

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université SAAD DAHLEB- Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département De Biologie et Physiologie
Cellulaire **Mémoire de fin d'études**
En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV
Filière Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique.

Thème :

**Implication des variants des gènes *HFE* et *TMPRSS6* dans
la performance physique.**

Présenté par :

Ouali youcef

Mellah kaouther

Le :

15/07/2021

Devant le jury :

Mohamed Said .

Maitre de conférence A

USDB1

Président

Arkam.

Maitre de conférences B

USDB1

Examinatrice

Cherrallah A.

Maitre de conférences B

USDB1

Promotrice

Promotion 2020/2021

Remerciements

Merci à ALLAH

Gloire et pureté à lui, le Miséricordieux, le Très Miséricordieux, le Généreux, le Tout exaltant, le Créateur et Maître des univers, le seul et unique Dieu digne d'adoration. Il n'est ni force, ni puissance que par Dieu. C'est certes, Dieu qu'il soit exalté, qui nous a inspiré et aidé à compiler ce travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements avec un grand plaisir et un grand respect à notre encadreur Mme Cherrallah Amira pour ses conseils, sa disponibilité et ses encouragements qui nous ont permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Nos vifs remerciements vont aux membres de jury Mr Mohamed Said et Mme Arkam pour avoir accepté de juger notre travail. Nous exprimons de même notre gratitude envers tous ceux que nous ont accordé leur soutien, tant par leur gentillesse que par leur dévouement.

Merci à tous les enseignants qui nous ont aidés pendant notre parcours d'études, et un grand merci pour nos familles.

Sommaire

Introduction	1
I. Généralités	3
I-1. Performance Physique	3
I-2. Bases génétiques et moléculaires de la performance physique	4
I-2-1. Bases génétiques de la performance physique	4
I-2-2. Bases moléculaires de la performance physique	4
I-3. Gènes pouvant impacter la performance physique	6
I-3-1. Le polymorphisme <i>ACE I/D</i>	6
I-3-2. Gène <i>ACTN3 R577X</i>	7
I-3-3. Gène de <i>CK-MM</i>	8
I-3-4. Gène de <i>AMPD1</i>	8
I-4. Gène <i>HFE</i>	10
I-4-1. Structure du gène	10
I-4-2. Structure de la protéine HFE	10
I-4-3. Fonction	12
I-4-4. Hémochromatose HFE	12
I-4-5. Pathologies humaines associées aux mutations de <i>HFE</i>	14
I-5. Gène <i>TMPRSS6</i>	15
I-5-1. Gène	15
I-5-2. Structure de MT2	15
I-5-3. Fonction	17
I-5-4. Pathologies humaines associées aux mutations de <i>TMPRSS6</i>	18
I-6. Rôle du fer dans l'organisme et sa régulation	19
I-7. La nutriginomique	21
I-8. <i>HFE</i> et <i>TMPRSS6</i> gènes de performance	23
II- Analyse expérimentale	24
II-1. Bases de données	24
II-2. Résultats et discussion	26
Conclusion	31
Références bibliographiques	32

Résumé

La performance physique est un trait complexe qui varie d'une personne à l'autre et peut être affecté par plusieurs facteurs. Les dernières études ont porté sur les facteurs génétiques dont certaines études montrent que plus de 170 gènes sont associés à la performance physique. Parmi ces gènes, nous avons tenté d'étudier les deux gènes *HFE* (*H* ; de l'anglais *High*"élevé", *FE* du symbole de l'élément de fer, *Fe*) et *TMPRSS6* (*Transmembrane serine protease 6*), tous deux impliqués dans l'homéostasie du fer. Le but de notre travail était d'étudier les mutations des gènes *HFE* et *TMPRSS6* les plus fréquentes dans le monde et qui sont sélectionnées comme des SNPs (Seul nucléotide polymorphisme) de la performance physique. Afin de réaliser ce travail, nous avons analysés des articles récents et utilisés des bases de données bioinformatiques (OMIM, dbSNP, ClinVar et Ensembl genom browser) et ceci nous a amené à répertorier 19810 SNPs pour le gène *TMPRSS6* et 4765 SNPs pour le gène *HFE*. Nous avons conclu que certains SNPs de gènes *HFE* et *TMPRSS6* ont été associés à plusieurs maladies chez certains individus, comme la maladie d'Alzheimer, l'Anémie microcytaire, le cancer et l'hémochromatose type 1, alors que d'autres SNPs participent à apporter une grande performance physique chez d'autres individus en affectant le métabolisme du fer. Parmi ces SNPs de la performance, nous nous sommes concentrés sur trois variants du gène *HFE* (C282Y, H63D, S65C) et deux SNPs du gène *TMPRSS6* (rs855791, rs4820268) qui sont choisis parmi plusieurs autres variants. La distribution de ces mutations diffère selon les populations où le gène *TMPRSS6* est plus fréquent que le gène *HFE*. Concernant les deux gènes *HFE* et *TMPRSS6* en Algérie, il n'existe aucune donnée répertoriée et aucune étude réalisée dans ce domaine. Ce qui nous a permis de proposer une démarche expérimentale pour faire le lien entre ces deux gènes et la performance sportive afin de servir le domaine sportif dans notre pays.

