

Année Universitaire 2012-2013

Université Claude Bernard Lyon 1  
1<sup>ère</sup> année commune des Etudes de Santé (PACES)  
Faculté de Médecine Lyon-Est

Jeudi 13 décembre 2012

**EPREUVE DE L'UE1**

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

(Coordinateur : Pr Yves MOREL)

Pr Pascale COHEN, Pr Pascal NEBOIS,  
Pr Robert ROUSSON, Dr Caroline MOYRET-LALLE,  
Dr Raphael TERREUX, Dr Virginie VLAEMINCK

**Durée de l'épreuve : 105 minutes**

**Nombre de questions : 45 questions**

Les questions sont notées de 1 à 3 points. L'ensemble correspond à un total de 80 points.

Ce fascicule comprend 24 pages numérotées dont 4 pages de séquences.

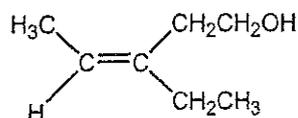
**IMPORTANT** : vous devez vérifier au début de l'épreuve que votre livret est complet

**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)

Cette question est relative au composé suivant :

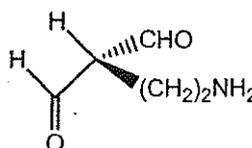


Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A Il possède une fonction alcool primaire
- B Il possède deux carbones asymétriques
- C Il possède une double liaison de configuration Z
- D Il s'agit du (Z)-3-(1-hydroxyéthyl)pent-2-ène
- E Il est chiral

### QUESTION N° 2 (1 point)

Cette question est relative au composé suivant :

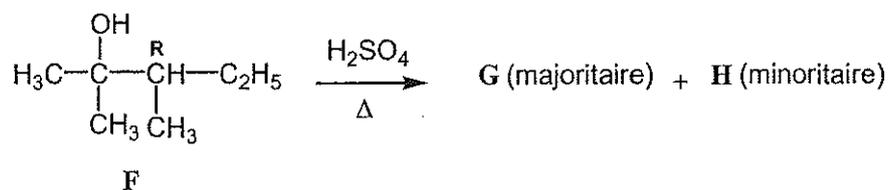


Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A Il possède une fonction amine secondaire
- B Il possède un carbone asymétrique
- C Il est de configuration méso
- D Il s'agit du (R)-4-amino-2-oxométhylbutan-1-ol
- E Il est achiral

### QUESTION N° 3 (2 points)

Cette question est relative à la réaction suivante :

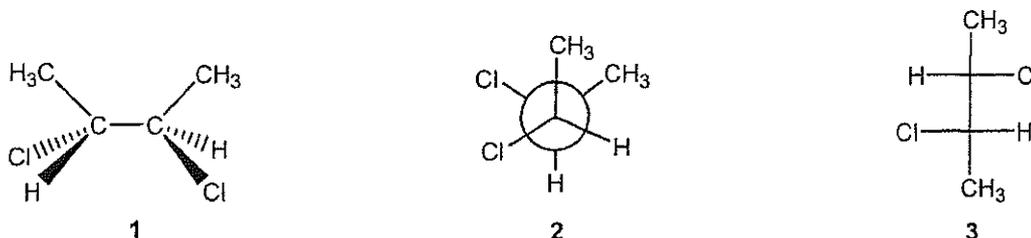


Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A C'est une réaction de mécanisme E1
- B G possède une double liaison stéréogène
- C G possède un carbone asymétrique de configuration R
- D H est un alcène de configuration E
- E H est chiral

## QUESTION N° 4 (2 points)

Cette question est relative aux composés 1 à 3 suivants :

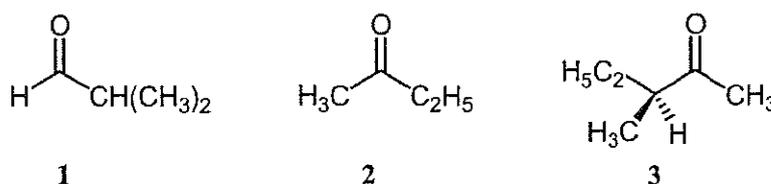


Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A Les deux carbones asymétriques de 1 sont de configuration absolue R
- B 1 et 2 sont isomères de conformation
- C 1 et 3 sont énantiomères
- D 2 et 3 sont diastéréoisomères
- E 3 est de configuration méso

## QUESTION N° 5 (2 points)

Cette question est relative aux composés 1 à 3 suivants :

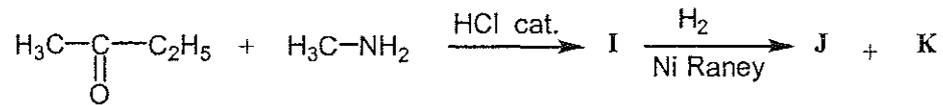


Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A 1 est un aldéhyde énolisable
- B 2 peut conduire à un équilibre céto-énolique
- C La réaction de 3 avec KCN conduit, après hydrolyse acide, à un mélange racémique de deux cyanhydrines énantiomères
- D Lorsqu'il est traité par une quantité importante de NaOH à chaud, le composé 1 conduit à un aldéhyde insaturé
- E 1 et 2 sont isomères de constitution

## QUESTION N° 6 (2 points)

Cette question est relative à l'enchaînement réactionnel suivant :



Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(ont) exacte(s) ?

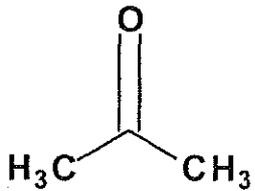
- A La formule brute de I est : C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N
- B I est une énamine
- C J et K sont des imines isomères de constitution
- D Le mélange J + K est un mélange racémique
- E J et K sont des amines secondaires

## QUESTION N° 7 (1 point)

A propos des atomes,

- A L'énergie d'ionisation d'un atome augmente avec la période
- B Les halogènes sont des éléments très électronégatifs
- C L'affinité électronique est croissante dans le bloc p au sein d'une même période
- D La combinaison de n orbitales atomiques produit toujours n orbitales moléculaires
- E L'orbitale atomique P<sub>x</sub> dispose de deux plans nodaux

## QUESTION N° 8 (2 points, une seule réponse juste)

|   |   |
|---|---|
|  | <p><b>Données :</b></p> <p>Electronégativité : C = 2,55 / O = 3,44 / H = 2,2</p> <p>Moment dipolaire : CH = 0,4D / CO = 2,5 D / CC = 0D</p> <p>Angle COC = 120°</p> <p>Angle HCH = 109°5</p> <p>Longueur de liaison : CC = 1,3Å / CH = 0,9 Å / CO = 1,1 Å</p> |
|---|---|

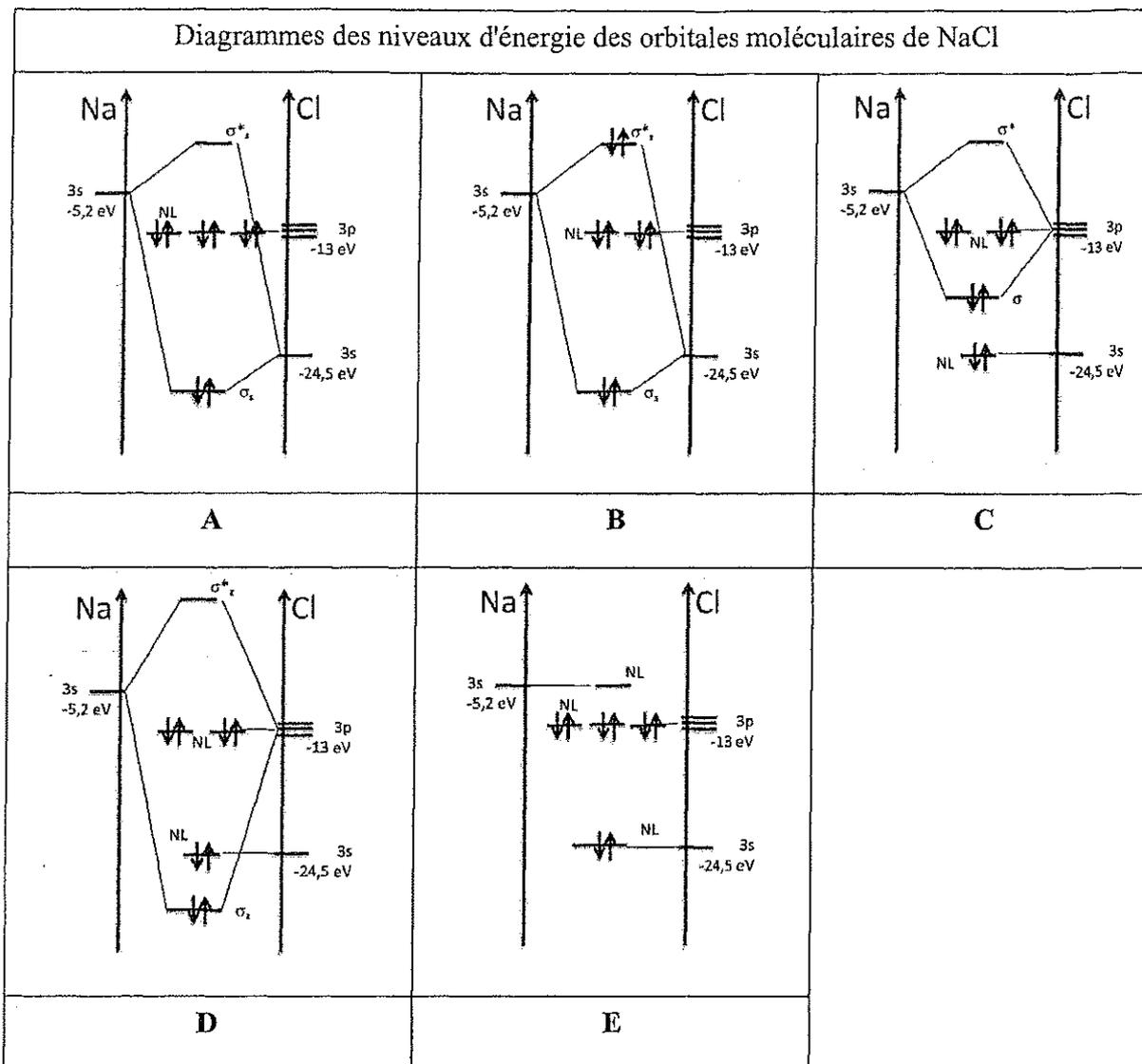
Le moment dipolaire de la molécule ci-dessus est :

- A 0,4 D
- B 1,7 D
- C 1,9 D
- D 2,9 D
- E 3,3 D

**QUESTION N° 9 (2 points, une seule réponse juste)**

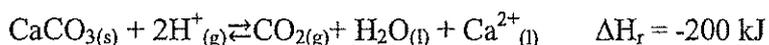
Soit la molécule de NaCl. Parmi les propositions A à E suivantes représentant les diagrammes d'orbitales moléculaires, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

Données : Sodium Z = 11 ; Na (E<sub>3s</sub> = -5,2 eV) Chlore : Z= 17 ; Cl (E<sub>3s</sub> = -24,5 eV, E<sub>3p</sub> = -13 eV).



