a donc une forte affinité avec cet ose et n'est pas hormono-dépendante.

E VRAI Le galactose entre et sort de la même façon que le glucose.

Question 24 : AE

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 glucose6-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.

A VRAI Tout est vrai.

B FAUX L'activité de l'hexokinase est bien régulée par allostérie, cependant le glucose6-P étant le produit de la transformation que l'enzyme catalyse : le glucose6-P l'inhibe.

C FAUX La transcription de l'hexokinase n'est pas favorisée par l'insuline, c'est l'expression de la glucokinase qui l'est.

D FAUX Cette enzyme a une très forte affinité avec le glucose car son K_m est faible.

E VRAI L'hexokinase est ubiquitaire donc elle est présente dans tout type de cellule, elle permet notamment la glycolyse dans le globule rouge.

Question 25 : ACDE

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.

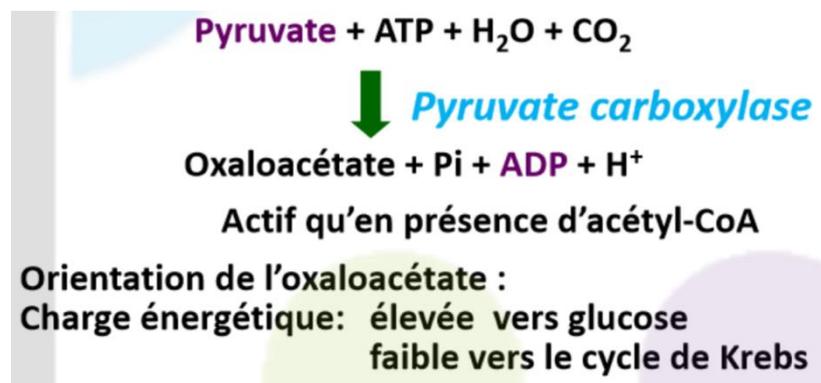
A VRAI En effet, le cycle de Krebs intègre l'acétyl-CoA qui est définie comme un carrefour métabolique (=molécule impliquée dans l'anabolisme et le catabolisme). Ainsi, le cycle de Krebs est par extrapolation un carrefour entre les voies d'anabolisme et de catabolisme.

B FAUX Le citrate inhibe la PFK1, il inhibe donc la glycolyse et non la lipogénèse.

C VRAI Le succinyl-CoA et le NADH,H⁺ sont des régulateurs négatifs de l' α -cétoglutarate déshydrogénase.

D VRAI C'est juste, cette enzyme est le complexe II de la chaîne respiratoire.

E VRAI Cette réaction consomme 1 ATP, je vous remets son équation :



Question 26 : BC

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.

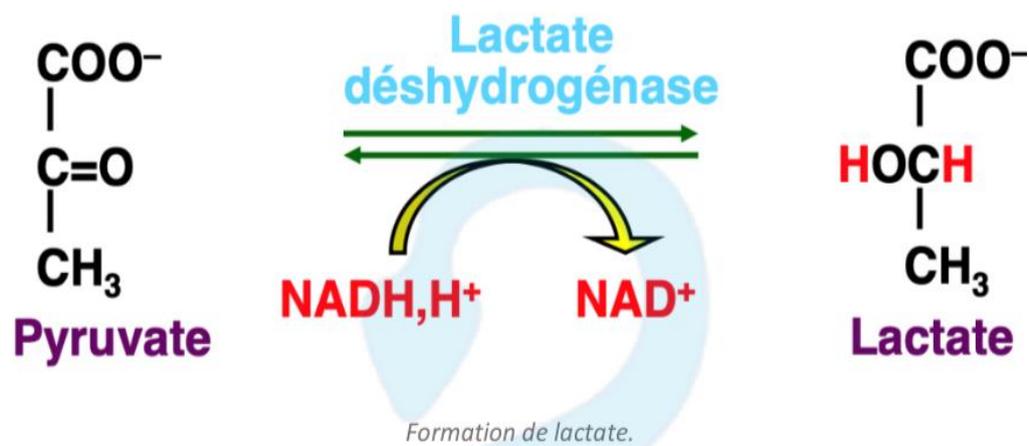
A FAUX le pyruvate peut subir une fermentation alcoolique qui permet sa transformation en éthanol, cependant cette transformation ne se passe pas dans les muscles humains, elle se déroule chez les micro-organismes.

B VRAI Le muscle ne produit pas de glucose mais le stocke sous forme de glycogène.

C VRAI C'est tout juste, la formation de lactate à partir de pyruvate découle d'un processus en anaérobiose notamment chez l'homme lorsqu'on manque de dioxygènes lors d'efforts par exemple.

D VRAI Cette réaction utilise bien le NADH, H^+ , qui est formé lors de la glycolyse durant un exercice intense, pour produire du lactate. Pr Roucher a bien insisté sur l'apprentissage des co-facteur dans les transformations. Je vous remets le schéma au cas où ;)

B. Formation de lactate



E FAUX Le muscle peut utiliser le glucose, les acides gras et les corps cétoniques pour produire de l'ATP.

Question 27 : ACDE

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.

A VRAI C'est une phrase du cours.

B FAUX La navette carnitine permet à l'acétylCoA d'entrer dans la mitochondrie.

C VRAI C'est l'étape limitante de la synthèse des acides gras, elle est réalisée par l'acétyl-CoA carboxylase.

D VRAI Elle est en revanche inactivée par le glucagon via phosphorylation.

E VRAI C'est un des produits de la synthèse des AG, il régule donc négativement la production de ces derniers en inhibant l'acétyl-CoA carboxylase.

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 : $M_{KOH} = 56,1 \text{ g/mol}$. $M_{I_2} = 253,8 \text{ g/mol}$.

Figure A

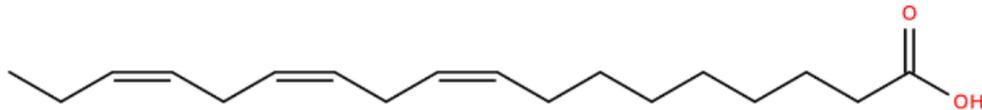


Figure B

Tableau 1 Indice d'iode et de saponification de différentes huiles		Tableau 3		
	Indice d'iode	Indice de saponification (KOH)	Composition en acide gras de l'huile de coco	
Huile d'amande douce	92	191	1. Acide caproïque (C6:0)	0,60%
Huile de Bourrache	153	192	2. Acide caprylique (C8:0)	7,50%
Huile de palme	53	198	3. Acide caprique (C10:0)	6%
Huile de coco	9	248	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

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

Question 1 : AD

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

A VRAI Pour répondre, il suffit d'additionner les pourcentages dans le tableau. Attention à ne pas se tromper, on regarde bien le tableau de l'huile d'amande douce.

Les AGI dans ce tableau sont l'acide oléique (18 :1) à 70% , l'acide linoléique (18 :2) à 25%, l'acide palmitoléique (16 :1) à 1%.

Donc $70 + 25 + 1 = 96\%$

B FAUX L'acide octadécanoïque est le nom systématique de l'acide stéarique (18 :0). Attention à ne pas le confondre avec l'acide oléique qui est l'acide cis-9-octadécénoïque.

