

**Année Universitaire 2013-2014**

**Université Claude Bernard Lyon 1**

**1<sup>ère</sup> année commune des Etudes de Santé (PACES)**

**Faculté de Médecine Lyon-Est**

**Jeudi 19 décembre 2013**

**EPREUVE DE L'UE1**

**ATOMES-BIOMOLECULES-GENOMES-BIOENERGETIQUE-METABOLISME**

**(Coordinateur : Pr Yves MOREL)**

**Pr Pascale COHEN, Pr Pascal NEBOIS,**

**Pr Robert ROUSSON, Pr Raphael TERREUX,**

**Dr Caroline MOYRET-LALLE, Dr Virginie VLAEMINCK**

**Durée de l'épreuve : 105 minutes**

**Nombre de questions : 47 questions**

Les questions sont notées de 1 à 3 points. L'ensemble correspond à un total de 82 points.

Ce fascicule comprend 22 pages numérotées dont 4 pages de séquences.

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

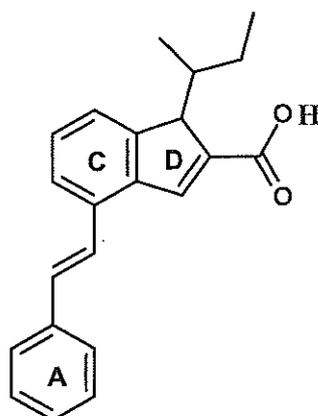
**Les calculatrices sont interdites**

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

**QUESTION N° 1 (1 point)**

A propos des atomes,

- A Quatre électrons peuvent occuper la même case quantique.
- B La fonction  $\Psi^2$  représente la probabilité de présence de trouver l'électron dans une orbitale.
- C Une combinaison d'orbitales atomiques non liantes contribue à déstabiliser la liaison chimique.
- D L'affinité électronique pour une période augmente de façon régulière.
- E L'orbitale atomique de type S est une sphère.

**QUESTION N° 2 (2 points)**

En utilisant la théorie des hybrides, on peut dire au sujet de cette molécule,

- A Les cycles A, C et D sont dans le même plan.
- B Les deux oxygènes de la fonction acide carboxylique ne sont pas équivalents.
- C La fonction acide carboxylique est dans le même plan que le cycle D.
- D L'atome de carbone du cycle D porteur de la chaîne aliphatique est hybridé  $sp^3$
- E La chaîne aliphatique du cycle D est bloquée par l'hyperconjugaison du cycle D.

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

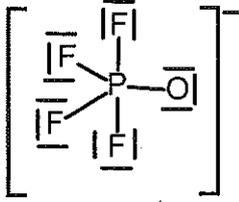
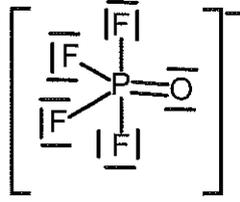
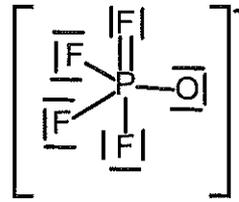
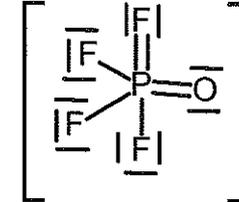
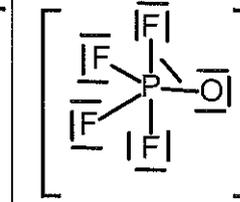
A l'aide des données suivantes :	$A + B \rightleftharpoons C + 2D$	$\Delta H = 100 \text{ kJ}$
	$C \rightleftharpoons E$	$\Delta H = -150 \text{ kJ}$
	$F \rightleftharpoons D$	$\Delta H = 50 \text{ kJ}$
	$G \rightleftharpoons E + 2F$	$\Delta H = 200 \text{ kJ}$

Le  $\Delta H$  de la réaction  $A + B \rightleftharpoons G$  est

- A -500 kJ
- B -350 kJ
- C -150 kJ
- D +150 kJ
- E +350 kJ

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

Sachant que Phosphore  $Z= 15$  / Fluor  $Z= 19$  / Oxygène  $Z = 8$ , la structure la plus probable de l'ion  $[\text{PF}_4\text{O}]^-$  est

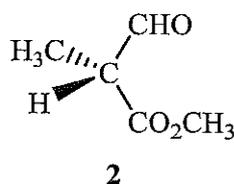
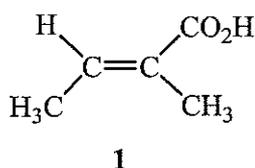
Diagramme le Lewis de l'ion : $[\text{PF}_4\text{O}]^-$				
				
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>

**QUESTION N° 5 (1 point)**

Concernant le modèle VSEPR pour l'ion  $[\text{PF}_4\text{O}]^-$ , on peut dire que

- A L'arrangement est  $\text{AX}_5\text{E}_1$
- B L'arrangement est  $\text{AX}_5$
- C L'oxygène est en position axiale
- D L'oxygène est en position équatoriale
- E Il existe une déformation dans la structure due à la charge  $-$  (doublet non liant)

**QUESTION N° 6 (1 point)**



A propos des composés **1** et **2** ci-dessus,

- A **1** est l'acide (E)-2-méthylbut-2-énoïque
- B **2** possède une fonction alcool primaire
- C **2** possède un carbone asymétrique de configuration absolue R
- D **1** et **2** sont isomères de constitution
- E **1** et **2** sont chiraux

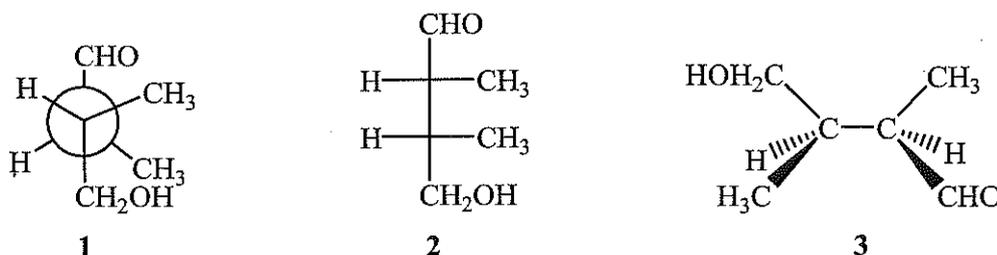
## QUESTION N° 7 (1 point)

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

- A 2 isomères ont la même formule brute
- B 2 isomères de conformation peuvent être de configuration différente
- C un mélange racémique est constitué de 50% d'un composé et de 50% d'un de ses diastéréoisomères
- D 2 énantiomères sont isomères de configuration
- E les composés 1 et 2 suivants sont isomères de conformation :



