Enseignements Dirigés – UE 2 – Biologie moléculaire

QCM 1 : Les bases suivantes sont des bases pyrimidiques :

A. Cytosine
B. Thymidine
C. Adénine
D. Guanine
E. Uracile

QCM 2 : Les nucléosides

A. Un nucléoside est une structure formée par l'association entre une base azotée et un sucre
B. Un nucléoside contient une liaison β-N-glycosidique
C. Dans le cas de nucléosides dérivés de bases puriques, l'atome 1' du pentose est lié avec l'atome N_9 de la base azotée
D. Dans le cas de nucléosides dérivés de bases pyrimidiques, l'atome 1' du pentose est lié avec l'atome N_1 de la base azotée
E. L'appellation des nucléosides dérivés des bases pyrimidiques se termine par –osine

QCM 3 : Le sucre des nucléosides

A. Le sucre est un hexose
B. Le sucre est le L-ribose pour l'ADN et le L-désoxyribose pour l'ARN
C. Le sucre est en conformation α
D. Les atomes de carbone des sucres sont numérotés de 1 à 5
E. Le sucre des nucléosides est porteur d'au moins une fonction hydroxyle

QCM 4 : Structure de l'ADN

A. L'ADN possède une structure bicaténaire, c'est-à-dire constituée d'un seul brin
B. Un brin d'ADN est constitué d'une chaîne de bases reliées entre elles par des liaisons phosphodiesters
C. L'ADN humain est uniquement situé dans le noyau des cellules
D. Les 2 brins présents au sein d'un fragment d'ADN forment un feuillet β
E. Un brin d'ADN possède une extrémité 5'-phosphate et une extrémité 3'hydroxyle

QCM 5 : Structure de l'ADN

A. L'appariement entre les 2 brins d'ADN s'effectue grâce à des liaisons covalentes, riches en énergie
B. L'appariement entre les 2 brins d'ADN s'effectue grâce à des liaisons hydrogènes
C. L'appariement s'effectue entre 2 brins complémentaires et de sens opposé
D. L'appariement s'effectue entre 2 brins identiques et de sens opposé
E. L'appariement s'effectue entre 2 brins complémentaires et de même sens

QCM 6 : Concernant la réplication, quels sont les éléments nécessaires ?

A. Des nucléosides
B. Des nucléotides
C. Des acides nucléiques
D. Des protéines
E. Des lipides

QCM 7 : La réplication :

A. Est dite semi-réplicative
B. Est dépendante du cycle cellulaire
C. Est bidirectionnelle
D. Synthétise un brin anti-parallèle au brin qui sert de matrice
E. Peut, dans certaines conditions, se faire de 3' vers 5'

QCM 8 : Les enzymes suivantes sont nécessaires à la réplication eucaryote :

A. ARN synthase
B. ADN polymérase
C. Topoisomérase
D. Ligase
E. Enzymes de restriction

QCM 9 : La phase d'initiation de la réplication eucaryote

A. Elle est effectuée sur un seul des 2 brins d'ADN
B. Il n'y a qu'une seule origine de réplication par chromosomes humains
C. Elle nécessite l'activité de l'ADN polymérase α
D. Les amorces d'ARN nécessaires à l'initiation sont préformées suite à la transcription de gènes spécifiques
E. Les amorces d'ARN ont une taille de 100 nucléotides environ, pour être certain de leur spécificité d'une région du génome donnée

QCM 10 : Différences entre la réplication de l'ADN eucaryote et bactérien

A. Une seule origine de réplication est suffisante pour répliquer la totalité de l'ADN bactérien
B. La vitesse de réplication est plus rapide pour l'ADN bactérien que pour l'ADN eucaryote
C. La longueur des fragments d'Okazaki est plus importante chez les bactéries
D. A la différence de l'ADN bactérien, les mécanismes de réplication de l'ADN eucaryote font intervenir plusieurs enzymes
E. Des molécules d'ADN circulaire peuvent être répliquées aussi bien chez les bactéries que chez les eucaryotes

QCM 11 : A propos de la réplication,

A. Chez les eucaryotes, l'élimination des amorces fait intervenir la fonction exonucléasique 5'→3' d'une ADN polymérase
B. Les télomères ont pour fonction d'éliminer les supertours induits par l'avancée de la fourche de réplication
C. La primase synthétise les amorces d'ADN nécessaires à l'initiation de la réplication
D. La vitesse de la réplication est environ 10 à 20 fois plus faible dans les cellules humaines que dans les cellules bactériennes
E. Les boucles-t présentes à l'extrémité des chromosomes de mammifères constituent une structure de protection contre des enzymes de dégradation

QCM 12 : A propos des ADN polymérases,

A. Elles interviennent lors de la réplication
B. Elles interviennent lors de la réparation de type NER
C. Leur activité nécessite une extrémité 3'OH libre
D. Elles sont toutes ADN dépendantes
E. Les séquences répétées au niveau des télomères sont dues à l'activité d'une ADN polymérase particulière

QCM 13 : Pour permettre la réplication d'un ADN, il est nécessaire d'avoir les nucléotides suivants :

A. Mélange de dATP, dCTP, dGTP et de dTTP
B. Mélange d'ATP, CTP, GTP et de TTP
C. Mélange d'AMP, CMP, GMP et de TMP
D. Mélange de dAMP, dCMP, dGMP et de dTMP
E. Mélange de ddATP, ddCTP, ddGTP et de ddTTP

QCM 14 : Les enzymes suivantes sont nécessaires à la réplication eucaryote :

A. PCNA
B. ADN polymérase I
C. Protéines SSB
D. Hélicase
E. RNase H

QCM 15 : Quelles sont les ADN polymérase qui interviennent dans la réplication de l'ADN eucaryote nucléaire ?

A. ADN polymérase I
B. ADN polymérase alpha
C. ADN polymérase III
D. ADN polymérase gamma
E. ADN polymérase delta

QCM 16 : A propos de la transcription et de l'ARNm chez les eucaryotes :

A. Elle commence une vingtaine de nucléotides avant la boite TATA
B. Elle est assurée par une ARN polymérase qui lit le brin d'ADN matrice dans le sens 5'→3'
C. Elle se termine au niveau d'un signal de terminaison constitué d'une région riche en T sur le brin d'ADN sens
D. Elle génère un pré-ARNm qui est complémentaire et antiparallèle au brin d'ADN matrice
E. La queue polyA de l'ARNm mature est codée par une séquence en 3' du brin d'ADN matrice

QCM 17 : La transcription

A. La transcription d'un gène eucaryote nécessite 3 ARN polymérases
B. Les procaryotes n'utilisent qu'un seul type d'ARN polymérase
C. Chez les eucaryotes, la transcription des gènes codant les ARNt est réalisée par l'ARN polymérase I
D. Pour un gène eucaryote donné, un seul de 2 brins sert de matrice pour la synthèse d'ARN
E. Le codon AUG est nécessaire à l'initiation de la transcription

QCM 18 : Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont justes :

A. Les ARN polymérases ont besoin d'une amorce pour initier la transcription
B. Le brin sens correspond au brin matrice utilisé pour la transcription
C. La transcription nécessite l'ouverture de la double hélice d'ADN
D. Les gènes codant des protéines contiennent un signal de polyadénylation
E. Lors de l'initiation de la transcription, l'ARN polymérase II se fixe sur le premier exon du gène

Enoncé des QCM 19 et 20 : Soit la séquence d'ADN antisens suivante, retrouvée au sein d'un génome eucaryote

5' AGGGGTCCT 3'

QCM 19 : Cette séquence d'ADN serait transcrite *in vivo* :

A. S'il existe une boite TATA en amont
B. S'il existe un promoteur en amont
C. Dans tous les cas, elle contient les éléments nécessaires à la transcription
D. A partir du premier codon ATG rencontré en 5'
E. Par l'ADN polymérase II

QCM 20 : Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont justes :

A. La séquence de l'ARN messager est 5' AGGGGUCCU 3'
B. La séquence de l'ARN messager est 3' AGGGGUCCU 3'
C. La séquence du brin matrice utilisé pour la transcription est 5' AGGACCCCT 3'
D. La séquence du brin matrice utilisé pour la transcription est 5' AGGGGTCCT 3'
E. La séquence de l'ARN messager est 5' AGGACCCCU 3'.

QCM 21 : A propos de la structure d'un gène

A. Il est composé d'un brin sens et d'un brin matrice
B. Il est composé d'un brin sens et d'un brin codant
C. Il est composé d'un brin sens et d'un brin transcrit
D. Il est composé d'un brin sens et d'un brin antisens qui sont anti-parallèles
E. Il est composé d'un seul brin

QCM 22. A propos des ARN polymérases et des ADN polymérases :

A. Elles permettent la synthèse de nouveaux brins d'acides nucléiques par ajout de nucléotides dans le sens 5'-> 3'
B. Leurs activités nécessitent une phase d'amorçage
C. Elles possèdent une activité exonucléasique
D. Certaines d'entre elles sont couramment utilisées dans des études *in vitro*
E. Les nucléotides ajoutés au cours de l'elongation sont reliés par des liaisons peptidiques

QCM 23 : La traduction nécessite

A. Des ARNt
B. Des ARNm
C. Des ARNr
D. Des ribosomes
E. Des molécules de GTP

QCM 24 : Les ARN de transfert

A. Ils ont une taille généralement inférieure à 100 nucléotides
B. Ils possèdent une séquence CCA à l'extrémité 5' pour permettre la fixation de l'acide aminé
C. L'appariement entre la séquence du codon de l'ARNt et de l'anticodon de l'ARNm se fait grâce à des liaisons hydrogènes
D. Un ARNt contient 3 boucles dans sa structure secondaire
E. Dans une cellule, les ARNt sont moins nombreux que les ARNr

QCM 25 : Les ribosomes

A. L'ARNm interagit d'abord avec la petite sous-unité du ribosome avant que la grande ne vienne se fixer
B. Les ribosomes progressent de 3' vers 5' sur la molécule d'ARNm
C. Les ribosomes eucaryotes sont différents des ribosomes procaryotes
D. Un ARNm peut être en contact avec 2 ARNt dans un même ribosome
E. Tous les aminoacyls-ARNt entrant dans le ribosome se positionnent dans le site A

QCM 26 : Parmi les éléments retrouvés sur un ARNm mature eucaryote, quels sont ceux qui jouent un rôle important lors de l'initiation de la traduction ?

A. Le codon d'initiation de la traduction
B. Le signal de polyadénylation
C. Le codon d'initiation de la transcription
D. La queue poly-A
E. La coiffe

QCM 27 : L'initiation de la transcription.

A. Le ribosome complet se fixe sur l'ARNm au niveau de la coiffe
B. Il y a formation d'un complexe 43S composé de facteurs protéiques, de l'aminoacyl-ARNt porteur de la méthionine et de la sous-unité 43S
C. Le complexe ternaire est constitué de l'ARNt initiateur et du facteur eIF2
D. L'ARNr 18S ne peut se fixer à l'ARNm
E. Le premier trinucléotide AUG rencontré à partir de l'extrémité 5' de l'ARNm sera automatiquement défini comme codon d'initiation de la traduction

QCM 28 : La terminaison de la traduction

A. Cette étape nécessite du GTP
B. Le facteur eRF3 reconnaît les 3 codons stop eucaryotes
C. Le facteur eRF3 est le seul facteur protéique nécessaire à l'étape de terminaison
D. Le ribosome est systématiquement décroché de l'ARNm lors de l'étape de terminaison
E. L'étape de terminaison est nécessaire pour qu'un second ribosome puisse se fixer à l'ARNm

Enoncé commun aux QCM 29 à 32

Le syndrome du QT long congénital (SQTL) est une maladie cardiaque héréditaire caractérisée, sur l'ECG de surface, par un allongement de l'intervalle QT et par un risque élevé d'arythmies potentiellement mortelles. La prévalence de la maladie est estimée à environ 1/2500 naissances. Les principales complications du SQTL sont des épisodes de syncope pouvant conduite à un arrêt cardiaque voir à une mort subite. La transmission est autosomique dominante. A ce jour, toutes les causes génétiques de cette maladie sont des mutations dans des gènes codant des sous-unités de canaux ioniques ou des protéines régulatrices des courants ioniques cruciaux pour le fonctionnement électrique du cœur.

Une de types de SQTL les plus fréquents est le SQTL de type 1, dû à des mutations du gène *KCNQ1*. Ces mutations, présentes à l'état hétérozygote, peuvent allonger l'intervalle QT créant ainsi un risque arythmique fort, ce qui peut conduire à une mort subite. Ce gène code pour une sous-unité protéique (Kv7.1) d'un canal potassique.

Le gène *KCNQ1*, localisé sur le chromosome 11, a une taille de 404 kb et contient 16 exons. L'ARNm KCNQ1 mature a une taille de 3262 nucléotides.

Pour essayer de prédire le potentiel impact d'une variation de séquence sur la fonction de la protéine, il est nécessaire de la localiser plus précisément. Pour cela, vous récupérez sur une base de données la séquence du gène *KCNQ1* et de l'ARNm. Vous trouverez un extrait de la séquence de l'ADN génomique du gène *KCNQ1* contenant une partie de l'intron 6, l'exon 7 et une partie de l'intron 7 (Figure 1) et la séquence de l'ARNm correspondant aux exons 6, 7 et 8 du gène KCNQ1 (Figure 2). Pour vous aider, une partie commune aux deux séquences a été représentée en gras.

```
138121 ggacaggcag gcagatgagg cagccggtgt ggggcgagct cccaggccca cgttcccagc
138181 cagcaggcct ggcccttcgt gggtgctggg ctccttacat gtgctggtgg gacatacctt
138241 gtgtgtgacg ccgagagcct gggagacatg tgccatcccg cggctctgtt cctggtgctt
138301 tcgccgagtc acacggggtc gtcctggtgg tcagggtctc ttgccggcct ctccgctcat
138361 cagagtggtg ggtttgggtt aggcagttgg ccctcccgag gctccagtcc catccgtggc
138421 tgaccactgt ccctctccct gcaggtcaca gtcaccacca tcggctatgg ggacaaggtg
138481 ccccagacgt gggtcgggaa gaccatcgcc tcctgcttct ctgtctttgc catctccttc
138541 tttgcgctcc cagcggtagg tgccccgtgg gtgcgttttc cctggctcct tggacagctg
138601 gggtcctggg gtggctgcac gcccctccct gtgagcagac ccacttacgt tcagaaccaa
138661 gagggtgctt cccttctaga aggtgctata ctccagagcc ccacctgccc tccctggggc
138721 cctggatgca gacttcccgt ttgcagtccc cactggggtc cttgcaggca gtgtgggagg
138781 cagcctggag tggctgtgca tgggcgcagt gtggggcagg cctgctcact cagccctggg
```

Figure 1. Séquence partielle du gène *KCNQ1* (brin sens)

```
 841 ggaggcacct ggaggctcct gggctccgtg gtcttcatcc accgccagga gctgataacc
 901 accctgtaca tcggcttcct gggcctcatc ttctcctcgt actttgtgta cctggctgag
 961 aaggacgcgg tgaacgagtc aggccgcgtg gagttcggca gctacgcaga tgcgctgtgg
1021 tgggggggtgg tcacagtcac caccatcggc tatggggaca aggtgcccca gacgtgggtc
1081 gggaagacca tcgcctcctg cttctctgtc tttgccatct ccttctttgc gctcccagcg
1141 gggattcttg gctcggggtt tgccctgaag gtgcagcaga agcagaggca gaagcacttc
1201 aaccggcaga tcccggcggc agcctcactc attcagaccg catggaggtg ctatgctgcc
```

Figure 2. Séquence partielle de l'ARNm *KCNQ1* (exons 6 à 8)

QCM 29. En vous aidant des figures 1 et 2, déterminer les coordonnées du premier nucléotide de l'exon 7 (figure 1) ?

A- 138421
B- 138435
C- 138445
D- 138555
E- Aucune des 4 propositions n'est exacte

QCM 30. En vous aidant des figures 1 et 2, déterminer les coordonnées du dernier nucléotide de l'exon 7 (figure 1) ?

A- 138421
B- 138435
C- 138445
D- 138555
E- Aucune des 4 propositions n'est exacte

QCM 31. En vous aidant des figures 1 et 2, déterminer quelle est la nature du premier nucléotide de l'exon 7 du gène *KCNQ1* ?

A- Adénine
B- Cytosine
C- Guanine
D- Thymine
E- Uracile

QCM 32. Quel est le premier codon complet de l'exon 7 de *KCNQ1* ?

A- GTC
B- TCA
C- CAC
D- ACA
E- Au vu des données fournies dans l'énoncé, il n'est pas possible de déterminer avec certitude la séquence du premier codon complet de l'exon 7 de ce gène

QCM 33 (2 points). A propos de la réplication, quelle(s) est(sont) la(les) propositions exacte(s) :

A- Les séquences répétées présentes au niveau des télomères humains résultent de l'activité d'une reverse transcriptase.
B- Les séquences répétées présentes au niveau des télomères humains sont des séquences répétées en tandem.
C- L'allongement des télomères humains induit la sénescence réplicative.
D- Si l'activité cellulaire de la primase est faible ou nulle, on observe un raccourcissement des chromosomes humains après chaque division cellulaire de la taille des amorces d'ARN.
E- La réplication des chromosomes humains s'initie et s'effectue par petites portions et de manière asynchrone.

QCM 34 (2 points). A propos de la transcription, quelle(s) est(sont) la(les) propositions exacte(s) :

A- Chez *E. coli*, l'ARN polymérase holoenzyme est capable de reconnaître le promoteur et d'initier la transcription.
B- Les gènes correspondent à toute séquence d'ADN génomique qui sera transcrite et traduite.
C- Les microARN sont capables de réguler la transcription des ARNm.
D- Le brin anti-sens d'ADN génomique sera celui qui servira de matrice et sera transcrit.
E- Sur un même chromosome ce sera toujours le même brin d'ADN génomique, quel que soit le gène, qui sera le brin sens.

QCM 35 (2 points). A propos des ARN, quelle(s) est(sont) la(les) propositions exacte(s) :

A- Le mécanisme d'épissage fait intervenir des ribonucléoprotéines snoRNP.