**QUESTION N° 10 (2 points)**

A propos de cette réaction suivante se déroulant dans un réacteur dont l'enceinte est indilatable,



on peut dire que

- A L'augmentation de pression déplace la réaction dans le sens direct
- B L'augmentation de température déplace la réaction dans le sens direct
- C L'ajout de  $\text{CaCO}_{3(s)}$  déplace la réaction dans le sens direct
- D L'ajout de  $\text{CO}_{2(g)}$  déplace la réaction dans le sens indirect
- E L'ajout de  $\text{N}_{2(g)}$  déplace la réaction dans le sens direct

**QUESTION N° 11 (3 points, une seule réponse juste)**

A l'aide des données suivantes :

$$\Delta H_f(\text{C}_3\text{H}_{8(l)}) = -700 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta H_f(\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_{(l)}) = -800 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta H_f(\text{H}_2\text{O}_{(l)}) = -300 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Le  $\Delta H$  de la réaction  $\text{C}_3\text{H}_{8(l)} + \text{H}_2\text{O}_{(l)} \rightleftharpoons \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_{(l)} + \text{H}_{2(g)}$  est :

- A + 800 kJ
- B + 200 kJ
- C +100 kJ
- D - 200 kJ
- E - 1200 kJ

**QUESTION N° 12 (1 point)**

Concernant le D-glucose,

- A le groupement porté par le C1 a toutes les propriétés d'une fonction aldéhyde
- B le D-glucose possède la même formule brute que le mannose
- C le D-glucose n'entre que partiellement dans la constitution de l'amylose
- D la lettre D se rapporte au sens du pouvoir rotatoire
- E le D-glucose possède, sous forme cyclique, 4 carbones asymétriques

**QUESTION N° 13 (1 point)**

Concernant les glucides,

- A la réduction du fructose donne 2 alcools épimères en C3
- B le pouvoir édulcorant du fructose et du saccharose sont identiques
- C le fructose est un constituant du saccharose
- D le fructose est un aldohexose
- E le saccharose est un diholoside non réducteur qui donne par hydrolyse du glucose et du fructose

**QUESTION N° 14 (1 point)**

Concernant les glucides,

- A l'acide muramique dérive de la N-acétyl-mannosamine
- B l'amidon, tout comme le glycogène, est un polyside ramifié appartenant à la classe des glucosanes
- C l'amidon est hydrolysé par des alpha-glucosidases de la muqueuse intestinale
- D le phénomène de glycosylation concerne un grand nombre de protéines, mais pas exclusivement des protéines
- E la cellulose est un polyside homogène linéaire des végétaux

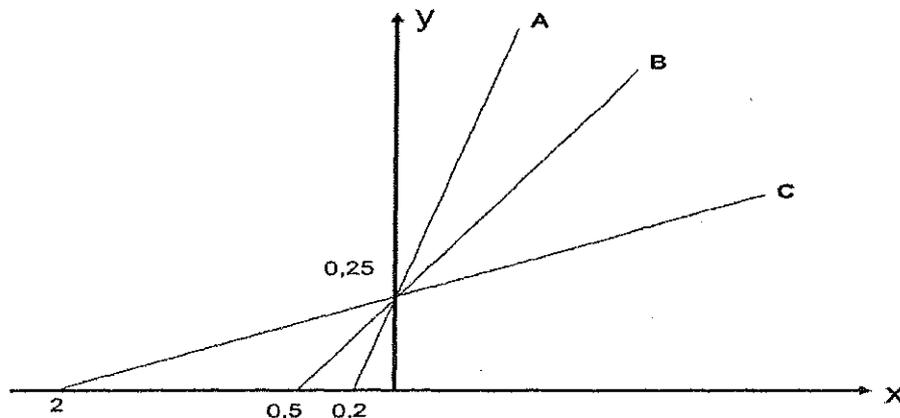
**QUESTION N° 15 (1 point)**

A propos des enzymes allostériques,

- A leur courbe de vitesse  $v = f([S])$  est une hyperbole
- B leurs propriétés allostériques sont liées à leur structure quaternaire
- C en présence d'un inhibiteur allostérique leur courbe de vitesse se déplace vers la gauche
- D ce sont des enzymes qui interviennent souvent dans la régulation d'une voie métabolique
- E l'hexokinase et la PFK1 de la glycolyse sont des enzymes allostériques

**L'énoncé des questions 16 et 17.**

La vitesse d'une enzyme pour plusieurs concentrations de substrats est mesurée en l'absence ou en présence de deux inhibiteurs différents. Les résultats obtenus donnent les droites A, B et C selon une représentation de Lineweaver-Burk. La mesure de la vitesse est en  $\mu\text{mol}/\text{min}$  et celle du substrat en  $\text{mM}$

**QUESTION N° 16 (2 points)**

- A Dans une représentation de Lineweaver-Burk, l'axe des ordonnées correspond à  $1/V$  et l'axe des abscisses à  $1/S$
- B Dans les 3 situations, la  $V_{\text{max}}$  reste inchangée. L'enzyme est donc mise en présence d'inhibiteurs non compétitifs
- C La  $V_{\text{max}}$  est de  $4 \mu\text{mol}/\text{min}$  quelle que soit la situation
- D Le  $K_m$  est de  $4 \text{mM}$  quelle que soit la situation
- E La  $V_{\text{max}}$  des courbes A, B et C est respectivement de  $5, 2$  et  $0,5 \mu\text{mol}/\text{min}$

**QUESTION N° 17 (2 points)**

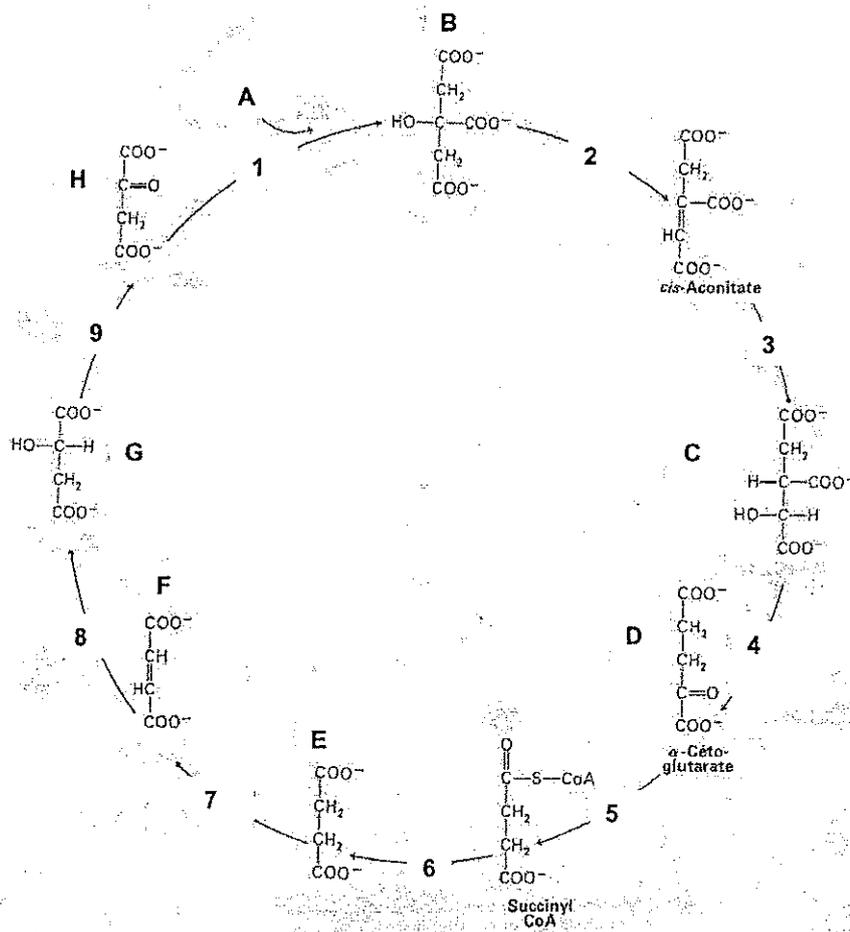
- A La courbe A correspond à la situation en l'absence d'inhibiteur et les courbes B et C correspondent aux situations en présence d'un inhibiteur.
- B L'inhibiteur le plus fort pour l'enzyme est celui qui est ajouté pour réaliser la courbe A
- C La pente de la courbe B est de  $0,5 \cdot 10^3 \cdot \text{min}$
- D Le  $K_m$  varie en sens inverse de l'affinité de l'enzyme pour son substrat
- E Les inhibiteurs utilisés présentent une analogie structurale avec le substrat

### QUESTION N° 18 (2 points)

Implication du fructose 2,6 bisphosphate dans la régulation de la glycolyse

- A Le fructose 2,6-bisphosphate est un effecteur allostérique de la PFK-1
- B Le glucagon augmente la production de fructose 2,6-bisphosphate
- C Le glucagon diminue la production de fructose 2,6-bisphosphate
- D L'insuline augmente la production de fructose 2,6-bisphosphate
- E Un taux élevé de citrate inhibe la production de fructose 2,6 bisphosphate augmentant l'inhibition allostérique du citrate sur la PFK1.

