

Questions Génétique

→ Question 1

Quelle est la **température** de l'étape d'élongation avec la Taq Polymérase (60/72°) ? La température est-elle différente selon les techniques ? Est-ce une notion importante ou faut-il simplement retenir qu'il y a **des variations cycliques** de température ?

Comme différentes sociétés commercialisent cette enzyme, avec de petites différences entre elles, la température d'élongation de la Taq Polymérase dépend un peu de l'enzyme utilisée. Ce qu'il faut retenir ce n'est pas la température d'élongation puisque ce n'est pas une valeur universelle mais plus le principe de la PCR à savoir les 3 températures

Dénaturation : généralement > 95°C

Annealing : température plus basse dépendante de la composition nucléotidique des primers

Elongation : température comprise entre les 2 étapes (de dénaturation et d'annealing) qui est fonction de la température optimale de la Taq Polymérase

→ Question 2

Le niveau de résolution de la cytogénétique classique et du caryotype s'arrête-t-il aux bandes chromosomiques ou aux sous-bandes ? Qu'en est-il des **techniques de haute résolution** basées sur l'étude des chromosomes pro-métaphasiques ?

Plus les chromosomes sont longs (chromosomes obtenus par les techniques de haute résolution, sur les chromosomes en prométaphase) plus on observe de sous-bandes voire même de sous-sous bandes

Par ailleurs, plus on observe de bandes/sous bandes /sous-sous-bandes et plus la résolution augmente : DONC, la résolution des caryotypes ne s'arrête pas qu'aux bandes, on tient compte des sous bandes...

→ **Question 3**

Dans le premier cours de génétique, dans la partie des dates de découvertes : « la première localisation d'un gène responsable d'une maladie via la génétique inverse » porte la date de **1952** mais a été cité dans la partie d'après en **1970**... Quelle est la date correcte de cet événement ?

Désolée c'est une erreur sur la diapositive, c'est en **1986**

→ **Question 4**

Est-il juste de dire qu'on réalise toujours un test génétique **dans l'intérêt** du patient ?
Peut-on par exemple réaliser un test génétique dans l'intérêt d'un membre de la famille seulement ?

Il est possible, dans certains cas, de réaliser des tests génétiques sur une personne, sans qu'elle n'en retire de bénéfice à titre individuel, uniquement dans l'intérêt de tiers familiaux.

→ **Question 5**

La translocation robertsonienne est-elle à considérer comme **équilibrée** ?
(Car asymptomatique)

Oui elle est équilibrée : il n'y a ni perte, ni gain de matériel génétique ; il y a juste un chromosome acrocentrique (13, 14, 15, 21, 22) qui est transloqué sur un autre chromosome acrocentrique. Il n'y a donc pas de conséquence sur le phénotype de celui qui en est porteur.

→ **Question 6**

Dans le cadre d'une **maladie de Huntington** est-il juste de dire qu'un patient développera toujours la maladie (pathologie autosomique dominante mais pouvant passer comme inaperçue puisqu'elle survient à un âge avancé) ?

La pénétrance est complète donc un individu porteur de la mutation développera la maladie sauf s'il décède avant d'autre chose

→ **Question 7**

Dans vos diapositives, on apprend que la maladie de la trisomie peut être envisagée à partir de la clarté nucléale. Dans l'une des diapos, on apprend que celle-ci peut être suspectée lorsque l'épaisseur de la nuque est $>3\text{mm}$, alors que dans une autre diapo, il est dit qu'elle peut être suspectée lorsque l'épaisseur de la nuque est $>3,5\text{mm}$.

Quelle est la bonne version à retenir ?

Une clarté nucale $>3\text{mm}$ peut faire suspecter une **trisomie**, mais c'est le seuil de 3.5mm qui a été retenu, en pratique, **car plus spécifique**, pour proposer un diagnostic prénatal par un geste invasif (amniocentèse par exemple)

→ **Question 8**

Peut-on considérer la Phytohématoglutinine comme une enzyme du fait de son action **mitogène** ?

