

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 N₉ de la base azotée
- D. Dans le cas de nucléosides dérivés de bases pyrimidiques, l'atome 1' du pentose est lié avec l'atome N₁ 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 phosphodiester
- 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-réplivative
- 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' \rightarrow 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 boîte 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' AGGGGCCT 3'

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

- A. S'il existe une boîte 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' AGGGGCCT 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'élongation 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 aminoacils-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 trinuécléotide 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 conduire 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 cagccgggtgt ggggcgagct cccaggccca cgttcccagc
138181 cagcaggcct ggcccttcgt ggggtgctggg ctcccttacat gtgctgggtgg gacataacctt
138241 gtgtgtgacg ccgagagcct gggagacatg tgccatcccc cggtctctgtt cctgggtgctt
138301 tcgccgagtc acacggggtc gtctctgggtg tcagggtctc ttgccggcct ctccgctcat
138361 cagagtgggtg ggtttggggtt aggcagttgg cctccccgag gctccagtc ccatccgtggc
138421 tgaccactgt cctctccct gcaggtcaca gtcaccacca tcggctatgg ggacaagggtg
138481 cccagacgt gggtcgggaa gaccatcgcc tctgtcttct ctgtctttgc catctccttc
138541 tttgcctcc cagcggtagg tgccccctgg gtgctgtttc cctggctcct tggacagctg
138601 gggctcctgg gtggctgcac gccctccct gtgagcagac ccacttacgt tcagaaccaa
138661 gagggtgctt cccttctaga aggtgctata ctccagagcc ccacctgccc tccctggggc
138721 cctggatgca gacttcccgt ttgcagtc 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 tcggcttctt gggcctcctc ttctcctcgt actttgtgta cctggctgag
961 aaggacgagg tgaacgagtc aggcgcgctg gagttcggca gctacgcaga tgcgctgtgg
1021 tgggggggtg tcacagtcac caccatcggc tatggggaca aggtgcccc gacgtgggtc
1081 ggggaagacca tcgcctcctg cttctctgtc tttgccatct ccttctttgc gctcccagcg
1141 gggattcttg gctcgggggtt tgccctgaag gtgcagcaga agcagaggca gaagcacttc
1201 aaccggcaga tcccggcggc agcctcactc attcagaccg catggagggtg 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) proposition(s) 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 répllicative.
- 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) proposition(s) 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) proposition(s) 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) proposition(s) 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-répliatif 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) proposition(s) 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) proposition(s) 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 :

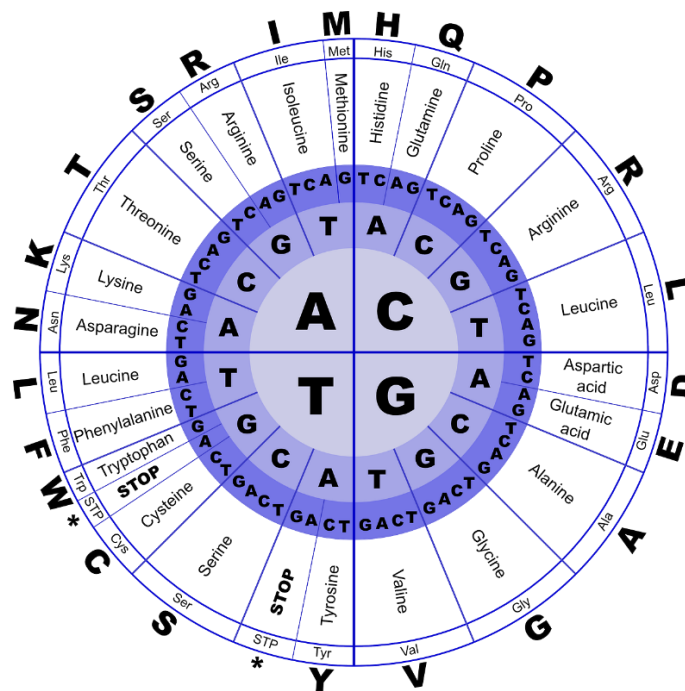
- A- Conduit à une surexpression de la protéine MET.
- B- Peut être détecté par FISH ou PCR quantitative.
- C- Est lié à une recombinaison inégale entre les chromosomes 7 et 11.
- D- Conduit à une hyperactivation de la voie des MAPK.
- E- Peut être considéré comme un polymorphisme de structure.

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 îlots dans certains promoteurs.
- E- Empêche le recrutement d'eIF4E sur la coiffe des ARNm.

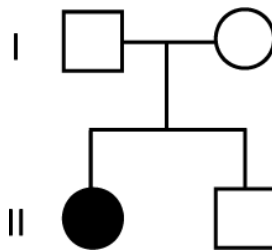
QCM 45 (3 points). L'analyse des séquences 1 et 2 permet d'affirmer que :

- 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 répliatif vers l'arrière.
- C- Entraîne 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

CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA	65
AATGGCCGCCCGCCGCCCGCCGCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTGC	130
TCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTCCTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCT	195
TGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGATTCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGGGAAGAAA	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
GATAAGAAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCACCACTCTGCTGA	390
D K K E E K E G K H E P V Q P S A H H S A E	55
GCCCCGAGAGGCAGGCAAGCAGAGACATCAGAAGGGTCAAGGCTCCGCCCGGCTGTGCCGGAAG	455
P A E A G K A E T S E G S G S A P A V P E	77
CTTCTGCCTCCCCAAACAGCGGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGACCCATGTATGATGACCCC	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
TGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACT	650
D V Y L I N P Q G K A F R S K V E L I A Y	142
TCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCCTAATGATTTTACTTCACGGTAACTGGGAGAGGG	715
F E K V G D T S L D P N D F D F T V T G R G	163
(...)	
CAAGGCCAAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGACGCCCGTGACCGAGAGAGTTAGCTGACTT	1690
P R P N R E E P V D S R T P V T E R V S *	486
TACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAAAGGCAGCTGTTGTCTCTTCTCCTTATG	1755
(...)	
GTAAACCTGTCTGAATGTACCTGTATACGTTTTCAAAAACACCCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAA	10205
CCTATTTATTATATAAAGAGTTTGCCTTATAAATTT	10241

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

CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA	
AATGGCCGCCCGCCGCCCGCCGCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTgt	
gagtgggaccgcccgtggccgcccggggacccttgccggggggcggg (...) ctcccagaataca	
ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC	
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA	
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaccttcttttttttttagtatatg	9
M V A G M L G L R	
tcctggtttggccat (...) gcagactggcatgttctctgtgatacttacatacttgtttaacactt	
cagGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA	
E E K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K	29
AGGTGAAGAAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCAC	
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 (...) ctagggagagcctctaattgttcttctgtgtctttctgtttgtcccca	
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG	
P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G	146
ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC	
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 bêta des îlots de Langerhans.

