



Université de Lyon

Concours PACES 2018-2019

U.E. 1

Pr Yves MOREL (coordinateur)
Pr Pascale COHEN
Pr Caroline MOYRET-LALLE
Pr Raphael TERREUX
Pr Nadia WALCHSHOFER
Dr Jonathan LOPEZ
Dr Olivier MEURETTE

Epreuve du mardi 8 janvier 2019 – 10h45 / 12h30
Durée de l'épreuve : 105 minutes

Nombre de questions : 48 questions

Les questions sont notées de 1 à 3 points.
 L'ensemble correspond à un total de 81 points.

Ce fascicule comprend :

- 19 pages manuscrites numérotées
- 3 pages de séquences (p21, p23, p25)

Les calculatrices sont interdites

En réponse à chaque question, vous pouvez noircir **zéro à cinq cases** sur la grille correspondant à des propositions **justes**

IMPORTANT : vous devez impérativement vérifier au début de l'épreuve que votre livret est complet.

QUESTION N°1 (1 point)

Au sujet de l'atome,

- A Un élément déterminé a un nombre défini de protons
- B Dans le tableau périodique, les éléments sont rangés par numéro atomique
- C L'électronégativité augmente régulièrement dans une période de l'alcalin vers l'halogène
- D $\psi_{(x,y,z)}^2 \cdot dV$ est la probabilité de présence ponctuelle
- E L'orbitale $\psi_{(2,0,0)}$ est l'orbitale 2pz

QUESTION N° 2 (2 points, une seule réponse juste)

Indiquez la structure de Lewis la plus probable de la molécule **XeOF₄**

Sachant que : Oxygène Z = 8, Fluor Z = 9, Xenon Z = 54

Diagrammes de Lewis de la molécule de XeOF ₄ :				
A	B	C	D	E

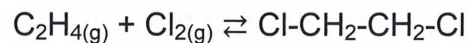
QUESTION N° 3 (1 point)

Concernant le modèle VSEPR pour la molécule XeOF₄,

- A AX₅
- B AX₅E₁
- C La structure est de forme bi pyramidale à base trigonale
- D Il n'existe aucune déformation dans la structure
- E Il existe une déformation dans la structure

QUESTION N° 4 (3 points, une seule réponse juste)

A l'aide des données suivantes, déterminez le ΔH_r de la réaction suivante :



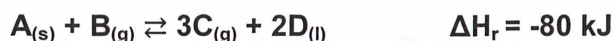
Données :

Energies de liaison (en kJ.mol⁻¹) : C-C : 150 / Cl-Cl : 50 / C=C : 300 / Cl-C : 250 / C-H : 100

- A -400 kJ
- B -300 kJ
- C -150 kJ
- D +300 kJ
- E +400 kJ

QUESTION N° 5 (3 points)

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



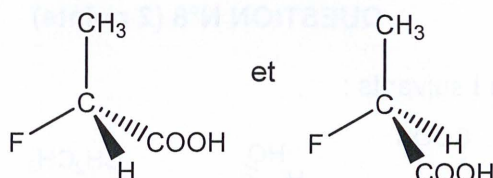
Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A Si on diminue la pression, la réaction est déplacée dans le sens indirect
- B Si on diminue la température, la réaction est déplacée dans le sens direct
- C Si on ajoute du $D_{(l)}$, la réaction est déplacée dans le sens indirect
- D Si on ajoute du $A_{(s)}$, la réaction est déplacée dans le sens direct
- E La réaction est endothermique

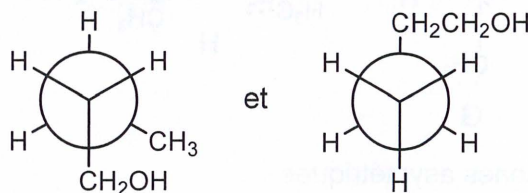
QUESTION N°6 (2 points)

Parmi les propositions **A** à **E** suivantes, laquelle (lesquelles) est(sont) exacte(s) :

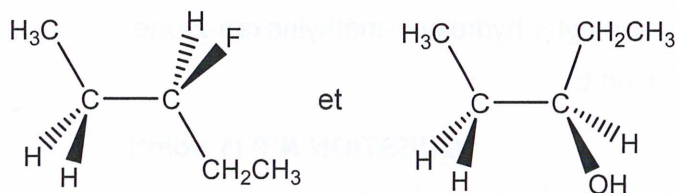
- A Les deux structures suivantes sont énantiomères :



- B Les deux structures suivantes sont isomères de constitution :



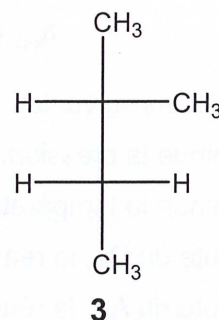
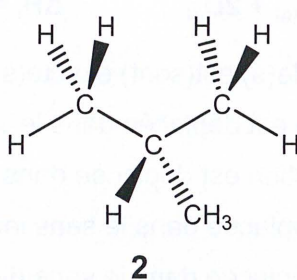
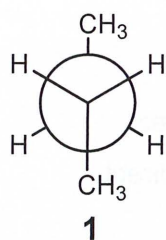
- C Les deux structures suivantes sont isomères de conformation :



- D L'acide (2R, 3S)-2,3-dihydroxy-5-méthylhexanoïque est l'énantiomère de l'acide (2S, 3R)-2,3-difluoro-5-méthylhexanoïque
- E Le (R)-butan-2-ol et le (S)-butan-2-ol sont diastéréoisomères

QUESTION N°7 (1 point)

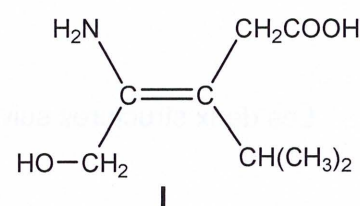
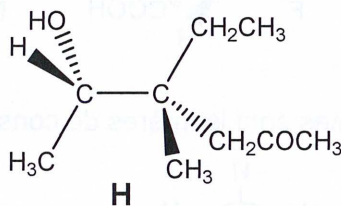
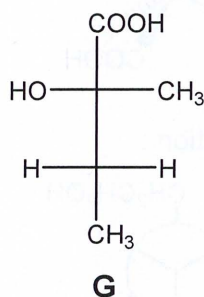
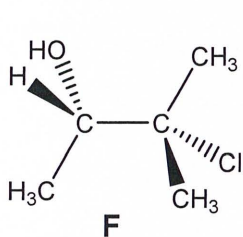
Concernant les représentations 1, 2 et 3 suivantes :



- A **1** est une représentation de NEWMAN du butane
 B **2** est une représentation de CRAM du 2-méthylpropane
 C **3** est une représentation de FISCHER du 2-méthylbutane
 D **1** et **2** sont isomères de constitution
 E **2** et **3** sont isomères de constitution

QUESTION N°8 (2 points)

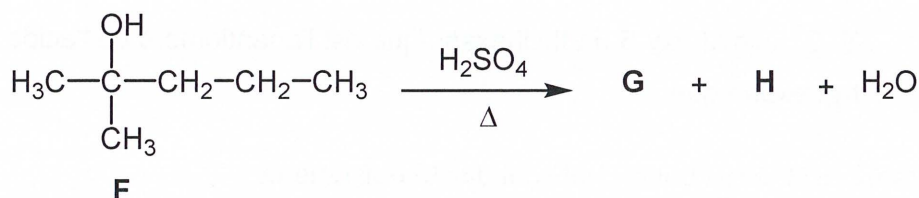
Concernant les composés F à I suivants :



- A **F** possède deux carbones asymétriques
 B **F** possède au moins un carbone en configuration S
 C **G** est l'acide (S)-2-hydroxy-2-méthylbutanoïque
 D **H** est la (4R, 5S)-4-éthyl-5-hydroxy-4-méthylhexan-2-one
 E **I** est en configuration E

QUESTION N°9 (1 point)

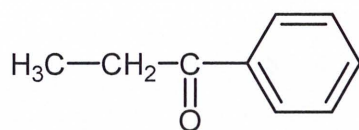
Cette question est relative à la réaction suivante :



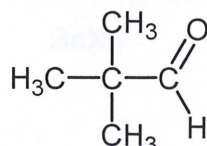
- A C'est une réaction de mécanisme SN1
 B **F** est un alcool tertiaire
 C **G** et **H** sont isomères de constitution
 D L'un des deux composés **G** ou **H**, possède une double liaison de configuration Z
 E **G** et **H** possèdent la même formule brute

QUESTION N°10 (2 points)