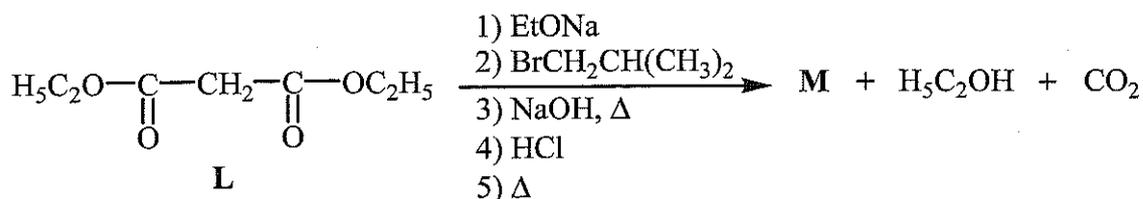
## QUESTION N° 8 (2 points)



Concernant les composés 1 à 3 ci-dessus,

- A 1 est le (2S,3S)-2,3-diméthyl-4-oxobutan-1-ol
- B 2 possède deux carbones asymétriques de configurations absolues différentes
- C 3 possède deux carbones asymétriques de configurations absolues identiques
- D 1 et 3 sont énantiomères
- E 1, 2 et 3 sont chiraux

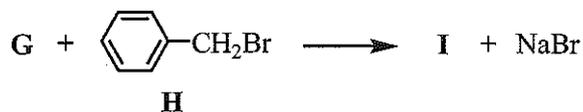
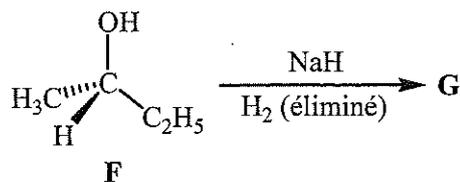
## QUESTION N° 9 (2 points)



Concernant l'enchaînement réactionnel ci-dessus,

- A Cet enchaînement réactionnel correspond à la synthèse malonique
- B L est un anhydride d'acide
- C M possède dans sa structure une fonction ester
- D La réaction de M avec  $\text{SOCl}_2$  à chaud, conduit à un chlorure d'acide
- E La formule semi-développée de M est  $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

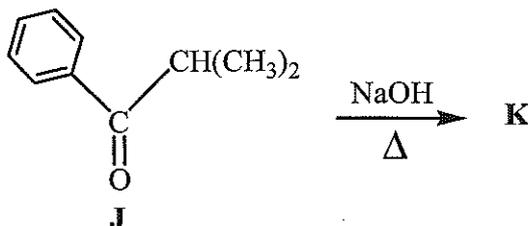
## QUESTION N° 10 (2 points)



Concernant l'enchaînement réactionnel ci-dessus,

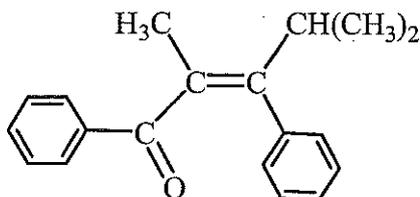
- A **F** possède un carbone asymétrique de configuration absolue R
- B La réaction de **F** avec NaH est une substitution nucléophile
- C La réaction de **G** avec **H** est de mécanisme SN2
- D La réaction de **G** avec **H** passe par la formation d'un carbocation stabilisé par mésomérie
- E **I** est chiral

## QUESTION N° 11 (2 points)

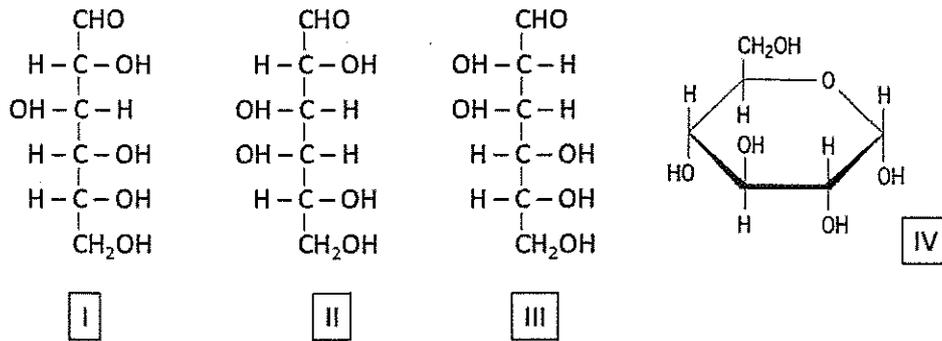


Concernant la réaction ci-dessus,

- A **J** est une cétone énolisable
- B La première étape de cette réaction correspond à la déprotonation avec NaOH de l'un des groupements méthyles de la molécule **J**, conduisant à un carbocation stabilisé par mésomérie
- C **K** est un cétole
- D **K** possède dans sa structure une fonction alcool tertiaire
- E La formule semi-développée de **K** est



**QUESTION N° 12 (1 point)**



A propos des 4 représentations d'oses ci-dessus, on peut affirmer que

- A Ce sont tous des aldohexoses
- B II et IV représentent le même composé
- C I et III sont des épimères
- D Le composé II est inactif sur la lumière polarisée
- E L'acide glucuronique résulte de l'oxydation du carbone n°1 du composé I

**QUESTION N° 13 (1 point)**

Concernant les oses,

- A Le L-glucose est le constituant majeur de la cellulose
- B Le mannose et le glucose ont la même formule brute
- C Le fructose est un composant du saccharose
- D Le saccharose est un diholoside non-réducteur
- E Les acides neuraminiques dérivent du glucose

**QUESTION N° 14 (1 point)**

Concernant les glucosanes,

- A L'amidon est soluble dans l'eau froide
- B L'hydrolyse de l'amidon est réalisée par des bêta-glucosidases intestinales
- C L'amidon contient essentiellement de l'amylose
- D Le glycogène est un polyside constitué de molécules de D-glucose liées par des liaisons glycosidiques de type beta (1,4)
- E Les dextranes sont composés uniquement de glucose et sont produits par des bactéries

### L'énoncé des questions 15 et 16

Le glucagon est digéré par la chymotrypsine dans des conditions standard. Plusieurs peptides sont générés.

