

**Enseignements dirigés LYON-EST
PASS 2024-2025 UE2**

Biologie Moléculaire

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

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

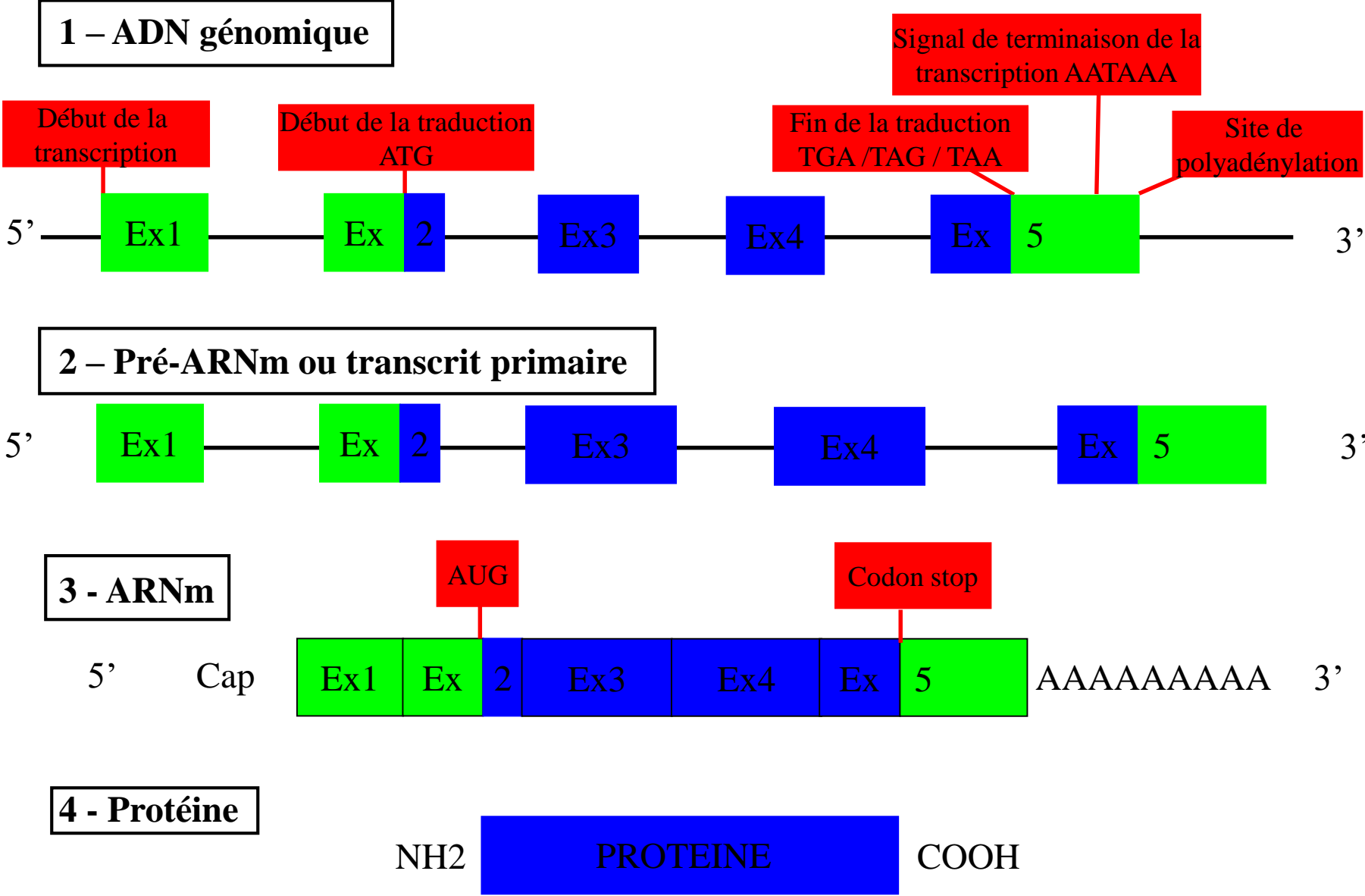


Université Claude Bernard

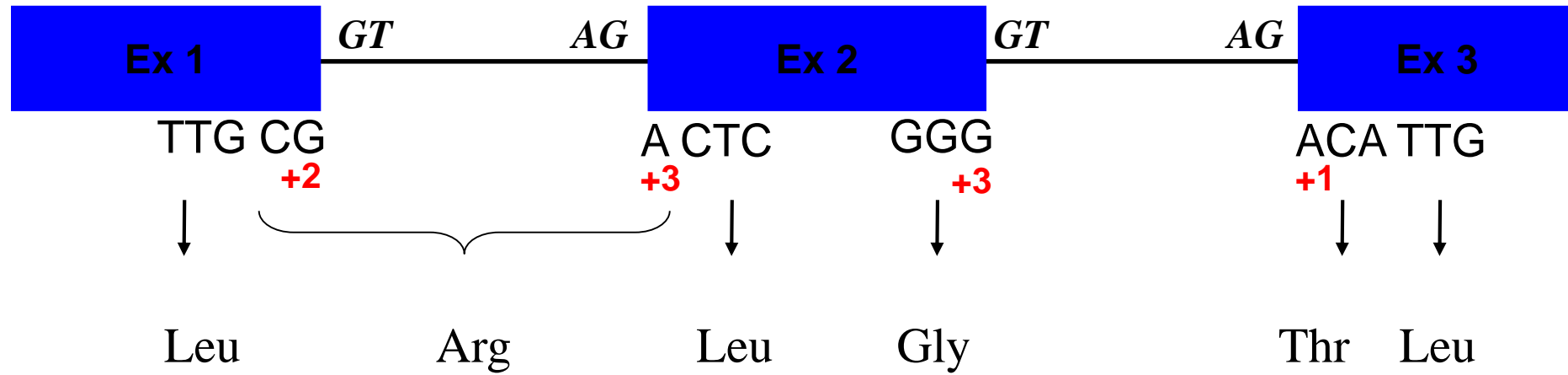


Quelques rappels

DU GENE A LA PROTEINE



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 ubiquitinyllée 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
A revoir en ED avec le Pr. Jonathan LOPEZ (voir son cours)

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 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.**

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

CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
 AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGACTgt
 gagtgggaccgcccgtggccgcgggcggggacccttgcggggggcggg (...)

Exon 1 non codant

ctccccagaataca
 ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
 CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
 TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaccttcccccttttttttttttagtatatg
 M V A G M L G L R

Exon 2 partiellement codant

9

tcctgggtttggccat()gcagactggcatgttctctgtgatacttacatacttgtttaacactt
 cagGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA

29

E E K S E D Q D L Q G L K D K P L K F K
 AGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCAC
 K V K K D K K E E K E G K H E P V Q P S A H

51

Exon 3 codant

CACTCTGCTGAGCCCGCA (...) GAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTC
 H S A E P A (...) E G W T R K L K Q R K S G R S
 TGCTGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAAgtagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
 A G K Y D V Y L I N