- 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 β
- 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

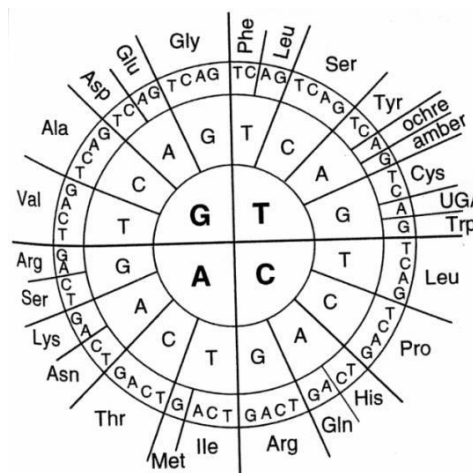
- A transforme un résidu lysyl en résidu leucyl
- B affecte un acide aminé qui se trouve dans l'une des deux chaînes de l'insuline
- C s'appelle aussi p.R89L
- D se trouve dans une séquence reconnue par un endopeptidase spécifique
- E donne un ARN messager plus court

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

GGGCATCCTGCAGGGGGTGTCTGGGACACCAGCTGGCCCTTCAAGGTCTCTGCCTCCCTCCAGCCACCCCACTACACGCTGC 80
TGGGATCCTGGATCTCAGCTCCCCGGCCGACAACACTGGCAAACCTCTACTCATCCACGAAGGCCCTCCTGGGCATGGTG 160
GTCCTTCCCAGCCTGGCAGTCTGTTCCCTCACACACCTTGTTAGTGGCCAGCCCCCTGAGGTTGCAGCTGGGGGTGTCTCTG 240
AAGGGCTGTGAGCCCCCAGGAAGCCCTGGGGAAGTGCCTGCCTTGCCCTCCCCCGGCCCTGCCAGCGCCTGGCTCTGCC 320
TCTTACCTGGGCTCCCCCATCCAGCCTCCCTCCCTACACACTCTCTCAAGGAGGCACCCATGTCTCTCCAGCTGCCG 400
GGCCTCAGAGCACTGTGGCGTCTGGGGCAGCCACCGCATGTCTGTGGCATGGCTCAGGGTGGAAAGGGCGGAAGG 480
GAGGGTCTGCAGATAGCTGGTGGCCACTACCAAACCCGCTCGGGGCAGGAGAGCCAAAGGCTGGGTGTGTGCAGAGCG 560
GCCCCGAGAGGTTCCGAGGCTGAGGCCAGGGTGGGACATAGGGATGCGAGGGGGCCGGGGCACAGGATACTCCAACCTGCC 640
TGCCCCATGGTCTCATCTCCTGCTTCTGGGACCTCCTGATCCTGCCCCTGGTGCTAAGAGGCAGGTAGGGGCTGCAGG 720
CAGCAGGGCTCGGAGCCCATGCCCCCTCACCATGGGTGAGGCTGGACCTCCAGGTGCCTGTTCTGGGGAGCTGGGAGGGC 800
CGGAGGGGTGTACCCAGGGGCTCAGCCCAGATGACACTATGGGGGTGATGGTGTGCATGGGACCTGGCCAGGAGAGGGGA 880
GATGGGCTCCCAGAAGAGGAGTGGGGGCTGAGAGGGTGCCTGGGGGGCCAGGACGGAGCTGGGCCAGTGCACAGCTTCCC 960
ACACCTGCCCACCCCAAGAGTCTGCCGCCACCCCAAGATCACACGGAAGATGAGGTCCGAGTGGCCTGCTGAGGACTTG 1040
CTGCTTGTCCCCAGGTCCCCAGGTATGCCCTCCTTCTGCCACCCTGGGGAGCTGAGGGCCTCAGCTGGGGCTGCTGTCC 1120
TAAGGCAGGGTGGGAAGTAGGCAGCCAGCAGGGAGGGGACCCCTCCCTCACTCCCCTCTCCCACCCCAACCACCTTGGC 1200
CCATCCATGGCGGCATCTTGGGCCATCCGGGACTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGG 1280
GGACAGGGTCTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGG 1360
TCTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTCTGAGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGAC 1440
AGGGTGTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTCCGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTGTG 1520
GGGACAGGGTCTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGGGGTGTGGGGATAGGGGTGTGGGGACAGGG 1600
GTGTGGGGACAGGGGTGTGGGGACAGGGGTCTGGGGACAGCAGCGCAAAGAGCCCCGCCCTGCAGCCTCCAGCTCTCCTG 1680
GTCTAATGTGGAAGTGGCCCAGGTGAGGGCTTTGCTCTCCTGGAGACATTTGCCCCAGCTGTGAGCAGGGACAGGTCT 1760
GGCCACCGGGCCCCCTGGTTAAGACTCTAATGACCCGCTGGTCTGAGGAAGAGGTGCTGACGACCAAGGAGATCTTCCCA 1840
CAGACCCAGCACCAGGGAATGGTCCGGAATTCAGCCTCAGCCCCAGCCATCTGCCGACCCCCCAACCAGGCCCT 1920
AATGGGCCAGGCGCAGGGGTGAGAGGTAGGGGAGATGGGCTCTGAGACTATAAAGCCAGCGGGGGCCAGCAGCCCTC 2000
AGCCCTCCAGGACAGGCTGCATCAGAAGAGGCCATCAAGCAGGTCTGTTCCAAGGGCCTTTGCGTCAGGTGGGCTCAGGA 2080
TTCCAGGGTGGCTGGACCCAGGCCCCAGCTCTGCAGCAGGGAGGACGTGGCTGGGCTCGTGAAGCATGTGGGGGTGAGC 2160
CCAGGGGCCCAAGGCAGGGCACCTGGCCTTCAGCCTGCCTCAGCCCTGCCTGTCTCCAGATCACTGTCTTCTGCCAT 2240

