Enseignements dirigés LYON-EST
PASS 2023-2024 UE2

Biologie Moléculaire

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

Pr. Pascale COHEN
pascale.cohen@univ-lyon1.fr

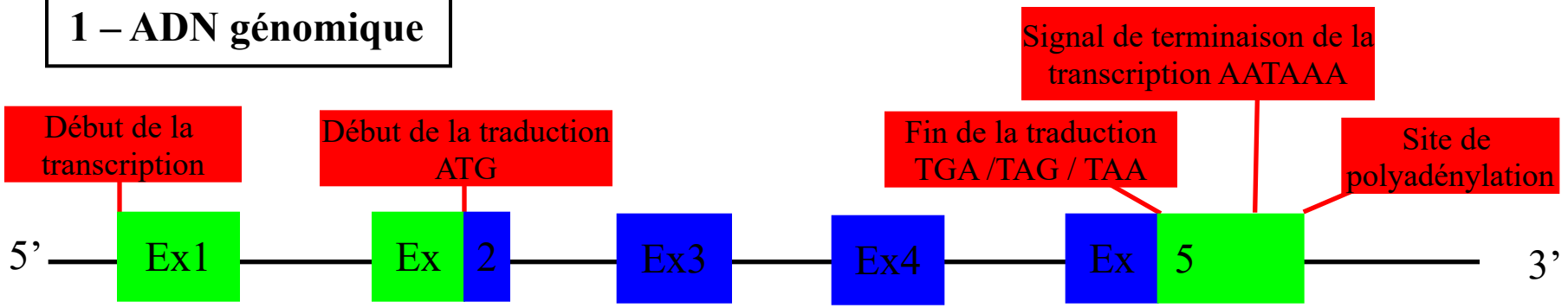
Hospices Civils de Lyon

Université Claude Bernard Lyon 1

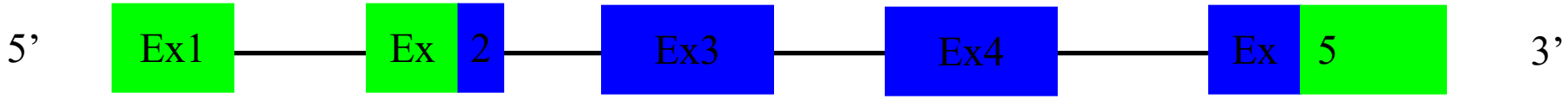
Quelques rappels

DU GENE A LA PROTEINE

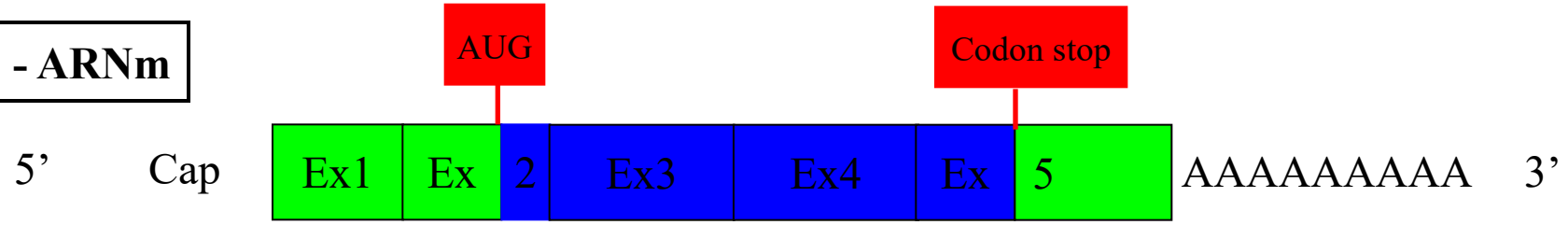
1 – ADN génomique



2 – Pré-ARNm ou transcrit primaire



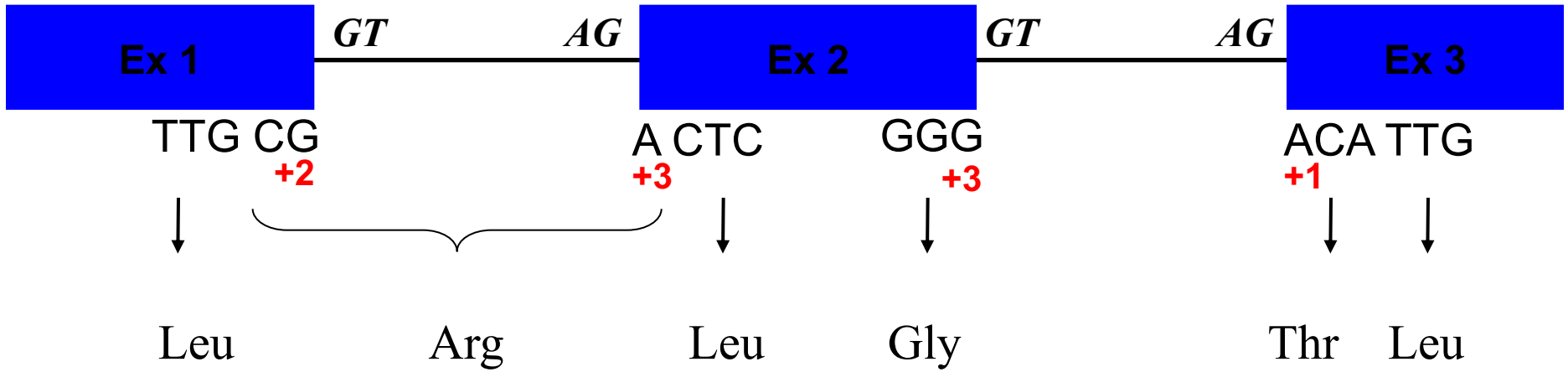
3 - ARNm



4 - Protéine



JONCTION EXON - INTRON



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

Enoncés

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

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

Question 40 (1 point) : ENONCE

Le variant

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

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

Question 42 (1 point) : ENONCE

Le variant V3

A Conduit à une surexpression de la protéine MET

B Peut être détecté par FISH ou PCR quantitative

C Est lié à une recombinaison inégale entre les chromosomes 7 et 11

D Conduit à une hyperactivation de la voie des MAPK

E Peut être considéré comme un polymorphisme de structure

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

Question 42 (1 point) : ABD

Le variant V3

A Conduit à une surexpression de la protéine MET

B Peut être détecté par FISH ou PCR quantitative

C Est lié à une recombinaison inégale entre les chromosomes 7 et 11

D Conduit à une hyperactivation de la voie des MAPK

E Peut être considéré comme un polymorphisme de structure

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'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

