

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



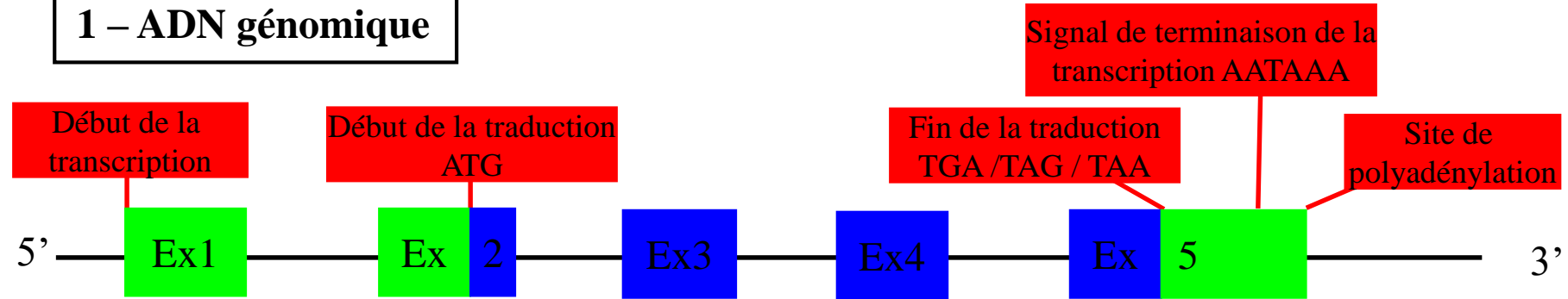
Université Claude Bernard



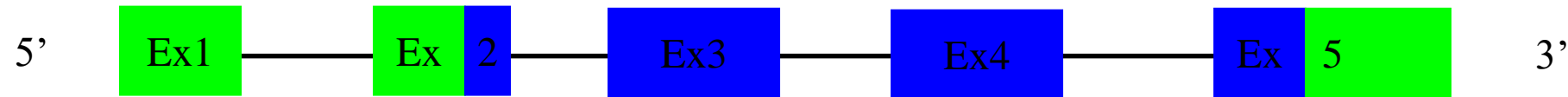
Quelques rappels

DU GENE A LA PROTEINE

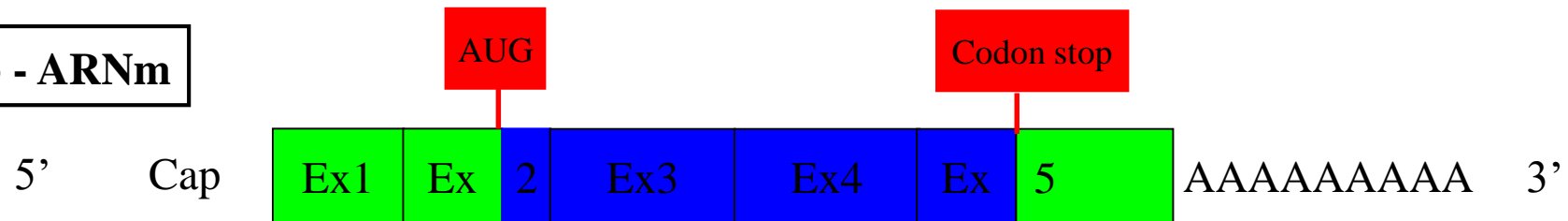
1 – ADN génomique



2 – Pré-ARNm ou transcrit primaire



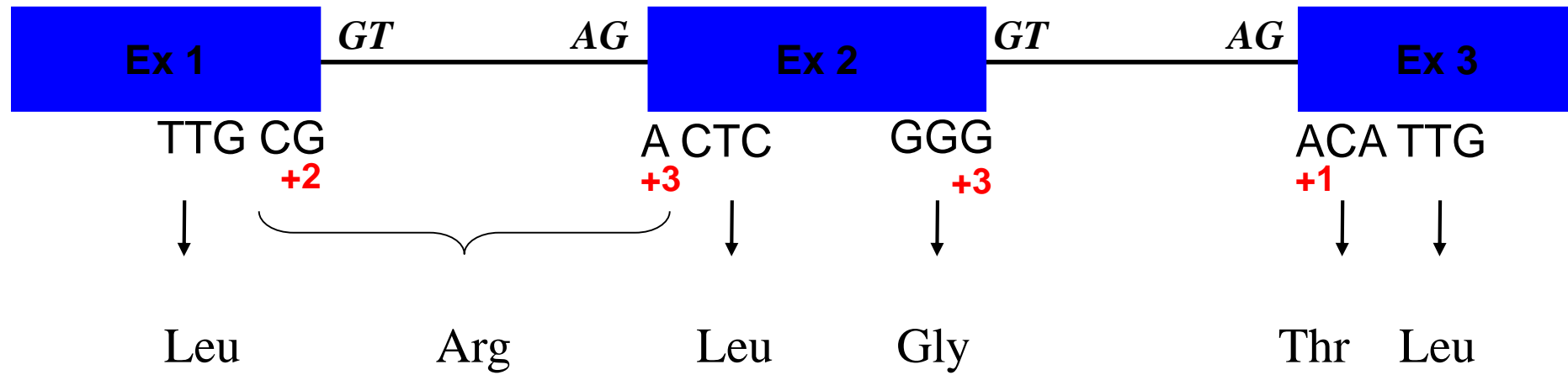
3 - ARNm



4 - Protéine



JUNCTION 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

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

- 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

Question 40 (1 point) : C

Le variant

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

- 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

Question 41 (2 points) : ENONCE

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

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

Question 42 (1 point) : ENONCE

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

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**

Question 42 (1 point) : ABD

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

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

Question 43 (1 point) : ENONCE

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**

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 prématuré.**

CCGGCGTCGGCGGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGACTgt
gagtgggaccgcgcgtggccgcggggcggggacccttgccggggggcggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaccttccttttttttttttagtatatg
M V A G M L G L R

Exon 2 partiellement codant

tccttggtttggccat()gcagactggcatgtttctctgtgatacttacatacttggtttaacactt	
cagGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA	
E E K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K	29
AGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCAC	
K V K K D K K E E K E G K H E P V Q P S A H	51
CACTCTGCTGAGCCCGCA (...) GAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTC	
H S A E P A (...) E G W T R K L K Q R K S G R S	116
TGCTGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAAgttaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg	
A G K Y D V Y L I N	126

Exon 3 codant

gagggcagggacaag (...) ctatggagagcctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtcccca
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G 146
ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC
D T S L D P (...) A A E K Y K H R G E G E R K D 460
ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC
I V S S S M P R P N R E E P V D S R T P V T 482
CGAGAGAGTTAGCTGACTTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA (...) 486
E R V S *

