

EPREUVE DE BIOCHIMIE

LAENNEC 2008

QUESTION N° 1 (1 point)

A propos du ΔG°

- A le ΔG° est la quantité de chaleur libérée lors d'une réaction
- B le ΔG° est l'équivalent du ΔG° mais mesuré à pH7
- C le ΔG° d'une réaction, lorsqu'il est supérieur à 0, indique que la réaction sera exergonique
- D le ΔG° de la réaction ATP en ADP est supérieur à celui transformant l'acétyl-CoA en acétate
- E le ΔG° de la réaction catalysée par la pyruvate-kinase est positif

QUESTION N° 2 (1 point)

A propos de D-mannose et D-galactose,

- A ce sont des épimères
- B ce sont des isomères de constitution
- C le D-mannose est l'un des oses du maltose
- D le D-galactose après deux étapes préliminaires lui permettant d'être activé, rejoint la glycolyse par l'intermédiaire de glucose-1-phosphate
- E le D-mannose est l'un des oses importants des protéines N-glycosylées

QUESTION N° 7 (1 point)

La méthode de MLPA

- A est une méthode plus rapide que la méthode de Southern
- B permet de dire si un sujet est hétérozygote pour une délétion ou une duplication d'un exon
- C consiste à l'amplification d'un fragment d'ADN contenant un exon et ses bordures introniques
- D permet d'étudier dans le même tube de nombreux exons bien qu'elle n'utilise en tout que deux amorces pour l'étape PCR
- E fait intervenir successivement une PCR et une ligation de deux petites sondes

QUESTION N° 8 (2 points)

Lors d'une hypoglycémie, le glucagon

- A permet la formation du fructose-2,6-bisphosphate qui est un inhibiteur allostérique de la 6-phosphofruktokinase
- B agit surtout sur le muscle pour libérer du glucose
- C lie un récepteur membranaire ayant une activité tyrosine-kinase
- D inhibe la synthèse du glycogène en phosphorylant la glycogène synthétase
- E stimule la pyruvate-kinase

QUESTION N° 9 (2 points)

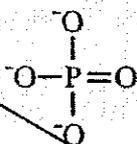
A propos de l'acétyl-CoA,

- A l'acétyl est lié au coenzyme A par une liaison thioester
- B le coenzyme A et la biotine participent au transport sous forme activée du même groupe fonctionnel
- C l'acétyl-CoA est un activateur allostérique de la pyruvate deshydrogénase
- D l'acétyl-CoA, dont la formation est catalysée par la pyruvate carboxylase, se condense avec l'oxaloacétate pour former le citrate qui entrera dans le cycle de Krebs
- E le pantothénate, vitamine liposoluble, est un composant du coenzyme A

QUESTION N° 10 (1 point)

Le phosphore ^{32}P est un élément naturel stable. Il contient 16 neutrons.

Cette molécule



- A est radioactive si le phosphore contient 17 protons
- B est l'ion hydrogénophosphate
- C contient 15 électrons
- D est un composé de coordination à atome central donneur
- E est utilisé in vitro pour marquer un oligonucléotide en 5' par une T4-polynucléotidokinase

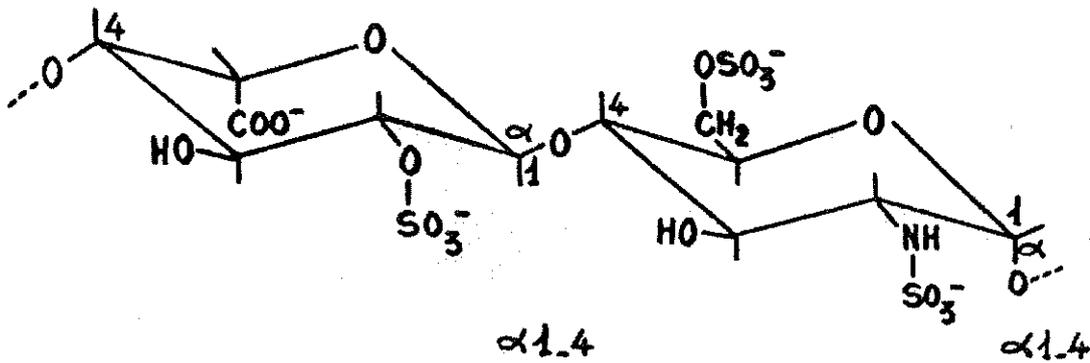
QUESTION N° 11 (1 point)

A propos du glycogène,

- A la glycogène est un polyside hétérogène ramifié
- B sa synthèse à partir du glucose-1-phosphate a une étape commune avec sa voie de dégradation
- C la glycogénine est une protéine tyrosine-glucosyl transférase parce qu'elle forme une liaison osidique avec l'extrémité réductrice en 4 d'une molécule d'UDP-glucose
- D la ramification du glycogène par une enzyme branchante augmente sa solubilité
- E lors de la stimulation des cellules musculaires par les catécholamines, la sous-unité catalytique de la protéine kinase A phosphoryle directement la phosphorylase b en phosphorylase a

QUESTION N° 12 (2 points)

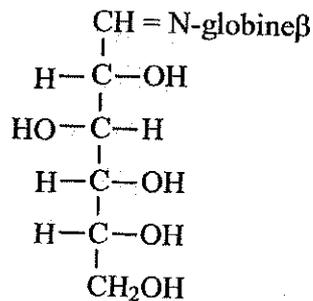
Cette formule



- A correspond à une unité diholosidique répétée de nombreuses fois dans un glycosaminoglycane
- B comprend le D-glucuronate avec une O-sulfatation en 2
- C comprend la N-acétylglucosamine-6-sulfatée
- D répétée plusieurs fois constitue un polycation
- E correspond plus aux unités diholosidiques de l'héparane sulfate que de l'héparine

