



## Partiel de BIOLOGIE CELLULAIRE B57

---

Université : Université de Toulon, Faculté des Sciences et Techniques

Diplôme : Licence 3 Biologie

Date : Partiel 2016- 2ieme session

Durée : 2h00

Enseignant : M. Molmeret

---

*Donnez des réponses aussi complètes et précises que possible.*

**Question 1** (10 points) : Décrire les mécanismes moléculaires de l'induction de l'apoptose dans une cellule eucaryote, du fonctionnement des caspases jusqu'aux conséquences sur la cellule (illustrez votre texte par des schémas et des exemples).

**Question 2** (5 points) : Quels sont les rôles physiologiques de l'apoptose? Donnez des exemples précis dans chaque cas.

**Question 3** (5 points) : Quels sont les mécanismes moléculaires de l'activation des oncogènes ? Donnez 3 exemples en les illustrant par des schémas.

Licence SV 3<sup>e</sup> année

**Examen de Neurophysiologie et Endocrinologie (B 54)**

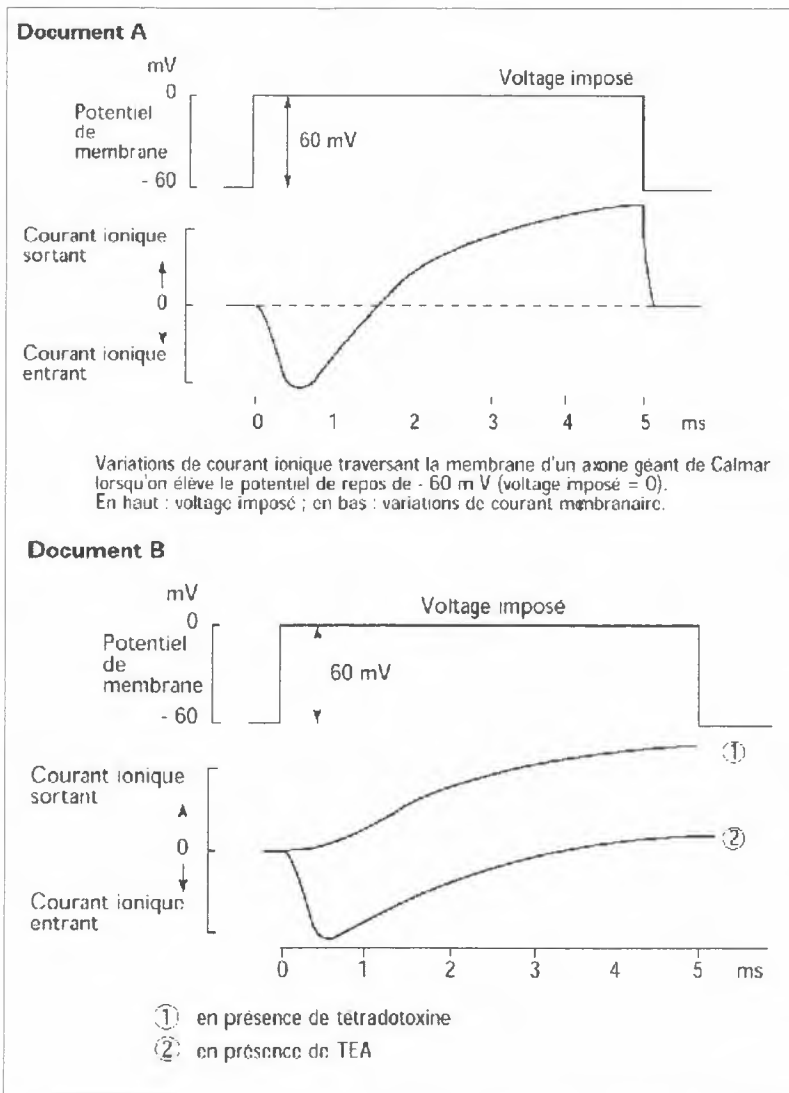
Durée de l'épreuve : 3h

Machine à calculer et documents non autorisés

Les deux sujets doivent être traités sur deux feuilles doubles séparées

**I. Sujet de neurophysiologie (13 points, 2h environ)**

**Question 1**



Les documents ci-contre montrent les variations des courants ioniques traversant la membrane d'un axone géant de Calmar lors de différentes expériences en voltage imposé.

**Expérience 1.** Lorsqu'on impose un voltage de 0 mV, les résultats sont alors ceux du document A.

Par ailleurs, si le voltage imposé est trop faible (on ne s'éloigne pas assez de la valeur du potentiel de membrane au repos), aucun courant ionique ne traverse la membrane.

**Expérience 2.** La tétradotoxine, isolée du poisson Tétodon, bloque le mécanisme de perméabilité au sodium de l'axone géant de Calmar. Lorsqu'on applique ce poison à l'extérieur de la cellule, on observe les résultats du document B, courbe 1.

**Expérience 3.** L'ion tétraéthylammonium (TEA) bloque sélectivement la perméabilité aux ions K<sup>+</sup>. Lorsqu'on applique ce poison à l'intérieur de l'axone géant de Calmar, on observe les résultats du document B, courbe 2.

Vous indiquerez précisément et de façon justifiée ce que démontent :

- a) les résultats de l'expérience 1 considérés isolément ;
- b) les résultats comparés des expériences 1 et 2 uniquement ;
- c) les résultats comparés des expériences 1 et 3 uniquement ;
- d) les résultats comparés des trois expériences. Que permettent-ils d'expliquer ?