Exon 4 partiellement codant

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 prématuré.**

Séquence 1

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

Longueur de la protéine

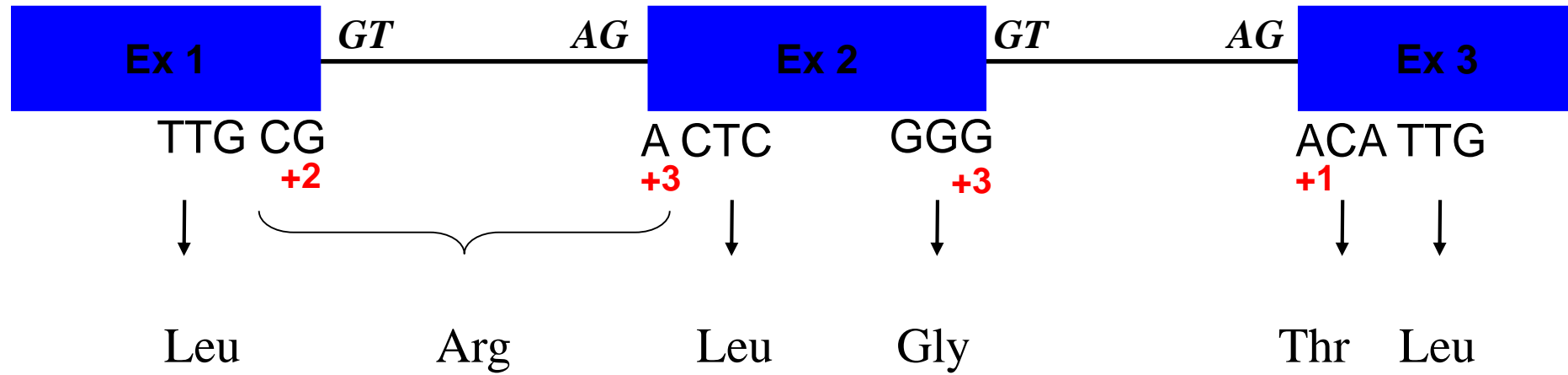
Longueur de l'ADNc

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 prématuré.

JUNCTION EXON - INTRON



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

CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTgt
gagtgggaccgcgcgtggccgcggggcggggacccttgccggggggcgggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgttagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaccttccttttttttttttagtatatg

M V A G M L G L R

tcctgggtttggccat (...) gcagactggcatgttctctgtgatacttacataacttgtttaacactt
cagGGAAGAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA

+3    K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K

AGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCAC

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

TGCTGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAAgttaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg

A G K Y D V Y L   +2

gagggcagggacaag (...) ctatggagagcctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtcccca

cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG

P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G

ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGAGAGCGCAAAGAC

D T S L D P (...) A A E K Y K H R G E G E R K D

ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC

I V S S S M P R P N R E E P V D S R T P V T

CGAGAGAGTTAGCTGACTTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA (...)

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 prématuré.

Début de la numérotation en nomenclature c.

Séquence 1

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

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 prématuré.

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 réplcatif 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**

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

```
CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTgt
gagtgggaccgcgcgtggccgcggggcggggacccttgccggggggcgggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaccttccttttttttttttagtatatg
    M V A G M L G L R 9
tcctggtttggccat (...) gcagactggcatgttctctgtgatacttacatacttgtttaacactt
cagGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA
    E E K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K 29
AGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCAC
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
TGCTGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAAgtagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
    A G K Y D V Y L I N 126
gagggcagggacaag (...) ctatggagagcctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtcccca
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
    P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G 146
ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGAGAGCGCAAAGAC
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
```

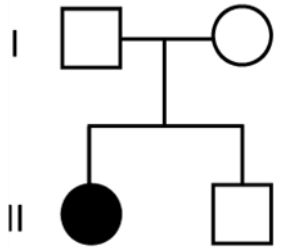
Affecte le site **accepteur** de l'intron 3

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 réplcatif 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

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

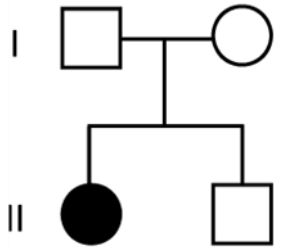
B Liée à l'X

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
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG 120
GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 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
GGGGAGGAGTTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC 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
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTCTGCCCCTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACCTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTTGCC 660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560

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

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG
GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTCTGCCCCTATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttaggcccagccagcagggacgatagcacgg
H S Y R
(...)gtccccgataagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACCTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTTGCC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttactttttaaaaagataaggttggttggttaa
N I T L P
(...)tttgcccttccagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA
(...)
GAATGTATTAAATATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG

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

Séquence 1 = ADNc	Exon1	Exon2	Exon3							
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC				60						
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG				120						
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG				180						
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC				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
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC										360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G										49
CCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC										420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R										69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCGTATGGCTC										480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L										89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGGCCGCCGCATC										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
GTTAACCAAAGTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC										660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A										149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA										720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L										169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA										780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E										189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA										840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q										209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG										900
R M G D *										213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA										960
(...)										
GAATGTATTAAATATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT										4500
TTTTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG										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)