On voit que l'huile d'amande ne contient que 2% d'acide oléique

C FAUX Les AG essentiels sont les AG qui ne sont pas produits par l'organisme. Il s'agit des acide linoléique (18 :2) et α -linoléique (18 :3). Or, les huiles ne contiennent pas l'acide α -linoléique. L'item est donc faux puisqu'on nous parle DES AG essentiels.

D VRAI La figure A représente l'acide α -linoléique (18 :3). En effet, on compte 18 carbones, 3 insaturations, et la 1ere insaturation est sur le carbone 9.

Cet acide est absent des deux huiles, donc l'item est vrai.

E FAUX Les acides gras de la série oméga-3 sont les acides α -linoléique (18 :3), représentés dans la figure A.

Or, **cf item D**, cet acide n'entre pas dans la composition de l'huile de coco.

Question 2 : ABD

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

Cet exercice porte sur les indices de saponification et les indices d'iode. Attention, les formules et les définitions sont bien à connaître pour pouvoir résoudre certains items.

A VRAI Pour rappel, l'indice d'iode permet de quantifier l'insaturation d'un corps gras. Les huiles de coco et d'amande douce ont respectivement comme indice d'iode 9 et 92.

Cela s'explique effectivement par la différence de composition en AGI.

L'huile d'amande douce est composée à 96% d'AGI, alors que l'huile de coco en contient que 10,4% (2,8 + 5,8 + 1,8).

B VRAI La température de fusion diminue lorsque le nombre d'insaturations augmente. L'huile d'amande douce contient plus d'AGI que l'huile de coco ; sa température de fusion est donc plus faible que celle de l'huile de coco.

C FAUX Il est précisé dans l'énoncé que la quantité de moles de liaisons ester est la même pour toutes les huiles. Ainsi, le « X » dans la formule de l'indice de saponification est identique pour toutes les huiles...

On sait que

$$I_s = 10^3 \times M(\text{KOH}) \times X/M(\text{huile})$$

$$\text{Donc } X = I_s \times M(\text{huile}) / (10^3) \times M(\text{KOH})$$

Or, on sait que X est identique pour les 2 huiles

$$\text{DONC } I_s(\text{ad}) \times M(\text{ad}) = I_s(\text{c}) \times M(\text{c})$$

$$M(\text{ad}) = (248/191) M(\text{c})$$

$$M(\text{ad}) = 1.3 M(\text{c})$$

D VRAI On sait que la formule de l'indice d'iode est :

$$II = (X/M(\text{AG})) \times 100 \times M(\text{I}_2)$$

On nous parle d'insaturations par unité de masse donc X/M(AG)

$$X/M(\text{AG}) = II / (100 \times M(\text{I}_2))$$

Donc il faut comparer les indices d'iode

$$153/92 = 1.6$$

E FAUX Par définition, l'indice de saponification est la quantité de KOH **en mg** nécessaire à saponifier 1g de matière grasse.

L'indice de saponification de l'huile de bourrache est de 192 = il faut 192mg de KOH pour 1g d'huile, donc il faudrait 192g pour 1kg d'huile.

Le piège ici était de confondre les indices d'iode et de saponification. On trouvait bien 153g en prenant l'indice d'iode.

Question 3 : ACE

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

Dans cet exercice, on va commencer par lister tous les acides mentionnés.

Pour l'huile d'amande :

1 : acide oléique (18 :1)

2 : acide linoléique (18 :2)

3 : acide palmitoléique (16 :1)

4 : acide palmitique (16 :0)

6 : acide laurique (12:0)

A: acide α -linoléique (18 :3).

Pour l'huile de coco

1 : acide caproïque (6 :0)

2 : acide caprylique (8 :0)

3 : acide caprique (10 :0)

4 : acide laurique (12 :0)

5 : acide myristique (14 :0)

6 : acide palmitique (16 :0)

7 : acide stéarique (18 :0)

De plus, on sait qu'en **HPLC**, le temps de rétention augmente avec le nombre de carbones et baisse avec le nombre d'insaturations. On peut s'aider en HPLC de la règle qui suppose qu'une insaturation équivaut à un peu moins de 2 carbones.

En **chromatographie gazeuse**, le temps de rétention augmente avec le nombre de carbones et avec le nombre d'insaturations

Figure de chromato gazeuse pour l'huile d'amande douce

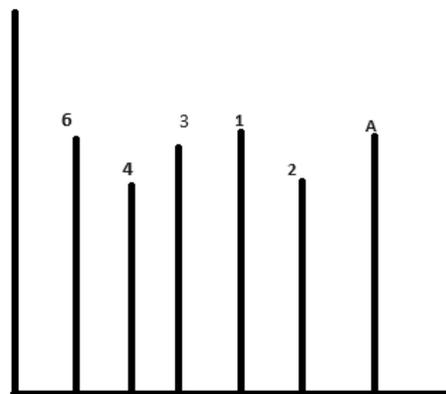
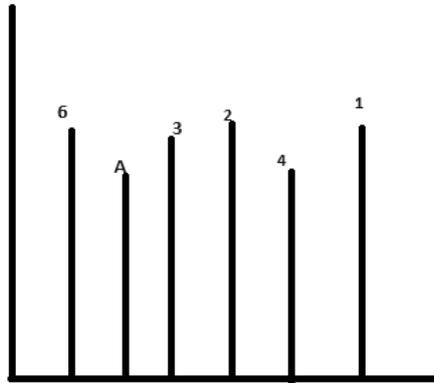


Figure de HPLC pour l'huile d'amande douce



A VRAI.

B FAUX.

C VRAI

D FAUX Attention à ne pas lire trop vite. Il n'y a pas d'insaturations donc l'ordre reste le même, donc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et non pas 5, 4.

Il est important de bien tout lire

E VRAI En CCM, les composés les plus apolaires migrent le plus loin.

Du + apolaire au - apolaire :
 Esters de cholestérol > TAG > Acides gras libres > Cholestérol
 > DAG > MAG > Phospholipides.

On voit bien que les AG migrent plus que les phospholipides (plus polaires) mais moins que les TAG.

DL 2

Question 1 : ADE

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.

A VRAI $\frac{3}{4}$ des apports journaliers en cholestérol sont endogènes et la synthèse a majoritairement lieu au niveau du foie.

B FAUX Attention, petit piège sur la lettre. Le cholestérol est le précurseur de la vitamine D.

Pour rappel, avant d'obtenir le cholestérol, on obtient un intermédiaire après le squalène. Cet intermédiaire va former la vitamine D après exposition aux UV.

C FAUX Il est bien absorbé au niveau des entérocytes, mais pas sous forme d'ester de cholestérol.

D VRAI

E VRAI Nouveauté de l'année. Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMG-CoA réductase. Ils ont une structure similaire au HMG-CoA et vont se fixer à leur place sur les sites d'action de l'enzyme. Ces liaisons vont empêcher la réaction de synthèse du cholestérol.