## Question 2

Reproduire, légender et donner un titre au schéma ci-contre. Ajouter à votre schéma les différents organes et neurones responsables du réflexe myotatique.

NB : Représentez chaque type de neurone d'une couleur différente et indiquer le code couleur que vous utilisez.

## Question 3

Plusieurs études de neurologie s'intéressent aux déficits dont souffrent les patients dont le corps calleux a été détruit (patients « split brain »). Une des expériences consiste à présenter à ces patients deux images simultanément, une dans l'hémichamp visuel droit et l'autre dans l'hémichamp visuel gauche. Ils sont alors capables de nommer l'objet présenté à droite, mais pas l'objet présenté à gauche. Ils peuvent pourtant retrouver l'objet présenté à gauche parmi d'autres objets grâce à une exploration tactile en les palpant avec la main gauche sans les voir.

- Qu'est ce que le corps calleux ? Quelle est sa fonction ?
- Que démontre l'expérience décrite ci-dessus ?

## II. Sujet d'endocrinologie (7 points, 1h environ)

### La régulation de la glycémie

Au sein de l'espèce humaine, au cours des périodes de jeûne, la glycémie est maintenue autour d'une constante physiologique de  $1 \pm 0,2 \text{ g.L}^{-1}$  afin d'assurer la survie des cellules gluco-dépendantes. Mais elle est sujette à de brusques variations dans un état stressant.

Présentez les différents mécanismes permettant le maintien de la glycémie dans les conditions évoquées ci-dessus ainsi que les régulations endocrines mises en jeu dans le cas d'un état naturel de jeûne et dans le cas d'un stress occasionné par la peur.

*Il est attendu un texte structuré et illustré de schémas avec une introduction et une synthèse.*

## Examen de B61 « Génétique des populations et évolution »

Durée : 2 h

Documents et calculatrices interdits

### I. Sujet de Génétique des Populations (P. Giraudet, 10 points)

1) Soit une maladie génétique liée à un allèle létal récessif  $m$ , et  $u$  le taux de mutation de l'allèle sain en allèle  $m$  transmis d'une génération à la suivante.

Montrer grâce à trois modèles dont vous poserez clairement toutes les hypothèses que la fréquence allélique  $q$  de l'allèle  $m$  vaut à l'équilibre :

- a)  $q \simeq \sqrt{u}$  en cas de panmixie,
- b)  $q \simeq 2u$  en cas d'autogamie,
- c)  $q = \frac{1}{2}$  en cas de reproduction végétative.

2) Chez trois espèces végétales cultivées, on procède à l'expérience suivante : on autoféconde artificiellement des plantes d'une même population, et on sème ensuite les graines issues de cette autofécondation. A la germination, on compte les plantules albinos, c'est-à-dire dépourvues de chlorophylle, phénotype létal, la plantule mourant dès qu'elle a épuisé les réserves de la graine :

- chez le millet : 0 albinos sur 10 000,
- chez le mil : 12 albinos sur 10 000,
- chez la vigne : 2 522 albinos sur 10 000.

Expliquer ces résultats grâce à la question 1. Que révèle cette expérience d'autofécondation ?

### II. Sujet d'Evolution et Phylogénie (P. Cosentino, 10 points)

#### 1) MAÎTRISE DES CONNAISSANCES (5 POINTS)

1ère question : **présenter** les points communs et différences entre les théories de l'évolution de Charles Darwin et de Jean Baptiste de Lamarck.

2ème question : **expliquer** en quoi consiste une espèce en anneau et quel est le **mécanisme** à son origine.

3ème question : **nommer** et **présenter** les critères qui font qu'une proposition peut être qualifiée de "scientifique".

## 2) CONSTRUCTION D'UN CLADOGRAMME (5 POINTS)

Le cormoran des Galapagos se distingue nettement des autres membres de sa famille (*Phalacrocoracidae*) dans la mesure où il possède de petites ailes non fonctionnelles, des plumes alaires particulières ainsi qu'un bec massif.

Ces caractères semblant si distinctifs, le genre nouveau *Nannopterum* a été créé pour cette seule espèce.

Neuf caractères morphologiques ont été étudiés chez 6 espèces de Cormorans, dont le cormoran des Galapagos :

- Caractères crâniens :

A = plateau nasal du prémaxillaire,

B = marge postérieure de la dépression de la glande nasale,

C = proéminence préfrontale du mésethmoïde,

D = dépression tympanique supérieure ;

- Caractère mandibulaire :

E = insertion du muscle *adductus mandibulae internus pseudotemporalis* ;

- Caractères appendiculaires :

F = insertion du muscle *coracobrachialis postérieur* sur l'humérus,

G = empreinte brachiale sur l'humérus,

H = fosse ligamentaire interne sur le carpométacarpe

Taxons	A	B	C	D	E	F	G	H
<i>Phalacrocorax africanus</i>	A	P	P	P	P	P	P	P
<i>Phalacrocorax auritus</i>	P	P	P	P	A	A	A	A
<i>Phalacrocorax carbo</i>	P	P	P	A	P	A	P	A
<i>Phalacrocorax olivaceus</i>	P	P	P	P	A	A	P	A
<i>Phalacrocorax pygmaeus</i>	A	P	A	P	P	P	P	P
<i>Nannopterum harrisi</i>	P	A	P	P	A	A	P	P

**Construire le cladogramme\* le plus parcimonieux pour ces 6 espèces de cormorans à partir du tableau de caractères suivant (A = état apomorphe, P = état plésiomorphe), puis discuter de la pertinence de classer le Cormoran des Galapagos dans le genre *Nannopterum*.**

\* les évènements évolutifs (passage d'un caractère à l'état dérivé, homoplasies ...) doivent être reportés sur le cladogramme

Licence SV 3<sup>e</sup> année

## Examen de B61 « Génétique des populations et évolution »

Durée : 2 h

Documents et calculatrices interdits

Les deux sujets doivent être rédigés sur deux copies doubles séparées

### I. Sujet de Génétique des Populations (P. Giraudet, 10 points, 1h environ)

On souhaite élaborer un modèle pour étudier la fréquence d'apparition d'une maladie génétique rare liée à un allèle létal récessif **m** en fonction du régime de reproduction.

