

Université Claude Bernard



Lyon 1



Tutorat Lyon Est

Unité d'Enseignement 2

BANQUE DE QCM

2020-2021

2021-2022

2022-2023

Génome et anomalies du génome

QUESTIONS et REPONSES

Question 1 :

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est/sont juste(s).

- A. Un SNP est un variant génétique sur un ou plusieurs nucléotides.
- B. Un SNP donné se retrouve forcément chez plus de 1% de la population.
- C. Dans le génome, il y a un SNP tous les 100 nucléotides.
- D. L'exome représente 1,5% du génome.
- E. 1/3 du génome est formé de JUNK ADN.

A FAUX C'est un variant génétique que sur 1 nucléotide.

B VRAI

C VRAI

D VRAI

E FAUX C'est 2/3 du génome qui est formé de JUNK ADN.

Question 2 :

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est/sont juste(s).

- A. La région cis régulatrice d'un gène permet le contrôle de la transcription.
- B. Un pseudogène est un segment d'ADN présentant des homologues de séquence avec des gènes actifs.
- C. Le génotype dépend du phénotype.
- D. Certains transposons sont actifs chez l'Homme.
- E. Il est possible d'avoir une instabilité des microsatellites dans certains cancers.

A VRAI

B VRAI

C FAUX Non c'est l'inverse.

D FAUX Aucun transposon n'est actif chez l'homme.

E VRAI

Question 3 :

Concernant le génome cochez la ou les réponse(s) juste(s).

- A. Un SNV est un SNP dont la fréquence dans la population générale est supérieure à 1%.
- B. Du moment où il y a une insertion ou une délétion de nucléotides, il est possible d'avoir un frameshift.
- C. Il existe différents rétrotransposons qui peuvent être autonomes comme les séquences LINEs ou alors non autonomes comme les séquences SINEs.
- D. Un CNA, c'est une modification de la quantité de protéines produites à partir d'un gène.
- E. Une translocation est une anomalie de recombinaison entre chromosomes homologues.

A FAUX C'est l'inverse, un SNP est un SNV dont la fréquence dans la population générale est supérieure à 1%.

B FAUX Dans la plupart des cas c'est vrai sauf quand il y a une insertion ou une délétion d'un multiple de 3 nucléotides.

C VRAI

D VRAI

E FAUX Une translocation est une anomalie de recombinaison entre chromosomes **NON** homologues.

Question 4 – Anomalies du Génome (*) :

Parmi les affirmations suivantes, cochez-le ou les item(s) correct(s) :

- A. Dans la séquence d'ADN génomique, les codons peuvent être discontinues en commençant à la fin d'un exon puis se terminer sur le début de l'exon suivant.
- B. Les séquences 5'UTR et 3'UTR sont absentes de la séquence d'ADNc.
- C. Sur la séquence d'ADNc, l'enchaînement commence par l'exon 1, puis l'intron 1, l'exon 2 etc.
- D. Une mutation touchant un site donneur ou accepteur d'épissage peut être pathologique alors qu'elle n'est pas codante.
- E. Encore aujourd'hui, il reste certaines régions de notre génome que nous n'arrivons pas à séquencer correctement.

A VRAI C'est tout à fait physiologique, ces exons discontinus, après l'épissage des bordures introniques se retrouveront à nouveau continus.

B FAUX Au contraire, elles sont bien présentes. Il faut encore une fois distinguer deux choses, la nomenclature en c. qui en effet, ne prend pas en compte le 5'UTR et commence en +1 sur le A du premier ATG. Toutefois, il s'agit simplement d'une convention de nomenclature, les régions 5'UTR et 3'UTR sont bien présentes sur la séquence d'ADNc, en ce sens, ce sont ce que l'on pourrait appeler des régions exoniques. Ici, il faut différencier la notion d'exon de celle que vous connaissez en Biocell par exemple. Pour être vraiment précis, un exon représente une séquence qui résiste à l'épissage, donc en suivant cette définition, les régions 5'UTR et 3'UTR sont certes, non codantes mais résistent bien à l'épissage.

C FAUX Un piège un peu méchant sans doute, mais les introns sont absents de la séquence d'ADNc, cela aurait été vrai pour la séquence d'ADNg.

D VRAI En effet, puisque situé sur une région intronique, un SNV sur un site donneur ou accepteur d'épissage n'est par définition par codante, mais peut entraîner un variant d'épissage qui pourrait entraîner un décalage du cadre de lecture et donc la formation d'une protéine tronquée. Cela peut avoir un impact pathologique.

E VRAI

Question 5 – Anomalies du Génome (*) :

Parmi les affirmations suivantes, cochez-le ou les item(s) correct(s) :

- A. Dans les maladies mitochondriales, le mosaïcisme rend difficile l'étude de l'expression individuelle de la maladie.
- B. Dans le syndrome de Lesch-Nyhan on observe une surexpression de l'enzyme HGPRT ce qui rend difficile le recyclage des bases puriques.

- C. Dans le syndrome de Lesch-Nyhan, l'acide urique présent en trop grande quantité se solubilise pour former des agrégats cytotoxiques qui vont toucher notamment les neurones.
- D. Une inversion intrachromosomique entre les gènes BCR et ABL est impliqué dans de nombreux cas de leucémie myéloïde chronique.
- E. La phénylcétonurie implique un défaut de métabolisation d'un acide aminé essentiel.

A VRAI En effet, le mosaïcisme, soit la présence de plusieurs génomes mitochondriaux différents dans la cellule rend difficile l'étude de l'expression individuelle de la maladie. On sait que dans ces maladies, une mère transmet l'altération moléculaire à sa descendance, qui est donc atteinte, mais le degré d'expression de la maladie sera variable chez cette descendance en fonction du nombre de mitochondries atteintes.

B FAUX C'est une sous expression de l'enzyme HGPRT qui complique le recyclage des bases puriques.

C FAUX Au contraire, les agrégats cytotoxiques naissent d'une dé-solubilisation de l'acide urique qui s'accumulent et nuit au fonctionnement des neurones.

D ANNULÉ HORS PROGRAMME

E VRAI

Énoncé commun aux questions 6 et 7 :

La mucoviscidose est une des maladies génétiques congénitales les plus répandues en France. Dans 66% des cas, cette pathologie est due à la mutation F508del du gène CFTR. On s'intéresse ici à une autre mutation responsable dans 1 à 3% des cas de mucoviscidose. Vous comparé les séquences de l'exon 4 du gène CFTR chez un patient sain (H) et un patient malade (P) porteur de l'altération en question.