Question 2 : ACE

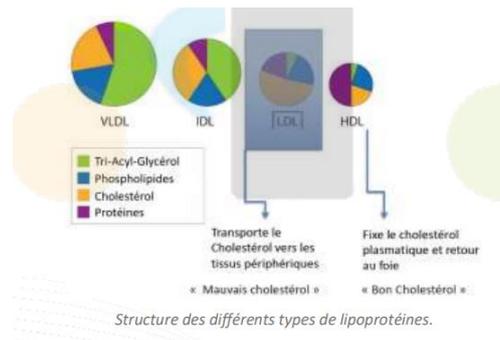
A propos des lipoprotéines plasmatiques quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- 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 survenir suite à des mutations des récepteurs aux lipoprotéines.

A VRAI

B FAUX Au contraire, plus elles sont riches en lipides, et moins elles sont denses. La densité est corrélée à la proportion de protéines et de lipides. Plus on a de **protéines** et plus la densité est importante.

C VRAI



D FAUX C'est le rôle des LDL. Les HDL, eux, vont ramener les esters de cholestérol endogènes au foie.

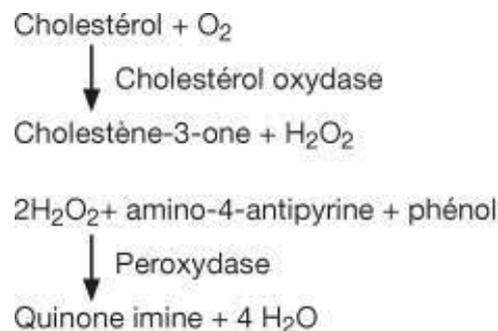
E VRAI Une anomalie de maturation des récepteurs des lipoprotéines peut être responsable de dyslipidémies (suite à une mutation).

Les autres causes peuvent être

- Un défaut d'activité ou de synthèse des LPL = hypertriglycéridémie
- Une anomalie de maturation des apolipoprotéines

Question 3 : CD

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.

A FAUX Un immunodosage est un dosage utilisant des anticorps. Ici, le dosage repose sur **l'absorbance d'un produit coloré** : la quinone imine. Il ne s'agit donc pas d'un immunodosage.

B FAUX On cherche ici à doser le cholestérol. Pour cela, on utilise deux réactions. La première réaction produit du cholestène-3-one et de **l'eau oxygénée H_2O_2** . La seconde réaction produit de la quinone imine (composé coloré que l'on peut doser) et de l'eau à partir de l' H_2O_2 produit par la première réaction.

Il ne faut donc pas mettre d' H_2O_2 dans les réactifs sinon cela va fausser le dosage !! La quantité d' H_2O_2 est proportionnelle à la quantité de cholestérol initiale.

C VRAI On obtient de la **quinone imine**, un composé coloré que l'on peut doser par photométrie.

D VRAI Plus le **cholestérol** plasmatique est **élevé** et plus la quantité et donc la **concentration** (=quantité/volume) de **quinone imine** produite est **élevée**.

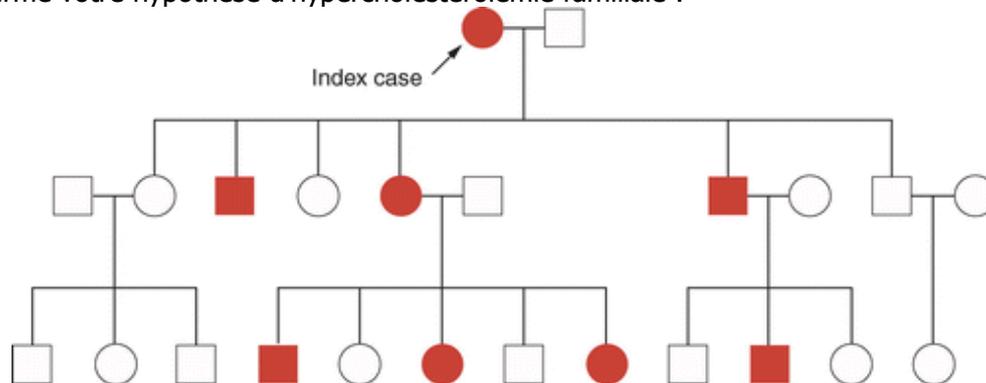
D'après la loi de Beer-Lambert, l'absorbance est proportionnelle à la concentration.

Donc **plus le cholestérol plasmatique est élevé, plus l'absorbance mesurée augmente**.

E FAUX On cherche à doser le cholestérol donc la quantité de cholestérol oxydase n'est pas limitante dans ce dosage. **C'est le cholestérol qui est limitant**. Il faut mettre l'enzyme en excès pour être certain que si la réaction s'arrête, c'est parce qu'il n'y a plus de cholestérol et non pas parce qu'il n'y a plus assez de cholestérol oxydase.

Question 4 : B

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

Pour commencer, on voit que la maladie est **équilibrée**, c'est-à-dire qu'on a autant de femmes que d'hommes touchés par l'hypercholestérolémie familiale dans cette famille. Cela nous oriente donc plutôt vers une **maladie à transmission autosomique**.

Dans le cas des maladies liées à l'X, les garçons sont plus atteints que les filles, ce qui n'est pas le cas ici.

Ensuite on peut éliminer la transmission mitochondriale car c'est forcément la mère qui transmet ce type de maladie (via les mitochondries de l'ovocyte car celles du spermatozoïde sont détruites) et elle la transmet à tous ses enfants. Ce qui n'est pas le cas dans cette famille.

Enfin, on voit que la maladie est **présente dans toutes les générations**. Il y a beaucoup de personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale dans cette famille et les cas atteints ont toujours un parent malade. La transmission de la maladie est **verticale**. On est donc dans le cas d'une **maladie autosomique dominante**.

A FAUX

B VRAI

C FAUX

D FAUX

E FAUX

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.

A FAUX L'hypercholestérolémie familiale est une maladie à transmission **autosomique dominante**. **On ne peut donc pas utiliser la loi d'Hardy-Weinberg**, qui s'applique uniquement pour les maladies autosomiques récessives. On ne peut donc pas calculer la fréquence des hétérozygotes atteints.

B FAUX Pareil que pour l'item A. La maladie est à transmission **autosomique dominante**. **On ne peut donc pas utiliser la loi d'Hardy-Weinberg** pour calculer la fréquence de l'allèle pathologique.

C FAUX On ne voit **pas de consanguinité** sur l'arbre familial : ni entre cousins germains, ni entre frère et sœur ni entre demi-frère et demi-sœur.

Le grand nombre de cas au sein de cette famille s'explique du fait que la maladie soit autosomique dominante.

D VRAI Pour commencer, on sait qu'un **individu atteint a une chance sur deux de transmettre l'allèle pathogène** à son enfant -> maladie autosomique dominante.

Notons s l'allèle sain et P l'allèle pathogène, l'union de deux cousins atteints donne 4 génotypes possibles pour l'enfant :

Allèles provenant de la mère \ Allèles provenant du père	P	s
	P	PP
s	Ps	ss

Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale -> 3 sur 4

En cas d'union entre 2 cousins atteints d'hypercholestérolémie familiale, le **risque d'avoir un enfant atteint est de 3 sur 4**.