La séquence du glucagon est : **H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-Q-W-L-M-N-T**

Pour rappel, les valeurs de pK des 20 acides aminés courants sont :

	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

#### QUESTION N° 15 (2 points)

Les propriétés physico-chimiques du peptide le plus long obtenu après digestion sont analysées. Ce peptide

- A aura une charge nette de 0 à pH 5
- B aura une charge nette de +3 à pH 2,5
- C peut être entièrement séquencé avec le réactif d'Edman
- D ne contient pas d'acides aminés absorbant dans l'UV
- E digéré par la trypsine libère un ou plusieurs acides aminés libres

#### QUESTION N° 16 (1 point)

A propos du glucagon,

- A La digestion du glucagon par la chymotrypsine libère des peptides dont deux ont leur dernier acide aminé qui peut être modifié par sulfatation et qui présente une chaîne latérale ionisable
- B Le glucagon est une hormone pancréatique hypoglycémisante sécrétée par les cellules alpha
- C Un analogue du glucagon non acylable est utilisé pour traiter des maladies métaboliques telles que le syndrome de Prader-Willi
- D Si on sépare en chromatographie échangeuse de cations les acides aminés basiques présents dans le glucagon, ces derniers seront totalement élués à pH 6.5
- E Le glucagon peut être dégradé suite à la formation d'une liaison isopeptidique

### QUESTION N° 17 (1 point)

- A La GABA Transaminase est utilisée lors du traitement de l'épilepsie car elle favorise l'inhibition du système nerveux central
- B Au cours de la coagulation, une transglutaminase génère des liaisons covalentes gamma-epsilon entre les acides aminés Q et K des deux monomères de fibrine
- C Au cours d'une réaction de transamination, l'acide pyruvique est transformé en alanine
- D La décarboxylation de l'histidine en histamine est une réaction réversible
- E La sérine est un acide aminé non essentiel précurseur de la sélénocystéine, qui peut être phosphorylé, glycosylé ou acétylé

### L'énoncé des questions 18 et 19

Des lipides sont extraits à partir de membranes de cellules tumorales et de membranes de cellules normales. Ils sont analysés par différentes techniques. La première technique utilisée (figure A) est la chromatographie en couche mince (CCM) réalisée avec un solvant de migration apolaire. Des lipides témoins sont déposés sur les points de dépôts de 1 à 6 :

- lipide 1 : icosanoyl-sphingosine-1-phosphocholine
- lipide 2 : tétracosanoyl-sphingosine
- lipide 3 : acide tout cis-9,12 octadécadiénoïque
- lipide 4 : acide tétracosanoïque
- lipide 5 : 1-palmitoyl-2-oléoyl-3-stéaroyl-sn-glycérol
- lipide 6 : cholestéryl oléate

La deuxième technique (figure B) correspond à une chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse montrant ici des profils lipidomiques de différentes espèces de phosphatidyl inositol

Figure A

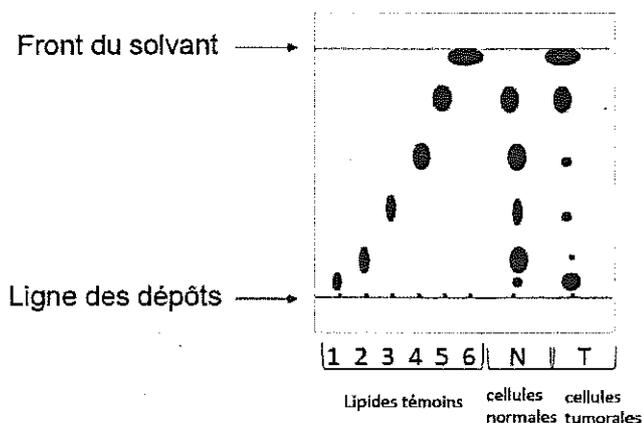
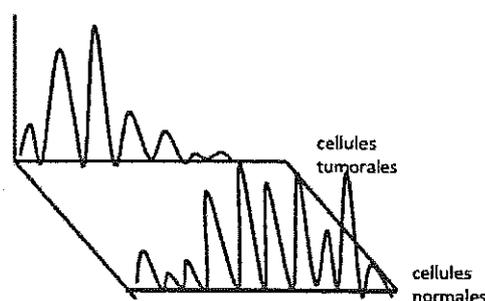


Figure B



**QUESTION N° 18 (2 points)**

- A Sur la figure A, il y a plus de sphingomyéline dans les cellules tumorales que dans les cellules normales
- B Sur la figure A, le céramide et l'acide gras saturé en C24 sont plus abondants dans les cellules normales, tout comme l'acide linoléique présent sur la CCM
- C Sur la figure A, le triacylglycérol présent en quantité équivalente dans les cellules tumorales et les cellules normales est un triacylglycérol hétérogène pouvant correspondre à un mélange de deux isomères
- D Le cholestéryl oléate est le lipide le plus hydrophobe présent sur la CCM
- E La technique utilisée dans la figure B, est basée sur une première étape de séparation dans laquelle les  $T_r$  des acides gras augmentent avec le nombre de carbones et le nombre d'insaturation

**QUESTION N° 19 (1 point)**

A propos des figures A et B,

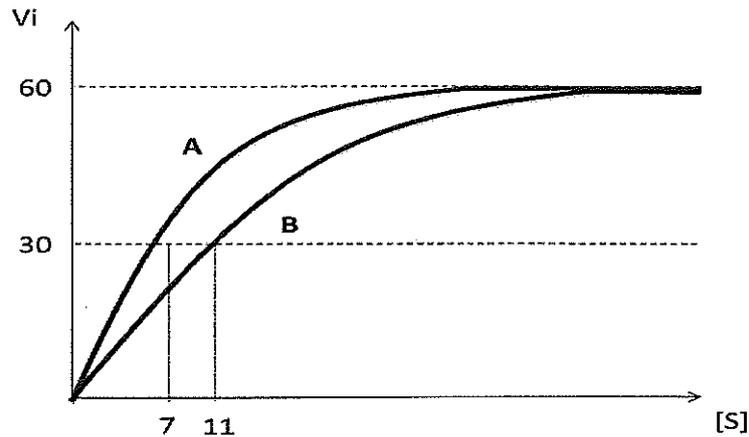
- A La figure B montre qu'il existe une plus grande diversité d'acide gras dans les phospholipides des cellules normales que dans ceux des cellules tumorales
- B Les phosphatidyl inositols peuvent être digérés par une phospholipase C, libérant ainsi des diacylglycérols capables d'activer la protéine kinase C
- C Le cholestéryl oléate est un lipide transporté dans le plasma par les lipoprotéines LDL
- D La digestion du lipide témoin 5 sur la CCM par la lipase pancréatique permet de libérer de l'acide palmitique et de l'acide oléique
- E L'acide gras estérifié, présent sur le lipide témoin 1 sur la CCM, a un point de fusion plus élevé que le lipide témoin 4