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)

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

Exon 1 non codant

Exon 2 partiellement codant

Exon 3 codant

Exon 4 partiellement codant

Conclusion : Les 4 exons ne sont pas codants

Question 45 (1 point) : ENONCE

L'analyse des séquences 1 et 2 permet d'affirmer que :

A **Le gène *MECP2* contient quatre exons codants**

B **L'ADN complémentaire de *MECP2* contient 1687 nucléotides**

C **La protéine MECP2 compte 486 acides aminés**

D **L'épissage alternatif de l'exon 3 conduit à un décalage du cadre de lecture lors de la traduction**

E **La mutation c.382C>T crée un codon STOP prématuré.**

Séquence 1

```
CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA    65
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTGC   130
TCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTCCTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCT   195
TGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGATTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGGGAAGAAA   260
                                  M  V  A  G  M  L  G  L  R  E  E     12
AGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAAAGGTGAAGAAA   325
K  S  E  D  Q  D  L  Q  G  L  K  D  K  P  L  K  F  K  K  V  K  K     33
GATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCACCACTCTGCTGA   390
 D  K  K  E  E  K  E  G  K  H  E  P  V  Q  P  S  A  H  H  S  A  E     55
GCCCGCAGAGGCAGGCAAAGCAGAGACATCAGAAGGGTCAGGCTCCGCCCCGGCTGTGCCGGAAG   455
  P  A  E  A  G  K  A  E  T  S  E  G  S  G  S  A  P  A  V  P  E     77
CTTCTGCCTCCCCCAAACAGCGGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGGACCCATGTATGATGACCCC   520
A  S  A  S  P  K  Q  R  R  S  I  I  R  D  R  G  P  M  Y  D  D  P     98
ACCCTGCCTGAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTCTGCTGGGAAGTA   585
 T  L  P  E  G  W  T  R  K  L  K  Q  R  K  S  G  R  S  A  G  K  Y    120
TGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACT   650
  D  V  Y  L  I  N  P  Q  G  K  A  F  R  S  K  V  E  L  I  A  Y     142
TCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCCTAATGATTTTGACTTCACGGTAACTGGGAGAGGG   715
F  E  K  V  G  D  T  S  L  D  P  N  D  F  D  F  T  V  T  G  R  G    163
(...)
CAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGACCGAGAGAGTTAGCTGACTT  1690
P  R  P  N  R  E  E  P  V  D  S  R  T  P  V  T  E  R  V  S  *       486
TACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAAAGGCAGCTGTTGTCTCTTCTCCTTATG  1755
(...)
GTAAACCTGTCTGAATGTACCTGTATACGTTTCAAAAACACCCCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAA 10305
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**

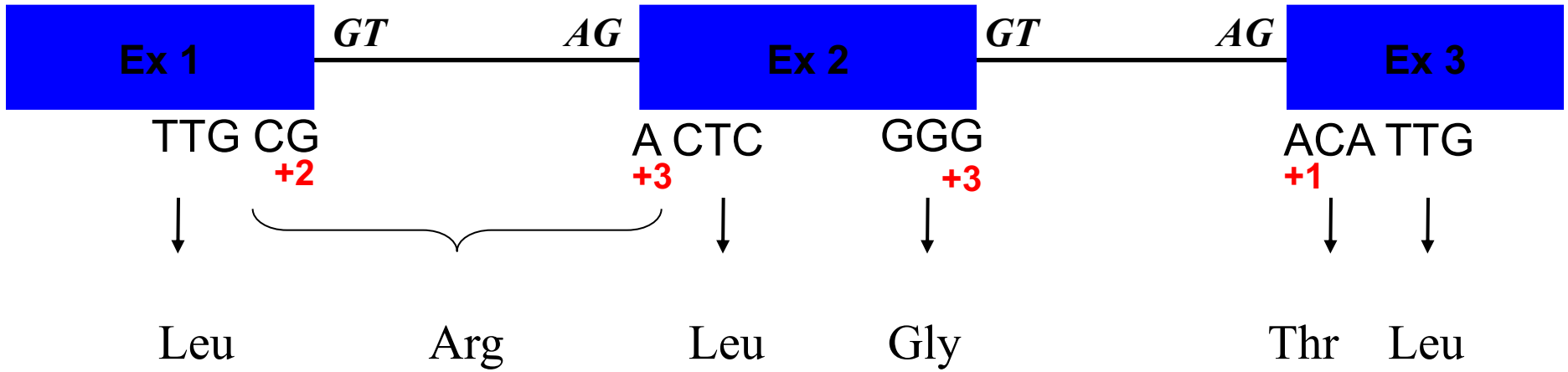
B **L'ADN complémentaire de *MECP2* contient 1687 nucléotides**

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.**

JONCTION EXON - INTRON



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

```
CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTgt
gagtgggaccgccgtggccgcgggcggggaccttgccgggggggcggg(...)ctccccagaataca
ccttgcttctgtagaccagctccaacaggattccagGCTCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTC
CTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCTTGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGA
TTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGgtaagtaaccttccttttttttttttttagtatatg
     M  V  A  G  M  L  G  L  R                                      9
tcctggtttggccat(...)gcagactggcatgttctctgtgatacttacatacttgtttaacactt
cagGGAAGAAAAGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAA
+3 E  E  K  S  E  D  Q  D  L  Q  G  L  K  D  K  P  L  K  F  K     29
AGGTGAAGAAAGATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCAC
K  V  K  K  D  K  K  E  E  K  E  G  K  H  E  P  V  Q  P  S  A  H   51
CACTCTGCTGAGCCCGCA(...)GAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTC
 H  S  A  E  P  A (...) E  G  W  T  R  K  L  K  Q  R  K  S  G  R  S  116
TGCTGGGAAGTATGATGTGTATTTGATCAAgtaagtaagagcaactcctatctctacagggcagg
  A  G  K  Y  D  V  Y  L  I  N  +2                                  126
gagggcagggacaag(...)ctatggagagcctctaattgttccttgtgtctttctgtttgtcccca
cagTCCCCAGGGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACTTCGAAAAGGTAGGCG
     P  Q  G  K  A  F  R  S  K  V  E  L  I  A  Y  F  E  K  V  G    146
ACACATCCCTGGACCCT(...)GCCGCAGAAAAGTACAAACACCGAGGGGAGGGAGAGCGCAAAGAC
D  T  S  L  D  P (...) A  A  E  K  Y  K  H  R  G  E  G  E  R  K  D   460
ATTGTTTCATCCTCCATGCCAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGAC
 I  V  S  S  S  M  P  R  P  N  R  E  E  P  V  D  S  R  T  P  V  T   482
CGAGAGAGTTAGCTGACTTTACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAA(...)
  E  R  V  S  *                                                      486
```

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

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

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