E VRAI Pour que la **loi d'Hardy Weinberg s'applique**, il faut que la transmission de la maladie soit **autosomique récessive**, ce qui n'est pas le cas ici !!

Question 6 : BCE

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.

Salut ! Petit élément de méthode.

La numérotation en « c » se fait uniquement avec l'ADN complémentaire et ne prend en compte que les exons (en majuscules) **codants** (avec des AA en-dessous), autrement dit toute la séquence d'ADNc mais **sans sa partie 5'UTR.**

En effet, « c.1 » commence au A du ATG (méthionine, codon start) et non au début de la séquence 5'UTR !).

Ici, il y a $240-14=226$ nts avant notre codon start (rappel : l'acide aminé correspondant au codon se trouve sous la 1^{ère} base et non la 2^{ème} !). La séquence 5'UTR fait donc 226 nts. En revanche, en regardant la numérotation sur le côté (le long de la séquence), on regarde la numérotation d'une ADN complémentaire complète, avec la 5'UTR, il faut donc bien penser à ajouter les 226 nucléotides de la 5'UTR par rapport à la numérotation en c. (qui commence au codon start).

Ainsi on a :

N° Nt sur l'ADNc (=numérotation sur le côté droit de la séquence)	Notation « c. »
5'UTR = 226 nts	
155+226=381 ^{ème} nt	c.155
307+226=533 ^{ème} nt	c.307
283+226=509 ^{ème} nt	c.283
58+226=284 ^{ème} nt	c.58
379+226=605 ^{ème} nt	c.379

Un autre élément important dans ce type d'exercices est de savoir à la combienième base d'un codon une mutation correspond.

2 méthodes :

- Diviser par 3 et déterminer le N° du nt en fonction des tiers (méthode que j'utilise personnellement :
 - si l'on nous donne une mutation c.69 $\rightarrow 69/3 = 23 = 22 + 3/3$: on est donc sur le 3^{ème} nt du 23^{ème} codon
 - si l'on nous donne une mutation c.70 $\rightarrow 70/3 = 23,33 = 23 + 1/3$: on est donc sur le 1^{er} nt du **24^{ème}** codon

- si l'on nous donne une mutation c.71 → $71/3 = 23,66 = 23 + 2/3$: on est donc sur le 2^{ème} nt du **24^{ème}** codon
- Voir le multiple de 3 correspondant et soustraire :
 - si l'on nous donne une mutation c.69 → $69 = 3*23 - 0$: on est donc sur le 3^{ème} nt du 23^{ème} codon
 - si l'on nous donne une mutation c.70 → $70 = 3*24 - 2$: on est donc sur le 1^{er} nt du **24^{ème}** codon
 - si l'on nous donne une mutation c.71 → $71 = 3*24 - 1$: on est donc sur le 2^{ème} nt du **24^{ème}** codon

Bonne correction !

A FAUX Ce gène contient 12 exons et non pas 11, en **BLEU**.

B VRAI Bien que tous ses nucléotides ne soient pas codants (pas entièrement souligné par des acides aminés), du moment qu'un exon ne comporte qu'un seul nucléotide codant, il est considéré comme codant.

C VRAI Le 3^e exon commence par le 1^{er} nucléotide d'un codon (**le G de « GCC » codant pour une alanine**) et finit aussi par le 1^{er} nucléotide d'un codon (**le G de « GAC » codant pour une aspartate**). L'exon suivant commence normalement par le 2^e nucléotide d'un codon (le A de « GAC »), qui deviendra le 1^{er} nucléotide d'un codon en cas d'élimination de l'exon 3.

Pour faire plus simple on peut se dire que **si un exon est composé d'un nombre de nucléotides non multiple de 3, alors sa délétion entraîne un décalage du cadre de lecture** car bien qu'il comporte un certain nombre de codons entiers, il y aura alors 1 codon qui « dépasse » sur l'exon suivant, codon dont la délétion entraînera donc un décalage du cadre de lecture

D FAUX Pour trouver le nucléotide en question on fait : $386/3 = 128,67$ soit $128 + 2/3$. Nous cherchons donc le 2^e nucléotide du 129^e codon. On trouve alors une adénine (A), que la mutation remplace par une guanine (G), d'où le **c.386A>G**, on a le passage d'un codon codant pour une aspartate en position 129 (GAC) à une **glycine** (GGC) et pas une proline !

E VRAI Ici, l'utilisation d'un « +9 » fait référence à un nucléotide intronique, contrairement aux nucléotides exoniques, ils ne sont pas notables directement à partir de l'ADN complémentaire (ADNc, d'où la notation en « **c.X** »).

Comme dans l'item précédent, on fait donc $523/3 = 174,33 = 174 + 1/3$. On se base donc sur le premier nucléotide du 175^e codon situé à la fin de l'exon 3. On se décale ensuite de 9 nucléotides vers la droite (comme on a **c.523+9** on se décale de 9 nucléotides en aval dans la séquence), on trouve donc une cytosine intronique (c et pas C comme on est en intronique) remplacée par une thymine intronique.

Or, les mutations introniques ne sont habituellement pas pathogéniques, à moins d'atteindre des sites donneurs ou accepteurs d'épissage, et même dans ce cas le spliceosome parvient le plus souvent à trouver d'autres sites pour mener à bien l'épissage.

Le nucléotide substitué n'étant donc pas codant (intronique) et non situé sur un site donneur ou accepteur d'épissage, la mutation c.529+9C>T est donc probablement bénigne.

