

**Année Universitaire 2011-2012**

**Université Claude Bernard Lyon 1**

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

**Faculté de Médecine Lyon-Est**

**Jeudi 15 décembre 2011**

**EPREUVE DE L'UE1**

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

**(Coordinateur : Pr Yves MOREL)**

**Pr Pascale COHEN, Pr Pascal NEBOIS, Pr Robert ROUSSON**

**Dr Philippe GONZALO, Dr Caroline MOYRET-LALLE,**

**Dr Raphael TERREUX, Dr Virginie VLAEMINCK**

**Durée de l'épreuve : 105 minutes**

**Nombre de questions : 49 questions**

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

Ce fascicule comprend 22 pages numérotées dont 2 pages de séquences et une feuille de papier millimétré.

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

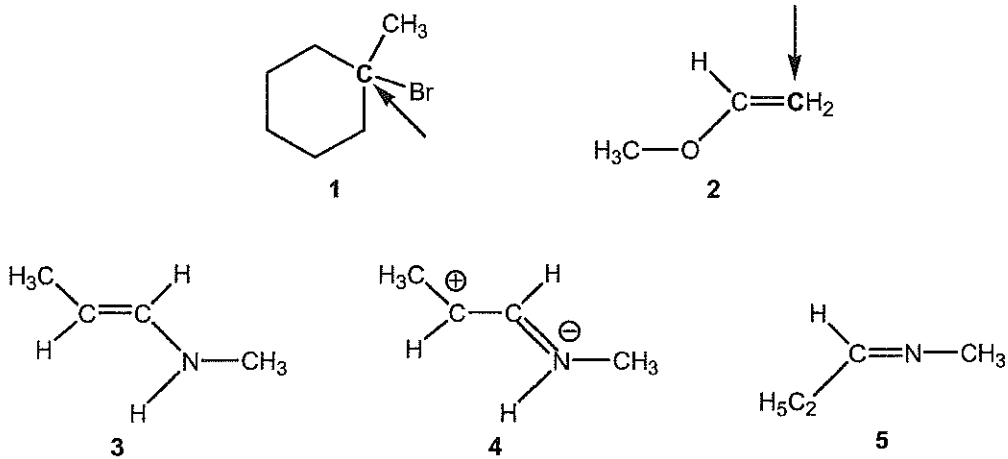
**Les calculatrices sont interdites**

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



### QUESTION N° 1 (2 points)

Cette question est relative aux structures 1 à 5 suivantes :

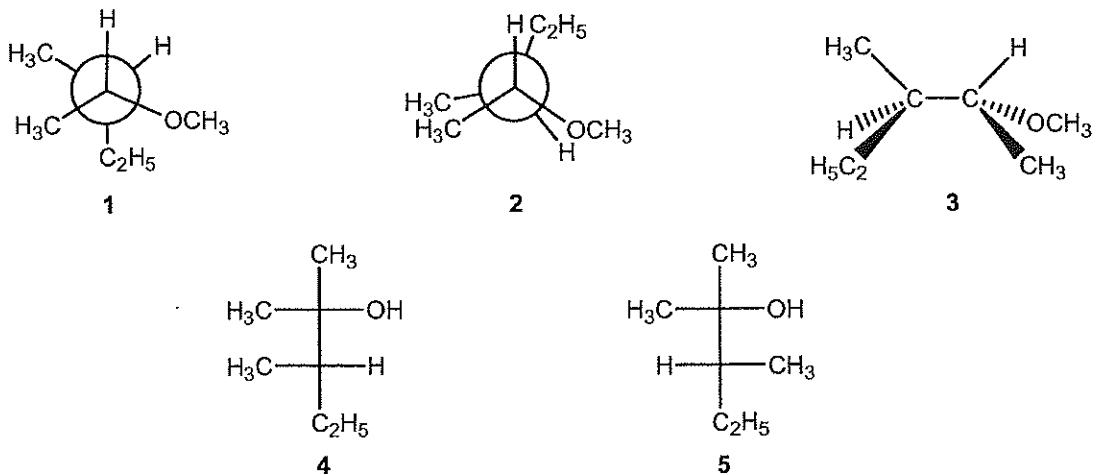


Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A Le carbone en gras et indiqué par une flèche est delta plus ( $\delta^+$ ) dans la structure 1
- B Le carbone en gras et indiqué par une flèche est delta plus ( $\delta^+$ ) dans la structure 2
- C La double liaison de la structure 3 est de configuration Z
- D Les structures 3 et 4 sont des formes mésomères l'une de l'autre
- E Les structures 3 et 5 sont des formes tautomères l'une de l'autre

### QUESTION N° 2 (3 points)

Cette question est relative aux structures 1 à 5 suivantes :

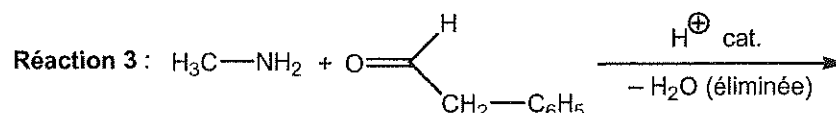
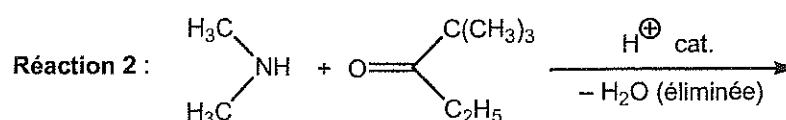
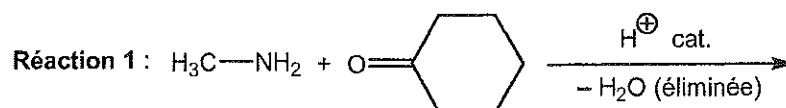


Parmi les propositions A à E suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A 1 est de configuration méso
- B 1 et 2 sont isomères de conformation
- C 2 et 3 sont diastéréoisomères
- 1 et 4 sont isomères de constitution
- 4 et 5 sont énantiomères

## QUESTION N° 3 (2 points)

Cette question est relative aux Réactions 1 à 3 suivantes :



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

A Le composé obtenu dans la Réaction 1 est une imine

B Le composé obtenu dans la Réaction 1 a pour structure :  $\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_{11}$

C Le composé obtenu dans la Réaction 2 est une imine

D Le composé obtenu dans la Réaction 2 possède un système conjugué

E Le composé obtenu dans la Réaction 3 a pour structure :  $\text{H}_3\text{C}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

## QUESTION N° 4 (3 points)

Le 2-méthylbut-1-ène, traité dans l'eau en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, conduit à un composé majoritaire F et à deux autres composés minoritaires G et H. Le composé F est isolé puis traité en présence d'acide sulfurique et à chaud. Un composé I est alors majoritairement obtenu ainsi qu'une quantité minoritaire de 2-méthylbut-1-ène.