B- La maturation des ARNr eucaryotes a lieu dans le noyau cellulaire, tandis que leur assemblage avec les protéines ribosomiques a lieu dans le cytoplasme.

C- Un ribozyme est un ARN qui possède une activité enzymatique catalytique.

D- Les ARNm eucaryotes ont leur extrémité 5' sous forme tri-phosphate.

E- La présence de protéines sur les jonctions exon-exon après épissage fait partie des éléments nécessaires à l'export des ARN messagers matures eucaryotes du noyau vers le cytoplasme cellulaire.

QCM 36 (2 points). A propos de la réparation de l'ADN, quelle(s) est(sont) la(les) propositions exacte(s) :

A- Les dommages de l'ADN peuvent résulter de lésions se produisant de manière spontanée.

B- La radiothérapie conduit à l'accumulation de cassures simple brin ou double brin de l'ADN génomique dans les cellules.

C- Le retard de méthylation post-réplicatif est utilisé pour la réparation par le système NER.

D- Les protéines codées par les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des protéines impliquées dans la réparation par recombinaison homologue.

E- La réparation par recombinaison homologue est un système de réparation qui peut être amplifié chez *E. coli* après activation de la fonction protéolytique de RecA.

QCM 37 (2 points). A propos de la traduction, quelle(s) est(sont) la(les) propositions exacte(s) :

A- La ricine bloque la traduction eucaryote en se fixant sur la sous-unité 60S du ribosome.

B- Sur certains ARNm eucaryotes ou procaryotes, la régulation négative de la traduction peut être le résultat de la fixation de protéines sur la région 5'UTR.

C- Chez l'Homme, la régulation négative de la traduction de certains ARNm peut être la conséquence de la fixation d'un microARN en région 3'UTR.

D- Un ARN messager humain peut-être polycistronique.

E- La structure « en feuille de trèfle » des ARNt est stabilisée par des liaisons hydrogène permettant la formation de structures en épingle à cheveux.

QCM 38 (1 point). Le 5-fluorouracile :

A- Est un analogue de purine.

B- Peut être incorporé dans l'ARN.

C- Inhibe la PRPP synthétase.

D- Est utilisé pour traiter la goutte.

E- Interfère avec la synthèse du dUMP.

QCM 39 (1 point). p53 active la transcription du gène *DRAM1*, conduisant à une activation de l'autophagie. A partir de cette observation quelle(s) est(sont) la(les) propositions exacte(s) :

A- Le promoteur de *DRAM1* est identique quel que soit le type cellulaire.

B- p53 régule de manière identique l'expression de *DRAM1* quel que soit le type cellulaire.

C- Le promoteur de *DRAM1* contient une séquence enhancer capable de lier p53.

D- p53 active la transcription de *DRAM1* en recrutant des histones déacétylases.

E- p53 se fixe sur le promoteur de *DRAM1* via son domaine de transactivation.

Énoncé commun aux QCM 40 à 43.

L'oncogène *MET* est localisé sur le chromosome 7. Il code pour un récepteur tyrosine kinase fréquemment dérégulé dans les cancers, conduisant à une prolifération incontrôlée et à une résistance à la mort cellulaire. Le tableau ci-dessous présente quelques-unes des altérations moléculaires pouvant être retrouvées dans les tumeurs. La protéine MET est ubiquitinylée par la ligase CBL au niveau d'un domaine codé par l'exon 14. Le domaine kinase de MET est lui codé par les exons 15 à 21 (p.Val1096 à p.Ile1355). Le gène codant pour la ligase CBL est localisé sur le chromosome 11.

Variant	Localisation	Variant nucléotidique	Variant protéique
V1	Exon 13	c.2808C>T	p.Thr936=
V2	Intron 14	c.3082+1G>A	p.?
V3	Gène entier	28 copies	Protéine sauvage
V4	Exon 14	c.2942-48 à c.3082+620	Délétion
V5	Exon 19	c.3743A>G	p.Tyr1248Cys

QCM 40 (1 point). Le variant :

A- **V1** est une mutation ponctuelle faux-sens.
B- **V2** affecte un site accepteur d'épissage.
C- **V3** correspond à une amplification génique.
D- **V4** correspond à une petite délétion.
E- **V5** est une mutation ponctuelle non-sens.

QCM 41 (2 points). A propos de l'impact fonctionnel de ces variants, quelle(s) est(sont) la(les) propositions exacte(s) :

A- **V1** est probablement pathogénique.
B- **V2** affecte l'épissage de l'exon 14.
C- **V3** affecte la stabilité de la protéine MET.
D- **V4** conduit à une augmentation de la quantité de MET.
E- **V5** peut modifier l'activité catalytique de la kinase.

QCM 42 (1 point). Le variant V3 :

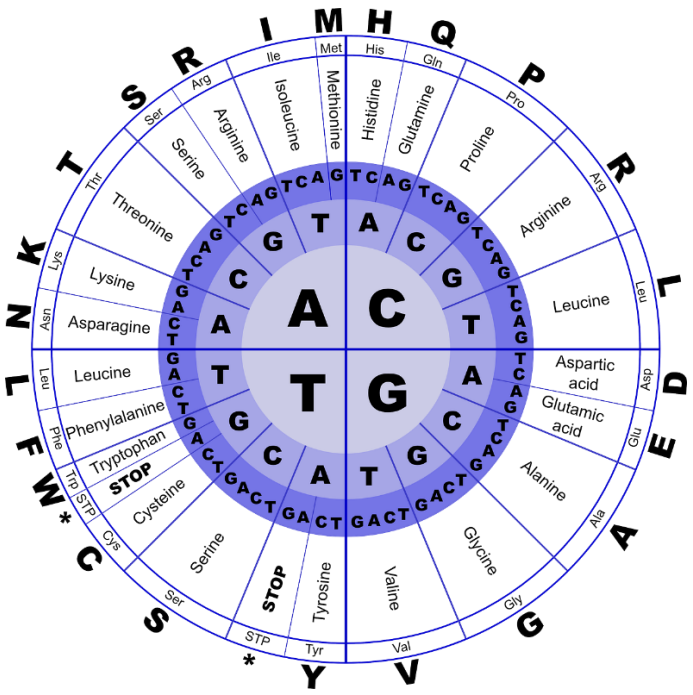
A- Conduit à une surexpression de la protéine MET.
B- Peut être détecté par FISH ou PCR quantitative.
C- Est lié à une recombinaison inégale entre les chromosomes 7 et 11.
D- Conduit à une hyperactivation de la voie des MAPK.
E- Peut être considéré comme un polymorphisme de structure.

QCM 43 (1 point). L'ubiquitinylation de MET par la ligase CBL :

A- A lieu sur la tyrosine 1248.
B- Conduit à l'endocytose du récepteur membranaire.
C- Nécessite l'activation de l'ubiquitine par CBL.
D- Peut être détectée par un western blot utilisant un anticorps anti-ubiquitine.
E- Permet la reconnaissance de MET par la coiffe du protéasome.

Énoncé commun aux QCM 44 à 47.

Naomi C*, 2 ans, est atteinte du syndrome de Rett, une maladie génétique rare se développant chez le très jeune enfant. Dans sa forme typique, elle est caractérisée par une décélération globale du développement psychomoteur, puis par une perte des acquisitions cognitives et motrices, survenant après une période de développement normal. Le syndrome de Rett est associé dans près de 95 à 97 % des cas à une mutation dans le gène *MECP2* (Methyl-CpG-binding protein 2), localisé sur le bras q du chromosome X. Les séquences de l'ADNc (séquence 1) et des exons et bordures introniques (séquence 2) du gène *MECP2* sont présentées en annexe. La séquence de la protéine MECP2 obtenue après traduction de son ARNm (code génétique ci-dessous) est indiquée sur les séquences 1 et 2.



QCM 44 (1 point). La protéine MECP2 est un régulateur épigénétique majeur qui :

A- Permet la décondensation de la chromatine au niveau des régions cis-régulatrices.
B- Agit en se liant aux histones acétylées via son bromodomaine.
C- Amplifie son action en recrutant des histones acétyltransférases.
D- Reconnaît les cytosines méthylées groupées en ilots dans certains promoteurs.
E- Empêche le recrutement d'eIF4E sur la coiffe des ARNm.

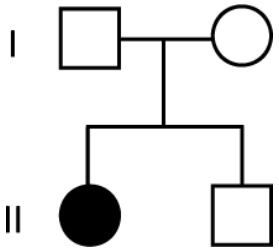
QCM 45 (3 points). L'analyse des séquences 1 et 2 permet d'affirmer que :

A- Le gène *MECP2* contient quatre exons codants.
B- L'ADN complémentaire de *MECP2* contient 1687 nucléotides.
C- La protéine MECP2 compte 486 acides aminés.
D- L'épissage alternatif de l'exon 3 conduit à un décalage du cadre de lecture lors de la traduction.
E- La mutation c.382C>T crée un codon STOP prématuré.

QCM 46 (2 points). Une délétion hétérozygote des nucléotides c.378-2 à c.384 de *MECP2* est retrouvée chez Naomi C*. Cette altération :

A- Supprime le site donneur d'épissage de l'intron 3.
B- Conduit à un dérapage réplicatif vers l'arrière.
C- Entraine un décalage du cadre de lecture lors de la traduction.
D- Conduit à une édition de l'ARNm par une cytidine désaminase.
E- Conduit à une protéine tronquée.

L'étude de la famille de Naomi C* retrouve le mode de ségrégation de la maladie présenté ci-dessous. La délétion de *MECP2* n'a pas été retrouvée chez ses parents.



QCM 47 (2 points). Il s'agit d'une altération moléculaire :

A- Autosomique.
B- Liée à l'X.
C- De novo.
D- Dominante.
E- Récessive.

ANNEXE

Séquence 1

```
CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA    65
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTGC   130
TCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTCCTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCT   195
TGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGATTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGGGAAGAAA   260
                                  M  V  A  G  M  L  G  L  R  E  E     12
AGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAAAGGTGAAGAAA   325
K  S  E  D  Q  D  L  Q  G  L  K  D  K  P  L  K  F  K  K  V  K  K     33
GATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCACCACTCTGCTGA   390
 D  K  K  E  E  K  E  G  K  H  E  P  V  Q  P  S  A  H  H  S  A  E     55
GCCCGCAGAGGCAGGCAAAGCAGAGACATCAGAAGGGTCAGGCTCCGCCCCGGCTGTGCCGGAAG   455
  P  A  E  A  G  K  A  E  T  S  E  G  S  G  S  A  P  A  V  P  E      77
CTTCTGCCTCCCCCAAACAGCGGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGGACCCATGTATGATGACCCC   520
A  S  A  S  P  K  Q  R  R  S  I  I  R  D  R  G  P  M  Y  D  D  P     98
ACCCTGCCTGAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTCTGCTGGGAAGTA   585
 T  L  P  E  G  W  T  R  K  L  K  Q  R  K  S  G  R  S  A  G  K  Y    120
TGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACT   650
  D  V  Y  L  I  N  P  Q  G  K  A  F  R  S  K  V  E  L  I  A  Y     142
TCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCCTAATGATTTTGACTTCACGGTAACTGGGAGAGGG   715
F  E  K  V  G  D  T  S  L  D  P  N  D  F  D  F  T  V  T  G  R  G    163
(…)
CAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGACCGAGAGAGTTAGCTGACTT  1690
P  R  P  N  R  E  E  P  V  D  S  R  T  P  V  T  E  R  V  S  *       486
TACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAAAGGCAGCTGTTGTCTCTTCTCCTTATG  1755
(…)
GTAAACCTGTCTGAATGTACCTGTATACGTTTCAAAAACACCCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAA 10205
CCTATTTATTATATAAAGAGTTTGCCTTATAAATTT                               10241
```

Séquence 2 (exons en majuscules et bordures introniques en minuscules)

```
CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTgt
gagtgggaccgccgtggccgcgggcggggaccccttgccgggggggcggg(…)ctccccagaataca
ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaccttccttttttttttttttagtatatg
     M  V  A  G  M  L  G  L  R                                        9
tcctggtttggccat(…)gcagactggcatgttctctgtgatacttacatacttgtttaacactt
cagGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA
     E  E  K  S  E  D  Q  D  L  Q  G  L  K  D  K  P  L  K  F  K      29
AGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCAC
K  V  K  K  D  K  K  E  E  K  E  G  K  H  E  P  V  Q  P  S  A  H     51
CACTCTGCTGAGCCCGCA(…)GAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTC
 H  S  A  E  P  A (…) E  G  W  T  R  K  L  K  Q  R  K  S  G  R  S   116
TGCTGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAAgtaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
  A  G  K  Y  D  V  Y  L  I  N                                      126
gagggcagggacaag(…)ctatggagagcctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtcccca
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
     P  Q  G  K  A  F  R  S  K  V  E  L  I  A  Y  F  E  K  V  G     146
ACACATCCCTGGACCCT(…)GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC
D  T  S  L  D  P (…) A  A  E  K  Y  K  H  R  G  E  G  E  R  K  D   460
ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC
 I  V  S  S  S  M  P  R  P  N  R  E  E  P  V  D  S  R  T  P  V  T   482
CGAGAGAGTTAGCTGACTTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA(…)
  E  R  V  S  *                                                      486
```

Énoncé commun aux QCM 48 à 56.

A la fin de ce problème (pages 58 et 59), se trouvent trois séquences qui concernent l'insuline. La synthèse de l'insuline se fait de façon spécifique dans les cellules pancréatiques béta des ilots de Langhérans.

1- la séquence **1** est une séquence génomique contenant le gène de l'insuline. Le début de la transcription se situe vers les lignes se terminant par la numérotation 2000, 2080 ou 2160
2- la séquence **2** correspond à la séquence complète de l'ADN complémentaire sans la queue polyA
3- la séquence **3** est une séquence protéine correspondant à la proinsuline. Attention la numérotation est différente de celles des séquences 1 et 2 et ne sera pas utilisée dans ce problème.

QCM 48 (1 point) Pour isoler ce gène humain, une sonde d'ADN complémentaire de l'insuline a été obtenue à partir

A d'une banque génomique
B d'une banque d'ADN complémentaire hépatique
C d'une banque d'ADN complémentaire d'hypophyse
D d'une banque d'ADN complémentaire de pancréas
E d'une banque d'ADN complémentaire de fibroblastes

QCM 49 (2 points, une seule réponse juste) Le transcrit primaire de l'insuline est composé de ?

A 465 nucléotides
B 490 nucléotides
C 1090 nucléotides
D 1430 nucléotides
E 4080 nucléotides

QCM 50 (3 points) A propos de l'ARN messager mature de l'insuline (sans compter l'extrémité 3' polyA)

A il est constitué de 2 exons
B il est constitué de 3 exons
C il est composé de 423 nucléotides
D il est composé de 465 nucléotides
E il est composé de 490 nucléotides

QCM 51 (1 point) L'insuline :

A est formée par auto-assemblage de deux chaînes polypeptidiques
B contient plusieurs ponts disulfures
C peut-être synthétisée industriellement grâce aux techniques de génie génétique
D provient du clivage protéique de la préproinsuline
E se lie à un récepteur membranaire

QCM 52 (2 points, une seule réponse juste) Combien d'acides aminés contient le peptide signal de l'insuline?

A 15
B 24
C 33
D 41
E 45

QCM 53 (1 point) Le récepteur à l'insuline :

A a une activité tyrosine-kinase
B est constitué de 2 sous-unités α et de 2 sous-unités ß
C utilise l'AMP cyclique comme second messager
D est une protéine nucléaire
E est un dimère

QCM 54 (3 points) La mutation c.266G>T

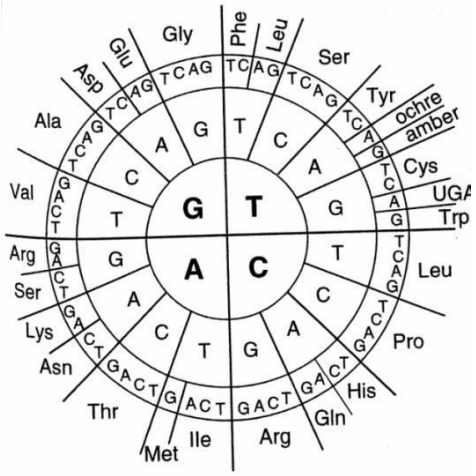
A transforme un résidu lysyl en résidu leucyl
B affecte un acide aminé qui se trouve dans l'une des deux chaînes de l'insuline
C s'appelle aussi p.R89L
D se trouve dans une séquence reconnue par un endopeptidase spécifique
E donne un ARN messager plus court

QCM 55 (2 points) Concernant le changement d'acide aminé suite à la mutation c.266G>T

A L'acide aminé obtenu appartient à la même classe d'acide aminé que l'acide aminé présent dans la protéine normale
B L'acide aminé obtenu est un acide aminé à chaîne latérale acide
C La conservation de l'acide aminé entre les espèces est un critère en faveur de sa pathogénicité ou non
D L'acide aminé obtenu est chargé négativement à pH physiologique 7
E L'acide aminé obtenu se nomme Isoleucine

QCM 56 (1 point, une seule réponse juste) Quel est environ le poids moléculaire de la proinsuline lors d'une électrophorèse ?