```
CCGGCGTCGGCGGCGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAAAGCCGTCCGGAA    65
AATGGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCGCCGAGCGGAGGAGGAGGAGGAGGCGAGGAGGAGAGACTGC   130
TCCATAAAAATACAGACTCACCAGTTCCTGCTTTGATGTGACATGTGACTCCCCAGAATACACCT   195
TGCTTCTGTAGACCAGCTCCAACAGGATTCCATGGTAGCTGGGATGTTAGGGCTCAGGGAAGAAA   260
                              M  V  A  G  M  L  G  L  R  E  E      12
AGTCAGAAGACCAGGACCTCCAGGGCCTCAAGGACAAACCCCTCAAGTTTAAAAAGGTGAAGAAA   325
K  S  E  D  Q  D  L  Q  G  L  K  D  K  P  L  K  F  K  K  V  K  K     33
GATAAGAAAGAAGAGAAAGAGGGCAAGCATGAGCCCGTGCAGCCATCAGCCCACCACTCTGCTGA   390
 D  K  K  E  E  K  E  G  K  H  E  P  V  Q  P  S  A  H  H  S  A  E     55
GCCCGCAGAGGCAGGCAAAGCAGAGACATCAGAAGGGTCAGGCTCCGCCCCGGCTGTGCCGGAAG   455
  P  A  E  A  G  K  A  E  T  S  E  G  S  G  S  A  P  A  V  P  E      77
CTTCTGCCTCCCCCAAACAGCGGCGCTCCATCATCCGTGACCGGGGACCCATGTATGATGACCCC   520
A  S  A  S  P  K  Q  R  R  S  I  I  R  D  R  G  P  M  Y  D  D  P     98
ACCCTGCCTGAAGGCTGGACACGGAAGCTTAAGCAAAGGAAATCTGGCCGCTCTGCTGGGAAGTA   585
 T  L  P  E  G  W  T  R  K  L  K  Q  R  K  S  G  R  S  A  G  K  Y   120
TGATGTGTATTTGATCAATCCCCAGGGAAAAGCCTTTCGCTCTAAAGTGGAGTTGATTGCGTACT   650
  D  V  Y  L  I  N  P  Q  G  K  A  F  R  S  K  V  E  L  I  A  Y     142
TCGAAAAGGTAGGCGACACATCCCTGGACCCTAATGATTTTGACTTCACGGTAACTGGGAGAGGG   715
F  E  K  V  G  D  T  S  L  D  P  N  D  F  D  F  T  V  T  G  R  G    163
(...)
CAAGGCCAAACAGAGAGGAGCCTGTGGACAGCCGGACGCCCGTGACCGAGAGAGTTAGCTGACTT  1690
P  R  P  N  R  E  E  P  V  D  S  R  T  P  V  T  E  R  V  S  *       486
TACACGGAGCGGATTGCAAAGCAAACCAACAAGAATAAAGGCAGCTGTTGTCTCTTCTCCTTATG  1755
(...)
GTAAACCTGTCTGAATGTACCTGTATACGTTTCAAAAACACCCCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAA 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 réplicatif vers l'arrière**

C **Entraine un décalage du cadre de lecture lors de la traduction**

D **Conduit à une édition de l'ARNm par une cytidine désaminase**

E **Conduit à une protéine tronquée**

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

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

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

Question 46 (2 points) : CE

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

A **Supprime le site donneur d'épissage de l'intron 3**

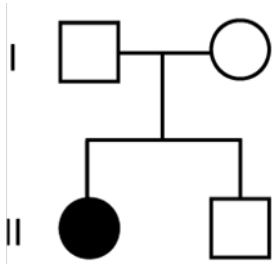
B **Conduit à un dérapage réplicatif vers l'arrière**

C **Entraine un décalage du cadre de lecture lors de la traduction**

D **Conduit à une édition de l'ARNm par une cytidine désaminase**

E **Conduit à une protéine tronquée**

Question 47 (2 points) : ENONCE



L'étude de la famille de Naomi C* retrouve le mode de ségrégation de la maladie présenté ci-dessous. La délétion de *MECP2* n'a pas été retrouvée chez ses parents. Il s'agit d'une altération moléculaire :

A Autosomique

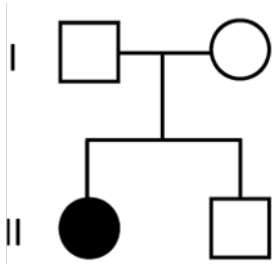
B Liée à l'X

C *De novo*

D Dominante

E Récessive

Question 47 (2 points) : BCD



L'étude de la famille de Naomi C* retrouve le mode de ségrégation de la maladie présenté ci-dessous. La délétion de *MECP2* n'a pas été retrouvée chez ses parents. Il s'agit d'une altération moléculaire :

A **Autosomique**

B **Liée à l'X** → le gène *MECP2* est situé sur le chromosome X

C ***De novo*** → le père de Naomi est indemne

D **Dominante** → Naomi est hétérozygote pour la délétion

E **Récessive**

Concours PACES 2020-2021

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 entraine un décalage de cadre de lecture**