M 1

GGCCCTGTGGATGCGCCTCCTGCCCTGCTGGCGCTGCTGGCCCTCTGGGGACCTGACCCAGCCGAGCCTTTGTGAACC 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
AACACCTGTGGGCTCACACCTGGTGAAGCTCTCTACCTAGTGTGCGGGGAACGAGGCTTCTTCTACACACCCAAGACC 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
CGCCGGGAGGCAGAGGACCTGCAGGGTGAAGCAACTGCCCATTTGCTGCCCTGGCCGCCCCCAGCCACCCCTGCTCCTG 2480
R R E A E D L Q 62
GCGCTCCCACCCAGCATGGGCAGAAGGGGGCAGGAGGCTGCCACCCAGCAGGGGGTCAAGTGCACCTTTTTTAAAAAGAAG 2560
TTCTCTTGGTACGTCTAAAAGTGACCAGCTCCCTGTGGCCCAGTCAGAATCTCAGCCTGAGGACGGTGTGGCTTCGG 2640
CAGCCCCGAGATACATCAGAGGGTGGGCACGCTCCTCCCTCCACTCGCCCCCTCAAACAAATGCCCCGAGCCCATTTCTC 2720
CACCTCATTTGATGACCGCAGATTCAGTGTTTTGTAAAGTAAAGTCTGGGTGACCTGGGGTACAGGGTGCACCCACG 2800
CTGCCCTGCTCTGGGGCAACACCCCATCACGCCCCGAGGAGGGCGTGGCTGCCTGCCTGAGTGGGCCAGACCCCTGTGCG 2880
CAGGCCCTCACGGCAGCTCCATAGTCAGGAGATGGGGAAGATGCTGGGGACAGGCCCTGGGGAGAAGTACTGGGATCACCT 2960
GTTCCAGGCTCCACTGTGACGCTGCCCCGGGGCGGGGGAAGGAGGTGGGACATGTGGGCGTTGGGGCCTGTAGGTCCACA 3040
CCCAGTGTGGGTGACCTCCCTCTAACCTGGGTCCAGCCCGGCTGGAGATGGGTGGGAGTGCACCTAGGGCTGGCGGGC 3120
AGGCGGGCACTGTGTCTCCCTGACTGTGTCTCCTGTGTCCCTCTGCCTCGCCGCTGTTCCGGAACCTGCTCTGCGCGGC 3200
ACGTCTGGCAGTGGGGCAGGTGGAGCTGGGGCGGGGGCCCTGGTGCAGGCAGCCTGCAGCCCTTGGCCCTGGAGGGGTCC 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
GCAGCCCGCAGGCAGCCCCACACCCGCCGCTCCTGCACCGAGAGAGATGGAATAAAGCCCTTGAACCAGCCCTGCTGTG 3440
CCGTCTGTGTGCTTGGGGGCCCTGGGCCAAGCCCCACTTCCCGGCACTGTTGTGAGCCCTCCCAGCTCTCTCCACGCTW 3520
CTCTGGGTGCCACAGGTGCCAACGCCGGCCAGGCCAGCATGCAGTGGCTCTCCCCAAAGCGGCCATGCCTGTCTGGCTG 3600
CCTGCTGCCCCACCTGTGGCTCAGGGTCCAGTATGGGAGCTGCGGGGTCTCTGAGGGGCCAGGGGTGGTGGGGCCAC 3680
TGAGAAGTCACTTCTTGTTCAGTAGACTCTGGACTCTTGGAGTCCCCAGAGACCTTGTTCAGGAAAGGGAATGAGAAT 3760
CCAGCAATTTTCCCCCACCTAGCCCTCCAGGTTCTATTTTTAGAGTTATTTCTGATGGAGTCCCTGTGGAGGGAGGAG 3840
GCTGGGCTGAGGGAGGGGTCTGCAGGGCGGGGGCTGGGAAGGTGGGGAGAGGCTGCCGAGAGCCACCCGCTATCCCC 3920
AGCTCTGGGCAGCCCCGGGACAGTCACACACCCTGGCCTCGCGGCCAAGCTGGCAGCCGTCTGCAGCCACAGCTTATGC 4000
CAGCCCAGGTCCAGCCAGACACCTGAGGGACCCACTGGTGCCTTGGAGGAAGCAGGAGAGGTGAGATGGCACCATGAGCT 4080
GGGGCAGGTGCAGGGACCGTGGCAGCACCTGGCAGGGCCTCAGAACCATGCCTTGGGCACCCCGGCCATGAGGCCCTGA 4160

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

```

*           *           *           *           *           *           *           *
GGA GGA GAC GTA GAG TTT GTC TGC AAG GTT TAC AGT GAT GCC CAG CCC CAC ATC CAG TGG ATC AAG CAC GTG GAA
Gly Gly Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His Val Glu>
50
*           *           *           *           *           *           *           *
AAG AAC GGC AGT AAA TAC GGG CCC GAC GGG CTG CCC TAC CTC AAG GTT CTC AAG G TAACAATGCT TTCATTTTCG
Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys>
100
*           *           *           *           *           *           *           *
TCTTTTTTTA AAAAAGAAAG CCT----- -TCCTGTGTC GTCTACCTT TTCTTTTGCT TCCCTTGTT TCTAG GCC
Ala>
200
*           *           *           *           *           *           *           *
GCC GGT GTT AAC ACC ACG GAC AAA GAG ATT GAG GTT CTC TAT ATT CCG AAT GTA ACT TTT GAG GAC GCT GGG GAA
Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu>
250
*           *           *           *           *           *           *           *
TAT ACG TGC TTG GCG GGT AAT TCT ATT GGG ATA TCC TTT CAC TCT GCA TGG TTG ACA GTT CTG CCA G
Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Ala>
300
*           *           *           *           *           *           *           *
GTATATACTG TTCTTTCTCT CTGGGTTTTT TTT----- -TGGCCTGCTT ATCTGTTCCT CCTCCTGTGA
400
*           *           *           *           *           *           *           *
TCTGCARTCT AG CG CCT GGA AGA GAA AAG GAG ATT ACA GCT TCC CCA GAC TAC CTG GAG ATA GCC ATT TAC TGC
Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys>
450
*           *           *           *           *           *           *           *
ATA GGG GTC TTC TTA ATC GCC TGT ATG GTG GTA
Ile Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val Val>
550
```

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 Accepteur. 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 Donneur. 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
TTTGT CAGTA TAACCAAAAA ATATACGCTA TATCTCTATA ATCTGTTTTA CATATCCAT CTATTTTCT TGTCCATAT GCTTTTACCT GCAGG CGA
                                                                Arg>
100
*          *          *          *          *          *          *          *          *
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
*          *          *          *          *          *          *          *          *
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
*          *          *          *          *          *          *          *          *
TTTTCGAAT TGTATTTATC TTCAGCACAT CTGGACTCTT TAACCTCTTA AAGATCAGGT TCTGAGGGT GATGGAATTT ACTTTTGACT GTTGTGTCA
400
*          *          *          *          *          *          *          *          *
TCATTATATT ACTAGAAAGA AAA----- CAGTACAACT GCATGTGGTA GCACACTGTT TAATCTTTTC TCAATAAATA AGACATGGG
500
*          *          *          *          *          *          *          *          *
CTTCATTTT 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 Glu Ile Glu Gln Arg Gln Thr Val Val Arg Thr Leu Asn Ala>
550
*          *          *          *          *          *          *          *          *
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
*          *          *          *          *          *          *          *          *
TGG CAG GAG GTC TGC AAA CAG CTG TCA GAC AGA AAA AAG AG GTAGGCGA CAGATCTAAT AGGAATGAAA ACATTTTAGC AGACTTTTTA
Trp Gln Glu Val Cys Lys Gln Leu Ser Asp Arg Lys Lys Arg>
750
*          *          *          *          *          *          *          *          *
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
*          *          *          *          *          *          *          *          *
CCA CTT CAA CCT CCA AAA CAC CAG CAA CTA AAA CAA AAC CTT CAC CAA CTC AAC CTACCTAT ----- A TTTCTCTCTT
Pro Leu Glu Pro Gly Lys Glu Gln Gln Leu Lys Glu Lys Leu Glu Gln Val Lys>

```