116

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

460

Exon 4 partiellement codant

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 *

482

486

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 prématuré.**

Séquence 1

```
CCGGCGTCGGCGGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA 65
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGACTGC 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
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
GCCCCAGAGGCAGGCAAAGCAGAGACATCAGAAGGGTCAGGCTCCGCCCCGGCTGTGCCGGAAG 455
P A E A G K A E T S E G S G S A P A V P E 77
CTTCTGCCTCCCCAAACAGCGGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGGACCCATGTATGATGACCCC 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
TCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCCTAATGATTTTACTTCACGGTAACTGGGAGAGGG 715
F E K V G D T S L D P N D F D F T V T G R G 163
(...)
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

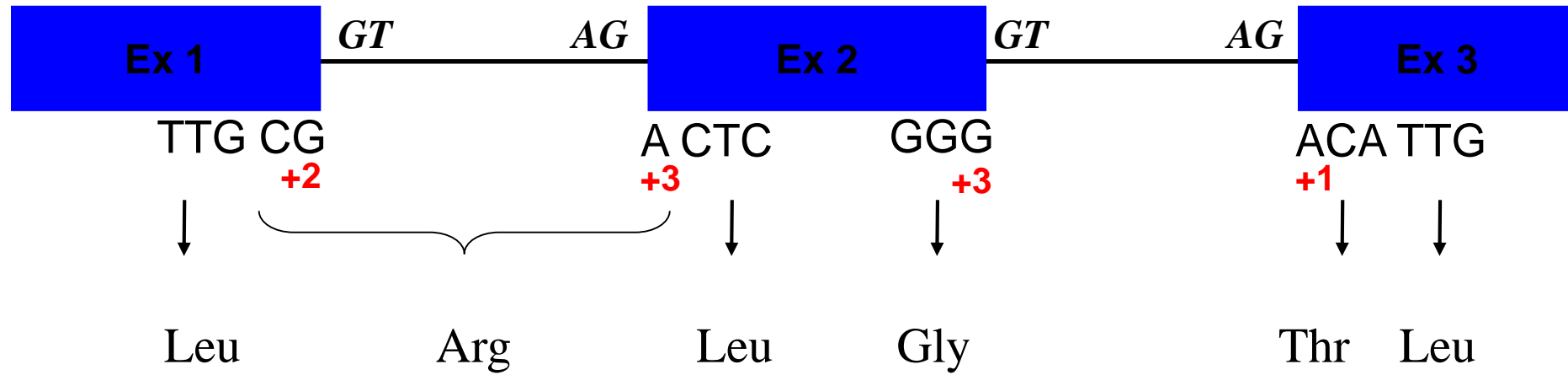
Longueur de l'ADNc

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)

CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGACTgt
gagtgggaccgcccgtggcccgcggggcggggacccttgcccggggggcggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaaccttccttttttttttttagtatatg

M V A G M L G L R

tcctggtttggccat (...) gcagactggcatgttctctgtgatacttacatacttgtttaacactt
cagGGAAGAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA

+3 ← E E 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 I N +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 (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGAGCGCAAAGAC

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
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCCGAGGAGGAGGAGGAGGCCGAGGAGGAGAGACTGC      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
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
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
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGACTgt
gagtgggaccgcccgtggcccgcggggcggggacccttgcccggggggcggg (...) ctccccagaataca
ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaaccttccttttttttttttagtatatg
    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
TGCTGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAAgtaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
    A G K Y D V Y L I N                                   126
gagggcagggacaag (...) ctatggagagcctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtcccca
cagTCCCCAGSGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
    P Q G K A F R S K V E L I A Y F E K V G             146
ACACATCCCTGGACCCT (...) GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC
D T S L D P (...) A A E K Y K H R G E G E R K D         460
ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC
I V S S S M P R P N R E E P V D S R T P V T           482
CGAGAGAGTTAGCTGACTTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA (...)
    E R V S *                                           |486
```

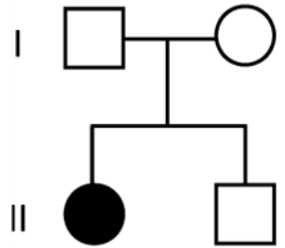
Affecte le site **accepteur** de l'intron 3

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 répliatif vers l'arrière
- C** Entraîne un décalage du cadre de lecture lors de la traduction
- D** Conduit à une édition de l'ARNm par une cytidine désaminase
- E** Conduit à une protéine tronquée

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

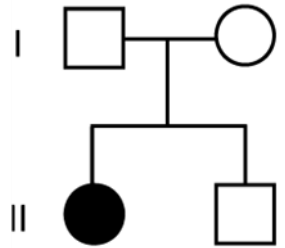
B Liée à l'X

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
 TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG 120
 GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCC GCGG 180
 CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGA AACTGGGAC 240
 M P R R A E N W D 9
 GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
 E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
 GGGGAGGAGTCCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC 360
 G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
 GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTGCGCTCGGTGA AACTCGCGC 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
 AACTTCGACGGCGAGCCGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCGCCGCATC 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
 GTTAACCAA AACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 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
 GTC AAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 780
 V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
 GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
 D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
 CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
 R M G D * 213
 TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
 (...) GAATGTATTA AATATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTTT 4500
 TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTA AATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 9
 TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG 29
 GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCC GCGG 49
 CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGA AACTGGGAC 69
 M P R R A E N W D 9
 GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 29
 E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
 GGGGAGGAGTCCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC 49
 G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
 GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTGCGCTCGGTGA AACTCGCGC 69
 A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
 GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCGTATGGCTC 89
 E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
 AACTTCGACGGCGAGCCGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCGCCGCATC 109
 N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
 CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttagggcccagccagcagggacgatagcacgg
 H S Y R
 (...)gtccccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
 G H L W L F R D A G T H D G L L 129
 GTTAACCAA AACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 149
 V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
 AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttactttttaa aagataaggttggttggttaa
 N I T L P
 (...)tttgcccttccagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
 V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
 GTC AAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 189
 V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
 GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 209
 D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
 CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 213
 R M G D * 213
 TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA
 (...) GAATGTATTA AATATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTTT 4500
 TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTA AATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560

