

Enseignements dirigés LYON-EST PASS 2025-2026 UE2

Biologie Moléculaire

Dr. Véronique TARDY-GUIDOLLET
veronique.tardy@chu-lyon.fr

Dr. Alexandre JANIN
alexandre.janin01@chu-lyon.fr



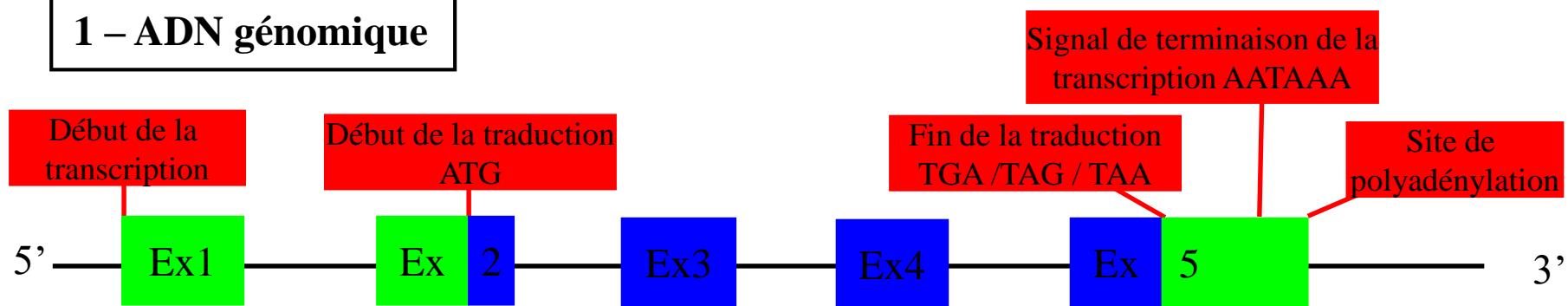
Université Claude Bernard



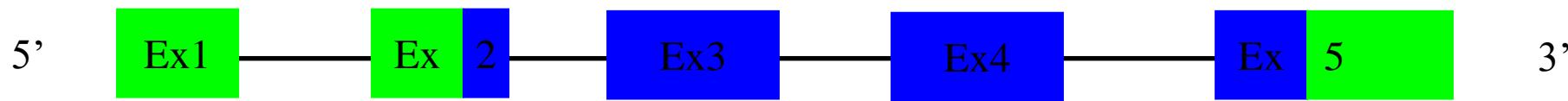
Quelques rappels

DU GENE A LA PROTEINE

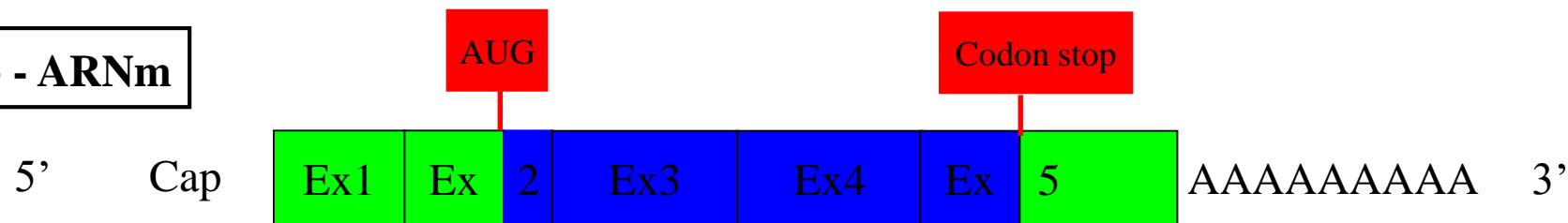
1 – ADN génomique



2 – Pré-ARNm ou transcript primaire



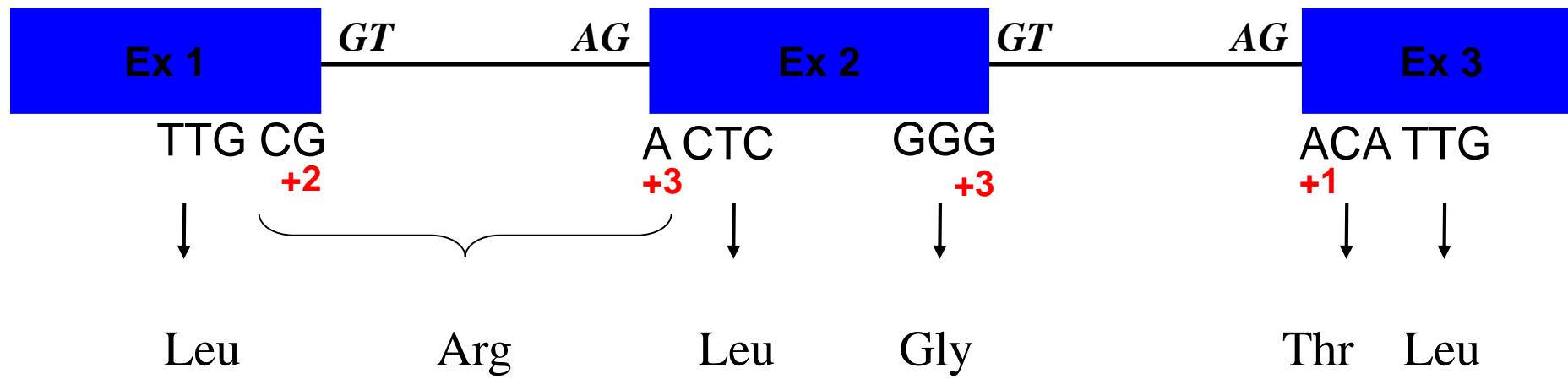
3 - ARNm



4 - Protéine

NH₂ PROTEINE COOH

JONCTION EXON - INTRON



Correction des QCM 40 à 43 : L'oncogène *MET*

Enoncés

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

Question 40 (1 point) : ENONCE

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**

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

Question 40 (1 point) : C

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

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

Question 41 (2 points) : ENONCE

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

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

Question 41 (2 points): BDE

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**

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

Question 42 (1 point) : ENONCE

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**

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

Question 42 (1 point) : ABD

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**

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

Question 43 (1 point) : ENONCE

L'ubiquitylation de MET par la ligase CBL

- A A lieu sur la tyrosine 1248
- B Conduit à l'endocytose du récepteur membrinaire
- 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

Question 43 (1 point) : DE

L'ubiquitylation 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**

Correction des QCM 44 à 47 : Le syndrome de Rett

Enoncés

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.

Question 45 (1 point) : ENONCE

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 prématué.