```

          1000                                1050
TCAG TTA CTG GTG GAA GAG TTG CCC CTG CGC CAG GGA ATT CTC AAA CAA TTA ART GAA ACT GGA GGA CCC GTG CTT GTA AGT
Leu Leu Val Glu Glu Leu Pro Leu Arg Gln Gly Ile Leu Lys Gln Leu Asn Glu Thr Gly Gly Pro Val Leu Val Ser>

          1100
GCT CCC ATA AGC CCA GAA GAG CAA GAT AAA CTT GAA ART AAG CTC AAG CAG ACA ART CTC CAG TGG ATA AAG GTTAGA
Ala Pro Ile Ser Pro Glu Glu Gln Asp Lys Leu Glu Asn Lys Leu Lys Gln Thr Asn Leu Gln Trp Ile Lys>

1150                                1200
C----- AGTAGATTC TGTATATTT CATGATAART AACTTTTGAA AATATATTTT TAACATTTT GCTTATGCCT TGAGATTAT TTACCTTTT

1250                                1300
AAATGTATT TTCCTTTCAG GTT TCC AGA GCT TTA CCT GAG AAA CAA GGA GAA ATT GAA GCT CAA ATA AAA GAC CTT GGG CAG CTT
Val Ser Arg Ala Leu Pro Glu Lys Gln Gly Glu Ile Glu Ala Gln Ile Lys Asp Leu Gly Gln Leu>

          1350                                1400
GAA AAA AAG CTT GAA GAC CTT GAA GAG CAG TTA ART CAT CTG CTG CTG TGG TTA TCT CCT ATT AGG ART CAG TTG GAA ATT
Glu Lys Lys Leu Glu Asp Leu Glu Glu Gln Leu Asn His Leu Leu Leu Trp Leu Ser Pro Ile Arg Asn Gln Leu Glu Ile>

          1450
TAT AAC CAA CCA AAC CAA GAA GGA CCA TTT GAC GTT AAG GTAG GGAACCTTTT GCTTTAATA TTTTGTCTT TTTTAGAAA
Tyr Asn Gln Pro Asn Gln Glu Gly Pro Phe Asp Val Lys>

1500                                1550
A----- TCTGCCTCTT CAG GAA ACT GAA ATA GCA GTT CAA GCT AAA CAA CCG GAT GTG GAA GAG ATT TTG TCT AAA GGG CAG
Glu Thr Glu Ile Ala Val Gln Ala Lys Gln Pro Asp Val Glu Glu Ile Leu Ser Lys Gly Gln>

          1600                                1650
CAT TTG TAC AAG GAA AAA CCA GCC ACT CAG CCA GTG AAG STATG GA----- CTCTTTCTAG AGG AAG TTA GAA GAT CTG AGC
His Leu Tyr Lys Glu Lys Pro Ala Thr Gln Pro Val Lys>
Arg Lys Leu Glu Asp Leu Ser>

          1700
TCT GAG TGG AAG GCG GTA AAC CGT TTA CTT CAA GAG CTG AGG GCA AAG CAG CCT GAC CTA GCT CCT GGA CTG ACC ACT ATT
Ser Glu Trp Lys Ala Val Asn Arg Leu Leu Gln Glu Leu Arg Ala Lys Gln Pro Asp Leu Ala Pro Gly Leu Thr Thr Ile>

1750                                1800
GGA GCC T G TACGAGCCT- ----- CTTCTCTCT ATTGTTATTG AARTGGGCTC TTAGCTTGT GTTCTAATT TTTCTTTTTT TTCTTTTTTC
Gly Ala Ser>

1850                                1900
CTTTTTCAR AACCCAAAA TATTTTAG CT CCT ACT CAG ACT GTT ACT CTG GTG ACA CAA CCT GTG GTT ACT AAG GAA ACT GCC ATC
Pro Thr Gln Thr Val Thr Leu Val Thr Gln Pro Val Val Thr Lys Glu Thr Ala Ile>

          1950                                2000
TCC AAA CTA GAA ATG CCA TCT TCC TTG ATG TTG GAG GTA CCT GCT CTG GCA GAT TTC AAC CGG GCT TGG ACA GAA CTT ACC
Ser Lys Leu Glu Met Pro Ser Ser Leu Met Leu Glu Val Pro Ala Leu Ala Asp Phe Asn Arg Ala Trp Thr Glu Leu Thr>

          2050
GAC TGG CTT TCT CTG CTT GAT CAA GTT ATA AAA TCA CAG AGG GTG ATG GTG GGT GAC CTT GAG GAT ATC AAC GAG ATG ATC
Asp Trp Leu Ser Leu Leu Asp Gln Val Ile Lys Ser Gln Arg Val Met Val Gly Asp Leu Glu Asp Ile Asn Glu Met Ile>

2100
ATC AAG CAG AAG STATGAGAA AAATGATAA AAGTTGGCAG AAGTTTTTCT T
Ile Lys Gln 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 hémizyote 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 messenger 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 2