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC	
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG	
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG	
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC	
	M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCTGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC	
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G	29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC	
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G	49
CCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC	
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R	69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCCTATGGCTC	
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L	89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC	
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I	109
CACAGCTACCGAGgtacggggcccggcgcttaggccccgaccagcagggacgatagcacgg	
H S Y R	
(...)gtcccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG	
	G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAAGTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC	
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A	149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttactttttaaaaagataaggttggttggttaa	
N I T L P	
(...)tttgcccttcagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA	
	V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA	
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E	189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA	
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q	209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG	
R M G D *	213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA	
(...)	
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT	
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG	

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

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG 120
GAGGTGCACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCCGCG 180
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGGAC 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
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAAGTGGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
CCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAAGTTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCCTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 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
GTTAACCAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560
```

Longueur de la protéine = 213 acides aminés

Longueur de la séquence codante
= 213 x 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)

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTGCGCTCGGTGAACTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCGTATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AATTTCGACGGCGAGCCCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGgtacggggcccgcgcttaggccccgacccagcagggacgatagcacgg
H S Y R +1
(...)gtcccgatagGTACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
+2 G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAAGTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGGC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttactttttaaaaagataaggttgttggttaa
N I T L P +1
(...)tttgccttccagTGTATCTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
+2 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
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG

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

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCGAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCCGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGGATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 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
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAAC TGGG 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCGCGGCCCGTCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGCTGCCCCGTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGGCGCGCATC 540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGTACGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCAAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 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

```

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGAC 240
                                M P R R A E N W D
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCGTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGGCGCCGCGCATC 540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACCTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGGC 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
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGTATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560|
    
```

Comment retrouver un variant sur la séquence avec la nomenclature ?

Possibilité n°2 :

- 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

- 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

- 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

```

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 240
                                M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAAGTGGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCAGGTATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCGTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCGCCGCATC 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
GTTAACCAAACTGAATTTATTTGTCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGGC 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
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560
    
```

Possibilité n°1 :

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

Possibilité n°2 :

407/3 = 135,67. C'est donc la deuxième base du 136^{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)

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG
GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
                                M P R R A E N W D      9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G      29
GGGGAGGAGTCCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G      49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R      69
GAGCCCTCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCGTATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L      89
AACTTCGACGGCGAGCCGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I     109
CACAGCTACCGAGgtacggggcccgcgcttagggcccgacccagcagggacgatagcacgg
H S Y R
(...)gtcccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
                                G H L W L F R D A G T H D G L L     129
GTAAACCAAATGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGGC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A     149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttactttttaaaaagataagggttgttggttaa
N I T L P
(...)tttgcccttccagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
                                V Y T L K E R C L Q V V R S L     169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E     189
GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q     209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG
R M G D *                                  213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGCTCA
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG
```

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)