**QUESTION N° 20 (1 point)**

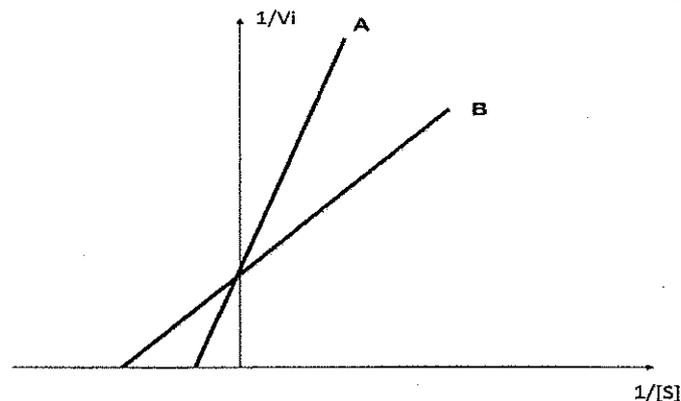
- A L'opsonisation est une réaction du système immunitaire dirigée contre les liposomes de 2<sup>ème</sup> génération
- B L'indice de saponification permet d'identifier des acides gras présents dans des esters, et correspond à une quantité de potasse exprimée en cg nécessaire pour estérifier 1g d'ester
- C Les membranes cellulaires sont des bicouches lipidiques dissymétriques présentant des cérébrosides et des gangliosides sur la face interne
- D Dans la maladie de Tay-Sachs, le ganglioside GM2 (présentant deux acides sialiques) s'accumule dans le cerveau
- E La formation de microdomaines lipidiques est importante dans la transduction du signal par invagination de la membrane lipidique

### QUESTION N° 21 (2 points)

On mesure la vitesse initiale ( $\mu\text{moles}$  de substrat transformées par minute) pour différentes concentrations de S ( $\mu\text{mol/L}$ ), en l'absence et en présence d'un inhibiteur. Les résultats de cette expérience sont présentés ci-dessous.



- A La courbe B est la courbe en présence de l'inhibiteur
- B L'inhibiteur présente une analogie structurale avec le substrat
- C L'affinité de l'enzyme pour son substrat est augmentée en présence de l'inhibiteur
- D La représentation de Lineweaver-Burk correspondante (sans tenir compte de l'échelle) serait :



- E L'inhibiteur se fixe au niveau de l'enzyme sur un site différent du site actif

### QUESTION N° 22 (2 points)

A propos de la pyruvate kinase

- A L'insuline régule la pyruvate kinase par l'intermédiaire d'un récepteur couplé au protéine G augmentant son activité par une phosphorylation
- B L'alanine est un inhibiteur allostérique de la pyruvate kinase. Elle va favoriser la conformation R (relâchée) de l'enzyme
- C L'alanine va diminuer la  $V_{\text{max}}$  de la pyruvate kinase
- D L'ATP et le citrate sont des activateurs de la pyruvate kinase
- E La pyruvate kinase comme la phosphofructokinase 1 sont des enzymes clés dans la régulation allostérique de la glycolyse

**QUESTION N° 23 (2 points)**

L'hexokinase/ La glucokinase

- A L'hexokinase a une plus grande affinité pour le glucose que la glucokinase
- B La glucokinase est spécifique du foie et du pancréas et ne possède pas de site rétroinhibiteur pour le glucose-6-P
- C En période alimentaire la glucokinase atteint sa vitesse maximale (travail en ordre 0)
- D L'insuline régule l'expression de certains gènes : elle induit l'expression du gène de la glucokinase
- E L'hexokinase est directement contrôlée par le niveau énergétique de la cellule

**QUESTION N° 24 (1 point)**

Energétique cellulaire

- A L'ATP est produit par des voies cataboliques
- B L'ATP est la seule molécule dont l'hydrolyse fournit facilement de l'énergie
- C L'ATP est exclusivement produit par des mécanismes de phosphorylations oxydatives au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale
- D Le degré de phosphorylation est un reflet du niveau énergétique
- E Le niveau des équivalents réduits est un reflet du niveau énergétique

**QUESTION N° 25 (1 point)**

Le glucose peut

- A entrer dans une voie métabolique sans être estérifié
- B être entièrement dégradé en aérobiose
- C être métabolisé en lactate dans le muscle lors d'un exercice intense prolongé
- D être métabolisé en corps cétoniques lors du jeûne prolongé
- E être mis en réserve sous forme de glycogène dans le foie et dans le muscle

**QUESTION N° 26 (2 points)**

Le glucose 6 phosphate dans le foie peut donner

- A de l'acétylCoA destiné à entrer dans le cycle de Krebs si les besoins énergétiques sont élevés
- B de l'acétylCoA destiné à la synthèse des acides gras si les besoins énergétiques sont élevés
- C du glycogène en période post prandiale
- D du glucose si la glycémie est abaissée
- E du NADPH par la voie des pentoses phosphates si les besoins énergétiques sont élevés

**QUESTION N° 27 (2 points)**

L'oxalo acétate

- A provenant du pyruvate par l'action de la pyruvate carboxylase est destiné à produire du glucose 6 phosphate lors d'un jeûne prolongé
- B provenant du pyruvate par action de la pyruvate carboxylase peut se condenser avec de l'acétylCoA si le niveau de l'acétylCoA est élevé
- C peut provenir de l'acétylCoA après un passage par le pyruvate
- D peut être réduit en malate
- E est l'acide alpha cétonique obtenu par transamination de l'aspartate

**QUESTION N° 28 (2 points)**

A propos de la réplication,

- A Une unité de réplication correspond à un groupe de quelques dizaines d'origines de réplication activées simultanément
- B Les origines de réplication activées de manière précoce sont généralement situées dans des zones condensées de la chromatine
- C Les topoisomérases permettent d'éliminer les sur-enroulements positifs de l'ADN induits par l'action des hélicases et d'introduire des sur-enroulements négatifs
- D Chez *E. coli*, les topoisomérases favorisent la séparation physique des deux génomes synthétisés par réplication et prêts à être transmis aux deux cellules filles
- E La dyskératose congénitale est une pathologie où le gène de la topoisomérase est non fonctionnel

**QUESTION N° 29 (2 points)**

A propos de la réplication,

- A La longueur des télomères résulte d'un équilibre entre le raccourcissement des chromosomes à chaque division cellulaire et l'activité de la télomérase
- B Si l'ADN polymérase rencontre une lésion majeure sur le brin parental, elle dépasse la lésion en créant ainsi une brèche post-réplivative sur le brin fils
- C Avant l'addition covalente d'un nucléotide sur le brin fils en cours de synthèse, l'ADN polymérase subit une transconformation pour vérifier la géométrie de la paire de bases qui serait ainsi créée
- D La séquence d'ADN interne de la télomérase est à l'origine des séquences répétées retrouvées au niveau des télomères
- E Les ADN polymérases sont naturellement faiblement processives, ce qui est compatible avec la synthèse du brin fils continu

**QUESTION N° 30 (2 points)**

A propos de la réparation de l'ADN,

- A Certaines formes du cancer du colon sont associées à des anomalies de réparation de l'ADN par correction des mésappariements
- B La pathologie « Xeroderma pigmentosum » est associée à des anomalies de réparation de l'ADN par recombinaison homologue
- C La réparation d'une lésion de l'ADN provenant d'une désamination spontanée aboutit à corriger un site AP
- D Une liaison A/T changée en liaison A/G est une substitution par transition
- E Les systèmes de réparation BER ou NER sont des systèmes constitutifs

**QUESTION N° 31 (2 points)**

A propos de la transcription et la traduction,

- A La rifampicine est un antibiotique qui inhibe la traduction procaryote
- B Chez l'Homme, la réalisation simultanée (couplage) de la transcription et de la traduction permet d'augmenter le rendement de production de la protéine codée
- C La ferritine est le répresseur traductionnel de l'aconitase
- D Un ARNm procaryote peut générer différentes protéines après épissage alternatif
- E Deux ARNm générés à partir du même gène par utilisation de deux signaux distincts de polyadénylation peuvent présenter une stabilité (1/2 vie) différente.