Le premier nucléotide de ces séquences (le A en jaune) représente le 2927ème nucléotide de la séquence d'ADNc de CFTR. Ce gène possède une région 5'UTR de 27 paires de bases et le premier codon ATG où s'initie la traduction se retrouve dans le premier exon de CFTR. La séquence H désigne la séquence de référence de CFTR non muté, la séquence P désigne la séquence présentant la mutation responsable de la mucoviscidose dans 1 à 3% des cas.

| | |
|---|--|
| H | ATT A TCGATCATAGACATAGGGTCTGTCGTACGAAAAATGATAATAGATCAATAGATAAGATCCA |
| P | ATT A TCGATCATAGACATAGGGTCTGTCGTACGAAAAATGATGATAGATCAATAGATAAGATCCA |

Question 6 – CFTR et mucoviscidose (*) ::

D'après l'énoncé et vos connaissances, parmi les affirmations suivantes, cochez-le ou les item(s) correct(s) :

- A. La mutation impliquée ici est un SNV.
- B. La mutation impliquée est un variant de structure.
- C. Un décalage du cadre de lecture (frameshift) est sans doute observé.
- D. On observe une surexpression anormale de CFTR dans la mucoviscidose.
- E. La protéine CFTR est un canal transmembranaire aux ions Sodium.

A VRAI Il s'agit de la substitution d'un A chez le sujet sain (H) par un G chez le sujet malade.

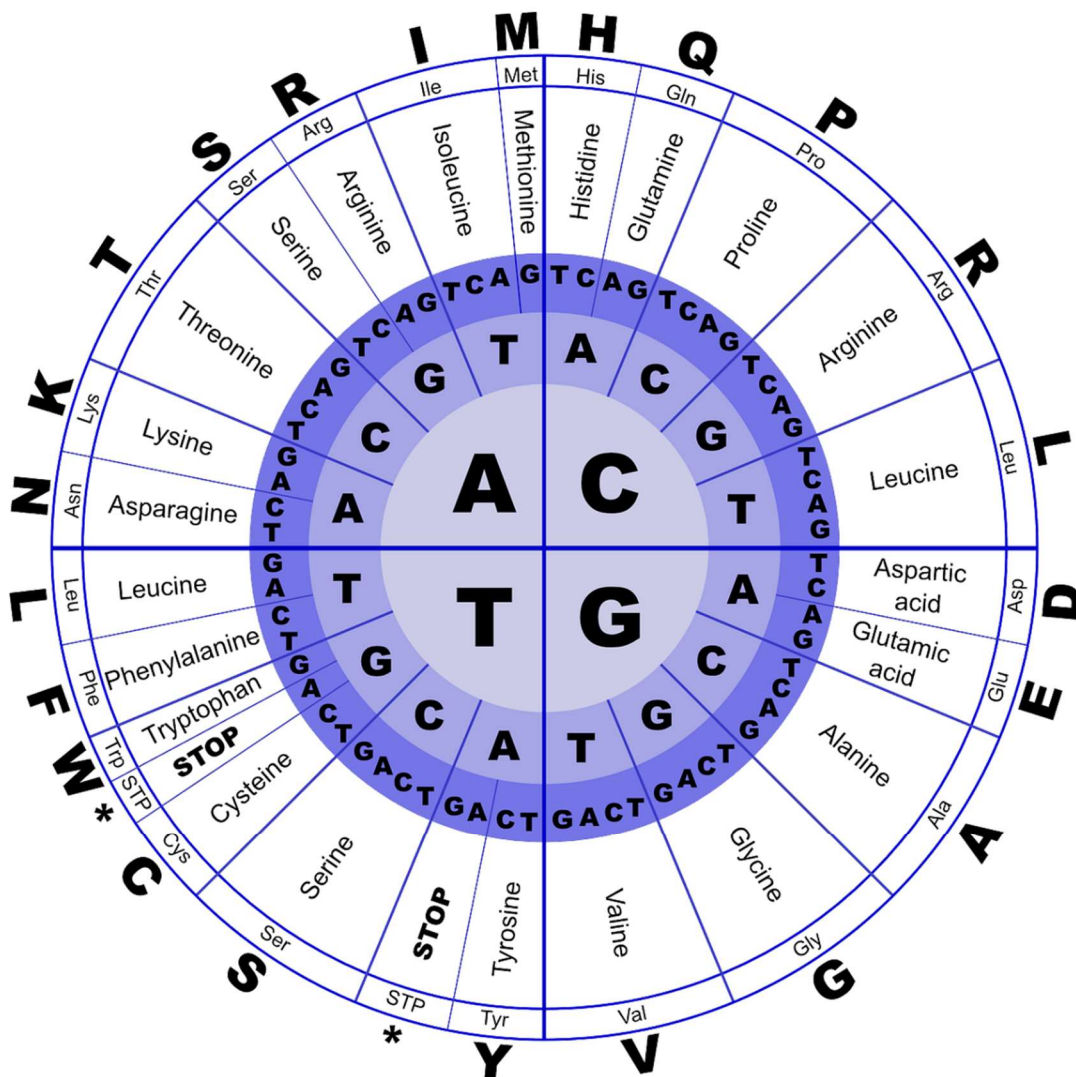
B FAUX Un variant de structure s'étend sur plus de 50 paires de bases, ce qui n'est pas le cas ici.

C FAUX Ce SNV n'entraîne pas de décalage du cadre de lecture mais simplement le changement d'un acide aminé par un autre. Attention toutefois, un SNV pourrait potentiellement entraîner un décalage du cadre de lecture s'il se localisait sur un site donneur ou accepteur d'épissage.

D FAUX Il ne s'agit pas vraiment d'une sur ou sous expression du canal CFTR dans la mucoviscidose mais plutôt d'une non-fonctionnalité de la protéine transmembranaire qui entraîne un épaissement du mucus des voies respiratoires et donc d'importants problèmes respiratoires.

Question 7 – CFTR et mucoviscidose (*) ::**

D'après l'énoncé, le code génétique ci-dessous et vos connaissances, parmi les affirmations suivantes, cochez-le ou les item(s) correct(s) :



- A. Par rapport à la séquence de référence, la mutation pathologique de CFTR étudié ici se nomme : c.2967A>G.
- B. Par rapport à la séquence de référence, la mutation pathologique de CFTR étudié ici se nomme : c.2967G>A.
- C. Cette mutation entraîne sur la protéine un changement d'acide aminé que l'on peut noter p.Ile980Met.
- D. Cette mutation entraîne sur la protéine un changement d'acide aminé que l'on peut noter p.Ile989Met.
- E. Cette mutation entraîne sur la protéine un changement d'acide aminé que l'on peut noter p.Ile998Met.