Séquence 2

1 GTCCGATGGGGCTCTGGTGGCGTGATCTGGCGGCCCCAGGCGTCAAGCACCCACACCCTA
 GAAGGTTTCCGCAGCGACGTCGAGGCGCTCATGGTTGCAGGCGGGCGCCCGCTTCAGTT
 CAGGGTCTGAGCCTGGAGGAGTGAGCCAGGCAGTGAGACTGGCTCGGGCGGGCCGGGACG
 CGTCGTTGCAGCAGCGGCTCCCAGCTCCCAGCCAGGATTCCGCGCGCCCTTCACGCGCC
 CTGCTCCTGAACTTCAGCTCCTGCACAGTCTCCCCACCGCAAGGCTCAAGGCGCGCCG
 GCGTGGACCGCGCACGGCCTCTAGGTCTCCTCGCCAGGACAGCAACCTCTCCCCTGGCCC
 TCATGGGCACCGTCAGCTCCAGGCGGTCTGGTGGCCGCTGCCACTGCTGCTGCTGCTGC
 1 M G T V S S R R S W W P L P L L L L L L L 20
 TGCTGCTCCTGGGTCCC GCGGGCGCCCGTGGCGCAGGAGGACGAGGACGGCGACTACGAGG
 21 L L L G P A G A R A Q E D E D G D Y E E 40
 AGCTGGTGCTAGCCTTGGCTTCCGAGGAGGACGGCCTGGCCGAAGCACCCGAGCACGGAA
 41 L V L A L R S E E D G L A E A P E H G T 60
 CCACAGCCACCTTCCACCGCTGCGCCAAGgtgcggggtgtagggatgggagggccggggcga
 61 T A T F H R C A K 69
 (...)tcatgttctcctcttgcatggggccagGATCCGTGGAGGTTGCCTGGCACCTACGTGG
 70 D P W R L P G T Y V V 80
 TGGTGTGAAGGAGGAGACCCACCTCTCGCAGTCAGAGCGCACTGCCCGCCGCTGCAGG
 81 V L K E E T H L S Q S E R T A R R L Q A 100
 2 CCCAGGCTGCCCGCCGGGGATACCTCACCAGATCCTGCATGTCTTCCATGGCCTTCTTC
 101 Q A A R R R G Y L T K I L H V F H G L L P 120
 CTGGCTTCCTGGTGAAGATGAGTGGCGACCTGCTGGAGCTGgtgagaccacctttttggg
 121 G F L V K M S G D L L E L 133
 (...)gcttaagcagagtcccccgccctctctggtcttctgcagGCGTGAAGTTGCCCATG
 134 A L K L P H V 140
 TCGACTACATCGAGGAGGACTCCTCTGTCTTTGCCAGAGCATCCCGTGGAACTGGAGC
 141 D Y I E E D S S V F A Q S I P W N L E R 160
 3 GGATTACCCCTCCACGGTACCGGGCGGATGAATACCAGCCCCCGgtaagaccaccatct
 161 I T P P R Y R A D E Y Q P P D 175
 (...)tatgtctattcctcctctcccacaaatgtcgccttggaagACGGAGGCAGCCTGG
 176 G G S L V 180
 TGGAGGTGTATCTCCTAGACACCAGCATAACAGAGTGACCACCGGGAAATCGAGGGCAGGG
 181 E V Y L L D T S I Q S D H R E I E G R V 200
 4 TCATGGTACCAGACTTCGAGAATGTGCCCGAGGAGGACGGGACCCGCTTCCACAGACAGg
 201 M V T D F E N V P E E D G T R F H R Q 219
 taagcacggcogtctgatgggaggggtgcctctgcccataccccatcctggaggtgggt
 (...)ttgttatagggtggaggggggggtctttctcatgtggtccttgtgttcgtcgagcagG
 220 A 220
 CCACGAAGTGTGACAGTCAATGGCACCCACCTGGCAGGGGTGGTACGCGGCCGGGATGCCG
 221 S K C D S H G T H L A G V V S G R D A G 240
 5 GCGTGGCCAAGGGTGCCAGCATGCGCAGCCTGCGCGTGCTCAACTGCCAAGGGAAGGGCA
 241 V A K G A S M R S L R V L N C Q G K G T 260
 CGGTTAGCGGCACCCTCATAGgtaagtgatggccccagacgctggtctctctccatctgg
 261 V S G T L I G 267
 (...)tggctttgttctcctcccagGCCTGGAGTTTATTCGAAAAGCCAGCTGGTCCAGCCTG
 268 L E F I R K S Q L V Q P V 280
 6 TGGGGCCACTGGTGGTGTGCTGCCCCCTGGCGGGTGGGTACAGCCGCTCCTCAACGCCG
 281 G P L V V L L P L A G G Y S R V L N A A 300
 CCTGCCAGCGCCTGGCGAGGGCTGGGGTGTGCTGGTACCCGCTGCCGGCAACTTCCGGD
 301 C Q R L A R A G V V L V T A A G N F R D 320
 ACGATGCCTGCCTTACTCCCCAGCCTCAGCTCCCCGAGgtaggtgctggggctgctgccc
 321 D A C L Y S P A S A P E 332
 (...)tctttctctgcccaccacctcctcaccctttccagGTCATCACAGTTGGGGCCACCA
 333 V I T V G A T N 340
 ATGCCAAAGACCAGCCGGTGACCCTGGGGACTTTGGGGACCAACTTTGGCCGCTGTGTGG
 341 A Q D Q P V T L G T L G T N F G R C V D 360
 7 ACCTCTTTGCCCGAGGGGAGGACATCATGGTGCCTCCAGCGACTGCAGCACCTGCTTTG
 361 L F A P G E D I I G A S S D C S T C F V 380
 TGTACAGAGTGGGACATCACAGGCTGCTGCCACGTGGCTGgtaagtcaccaccccaact
 381 S Q S G T S Q A A A H V A G 394

(...) cggggccatcaccatctttcaccattcaccctgcaccagGCATTGCAGCCATGATGC
 395 I A A M M L 400
 TGTCTGCCGAGCCGAGCTCACCCCTGGCCGAGTTGAGGCAGAGACTGATCCACTTCTCTG
 401 S A E P E L T L A E L R Q R L I H F S A 420
 8 CCAAAGATGTCATCAATGAGGCCTGGTTCCCTGAGGACCAGCGGTACTGACCCCAACC
 421 K D V I N E A W F P E D Q R V L T P N L 440
 TGGTGGCCGCCCTGCCCCAGCACCCATGGGGCAGgtaagcaggatggcaggggtgggca
 441 V A A L P P S T H G A G 452
 (...) gcacccccctcctcatcccaggccctttttgagGTTGGCAGCTGTTTTGCAGGACTG
 453 W Q L F C R T V 460
 TATGGTCAGCACACTCGGGGCTACACGGATGGCCACAGCCGTCGCCCCTGCGCCCCAG
 9 461 W S A H S G P T R M A T A V A R C A P D 480
 ATGAGGAGCTGCTGAGCTGCTCCAGTTCTCCAGGAGTGGGAAGCGGCGGGGCGAGCGCA
 481 E E L L S C S S F S R S G K R R G E R M 500
 TGGAGgtgactgtacccctccttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
 501 E 501
 (...) cccctttctgtgttttcaaagcccattctaaagcagattcccatttccgtctttgact
 ctaagGCCCAAGGGGGCAAGCTGGTCTGCCGGGCCACAACGCTTTTGGGGGTGAGGGTG
 502 A Q G G K L V C R A H N A F G G E G V 520
 10 TCTACGCCATTGCCAGGTGCTGCCTGTACCCAGGCCAACTGCAGCGTCCACACAGCTC
 521 Y A I A R C C L L P Q A N C S V H T A P 540
 CACCAGCTGAGGCCAGCATGGGGACCCGTGCCACTGCCACCAACAGGGCCACGTCCTCA
 541 P A E A S M G T R V H C H Q Q G H V L T 560
 CAGgttaggaggctgggcttgcctggggtgaggagggtctctttctccttatgcaccca
 561 G 561
 (...) gggcactggagacggagcatcccagcatttcacatctgagctggctttcctctgccc
 cagGCTGCAGCTCCCAGTGGGAGGTGGAGGACCTTGGCACCCACAAGCCGCTGTGTGA
 562 C S S H W E V E D L G T H K P P V L R 580
 GGCCACGAGGTCAGCCCAACCAGTGCCTGGGCCACAGGGAGGCCAGCATCCACGCTTCCT
 11 581 P R G Q P N Q C V G H R E A S I H A S C 600
 GCTGCCATGCCCCAGGTCTGGAATGCAAAGTCAAGGAGCATGGAATCCCGGCCCTCAGG
 601 C H A P G L E C K V K E H G I P A P Q E 620
 AGCAGgtgaagaggcccgtgaggccgggtgggtggggtgctgctgtctctcctgcacag
 621 Q 621
 (...) agtgtgggtgggggtcccgggcccagctagacatgtgctttcttttctcgggctct
 ggcagGTGACCGTGGCCCTGCGAGGAGGCTGGACCCTGACTGGCTGCAGTGCCTCCCTG
 622 V T V A C E E G W T L T G C S A L P G 640
 GGACCTCCCACGTCCTGGGGCCTACGCCGTAGACAACACGTGTGTAGTCAGGAGCCGGG
 641 T S H V L G A Y A V D N T C V V R S R D 660
 ACGTCAGCACTACAGGCAGCACCAGCGAAGGGGCCGTGACAGCCGTTGCCATCTGCTGCC
 12 661 V S T T G S T S E G A V T A V A I C C R 680
 GGAGCCGGCACCTGGCGCAGGCCTCCAGGAGCTCCAGTGACAGCCCCATCCAGGATGG
 681 S R H L A Q A S Q E L Q * 692
 GTGCTGGGGAGGGTCAAGGGCTG (...) CGTTGTCTTAACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