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

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

Séquence 1 = ADNc

Exon1

Exon2

Exon3

```

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 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
GGGGAGGAGTCCGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC 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
GAGCCCTCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCTGTGCTGCCCGTATGGCTC 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
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
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 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)

```

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGGAC
                                     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
GGGGAGGAGTCCGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
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
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
H S Y R
(...)gtccccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
                                     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
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG

```

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

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG 120
GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 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
GGGAGGAGTCCGGCCCGGAGGAGTCCGGCCCCGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAAGTGGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTGCGCTCGGTGAAGTCCGCGC 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
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
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
GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 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
(...)
GAATGTATTAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG 4560

213



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)

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
 TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG
 GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
 CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
 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
 GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCCGAGGAACTGGGC
 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
 AACTTCGACGGCGAGCCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCGCCGCATC
 N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
 CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttaggcccgacccagcagggacgatagcacgg
 H S Y R → +1
 (...)gtcccgataggtCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
 +2 ↙ G H L W L F R D A G T H D G L L 129
 GTTAACCAAAGTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGGC
 V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
 AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttactttttaaaagataaggttgttggtaa
 N I T L P → +1
 (...)tttgccttccagTGTACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
 +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
 (...)
 GAATGTATTAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
 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
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCGAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGATGCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGGAC 240
      M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCCTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 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
CCCAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGCGCCGCGCCCGTGTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 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
AACTTCGACGGCGAGCCGCGAGCCCTACCCAACGCTGCCGCTGGCACGGGCCGCGCATC 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
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
GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 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
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 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

```

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGAC 240
                                M P R R A E N W D
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAAGTGGGC 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
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
GTTAACCAAATGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 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
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCTTAGTTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTAAATACATTAAATGGTGGTGGAGTAAAGGAAATAG 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

```

CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCC GCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGA ACTGGGAC 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
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGA ACTGGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTGCGCTCGGTGA ACTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCCGTGCTGCCCGTATGGCTC 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
GTTAACCAA ACTGAATTTATTTGTCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTGGC 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
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTTCAAAGTGTCTCA 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)

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG
GAGGTGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGGAC
          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
GGGGAGGAGTCCGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
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
AACTTCGACGGCGAGCCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCCGGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttaggccccgacccagcagggacgatagcacgg
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
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttacttttttaaaaagataagggttgttggtaa
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
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA
(...)
GAATGTATTAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG
```

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)