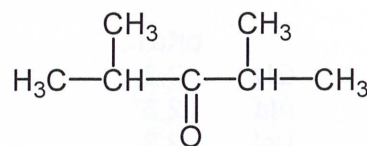
Cette question est relative aux structures 1 à 3 suivantes :



1



2

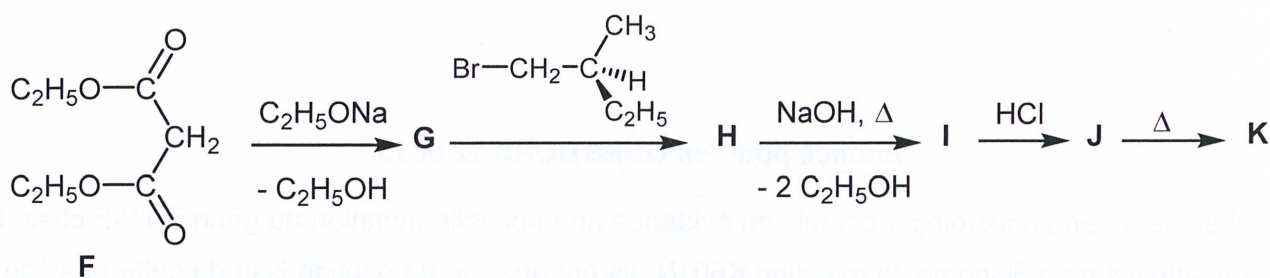


3

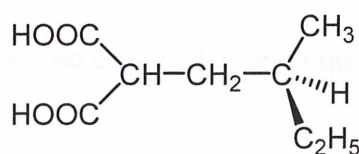
- A Le traitement de **1** par une quantité catalytique de NaOH, conduit à un cétole
- B Le traitement de **1** par une quantité importante de NaOH à chaud, conduit à un aldéhyde insaturé
- C L'aldéhyde **2** traité par une quantité catalytique de NaOH, conduit à un aldol par une réaction de condensation aldolique
- D **3** est une cétone énolisable
- E Traitée par une quantité importante de NaOH à chaud, **3** conduit à un cétole

QUESTION N°11 (2 points)

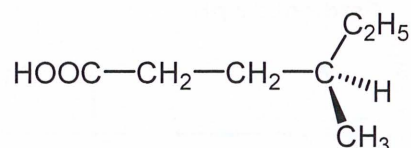
Cette question est relative à la suite réactionnelle suivante :



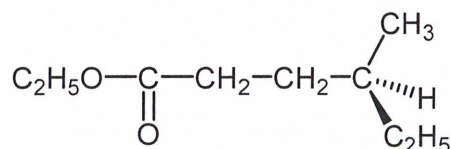
- A La réaction de formation de **G** est une réaction acide-base entre **F** et $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$
- B **H** est un diester achiral
- C La structure de **J** est la suivante :



- D La structure de **K** est la suivante :



- E La structure de **K** est la suivante :



Rappel des valeurs de pK des 20 acides aminés courants pouvant être utilisées pour les questions suivantes

	pKa1	pKa2	pKaR
Gly	2,3	9,6	
Ala	2,3	9,7	
Val	2,3	9,6	
Leu	2,4	9,6	
Ileu	2,4	9,7	
Pro	2	9,6	
Phe	1,8	9,1	
Trp	2,4	9,4	
Asn	2	8,8	
Gln	2,2	9,1	
Tyr	2,2	9,1	10,1
Ser	2,2	9,2	
Thr	2,6	10,4	
Cys	1,7	10,8	8,3
Met	2,3	9,2	
Lys	2,2	9,2	10,5
Arg	2,2	9,2	12,5
His	1,8	9,2	6,0
Asp	2,1	9,8	3,9
Glu	2,2	9,7	4,3

Enoncé pour les QUESTIONS 12 et 13

Des chercheurs en cancérologie ont mis en évidence une nouvelle mutation du gène B-RAF chez des patients atteints de mélanome, la mutation K601N. Ils ont analysé un peptide issu de cette protéine B-RAF mutante. Ce peptide commence au codon 590 et finit au codon 633. On l'appellera « peptide B-RAF muté en K601N ». Cette nomenclature sera utilisée aussi pour d'autres mutations.

Voici sa séquence :

V-K-I-G-D-F-G-L-A-T-V-N-S-R-W-S-G-S-H-Q-F-E-Q-L-S-G-S-I-L-W-M-K-P-E-V-I-R-M-Q-D-K N-P-Y

Ce peptide de 44 acides aminés est coupé par du bromure de cyanogène (BrCN) et de la trypsine.

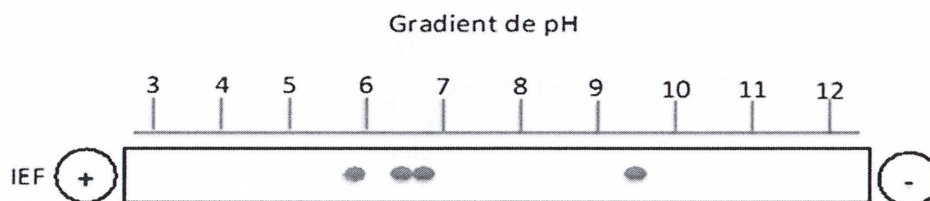


Figure 1

QUESTION N° 12 (2 points)

- A La Figure 1 correspond à la migration en IEF (Isoélectrofocalisation) de 4 des fragments peptidiques obtenus après digestion du peptide B-RAF muté en K601N par BrCN et la trypsine. Ces 4 fragments sont : un fragment de 6 acides aminés, 2 tripeptides et un dipeptide
- B Le fragment peptidique de 17 acides aminés, obtenu après coupure du peptide B-RAF muté en K601N par BrCN et la trypsine, est digéré par la chymotrypsine en condition standard: aucun acide aminé libre n'est produit par cette digestion
- C Le dipeptide, obtenu après coupure du peptide B-RAF muté en K601N par BrCN et la trypsine, migre vers l'anode en électrophorèse à pH = 12
- D La digestion par BrCN et la trypsine du peptide B-RAF non muté génère 7 fragments peptidiques et un acide aminé libre
- E Un acide aminé présent 2 fois dans le fragment peptidique de 17 aminés du peptide B-RAF muté en K601N est un acide aminé essentiel

QUESTION N° 13 (1 point)

- A La mutation B-RAF V600E est la mutation la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de mélanome
- B Le peptide B-RAF muté en V600E est coupé par la trypsine. Un acide aminé libre est produit après digestion.
- C Un acide aminé libre est produit après digestion par BrCN et la trypsine du peptide B-RAF muté en K601N; cet acide aminé possède un groupement radical polaire
- D Le peptide B-RAF muté en K601N, contient dans sa séquence un acide aminé ne présentant pas de carbone asymétrique
- E La digestion par une carboxypeptidase du peptide B-RAF muté en K601N libère un acide aminé dont le groupement radical absorbe dans l'UV à 257 nm

QUESTION N° 14 (1 point)