QUESTION N° 13 (1 point)

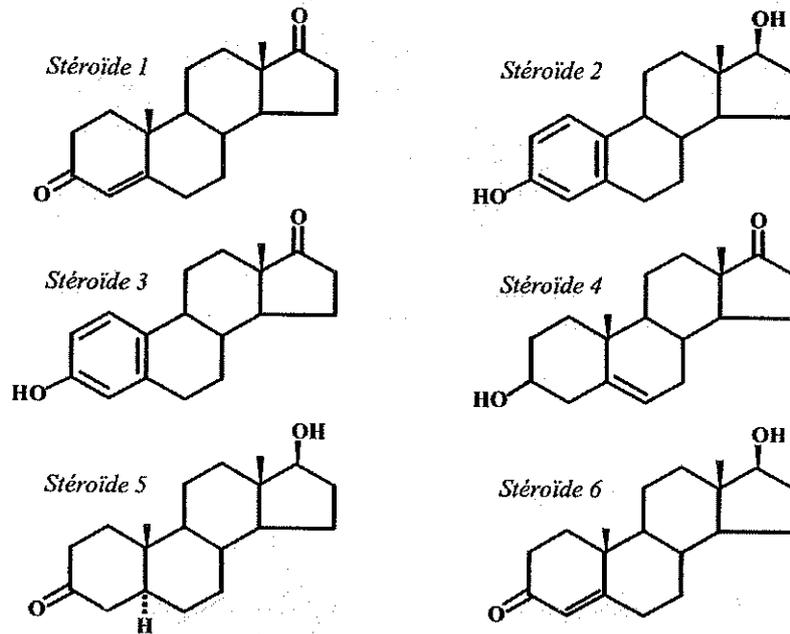
L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un paramètre biologique utilisé pour le suivi des malades diabétiques. L'hémoglobine glyquée est formée à la suite de la réaction non enzymatique entre une molécule de glucose et le groupe α -aminé de l'extrémité N-terminal des chaînes de globine β (globine β). Le produit initial de cette réaction est représenté ci-dessous.



- A Le produit représenté est une glycoprotéine
- B Le produit représenté possède une fonction imine
- C Il doit se former plusieurs produits de ce type par molécule de globine β
- D Il doit se former plusieurs produits de ce type par molécule d'hémoglobine
- E La vitesse de synthèse de l'hémoglobine glyquée doit être plus grande chez le sujet diabétique que chez le sujet sain

Tous les énoncés des questions suivantes peuvent servir à répondre aux questions 14 à 28.

Formules de quelques stéroïdes



QUESTION N° 14 (1 point)

Parmi les stéroïdes ci-dessous, lequel(s) est (sont) des androgènes surrénaliens précurseurs de la testostérone

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

QUESTION N° 15 (1 point)

Pendant longtemps la testostérone (T), le principal androgène sécrété par les cellules de Leydig du testicule et l'androgène, en quantité la plus importante dans le sang, a été considéré comme l'androgène actif. En fait à l'intérieur de la cellule, la T peut être soit réduite par une 5 α -réductase en dihydrotestostérone (DHT), soit aromatisée en oestradiol (E2). La T et la DHT lient toutes les deux le même récepteur. Selon le type de tissu, l'action de la testostérone est soit directe, soit indirecte par l'intermédiaire de la DHT ou de E2. A titre d'exemple le déficit en aromatase a démontré que l'action principale de la T sur l'os passe par E2. On peut dire que ces trois stéroïdes actifs sont

- A les stéroïdes 2, 5 et 6
- B les stéroïdes 1, 3 et 5
- C les stéroïdes 3, 5 et 6
- D les stéroïdes 4, 5 et 6
- E les stéroïdes 1, 4 et 6

QUESTION N° 16 (1 point)

On peut en déduire que l'activité 5alpha-réductase correspond en partie

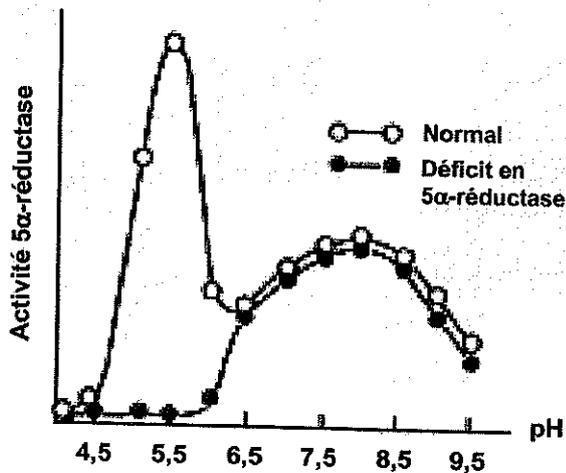
- A au remplacement d'une fonction -OH en fonction cétone
- B à la disparition de la double liaison $\Delta 5$
- C au déplacement de la double liaison $\Delta 5$ en $\Delta 4$
- D à la disparition d'un groupement méthyl
- E à la disparition de la double liaison $\Delta 4$

QUESTION N° 17 (1 point)