D **La longueur de sa séquence codante est de 4560 nucléotides**

E **Il ne contient que deux introns**

Séquence 1

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

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

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

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
                                M  P  R  R  A  E  N  W  D    9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
 E  A  E  V  G  A  E  E  A  G  V  E  E  Y  G  P  E  E  D  G   29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
 G  E  E  S  G  A  E  E  S  G  P  E  E  S  G  P  E  E  L  G   49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC
 A  E  E  E  M  E  A  G  R  P  R  P  V  L  R  S  V  N  S  R   69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC
 E  P  S  Q  V  I  F  C  N  R  S  P  R  V  V  L  P  V  W  L   89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
 N  F  D  G  E  P  Q  P  Y  P  T  L  P  P  G  T  G  R  R  I  109
CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttaggcccgacccagcagggacgatagcacgg
 H  S  Y  R
(…)gtcccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
                G  H  L  W  L  F  R  D  A  G  T  H  D  G  L  L  129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC
 V  N  Q  T  E  L  F  V  P  S  L  N  V  D  G  Q  P  I  F  A  149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttacttttttaaaaagataaggttgttgtggtaa
 N  I  T  L  P
(…)tttgcccttccaqTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
                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
```

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

Séquence 1 = ADNc Exon1 Exon2 Exon3

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC  60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 240
                                  M  P  R  R  A  E  N  W  D    9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
 E  A  E  V  G  A  E  E  A  G  V  E  E  Y  G  P  E  E  D  G   29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC 360
 G  E  E  S  G  A  E  E  S  G  P  E  E  S  G  P  E  E  L  G   49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
 A  E  E  E  M  E  A  G  R  P  R  P  V  L  R  S  V  N  S  R   69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC 480
 E  P  S  Q  V  I  F  C  N  R  S  P  R  V  V  L  P  V  W  L   89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 540
 N  F  D  G  E  P  Q  P  Y  P  T  L  P  P  G  T  G  R  R  I  109
CACAGCTACCGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
 H  S  Y  R  G  H  L  W  L  F  R  D  A  G  T  H  D  G  L  L  129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 660
 V  N  Q  T  E  L  F  V  P  S  L  N  V  D  G  Q  P  I  F  A  149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
 N  I  T  L  P  V  Y  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 1er est partiellement codant (contient l'ATG)
- Le 2nd est totalement codant
- Le 3ème est partiellement codant (contient le codon stop)

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

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

Question 71 (2 points) : ENONCE

A propos du gène VHL, cochez la ou les bonnes réponses parmi les propositions A à E suivantes :

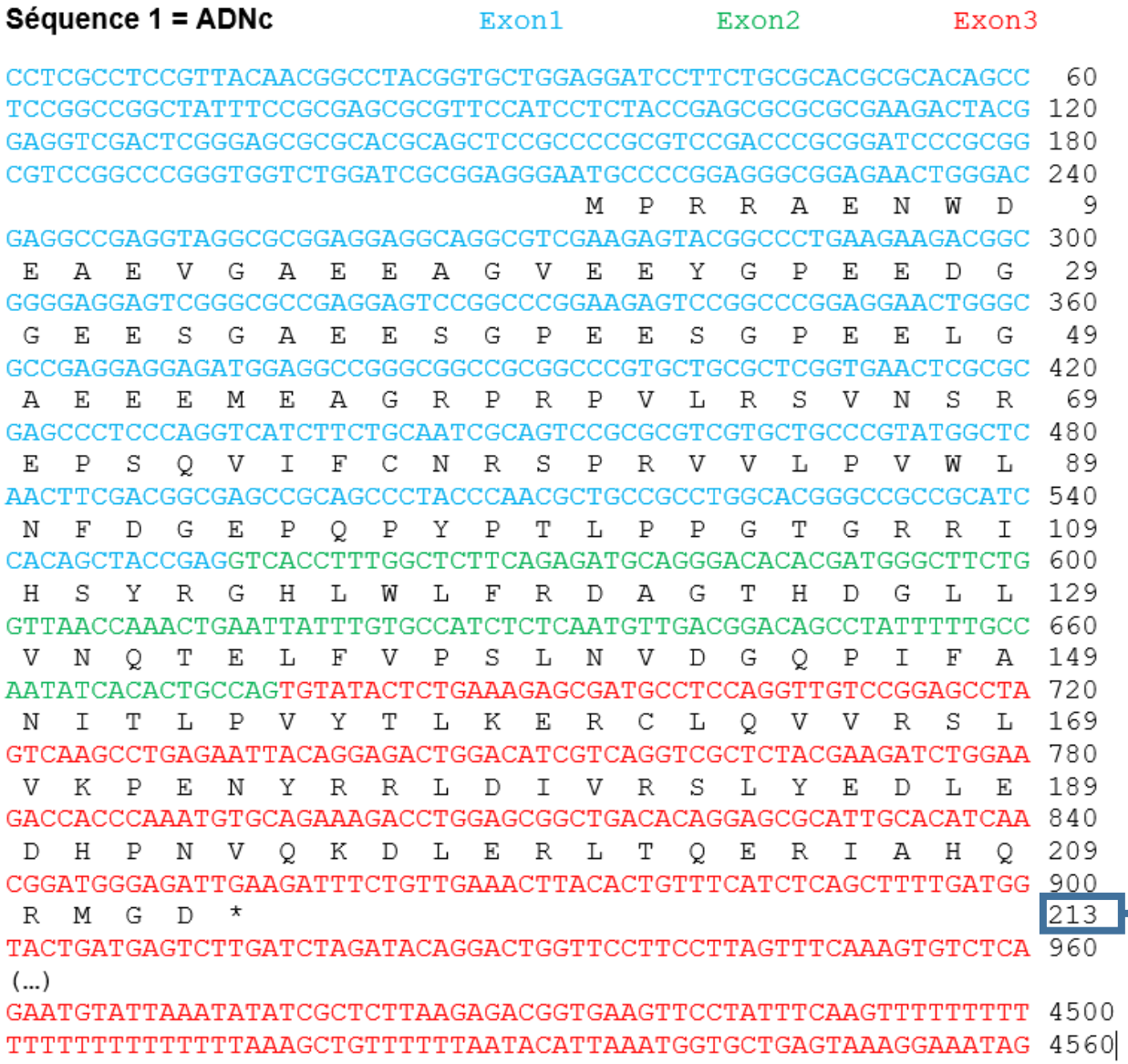
A **Il contient un exon non codant.**

B **Il code pour une protéine de 213 acides aminés**

C **Le skipping de l'exon 2 entraine un décalage de cadre de lecture**

D **La longueur de sa séquence codante est de 4560 nucléotides**

E **Il ne contient que deux introns**


Séquence 1 = ADNc
Exon1
Exon2
Exon3
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC 60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 240
M P R R A E N W D 9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
E A E V G A E E A G V E E Y G P E E D G 29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC 360
G E E S G A E E S G P E E S G P E E L G 49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
A E E E M E A G R P R P V L R S V N S R 69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC 480
E P S Q V I F C N R S P R V V L P V W L 89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 540
N F D G E P Q P Y P T L P P G T G R R I 109
CACAGCTACCGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
H S Y R G H L W L F R D A G T H D G L L 129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 660
V N Q T E L F V P S L N V D G Q P I F A 149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
N I T L P V Y T L K E R C L Q V V R S L 169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 780
V K P E N Y R R L D I V R S L Y E D L E 189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
D H P N V Q K D L E R L T Q E R I A H Q 209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
R M G D * 213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560
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 entraine un décalage de cadre de lecture**

D **La longueur de sa séquence codante est de 4560 nucléotides**

E **Il ne contient que deux introns**

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

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC
                                  M  P  R  R  A  E  N  W  D    9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC
 E  A  E  V  G  A  E  E  A  G  V  E  E  Y  G  P  E  E  D  G   29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC
 G  E  E  S  G  A  E  E  S  G  P  E  E  S  G  P  E  E  L  G   49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC
 A  E  E  E  M  E  A  G  R  P  R  P  V  L  R  S  V  N  S  R   69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC
 E  P  S  Q  V  I  F  C  N  R  S  P  R  V  V  L  P  V  W  L   89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC
 N  F  D  G  E  P  Q  P  Y  P  T  L  P  P  G  T  G  R  R  I  109
CACAGCTACCGAGgtacgggcccggcgcttaggcccgacccagcagggacgatagcacgg
 H  S  Y  R  +1
(...)gtcccgatagGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG
        +2 G  H  L  W  L  F  R  D  A  G  T  H  D  G  L  L  129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC
 V  N  Q  T  E  L  F  V  P  S  L  N  V  D  G  Q  P  I  F  A  149
AATATCACACTGCCAGgtactgacgttttacttttttaaaaagataaggttgttgtggtaa
 N  I  T  L  P  +1
(...)tttgcccttccagTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA
           +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
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
TTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG
```