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGGAAGACTACG
GAGGTGCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAAGTGGGAC
          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
GGGGAGGAGTCCGGCCGCCGAGGAGTCCGGCCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGTGCGCTCGGTGAAGTCCGCGC
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
AACTTCGACGGCGAGCCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCCGGCATC
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttaggccccgaccagcagggacgatagcacgg
H S Y R
(...)gtcccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
          G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGGC
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttacttttttaaaaagataagggttgtgtgtaa
N I T L P
(...)tttgccttccagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
          V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA
(...)
GAATGTATTAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTAAATACATTAATGGTGTGAGTAAAGGAAATAG
```

Variant V4 c.341-8_343del

Variant d'épissage :

Nomenclature en -1/-2 → site accepteur

Nomenclature en +1/+2 → site donneur

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

341/3 = 2^{ème} base du codon 114

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

→ Le variant V4 affecte le site accepteur de l'intron 2 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
Exon 1 termine par un +1 (G) en phase avec exon 2 qui commence par un +2 (AC)

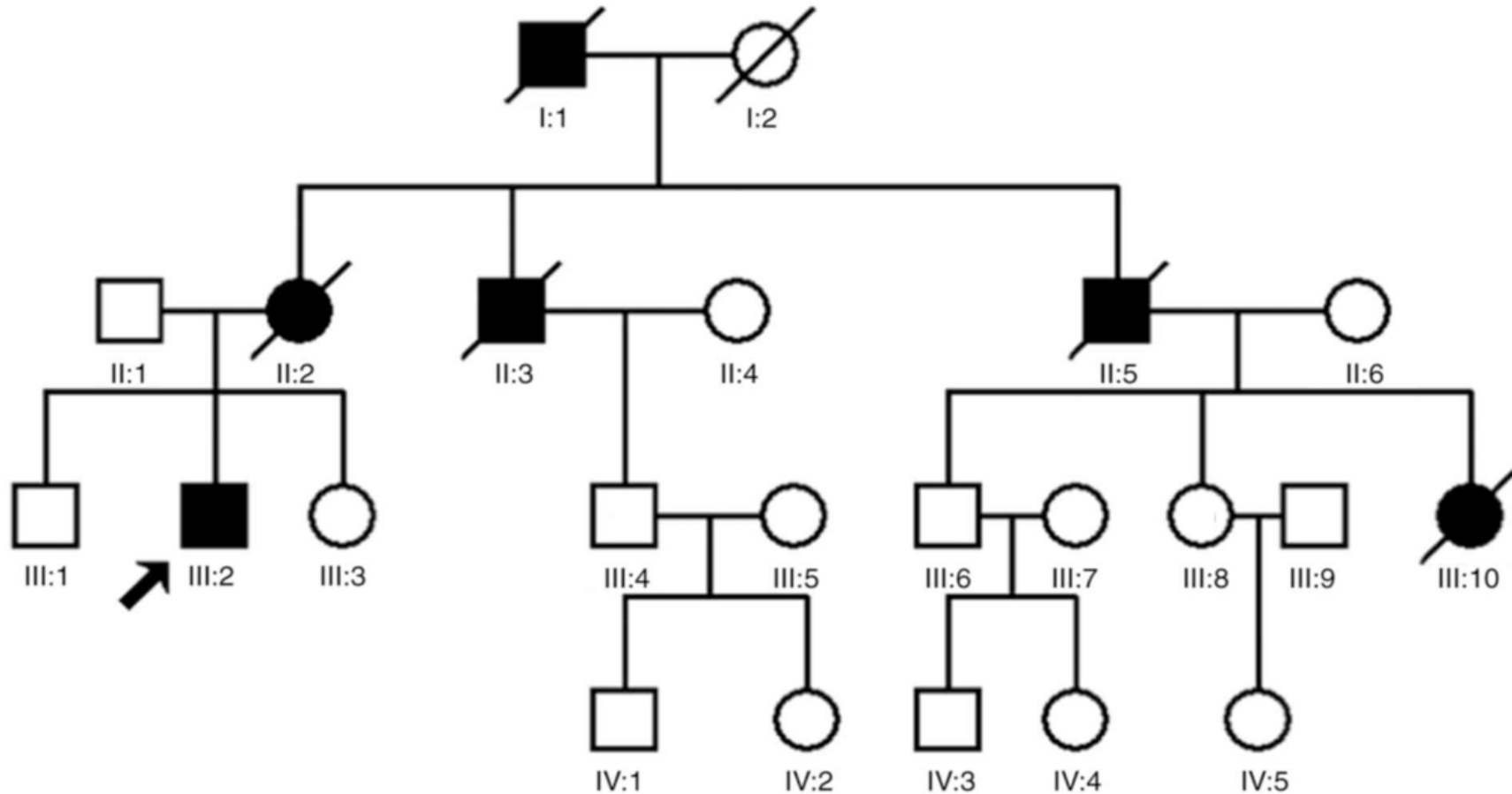
Question 72 (3 points) : CORRECTION BCE

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 :

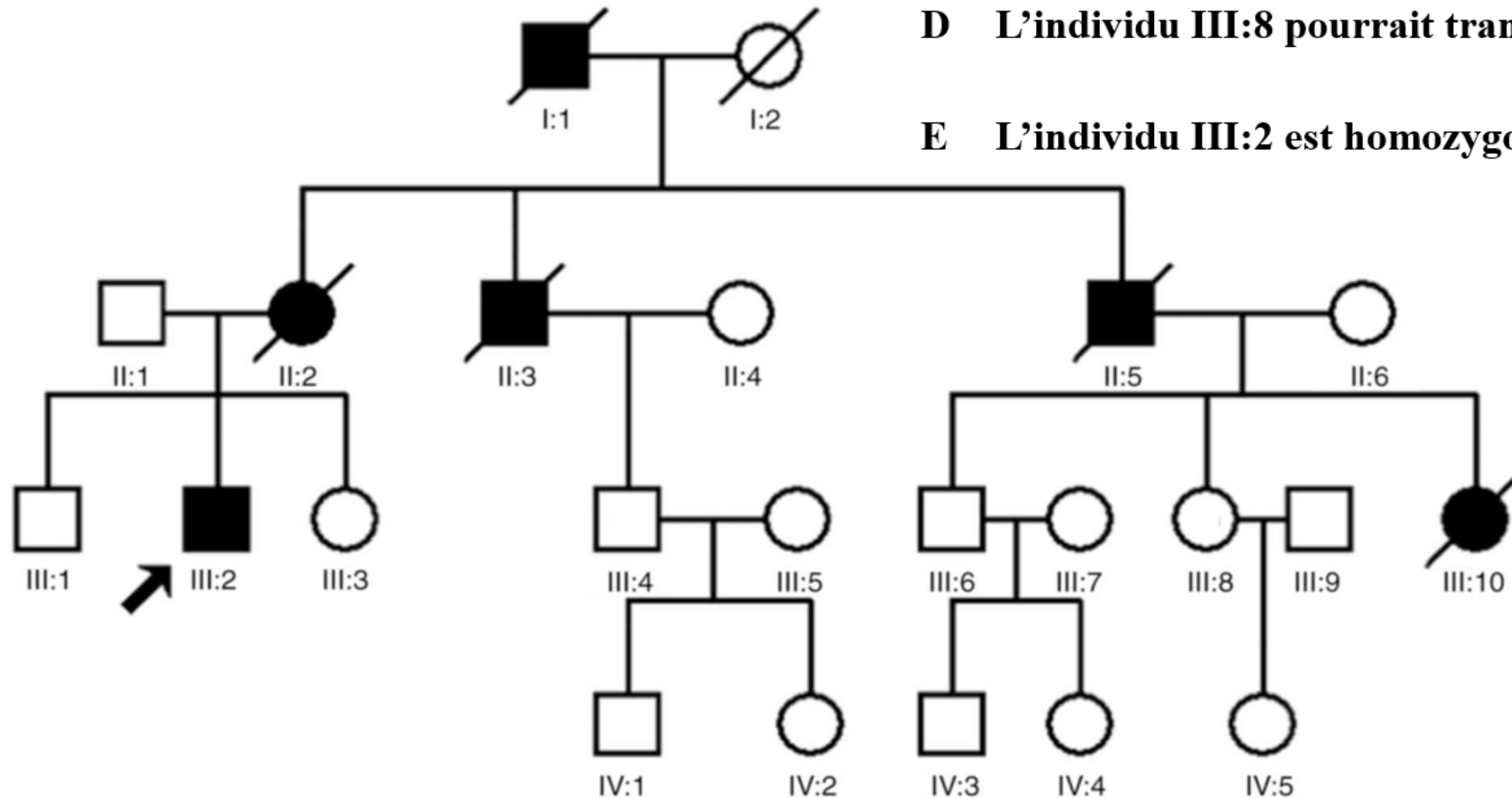


Question 73 (2 points) : ENONCE

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



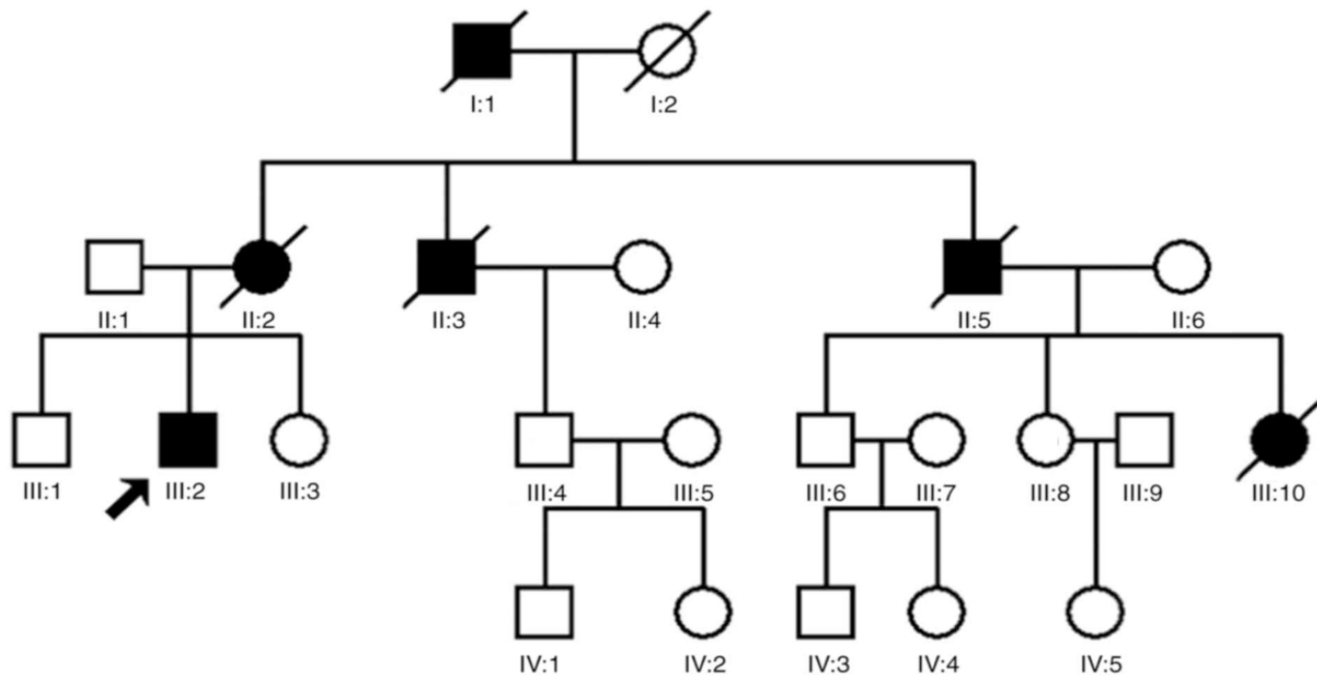
A La transmission est de type autosomique récessive

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 incidence en France d'environ 1/18500 (bilan établi en 2015 par l'Association Nationale du dépistage néonatal).