Ici, il faut raisonner par étape. Tout d'abord, on sait que le A démarrant la partie de CFTR qui vous est présenté démarre par un A qui se situe en position 2927 de la séquence d'ADNc. Par ailleurs, la région 5'UTR compte 27 paires de bases. Ainsi, le A se situe donc en c.2900.

Ensuite, il faut déterminer le cadre de lecture, pour cela il va falloir diviser par 3 et développer une méthode pour déterminer de quel acide aminé il s'agit. Si on se situe en c.3 et que l'on divise 3 par 3, on obtient 1.

Si on se situe en c.9 et que l'on divise 9 par 3 on obtient 3 (3ème acide aminé) ...

C'est en utilisant cette technique que vous pouvez déterminer sur quelle base du codon se situe-t-on (1ère, 2ème ou 3ème) et pour quel acide aminé code ce codon. La troisième base d'un codon se situe toujours en c.X (avec X un multiple de 3). 2900 n'est pas un multiple de 3 mais 2901 en est bien un (3 x 967). Le T en position c.2901 constitue donc la dernière base du codon (+3) codant pour l'acide aminé numéro 967. On a donc trouvé notre cadre de lecture (voir ci-dessous).

| | |
|---|---|
| H | ATTCGATCATAGACATAGGGTCTGTCGTACGAAAAATGATAATAGATCAATAGATAAGATCCA |
| P | ATTCGATCATAGACATAGGGTCTGTCGTACGAAAAATGATGATAGATCAATAGATAAGATCCA |

A A

A FAUX Attention, la mutation concerne bien la 2967ème paire de base de l'ADNc de CFTR mais cela revient à une mutation par substitution c.2940A>G.

B. FAUX

C VRAI Le SNV se positionne en c.2940 : en divisant 2940 par 3 on obtient 980. Le SNV impacte donc le 980 AA. Ensuite il faut regarder notre tableau du code génétique, le codon 980 code initialement pour une Isoleucine (ATA) qui devient après SNV c.2940A>G une Méthionine. La mutation FAUX SENS créée peut donc s'écrire p.Ile980Met.

D FAUX

E FAUX

Question 8 – Génome (*) :

Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. Les CNV (Copy Number Variation) sont des mécanismes impliqués lors de l'évolution et correspondent à des recombinaisons homologues non alléliques.
- B. Plus de 15% de notre génome est codant.
- C. La région-cis régulatrice est une région située en amont d'un gène et qui joue un rôle important dans la régulation de la transcription de ce gène.
- D. La région cis-régulatrice est transcrite avec son gène d'intérêt.
- E. Les régions 5'UTR et 3'UTR sont transcrites mais pas traduites.

A. **VRAI** c'est un variant de structure, c'est-à-dire qu'elle touche plus de 50 paires de bases. Ces CNV vont pouvoir augmenter le nombre de gène d'intérêt dans une espèce et donc d'augmenter la quantité de protéine produite. C'est un mécanisme de l'évolution que l'on peut illustrer notamment avec le gène de l'amylase, dont le nombre de copie a fortement augmenté lors de la sédentarisation de l'espèce humaine.

B. **FAUX** au contraire seulement 1,5% de notre génome est codant, c'est-à-dire composé de gènes qui seront transcrits en ARNm puis traduits en protéines. Cette faible proportion du génome qui est codant nous protège en quelque sorte des mutations pouvant affecté notre ADN puisque la probabilité qu'elle atteigne une région non codante est donc bien plus grande, et donc cela diminue le risque d'impact pathologique des mutations.

C. **VRAI** c'est sa définition, c'est une portion d'ADN située en amont d'un gène qui va pouvoir fixer différents éléments protéiques qui vont pouvoir impacter positivement ou négativement la transcription de ce gène d'intérêt.

D. **FAUX** attention, la région cis-régulatrice régule la transcription d'un gène mais n'est pas elle-même transcrite.

E. **VRAI** ces régions vont quant-à-elles réguler la traduction d'un ARNm elle sont donc transcrites, mais ne seront pas traduites.

Question 9 – Régulation (*) :

Le gène *fgf1* humain est un grand gène de plus de 120 Kb localisé sur le chromosome 5. La transcription du gène *fgf1* est assurée par quatre promoteurs différents (1.A à 1.D). Le promoteur 1B du gène *fgf1* possède deux séquences régulatrices, RR1 et RR2 localisées respectivement entre les nucléotides -145 et -114 et les nucléotides -507 et -467. Ces régions seraient impliquées dans la régulation de l'expression de l'ARNm de *fgf1*. RFX1 en se fixant sur RR1 entrainerait une activation transcriptionnelle de *fgf1* tandis que RFX2 en fixant RR2 entrainerait un arrêt de la transcription de *fgf1*. La protéine FGF1 produite après traduction est un facteur pronostic de certains cancers, en effet, on constate une surexpression de *fgf1* entrainant une augmentation de la prolifération cellulaire.

À l'aide de l'énoncé et de vos connaissances concernant la régulation des gènes, parmi les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. RR1 est un silencer.
- B. RFX1 et RFX2 sont des facteurs trans-régulateurs.
- C. Les quatre promoteurs 1.A à 1.D sont présents dans toutes les cellules d'un organisme et ne sont pas tissus spécifiques.
- D. Les régions RR1 et RR2 sont des régions cis-régulatrices distales.
- E. *fgf1* est surement un gène suppresseur de tumeur.

A. **FAUX** RR1 est une séquence cis-régulatrice où se fixe la protéine RFX1. En se fixant sur RR1, RFX1 entraine une activation transcriptionnelle. La région RR1 est donc une région enhancer.

B. **VRAI** des facteurs trans-régulateurs sont des protéines se fixant sur des domaines génomiques nommés régions cis-régulatrices qui peuvent être des régions « enhancer » ou des régions « silencer ». La fixation de ces protéines sur ces régions d'ADN appartenant au promoteur d'un gène d'intérêt entraine une régulation transcriptionnelle de ce gène d'intérêt.

C. **VRAI** en effet, les quatre promoteurs sont bien présents dans toutes les cellules d'un individu, toutefois c'est l'expression et la régulation de ces différents promoteurs qui sera tissu-spécifique.

D. **VRAI** ce sont des régions cis-régulatrices distales.

E. **FAUX** Ici, il faut bien comprendre les notions d'oncogène et de gène suppresseur de tumeur. On sait que FGF1 (protéine produite par le gène *fgf1*) est un marqueur pronostic de nombreux cancers et qu'elle entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire. Si une surexpression du gène codant cette protéine entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire, elle favorise le cancer, c'est donc un oncogène.