On notera **u** le taux de mutation de l'allèle sain **S** en allèle **m** d'une génération à la suivante, et on négligera la mutation réverse (de **m** en **S**).

On considérera que l'effectif est suffisamment grand pour appliquer la loi des grands nombres.

NB :

Pour chaque modèle présenté, commencer par expliciter précisément toutes les hypothèses posées.

1) On élabore dans un premier temps un modèle ne considérant que la mutation (pas de sélection).

- Donner un ordre de grandeur du taux **u** de mutation de l'allèle sain **S** en allèle **m** par génération.
- Expliquer pourquoi on peut se permettre de négliger la mutation réverse.
- Présenter le modèle permettant de calculer la variation de la fréquence d'une génération à l'autre de l'allèle **m** en considérant qu'il n'est soumis qu'à la seule mutation (pas de sélection).
- Ce premier modèle dépend-il du régime de reproduction ? Pourquoi ?

2) On élabore dans un deuxième temps un modèle ne considérant que la sélection (pas de mutation).

- Expliquer ce qu'est un allèle létal récessif et indiquer le phénotype et la valeur sélective correspondant à chaque génotype possible pour le locus considéré. Justifier la présence de sélection sur ce locus.
- Présenter le modèle permettant de calculer la variation de la fréquence de l'allèle **m** en considérant qu'il n'est soumis qu'à la seule sélection (pas de mutation, reproduction panmictique).

3) Le modèle sélection/mutation en panmixie

Utiliser vos deux résultats précédents pour montrer que la fréquence allélique **q** de l'allèle **m** létal récessif soumis à la mutation décrite vaut à l'équilibre :  $q \approx \sqrt{u}$ .

Quelle est la fréquence d'apparition du phénotype malade ?

4) Le modèle sélection/mutation en autogamie

Selon la même méthode, trouver la fréquence d'équilibre de **m** et la fréquence d'apparition du phénotype malade en cas d'autogamie.

## II. Sujet d'Evolution et Phylogénie (P. Cosentino, 10 points, 1h environ)

### 1<sup>ÈRE</sup> PARTIE (40% DE LA NOTE) : MAÎTRISE DES CONNAISSANCES

**1<sup>ère</sup> question** : présenter un exemple concret de mécanisme post-zygotique d'isolement reproductif.

**2<sup>ème</sup> question** : définir le mode de spéciation allopatrique.

### 2<sup>ÈME</sup> PARTIE (30% DE LA NOTE) : CONSTRUCTION D'UN PHÉNOGRAMME

On a comparé les séquences alignées d'acides aminés d'une portion de l'hémoglobine alpha pour 4 espèces de vertébrés (approche phénétique). Les distances sont calculées à partir des pourcentages de différences entre ces séquences, et rassemblées dans le tableau ci-dessous.

	Carpe	Homme	Roussette	Coq
Carpe	0			
Homme	52	0		
Roussette	51	10	0	
Coq	53	30	31	0

Figure : matrice de distances de 4 vertébrés (d'après Lecointre, « Classification phylogénétique du vivant »)

**Question** : en utilisant l'algorithme UPGMA, construire le **phénogramme** correspondant à cette matrice de distance et y reporter les distances.

### 3<sup>ÈME</sup> PARTIE (30% DE LA NOTE) : CONSTRUCTION D'UN CLADOGRAMME

#### Caractères étudiés :

	Caractères	Etat dérivé (1)	Etat ancestral (0)
<b>a</b>	Appendices pairs	Membres chiridiens	Nageoires rayonnées
<b>b</b>	Mandibule	Un seul os (le dentaire)	Plusieurs os
<b>c</b>	Glandes mammaires	Présence	Absence
<b>d</b>	Ailes	Présence	Absence
<b>e</b>	Dents	Absence	Présence

#### Matrice de caractères :

Caractères	a	b	c	d	e
<b>Truite</b>	0	0	0	0	0
<b>Chauve-souris</b>	1	1	1	1	0
<b>Homme</b>	1	1	1	0	0
<b>Pigeon</b>	1	0	0	1	1

**Question** : construire le **cladogramme** le plus parcimonieux à partir de ces données et y reporter les innovations évolutives.

UNITE DE FORMATION ET DE  
RECHERCHE  
SCIENCES ET TECHNIQUES

La Garde, le 22 juin 2016 – A 400

Examen d'Ecologie I – B68 – L3BIO  
Rattrapage

*Documents, calculette et tout autre support interdits*



**Question 1 (10 / 20) :**

Relations du modèle de compétition de Lotka – Voltera avec la niche écologique.

**Question 2 (10 / 20) :**

La succession écologique en milieu lacustre.