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG
GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
                                M P R R A E N W D      9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G      29
GGGGAGGAGTCCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G      49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R      69
GAGCCCTCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGCTGCCCGTATGGCTC
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L      89
AACTTCGACGGCGAGCCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I      109
CACAGCTACCGAGgtacggggccggcgcttagggcccgacccagcagggacgatagcacgg
H S Y R
(...)gtcccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
G H L W L F R D A G T H D G L L      129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGGC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A      149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttactttttaaaaagataagggttgttggttaa
N I T L P
(...)tttgcccttcagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
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
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG
R M G D *      213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG
```

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)

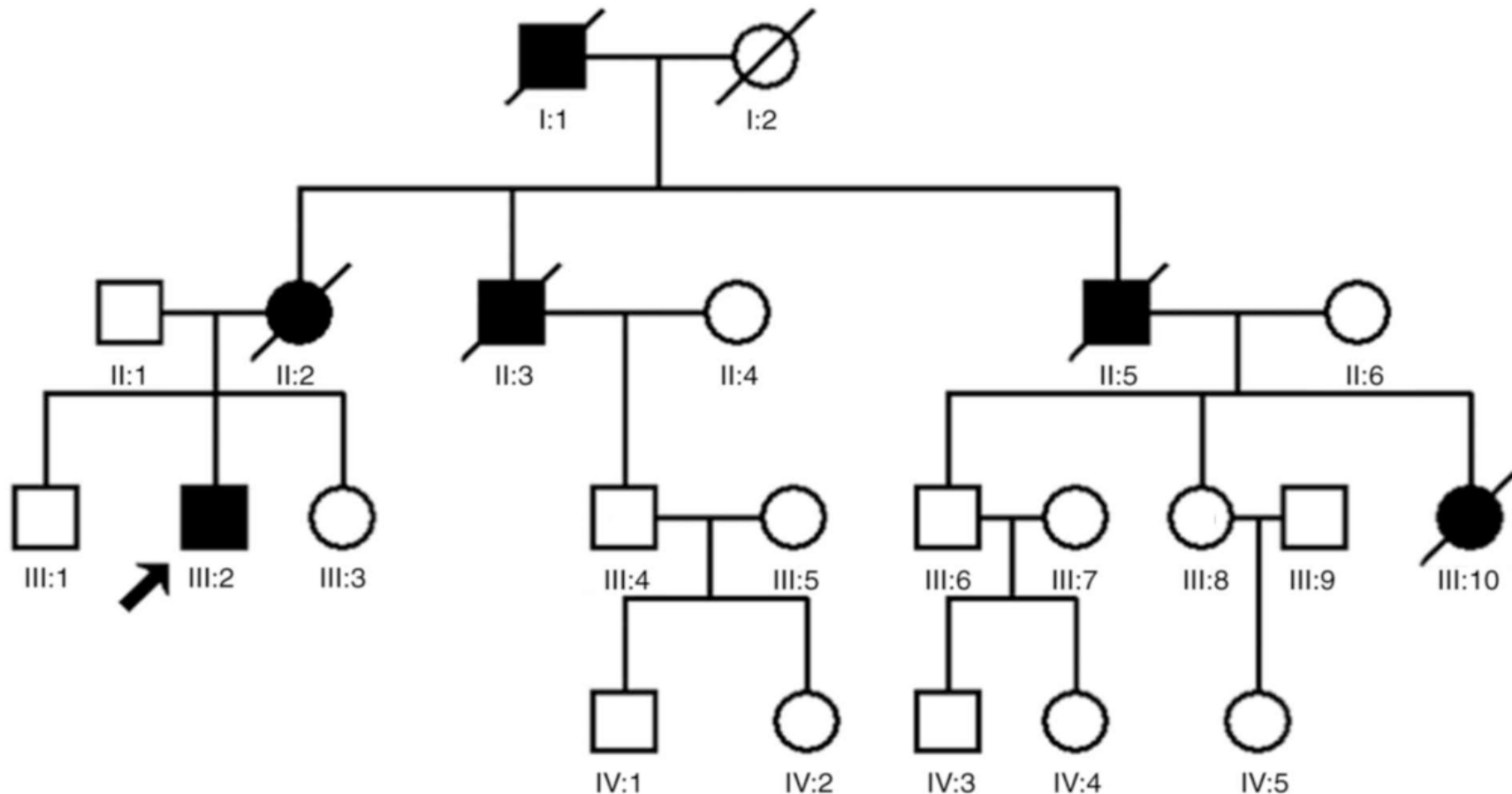
Question 72 (3 points) : CORRECTION BCE

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 :

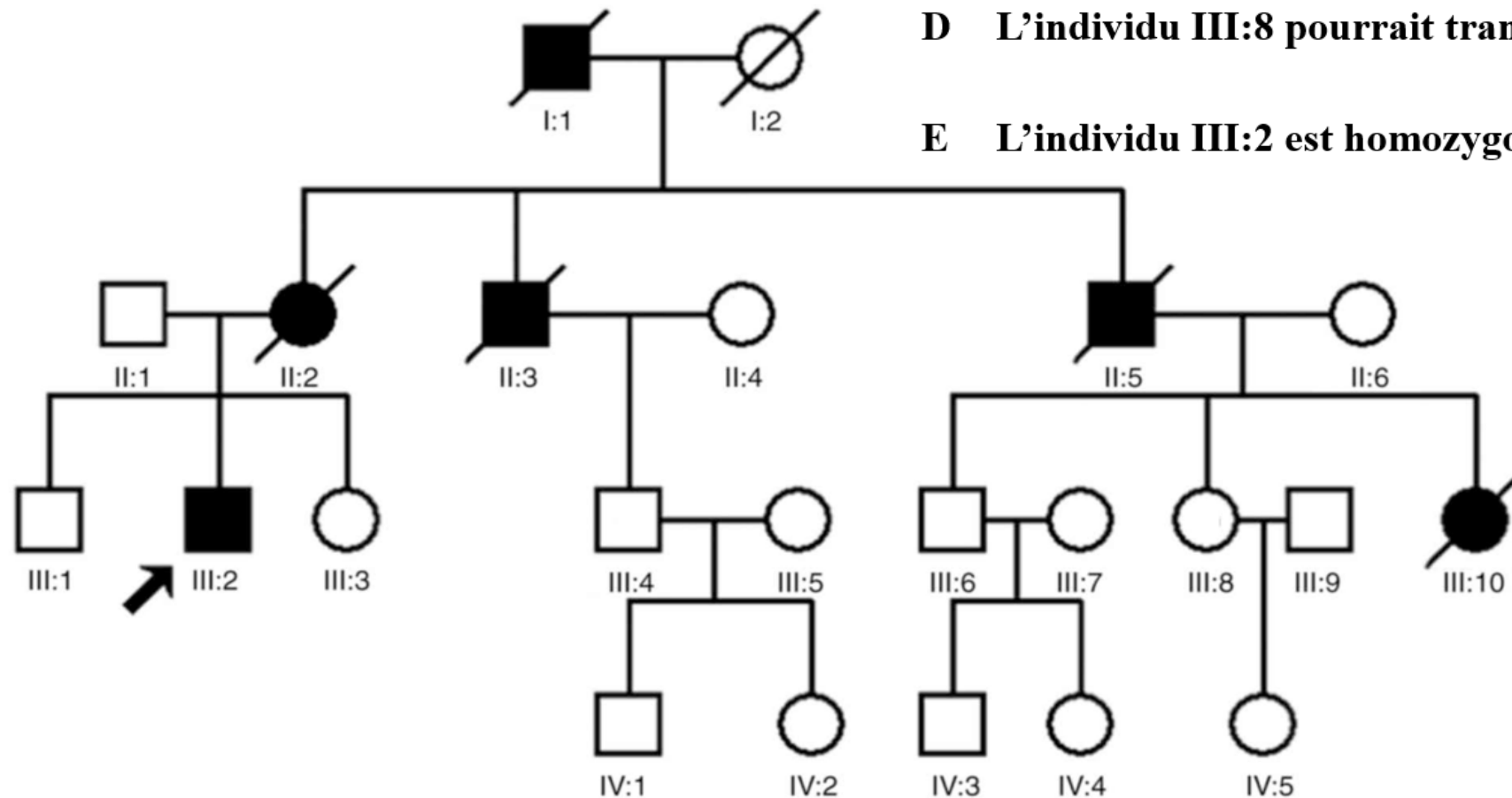


Question 73 (2 points) : ENONCE

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



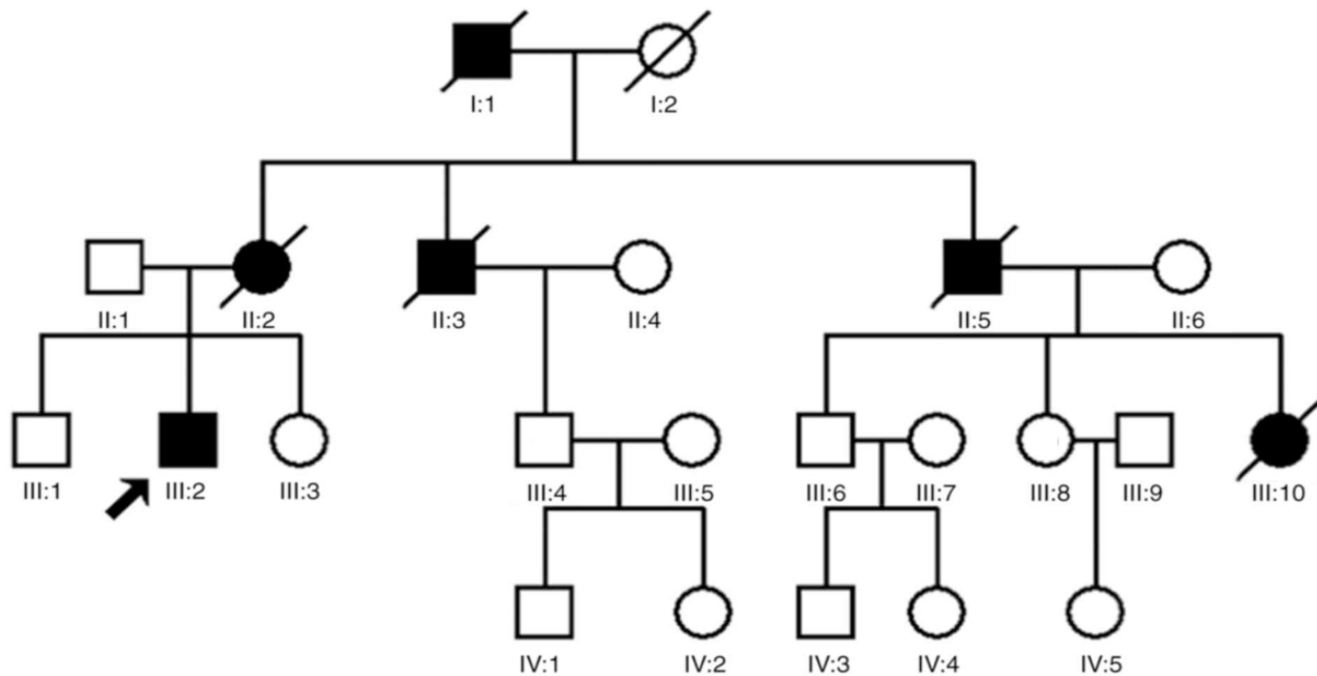