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

A F est le 2-méthylbutan-2-ol

B F et G sont diastéréoisomères

C G et H sont énantiomères

D I est le 2-méthylbut-2-ène

E I est de configuration Z

**QUESTION N° 5 (1 point)**

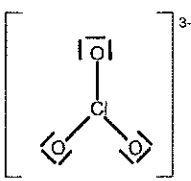
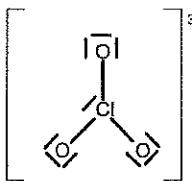
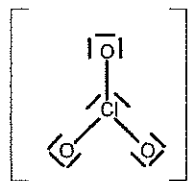
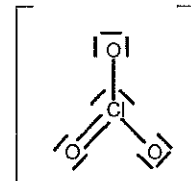
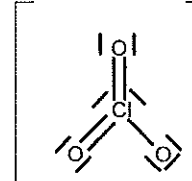
Dans le modèle de l'atome polyelectronique présenté en cours :

- A Le spectre d'émission d'un atome est discontinu dans le visible, mais continue dans l'UV lointain
- B Un atome est neutre si le nombre d'électron est égal à celui des neutrons
- C Le nombre quantique magnétique ( $m$ ) est compris entre  $0 \leq m \leq n-1$
- D Deux électrons ne peuvent avoir leurs 4 nombres quantiques identiques
- E La couche de type  $d$  dispose de 5 cases quantiques

**QUESTION N° 6 (2 points, une seule réponse juste)**

Indiquez la structure la plus probable de l'ion  $[\text{ClO}_3]^{3-}$  :

Données : Chlore  $Z=17$  / Oxygène  $Z=8$

Diagramme de Lewis de l'ion : $[\text{ClO}_3]^{3-}$				
				
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>

**QUESTION N° 7 (1 point)**

Indiquez la ou les valeur(s) de l'angle  $\text{O,Cl,O}$  dans l'ion  $[\text{ClO}_3]^{3-}$  suivant le modèle VSEPR :

- A angle  $< 90^\circ$
- B  $90^\circ \leq \text{angle} < 120^\circ$
- C angle =  $120^\circ$
- D  $120^\circ < \text{angle} < 180^\circ$
- E angle =  $180^\circ$

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

Soit la molécule de NaO. Parmi les propositions A à E suivantes représentant les diagrammes d'orbitales moléculaires, indiquez laquelle est exacte :

Données : Sodium  $Z = 11$  ; Na ( $E_{3s} = -5,2$  eV)

Oxygène :  $Z=8$  ; O ( $E_{2s} = -28,7$  eV,  $E_{2p} = -13,6$  eV).

Diagrammes des niveaux d'énergie des orbitales moléculaires de NaO				
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>

### QUESTION N° 9 (1 point, une seule réponse exacte)

	<p><b>Données :</b></p> <p>Electronégativité : C = 2,55 / O = 3,44 / Cl = 3,16</p> <p>Moment dipolaire : CCl = 1,6D / CO = 2D</p> <p>Angle OCO = 120°</p> <p>Angle ClCCl = 109°5</p> <p>Longueur de liaison : CC = 1,3Å / CCl = 1,2 Å / CO = 1,1 Å</p>
--	--

Calculez le moment dipolaire de la molécule ci-dessus :

- A 0 D
- B 0,4 D
- C 2,4 D
- D 3,6 D
- E 8,8 D

**QUESTION N° 13 (1 point)**

Concernant les oses et osides,

- A le fructose peut être synthétisé par réduction du D-glucose en sorbitol et oxydation du sorbitol en D-fructose
- B la réduction du fructose conduit au sorbitol et au mannitol
- C l'intolérance au lactose, qui entraîne des diarrhées chez le nourrisson, est due au déficit en alpha-galactosidase intestinale
- D le saccharose est un diholoside non réducteur qui donne par hydrolyse uniquement du glucose
- E le saccharose est composé de 2 molécules d'oses simples sous forme de pyrane

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux QUESTIONS 14 à 17.**

L'isoforme M2 de la pyruvate kinase M (PKM2) ne s'exprime que dans certaines cellules. Elle possède vis-à-vis du F1-6,bisP un comportement original que nous allons étudier.

Des mesures d'activité de PKM2 ont été réalisées **en absence et en présence de 1 mM de F1-6,bisP**.

**En présence de 1 mM de F1-6,bisP**,  $K_M = 0,1$  mM et  $V_{max} = 100$  (vitesse exprimée en unités arbitraires, UA).

Les mesures suivantes sont réalisées **en absence de F1-6,bisP**.

substrat X (mM)	V en absence de F1-6,bisP (UA)		V avec 1mM de F1-6,bisP (UA)
0,0	0,0		0,0
0,1	4,8		50,0
0,5	20,0		83,3
1	33,3		90,9
2	50,0		95,2
8	80,0		98,8
16	88,9		99,4
20	90,9		99,5

Il n'est pas nécessaire de tracer les données pour solutionner les questions suivantes.