I TGGGAGGGTACCTGAAGGTGGGGTCAAGGGAGGCCCAAAACAGTCTACACAGCAGGAGGGATGGCTGGGGCTCTTGAGC 80

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

161 gcccgcctgctgtggaactggggaagctccgggagcctccacctcccgctcttggcccgggtctttgcaacctgctgca 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 gcccgacctccccatctatctgcttggcctgactcagaaattcgggcccctctacaggctccaccttgggctgcaagatg 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 tgggtggtgctgaactccaagaggaccattgaggaagccatgggtcaaaaagtgggcagactttgctggcagacctgagcca 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 cttacctacaagctggtgtctaggaactaccggacctgtccttgggagactactcctgctctgaaaagcccacaagaa 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 gctcaccogctcagccctgctgctgggcatccgtgactccatggagccagtggtgggagcagctgaccaggagttctgtg 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 agcgcatgagagcccagcccggcaccctgtggccattgaggaggaattctctctcctcactgcagcatcatctgttac 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 ctcaccttoggagacaagatcaaggaagcaacttaagtctgctattacaagtatccaggaggtgttaaaaacctg 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 gagccaactggccatccaaattgtggacgtgatccctttctcaggtttcttccccaatccaggtctccggaggctgaagc 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 aggcctatagagaagaggatcacatcgtggagatgcagctgaggcagcacaaggagagcctcgtggcaggccagtgagg 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 gacatgatggactacatgctccaaggggtggcgagccgagcatggaagagggtctggacagctcctggaagggcaagt 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 gcacatggtgagtgacctcctgatcgggtggcaactgagaccacagcaaacacctctcctgggcccgtggtttttttgc 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 ttcaccacctgagattcagcagcagctgcaggaggagctagaccaagcaactgggcccctggtgctccagctcccgggtc 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 ccctacaaggacctgcaagcgtgccccttgetcaatgccaccatcgcagaggtgctgctgctgcccctggtgcccct 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 agccttgccccaccgaccacagggcccagcagcatctccggctacgacatccctgagggcacagtcattccgaacc 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 tccaaggcggccacctggatgagacggtctgggagagggccacatgagttctggcctgatcgttctcctggagccaggcaag 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 aactccagagctctgcccctcggctgcccgtgcccgcgtgctcctgggagagccgctggcgcgctggagctcttctggt 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 gctgaccogaactgctgcaggccttcaagctgctgcccctcggggaagcctgcccctcctgcagcccctgcccactgca 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 gtgtcatcctcaagatgcagccttccaagtgcggctgcagccccggggatgggggcccacagcccgggcccagagccag 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 tgaTGGGGCAGGACCGATGCCAGCCGGTACCTCAGTTTCTCCTTTATTGCTCCCGTACGAACCCCTCCCTCCCCCTG 1680
*

1681 TAAACACAGTGTGCGAGATCGCTGGCAGAGAAGGCTTCTCCAGCGGCTGGGTGGTGAAGGACCCCTGGCTCTTCTCTCG 1760

1761 GGGCGACCCCTCAGTGTCTCGCAGTCATACTGGGGTGCAGAGAGGTGGGCAGCAGCTCAGCCTCCCCCGCTGGGGAGC 1840

1841 GAAAGTTTCTTGGTCTCAGCTTCATTTCCGTGAAGGGCACCGAGAACTCGAAGCCCTCCAGTGGTACCAGCTCACTCCC 1920

1921 TGGGAAAGGGTGTCAAGAGAGTCAAAGCCGGATGCCATCTGCTCTTCCCGTTCCCTTAAGGAGGTAGCTCCCA 2000

2001 GCACTCAACCAACCTCCCCGCAGAGCTCCCTTCTGACCTCCCGTGCAGAGGATTGAGGCTTAATTCTGAGCTGGCCCT 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 ubiquitinye HIF1 alpha dans des conditions de normoxie.
- E E-Elle se lie à HIF1 alpha en absence d'oxygène.

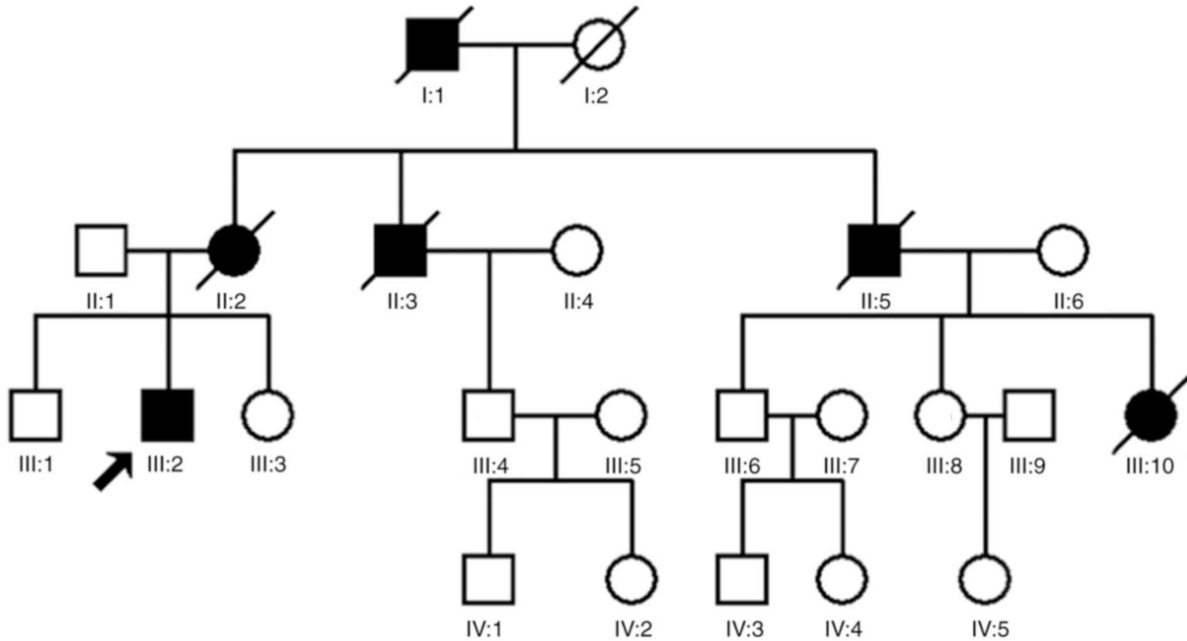
QCM 71 (2 points). A propos du gène VHL, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