**QUESTION N° 32 (2 points)**

A propos des régions non traduites (UTR) des ARN messagers eucaryotes,

- A La région 5'UTR peut être impliquée dans la régulation de la traduction
- B Elles sont présentes sur l'ARNm mature
- C Elles sont situées en 5' du site d'initiation de la transcription et en 3' du site de terminaison de la transcription
- D Elles sont situées dans des séquences introniques
- E Elles peuvent être situées dans des exons en partie codants

**L'énoncé ci-dessous ainsi que tous les énoncés des questions suivantes peuvent servir à répondre aux questions 33 à 47**

Les séquences 1 et 2, qui se trouvent à la fin du fascicule, correspondent à une protéine qui appartient à la superfamille des facteurs de transcription. A la fin de chaque ligne correspondant à une séquence d'acides aminés, le chiffre est celui du dernier acide aminé noté par sa lettre. Dans les deux séquences, un certain nombre de nucléotides a été enlevé. La numérotation des nucléotides est exacte et peut être utilisée pour les énoncés des questions suivantes. Le dernier exon a une partie codante.

**QUESTION N° 33 (1 point, une seule réponse juste)**

Combien d'exons contient le gène de ce facteur de transcription ?

- A 8
- B 9
- C 10
- D 11
- E 12

**QUESTION N° 34 (1 point, une seule réponse juste)**

Le domaine protéique codé par les exons 2 et 3 a permis d'isoler cette protéine. Cette protéine appartient à la famille

- A des récepteurs membranaires à sérine thréonine-kinase
- B des récepteurs membranaires liés à la protéine G
- C des récepteurs nucléaires
- D des facteurs de transcription ayant un domaine « leucine zipper »
- E des facteurs de transcription ayant un homéodomaine

**QUESTION N° 35 (2 points)**

Pour répondre à cette question vous pouvez vous aider de l'énoncé commun aux questions 15 et 16. L'acide aminé qui vous a permis de répondre à la question précédente

- A est hydrophobe
- B a un pHi supérieur à 8
- C peut être phosphorylé
- D a une chaîne latérale basique
- E peut être marqué par le S35 (soufre 35)

**QUESTION N° 36 (2 points)**

Un fragment d'ADN commençant par le codon 30 et se terminant par le codon 109 est amplifié par la méthode de PCR à partir d'ADN humain

- A ce fragment d'ADN a une taille de 240 pb
- B l'une des amorces est 5'GTGCGCGAAGTGATCCAGAA 3'
- C l'une des amorces est 5'GTCGTCGTCGTCGTCGTCGTCGT 3'
- D l'une des amorces est 5'GACCAGGTAGCCTGTGGGGC 3'
- E l'une des amorces est 5'CCAGGTAGCCTGTGGGGCCT 3'

**QUESTION N° 37 (2 points)**

En fait l'amplification de ce fragment chez plusieurs individus donne des fragments allant de 228 à 270 pb. On peut dire que

- A ce fragment contient plusieurs SNPs
- B ce fragment contient un microsatellite du à des répétitions de 2 nucléotides
- C les tailles précises de ces fragments peuvent être 234, 246 et 268
- D ce fragment contient un polymorphisme multiallèlique
- E toutes ces variations sont détectées après migration sur un gel d'agarose coloré au bromure d'éthidium

**QUESTION N° 38 (2 points)**

La mutation c.178C>T de ce gène

- A s'écrit aussi p.Q60AfsX20
- B est une mutation non-sens
- C devrait donner une protéine amputée de sa partie C-terminale
- D donne un décalage du cadre de lecture avec apparition prématurée d'un codon stop
- E modifie un acide aminé à chaîne latérale se terminant par une fonction amide

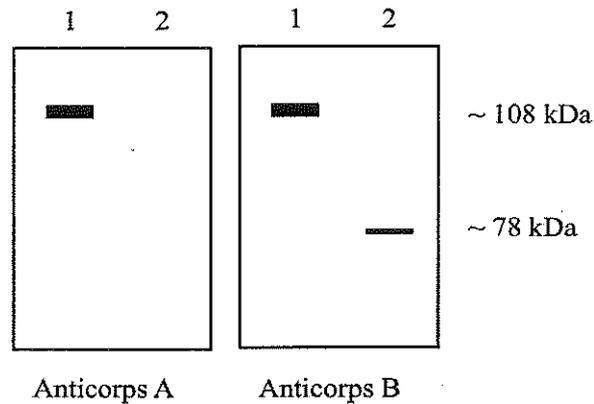
**QUESTION N° 39 (2 points)**

Ce gène est localisé sur le bras long du chromosome X. Donc un patient 46, XY ayant cette mutation

- A est homozygote pour cette mutation
- B devrait avoir une forme très grave de la maladie
- C a un père hétérozygote pour cette mutation
- D ne devrait pas avoir de sœur 46, XX atteinte par cette maladie
- E présente lors du séquençage de ce gène la séquence suivante 5'CTGCTGCAGCAGNAGCAGCAG 3' (La lettre N signe l'impossibilité du logiciel du séquenceur de déterminer le nucléotide)

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux questions 40 à la fin**

En fait le phénotype de ce patient 46, XY est moins grave que prévu. Le western blot ci-dessous, fait à partir des extraits des noyaux de fibroblastes de peau où s'exprime ce facteur de transcription (1 : sujet normal ; 2 : patient 46, XY ayant la mutation), est hybridé successivement par deux anticorps monoclonaux différents; l'un (anticorps A) reconnaît l'extrémité N-terminale de la protéine, l'autre (anticorps B) reconnaît l'extrémité C-terminale (figure ci-dessous).