L'activité 5alpha-réductase a été trouvée dans différents tissus après la naissance, mais semble localisée chez le fœtus mâle au niveau des organes génitaux externes (OGE) (bourgeon génital, bourrelets génitaux), du sinus uro-génital et de la prostate. La forme complète du déficit en 5alpha-réductase chez l'homme, maladie autosomique récessive, donne un phénotype féminin complet, mais avec un développement normal des canaux de Wolff en canaux déférents et en épидидymes. Certains auteurs suggèrent que le développement des corps de Wolff est dû à des concentrations locales élevées de testostérone (T) provenant des cellules de Leydig par diffusion. En revanche, les taux de testostérone arrivant par voie sanguine vers les OGE, le sinus-urogénital et la prostate, sont insuffisants pour agir. La transformation de la T en dihydrotestostérone (DHT) est nécessaire pour viriliser les OGE. Comment peut-on expliquer cette différence d'action entre les 2 stéroïdes en sachant qu'ils lient tous les deux le même récepteur et que leur liaison stabilise le récepteur et évite sa dégradation

- A l'affinité du récepteur aux androgènes est meilleure pour la T que pour la DHT
- B le K_D du récepteur aux androgènes pour la DHT est inférieur à celui pour la T
- C le K_M du récepteur aux androgènes pour la DHT est supérieur à celui pour la T
- D les taux d'association et de dissociation de la T sont plus rapides que ceux de la DHT
- E le K_D du récepteur aux androgènes pour la DHT est supérieur à celui pour la T

QUESTION N° 18 (1 point)



L'activité 5alpha-réductase a été mesurée à partir de cultures de fibroblastes de peau génitale d'individu mâle normal ou atteint d'un

déficit complet en 5alpha-réductase. La figure ci-contre montre les résultats obtenus en incubant des extraits de microsomes en présence de NADPH et d'un stéroïde marqué par le carbone 14. La découverte ultérieurement de deux ADNc, dont la séquence de l'un est présente à la fin du fascicule, a permis de comprendre ce profil. Ces deux ADNc ont permis d'isoler deux gènes différents, le gène SRD5A1 codant pour une enzyme de 259 acides aminés et le gène SRD5A2, présent à la fin du fascicule, qui est muté dans le déficit en 5alpha réductase.

On peut dire que

- A le stéroïde marqué par le carbone 14 est la DHT
- B le profil permet d'émettre l'hypothèse de deux isoenzymes
- C l'enzyme codé par le gène SRD5A2 a un pH optimum autour de 8
- D le pH influence l'activité enzymatique en modifiant les liaisons hydrophobes
- E cette expérience permet de mesurer le K_M

QUESTION N° 19 (3 points)

A la fin du fascicule se trouvent deux séquences qui concernent le gène SRD5A2 codant une enzyme ayant une activité 5alpha-réductase. Tous les exons contiennent une séquence codante. La séquence 1 est complète. Dans la séquence 2, plusieurs parties du gène, notamment introniques, ont été enlevées, mais la numérotation initiale a été maintenue.

Le gène SDR5A2

- A code une protéine de 255 acides aminés (incluant la méthionine)
- B se termine au nucléotide 58363
- C contient 5 introns
- D a deux sites accepteurs moins souvent rencontrés
- E contient un intron de plus de 40 kpb

Enoncé pour les questions suivantes

L'étude *in vitro* de trois mutations donne les résultats suivants

5 α -réductase de type 2	Normal	p.V89L	p.G196S	c.100G>A
Activité dans les cellules entières*	68,0%	69,2%	5,7%	1,2%
pH optimum	4,8	4,8	5,2	6,0
V _{max} (nmol DHT/mg de protéines)	3,0-4,5	2,0-5,0	0,05-0,07	0,4-0,6
K _M testostérone	0,5-1,0 μ M	0,5-1,0 μ M	0,5-1,0 μ M	10-12 μ M
K _M NADPH	8-13 μ M	8-12 μ M	150-180 μ M	8-15 μ M

*: % de conversion du substrat en produit

QUESTION N° 20 (1 point)

Dans une population normale, la fréquence allélique en position 89 est de 53,5% pour la Valine et de 46,5% pour la Leucine. La mutation p.V89L

- A s'écrit aussi c.1020G>C
- B est située dans l'exon 2
- C est un SNP (« single nucleotide polymorphism »)
- D transforme un acide aminé en un autre acide aminé de la même classe mais moins hydrophobe
- E modifie l'affinité de l'enzyme pour son substrat

QUESTION N° 21 (2 points)

La mutation p.G196S

- A s'écrit aussi c.586G>A
- B transforme un acide aminé en un autre acide aminé moins hydrophobe
- C doit affecter un acide aminé localisé dans le domaine de liaison du substrat
- D diminue l'affinité de l'enzyme pour son cofacteur
- E modifie l'affinité de l'enzyme pour son substrat

QUESTION N° 22 (3 points)

La mutation c.100G>A

- A s'écrit aussi p.G100A
- B doit donner un phénotype très sévère
- C doit affecter un acide aminé localisé dans le domaine de liaison du substrat
- D augmente l'affinité de l'enzyme pour son cofacteur
- E donne au pH optimum de l'enzyme un acide aminé dont la chaîne latérale est chargée positivement dans une proportion de 1/100 000.