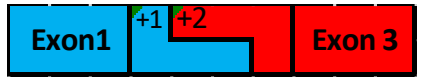
Deux exons sont en phase si :

- **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 entraine un décalage de cadre de lecture**

D **La longueur de sa séquence codante est de 4560 nucléotides**

E **Il ne contient que deux introns**

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 entraine un décalage de cadre de lecture

B V2 crée un nouveau site de phosphorylation

C V3 peut affecter l'épissage de l'intron 2

D V4 crée un codon STOP anticipé

E V4 peut conduire à un skipping de l'exon 2

Variant V1 : c.334T>A

Séquence 1 = ADNc Exon1 Exon2 Exon3

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

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 214ème 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 = 547ème 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
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 240
                                M  P  R  R  A  E  N  W  D    9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
 E  A  E  V  G  A  E  E  A  G  V  E  E  Y  G  P  E  E  D  G   29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC 360
 G  E  E  S  G  A  E  E  S  G  P  E  E  S  G  P  E  E  L  G   49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
 A  E  E  E  M  E  A  G  R  P  R  P  V  L  R  S  V  N  S  R   69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC 480
 E  P  S  Q  V  I  F  C  N  R  S  P  R  V  V  L  P  V  W  L   89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 540
 N  F  D  G  E  P  Q  P  Y  P  T  L  P  P  G  T  G  R  R  I  109
CACAGCTACGGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
 H  S  Y  R  G  H  L  W  L  F  R  D  A  G  T  H  D  G  L  L  129
GTTAACCAAACTGAATTATTTGTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 660
 V  N  Q  T  E  L  F  V  P  S  L  N  V  D  G  Q  P  I  F  A  149
AATATCACACTGCCAGTGTATACTCTGAAAGAGCGATGCCTCCAGGTTGTCCGGAGCCTA 720
 N  I  T  L  P  V  Y  T  L  K  E  R  C  L  Q  V  V  R  S  L  169
GTCAAGCCTGAGAATTACAGGAGACTGGACATCGTCAGGTCGCTCTACGAAGATCTGGAA 780
 V  K  P  E  N  Y  R  R  L  D  I  V  R  S  L  Y  E  D  L  E  189
GACCACCCAAATGTGCAGAAAGACCTGGAGCGGCTGACACAGGAGCGCATTGCACATCAA 840
 D  H  P  N  V  Q  K  D  L  E  R  L  T  Q  E  R  I  A  H  Q  209
CGGATGGGAGATTGAAGATTTCTGTTGAAACTTACACTGTTTCATCTCAGCTTTTGATGG 900
 R  M  G  D  *                                               213
TACTGATGAGTCTTGATCTAGATACAGGACTGGTTCCTTCCTTAGTTTCAAAGTGTCTCA 960
(...)
GAATGTATTAAATATATCGCTCTTAAGAGACGGTGAAGTTCCTATTTCAAGTTTTTTTTT 4500
TTTTTTTTTTTTTTAAAGCTGTTTTTTAATACATTAAATGGTGCTGAGTAAAGGAAATAG 4560
```

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 112ème 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 entraine un décalage de cadre de lecture

B V2 crée un nouveau site de phosphorylation

C V3 peut affecter l'épissage de l'intron 2

D V4 crée un codon STOP anticipé

E V4 peut conduire à un skipping de l'exon 2

Variant V2 c.407T>C

Séquence 1 = ADNc Exon1 Exon2 Exon3