Examen de U62 (Claire Cornuaille)

CALCULATRICE AUTORISEE, DOCUMENTS INTERDITS

Lundi 9 mai 2016

Durée : 1 heure 40

A rendre sur une copie séparée de la partie du Pr Lucas (20 minutes)

**1- (5 points) La période jurassique a duré environ 70 millions d'années et est subdivisée en :**

La période jurassique a duré environ 70 millions d'années et est subdivisée en :

	67 zones biostratigraphiques d'ammonites
Jurassique inférieur (Lias) : 25 Ma	22
Jurassique moyen (Dogger) : 26 Ma	25
Jurassique supérieur (Malm) : 19 Ma	20

1- Compte tenu de la durée totale du Jurassique et de la subdivision de cette période en zones d'ammonites, à quelle durée moyenne peut être estimée chaque zone d'ammonites ?

2- Si l'on cherche à analyser la durée de vie d'espèces d'oursins jurassiques en se référant au découpage biostratigraphique des ammonites, à combien peut-on estimer la durée de vie :

a- d'une espèce d'oursin apparue au début de la première zone d'ammonite du Lias et disparue à la fin de la dernière zone d'ammonite du Dogger ?

b- d'une espèce d'oursin apparue au début de la troisième zone d'ammonite du Lias et disparue à la fin de la deuxième zone d'ammonite du Dogger ?

c- d'une espèce d'oursin apparue à la fin de la dernière zone d'ammonite du Lias et disparue à au début de la quatrième zone d'ammonite du Malm ?

d - d'une espèce d'oursin apparue au début de l'avant-dernière zone d'ammonite du Dogger et disparue à au début de la première zone d'ammonite du Malm ?

e- d'une espèce d'oursin apparue au début de la première zone d'ammonite du Lias et disparue à la dernière zone d'ammonite du Malm ?

**2- (6 points) Le peuplement des Amériques**

Le peuplement original des Amériques date de la dernière période glaciaire. Les plus anciens restes préhistoriques trouvés datent d'environ 12 000 ans, mais une migration plus ancienne (jusqu'à 30 000 ans) n'est pas exclue.

L'étude anthropologique des populations indiennes révèle une origine asiatique commune. L'analyse de leur ADN mitochondrial confirme cette homogénéité. Ce peuplement s'est accompagné de celui de grands mammifères (mammouth, bison, bœuf-musqué, etc).

Au plus fort des périodes glaciaires, une immense calotte glaciaire recouvrait complètement le nord du continent américain, appelée calotte Laurentide. La Figure 1 montre une reconstitution des calottes glaciaires et des côtes de l'hémisphère nord au dernier maximum glaciaire (période la plus froide), il y a 21 000 ans.

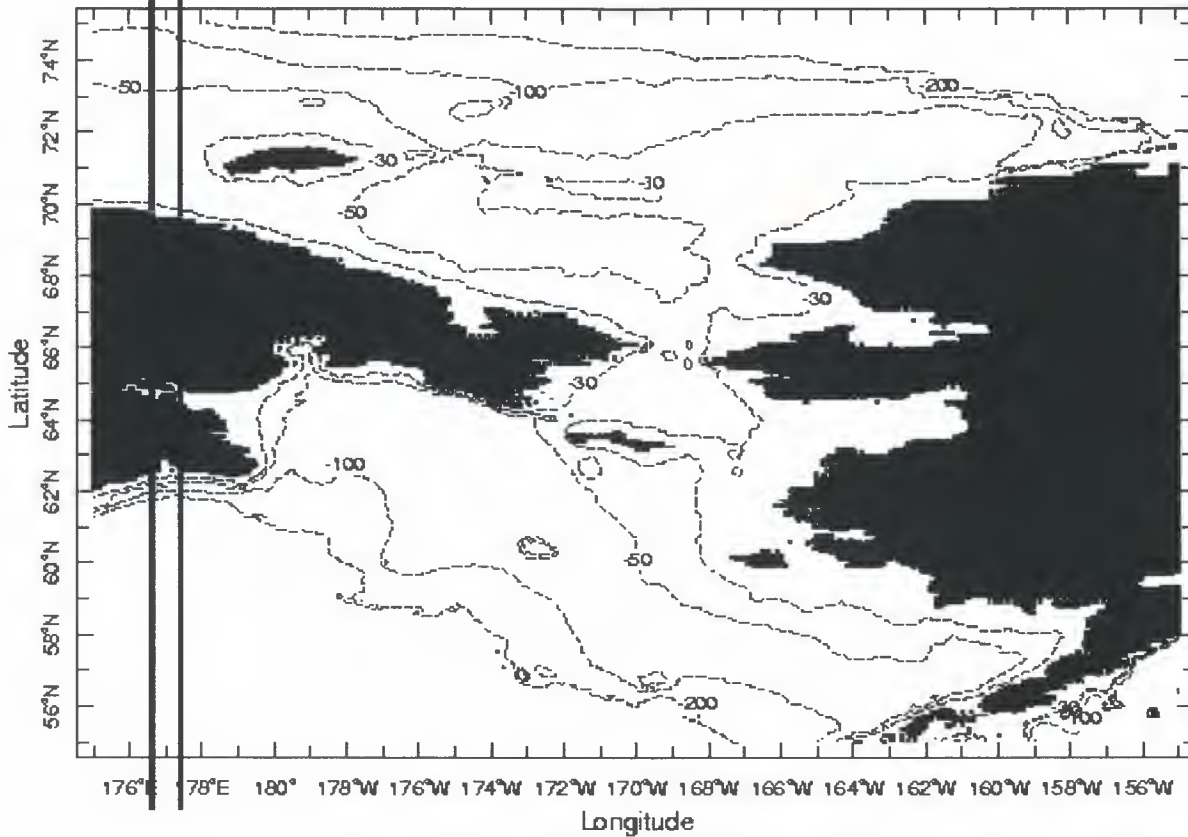


**Figure 1 : reconstitution des calottes glaciaires et des côtes au dernier maximum glaciaire (DMG) il y a 21 000 ans**

1- Pourquoi le contour des côtes à cette époque est différent de l'actuel ?