QUESTION N° 23 (1 point)

Un patient 46,XY présentant un phénotype féminin est hétérozygote composite pour les mutations c.100G>A et c.217_218insC. A propos de la mutation c.217_218insC

- A elle entraîne un décalage du cadre de lecture
- B elle donnerait théoriquement une protéine de 134 acides aminés en l'absence de NMD (dégradation des ARNm contenant des mutations « non sens »)
- C elle s'écrit aussi p.L73PfsX135
- D la protéine tronquée théorique a ses 134 acides aminés identiques à ceux de la partie N-terminale de la 5alpha-réductase
- E si l'ARNm n'est pas complètement dégradé, il est d'environ 450 nucléotides sans compter la queue polyA

QUESTION 24 (1 point)

Pour vérifier chez ce patient hétérozygote composite pour les mutations c.100G>A et c.217_218insC que le phénomène de NMD fonctionne pour empêcher la production d'une protéine mutée, deux expériences sont réalisées à partir de culture de fibroblastes de peau génitale. Lesquelles ?

- A un southern blot
- B un northern blot
- C un western blot
- D une mesure de l'activité 5alpha-réductase avec son substrat marqué au carbone 14
- E une RT-PCR suivie d'un séquençage

QUESTION N° 25 (2 points, 1 seule réponse juste)

La première expérience permet d'obtenir un fragment d'ADN de 500 pb. La première amorce (F) commence par le nucléotide 1926 de la séquence 2. Parmi les amorces suivantes, laquelle est la deuxième amorce (R) ?

- A 5' GTCTGTGTACGTACCATCAG 3'
- B 5' GGTGCGCCACGCAGTGAGGC 3'
- C 5' GGTGCGCCACGCAGGCTGGC 3'
- D 5' GTCTGTGTACCACCCATCAG 3'
- E 5' GCCAGCCTGCCTGGCGCACC 3'

QUESTION N° 26 (2 points)

Ce fragment de 500 pb a été séquencé en utilisant l'une des deux amorces ci-dessus (F ou R). La lecture de la partie ci-dessous de la séquence débutant au codon 32 est la suivante :

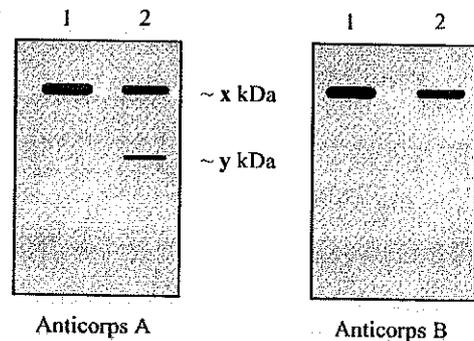
5'GGCTACNGGAAGCACACGGAGAGCCTGAAGCCGGCGGCTACCCGCCTGCCAG
CCCGCGCCGCTGGTTCCCTGCAGGAGCTGCCTTCCTTCGCGGTGCCCGCGGGGATCCTC
GCCC GG CAGCCCCNNNNCCNNNTNNGGNCNNCN..... 3'

La lettre N signe l'impossibilité du logiciel du séquenceur de déterminer le nucléotide. Le plus souvent, il existe une double séquence qui n'est pas obligatoirement dans une proportion 1/1.

- A l'amorce utilisé pour le séquençage est l'amorce F
- B l'allèle portant la mutation c.100G>A est présent
- C l'allèle portant la mutation c.127_128insC est présent
- D l'allèle portant la mutation c.127_128insC est absent
- E il est impossible d'en déduire que les 2 allèles sont présents en même quantité

QUESTION 27 (2 points)

Pour confirmer, les résultats de la première expérience, une deuxième expérience a été réalisée et le résultat est sur l'autoradiographie ci-contre. 1 : sujet normal ; 2 le patient.



Avec l'ensemble des données déjà mentionnées, nous pouvons dire :

- A x a une valeur de 40
- B y a une valeur de 16
- C l'anticorps A est un anticorps monoclonal obtenu à partir d'un peptide allant de l'acide aminé 100 à l'acide aminé 130 de la 5alpha-réductase de type 2
- D l'anticorps B reconnaît la partie C-terminale de la 5alpha-réductase de type 2
- E le phénomène de NMD est absent

QUESTION N°28 (1 point)

Parmi ces différentes délétions d'un ou plusieurs exons incluant les parties introniques entourant cet ou ces exons, lesquelles (laquelle) entraînent (e) un décalage du cadre de lecture ?