```
CCTCGCCTCCGTTACAACGGCCTACGGTGCTGGAGGATCCTTCTGCGCACGCGCACAGCC  60
TCCGGCCGGCTATTTCCGCGAGCGCGTTCCATCCTCTACCGAGCGCGCGCGAAGACTACG 120
GAGGTCGACTCGGGAGCGCGCACGCAGCTCCGCCCCGCGTCCGACCCGCGGATCCCGCGG 180
CGTCCGGCCCGGGTGGTCTGGATCGCGGAGGGAATGCCCCGGAGGGCGGAGAACTGGGAC 240
                                  M  P  R  R  A  E  N  W  D    9
GAGGCCGAGGTAGGCGCGGAGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTACGGCCCTGAAGAAGACGGC 300
 E  A  E  V  G  A  E  E  A  G  V  E  E  Y  G  P  E  E  D  G   29
GGGGAGGAGTCGGGCGCCGAGGAGTCCGGCCCGGAAGAGTCCGGCCCGGAGGAACTGGGC 360
 G  E  E  S  G  A  E  E  S  G  P  E  E  S  G  P  E  E  L  G   49
GCCGAGGAGGAGATGGAGGCCGGGCGGCCGCGGCCCGTGCTGCGCTCGGTGAACTCGCGC 420
 A  E  E  E  M  E  A  G  R  P  R  P  V  L  R  S  V  N  S  R   69
GAGCCCTCCCAGGTCATCTTCTGCAATCGCAGTCCGCGCGTCGTGCTGCCCGTATGGCTC 480
 E  P  S  Q  V  I  F  C  N  R  S  P  R  V  V  L  P  V  W  L   89
AACTTCGACGGCGAGCCGCAGCCCTACCCAACGCTGCCGCCTGGCACGGGCCGCCGCATC 540
 N  F  D  G  E  P  Q  P  Y  P  T  L  P  P  G  T  G  R  R  I  109
CACAGCTACCGAGGTCACCTTTGGCTCTTCAGAGATGCAGGGACACACGATGGGCTTCTG 600
 H  S  Y  R  G  H  L  W  L  F  R  D  A  G  T  H  D  G  L  L  129
GTTAACCAAACTGAATTATTTCTGCCATCTCTCAATGTTGACGGACAGCCTATTTTTGCC 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
```

Possibilité n°1 :

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

Possibilité n°2 :

407/3 = 135,67. C'est donc la deuxième base du 136ème 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 entraine un décalage de cadre de lecture

B V2 crée un nouveau site de phosphorylation

C V3 peut affecter l'épissage de l'intron 2

