

Université Claude Bernard Lyon 1
1^{ère} année commune des Etudes de Santé (PACES)
Faculté de Médecine Lyon-Est

Judi 16 décembre 2010

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 : 90 minutes

Nombre de questions : 52 questions

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

Ce fascicule comprend 27 pages numérotées dont 4 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 (1 point)

Dans le modèle de l'atome polyélectronique présenté en cours

- A Un élément métalloïde appartient au bloc d du tableau périodique
- B Le fluor ($Z=9$) est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique
- C Le spectre d'émission d'un élément est discontinu
- D L'orbitale hybride sp^2 présente 3 lobes principaux dans le plan o,x,y
- E Une orbitale de type dz^2 présente seulement 2 lobes orientés suivant l'axe z

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

Parmi les structures ci-dessous, indiquez celle la plus probable de l'ion : $[AlClFO]^-$?

Sachant que : Aluminium $Z= 13$ / Chlore $Z= 17$ / Oxygène $Z = 8$ / Fluor $Z = 9$

Diagramme de Lewis de l'ion : $[AlClFO]^-$				
A	B	C	D	E

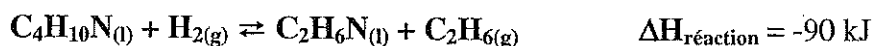
QUESTION N° 3 (1 point) (une seule réponse juste)

Indiquez la formule de l'ion de $[AlClFO]^-$ suivant le modèle VSEPR

- A AX_2E_1
- B AX_3
- C AX_3E_1
- D AX_3E_2
- E AX_4

QUESTION N° 4 (2 points)

Un réacteur dont l'enceinte est indilatable est le siège de la réaction suivante :



On peut dire que

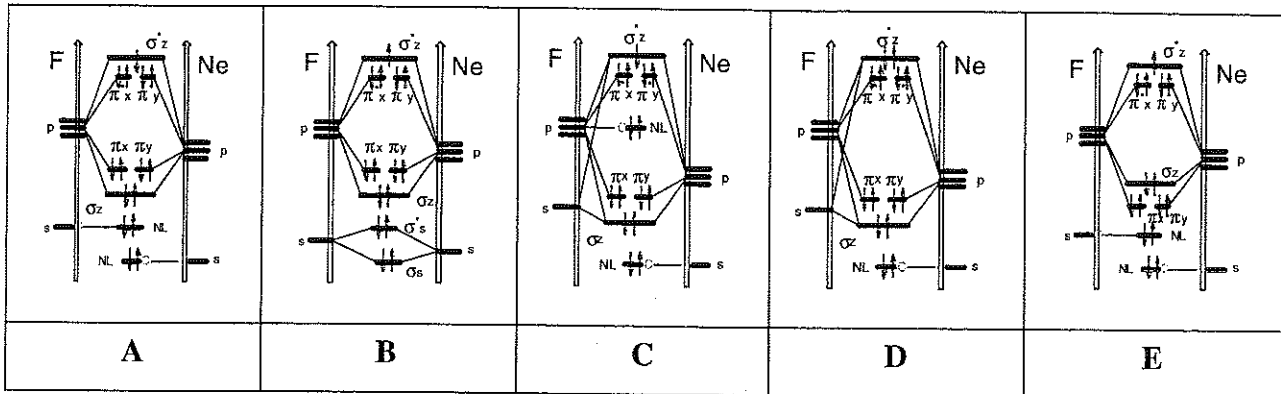
- A La diminution de la température déplace l'équilibre dans le sens direct
- B L'ajout de $N_{2(g)}$ déplace l'équilibre dans le sens indirect
- C L'ajout de $H_{2(g)}$ déplace l'équilibre dans le sens direct
- D L'augmentation de la pression déplace l'équilibre dans le sens indirect
- E La réaction est exothermique

QUESTION N° 5 (3 points) (une seule réponse juste)

Quel(s) diagramme(s) des niveaux d'énergie d'orbitales moléculaires correspondent à la molécule NeF ?

Données : Néon : $Z = 10$; Ne ($E_{2s} = -47,7$ eV, $E_{2p} = -21,6$ eV)

Fluor : $Z=9$; F ($E_{2s} = -37,2$ eV, $E_{2p} = -17,4$ eV)



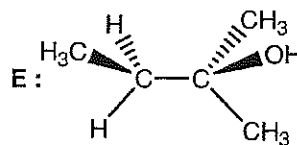
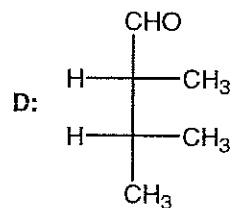
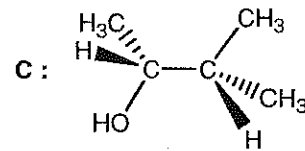
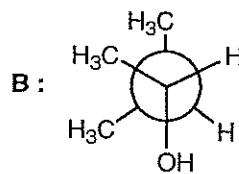
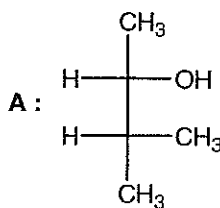
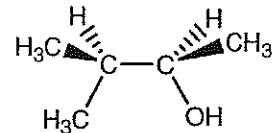
QUESTION N° 6 (1 point)

Parmi les propositions suivantes, indiquez le magnétisme et l'ordre de liaison de la molécule de NeF.

- A 0
- B 0,5
- C 1
- D diamagnétique
- E paramagnétique

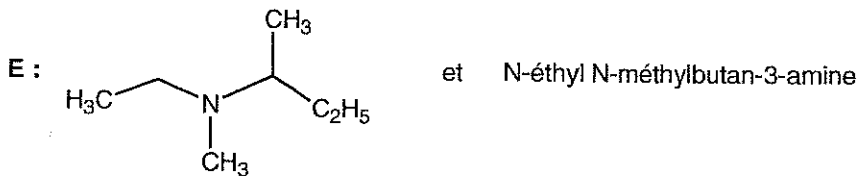
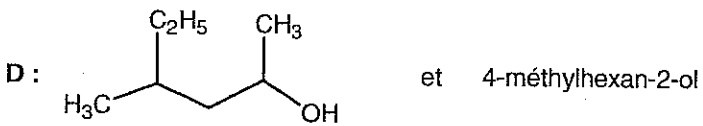
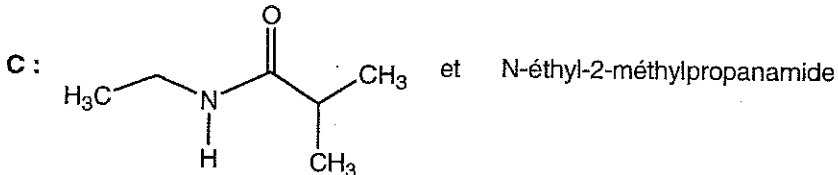
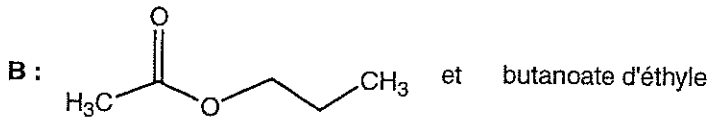
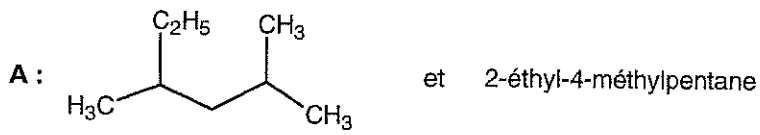
QUESTION N° 7 (2 points)

Parmi les structures ci-dessous, la(les)quelle(s) correspond(ent) à un isomère de conformation de la représentation ci-contre ?



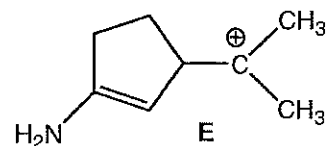
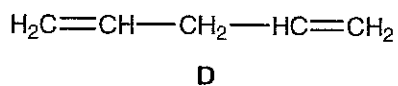
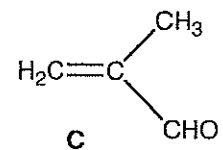
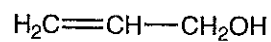
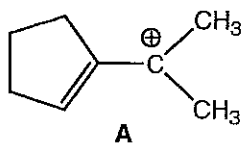
QUESTION N° 8 (2 points)

Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) associe(nt) un nom exact à la structure proposée ?

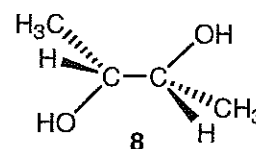
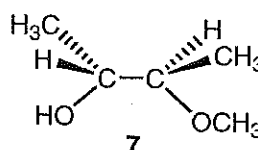
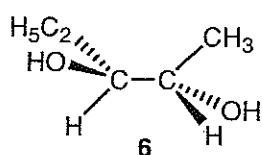
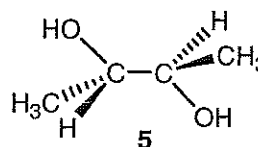
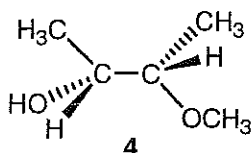
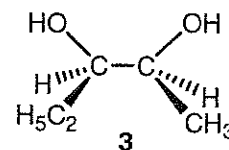
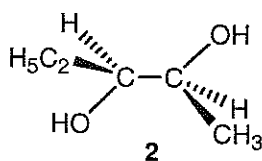
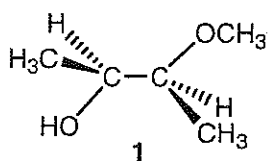


QUESTION N° 9 (1 point)

Parmi les structures suivantes, la(les)quelle(s) possède(nt) une conjugaison ?