- A exon 2
- B exon 3
- C exon 4
- D exons 2 et 3
- E exons 3 et 4

Séquence 1

TCCATAAAGCGGTTGCGGGGGCCGCGCTCTTCTGGGAGGGCAGCGGCCACCGGCGAGGAACACGGCGCG 71
 M Q V Q C Q Q S P V L A G S A T L V 18
 ATG CAG GTT CAG TGC CAG CAG AGC CCA GTG CTG GCA GGC AGC GCC ACT TTG GTC 125
 A L G A L A L Y V A K P S G Y G K H 36
 GCC CTT GGG GCA CTG GCC TTG TAC GTC GCG AAG CCC TCC GGC TAC GGG AAG CAC 179
 T E S L K P A A T R L P A R A A W F 54
 ACG GAG AGC CTG AAG CCG GCG GCT ACC CGC CTG CCA GCC CGC GCC GCC TGG TTC 233
 L Q E L P S F A V P A G I L A R Q P 72
 CTG CAG GAG CTG CCT TCC TTC GCG GTG CCC GCG GGG ATC CTC GCC CGG CAG CCC 287
 L S L F G P P G T V L L G L F C V H 90
 CTC TCC CTC TTC GGG CCA CCT GGG ACG GTA CTT CTG GGC CTC TTC TGC GTA CAT 341
 Y F H R T F V Y S L L N R G R P Y P 108
 TAC TTC CAC AGG ACA TTT GTG TAC TCA CTG CTC AAT CGA GGG AGG CCT TAT CCA 395
 A I L I L R G T A F C T G N G V L Q 126
 GCT ATA CTC ATT CTC AGA GGC ACT GCC TTC TGC ACT GGA AAT GGA GTC CTT CAA 449
 G Y Y L I Y C A E Y P D G W Y T D I 144
 GGC TAC TAT CTG ATT TAC TGT GCT GAA TAC CCT GAT GGG TGG TAC ACA GAC ATA 503
 R F S L G V F L F I L G M G I N I H 162
 CGG TTT AGC TTG GGT GTC TTC TTA TTT ATT TTG GGA ATG GGA ATA AAC ATT CAT 557
 S D Y I L R Q L R K P G E I S Y R I 180
 AGT GAC TAT ATA TTG CGC CAG CTC AGG AAG CCT GGA GAA ATC AGC TAC AGG ATT 611
 P Q G G L F T Y V S G A N F L G E I 198
 CCA CAA GGT GGC TTG TTT ACG TAT GTT TCT GGA GCC AAT TTC CTC GGT GAG ATC 665
 I E W I G Y A L A T W S L P A L A F 216
 ATT GAA TGG ATC GGC TAT GCC CTG GCC ACT TGG TCC CTC CCA GCA CTT GCA TTT 719
 A F F S L C F L G L R A F H H H R F 234
 GCA TTT TTC TCA CTT TGT TTC CTT GGG CTG CGA GCT TTT CAC CAC CAT AGG TTC 773
 Y L K M F E D Y P K S R K A L I P F 252
 TAC CTC AAG ATG TTT GAG GAC TAC CCC AAA TCT CGG AAA GCC CTT ATT CCA TTC 827
 I F * 255
 ATC TTT TAAAGGAACCAAATTA AAAAGGAGCAGAGCTCCCAATGCTGATGAAAACCTGTCAAGCTGC 895
 TGAACCTGTAATTTTCATGATATAATAGTCCCATATATATATATATATATATGATATATGTAATAGTAGGTCT 967
 CCTGGCGTTCTGCCAGCTGGCCTGGGGATTCTGAGTGGTGTCTGCTTAGAGTTTACTCCTACCCCTTCCAGGG 1039
 ACCCTATCCTGATCCCCAACTGAAGCTTCAAAAAGCCACTTTTCCAAATGGCGACAGTTGCTTCTTAGCTA 1111
 TTGCTCTGAGAAAGTACAAACTTCTCCTATGTCTTTCACCGGGCAATCCAAGTACATGTGGCTTCATACCCA 1183
 CTCCCTGTCAATGCAGGACAACCTCTGTAATCAAGAATTTTTTGACTTGAAGGCAGTACTTATAGACCTTATT 1255
 AAAGGTATGCATTTTATAACATGTAACAGAGTAGCAGAAATTTAAACTCTGAAGCCACAAAGACCCAGAGCAA 1327
 ACCCACTCCCAAATGAAAACCCCAAGTCATGGCTTCTTTTCTTGGTTAATTAGGAAAAGATGAGAAAATTATT 1399
 AGGTAGACCTTGAATACAGGAGCCCTCTCCTCATAGTGTGAAAAGATACTGATGCATTTGACCTCATTTCAA 1471
 ATTTGTGAGTGTCTTAGTTGATGAGTGCCTCTGTTTCCAGAAGATTTTACAATCCCCGAAAACCTGGTAT 1543
 GGCTATTTCTTGAAGGCCAGGTTTTAATAACCAAAAAGGCATGAACCTGGGTGGCTTATGAGAGAGT 1615
 AGAGAACAACATGACCCTGGATGGCTACTAAGAGGATAGAGAACAGTTTTTACAATAGACATTGCAAACCTCTC 1687
 ATGTTTTTGGAAACTAGTGGCAATATCCAAATAATGAGTAGTGTAAAACAAAGAGAATTAATGATGAGGTTA 1759
 CATGCTGCTTGCCTCCACCAGATGTCCACAACAATATGAAGTACAGCAGAAGCCCCAAGCAACTTTCTTTTC 1831
 CTGGAGCTTCTTCTTGTAGTTCTCAGGACCTGTTCAAGAAGGTGTCTCCTAGGGGCAGCCTGAATGCCTCC 1903
 CTCAAAGGACCTGCAGGCAGAGACTGAAAATTGCAGACAGAGGGGCACGTCTGGGCAGAAAACCTGTTTTGT 1975
 TTGGCTCAGACATATAGTTTTTTTTTTTTTACAAAGTTTCAAAAACCTTAAAAATCAGGAGATTCCTTCATA 2047
 AAACCTAGCATTCTAGTTTCATTTAAAAAGTTGGAGGATCTGAACATACAGAGCCACATTTCCACACCAG 2119
 AACTGGAACCTACGTAGCTAGTAAGCATTTGAGTTTGCAAACCTCTTGTGAAGGGGTACCCCCAGCATGAGTGC 2191
 TGAGATATGACTCTAAGGAAGGGGCCGAACGCTTGTAAATGGAATACATGGAAATATTTGTCTTCTCAG 2263
 GCCTATGTTTTGCGGAATGTCATATTTAGCAAACCTGTTTGTACAAATGAGCACCAGTGGTACTAAGC 2335
 ACAGAAACTCACTATATAAGTCACATAGGAAACTTGAAGGCTGAGGATGATGTAGATTACTGAAAAATGC 2407
 AAATTGCAATCATATAAATAAGTGTTTTTGTTGTTTCATTAATACCTTTAAATCATG 2464