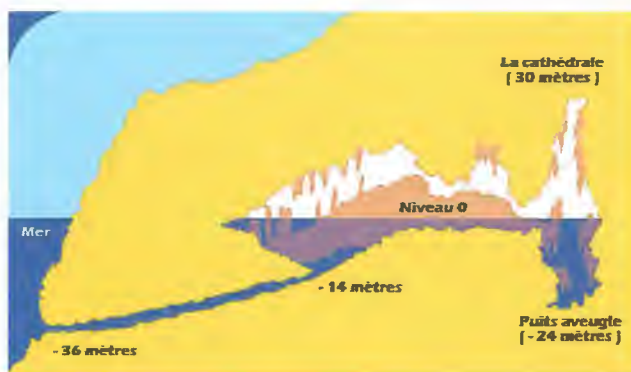
2- Le pont continental reliant l'Asie à l'Amérique du nord en période glaciaire a été dénommé Beringia. Couvert de toundra, il a eu une extension maximale nord-sud d'environ 1 000 km. La Figure 2 indique les profondeurs actuelles autour du détroit de Behring :

Figure 2 : bathymétrie actuelle, en mètres, autour du détroit de Behring. (voir page 3)



Comment des populations asiatiques ont-elles pu peupler le continent américain ?

3- De l'autre côté de la Terre, en Méditerranée, des plongeurs ont découvert une grotte recouverte de peintures préhistoriques, dont l'entrée est complètement immergée : la grotte Cosquer. La datation au carbone 14 de ces peintures indique des âges à la fin de la dernière période glaciaire.



Coupe de la grotte Cosquer, située dans le massif des Calanques de Cassis, près de Marseille.



Peinture d'un pingouin qui atteste des conditions climatiques plus rudes de cette époque

Comment expliquer que l'entrée se trouve actuellement immergée ? Comment ce résultat se compare-t-il avec celui de la question précédente ?

**3- (4 points) Petit lac fermé**

Un petit lac fermé reçoit 90% de son eau d'une rivière ( $\delta^{18}\text{O} = -16 \text{ ‰}$ ) et les 10% restants directement de la pluie ( $\delta^{18}\text{O} = -5 \text{ ‰}$ ). Cet apport est exactement balancé par évaporation à la surface du lac.

Si la valeur de  $\delta^{18}\text{O}$  de l'eau du lac à l'état stationnaire est de  $-5,95 \text{ ‰}$ , quel est le facteur de fractionnement  $\alpha$  pour l'eau qui s'évapore ?

**On donne :**

Le coefficient de fractionnement :

$$\alpha = \frac{R_{\text{vapeur}}}{R_{\text{liquide}}} = \frac{R_{\text{vap}}}{R_{\text{liq}}}$$

La composition isotopique d'un échantillon :

$$\delta^{18}\text{O} = \left( \frac{R - R_{\text{std}}}{R_{\text{std}}} \right) \times 10^3 \quad \text{avec} \quad R = (^{18}\text{O}/^{16}\text{O})$$

**4- (5 points)**

Le niveau de la mer n'a pas toujours été le même au cours des âges. Ses oscillations sont dues notamment à des facteurs climatiques.

On formule l'hypothèse suivante : « La fonte des glaces due à un réchauffement climatique est responsable de l'augmentation du niveau de la mer au Crétacé.

En exploitant les documents ci-dessous, montrer que cette hypothèse est validée mais non suffisante. Puis, en tirant des arguments des documents, formuler une autre hypothèse.

**Document 1** : Tableau de comparaison de quelques paramètres

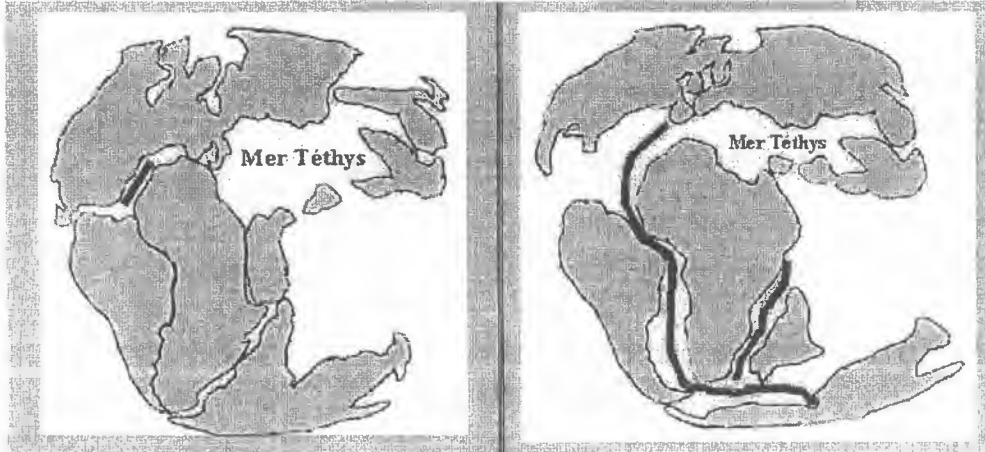
	CRETACE	AUJOURD'HUI	PREVISIONS * POUR L'AN 3000
Volume des glaces continentales en millions de km <sup>3</sup>	0	43,4	0
Climat	chaud	actuel	chaud
Niveau marin	élévation de 200 m par rapport au niveau actuel	niveau actuel	élévation de 80 m par rapport au niveau actuel