**QUESTION N° 14 (1 point)**

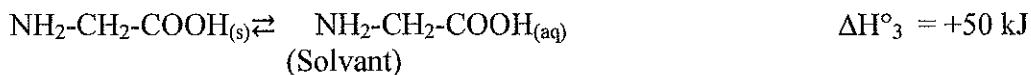
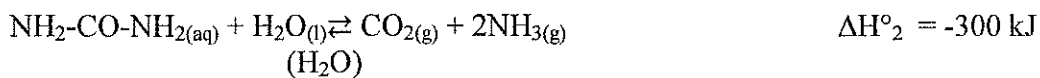
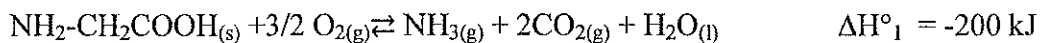
La vitesse maximum de la PKM2 **en absence de F1-6,bisP** (exprimée en unités arbitraires UA) est:

- A voisine de 80
- B voisine de 90
- C voisine de 100
- D voisine de 130
- E identique en absence et en présence de 1 mM de F1-6,bisP

**QUESTION N° 10 (3 points, une seule réponse de juste)**

**A l'aide des réactions suivantes :**

Données :



**Déterminez le ΔH de la réaction suivante :**



- A - 450 kJ
- B - 200 kJ
- C - 150 kJ
- D +250 kJ
- E +600 kJ

**QUESTION N° 11 (1 point)**

Concernant le D-glucose,

- A sa forme la plus stable est représentée par la conformation chaise du beta-D-glucopyranose
- B sa transformation en L-glucose porte le nom de mutarotation
- C c'est un aldohexose qui a la même formule brute que le galactose et le mannose
- D il a pour épimère le D-mannose qui peut être obtenu par une réaction d'interconversion passant par le D-fructose
- E il a comme énantiomère le L-galactose

**QUESTION N° 12 (1 point)**

Concernant les polysides,

- A l'amidon est un polyholoside qui contient essentiellement de l'amylose
- B l'amidon est soluble dans l'eau froide
- C le glycogène est l'équivalent animal de l'amidon ; il est hydrolysé comme l'amidon sous l'action des amylases
- D la cellulose résulte de la condensation d'unités de D-glucose sous forme pyranique par des liaisons osidiques beta (1,4)
- E l'acide muramique entre dans la composition des polysides hétérogènes des parois de certaines bactéries



**QUESTION N° 15 (1 point)**

Le  $K_M$  de la PKM2 pour son substrat X (mM) **en absence de F1-6,bisP** est:

- A voisin de 0,1
- B voisin de 0,5
- C voisin de 1
- D voisin de 2
- E identique en absence et en présence de 1 mM de F1-6,bisP

**QUESTION N° 16 (2 points)**

La PKM2 se présente sous forme totalement dimérique à 0 mM de F1-6,bisP et sous forme totalement tétramérique à 1 mM de F1-6,bisP (la concentration en F1-6,bisP qui donne environ 50% de forme dimérique et 50% de forme tétramérique est voisine de 50  $\mu$ M).

La concentration cellulaire du substrat X est toujours inférieure à quelques centaines de  $\mu$ M.

**Avec ces informations, l'examen des données du tableau ou les résultats précédents, vous déduisez que:**

- A l'augmentation de concentration du F1-6,bisP augmente la proportion des formes tétramériques de la PKM2
- B à une concentration de 2 mM de substrat X, la PKM2 est très majoritairement tétramérique
- C quelle que soit la concentration de substrat X, la PKM2 fonctionne en ordre 0
- D la forme dimérique de la PKM2 correspond à la forme la plus active
- E le F1-6,bisP se comporte comme un activateur de la PKM2

**QUESTION N° 17 (1 point)**

Le F1-6,bisP cellulaire est produit par un enzyme de la glycolyse **en amont** de la PKM2.

Vous en déduisez que :

- A le F1-6,bisP s'accumule quand la PKM2 est inhibée
- B la PKM2 est stimulée quand le F1-6,bisP s'accumule
- C le F1-6,bisP diminue quand la PKM2 est activée
- D l'activité de la PKM2 varie en fonction des conditions métaboliques
- E la PKM2 n'est jamais active

**QUESTION N° 18 (1 point)**

L'ATP

- A est la principale réserve énergétique du métabolisme
- B est majoritairement produit par les phosphorylations oxydatives de la chaîne respiratoire de la mitochondrie
- C peut dans certaines étapes être produit directement (phosphorylations liées au substrat)
- D est produit essentiellement lors des biosynthèses
- E n'est utilisé que dans le métabolisme énergétique

**QUESTION N° 19 (2 points)**

Dans le foie, l'acétylCoA

- A peut entrer dans le cycle de Krebs si le niveau énergétique est bas
- B peut redonner du glucose si le niveau énergétique est bas
- C peut se transformer en glycogène si le niveau énergétique est élevé
- D peut être source d'acides gras si le niveau énergétique est élevé
- E peut s'engager dans la cétogénèse s'il n'y a pas de disponibilité en oxaloacétate

**QUESTION N° 20 (1 point)**

A propos de la glycolyse

- A Il s'agit de la dégradation du glucose en acétylCoA
- B La formation du fructose 1-6 bisphosphate passe par une double phosphorylation du glucose puis par une isomérisation
- C Le passage du 3 Phospho-glycéraldéhyde à l'acide 1-3 bis phospho-glycérique se fait par une réaction d'oxydo-réduction phosphorylante avec le couple  $\text{NAD}^+ / \text{NADH}^+ + \text{H}^+$  comme coenzyme
- D L'acide 1-3 bis phospho-glycérique a un haut potentiel de transfert d'un groupement phosphoryle
- E L'acide 3 phospho-glycérique alors obtenu est transformé en pyruvate par action de la pyruvate-kinase avec production d'ATP

**QUESTION N° 21 (2 points)**

A propos de la régulation de la phosphofructokinase

- A Cet enzyme est inhibé par de fortes concentrations d'ATP (régulation allostérique)
- B Cet enzyme est stimulé par une forte concentration en citrate de façon à produire suffisamment d'acétylCoA pour faire tourner le cycle de Krebs
- C Cet enzyme est activé dans le foie par le fructose 2,6 bis-phosphate, lui-même formé par la phosphorylation du fructose 6-phosphate par PFK2
- D Le fructose 6P accélère la synthèse de fructose bis-phosphate et inhibe son hydrolyse, stimulant donc la phosphofructokinase
- E Enfin si le glucose est bas, le glucagon sera sécrété, favorisant la phosphorylation de la PFK2 et donc son activation

**QUESTION N° 22 (1 point)**

A propos du cycle de Krebs

- A Le citrate obtenu par condensation de l'oxaloacétate et de l'acétylCoA produit de l'oxalo-acétate par décarboxylation oxydative
- B L'alpha céto-glutarate produit par alpha décarboxylation oxydative du succinyl CoA qui contient une liaison riche en énergie
- C La régénération de l'oxaloacétate à partir du succinate ne produit pas d'énergie
- D Certains intermédiaires du cycle de Krebs peuvent être utilisés comme précurseurs de certains aminoacides
- E La carboxylation du pyruvate en oxaloacétate favorise la production d'énergie à partir du cycle de Krebs