Ces deux questions sont relatives aux structures 1 à 8 suivantes :



QUESTION N° 10 (1 point)

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

- A 1 et 2 sont isomères de constitution
- B 1 et 5 sont isomères de constitution
- C 2 et 7 sont isomères de constitution
- D 3 est achirale
- E 7 est chirale

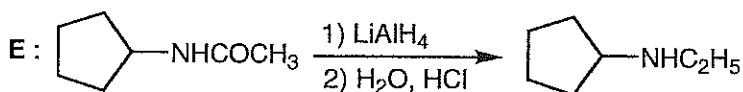
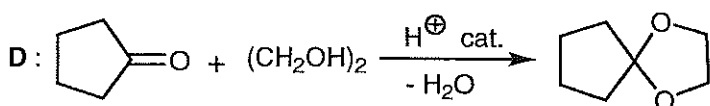
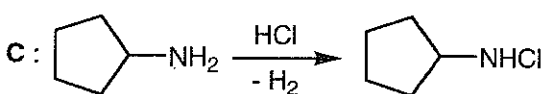
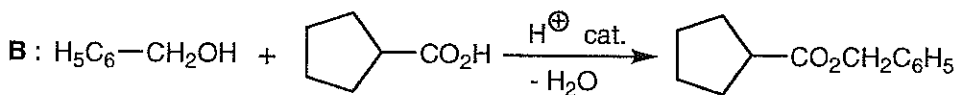
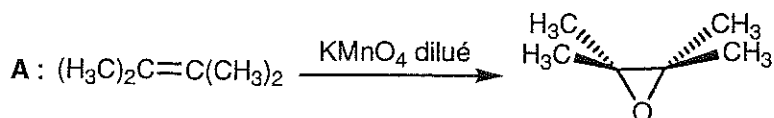
QUESTION N° 11 (2 points)

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

- A 1 et 4 sont énantiomères
- B 2 et 3 sont diastéréoisomères
- C 3 et 6 sont diastéréoisomères
- D 4 et 7 sont énantiomères
- E 5 et 8 sont diastéréoisomères

QUESTION N° 12 (2 points)

Parmi les réactions suivantes, la(les)quelle(s) condui(t)(sent), entre autres, à la structure proposée :



QUESTION N° 13 (1 point)

Concernant la structure des glucides, on peut dire que

- A Le glucose et le fructose sont deux aldohexoses ayant la même formule chimique $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$
- B Glucose et galactose sont deux épimères en C4
- C Le glucose en solution est un mélange d'anomères alpha et bêta ayant le même pouvoir rotatoire
- D Les anomères alpha sont caractérisés par l'orientation de l'hydroxyle porté par le carbone anomérique (C1 pour les aldoses) au-dessous du plan du cycle
- E Le glucose, sous forme cyclique, possède 5 carbones asymétriques

QUESTION N° 14 (1 point)

Concernant la structure des glucides, on peut dire que

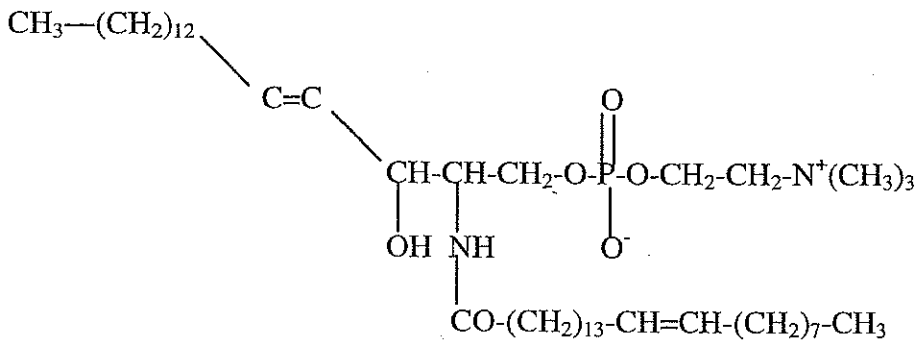
- A L'oxydation du glucose en acide gluconique est obtenue par la glucose oxydase
- B L'acide glucuronique constitue le motif disaccharidique présent dans les protéoglycanes à chondroïtine sulfate
- C L'acide N-acétyl neuraminique, constituant des sialoglycoprotéines, dérive de la N-acétyl-glucosamine
- D La N-acétyl-glucosamine est le premier sucre fixé, par une liaison O-glycosidique, sur la chaîne protéique des glycoprotéines du groupe des mucines
- E L'acide hyaluronique est constitué de la répétition d'un motif disaccharidique constitué de dérivés du glucose : l'acide glucuronique et la N-acétyl-glucosamine

QUESTION N° 15 (1 point)

- A Le diholoside composé d'un glucose et d'un fructose est non réducteur
- B Le diholoside composé de 2 glucoses est le saccharose
- C Le glycogène est un polymère linéaire ne contenant que du glucose.
- D La cellulose n'est composée que de glucose
- E L'amidon est constitué d'amylose et d'amylopectine et est dégradé par une alpha-glycosidase

L'énoncé suivant peut servir à répondre aux QUESTIONS 16 à 18.

Les lipides d'un échantillon biologique obtenu à partir d'une culture cellulaire ont été extraits. L'analyse des lipides a permis d'identifier un composé en proportion importante dont la formule est la suivante :



QUESTION N° 16 (1 point)

Ce lipide est

- A Un homolipide
- B Un phospholipide
- C Le céramide-1-phosphoéthanolamine
- D Un ester de sphingosine
- E Un membre de la famille des sphingomyélines

QUESTION N° 17 (1 point)

Différentes techniques ont été utilisées pour l'analyse de ce lipide.

- A En Chromatographie Couche Mince, ce composé lipidique migre peu à partir de la ligne des dépôts
- B En HPLC, l'acide gras présent dans ce composé lipidique a un temps de rétention supérieur à celui de l'acide lignocérique 24:0
- C L'acide gras présent dans ce composé lipidique appartient à la famille des ω 7
- D L'indice d'iode de l'acide gras présent dans ce composé lipidique a été déterminé, sa valeur est égale à 0
- E Le point de fusion de l'acide gras présent dans ce composé lipidique est inférieur à celui de l'acide lignocérique

QUESTION N° 18 (1 point)

Concernant ce lipide, on peut dire que

- A c'est un lipide membranaire
- B c'est abondant dans les tissus nerveux
- C c'est un isolant électrique
- D c'est abondant dans les cellules cancéreuses
- E l'induction de sa synthèse peut provoquer la mort des cellules cancéreuses

QUESTION N° 19 (1 point)

- A La cytosine est une 4-amino-pyrimidine
- B La thymine est un 5-méthyl-uracile
- C L'adénine est une 6-amino-purine
- D La cytidine donne de l'uracile par désamination oxydative
- E Dans l'adénosine il existe une liaison N-glycosidique

QUESTION N° 20 (1 point)

- A La totalité de la maturation des micro ARN est intranucléaire
- B Les micro ARN peuvent s'hybrider sur la région 3'UTR d'un messager
- C Les micro ARN peuvent s'hybrider en amont du codon stop d'un messager
- D Les ARN de la série U dont des micro ARN
- E Les variations de séquences des micro ARN peuvent être responsables de certaines pathologies humaines.

QUESTION N° 21 (1 point)

- A La double hélice B de l'ADN est très régulière à cause de la répétition des appariements AT et GC
- B La dénaturation de l'ADN par l'élévation thermique correspond à la rupture des liaisons 3'-5'-phosphodiester
- C Le nucléosome est formé de 2 fois 4 histones, H1, H2, H3 et H4
- D L'acétylation de certains aminoacides de l'extrémité NH₂ des histones joue un rôle dans l'activation de la chromatine
- E Les chromosomes sont des superstructures en solénoïdes (fibres de 30 nm) de nucléosomes.

QUESTION N° 22 (2 points)

A propos de la réplication

- A Le brin avancé est celui dont l'extrémité 5' est la plus éloignée de ce point d'initiation de la réplication
- B L'ADN polymérase ajoute des nucléotides sur le brin en croissance dans le sens 3'→5'
- C La synthèse des petits fragments successifs du brin retardé est de plus en plus éloignée du point d'initiation de la réplication au fur et à mesure que leur synthèse progresse
- D Le brin avancé est synthétisé de façon continue
- E Chez les procaryotes, les deux brins sont synthétisés par l'ADN polymérase I

QUESTION N° 23 (2 points)

A propos de la transcription

- A La synthèse d'ARN n'utilise le long d'un même chromosome qu'un seul des deux brins d'ADN comme matrice
- B Chez les procaryotes, l'ARN polymérase I synthétise les ARNr
- C Les ARN polymérases initient la transcription au niveau de la séquence « ATG » sur le brin ADN matrice
- D Chez les procaryotes, le facteur sigma de l'ARN polymérase holoenzyme reconnaît le promoteur
- E Les ARN polymérases procaryotes et eucaryotes sont toutes deux inhibées par l'acridine, un intercalant de l'ADN

QUESTION N° 24 (2 points)

A propos de la traduction

- A Chez les eucaryotes, l'initiation de la traduction se fait toujours au niveau de la séquence AUG la plus proche de l'extrémité 5' de l'ARNm
- B Chez les eucaryotes, la traduction débute par le positionnement d'une méthionine en NH₂-terminal de la protéine néo-synthétisée
- C La séquence de Kozak permet le recrutement de la petite sous-unité du ribosome procaryote pour initier la traduction
- D La séquence Shine Dalgarno est complémentaire et anti-parallèle à l'ARNr16S
- E La traduction nécessite des facteurs protéiques (d'initiation ou d'élongation) appartenant à la famille des protéines G