A propos des acides aminés,

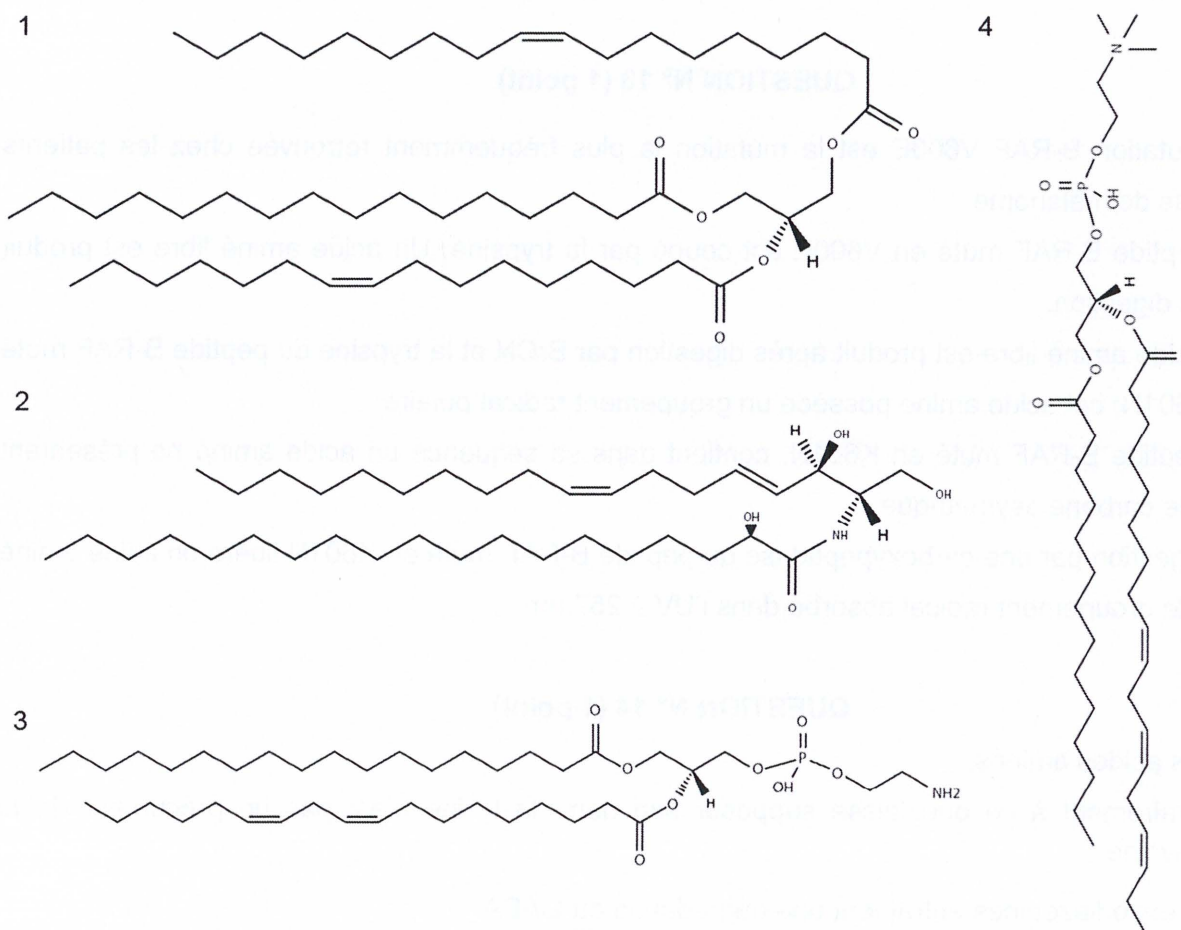
- A Contrairement à ce que laisse supposer son nom, la lysine n'est pas un précurseur de la pyrrolysine
- B Les benzodiazépines entraînent une dégradation du GABA
- C Des patients souffrant de cardiomyopathie peuvent présenter une déficience en glutathion peroxydase
- D La loi de Beer-Lambert, qui permet de déterminer la concentration d'une solution d'acides aminés, montre que l'absorbance est égale à la longueur du trajet optique en mm, multipliée par la concentration, multipliée par le coefficient d'extinction molaire ($M^{-1} \times cm^{-1}$)
- E Un composé essentiel des sels biliaires est produit à partir de la décarboxylation de la méthionine

QUESTION N° 15 (1 point)

A propos des peptides,

- A Des cathélicidines peuvent être exprimés par les kératinocytes chez l'homme
- B La diarginylinsuline provient de la digestion de la pro-insuline par l'enzyme peptidase signal
- C La bradykinine est un peptide vasodilatateur et natriurétique, activé par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- D La digestion d'un peptide par du HCl 6N à 110°C pendant 24h entraîne la destruction de la phénylalanine
- E Une liaison isopeptidique peut concerner soit la chaîne latérale d'un acide aminé acide, soit la chaîne latérale d'un acide aminé basique. Dans le cas où cette liaison concerne un acide aminé acide, le peptide ramifié formé contient 2 extrémités C-terminales et une extrémité N-terminale

La figure ci-dessous concerne les questions 16, 17 et 18

**QUESTION N° 16 (1 point)**

- A Les lipides 3 et 4 sont des constituants des membranes plasmiques et le lipide 3 est en quantité plus importante sur le feuillet interne
- B Aucun des lipides représentés n'est présent dans les membranes des mitochondries
- C Le lipide 2 est un constituant des gaines de myéline
- D Le lipide 1 peut être transporté dans des lipoprotéines de haute densité (HDL)
- E Aucun des lipides représentés n'est un cériide

Enoncé complémentaire pour les QUESTIONS 17 et 18

Une HPLC est réalisée à partir des acides gras suivants :

- a** : acide gras issu de l'action d'une phospholipase A1 sur le lipide 3
- b** : acide gras issu de l'action d'une phospholipase A2 sur le lipide 3
- c** : acide gras issu de l'action d'une phospholipase A1 sur le lipide 4
- d** : acide gras issu de l'action d'une phospholipase A2 sur le lipide 4
- e** : l'acide n-dodécanoïque
- f** : l'acide oléique

QUESTION N° 17 (2 points)

- A Les acides gras **b** et **c** sont des acides gras essentiels
- B Couplée à une spectrométrie de masse, une HPLC permet de séparer les lipides pour réaliser une étude lipidomique
- C Sachant que l'acide myristique a un temps de rétention plus long que l'acide alpha-linolénique, l'ordre d'apparition des pics en HPLC sera **e, d, c, b, f, a**
- D En chromatographie en phase gazeuse, l'ordre d'apparition des acides gras aurait été **d, b, f, a, c, e**
- E La température de fusion de l'acide gras **f** est inférieure à celle de l'acide gras **a**

QUESTION N° 18 (1 point)

- A L'indice de saponification dépend du nombre de liaison éther d'un lipide
- B L'hydrolyse en milieu alcalin du lipide 1 donnera du glycérol, de l'acide palmitique, de l'acide palmitoléique et l'acide gras **f**
- C L'indice d'iode des acides gras **b, c, d, f** est dans l'ordre croissant : **c, f, b, d**
- D Après hydrogénation, un mélange des lipides 3 et 4 aura un indice d'iode plus élevé que le mélange avant hydrogénation
- E L'indice de saponification d'un plasmalogène est nul

QUESTION N° 19 (2 points)

- A Une mutation faux-sens induit la création d'un codon stop prématuré
- B La première base de l'anticodon est impliquée dans le phénomène « wobble »
- C La dégénérescence du code génétique participe à la protection contre les mutations
- D Un polysome permet la synthèse par polymérisation de l'ADN
- E Il existe autant d'anticodons que de codons codants

QUESTION N° 20 (2 points)

- A L'aconitase est le répresseur transcriptionnel de la ferritine
- B Le gène codant pour l'ARNr 45S est présent en de nombreuses copies situées sur différents chromosomes
- C L'ARNr 45S fait l'objet d'épissage
- D Les ARNr eucaryotes s'associent aux protéines ribosomales dans le cytoplasme cellulaire
- E Les SNoRNP sont impliquées dans le mécanisme d'épissage

QUESTION N° 21 (2 points)

- A La fidélité de l'ADN polymérase permet un taux d'erreur d'environ 1 erreur toutes les 10^7 paires de bases
- B L'élimination des amorces d'ARN lors de la réplication chez les Eucaryotes fait intervenir des RNAses
- C L'élimination des amorces d'ARN lors de la réplication chez les Procaryotes fait intervenir l'ADN polymérase III
- D L'ADN polymérase α initie la réplication sur brin tardif
- E L'ADN polymérase α est associée à la primase

QUESTION N° 22 (2 points)

- A Le 5-Bromo-uracile est un analogue de la thymine
- B Les radiations ionisantes induisent des cassures simple brin et des cassures double brin de l'ADN
- C Le système NER répare les dépurinations spontanées de l'ADN
- D Chez *E. coli*, le système MMR procède à l'excision du fragment d'ADN à réparer qui est positionné sur le brin d'ADN porteur de séquences GATC méthylées
- E La substitution d'une base purique par une base pyrimidique est une substitution par transversion

QUESTION N° 23 (2 points)

- A La réplication s'effectue pendant la division cellulaire
- B La télomérase synthétise de l'ARN en prenant de l'ADN comme matrice
- C Les surenroulements négatifs de l'ADN résultent de la diminution de contraintes physiques sur la molécule d'ADN
- D La fonction d'édition d'une ADN polymérase est une fonction exonucléasique $3' \rightarrow 5'$
- E La réplication est bidirectionnelle

L'énoncé ci-dessous ainsi que tous les énoncés des questions suivantes peuvent servir à répondre aux questions 24 à 37

Les séquences 1 et 2 correspondent au gène et à l'ADNc d'une enzyme de la biosynthèse des stéroïdes appelée ENZ1 dans le problème. Seulement ces deux séquences sont utilisées pour tous les calculs.

Bien que de nombreux nucléotides aient été enlevés en particulier dans les régions introniques, la numérotation des nucléotides est exacte et peut être utilisée pour les énoncés des questions suivantes. Le dernier exon a une partie codante. Le dernier exon code les acides aminés situés dans le site catalytique. Le site de liaison du NAD⁺ très conservé dans les espèces est situé dans la partie N-terminale et comprend un brin β , une hélice α et un brin β . Le coude entre le 1^{er} brin β et l'hélice α contient la séquence consensus T-G-x-x-x-G-x-G (acides aminés 8-15) qui permet l'ancrage du cofacteur. L'expression de cette protéine ENZ1 se limite aux surrénales, aux cellules de Leydig dans le testicule et aux cellules thécales dans l'ovaire.