- A Il contient un exon non codant.
- B Il code pour une protéine de 213 acides aminés.
- C Le skipping de l'exon 2 entraîne 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 entraîne 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
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGGAC 240
                                     M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCTGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCCGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAAGTGGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTCTGCCCGTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCCGCCGATC 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
GTTAACCAAAGTGAATTTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTTGCC 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
GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACTGTTTCATCTCAGCTTTTGTATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCTATTTCAAGTTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560
```

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGGAC
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCCGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAAGTGGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTCTGCTGCGCTCGGTGAAGTTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGCTGCCCCGATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCCGCCGATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGgtacgggccccggcgcttagggccccgaccagcagggacgatagcagg
H S Y R
(...)gtccccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTAAACCAAAGTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttacttttttaaaaagataaggttggttggttaa
N I T L P
(...)tttgccttccagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
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
GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTTCAAAGTGTCTCA
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG

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-réplivative ».
- 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 boîte 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 messenger.
- 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 T_m des amorces.
- D Vérifier la spécificité des amorces pour le Covid-19.
- E Ajuster la concentration de l'ADN ligase et des amorces.

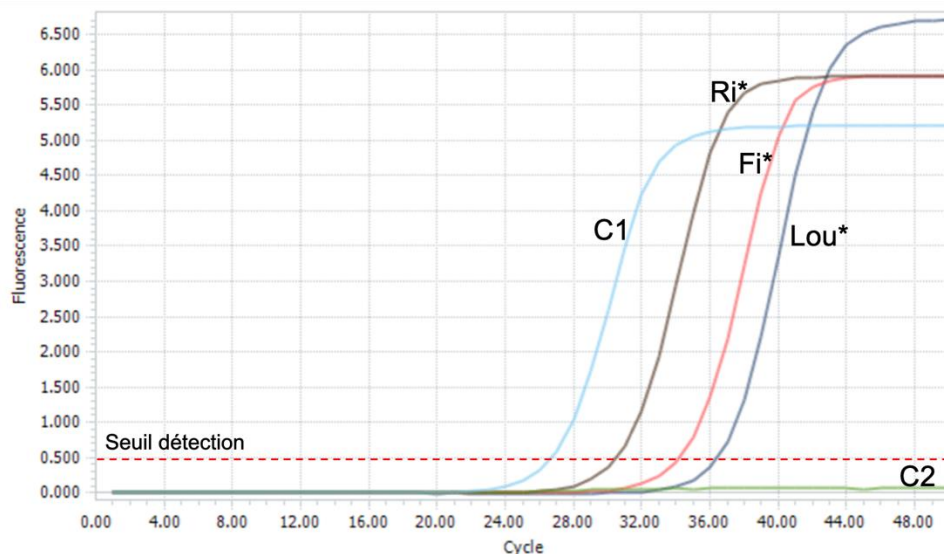
QCM 83 (3 points). Quelles amorces pouvez-vous utiliser pour amplifier de manière spécifique la séquence virale ci-dessous :

5'-ATGGATTTGTTTATGAGAATCTTCACAATTGGAAGTGAACCTTGAAG (...)
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.

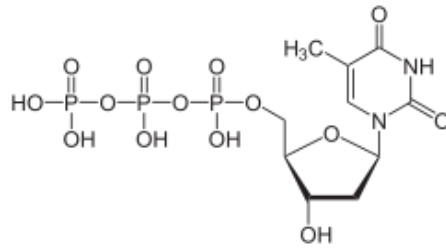
QCM 84 (2 points). Vous obtenez les courbes d'amplification suivantes pour les patients Ri*, Fi* et Lou*. C1 et C2 sont 2 contrôles. Le seuil de positivité est fixé à $Ct < 35$ cycles.



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 particulière 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 second-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 Fe²⁺
- C chaque chaîne de globine fixe un hème
- D chaque monomère d'hémoglobine peut fixer une molécule d'O₂
- E en absence d'O₂, 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

```

ACATTTGCTTCTGACACAACCTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACCATGGTGCATC 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
ATGGCAAGAAAGTGTCTCGGTGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTGGACAACCTCAAGG 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
ACAAGTATCACTAAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCCTTTGTTCC 540
H K Y H * 147
CTAAGTCCAACACTAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCC 600
TAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCAA 628

```

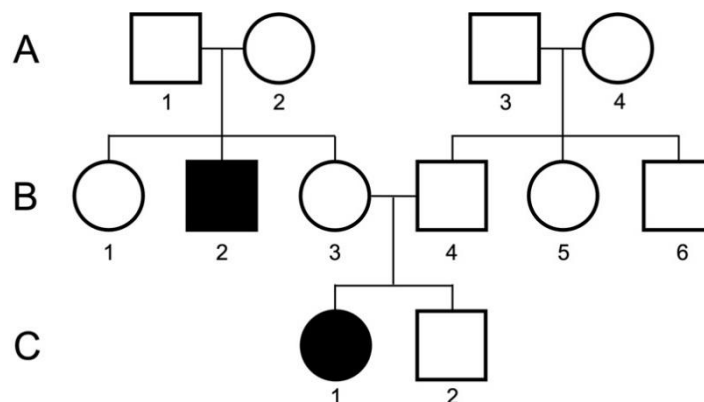
Séquence 2

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

```

ACATTTGCTTCTGACACAACCTGTGTTCACTAGCAACCTCAAACAGACACCATGGTGCATC
                                                    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
(...)tctatTTTTCCACCCTtagGCTGCTGGTGGTCTACCCTTGGACCCAGAGGTTCTTTG
                                                    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
TCAGGgtgagtctatgggacgcttgatgTTTTCTTCCCTTCTTTTctatggttaagtt
F R
(...)ttctgagtccaagctaggccctTTTgctaatcatgTTCatacctcttatcttccctcc
cacagCTCCTGGGCAACGTGCTGGTCTGTGTGCTGGCCATCACCTTTGGCAAAGAATTCA
            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
ACAAGTATCACTAAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCCTTTGTTCC
H K Y H * 147
CTAAGTCCAACACTAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCC
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)

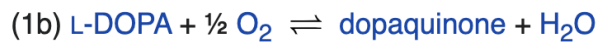
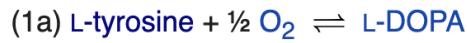
- A ils se fixent au niveau du site actif de l'enzyme
- B ils peuvent être transformés pendant la réaction
- C ils peuvent augmenter l'énergie libre d'activation des substrats
- D ils peuvent permettre le transfert de fonctions chimiques entre produits
- E Ils peuvent nécessiter l'intervention d'une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