QUESTION N° 25 (2 points)

A propos de la réparation de l'ADN

- A Une liaison G/C changée en liaison G/A est une substitution par transversion
- B La forme enol rare de la guanine peut se lier à la thymine
- C Les altérations de l'ADN induites par un agent alkylant sont réparables sous l'action d'une photolyase
- D Chez *E. coli*, c'est l'excinucléase ABC qui réalise la NER (excision-réparation de plusieurs nucléotides)
- E Le système de réparation guidé par les groupes -CH₃ permet de corriger les mésappariements commis lors de la réplication et ayant échappé à la fonction d'édition de l'ADN polymérase

QUESTION N° 26 (2 points)

La méthylation de l'ADN

- A S'effectue sur le brin fils d'ADN néo-synthétisé avec un temps de retard par rapport à la réplication
- B Est un mécanisme pouvant réguler l'expression de certains gènes chez les eucaryotes
- C Est un mécanisme permettant de réguler l'initiation de la réplication chez les procaryotes
- D S'effectue uniquement sur certains A ou C chez les procaryotes et sur certains C chez les eucaryotes
- E Permet lors de la réparation guidée par les groupes -CH₃ d'identifier le brin qui doit être corrigé, c'est-à-dire le brin méthylé

QUESTION N° 27 (1 point)

Lors du jeûne

- A Il n'y a plus de dépense énergétique
- B La néoglucogénèse se met en route après la mobilisation des réserves en glycogène
- C Le glycogène musculaire participe au maintien de la glycémie
- D Le cycle de Krebs tourne à cause des apports de la β -oxydation
- E Les corps cétoniques se forment à partir des produits de la glycolyse

QUESTION N° 28 (1 point)

A propos de la glycolyse,

- A La glycolyse produit 2 molécules de pyruvate à partir d'1 molécule de glucose
- B 2 molécules d'ATP sont formées au cours de la glycolyse
- C 2 molécules d'ATP sont consommées au cours de la glycolyse
- D il existe des phosphorylations liées au substrat
- E 2 molécules de NAD réduit sont produites dans le cytoplasme lors de la glycolyse

QUESTION N° 29 (1 point)

Acétyl CoA et Cycle de Krebs

- A L'acétylCoA entrant dans le cycle de Krebs peut provenir du pyruvate par une décarboxylation oxydative réalisée par la pyruvate déshydrogénase
- B L'acétylCoA entrant dans le cycle de Krebs peut provenir de l'alanine
- C L'acétylCoA entrant dans le cycle de Krebs se condense avec de l'oxaloacétate pour donner du citrate
- D L'acétylCoA entrant dans le cycle de Krebs peut provenir de la bêta-oxydation des acides gras
- E L'acétylCoA entrant dans le cycle de Krebs peut provenir des corps cétoniques

QUESTION N° 30 (1 point)

A propos du cycle de Krebs

- A Les réactions d'oxydoréduction se font toutes avec le NAD^+ , $\text{NADH}+\text{H}^+$ comme coenzyme
- B Il est alimenté par la β -oxydation des acides gras
- C Il est alimenté par les produits de la glycolyse
- D Il est alimenté par la transamination de certains aminoacides
- E Lors de certaines étapes il peut exister des phosphorylations liées au substrat

QUESTION N° 31 (2 points)

A propos du cycle de Krebs

- A Les 2 atomes de carbone de l'acétylCoA entrant dans le cycle de Krebs seront éliminés sous forme de CO₂
- B L'oxaloacétate peut provenir du pyruvate
- C L'oxaloacétate peut provenir du malate
- D L'oxaloacétate peut provenir de l'acétylCoA
- E L'oxaloacétate peut provenir de l'aspartate par transamination

QUESTION N° 32 (1 point)

A propos de la β -oxydation des acides gras

- A Les acides gras doivent entrer dans la mitochondrie pour y subir la β -oxydation
- B Le passage de la membrane mitochondriale se fait grâce à une navette à carnitine
- C La β oxydation produit de l'ATP et du NADH + H⁺
- D Les acides gras insaturés ne peuvent pas subir de β oxydation
- E La finalité de la β oxydation est de produire du CO₂ et de l'eau

QUESTION N° 33 (1 point)

A propos de la néoglucogénèse,

- A Le pyruvate permet la production de glucose
- B Certains aminoacides, dont l'alanine, permettent la production de glucose via le pyruvate
- C L'acétylCoA provenant des acides gras permet la production de glucose
- D L'acide lactique peut permettre une production de glucose
- E La mise en route de la néoglucogénèse implique l'existence d'une navette à oxalo-acétate pour sortir de la mitochondrie

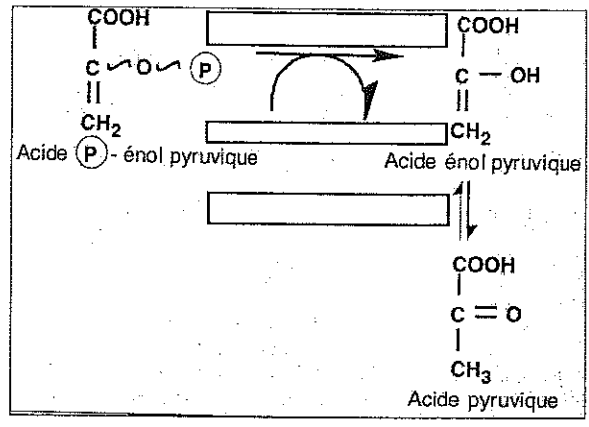
L'énoncé ci-dessous ainsi que tous les énoncés des questions suivantes peuvent servir à répondre aux questions 34 à 52.

A la fin du fascicule, les trois séquences correspondent soit à des séquences d'ADNc soit à des séquences d'ADN génomique. Elles concernent une enzyme impliquée dans le métabolisme du glucose. Les enzymes, hépatique et érythrocytaire, sont codées par le même gène. La séquence protéique signalée dans la séquence génomique correspond à l'enzyme qui s'exprime de façon spécifique dans la lignée érythrocytaire (réticulocytes, globules rouges,...). La séquence 2 correspond au début de la séquence de l'enzyme qui s'exprime dans le foie. Cette enzyme, qu'elle soit érythrocytaire ou hépatique, a une séquence C-terminale identique à partir de l'acide aminé 34 de la séquence 3. Tous les exons contiennent

une séquence codante. Les séquences 1 et 3 sont complètes. Les séquences introniques ne sont pas toujours complètes, mais la numérotation initiale a été maintenue.

QUESTION N° 34 (1 point)

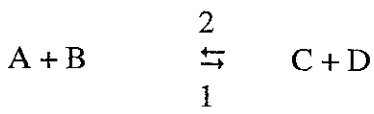
Le gène étudié code l'enzyme impliquée dans la cascade ci-dessous.



- A Le passage phospho-énol pyruvate – pyruvate pourrait être réversible
- B L'ATP peut être un inhibiteur allostérique de cette activité enzymatique
- C Cette réaction est une phosphorylation oxydative
- D Cette réaction est une phosphorylation liée au substrat
- E L'enzyme impliquée dans cette réaction est la pyruvate kinase

QUESTION N° 35 (1 point)

L'enzyme du problème catalyse la réaction suivante dont la variation d'énergie libre ΔG_0 est égale à -5 kcal/mol dans le sens 1 :



Vous déduisez de ces informations que

- A la réaction est « spontanée » (avec la signification « observable à une vitesse significative ») en l'absence d'enzyme
- B la réaction est significativement réversible
- C l'énergie d'activation de la réaction est égale à 5 kcal/mol
- D la réaction est d'ordre 2 dans le sens 1 en présence d'une concentration saturante du composé B.
- E sachant de plus que la réaction décrite est la somme de 2 réactions élémentaires dont l'une a un ΔG_0 égal à -12 kcal/mol dans le sens 1, cette réaction est susceptible de produire de l'ATP à partir d'ADP.

Enoncé pouvant servir à répondre aux questions 36 à 37.

Afin d'optimiser les conditions du dosage, vous calculez le K_M de cet enzyme pour le substrat A. Pour cela, vous réalisez les mesures suivantes :

Substrat A (mM)	Vitesse (unités arbitraires)	
0	0	
1	7,5	
2	12	
3	15	
7	21	
9	22,5	
12	24	
20	26,1	

Pour vous aider à répondre aux questions suivantes, une feuille de papier quadrillée est jointe à la fin du fascicule.

QUESTION N° 36 (1 point)

La vitesse maximale de la réaction est égale à (en unité arbitraire):

- A 20
- B 25
- C 30
- D 35
- E autre solution

QUESTION N° 37 (1 point)

Le K_M de l'enzyme pour le substrat A (en mM) est égal à:

- A 2
- B 3
- C 4
- D 6
- E autre solution

QUESTION N° 38 (2 points)

A l'usage, la mesure de l'activité de cet enzyme s'avère peu reproductible et vous émettez l'hypothèse que des contaminants, type métaux lourds, puissent contaminer le milieu réactionnel. Vous testez de nouveau l'activité de l'enzyme en présence d'EDTA (un agent qui complexe les métaux lourds) et obtenez les valeurs suivantes indiquées dans le tableau.