La PHA n'est pas une enzyme : elle ne catalyse pas de réaction chimique d'autant qu'il s'agit d'une protéine qui a une action mitogène.

Elle induit par ailleurs la division cellulaire: elle permet de déclencher la division cellulaire des lymphocytes ; on pourra ensuite bloquer les divisions cellulaires pour examiner, les chromosomes individualisés au moment de la mitose.

→ **Question 9**

La technique du FISH s'utilise-t-elle pour **le dépistage ET le diagnostic** ?

La technique de FISH, tout comme le caryotype et l'ACPA sont des techniques de diagnostic, **ce ne sont pas des techniques de dépistage**.

→ **Question 10**

Lorsque le gène responsable d'une maladie est **connu**, doit-on toujours réaliser une PCR suivi d'un séquençage où existe-t-il d'autres alternatives ?

Lorsqu'**un seul** gène est responsable d'une maladie, il est inutile d'aller séquencer d'autres gènes. La technique de PCR-séquençage Sanger permet donc de faire le diagnostic, elle est plus appropriée (à l'exception des très grands gènes qui peuvent être séquencés en NGS car trop long et trop coûteux en Sanger). Maintenant si pour une maladie donnée il existe plusieurs gènes responsables, en fonction de la taille des gènes et de leur nombre on sera plutôt amené à réaliser un NGS puisque cette technique est beaucoup plus puissante. Dans votre question le « toujours » rend la réponse difficile. Il faut adapter la technique utilisée à la question posée.

→ **Question 11**

Bonjour !

Bon alors j'avais une petite question par rapport au cours « Séquençage et PCR » : lorsqu'on évoque la nucléase S1 et la klenow+dnTP, on dit qu'on a la possibilité de couper ou d'allonger les extrémités de l'insert pour obtenir des bouts francs in fine, puis qu'il faut déphosphoryler; OR, la phosphatase de cette étape (de déphosphorylation) agit seulement sur le vecteur, et pas l'insert... donc je ne comprends pas pourquoi on parle ici déphosphorylation dans cette partie...

Pourriez-vous m'aider ? merci bcp

La nucléase S1 et la Klenow permettent de rendre des extrémités cohésives sur le vecteur ou sur l'insert bords francs lorsque cela est nécessaire c'est à dire pour que l'insert et le vecteur soient compatibles. L'étape de déphosphorylation est surtout utilisée pour le vecteur, pour éviter que ce dernier ne se referme sur lui-même au détriment d'une insertion de l'insert dans le vecteur.

→ **Question 12**

Dans le cours sur le clonage, la différence entre vecteur et ADN recombinant est bien marquée, pourtant, on dit qu'on introduit le vecteur dans la bactérie alors qu'on introduit (il me semble) l'ADN recombinant (vecteur+insert) lors de la transformation bactérienne.

Est ce qu'un item comme "On introduit le vecteur dans la bactérie" serait vrai ?

Lors d'un clonage on veut que ce soit l'ADN recombinant (=vecteur + insert) qui soit introduit dans les bactéries. Cependant lors de la préparation d'un ADN recombinant nous ne sommes jamais à 100% d'ADN recombinant, il peut rester du vecteur sans insert qui peut lui aussi entrer dans les bactéries. Donc pour l'item « on introduit le vecteur dans la bactérie » est vrai, par contre « on introduit l'insert dans la bactérie » est faux

→ **Question 13**

Bonjour,

Je ne comprends pas très bien comment les primers P1 et A dans la NGS (primers P1 qui sont tous identiques, primers A également) peuvent s'hybrider sur l'ADN alors qu'il est coupé de manière "aléatoire" par les enzymes de restriction.

Et si les enzymes de restrictions coupent à un endroit où les primers y sont complémentaires, comment pouvons-nous être sûrs qu'il y aura exactement entre 200 et 400 paires de bases par fragment ?