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
GACCTCCGCTGGCCATTTCCCTAGAGCCTGTGTCTCCTCTAAGAACTGATGGAGAAGGA 180
  T S A G H F P R A C V S S K N L M E K E 34
ATGCTGTCCACCGTGGAGCGGGGACAGGAGTCCCTGTGGCCAGCTTTCAGGCAGAGGTT 240
  C C P P W S G D R S P C G Q L S G R G S 54
CTGTGAGAATATCCTTCTGTCCAATGCACCACTTGGGCCTCAATTTCCCTTACAGGGGT 300
  C Q N I L L S N A P L G P Q F P F T G V 74
GGATGACCGGGAGTCTGTGGCCTTCCGTCTTTTATAATAGGACCTGCCAGTGTCTGGCAA 360
  D D R E S W P S V F Y N R T C Q C S G N 94
CTTCATGGGATTCAACTGTGGAACTGCAAGTTTGGCTTTTGGGGACCAAAGTGCACAGA 420
  F M G F N C G N C K F G F W G P N C T E 114
GAGCAGACTCTTGGTGAGAAGAAACATCTTCGATTTGAGTGCCCCAGAGAAGGACAAAT 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
GACCTATGGCCAAATGAAAAATGGATCAACACCCATGTTTAAACGACATCAATATTTATGA 600
  T Y G Q M K N G S T P M F N D I N I Y D 174
CCTCTTTGTCTGGATGCATTATTATGTGTCAATGGATGCAGTCTTGGGGGATCTGAAAT 660
  L F V W M H Y Y V S M D A L L G G S E I 194
CTGGAGAGACATTGATTTTGGCCATGAAGCACCAGCTTTTCTGCCTTGGCATAGACTCTT 720
  W R D I D F A H E A P A F L P W H R L F 214
CTTGTGGCGGTGGGAACAAGAAATCCAGAAGCTGACAGGAGATGAAAACCTTCACTATTCC 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
TCAGCACCCACAAAATCCTAACTTACTCAGCCAGCATCATTCTTCTCCTTGGCAGAT 900
  Q H P T N P N L L S P A S F F S S W Q I 274
TGCTGTAGCCGATTGGAGGAGTACAACAGCCATCAGTCTTTATGCAATGGAACGCCCGA 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
TTCAGCTGATGTAGAATTTTGCCTGAGTTTGAACCAATATGAATCTGGTTCCATGGATAA 1080
  S A D V E F C L S L T Q Y E S G S M D K 334
AGCTGCCAATTTTCACTTTAGAAATACACTGGAAGGATTTGCTAGTCCACTTACTGGGAT 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
GTCCCAGGTACAGGGATCTGCCAACGATCCTATCTTCCCTTCTTACCATGCATTTGTTGA 1260
  S Q V Q G S A N D P I F L L H H A F V D 394
CAGTATTTTGGAGCAGTGGCTCCGAAGGCACCGTCTCTTCAAGAAGTTTATCCAGAAGC 1320
  S I F E Q W L R R H R P L Q E V Y P E A 414
CAATGCACCCATTGGACATAACCGGGAATCCTACATGGTTCTTTTATACCACTGTACAG 1380
  N A P I G H N R E S Y M V P F I P L Y R 434
AAATGGTGATTTCTTTATTTTATCCAAAGATCTGGGCTATGACTATAGCTATCTACAAGA 1440
  N G D F F I S S K D L G Y D Y S Y L Q D 454
TTCAGACCCAGACTCTTTTCAAGACTACATTAAGTCTTATTTGGAACAAGCGAGTCCGGAT 1500
  S D P D S F Q D Y I K S Y L E Q A S R I 474
CTGGTCATGGCTCCTTGGGGCGGCGATGGTAGGGGCCGCTCCTCACTGCCCTGCTGGCAGG 1560
  W S W L L G A A M V G A V L T A L L A G 494
GCTTGTGAGCTTGTGTGTGTGTGCAAGAGAAAGCAGCTTCTGAAGAAAAGCAGCCACT 1620
  L V S L L C R H K R K Q L P E E K Q P L 514
CCTCATGGAGAAAGAGGATTACCACAGCTTGTATCAGAGCCATTTATAAAAAGGCTTAGGC 1680
  L M E K E D Y H S L Y Q S H L * 529
AATAGAGTAGGGCCAAAAGCCTGACCTCACTCTAACTCAAAGTAATGTCCAGGTTCCCA 1740
(...) TAATAAACAGTGAGAAATCTA 2062

```


Séquence 2

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