Pour répondre à cette question, vous pouvez transformer et tracer les données sur la même courbe que précédemment

Substrat A (mM)	Vitesse (unités arbitraires)	
0	0	
1	6,7	
2	10	
3	12	
7	15,6	
9	16,4	
12	17,1	
20	18,2	

A partir de ces résultats, vous déduisez que :

- A l'ajout d'EDTA augmente l'activité de l'enzyme
- B la vitesse maximale de l'enzyme est augmentée en présence d'EDTA
- C le K_M de l'enzyme pour le substrat A est augmentée en présence d'EDTA
- D l'hypothèse de la contamination de l'enzyme par les métaux lourds est validée par l'expérience
- E l'EDTA se comporte comme un inhibiteur incompétitif de l'enzyme.

QUESTION N° 39 (3 points)

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

- A L'enzyme hépatique est une protéine de 543 acides aminés (incluant la méthionine)
- B Onze exons codent l'enzyme hépatique
- C L'enzyme érythrocytaire est une protéine de 574 acides aminés
- D Onze exons codent l'enzyme érythrocytaire
- E Le site donneur de tous les introns n'est pas toujours CAG

QUESTION N° 40 (3 points)

- A Le transcrit primaire, qui code l'enzyme érythrocytaire, ne comprend pas l'exon 1 qui code la partie N-terminale de l'enzyme hépatique
- B Le transcrit primaire, qui code l'enzyme hépatique, est plus court que celui qui code l'enzyme érythrocytaire (sans tenir compte de la partie 3' non codante)
- C Il existe un épissage alternatif dans le foie
- D S'il existe un épissage alternatif dans l'un des deux tissus, il est favorisé par l'absence de la séquence consensus du site accepteur de l'intron qui précède l'exon épissé
- E Si les deux enzymes, érythrocytaire et hépatique, sont des isoenzymes, leur activité enzymatique se trouve dans la partie peptidique allant de l'acide aminé 34 à l'extrémité C-terminale (numérotation de la séquence 1)

QUESTION N° 41 (1 point)

- A Les minisatellites de l'ADN hautement répétitif sont des polymorphismes multialléliques
- B Les microsatellites ne sont caractérisables qu'après amplification PCR
- C Les rétroposons sont des polymorphismes multialléliques
- D Les séquences Alu sont concentrées au niveau des télomères des chromosomes
- E L'ADN moyennement répété n'est jamais codant

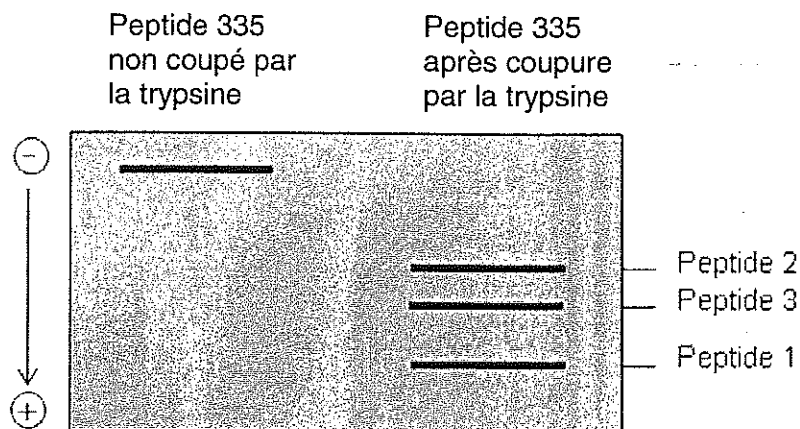
QUESTION N° 42 (3 points)

Il existe un microsatellite dans un intron. Quelles sont les amorces suivantes qui permettent d'amplifier spécifiquement ce microsatellite (toutes les amorces sont situées dans une séquence continue) ?

- A 5' AGCAAGCAAGCAAGCAAGCA 3'
- B 5' CTCAGCCTCCCAAAGTGCTG 3'
- C 5' AGGAGGTCACGGCTGCAGTG 3'
- D 5' TGCTTGCTTGCTTGCTTGCT 3'
- E 5' CAGCACTTTGGGAGGCTGAG 3'

L'énoncé suivant peut servir à répondre aux questions 43 à 45.

La séquence peptidique de l'enzyme érythrocytaire a été réalisée. La protéine a tout d'abord été coupée par du bromure de cyanogène générant ainsi plusieurs fragments peptidiques. L'un de ces fragments peptidiques commence par la valine en position 335 et est appelé peptide 335. Ce peptide 335 est purifié et soumis à une digestion par la trypsine. L'analyse des fragments obtenus a été réalisée en électrophorèse SDS-PAGE 1D :



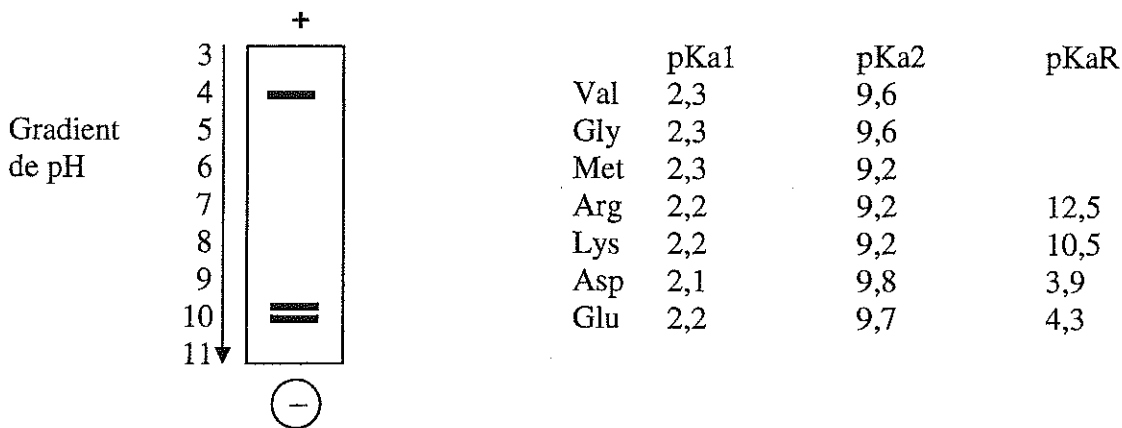
QUESTION N° 43 (2 points)

On en déduit que

- A Le peptide 335 est composé de 20 acides aminés
- B La trypsine coupe après les acides aminés à noyau aromatique
- C Un des peptides obtenus après digestion par la trypsine contient 11 acides aminés
- D Si on coupe le peptide 335 par la chymotrypsine, on obtient un pentapeptide et un peptide de 16 acides aminés
- E Un autre fragment peptidique obtenu après coupure au bromure de cyanogène commence par l'isoleucine en position 378. Ce peptide coupé par la trypsine, donne un dipeptide, deux tripeptides et un peptide de 18 acides aminés

QUESTION N° 44 (2 points)

Le mélange des peptides obtenus après coupure par la trypsine du peptide 335 a été analysé par isoélectrofocalisation (IEF). Les valeurs de pK d'acides aminés présents dans les peptides sont mentionnées ci-dessous



Quel peptide est sous forme zwitterionique

- A peptide 1 à pH 4
- B peptide 1 à pH 10
- C peptide 3 à pH 10
- D peptide 2 à pH 4
- E peptide 2 à pH 4,5

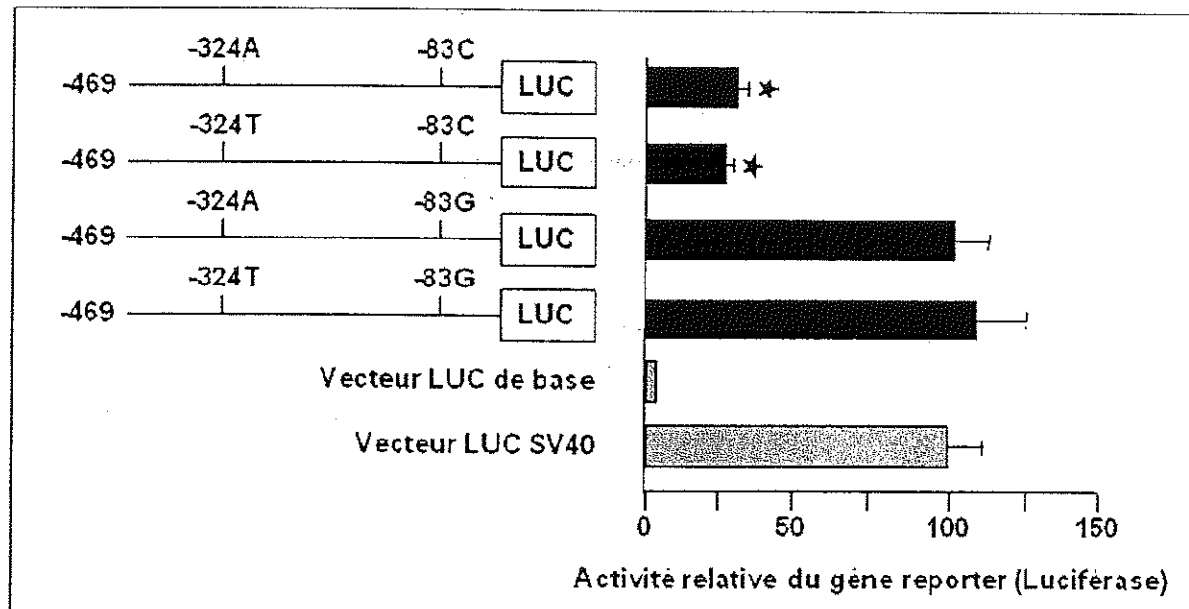
QUESTION N° 45 (1 point)

Concernant les acides aminés on peut dire que

- A L'acide aminé en position 381 donne une couleur pourpre en réaction avec la ninhydrine
- B La glutamine est un acide aminé à chaîne latérale acide
- C La proline peut être hydroxylée
- D La leucine n'est pas un acide aminé essentiel
- E L'isoleucine présente 4 stéréoisomères

Enoncé pouvant servir à répondre aux QUESTIONS 46 à 50.