A 258 paires de bases
B 86000 daltons
C 9460 daltons
D 8,6 kilodaltons
E 86 kilopaires de base



Séquence 1

```
GGGCATCCTGCAGGGGGTGCTGGGACACCAGCTGGCCTTCAAGGTCTCTGCCTCCCTCCAGCCACCCCACTACACGCTGC 80
TGGGATCCTGGATCTCAGCTCCCCGGCCGACAACACTGGCAAACTCCTACTCATCCACGAAGGCCCTCCTGGGCATGGTG 160
GTCCTTCCCAGCCTGGCAGTCTGTTCCTCACACACCTTGTTAGTGCCCAGCCCCTGAGGTTGCAGCTGGGGGTGTCTCTG 240
AAGGGCTGTGAGCCCCCAGGAAGCCCTGGGGAAGTGCCTGCCTTGCCTCCCCCCGGCCCTGCCAGCGCCTGGCTCTGCCC 320
TCCTACCTGGGCTCCCCCCATCCAGCCTCCCTCCCTACACACTCCTCTCAAGGAGGCACCCATGTCCTCTCCAGCTGCCG 400
GGCCTCAGAGCACTGTGGCGTCCTGGGGCAGCCACCGCATGTCCTGCTGTGGCATGGCTCAGGGTGGAAAGGGCGGAAGG 480
GAGGGGTCCTGCAGATAGCTGGTGCCCACTACCAAACCCGCTCGGGGCAGGAGAGCCAAAGGCTGGGTGTGTGCAGAGCG 560
GCCCCGAGAGGTTCCGAGGCTGAGGCCAGGGTGGGACATAGGGATGCGAGGGGCCGGGGCACAGGATACTCCAACCTGCC 640
TGCCCCCATGGTCTCATCCTCCTGCTTCTGGGACCTCCTGATCCTGCCCCTGGTGCTAAGAGGCAGGTAGGGGCTGCAGG 720
CAGCAGGGCTCGGAGCCCATGCCCCCTCACCATGGGTCAGGCTGGACCTCCAGGTGCCTGTTCTGGGGAGCTGGGAGGGC 800
CGGAGGGGTGTACCCCAGGGGCTCAGCCCAGATGACACTATGGGGGTGATGGTGTCATGGGACCTGGCCAGGAGAGGGGA 880
GATGGGCTCCCAGAAGAGGAGTGGGGGCTGAGAGGGTGCCTGGGGGGCCAGGACGGAGCTGGGCCAGTGCACAGCTTCCC 960
ACACCTGCCCACCCCCAGAGTCCTGCCGCCACCCCCAGATCACACGGAAGATGAGGTCCGAGTGGCCTGCTGAGGACTTG 1040
CTGCTTGTCCCCAGGTCCCCAGGTCATGCCCTCCTTCTGCCACCCTGGGGAGCTGAGGGCCTCAGCTGGGGCTGCTGTCC 1120
TAAGGCAGGGTGGGAACTAGGCAGCCAGCAGGGAGGGGACCCCTCCCTCACTCCCACTCTCCCACCCCCACCACCTTGGC 1200
CCATCCATGGCGGCATCTTGGGCCATCCGGGACTGGGGACAGGGGTCCTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTCCTGG 1280
GGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTCCTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGG 1360
TCCTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTCTGAGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGAC 1440
AGGGGTGTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTCCGGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTG 1520
GGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTCCTGGGGACAGGGGTGTGGGGATAGGGGTGTGGGGACAGGG 1600
GTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGCAGCGCAAAGAGCCCCGCCCTGCAGCCTCCAGCTCTCCTG 1680
GTCTAATGTGGAAAGTGGCCCAGGTGAGGGCTTTGCTCTCCTGGAGACATTTGCCCCCAGCTGTGAGCAGGGACAGGTCT 1760
GGCCACCGGGCCCCTGGTTAAGACTCTAATGACCCGCTGGTCCTGAGGAAGAGGTGCTGACGACCAAGGAGATCTTCCCA 1840
CAGACCCAGCACCAGGGAAATGGTCCGGAAATTGCAGCCTCAGCCCCCAGCCATCTGCCGACCCCCCCACCCCAGGCCCT 1920
AATGGGCCAGGCGGCAGGGGTTGAGAGGTAGGGGAGATGGGCTCTGAGACTATAAAGCCAGCGGGGGCCCAGCAGCCCTC 2000
AGCCCTCCAGGACAGGCTGCATCAGAAGAGGCCATCAAGCAGGTCTGTTCCAAGGGCCTTTGCGTCAGGTGGGCTCAGGA 2080
TTCCAGGGTGGCTGGACCCCAGGCCCCAGCTCTGCAGCAGGGAGGACGTGGCTGGGCTCGTGAAGCATGTGGGGGTGAGC 2160
CCAGGGGCCCCAAGGCAGGGCACCTGGCCTTCAGCCTGCCTCAGCCCTGCCTGTCTCCCAGATCACTGTCCTTCTGCCAT 2240
                                                                              M 1
GGCCCTGTGGATGCGCCTCCTGCCCCTGCTGGCGCTGCTGGCCCTCTGGGGACCTGACCCAGCCGCAGCCTTTGTGAACC 2320
  A  L  W  M  R  L  L  P  L  L  A  L  L  A  L  W  G  P  D  P  A  A  A  F  V  N   27
AACACCTGTGCGGCTCACACCTGGTGGAAGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGCTTCTTCTACACACCCAAGACC 2400
Q  H  L  C  G  S  H  L  V  E  A  L  Y  L  V  C  G  E  R  G  F  F  Y  T  P  K  T  54
CGCCGGGAGGCAGAGGACCTGCAGGGTGAGCCAACTGCCCATTGCTGCCCCTGGCCGCCCCCAGCCACCCCCTGCTCCTG 2480
 R  R  E  A  E  D  L  Q                                                          62
GCGCTCCCACCCAGCATGGGCAGAAGGGGGCAGGAGGCTGCCACCCAGCAGGGGGTCAGGTGCACTTTTTTAAAAAGAAG 2560
TTCTCTTGGTCACGTCCTAAAAGTGACCAGCTCCCTGTGGCCCAGTCAGAATCTCAGCCTGAGGACGGTGTTGGCTTCGG 2640
CAGCCCCGAGATACATCAGAGGGTGGGCACGCTCCTCCCTCCACTCGCCCCTCAAACAAATGCCCCGCAGCCCATTTCTC 2720
CACCCTCATTTGATGACCGCAGATTCAAGTGTTTTGTTAAGTAAAGTCCTGGGTGACCTGGGGTCACAGGGTGCCCCACG 2800
CTGCCTGCCTCTGGGCGAACACCCCATCACGCCCGGAGGAGGGCGTGGCTGCCTGCCTGAGTGGGCCAGACCCCTGTCGC 2880
CAGGCCTCACGGCAGCTCCATAGTCAGGAGATGGGGAAGATGCTGGGGACAGGCCCTGGGGAGAAGTACTGGGATCACCT 2960
GTTCAGGCTCCCACTGTGACGCTGCCCCGGGGCGGGGGAAGGAGGTGGGACATGTGGGCGTTGGGGCCTGTAGGTCCACA 3040
CCCAGTGTGGGTGACCCTCCCTCTAACCTGGGTCCAGCCCGGCTGGAGATGGGTGGGAGTGCGACCTAGGGCTGGCGGGC 3120
AGGCGGGCACTGTGTCTCCCTGACTGTGTCCTCCTGTGTCCCTCTGCCTCGCCGCTGTTCCGGAACCTGCTCTGCGCGGC 3200
ACGTCCTGGCAGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGGGGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCC 3280
            V  G  Q  V  E  L  G  G  G  P  G  A  G  S  L  Q  P  L  A  L  E  G  S  85
CTGCAGAAGCGTGGCATTGTGGAACAATGCTGTACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAACTACTGCAACTAGAC 3360
 L  Q  K  R  G  I  V  E  Q  C  C  T  S  I  C  S  L  Y  Q  L  E  N  Y  C  N  *    110
GCAGCCCGCAGGCAGCCCCACACCCGCCGCCTCCTGCACCGAGAGAGATGGAATAAAGCCCTTGAACCAGCCCTGCTGTG 3440
CCGTCTGTGTGTCTTGGGGGCCCTGGGCCAAGCCCCACTTCCCGGCACTGTTGTGAGCCCCTCCCAGCTCTCTCCACGCTW 3520
CTCTGGGTGCCCACAGGTGCCAACGCCGGCCAGGCCCAGCATGCAGTGGCTCTCCCCAAAGCGGCCATGCCTGTCGGCTG 3600
CCTGCTGCCCCCACCCTGTGGCTCAGGGTCCAGTATGGGAGCTGCGGGGGTCTCTGAGGGGCCAGGGGTGGTGGGGCCAC 3680
TGAGAAGTGACTTCTTGTTCAGTAGCTCTGGACTCTTGGAGTCCCCAGAGACCTTGTTCAGGAAAGGGAATGAGAACATT 3760
CCAGCAATTTTCCCCCCACCTAGCCCTCCCAGGTTCTATTTTTAGAGTTATTTCTGATGGAGTCCCTGTGGAGGGAGGAG 3840
GCTGGGCTGAGGGAGGGGGTCCTGCAGGGCGGGGGGCTGGGAAGGTGGGGAGAGGCTGCCGAGAGCCACCCGCTATCCCC 3920
AGCTCTGGGCAGCCCCGGGACAGTCACACACCCTGGCCTCGCGGCCCAAGCTGGCAGCCGTCTGCAGCCACAGCTTATGC 4000
CAGCCCAGGTCCAGCCAGACACCTGAGGGACCCACTGGTGCCTTGGAGGAAGCAGGAGAGGTCAGATGGCACCATGAGCT 4080
GGGGCAGGTGCAGGGACCGTGGCAGCACCTGGCAGGGCCTCAGAACCCATGCCTTGGGCACCCCGGCCATGAGGCCCTGA 4160
```

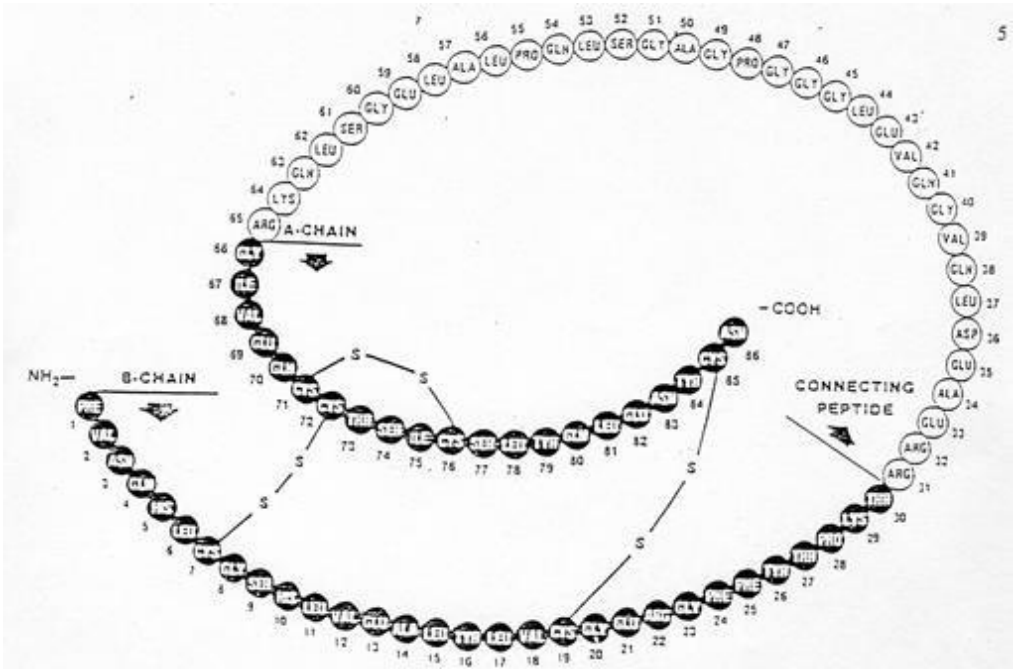
```
GGATTGCAGCCCAGGAGAAGCAGGGAACCGCCAGGGCCACAGGGGCAGAGACCAGGGCCAGGGTCCCCCTGCAGCCCCTT 4240
AGCCCACCCCCTCCCAGTAAGCAGGGCTGCTTGGCTGGCTTCCTTTGCTACAGACCTGCTGCTCACCCAGAAGGGCCCAC 4320
GGGCCCTGGTGACAAGGTCGTTGTGGCTCCAGGTCCTTGGGGGTCCTGACACAGAGCCTCTTCTGCAGCACCCCTGAGGA 4400
CAGGGTGGCTCCGCTGGGCACCCAGCCTAGTGGGCAGACGAGAACCTAGGGGCTGCCTGGGCCTACTGTGGCCTGGGAGG 4480
```

Séquence 2

```
AGCCCTCCAGGACAGGCTGCATCAGAAGAGGCCATCAAGCAGATCACTGTCCTTCTGCCATGGCCCTGTGGATGCGCCTC 80
                                                          M  A  L  W  M  R  L  7
CTGCCCCTGCTGGCGCTGCTGGCCCTCTGGGGACCTGACCCAGCCGCAGCCTTTGTGAACCAACACCTGTGCGGCTCACA
160
 L  P  L  L  A  L  L  A  L  W  G  P  D  P  A  A  A  F  V  N  Q  H  L  C  G  S  H 34
CCTGGTGGAAGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGCTTCTTCTACACACCCAAGACCCGCCGGGAGGCAGAGGACC
240
  L  V  E  A  L  Y  L  V  C  G  E  R  G  F  F  Y  T  P  K  T  R  R  E  A  E  D  60
TGCAGGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGCGGGGGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCCCTGCAG
320
L  Q  V  G  Q  V  E  L  G  G  G  P  G  A  G  S  L  Q  P  L  A  L  E  G  S  L  Q  87
AAGCGTGGCATTGTGGAACAATGCTGTACCAGCATCTGCTCCCTCTACCAGCTGGAGAACTACTGCAACTAGACGCAGCC
400
 K  R  G  I  V  E  Q  C  C  T  S  I  C  S  L  Y  Q  L  E  N  Y  C  N  *
110
CGCAGGCAGCCCCACACCCGCCGCCTCCTGCACCGAGAGAGATGGAATAAAGCCCTTGAACCAGC
465
```

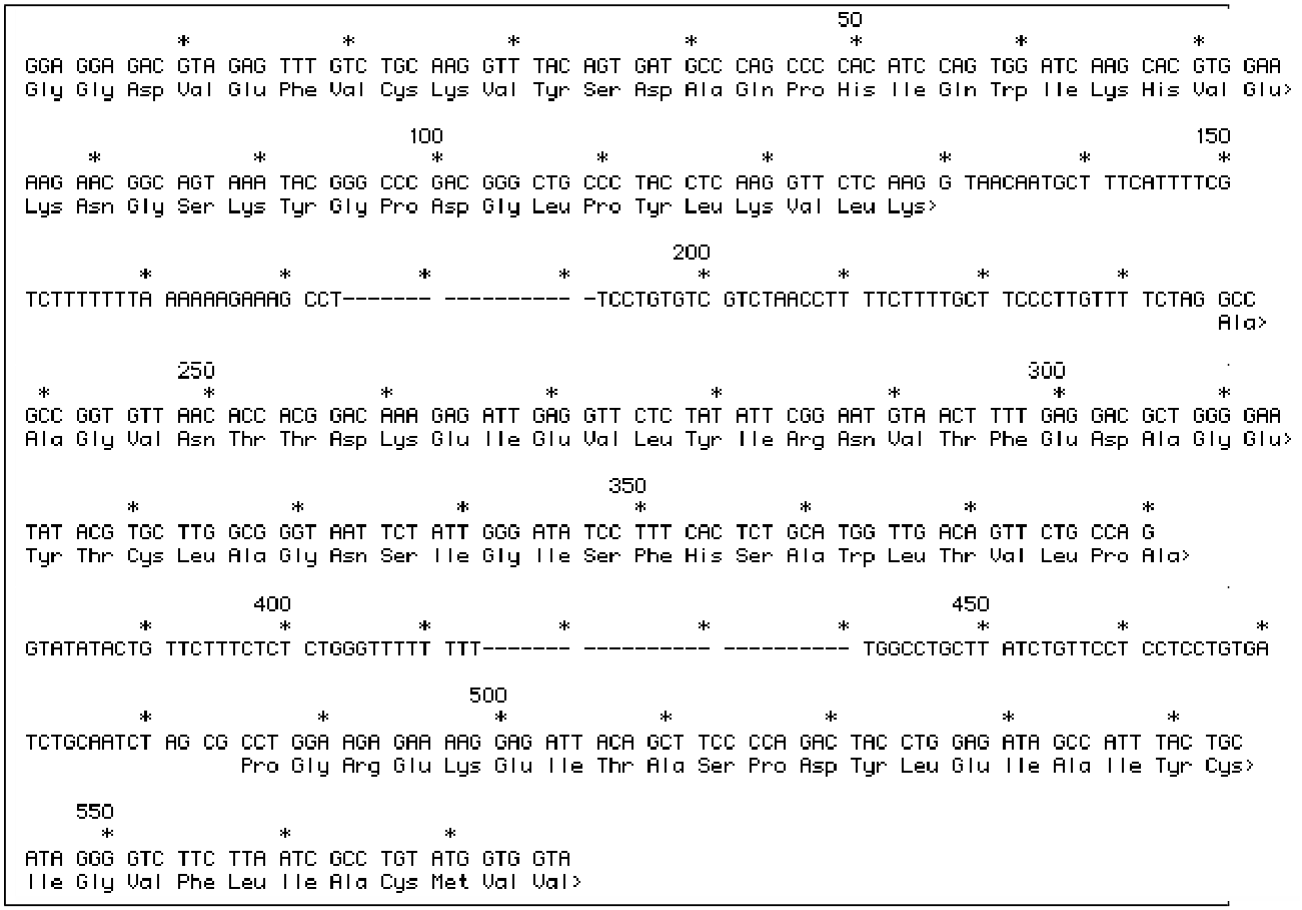
Séquence 3

Séquence de la proinsuline humaine



Énoncé commun aux QCM 57 à 60.

La séquence ci-dessous correspond à une partie du gène *FGFR2* qui code pour le récepteur FGF de (fibroblaste growth factor) type 2. Elle commence dans un exon et se termine dans un autre exon. Sous les parties exoniques, la séquence protéique correspond à la troisième boucle Immunoglobuline-like de la partie extra-cellulaire de ce récepteur. La suite 3' du gène code pour le passage transmembranaire et la partie cytoplasmique qui contient deux domaines tyrosine-kinases.
Ala : GCU GCA GCC GCG



QCM 57 (2 points) L'examen de ces séquences nucléotidique et protéiques permet de dire que :

A il existe 3 introns dans le gène *FGFR2*
B les sites accepteurs sont ceux le plus fréquemment rencontrés au niveau des gènes humains
C il existe la possibilité de ponts disulfures intra-chaînes dans cette 3ème boucle
D la délétion de l'exon contenant les nucléotides 250-350 donne une protéine tronquée
E il existe 3 sites potentiels de N-glycosylation

QCM 58 (1 point) Le changement du nucléotide 328 G en A devrait normalement :

A donner un microsatellite
B être responsable d'un codon stop
C être considéré comme un polymorphisme génétique non pathogène si sa fréquence est supérieure à 1 %
D changer un acide aminé dans la protéine
E décaler le cadre de lecture

En réalité, ce changement du nucléotide 328 G en A est responsable chez un nouveau-né d'un syndrome malformatif très important des os de crâne et de la face. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la gravité de cette mutation.