Mots clés : Performance physique, SNPs (Seul nucléotide polymorphisme), variants, *HFE*, *TMPRSS6*

Summary

Physical performance is a complex trait that varies from person to person and can be affected by many factors. Recent studies have focused on genetic factors with some studies showing that more than 170 genes are associated with physical performance. Among these genes, we tried to study the two genes *HFE* and *TMPRSS6*, both involved in iron homeostasis. The aim of our work was to study the most frequent mutations of the *HFE* and *TMPRSS6* genes worldwide that are selected as SNPs of physical performance. In order to achieve this, we analysed recent articles and used bioinformatics databases (OMIM, dbSNP, ClinVar and Ensembl genom browser) and this led us to list 19810 SNPs for the *TMPRSS6* gene and 4765 SNPs for the *HFE* gene. We concluded that some SNPs in the *HFE* and *TMPRSS6* genes have been associated with several diseases in some individuals, such as Alzheimer's disease, microcytic anaemia, cancer and haemochromatosis type 1, while other SNPs are involved in providing high physical performance in other individuals by affecting iron metabolism. Among these performance SNPs, we focused on three variants in the *HFE* gene (C282Y,H63D,S65C) and two SNPs in the *TMPRSS6* gene (rs855791,rs4820268) that are selected from several other variants. The distribution of these mutations differs between populations where the *TMPRSS6* gene is more frequent than the *HFE* gene. Concerning the two genes *HFE* and *TMPRSS6* in Algeria, there is no data available and no study carried out in this field. This allowed us to propose an experimental approach to link these two genes with sports performance in order to serve the sports field in our country.

Key words: Physical performance, SNPs, variants, *HFE*, *TMPRSS6*

ملخص

الأداء الجسدي هو سمة معقدة تختلف من شخص آخر ويمكن أن تتأثر بعدة عوامل. ركزت الدراسات الأخيرة على العوامل الوراثية ، والتي أظهر بعضها أن أكثر من 170 جينًا مرتبطة بالأداء البدني. من بين هذه الجينات ، حاولنا دراسة الجينين *HFE* و *TMPRSS6* ، وكالهما مشارك في توازن الحديد. كان الهدف من عملنا هو دراسة طفرات جينات *HFE*

و *TMPRSS6* الأكثر شيوعا في العالم والتي يتم اختيارها على أنها SNPs لأداء البدني. من أجل تنفيذ هذا العمل ، قمنا بتحليل المقالات الحديثة واستخدام قواعد بيانات المعلومات الحيوية (مستعرض جينوم OMIM و dbSNP و ClinVar و Ensembl) وهذا أدى بنا إلى إدراج 19810 SNPs للجين *TMPRSS6* و 4765 SNPs لجين *HFE*. خلصنا إلى أن بعض تعدد الأشكال في الجينات *HFE* و *TMPRSS6* قد ارتبطت بالعديد من الأمراض لدى بعض الأفراد ، مثل مرض الزهايمر وفقر الدم الصغري والسرطان وداء ترسب الأصبغة الدموية من النوع الأول ، بينما تشارك النيوكليوتيد الأخرى في تحقيق أداء بدني رائع لأفراد آخرين من خلال التأثير على استقلاب الحديد . من بين هذه الأشكال SNPs لأداء ، ركزنا على ثلاثة متغيرات من *HFE* ، H63D ، S65C (واثنين من SNPs من *TMPRSS6* ، جين 6 C282Y)

rs (rs855791 ، rs4820268) والتي تم اختيارها من عدة متغيرات أخرى. يختلف توزيع هذه الطفرات باختلاف السكان حيث يكون جين *TMPRSS6* أكثر تكرارا من جين *HFE*. فيما يتعلق بالجينين *HFE* و *TMPRSS6* في الجزائر ، ال توجد بيانات مفهومة وال توجد دراسة أجريت في هذا المجال. وقدمكننا ذلك من اقتراح نهج تجريبي للربط بين هذين الجينين والأداء الرياضي لخدمة المجال الرياضي في بلدنا.