**QUESTION N° 40 (2 points)**

Parmi les étapes ci-dessous, la (lesquelles) a (ont) permis la réalisation de l'autoradiographie ci-dessus

- A après lyse des fibroblastes et centrifugation à 1200g, un aliquot du surnageant est déposé sur un gel SDS-polyacrylamide
- B la vitesse de la centrifugation du lysat cellulaire est d'environ 800 g
- C avant d'être déposé sur le gel SDS polyacrylamide, le surnageant est incubé soit avec l'anticorps A soit avec l'anticorps B
- D la culture de fibroblastes a été incubée avec la leucine tritiée pour marquer les protéines
- E la révélation se fait par l'incubation de la feuille de nylon par un deuxième anticorps anti-immunoglobulines de lapin marqué à l'iode 125

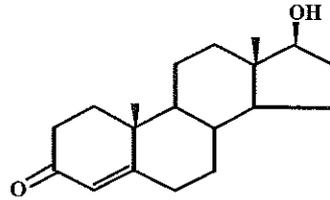
**QUESTION N° 41 (3 points)**

Avec l'ensemble des données disponibles, cette mutation c.178C>T

- A produit une protéine d'environ 78 kdal à la suite du mécanisme de NMD « non-sense mediated decay »
- B ne donne aucune protéine de 920 acides aminés
- C donne une protéine ne contenant pas les 200 premiers acides aminés
- D entraîne l'utilisation d'un nouveau site d'initiation de la traduction permettant la synthèse d'une protéine commençant par la méthionine 191
- E donne un ARN messenger mature plus court

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux questions 42 à la fin**

Ce facteur de transcription contient d'autres domaines. L'un d'entre eux est constitué de 12 hélices  $\alpha$ . L'acide aminé 668 correspond au premier acide aminé de l'hélice  $\alpha$  H1 du domaine qui en contient 12. L'acide aminé terminant la 12<sup>ème</sup> hélice  $\alpha$  est S901.



Ce domaine lie de façon spécifique la molécule suivante :

**QUESTION N° 42 (1 point)**

Ce facteur de transcription est

- A la protéine CREBP
- B le récepteur à la progestérone
- C le récepteur aux androgènes
- D le récepteur aux oestrogènes
- E le récepteur aux minéralocorticoïdes

**QUESTION N° 43 (2 points)**

Une délétion de l'exon 3 de ce gène, englobant les bordures introniques, et responsable d'une forme sévère de la maladie

- A entraîne un décalage de lecture
- B peut être recherchée par la méthode MLPA chez les apparentées
- C donne une protéine détectable par western blot avec un anticorps monoclonal dirigé contre un épitope correspond aux acides aminés 800 à 850 du récepteur aux androgènes
- D donne un ARNm plus court
- E donne une protéine se liant normalement à la molécule ci-dessus

**QUESTION N° 44 (3 points)**

Pour étudier le retentissement des mutations de ce gène codant un facteur de transcription, on peut *in vitro*

- A mesurer l'activité enzymatique de cette protéine
- B transfecter dans des cellules COS le plasmide recombinant contenant l'ADNc de cette protéine
- C co-transfecter le plasmide de l'item B ci-dessus avec un plasmide recombinant contenant seulement un gène rapporteur précédé d'un CRE (« cAMP response element »)
- D faire une étude de liaison avec le ligand à partir de fibroblastes de peau où s'exprime ce facteur de transcription
- E mesurer l'action du ligand dans des cellules COS transfectées par le plasmide recombinant contenant le gène reporter et l'enhancer approprié

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux 3 dernières questions**

Les trois mutations suivantes sont délétères et donnent une forme très sévère. Des études *in vitro* sont réalisées pour tester trois fonctions du variant protéique muté :

- Activation de la transcription basale (sans ligand)
- Stimulation de la transcription basale après l'ajout du ligand
- Mesure de l'affinité du ligand pour ce variant protéique muté

**QUESTION N° 45 (2 points)**

A propos de la mutation c.1750\_1752delTTC (ne pas tenir compte du phénomène NMD)

- A cette mutation s'écrit p.Phe586del
- B l'affinité du ligand est très diminuée
- C l'activation de la transcription basale est normale
- D la transcription basale après l'ajout du ligand n'est pas augmentée
- E cette mutation entraîne un décalage du cadre de lecture

**QUESTION N° 46 (2 points)**

A propos de la mutation c.1822C>T (ne pas tenir compte du phénomène NMD)

- A cette mutation s'écrit p.R608X
- B l'affinité du ligand est normal
- C l'activation de la transcription basale est normale
- D la transcription basale après l'ajout du ligand n'est pas augmentée
- E cette mutation entraîne un décalage du cadre de lecture

**QUESTION N° 47 (2 points)**

A propos de la mutation p.Phe795Ser (ne pas tenir compte du phénomène NMD)

- A cette mutation s'écrit c.2384T>A
- B l'affinité du ligand est très diminuée
- C l'activation de la transcription basale est normale
- D l'ajout du ligand n'augmente pas la transcription
- E cette mutation peut modifier la phosphorylation de cette protéine