```
ACTGTAGTAGTAGCTGGAAAGAGAAATCTGTGACTCCAATTAGCCAGTTCCTGCAGACCT
TGTGAGGACTAGAGGAAGAATGCTCCTGGCTGTTTTGTACTGCCTGCTGIGGAGTTTCCA
      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
ATGCTGTCCACCGTGGAGCGGGGACAGGAGTCCCTGTGGCCAGCTTTCAGGCAGAGGTT
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
TCAGCACCCACAAATCCTAACTTACTCAGCCCAGCATCATTCTTCTCCTCTTGGCAGgt
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
GGGACCTTTACGGCGTAATCCTGGAAACCATGACAAATCCAGAACCCCAAGGCTCCCTC
G P L R R N P G N H D K S R T P R L P S 314
TTCAGCTGATGTAGAATTTTGCCTGAGTTTGACCCAATATGAATCTGGTTCATGGATAA
S A D V E F C L S L T Q Y E S G S M D K 334
AGCTGCCAATTTAGCTTTAGAAATACACTGGAAGGtaaatctctttctttcacttttaa
A A N F S F R N T L E 345
ttttttttctgaattcatatttacagtctcttatccaaagtctaggggtatttgagaa
(...)
taaacatatttttttcatttttttttaataaacagGATTTGCTAGTCCACTTACTGGGAT
      G F A S P L T G I 354
AGCGGATGCCTCTCAAAGCAGCATGCACAATGCCTTGACATCTATATGAATGGAACAAT
A D A S Q S S M H N A L H I Y M N G T M 374
GTCCCAGGTACAGGGATCTGCCAACGATCCTATCTTCTTCTTACCATGCATTGTTGA
S Q V Q G S A N D P I F L L H H A F V D 394
CAGgttggttaataattttctttataaataacgtgctcattggatttaaatagagggtgct
S 395
(...)
aaattcaaatgtttcttttatacacaatatgtttcttagtctgaataaccttttctctg
cagTATTTTTGAGCAGTGGCTCCGAAGGCACCGTCTCTTCAAGAAGTTTATCCAGAAGC
      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
AAATGGTGATTTCTTTATTTTATCCAAAGATCTGGGCTATGACTATAGCTATCTACAAGA
N G D F F I S S K D L G Y D Y S Y L Q D 454
TTCAGGtaaaagtttactttctttcagaggaattgctgaatctagtgttaccatttatt
S 455
(...)
gaagatgatggtgatcgtaacaatggtggtgtaacaataaaaacaatgggatgtctttttat
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
GCTTGTGAGCTTGTGTGTCGTCACAAGAGAAAGCAGCTTCTGAAGAAAAGCAGCCACT
L V S L L C R H K R K Q L P E E K Q P L 514
CCTCATGGAGAAAGAGGATTACCACAGCTTGTATCAGAGCCATTTATAAAAAGGCTTAGGC
L M E K E D Y H S L Y Q S H L * 529
AATAGAGTAGGGCCAAAAGCCTGACCTCACTCTAACTCAAAGTAATGTCCAGGTTCCCA
(...) 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 1^{er} 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 2^{ème} 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 1^{ère} base de celui-ci. Pour faciliter le repérage, les numérotations du 1^{er} 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 AGTGC GCGGTGGCGGGCGGTCGCGGGCAGCTGGCGCCGCGCGGTCTGCTCTGCCGGTC 60
61 GCACGGACGCACCGGCGGGCCGCCGGCCGGAGGGACGGGGCGGGAGCTGGGCCCCGCGGAC 120
121 AGCGAGCCGGAGCGGGAGCCGCGCGTAGCGAGCCGGGCTCCGGCGCTCGCCAGTCTCCCG 180
181 AGCGGCGCCCGCCTCCCGCCGGTCCCCGCGCCGGGCGGCGTGGGGGGCAGCATGCCCGCGCG 240
241 CGCTGCCTGAGGACGCCGCGGCCCCCGCCCCGCCATGGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCG 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 AGCGCGTTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGT 420
30 R V V G R A A E V P G P E P G Q Q E Q L 49
421 TGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCA 480
50 V F G S G D A V E L S C P P P G G G P M 69
481 TGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTCGGAGCGTGTCTGG 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 GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTC 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 TGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGCGAGCACCAGCATTTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATC 900
190 K N G R E F R G E H R I G G I K L R H Q 209
901 AGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCG 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 CCCCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCA 1080
250 P H R P I L Q A G L P A N Q T A V L G S 269
1081 GCGACGTGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA 1140
270 D V E F H C K V Y S D A Q P H I Q W L K 289
1141 AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTACCGTGC 1200
290 H V E V N G S K V G P D G T P Y V T V L 309
1201 TCAAGACGGCGGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACG 1260
310 K T A G A N T T D K E L E V L S L H N V 329
1261 TCACCTTTGAGGACGCCGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTC 1320
330 T F E D A G E Y T C L A G N S I G F S H 349
1321 ATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGG 1380
350 H S A W L V V L P A E E E L V E A D E A 369
```

1381 CGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGG 1440
370 G S V Y A G I L S Y G V G F F L F I L V 389
1441 TGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCC 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 CGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCCCTCAGGGGAGGGCC 1620
430 S M S S N T P L V R I A R L S S G E G P 449
1621 CCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTC 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 CGGAGGCCATCGGCATTGACAAGACCGGGCCGCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGA 1800
490 E A I G I D K D R A A K P V T V A V K M 509
1801 TGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGA 1860
510 L K D D A T D K D L S D L V S E M E M M 529
1861 TGAAGATGATCGGGAAACACAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCG 1920
530 K M I G K H K N I I N L L G A C T Q G G 549
1921 GGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGG 1980
550 P L Y V L V E Y A A K G N L R E F L R A 569
1981 CGCGGCGGCCCCGGGCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGC 2040
570 R R P P G L D Y S F D T C K P P E E Q L 589
2041 TCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGG 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 GAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCTTCA 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 AGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGG 2460
710 G H R M D K P A N C T H D L Y M I M R E 729
2461 AGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGG 2520
730 C W H A A P S Q R P T F K Q L V E D L D 749
2521 ACCGTGTCTTACCCTGACGTCCACCGACGAGTACCTGGACCTGTCCGGCGCCTTTCGAGC 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 TTGCCACGACCTGCTGCCCGGCCCCACCCAGCAGTGGGGGCTCGCGGACGTGAAGGG 2700
790 A H D L L P P A P P S S G G S R T * 806
2701 CCACTGGTCCCCAAC (...) GACACCTGGTTGCTAA

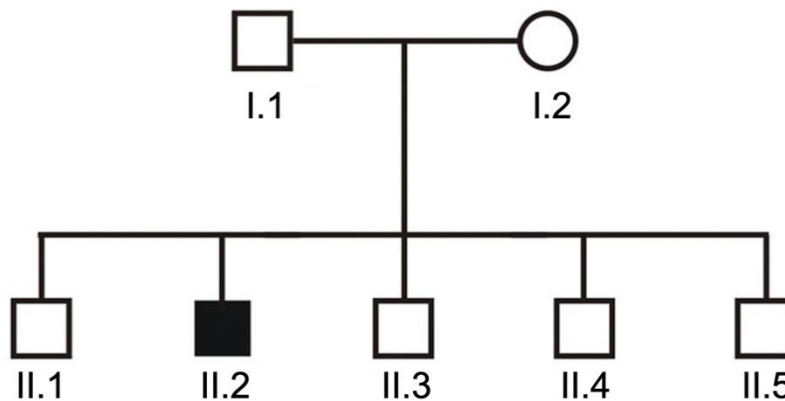
Séquence 2

AGTGC GCGGGTGGCGGGCGGTGCGGGGAGCTGGCGCCGCGGGTCTGCTCTGCCGGTC
 GCACGGACGCACCGGGCCGCCGGCCGAGGGACGGGGCGGGAGCTGGGCCCGGGAC
 AGCGAGCCGGAGCGGGAGCCGCGCTAGCGAGCCGGGTCCGGCGCTCGCCAGgtccgtg
 cttggggccgggacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgtacgta (...)
 acgtacgagtacgtacgacgtacgtacacgtacactgccttcctcctcctgtagTCTCCCG
 AGCGGGCCCGCCTCCCGCCGGTGCCCGGCCGGCCGTGGGGGGCAGCATGCCCGCGCG
 CGCTGCCTGAGGACGCCGCGGCCCGCCCGCCCGCCATGGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCG
 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
 AGCGCGTCTGGGGCAGCGGCAGgtaagaagggacccactagacgtacgtacgtac (...)
 30 R V V G R A A E 37
 acgtgttgcacatcttccccacagAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGT
 38 V P G P E P G Q Q E Q L 49
 TGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCA
 50 V F G S G D A V E L S C P P P G G G P M 69
 TGGGGCCCGCCTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGG
 70 G P T V W V K D G T G L V P S E R V L V 89
 TGGGGCCCGCAGCGGTGCAGGTGCTGAATGCCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT
 90 G P Q R L Q V L N A S H E D S G A Y S C 109
 GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTACGTGTGCGGGTGACAGgtgagc
 110 R Q R L T Q R V L C H F S V R V T D 127
 tctggggccacgcacgtacgtacgt (...) acgtaccggccatctctgccttgacagACGCTC
 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
 gtaggagcaggggtccagggacgtacgtacgt (...) acgtacacacgcacctcgccccgag
 GGGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCG
 150 A P Y W T R P E R M D K K L L A V P A A 169
 CCAACACCGTCCCGCTTCCCGTCCCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGC
 170 N T V R F R C P A A G C N P T P S I S W L 189
 TGAAGAACGGCAGGGAGTTCCCGCGCGACACCGCATTGGAGGCATCAAGgtggcgccg
 190 K N G R E F R G E H R I G G I K 205
 cggggtggcacgtacgtacgt (...) acgtaccgcccgcgtcccgggtgcagCTGCGGCATC
 206 L R H Q 209
 AGCAGTGGAGCCTGGTTCATGGAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCAGCGGCAACTACACCTGCG
 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
 gccctggggcggcaggtacgtacgt (...) acgtacagcgtcatctgccccacagAGCGCT
 248 R S 249
 CCCCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCA
 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
 AGCAGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGC
 290 H V E V N G S K V G P D G T P Y V T V L 309
 TCAAGgtggggccacgtgtgcacgacgtacgat (...) 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
 TCACCTTTGAGGACCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTC
 330 T F E D A G E Y T C L A G N S I G F S H 349
 ATCACTCTGCGTGGTGGTGGTGTGCCAGgtaccggcttctgctgctgacgtacgt (...)
 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
 CGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTTCTCCTGTTCCATCCTGG
 370 G S V Y A G I L S Y G V G F F L F I L V 389

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 entraîne 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 entraîne 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