الكلمات الأساسية: الأداء الجسدي ، SNPs ، المتغيرات ، *HFE* ، *TMPRSS6*

Introduction

La performance athlétique est un trait complexe influencé à la fois par l'environnement (par exemple, l'entraînement, l'alimentation et les facteurs sociodémographiques) et l'hérédité (par exemple, le sexe, la génétique et l'épigénétique).

Un défi principal lorsqu'on tente de décrire l'influence des facteurs génétiques sur la performance athlétique est sa nature multifactorielle. Chaque sport a des exigences physiques uniques et ces exigences peuvent être très différentes d'un sport à l'autre. Par conséquent, toute étude de l'influence génétique sur la performance doit considérer les composants de performance les plus appropriés pour le sport d'intérêt.

Compte tenu du nombre de systèmes corporels qui doivent interagir (musculo-squelettique, cardiovasculaire, respiratoire, nerveux, etc.), la performance athlétique est l'un des traits humains les plus complexes. La première différence notable entre les athlètes de différentes spécialités est peut-être la morphologie corporelle (c'est-à-dire la taille et la composition corporelle), avec des types de corps spécifiques naturellement adaptés à des sports spécifiques. Au-delà de la morphologie corporelle, l'endurance, la force et la puissance sont les principaux facteurs qui sous-tendent la performance athlétique. (*Guth et Roth, 2013*)

Au cours des dernières décennies, les recherches se sont principalement concentrées sur la compréhension du lien entre certains polymorphismes génétiques et plusieurs aspects de l'exercice et de la performance sportive. À cet égard, plus d'une centaine de gènes candidats ont été identifiés comme des contributeurs potentiels à la performance sportive (*Ahmetov et al., 2016*), .Parmis ces gènes candidats on retrouve les deux gènes *HFE* (régulateur homéostatique du fer) et *TMPRSS6* (Protéase à sérine transmembranaire 6). (*Hermine et al., 2015*)

L'homéostasie de la régulation du fer dans le sang repose sur un grand complexe protéique qui contrôle la synthèse ou l'inhibition de la protéine sécrétée par le foie appelée l'hepcidine. Le gène *HFE* code pour la protéine HFE qui active la sécrétion de l'hepcidine, qui à son tour bloque la sortie du fer dans le sang (*A P West et al, 2000*). En revanche, le gène *TMPRSS6* code pour la protéine TMPRSS6 qui inhibe la production de l'hepcidine par le foie et permet donc la sortie du fer dans le sang (*Cui et al, 2009*). Plusieurs variants affectent ces deux gènes et parmi eux, nous retrouvons

différents polymorphes appelés SNP pour «Single-nucleotide polymorphism»; dont quelques uns contribuent à la performance sportive (*Hermine et al., 2015*) ; (*Chicharro et al. 2004*).

L'objectif de ce travail était de faire le bilan des variants identifiés dans les gènes *HFE* et *TMPRSS6* en se basant sur les données répertoriées dans les bases de données bioinformatiques. De plus, nous comptons faire ressortir les variants les plus fréquemment identifiés dans la population mondiale tout en citant les principales pathologies humaines qui y sont associées.

Enfin, notre intérêt va se concentrer sur les variants des gènes *HFE* et *TMPRSS6* impliqués dans la performance physique. Nous tenterons d'ailleurs de proposer une stratégie d'étude permettant d'une part de faire un état des lieux concernant ces deux gènes en Algérie et d'autre part de mettre en exergue l'implication de ces deux gènes dans la performance physique.