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

CCGGCGTCGGCGCGCGCGCTCCCTCCTCTGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGACTgt
gagtgggaccgcgtggccgcggggcggggacccttgcggggggggcggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgttagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAAATACACCTGCTTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGATGTTAGGGCTCAGgtaaagtaaccttccttttttttttagtatatg
M V A G M L G L R
tcctgggttggccat()gcagactggcatgttctctgtgataacttacataacttgtttacactt
cagGGAAGAAAAGTCAGAACGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTAAAA
E E K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K
AGGTGAAGAAAAGATAAGAAAAGAAGAGAAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCAC
K V K K D K K E E K E G K H E P V Q P S A H
CACTCTGCTGAGCCCGCA (...) GAAGGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTC
H S A E P A (...) E G W T R K L K Q R K S G R S
TGCTGGGAAGTATGATGTATTGATCAAgtaaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
A G K Y D V Y L I N
qagggcagggacaag (...) ctatggagagacccctctaattgttccttgcgtctttctgtttgtccccca
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G
ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC
D T S L D P (...) A A E K Y K H R G E G E R K D
ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAAACAGAGAGGAGGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC
I V S S S M P R P N R E E P V D S R T P V T
CGAGAGAGTTAGCTGACTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA (...)
E R V S *

Exon 1 non codant

Exon 2 partiellement codant

Exon 3 codant

Exon 4 partiellement codant

Conclusion : Les 4 exons ne sont pas codants

Question 45 (1 point) : ENONCE

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 prématué.**

Séquence 1

CCGGCGTCGGCGCGCGCGCTCCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA	65
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGACTGC	130
TCCATAAAAATACAGACTCACCAAGTTCTGCTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCT	195
TGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGATTCCATGGTAGCTGGATGTTAGGGCTCAGGGAAAGAAA	260
M V A G M L G L R E E	12
AGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTAAAAAGGTGAAGAAA	325
K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K K V K K	33
GATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCCTGCAGCCATCAGCCCACCACTCTGCTGA	390
D K K E E K E G K H E P V Q P S A H H S A E	55
GCCCCGAGAGGCAGGCAAAGCAGAGACATCAGAAGGGTCAGGCTCCGCCGGCTGTGCCGGAAAG	455
P A E A G K A E T S E G S G S A P A V P E	77
CTTCTGCCTCCCCAAACAGCGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGGACCCATGTATGATGACCCC	520
A S A S P K Q R R S I I R D R G P M Y D D P	98
ACCCCTGCCTGAAGGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTCTGCTGGGAAGTA	585
T L P E G W T R K L Q R K S G R S A G K Y	120
TGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACT	650
D V Y L I N P Q G K A F R S K V E L I A Y	142
TCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCCCTAATGATTTGACTTCACGGTAACGGAGAGGG	715
F E K V G D T S L D P N D F D F T V T G R G	163
(...)	
CAAGGCCAAACAGAGAGGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGACCGAGAGAGTTAGCTGACTT	1690
P R P N R E E P V D S R T P V T E R V S *	486
TACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACAAAGAATAAAGGCAGCTGTTGTCTTCTCCTTATG	1755
(...)	
GTAAAACCTGTCTGAATGTACCTGTATACGTTCAAAAACACCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAA	10205
CCTATTATTATATAAAGAGTTGCCTTATAAATT	10241

Longueur de la protéine

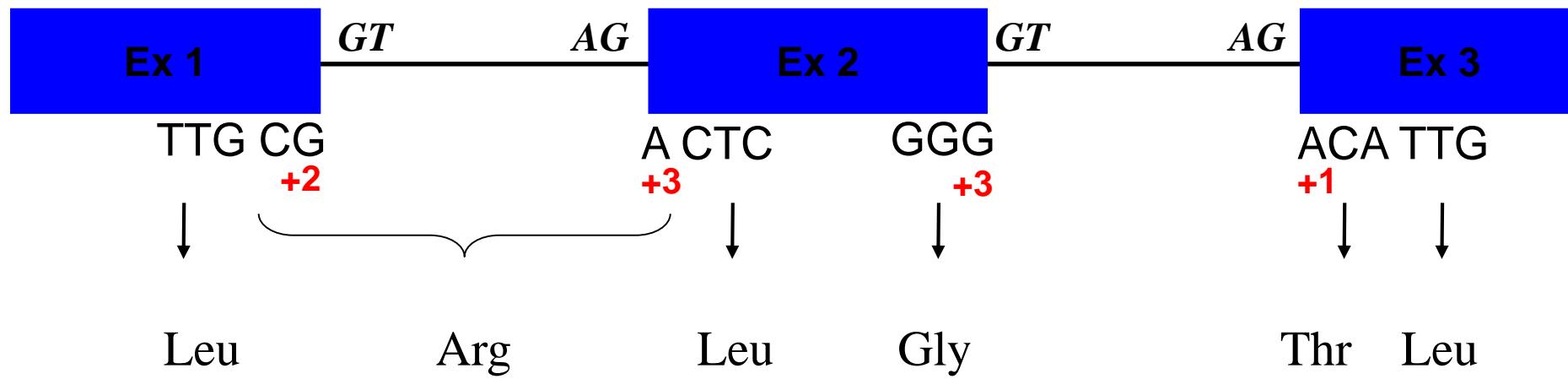
Longueur de l'ADNc

Question 45 (1 point) : ENONCE

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 prématué.**

JONCTION EXON - INTRON



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

CCGGCGTCGGCGCGCGCCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGACTgt
gagtgggaccgcgtggccgcggggcggggacccttgcggggggggcggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgttagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATAACACCTGCTTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGATGTTAGGGCTCAGgttaagtaaccccttttttttttagtatatg
M V A G M L G L R
tcctgggttggccat (...) gcagactggcatgttctctgtgataacttacataacttggtaacactt
cagG**GAA****GAA**AGTCAGAAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTAAAAA
+3 ← **E** **E** K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K
AGGTGAAGAAAGATAAGAAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCC GTGCAGCCATCAGCCCAC
K V K K D K K E E K E G K H E P V Q P S A H
CACTCTGCTGAGCCCGCA (...) GAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTC
H S A E P A (...) E G W T R K L K Q R K S G R S
TGCTGGGAAGTATGATGTGATTG**ATC****AA**gttaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
A G K Y D V Y L **I** **N** +2
gagggcagggacaag (...) ctatggagagccctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtccccca
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G
ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC
D T S L D P (...) A A E K Y K H R G E G E R K D
ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAACAGAGAGGAGGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC
I V S S S M P R P N R E E P V D S R T P V T
CGAGAGAGTTAGCTGACTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA (...)
E R V S *

9 **Exon 2 termine par un +2 reste en phase avec
Exon 4 qui commence par un +3**

29

51 **Exon 3 symétrique : pas de décalage
du cadre de lecture si épissage alternatif**

116

126

146

460

482

486

Question 45 (1 point) : ENONCE

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 prématué.

Début de la numérotation en nomenclature c.