GGAGCCGCCGTGGCCGCCAGCAAGGGGCTGCCGCAGCAGCTGCCAGCACCTCCGGACGAGGATGACTCAGCTGCCCCATC 3600  
G A A V A A S K G L P Q Q L P A P P D E D D S A A P S 162  
CACGTTGTCCCTGCTGGGCCCCACTTTCCCGGCTTAAGCAGCTGCTCCGCTGACCTTAAAGACATCCTGAGCGAGGCCA 3680  
T L S L L G P T F P G L S S C S A D L K D I L S E A S 189  
GCACCATGCAACTCCTTCAGCAACAGCAGCAGGAAGCAGTATCCGAAGGCAGCAGCAGCGGGAGAGCGAGGGAGGCCTCG 3760  
T M Q L L Q Q Q Q Q E A V S E G S S S G R A R E A S 215  
GGGGCTCCCCTTCCCAAGGACAATTACTTAGGGGGCACTTCGACCATTTCTGACAACGCCAAGGAGTTGTGTAAGGC 3840  
G A P T S S K D N Y L G G T S T I S D N A K E L C K A 242  
AGTGTCCGGTGTCCATGGGCCTGGGTGTGGAGGCGTTGGAGCATCTGAGTCCAGGGGAACAGCTTCGGGGGGATTGCATGT 3920  
V S V S M G L G V E A L E H L S P G E Q L R G D C M Y 269  
ACGCCCCACTTTTGGGAGTTCCACCCGCTGTGCGTCCCACTCCTTGTGCCCCATTGGCCGAATGCAAAGGTTCTCTGCTA 4000  
A P L L G V P P A V R P T P C A P L A E C K G S L L 295  
GACGACAGCGCAGGCAAGAGCACTGAAGATACTGCTGAGTATTCCCTTTTCAAGGGAGGTTACACCAAAGGGCTAGAAGG 4080  
D D S A G K S T E D T A E Y S P F K G G Y T K G L E G 322  
CGAGAGCCTAGGCTGCTCTGGCAGCGCTGCAGCAGGGAGCTCCGGGACACTTGAAGTCCCGTCTACCTGTCTCTCTACA 4160  
E S L G C S G S A A A G S S G T L E L P S T L S L Y K 349  
AGTCCGGAGCACTGGACGAGCAGCTGCGTACCAGAGTCCGACTACTACAACCTTTCCACTGGCTCTGGCCGGACCGCCG 4240  
S G A L D E A A A A Y Q S R D Y Y N F P L A L A G P P 375  
CCCCCTCCGCGCCTCCCCATCCCCACGCTCGCATCAAGCTGGAGAACCCTGGACTACGGCAGCGCCTGGGCGGGCTGC 4320  
P P P P P P H P H A R I K L E N P L D Y G S A W A A A 402  
GGCGGCGCAGTGCCGCTATGGGGACCTGGCGAGCCTGCATGGCGCGGGTGCAGCGGGACCCGGTTCTGGSTCACCTCAG 4400  
A A Q C R Y G D L A S L H G A G A A G P G S G S P S A 429  
CCGCGCTTCTCATCCTGGCACACTCTCTTACAGCCGAAGAAGGCCAGTTGTATGGACCGTGTGGTGGTGGTGGGGGT 4480  
A A S S S W H T L F T A E E G Q L Y G P C G G G G G 455  
GGTGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGG 4560  
G E A G A V A P Y G 482  
CTACACTCGGCCCCCTCAGGGGCTGGCGGGCCAGGAAAGCGACTTCACCCGCACCTGATGTGTGGTACCCTGGCGGCATGG 4640  
Y T R P P Q G L A G Q E S D F T A P D V W Y P G G M V 509  
TGAGCAGAGTGCCTATCCCAGTCCCCTTGTGTCAAAGCGAAATGGGGCCCTGGATGGATAGCTACTCCGGACCTTAC 4720  
S R V P Y P S P T C V K S E M G P W M D S Y S G P Y 535  
GGGGACATGCGGTAAGTTTTTCCCTTCCAGAAATGTCGCCTTTCCGGCCAGGGCAGAGTCACTCTGTGTTCTGGGGTATCT 4800  
G D M R 539  
AGCGGCTCCTACCTGCGCGAACACTCAGATTGCCCTGGGAGAGCTCAGCAGGGTAAACCTAGAGCTCTCCCGTGGACTC 4880  
CCGGCCTGCCAGAGGTTTAACTGAGCTCTCCTAATTTCTGCTGCGTGCCTGGGTGCTGATTCTGCCTCCAGATTC 4960  
(...) CATTATGCCTGCAGGTTAATGCTGAAGACCTGAGACTTCACTTGCCTATTTCTGCCATTGAGTACATGTGTTG 101200  
CATTGGTTTTTTTGTGTTTCCAGTTTGGAGACTGCCAGGGACCATGTTTTGCCCAATTGACTATTACTTTCCACCCAGA 101280  
L E T A R D H V L P I D Y Y F P P Q K 558  
AGACCTGCCTGATCTGTGGAGATGAAGCTTCTGGGTGTCACTATGGAGCTCTCACATGTGGAAGCTGCAAGGTCTTCTTC 101360  
T C L I C G D E A S G C H Y G A L T C G S C K V F F 584  
AAAAGAGCCGCTGAAGGTAAAGGGTCTTGACATGCACCTTCTCTTCCCTTTCTCCTTTACCTTCCAGAGAGAGACTA 101440  
K R A A E G 590  
ACCTTTCAGGGCCAGGATTTTATCATCTCAGAAATAGAGTCATTGGCAAGGCCCTATCAAATAACTTAGGAGCCTAAGG 101520  
AAGCAAATTTTTGTACTTGTAGTTCCCTGGTTTCAGCAGCCTTGTGTTGTACAGGCAATTTAGGCAGTGAAGGTGGTCCC 101600  
(...) GGTGCCATACTCTGTCCACTTTTTTTCATGTGGTAGGATATAAATTCATATCTTTTCTGTTCTAGAAATACCCGAA 143920  
GAAAGAGACTCTGGAAACTCATTATCAGGTCTATCAACTCTGTATTTGTTCTCCAGGGAAACAGAAGTACCTGTGCGC 144000  
K Q K Y L C A 597  
CAGCAGAAATGATTGCACTATTGATAAATCCGAAGGAAAATTGTCCATCTTGTGCTTTCGGAAATGTTATGAAGCAG 144080  
S R N D C T I D K F R R K N C P S C R L R K C Y E A G 624  
GGATGACTCTGGGAGGTAAGATACTTTTCTTCTTCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCT 144160  
M T L G A 629  
CTCTTTAGACCAGATTTTCTTCTTTGATGCTTCCAAGGGGACCAGCCATGCTCTAGACACAGGCTGACCCTTTCATAGGC 144240  
AACGTGGCCATCAGCCAGCTGGTGCCTTTTTTTTTAATCCTTATCTATACCAATCCCCATTCCGGGGCTCAGCATTAGAGC 144320  
(...) CTAGGGCAGTTTTTCTAAAAGGTAGTTGCATTGTGTGTTTTTGGACCACTGATGATAAATTCAAGTCTCTCTTCC 169360  
TTCCCAATAGCCCCGAAGCTGAAGAACTTGGAATCTGAAACTACAGGAGGAAGGAGAGGCTTCCAGCACCACCAGCCC 169440  
R K L K K L G N L K L Q E E G E A S S T T S P 652  
CACTGAGGAGACAACCCAGAAGCTGACAGTGTACACATTGAAGGCTATGAATGTGAGCCCATCTTTCTGAATGTCTCTGG 169520  
T E E T T Q K L T V S H I E G Y E C Q P I F L N V L E 679  
AAGCCATTGAGCCAGGTGTAGTGTGTGCTGGACACGACAACAACCAGCCGACTCCTTTGCAGCCTTGTCTCTAGCCTC 169600  
A I E P G V V C A G H D N N Q P D S F A A L L S S L 705  
AATGAAGTGGGAGAGAGACAGCTTGTACACGTGGTCAAGTGGGCCAAGGCCTTGCCTGGTAAGGAAAAGGGAAGTGGGAG 169680  
N E L G E R Q L V H V V K W A K A L P G 725  
CATGAGATAAGGGGGATCATATTTAGTGAACGCTCCTATGGACCAGCCACCATGTCTGGTGGTTTTCTGCCATTAACTC 169760  
AGGCAGTCTTATCATAACCTGTGGGAGAGGGATTGTTACAAGTCTCAATTTAAACATACAGGGATCGAAACTCAGAAA 169840  
(...) ATCTCTGCCAACAGGGACTCAGACTTAGCTCAACCCGTCAGTACCCAGACTGACCACTGCCTCTGCCTCTTCTT 175440  
CTCCAGGCTTCCGCAACTTACAGTGGACGACCAGATGGCTGTCACTCAGTACTCCTGGATGGGGCTCATGGTGTGTTGCC 175520  
F R N L H V D D Q M A V I Q Y S W M G L M V F A 749