L'ajout des primers **P1** et **A** aux extrémités des fragments d'ADN ne se fait pas par hybridation mais par **ligation**, on « colle » des fragments d'ADN aux extrémités des fragments de 200 ou 400pb à séquencer.

La fragmentation de l'ADN à séquencer est **aléatoire** et on se place dans des conditions telles que la majorité des fragments générés soient à la taille attendue. Par exemple, en augmentant le temps d'incubation, on augmente la quantité de fragments de petites tailles et inversement. Pour augmenter la proportion de fragments à la taille attendue, une étape de sélection en fonction de la taille des fragments de 200 ou 400pb est réalisée mais je ne l'ai pas détaillé pour simplifier et garder les principales étapes. Il faut donc retenir que pour le NGS : on fragmente l'ADN et on ajoute les primers aux extrémités.

→ **Question 14**

Faut-il faire la différence entre une **IMG** (Interruption médicale de grossesse) et une **IVG** (interruption volontaire de grossesse) ?

La question a dû être abordée dans de vos cours d'éthique, il faudrait voir avec l'intervenant concerné si la réponse n'est pas complète

Oui ce sont 2 procédures différentes qui sont **réglementées** :

- L'interruption médicale de grossesse ou IMG doit être autorisée par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal (**CPDPN**) en lien avec une pathologie fœtale ou maternelle sans restriction de terme.
- L'interruption volontaire de grossesse ou IVG peut être réalisée jusqu'à un terme limite, sans besoin d'autorisation de CPDPN.

→ **Question 15**

Est-il possible de parler d'envisager une **PCR Clonale** pour la technologie Illumina ?

OUI, l'étape d'hybridation sur la Flow Cell permet d'isoler les fragments (d'où le terme de **clonale**) suivie par la PCR « bridge » d'où l'étape de **PCR clonale**

→ **Question 16**

Bonjour,
À propos du cours d'introduction À la génétique je n'arrive pas à comprendre la phrase suivante : « les lois de Mendel supposent donc que les allèles maternel et paternel sont toujours exprimés de façon équivalente ». Dans le cours on voit bien qu'en cas de maladie autosomique dominante par exemple cette proposition n'est pas vérifiée car un individu ayant hérité d'un allèle maternel sain et d'un allèle paternel malade n'exprimera que l'allèle paternel à l'origine du phénotype malade. Ainsi je me trouverais assez démuni face un un item reprenant cette phrase le jour du concours, faudrait-il le considérer vrai ou faux ?

Mauvaise compréhension : En cas de maladie **autosomique dominante**, si un individu hérite d'un allèle **muté** il développera la maladie que l'allèle muté soit d'origine **paternelle** ou **maternelle**. Les 2 allèles s'expriment mais le caractère porté par l'allèle muté **domine** celui porté par l'allèle non muté

→ **Question 17**

Bonjour,
À propos du cours sur l'éthique en génétique, on dit qu'un test génétique ne peut être réalisé que dans l'intérêt Direct d'un individu et que l'utilité clinique doit être le critère majeur de prescription. Je ne comprends cependant pas en quoi un test prédictif d'une maladie incurable et sans possibilité de traitement comme la chorée de huntington rentre dans ce cadre. Quelle serait l'utilité clinique du test si l'on ne peut ni retarder ni soigner la maladie ?

Un individu peut considérer qu'il est dans son intérêt de savoir s'il développera une maladie de **Huntington** car, dans ce cas, il choisira de ne pas avoir d'enfants ou il demandera un diagnostic **prénatal** pour ne pas transmettre la maladie

→ **Question 18**

Bonjour à propos du cours sur le caryotype, je ne comprends pas pourquoi on dit que la technique de très haute définition permet d'avoir des chromosomes très décondensés sachant que nous sommes en métaphase (et qu'ils sont donc condensés). Et pourquoi cette de condensation permet de voir un plus grand nombre de bandes?
Merci d'avance

Dans les techniques de **haute résolution**, les chromosomes sont observés au stade de **prométaphase** : ils sont donc plus décondensés qu'au stade de métaphase. Et vu qu'ils sont plus décondensés, ils sont plus longs, on voit donc plus de bandes.