Question 10 – p53 ():**

Le gène TP53 est muté dans plus de la moitié des cancers sporadiques, la protéine codée par ce gène, p53, possède un rôle majeur dans la détection des dommages à l'ADN. Des modifications épigénétiques du promoteur de TP53 ont récemment été décrites par des chercheurs. Ces modifications épigénétiques entraînent une dérégulation de ce gène qui favorise la survie des cellules cancéreuses.

D'après vos connaissances concernant p53 et son rôle dans le cancer, quelle(s) affirmation(s) est/sont vraie(s) ?

- A. Les modifications épigénétiques de TP53 retrouvées dans de nombreux cancers pourraient consister en une hyper acétylation des histones au niveau de TP53.
- B. Les modifications épigénétiques de TP53 retrouvées dans de nombreux cancers pourraient consister en une hyper méthylation au niveau des îlots CpG du promoteur de TP53.
- C. L'acétylation des histones est catalysée par une HDAC.
- D. L'acétylation des histones est une modification post-traductionnelle réalisée sur des lysines.
- E. À l'état basal, p53 est activé par MDM2.

A FAUX p53 est le gardien de l'intégrité cellulaire. Cette protéine permet une reconnaissance de lésion importante de l'ADN et l'entrée vers l'apoptose. P53 est un gène suppresseur de tumeur important. Sa dérégulation dans le cancer tient donc d'une inactivation de cette voie de secours de la cellule pour maintenir l'intégrité de la cellule. Ces modifications épigénétiques doivent donc entraîner une sous-expression de p53. Il s'agirait donc ici plutôt d'une hypo acétylation des histones.

B VRAI Une hyperméthylation des îlots du promoteur de p53 entraîne une diminution de l'activité transcriptionnelle que l'on peut en effet associer à la baisse d'activité de p53 entraînant une augmentation de la prolifération cancéreuse.

C FAUX C'est l'HAC (Histone Acétylase).

D VRAI

E FAUX p53 est inhibé par MDM2.

| | TRANSCRIPTION ACTIVE | TRANSCRIPTION INACTIVE |
|---|---------------------------|---|
| Etat de la chromatine | Ouverte (euchromatine) | Condensée (hétérochromatine) |
| Acétylation des histones | Histones acétylées | Histones désacétylées Histones méthylées |
| Méthylation de l'ADN au niveau des ilots CpG) | Faible méthylation | Forte méthylation |

Tableau récapitulatif des modifications des histones.

Question 11 – Génome (*) :

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) ?

- A. Une version d'un gène est appelée « allèle ».
- B. Le phénotype détermine notre génotype.
- C. Un SNP est un variant génétique portant sur un nucléotide.
- D. Les gènes correspondent à 2/3 de notre génome.
- E. L'exome correspond à la partie du génome codant pour des protéines.

A. VRAI

B. FAUX, c'est l'inverse, nos gènes sont à l'origine de nos caractéristiques « visibles ».

C. VRAI

D. FAUX 2/3 de notre génome correspond à de l'ADN inter-génique.

E. VRAI

Question 12 – Polymorphisme génétique (*) :

Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. Un SNV (Single Nucleotid Variant) est forcément pathogénique.
- B. Un SNV non codant se retrouve notamment dans les introns.
- C. Un SNV faux-sens induit un codon STOP prématuré.
- D. Les variations de structure s'étendent sur plus de 50 paires de bases.
- E. Les variations de structure les plus fréquentes sont des insertions.

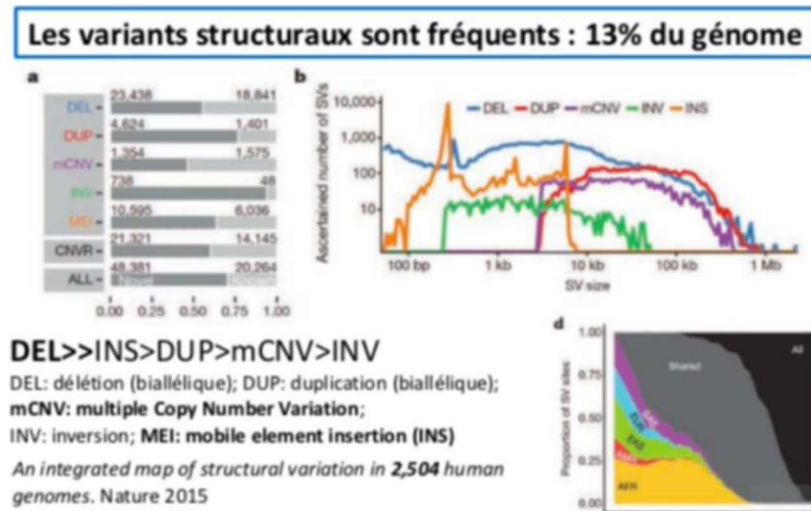
A FAUX Un SNV est un variant génétique portant sur 1 nucléotide, c'est une position de variabilité entre les individus. La plupart des SNV touchent des régions non codantes du génome. S'ils se localisent au niveau de régions non codantes, ils n'auront pas d'impact sur les futures protéines et la machinerie cellulaire : ils sont donc généralement non pathogènes (sauf s'ils touchent des sites donneurs ou accepteurs d'introns par exemple).

B VRAI Les introns sont un exemple de séquences non codantes dans lesquels on peut retrouver des SNV.

C FAUX Un SNV dit « faux-sens » entraîne un changement d'acide aminé dans la séquence peptidique de la protéine, cela peut avoir un impact sur la fonction de la protéine en modifiant sa charge, son repliement et ses propriétés physiques par exemple.

D VRAI À la différence des variations de séquence qui s'étendent sur moins de 50 paires de bases.

E FAUX Les variations de structures les plus fréquentes sont des délétions, comme on peut le voir sur le schéma ci-dessous :



Question 13 – Structure du génome (*) :

Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. Les CNV sont des mécanismes impliqués lors de l'évolution et correspondent à des recombinaisons homologues non alléliques.
- B. Plus de 15% de notre génome est codant.
- C. La région-cis régulatrice est une région située en amont d'un gène et qui joue un rôle important dans la régulation de la transcription de ce gène.
- D. La région cis-régulatrice est transcrite avec son gène d'intérêt.
- E. Les régions 5'UTR et 3'UTR sont transcrites mais pas traduites.