Séquence 1

CCGGCGTCGGCGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA	65
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGAGGGAGGAGGGAGGAGGAGGAGGAGACTGC	130
TCCATAAAAATACAGACTCACCAAGTTCCCTGCTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAACACCT	195
TGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGATTCCATGGTAGCTGGATGTTAGGGCTCAGGGAAAGAAA	260
M V A G M L G L R E E	12
AGTCAGAACGACAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTAAAAAGGTGAAGAAA	325
K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K K V K K	33
GATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCCTGCAGCCATCAGCCCACCACTCTGCTGA	390
D K K E E K E G K H E P V Q P S A H H S A E	55
GCCCCGAGAGGCAGGCAAAGCAGAGACATCAGAACGGGTCAAGGCTCCGCCGGCTGTGCCGGAAAG	455
P A E A G K A E T S E G S G S A P A V P E	77
CTTCTGCCTCCCCAAACAGCGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGGACCCATGTATGATGACCCC	520
A S A S P K Q R R S I I R D R G P M Y D D P	98
ACCCCTGCCTGAAGGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTCTGCTGGGAAGTA	585
T L P E G W T R K L Q R K S G R S A G K Y	120
TGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACT	650
D V Y L I N P Q G K A F R S K V E L I A Y	142
TCGAAAAGGTAGGCGACACATCCTGGACCCCTAATGATTTGACTTCACGGTAACGGAGAGGG	715
F E K V G D T S L D P N D F D F T V T G R G	163
(...)	
CAAGGCCAAACAGAGAGGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGACCGAGAGAGTTAGCTGACTT	1690
P R P N R E E P V D S R T P V T E R V S *	486
TACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACAAAGAATAAAGGCAGCTGTTGTCTTCTCCTTATG	1755
(...)	
GTAAAACCTGTCTGAATGTACCTGTATACGTTCAAAAACACCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAA	10205
CCTATTATTATATAAAGAGTTGCCTTATAAATT	10241

c.382C>T

CAG > TAG

Gln > Stop

Question 45 (1 point) : CE

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 prématué.

Question 46 (2 points) : ENONCE

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

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

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

CCGGCGTCGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGACTgt
gagtgggaccgcgtggccgcggggcggggacccttgcggggggggcggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgttagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATAACACCTGCTTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGATGTTAGGGCTCAGgtaaagtaaccccttttttttttagtatatg
M V A G M L G L R 9
tcctgggttggccat (...) gcagactggcatgttctctgtgataacttacatacttgtttaacactt
cagGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTAAAAA
E E K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K 29
AGGTGAAGAAAGATAAGAAAAGAAGAGAAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCCTGCAGCCATCAGCCCAC
K V K K D K K E E K E G K H E P V Q P S A H 51
CACTCTGCTGAGCCCCGCA (...) GAAGGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTC
H S A E P A (...) E G W T R K L K Q R K S G R S 116
TGCTGGGAAGTATGATGTGTTAGCTCAAgtaaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
A G K Y D V Y L I N 126
gagggcagggacaag (...) ctatggagagcctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtccccca
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G 146
ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC
D T S L D P (...) A A E K Y K H R G E G E R K D 460
ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAACAGAGAGGAGGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC
I V S S S M P R P N R E E P V D S R T P V T 482
CGAGAGAGTTAGCTGACTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA (...) 486
E R V S *

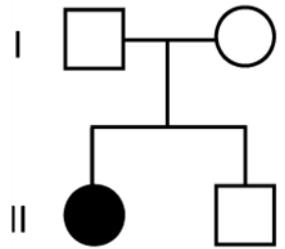
Affecte le site **accepteur** de l'intron 3

Question 46 (2 points) : CE

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

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

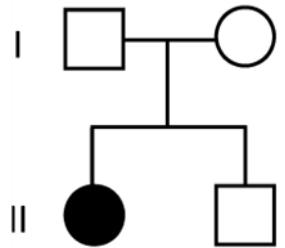
Question 47 (2 points) : ENONCE



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. Il s'agit d'une altération moléculaire :

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

Question 47 (2 points) : BCD



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. Il s'agit d'une altération moléculaire :

- A** Autosomique
- B** Liée à l'X → le gène *MECP2* est situé sur le chromosome X
- C** *De novo* → le père de Naomi est indemne
- D** Dominante → Naomi est hétérozygote pour la délétion
- E** Récessive

Correction des QCM 71 à 73 : La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL)

Enoncés

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 moelle épinière, carcinomes des cellules rénales (CCR) et phéochromocytome.

Les séquences 1 et 2 ci-jointes correspondent au gène *VHL*.

Question 71 (2 points) : ENONCE

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**

Séquence 1

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTCCCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACCGAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 240
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCAGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAACAGGC 300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCGGCCCGGAGGAACGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGCGGCCGTGCTCGCTCGGTGAACCTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCCGCGCTCGTGTGCCGTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGGTACCTTGCTCTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTCTG 600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACGAATTATTGTGCCATCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGCC 660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTACGAAGATCTGGAA 780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGGAGCGCATTGCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTACACTGTTCATCTCAGCTTTGATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA 960
(...) 4500
GAATGTATTAAATATCGCTCTAACAGAGACGGTGAAGTCCTATTCAAGTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTAAAGCTTTAAATACATTAAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG 4560

-> Séquence 1 = ADN complémentaire
-> Ne contient pas d'introns

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTCCCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACCGAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGGG
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCAGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAACAGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCGGCCCGGAGGAACGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGCGGCCGTGCTCGCTCGGTGAACCTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCCGCGCTCGTGTGCCGTATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGGAGtacqqqcccqgcqcttaqqcccqacccacqcaqqqacqataqcaqgq
H S Y R
(...) 4500
G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACGAATTATTGTGCCATCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGCC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGGAGtactgacgtttacttttaaaaaagataagggttgtgtggtaa
N I T L P
(...) 4560
V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTACGAAGATCTGGAA
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGGAGCGCATTGCACATCAA
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTACACTGTTCATCTCAGCTTTGATGG
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA
(...) 4500
GAATGTATTAAATATCGCTCTAACAGAGACGGTGAAGTCCTATTCAAGTTTTTTT
TTTTTTTTTTAAAGCTTTAAATACATTAAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG 4560