QCM 59 (3 points) La première est la création d'un site <u>Accepteur</u>. Dans ce cas :

A le récepteur FGF de type 2 est plus court de 17 acides aminés
B le récepteur FGF est tronqué du domaine transmembranaire et des domaines tyrosine-kinases
C il existe un décalage de lecture
D l'ARNm mature de FGFR de type 2 est plus court que l'ARNm normal
E aucune des propositions ci-dessus n'est juste

QCM 60 (3 points) La seconde est la création d'un site <u>Donneur</u>. Dans ce cas :

A le récepteur FGF de type 2 est plus court de 17 acides aminés
B le récepteur FGF est tronqué du domaine transmembranaire et des domaines tyrosine-kinases
C il existe un décalage de lecture
D l'ARNm mature de FGFR de type 2 est plus court que l'ARNm normal
E aucune des propositions ci-dessus n'est juste

Énoncé commun aux QCM 61 à 65.

Le gène de la dystrophine est situé sur le chromosome X. Les délétions de ce gène sont responsables de deux maladies musculaires, l'une très sévère appelée Myopathie de Duchenne, l'autre moins grave appelée Myopathie de Becker. Ci-dessous la séquence des exons 44 à 51 du gène de la dystrophine et leurs bordures introniques. Le reste des introns de taille très grande est marqué par des pointillés (----------). Sous les parties exoniques se trouvent la séquence des acides aminés. La jonction intron-exon n'est pas signalée et peut se trouver à 1 ou 2 bp du codon indiqué. Une mini-dystrophine dépourvue de la séquence protéique codée par les exons 44 à 51 reste un peu fonctionnelle et est responsable de la Myopathie de Becker. Une dystrophine tronquée est responsable de la Myopathie de Duchenne. La numérotation correspond aux nucléotides.

Séquence des exons 44 à 51 du gène de la dystrophine et des bordures introniques

```
                                                  50
          *          *          *          *          *          *          *          *          *
  TTTGTCAGTA TAACCAAAAA ATATACGCTA TATCTCTATA ATCTGTTTTA CATAATCCAT CTATTTTTCT TGATCCATAT GCTTTTACCT GCAGG CGA
                                                                                                        Arg>

 100                                                 150
   *          *          *          *          *          *          *          *
  TTT GAC AGA TCT GTT GAG AAA TGG CGG CGT TTT CAT TAT GAT ATA AAG ATA TTT AAT CAG TGG CTA ACA GAA GCT GAA CAG
  Phe Asp Arg Ser Val Glu Lys Trp Arg Arg Phe His Tyr Asp Ile Lys Ile Phe Asn Gln Trp Leu Thr Glu Ala Glu Gln>

                      200                                                           250
  *          *          *          *          *          *          *          *          *
  TTT CTC AGA AAG ACA CAA ATT CCT GAG AAT TGG GAA CAT GCT AAA TAC AAA TGG TAT CTT AAG GTAAGTCT TTGATTTGTT
  Phe Leu Arg Lys Thr Gln Ile Pro Glu Asn Trp Glu His Ala Lys Tyr Lys Trp Tyr Leu Lys>

                                     300                                                  350
          *          *          *          *          *          *          *          *          *          *
  TTTTCGAAAT TGTATTTATC TTCAGCACAT CTGGACTCTT TAACTTCTTA AAGATCAGGT TCTGAAGGGT GATGGAAATT ACTTTTGACT GTTGTTGTCA

                                     400                                                  450
          *          *          *          *          *          *          *          *          *          *
  TCATTATATT ACTAGAAAGA AAA------- ---------- CAGTACAACT GCATGTGGTA GCACACTGTT TAATCTTTTC TCAAATAAAA AGACATGGGG

                                    500
          *          *          *          *          *          *          *          *
  CTTCATTTTT GTTTTGCCTT TTTGGTATCT TACAG GAA CTC CAG GAT GGC ATT GGG CAG CGG CAA ACT GTT GTC AGA ACA TTG AAT GCA
                                     Glu Leu Gln Asp Gly Ile Gly Gln Arg Gln Thr Val Val Arg Thr Leu Asn Ala>

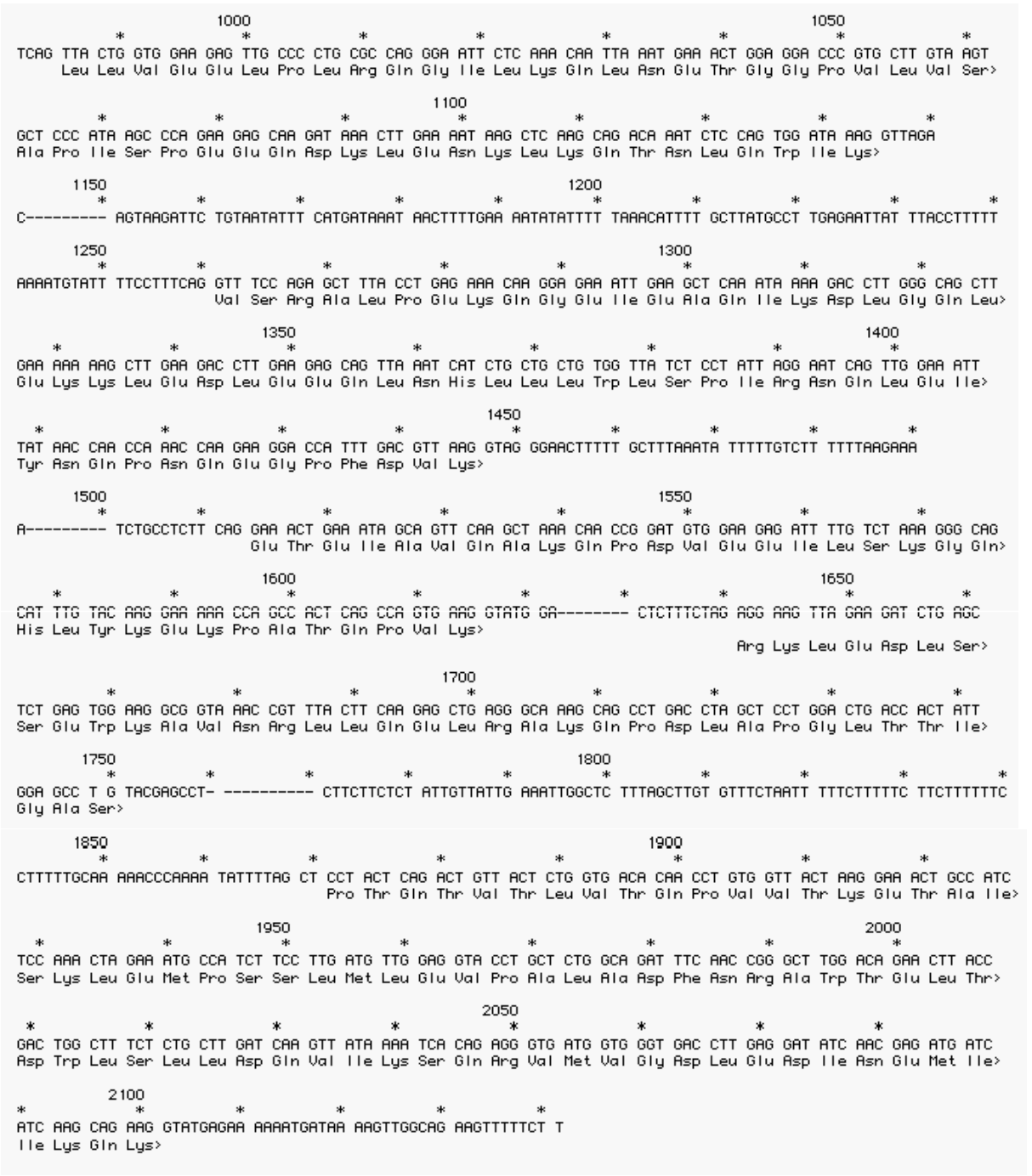
 550                                                 600
   *          *          *          *          *          *          *          *          *
  ACT GGG GAA GAA ATA ATT CAG CAA TCC TCA AAA ACA GAT GCC AGT ATT CTA CAG GAA AAA TTG GGA AGC CTG AAT CTG CGG
  Thr Gly Glu Glu Ile Ile Gln Gln Ser Ser Lys Thr Asp Ala Ser Ile Leu Gln Glu Lys Leu Gly Ser Leu Asn Leu Arg>

                     650                                                           700
             *          *          *          *          *          *          *          *          *
  TGG CAG GAG GTC TGC AAA CAG CTG TCA GAC AGA AAA AAG AG GTAGGGCGA CAGATCTAAT AGGAATGAAA ACATTTTAGC AGACTTTTTA
  Trp Gln Glu Val Cys Lys Gln Leu Ser Asp Arg Lys Lys Arg>

                           750                                                     800
          *          *          *          *          *          *          *          *          *
  AGCTT----- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- TTTCTACTTA CAG G CTA GAA GAA CAA
                                                                                          Leu Glu Glu Gln>

                                     850
     *          *          *          *          *          *          *          *          *
  AAG AAT ATC TTG TCA GAA TTT CAA AGA GAT TTA AAT GAA TTT GTT TTA TGG TTG GAG GAA GCA GAT AAC ATT GCT AGT ATC
  Lys Asn Ile Leu Ser Glu Phe Gln Arg Asp Leu Asn Glu Phe Val Leu Trp Leu Glu Glu Ala Asp Asn Ile Ala Ser Ile>

  900                                                 950
    *          *          *          *          *          *          *          *          *
  CCA CTT GAA CCT GGA AAA GAG CAG CAA CTA AAA GAA AAG CTT GAG CAA GTC AAG GTAGGTAT ---------- A TTTCTCTCTT
  Pro Leu Glu Pro Gly Lys Glu Gln Gln Leu Lys Glu Lys Leu Glu Gln Val Lys>
```



QCM 61 (2 points) Parmi les délétions suivantes, quelles sont celles responsables de la Myopathie de Becker

A délétion de l'exon 49
B délétion de l'exon 50
C délétion de l'exon 51
D délétions englobant les exons 47 et 48
E délétions englobant les exons 48 et 49

QCM 62 (2 points) Parmi les délétions suivantes, quelles sont celles responsables de la Myopathie de Duchenne

A délétions englobant les exons 45, 46 et 47
B délétions englobant les exons 46, 47 et 48
C délétions englobant les exons 46, 47, 48, 49 et 50
D délétions englobant les exons 47, 48, 49 et 50
E délétions englobant les exons 48, 49, 50 et 51

QCM 63 (2 points) Concernant la Myopathie de Duchenne ou de Becker :

A Elle est de transmission autosomique dominante
B Un garçon porteur d'une délétion de l'exon 44 est dit hétérozygote pour la délétion
C Un garçon porteur d'une délétion de l'exon 44 est dit hémizygote pour la délétion
D La mère d'un enfant myopathe est dite conductrice
E Ce sont les garçons qui sont en général atteints

QCM 64 (1 point) La mutation du nucléotide 2021 en T situé dans l'exon 51 du gène de la dystrophine

A ne modifie pas la fonction de la dystrophine
B est une mutation nonsense
C entraîne un décalage du cadre de lecture
D s'appelle p.LX= où X est le numéro du codon siège de la mutation
E donne une protéine tronquée

QCM 65 (1 point) La mutation du nucléotide 2030 en T situé dans l'exon 51 du gène de la dystrophine

A ne modifie pas la fonction de la dystrophine
B est une mutation nonsense
C entraîne un décalage de lecture
D change un acide aminé à un autre différent
E donne une protéine tronquée

Énoncé commun aux QCM 66 à 69.

Le déficit en 21-hydroxylase, maladie à transmission autosomique récessive, est responsable d'une Hyperplasie Congénitale des Surrénales. Le gène *CYP21A2* associé à cette pathologie code pour une enzyme, le cytochrome P450c21, exclusivement surrénalien

Séquence 1 page 66 : séquence du gène de la 21-hydroxylase *CYP21A2* et de son pseudogène *CYP21A1P*. La séquence complète correspond à celle du gène fonctionnel *CYP21A2*. Pour le pseudogène *CYP21A1P*, seulement les nucléotides différents sont notés. Dans les deux séquences, un trait **–** signale la délétion d'un nucléotide.

Séquence 2 pages 67 : séquence complète d'un ADN complémentaire du gène de la 21-hydroxylase.

QCM 66 (3 points) On peut dire que

A la fin de la transcription du gène *CYP21A2* peut être déterminée
B le gène *CYP21A2* contient 10 exons
C le gène *CYP21A2* contient un exon sans séquence codante
D le début de la transcription se trouve à un endroit attendu si l'on regarde la séquence du gène *CYP21A2*
E le dernier nucléotide transcrit est le nucléotide 2706 (séquence 1)

QCM 67 (3 points) Le pseudogène *CYP21A1P*

A est un rétroposon
B contient dans la partie codante 2 insertions de nucléotides qui entraînent un décalage de lecture avec formation d'un codon stop
C contient une délétion qui entraîne un décalage de lecture avec formation d'un codon stop
D contient une mutation ponctuelle qui crée un codon stop
E contient une insertion qui entraîne un codon stop dans le même exon

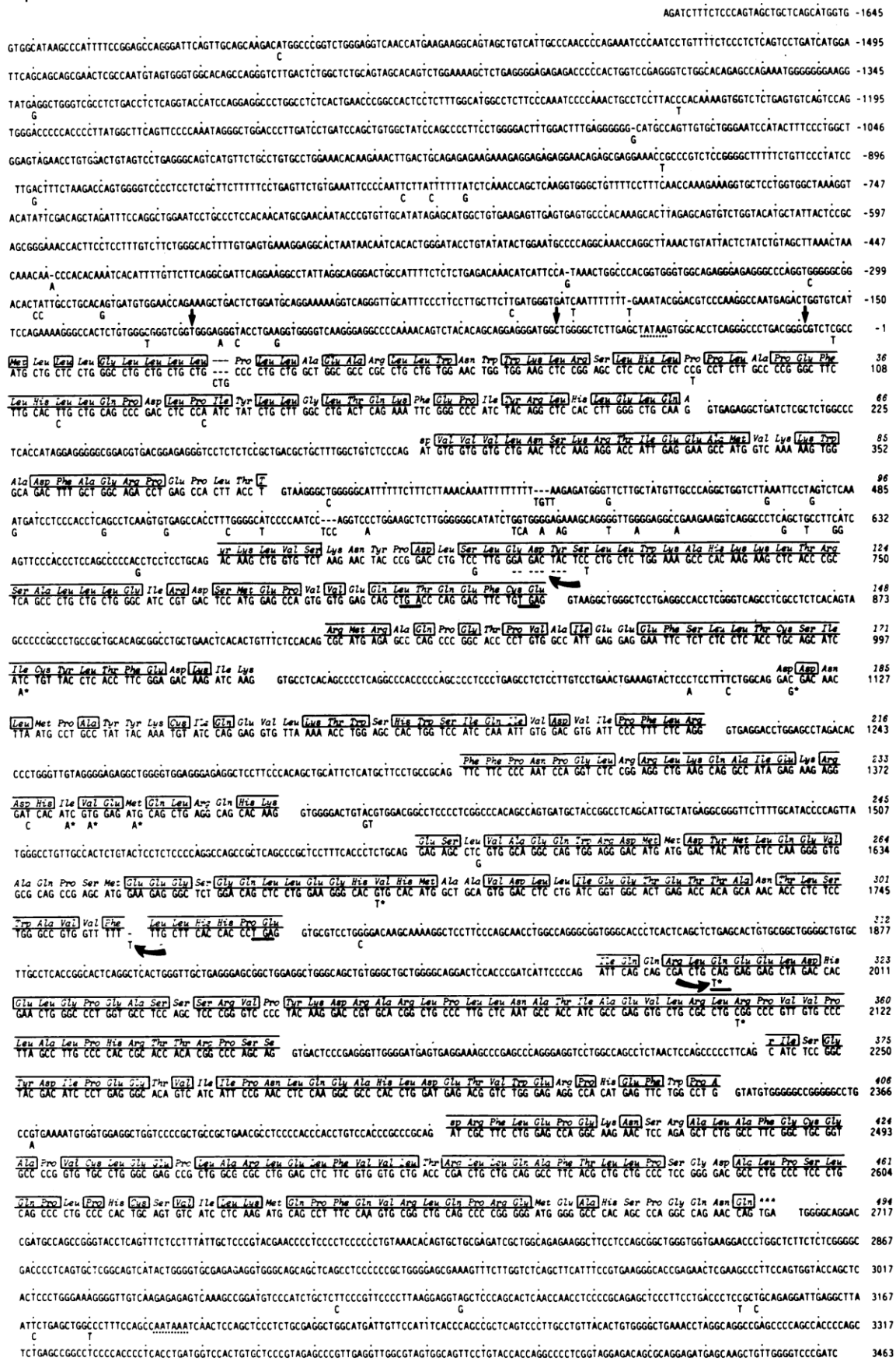
QCM 68 (2 points) La protéine SF1, récepteur nucléaire orphelin, et l'ACTH, peptide, régulent l'expression du gène *CYP21A2*. On peut dire que

A SF1 contient plusieurs passages transmembranaires
B ACTH est synthétisé par l'hypophyse sous forme d'un précurseur nommé la POMC
C ACTH se lie à un récepteur membranaire à sept passages transmembranaires qui a pour second messager le système SMAD
D *SF1* doit lier un élément de réponse appelé enhancer
E Pour stimuler la transcription, le domaine à 12 hélices α de *SF1* change de conformation pour recruter des histones désacétylases

QCM 69 (1 point) Une petite fille est diagnostiquée à la naissance atteinte de déficit en 21-hydroxylase et elle bénéficie d'une étude du gène *CYP21A2*, les mutations p.L307Ffs et p.Q318*sont détectées à l'état hétérozygote :