Les mutations du gène de la séquence 1 donnent une atteinte de la lignée érythrocytaire et une anémie hémolytique grave. Un patient ne présente pas d'anomalies du gène proprement dit, mais deux changements de nucléotides à l'état homozygote: -324T>A et -83G>C (la numérotation -1 correspond au nucléotide précédent le nucléotide A du codon d'initiation ATG). Pour démontrer le caractère pathogène de ces mutations, une première expérience est réalisée en utilisant une lignée cancéreuse d'érythrocytes (K562). Le résultat est résumé sur la figure ci-dessous. La présence d'une étoile montre que le résultat est significativement différent de celui du contrôle positif.



QUESTION N° 46 (2 points)

A propos de cette expérience,

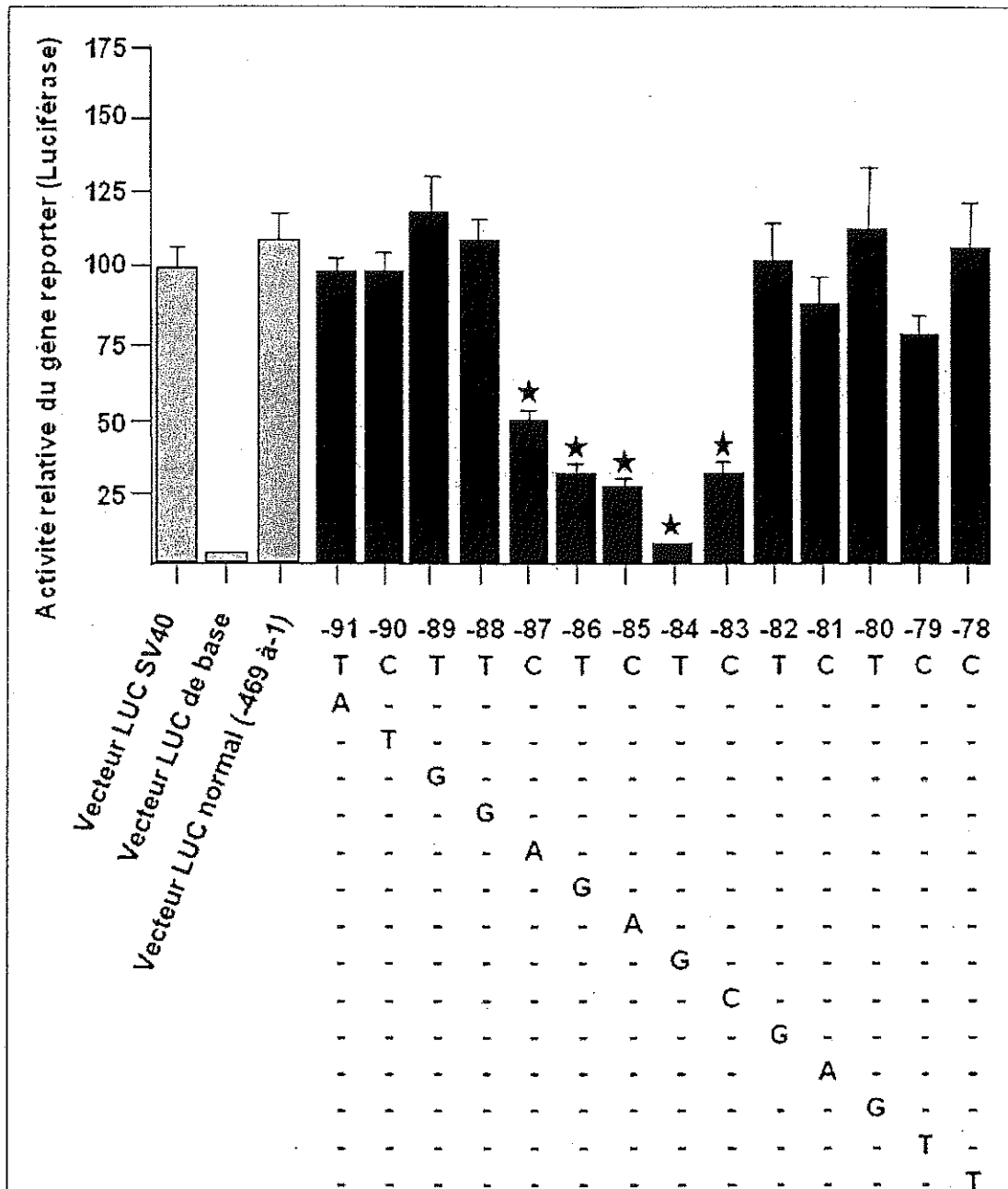
- A elle consiste à transfecter des vecteurs contenant un gène reporter, le gène luciférase, dans une lignée sanguine spécifique
- B le vecteur LUC de base sert de contrôle positif
- C le vecteur LUC SV40 sert de contrôle négatif
- D les autres vecteurs ont en amont du gène Luciférase une séquence correspondant en partie à l'extrémité de la séquence 1
- E elle suggère l'existence d'un enhancer du gène de la séquence 1

QUESTION N° 47 (2 points)

Après cette expérience et en tenant compte de toutes les données précédentes du problème, on peut dire que

- A le nucléotide -83G se trouve dans la partie non codante du gène
- B les deux changements de nucléotides sont pathogènes
- C un seul changement est un variant non pathogène
- D le changement -83G>C est pathogène
- E il n'existe pas de boîte TATA dans cette portion d'ADN étudiée

Le même type d'expérience est réalisé. En dehors des vecteurs contrôles (LUC SV40 et LUC de base), les autres vecteurs contiennent tous un fragment d'ADN, allant du nucléotide -469 au nucléotide -1 de la séquence 1, soit identique, soit avec une seule différence. Par exemple, cette différence pour le vecteur -91 est le changement du nucléotide -91T en A. Le résultat est résumé sur la figure ci-dessous. La présence d'une étoile montre que le résultat est significativement différent de celui du contrôle positif.



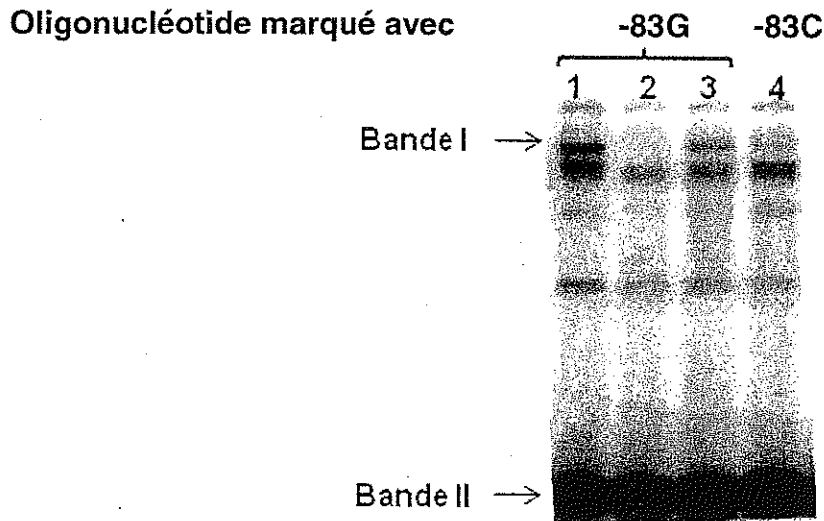
Après cette 2^{ème} expérience et en tenant compte des toutes les données précédentes du problème, on peut dire que

- A cette expérience a permis de démontrer l'existence d'un facteur de transcription
- B il existe un « enhancer »
- C le motif de cet « enhancer » est CTTCTC
- D cet « enhancer » est situé dans la partie 5' non codante (5'UTR)
- E cet « enhancer » va lier l'AMP cyclique

Enoncé pouvant servir à répondre aux deux QUESTIONS suivantes

Une 3^{ème} expérience est faite pour confirmer que cette mutation est bien délétère. On a incubé des extraits des cellules de la lignée K562 originale (c'est-à-dire non transfectée) avec un oligonucléotide marqué au Phosphore 32 en utilisant du γ P32ATP. Cet oligonucléotide contient la séquence précédente avec à la position -83 soit le nucléotide G (puits 1, 2 et 3) soit le nucléotide C (puits 4) en absence ou en présence d'une concentration 1000 fois plus élevée d'un oligonucléotide froid.

Le résultat se trouve sur la figure ci-dessous qui est une autoradiographie.