-> Séquence 2 = ADN génomique
-> Séquence partielle des introns

Séquence 1 = ADNc

	Exon1	Exon2	Exon3	
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGGAGGATCCTCTGCGCACGCGCACAGCC				60
TCCGGCCGGCTATTCCCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG				120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACCGCAGCTCCGCCCCCGTCCGACCCCGGGATCCCGGG				180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC				240
M P R R A E N W D	9			
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCAGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC				300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G	29			
GGGGAGGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCGGGCCCGGAAGAGTCGGGCCCGGAGGAACGGC				360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G	49			
GCCGAGGGAGGAGATGGAGGCCGGCGCCGGCGCCGTGCTGCCTCGGTGAACTCGCGC				420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R	69			
GAGCCCTCCCAGGTCACTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCTCGTGTGCCGTATGGCTC				480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L	89			
AACTTCGACGGCGAGCCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGGCCGCCGCATC				540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I	109			
CACAGCTACCGAGGTACCTTGCTCTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTCTG				600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L	129			
GTAAACCAAACGTAAATTATTGTGCCATCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGCC				660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A	149			
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCAGGTGTCCGGAGCCTA				720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L	169			
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGGAGACTGGACATCGTCAGGTGCTCTACGAAGATCTGGAA				780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E	189			
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA				840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q	209			
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTTACACTGTTCATCTCAGCTTGTG				900
R M G D *	213			
TACTGATGAGTCTGATCTAGATAACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA				960
(...)				
GAATGTATTAAATATATCGCTCTAAGAGACGGTGAAGTTCTATTCAAGTTTTTTT				4500
TTTTTTTTTTAAAGCTGTTTAATACATTAAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG				4560

Séquence avec 3 exons et 2 introns :

- le 1^{er} est partiellement codant (contient l'ATG)
- Le 2nd est totalement codant
- Le 3^{ème} est partiellement codant (contient le codon stop)

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGGAGGATCCTCTGCGCACGCGCACAGCC				
TCCGGCCGGCTATTCCCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG				
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACCGCAGCTCCGCCCCCGTCCGACCCCGGGATCCCGGG				
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC				
M P R R A E N W D	9			
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCAGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC				
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G	29			
GGGGAGGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCGGGCCCGGAAGAGTCGGGCCGGAGGAACGGC				
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G	49			
GCCGAGGGAGGAGATGGAGGCCGGCGCCGGCCGGCGCCGTGCTGCCTCGGTGAACTCGCGC				
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R	69			
GAGCCCTCCCAGGTCACTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCTCGTGTGCCGTATGGCTC				
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L	89			
AACTTCGACGGCGAGCCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGGCCGCCGCATC				
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I	109			
CACAGCTACCGAGgtacggggccggcttaggcccggaccacggcaggacatagcacgg				
H S Y R				
(...)gtcccgatagGTCACCTTGCTCTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGCTCTG				
G H L W L F R D A G T H D G I L L	129			
GTAAACCAAACGTAAATTATTGTGCCATCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGCC				
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A	149			
AATATCACACTGCCAGgtactgacgtttactttaaaaagataagggttgtgtggtaa				
N I T L P				
(...)tttgccttcagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCAGGTGTCCGGAGCCTA				
V Y T L K E R C L Q V V R S L	169			
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGGAGACTGGACATCGTCAGGTGCTCTACGAAGATCTGGAA				
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E	189			
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA				
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q	209			
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTTACACTGTTCATCTCAGCTTGTG				
R M G D *	213			
TACTGATGAGTCTGATCTAGATAACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA				
(...)				
GAATGTATTAAATATATCGCTCTAAGAGACGGTGAAGTTCTATTCAAGTTTTTTT				
TTTTTTTTTTAAAGCTGTTTAATACATTAAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG				

Question 71 (2 points) : ENONCE

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**

Séquence 1 = ADNc

	Exon1	Exon2	Exon3	
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCTACGGTGCTGGAGGATCCTCTGCGCACGCGCACAGCC				60
TCCGGCCGGCTATTCCGCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG				120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG				180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC				240
M P R R A E N W D				9
GAGGCCGAGGTAGGCCGGAGGAGGCAGGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAACGGC				300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G				29
GGGGAGGGAGTCGGGCCCGAGGGAGTCGGGCCCGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACGGC				360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G				49
GCCGAGGGAGGAGATGGAGGCCGGCGGCCGTGCTGCGCTCGGTGAACCTCGCGC				420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R				69
GAGCCCTCCCAGGTCACTTCTGCAATCGCAGTCGCAGTCGTGCTGCCGTATGGCTC				480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L				89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGCCGCATC				540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I				109
CACAGCTACCGAGGTACACCTTGGCTCTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG				600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L				129
GTAAACCAAACGTAAATTATTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGCC				660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A				149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCAGGTTGTCCGGAGCCTA				720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L				169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA				780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E				189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA				840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q				209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTACACTGTTCATCTCAGCTTGTGAA				900
R M G D *				213
TACTGATGAGTCTTGTATCTAGATACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA				960
(...)				
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTCCTATTCAAGTTTTTTT				4500
TTTTTTTTTTAAAGCTTTTAATACATTAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG				4560

Longueur de la protéine = 213 acides aminés

Longueur de la séquence codante
= $213 \times 3 = 639$ nucléotides

Question 71 (2 points) : ENONCE

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**

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

CCTCGCCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCCTGGAGGATCCTCTGCCACGCCACAGCC
 TCCGGCCGGCTATTCCCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG
 GAGGTCGACTCAGGGAGCGCGCAGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
 CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
 M P R R A E N W D 9
 GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCAGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAACAGGC
 E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
 GGGGAGGGAGTCGGCGCCGAGGGAGTCGGCCCGGAAGAGTCGGCCCGGAGGAAGTGGGCG
 G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
 GCCGAGGGAGGAGATGGAGGCCGGCGGCCGCGCCGTGCTGCGCTCGGTGAAGTCGCGC
 A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
 GAGCCCTCCCAGGTCACTTCTGCAATCGCAGTCGGCGCGTCGTGCTGCCGTATGGCTC
 E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
 AACTTCGACGGCGAGCCGAGCCCTACCCAAACGCTGCCGCTGGCACGGGCCGCCGCATC
 N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
 CACAGCTACCGAGgtacggggcccgcgcttaggcccgacccagcagggacgatagcacgg
 H S Y R → +1
 (...)gtcccgatagGT CAC CTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTCTG
 +2 G H L W L F R D A G T H D G L L 129
 GTTAACCAAACCTGAATTATTTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGCC
 V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
 AATATCACACTGCCAGgtactgacgtttactttttaaaaagataaaggttggtaa
 N I T L P → +1
 (...)tttgccttcagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCAGGTTGTCCGGAGCCTA
 +2 V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
 GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTGCGCTACGAAGATCTGGAA
 V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
 GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA
 D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
 CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTACACTGTTCATCTCAGCTTTGATGG
 R M G D * 213
 TACTGATGAGTCTGATCTAGATACAGGACTGGTCCCTCTAGTTCAAAGTGTCTCA
 (...)
 GAATGTATTAAATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCTATTCAAGTTTTTTTT
 TTTTTTTTTAAAGCTGTTTAATACATTAAGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG

Deux exons sont en phase si :

- L'un se termine par un +1 et le suivant commence par un +2
- L'un se termine par un +2 et le suivant commence par un +3
- L'un se termine par un +3 et le suivant commence par un +1.