### QUESTION N° 19 (2 points)



A propos du cycle de Krebs

- A Les molécules B et C sont des isomères de configuration
- B Les réactions faisant intervenir une décarboxylation sont les réactions 4 et 5
- C les réactions sont intramitochondriales
- D La réaction produisant du  $\text{FADH}_2$  est la réaction 7
- E La réaction inverse de la réaction 9 est une étape de la néoglucogénèse

**QUESTION N° 20 (1 point)**

Le lactate

- A est formé par la lactate déshydrogénase (LDH) en présence de NADH,H<sup>+</sup>
- B est formé lors de la glycolyse anaérobie
- C est formé lors de l'exercice intense car la vitesse de formation du NADH,H<sup>+</sup> par la glycolyse musculaire est plus faible que celle de son oxydation par le métabolisme aérobie
- D intervient dans la néoglucogenèse où il est transformé en pyruvate dans le cytosol au niveau hépatique.
- E est transformé en pyruvate par l'isoenzyme hépatique de la LDH

**QUESTION N° 21 (1 point)**

Le glucagon régule la pyruvate-kinase hépatique :

- A lors du jeûne en augmentant le cAMP
- B en stimulant sa biosynthèse
- C par une régulation allostérique
- D en augmentant son activité grâce à une phosphorylation
- E par une phosphorylation par une protéine-kinase

**QUESTION N° 22 (1 point)**

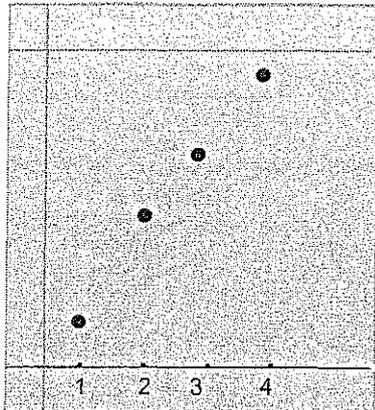
A propos du pyruvate

- A Si le nombre d'équivalents réduits des coenzymes est bas, le pyruvate peut entrer dans le cycle de Krebs après avoir été transformé en oxaloacétate
- B Si le niveau énergétique est bas le pyruvate peut être formé à partir de l'alanine
- C Si le nombre d'équivalents réduits des coenzymes est bas le pyruvate peut être formé à partir du lactate
- D Si le niveau énergétique est bas, le pyruvate peut provenir de l'acétyl Coenzyme A produit par la beta oxydation des acides gras
- E Lors du jeûne prolongé, le pyruvate peut donner de l'oxaloacétate grâce à la pyruvate carboxylase

## QUESTION N° 23 (1 point)

Un lipide Y a été digéré par la phospholipase C. Cette digestion libère du 1-linoléoyl-2-linoléoyl-*sn*-glycérol (composé 1) et de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (composé 2). Le composé 1 est analysé par CCM (chromatographie couche mince) :

Des étalons sont déposés sur une plaque de CCM (voir schéma ci-dessous), l'étalon 1 est le 1-palmitoyl-2-oléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoéthanolamine, l'étalon 2 est le 1-palmitoyl-*sn*-glycérol, l'étalon 3 est le 1-oléoyl-2-palmitoyl-*sn*-glycérol et l'étalon 4 est le 1-palmitoyl-2-stéaroyl-3-myristoyl-*sn*-glycérol

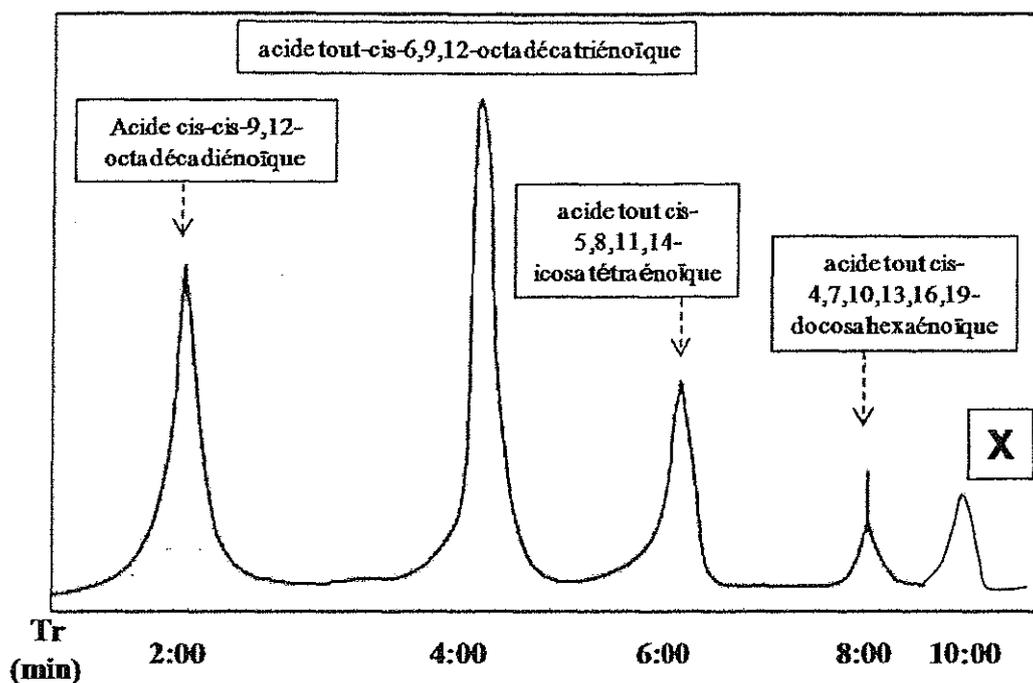


Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

- A Le composé 1 migre au niveau de l'étalon 3
- B Dans les cellules, le composé 2 joue le rôle de second messager en se fixant sur des canaux calciques
- C Le composé 1 est un acylglycérol homogène qui après réaction d'hydrolyse acide à température élevée libère un acide gras dont la température de fusion est inférieure à la température ambiante
- D L'action de la cyclooxygénase 1 sur le composé 1 conduit à la formation de PGE ou TXA
- E La digestion du lipide Y par la phospholipase A1 libère du 1-linoléoyl-*sn*-glycéro-3-phosphoinositol

## QUESTION N° 24 (2 points)

Un prélèvement gastrique réalisé sur un enfant atteint de maladie neuro-dégénérative est analysé en CG-MS (chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse). Les profils lipidomiques montrent une accumulation de certains sphingolipides. Les acides gras présents dans ces sphingolipides sont analysés en CPG (chromatographie en phase gazeuse) après alkylation. On a pu identifier quatre acides gras plus un cinquième de nature inconnue nommé X comme le montre le chromatogramme ci-dessous.



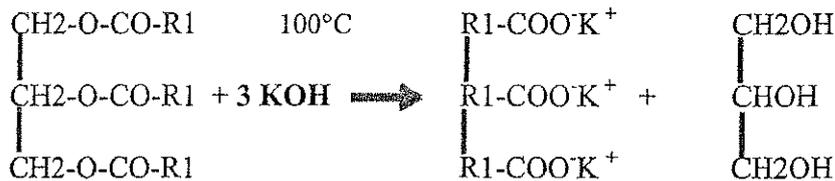
On peut dire que

- A Le composé X est l'acide tout cis-7,10,13,16,19-docosapentaénoïque
- B La maladie neuro-dégénérative dont est atteint l'enfant est la maladie de Tay-Sachs présentant une accumulation de sphingomyélines
- C Les membranes des cellules tumorales présentent un taux de sphingomyélines supérieur aux taux de céramides
- D Les rafts membranaires impliqués dans la transduction du signal sont dépourvus de sphingolipides
- E En analyse HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance) le Tr de l'acide tout-cis-6,9,12-octadécatriénoïque est inférieur au Tr de l'acide cis-cis-9,12-octadécadiénoïque

**QUESTION N° 25 (2 points)**

Vous devez identifier l'acide gras présent dans un triacylglycérol homogène d'un acide gras saturé. Ci-dessous des informations concernant ce triacylglycérol :

1) La réaction de saponification :



2) Indice de saponification :

$$I_s = 580$$

3) Données numériques :

$$\text{H: } 1 \text{ g.mol}^{-1}; \text{O: } 16 \text{ g.mol}^{-1}; \text{C: } 12 \text{ g.mol}^{-1}; \text{KOH: } 56 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$n\text{KOH} = I_s / M_{\text{KOH}} = 580 \cdot 10^{-3} / 56 \cdot 10^{-3} = 10.36 \cdot 10^{-3} \quad 1/3 \cdot 45 \cdot 10^{-3} = 290$$

4) L'acide gras que vous devez identifier se trouve dans le tableau suivant :

|                      |
|----------------------|
| Acide n-butanoïque   |
| Acide n-hexanoïque   |
| Acide n-octanoïque   |
| Acide n-decanoïque   |
| Acide n-dodecanoïque |

A propos de l'identification de cet acide gras, on peut dire que :

- A L'acide gras à identifier est l'acide laurique
- B Les triacylglycérols endogènes sont transportés par les HDL
- C Le triacylglycérol homogène dont la valeur  $I_s=580$  peut être hydrolysé par la lipase gastrique
- D L'acide gras saturé à identifier est soluble dans l'eau
- E La vitamine E ou tocophérol est une vitamine lipophile qui piège les radicaux libres de l'acide gras à identifier dans la réaction de saponification, lors du processus de peroxydation