A VRAI Les CNV sont des variations de structure qui conduisent à la duplication d'une région d'un chromosome. Le mécanisme à l'origine de ces variations est une recombinaison non allélique entre les chromosomes homologues. Lors de la recombinaison homologue entre chromosome, ces derniers peuvent se retrouver décaler l'un par rapport à l'autre et vont alors se recombiner de manière anormale. Ainsi, un des deux chromosomes se retrouvera avec un nombre de copie plus important d'un gène, et la conservation de cette variation sera ou non conservée dans l'espèce au cours de l'évolution si celle-ci lui apporte un intérêt pour sa survie (exemple de l'amylase).

B FAUX Au contraire, on considère que seulement 1,5% de notre génome est codant. Cette faible proportion d'ADN codant protège en partie ces régions de possibles mutations qui, statistiquement, toucheront d'avantage des régions non codantes, où elles n'auront généralement pas d'impact.

C VRAI La région cis-régulatrice fixe des protéines qui vont permettre, en liant cette séquence, de favoriser ou réprimer la transcription d'un gène d'intérêt.

D FAUX La région cis-régulatrice n'est pas transcrite, elle régule simplement la transcription de son gène d'intérêt.

E VRAI Il peut être intéressant de retenir ici le sens de UTR = UnTranslated Region = Région non traduite. La transcription commence par le 5'UTR puis enchaîne avec le premier exon, le premier intron... et se termine par la transcription de la région 3'UTR.

Question 14 – Génome (*):

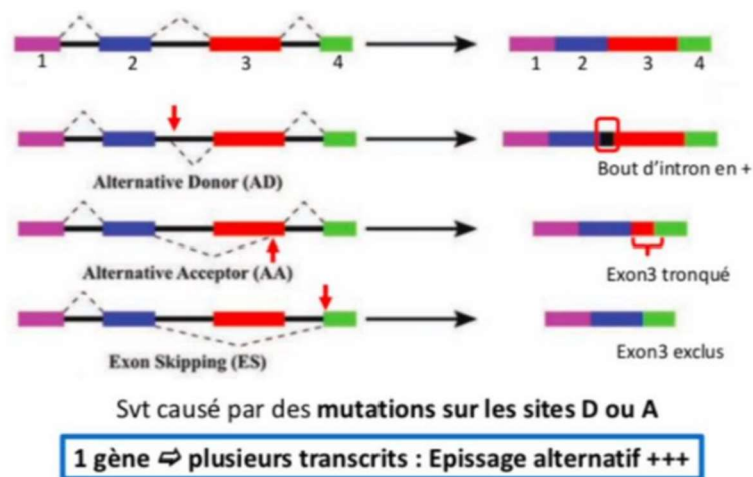
Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. La mutation « p.A345T » correspond à un SNV où une adénine en position 345 est remplacée par une thymine.
- B. Dans la numérotation de l'ADNc, on commence à numéroter en +1 au site de démarrage de la transcription.
- C. Une mutation dans un site donneur ou accepteur d'épissage sera responsable d'un épissage alternatif.
- D. Le codon START est toujours situé dans le premier exon d'un gène.
- E. Les pseudo-gènes correspondent à des séquences présentant des homologies avec les gènes, mais qui ont été inactivés au cours de l'évolution.

A FAUX Attention à la nomenclature des différentes séquences ! Ici il est inscrit p.A345T, on se situe donc sur la séquence d'acide aminé (la protéine). Il s'agit donc de la substitution d'une Alanine en position 345 par une Thréonine.

B FAUX On commence la numérotation de l'ADNc en +1 au site du site de démarrage de la TRADUCTION !

C VRAI Les mutations touchant des sites donneurs ou accepteurs d'épissage seront responsables d'épissages alternatifs. Plusieurs épissages seront alors possibles, on utilisera alors d'autres sites donneurs ou accepteurs et cela peut entraîner l'inclusion d'un bout d'intron dans l'ARNm mature ou l'exclusion d'un ou de plusieurs exons, comme représenté sur le schéma ci-dessous :



D FAUX Le codon START n'est pas forcément localisé dans le premier exon, il est alors possible de retrouver des exons non codants si le démarrage de la traduction ne se fait pas au niveau du premier exon. De là, on peut préciser la définition d'un exon comme une séquence qui résiste à l'épissage d'un transcrite et est présente dans l'ARNm mature d'un gène.

E VRAI C'est sa définition.

Question 15 – Anomalies du génome (*) :

Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. Si une insertion dans un gène correspond à l'ajout de n bases, et que n est un multiple de 3, on observera un décalage du cadre de lecture.
- B. Les maladies mitochondriales sont transmises uniquement par la mère.
- C. Dans une maladie autosomique dominante, la présence d'un seul gène anormale est suffisante pour que la maladie s'exprime.
- D. Le diabète ou l'obésité sont des exemples de maladies multigéniques.
- E. La pénétrance d'une maladie est le pourcentage de malade parmi les individus atteints d'une altération moléculaire donné.

A FAUX Au contraire, une insertion ou délétion de n bases dans un gène, n étant un multiple de 3, n'entraîne pas de décalage du cadre de lecture (frameshift). Le code génétique est basé sur l'utilisation de triplets nucléotidiques (les codons), ainsi en ajoutant/ retirant un multiple de 3 bases, on ajoute / retire un certain nombre d'acide aminé à la chaîne d'acide aminé mais le cadre de lecture reste inchangé pour les nucléotides situés en aval de la mutation, l'ordre de lecture des triplets et les triplets eux-mêmes restent inchangés.

B VRAI Au moment de la fusion des gamètes mâle et femelle lors de la fécondation, les mitochondries portées par le spermatozoïde (notamment au niveau de la gaine mitochondriale dans le flagelle du spermatozoïde) sont détruites lors de la fusion des pronoyaux. Ainsi, seul le génome mitochondrial maternel est conservé dans l'embryon, et les maladies mitochondriales ne pourront être transmises que par la mère. Ainsi, les enfants d'un couple dont la mère possède une maladie mitochondriale liée à une altération moléculaire de son génome mitochondriale auront 100% de chance de posséder aussi l'altération génomique et d'être atteint.

C VRAI

D VRAI Ce sont des maladies dont l'étude de transmission est complexe car est lié à plusieurs gènes sur des locus différents du génome. Elles dépendent aussi de facteurs sociaux et environnementaux.

E VRAI c'est sa définition.

Question 16 – Anomalies du génome (*) :

Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. Les mutations touchant uniquement les cellules somatiques seront transmises à la descendance.
- B. Une inversion est une recombinaison intrachromosomique.
- C. Une translocation est une recombinaison intrachromosomique non homologue.
- D. La mucoviscidose une maladie autosomique récessive.
- E. Un SNV sur une séquence non codante peut être pathogénique.