I. Généralités

I-1. Performance Physique

La performance physique est un trait complexe multifactorielle et est déterminée par divers facteurs de l'environnement de l'athlète (la prise en charge et l'encadrement médical, la qualité de l'entraînement physique, la nutrition, la technologie et le dopage), par des facteurs physiologiques (transport d'oxygène, performance et métabolisme musculaire, contrôle cardiovasculaire ou fonctionnement des différentes composantes du système nerveux), par des facteurs biomécaniques et tactiques ; et par d'autres facteurs hors du contrôle de l'athlète (génétique, environnement et conditions climatiques, facteurs socioculturels). Les facteurs psychologiques contribuent aussi au succès des performances sportives par le biais de la solidité mentale, la connaissance de la discipline, la subtilité tactique, la cohésion au sein de l'équipe, le niveau de maturité, l'anticipation, la prise de décision et la motivation à subir et tolérer la douleur pendant l'entraînement et la compétition (*Desgorces et al., 2008*) (*Williams et Folland, 2008*).

Traditionnellement, il y a eu une opinion qui concède une influence prioritaire des facteurs environnementaux pour atteindre le statut d'athlète d'élite, bien qu'il semble que certains athlètes soient naturellement doués pour certaines disciplines sportives. À cet égard, ces dernières années, les preuves suggérant que la génétique joue un rôle important dans la performance athlétique ont augmenté de façon exponentielle et les influences de la « nature » (génétique) et de la « culture » (environnement) sur la capacité à exceller dans le sport sont bien reconnues (*Antero et al., 2018*).

I-2. Bases génétiques et moléculaires de la performance physique

I-2-1. Bases génétiques de la performance physique

L'étude des bases génétiques des traits complexes comme ceux reliés à la performance consiste essentiellement à quantifier l'importance des ressemblances familiales et estimer, au moyen de techniques statistiques qui relèvent du domaine de l'épidémiologie génétique, la fraction de la variance d'un phénotype attribuable aux facteurs génétiques (l'héritabilité) et non-génétiques (*Pérusse, 2001*).

La consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) et les propriétés histochimiques et métaboliques du muscle squelettique sont des déterminants majeurs de la performance physique. Les résultats accumulés à ce jour permettent de conclure à la présence de ressemblances familiales pour la plupart des indicateurs de performance mesurés à l'état sédentaire et en réponse à l'entraînement physique. Les estimés d'héritabilité varient de 25 à 50 % pour la consommation d'O₂ mesurée à l'effort maximal (*Bouchard et al., 1998*) et à l'effort sous-maximal et de 40 à 70 % pour les propriétés histochimiques et métaboliques du muscle squelettique (*Komi et al., 1977*).

I-2-2. Bases moléculaires de la performance physique

Plusieurs stratégies peuvent être utilisées pour identifier les gènes responsables de traits complexes comme ceux reliés à la performance physique. Ces stratégies ont pour objectif d'identifier des gènes candidats qui sont par la suite analysés pour des variations de séquence ou des polymorphismes dont les fréquences sont comparées entre des athlètes et des sujets contrôles, dont les effets sur un phénotype de performance sont comparés entre sujets de génotypes différents (étude d'association), ou encore utilisés dans des études de familles afin d'explorer des liaisons génétiques (étude de liaison) (*Pérusse, 2001*).

Les gènes candidats peuvent être identifiés en fonction de leurs liens physiologiques et biochimiques potentiels avec le phénotype étudié ou encore à partir d'un criblage systématique du génome avec des marqueurs hautement informatifs afin de détecter la présence de loci à effets quantitatifs (Quantitative Trait Loci ou QTL), c'est-à-dire des régions chromosomiques qui peuvent révéler la présence de gènes candidats. Les gènes candidats

Peuvent également être identifiés à partir d'études animales suite au croisement sélectif d'animaux sélectionnés pour leur divergence dans un phénotype de performance suivi d'un criblage du génome des animaux issus de ce croisement. En raison de l'homologie existant entre les génomes les QTL's ainsi détectés chez l'animal peuvent être étudiés au sein des populations humaines. Les quelques études portant sur les bases moléculaires de la performance aérobie ont révélé des associations positives avec certains gènes candidats (ACE, CKMM et ADN mitochondrial), mais des études réalisées au sein d'autres populations seront nécessaires afin de confirmer les résultats positifs obtenus (*Montgomery et al , 1998*).

I-3. Gènes pouvant impacter la performance physique

Il est largement reconnu que certains individus sont naturellement doués pour des caractéristiques physiques spécifiques, qui sont à leur tour, liés à la performance sportive (*Williams et Reilly, 2000*).