QUESTION N° 24 (2 points, une seule réponse juste)

Le dernier exon est long (à 2 bp près) de ?

- A 808 pb
- B 811 pb
- C 814 pb
- D 1231 pb
- E 1234 pb

QUESTION N° 25 (3 points)

En utilisant les séquences 1 et 2, ce gène *ENZ1*

- A code une protéine de 373 acides aminés
- B donne un transcrit primaire de 7890 nucléotides (à 10 nucléotides près)
- C contient 2 introns
- D ne présente que des sites accepteurs forts
- E contient une partie codante dans son premier exon

QUESTION N° 26 (2 points)

Après la publication de la séquence 1, une autre publication a donné une séquence (séquence 3) qui est presque identique avec le rajout des paires de base suivantes en 5' :

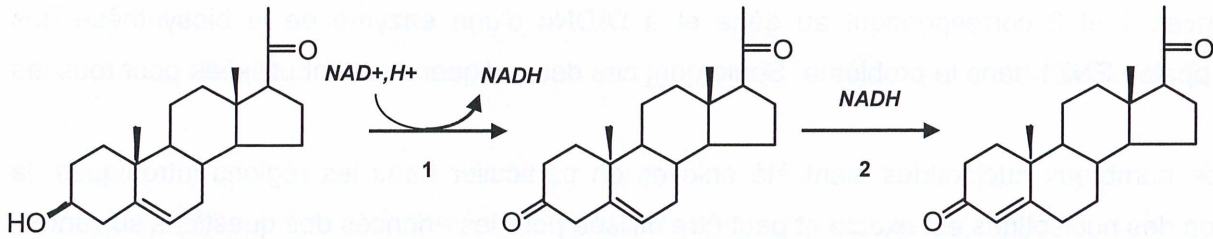
5' GCATAAAGCTCCAGTCCTTCCTCCAGGGAT 3'

En tenant compte de ces deux résultats et de l'absence d'erreur, nous pouvons en déduire que

- A il existe un exon non codant supplémentaire dans la séquence 3
- B le transcrit mature le plus abondant correspond probablement à la séquence 1
- C le transcrit mature le plus abondant correspond probablement à la séquence 3
- D une RT-PCR quantitative permettra de déterminer le transcrit mature le plus abondant
- E la lecture de la séquence promotrice de ce gène n'est d'aucune aide pour répondre à certains items précédents

QUESTION N° 27 (1 point)

La protéine ENZ1 catalyse la réaction suivante



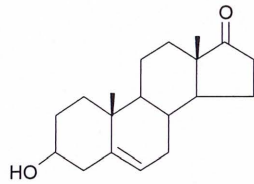
On peut dire que

- A le substrat de cette enzyme est la prégénolone
- B la réaction 1 est une réaction d'oxydation
- C la réaction 2 est due à une activité isomérase
- D le produit formé est la 17-hydroxypregénolone
- E le produit intermédiaire a une liaison Δ^5

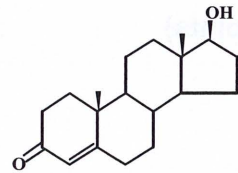
QUESTION N° 28 (1 point)

Si cette protéine ENZ1 a d'autres substrats, le(s)quel(s) parmi ces stéroïdes ?

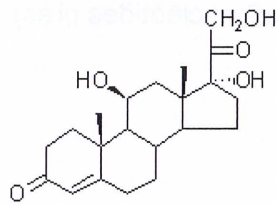
A



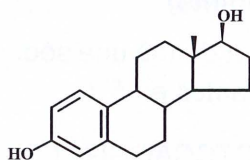
B



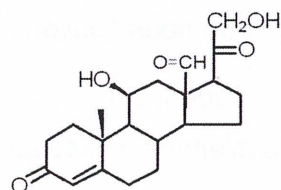
C



D



E



QUESTION N° 29 (1 point, 1 seule réponse juste)

La protéine ENZ1 codée par ce gène est

- A le cytochrome CYP17
- B le cytochrome CYP21
- C l'hydroxystéroïde déshydrogénase HSB3B2
- D l'hydroxystéroïde déshydrogénase HSB11B2
- E l'hydroxystéroïde déshydrogénase HSB17B3

Énoncé pour les QUESTIONS 30 à 35

Chez un patient 46,XY d'origine africaine présentant à la naissance une hypomasculinisation et un profil hormonal particulier, le déficit de la protéine ENZ1 est évoqué bien qu'il n'existe pas de perte de sel. Le séquençage de ce gène et l'étude de ses parents montre qu'il est hétérozygote composite pour le variant c.220G>A et un variant intronique.

QUESTION N° 30 (2 points)

A propos du variant c.220G>A,

- A l'acide aminé obtenu peut être potentiellement O-glycosylé
- B l'acide aminé impacté participe à une navette qui permet d'oxyder le NADH cytosolique
- C s'écrit c.D74G
- D l'acide aminé obtenu possède une fonction amide dans sa chaîne latérale
- E l'acide aminé obtenu donne l'oxaloacétate après désamination

QUESTION N° 31 (1 point)

Voici ci-dessous, quelques renseignements sur ce variant :

Ce variant est connu de dbSNP (150): [rs4986954](#) (MAF/MinorAlleleCount: A=0.003/0).

Ce variant recensé dans ESP (ESP6500SIV2): Eur. Am.: A=0.00% - Afr. Am.: A=0.89%

Ce variant est recensé dans gnomAD (2.0.1) <Exomes+Genomes>: ALL:0.11% - AFR:1.21% - AMR:0.049% - SAS:0.0065% - NFE:0.0016% - OTH:0.015%

Le score de Grantham (0-215) est de 23

- A dbSNP est une base de données épidémiologiques
- B ESP est une base de données comme HGMD
- C ce variant se trouve dans un domaine clé de la protéine ENZ1
- D aucune des bases de données citées dans l'énoncé n'est un site de prédiction
- E le score de Grantham montre qu'il existe un écart physico-chimique élevé entre l'acide aminé impacté et celui obtenu

QUESTION N° 32 (1 point)

D'après toutes les données précédentes, ce variant peut être classé comme

- A un polymorphisme (SNP)
- B probablement bénin
- C de signification inconnue
- D probablement pathogène
- E pathogène

QUESTION N° 33 (2 points)

Pour confirmer votre réponse, vous allez évaluer l'activité enzymatique de votre variant. Certaines expériences ci-dessous seront utilisées en utilisant une lignée cellulaire

- A cotransfection d'un vecteur comprenant la séquence 1 et d'un vecteur ayant un gène « reporter » et un enhancer
- B mesure de l'activité enzymatique (K_m , V_{max}) en utilisant comme substrat la testostérone
- C transfection d'un vecteur contenant la séquence 1
- D cotransfection d'un vecteur contenant la séquence 1 et d'un autre contenant la séquence 1 avec nucléotide c.220A
- E transfection d'un vecteur contenant la séquence 1 avec le nucléotide c.220A

QUESTION N° 34 (2 points)

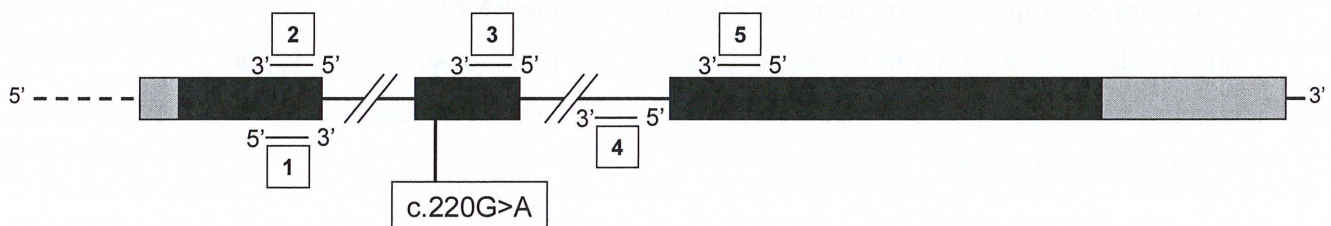
Le second variant du patient 46,XY modifie le nucléotide 6434 de la séquence 2. Le patient est hétérozygote pour le variant 6434A. Il donne un transcrit mature plus court de 165 nucléotides.