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.

Le peptide signal étant composé des AA 1 à 30, voici sa séquence :

M G T V S S R R S W W P L P L L L L L L L L L G P A G A R A

Il faut commencer par couper notre séquence avec les différents outils utilisés.

Petit tableau pour rappel :

Outils chimiques		Outils enzymatiques	
BrCN	Après M(Met)	Amino-exopeptidase	Après l'AA en N-term
NTCB	Avant C(Cys)	Carboxy-exopeptidase	Avant l'AA en C-term
hydroxylamine	Entre N(Asn) et G(Gly)	trypsine	Après K(Lys) et R(Arg) <u>sauf si P(Pro) après</u>
		chymotrypsine	Après W(Trp), F(Phe) et Y(Tyr) <u>sauf si P(Pro) après</u>

M G T V S S R R S W W P L P L L L L L L L L L G P A G A R A

1
2 3
4
5

A FAUX On obtient 5 fragments.

B FAUX Le fragment le plus long est le fragment 4, il est constitué de 19 AA qui ont une masse moléculaire de 110 Da en moyenne. Donc le plus long fragment a une masse d'environ $19 \times 110 = 2090$ Da.

C VRAI Pour connaître l'ordre d'éluion sur une colonne échangeuse d'anions, il faut **comparer les pHi** des différents fragments.

Petit rappel (ça fait jamais de mal) : le pHi correspond au pH où l'AA/le fragment possède une charge globale nulle.

Allons-y :

- Pour le fragment 2 :

Il est constitué d'un AA chargé basique, donc la formule de son pHi est la suivante :

$$\text{pHi (2)} = (\text{pKa2} + \text{pKaR}) / 2 = (9,2 + 12,5) / 2 = \mathbf{10,85}$$

- Pour le fragment 5 :

Il est constitué d'un AA à chaîne latérale non ionisable, donc la formule pour calculer son pHi est la suivante :

$$\text{pHi (5)} = (\text{pKa1} + \text{pKa2}) / 2 = (2,3 + 9,7) / 2 = \mathbf{6}$$

La colonne échangeuse d'anions retient les fragments chargés négativement, donc les fragments acides. Les fragments chargés positivement, donc basiques, seront

élués en premier. L'ordre d'élu­tion correspond donc aux **pHi classés par ordre décroissant** :

pHi (2) > pHi (5) donc le fragment 2 est bien élué avant le fragment 5.

Moyen mnémotechnique : chromato échangeuse de **C**ations = pHi par ordre **C**roissant (donc c'est l'inverse pour l'échangeuse d'anions)

D FAUX Il faut réaliser l'échelle de charges du fragment en fonction du pH.

On commence par noter les **différentes charges** portées par le fragment 1 :

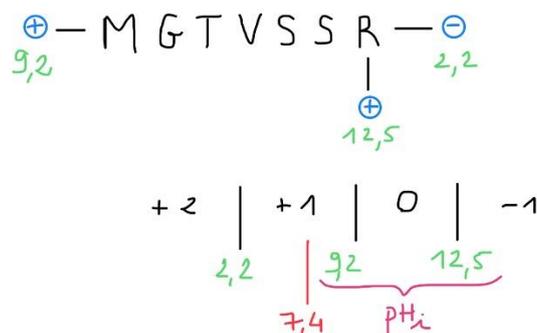
+ en N-term avec le groupement NH_3^+ libre de la méthionine ;

- en C-term avec le groupement COO^- libre de l'arginine;

+ avec la chaîne latérale de l'arginine.

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

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



Pour finir, il suffit de regarder dans quel intervalle de charges se situe le **pH physiologique = 7,4** : il se situe dans l'intervalle +1, donc le fragment 1 n'a pas une charge nulle à pH physiologique.

E VRAI L'isoélectrofocalisation ou électrofocalisation permet une séparation des fragments selon leur pHi : ils sont déposés sur une barrette de gel qui présente un gradient de pH, ainsi les fragments migrent plus ou moins en fonction de leur pHi.

Calculons le pHi des fragments 1 et 4 :

- Pour le fragment 1 :

Le gros du travail a déjà été fait pour répondre à l'item D 😊

Il reste plus qu'à faire la moyenne des valeurs de pKa qui entourent la case 0 de l'échelle de charge :

$$\text{pHi (1)} = (2,2 + 9,2) / 2 = \mathbf{5,7}$$

- Pour le fragment 4 :

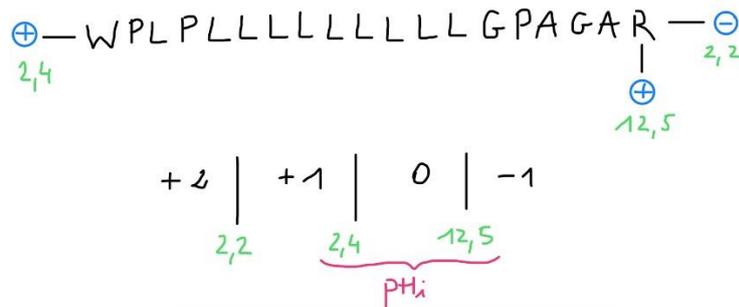
On note les **différentes charges** portées par le fragment 4 :

+ en N-term avec le groupement NH_3^+ libre du tryptophane ;

- en C-term avec le groupement COO⁻ libre de l'arginine ;
- + avec la chaîne latérale de l'arginine.

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

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



On fait la moyenne des 2 pKa qui entourent le 0 : **pHi(4)** = (2,2 + 2,4) / 2 = **2,3**.

On a tout ce qu'il faut pour cocher ! Les fragments 1 et 4 possèdent des pHi différents, donc ils ne migreront pas au même endroit : le **fragment 4** étant acide, il est chargé négativement, donc il migrera vers l'anode chargée positivement ; contrairement au **fragment 1**, basique donc chargé positivement, qui migrera vers la cathode chargée négativement.