A On peut conclure que cette petite fille est hétérozygote composite pour ces deux mutations à partir de sa seule étude
B On peut conclure que cette petite fille est double hétérozygote pour ces deux mutations à partir de sa seule étude
C Il est possible de conclure que les deux mutations identifiées sont bien pathogènes
D L'étude des parents est importante pour le conseil génétique à proposer dans la famille
E A chaque grossesse, les parents ont 1 risque sur 4 d'avoir un nouvel enfant atteint de déficit en 21-hydroxylase

Séquence 1



Séquence 2

```
   1 TGGGAGGGTACCTGAAGGTGGGGTCAAGGGAGGCCCCAAAACAGTCTACACAGCAGGAGGGATGGCTGGGGCTCTTGAGC 80


  81 TATAAGTGGCACCTCAGGGCCCTGACGGGCGTCTCGCCatgctgctcctgggcctgctgctgctgcccctgctggctggc 160
   1                                  M  L  L  L  G  L  L  L  L  P  L  L  A  G   14

 161 gcccgcctgctgtggaactggtggaagctccggagcctccacctcccgcctcttgccccgggcttcttgcacctgctgca 240
  15 A  R  L  L  W  N  W  W  K  L  R  S  L  H  L  P  P  L  A  P  G  F  L  H  L  L  Q  41

 241 gcccgacctccccatctatctgcttggcctgactcagaaattcgggcccatctacaggctccaccttgggctgcaagatg 320
  42  P  D  L  P  I  Y  L  L  G  L  T  Q  K  F  G  P  I  Y  R  L  H  L  G  L  Q  D  V 68

 321 tggtggtgctgaactccaagaggaccattgaggaagccatggtcaaaaagtgggcagactttgctggcagacctgagcca 400
  69   V  V  L  N  S  K  R  T  I  E  E  A  M  V  K  K  W  A  D  F  A  G  R  P  E  P   94

 401 cttacctacaagctggtgtctaggaactacccggacctgtccttgggagactactccctgctctggaaagcccacaagaa 480
  95 L  T  Y  K  L  V  S  R  N  Y  P  D  L  S  L  G  D  Y  S  L  L  W  K  A  H  K  K  121

 481 gctcacccgctcagccctgctgctgggcatccgtgactccatggagccagtggtggagcagctgacccaggagttctgtg 560
 122  L  T  R  S  A  L  L  L  G  I  R  D  S  M  E  P  V  V  E  Q  L  T  Q  E  F  C  E 148

 561 agcgcatgagagcccagcccggcacccctgtggccattgaggaggaattctctctcctcacctgcagcatcatctgttac 640
 149   R  M  R  A  Q  P  G  T  P  V  A  I  E  E  E  F  S  L  L  T  C  S  I  I  C  Y  174

 641 ctcaccttcggagacaagatcaaggacgacaacttaatgcctgcctattacaaatgtatccaggaggtgttaaaaacctg 720
 175 L  T  F  G  D  K  I  K  D  D  N  L  M  P  A  Y  Y  K  C  I  Q  E  V  L  K  T  W  201

 721 gagccactggtccatccaaattgtggacgtgattccctttctcaggttcttccccaatccaggtctccggaggctgaagc 800
 202  S  H  W  S  I  Q  I  V  D  V  I  P  F  L  R  F  F  P  N  P  G  L  R  R  L  K  Q 228

 801 aggccatagagaagagggatcacatcgtggagatgcagctgaggcagcacaaggagagcctcgtggcaggccagtggagg 880
 229   A  I  E  K  R  D  H  I  V  E  M  Q  L  R  Q  H  K  E  S  L  V  A  G  Q  W  R   254

 881 gacatgatggactacatgctccaaggggtggcgcagccgagcatggaagagggctctggacagctcctggaagggcacgt 960
 255 D  M  M  D  Y  M  L  Q  G  V  A  Q  P  S  M  E  E  G  S  G  Q  L  L  E  G  H  V  281

 961 gcacatggctgcagtggacctcctgatcggtggcactgagaccacagcaaacaccctctcctgggccgtggttttttgc 1040
 282  H  M  A  A  V  D  L  L  I  G  G  T  E  T  T  A  N  T  L  S  W  A  V  V  F  L  L 308

1041 ttcaccaccctgagattcagcagcgactgcaggaggagctagaccacgaactgggccctggtgcctccagctcccgggtc 1120
 309   H  H  P  E  I  Q  Q  R  L  Q  E  E  L  D  H  E  L  G  P  G  A  S  S  S  R  V   334

1121 ccctacaaggaccgtgcacggctgcccttgctcaatgccaccatcgccgaggtgctgcgcctgcggcccgttgtgccctt 1200
 335 P  Y  K  D  R  A  R  L  P  L  L  N  A  T  I  A  E  V  L  R  L  R  P  V  V  P  L  361

1201 agccttgccccaccgcaccacacggcccagcagcatctccggctacgacatccctgagggcacagtcatcattccgaacc 1280
 362  A  L  P  H  R  T  T  R  P  S  S  I  S  G  Y  D  I  P  E  G  T  V  I  I  P  N  L 388

1281 tccaaggcgcccacctggatgagacggtctgggagaggccacatgagttctggcctgatcgcttcctggagccaggcaag 1360
 389   Q  G  A  H  L  D  E  T  V  W  E  R  P  H  E  F  W  P  D  R  F  L  E  P  G  K   414

1361 aactccagagctctggccttcggctgcggtgcccgcgtgtgcctgggcgagccgctggcgcgcctggagctcttcgtggt 1440
 415 N  S  R  A  L  A  F  G  C  G  A  R  V  C  L  G  E  P  L  A  R  L  E  L  F  V  V  441

1441 gctgacccgactgctgcaggccttcacgctgctgccctccggggacgccctgccctccctgcagcccctgccccactgca 1520
 442  L  T  R  L  L  Q  A  F  T  L  L  P  S  G  D  A  L  P  S  L  Q  P  L  P  H  C  S 468

1521 gtgtcatcctcaagatgcagcctttccaagtgcggctgcagccccgggggatgggggcccacagcccgggccagagccag 1600
 469   V  I  L  K  M  Q  P  F  Q  V  R  L  Q  P  R  G  M  G  A  H  S  P  G  Q  S  Q   494

1601 tgaTGGGGCAGGACCGATGCCAGCCGGGTACCTCAGTTTCTCCTTTATTGCTCCCGTACGAACCCCTCCCCTCCCCCCTG 1680
     *

1681 TAAACACAGTGCTGCGAGATCGCTGGCAGAGAAGGCTTCCTCCAGCGGCTGGGTGGTGAAGGACCCTGGCTCTTCTCTCG 1760


1761 GGGCGACCCCTCAGTGCTCGGCAGTCATACTGGGGTGCGAGAGAGGTGGGCAGCAGCTCAGCCTCCCCCCGCTGGGGAGC 1840


1841 GAAAGTTTCTTGGTCTCAGCTTCATTTCCGTGAAGGGCACCGAGAACTCGAAGCCCTTCCAGTGGTACCAGCTCACTCCC 1920


1921 TGGGAAAGGGGTTGTCAAGAGAGAGTCAAAGCCGGATGTCCCATCTGCTCTTCCCGTTCCCCTTAAGGAGGTAGCTCCCA 2000

2001 GCACTCAACCAACCTCCCCGCAGAGCTCCCTTCCTGACCCTCCGCTGCAGAGGATTGAGGCTTAATTCTGAGCTGGCCCT 2080


2081 TTCCAGCCAATAAATCAACTCCAGCTCCCTC 2111
```

Énoncé commun pour les QUESTIONS 70 à 73

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome familial de prédisposition aux cancers, associé à des néoplasmes malins ou bénins, surtout hémangioblastomes rétiniens, cérébelleux, de la moëlle épinière, carcinomes des cellules rénales (CCR) et phéochromocytome. Les séquences 1 et 2 ci-jointes correspondent au gène *VHL*.

QCM 70 (1 point). A propos de la protéine VHL, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Elle comporte un domaine de liaison à l'ADN.
B Elle est dégradée suite à son hydroxylation sur des prolines.
C Elle active la transcription de gènes permettant l'adaptation à l'hypoxie.
D Elle ubiquitinyle HIF1 alpha dans des conditions de normoxie.
E E-Elle se lie à HIF1 alpha en absence d'oxygène.

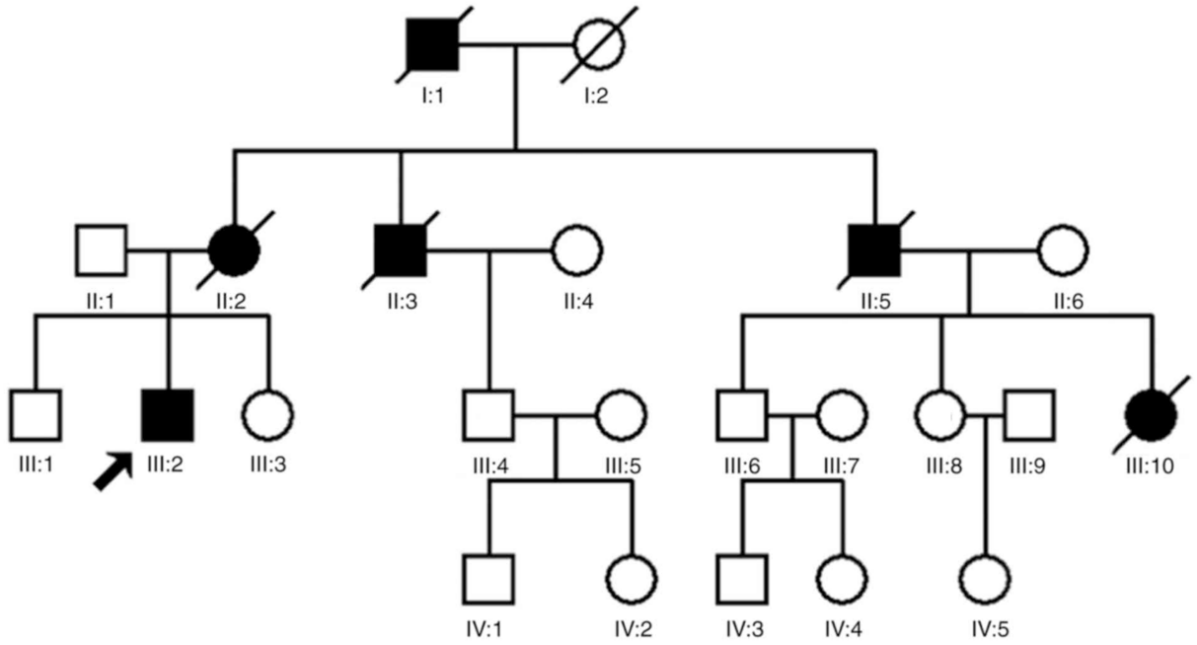
QCM 71 (2 points). A propos du gène VHL, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Il contient un exon non codant.
B Il code pour une protéine de 213 acides aminés.
C Le skipping de l'exon 2 entraine un décalage de cadre de lecture.
D La longueur de sa séquence codante est de 4560 nucléotides.
E Il ne contient que deux introns.

QCM 72 (3 points). Les 4 variants de *VHL* suivants ont été identifiés chez des patients atteints : c.334T>A (V1) ; c.407T>C (V2) ; c.464-1G>A (V3) ; c_341-8_343del (V4). Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A V1 entraine un décalage de cadre de lecture.
B V2 crée un nouveau site de phosphorylation.
C V3 peut affecter l'épissage de l'intron 2.
D V4 crée un codon STOP anticipé.
E V4 peut conduire à un skipping de l'exon 2.

QCM 73 (2 points). Une étude de transmission a été réalisée dans cette large famille chinoise atteinte de la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL). On obtient l'arbre génétique suivant :



(d'après He et al. Molecular Medicine Reports. 2018)

Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A La transmission est de type autosomique récessive.
B La transmission est de type dominante liée à l'X.
C L'un des parents de I:1 était probablement atteint.
D L'individu III:8 pourrait transmettre la maladie à un futur enfant.
E L'individu III:2 est homozygote muté.

Séquence 1

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC  60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 240
                                    M  P  R  R  A  E  N  W  D    9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
 E  A  E  V  G  A  E  E  A  G  V  E  E  Y  G  P  E  E  D  G   29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC 360
 G  E  E  S  G  A  E  E  S  G  P  E  E  S  G  P  E  E  L  G   49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
 A  E  E  E  M  E  A  G  R  P  R  P  V  L  R  S  V  N  S  R   69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC 480
 E  P  S  Q  V  I  F  C  N  R  S  P  R  V  V  L  P  V  W  L   89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 540
 N  F  D  G  E  P  Q  P  Y  P  T  L  P  P  G  T  G  R  R  I  109
CACAGCTACCGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
 H  S  Y  R  G  H  L  W  L  F  R  D  A  G  T  H  D  G  L  L  129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 660
 V  N  Q  T  E  L  F  V  P  S  L  N  V  D  G  Q  P  I  F  A  149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
 N  I  T  L  P  V  Y  T  L  K  E  R  C  L  Q  V  V  R  S  L  169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 780
 V  K  P  E  N  Y  R  R  L  D  I  V  R  S  L  Y  E  D  L  E  189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
 D  H  P  N  V  Q  K  D  L  E  R  L  T  Q  E  R  I  A  H  Q  209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
 R  M  G  D  *                                                 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(…)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560
```

Séquence 2 (exons en majuscules et bordures introniques en minuscules)

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
                                    M  P  R  R  A  E  N  W  D    9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
 E  A  E  V  G  A  E  E  A  G  V  E  E  Y  G  P  E  E  D  G   29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
 G  E  E  S  G  A  E  E  S  G  P  E  E  S  G  P  E  E  L  G   49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC
 A  E  E  E  M  E  A  G  R  P  R  P  V  L  R  S  V  N  S  R   69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC
 E  P  S  Q  V  I  F  C  N  R  S  P  R  V  V  L  P  V  W  L   89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
 N  F  D  G  E  P  Q  P  Y  P  T  L  P  P  G  T  G  R  R  I  109
CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttaggcccgacccagcagggacgatagcacgg
 H  S  Y  R
(…)gtcccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
               G  H  L  W  L  F  R  D  A  G  T  H  D  G  L  L  129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC
 V  N  Q  T  E  L  F  V  P  S  L  N  V  D  G  Q  P  I  F  A  149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttacttttttaaaaagataaggttgttgtggtaa
 N  I  T  L  P
(…)tttgcccttccagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
                  V  Y  T  L  K  E  R  C  L  Q  V  V  R  S  L  169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA
 V  K  P  E  N  Y  R  R  L  D  I  V  R  S  L  Y  E  D  L  E  189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA
 D  H  P  N  V  Q  K  D  L  E  R  L  T  Q  E  R  I  A  H  Q  209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG
 R  M  G  D  *                                                  213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA
(…)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG
```

QCM 74 (1 point). Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes. Quel(s) est(sont) le(s) élément(s) nécessaire(s) à la réplication eucaryote ?

A Origine de réplication.
B Protéines SSB.
C ARN polymérase delta.
D ADN polymérase III.
E ADN ligase.

QCM 75 (2 points). Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes. Quelle(s) est(sont) la(es) différence(s) entre la réplication procaryote et la réplication eucaryote ?

A La vitesse de réplication est plus rapide chez les procaryotes.
B La production de fragments d'Okasaki.
C L'utilisation d'ADN polymérases nécessitant une amorce d'ARN.
D La synthèse du brin d'ADN fils dans le sens 5'-3' sur le brin avancé et dans le sens 3'-5' sur le brin retardé.
E L'utilisation d'une hélicase pour la réplication de l'extrémité des chromosomes.

QCM 76 (2 points). A propos de la méthylation de l'ADN, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Chez les eucaryotes, la méthylation est l'ajout d'un groupement CH3 sur les guanines des îlots CpG.
B Lors de la réplication, la méthylation du brin d'ADN fils est aléatoire.
C C'est un mécanisme majeur de régulation de l'expression des gènes.
D Le retard de méthylation du brin d'ADN fils est la base du système de réparation de l'ADN MMR.
E Le syndrome de Lynch est un syndrome héréditaire de cancer colique lié à un dysfonctionnement du système MMR.

QCM 77 (1 point). A propos des mécanismes de réparation de l'ADN, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A La réparation d'une dépurination spontanée utilise la méthylation du brin d'ADN parental.
B La réparation de type NER fait intervenir des enzymes à activité exonucléasique.
C En cas de lésions majeures de l'ADN, ces dernières ne pourront être réparées pendant la réplication.
D La réparation par recombinaison homologue est dite « post-réplicative ».
E Le système SOS nécessite l'activation de la fonction protéolytique de la protéine bactérienne RAD51.

QCM 78 (2 points). A propos de la transcription, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Chez les procaryotes, il n'y a qu'une seule ARN polymérase.
B Chez les eucaryotes, la transcription d'un gène donné fait intervenir 3 ARN polymérases.
C L'alpha-amanitine est utilisée comme antibiotique en thérapeutique humaine car elle inhibe l'ARN polymérase procaryote.
D La boite TATA est une région promotrice très importante et est commune aux eucaryotes et aux procaryotes.
E Chez les eucaryotes, la maturation des ARN messagers comprend l'ajout d'une coiffe en 5', d'une queue polyA en 3' et l'épissage des introns.

QCM 79 (1 point). Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes. Quel(s) est (sont) le(s) élément(s) nécessaire(s) à la traduction ?

A ARNt.
B ARNr.
C ARNm.
D Coiffe de l'ARN messager.
E Nucléotides triphosphates.

QCM 80 (2 points). A propos de la traduction, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Le code génétique universel et le code génétique mitochondrial, bien que proches, sont différents.
B La dégénérescence du code génétique est une parade existante pour la protection contre l'apparition de mutations.
C Il y a autant d'ARNt que d'anticodons.
D Les ribosomes eucaryotes et les ribosomes procaryotes diffèrent.
E La petite sous-unité du ribosome s'assemble d'abord avec l'ARNt initiateur couplé à la méthionine.

Énoncé commun pour les QUESTIONS 49 à 52

Le SARS-CoV2 plus communément connu sous le nom de Covid-19 est un virus à ARN responsable de la pandémie mondiale actuelle. Son dépistage se fait par PCR sur un prélèvement naso-pharyngé.