Séquence 2

CCTGTTCTCCTAATGCTGTATGGTATCATGAAATCTATTGTTTACTGAGTCTATGAGCCAGCTTCTTAGGGA 72
GGCTATGGCAATTGAGGACAGGGAAGAGGTAACACTCAGGAACATAGAAGGAGAATTTGGGTCCAAGTGGGT 144
GGAGGAAAAATAACTGGGTTTAGTTTTGGGTAGGGCTGGTTTTGAGGTCCTCTGAAGGACATGTAAGTGGAG 216
TTTTCCAGCAGGGGAGAAAACGCAGAGCTAAAGCTCATATCTTTGCTGGCAATCTAGATTTGGGCATCTTCAA 288
CAAGCAGGTTGTAGCTGAGGAAGCTGGGACTGGACTTGTACTCTAAAGCCAGTGCAAAAAAGCTTGAAACG 360
GCTATGATGGCTAAGACCTGGCTTTTCCATGAAAAATGCTTCGGTCAGTATGAGTGATTCCAAAAGTGGTGAT 432
CAATTA AAAA CTGAAGTATGATTAGCATTAAATTATAACCCAATGGGAATATGATAAACGACTCTTGGTCAGC 504
AAGCAGAGGGTGCCTGTAGTGCTAAAGCATCACCATATAACCATGTGTGCCAAGAATCAGGAGACACCCCAA 576
ACGGGAGCAGATGAGGGGTTGTCTGTCTATTGGACCAGCTGGCCTGATCCAGCAGAAGTGGATGGAGATAC 648
ACTGAATGGGGCTCCTGGGAGGCGTGAGTTGAAGGGGAAGGAAGAGAAGAGACCTCCAAAGTAAGGGGAAGAG 720
TGAAAAATGAGAAGGACTGGGGTGGAGCCCCAAGTAGGGACAGAGGAGAAAACAGGGATAAAGTAATCAAG 792
GGAGATGGGACAGGAAGATGAAAAGAAATGAGGTAAACAGCAGGTGGGAAGAGGAGGTCAACCTAAAGGAGAAA 864
GCCGGTTCGAAGAAAGAAAGGAAGAGAAGAAAAGAAGGGTTGGGAACAGAGGAGGAGGCAGCCAAAGAAAGCC 936
TGGAAGCTGAATCATAGAAGCGGAAGAGGTAGAAGACGGAGGGCTGGAGGATAACATAAAGGTGGGAAACGG 1008
AAGAGAGAAAGAACCCGCTCTGCGTGTATGACGGCTAGACAGGAGTTTCAAGAGAACAGCGGGTCCGCCAGGCC 1080
ACCACCTGATGGGCCACGGCTCATTGGCTCTAGGAGCTGGGAAAGGGCATCCCAGGAAAGAACCCCTAGACT 1152
TTAGCCTGAGTCTGGGCCACTCTAGGGGACCGGGAGTGGGGTGGCGGGAGAGGACGCGCAGAATCTCGACTT 1224
CTGGCCCCAATCTGTGCATGATCACCCGAGCTCAGCGGACGCTCCTCTCTGACCCAGGCAGGCGGCTCAGGG 1296
ACGCGTGCGGGGATGCAGAGAGAAACCCGTGAGGAATTAGGGCCGGGAGAGACTGGTACCTGCCGGGGCGT 1368
GTGGTGGGGCAGAGCTGGCACTGATGCTGAGAGTGGCTAAGGAGCGCGGCCCCAGAGCAGAAGGGCTGGC 1440
AGACGCTCAGAGAGCCAGGATGGTTTCAAGGATGGTTTCAAGGAGGTTTCAAGGAGGTTTCAAGGAGGTT 1512
AAAGTGCATGAGGAACCGGAGGAGATGGAAAGACCTTGGCTTGGGTGTTTCGAGGGTGGGACTGCGTGGTGAC 1584
CGACGGCACAGAGGTGTGTGTTGGGGCGGAAGAACCCCCAGCTGAATCGTCCCGTGGGGTTTTCTTCC 1656
CGTGTCTTAGTTCCAGAAGTTGCCGCATCAGACGCTAATAGTTGAGGAACAAGTCATGGAAGGACAGCCCTAA 1728
GCGGGAGGTGAATGTAAAGCCGTGGAGAGGGCGGGCGAAGGAGGCTTTCGTTCTCCTCCGGCCACCCG 1800
GGCTGCATCCTTGAGAAAGGGGTATTGCTGCGAAGCCGCGCCAGGGCTGGACGCGCGGAGGTGGGAGGCAGG 1872
ATGGAGGGGCGGGAGCCAGGCCGAGGGGGCGGACACGGGTGGCGTCTGGCGCTCCATAAAGCGGTTGCGGG 1944