**QUESTION N° 26 (2 points)**

A propos de la transcription,

- A chez *E. coli*, le mécanisme indirect d'arrêt de la transcription implique un signal de terminaison présent sur l'ADN qui sera transcrit en séquence en épingle à cheveux sur l'ARN, générant ainsi un hybride ADN/ARN suffisamment instable pour induire l'arrêt de la transcription et la dissociation de l'ARN polymérase, du transcrit et de l'ADN
- B la synthèse d'ARN n'utilise le long d'un même chromosome qu'un seul des deux brins d'ADN comme matrice
- C les séquences d'amont (ex : GC box) régulent la fréquence d'initiation de la transcription
- D les ARN polymérases initient la transcription au niveau de la séquence « ATG »
- E chez *E. coli*, l'ARN polymérase possède deux fonctions correctrices : une fonction de correction pyrophospholytique et une fonction de correction hydrolytique

**QUESTION N° 27 (2 points)**

A propos des pré-ARNm et ARNm humains,

- A pour certains gènes (ne possédant pas d'introns), la maturation du pré-ARNm en ARNm correspond à l'ajout du cap en 5' et de la queue polyA en 3'
- B des sites de terminaison de la transcription (sites de polyadénylation) alternatifs sur la séquence génique peuvent générer des ARNm présentant une modification de la longueur de la séquence 5'UTR
- C un défaut d'épissage du pré-ARNm de l'hormone de croissance est associé à une forme de nanisme chez l'Homme
- D la queue polyA est codée par une séquence génique présente au sein du signal de terminaison de la transcription
- E les ARNm humains sont polycistroniques

**QUESTION N° 28 (2 points)**

A propos des codons stop,

- A ils sont aussi appelés codons non-sens
- B dans la mitochondrie, le code génétique est différent; ainsi, un codon stop classique (ex : UGA) peut coder pour un acide aminé
- C une insertion de base lors de la réplication d'un gène X peut aboutir à une protéine codée tronquée par création d'un nouveau codon stop
- D un codon stop doit impérativement être en phase de lecture avec le codon start AUG
- E dans le mécanisme classique de la traduction, la présence d'un codon stop au niveau du site A du ribosome va induire un processus aboutissant à l'arrêt de la traduction

**QUESTION N° 29 (2 points)**

A propos de la réparation,

- A la réparation des mésappariements guidés par les groupes -CH<sub>3</sub> corrige les mésappariements non corrigés par la fonction d'édition de l'ADN polymérase
- B l'aflatoxine B1 crée des sites abasiques
- C chez *E. coli*, la photolyase crée des liaisons covalentes entre des thymines adjacentes
- D la O<sup>6</sup>-méthylguanine méthyltransférase catalyse le transfert d'un groupement -CH<sub>3</sub> sur le O<sup>6</sup> de la guanine
- E la recombinaison homologue est un mécanisme de réparation des lésions majeures de l'ADN

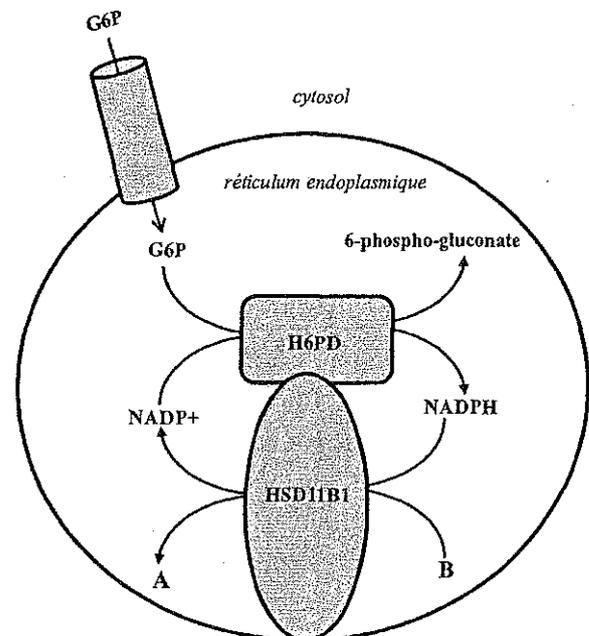
## QUESTION N° 30 (2 points)

A propos de la réplication chez l'homme,

- A la primase est une ARN polymérase ARN-dépendante
- B les amorces d'ARN sont dégradées par des RNAses
- C les nucléosomes présents sur les patrimoines génétiques des cellules filles proviennent tous des nucléosomes présents sur le patrimoine génétique de la cellule mère
- D si l'activité de la télomérase est faible ou nulle, il se produit un raccourcissement des chromosomes à chaque division cellulaire (à chaque réplication)
- E l'activation des origines de réplication s'effectue de manière synchrone

L'énoncé ci-dessous ainsi que tous les énoncés des questions suivantes peuvent servir à répondre aux questions 31 à 45

La pathologie humaine et l'invalidation du gène de l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (gène *H6PD*) ont montré le rôle très important de ce gène dans le métabolisme du cortisol. Comme le montre le schéma, il existe une interaction très forte entre les enzymes H6PD et HSD11B1 (11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase)



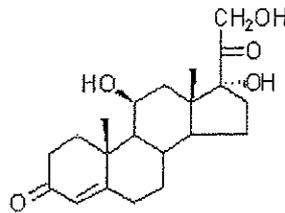
## QUESTION N° 31 (1 point)

Le glucose-6-phosphate (G6P) utilise un transporteur pour rentrer dans le réticulum endoplasmique et être métabolisé en 6-phospho-gluconate. A propos de ces oses, on peut dire que

- A l'acide gluconique résulte de l'oxydation du carbone n°1 du glucose
- B le gluconolactone résulte de l'oxydation du carbone n°1 du glucose
- C le glucose, le galactose et le ribose peuvent s'oxyder pour donner des acides hexuroniques
- D l'acide glucuronique résulte de l'oxydation du carbone n°1 du glucose
- E dans le métabolisme intermédiaire, les oses réagissent presque toujours à l'état d'esters phosphoriques

## QUESTION N° 32 (1 point)

En considérant que la formule de la molécule A est



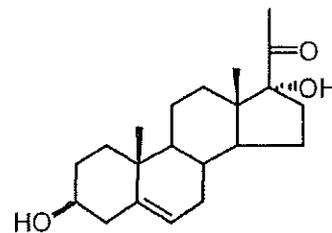
on peut dire que

- A la molécule B a un =O en C17
- B la molécule A est la cortisone
- C la molécule B a un -OH en C3
- D la molécule B a un =O en C11
- E la molécule A a été oxydée par l'enzyme HSD11B1

## QUESTION N° 33 (1 point)

A propos de la molécule A

- A elle se lie directement sur un enhancer appelé GRE « glucocorticoïde response element »
- B c'est le glucocorticoïde actif
- C elle doit pour activer la transcription d'un gène se lier à une protéine nucléaire contenant un domaine « leucine zipper »
- D les deux dernières étapes de sa biosynthèse dans la surrénale sont catalysées par des cytochromes, d'abord par CYP21A2 (activité 21-hydroxylase), puis par CYP11B1 (activité 11-hydroxylase)
- E le substrat du cytochrome CYP21A2 est la 17OH-progesterone dont la formule est



L'énoncé suivant peut servir à répondre aux QUESTIONS 34 à 45

L'étude de patients ayant un profil biologique typique d'un déficit en HSD11B1 n'a pas montré de mutations délétères du gène *HSD11B1*. Plusieurs auteurs ont voulu comprendre si des protéines pouvant fournir le cofacteur NADP<sup>+</sup>/NADPH et s'exprimant dans le réticulum endoplasmique des mêmes tissus (tissu adipeux, foie, ...) pouvaient être aussi responsables d'un tel déficit. Ils ont aussi mis en évidence des mutations du gène *H6PD*. A la fin de ce fascicule, les séquences de l'ADNc et du gène *H6PD* sont représentées. 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 ont été enlevés. La numérotation des nucléotides est exacte et peut être utilisée pour les énoncés des questions suivantes.

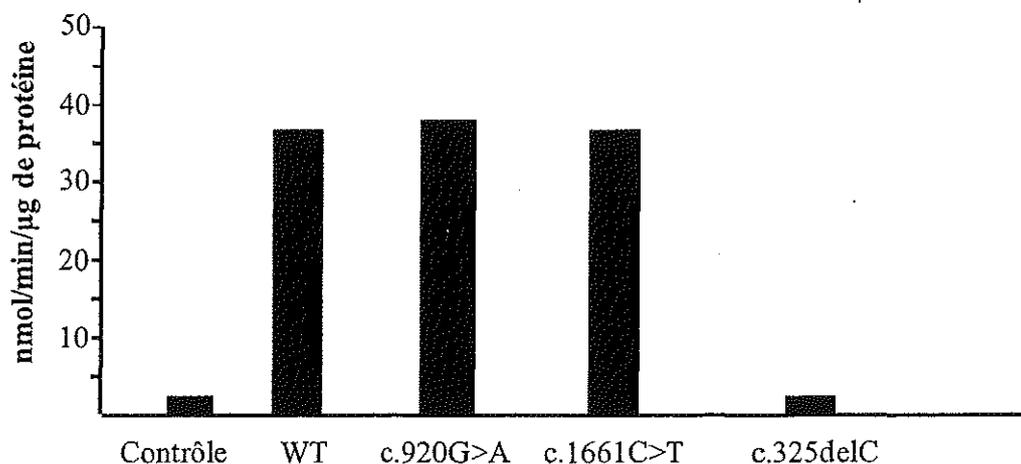
**QUESTION N° 34 (3 points)**

D'après les séquences à la fin du fascicule, on peut dire que

- A le gène *H6PD* contient 5 exons
- B le 3'UTR contient moins de 2000 bp
- C il est impossible de déterminer la fin de la transcription
- D la protéine H6PD contient 792 acides aminés (l'acide aminé méthionine inclus)
- E le dernier nucléotide de tous les exons suivis d'un site donneur d'épissage est un G

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux questions 35 à 45.**

Une jeune femme présentait des signes cliniques sévères d'hyperandrogénie (hirsutisme, acné, aménorrhée) et un profil hormonal typique d'un déficit en HSD11B1. Le séquençage du gène *HSD11B1* n'a pas montré de mutations délétères. Le séquençage du gène *H6PD* a montré que la patiente était hétérozygote pour plusieurs changements de nucléotides : c.325delC, c.960G>A et c.1661C>T. L'étude familiale a permis d'assigner les allèles. Son père est hétérozygote pour c.325delC et c.1661C>T, sa mère seulement pour c.960G>A. Des résultats d'une étude *in vitro* sont sur la figure ci-jointe (WT= activité de la protéine H6PD).