A FAUX Au contraire, ce sont les mutations touchant les cellules germinales (ovocytes ou spermatozoïdes, ayant un génome haploïde) qui affecteront la descendance.

B VRAI

C FAUX Une translocation est une recombinaison inter-chromosomique entre chromosome qui ne sont pas homologues (pas la même paire de chromosome). L'exemple du gène

Philadelphie, né de la fusion de BCR et ABL par une translocation en est un exemple, elle entraîne la formation d'une protéine de fusion tronquée.

D VRAI Elle est liée dans de nombreux cas à une petite délétion (F508del). Le gène impliqué dans cette maladie code pour un canal à Chlore nommé CFTR que l'on retrouve beaucoup au niveau des voies respiratoires. Dans cette maladie, on retrouve un canal non fonctionnel et on observe un épaissement du mucus respiratoire et d'importantes difficultés respiratoires.

E VRAI Vrai, s'il touche un site donneur ou accepteur d'épissage (au niveau des introns donc de séquences non codantes). En effet, cela peut entraîner un skipping d'exon par épissage alternatif et modifier la fonctionnalité d'une protéine pouvant induire une pathogénicité.

Question 18 – Séquences répétées et dispersées (*) :

Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. Les séquences dispersées et répétées représentent 45% de notre génome et sont des éléments transposables.
- B. Les SINES permettent la synthèse de nombreux ARNr et ARNt.
- C. Les LINES ne sont pas autonomes et doivent faire appel à une reverse transcriptase codée dans une autre région du génome.
- D. Les séquences Alu sont des SINES.
- E. Chez l'Homme, les transposons sont des vestiges évolutifs encore très actifs.

A VRAI

B VRAI C'est une nouveauté apportée par le professeur Lopez cette année !

C FAUX Au contraire, les LINES codent pour la Reverse Transcriptase qui va leur permettre de redonner un ADNc à partir de l'ARNm produit par leur propre transcription. Ils codent également pour l'endonucléase qui va permettre leur intégration.

D VRAI

E FAUX Au contraire, ce sont des éléments qui ont été inactivés au cours de l'évolution

Question 19 – Génome :

Concernant les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?

- A. Les microsatellites correspondent à 10% de notre génome.
- B. Les microsatellites sont des régions hypervariables de notre génome et hautement répétitives.
- C. Le nombre de répétition des microsatellites est identique chez les individus d'une même espèce.
- D. On retrouve les satellites au niveau des télomères.
- E. Les rétrotransposons possèdent des Long Terminal Repeat (LTR).

A ANNULÉ Erreur du poly, les 10% correspondent à l'ensemble des séquences répétées en tandem et pas uniquement aux microsatellites.

B VRAI

C FAUX Au contraire, puisque les microsatellites sont des régions hypervariables de notre génome et différentes d'un individu à l'autre, par le nombre de répétitions de ces séquences, elle constitue un outil de choix pour l'identification judiciaire et les études de liaison intrafamiliale.

D FAUX Attention, on retrouve les satellites au niveau des centromères !

E FAUX Les rétroposons sont une sous-catégorie des rétrotransposons. Les rétroposons correspondent aux LINES et aux SINES. Ces séquences ne possèdent pas de LTR dans leur séquence, ce sont les LTR-rétrotransposons qui en possède une. Ces LTR-rétrotransposons sont des séquences de virus non infectieux qui se sont intégrés à notre génome, ils possèdent des LTR pour favoriser leur intégration dans le génome (rappel : ce sont des éléments transposables).

Question 20 – Organisation du génome humain et polymorphismes

Cochez la/les réponse(s) vraie(s) :

- A. Si un individu possède le même allèle sur chaque chromosome, il est dit hétérozygote pour ce gène.
- B. Un SNP est un variant d'un seul nucléotide présent chez plus d'1% de la population générale saine.
- C. La région contenant les gènes du CMH (complexe majeur d'histo-compatibilité) est soumise à très peu de polymorphismes.
- D. Une mutation faux-sens correspond au changement d'un acide aminé par un autre.
- E. Les SNV présents dans les régions non codantes n'entraînent jamais de pathologies.

A FAUX Au contraire, un individu qui possède les deux mêmes allèles sur ses deux chromosomes sera dit **homozygote** pour le gène en question.

B VRAI De manière générale, un SNV est une variation touchant un seul nucléotide. Un SNP est un type particulier de SNV, il s'agit d'un SNV très fréquent dans la population générale saine (à plus d'1%). Ce sont des variants que l'on sait non pathologiques dans la majorité des cas.

C FAUX Au contraire, le CMH est une région soumise à énormément de polymorphismes puisqu'aucun individu n'aura le même CMH qu'un autre. Le CMH participe au bon fonctionnement du système immunitaire et ce sont des molécules étudiées très précisément dans le cas d'une greffe ou d'une transplantation.

D VRAI En effet, une mutation est dite faux-sens quand elle entraîne le changement de l'acide aminé concerné. Une mutation non-sens entraînera l'apparition d'un codon stop prématuré.

E FAUX De manière générale, les SNV dans les régions non codantes n'entraînent pas de pathologies SAUF quand ils touchent les sites d'épissage !

Question 21 – Composition du génome

Cochez la/les réponse(s) vraie(s) :

- A. Le génome humain est constitué de 3,2 millions de bases.
- B. L'ADN intergénique ou « *Junk DNA* » constitue 2/3 de notre génome.

- C. Il existe autant de pseudogènes que de gènes non codants.
- D. Les séquences répétées et dispersées représentent 75% de notre génome.
- E. Les séquences répétées et dispersées sont moyennement répétitives et dérivent d'éléments mobiles ou transposables.

A FAUX Le génome humain est constitué de 3,2 milliards de bases.

B VRAI En effet, il représente plus de la moitié du génome humain.

C FAUX Attention il existe autant de gènes codants que de gènes non codants mais il existe MOINS de pseudogènes.

D FAUX Elles représentent 45% de notre génome.

E VRAI En effet c'est la définition du cours.

Question 22 – Structure d'un gène eucaryote

Cochez la/les réponse(s) vraie(s) :

- A. La taille des gènes varie entre 1000 et 2 millions de bases.
- B. Les sites donneurs d'épissage se retrouvent en fin d'introns et sont numérotés c.(...)-1 et c.(...)-2.
- F. Il existe parfois plusieurs TSS pour un même gène qui peuvent être impliqués dans certains cancers.
- G. La numérotation de l'ADNc commence au niveau du site d'initiation de la transcription.
- H. *L'exon skipping* correspond à un saut d'exon lors de l'épissage et permet d'obtenir des transcrits alternatifs.