**Document 2** : Localisation et fonctionnement des dorsales

A- Reconstitution :

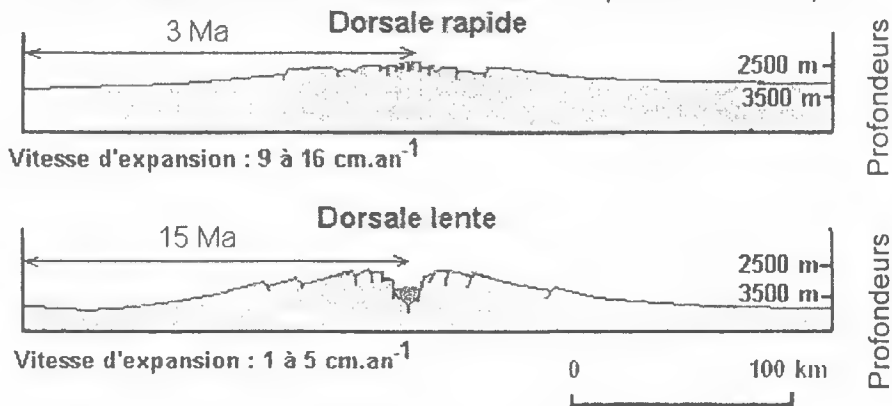
La Terre à la fin du Jurassique

La Terre à la fin du Crétacé

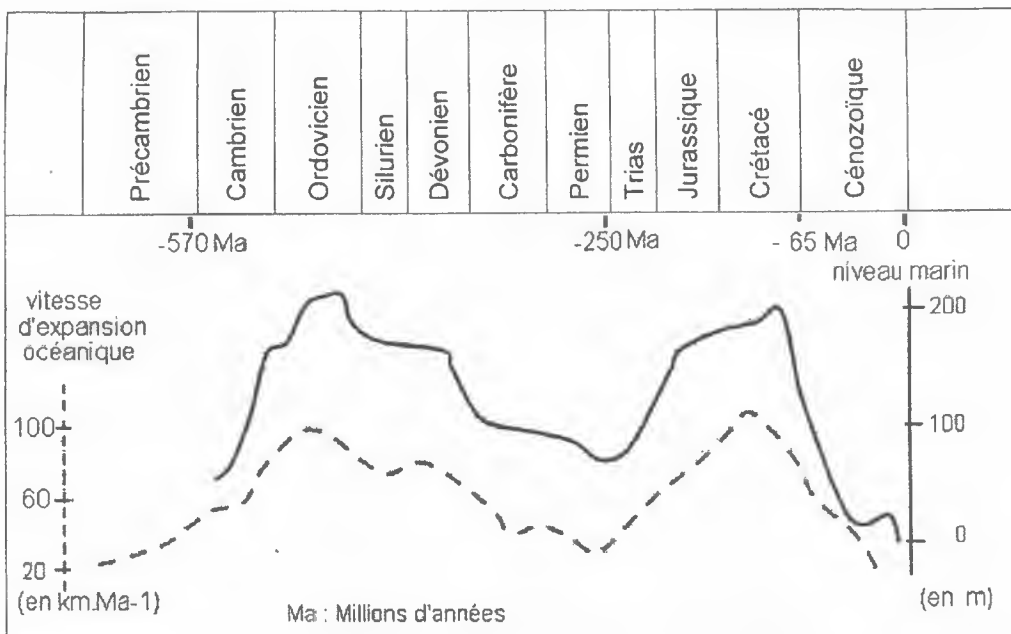


Les traits noirs épais sur les cartes correspondent à l'emplacement des dorsales océaniques

B- Profil des dorsales en relation avec la vitesse d'expansion océanique



**Document 3** : Variations du niveau marin et de la vitesse d'expansion océanique au cours des temps géologiques



Le niveau marin est donné par rapport au niveau actuel

UNITE DE FORMATION ET DE  
RECHERCHE  
SCIENCES ET TECHNIQUES

La Garde, le 12 mai 2016 – X 300

Examen d'Ecologie II – B69 – L3 BIO

*Documents, calculatrice et tout autre support interdits*



**Question 1 (5 / 20) :**

Principaux endémismes végétaux sur la Terre.

**Question 2 (5 / 20) :**

Principales divisions floristiques du monde.

**Question 3 (5 / 20) :**

Principales règles écologiques chez les homéothermes.

**Question 4 (5 / 20) :**

Dans le cadre d'une estimation de stock piscicole par la méthode de Petersen :

- vous marquez 8 poissons à la première pêche
- vous capturez 16 poissons à la seconde pêche, dont 4 sont des recaptures de la première pêche.

Quelle est la formule de Petersen ? Quel est l'effectif piscicole théorique de votre population ?



## Partiel de GENETIQUE B62

Université : Université de Toulon, Faculté des Sciences et Techniques

Diplôme : Licence 3 Biologie

Date : Partiel 1<sup>ère</sup> session- 2016

Durée : 2h00

Enseignant : M. Molmeret

**Donnez des réponses aussi complètes et précises que possible.**

**Question 1** (7 points) : Expliquez comment les premiers systèmes biologiques sont apparus sur terre et comment leur génome a évolué jusqu'à LUCA.