→ **Question 19**

Bonjour,
Dans le cours d'éthique en génétique, je n'ai pas bien saisi les modalités d'informations de la famille par le généticien..
Si le patient ne souhaite pas informer sa famille alors que cette information les concerne directement, le généticien peut envoyer un courrier en les invitant à se rendre à une consultation génétique? Il n'a donc à aucun moment le droit de les éclairer plus?
J'en reviens à l'exemple de l'homme atteint du sida qui ne veut pas informer sa femme, le médecin n'a réellement pas le droit de le faire à sa place?
Merci!

Concernant les membres de la famille concernée, le médecin porte à leur connaissance l'existence d'une **information médicale** à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation de génétique, sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés.

→ **Question 20**

Bonjour,
A propos du NGS, dans le cours on cite parmi ces applications le séquençage d'ARN (RNA-seq). Je me demandais si ce séquençage pouvait être réalisé directement à partir d'ARNm ou si, comme pour la PCR, il fallait d'abord passer par une étape de transcription reverse en ADNc.

Non, il n'est pas possible de séquencer directement les ARN, même en NGS il faut passer par une étape avec la transcriptase inverse qui va synthétiser un fragment d'ADNc qui sera ensuite séquencé

→ **Question 21**

Bonjour,

Concernant les tests génétiques, je me demandais si le temps de réflexion laissé au patient entre sa demande et la réalisation du test était spécifique aux tests de diagnostic présymptomatiques ou bien s'il était à envisager pour tous les tests génétiques.

Pour un **diagnostic présymptomatique**, le délai de réflexion est **obligatoire** contrairement à un test réalisé pour faire ou confirmer le diagnostic chez un individu atteint.

→ **Question 22**

Bonjour, dans le cours sur l'analyse d'un gène par PCR on nous dit que la traduction commence à partir du codon ATG, mais puisque nous sommes avec de l'ARN le codon start ne devient-il pas AUG? Si un item reprend cette phrase du cours "la traduction commence à partir du codon ATG" doit-on compter vrai?

Merci d'avance

Effectivement au niveau de **l'ADN génomique** le codon est **ATG** mais sur **l'ARNm** ce sera **AUG**

Pour la proposition tout dépend un peu du contexte. Pour que cette proposition soit juste nous précisons que nous parlons de **l'ADN génomique**

→ **Question 23**

Pourriez-vous revenir sur cet item tombé au concours en 2015 en UE11 (PACES) :

Vous recevez en consultation une famille dans laquelle se transmet une maladie autosomique récessive. Le gène est connu, la mutation responsable est la mutation c.3G>T à l'état homozygote. Quelle(s) est(sont) la(es) conséquence(s) de la présence de cette mutation à l'état homozygote ?

- A) La présence de la mutation empêche la synthèse de la protéine en inhibant le codon d'initiation de la traduction
- B) La présence de la mutation n'a pas d'effet sur la synthèse protéique
- C) La présence de la mutation bloque la transcription en ARNm
- D) La présence de la mutation induit la synthèse d'une protéine de plus grande taille en inhibant le codon de la traduction

La présence du variant c.3G>T à l'état homozygote va affecter le codon ATG au niveau duquel la traduction démarrera (au niveau de l'ARNm = AUG) donc l'item A est vrai, B = faux (si la traduction ne peut débuter, la synthèse de la protéine ne peut pas se faire) , C= Faux, la mutation ne modifie pas la transcription mais la traduction, D) Faux= c'est le start de la traduction qui est affecté si la traduction ne commence pas la protéine ne peut pas être de plus grande taille