Ce variant

- A s'écrit c.308G>A
- B s'écrit c.308+1G>A
- C entraîne un décalage de lecture et un stop prématuré
- D n'entraîne pas de phénomène de NMD « non mediated decay »
- E donne une protéine de 317 acides aminés

QUESTION N° 35 (3 points)

Après une biopsie testiculaire du patient 46,XY, les ARNs sont extraits. Les produits de la RT-PCR sont séquencés en utilisant différentes amorces (voir le schéma ci-dessous). On postule que les deux allèles ont été amplifiés dans un rapport 1/1.



A la lecture des séquences obtenues, le variant c.220G>A

- A a un aspect hétérozygote avec l'amorce 1
- B n'est pas détecté avec l'amorce 2
- C a un aspect homozygote avec l'amorce 3
- D a un aspect homozygote avec l'amorce 4
- E n'est pas détecté avec l'amorce 5

QUESTION N° 36 (1 point)

D'après ces études moléculaires et sachant que le déficit en ENZ1 a une transmission autosomique récessive, concernant le patient 46,XY on peut dire que

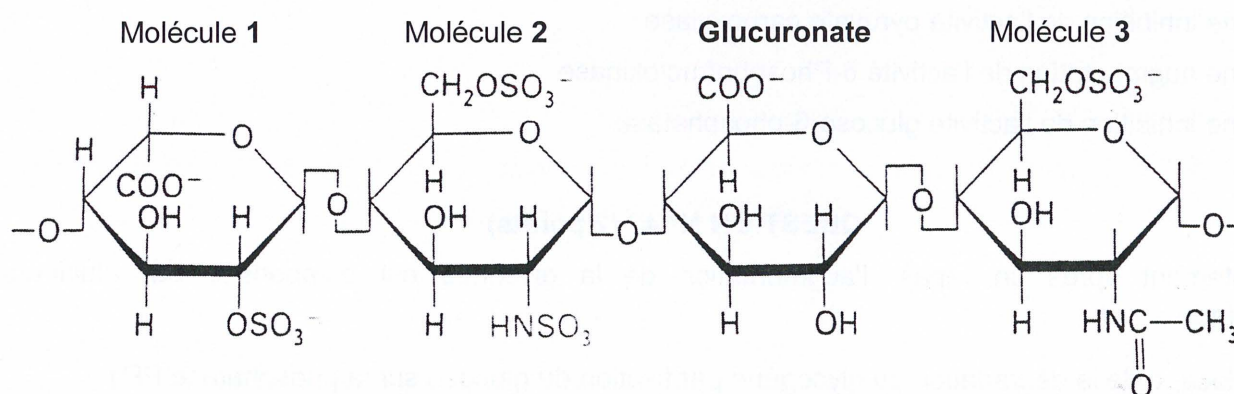
- A les variants trouvés expliquent la maladie
- B l'un des variants est pathogène
- C la recherche d'autres variants dans les parties introniques et la région promotrice est nécessaire
- D il faut rechercher les variants chez les parents
- E les deux variants sont peut-être sur le même allèle

QUESTION N° 37 (1 point)

L'expression spécifique de l'ENZ1 dans certains tissus est due à plusieurs protéines dont SF1 « steroidogenic factor 1 » ou NR5A1. Cette protéine

- A contient un domaine de liaison à l'ADN
- B appartient à la famille des récepteurs membranaires
- C appartient à la famille des récepteurs nucléaires
- D appartient à la famille des facteurs de transcription
- E a un domaine leucine zipper

QUESTION N° 38 (2 points)



A propos de la figure ci-dessus,

- A la molécule 1 est un épimère du glucuronate
- B la molécule 3 est le N-acétylgalatosamine 6-sulfate
- C la figure représente deux unités disacchariques reliées par une liaison α 1-4
- D la liaison entre la molécule 1 et la molécule 2 est une liaison β 1-4
- E la molécule 1 est le L-iduronate-2-sulfate

QUESTION N° 39 (2 points)

L'ATP

- A est une adénine triphosphate
- B a un potentiel de transfert d'un groupement phosphoryl inférieur à celui du phospho-énol-pyruvate
- C est formé lors de la néoglucogenèse
- D contient deux liaisons phosphoanhydrides
- E contient une liaison β -O-glycosidique 1'-9

QUESTION N° 40 (2 points)

A propos de l'insuline, sachant qu'elle a comme précurseur la proinsuline constituée de 86 acides aminés qui contient un peptide C de 35 acides aminés,

- A elle se lie à un récepteur à activité sérine-thréonine kinase
- B elle utilise comme second messager le système MAPKinase
- C un western blot utilisant un anticorps monoclonal anti-peptide C ne permet pas de détecter la proinsuline si elle est présente dans le plasma
- D l'étude de la proinsuline sur un gel 1D de polyacrylamide-SDS avec DTT donne une bande d'environ 10kD colorée par le nitrate d'argent
- E l'étude de l'insuline sur un gel 1D de polyacrylamide-SDS avec DTT donne une bande d'environ 7kD colorée par le bleu de coomassie

QUESTION N° 41 (2 points)

L'action de l'insuline a comme conséquence

- A une augmentation de l'activité de la phosphoénolpyruvate carboxykinase
- B une inhibition de l'activité pyruvate kinase
- C une inhibition de l'activité pyruvate carboxylase
- D une augmentation de l'activité 6-Phosphofructokinase
- E une inhibition de l'activité glucose-6-phosphatase

QUESTION N° 42 (2 points)

Immédiatement après un repas, l'augmentation de la glycémie est compensée par plusieurs mécanismes :

- A blocage de la dégradation du glycogène par fixation du glucose sur la phosphatase PP1
- B élimination de l'excès de glucose sanguin par le foie grâce à un transporteur du glucose (GLUT) qui a un Km bas pour le glucose
- C stimulation de la sécrétion d'insuline par l'entrée du glucose dans les cellules β de Langerhans
- D inhibition de la transmission du message des protéines G par les phosphatases « GTPase » qui agissent sur la sous-unité alpha
- E stimulation de la formation d'AMP cyclique par les phosphodiesterases

Enoncé pour les QUESTIONS 43 à 45

La **Glycogénose de type IV** est une maladie héréditaire du métabolisme du glycogène très rare liée à des mutations du gène **X** à transmission autosomique récessive. Ce déficit entraîne la production excessive d'une forme anormale de glycogène, l'amylopectine, qui s'accumule dans les tissus, en particulier le foie et le muscle cardiaque. Le pronostic est grave car le décès survient habituellement avant l'âge de trois ans.

QUESTION N° 43 (1 point, une seule réponse juste)

Le gène **X** code

- A la glycogène synthétase
- B l'enzyme branchante
- C la phosphorylase
- D l'enzyme débranchante
- E la phosphoglucomutase

Enoncé complémentaire pour les QUESTIONS 44 et 45

Plus de 130 variants du gène **X** sont actuellement décrits dans la base de données ClinVar, parmi lesquels les variants suivants, dont l'activité enzymatique a été mesurée pour tester leur fonctionnalité.

Enzyme GBE	Variant	Km ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)	Kcat (s^{-1})
Sauvage		30,3	158340
Variant A	c.2074G>A (p.Ala692Thr)	29,9	156897
Variant B	c.1883A>G (p.His628Arg)	384,8	148567
Variant C	c.1774G>T (p.Glu592*)	1287	53
Variant D	c.993-1G>T (p.?)	31,1	1645

QUESTION N° 44 (1 point)

A propos de ces variants,

- A tous ces variants sont des Single Nucleotide Polymorphism (SNP)
- B tous ces variants sont des Single Nucleotide Variant (SNV)
- C le variant **D** affecte probablement l'épissage du transcrit du gène **X**
- D les variants **A** et **B** conduisent à la synthèse d'une protéine **X** tronquée
- E le variant **C** correspond à une mutation faux sens

QUESTION N° 45 (3 points)

La mesure de l'activité enzymatique des mutants de la protéine **X** permet de conclure que

- A le variant **A** est probablement bénin
- B le variant **B** présente une affinité augmentée pour le glycogène
- C le variant **C** est probablement pathogénique
- D le variant **D** conserve une affinité normale pour le glycogène
- E le variant **D** conserve une activité catalytique normale

Enoncé pour les QUESTIONS 46 et 47

Actuellement en cas de suspicion d'une glycogénose, on réalise un séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans le métabolisme intermédiaire. Il se déroule en deux parties, « WEB LAB » et « DRY LAB »

QUESTION N° 46 (1 point, une seule réponse juste)

Ordonnez les étapes expérimentales suivantes de la partie « WET LAB »

- 1- Ligation des adaptateurs
- 2- Génération des clusters
- 3- Enrichissement par capture
- 4- Fragmentation
- 5- Séquençage par synthèse