**QUESTION N° 35 (2 points)**

En regardant la figure ci-dessus,

- A une mutagenèse dirigée sur les plasmides contenant l'ADNc du gène H6PD a été réalisée
- B les chiffres en ordonnée correspondent à une activité enzymatique
- C le substrat est le 6-phospho-gluconate
- D l'activité mesurée peut-être la quantité de NADPH formé
- E l'activité mesurée peut-être la quantité de glucose-6-phosphate formé

**QUESTION N° 36 (2 points)**

La mutation c.325delC d'origine paternelle, non répertoriée dans les bases de données,

- A s'écrit aussi p.R109AfsX3
- B est une mutation faux sens
- C devrait donner une protéine H6PD amputée de sa partie C-terminale
- D donne un codon stop sans décalage du cadre de lecture
- E modifie un acide aminé à chaîne latérale hydrophobe en un acide aminé à chaîne latérale basique

**QUESTION N° 37 (2 points)**

Le changement du nucléotide c.1661C>T d'origine paternelle, répertorié dans les bases de données sous le nom rs17368528 et ayant une fréquence de 12,5%. dans la population caucasienne

- A est pathogène
- B atteint le deuxième nucléotide d'un codon
- C s'écrit p.P554L
- D est un SNP (« Single nucleotide polymorphism »)
- E n'est pas un SNV (« single nucleotide variant »)

**QUESTION N° 38 (2 points)**

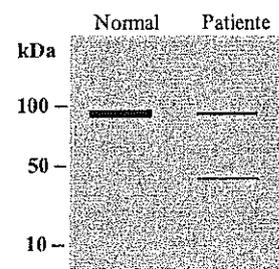
Le changement de nucléotide c.960G>A d'origine maternelle, non répertorié dans les bases de données,

- A est une mutation silencieuse
- B se trouve dans l'exon 3
- C s'écrit p.V320V
- D change le premier nucléotide d'un codon
- E est un SNV (« single nucleotide variant »)

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux questions suivantes.**

Pour vérifier le caractère pathogène ou non de la mutation c.960G>A, une biopsie de tissu adipeux a été faite chez la patiente pour étudier les ARN et les protéines. Ci-dessous les résultats de deux expériences :

- Celui d'un western blot utilisant un anticorps monoclonal anti H6PD dirigé reconnaissant la partie N-terminale de la protéine.



- Ceux obtenus après l'étude des ARNms par RT-PCR et leur séquençage.
  - Les changements c.325delC et c.1661C>T ne sont pas retrouvés lors du séquençage
  - La séquence ci-dessous est la seule anomalie

5'.....GTACCAGTCTTACAGTGAGCAGNNGNNCNNNNNNNNNNNGAN...3'

La lettre N signe l'impossibilité du logiciel du séquenceur de déterminer le nucléotide. Le plus souvent, il existe une double séquence

**QUESTION N° 39 (1 point)**

Avant de réaliser le séquençage qui a permis d'obtenir la séquence visible au paragraphe précédent, plusieurs étapes ont été réalisées après l'extraction des ARNs.

- A une première étape utilisant une DNA polymérase RNA dépendante
- B une deuxième étape utilisant la méthode de PCR avec des amorces situés dans les introns 3 et 4
- C une deuxième étape utilisant la méthode de PCR avec des amorces situés dans les introns 3 et exon 5
- D l'enzyme utilisée pour la deuxième étape est une DNA polymérase DNA dépendante
- E une digestion par une enzyme de restriction

**QUESTION N° 40 (3 points)**

A propos du western blot ci-dessus et en vous aidant de la séquence obtenu, on peut dire que

- A la protéine H6PD est moins abondante chez la patiente que chez le sujet normal
- B la bande plus petite est la conséquence de la mutation c.325delC
- C la bande plus petite correspond à une protéine de 321 AA
- D la bande de la protéine H6PD correspond à une bande de 60 kDa
- E si la protéine de l'allèle atteint d'origine paternelle devrait être reconnue par l'anticorps monoclonal utilisé pour ce western blot

**QUESTION N° 41 (3 points)**

A propos de l'allèle portant la mutation c.325delC d'origine paternelle

- A il devrait être transcrit
- B son ARNm est en faible quantité mais présent dans les adipocytes
- C son pré-ARN ou transcrit primaire est dégradé dans le noyau
- D sa dégradation se fait par le mécanisme appelé « non sense mediated decay » (NMD)
- E ce mécanisme « NMD » est du à l'action de microARN

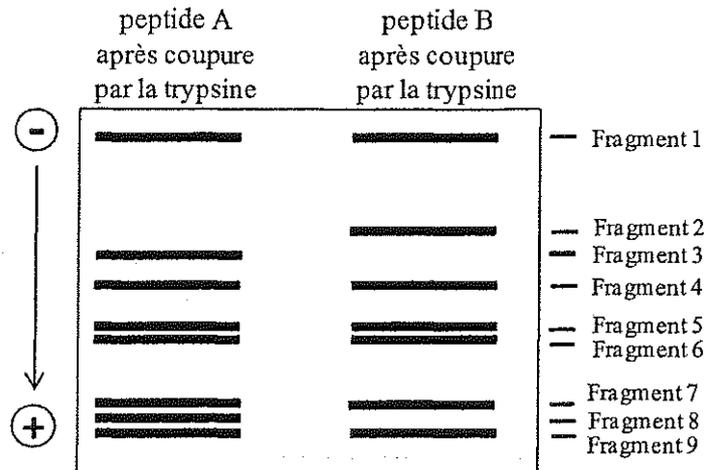
**QUESTION N° 42 (3 points)**

A propos de la mutation c.960G>A

- A elle n'empêche pas la synthèse de la protéine H6PD
- B elle crée un site accepteur d'épissage cryptique
- C elle donne une protéine tronquée dont la séquence diffère de 2 acides aminés par rapport à la séquence de référence
- D l'ARNm ayant subi l'épissage pathologique ne devrait pas être dégradé par le mécanisme appelé « non sense mediated decay » (NMD)
- E la reconnaissance du site cryptique d'épissage n'est pas totale

**L'énoncé suivant concerne les questions 43 et 44**

Un autre mutation ponctuelle p.R453Q affectant le gène de l'hexose-6-phosphate déshydrogénase (H6PD) a été identifiée chez des patients souffrant d'hyperandrogénie due à un déficit en cortisone réductase (CRD). Des cartes peptidiques ont été réalisées chez une personne non porteuse de la mutation et chez une personne porteuse de la mutation. La protéine H6PD a été coupée par du bromure de cyanogène et de l'hydroxylamine. Un peptide de 77 acides aminés contenant le codon 453 a été purifié, ce peptide est appelé peptide A chez la personne ne présentant pas la mutation et peptide B chez la personne présentant la mutation. Les deux peptides A et B ont été purifiés et digérés par la trypsine. L'analyse des fragments obtenus a été réalisée en électrophorèse SDS-PAGE 1D.



**QUESTION N° 43 (3 points)**

On peut dire que

- A la digestion du peptide A par la trypsine génère différents fragments dont un fragment de 18 acides aminés
- B le fragment 9 correspond à un acide aminé pouvant être méthylé
- C le fragment 1, digéré dans des conditions standards par la chymotrypsine, génère deux sous-fragments de deux acides aminés et deux sous-fragments de 11 acides aminés
- D l'acide aminé provenant de la mutation p.R453Q présent sur le peptide B est l'acide aminé non essentiel le plus abondant dans l'organisme
- E le fragment 8, généré par la digestion du peptide A par la trypsine, est composé d'un acide aminé basique et d'un acide aminé acide

**QUESTION N° 44 (1 point)**

On peut dire que

- A le fragment 5 peut être dosé en solution aqueuse en spectrophotométrie UV à la longueur d'onde de 275 nm
- B la tyrosine s'accumule chez des patients atteints de phénylcétonurie
- C le fragment 8 contient un acide aminé essentiel et un acide aminé non essentiel
- D le fragment 1 peut établir une liaison isopeptidique avec l'ubiquitine, ce qui conduira à sa dégradation
- E le fragment 4 contient une sérine comme le peptide ghréline dont la forme non acylée peut servir d'antagoniste à la forme acylée chez des patients ayant un diabète de type 2

**QUESTION N° 45 (2 points)**

L'expression du gène H6PD dans l'axe hypothalamo-hypophysaire, siège du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol, permet d'expliquer l'hyperandrogénie chez les patientes porteuses de mutations du gène H6PD. Concernant ce mécanisme on peut dire

- A la diminution de l'activité de l'enzyme H6PD augmente la concentration de NADP+
- B la formation de cortisol est diminué localement
- C l'ACTH, hormone stimulant la corticosurrénale, est augmenté
- D la virilisation est expliqué par l'action directe des androgènes surrénaliens
- E la testostérone et la DHT produites par conversion périphérique dans les tissus comme l'appareil pilio-sébacé explique certains symptômes