**Question 2** (7 points) : 2A) Quelles sont les différentes applications possibles des vecteurs d'expression de protéines ? (Expliquez de façon précise).

2B) Dans l'exemple ci-dessous (provenant d'articles scientifiques), quelles sont les différences entre les vecteurs suivants, à quoi servent-ils, pourquoi sont-ils couplés, qu'expriment ils et comment ? :

- pNT36 (LqsA, GFP) et pNT28 (GFP),
- pXDC91 (*PcomEA-gfp*) et pXDC42 (control)

Informations supplémentaires :

-*lsqA* est impliqué dans la synthèse de LAI-1 de *Legionella pneumophila*

-GFP : green fluorescent protein

-*PcomEA* promoteur contrôlant l'expression de *ComEA*, une petite protéine périplasmique essentielle pour la compétence de *L. pneumophila*

**Exercice** (6 points) : Construire un arbre à partir de la matrice des distances suivantes par la méthode UPGMA en écrivant toutes les étapes.

	A	B	C	D	E	F
A		0.2	0.4	0.6	0.6	0.8
B			0.4	0.6	0.6	0.8
C				0.6	0.6	0.8
D					0.4	0.8
E						0.8
F						

## Partiel de GENETIQUE B62

Université : Université de Toulon, Faculté des Sciences et Techniques

Diplôme : Licence 3 Biologie

Date : Partiel 2ième session- 2016

Durée : 2h00

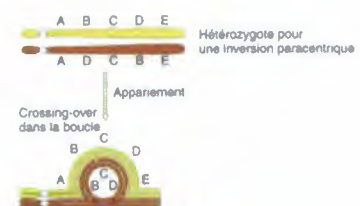
Enseignant : M. Molmeret

***Donnez des réponses aussi complètes et précises que possible.***

**Question 1** (5 points): Quelles sont les principales différences entre les méthodes phénétiques et cladistiques pour la construction d'arbres phylogénétiques ?

**Question 2** (5 points): Sur quoi repose l'hypothèse du « monde à ARN »? Expliquez les mécanismes qui soutiendraient cette hypothèse en illustrant votre texte par des schémas légendés.

**Question/exercice 3** (4 points) : Décrivez en effectuant des schémas à partir de la figure ci-dessous, les conséquences d'un crossing over dans la boucle d'inversion paracentrique de 2 homologues en donnant les produits de la méiose. Les zygotes potentiels seront-ils tous viables ?



**Question/exercice 4** (6 points): Chez les autotétraploïdes A/A/a/a d'une plante donnée qui apparaissent spontanément ou après traitement à la colchicine, les 3 modes possibles d'appariement et de ségrégation (ségrégation 2:2) d'un gène lié au centromère se produisent de façon aléatoire et à des fréquences égales. Donnez le rapport phénotypique après autofécondation de l'autotétraploïde (en démontrant comment vous arrivez au résultat).

<p style="text-align: center;"><b>Contrôle Terminal d'immunologie (B65) session 1</b> <b>mai 2016</b></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Aucun document n'est autorisé. La calculatrice est interdite.

Vous devez rédiger entièrement le sujet de synthèse selon les consignes qui vous ont été données en cours.

**Sujet 1** La théorie de Bennet suppose que le rôle du système immunitaire est de différencier le soi du non-soi ce qui implique un rôle prépondérant de la fonction de reconnaissance dans la réponse immunitaire. Au contraire, la théorie de Polly Matzinger suppose que l'important est de différencier ce qui est dangereux de ce qui ne l'est pas. Cette théorie ajoute une seconde strate à la réponse immunitaire : le contexte a au moins autant d'importance que le récepteur impliqué. Finalement, les pathologies du système immunitaire nous permettent d'estimer l'importance *in vivo* des processus liés à ces deux théories. Expliquez.



**Contrôle Terminal d'enzymologie 3 (B67)**  
**Analyse cinétique et structurale de la glucokinase**  
**mai 2016 durée 2h**

La glucokinase est une enzyme monomérique responsable de la première étape de la glycolyse dans le foie et dans le pancréas. Elle convertit le glucose en glucose-6-P, forme assimilable pour la glycolyse mais aussi pour la glycogénogenèse. Cette étape, dans les autres cellules de l'organisme, est assurée par l'hexokinase qui est une enzyme Mickaëlienne, elle aussi monomérique.

Des variants de la glucokinase chez l'homme ont permis de comprendre le rôle essentiel de la glucokinase dans la régulation de la glycémie. Des mutations réduisant l'activité de l'enzyme sont associées au développement de diabète de type 2 à un âge précoce. La glucokinase agit comme un senseur du glucose. Afin de trouver des traitements pour le diabète, une piste consiste à explorer des drogues qui modifient l'activité de la glucokinase.

Nous allons, à travers les résultats présentés ci-dessous, essayer de comprendre l'allostérie de cette enzyme monomérique.

### Partie I : Analyse cinétique de la glucokinase

Le tableau ci-dessous donne les vitesses initiales de réaction ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  d'enzyme) en fonction de la concentration en glucose (mM) en absence et en présence du composé A ( $30 \mu\text{M}$ ).