**QUESTION N° 23 (1 point)**

A propos de la néoglucogenèse

- A La néoglucogénèse s'active lors d'un jeûne prolongé après combustion du glycogène
- B Elle permet la production de glucose à partir de la totalité des aminoacides
- C Elle contourne les 3 étapes irréversibles de la glycolyse catalysées respectivement par l'hexokinase, la phosphofructokinase et la pyruvate kinase
- D L'orientation dans cette voie métabolique se fait par carboxylation du pyruvate en présence d'ATP ce qui permet de produire de l'oxaloacétate qui contient une liaison riche en énergie
- E La glucose-6-phosphatase permet d'obtenir directement du glucose à partir du glucose-6-phosphate dans le cerveau

**QUESTION N° 24 (1 point)**

L'hybridation d'un fragment d'ADN

- A conduit à sa réassociation avec une séquence complémentaire
- B est d'autant plus spécifique que le fragment est long
- C est d'autant plus spécifique que la température du milieu réactionnel est éloignée du  $T_m$  du fragment
- D est d'autant plus spécifique que la stringence du milieu réactionnel est forte c'est à dire que la concentration en sel est forte
- E peut être obtenue, s'il existe quelques misappariements, en diminuant la concentration en sel du milieu

**QUESTION N° 25 (1 point)**

A propos des histones,

- A le nucléosome est constitué de 8 histones différentes
- B la partie cœur des histones est très conservée
- C les extrémités N terminales sont variables
- D l'extrémité N terminale de H3 peut subir des méthylation, des acétylation ou des phosphorylation
- E l'histone H1 joue un rôle dans l'espacement des nucléosomes

**QUESTION N° 26 (1 point)**

A propos de l'organisation de la chromatine

- A les modifications de structure des histones reflètent l'existence d'un véritable « code histone » lu par des protéines qui concourent à moduler l'expression de gènes
- B des modifications réversibles des acétylation des histones jouent un rôle dans l'activation de la chromatine
- C lors de la réplication, il n'y a pas de synthèse de nouvelles histones
- D des variations de structure des histones sont associées à des fonctions comme la réparation ou la régulation de la transcription
- E des organisations supérieures au chromosome permettraient de définir des domaines fonctionnels type « usine à transcription »

**QUESTION N° 27 (1 point)**

A propos des polymorphismes de l'ADN

- A Les SNP contribuent à la variété allélique mais ne sont pas des mutations pathologiques
- B Les SNP sont exclusivement exoniques
- C Les RFLP peuvent permettre de mettre en évidence des variations de séquences pathologiques ou pas
- D Une répétition de doublet CA peut correspondre à un microsatellite
- E Une répétition intragénique de triplet peut être pathologique

**QUESTION N° 28 (2 points)**

Pourquoi la réplication de l'ADN s'effectue-t-elle selon des mécanismes moléculaires différents sur les deux brins au sein de la fourche de réplication?

- A Parce qu'interviennent deux ADN polymérases qui polymérisent les nucléotides, pour l'une dans le sens 5' vers 3', et pour l'autre dans le sens 3' vers 5'
- B Parce que toutes les ADN polymérases polymérisent les nucléotides dans le sens 5' vers 3'
- C Parce que toutes les ADN polymérases polymérisent les nucléotides dans le sens 3' vers 5'
- D Parce que les deux chaînes d'ADN sont anti-parallèles
- E Parce que la réplication est semi-conservative

**QUESTION N° 29 (2 points)**

A propos du système SOS

- A La protéine RecA est une protéine essentielle pour la recombinaison homologue chez *E. Coli*
- B Les homologues de RecA chez l'Homme correspondent aux protéines XP
- C La protéine RecA possède une fonction protéolytique
- D Le système SOS est un système de réparation inductible
- E Lors de l'activation du système SOS, RecA est capable de dégrader son répresseur : la protéine LexA

**QUESTION N° 30 (2 points)**

A propos de la transcription et/ou de la traduction :

- A Chez les bactéries, un ARNm peut être en contact avec des ribosomes avant la fin de sa propre synthèse
- B Chez l'Homme, un ARNm est synthétisé dans le noyau sous forme d'un précurseur appelé pré-ARNm, et mûré ensuite dans le cytoplasme
- C Chez l'Homme, deux ARNr peuvent être produits à partir d'un ARNr précurseur après épissage
- D Plusieurs copies de la même protéine peuvent être produites à partir d'un même ARNm
- E Toutes les séquences exoniques d'un ARNm mature seront traduites

**QUESTION N° 31 (2 points)**

- A Une mutation faux-sens aboutit à la création d'un codon stop
- B Les ARNr régulent négativement la traduction des protéines ribosomiques
- C Le marquage des protéines par poly-ubiquitinylation conduit à leur dégradation *via* le protéasome
- D L'actinomycine D inhibe les ARN polymérases procaryotes et eucaryotes
- E La télomérase est une ARN polymérase ADN-dépendante

## QUESTION N° 32 (2 points)

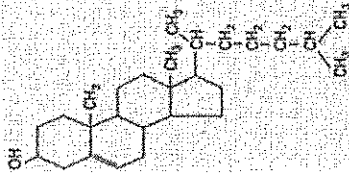
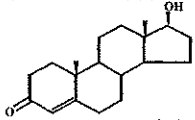
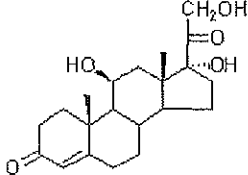
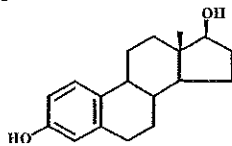
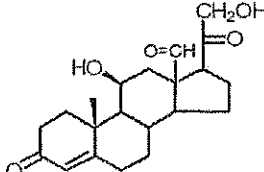
- A Les origines de réplication situées dans les zones les plus condensées de la chromatine sont activées de manière précoce
- B La vitesse de la réplication chez l'Homme est environ 10 fois plus importante que chez *E. coli*
- C Chez l'Homme, l'élimination des amorces d'ARN en fin de réplication est le résultat de l'activité exonucléasique 3'-5' d'une ADN polymérase
- D La gyrase réduit les surenroulements positifs de l'ADN pour introduire des surenroulements négatifs
- E Les médicaments de la famille des quinolones sont des inhibiteurs de la gyrase et sont indiqués dans le traitement des infections urinaires bactériennes

L'énoncé ci-dessous ainsi que tous les énoncés des questions suivantes peuvent servir à répondre aux questions 33 à 49.