QCM 81 (1 point). Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes. Quelles sont les étapes permettant de détecter le Covid-19 par PCR ?

A Lyse des membranes cellulaires par un détergent.
B Extraction de l'ADN viral par phénol chloroforme.
C Amplification directe d'un gène viral par PCR quantitative.
D Digestion de l'échantillon par la protéinase K.
E Reverse-transcription du génome viral en ADNc.

QCM 82 (1 point). Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes. Pour mettre au point cette PCR vous devez :

A Optimiser la concentration de KCl dans la réaction.
B Choisir des amorces s'hybridant à des températures proches.
C Ajuster le temps d'élongation aux Tm des amorces.
D Vérifier la spécificité des amorces pour le Covid-19.
E Ajuster la concentration de l'ADN ligase et des amorces.

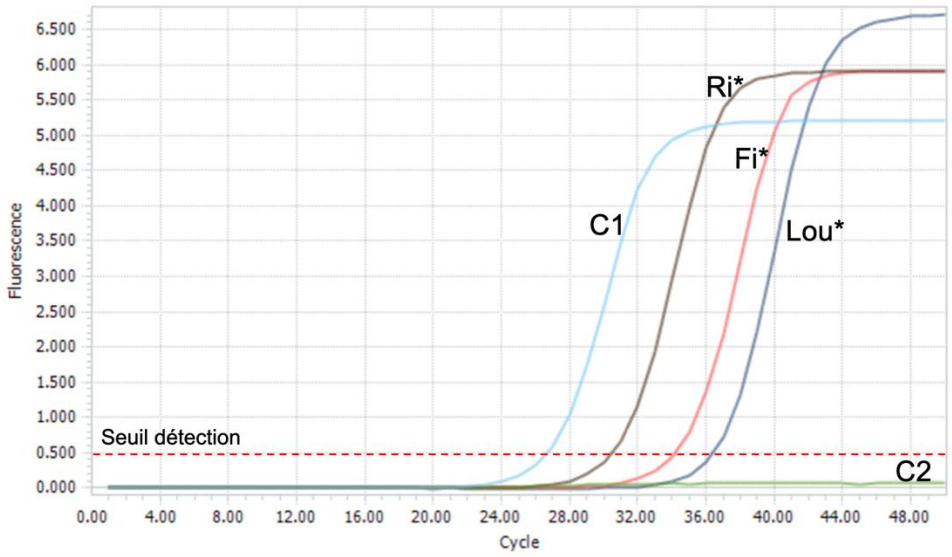
QCM 83 (3 points). Quelles amorces pouvez-vous utiliser pour amplifier de manière spécifique la séquence virale ci-dessous :

5'-ATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAACTGTAACTTTGAAG (…)
TGGAACCAATTTATGATGAACCGACGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAA-3'

Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A ATGGATTT et TTACAAAG.
B GTTTATGAGAATCTTCACAATT et GCACGCTAGTAGTCGTCGTCGG.
C ATGGATTTGTTTATGAGAAT et CTGATGATCGCACGGAAACATT.
D GATTTGTTTATGAGAATCTTCA et GACTACTAGCGTGCCTTTGTAA.
E ATTTGTTTATGAGAATCTTCACA et CAAAGGCACGCTAGTAGTCGTCGTC.

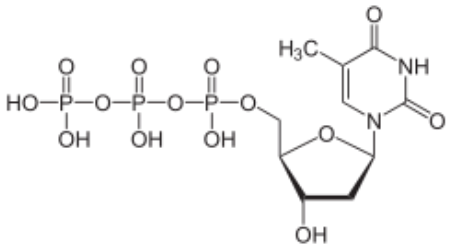
QCM 84 (2 points). Vous obtenez les courbes d'amplification suivantes pour les patients Ri*, Fi* et Lou*. C1 et C2 sont 2 contrôles. Le seuil de positivité est fixé à Ct<35 cycles.



Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Ri*, Fi* et Lou* sont tous les trois positifs pour le Covid-19.
B Fi* est potentiellement plus contagieux que Ri*.
C Lou* serait considéré positif pour un Ct seuil à 38.
D C1 correspond au blanc réactionnel.
E Seul Ri* serait considéré positif pour un Ct seuil à 32.

QCM 85 (1 point). A propos de la structure ci-dessous :



Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A C'est un désoxynucléoside.
B Elle contient une base purique.
C Elle est retrouvée dans l'ARN.
D Elle peut être désaminée par le bisulfite.
E Elle a sa synthèse inhibée par le 5-fluorouracile.

QCM 86 (1 point). L'amidon est digéré par l'alpha-amylase salivaire. Concernant le gène AMY1 (qui code pour cette enzyme), cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Il permet de dater la sédentarisation *d'Homo sapiens*.
B Il présente un polymorphisme de structure entre espèces animales.
C Il a un nombre de copies corrélé à la consommation d'amidon.
D Il présente de nombreux variants de séquence chez l'Homme.
E Il a fait l'objet de recombinaisons entre chromosomes non homologues au cours de l'évolution.

QCM 87 (1 point). A propos des microsatellites, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Ils codent pour des hormones peptidiques.
B Ce sont des séquences répétées en tandem.
C Ils sont préférentiellement localisés au niveau des centromères.
D Ils permettent de réaliser des études de liaison génétique.
E Ils peuvent être instables dans les tumeurs.

QCM 88 (1 point). A propos des éléments nécessaires à la transcription eucaryote, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Promoteur
B Complexe d'initiation de la transcription
C ARN polymérase delta
D Polyadénylate cyclase
E Facteurs d'élongation de la transcription

QCM 89 (2 points). A propos de la réparation de l'ADN, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Le variant c.1261A>T est une variation par transversion.
B Le 2-Aminopurine (2AP) est un analogue de l'adénine.
C La dépyrimidisation et la désamination sont des mécanismes mutationnels survenant en dehors de la réplication.
D La fonction exonucléasique 3'-5' de l'ADN polymérase intervient dans la réparation de l'ADN
E Le mécanisme de réparation par excision-réparation de plusieurs nucléotides (NER) fait intervenir une ADN polymérase ARN dépendante.

QCM 90 (1 point). A propos de la transcription, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Chez les procaryotes, il y a 4 ARN polymérases : α, β, β'et σ.
B Le brin d'ADN matrice est lu par l'ADN polymérase dans le sens 3'-5'.
C L'ARN polymérase synthétise un transcrit dont la séquence est identique au brin d'ADN sens sauf que les thymidines sont remplacées par des uridines.
D La séquence promotrice d'un gène est transcrite mais ne sera pas traduite.
E L'épissage des introns est une étape cytoplasmique de la maturation du transcrit primaire.

QCM 91 (2 points). A propos du code génétique, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Il est qualifié de "dégénéré" car certains acides aminés ne peuvent être codés que par un seul codon.
B Il est qualifié de "non ambigu" car un codon ne peut être associé à plusieurs acides aminés différents.
C Quel que soit l'organisme (eucaryote ou procaryote), le codon AUG est toujours utilisé comme codon d'initiation de la traduction.
D Il est qualifié « d'universel » car il est applicable à la traduction de l'ensemble du génome humain.
E Il existe 3 codon-stops : UAA, UGA et UAG.

QCM 92 (2 points). A propos de la réplication eucaryote, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Il existe une polymérase particulère permettant la réplication de l'extrémité des chromosomes.
B La vitesse de réplication est faible (50 nucléotides par seconde environ).
C La réplication a lieu pendant la phase S du cycle cellulaire.
D Les topoisomérases permettent l'élimination des surenroulements négatifs créés par l'avancée de la fourche de réplication.
E La RNAse H permet d'éliminer les amorces d'ARN nécessaires à l'activité de l'ADN polymérase.

QCM 93 (2 points) : A propos de la maturation des ARN chez l'Homme, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A L'épissage des introns fait intervenir des miRNA.
B Un défaut d'épissage n'a, à ce jour, jamais été associé à une pathologie humaine.
C Les miRNA sont des éléments régulateurs de la transcription d'un gène donné.
D La transcription d'un gène codant les ARN ribosomiques par l'ARN polymérase I aboutit à un ARN pré-ribosomique 45S qui sera clivé en ARNr 18S, 5,8S et 28S.
E L'ajout de la queue polyA en 3' des ARN messagers est codé par une séquence polyT au sein de l'ADN génomique.

QCM 94 (1 point). A propos des ARN de transfert, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A Ils présentent toujours au moins 4 bras dans leur structure secondo-tertiaire.
B Le phénomène de « wobble » concerne la dernière base de l'anticodon de l'ARNt
C Un ARNt peut, dans certains cas, entrer dans le ribosome directement dans le site P.
D L'acide aminé est fixé à l'extrémité 3' de l'ARNt via une liaison ester.
E Le ribosome n'interagit qu'avec un seul ARNt à la fois.

Énoncé commun pour les QUESTIONS 95 à 100

Le test de Guthrie permet de dépister à la naissance cinq maladies génétiques dont la phénylcétonurie et la drépanocytose.

QCM 95 (1 point). A propos de l'étiologie génétique des maladies, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes.

A la plupart des maladies sont monogéniques
B l'environnement peut modifier le risque de maladies polygéniques
C une pénétrance élevée est observée dans les maladies mendéliennes
D la combinaison de plusieurs variants communs est observée dans les maladies polygéniques
E la transmission des maladies multifactorielles est simple à prédire

QCM 96 (1 point). A propos de la phénylcétonurie, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes.

A elle est liée à un déficit d'absorption de la phénylalanine
B elle conduit à l'accumulation de tyrosine et de phénylcétones
C c'est une maladie à transmission autosomique dominante
D elle est due à des mutations inactivatrices du gène *PAH*
E elle peut être prise en charge par un régime alimentaire adapté

QCM 97 (3 points). Le résultat du test de Guthrie vous fait suspecter une phénylcétonurie. Vous séquencez le gène causal chez le nouveau-né atteint et ses parents exempts de la maladie et obtenez les résultats suivants :

	Variant 1	Variant 2	Variant 3
Enfant (atteint)	c.411C>T p.Ser137=	c.734T>C p.Val245Ala	c.814G>T p.Gly272*
Père (sain)	c.411C>T p.Ser137=	c.734T>C p.Val245Ala	/
Mère (saine)	c.353-6T>A p.?	c.814G>T p.Gly272*	/

Cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A le variant c.353-6T>A observé chez la mère est probablement bénin
B le variant paternel c.734T>C est probablement bénin
C les variants c.734T>C et c.411C>T sont portés par le même chromosome paternel
D les variants c.734T>C et c.814G>T sont portés par le même chromosome chez l'enfant
E les variants c.353-6T>A et c.814G>T sont portés par le même chromosome maternel

QCM 98 (1 point). La drépanocytose est quant à elle caractérisée par l'accumulation d'une hémoglobine anormale (HbS) à l'origine d'une anémie hémolytique sévère.
A propos de l'hémoglobine normale (nommée HbA), cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes.

A l'hémoglobine est une protéine dimérique
B chaque chaîne de globine coordonne directement un atome de Fe^{2+}
C chaque chaîne de globine fixe un hème
D chaque monomère d'hémoglobine peut fixer une molécule d'O_2
E en absence d'O_2, l'hémoglobine est dans une conformation relâchée

QCM 99 (2 points). Les résultats de séquençage du début de l'exon 1 du gène HBB (codant pour la globine β) du patient (P) et d'un individu normal (N) sont présentés ci-dessous :

N	CAGACACCATGGTGCATCTGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGT
P	CAGACACCATGGTGCATCTGACTCCTGTGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGT

En vous aidant de ces résultats, du code génétique et des séquences 1 et 2 du gène HBB en annexe, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes. La drépanocytose est causée par :

A une substitution c.70A>T
B la formation d'un codon STOP prématuré
C une substitution p.Glu7Val
D une substitution d'un acide aminé neutre
E une modification de la charge de la protéine

QCM 100 (3 points). A partir des séquences 1 et 2 de l'HBB ci-jointes, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

A ce gène contient 3 introns
B ce gène code pour une protéine de 148 acides aminés
C un skipping de l'exon 2 entraîne un décalage de cadre de lecture
D une substitution c.321G>T crée un codon STOP prématuré
E une délétion c.343_348del entraîne un décalage de cadre de lecture

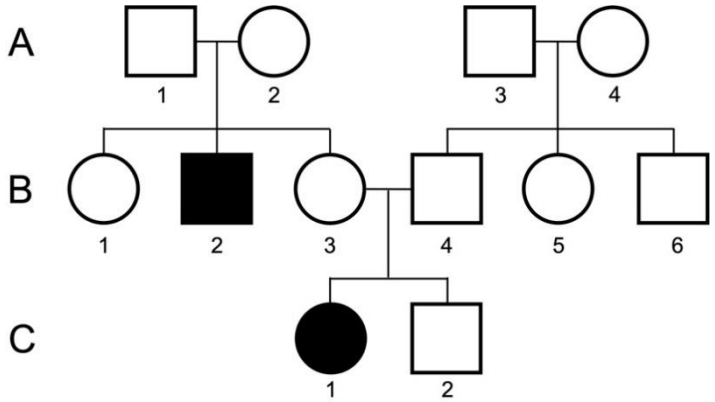
Séquence 1

```
ACATTTGCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACCATGGTGCATC 60
                                                  M  V  H   3
TGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAG 120
L  T  P  E  E  K  S  A  V  T  A  L  W  G  K  V  N  V  D  E   23
TTGGTGGTGAGGCCCTGGGCAGGCTGCTGGTGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTTCTTTG 180
V  G  G  E  A  L  G  R  L  L  V  V  Y  P  W  T  Q  R  F  F   43
AGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATGGGCAACCCTAAGGTGAAGGCTC 240
E  S  F  G  D  L  S  T  P  D  A  V  M  G  N  P  K  V  K  A   63
ATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGG 300
H  G  K  K  V  L  G  A  F  S  D  G  L  A  H  L  D  N  L  K   83
GCACCTTTGCCACACTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACT 360
G  T  F  A  T  L  S  E  L  H  C  D  K  L  H  V  D  P  E  N   103
TCAGGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGAATTCA 420
F  R  L  L  G  N  V  L  V  C  V  L  A  H  H  F  G  K  E  F   123
CCCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCC 480
T  P  P  V  Q  A  A  Y  Q  K  V  V  A  G  V  A  N  A  L  A   143
ACAAGTATCACTAAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCC 540
H  K  Y  H  *                                                 147
CTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCC 600
TAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCAA                                  628
```

Séquence 2
Les séquences exoniques sont en majuscules, les bordures introniques en minuscules

```
ACATTTGCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACCATGGTGCATC
                                                    M  V  H   3
TGACTCCTGAGGAGAAGTCTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGATGAAG
L  T  P  E  E  K  S  A  V  T  A  L  W  G  K  V  N  V  D  E   23
TTGGTGGTGAGGCCCTGGGCAGgttggtatcaaggttacaagacaggtttaaggagacca
V  G  G  E  A  L  G  R
(…)tctattttcccacccttagGCTGCTGGTGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTTCTTTG
                       L  L  V  V  Y  P  W  T  Q  R  F  F   43
AGTCCTTTGGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATGGGCAACCCTAAGGTGAAGGCTC
E  S  F  G  D  L  S  T  P  D  A  V  M  G  N  P  K  V  K  A   63
ATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGG
H  G  K  K  V  L  G  A  F  S  D  G  L  A  H  L  D  N  L  K   83
GCACCTTTGCCACACTGAGTGAGCTGCACTGTGACAAGCTGCACGTGGATCCTGAGAACT
G  T  F  A  T  L  S  E  L  H  C  D  K  L  H  V  D  P  E  N   103
TCAGGgtgagtctatgggacgcttgatgttttctttccccttcttttctatggttaagtt
F  R
(…)ttctgagtccaagctaggccctttgctaatcatgttcatacctcttatcttcctcc
cacagCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCCATCACTTTGGCAAAGAATTCA
      L  L  G  N  V  L  V  C  V  L  A  H  H  F  G  K  E  F   123
CCCCACCAGTGCAGGCTGCCTATCAGAAAGTGGTGGCTGGTGTGGCTAATGCCCTGGCCC
T  P  P  V  Q  A  A  Y  Q  K  V  V  A  G  V  A  N  A  L  A   143
ACAAGTATCACTAAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCC
H  K  Y  H  *                                               147
CTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCC
TAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCAA
```

QCM 101 (2 points). Au sein de la famille PASS, la petite C1 est atteinte d'albinisme ainsi que son oncle B2. A propos de la transmission de cette maladie, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?



A La transmission est autosomique récessive
B le père B4 a probablement reçu un allèle délétère de l'un de ses parents
C le grand-père A1 doit être porteur hétérozygote
D la tante B1 doit être porteuse hétérozygote
E la petite C1 peut être hétérozygote composite

QCM 102 (3 points). A propos du gène TYR, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) :

Les séquences de l'ADN complémentaire déduit de l'ARN messager (séquence 1) et de l'ADN génomique du gène TYR (séquence 2) sont présentées sur l'annexe papier.

A le gène TYR contient 4 exons codants
B le gène *TYR* code pour une protéine d'environ 58 kDa
C l'épissage alternatif de l'exon 2 conduit à un décalage du cadre de lecture
D la mutation c.649C>G crée un site de phosphorylation
E la mutation c.149C>G est une mutation non-sens

QCM 103 (3 points). A propos des variants suivants, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

A c.440_445del entraîne un décalage du cadre de lecture
B c.384C>A est probablement pathogène
C c.820-1G>C modifie probablement l'épissage de l'ARNm de *TYR*
D c.865T>C est probablement pathogène
E c.343A>T conduit à une protéine tronquée

QCM 104 (1 point). La tyrosinase utilise un cation de cuivre Cu2+ comme cofacteur.
A propos des cofacteurs, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s)

A ils se fixent au niveau du site actif de l'enzyme
B ils peuvent être transformés pendant la réaction
C ils peuvent augmenter l'énergie libre d'activation des substrats
D ils peuvent permettre le transfert de fonctions chimiques entre produits
E Ils peuvent nécessiter l'intervention d'une autre réaction pour être régénérés

QCM 105 (3 points). Les acides aminés 208 à 220 font partie du site actif de la tyrosinase et contribuent à la fixation du Cu2+. Vous produisez le peptide correspondant pour étudier ses propriétés physico-chimiques. Vous digérez ce peptide par la chymotrypsine et obtenez des fragments que vous numérotez du N vers le C-terminal. A propos des fragments obtenus, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

A vous obtenez 4 fragments
B plusieurs fragments ont une masse moléculaire similaire
C les fragments 2 et 3 ont un pHi proche
D le fragment 1 est élué avant le fragment 2 sur une résine échangeuse de cation
E le fragment 2 est élué avant le fragment 3 sur une résine de gel filtration

QCM 106 (2 points). Pour étudier la pathogénicité de différents variants du gène TYR, vous mesurez leur activité tyrosinase résiduelle in vitro. Pour cela vous utilisez un dérivé de l'hydrazone qui, en présence de dopaquinone, forme un pigment rose absorbant à 505 nm.