M Q V Q C 5

GGCCGCGCTCTCTTCTGGGAGGGCAGCGGCCACCGGGCAGGAACACGGCGCGATG CAG GTT CAG TGC 2011
Q Q S P V L A G S A T L V A L G A L 23
CAG CAG AGC CCA GTG CTG GCA GGC AGC GCC ACT TTG GTC GCC CTT GGG GCA CTG 2065
A L Y V A K P S G Y G K H T E S L K 41
GCC TTG TAC GTC GCG AAG CCC TCC GGC TAC GGG AAG CAC ACG GAG AGC CTG AAG 2119
P A A T R L P A R A A W F L Q E L P 59
CCG GCG GCT ACC CGC CTG CCA GCC CGC GCC GCC TGG TTC CTG CAG GAG CTG CCT 2173
S F A V P A G I L A R Q P L S L F G 77
TCC TTC GCG GTG CCC GCG GGG ATC CTC GCC CGG CAG CCC CTC TCC CTC TTC GGG 2227
P P G T V L L G L F C V H Y F H 93
CCA CCT GGG ACG GTA CTT CTG GGC CTC TTC TGC GTA CAT TAC TTC CAC AGGTAGC 2282
GTTTTTCCCCTGCGGGCGCCAGTGCAGCGCACTGCCCTGCTCCCGGCGTCCAGGAGCGCAGCGTGGAGCGC 2354
GCACCGAGGAACGCCAAGGAGGCAGCGTGGGGCGCTGTGAGGAACCGGGAGGCCAGCCTGCCTGGCGCACCT 2426
(...)ACTTTTCAGGTATGTAATTAATTTTGGCCTGTGATATAACATCCTCCTGGAGAAGATAATTTGTATTGG 49010
GTTAAGGCGAAATGGCAGAGCCGTGGTTTTTGTACTTCTGGTGTGAGCTTAAGAAAGAGGTGGGGATGAGAC 49082

R T F V Y S 99

CATGTTCTTTTTTAACAGTGAATCCTAACCTTTCCTCCCTGTGTGTCCCAGG ACA TTT GTG TAC TCA 49149
L L N R G R P Y P A I L I L R G T A 117
CTG CTC AAT CGA GGG AGG CCT TAT CCA GCT ATA CTC ATT CTC AGA GGC ACT GCC 49203
F C T G N G V L Q G Y Y L I Y C A E 135
TTC TGC ACT GGA AAT GGA GTC CTT CAA GGC TAC TAT CTG ATT TAC TGT GCT GAA 49257
Y P D G W Y T D I R F S L 148
TAC CCT GAT GGG TGG TAC ACA GAC ATA CGG TTT AGC TTG GGTAAGTGAATCTGCCAC 49315
TTCTCACCTACTTCCCAGCTAACCAACCCTTCCCACAATCTACATCGCCATGGCCTCTCCCTACTGCAATGAC 49387
CTCGTAATGATCCATCTTCCCCTCCCTCACCTCTACCTGATCTTTTCTCTATATGGTAGCCAGAGAGATT 49459
(...)AGGACCAGGACTCATTGCCCTCCCACTTTCTGCCACGTCTTAGGACCATTCTTAGATTTAGAAATTT 51331
AAATGCCCTCCTTTTCATTTTTTGGAAATTAATGCCCTCCTTTTCATTTTAGCTTAGTTTGTGAAAAAGCA 51403

G V F L F 153

CCACAATCTGGACACATTTAAAAAAAATTTCTCCTTTCTCTCTTTTGTCAAGGT GTC TTC TTA TTT 51471
I L G M G I N I H S D Y I L R Q L R 171
ATT TTG GGA ATG GGA ATA AAC ATT CAT AGT GAC TAT ATA TTG CGC CAG CTC AGG 51525
K P G E I S Y R I P Q 182
AAG CCT GGA GAA ATC AGC TAC AGG ATT CCA CAA GGTAATGTCTCCCCTGCCCCAGACTC 51585
TCACTCTTCCCCTGGAGCCTGTCCCAGGGATGATGCTATGGTAGCAGATGGAGAGGGGACAGTGAGGGCACGA 51657
ATGATACAATACCTCTCAGCTTGTCTTGACTTCCCCTGCAAAACCCAGTCCCATCACAGTACCTCTGCATTT 51729
(...)CAAGAGGATTCACCAAACTCCTATGACTATGGAGGGAGCCTCCAGCCCCACATTTGTTCTTGTCTGC 53385
CTTTGTGTATTTTGGAAACAACACAGATGGGTTAATGTCAAATGATTTCAGTTGCAATGATTGACCTTCCGA 53457