QUESTION N° 49 (1 point)

- A Les extraits sont mitochondriaux
- B L'oligonucléotide a été marqué par une DNA polymérase
- C C'est un western blot
- D Les bandes ont été rendues visibles par coloration au bromure d'éthidium
- E Cette expérience est une étude de retardement de migration sur gel « electrophoretic mobility shift assays »

QUESTION N° 50 (2 points)

Les différentes lignes 1 à 4 démontrent que seulement la bande I est retardée sur ce gel. Donc on peut en déduire que les extraits cellulaires et l'oligonucléotide marqué ont été incubés avant d'être déposé

- A avec rien pour la ligne 1
- B avec l'oligonucléotide froid à fortes concentrations contenant le nucléotide G pour la ligne 2
- C avec l'oligonucléotide froid à fortes concentrations contenant le nucléotide C pour la ligne 3
- D avec rien pour la ligne 4
- E la bande II correspond à l'oligonucléotide marqué lié à aucune protéine

QUESTION N° 51 (1 point)

La régulation de l'activité d'un enzyme d'une voie métabolique peut dépendre de

- A la disponibilité en coenzyme
- B l'affinité de l'enzyme pour son substrat
- C des facteurs régulant l'expression de son gène
- D de phosphorylations post-traductionnelles
- E de l'allostérie

QUESTION N° 52 (2 points)

L'enzyme hépatique, enzyme clef dans le métabolisme du glucose, est soumise à une régulation fine par les différents mécanismes. L'enzyme active est sous la forme de tétramère. La partie N-terminale, en particulier le peptide composé des acides aminés 7 à 12, joue un rôle important dans l'interaction entre les sous-unités. La phosphorylation de l'un de ces acides aminés modifie l'affinité de l'enzyme pour le phospho-énol-pyruvate. Sachant que la protéine hépatique est régulée par une hormone qui agit en liant un récepteur à 7 passages transmembranaires, on peut dire que cette phosphorylation

- A se fait sur l'acide aminé 7
- B se fait sur l'acide aminé 10
- C modifie la structure quaternaire de l'enzyme
- D est une régulation covalente de l'enzyme
- E est aussi une régulation de la transcription du gène codant cette enzyme

Séquence 1

TCTTTCTTCAGGCTCCAGCCCCACCCTACAGCCCCTGCTCCCTGGATTCACTAGAGCTAACTTCAGTAAAGTACAAAGAA 80
AATGGGGCCATATGACTGGCCAAAAAATAATCTATTACCGTGGATGACCAGATAGTATGAATGGATTGAAAATTTAT 160
CAGAAAAAAGGATGAGAGGAAATGCCAGGAGATGAGGGCAGAGAGCAGGCCGTTCTGGGGGAGGGATTCTGTGGGGACA 240
GGGTGGCCTACTGGGTGTGCCCCTTTTTCTCTTCTGTCTCCCTTAGATAAGACCAGCAGTTTTGTTCATCTCTCCCTCT 320
CATTCATGGTCCCAGCCCCAGGCCACACTGAAAGCATG TCG ATC CAG GAG AAC ATA TCA TCC CTG 389
M S I Q E N I S S L 10
CAG CTT CGG TCA TGG GTC TCT AAG TCC CAA AGA GAC TTA GCA AAG TCC ATC CTG ATT GGG 449
Q L R S W V S K S Q R D L A K S I L I G 30
GCT CCA GGA GGTAAGAAGGGGAGACAGAAGCCATGGAACATAGGAGGAAAATGAGGGTGAAACTAGGAGCCAGGGT 526
A P G 33
GGAGGGCATAAATGATCCACATCAGCCACTGGCTAGGTGGGTTTTGGAGAGGAACGTACGTTCTTCAGAGCCTCCCCTGT 606
GTTAAATTATGGACCCTGGCCTGGGTCTTTTTCCAGGCCCTATAGGCAGGCCAGAGCCACAGCATGTAAGCCACGGGGCAC 686
TCCCCTGGTTCCCTGGACTCTGGCCCCCTGGCATAACAGGGCTTCCAATGGAACAGGAGACAGTGGTGACACTTTAACCAGTC 766
TGCAGAACTGATCCCCAGCCCAGCTGGGCTCATGCCCTCTGACAACCCAACAGTGTGGAGCAGACCCACAGAGAGGGAGA 846
CCCAGAGAGGTGTGTCAGTGGCATGGAAGGTGCGGCTGGAATCGGGGGCTCCTCTGAACTGGGATGGGTCAAGCTACAGGG 926
ACCTCTGTGTCTGTAGCAGTTTGTAGAGCCTGGGGGAGACTCAGAGGATGGGGTGGGGAAGCCAGCCAGTAGCCAGGGGT 1006
(...)ATAGGATCCTGTGACATAATAAAATAATATATGCATGATGCCAGCTCATAAGAAGGGAAGGAACAGAGGGTAT 1406
GCTGAGAGACGGAAGGCATGGGGAGGAGGAGGAGTGCATGACAGTCCCTGAGCCCCCTTCTACCACAGGG CCA GCG 1482
G P A 36
GGG TAT CTG CGG CGG GCC AGT GTG GCC CAA CTG ACC CAG GAG CTG GGC ACT GCC TTC TTC 1542
G Y L R R A S V A Q L T Q E L G T A F F 56
CAG CAG CAG CAG CTG CCA GCT GCT ATG GCA GAC ACC TTC CTG GAA CAC CTC TGC CTA CTG 1602
Q Q Q Q L P A A M A D T F L E H L C L L 76
GAC ATT GAC TCC GAG CCC GTG GCT GCT CGC AGT ACC AGC ATC ATT GCC ACC ATC GGTAAGCA 1664
D I D S E P V A A R S T S I I A T I 94
CTCCCATCCCCCTGCAGCCACACAGGCCCTATTGGTATTTCTTGAGGTGCTTCTTTCATCTTTTTGTCTCCTTTGAGACTTC 1744
(...)CCAGGAGGTCACGGCTGCAGTGAATCATGACGCCACTGACTCCAGCCTAGGTGACAGACGAGACCCCTAGAG 2544
AGAAAGAGAGAAAGAAAGAAAGAAAGGAAAGAAAGAAAGAAAGAGACAGAGAGAAAGGAAGGAAGGAGGAGGGAG 2624
GGAGGGAAGGAAGGAAGGAAGAAAGCAAGCAGGCAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGGAAGGAAGGAAGGAAGGA 2704
AAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAG 2784
GAAAGAAAGAAAGAAAGAGTGAAGTGGCCGGGCATGGTGCTCTTGCCCTATAATCCCAGCACTTTTGGGAGGCTGAGG 2864
(...)TGAGGGCTTCTGAGAATGGTAAATGGGTTGGGTTGGTTCCTCTCATGTTCTGGGGGAAACGTTGTCTGAACGTGA 5984
ATCTCTGGTTCTAGGG CCA GCA TCT CGC TCC GTG GAG CGC CTC AAG GAG ATG ATC AAG GCC GGG 6048
G P A S R S V E R L K E M I K A G 111
ATG AAC APT GCG CGA CTC AAC TTC TCC CAC GGC TCC CAC GAG GTGCGGGACGGGCCCGCCGGGCAG 6113
M N I A R L N F S H G S H E 125
TGGGTGGGGCAGGAGGATGCCTCGAGGTCCTGGCCACCTTCCCCTGAAACCCCTCGTCCGCTCCCTCCCCAGTAC CAT 6192
Y H 127
GCT GAG TCC ATC GCC AAC GTC CGG GAG GCG GTG GAG AGC TTT GCA GGT TCC CCA CTC AGC 6252
A E S I A N V R E A V E S F A G S P L S 147
TAC CGG CCC GTG GCC ATC GCC CTG GAC ACC AAG GGA CCG GAG ATC CGC ACT GGG ATC CTG 6312
Y R P V A I A L D T K G P E I R T G I L 167
CAG GGGGTGAGCAGTGGGGCTGGGACTCGCTGGGCCAGGGCCGAAAGGGCGCCCTGTAGGGTTGGGCCAGGCCTG 6390
Q G 169
GGCAGGGGCGGGTCCCGGACTCCGGGGCTCAGAACTCACATCTCCTCTGGCTCCCTCCCTTAGGGT CCA GAG TCG 6464
G P E S 173
GAA GTG GAG CTG GTG AAG GGC TCC CAG GTG CTG GTG ACT GTG GAC CCC GCG TTC CGG ACG 6524
E V E L V K G S Q V L V T V D P A F R T 193
CGG GGG AAC GCG AAC ACC GTG TGG GTG GAC TAC CCC AAT ATT GTC CGG GTC GTG CCG GTG 6584
R G N A N T V W V D Y P N I V R V V P V 213
GGG GGC CGC ATC TAC ATT GAC GAC GGG CTC ATC TCC CTA GTG GTC CAG AAA ATC GGTGCGGA 6646
G G R I Y I D D G L I S L V V Q K I 231
CGCGCCTCCCGCCCTGACCACATCCGTGCGCTGGGCACATTCCCTTCTCCTTGGGCTCCCCCATCAGCCCTCAGACCCGATC 6726
(...)CTGACCAGCTGGCTCTTTCCATGTCCCGAGGC CCA GAG GGA CTG GTG ACC CAA GTG GAG AAC 7034
G P E G L V T Q V E N 242
GGC GGC GTC CTG GGC AGC CGG AAG GGC GTG AAC TTG CCA GGG GCC CAG GTG GAC TTG CCC 7094
G G V L G S R K G V N L P G A Q V D L P 262
GGG CTG TCC GAG CAG GAC GTC CGA GAC CTG CGC TTC GGG GTG GAG CAT GGG GTG GAC ATC 7154
G L S E Q D V R D L R F G V E H G V D I 282
GTC TTT GCC TCC TTT GTG CGG AAA GCC AGC GAC GTG GCT GCC GTC AGG GCT GCT CTG GGT 7214
V F A S F V R K A S D V A A V R A A L G 302
CCG GAA GGA CAC GGC ATC AAG ATC ATC AGC AAA ATT GAG AAC CAC GAA GGC GTG AAG AGGT 7275
P E G H G I K I I S K I E N H E G V K R 322