## Séquence 1

TTTTGACACAGTTTCACCCCTGTTGCCCTGGCTGGAGTGCAATGGCGCGATCTGGCTCACTGCAACCTCTGCATCCTGGA 80  
 TTCAAGCGATTCTCGTGCCTCAGCCATCTGAGTAGCTAGGACTACAGGCACGCCACCACGCTTGGCTTTTTTTTTTTTTTT 160  
 TTGTATTATTAGTAGAGATGGGATTTTCATCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTACTGACCTCAGGGGATCCACCTGCC 240  
 TCGGCCTCCCAAAGTGTGTGATTACAGGCATGAGCCACTACGCCCTGACCTGGGGCTATTTATAAGAAGCCCTCAAGGTA 320  
 GCAGATCACCCCTCTGATGGCCACATGGAGATCTGGGAAACGAACCCCCGGTCATGCCTCTGGACACCTGCCCACTTCTAT 400  
 CTGTGCCTTCCCTGGGCCCTGGTTTTTCAGAGCTATGTGGGTGCCTGACACACTCAGGGCCACAGAACATGGGAAGGGCTCT 480  
 AGGCCAAGAGTCCCGCATCATTGAGTCTGCTCTGGCCCGCTCCTGCCCTAAGCCCTCCTGCTCACTCCAGCTGTGGA 560  
 GGTAGCCAGAGAGTGCCTGGCTCCCTGGCTCCCCCTCTGCCAGGCCACTCAGTGTGACCTAAATCCTTGCCGAGGCT 640  
 TGGCAGCCCTCTGCGGGCGCCCGGATGGCCTCTGGCCTTGGTGCAGGTGAGGCCAGCTCCCCTCAGTTCCAGCCTTCC 720  
 CGGAACCCCTTGCCCTAACATCCTGTGTGGTAATCATGCCTGTGGCCCCATTCAGTCTGCCGGCCACTGCCAAGTTGCC 800  
 ACTGCTAGTTCCAGACGCTCCCACCTCTAATGGAACCATCGGGAAATAAAAAGCTGCAGCACAGTTTCTCTCTCAGGTCA 880  
 GAATCTCTCCAGCATTCTGGGAGGCCAACGTGGGAGAATCACTTGGGCCAGGAGTTCGAGACCAGCTGGGCAACAA 960  
 AGTGAGACCCCTCTACAAAAAGTTGAAAAATTAGTCAGGAGTGGTGGCCAAACATCTGTGATCCAGTTACTTGGGAG 1040  
 GCTGAGGCGGGAGGATCACTTGAACCTGGGAGGCGGAGGCTGCAGTGCAGTGTGATAGCGCCACTGCACCTCCAGATGGG 1120  
 TGACAGAGCGAGACCCTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAGAAAAGAAAAGAAAAGAAAAAGAAAA 1200  
 AGTGGGGAGCAGGTTGGGGAGCATGGTGGGGCCACCTACTGCCTGATAATGGTGGGGGACAGGAAGGGGACTGAGTGTCT 1280  
 CTGAGAGGCAGCTGATCCCGTTTTCTCACTTAAATACCTCTCACCTACAGAGAAGCCCTGATTCCATTGCTGTCTTTC 1360  
 TTAGCAATGTCTTAGCAAAAGTCTTCTATTTGCCACACGGGTCCAAGCTTCCGCTTACTAAGCACCCAAGTCCAGACAA 1440  
 CCCCAGGAGCAGTACTCCATTGTCCCCTGTACAGATGAAGAACTGAACTCAGGGTACACAAGTGATAAGGGGTG 1520  
 GCAGAGATCTGAAGCTGTGCGCGGAGGCGTGGCCAGCGTGTGCGCTCCGACTTCTAAATCCCTACTCTGATATTGAAGA 1600  
 CGGAAAGACCCGAGCCGCTCATTCTACAGATGGGAAAAGCGAGGCCTGAGGAGTCCCAGAGCGGGTGCAGATCGTAGG 1680  
 GAGCAGCCAGCACCCCGGTCCCCTCCACGACACAACCACGTCCTCGGCCACTTCTGGGTCCCGCGCGCTCTCGGACG 1760  
 CGGCAGGACAGCTTAGGACGCACGGCCACCAGGGGGCCGAAGGGAAGGGCGGGGGCGGAGGCTCGGAGCTGACCCACC 1840  
 CCTCGCCCCGAAAGCTCCGAGCCCCCGCCCCCGCGCCGCGCCAGCGGAGGGCCGTGGCCTCGCCGGCGCCCCCGCCGCCC 1920  
 CCGCCCCCGCGCGCGCGCCCCCGCGCGCCCCCGCCCGGGCCCGGCTTGTGCTGAGCGCAAGCGGTTGGGAGGCC 2000  
 TGAGGCTGAGGCCTGGGGCGGGGTGGCGGCCGGCTTGGCCTTGGCCTCGCGCTTCCCCTGCGGCCGCCCGCGGCTCCG 2080  
 CGGGCGGTATCGGAGTGTGCTGCGGCGCGTGGCCGCGTGCACCGCGCACTTGTGCGAGTGACGGGCCCTGCGGAAGAGGA 2160  
 GGTGCGGCCAGGGCGCAGGGGAGCCCTCGGGAGCGGGCCCGCCCTCAGCGCCGCCCGCGCGTGTCCCGGAGGAGCGG 2240  
 CCTGCGCCGCCCGCGGAGAGGAAGTAAGCGCCCCCGCGCCCGCGCGCCCGCGCCCGCGCCCGCGCCCGCGCCCTCAACCCGCGC 2320  
 TGCCCGCCGGCCCGAGGCCGCGCCGAGCCCCGAGCCTGCGCTGCCAGCCCCACGGAGCCTGGGGCTGGCGGCTTTGGAA 2400  
 CTGCTCAGGAGGCGGCCAGGCTCCCTCCAGGGTCCGCCGAGCGGCCGAGCTGTCTTTCCCTGGGCTTCCCGGAAGTGA 2480  
 (...)CTTAAGAAACACGTGGTGGTTTTCTTGGCAGGACGGAAGTGTGTTTCCACATCGTAGCCACTGAACCATGTCT 12080  
 GATCCTTCTTGTTCCTCGTCTGTCTCTTTGCACCCAGGCACCCAGGCATGTGGAATATGCTCATAGTGGCGATGTG 12160

M W N M L I V A M C 10

CTGGCCCTTCTGGGCTGCCTGCAAGCCCAGGAGCTCCAGGGACATGTCTCATAATCCTGCTGGGAGCAACTGGGGACC 12240  
 L A L L G C L Q A Q E L Q G H V S I I L L G A T G D 36  
 TGGCTAAGAAGTACTTATGGCAGGACTGTCCAGCTGTACCTGGATGAAGCGGGGAGGGTACAGTTTAGCTTCCAT 12320  
 L A K K Y L W Q G L F Q L Y L D E A G R G H S F S F H 63  
 GGAGCTGCTCTGACAGCCCCAAGCAGGGTCAAGAGCTCATGGCCAAGGCCCTGGAATCCCTCTCCTGCCCCAAGGACAT 12400  
 G A A L T A P K Q G Q E L M A K A L E S L S C P K D M 90  
 GGCACCCAGTCACTGTGCAGAGCACAAGGATCAGTTCCTGCAGCTGAGCCAGTACCGCCAAGTGAAGACGGCCGAGGACT 12480  
 A P S H C A E H K D Q F L Q L S Q Y R Q L K T A E D 116  
 ATCAGGCCCTGAACAAGGACATCGAGGCACAGCTCCAGCACGAGGCTCCGGGAGGCTGGCAGGATCTTCTACTTCTCA 12560  
 Y Q A L N K D I E A Q L Q H A G L R E A G R I F Y F S 143  
 GTGCCACCCCTTCGCTATGAAGACATTGCCCGCAACATCAACAGTAGCTGCCGGCCAGGCCGGGGCGCCTGGCTGCGGGT 12640  
 V P P F A Y E D I A R N I N S S C R P G P G A W L R V 170  
 TGTCTTGAAGAACCTTTGGCCATGACCACTTCTCAGCCAGCAGCTGGCCACAGAAGTCCGGGACCTTTTTCCAGGAGG 12720  
 V L E K P F G H D H F S A Q Q L A T E L G T F F Q E 197  
 AGGAGATGTACCGGGTGGACCATTACTTAGGCAAGCAGGTGAGCATCAGCATGGAGCCTGCCAGGGCTAGGGTGTGCTGG 12800  
 E E M Y R V D H Y L G K Q 209  
 GCGCTGGTAGACCCCAGCAACAAAGCCGCTCGCTCATTGTGGAGCTAGGCCCAAGGCATFGTGAAGTCAAGGCTCCCAT 12880  
 GGTCTCCTTGAAGGTGGGCAGGAGGCGAGCGGGTAAAGGAAAGACAGCAGCAGGGCAGGACTGTTGGGTCTTGTCCATG 12960  
 (...)AGCCCTTCCCGGAGTCAAGGTTCTCCTTCTCATCGTGTGAGATATCCTGCAGCACGCCAGTCTTCCCCCCCCGAC 14160  
 AGGCTGTGGCGCAGATCCTGCCTTCCGAGACCAGAACCGCAAGGCTTTGGACGGCCTCTGGAACCGGCACCATGTGGAG 14240  
 A V A Q I L P F R D Q N R K A L D G L W N R H H V E 235  
 CGGGTGGAGATCATCATGAAGAGACCGTGGATGCTGAAGGTGTGTGAGTGGCCCTGCGCACTCGGTCCCCAGCCTCTG 14320  
 R V E I I M K E T V D A E 248  
 CCTGCCCGCTGTCTGCGGTGAGGCATGGGGCGCTTCTCAGAGGGAGGTTTTCTGTGGGTGTGTGGTCTCCCTTCGAGCCT 14400  
 GCGGTGTGCCTAGCTCTGAACCGGGCTAAACCCAGGGTGCCTGGTGCAGGCCCCAAGTGCAGCATTGCTGCCATGAGGA 14480  
 (...)ATAGGCCCTGTGGACTGGGGGAAGAGGATGCAGGATGAATGTGCGGGCTGGGGT'TTGGTGCACCTCGGGGAGAT 29200