G G L F T Y V S G A N F L G 196

TTCTTCTGCACGCAGGT GGC TTG TTT ACG TAT GTT TCT GGA GCC AAT TTC CTC GGT 53513

E I I E W I G Y A L A T W S L P A L 214

GAG ATC ATT GAA TGG ATC GGC TAT GCC CTG GCC ACT TGG TCC CTC CCA GCA CTT 53567

A F A F S L C F L G L R A F H H H 232

GCA TTT GCA TTT TTC TCA CTT TGT TTC CTT GGG CTG CGA GCT TTT CAC CAC CAT 53621

AGGTAAATTTTTCAATAAAAAGCGGCAGCATTCCAGCTAGCTTTCTTCTTCTCCAAACAGGCTTTTAACCCGC 53692

AGAGGAAGATTGAGAAACCGAAGATATTTAATTTTTTAAGGGAAAGTTGATACTATAATCTGGGTTAGCATA 53764

(...)AATAGGCTGTGGGAAGGAGAAATAAGAATCATAAGTGACCATCGAAATAGTCAGGCCCAAATAACT 56572

GTAGGTTGACTTGTAAACAAAGATTTGGTAAGAGCAAACCTCAGCTGTGAGCCACTGCTCCATTATATTTACA 56644

R F Y L K M F E D Y P K S 245

ATTATTCCTTTCTTGTCTTTTAGG TTC TAC CTC AAG ATG TTT GAG GAC TAC CCC AAA TCT 56704

R K A L I P F I F * 255

CGG AAA GCC CTT ATT CCA TTC ATC TTT TAAAGGAACCAAATTA AAAAGGAGCAGAGCTCCC 56765

ACAATGCTGATGAAAACGTCAAGCTGCTGAAACTGTAATTTTCATGATATAAATAGTCCCATATATATATAT 56837

ATATATGTATATATATGTAATAGTAGGTCTCCTGGCGTTCTGCCAGCTGGCCCTGGGGATTCTGAGTGGTCTG 56909

CTTAGAGTTTACTCCTACCCTTCCAGGGACCCCTATCTGATCCCCAACTGAAGCTTCAAAAAGCCACTTTT 56981

CCAAATGGCGACAGTTGCTTCTTAGCTATTGCTCTGAGAAAAGTACAAAATTCTCCTATGTCTTTTACCAGGC 57053

AATCCAAGTACATGTGGCTTCATACCCACTCCCCTGTCATGCAATGCAGGACAACCTCTGTAATCAAGAATTTTTTGA 57125

CTTGAAGGCAGTACTTATAGACCTTATTAAGGTATGCATTTTATACATGTAAACAGAGTAGCAGAAATTTAA 57197

ACTCTGAAGCCACAAAGACCCAGAGCAAACCCACTCCCAAATGAAAACCCAGTCATGGCTTCCCTTTTCTT 57269

GGTTAATTAGGAAAGATGAGAAATTAATTAGGTAGACCTTGAATACAGGAGCCCTCTCCTCATAGTGCCTGAAA 57341

AGATACTGATGCATTGACCTCATTCAAATTTGTGCAGTGTCTTAGTTGATGAGTGCCTCTGTTTTCCAGAA 57413

GATTTACAATCCCGAAAACCTGGTATGGCTATTCTTGAAGGCCAGGTTTAATAACCACAAACAAAAAGG 57485

CATGAACCTGGGTGGCTTATGAGAGAGTAGAGAACCAACTGACCTGGATGGCTACTAAGAGGATAGAGAAC 57557

AGTTTTACAATAGACATTGCAAACTCTCATGTTTTTGGAAAACCTAGTGCAATATCCAATAATGAGTAGTGT 57629

AAAACAAAGAGAATTAATGATGAGGTTACATGCTGCTTGCCTCCACCAGATGTCCACAACAATATGAGTAGTAC 57701

AGCAGAAGCCCCAAGCAACTTTCTTTCTGGAGCTTCTTCTTGTAGTTCTCAGGACCTGTTCAAGAAGGT 57773

GTCTCCTAGGGGCAGCCTGAATGCCTCCCTCAAAGGACCTGCAGGCAGAGACTGAAAATTCAGACAGAGGG 57845

GCACGTCTGGGCAGAAAACCTGTTTTGTTTGGCTCAGACATATAGTTTTTTTTTTTTTTTACAAAGTTTCAA 57917

AACTTAAAAATCAGGAGATTCCTTCATAAACTTAGCATCTAGTTTTCAATTA AAAAGTTGGAGGATCTGA 57989

ACATACAGAGCCCACATTTCCACACCAGAACTGGAACCTACGTAGCTAGTAAGCATTGAGTTTGCAAACTCT 58061

TGTGAAGGGGTCACCCAGCATGAGTGTGAGATATGGACTCTCTAAGGAAGGGGCCGAACGCTTGTAAATG 58133

GAATACATGGAATATTTGTCTTCTCAGGCCATGTTTGGCGAATGCATTGTCAATATTTAGCAAACCTGTTT 58205

TGACAAATGAGCACCAGTGGTACTAAGCACAGAACTCATATATAAGTCACATAGGAAACTTGAAAGGTCT 58277

GAGGATGATGTAGATTACTGAAAAATGCAAATGCAATCATATAAATAAGTGTTTTTGTTGTTTCAATTAATA 58349

CCTTTAAATCATGGATGTTAAGCAGTTTTGTTTGAATTAATAATCCTGGGACTTCTGGAGATTTTCCACAA 58421

GTATTTGGGGTGTGCTTCCCTGTCCCGCCTGTCCCTCATTCCCATTACCCTGTCTGTAGTGTCTGTTTCCCTT 58493

CTTCTCTTCTCTTTCATGAAATTAGGGCTGTGTGCTGGAATAAAGAAGTATGACTTATAACAGCCTCTCA 58565

GCCACAATTCAGAACTACAAGGAAGTACAATAAAGGTGCAGGAAAACGTCATGAGGTAGATGCCACTCCTG 58637

GTGCTGAGGAATACACAGGGGGAATGAACACACTGGTGAAGTAAATCTTCAGGTGTAGCTTGAGCTCTGTG 58709

ACATAAAAGACTTCCAGTTCCTCCTCATGCAATGAAAACCTTGGCTTAAGTCTTTATTTTACTACCATG 58781

TAAAACATCCAGGCCGCTTCTTGAGATGAAATAAATAACAATAAATGGCAGTACTCAGTCTCAGGACAAA 58853

ACCGCCATTTGGCAATTTCACTTTTTGCCACAAGAGGGCGCTTTCTAAAATAGTATTTAGTCCAACCTTGAC 58925

TTAATTAGGTTCAACCCAGTCTGTTGCTGATCGTGGACCTTTCAAGTTAGCATGATCGTGGAACTTCTT 58997

AATCTGAATATAGGGTAGAGTAGCGTGAACCTATGAAAGCTGAAACCTTCCCTTGATAATTCAGGTATTCT 59069