GAGGCTTGGGCTCTGTTCCCCTTCGGCCCTGTGCTATTCCCCATCACCTTTCTTCTCCTGCCTGCCTCTGCCTTGATTC 7355
 TCCCAACCTCTCAGG TTT GAT GAA ATC CTG GAG GTG AGC GAC GGC ATC ATG GTG GCA CGG GGG 7418
 F D E I L E V S D G I M V A R G 338
 GAC CTA GGC ATC GAG ATC CCA GCA GAG AAG GTT TTC CTG GCT CAG AAG ATG ATG ATT GGG 7478
 D L G I E I P A E K V F L A Q K M M I G 358
 CGC TGC AAC TTG GCG GGC AAG CCT GTT GTC TGT GCC ACA CAGGTCTGGAGTGAGGCCTTGAGGGTTCCG 7545
 R C N L A G K P V V C A T Q 372
 GCACCTCTGTGGGTTTTAGGGACACCTGTGGGTGAATACCCACACTGTAGGGGTTTTATTTTGTGTTTTGTTTTTTGAG 7625
 (...)GGTCCCAGTCACAGTGTGAGTCTACAACCTTGACATCCACGCTGTCCCCAG ATG CTG GAG AGC ATG 8179
 M L E S M 377
 ATT ACC AAG CCC CGG CCA ACG AGG GCA GAG ACA AGC GAT GTC GCC AAT GCT GTG CTG GAT 8239
 I T K P R P T R A E T S D V A N A V L D 397
 GGG GCT GAC TGC ATC ATG CTG TCA GGG GAG ACT GCC AAG GGC AAC TTC CCT GTG GAA GCG 8299
 G A D C I M L S G E T A K G N F P V E A 417
 GTG AAG ATG CAG CAT GCG GTAGGAGCTCAGAATGAAAAGCAAATGGGCCAGGGAACCAAATCCCTTCCATACC 8372
 V K M Q H A 423
 CCAGTGCCCCCTTCCCAGACTAACATTCTGGCACCTGCAG ATT GCC CGG GAG GCA GAG GCC GCA GTG TAC 8441
 I A R E A E A A V Y 433
 CAC CGG CAG CTG TTT GAG GAG CTA CGT CGG GCA GCG CCA CTA AGC CGT GAT CCC ACT GAG 8501
 H R Q L F E E L R R A A P L S R D P T E 453
 GTC ACC GCC ATT GGT GCT GTG GAG GCT GCC TTC AAG TGC TGT GCT GCT GCC ATC ATT GTG 8561
 V T A I G A V E A A F K C C A A A I I V 473
 CTG ACC ACA ACT GGC CGGTGAGGGGGATATTGGGAATGTCCAGATGGAGCTTTGGGTGAGGGGTGGGCTGGGACG 8636
 L T T T G R 479
 GGCCCCAGGCTTGGGTTTGTCTGGTCACCAGGGGTGAAGAGTGTCCACCTGAGACAAGAGGAGAGGCAGCAATGACAGC 8716
 (...)CTTTCTCGTTTACCACCTTTCTTGCTGTTCTGGGCTGACCTTCTCTGCCTCCTCCAGC TCA GCC CAG CTT 9830
 S A Q L 483
 CTG TCT CGG TAC CGA CCT CGG GCA GCA GTC ATT GCT GTC ACC CGC TCT GCC CAG GCT GCC 9890
 L S R Y R P R A A V I A V T R S A Q A A 503
 CGC CAG GTC CAC TTA TGC CGA GGA GTC TTC CCC TTG CTT TAC CGT GAA CCT CCA GAA GCC 9950
 R Q V H L C R G V F P L L Y R E P P E A 523
 ATC TGG GCA GAT GAT GTA GAT CGC CGG GTG CAA TTT GGC ATT GAA AGT GGTGAGCTACCTAGAC 10014
 I W A D D V D R R V Q F G I E S 539
 CTTCCCTGCCACTCCTACCATTGTATCAGGAGCCCCCAACCAGCTTCCCATACCCACTCAAAGGGCCTTGCCCTCTCT 10094
 (...)TTCTTTCCCTCCCCCAGGA AAG CTC CGT GGC TTC CTC CGT GTT GGA GAC CTG GTG ATT GTG 11120
 G K L R G F L R V G D L V I V 554
 GTG ACA GGC TGG CGA CCT GGC TCC GGC TAC ACC AAC ATC ATG CGG GTG CTA AGC ATA TCC 11180
 V T G W R P G S G Y T N I M R V L S I S 574
 TGAGACGCCCTCCCTCCTCTGGCCCAGCCTACCCTTGTACCCCATCCCTTCTCCCCAGTCTACGTTCTCCAGCCCAC 11259
 *
 ACCCTCCAAAGCCCCACCTTTAAGTCTCTCTTCTATTTCTGACCCTCCCTACCTGAGGCCTATCTGAGACTATAAC 11339
 TGTCATCTAGCCCCCTTCGAGGTTGCCCTTCCCCATCTCCATTTACACAGGTCTGAAAGTCTGTGTCCAATTATGCAC 11419
 TGGCCACCCAACAGCACCAATTGTACATTCCCTGCATCCAATCTGCTCAGCAGGCCCTAAGATGCCTTGAGTCTTTAATC 11499
 CCAGTTTGGCTGGTTAATTCATAACCCCAGGCATCCATCCCTTGGGGTGGGGGAGAGGGGAGACAGGGCAATCTTGTC 11579
 CACAGTCTCCCATTCTCATATGTAGCCCTCATGATAATCTGGGCATCTCGTGCCAGGGCAGGCTACCCCTTCATGGTGAC 11659
 TAACAGTTACATGAAAGTCCACGCTTTTGGGAAAACCTGGGTGGGATGGATGCTGGGGAGAAGTGAGGGCTGGGCAGCTGA 11739
 TTTTGTCACTGTCTTCAACCTCCGTGCTGGGCTTGTAGACCACTGCTCCTGGCTGCTCTCATGCCTGCCTGATACCCTG 11819
 CTTGGTCAAATCCCCGGCTGCTTCTTCTGCACCCAGAAATTCCTTCCCACCTCATGTTGTTCCCACACACAAACCAAGAG 11899
 CAAAAATGAGTGTGTCTATTTTATATTTAAACCCAGCTGTTTGGAGCAATTATAAACTTCTCCCACACACCAAGAAG 11979
 CCCAGAACTCCCACCCAGAAGGAAAGGAGACTTAGGGTCTGGTCCCACAGTCTTTAATGCTGTAGAGTAGGAGAGGGG 12059
 ACAGGCAGAGTGAGGGTGGTAAAGGACTACTTTGTCCCTGAGAAGGCAGAGGTGCTGGCTGGCCTGCCCTTCCCAGGC 12139
 TTGGATACTTTGGGCCTTTCCCTTATTCCTGCACCAACAGCAAACTCAGAAGGAAAAAACAACAAACTCTAAAGGTA 12219
 AACCGTCTCTTCTCCCTCTCTCATGTGGCTCCTCCTGCCCTACTTGGGAGAAGGTTCAAGTATTGCGCTGATGGGTTT 12299
 GGGCAGGACCAAGAGGCTGGCATGGAGAGGCCCTGCCTCCTCTACTCCTCTGTCTCCTTACCTGAAAAGGAGGGGA 12379
 GGGATGGATAAAGAAATGGGTAAACAAAATTAATTGGTAACACATAAAGTTAGTAAATGAATAAATAAATAAATAAAT 12459
 GAATAAATAAACAAGCGAAGAAAAAATATCACAAAGGATTCAGCCATTTGCCCTCCACCGGGGGGATCTAGGCTGG 12539
 CATATTAATAAGGAGGTGCCAACTACCCCTTAACTTTTAGGGGCTCAGACTGGGGCAGAGGGTACAGGGAAGAGGAAGC 12619
 TCGCAGTTTACAAAAGATGGTCTACACAGGACAGAGACTGCAGGGAACCTTAGAAGTATGTTCCCACTCAGAGGGTAGA 12699
 CACAGAGTGTCCACAGGTGGCAGTGAGCGGGTAAAAGTGATACCCACACTCAGGACCCAAGACATCTGCTGACAGCAAT 12779

Séquence 2

ACTTTAACCAGTCTGCAGAACTGATCCCCAGCCCAGCTGGGCCTCATGCCTCTGACAACCCAACAGTGTGGAGCAGACCC 80
ACAGAGAGGGGAGACCCAGAGAGGTGTGCAGTGGCATG GAA GGG CCA GCG GGG TAT CTG CCG CGG GCC AGT 150
GTG GCC CAA CTG ACC CAG GAG CTG GGC ACT GCC TTC TTC CAG CAG CAG CAG CTG CCA GCT 210
V A Q L T Q E L G T A F Q Q Q Q L P A 32
GCT ATG GCA GAC ACC TTC CTG GAA CAC CTC TGC CTA CTG GAC ATT GAC TCC GAG CCC GTG 270
A M A D T F L E H L C L L D I D S E P V 52
GCT GCT CGC AGT ACC AGC ATC ATT GCC ACC ATC GGG CCA GCA TCT CGC TCC GTG GAG CGC 330
A A R S T S I I A T I G P A S R S V E R 72
CTC AAG GAG ATG ATC AAG GCC GGG ATG AAC ATT GCG CGA CTC AAC TTC TCC CAC GGC TCC 390
L K E M I K A G M N I A R L N F S H G S 92
CAC GAG TAC CAT GCT GAG TCC ATC GCC AAC GTC CGG GAG GCG GTG GAG AGC TTT GCA GGT 450
H E Y H A E S I A N V R E A V E S F A G 112