Dans certains cas, les individus talentueux sont issus de familles talentueuses, ce qui suggère que la génétique est partiellement responsable des caractéristiques physiques, physiologiques ou anthropométriques nécessaires pour atteindre la performance sportive (*Moran et Pitsiladis, 2016*).

Des études génétiques ont identifié un certain nombre de variations individuelles qui contribue à la performance sportive. Au moins 23 gènes sont actuellement impliqués dans la performance, soit plus de 150 polymorphismes de l'ADN (*Williams et Folland, 2008*).

I-3-1. Le polymorphisme ACE I/D

Il y a vingt-trois ans, le polymorphisme ACE I/D a été le premier facteur génétique à être associé à la performance humaine (*Montgomery et al., 1998*).

Le gène ACE code pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine-1, une partie du système rénine-angiotensine responsable du contrôle de la pression artérielle en régulant les niveaux de fluide corporel. L' allèle ACE I représente une insertion de 287 pb et est associé à une activité ACE sérique (*Rigat et al., 1990*) et tissulaire inférieure (*Danser et al., 1995*), tandis que l'allèle D (déléte) est associé à une activité ACE sérique et tissulaire plus élevée (*Puthuchery et al., 2011*).

Dans les rapports concernant l'association entre le génotype ACE et l'entraînement, le génotype DD semble conférer un avantage dans le développement de la performance aérobie de courte durée (*Cam et al. 2007*). De plus, les sujets avec au moins un allèle D ont montré des gains de force et de volume musculaire plus importants après un entraînement de force isométrique dans les muscles quadriceps (*Charbonneau et al., 2008*).

Enfin, plusieurs rapports ont prouvé que l'allèle D était associé au statut d'athlète de puissance d'élite. D'autre part, un excès de l'allèle I a été associé à certains aspects de la performance d'endurance (*Bray et al., 2009*).

Les génotypes des allèles I et II sont liés à des améliorations plus importantes des performances aérobies de durée moyenne (*Cam et al., 2007*) ainsi qu'être associées à une augmentation de l'endurance et de l'efficacité des muscles et sont également responsables d'une augmentation de la proportion de fibres libres (fibres musculaires de type I) (*Macarthur et North, 2005*).

Néanmoins, certaines études ne confirment pas ces observations (*Orysiak et al., 2013*).

I-3-2. Gène *ACTN3* R577X

Le gène *ACTN3* code pour la protéine α -actinine-3, une protéine sarcomérique structurelle trouvée exclusivement dans les fibres musculaires rapides de type II utilisées lors d'activités explosives. Un polymorphisme conduit à un codon d'arrêt prématuré (X) plutôt qu'à une arginine (R) à la position 577. L'allèle R est généralement considéré comme avantageux dans les événements axés sur la puissance, car le génotype RR est surreprésenté chez les athlètes de puissance d'élite (*Yang et al., 2003*) tandis que le génotype XX est associé à une capacité de sprint et à une force musculaire inférieures (*Yang, Garton et North, 2009*).

La variante R577X a été étudiée sur trois groupes d'athlètes européens d'élite (633 athlètes et 808 témoins). Conformément à la littérature précédente, les athlètes de puissance étaient environ 50 % moins susceptibles d'avoir le génotype XX et les athlètes d'endurance étaient environ 1,88 fois plus susceptibles d'avoir le génotype XX par rapport au génotype RR. Fait intéressant, pour les athlètes d'endurance, le rapport de cotes pour avoir le génotype XX était environ 3,7 fois plus élevé pour les athlètes de classe mondiale par rapport aux athlètes de niveau inférieur, suggérant que le génotype *ACTN3* peut être encore plus important aux niveaux de performances les plus élevés (*Eynon et al., 2012*).

Une méta-analyse publiée de 23 études examinant l'association de l' *ACTN3* avec la performance sportive (*Ma et al., 2013*) a démontré une probabilité accrue de performance dans les événements de puissance chez les porteurs R.

L'association de la variation *ACTN3* R577X avec les performances est sans doute la plus forte de ces associations à ce jour. Les fréquences des génotypes ont non seulement été liées à plusieurs reprises au statut de l'athlète et aux phénotypes de performance, mais les modèles animaux expérimentaux soutiennent également l'effet néfaste de la carence en α -actinine-3 sur la performance musculaire. Il est important de noter que les associations les plus cohérentes

entre *Le* génotype et la performance *ACTN3* ont été observés chez les athlètes ; ces associations ont été récemment revues par Eynon et al (*Eynon et al., 2013*).