Pour rappel la tyrosinase catalyse les 2 réactions suivantes :

(1a) L-tyrosine + ½ O_2 ⇌ L-DOPA

(1b) L-DOPA + ½ O_2 ⇌ dopaquinone + H_2O

A propos des conditions expérimentales de cette mesure, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

A il faut se placer dans des conditions de cinétique d'ordre 1
B il faut mettre la L-DOPA en excès
C il faut mettre la L-tyrosine en excès
D il faut mesurer l'absorbance à 505 nm en point final
E Il faut ajouter du Cu^{2+} dans le milieu réactionnel

QCM 107 (2 points). Vous obtenez les résultats expérimentaux suivants en fin de réaction. Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

	Variant	A_{505}
Contrôle sans enzyme		**1**
Contrôle sauvage	**non muté**	**10**
V1	**c.75C>A**	**9,8**
V2	**c.140G>A**	**1,7**
V3	**c.164G>A**	**2,1**
V4	**c.265T>C**	**8,8**
V5	**c.346C>T**	**1,1**

A le variant V1 est probablement pathogène
B le variant V2 conserve une activité tyrosinase intacte
C le variant V3 est probablement bénin
D le variant V4 conserve une activité tyrosinase résiduelle
E le variant V5 devrait causer le phénotype le plus sévère

Séquence 1

```
ACTGTAGTAGTAGCTGGAAAGAGAAATCTGTGACTCCAATTAGCCAGTTCCTGCAGACCT 60
TGTGAGGACTAGAGGAAGAATGCTCCTGGCTGTTTTGTACTGCCTGCTGTGGAGTTTCCA 120
                     M  L  L  A  V  L  Y  C  L  L  W  S  F  Q 14
GACCTCCGCTGGCCATTTCCCTAGAGCCTGTGTCTCCTCTAAGAACCTGATGGAGAAGGA 180
  T  S  A  G  H  F  P  R  A  C  V  S  S  K  N  L  M  E  K  E 34
ATGCTGTCCACCGTGGAGCGGGGACAGGAGTCCCTGTGGCCAGCTTTCAGGCAGAGGTTC 240
  C  C  P  P  W  S  G  D  R  S  P  C  G  Q  L  S  G  R  G  S 54
CTGTCAGAATATCCTTCTGTCCAATGCACCACTTGGGCCTCAATTTCCCTTCACAGGGGT 300
  C  Q  N  I  L  L  S  N  A  P  L  G  P  Q  F  P  F  T  G  V 74
GGATGACCGGGAGTCGTGGCCTTCCGTCTTTTATAATAGGACCTGCCAGTGCTCTGGCAA 360
  D  D  R  E  S  W  P  S  V  F  Y  N  R  T  C  Q  C  S  G  N 94
CTTCATGGGATTCAACTGTGGAAACTGCAAGTTTGGCTTTTGGGGACCAAACTGCACAGA 420
  F  M  G  F  N  C  G  N  C  K  F  G  F  W  G  P  N  C  T  E 114
GAGACGACTCTTGGTGAGAAGAAACATCTTCGATTTGAGTGCCCCAGAGAAGGACAAATT 480
  R  R  L  L  V  R  R  N  I  F  D  L  S  A  P  E  K  D  K  F 134
TTTTGCCTACCTCACTTTAGCAAAGCATACCATCAGCTCAGACTATGTCATCCCCATAGG 540
  F  A  Y  L  T  L  A  K  H  T  I  S  S  D  Y  V  I  P  I  G 154
GACCTATGGCCAAATGAAAAATGGATCAACACCCATGTTTAACGACATCAATATTTATGA 600
  T  Y  G  Q  M  K  N  G  S  T  P  M  F  N  D  I  N  I  Y  D 174
CCTCTTTGTCTGGATGCATTATTATGTGTCAATGGATGCACTGCTTGGGGGATCTGAAAT 660
  L  F  V  W  M  H  Y  Y  V  S  M  D  A  L  L  G  G  S  E  I 194
CTGGAGAGACATTGATTTTGCCCATGAAGCACCAGCTTTTCTGCCTTGGCATAGACTCTT 720
  W  R  D  I  D  F  A  H  E  A  P  A  F  L  P  W  H  R  L  F 214
CTTGTTGCGGTGGGAACAAGAAATCCAGAAGCTGACAGGAGATGAAAACTTCACTATTCC 780
  L  L  R  W  E  Q  E  I  Q  K  L  T  G  D  E  N  F  T  I  P 234
ATATTGGGACTGGCGGGATGCAGAAAAGTGTGACATTTGCACAGATGAGTACATGGGAGG 840
  Y  W  D  W  R  D  A  E  K  C  D  I  C  T  D  E  Y  M  G  G 254
TCAGCACCCCACAAATCCTAACTTACTCAGCCCAGCATCATTCTTCTCCTCTTGGCAGAT 900
  Q  H  P  T  N  P  N  L  L  S  P  A  S  F  F  S  S  W  Q  I 274
TGTCTGTAGCCGATTGGAGGAGTACAACAGCCATCAGTCTTTATGCAATGGAACGCCCGA 960
  V  C  S  R  L  E  E  Y  N  S  H  Q  S  L  C  N  G  T  P  E 294
GGGACCTTTACGGCGTAATCCTGGAAACCATGACAAATCCAGAACCCCAAGGCTCCCCTC 1020
  G  P  L  R  R  N  P  G  N  H  D  K  S  R  T  P  R  L  P  S 314
TTCAGCTGATGTAGAATTTTGCCTGAGTTTGACCCAATATGAATCTGGTTCCATGGATAA 1080
  S  A  D  V  E  F  C  L  S  L  T  Q  Y  E  S  G  S  M  D  K 334
AGCTGCCAATTTCAGCTTTAGAAATACACTGGAAGGATTTGCTAGTCCACTTACTGGGAT 1140
  A  A  N  F  S  F  R  N  T  L  E  G  F  A  S  P  L  T  G  I 354
AGCGGATGCCTCTCAAAGCAGCATGCACAATGCCTTGCACATCTATATGAATGGAACAAT 1200
  A  D  A  S  Q  S  S  M  H  N  A  L  H  I  Y  M  N  G  T  M 374
GTCCCAGGTACAGGGATCTGCCAACGATCCTATCTTCCTTCTTCACCATGCATTTGTTGA 1260
  S  Q  V  Q  G  S  A  N  D  P  I  F  L  L  H  H  A  F  V  D 394
CAGTATTTTTGAGCAGTGGCTCCGAAGGCACCGTCCTCTTCAAGAAGTTTATCCAGAAGC 1320
  S  I  F  E  Q  W  L  R  R  H  R  P  L  Q  E  V  Y  P  E  A 414
CAATGCACCCATTGGACATAACCGGGAATCCTACATGGTTCCTTTTATACCACTGTACAG 1380
  N  A  P  I  G  H  N  R  E  S  Y  M  V  P  F  I  P  L  Y  R 434
AAATGGTGATTTCTTTATTTCATCCAAAGATCTGGGCTATGACTATAGCTATCTACAAGA 1440
  N  G  D  F  F  I  S  S  K  D  L  G  Y  D  Y  S  Y  L  Q  D 454
TTCAGACCCAGACTCTTTTCAAGACTACATTAAGTCCTATTTGGAACAAGCGAGTCGGAT 1500
  S  D  P  D  S  F  Q  D  Y  I  K  S  Y  L  E  Q  A  S  R  I 474
CTGGTCATGGCTCCTTGGGGCGGCGATGGTAGGGGCCGTCCTCACTGCCCTGCTGGCAGG 1560
  W  S  W  L  L  G  A  A  M  V  G  A  V  L  T  A  L  L  A  G 494
GCTTGTGAGCTTGCTGTGTCGTCACAAGAGAAAGCAGCTTCCTGAAGAAAAGCAGCCACT 1620
  L  V  S  L  L  C  R  H  K  R  K  Q  L  P  E  E  K  Q  P  L 514
CCTCATGGAGAAAGAGGATTACCACAGCTTGTATCAGAGCCATTTATAAAAGGCTTAGGC 1680
  L  M  E  K  E  D  Y  H  S  L  Y  Q  S  H  L  *              529
AATAGAGTAGGGCCAAAAAGCCTGACCTCACTCTAACTCAAAGTAATGTCCAGGTTCCCA 1740
(...)TAATAAAACAGTGAGAAATCTA                                    2062
```

Séquence 2

Les séquences exoniques sont en majuscules, les bordures introniques en minuscules

```
ACTGTAGTAGTAGCTGGAAAGAGAAATCTGTGACTCCAATTAGCCAGTTCCTGCAGACCT
TGTGAGGACTAGAGGAAGAATGCTCCTGGCTGTTTTGTACTGCCTGCTGTGGAGTTTCCA
                      M  L  L  A  V  L  Y  C  L  L  W  S  F  Q 14
GACCTCCGCTGGCCATTTCCCTAGAGCCTGTGTCTCCTCTAAGAACCTGATGGAGAAGGA
  T  S  A  G  H  F  P  R  A  C  V  S  S  K  N  L  M  E  K  E 34
ATGCTGTCCACCGTGGAGCGGGGACAGGAGTCCCTGTGGCCAGCTTTCAGGCAGAGGTTC
  C  C  P  P  W  S  G  D  R  S  P  C  G  Q  L  S  G  R  G  S 54
(...)
ATATTGGGACTGGCGGGATGCAGAAAAGTGTGACATTTGCACAGATGAGTACATGGGAGG
  Y  W  D  W  R  D  A  E  K  C  D  I  C  T  D  E  Y  M  G  G 254
TCAGCACCCCACAAATCCTAACTTACTCAGCCCAGCATCATTCTTCTCCTCTTGGCAGgt
  Q  H  P  T  N  P  N  L  L  S  P  A  S  F  F  S  S  W  Q    273
aagatatgctagatatacgatgtcagagtagggaggaaccttaacaatcacttcttcagg
(...)
ttctcctactgactcagtggtggtgacaatttgtttaacatgagggtgttttgtacagAT
                                                            I 274
TGTCTGTAGCCGATTGGAGGAGTACAACAGCCATCAGTCTTTATGCAATGGAACGCCCGA
  V  C  S  R  L  E  E  Y  N  S  H  Q  S  L  C  N  G  T  P  E 294
GGGACCTTTACGGCGTAATCCTGGAAACCATGACAAATCCAGAACCCCAAGGCTCCCCTC
  G  P  L  R  R  N  P  G  N  H  D  K  S  R  T  P  R  L  P  S 314
TTCAGCTGATGTAGAATTTTGCCTGAGTTTGACCCAATATGAATCTGGTTCCATGGATAA
  S  A  D  V  E  F  C  L  S  L  T  Q  Y  E  S  G  S  M  D  K 334
AGCTGCCAATTTCAGCTTTAGAAATACACTGGAAGgtaatctctttctttttcacttttaa
  A  A  N  F  S  F  R  N  T  L  E                            345
ttttttttctgaattcatatttacagtctcttatccaaagtcctaggaggtatttgagaa
(...)
taaacatatttttttcatttttttttaatgaacagGATTTGCTAGTCCACTTACTGGGAT
                                    G  F  A  S  P  L  T  G  I 354
AGCGGATGCCTCTCAAAGCAGCATGCACAATGCCTTGCACATCTATATGAATGGAACAAT
  A  D  A  S  Q  S  S  M  H  N  A  L  H  I  Y  M  N  G  T  M 374
GTCCCAGGTACAGGGATCTGCCAACGATCCTATCTTCCTTCTTCACCATGCATTTGTTGA
  S  Q  V  Q  G  S  A  N  D  P  I  F  L  L  H  H  A  F  V  D 394
CAGgttggttaatatttctttataaataacgtgctcattggatttaaatagagggtgcct
  S                                                           395
(...)
aaattcaaatgtttcttttatacacaatatgtttcttagtctgaataacctttcctctg
cagTATTTTTGAGCAGTGGCTCCGAAGGCACCGTCCTCTTCAAGAAGTTTATCCAGAAGC
     I  F  E  Q  W  L  R  R  H  R  P  L  Q  E  V  Y  P  E  A 414
CAATGCACCCATTGGACATAACCGGGAATCCTACATGGTTCCTTTTATACCACTGTACAG
  N  A  P  I  G  H  N  R  E  S  Y  M  V  P  F  I  P  L  Y  R 434
AAATGGTGATTTCTTTATTTCATCCAAAGATCTGGGCTATGACTATAGCTATCTACAAGA
  N  G  D  F  F  I  S  S  K  D  L  G  Y  D  Y  S  Y  L  Q  D 454
TTCAGgtaaagtttactttctttcagaggaattgctgaatctagtgttaccaatttattt
  S                                                           455
(...)
gaagatgatggtgatcgtaacaatggtggtaacaataaaaacaatgggatgtctttttat
ttcagACCCAGACTCTTTTCAAGACTACATTAAGTCCTATTTGGAACAAGCGAGTCGGAT
     D  P  D  S  F  Q  D  Y  I  K  S  Y  L  E  Q  A  S  R  I 474
CTGGTCATGGCTCCTTGGGGCGGCGATGGTAGGGGCCGTCCTCACTGCCCTGCTGGCAGG
  W  S  W  L  L  G  A  A  M  V  G  A  V  L  T  A  L  L  A  G 494
GCTTGTGAGCTTGCTGTGTCGTCACAAGAGAAAGCAGCTTCCTGAAGAAAAGCAGCCACT
  L  V  S  L  L  C  R  H  K  R  K  Q  L  P  E  E  K  Q  P  L 514
CCTCATGGAGAAAGAGGATTACCACAGCTTGTATCAGAGCCATTTATAAAAGGCTTAGGC
  L  M  E  K  E  D  Y  H  S  L  Y  Q  S  H  L  *            529
AATAGAGTAGGGCCAAAAAGCCTGACCTCACTCTAACTCAAAGTAATGTCCAGGTTCCCA
(...)TAATAAAACAGTGAGAAATCTA
```

ENONCE COMMUN POUR LES QUESTIONS 108 à 111

Un couple est reçu en consultation de génétique médicale pour un conseil génétique suite à la naissance de leur 1er enfant. Lors du dépistage néonatal, il a été mis en évidence chez ce dernier une Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) par déficit en 21-Hydroxylase, maladie autosomique récessive. L'HCS est une pathologie causée par un déficit enzymatique de la biosynthèse stéroïdienne due dans 95 % des cas à un déficit en 21-hydroxylase. La forme classique est la plus sévère avec une incidence en France d'environ 1/18500 (bilan établi en 2015 par l'Association Nationale du dépistage néonatal). En l'absence de traitement, cette maladie peut entraîner une perte de sel chez le nouveau-né la deuxième semaine avec déshydratation et décès en l'absence de dépistage néonatal et chez la fille une variation du développement génital due à l'excès d'androgènes pendant la vie fœtale. Un traitement substitutif à vie est nécessaire. La forme modérée dite non classique est plus fréquente mais son incidence n'est pas connue du fait des formes méconnues ou asymptomatiques chez l'homme.

Question 108. Quel serait le risque pour le couple d'avoir un 2ème enfant atteint de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase ?

Question 109. La tante maternelle de l'enfant atteint a un désir de grossesse, elle prend donc rendez-vous en consultation de génétique médicale pour un conseil génétique. Elle est asymptomatique et l'étude moléculaire a montré qu'elle était également hétérozygote pour la mutation sévère identifiée chez sa sœur (risque initial de 1 sur 2). Son conjoint demande alors quel est son risque d'être également porteur d'une mutation sévère de ce gène, que lui répond l'équipe médicale ?

Question 110. Le couple souhaite un enfant. Quel est *a priori* le risque que leur futur enfant soit atteint de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase ?

Question 111. Calculer le sur-risque par rapport à la population générale d'avoir un enfant atteint.

ENONCE COMMUN POUR LES QUESTIONS 112 à XXX

L'achondroplasie est la forme la plus fréquente de nanisme. Son incidence est d'environ 1/25.000 naissances dans le monde. Cliniquement elle se traduit par des membres courts, une tête large et une hypotonie. Cette maladie est due à des mutations gain de fonction du gène du récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique (FGFR3) encodant un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. Ces mutations renforcent l'action inhibitrice de FGFR3 sur la croissance des os longs.
Les séquences d'ADN génomique et d'ADN complémentaire de FGFR3 sont présentées en annexe.

IMPORTANT : L'**acide aminé** correspondant à chacun des codons est indiqué **sous la 1ère base** de celui-ci. Pour faciliter le repérage, les numérotations du 1er et du dernier nucléotide ou acide aminé sont indiquées pour chacune des lignes. Dans la séquence 2, les exons sont en majuscules et les bordures introniques en minuscules. (…) indique que certaines bases ne sont pas indiquées.