L'insuffisance surrénalienne isolée en glucocorticoïdes est une maladie rare à transmission autosomique récessive. Dans les formes sévères, le diagnostic se fait le plus souvent dans les premiers mois de la vie devant des hypoglycémies sévères s'accompagnant de convulsions. Il n'existe pas de syndrome de perte de sel et d'anomalies des organes génitaux. Biologiquement au moment du diagnostic, il existe des taux plasmatiques très élevés d'ACTH.

## QUESTION N° 33 (2 points, une seule réponse juste)

Dans le plasma, laquelle de ces molécules est diminuée ?

- A 
- B 
- C 
- D 
- E 

**QUESTION N° 34 (1 point)**

Dans environ 30% des cas, cette maladie génétique est due à des mutations du gène du récepteur à l'ACTH. A propos de ce récepteur,

- A il augmente la transcription des gènes de la stéroïdogenèse par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire
- B il possède un domaine à 7 passages transmembranaires
- C il a une activité tyrosine-kinase
- D à la suite de son activation, une protéine contenant un domaine « leucine-zipper » est stimulée
- E il permet la formation de l'adénosine triphosphate

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux QUESTIONS 35 à 37**

Ce récepteur à l'ACTH, appartient à une sous-famille de récepteurs membranaires qui induit une transduction du signal par ancrage. Un acide gras joue un rôle majeur dans cet ancrage hydrophobe.

**QUESTION N° 35 (1 point, une seule réponse juste)**

Cet acide gras est

- A l'acide palmitique (acide n-hexadécanoïque)
- B l'acide nervonique (acide cis-15-tétracosénoïque)
- C l'acide myristique (acide n-tétradécanoïque)
- D l'acide  $\alpha$ -linoléinique (acide tout cis-9,12,15-octadécatriénoïque)
- E l'acide arachidonique (acide tout cis-5,8,11,14-icosatétraénoïque)

**QUESTION N° 36 (2 points)**

Quelle est la valeur de l'indice de saponification de l'ester méthylique de cet acide gras ?

Pour rappel, les masses molaires usuelles sont :

H : 1 g.mol<sup>-1</sup> ; O : 16 g.mol<sup>-1</sup> ; C : 12 g.mol<sup>-1</sup> ; K : 39 g.mol<sup>-1</sup>

Si votre valeur numérique est du même ordre de grandeur que les valeurs du tableau de réponses mais ne figure pas exactement dans ce tableau : vous devez choisir la valeur du tableau la plus proche de votre résultat.

**Exemple :** la valeur la plus proche dans le tableau est **150**, ce qui correspond dans cet exemple à **AC**, vous cochez sur la grille optique, les cases **A** et **C**

AB	AC	AD
130	<b>150</b>	145

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle qui est exacte :

A	B	C	D	E	AB	BC
1/312 x 56 = 0,179 <b>I<sub>s</sub> = 179</b>	1/285 x 56 = 0,196 <b>I<sub>s</sub> = 196</b>	1/182 x 56 = 0,307 <b>I<sub>s</sub> = 307</b>	1/260 x 56 = 0,215 <b>I<sub>s</sub> = 215</b>	1/300 x 56 = 0,186 <b>I<sub>s</sub> = 186</b>	1/242 x 56 = 0,231 <b>I<sub>s</sub> = 231</b>	1/170 x 56 = 0,329 <b>I<sub>s</sub> = 329</b>

### QUESTION N° 37 (1 point)

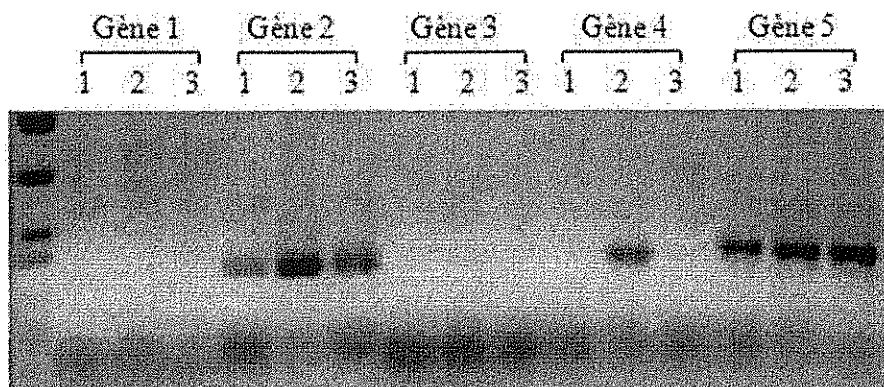
Cet acide gras peut être estérifié sous forme de triacylglycérol. Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

- A Les triacylglycérols sont transportés dans le plasma humain principalement par les HDL
- B Le 1,2,3-trimyristoyl-*sn*-glycérol est un triacylglycérol homogène
- C Les triacylglycérols peuvent être digérés par la lipase gastrique et par la lipase pancréatique
- D Les triacylglycérols sont des lipides polaires qui présentent un Rf proche de 1 sur une chromatographie en couche mince
- E Il existe une synthèse hépatique des triacylglycérols à partir d'hydrates de carbone

### QUESTION N° 38 (2 points)

Pour trouver d'autres gènes responsables de cette insuffisance isolée en glucocorticoïdes, un screening de tout le génome à la recherche d'une homozygotie pour des SNPs et des microsatellites dans une famille à forte consanguinité a été réalisé. Le résultat a permis de délimiter une région de 2,75 Mpb. Trente gènes connus étaient localisés dans cet intervalle. Les ADNc de foie, de cerveau et de surrénale ont été utilisés pour obtenir les résultats ci-dessous. Les migrations 1, 2 et 3 correspondent à l'électrophorèse des produits obtenus respectivement avec les ADNc de foie (1), de surrénale (2) et de cerveau (3).