ATGGGCTGGCGATCCTTCACCAATGTCAACTCCAGGATGCTCTACTTCGCCCCTGATCTGGTTTTCAATGAGTAAGTGC 175600  
M G W R S F T N V N S R M L Y F A P D L V F N E 773  
CCTGGGGCCCAGACCTCACTAAAATACAGCAGCTTGGCCAGACCTGGTTGGTGGTATGGTATGGGGTGACAGTGAAGC 175680  
TTAGCTCATTTGATCTGCAGTTGTGCGAGCGGATGCCCCAGCCAGCCAATCCAGTATGAGGCGGCTTTGCCCTGGCTTTC 175760  
(...) AGAAACAGCAAGCTCTTCTTGGAAAACCTGGCGAGGGATGGCAATCAGAGACATTCCCTCTGGGCTTATTGTAAA 179760  
CTTCCCCTCATTCCTTTTTCTCTGTGTATCTCCTTCCCAGGTACCGCATGCACAAGTCCCGGATGTACAGCCAGTGTGT 179840  
Y R M H K S R M Y S Q C V 786  
CCGAATGAGGCACCTCTCTCAAGAGTTTGGATGGCTCCAAATCACCCCCAGGAATTCTGTGCATGAAAGCACTGCTAC 179920  
R M R H L S Q E F G W L Q I T P Q E F L C M K A L L L 813  
TCTTCAGCATTAGTAAGTGCCTAGAAGTGCAGGGAATGCCCCCTGAGGGCACAGAGATTGAGAGAGGACCCTTTTGCCA 180000  
F S I I 817  
TTAAAACATTATTAGGGAAAAGCCAGCTCCTGGACATTTCCCTTCTTCATTCCTCCCTCCCCATCCCCACTCTACTCTCTC 180080  
TCAGCATCATTTTCCCTAACAAAGAAACAATTTCACTAGTAGAAGCCAATTTATTTGCTAGAAGTCAACCTCCATCAGATTC 180160  
(...) CTGGTGCTTTGTCTAATGCTCCTTCGTGGGCATGCTTCCCCTCCCCATTCTGTCTTCATCCACATCAGTTCCA 180800  
P 818  
GTGGATGGGCTGAAAAATCAAAAATCTTTGATGAACTTCAATGAACTACATCAAGGAACTCGATCGTATCATTGCATG 180880  
V D G L K N Q K F F D E L R M N Y I K E L D R I I A C 845  
CAAAGAAAAAATCCACATCCTGCTCAAGAGCCTTCTACCAGCTCACCAAGCTCCTGGACTCCGTGCAGCCTGTAAGCA 180960  
K R K N P T S C S R R F Y Q L T K L L D S V Q P 869  
AACGATGGAGGGTGCTTTTATCAGGGAGAACAGCCTGATAGAGCCAATGATAATATGCTTCTCTAGAGTCTGGCACCACCT 181040  
GTTGGGAGGTGCTTCCATTCCCTCTGGCTTTGAGTGTGGTCCAGGAAGAAAATGTGGTGAAGAAAAGAACACGGGTAC 181120  
(...) ACCAAGGAAGTACGGGGAAGGGGAGGAAACAAAAGGCTGAAAGACCAAAAATCAGAGGTTGGGGAAGAGGCTAG 181600  
CAGAGGCCACCTCCTTGTCAACCCTGTTTTTCTCCCTCTTATTGTTCCCTACAGATTGCGAGAGAGCTGCATCAGTTAC 181680  
I A R E L H Q F T 878  
TTTTGACCTGCTAATCAAGTCACACATGGTGAGCGTGGACTTTCGGAAATGATGGCAGAGATCATCTCTGTGCAAGTGC 181760  
F D L L I K S H M V S V D F P E M M A E I I S V Q V P 905  
CCAAGATCCTTTCTGGGAAAGTCAAGCCCATCTATTTCCACACCCAGTGAAGCATTGAAACCCTATTTCCCCACCCAG 181840  
K I L S G K V K P I Y F H T Q \* 920  
CTCATGCCCCCTTTCAGATGTCTTCTGCCTGTTATAACTCTGCACTACTCCTCTGCAGTGCCTTGGGGAAATTTCCCTCTAT 181920  
TGATGTACAGTCTGTCAATGAACTGTTCCCTGAATTTCTATTTGCTGGGCTTTTTTTTTTCTCTTTCTCTCTCTTTCTTTTCT 182000  
TCTTCCCTCCCTATCTAACCTCCCATGGCACCTTCAGACTTTGCTTCCCATTGTGGCTCCTATCTGTGTTTTGAATGGT 182080  
GTTGTATGCCTTTAAATCTGTGATGATCCTCATAATGGCCAGTGTCAAGTTGTGCTTGTTTACAGCACTACTCTGTGCCA 182160  
GCCACACAAACGTTTACTTATCTTATGCCACGGGAAGTTTAGAGAGCTAAGATTATCTGGGGAAATCAAAAACAAAAACAA 182240  
GCAAAACAAAAAAGCAAAAACAAAAAATAAGCCAAAAAACCTTGCTAGTGTTTTTTCTCAAAAATAAATA 182320  
AATAAATAAATAAATACGTACATACATACATACATAACAAACATATAGAAATCCCCAAAGAGGCCAATAGTGACGAG 182400  
AAGGTGAAAATTCAGGCCCATGGGGAGTTACTGATTTTTTCTCCTCCTCCCTCCACGGGAGACTTTTATTTTCTGCCAAT 182480  
GGCTATTGCCATTAGAGGGCAGAGTGACCCCAGAGCTGAGTTGGGCAGGGGGTGGACAGAGAGGAGAGACAAGGAGGG 182560  
CAATGGAGCATCAGTACCTGCCACAGCCTTGGTCCCTGGGGGCTAGACTGCTCAACTGTGGAGCAATTCATTATACTGA 182640  
AAATGTGCTTGTGTTGAAAATTTGTCTGCATGTTAATGCCTCACCCCCAAACCCTTTTCTCTCTCACTCTCTGCCTCCA 182720  
ACTTCAGATTGACTTTCAATAGTTTTTCTAAGACCTTTGAACTGAATGTTCTCTTCAGCCAAAACCTTGGCGACTTCCACA 182800  
GAAAAGTCTGACCACTGAGAAGAAGGAGAGCAGAGATTTAACCTTTGTAAGGCCCCATTTGGATCCAGGTCTGCTTTCT 182880  
CATGTGTGAGTACAGGGAGGAGCTGGAGCCAGAGGAGAAGAAAATGATAGCTTGGCTGTTCTCCTGCTTAGGACACTGACT 182960  
GAATAGTTAACTCTCACTGCCACTACCTTTTCCCACCTTTAAAAGACCTGAATGAAGTTTTCTGCCAAAACCTCCGTGAA 183040  
GCCACAAGCACCTTATGTCTCCTCCTCAGTGTTTTGTGGGCCTGAATTTCACTCACTGCATTTTCAGCCATGGTCATCAA 183120