Epissage normal :



Saut de l'exon 2 :



L'exon 1 se termine par un +1 et l'exon 3 commence par un +2
 = Pas de décalage du cadre de lecture !

Question 71 (2 points) : CORRECTION BE

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**

Question 72 (3 points) : ENONCE

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

Variant V1 : c.334T>A

Séquence 1 = ADNc

	Exon1	Exon2	Exon3	
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACCGCACAGCC				60
TCCGGCCGGCTATTCCCGAGCGCGTCCATCCTTACCGAGCGCGCGAAGACTACG				120
GAGGTGACTCGGGAGCGCGCACCGAGCTCCGCCCCCGTCCGACCCGGATCCCGGG				180
CGTCCGGCCC GG GTCTGGATCGCGGAGGGATATG				240
M P R R A E N W D				9
GAGGCCGAGGTAGGC GCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC				300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G				29
GGGGAGGGAGTCGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGC				360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G				49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGCGGCCGCGCCCGTCTCGCTCGGTGAACCTCGCG				420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R				69
GAGCCCTCCCAGGT CATCTTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGCTGCCGTATGGCTC				480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L				89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGCCGCCGATC				540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I				109
CACAGCTACCGAGGT CACCTTGGCTCTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGCTCTG				600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L				129
GTAAACCAA ACTGAATTATTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTGGCC				660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A				149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCAGGTTGTCGGAGCCTA				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
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA				840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q				209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTTACACTGTTCATCTCAGCTTTGATGG				900
R M G D *				213
TAATGATGAGTCTGATCTAGATAACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA				960
(...)				
GAATGTATTAAATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCTATTCAAGTTTTTTT				4500
TTTTTTTTTTAAAGCTGTTTAATACATTAAATGGT GCTGAGTAAAGGAAATAG				4560

Comment retrouver un variant sur la séquence avec la nomenclature ?

Possibilité n°1 :

1. La nomenclature en c. commence au A du ATG de la Méthionine initiatrice
2. Le A de la méthionine initiatrice est le 214^{ème} nucléotide de la séquence 1. La séquence avant le A comporte donc 213 nucléotides (5'UTR).
3. Le variant V1 est c.334T>A. Donc le T est le 334 + 213 = 547^{ème} nucléotide de la séquence 1
4. La conséquence du variant 1 est TAC > AAC donc
Tyr (Y) > Asn (N)
→ Pas de décalage du cadre de lecture
→ Item A faux

Variant V1 : c.334T>A

Séquence 1 = ADNc

	Exon1	Exon2	Exon3	
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCCACAGCC				60
TCCGGCCGGCTATTCCCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG				120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCG				180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTG			GAC	240
M P R R A E N W D				9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC				300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G				29
GGGGAGGGAGTCGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAAGTGGC				360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G				49
GCCGAGGGAGGAGATGGAGGCCGGCGCCGCCGTGCTGCGCTCGGTGAAGTGC				420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R				69
GAGCCCTCCCAGGTATCTCTGCAATCGCAGTCCCGCGCGTGTGCTGCCGTATGGCTC				480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L				89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCCTGGCACGGGCCGCCGCATC				540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I				109
CACAG TAC GAGGTACACCTTGGCTTCAAGAGATGCAGGGACACACGATGGCTCTG				600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L				129
GTAAACCAAACGTGAATTATTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTGCC				660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A				149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCAGGGTTGTCGGAGCCTA				720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L				169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTACGAAGATCTGGAA				780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E				189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA				840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q				209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTACACTGTTCATCTCAGCTTTGATGG				900
R M G D *				213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATAACAGGACTGGTCCCTTAGTTCAAAGTGTCTCA				960
(...)				
GAATGTATTAATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTCCCTATTCAAGTTTTTTT				4500
TTTTTTTTTTAAAGCTTTTAATACATTAAATGGTGAGTAAAGGAAATAG				4560

Comment retrouver un variant sur la séquence avec la nomenclature ?

Possibilité n°2 :

1. On utilise la nomenclature en acides aminés. Sachant que, en multipliant par 3 la nomenclature protéique, on obtient la nomenclature de la troisième base du codon.

Exemple : L'acide aspartique en violet est l'acide aminé avec la nomenclature p.9 donc **G A C**
25 26 27

2. Le variant V1 est c.334T>A. Donc $334/3 = 111,33$. C'est donc la première base du 112^{ème} codon.

T A C
334 335 336

3. La conséquence du variant 1 est TAC > AAC donc
 - Tyr (Y) > Asn (N)
 - Pas de décalage du cadre de lecture
 - Item A faux

Question 72 (3 points) : CORRECTION

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**

Variant V2 c.407T>C

Séquence 1 = ADNc

	Exon1	Exon2	Exon3	
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC				60
TCCGGCCGGCTATTCGCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG				120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCCGCGGATCCCGCG				180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC				240
M P R R A E N W D				9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGCAGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAAAGACGGC				300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G				29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACGGC				360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G				49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGCGCCGCGCCGTGCTGCGCTCGGTGAACCTCGCGC				420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R				69
GAGCCCTCCCAGGTATCTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTGTGCTGCCGTATGGCTC				480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L				89
AACTTCGACGGCGAGCCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGGCCGCATC				540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I				109
CACAGCTACCGAGGTACACCTTGGCTCTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGCTCTG				600
H S Y R G H I W L F R D A G T H D G L L				129
GTAAACCAAACGTAAATT ^{TTT} TGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGCC				660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A				149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA				720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L				169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA				780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E				189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA				840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q				209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTTACACTGTTCATCTCAGCTTTGATGG				900
R M G D *				213
TACTGATGAGTCTTGTATCTAGATAACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA				960
(...)				
GAATGTATTAATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTT				4500
TTTTTTTTTTAAAGCTGTTTAATACATTAAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG				4560

Possibilité n°1 :

Donc le T est le $407 + 213 = 620^{\text{ème}}$ nucléotide de la séquence 1

Possibilité n°2 :

$407/3 = 135,67$. C'est donc la deuxième base du $136^{\text{ème}}$ codon.