- A 1-2-3-4-5.
- B 4-2-1-5-3
- C 2-4-1-3-5
- D 4-3-2-1-5
- E 4-1-3-2-5

QUESTION N° 47 (1 point, une seule réponse juste)

Ordonnez les étapes bio-informatiques suivantes de la partie « DRY LAB »

- 1- Alignement sur le génome de référence
- 2- Démultiplexage
- 3- Appel de variants
- 4- Interprétation médicale
- 5- Filtration des variants

- A 1-2-3-4-5.
- B 3-2-1-5-4
- C 2-5-3-1-4
- D 2-1-3-5-4
- E 2-3-5-1-4

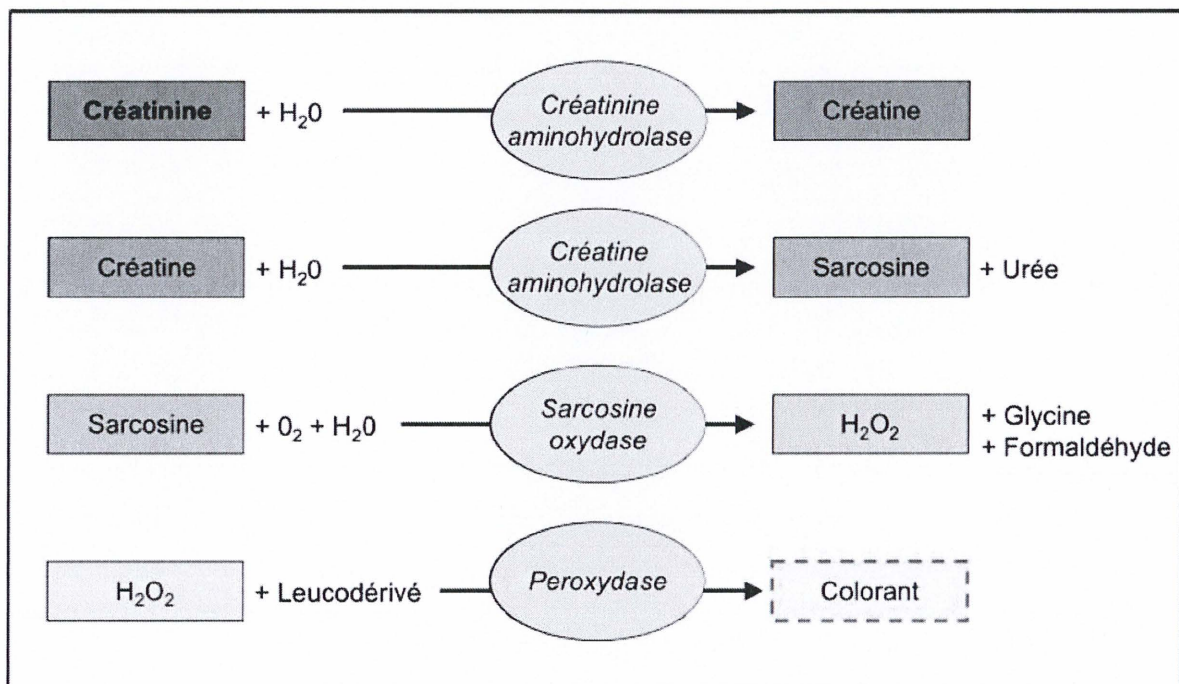
QUESTION N° 48 (3 points)

Dosage de la créatinine plasmatique

Pour diagnostiquer une insuffisance rénale chronique chez l'adulte, la fonction rénale doit être évaluée en pratique, à partir de la créatininémie, par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

La Haute Autorité en Santé (HAS) a évalué la fiabilité des techniques de dosage de la créatinine plasmatique et recommande d'utiliser une méthode enzymatique standardisée (Rapport HAS. Juillet 2012). La créatininémie doit être exprimée en $\mu\text{mol/L}$ et son élévation témoigne d'une atteinte de la fonction rénale.

Le schéma réactionnel utilisé est le suivant :



Le composé coloré produit absorbe à 560 nm. Plusieurs mesures d'absorbance à cette longueur d'onde sont réalisées à intervalle régulier durant les 5 minutes qui suivent l'ajout des réactifs.

Dans ce dosage,

- A la réaction catalysée par la créatine aminohydrolase permet d'accélérer l'hydrolyse de la créatinine
- B la diminution d'absorbance à 560 nm est proportionnelle à la concentration de créatinine
- C la cinétique de la réaction catalysée par la créatinine aminohydrolase est d'ordre 0
- D le mélange réactionnel contient un excès de sarcosine oxydase et de son substrat la sarcosine
- E plus la pente de la droite $A_{560\text{nm}}=f(t)$ est importante, plus la fonction rénale est altérée

Séquence 1

GAGGCAGTAAGGACTTGGACTCCTCTGTCCAGCTTTTAACAATCTAAGTTACGCCCTCTTCTGGGTCACGCT 72
 AGAATCAGATCTGCTCTCCAGCATCTTCTGTTTCTGGCAAGTGTTTCTGCTACTTTGGATTGGCCACG 142
 M G W S C L V T G A G G L L G Q R I 18
 ATG GGC TGG AGC TGC CTT GTG ACA GGA GCA GGA GGG CTT CTG GGT CAG AGG ATC 196
 V R L L V E E K E L K E I R A L D K 36
 GTC CGC CTG TTG GTG GAA GAG AAG GAA CTG AAG GAG ATC AGG GCC TTG GAC AAG 250
 A F R P E L R E E F S K L Q N R T K 54
 GCC TTC AGA CCA GAA TTG AGA GAG GAA TTT TCT AAG CTC CAG AAC AGG ACC AAG 304
 L T V L E G D I L D E P F L K R A C 72
 CTG ACT GTA CTT GAA GGA GAC ATT CTG GAT GAG CCA TTC CTG AAA AGA GCC TGC 358
 Q D V S V V I H T A C I I D V F G V 90
 CAG GAC GTC TCG GTC GTC ATC CAC ACC GCC TGT ATC ATT GAT GTC TTT GGT GTC 412
 T H R E S I M N V N V K G T Q L L L 108
 ACT CAC AGA GAG TCC ATC ATG AAT GTC AAT GTG AAA GGT ACC CAG CTA CTG TTG 466
 E A C V Q A S V P V F I Y T S S I E 126
 GAG GCC TGT GTC CAA GCC AGT GTG CCA GTC TTC ATC TAC ACC AGT AGC ATA GAG 520
 V A G P N S Y K E I I Q N G H E E E 144
 GTA GCC GGG CCC AAC TCC TAC AAG GAA ATC ATC CAG AAC GGC CAC GAA GAA GAG 574
 P L E N T W P T P Y P Y S K K L A E 162
 CCT CTG GAA AAC ACA TGG CCC ACT CCA TAC CCG TAC AGC AAA AAG CTT GCT GAG 628
 K A V L A A N G W N L K N G D T L Y 180
 AAG GCT GTG CTG GCG GCT AAT GGG TGG AAT CTA AAA AAT GGT GAT ACC TTG TAC 682
 T C A L R P T Y I Y G E G G P F L S 198
 ACT TGT GCG TTA AGA CCC ACA TAT ATC TAT GGG GAA GGA GGC CCA TTC CTT TCT 736
 A S I N E A L N N N G I L S S V G K 216
 GCC AGT ATA AAT GAG GCC CTG AAC AAC AAT GGG ATC CTG TCA AGT GTT GGA AAG 790
 F S T V N P V Y V G N V A W A H I L 234
 TTC TCT ACA GTC AAC CCA GTC TAT GTT GGC AAC GTG GCC TGG GCC CAC ATT CTG 844
 A L R A L R D P K K A P S V R G Q F 252
 GCC TTG AGG GCT CTG CGG GAC CCC AAG AAG GCC CCA AGT GTC CGA GGT CAA TTC 898
 Y Y I S D D T P H Q S Y D N L N Y I 270
 TAT TAC ATC TCA GAT GAC ACG CCT CAC CAA AGC TAT GAT AAC CTT AAT TAC ATC 952
 L S K E F G L R L D S R W S L P L T 288
 CTG AGC AAA GAG TTT GGC CTC CGC CTT GAT TCC AGA TGG AGC CTT CCT TTA ACC 1006
 L M Y W I G F L L E V V S F L L S P 306
 CTG ATG TAC TGG ATT GGC TTC CTG CTG GAA GTA GTG AGC TTC CTA CTC AGC CCA 1060
 I Y S Y Q P P F N R H T V T L S N S 324
 ATT TAC TCC TAT CAA CCC CCC TTC AAC CGC CAC ACA GTC ACA TTA TCA AAT AGT 1114
 V F T F S Y K K A Q R D L A Y K P L 342
 GTG TTC ACC TTC TCT TAC AAG AAG GCT CAG CGA GAT CTG GCG TAT AAG CCA CTC 1168
 Y S W E E A K Q K T V E W V G S L V 360
 TAC AGC TGG GAG GAA GCC AAG CAG AAA ACC GTG GAG TGG GTT GGT TCC CTT GTG 1222
 D R H K E T L K S K T Q * 373
 GAC CGG CAC AAG GAG ACC CTG AAG TCC AAG ACT CAG TGATTTAAGGATGACAGAGATG 1280
 TGCATGTGGGTATTGTTAGGAAATGTCATCAAACCTCCACCCACCTGGCTTCATACAGAAGGCAACAGGGGCA 1352
 CAAGCCCAGGTCTGCTGCCTCTCTTTACACAATGCCCAACTTACTGTCTTCTTCATGTCATCAAAATCTG 1424
 CACAGTCACTGGCCCAACCGAAGCTTCTGTCTAATCATAACCCAGAAGACAACAATATGATTTGCTGTT 1496
 ACCAAATCTCAGTGGCTGATTCTGAACAATTGGGTCTCTCTTAACCTGAGGTTCTCTTTTGACTAATAGAG 1568
 CTCCATTTCCCTCTTAAATGAGAAAGCATTCTTTTCTCTTTAATCTCCTATTCCTTCACACAGTTCAACA 1640
 TAAAGAGCAATAAATGTTTTAATGCTTAACATGGAGAGAA 1680