⇒ On peut facilement les distinguer 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.

Rappels sur les différentes méthodes utilisées ici :

- L'électrophorèse non dénaturante :

Les structures tertiaires et quaternaires sont conservées. La séparation se fait en fonction de **multiples paramètres** comme le poids, la taille, la charge...

- L'électrophorèse dénaturante :

Les protéines sont dépliées, on les sépare en fonction de leur taille. On peut utiliser :

- du **SDS**, qui casse les liaisons intra-protéiques ;
- du **DTT**, agent réducteur, qui casse les ponts disulfures.

Nous avons 3 segments protéiques :

le peptide signal : 30 AA < le prodomaine : 122 AA < l'enzyme active : 540 AA.

Pour associer chaque AC à un segment protéique, il faut regarder quelle est la masse du plus petit segment auquel il est fixé dans les expériences, la masse étant environ proportionnelle au nombre d'AA.

AC1 : 3kDa (même s'il ne se fixe pas la valeur est donnée) < AC2 : 13 kDa < AC3 : 59 kDa.

On peut donc en déduire :

Anticorps AC	Antigène AG
AC1	Peptide signal
AC2	Prodomaine
AC3	Enzyme active

A FAUX L'**AC1** reconnaît le **peptide signal**. Il ne se forme pas de bande à 3 kDa, ce qui signifie que l'AC1 ne reconnaît pas son antigène, donc le peptide signal n'est pas présent : il n'est pas conservé dans la protéine sécrétée.

B FAUX Avec cette expérience, on voit que l'élément sécrété est constitué de plusieurs parties représentées par les différentes bandes. L'**AC3** qui reconnaît l'enzyme active n'est pas le seul à se fixer sur son antigène, l'**AC2** se fixe également. On peut en conclure que **l'enzyme active et le prodomaine** sont sécrétés.

C VRAI L'AC2 fixe le segment de taille intermédiaire (13 kDa entre 3 et 50 kDa), qui correspond bien au prodomaine. (cf. explications précédentes)

D VRAI Cf. réponse B

E FAUX Lors de l'électrophorèse avec du SDS uniquement, l'enzyme active et le prodomaine sont déjà séparés : on observe une bande à 13 kDa qui correspond au prodomaine et une bande à 59 kDa qui correspond à l'enzyme active. On n'a donc pas besoin de DTT (qui casse les ponts disulfures) pour les séparer, donc ils ne sont pas liés par des ponts disulfures.

Si c'était le cas, on aurait eu le résultat suivant :

Electrophorèse	AC1	AC2	AC3
SDS sans agent réducteur	Pas de bande à 3 kDa	1 bande de 72 kDa	1 bande de 72 kDa
SDS avec agent réducteur	Pas de bande à 3 kDa	1 bande de 13 kDa	1 bande de 59 kDa

Question 9 : ABDE

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.

A VRAI Pour trouver le nombre de nucléotides impliqués dans une délétion on fait ici : $49 - 27 + 1 = 23$. On met un « +1 » afin de compter le 27^e nucléotide. On a donc 23 nucléotides pris dans la délétion, comme on cherche à savoir s'il y a un décalage du cadre de lecture, on vérifie si la délétion contient un nombre de nucléotides multiple de 3.

Or, $23 = 7 \times 3 + 2$, la délétion emporte donc l'équivalent de 7 codons complets mais 2 nucléotides supplémentaires sont aussi supprimés, la suppression de ces 2 nucléotides entraîne donc un décalage du cadre de lecture dans le **variant V1**.

B VRAI Ce variant supprime les nucléotides 27 à 49 de l'ADN complémentaire, or le peptide signal (contribuant au phénomène de maturation de PCSK9) s'étend des AA 1 à 30 soit de c.1 à c.90, on a donc une altération de **peptide signal** qui va probablement perturber la maturation de PCSK9.

C FAUX Le variant V2 s'écrit **c.208/3-1G>A** donc il remplace le dernier nucléotide intronique avant le début du 2^e exon (car $208/3 = 69,33$ donc le 1^{er} nucléotide du 70^e codon).

On distingue deux types de sites (importants à repérer dans une séquence de PASS) introniques :

- Les sites accepteurs d'épissage « ag » (ag comme Acepteur) à la **fin** de l'intron.
- Les sites donneurs d'épissage « gt » au **début** de l'intron (Donneur comme Début).

Ici, on altère le 2^e nucléotide (g) du site accepteur d'épissage (« ag » qui devient « aa ») du 1^{er} intron en le transformant en adénine. On a donc une abolition non pas du site donneur d'épissage comme dit dans l'item **mais du site accepteur d'épissage**.

D VRAI Comme vu précédemment, le variant V2 abolit le site accepteur d'épissage du 1^{er} intron, la fonction de ce site est de faire en sorte que le spliceosome ne rejette pas le 2^e exon et « l'accepte » au sein du transcrit, or si le site est muté, le spliceosome trouvera un autre site « ag » en aval mais il manquera certains nucléotides qui ne seront pas retenus dans le transcrit final. Or comme cette mutation a lieu au sein du peptide signal, certains codons de celui-ci ne seront pas conservés, menant à une amputation de celui-ci et du prodomaine qui suit.

E VRAI On trouve le **c.653** avec $653/3 = 217 + 2/3$ donc le 2^e nucléotide du 218^e codon passe de G à C, d'un codon « AGA » codant par une arginine (R) à « ACA » codant pour une thréonine.

On a ainsi une mutation faux-sens (changement d'AA) dans le territoire de l'enzyme active : codon 217 inclus dans l'enzyme active des codons 153 à 692. L'activité catalytique de l'enzyme pourrait donc être modifiée.