T T T
406 407 408

La conséquence du variant 1 est TTT > TCT donc

- Phe (F) > Ser (S)
- AA phosphorylable
- Item B vrai

Question 72 (3 points) : CORRECTION

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**

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGGC CACGCCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTCCGCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG
GAGGTGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGGATCCCGGG
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACCTGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGCGCCGCGCCCGTGCCTGCCTCGGTGAACACTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCACTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTGCCTGCCGTATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGgtacgggccccggcgcttaggcccgaccagcaggacgatagcacgg
H S Y R
(...)gtcccgatagGTCACCTTGCTCTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGCTTCTG
G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACGTAAATTATTTGTGCCATCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgtttactttaaaaagataagggttgtgtggtaa
N I T L P
(...)tttgccttcagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCGGAGCCTA
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
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGCTGACACAGGGAGCGCATTGCACATCAA
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTACACTGTTCATCTCAGCTTGTGATGG
R M G D * 213
TAATGATGAGTCTGATCTAGATACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA
(...)GAATGTATTAAATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTCCTATTCAAGTTTTTT
TTTTTTTTTTTAAAGCTTTAATACATTAAGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG

Variant V3 c.464-1G>A

Variant d'épissage :

Nomenclature en -1/-2 → site accepteur

Nomenclature en +1/+2 → site donneur

464/3 = 154,67 donc 2^{ème} base du codon 155

Codon 155 à la jonction de l'exon 2 et de l'exon 3

→ Numérotation de la 3^{ème} base du codon 155

→ 3^{ème} base du codon = G du codon GTG

La 1^{ère} base de l'exon 3 est donc le c.464 et la dernière base de l'intron 2 est donc le c.464-1

→ Le variant V3 affecte le site accepteur de l'intron 2 donc item C vrai

Question 72 (3 points) : CORRECTION

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

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGGC CACGCCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTCCGCGAGCGCGTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGAAGACTACG
GAGGTGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGGATCCCGGG
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACCTGGG
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGCGCCGCGCCCGTGCCTGCCTCGGTGAACACTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCACTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTGCCTGCCGTATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGgtacgggccccggcgcttaggcccgaccagcaggacgatagcacgg
H S Y R
(...)gtcccgatagGTCACCTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGCTTCTG 129
G H L W L F R D A G T H D G L L
GTAAACCAAACGTGAATTATTGTGCCATCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTGGCC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgtttactttaaaaagataagggttgtgtggtaa
N I T L P
(...)tttgccttcagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCGGAGCCTA 169
V Y T L K E R C L Q V V R S L
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGCTGACACAGGGAGCGCATTGCACATCAA
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTCTGTTGAAACTACACTGTTCATCTCAGCTTGTGATGG
R M G D * 213
TAATGATGAGTCTGATCTAGATACAGGACTGGTCCTCCTAGTTCAAAGTGTCTCA
(...)GAATGTATTAAATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTCCTATTCAAAGTTTTTT
TTTTTTTTTTAAAGCTTTAATACATTAAGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG

Variant V4 c.341-8_343del

Variant d'épissage :

Nomenclature en -1/-2 → site accepteur

Nomenclature en +1/+2 → site donneur

$341/3 = 113,67 = 2^{\text{ème}}$ base du codon 114

Codon 114 à la jonction de l'exon 1 et de l'exon 2

La 1^{ère} base de l'exon 2 est donc le c.341

→ Le variant V4 affecte le site accepteur de l'intron 1 avec une délétion en amont jusqu'en -8 et en aval jusqu'à c.343 qui est la 1^{ère} base du codon 115 (CAC)

Le variant V4 affecte le site accepteur de l'intron 1

→ Saut de l'exon 2 possible : item E vrai

→ Pas de décalage du cadre de lecture : Item D faux

- Si saut exon 2 : Exon 1 termine par un +1 (G) en phase avec exon 3 qui commence par un +2 (TG)
- Si del sans saut d'exon : Exon 1 termine par un +1 (G) en phase avec exon 2 qui commence par un +2 (AC)

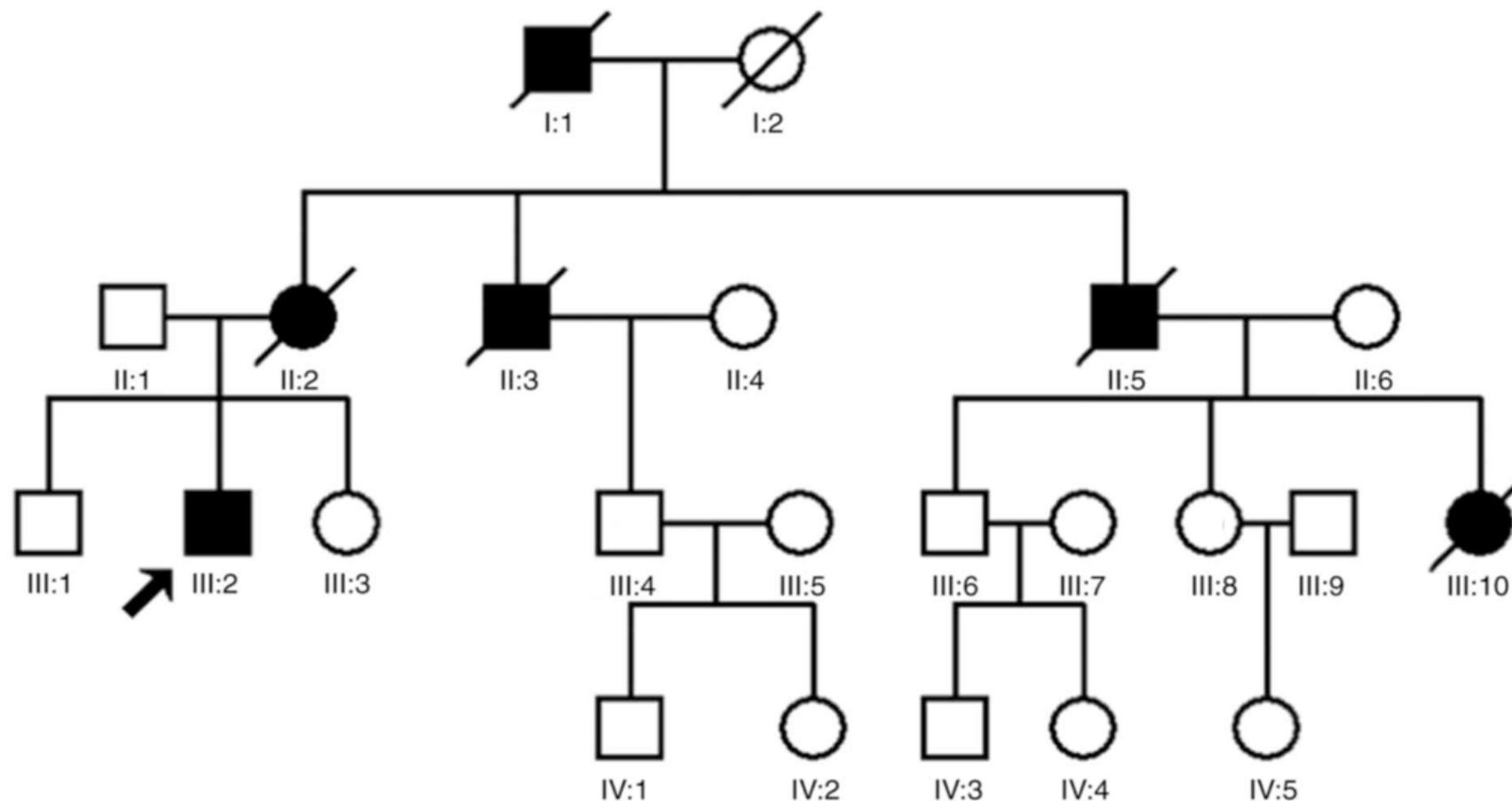
Question 72 (3 points) : CORRECTION **BCE**