Séquence 3

CATTCCATGGTCCCGCAGCCCCAGGCCACACTGAAAGCATG TCG ATC CAG GAG AAC ATA TCA TCC CTG 69
CAG CTT CGG TCA TGG GTC TCT AAG TCC CAA AGA GAC TTA GCA AAG TCC ATC CTG ATT GGG 129
Q L R S W V S K S Q R D L A K S I L I G 30
GCT CCA GGA GGG CCA GCG GGG TAT CTG CGG CGG GCC AGT GTG GCC CAA CTG ACC CAG GAG 189
A P G G P A G Y L R R A S V A Q L T Q E 50
CTG GGC ACT GCC TTC TTC CAG CAG CAG CAG CTG CCA GCT GCT ATG GCA GAC ACC TTC CTG 249
L G T A F F Q Q Q Q L P A A M A D T F L 70
GAA CAC CTC TGC CTA CTG GAC ATT GAC TCC GAG CCC GTG GCT GCT CGC AGT ACC AGC ATC 309
E H L C L L D I D S E P V A A R S T S I 90
ATT GCC ACC ATC GGG CCA GCA TCT CGC TCC GTG GAG CGC CTC AAG GAG ATG ATC AAG GCC 369
I A T I G P A S R S V E R L K E M I K A 110
GGG ATG AAC ATT GCG CGA CTC AAC TTC TCC CAC GGC TCC CAC GAG TAC CAT GCT GAG TCC 429
G M N I A R L N F S H G S H E Y H A E S 130
ATC GCC AAC GTC CGG GAG GCG GTG GAG AGC TTT GCA GGT TCC CCA CTC AGC TAC CGG CCC 489
I A N V R E A V E S F A G S P L S Y R P 150
GTG GCC ATC GCC CTG GAC ACC AAG GGA CCG GAG ATC CGC ACT GGG ATC CTG CAG GGG GGT 549
V A I A L D T K G P E I R T G I L Q G G 170
CCA GAG TCG GAA GTG GAG CTG GTG AAG GGC TCC CAG GTG CTG GTG ACT GTG GAC CCC GCG 609
P E S E V E L V K G S Q V L V T V D P A 190
TTC CGG ACG CGG GGG AAC GCG AAC ACC GTG TGG GTG GAC TAC CCC AAT ATT GTC CGG GTC 669
F R T R G N A N T V W V D Y P N I V R V 210
GTG CCG GTG GGG GGC CGC ATC TAC ATT GAC GAC GGG CTC ATC TCC CTA GTG GTC CAG AAA 729
V P V G G R I Y I D D G L I S L V V Q K 230
ATC GGC CCA GAG GGA CTG GTG ACC CAA GTG GAG AAC GGC GGC GTC CTG GGC AGC CGG AAG 789
I G P E G L V T Q V E N G G V L G S R K 250
GGC GTG AAC TTG CCA GGG GCC CAG GTG GAC TTG CCC GGG CTG TCC GAG CAG GAC GTC CGA 849
G V N L P G A Q V D L P G L S E Q D V R 270
GAC CTG CGC TTC GGG GTG GAG CAT GGG GTG GAC ATC GTC TTT GCC TCC TTT GTG CGG AAA 909
D L R F G V E H G V D I V F A S F V R K 290
GCC AGC GAC GTG GCT GCC GTC AGG GCT GCT CTG GGT CCG GAA GGA CAC GGC ATC AAG ATC 969
A S D V A A V R A A L G P E G H G I K I 310
ATC AGC AAA ATT GAG AAC CAC GAA GGC GTG AAG AGG TTT GAT GAA ATC CTG GAG GTG AGC 1029
I S K I E N H E G V K R F D E I L E V S 330
GAC GGC ATC ATG GTG GCA CGG GGG GAC CTA GGC ATC GAG ATC CCA GCA GAG AAG GTT TTC 108 D
G I M V A R G D L G I E I P A E K V F 350
CTG GCT CAG AAG ATG ATG ATT GGG CGC TGC AAC TTG GCG GGC AAG CCT GTT GTC TGT GCC 1149
L A Q K M M I G R C N L A G K P V V C A 370
ACA CAG ATG CTG GAG AGC ATG ATT ACC AAG CCC CGG CCA ACG AGG GCA GAG ACA AGC GAT 1209
T Q M L E S M I T K P R P T R A E T S D 390
GTC GCC AAT GCT GTG CTG GAT GGG GCT GAC TGC ATC ATG CTG TCA GGG GAG ACT GCC AAG 1269
V A N A V L D G A D C I M L S G E T A K 410
GGC AAC TTC CCT GTG GAA GCG GTG AAG ATG CAG CAT GCG ATT GCC CGG GAG GCA GAG GCC 1329
G N F P V E A V K M Q H A I A R E A E A 430
GCA GTG TAC CAC CGG CAG CTG TTT GAG GAG CTA CGT CGG GCA GCG CCA CTA AGC CGT GAT 1389
A V Y H R Q L F E E L R R A A P L S R D 450

CCC ACT GAG GTC ACC GCC ATT GGT GCT GTG GAG GCT GCC TTC AAG TGC TGT GCT GCT GCC 1449
P T E V T A I G A V E A A F K C C A A A 470
ATC ATT GTG CTG ACC ACA ACT GGC CGC TCA GCC CAG CTT CTG TCT CGG TAC CGA CCT CGG 1509
I I V L T T T G R S A Q L L S R Y R P R 490
GCA GCA GTC ATT GCT GTC ACC CGC TCT GCC CAG GCT GCC CGC CAG GTC CAC TTA TGC CGA 1569
A A V I A V T R S A Q A A R Q V H L C R 510
GGA GTC TTC CCC TTG CTT TAC CGT GAA CCT CCA GAA GCC ATC TGG GCA GAT GAT GTA GAT 1629
G V F P L L Y R E P P E A I W A D D V D 530
CGC CGG GTG CAA TTT GGC ATT GAA AGT GGA AAG CTC CGT GGC TTC CTC CGT GTT GGA GAC 1689
R R V Q F G I E S G K L R G F L R V G D 550
CTG GTG ATT GTG GTG ACA GGC TGG CGA CCT GGC TCC GGC TAC ACC AAC ATC ATG CGG GTG 1749
L V I V V T G W R P G S G Y T N I M R V 570
CTA AGC ATA TCC TGAGACGCCCTCCCTCCTCTGGCCAGCCTACCCCTTGATACCCCATCCCTTCCTCCCAGTCT 1824
L S I S * 574
ACGTTCTCCAGCCCACACCCCTCCAAAGCCCCACCTTTAAGTCCCTCTCTTCTCTATTCTGACCCTCCCTACCTGAGGC 1903
CTATCTGAGACTATAACTGTCTAGCCCCCTTCGAGGTTGCCCTTCCCCATCTCCATTTCACACAGGTCTGAAAGTC 1983
TGTGTCCAATTATGCACTGGCCACCCAACAGCACCAATTGTACATTCCTGCATCCAATCTGCTCAGCAGGCCCTAAGAT 2063
GCCTTGAGTCTTTAATCCCAGTTTGGCTGGTTAATTCATAACCCCAGGCATCCCATCCCTTGGGGTGGGGGAGAGGGGA 2143
GACAGGGCAATCTTGTCCACAGTCTCCCATTTCTCATATGTAGCCCTCATGATAATCTGGGCATCTCGTGCCAGGGCAGGC 2223
TACCCCTTCATGGTGACTAACAGTTACATGAAAGTCCACGCTTTTGGGAAAACCTGGGTGGGATGGATGCTGGGGAGAAAGT 2303
GAGGGCTGGGCAGCTGATTTTGTCACTGTCTTCAACCTCCGTGCTGGGCTTGTAGACCACTGTCTCTGGCTGCTCTCAT 2383
GCCTGCCTGATACCCTGCTTGGTCAAATCCCCGGCTGCTTCCCTTCTGCACCCAGAAATTCCTTCCCCTCATGTTGTTCC 2463
CACACACAAACCAAGAGCCAAAAATGAGTGTGTCTATTTTATATTTAAACCCAGCTGTTTGAAGCAATTATAAAACTTC 2543
TCCCACACACCAAGAACCCAGAACTCCCCACCCAGAAGGAAAGGAGACTTAGGGTCTGGTCCCACAGTCTTTAATGCT 2623
GTAGAGTAGGAGAGGGGACAGGCAGAGTGAGGGTGGTAAAGGACTACTCTGTCCCTGAGAAGGCAGAGGTGCTGGCTGG 2703
CCTGCCCTTCCCAGGCTTGGATACCTTGGGCCTTTCCCTTATTCTGCACCAACAGCAAACCTCAGAAGGAAAAACAAA 2783
ACAAAACCTCTAAAGGTAAACGCGGTCCTTCTCCCTCTCTCATGTGGCTCCTCCTGCCCTACCTGGGAGAAGGTTCAAGT 2863
ATTGCGCTGATGGGTTTGGGCAAGGACCACAGAGGCTGGCATGGAGAGGCCCTGCCTCCTCCTACTCCTCCTGTCTCCTT 2943
ACCTGAAAAGGAGGGGAGGGATGGATAAAGGAATGGGTAAACAAAATTAATTGGTAACACATAAAGTTAGTAAATGAATA 3023
AATACAATTAATAAATGAA 3043