Séquence 2

```

GTCCGATGGGGCTCTGGTGGCGTGATCTGCGCGCCCCAGGCGTCAAGCACCCACACCCTA
GAAGGTTTCCGCAGCGACGTCGAGGCGCTCATGGTTGCAGGCGGGCGCCCGTTTCAGTT
CAGGGTCTGAGCCTGGAGGAGTGAGCCAGGCAGTGAGACTGGCTCGGGCGGGCCGGGACG
CGTCGTTGCAGCAGCGGCTCCCAGCTCCCAGCCAGGATTCCGCGCGCCCCCTTCACGCGCC
CTGCTCCTGAACTTCAGCTCCTGCACAGTCTCCCCACCGCAAGGCTCAAGGCGCCGCCG
GCGTGGACCGCGCACGGCCTCTAGGTCTCCTCGCCAGGACAGCAACCTCTCCCCTGGCCC
TCATGGGCACCGTCAGCTCCAGGCGGTCCTGGTGGCCGCTGCCACTGCTGCTGCTGCTGC
1   M G T V S S R R S W W P L P L L L L L L L 20
Peptide signal
21  L L L G P A G A R A Q E D E D G D Y E E 40
AGCTGGTGTAGCCTTGCCTTCCGAGGAGGACGGCCTGGCCGAAGCACCCGAGCACGGAA
41  L V L A L R S E E D G L A E A P E H G T 60
CCACAGCCACCTTCCACCGCTGCGCCAAGgtgcggtgtagggatgggagggccggggcga
61  T A T F H R C A K 69
(...)tcatgttctctccttgcattggggccagGATCCGTGGAGGTTGCCTGGCACCTACGTGG
70  D P W R L P G T Y V V 80
TGGTGTGAAGGAGGAGACCCACCTCTCGCAGTCAGAGCGCACTGCCCCGCCCTGCAGG
81  V L K E E T H L S Q S E R T A R R L Q A 100
CCCAGGCTGCCCCCGGGGATACCTACCAAGATCCTGCATGTCTTCCATGGCCTTCTTC
101  Q A A R R G Y L T K I L H V F H G L L P 120
CTGGCTTCTGGTGAAGATGAGTGGCGACCTGCTGGAGCTGgtgagccaccctttttggg
121  G F L V K M S G D L L E L 133
(...)gcttaagcagagtcccccgccctctctggttctgagGCCTTGAAGTTGCCCATG
134  A L K L P H V 140
TCGACTACATCGAGGAGGACTCCTCTGTCTTTGCCAGAGCATCCCGTGAACCTGGAGC
141  D Y I E E D S S V F A Q S I P W N L E R 160
GGATTACCCCTCCACGGTACCGGGCGGATGAATACCAGCCCCCGgtaagacccccatct
161  I T P P R Y R A D E Y Q P P D 175
(...)tatgctcattccctcctctcccacaaatgtcgcttggaagACGGAGGCAGCCTGG
176  G G S L V 180
TGGAGGTGTATCTCCTAGACACCAGCATAACAGAGTGACCACCGGAAATCGAGGGCAGGG
181  E V Y L L D T S I Q S D H R E I E G R V 200
TCATGGTCACCGACTTCGAGAATGTGCCCCGAGGAGGACGGGACCCGCTTCCACAGGACAGg
201  M V T D F E N V P E E D G T R F H R Q 219

```

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.

A FAUX Un anticorps reconnaît spécifiquement **un seul épitope** de la protéine PCSK9.

B FAUX Un anticorps est un **tétramère** : il est composé de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes, ce qui sont effectivement reliées par des ponts disulfures.

C VRAI Un anticorps possède des régions dites **hypervariables**, qui permettent la reconnaissance de l'épitope, et une un **fragment constant Fc** qui comporte une séquence spécifique de l'espèce chez qui l'anticorps a été produit.

D FAUX On utilise les **lapins** pour faire des anticorps **polyclonaux** mais des **souris** pour des anticorps **monoclonaux**.

Rappel sur le processus de fabrication d'Ac monoclonaux :

Ce processus repose sur la création d'**hybridomes**. En présentant la protéine PCSK9 humaine à des souris, on déclenche chez elles **l'activation de lymphocytes B** contre cette protéine, et donc la **production d'Ac** dirigés contre la protéine humaine. Ces lymphocytes B (qui n'ont pas de capacité de division) sont isolés, et fusionnés avec des **myélomes** (cellules cancéreuses avec un haut potentiel de division). Le résultat de cette fusion est appelé un **hybridome**. Cela permet la production de **nombreux Ac monoclonaux dirigés contre le même épitope**, porté par PCSK9.

E FAUX L'anticorps monoclonal dirigé contre PCSK9 va la neutraliser, ce qui va diminuer la concentration d'enzyme active et donc diminuer son efficacité. L'affinité de l'enzyme pour son substrat n'est ici pas modifiée.

Question 11 : BDE

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.

Paragraphe d'explication de la méthode de résolution (avec l'alinéa).

A FAUX Les ARN interférents ne sont pas traduits en protéines, au contraire ils permettent la régulation de la production protéique, en bloquant et dégradant les ARNs messagers en chemin vers le cytosol pour être traduits. On y retrouve les miARN d'origine endogène et les siARN d'origine exogène.

B VRAI Les miARN sont bien codés par des gènes nucléaires (origine endogène).

C FAUX Au contraire les ARN interférents bloquent la traduction et favorisent la dégradation des ARNm cibles.

D VRAI Les ARN interférents peuvent entraîner le clivage de l'ADN cible, notamment les miARN avec la protéine argonaute.

E VRAI Les ARN interférents (notamment les miARN) peuvent se replier en épingle à cheveux (= hairpin) si ils possèdent une séquence palindromique, qui permet ce repliement.

Question 12 : B

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'

On trouve d'abord la séquence cible : $370/3 = 123,33$ et $394/3 = 131,33$. La séquence ciblée s'étend donc du 1er nucléotide du 124e codon jusqu'au 1er nucléotide du 132e codon inclus.

La voici : « 5' - GTGAAGATGAGTGGCGACCTGCTGG - 3' »

Afin de trouver le bon ARN interférent, 2 manipulations successives s'imposent afin qu'il se fixe bien sur l'ARN voulu :

Retourner la séquence (inverser les 5' et 3') afin d'avoir une séquence antiparallèle :

« 5' - GGTCGTCCAGCGGTGAGTAGAAGTG - 3' »

Mettre les bases complémentaires afin d'avoir une séquence antiparallèle ET complémentaire :

« 5' - CCAGCAGGTCGCCACTCATCTTCAC - 3' »

La bonne réponse (avec une séquence complémentaire antiparallèle pour correctement se fixer sur l'ARN cible) est donc la réponse B.

A FAUX

B VRAI

C FAUX

D FAUX

E FAUX

Question 13 : BE

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.

A FAUX Il est dit dans l'énoncé de la question 6 que PCSK9 n'est exprimé que dans les cellules hépatiques afin d'internaliser les récepteurs LDLR. Or comme SREBP est à l'origine de l'expression de PCSK9, la présence/absence de l'un implique celle de l'autre. SREBP est donc exprimé dans les cellules hépatiques et pas ailleurs (ou tout du moins pas dans toutes les cellules somatiques).

On peut aussi se dire que les cellules hépatiques étant les seules à réguler le cholestérol et que seul ce dernier peut induire l'utilisation du FT SREBP-2, la réponse sera forcément hépatique ce qui fait que seuls les hépatocytes peuvent activer/exprimer SREBP-2.

B VRAI La séquence promotrice d'un même gène ne varie pas entre les différentes cellules (le code génétique ne varie pas entre les cellules excepté des mutations ponctuelles, rien d'assez important pour considérer qu'on modifie une séquence promotrice).

C FAUX On nous dit que l'expression de PCSK9 est induite par la surexpression d'un facteur (SREBP-2) « en cas de diminution du cholestérol intra-cellulaire ». Le niveau de transcription de PCSK9 connaît des variations selon les taux de cholestérol intra-cellulaire et n'est donc pas constant.

D FAUX Au contraire, la méthylation est une marque épigénétique (sans modification directe de la séquence génique) permettant de limiter la transcription et l'accès à un gène. Dans notre item, les groupements méthyls empêchent (ou tout du moins nuisent à) sa fixation.

E VRAI De par sa nature de facteur de transcription, SREBP-2 doit obligatoirement être en capacité de se fixer à la séquence d'ADN cible, et ce, via un domaine de fixation à l'ADN.