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

Question 73 (2 points) : ENONCE

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 :



Question 73 (2 points) : ENONCE

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 :

- 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

Question 73 (2 points) : ENONCE

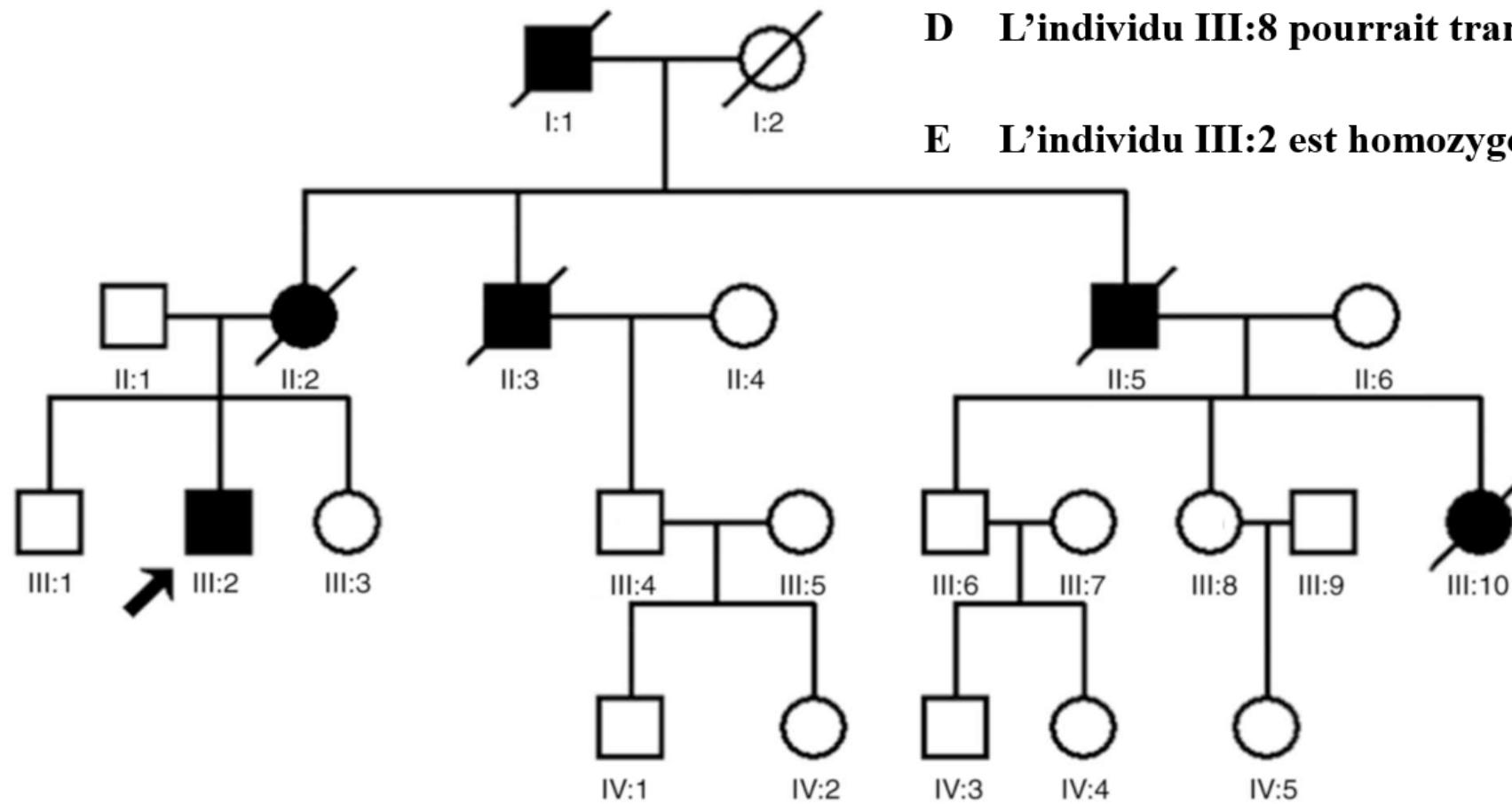
A La transmission est de type autosomique récessive

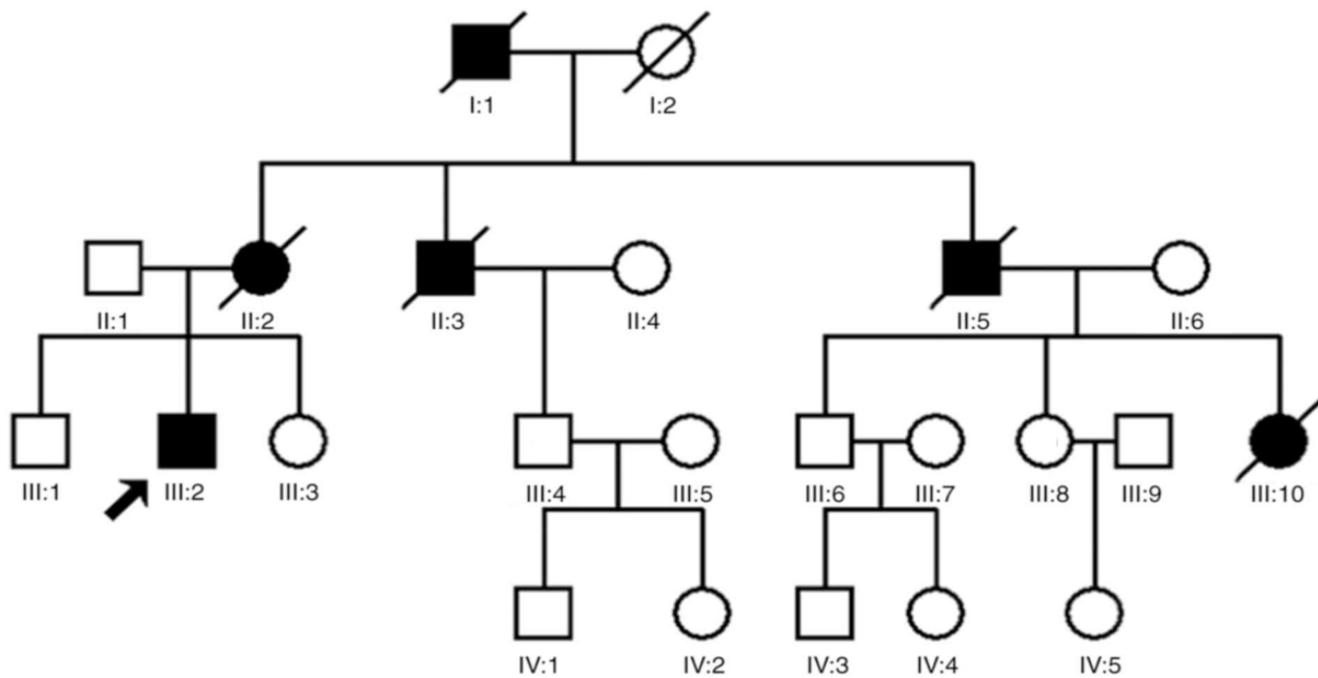
B La transmission est de type dominante liée à l'X