Ci-dessous, la photo d'un gel d'agarose pour 5 gènes



D'après cette expérience qui a servi à trouver le bon gène candidat,

- A l'ADN des patients a été hybridé par ces trois ADNc
- B des PCR utilisant chacune un ADNc et un couple d'amorces d'un des 30 gènes ont été utilisées
- C une amorce de chaque couple est située dans l'un des introns de ces gènes
- D les gènes 1 et 3 s'expriment dans les 3 tissus
- E le gène 4 est un bon candidat



**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux QUESTIONS 39 à 41**

Cette approche a permis de trouver le bon ADNc (séquence 2 complète de l'ADNc) et de renommer le gène *MRAP* pour « melanocortin 2 receptor accessory protein » (séquence 1). Dans la séquence génomique, un certain nombre de nucléotides ont été enlevés. La numérotation des nucléotides est exacte et peut être utilisée pour les énoncés des questions suivantes. La transcription de ce gène commence au nucléotide 501.

**QUESTION N° 39 (3 points)**

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

- A le gène *MRAP* contient 3 introns
- B il existe 3 exons contenant une région non codante
- C les trois derniers nucléotides du site accepteur de tous les introns sont CAG
- D le nucléotide qui précède les sites donneurs des introns n'est pas toujours le même
- E la partie non codante d'un exon est seulement constituée de 15 nucléotides

**QUESTION N° 40 (3 points)**

Cette protéine MRAP contient un seul passage transmembranaire qui est très conservé dans les autres protéines apparentées, il est

- A situé dans la partie N-terminale de la protéine
- B situé dans la partie C-terminale de la protéine
- C constitué de 21 acides aminés
- D codé par deux exons
- E situé entre les acides aminés 83 et 105

**QUESTION N° 41 (1 point, une seule réponse juste)**

Combien existe-t-il de sites potentiels de N-glycosylation ?

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

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux QUESTIONS 42 à 44**

La protéine MRAP a été coupée par la trypsine générant une dizaine de fragments peptidiques. L'un de ces fragments peptidiques est composé de 11 acides aminés. Ce peptide est élué par chromatographie échangeuse de cations avec une gamme de pH commençant à pH 1.

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° 42 (2 points, une seule réponse de juste)**

A partir de quelle valeur de pH, ce peptide sera élué ?

- A pH 4,2
- B pH 4,7
- C pH 3,5
- D pH 4,4
- E pH 3,4

**QUESTION N° 43 (1 point)**

La région N-terminale de la protéine MRAP est très riche en tyrosine. Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

- A La tyrosine peut être phosphorylée
- B La tyrosine est un précurseur des catécholamines
- C Grâce à cette région riche en tyrosine, on peut doser la protéine MRAP en solution aqueuse en spectrophotométrie en U.V. à la longueur d'onde de 275 nm
- D La tyrosine étant un acide aminé très hydrophobe, cette région N terminale de la protéine MRAP est transmembranaire
- E La tyrosine peut être O-glycosylée

**QUESTION N° 44 (1 point)**

Le peptide de 11 acides aminés obtenu après digestion de la protéine MRAP par la trypsine est utilisé comme analogue peptidique. Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

- A A l'extrémité des analogues peptidiques on retrouve souvent de l'acide L-pyroglutamique, qui résulte de la carboxylation de l'acide glutamique
- B Un analogue peptidique peut avoir une fonction antagoniste d'un récepteur
- C Un analogue peptidique peut avoir une fonction agoniste d'un récepteur
- D On ajoute du polyéthylène glycol à un analogue peptidique pour permettre sa filtration par les reins
- E L'acide L-pyroglutamique est lié au reste de l'analogue peptidique par liaison isopeptidique

**QUESTION N° 45 (2 points)**

Pour amplifier l'exon codant les acides aminés 36-69 et ses bordures introniques, lesquelles des amorces suivantes sont utilisées en sachant que l'une des amorces se termine par le nucléotide 15563 et que la longueur du fragment amplifié est inférieure à 350 pb.

- A 5' GGGGCTGGGAGAGAACTGT 3'
- B 5' TTATGTTGACATAACCCAGC 3'
- C 5' GTACCTACCAGCTGAGCATC 3'
- D 5' GATGCTCAGCTGGTAGGTAC 3'
- E 5' CAGCACTTTGGGAGGCTGAG 3'

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

Le fragment d'ADN amplifié avec ces amorces est long (à 3pb près) de

- A 242 pb
- B 262 bp
- C 282bp
- D 302 pb
- E 322 pb

**QUESTION N° 47 (3 points)**

La délétion de cet exon

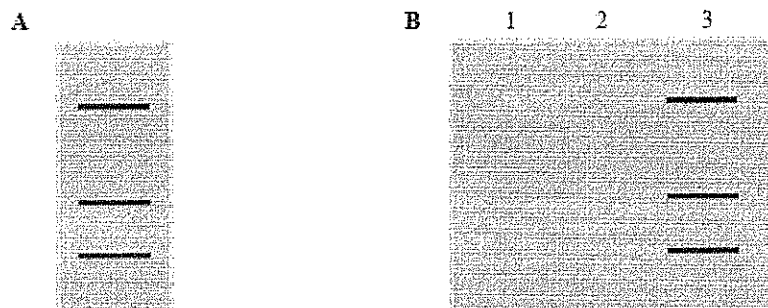
- A entraîne un décalage du cadre de lecture
- B donne théoriquement un ARNm plus court
- C devrait donner une protéine MRAP amputée de sa partie C-terminale
- D devrait donner une protéine se liant à la membrane
- E donne une protéine plus courte d'environ 42 acides aminés

**L'énoncé suivant peut servir à répondre aux questions 48 à 49.**

Pour démontrer le rôle de cette protéine et sa relation avec le récepteur de l'ACTH (MC2R), des expériences de transfection et de cotransfection de deux types de vecteurs, MRAP-Flag et MC2R-GFP (GFP : green fluorescent protein) sont faites dans la lignée cellulaire CHO.

Le western blot **A** (figure ci-dessous) a été obtenu après différents traitements des cellules transfectées avec le vecteur MRAP-Flag : lyse des cellules avec des détergents, centrifugation à 17 500 g, dépôt du surnageant sur le gel SDS-polyacrylamide. La bande inférieure correspond à la protéine MRAP, les deux autres bandes seraient dues à des modifications post-traductionnelles ou des oligomérisations de cette même protéine.