[glucose] (mM)	0,5	1	2	3	5	9	15	20	60
$V_i$ ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ )	0,02	0,08	0,25	0,6	1,5	3,5	5	5,5	6
$V_i$ avec composé A ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ )	1,2	2	3	3,6	4,28	4,90	5,29	5,45	5,80

TABLE 1 – Vitesses initiales de réaction de la glucokinase en présence ou en absence de  $30\mu\text{M}$  de composé A (1)

**Question 1 :** Analyser ces résultats.

## Partie II : Analyse structurale de la Glucokinase

De nombreuses structures de la glucokinase et de l'hexokinase ont été obtenues afin de comprendre comment, malgré la forte similarité structurale observée, l'une peut être allostérique et l'autre Mickaëlienne. De plus, l'hexokinase présente un mécanisme bi-bi ordonné dû au modèle d'ajustement induit de la fixation de des substrats : la fixation du glucose entraîne un changement de conformation de l'enzyme qui permet à l'ATP de se fixer. Cela évite la consommation d'ATP en absence de glucose.

Il vous ait proposé ici d'analyser les structures de la glucokinase sans ligand, de la glucokinase en présence du composé A et de l'hexokinase en absence de glucose.

**Question 1 :** Donnez les différentes étapes d'obtention d'une structure par cristallographie aux rayons X

**Question 2 :** Analysez les figures 1 et 2 ci-après

**Question 3 :** Faites des schémas simplifiés des structures observées et proposez une explication de l'allostérie de la glucokinase par rapport au profil Mickaëlien de l'hexokinase.

## Partie III : Conclusion

**Question 1 :** Concluez sur l'ensemble des résultats obtenus

**Référence :**

1. Kenji Kamata,\* Morihiro Mitsuya, Teruyuki Nishimura, Jun-ichi Eiki, and Yasufumi Nagata (2004) *Structural Basis for Allosteric Regulation of the Monomeric Allosteric Enzyme Human Glucokinase* Structure, Vol. 12, 429–438

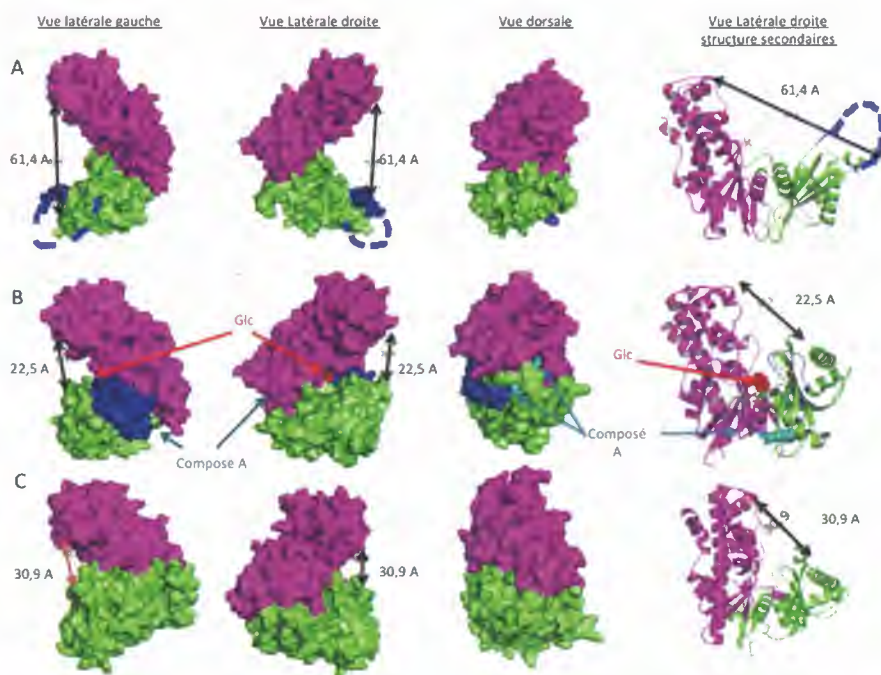


FIGURE 1 – Comparaison des structures des glucokinase (A et B) et de l'hexokinase. La structure de la glucokinase en absence (A) et en présence de deux ligands (B) : le glucose (visible en rouge ou dont la position cachée est indiquée par des flèches rouge) et le composé A (visible en cyan ou dont la position cachée est indiquée par des flèches cyan) est comparée avec la structure de l'hexokinase en absence de ligands (C). Le domaine large des kinases est coloré en magenta, le petit domaine en vert et un domaine mobile de la glucokinase est indiqué en bleu très foncé (pointillés bleus lorsqu'il n'est pas visible dans la structure cristallographique). Les distances entre les extrémités de ces domaines sont indiquées en Angstrom. (d'après 1)

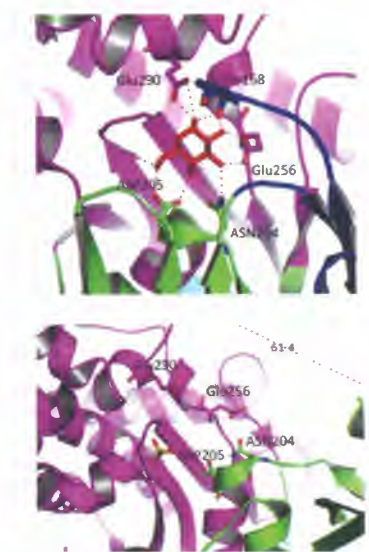


FIGURE 2 – Comparaison du site de fixation du glucose de la glucokinase en présence (A) et en absence (B) de glucose (rouge) et de composé A . Le domaine large des kinases est coloré en magenta, le petit domaine en vert et un domaine mobile de la glucokinase est indiqué en bleu très foncé. Le nom des acides aminés impliqués dans la fixation du glucose (représentés en baton) est indiqué en code à trois lettres. (d'après 1)