CTGATGTTCTGGCCTCTCTTAGATCCTCCCCACTTCTCCACCTCCCTCCACCAGGCCGACCAGCTTCTATGAGGAGTA 29280  
 G R T S F Y E E Y 257  
 CGGTGTCATTGCGCAGCTCCTCCAGAACCATCTGACGGAGGTCTCACCCTCGTGGCCATGGAGCTGCCCCACAATGTCA 29360  
 G V I R D V L Q N H L T E V L T L V A M E L P H N V 283  
 GCAGTGCAGGAGGCTGTGCTGCGGCACAAGCTTCCAGGTCTTCCAGGCGCTGCGGGGCTGCAGAGGGGAGTGCCTGCTG 29440  
 S S A E A V L R H K L Q V F Q A L R G L Q R G S A V V 310  
 GGCCAGTACCAGTCTTACAGTGCAGGAGGCTGCGCAGAGAGCTGCAGAAGCCAGACAGCTTCCACAGCCTGACGCCGACCTT 29520  
 G Q Y Q S Y S E Q V R R E L Q K P D S F H S L T P T F 337  
 CGCAGGTGGGCCCTGGGGCTGGGCATGGGGCACTGGGCTGCCACTTCGCCGGGAGCAGCTTCCAAATGCAGACGCCCT 29600  
 A 338  
 TGGGTGGAGTGGAGGGGACTTGAGGTGGGATTTCCCCAGGGTGTCTCGGAGGCAAGGATGGCATTCCCCTGTCTCCCTGG 29680  
 CCTCCTACCAGCCTAAAGTGGCAGGCCAGCTGGTGGTGCCTCAGGGCGAAGGACATCCCAATGGCCATGGCCTCGTGTCT 29760  
 (...)GGCGAGGGGTGAGCATGGCAAGGCGAGGGGCTTCCCTGAGGCGAGGGGACGCCAGAGGAGCCGGCAAGGAGAGG 30640  
 AGAGGGCTGGCCGGAGAGTCTGGTCTGTGCCAGAGAGTCACCTCTGCTGTTCCTCACCAGCCGCTCTAGTGCACA 30720  
 A V L V H 343  
 TTGACAACCTTCGCTGGGAGGGCGTGCCTTTTCATCCTGATGTCTGGCAAAGCCTTGACGAGAGAGTGGGCTACGCTCGG 30800  
 I D N L R W E G V P F I L M S G K A L D E R V G Y A R 370  
 ATCTTGTTCAGAACCAGGCCTGCTGTGTGCAGAGCGAAAAGCACTGGGCCGCGGCGCAGAGCCAGTGCCTGCCCCGGCA 30880  
 I L F K N Q A C C V Q S E K H W A A A Q S Q C L P R Q 397  
 GCTCGTCTTCCACATCGGCCATGGCGACCTGGGCAGCCCTGCCGTGCTGGTGCAGGAGAACCTGTTTCAGGCCCTCCCTGC 30960  
 L V F H I G H G D L G S P A V L V S R N L F R P S L 423  
 CCTCCAGCTGGAAGGAAATGGAGGGACCACCTGGGCTCCGCCCTTTCGGCAGCCCTCTGTCCGATTACTACGCCTACAGC 31040  
 P S S W K E M E G P P G L R L F G S P L S D Y Y A Y S 450  
 CCTGTGCGGGAGCGGGACGCCACTCCGTCTCTTATCCCATATCTTCCATGGCCGGAAGAATTTCTTCATCACCACAGA 31120  
 P V R E R D A H S V L L S H I F H G R K N F F I T T E 477  
 GAACTGTGCTGGCCTCCTGGAACCTTCTGGACCCCTCTGCTGGAGAGCCTGGCCATAAGGCCCCACGCCTCTACCCTGGAG 31200  
 N L L A S W N F W T P L L E S L A H K A P R L Y P G 503  
 GAGCTGAGAATGGCCGTCTGTTGGACTTTGAGTTCAGTAGCGCCGGTGTCTTTTCCAGCAGCCGGCAGCTG 31280  
 G A E N G R L L D F E F S S G R L F F S Q Q Q P E Q L 530  
 GTGCCAGGGCCAGGGCCGGCCCAATGCCAGTGACTTCCAGGTCTCAGGGCCAAGTACCAGAGAGAGCCCGCTGGTCTC 31360  
 V P G P G P A P M P S D F Q V L R A K Y R E S P L V S 557  
 CGCCTGGTCCGAGGAGCTGATCTTAAGCTGGCTAATGACATCGAGGCCACCGCTGTGCGAGCCGTGCGGCGCTTTGGCC 31440  
 A W S E E L I S K L A N D I E A T A V R A V R R F G 583  
 AGTCCACCTGGCACTGTGCGGGGGCTCGAGCCCGTGGCCCTGTTCCAGCAGCTGGCCACGGCGCACTATGGCTTCCCC 31520  
 Q F H L A L S G G S S P V A L F Q Q L A T A H Y G F P 610  
 TGGGCCACACGCACCTGTGGCTGGTTGACGAGCGCTGCGTCCCACTCTCAGACCCGGAGTCCAACTTCCAGGGCCTGCA 31600  
 W A H T H L W L V D E R C V P L S D P E S N F Q G L Q 637  
 GGCCACCTGCTGCAGCAGCTCCGGATCCCCTACTACAACATCCACCCCATGCCCTGTGCACCTGCAGCAGCGGCTCTGCG 31680  
 A H L L Q H V R I P Y Y N I H P M P V H L Q R L C 663  
 CCGAGGAGGACCAGGGCGCCAGATCTATGCCAGGAGATCTCAGCCCTGGTGGCCAACAGCAGCTTTCGACCTGGTGTCTG 31760  
 A E E D Q G A Q I Y A R E I S A L V A N S S F D L V L 690  
 CTGGGCATGGGTGCCGACGGGCACACAGCCTCCCTCTTCCACAGTCAACCACTGGCCTGGATGGCGAGCAGCTGGTCTG 31840  
 L G M G A D G H T A S L F P Q S P T G L D G E Q L V V 717  
 GCTGACCACGAGCCCTCCAGCCACACCGCCGATGAGCCTTAGCCTGCCTCTCATCAACCGGCCAAGAAGGTGGCAG 31920  
 L T T S P S Q P H R R M S L S L P L I N R A K K V A 743  
 TCCTGGTTCATGGGCAGGATGAAGCGTGAGATCACCACGCTGGTGGAGCCGGGTGGGCCATGAGCCCAAGAAGTGGCCCATC 32000  
 V L V M G R M K R E I T T L V S R V G H E P K K W P I 770  
 TCGGGTGTCTGCCGACTCCGGCCAGCTGGTGTGGTACATGGACTACGACGCCTTCTGGGATGAGGGCGCCTGTGCC 32080  
 S G V L P H S G Q L V W Y M D Y D A F L G \* 791  
 CTTGCCCGCTTCGCTCCTGTGCTTTCCTTCGCCCGTGTCTTCCCTCCCTTCTCGGCCCGCCACCTGCCAGCGTGCCTT 32160  
 GGCTCTCCAGAACCTTCTATCCACAGTCAAGCCCCAGAGAGGGCAGGACAAGCCTGTCCCGATGCCTTTGACGGGCGAG 32240  
 CTCTGTGATTTGGTGGATAGATGCAGAAACAAGGAAGAAATGGAGTCTGCTCCTGAGAAGCTTCAAATTCAGGCCAGGAG 32320  
 AGAAGTCTTAAGAAAAGACCTCCAGCAGTTACACATTCATATCAACCAGCACAAACCGGGATGGCGCCAAACTCCGGCG 32400  
 (...)TCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCTGACCTCAGGTGATCCATCCGCCTTGGCCTCCCAAAGTGTCTGG 38400  
 GATTACAGGCGGGAGCCACCATGCCTGGCCAGAACAATGCCTTTTTAAACCTTTTAAGAACATTTTTAAAATGTCTTTT 38480  
 TCTATGTCAAATGTAACGTTTATTTTTTAAACAATAAAATTTGATTTGCCAAAATCCGGGCTTTAATTCTTTATTTGGGG 38560  
 CATGAGGTGTAGGGGTTTGTGGGCCCCAGCGTCATGCTGTGTGTGTTCTTGGAGGAGGGGAGGGCTGCCGTGAGTGAGGG 38640  
 CCCTGAACCGAGGACAGCCGCTGCTGTTGCGAGTGTAAAGTGTGTCTGACTGAGCAAGCCAGTGCATTCCGTTTGCAAG 38720  
 AGGGTCTGTGGGCTCATGGGAGAGAGCAGTGGGCAGGATGATCTCATTTCACTAGACTCCCAAGCAGTCTAGGAAGAG 38800  
 TCCCCAACCTTCCCGGCAGCCCACTGGAGGGGAAGGAGCTCACCCCTGAGTGGGAGATCGGGAGGGGAGGGTCTTTGAG 38880  
 GACACCAGAGCCTGATGCCTTCATTTGTCTTCTCCTGTCCCTTGCTGAGTCTACCTCCAAGCTGTGTACACTCCC 38960