Le western blot **B** a été obtenu après différents traitements : lyse importante des cellules, immunoprécipitation par un anticorps, récupération du culot et dénaturation par des détergents, dépôt sur un gel SDS-polyacrylamide. 1 correspond à des cellules transfectées avec le vecteur MRAP-Flag ; 2 à des cellules transfectées avec le vecteur MC2R-GFP ; 3 à des cellules transfectées avec les deux vecteurs.



**QUESTION N° 48 (3 points)**

En considérant que le western blot B prouve que la protéine MRAP interagit avec la protéine MC2R, on peut dire que

- A une immunoprécipitation par un anticorps anti-Flag a été faite avant le dépôt sur le gel B
- B les bandes obtenues sur le profil du Western blot A sont révélées par la coloration au nitrate d'argent
- C une immunoprécipitation par un anticorps anti-GFP a été faite avant le dépôt sur le gel A
- D une immunoprécipitation par un anticorps anti-GFP a été faite avant le dépôt sur le gel B
- E la feuille de nylon de Western blot B a été incubée par un anticorps anti-Flag

**QUESTION N° 49 (1 point, 1 seule réponse juste)**

Une autre méthode peut être utilisée pour démontrer que la protéine MRAP interagit avec la protéine MC2R.

- A La méthode de Southern
- B La méthode de Northern
- C Un dosage radioimmunométrique
- D La méthode de FRET (fluorescence resonance energy transfer)
- E Une PCR

Séquence 1

TCACCTCTGGGTTCAAGCCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGTTGAGACTGACTACAGGTGTGCACAACCATGC 80  
TTGACTAATTTTGTATTATTTTAGTAGAGACGGGGTTTACCCTGTTGGTCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGGCCTCAAG 160  
TGATCCTTCTGCCTCGGCCCTCCAAATTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCGTGCCAGCCTCAGAAATGCATAATTT 240  
TTTTAAGCTTCTTATTATTTACTGTTGGAAGACGCTAGGCAGGGATAAATAGGTGCAGCATAAAAAGACTTTCAGGGCAGT 320  
GAAACTACTTTGTATGATACGATAATGGTGGATAACATGTTATTATACATTTTCCCAAACCCGTAGAAATGTACAACAACAG 400  
TGAACCCTAATGTAAACTATGACTCTGGGTGATAATGATGTGTGTCATTGTGTCATTGTTGGTTCATCAGTTGTAACAAATGT 480  
ACCACCTCTGAGGCAGCAGGTGATAATGGGGAGGCTATGCAGGTGTGTGGGCTGGAGGTATATAGAAAATCTGCCCTTT 560  
TTCTCAATTTTGCTATGAATATAAAAACCGCTCTTTAAAAAAAAGGTTTATTAGAAAGAGAGAGAGTAAGAAATAGGAAAAG 640  
AGAAGATACCTGTAAATTTAACAAGACTTCAGAGACACATCTCCCATCAAGCAATTGCAACACATGGCCCTTACTTGTCTC 720  
(...) AACATGGACACTCCAGAAAGAAGTGTGTTTATTTTGAGGATTTATATTTCCAGGATGTGACATTTGTTTGCCAGT 1600  
GCAGAGGCTGATTAATGGCCCCCAAAAATATCTACATTTCTAGTCCCCTAAGCCTGTGCATTTTACTTTATGTGGCAAAAAG 1680  
GGACTTTGCAGATGTGATTAAGGATTTGTGAGATGGAAAAATTTACTTTGATTACCTGCACGACCCAGTATAATCACAAC 1760  
TGTCTTTATAAGAAGAGGAGCTTTGGAAGAAGAGAGAGTTGACTACGGAAGAGGGAAAAGGTGATGTGATAATGAAAGCA 1840  
GGGGAGGACGGCAGTGTGGTGGGGGCCATGAACCAAGGAATGAGGACAGCCCCCGAAGCTGGAAAGGGCAAGGAAAACAG 1920  
ATTCTCTCCTGGGGCCTCCAGAAGGAAACAGTCTGGCAACACCTTGTTTGAGTCCCATAAGACTCATACAGGCTACTG 2000  
(...) CTTGAGCCTAGAGACCCACAGACACACTTGGACGATTCTGCAGAAATCAGTGAGGCAGTCTCTCCAGGGGCT 7600  
TGGCGCCTGGCTCGAGGCGAGGCTGCCGGCCCGACGCTGACTGCCAGTGCCACAGACATGGCCAACGGGACCAACGCC 7680

M A N G T N A 7

TCTGCCCCATACTACAGCTATGAATACTACCTGGACTATCTGGACCTCATTCCCGTGGACGAGAAGAAGCTGAAAGCCCA 7760  
S A P Y Y S Y E Y Y L D Y L D L I P V D E K K L K A H 34  
CAAACGTAAGTCTGAACTAGGGAAGCCGGTCAGACAGAGGCTGGGGGCCGGGGCCAAATGACTGGGCACCTCCCGGCTTT 7840  
K 35  
CTCTGCATTCACTTATTAACCTCCGGTAGACATCATGGGAAAGCAGGAATGTGGCCAGTTCACTCATAGATATAAATGAAT 7920  
GGGCTGGGAGAGAACTGTATTTGCTAACTTCTGTAATAAGCTTGGAAATTAACCTGCTAAGTCACGAAGACACTTTGGA 8000  
(...) GGCTGGAGGACAACCGAAACTCAGGGCCCTCATTCACAATAACCTGGGACTCCTTACTGCCCTCAGCGTTGCT 15280  
TTATGTTGACATAACCCAGCGCTGAGATGCATCTCCTCCTCCCGCAGATTCCATCGTGATCGCATTCTGGGTGAGCCTGG 15360

H S I V I A F W V S L 46

CTGCCTTCGTGGTGTGCTCTTCTCCTCATCTTGTCTACATGTCTGGTCCGCTCCCCGAGATGAGGTGGGTAAGAAAG 15440  
A A F V V L L F L I L L Y M S W S A S P Q M R 69  
GGTGTGAGTCTGTGGGTCACTCAGACGCTCTCCAGTGAGTAACAGTGCAGGTTGAGTATCCCTCATCCAAAATGCTGGAG 15520  
ACCAGAAGTGTTCAGATTTGGGATTTAAAAATATTTGCATTGTACCTACCAGCTGAGCATCTCAAATCCAAAAATCCGA 15600  
(...) TGCCTGTGTGGCCTTCCCTATGGGGTCCGGGCAGATGGCAGGTGTGGCAGGAAACCCCCAGCCCCACAGTATGG 20320  
ACTGTTCTGCAGCAACTATGATGCCTGCCTCCCCTCTGCTCTGTTTACAGGAACAGCCCAAGCACCACCAAAATGCC 20400