Séquence 1

```
   1 AGTGCGCGGTGGCGGCGGCGTCGCGGGCAGCTGGCGCCGCGCGGTCCTGCTCTGCCGGTC  60
  61 GCACGGACGCACCGGCGGGCCGCCGGCCGGAGGGACGGGGCGGGAGCTGGGCCCGCGGAC 120
 121 AGCGAGCCGGAGCGGGAGCCGCGCGTAGCGAGCCGGGCTCCGGCGCTCGCCAGTCTCCCG 180
 181 AGCGGCGCCCGCCTCCCGCCGGTGCCCGCGCCGGGCCGTGGGGGGCAGCATGCCCGCGCG 240
 241 CGCTGCCTGAGGACGCCGCGGCCCCCGCCCCCGCCATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCG 300
   1                                   M  G  A  P  A  C  A  L  A   9
 301 CGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGC 360
  10   L  C  V  A  V  A  I  V  A  G  A  S  S  E  S  L  G  T  E  Q  29
 361 AGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGT 420
  30   R  V  V  G  R  A  A  E  V  P  G  P  E  P  G  Q  Q  E  Q  L  49
 421 TGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCA 480
  50   V  F  G  S  G  D  A  V  E  L  S  C  P  P  P  G  G  G  P  M  69
 481 TGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCCTGG 540
  70   G  P  T  V  W  V  K  D  G  T  G  L  V  P  S  E  R  V  L  V  89
 541 TGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT 600
  90   G  P  Q  R  L  Q  V  L  N  A  S  H  E  D  S  G  A  Y  S  C 109
 601 GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTC 660
 110   R  Q  R  L  T  Q  R  V  L  C  H  F  S  V  R  V  T  D  A  P 129
 661 CATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAG 720
 130   S  S  G  D  D  E  D  G  E  D  E  A  E  D  T  G  V  D  T  G 149
 721 GGGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCG 780
 150   A  P  Y  W  T  R  P  E  R  M  D  K  K  L  L  A  V  P  A  A 169
 781 CCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGC 840
 170   N  T  V  R  F  R  C  P  A  A  G  N  P  T  P  S  I  S  W  L 189
 841 TGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATC 900
 190   K  N  G  R  E  F  R  G  E  H  R  I  G  G  I  K  L  R  H  Q 209
 901 AGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCG 960
 210   Q  W  S  L  V  M  E  S  V  V  P  S  D  R  G  N  Y  T  C  V 229
 961 TCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCT 1020
 230   V  E  N  K  F  G  S  I  R  Q  T  Y  T  L  D  V  L  E  R  S 249
1021 CCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCA 1080
 250   P  H  R  P  I  L  Q  A  G  L  P  A  N  Q  T  A  V  L  G  S 269
1081 GCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA 1140
 270   D  V  E  F  H  C  K  V  Y  S  D  A  Q  P  H  I  Q  W  L  K 289
1141 AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGC 1200
 290   H  V  E  V  N  G  S  K  V  G  P  D  G  T  P  Y  V  T  V  L 309
1201 TCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACG 1260
 310   K  T  A  G  A  N  T  T  D  K  E  L  E  V  L  S  L  H  N  V 329
1261 TCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTC 1320
 330   T  F  E  D  A  G  E  Y  T  C  L  A  G  N  S  I  G  F  S  H 349
1321 ATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGG 1380
 350   H  S  A  W  L  V  V  L  P  A  E  E  E  L  V  E  A  D  E  A 369
```

```
1381 CGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCATCCTGG 1440
 370   G  S  V  Y  A  G  I  L  S  Y  G  V  G  F  F  L  F  I  L  V 389
1441 TGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCC 1500
 390   V  A  A  V  T  L  C  R  L  R  S  P  P  K  K  G  L  G  S  P 409
1501 CCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACG 1560
 410   T  V  H  K  I  S  R  F  P  L  K  R  Q  V  S  L  E  S  N  A 429
1561 CGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGGCC 1620
 430   S  M  S  S  N  T  P  L  V  R  I  A  R  L  S  S  G  E  G  P 449
1621 CCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTC 1680
 450   T  L  A  N  V  S  E  L  E  L  P  A  D  P  K  W  E  L  S  R 469
1681 GGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGG 1740
 470   A  R  L  T  L  G  K  P  L  G  E  G  C  F  G  Q  V  V  M  A 489
1741 CGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGA 1800
 490   E  A  I  G  I  D  K  D  R  A  A  K  P  V  T  V  A  V  K  M 509
1801 TGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGA 1860
 510   L  K  D  D  A  T  D  K  D  L  S  D  L  V  S  E  M  E  M  M 529
1861 TGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCG 1920
 530   K  M  I  G  K  H  K  N  I  I  N  L  L  G  A  C  T  Q  G  G 549
1921 GGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGG 1980
 550   P  L  Y  V  L  V  E  Y  A  A  K  G  N  L  R  E  F  L  R  A 569
1981 CGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGC 2040
 570   R  R  P  P  G  L  D  Y  S  F  D  T  C  K  P  P  E  E  Q  L 589
2041 TCACCTTCAAGGACCTGGTGTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGG 2100
 590   T  F  K  D  L  V  S  C  A  Y  Q  V  A  R  G  M  E  Y  L  A 609
2101 CCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACA 2160
 610   S  Q  K  C  I  H  R  D  L  A  A  R  N  V  L  V  T  E  D  N 629
2161 ACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACA 2220
 630   V  M  K  I  A  D  F  G  L  A  R  D  V  H  N  L  D  Y  Y  K 649
2221 AGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACC 2280
 650   K  T  T  N  G  R  L  P  V  K  W  M  A  P  E  A  L  F  D  R 669
2281 GAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCA 2340
 670   V  Y  T  H  Q  S  D  V  W  S  F  G  V  L  L  W  E  I  F  T 689
2341 CGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGG 2400
 690   L  G  G  S  P  Y  P  G  I  P  V  E  E  L  F  K  L  L  K  E 709
2401 AGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGG 2460
 710   G  H  R  M  D  K  P  A  N  C  T  H  D  L  Y  M  I  M  R  E 729
2461 AGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGG 2520
 730   C  W  H  A  A  P  S  Q  R  P  T  F  K  Q  L  V  E  D  L  D 749
2521 ACCGTGTCCTTACCGTGACGTCCACCGACGAGTACCTGGACCTGTCGGCGCCTTTCGAGC 2580
 750   R  V  L  T  V  T  S  T  D  E  Y  L  D  L  S  A  P  F  E  Q 769
2581 AGTACTCCCCGGGTGGCCAGGACACCCCCAGCTCCAGCTCCTCAGGGGACGACTCCGTGT 2640
 770   Y  S  P  G  G  Q  D  T  P  S  S  S  S  S  G  D  D  S  V  F 789
2641 TTGCCCACGACCTGCTGCCCCCGGCCCCACCCAGCAGTGGGGGCTCGCGGACGTGAAGGG 2700
 790   A  H  D  L  L  P  P  A  P  P  S  S  G  G  S  R  T  *       806
2701 CCACTGGTCCCCAAC(…)GACACCTGGTTGCTAA
```

Séquence 2

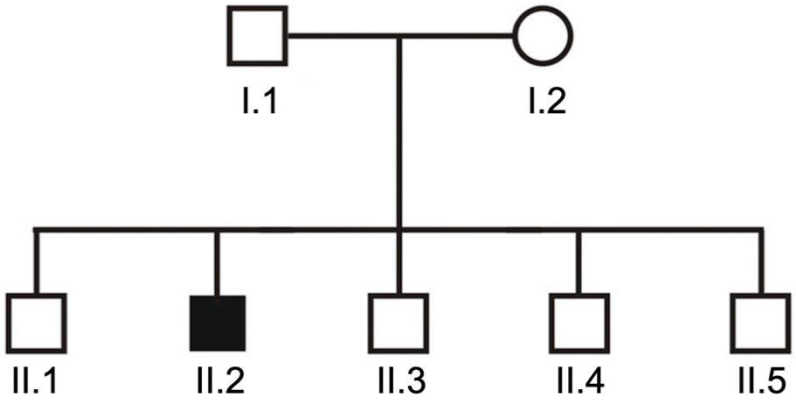
```
      AGTGCGCGGTGGCGGCGGCGTCGCGGGCAGCTGGCGCCGCGCGGTCCTGCTCTGCCGGTC
      GCACGGACGCACCGGCGGGCCGCCGGCCGGAGGGACGGGGCGGGAGCTGGGCCCGCGGAC
      AGCGAGCCGGAGCGGGAGCCGCGCGTAGCGAGCCGGGCTCCGGCGCTCGCCAGgtccgtg
      cttggggccgggacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgta(…)
      acgtacgagtacgtacgacgtacgtacacgtacctgccttcctcctcctgtagTCTCCCG
      AGCGGCGCCCGCCTCCCGCCGGTGCCCGCGCCGGGCCGTGGGGGGCAGCATGCCCGCGCG
      CGCTGCCTGAGGACGCCGCGGCCCCCGCCCCCGCCATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCG
    1                                   M  G  A  P  A  C  A  L  A 9
      CGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGC
   10   L  C  V  A  V  A  I  V  A  G  A  S  S  E  S  L  G  T  E  Q 29
      AGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGgtaagaagggacccactagacgtacgtacgtac(…)
   30   R  V  V  G  R  A  A  E                                    37
      acgtgttgcccatcttccccacagAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGT
   38                            V  P  G  P  E  P  G  Q  Q  E  Q  L 49
      TGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCA
   50   V  F  G  S  G  D  A  V  E  L  S  C  P  P  P  G  G  G  P  M 69
      TGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCCTGG
   70   G  P  T  V  W  V  K  D  G  T  G  L  V  P  S  E  R  V  L  V 89
      TGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT
   90   G  P  Q  R  L  Q  V  L  N  A  S  H  E  D  S  G  A  Y  S  C 109
      GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGgtgagc
  110   R  Q  R  L  T  Q  R  V  L  C  H  F  S  V  R  V  T  D       127
      tctggggccacgcacgtacgtacgt(…)acgtaccggccatctctgccttgcagACGCTC
  128                                                           A  P 129
      CATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAG
  130   S  S  G  D  D  E  D  G  E  D  E  A  E  D  T  G  V  D  T  G 149
      gtaggagcagggtccagggacgtacgtacgt(…)acgtacacacgcacctcggcccgcag
      GGGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCG
  150   A  P  Y  W  T  R  P  E  R  M  D  K  K  L  L  A  V  P  A  A 169
      CCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGC
  170   N  T  V  R  F  R  C  P  A  A  G  N  P  T  P  S  I  S  W  L 189
      TGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGgtgggcgcgg
  190   K  N  G  R  E  F  R  G  E  H  R  I  G  G  I  K             205
      cggggtggcacgtacgtacgt(…)acgtacccgcccgcgtcccggtgcagCTGCGGCATC
  206                                                       L  R  H  Q 209
      AGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCG
  210   Q  W  S  L  V  M  E  S  V  V  P  S  D  R  G  N  Y  T  C  V 229
      TCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGgtgagg
  230   V  E  N  K  F  G  S  I  R  Q  T  Y  T  L  D  V  L  E       247
      gccctggggcggcacgtacgtacgt(…)acgtacagcgtcatctgcccccacagAGCGCT
  248                                                           R  S 249
      CCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCA
  250   P  H  R  P  I  L  Q  A  G  L  P  A  N  Q  T  A  V  L  G  S 269
      GCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA
  270   D  V  E  F  H  C  K  V  Y  S  D  A  Q  P  H  I  Q  W  L  K 289
      AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGC
  290   H  V  E  V  N  G  S  K  V  G  P  D  G  T  P  Y  V  T  V  L 309
      TCAAGgtgggccaccgtgtgcacgacgtacgat(…)acgtacgtagctctgctctctctt
  310   K                                                         310
      tgtagACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACG
  311      T  A  G  A  N  T  T  D  K  E  L  E  V  L  S  L  H  N  V 329
      TCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTC
  330   T  F  E  D  A  G  E  Y  T  C  L  A  G  N  S  I  G  F  S  H 349
      ATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGgtaccggcttctgctgctgacgtacgt(…)
  350   H  S  A  W  L  V  V  L  P  A                             359
      acgtacgtaccaacgcccatgtctttgcagCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGG
  360                               E  E  E  L  V  E  A  D  E  A 369
      CGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCATCCTGG
  370   G  S  V  Y  A  G  I  L  S  Y  G  V  G  F  F  L  F  I  L  V 389
```

```
    TGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCC
390   V  A  A  V  T  L  C  R  L  R  S  P  P  K  K  G  L  G  S  P 409
    CCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGgtaacagaaagtagata(…)
410   T  V  H  K  I  S  R  F  P  L  K  R  Q                    422
    acgtacgtacgtacgtacgtagcccctgctgacccaagcagGTGTCCCTGGAGTCCAACG
423                                          V  S  L  E  S  N  A 429
    CGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGGCC
430   S  M  S  S  N  T  P  L  V  R  I  A  R  L  S  S  G  E  G  P 449
    CCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTC
450   T  L  A  N  V  S  E  L  E  L  P  A  D  P  K  W  E  L  S  R 469
    GGGCCCGgtcagtggtgctgagggccacgtacgtacgt(…)acgtacccctctgcctcca
470   A  R                                                       471
    ctgccagGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGG
472         L  T  L  G  K  P  L  G  E  G  C  F  G  Q  V  V  M  A 489
    CGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGA
490   E  A  I  G  I  D  K  D  R  A  A  K  P  V  T  V  A  V  K  M 509
    TGCTGAAAGgtgaggaggggcggccagacgtacgt(…)acgtacgtacgccccccgctc
510   L  K  D                                                    512
    cgtgcacagACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGA
513           D  A  T  D  K  D  L  S  D  L  V  S  E  M  E  M  M 529
    TGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCG
530   K  M  I  G  K  H  K  N  I  I  N  L  L  G  A  C  T  Q  G  G 549
    gtaggtgcggtagcggcggacgtcagtcagt(…)acgtactgaggagcccgtgtccccag
    GGCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGG
550   P  L  Y  V  L  V  E  Y  A  A  K  G  N  L  R  E  F  L  R  A 569
    CGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGC
570   R  R  P  P  G  L  D  Y  S  F  D  T  C  K  P  P  E  E  Q  L 589
    TCACCTTCAAGGACCTGGTGTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGG
590   T  F  K  D  L  V  S  C  A  Y  Q  V  A  R  G  M  E  Y  L  A 609
    CCTCCCAGAAGgtgggcagggcggcaggtgagctacgtcagt(…)gcatacgcctcccac
610   S  Q  K                                                    612
    cccttccccagTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACA
613           C  I  H  R  D  L  A  A  R  N  V  L  V  T  E  D  N 629
    ACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACA
630   V  M  K  I  A  D  F  G  L  A  R  D  V  H  N  L  D  Y  Y  K 649
    AGAAGACGACCAACgtgagcccggccctggggtacgtacga(…)acgtacgtacgccttc
650   K  T  T  N                                                 653
    ccacaccctcccagGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACC
654             G  R  L  P  V  K  W  M  A  P  E  A  L  F  D  R 669
    GAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTgtacgtgtcctgcagagctacgttgcacgatg(…)
670   V  Y  T  H  Q  S  D  V                                     677
    acgtagacctcaccttcccctgcagCTGGTCCTTTGGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCA
678                         W  S  F  G  V  L  L  W  E  I  F  T 689
    CGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGG
690   L  G  G  S  P  Y  P  G  I  P  V  E  E  L  F  K  L  L  K  E 709
    AGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCT gtgagtggcatccc(…)
710   G  H  R  M  D  K  P  A  N  C  T  H  D  L                  723
    acgtcgtacagtacgtacagtggcctgagcgccctgcccgcagGTACATGATCATGCGGG
724                                              Y  M  I  M  R  E 729
    AGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGG
730   C  W  H  A  A  P  S  Q  R  P  T  F  K  Q  L  V  E  D  L  D 749
    ACCGTGTCCTTACCGTGACGTCCACCGACgtgagtgctggctctggccacgtcgacg(…)
750   R  V  L  T  V  T  S  T  D                                  758
    acgttgcacaccccgcctcccgccagcagGAGTACCTGGACCTGTCGGCGCCTTTCGAGC
759                               E  Y  L  D  L  S  A  P  F  E  Q 769
    AGTACTCCCCGGGTGGCCAGGACACCCCCAGCTCCAGCTCCTCAGGGGACGACTCCGTGT
770   Y  S  P  G  G  Q  D  T  P  S  S  S  S  S  G  D  D  S  V  F 789
    TTGCCCACGACCTGCTGCCCCCGGCCCCACCCAGCAGTGGGGGCTCGCGGACGTGAAGGG
790   A  H  D  L  L  P  P  A  P  P  S  S  G  G  S  R  T  *     806
    CCACTGGTCCCCAAC(…)GACACCTGGTTGCTAA
```

QCM 112 (3 points). A propos du gène FGFR3, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

A ce gène est composé de 18 exons codants
B l'élimination de l'exon 8 par épissage alternatif entraine un décalage de cadre de lecture
C ce gène code pour une protéine d'environ 89 kDa
D la mutation c.394G>T donne une protéine composée de seulement 137 acides aminés
E la mutation c.446-1G>T entraine probablement l'élimination de l'exon 4

QCM 113 (1 point). Une étude de transmission est réalisée dans la famille ci-dessous dont le second fils (II.2) est atteint d'achondroplasie. Les parents I.1 et I.2 ne sont pas apparentés.



Le séquençage retrouve une mutation c.1108G>T à l'état hétérozygote chez l'enfant atteint. Cette mutation n'est pas retrouvée chez ses parents (I.1 et I.2) indemnes de la maladie.
Quel mode de transmission retenez-vous ?

A Autosomique récessive
B Autosomique dominante
C Récessive liée à l'X
D Une mutation dominante *de novo*
E Deux mutations récessives *de novo*

QCM 114 (1 point). Dans cette situation, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

A la condition de panmixie de la loi de Hardy-Weinberg est respectée dans cette famille
B la loi de Hardy-Weinberg peut être appliquée pour calculer la fréquence des hétérozygotes
C la fréquence des hétérozygotes est de 1/50.000 dans la population générale
D les mutants de *FGFR3* sont conservés à l'état hétérozygote dans la population car ils présentent un avantage sélectif
E la proportion de mutants de *FGFR3* est maintenue stable dans la population par l'émergence de mutations *de novo*

QCM 115 (1 point). A propos de la mutation c.1108G>T de *FGFR3*, quelle est la proposition exacte ?

A elle entraîne un décalage de cadre de lecture
B elle crée un codon STOP prématuré
C elle abolit un site donneur d'épissage
D elle conduit à la substitution d'une tyrosine en glycine
E elle conduit à la substitution d'une glycine en cystéine