A VRAI

B FAUX Les sites donneurs sont situés en début d'introns et sont numérotés +1 et +2. L'item ici définissait un site accepteur d'épissage.

C VRAI En effet, il arrive parfois que les cellules cancéreuses utilisent d'autres TSS ce qui constitue un moyen d'inactiver ou d'amplifier l'activité d'une protéine dans certains cancers.

D FAUX Attention ! La numérotation de l'ADNc commence au niveau du codon start de la traduction !

E VRAI Il est possible d'obtenir un épissage alternatif si l'on saute certains exons. *L'exon skipping* est l'un des mécanismes qui permet de l'obtenir.

Question 23 – Classification des maladies

Cochez la/les réponse(s) vraie(s) :

- A. Les mutations somatiques sont responsables de cancers et transmissibles à la descendance.
- B. La plupart des maladies sont multifactorielles.
- C. La transmission des maladies multifactorielles est généralement complexe et difficile à prévoir.

- D. Une maladie à transmission autosomique récessive nécessite que les deux allèles soient mutés pour être atteint.
- E. Une maladie à transmission autosomique dominante est une maladie à transmission horizontale.

A FAUX Les mutations somatiques ne sont pas transmises à la descendance. Elles sont cependant bien responsables de cancer.

B VRAI Elles sont déterminées par des facteurs génétiques et environnementaux.

C VRAI Ce sont souvent des cas isolés dans des familles.

D VRAI

E FAUX Il s'agit d'une transmission verticale car nous n'aurons pas de saut de génération (un ou plusieurs malades à chaque génération).

Question 24 – Classification des maladies

Cochez la/les réponse(s) vraie(s) :

- A. L'hémophilie est une maladie à transmission dominante liée à l'X.
- B. Dans le cas d'une maladie à transmission récessive liées à l'X, les garçons seront majoritairement atteints. Les femmes sont dites porteuses saines.
- C. Les maladies chromosomiques sont très rares.
- D. La transmission des maladies mitochondriales est uniquement paternelle.
- E. Les maladies monogéniques ont généralement une pénétrance beaucoup plus forte.

A FAUX C'est bien une maladie liée à l'X mais à transmission récessive !

B VRAI

C VRAI Elles représentent environ 0,6% des maladies.

D FAUX La transmission est uniquement maternelle !

E VRAI

Question 25 – Altérations moléculaires

Cochez la/les réponse(s) vraie(s) :

- A. Les variations de structure sont des altérations de plus de 50 bases.
- B. Une inversion sur le gène TYR peut causer un albinisme oculo-cutané.
- C. La phénylcétonurie induit une accumulation de phénylalanine par mutation de l'enzyme PAH.
- D. Une insertion de 9 nucléotides entraîne un *frameshift*.
- E. Les oncogènes nécessitent l'activation des deux copies du gène pour activer une tumeur.

A VRAI A différencier des variations de séquence qui font moins de 50 bases.

B FAUX Le gène TYR peut être en cause dans l'albinisme oculo-cutané mais dans le cas de mutations ponctuelles/SNV.

C VRAI

D FAUX Une insertion de 9 nucléotides n'entraînera pas de *frameshift* car il s'agit d'un multiple de 3. On aura ici l'insertion de 3 nouveaux acides aminés.

E FAUX Ils nécessitent l'activation d'une seule copie.

Question 26 – Conséquences des altérations du génome

Cochez la/les réponse(s) vraie(s) :

- A. La fusion des gènes EML4-ALK est impliquée dans la leucémie myéloïde chronique.
- B. La chorée de Huntington est liée à une expansion de triplets CAG une centaine de fois.
- C. La maladie de Tay-Sachs est une maladie à transmission autosomique dominante liée à l'insertion de 4 bases dans le gène hex-A.
- D. L'hémophilie A est une maladie récessive liée à l'X corrélée à quantité de facteur VIII fonctionnel.
- E. La mucoviscidose est très souvent liée à l'insertion de 3 nucléotides dans le gène CFTR et entraîne la production d'un mucus pulmonaire visqueux et épais.

A FAUX Elle est impliquée dans les cancers du poumon.

B VRAI

C FAUX La maladie de Tay-Sachs est une maladie à transmission autosomique RECESSIVE liée à l'insertion de 4 bases dans le gène hex-A.

D VRAI

E FAUX Il s'agit du variant deltaF508 (variant le plus présent dans la population française) qui est lié à la délétion de 3 nucléotides dans le gène CFTR.

Enoncé commun aux questions 27 et 28

Après avoir vu le nombre de P1 qui s'endormait à la BU, Constance, atteinte également de ce problème, décide de mener une étude génétique. Elle découvre alors le gène NOV responsable de la novembrose, pathologie très courante chez les P1, ainsi qu'une mutation d'intérêt. Elle compare alors les séquences de l'exon 3 du gène NOV entre un individu sain (S) et un individu atteint (M), porteur de la mutation d'intérêt.

Le premier nucléotide des séquences ci-dessous est le nucléotide n°1957 de la séquence d'ADNc du gène NOV.

Vous savez également que l'ADNc de ce gène fait 3267pb, que la partie 3'UTR de l'ARNm fait 50pb et que le A du codon d'initiation se situe dans le premier exon et correspond au nucléotide numéro 36 de la séquence de l'ADNc.

| | |
|---|---|
| S | TAATACCTAGACGTAGCATAGGACTAGCAGTACCAGTACGATTACGAGTCGAGTAACAGATCGAT |
| M | TAATACCTAGACGTAGCATAGGACTAGCAGAACCAGTACGATTACGAGTCGAGTAACAGATCGAT |

Question 27 – Mutation d'intérêt

Concernant la mutation retrouvée dans l'exon 3 du gène NOV, cochez la(les) réponse(s) vraie(s) :

- A. La mutation est un variant de structure.
- A. La région 5'UTR fait 35pb.
- B. Cette mutation est une mutation non-sens.
- C. Elle entraîne l'apparition d'un acide aminé basique.
- D. Elle peut entraîner un décalage de cadre de lecture ou *frameshift*.

Ici, il faut résonner par étape. Tout d'abord, on sait que le T démarrant la partie de NOV qui vous est présenté démarre par un T qui se situe en position 1957 de la séquence d'ADNc. Par ailleurs, la région 5'UTR compte 35 paires de bases.

Cependant, le A du codon d'initiation ATG est bien le 36^{ème} nucléotide de la séquence mais sa numérotation est c.1 ! Ainsi, le T au début de la partie étudié ici se numérote donc : c. (1957 – 35) donc c.1922 ! Notre mutation ici se numérote donc c.1952T>A et non c.1987T>A !