N S P K H H Q T C 78

CCTGGAGTCACGGCCTCAACCTCCACCTCTGCATCCAGAAGTGCCTGCCGTGCCACAGGGAACCCCTGGCAACCTCACAG 20480  
P W S H G L N L H L C I Q K C L P C H R E P L A T S Q 105  
GCTCAGGCGAGCTCAGTGGAGCCAGGGAGCAGAACTGGCCCTGACCAGCCGCTACGACAGGAGAGCTCCTCCACCTTGGC 20560  
A Q A S S V E P G S R T G P D Q P L R Q E S S S T L P 132  
CCTCGGGGTTTCCAGACCCACCCACTCTCCTCTGGGAAGTACCCTCAATGGGGGTCCCCTCGTCAGGAGCAAGCCCA 20640  
L G G F Q T H P T L L W E L T L N G G P L V R S K P 158  
GCGAGCCTCCCCCTGGAGACAGGACCTCTCAATTGCAGAGCTGATGTGAGTAAATCGTGGCCATAGCTGAGTGAACCTGGT 20720  
S E P P P G D R T S Q L Q S \* 172  
GAAATCAAGCCAACCTGGACACATACGTTCTCTGTTCTTCTTAGAGGGCCATTTGCATGTAGCAGAAAGGGCACCTAGGTC 20800  
AAGTGCAACTAGAGCAGGAGCATCCTATGCCTTTGACAAAGATTGCAGTGGCCCTCGAGTGCAGAGGTATCCAGGTG 20880  
TTGCTGAGTTTATGAGCACACCTAGCCTGCTTGTCTTACTGCTTATATTTGCTCAGGGAAGAGTAGGAAAATAAAAATATA 20960  
TGCAAATCAAGAGGAAAAGCTGTTGCTTACTAATCTTTACTATGCCACTTTACCATTACTGTGTAATGCGTTATCAGCC 21040  
CTGAGTTCACCTGGTCTTCTGTACCTTTGTTAGGATGCTGGGTAAGTTCCCATCCAAGCTCCACTAACACCCGCGGGCT 21120  
CCCCAGATGTGATGGCATCTGCCCTGCCAGGTGAGTCACTGCAGTCTGGGGACCTGAGTTGCACCTTCAACCTCCCCA 21200  
CAGCCTTCAAGACAGAGCCCAAGAAAGTGTCTCCCTGGAGGGCAGGCAGCCAACGCCTGTGAGCAGCCAGGCCGGGT 21280  
AAGCAGGATCTATGCCCAAATGCTGTACAGAACACAAAGAGCCCTGGAAGCTGGCAGGAAAGGTCTTCTGGATGTGACT 21360  
TTATGTGACAGTGGATCTGGGACCTTGAAGATCTAGTCTCTAGTGCAGCAGCCTTGTCCCTGGAGAGGAGACAGC 21440  
ATCACACAGCAAATCTCAGAAGACCCATATGTCCCTA 21478

## Séquence 2

GGATAATGGGGAGGCTATGCAGGTGTGTGGGCTGGAGGGACTTTGCAGATGTGATTAAGGATTGTGAGATGGAAAAATTA 80  
 TCCTTGATTACCTGCACGGACCCAGTATAATCACAACCTGTCTTATAAGAAGAGGAGCTTTGGAAGAAGAGAGAGTTGAC 160  
 TACGGAAGAGGGAAAAGTGCCACAGACATGGCCAACGGGACCAACGCCTCTGCCCCATACTACAGCTATGAATACTACCT 240  
 M A N G T N A S A P Y Y S Y E Y Y L 18  
 GGACTATCTGGACCTCATTCCCGTGGACGAGAAGAAGCTGAAAGCCCACAAACATTCCATCGTGATCGCATTCTGGGTGA 320  
 D Y L D L I P V D E K K L K A H K H S I V I A F W V 44  
 GCCTGGCTGCCTTCGTGGTGTCTCTTCCCTCATCTTGCTCTACATGTCTCTGGTCCGCCTCCCCGCAGATGAGGAACAGC 400  
 S L A A F V V L L F L I L L Y M S W S A S P Q M R N S 71  
 CCCAAGCACCACCAAACATGCCCCTGGAGTCACGGCCTCAACCTCCACCTCTGCATCCAGAAGTGCCTGCCGTGCCACAG 480  
 P K H H Q T C P W S H G L N L H L C I Q K C L P C H R 98  
 GGAACCCCTGGCAACCTCACAGGCTCAGGCGAGCTCAGTGGAGCCAGGGAGCAGAAGTGGCCCTGACCAGCCGCTACGAC 560  
 E P L A T S Q A Q A S S V E P G S R T G P D Q P L R 124  
 AGGAGAGCTCCTCCACCTTGCCCCTCGGGGTTTCCAGACCCACCCCACTCTCCTCTGGGAACTGACCCTCAATGGGGGT 640  
 Q E S S S T L P L G G F Q T H P T L L W E L T L N G G 151  
 CCCCTCGTCAGGAGCAAGCCCAGCGAGCCTCCCCCTGGAGACAGGACCTCTCAATTGCAGAGCTGATGTGAGTAAATCGT 720  
 P L V R S K P S E P P P G D R T S Q L Q S \* 172  
 GGCCATAGCTGAGTGAAGTGGTGAATCAAGCCAACCTGGACACATACGTTTCCTCGTTCTTCTTAGAGGCCATTTGCATG 800  
 TAGCAGAAAAGGGCACCTAGGTCAAGTGCAACTAGAGCAGGAGCATCCTATGCCTTTGACAAAGATTGCAGTGGCCCCCTCG 880  
 AGTGCAGAGGTTCATCCAGGTGTTGCTGAGTTTATTGAGCACACCTAGCCTGCTTGCTTACTGCTTATATTTGCTCAGGG 960  
 AAGAGTAGGAAAATAAAATATATGCAAATCAAGAGGAAAA 1000