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





Présence d'individus atteints à chaque génération

- En faveur d'une transmission dominante
- Item A faux

Atteinte de femmes et d'hommes

- En faveur d'une transmission autosomique
- Item B faux (et III:8 devrait être atteinte)

Deux hypothèses pour I-1 :

1. Un de ses parents était atteint : le plus probable → item C vrai
2. Survenue *de novo*

III:8 est non atteint donc non porteur : pas de transmission à la descendance → item D faux

III:2 : garçon d'une mère porteuse et d'un père non porteur (issu de la population générale) donc hétérozygote

- Les homozygotes mutés sont très rares dans le cas des maladies à transmission AD.
- Item E faux

Question 73 (2 points) : CORRECTION

C

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 :

- 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**

Correction des Questions 108 à 111 : Génétique des populations

Enoncé

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**.

Enoncé

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 prévalence 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.

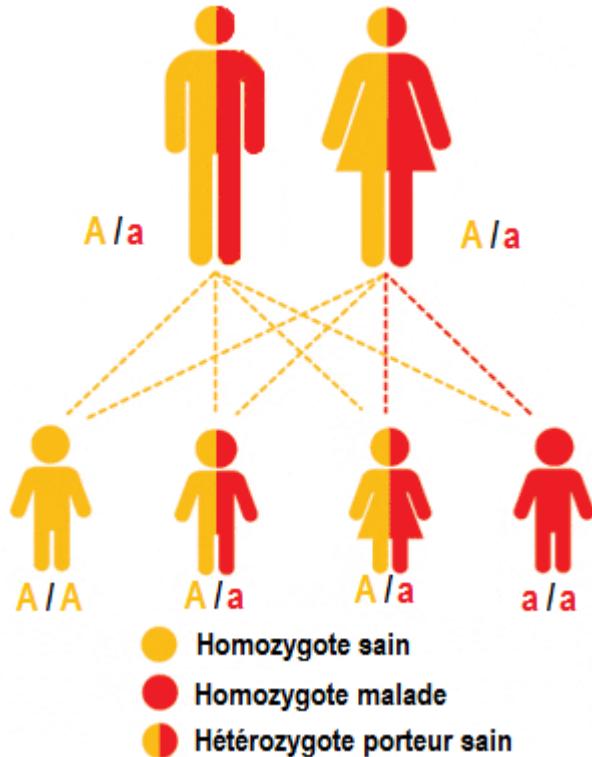
Question 108 : ENONCE

Quel serait le risque pour le couple d'avoir un 2^{ème} enfant atteint de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase ?

Question 108 : CORRECTION

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

Les parents ne sont pas atteints de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase et ils ont eu un 1^{er} enfant atteint. Ils sont donc **obligatoirement hétérozygotes**
(rares exceptions de mutation *de novo* chez les cas index ou mosaïque germinale chez un parent)



Ils ont :

- **1 risque sur 4 (25%) d'avoir un 2^{ème} enfant atteint de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase**
- **1 risque sur 4 que l'enfant soit homozygote sain**
- **1 risque sur 2 qu'il soit hétérozygote.**

Question 109 : ENONCE

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 109 : CORRECTION

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 ?

Sans étude moléculaire chez le conjoint, la probabilité d'être hétérozygote chez ce dernier est lié à la prévalence de cette maladie. Selon la loi d'Hardy Weinberg, il a un **risque de $2pq$** .

Question 109 : CORRECTION

Hardy-Weinberg equilibrium

If there are only 2 alleles
for a trait in a Population, then:

$$P^2 + 2Pq + q^2 = 1$$

frequency of
homozygous
dominant
genotype

frequency of
heterozygous
genotype

frequency of
homozygous
recessive
genotype



Purple is dominant to Pink

Fréquence des **génotypes**

Dans la population, le **risque d'être atteint d'HCS** correspond à q^2 , fréquence des malades dans cette population. Cette fréquence est la prévalence de la pathologie soit 1/18500 donc **$q^2 = 1/18500$** .

L'allèle A normal a une fréquence p (fréquence allélique p)

L'allèle a muté a une fréquence q (fréquence allélique q)

Donc :

- être de génotype **AA** correspond à une fréquence de **p^2**
- être de génotype **aa** (malade) correspond à une fréquence de **q^2**
- être de génotype **Aa** (hétérozygote) correspond à une fréquence de **$2pq$**

Question 109 : CORRECTION

D'où le risque pour le conjoint d'être hétérozygote est de $2pq$ (risque de la population générale) avec :

$$q^2 = \frac{1}{18500} \text{ donc } q = 7,35215 \times 10^{-3}$$
$$p = 1 - q = 0,99264$$

Le risque R d'être hétérozygote est donc :

$$R = 2pq = 2 \times (1 - q) \times q = 2 \times \left(1 - \sqrt{\frac{1}{18500}}\right) \times \sqrt{\frac{1}{18500}}$$

$R = 0,0146$ (1 sur 70)

Question 110 : ENONCE

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 110 : CORRECTION

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 ?

- La mère est hétérozygote = Aa
- Le père a un risque d'être hétérozygote *a priori* de $2pq = 0,0146$
- Si les 2 parents sont hétérozygotes, l'enfant aura un risque d'être atteint = $1/4$

$$\text{Soit } R' = 1 \times 2pq \times \frac{1}{4} = 0,0146 \times \frac{1}{4} = 0,00365 = 0,365 \%$$

Probabilité que la mère soit hétérozygote

Probabilité que le père soit hétérozygote

Risque que l'enfant soit malade si les 2 parents sont hétérozygotes

Question 111 : CORRECTION

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

$$\text{Sur-risque} = \frac{0,00365}{1/18500} = 67,50$$

D'où l'intérêt du conseil génétique dans les familles !!!!

Merci pour votre attention !

Dr. Véronique TARDY-GUIDOLLET
veronique.tardy@chu-lyon.fr

Dr. Alexandre JANIN
alexandre.janin01@chu-lyon.fr