## Séquence 2

TGAGGCCTGAGGCCTGGGGCGGGGTGGCGGCCGGGCTGGCCTTGGCCTCGCGCCTTCCCCTGCGGGCCGCGGGGCTCCG 80  
 CGGGCCGTATCGGAGTGTCTGCGCGCGGTGGCCGCGTGACACGCGCACTTGTCCGAGTGACGGGGCCCTGCGGAAGAGGA 160  
 GGTGCGGCCAGGGCGCAGGGGAGCCCTCGGGAGCGGGCCCGCCCTCAGCGCCGCCCCGGCCGTGTCCCGAGGAGCGG 240  
 CCTGCGCCGCGCGGAGAGGAAGCACCCAGGCATGTGGAATATGCTCATAGTGGCGATGTGCTTGGCCCTTCTGGGCTG 320  
 M W N M L I V A M C L A L L G C 16  
 CCTGCAAGCCCAGGAGCTCCAGGGACATGTCTCCATAATCCTGCTGGGAGCAACTGGGGACCTGGCTAAGAAGTACTTAT 400  
 L Q A Q E L Q G H V S I I L L G A T G D L A K K Y L 42  
 GGCAGGGACTGTTCCAGCTGTACCTGGATGAAGCGGGGAGGGGTACAGTTTTAGCTTCCATGGAGCTGCTCTGACAGCC 480  
 W Q G L F Q L Y L D E A G R G H S F S F H G A A L T A 69  
 CCCAAGCAGGGTCAAGAGCTCATGGCCAAGGCCCTGGAATCCCTCTCCTGCCCAAGGACATGGCACCCAGTCACTGTGC 560  
 P K Q G Q E L M A K A L E S L S C P K D M A P S H C A 96  
 AGAGCACAAGGATCAGTTCCTGCAGCTGAGCCAGTACCGCCAACCTGAAGACGGCCGAGGACTATCAGGCCCTGAACAAGG 640  
 E H K D Q F L Q L S Q Y R Q L K T A E D Y Q A L N K 122  
 ACATCGAGGCACAGCTCCAGCACGCGAGCCCTCCGGGAGGCTGGCAGGATCTTCTACTTCTCAGTGCCACCCCTTCGCCTAT 720  
 D I E A Q L Q H A G L R E A G R I F Y F S V P P F A Y 149  
 GAAGACATTGCCCGCAACATCAACAGTAGCTGCCGGCCAGGCCCGGGCGCCTGGCTGCGGGTGTCCCTTGAGAAACCCCTT 800  
 E D I A R N I N S S C R P G P G A W L R V V L E K P F 176  
 TGGCCATGACCCTTCTCAGCCCAGCAGCTGGCCACAGAACTCGGGACCTTTTTCCAGGAGGAGGAGATGTACCGGGTGG 880  
 G H D H F S A Q Q L A T E L G T F F Q E E E M Y R V 202  
 ACCATTACTTAGGCAAGCAGGCTGTGGCGCAGATCCTGCCTTCCGAGACCAGAACCAGGCTTTGGACGGCCTCTGG 960  
 D H Y L G K Q A V A Q I L P F R D Q N R K A L D G L W 229  
 AACCGGCACCATGTGGAGCGGGTGGAGATCATCATGAAAGAGACCGTGGATGCTGAAGGCCGCACCAGCTTCTATGAGGA 1040  
 N R H H V E R V E I I M K E T V D A E G R T S F Y E E 256  
 GTACGGTGTCAATTCGCGACGTCCTCCAGAACCATCTGACGGAGTCCCTCACCCCTCGTGGCCATGGAGCTGCCCCACAATG 1120  
 Y G V I R D V L Q N H L T E V L T L V A M E L P H N 282  
 TCAGCAGTGGGAGGCTGTGCTGCGGCACAAGCTTCAGGCTTCCAGGCGCTGCGGGGCTGCAGAGGGGCGAGTGGCCGTC 1200  
 V S S A E A V L R H K L Q V F Q A L R G L Q R G S A V 309  
 GTGGGCCAGTACCAGTCTTACAGTGAGCAGGTGCGCAGAGCTGCAGAAGCCAGACAGCTTCCACAGCCTGACGCCGAC 1280  
 V G Q Y Q S Y S E Q V R R E L Q K P D S F H S L T P T 336  
 CTTGCGAGCCGTCCTAGTGACATTGACAACCTTCGCTGGGAGGGCGTGCCTTTTCATCCTGATGTCTGGCAAAGCCTTGG 1360  
 F A A V L V H I D N L R W E G V P F I L M S G K A L 362  
 ACGAGAGAGTGGGCTACGCTCGGATCTTGTTCAGAACCAGGCCTGCTGTGTGCAGAGCGAAAAGCACTGGGCCGCGGGC 1440  
 D E R V G Y A R I L F K N Q A C C V Q S E K H W A A A 389  
 CAGAGCCAGTGCCTGCCCCGGCAGCTCGTCTTCCACATCGCCATGGCCGACCTGGGCAGCCCTGCCGTGCTGGTTCAGCAG 1520  
 Q S Q C L P R Q L V F H I G H G D L G S P A V L V S R 416  
 GAACCTGTTCCAGGCCCTCCCTGCCCTCCAGCTGGAAGGAAATGGAGGGACCACCTGGGCTCCGCCTTTTTCGGCAGCCCTC 1600  
 N L F R P S L P S S W K E M E G P P G L R L F G S P 442  
 TGTCCGATTACTACGCCTACAGCCCTGTGCGGGAGCGGGACGCCACTCCGTCTCTTATCCCATATCTTCCATGGGCCG 1680  
 L S D Y Y A A Y S P V R E R D A H S V L L S H I F H G R 469  
 AAGAATTTCTTACACAGAGACTTGGCTTGGCACTTCTGGAACCTTCTGGACCCCTCTGCTGGAGAGCCTGGCCATAA 1760  
 K N F F I T T E N L L A S W N F W T P L L E S L A H K 496  
 GGCCCCACGCCTTACCCTGGAGGAGCTGAGAATGGCCGTCTGTTGGACTTTGAGTTCAGTAGCGGCCGGTGTCTTTTT 1840  
 A P R L Y P G G A E N G R L L D F E F S S G R L F F 522  
 CCCAGCAGCAGCCGGAGCAGCTGGTGCCAGGGCCAGGGCCGGCCCCAATGCCAGTGACTTCCAGGTCTCAGGGCCAAG 1920  
 S Q Q Q P E Q L V P G P G P A P M P S D F Q V L R A K 549  
 TACCGAGAGAGCCCGCTGGTCTCCGCCTGGTCCGAGGAGCTGATCTTAAGCTGGCTAATGACATCGAGGCCACCGCTGT 2000  
 Y R E S P L V S A W S E E L I S K L A N D I E A T A V 576  
 GCGAGCCGTGCGGGCCTTTGGCCAGTTCACCTGGCACTGTGCGGGGGCTCGAGCCCCGTGGCCCTGTTCCAGCAGCTGG 2080  
 R A V R R F G Q F H L A L S G G S S P V A L F Q Q L 602  
 CCACGGCGCACTATGGCTTCCCCTGGGCCACACGCACCTGTGGCTGGTTGACGAGCGCTGCGTCCCCTCTCAGACCCG 2160  
 A T A H Y G F P W A H T H L W L V D E R C V P L S D P 629  
 GAGTCCAATTTCCAGGGCTGCAGGCCACCTGCTGCAGCAGTCCGGATCCCCCTACTACAACATCCACCCCATGCCTGT 2240  
 E S N T F Q G L Q A H L Q H V R I P Y Y N I H P M P V 656  
 GCACCTGCAGCAGCGGCTCTGCGCCGAGGAGGACCAGGCGCCAGATCTATGCCAGGGAGATCTCAGCCCTGGTGGCCA 2320  
 H L Q Q R L C A E E D Q G A Q I Y A R E I S A L V A 682  
 ACAGCAGCTTCGACCTGGTGTGCTGGGCATGGGTGCCGACGGGCACACAGCCTCCCTCTTCCCACAGTCAACCCACTGGC 2400  
 N S S F D L V L L G M G A D G H T A S L F P Q S P T G 709  
 CTGGATGGCGAGCAGCTGGTCTGCTGCTGACCAGAGCCCTCCAGCCACACCGCCGATGAGCCTTAGCCTGCCTCTCAT 2480  
 L D G E Q L V V L T T S P S Q P H R R M S L S L P L I 736

CAACCGCGCCAAGAAGGTGGCAGTCTCTGGTCATGGGCAGGATGAAGCGTGAGATCACACGCTGGTGAGCCGGGTGGGCC 2560  
 N R A K K V A V L V M G R M K R E I T T L V S R V G 762  
 ATGAGCCCAAGAAGTGGCCCATCTCGGGTGTCTGCCGACTCCGGCCAGCTGGTGTGGTACATGGACTACGACGCCTTC 2640  
 H E P K K W P I S G V L P H S G Q L V W Y M D Y D A F 789  
 CTGGGATGAGGGCGCCTGTGCCCCCTTGCCCGCTTCGCTCCTGTGCTTTCCCTTCGCCCGTGTCTCCCTCCCTTCTCGGCC 2720  
 L G \* 791  
 CCGCCACCTGCCCAGCGTGCCCTGGCTCTCCAGAACCTTCTATCCCACAGTCAGGCCCCAGAGAGGGCAGGACAAGCCTT 2800  
 GTCCCGATGCCTTTGACCGGCAGCTCTGTGTATTGGTGGATAGATGCAGAAACAAGGAAGAAATGGAGTCTGCTCCTGAG 2880  
 AAGCTTCAAATTCAGGCCAGGAGAGAAGTCTTAAGAAAAGACCTCCAGCAGTTACACATTATATCAACCAGCACAAAC 2960  
 (...)ATCTGGATCATGTTTCTGTGCTCTGCCCCGCGCTAGGGACTCAGGGTCTGGGCTTCTGCCAGGTGAGGAGCAGAG 8560  
 AGACTGTTCCCTTGGGTGGAGAGGTGTGGGCATGAGAGCCACCCATTGCCAAGCAGCAAGAATGTTTCGTGCTTTTTTCCA 8640  
 GAGAGGGGAACCCCACTGGTTTTTGTGGAACAATGGAAACTTACAGATGCCTGCGCTGGGATGATGAGGCACATTTCAGAA 8720  
 CAAATGCTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTCGCTCTGACGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCGATCTCGGCTCACTGC 8800  
 AAACCTTGCCTCCAGGTTCAAGTGATTCTCCTACCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACACCACCATGCCAGCAAA 8880  
 TTTTTGTGTTTTTAGTAGAGACGGAGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCTGACCTCAGGTGATCCATCC 8960  
 GCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGGGAGCCACCATGCCTGGCCAGAACAATGCCTTTTTAAACCTTTTA 9040  
 AGAACATTTTAAAATGTCTTTTTCTATGTCAAATGTAACGTTTATTTTTTAAACAATAAAAATTGATTTGCCAAAA 9117