D V4 crée un codon STOP anticipé

E V4 peut conduire à un skipping de l'exon 2

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

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

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 2ème base du codon 155
Codon 155 à la jonction de l'exon 2 et de l'exon 3

→ Numérotation de la 3ème base du codon 155
→ 3ème base du codon = G du codon GTG

La 1ère 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 entraine un décalage de cadre de lecture

B V2 crée un nouveau site de phosphorylation

C V3 peut affecter l'épissage de l'intron 2

D V4 crée un codon STOP anticipé

E V4 peut conduire à un skipping de l'exon 2

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

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

Variant V4 c.341-8_343del

Variant d'épissage :
Nomenclature en -1/-2 ➔ site accepteur
Nomenclature en +1/+2 ➔ site donneur

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

341/3 = 2ème 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 1ère 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 entraine un décalage de cadre de lecture

B V2 crée un nouveau site de phosphorylation

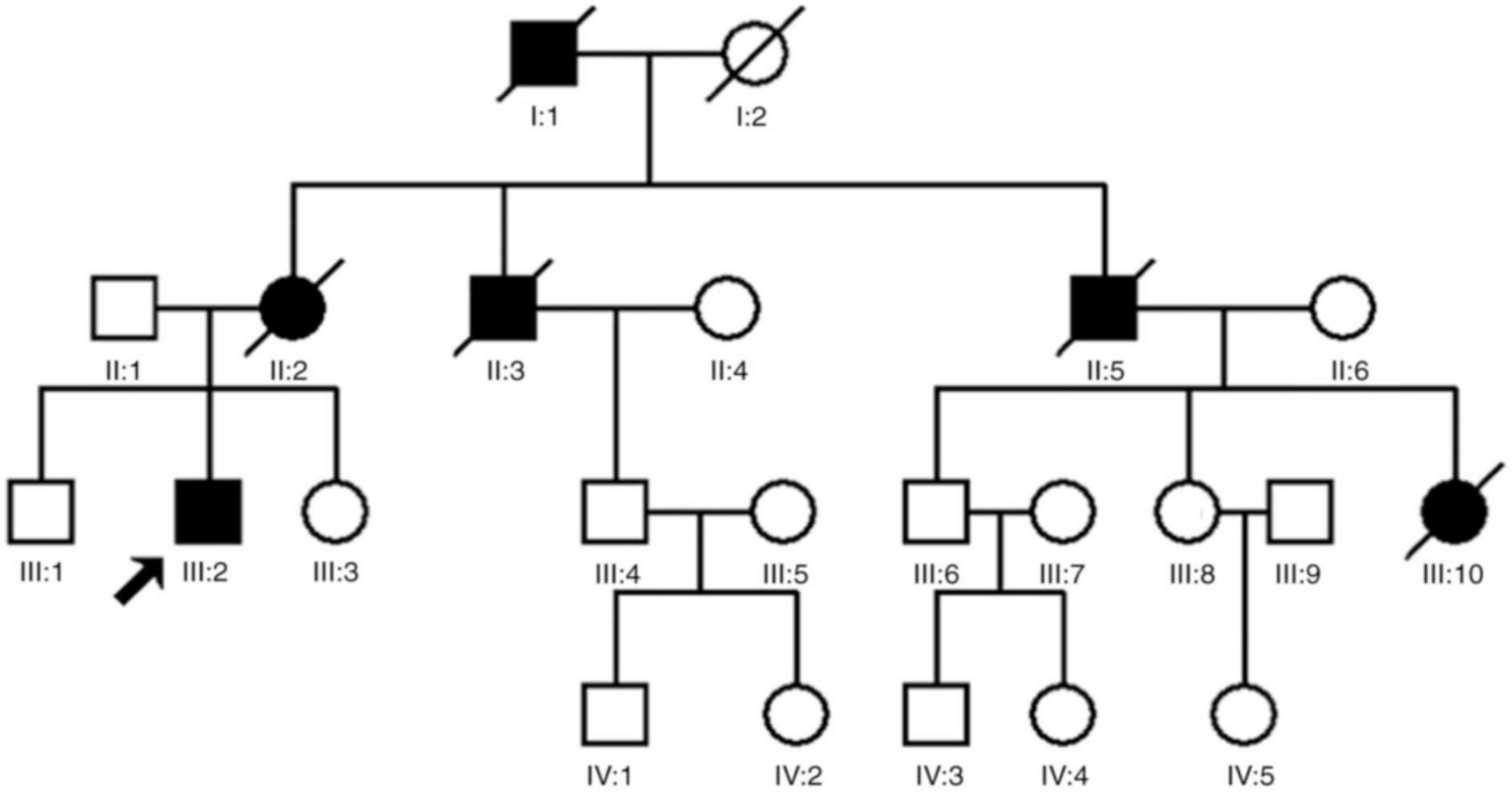
C V3 peut affecter l'épissage de l'intron 2

D V4 crée un codon STOP anticipé

E V4 peut conduire à un skipping de l'exon 2

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

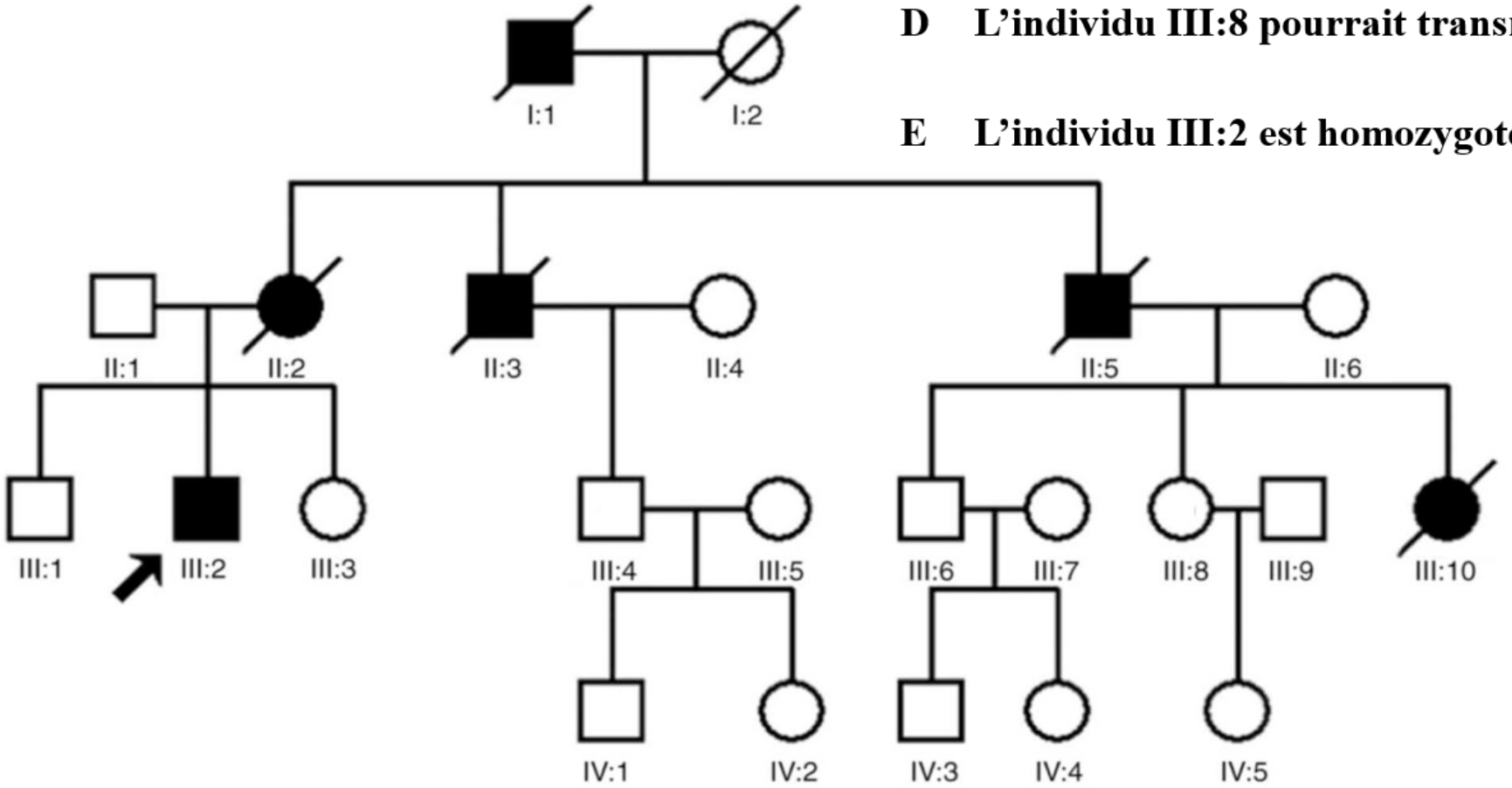
A La transmission est de type autosomique récessive

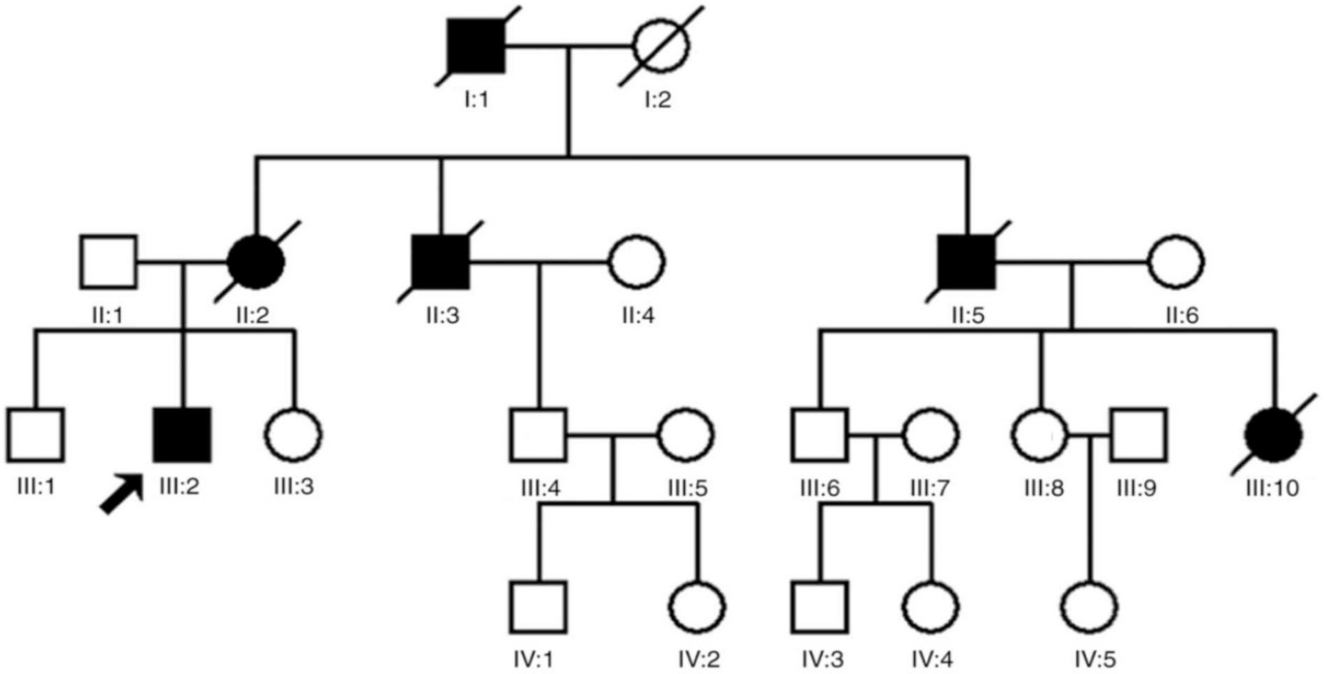
B La transmission est de type dominante liée à l'X