A La transmission est de type autosomique récessive

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

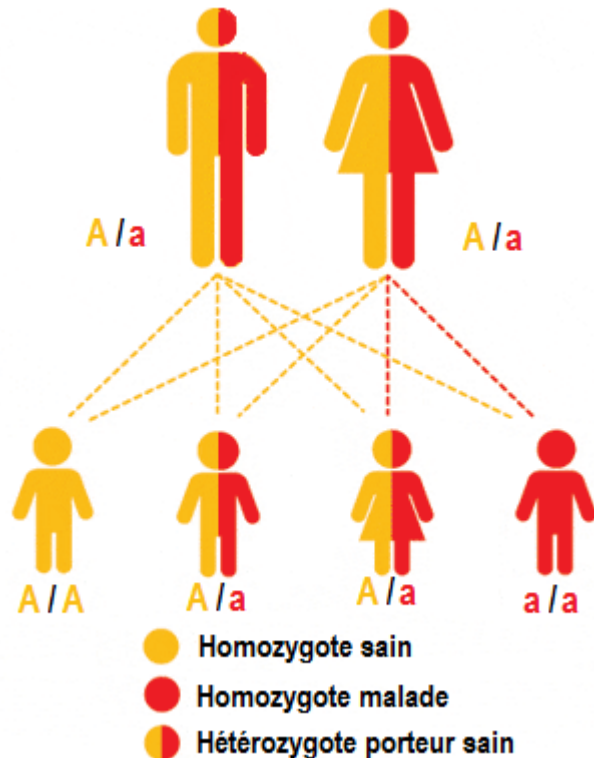
Quel serait le risque pour le couple d'avoir un 2^{ème} enfant atteint de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase ?

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 liée 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 :

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

Le risque R d'être hétérozygote est donc :

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

$$R = 0,0146 \text{ (1 sur 70)}$$

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 = $1/4$

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

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



Université Claude Bernard



Lyon 1