En l'absence de traitement, cette maladie peut entraîner une perte de sel chez le nouveau-né la deuxième semaine avec déshydratation et décès en l'absence de dépistage néonatal et chez la fille une variation du développement génital due à l'excès d'androgènes pendant la vie fœtale. Un traitement substitutif à vie est nécessaire. La forme modérée dite non classique est plus fréquente mais son incidence n'est pas connue du fait des formes méconnues ou asymptomatiques chez l'homme.

Question 108 : ENONCE

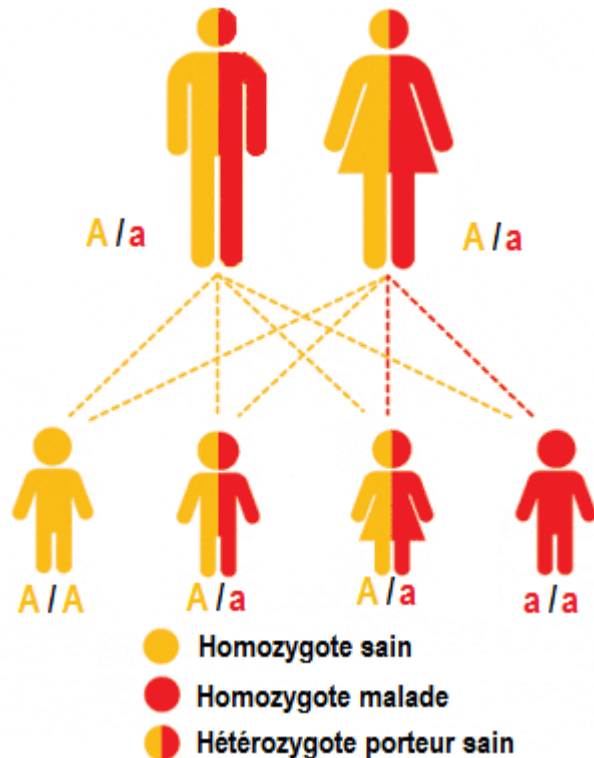
Quel serait le risque pour le couple d'avoir un 2^{ème} enfant atteint de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase ?

Question 108 : CORRECTION

Quel serait le risque pour le couple d'avoir un 2^{ème} 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 :

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

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

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