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 atteins 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 1er enfant. Lors du dépistage néonatal, il a été mis en évidence chez ce dernier une **Hyperplasie Congénitale des Surrénales** (HCS) par déficit en 21-Hydroxylase, maladie **autosomique récessive**.

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

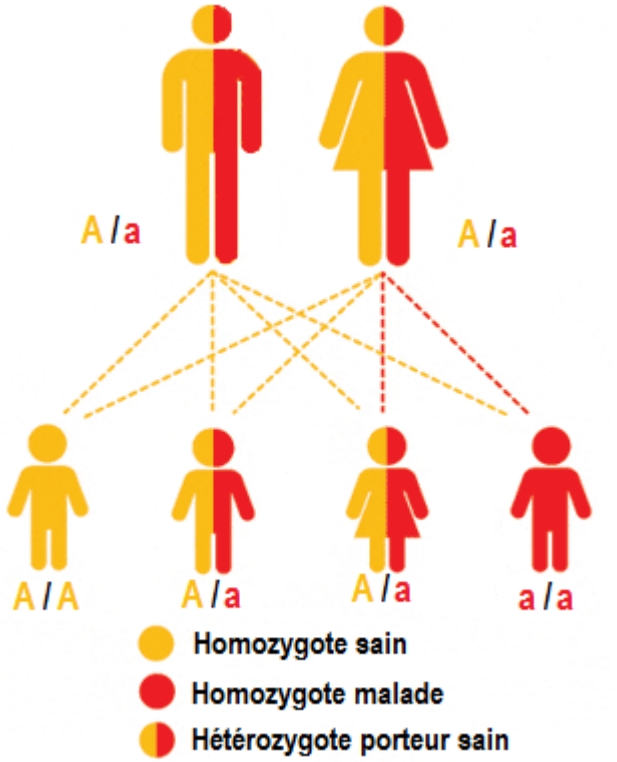
Quel serait le risque pour le couple d'avoir un 2ème enfant atteint de forme classique de déficit en 21-Hydroxylase ?

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 1er 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 2ème 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

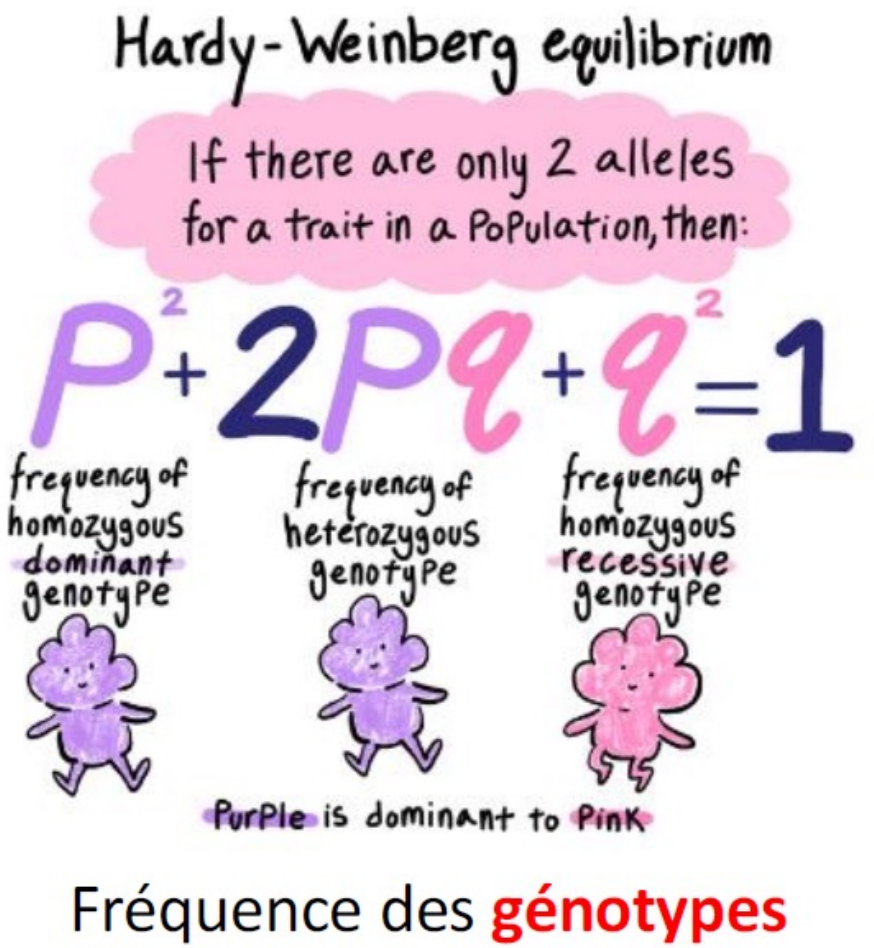
La tante maternelle de l'enfant atteint a un désir de grossesse, elle prend donc rendez-vous en consultation de génétique médicale pour un conseil génétique. Elle est asymptomatique et l'étude moléculaire a montré qu'elle était également hétérozygote pour la mutation sévère identifiée chez sa sœur (risque 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



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 **q2 = 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 :

$$q^2 = {}^{1}/_{18500} \text{ donc } q = 7,35215\times10^{-3}$$
$$p = 1 - q = 0,99264$$

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

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

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

Pr. Pascale COHEN
pascale.cohen@univ-lyon1.fr

Hospices Civils de Lyon

Université Claude Bernard Lyon 1