Séquence 2

CAGCTGAAGGAACATTTGGTCCCACCCTGAAGGTCATGGGGTCTGTAAAGGTGCACTCCAGCATCTGATATG 72
 GCAGGCAAAGGTGTGTGATGCACCTGGGTGGTTTCAGATAGTGTCTCCACAAGTCCCAGGGCCCCGTGTCTAGT 144
 TCTGAGAGCTTCAGAAGACAAGCTGTACACCTTGCATCACAGGACCAACCTTTCCCTAGGCAAGTGGGTTTG 216
 AAGCATTGGCAGCCAGGTTCCAAGTAGAAGGTGAATGTCTACACACAGGAGAAAGGCAAGACCCAGAATGGG 288
 GAGTCAAGCTAAATCATTGTAGAGTATGACTTCCAACAACTTCAGAAAGCATTCTTTTGAAGTGCTTATGG 360
 CATTTCACCAACATAGACCATAGGCTGGACCATAAAAACAAATCTCAATATATATCAAAGAATCAAAATCAT 432
 ACAGAGTATATGCTCTGGCCACAATAATATTTAATTAGAAATACATAACAATAAGAAAATCCCCAGTTTTAG 504
 AAAACATGCAACATGCTTCTCAATAACACTTGGGTCAAAGAAAGACATCACAAGAAAAAATTCAAAACGTCAG 576
 TAACTGAATAATGATAACCCAATGCATCAAAAATGTTGGATACAGCTAACATAGTGTTTAGAGAGAAATTTAC 648
 AACTTTAAATGCCTATGGTGGAAATGAGCAAAGAAAGTAAAGTCAATTATCTATGCTTTTTATCATAAGAACCC 720
 TGAAAAAGAAGAGTAAAATAAACCCAAAGTTAATAAACATTTAAGCCAATAATAAAAAATAATGAAAATCATG 792
 AAATAGAAAAATGAACAAACAATAGAGACAATCAGTGGTCAATTTTTCTGTACTCCATGAACAAAACCTTCAG 864
 TTCAGAATGATTTTTATATTTAAATATATATCCAGAATCACAAGATCTTAGAAGAAAAAATTAGGAAAATAT 936
 AGGAATAAAGTGGGAACCTCTGTGGGAATAAAAATCAGAAAGTAAATGCCTACCAGGTAAACTCGGGGGAGGG 1008
 CAGGCAATTGACTAAGAACAGGCAGATAAAAACCTTCTGGAGTGAAGGAAATGGTGGTCTTCTTTTCGTTGGT 1080
 ACTTACATGGACATATATAACTGTCAAGGTTTCATTGACAATGAACACTTAAGTGTACACTGAACGCTTAAGA 1152
 TCTGGGCCTTGTAATGCCAGATTACATCTACTTAAAAAACTACATCTCTATTTTTTTAAGTAGAGAAAAG 1224
 TGTCTTGGGGAGTTTATGGCAGTGATGTTTGGGCAGACTGGGGCATAGGTTTCAGAAGCATTTCATAGCATCT 1296
 TCAGTTCAACAATTTGCTAAGAATGGTTTTGCAGCCAAAAATGTAAGATGAGTGCAAATATCTATGATTAGA 1368
 GTCATTGGGCATAACAATAAAATCCCCACACTTGTATTACAGGCCATATGATTAATTCGTTATCACTAGAT 1440
 ACCTTTCCCTTCAATGAGGTTCTTCCATTAGGAACCCAGAGCTCTCCAGGGAAAAATGCAATTGAGGTTTTG 1512
 GATATATTTGGGTGGAAAAAGTCACTCACATACAAAACCTTAGTGATTGGAGCTGTACCATTGAAAATTTTC 1584
 TAAACTTTGCAAGACAGCAGTGACGTTTTCAAATGACACTCTCAGAGAGTTGATAATGGGCTAAAAATAGATCT 1656
 CCCTCCAGGTGGATTTACTGTACAAGGACAACATTTACATTTGCACTTGGAGACTTCTCCAGTTTGGTTTTAA 1728
 GTTCACAGATTGCAGATCCCAGACAGCTGGTATCAACTGACCAGTGTCTGTTAAGGCTAAAGCCAAGACTC 1800
 TTTATCACACTGTGGCCTTAAGATTGGATTTCTCTTCTGTTCCTGGGAAGAATTAGAGATATAACCTAAAG 1872
 GTCACTATTATTCTGAGAAAAGGGATTCTGGAGGAGGAGGGAGCAATGAGTATGTGGCAGGAGTTCAAGGTA 1944
 ATAAGGGCTGAGACACAAGCCACAGAGCATAAAGCTCCAGTCTTCTCCTCCAGGGATGAGGCAGTAAGGACTT 2016
 GGACTCCTCTGTCCAGCTTTTAAACAATCTAAGTTACGGTTAGAGCTTTCTCCTTTTCTTTCAACTACTCCTG 2088
 GCAGTTGTGGGTTCATGGAATTTTTGTAAAAAATGGGGTGGAGGAAAAATAAGGCATCTGCTGAGTGATAAC 2160
 CATTTTACCTCTTGTTTTTTAGCCCTCTTCTGGGTACGCTAGAATCAGATCTGCTCTCCAGCATCTTCTGTT 2232
 M G W S C L V T 8
 TCCTGGCAAGTGTTCCTGCTACTTTGGATTGGCCACGATG GGC TGG AGC TGC CTT GTG ACA 2294
 G A G G L L G Q R I V R L L V E E K 26
 GGA GCA GGA GGG CTT CTG GGT CAG AGG ATC GTC CGC CTG TTG GTG GAA GAG AAG 2348
 E L K E I R A L D K A F R P E L R E 44
 GAA CTG AAG GAG ATC AGG GCC TTG GAC AAG GCC TTC AGA CCA GAA TTG AGA GAG 2402
 E F S 47
 GAA TTT TCTAGTAAGTAAACTTGAGTTCATGGGTCTGTGGCTCCATCTTAAACTCTGCATGGGTGTGGG 2470
 GAGGTTGACCTTGTCTAGCAAGTTAAGGAAAGTTGTAGCCAAATGAAAGCCAGTCACACATCTAAAAGTCATC 2542
 AGAAAGGAAATAGAATAAAATGGTATAGTGTGAAAGATACTGGATGGGGTGTCCAGAGACTGGATTCTGGCC 2614
 (...) TTTCCCAATAAACTGCTACACATGCTGATTTCTGTGCTTTTGTTTACTTGTTCCTTTTATGGAATGT 6142
 AGTACACCCTCCACTCTAATACCCACACTCTAATCTCTTTGAGCACCTATGTAACATCGCCTTTATCAGAAA 6214
 K L Q N R 52
 ACTTCCCAGCCAGATCCAGAAATCTTTCCAATGACCTGACCTGTGTTTCACACAGAG CTC CAG AAC AGG 6282
 T K L T V L E G D I L D E P F L K R 70
 ACC AAG CTG ACT GTA CTT GAA GGA GAC ATT CTG GAT GAG CCA TTC CTG AAA AGA 6336
 A C Q D V S V V I H T A C I I D V F 88
 GCC TGC CAG GAC GTC TCG GTC GTC ATC CAC ACC GCC TGT ATC ATT GAT GTC TTT 6390
 G V T H R E S I M N V N V K 102
 GGT GTC ACT CAC AGA GAG TCC ATC ATG AAT GTC AAT GTG AAAGGTACAGTAGCCTGG 6447
 GGAGGAGATAAAACAAGTTGGTTAAATGAGGATCAGAAAGAAGGACAAGAAAGGGAAGAGAAGTCACTCCAT 6519
 TGAACACCTGCTGAGCTCTTGGCCAAGTGCCTTTGCTGATCACTACTGACTGGGGAGTTCAAGGCTGGTAAC 6591
 (...) TCTTTTTATTTTTGTGTTTTTCTACGGCTGTATCATGACCCAATCTCAGTCAGAGCCACAGAAGAA 8535
 TGCACCCTGAGTCTGTTATAACCACTGCACTTGGGAGTGGGGAGTGGGGCACATGGATCTGTGCATGTGGTT 8607
 G T Q L L 107
 GCAGCTCCTTTGGGATATTTCTGACACTGTGCATCATGCTCTTTCGTGGGCAGGT ACC CAG CTA CTG 8673
 L E A C V Q A S V P V F I Y T S S I 125
 TTG GAG GCC TGT GTC CAA GCC AGT GTG CCA GTC TTC ATC TAC ACC AGT AGC ATA 8727
 E V A G P N S Y K E I I Q N G H E E 143
 GAG GTA GCC GGG CCC AAC TCC TAC AAG GAA ATC ATC CAG AAC GGC CAC GAA GAA 8781
 E P L E N T W P T P Y P Y S K K L A 161
 GAG CCT CTG GAA AAC ACA TGG CCC ACT CCA TAC CCG TAC AGC AAA AAG CTT GCT 8835