Ensuite, il faut déterminer le cadre de lecture, pour cela il va falloir diviser par 3 et développer une méthode pour déterminer de quel acide aminé il s'agit. Si on se situe en c.3 et que l'on divise 3 par 3, on obtient 1. Si on se situe en c.9 et que l'on divise 9 par 3 on obtient 3 (3ème acide aminé) ... C'est en utilisant cette technique que vous pouvez déterminer sur quelle base du codon se situe-t-on (1ère, 2ème ou 3ème) et pour quel acide aminé code ce codon. La troisième base d'un codon se situe toujours en c.X (avec X un multiple de 3).

Ici 1922 n'est pas un multiple de 3 mais 1923 en est bien un (3 x 641). Le A en position c.1923 constitue donc la dernière base d'un codon (+3) codant pour l'acide aminé numéro 641. On a donc trouvé notre cadre de lecture.

| | |
|---|--|
| S | TAATACCTAGACGTAGCATAGGACTAGCAGTACCGATCGATTACGAGTCGAGTAACAGATCGAT |
| M | TAATACCTAGACGTAGCATAGGACTAGCAGAACCGATCGATTACGAGTCGAGTAACAGATCGAT |

En continuant ainsi, on se rend compte que notre mutation entraîne la transformation d'un codon GTA (Valine) en un codon GAA (Acide Glutamique).

A FAUX Ici, on retrouve une mutation qui entraîne la transformation d'un T en un A, elle ne touche qu'un seul nucléotide, il s'agit donc d'un variant de séquence (<50 pb).

B VRAI D'après les données de l'énoncé, le A du codon d'initiation de la traduction est le 36^{ème} nucléotide. Tout ce qui se situe avant sur l'ADNc correspond à la région 5'UTR, elle fait donc bien 35 nucléotides.

C FAUX C'est une mutation faux-sens (on change l'acide aminé).

D FAUX Elle entraîne l'apparition d'un acide aspartique qui comme son nom l'indique, est un acide aminé acide !

E FAUX Ici on remplace un nucléotide par un autre, il n'y a donc pas de risque de décalage du cadre de lecture !

Question 28 – Nomenclature

Concernant la mutation retrouvée, quelle(s) est(ont) les réponse(s) vraie(s) :

- A. Par rapport à la séquence de référence, la mutation pathologique du gène NOV peut s'écrire : c.1987T>A.

- A. Par rapport à la séquence de référence, la mutation pathologique du gène NOV peut s'écrire : c.1952T>A.
- B. Cette mutation peut s'écrire : p.651V>E.
- C. Cette mutation peut s'écrire : p.661V>E.
- D. Cette mutation peut s'écrire : p.661V>*.

A FAUX D'après la question précédente, il faut faire attention à la nomenclature de l'ADNc, ici notre mutation est en position c.1952 !

B VRAI Cf Item A.

C VRAI On sait que le AT au début de la séquence étudiée correspond à la fin du codon 641 donc notre mutation se retrouve bien en position p.651.

D FAUX Cf Item C.

E FAUX Cf Item C.

Question 29 – Régulation du génome :

Le gène *FMR1* est un gène situé sur le chromosome X. La transcription du gène *FMR1* est assurée par trois promoteurs différents (1A à 1C). Le promoteur 1A du gène *FMR1* possède deux séquences régulatrices, RHA1 et RHA2 localisées respectivement entre les nucléotides -206 et -192 et les nucléotides -689 et -643. Ces régions seraient impliquées dans la régulation de l'expression de l'ARNm de *FMR1*. RFH1 se fixe sur RHA1 et entraîne une activation transcriptionnelle de *FMR1* tandis que RFH2 se fixe sur RHA2 entraînant un arrêt de la transcription de *FMR1*. La protéine FMR1 produite après traduction est une protéine impliquée dans le syndrome de l'X fragile, pathologie dominante liée à l'X, due à une absence de FMR1. À l'aide de l'énoncé et de vos connaissances concernant la régulation des gènes, parmi les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont vraie(s) ?.

- A. RHA2 est un silencer.
- B. RFH1 et RFH2 sont des facteurs cis-régulateurs.
- C. La présence de RFH1 ne suffit pas pour induire la transcription de *FMR1*.
- D. Les 3 promoteurs de *FMR1* ne sont situés que dans certains tissus.
- E. RHA1 et RHA2 sont des régions cis-régulatrices proximales.

A VRAI En effet, la fixation de RFH2 sur RHA2 entraîne un arrêt de la transcription, il s'agit bien d'un silencer.

B FAUX Ce sont des facteurs trans-régulateurs, ils sont codés ailleurs dans le génome et viennent ensuite se fixer au promoteur de *FMR1*.

C VRAI Il faut aussi la fixation des facteurs protéiques basaux pour pouvoir initier la transcription.

D FAUX Les 3 promoteurs de *FMR1* sont situés dans toutes les cellules de l'organisme, c'est la fixation des facteurs de transcription qui va déterminer dans quels tissus le gène s'exprime !

E FAUX Ce sont des régions cis-régulatrices distales !

Question 30 – Épigénétique :

Concernant la régulation épigénétiques, cochez-la(les) réponse(s) vraie(s) :

- A. Une méthylation des histones entraîne une activation de la transcription.
- B. Une acétylation des histones permet l'activation de la transcription.
- C. La régulation épigénétique par acétylation des histones est une modification post traductionnelle réalisée sur des sérines.
- D. Une hyperméthylation du promoteur de TP53 entraîne une protection vis-à-vis des cancers.
- E. La désacétylation des histones est permise grâce à une HDAC.

Je vous montre ce tableau qui récapitules les principales modifications épigénétiques et leurs conséquences sur la traduction :

| | TRANSCRIPTION ACTIVE | TRANSCRIPTION INACTIVE |
|--|-------------------------------|---|
| Etat de la chromatine | Ouverte (euchromatine) | Condensée (hétérochromatine) |
| Acétylation des histones | Histones acétylées | Histones désacétylées Histones méthylées |
| Méthylation de l'ADN au niveau des ilots CpG) | Faible méthylation | Forte méthylation |

A FAUX Une méthylation des histones entraîne l'inactivation de la transcription.

B VRAI cf. tableau.

C FAUX Il s'agit bien d'une modification post-traductionnelle mais réalisée sur des lysines !

D FAUX TP53 peut être qualifié de « gardien du génome », il agit comme un gène suppresseur de tumeur, une hyperméthylation de son promoteur entraîne une baisse d'expression de TP53 donc, au contraire, une sensibilité accrue aux cancers.

E VRAI cf. Cours.