E	K	A	V	L	A	A	N	G	W	N	L	K	N	G	D	T	L	179
GAG	AAG	GCT	GTG	CTG	GCG	GCT	AAT	GGG	TGG	AAT	CTA	AAA	AAT	GGT	GAT	ACC	TTG	8889
Y	T	C	A	L	R	P	T	Y	I	Y	G	E	G	G	P	F	L	197
TAC	ACT	TGT	GCG	TTA	AGA	CCC	ACA	TAT	ATC	TAT	GGG	GAA	GGA	GGC	CCA	TTC	CTT	8943
S	A	S	I	N	E	A	L	N	N	N	G	I	L	S	S	V	G	215
TCT	GCC	AGT	ATA	AAT	GAG	GCC	CTG	AAC	AAC	AAT	GGG	ATC	CTG	TCA	AGT	GTT	GGA	8997
K	F	S	T	V	N	P	V	Y	V	G	N	V	A	W	A	H	I	233
AAG	TTC	TCT	ACA	GTC	AAC	CCA	GTC	TAT	GTT	GGC	AAC	GTG	GCC	TGG	GCC	CAC	ATT	9051
L	A	L	R	A	L	R	D	P	K	K	A	P	S	V	R	G	Q	251
CTG	GCC	TTG	AGG	GCT	CTG	CGG	GAC	CCC	AAG	AAG	GCC	CCA	AGT	GTC	CGA	GGT	CAA	9105
F	Y	Y	I	S	D	D	T	P	H	Q	S	Y	D	N	L	N	Y	269
TTC	TAT	TAC	ATC	TCA	GAT	GAC	ACG	CCT	CAC	CAA	AGC	TAT	GAT	AAC	CTT	AAT	TAC	9159
I	L	S	K	E	F	G	L	R	L	D	S	R	W	S	L	P	L	287
ATC	CTG	AGC	AAA	GAG	TTT	GGC	CTC	CGC	CTT	GAT	TCC	AGA	TGG	AGC	CTT	CCT	TTA	9213
T	L	M	Y	W	I	G	F	L	L	E	V	V	S	F	L	L	S	305
ACC	CTG	ATG	TAC	TGG	ATT	GGC	TTC	CTG	CTG	GAA	GTA	GTG	AGC	TTC	CTA	CTC	AGC	9267
P	I	Y	S	Y	Q	P	P	F	N	R	H	T	V	T	L	S	N	323
CCA	ATT	TAC	TCC	TAT	CAA	CCC	CCC	TTC	AAC	CGC	CAC	ACA	GTC	ACA	TTA	TCA	AAT	9321
S	V	F	T	F	S	Y	K	K	A	Q	R	D	L	A	Y	K	P	341
AGT	GTG	TTC	ACC	TTC	TCT	TAC	AAG	AAG	GCT	CAG	CGA	GAT	CTG	GCG	TAT	AAG	CCA	9375
L	Y	S	W	E	E	A	K	Q	K	T	V	E	W	V	G	S	L	359
CTC	TAC	AGC	TGG	GAG	GAA	GCC	AAG	CAG	AAA	ACC	GTG	GAG	TGG	GTT	GGT	TCC	CTT	9429
V	D	R	H	K	E	T	L	K	S	K	T	Q	*					373
GTG	GAC	CGG	CAC	AAG	GAG	ACC	CTG	AAG	TCC	AAG	ACT	CAG	TGATTTAAGGATGACAGA					9486
GATGTGCATGTGGGTATTGTTAGGAAATGTTCATCAAACCTCCACCCACCTGGCTTCATACAGAAGGCAACAGG																		9558
GGCACAAGCCCAGGTCTGCTGCCTCTCTTTTCACACAATGCCCAACTTACTGTCTTCTTTCATGTTCATCAAAA																		9630
TCTGCACAGTCACTGGCCCAACCAGAAGCTTTCTGTCTTAATCATAACCCAGAAAGACAAAACAATATGATTTGC																		9702
TGTTACCAAATCTCAGTGGCTGATTCTGAACAATTGTGGTCTCTCTTAACTTGAGGTTCTCTTTTGACTAAT																		9774
AGAGCTCCATTTCCCCTCTTAAATGAGAAAGCATTCTTTTCTCTTAAATCTCCTATTCCTTTCACACAGTTC																		9846
AACATAAAGAGCAATAAATGTTTTAATGCTTAAACATGGAGAGAAGCATTGGTTTCTGTTAATACATACTTTCA																		9918
TCCTTTTCTTTTCATTTTCCAACCTATCACCATCTCCAACCTTAGAAGAGTAGCATGAAACCAGGGTTGGGGGGT																		9990
GGGCAGAGTAGTAGGAGGTACAGAAAGGGCAGATGAATACTGAATAAGCTCTACTATGTTTTAGGCATGTAT																		10062
GAAATGAACTACATATGACATATATTATCTCATTTAATACTCATCAGAAAACCTGTCAATTGAGGAAAATGAC																		10134
AAGACACGTCTCAATCATTTTTAGGAGATTCACCTGGAAGATGTGCCCAGGAGACAGGCCTATGCCTTTTCTCCA																		10206
AAGATGATTTTTGAGGGCTCCAATTCAAAGGAGGGAAAGAGAGGGATATTGAGAAGCACACAGTTTTTTATGTA																		10278
ACGGGATGGTAGGAAAAAATAGTCATTCATGCCTTTGTCTGGCTCAGTGAATCTGCATTTTTTACATAAGA																		10350
TGACATAAACAGTAGGGGCAGAGGGAAATGCAGATTCCCTGCATTTTACATAAAAATAACAGACAAAATGGGG																		10422
TAGGGGAAAAATCAGATAGGCATTTGTGTCTGGGGTAACTGCACCGGTAGTGATAAGCTATCAATTTGCATT																		10494
GCCGTGGTGAAGTTTTAACAGCTCACTAGGAAATTCCTTGTGGGCAAAAATATGGGGGAGGCATGTAGCTTTT																		10566
CATCTTGTAGCCATCTTGTTTAGGCACCAAAGGGGGGAGGCAGTTTTGCCTGACCCAGTTCAGCTTGAT																		10638
TTTTCCCTTTGGCTAAATGAGATTGGGGCCCCATAATTTAATTTTTTTTACGTTTTTCCCCCTTTTTTTCTCT																		10710
AAACTCTTTTGAAGTACTGCATTTTGAAGAAATATGCATTCCTGGCCTCTGTTTGCTTTTTTCTTTTTTTTT																		10782
TTTTTTGCTGGTTTTCTCATGGCTAGGATGGTTTTATTCCTAGAAGTTCAGGTCCCACATCACTAGGAAGGCTC																		10854
ATTCCTGGGAGGTTATGTCTCACCTTGCTAGGAAGGCTTATTCCTAGGAAATCTTGTCCCATGAAGAAAAAA																		10926