I-3-3. Gène de *CK-MM*

Le gène de l'isoenzyme MM de la créatine kinase (*CK-MM*) code pour l'isoforme musculaire cytosolique de la CK responsable de la régénération rapide de l'ATP lors d'une contraction musculaire intensive. Des études humaines sur la variation de la séquence du gène *CK-MM* ont montré une association significative entre les polymorphismes de ce gène, une augmentation de l'endurance cardiorespiratoire telle qu'indexée par la consommation maximale d'oxygène après 20 semaines d'entraînement (*Echegaray et Rivera, 2001*) , des performances de pointe et une diminution de la génération de force (*Bouchard et al., 1989*) .

Le polymorphisme A/G dans la région non traduite 3' de *CK-MM* contribue particulièrement aux réponses individuelles d'économie de course à l'entraînement d'endurance (*Zhou et al., 2006*).

Miranda-Vilela et al. , ont également montré que le polymorphisme de *CK-MM* TaqI pouvait influencer indirectement les performances affectant la susceptibilité à l'inflammation induite par l'exercice (*Miranda-Vilela et al., 2012*).

I-3-4. Gène de *AMPD1*

L'adénosine monophosphate désaminase 1 (*AMPD1*) est une enzyme très active dans le muscle squelettique qui joue un rôle important dans le catabolisme des nucléotides adénine. Une transition non-sens de C à T dans le nucléotide 34 (C34T) dans l'exon 2 du gène *AMPD1* convertit le codon CAA en codon stop prématuré TAA. Les sujets avec le génotype TT au niveau du gène *C34T AMPD1* ont une capacité d'exercice et des réponses cardiorespiratoires diminuées à l'exercice dans l'état sédentaire (*Rankinen et al., 2003*).

De plus, les porteurs de l'allèle T ont une réponse d'entraînement limitée des phénotypes ventilatoires pendant l'exercice maximal (*Rankinen et al., 2003*) et une capacité aérobie sous-maximale réduite (*Rubio et al., 2008*).

Récemment, Ciężczyk et al. ont rapporté une déficience significative de l'allèle T chez les rameurs polonais élites et non élites par rapport aux échantillons témoins, montrant qu'il peut

être considéré comme un facteur négatif pour la performance athlétique (*Cieszczyk et al., 2011*).

Le même groupe a également confirmé ces résultats chez des athlètes polonais de haut niveau axés sur la puissance, suggérant que l'allèle C pourrait contribuer à atteindre le statut d'élite dans les sports axés sur la puissance (*Cieszczyk et al., 2012*).

I-4. Gène *HFE*

En 1996, Feder et ses collègues ont nommé le gène candidat pour l'hémochromatose, HLA-H, bien que le nom ait été publié plus tôt pour désigner un pseudogène présumé dans la région HLA de classe I (*Feder et al., 1996*).

Bodmer et Mercier ont fait appel pour une désignation plus appropriée (*Bodmer et al., 1997*)(*Mercier et al., 1997*) le comité de nomenclature de l'OMS pour les facteurs du système HLA et le comité de nomenclature du génome HuGO ont tous deux approuvé le symbole *HFE* (*H* = élevé ; *FE* = fer) (*OMIM *613609*).

I-4-1. Structure du gène

Le gène *HFE* est situé sur le chromosome 6p21.3. Il appartient à la famille des gènes de classe I du complexe HLA (dont font partie HLA-A, HLA-B et HLA-C). Il s'étend sur 12 kb, est organisé en 7 exons et code une protéine présentant de très fortes homologies avec les molécules HLA de classe I (*Bouizegarène et al., 2006*).

I-4-2. Structure de la protéine HFE

Le gène *HFE* code pour une glycoprotéine transmembranaire de 343 acides aminés, une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I non classique.

En effet, la protéine *HFE* se compose de trois domaines extramembranaires α_1 , α_2 , et α_3 , un domaine transmembranaire et une courte queue cytoplasmique. Comme la plupart des molécules de classe I, *HFE* est associée à la β_2 microglobuline et seul l'hétérodimère est exprimé à la surface de la cellule (*Feder et al., 1997*) (figure 1).

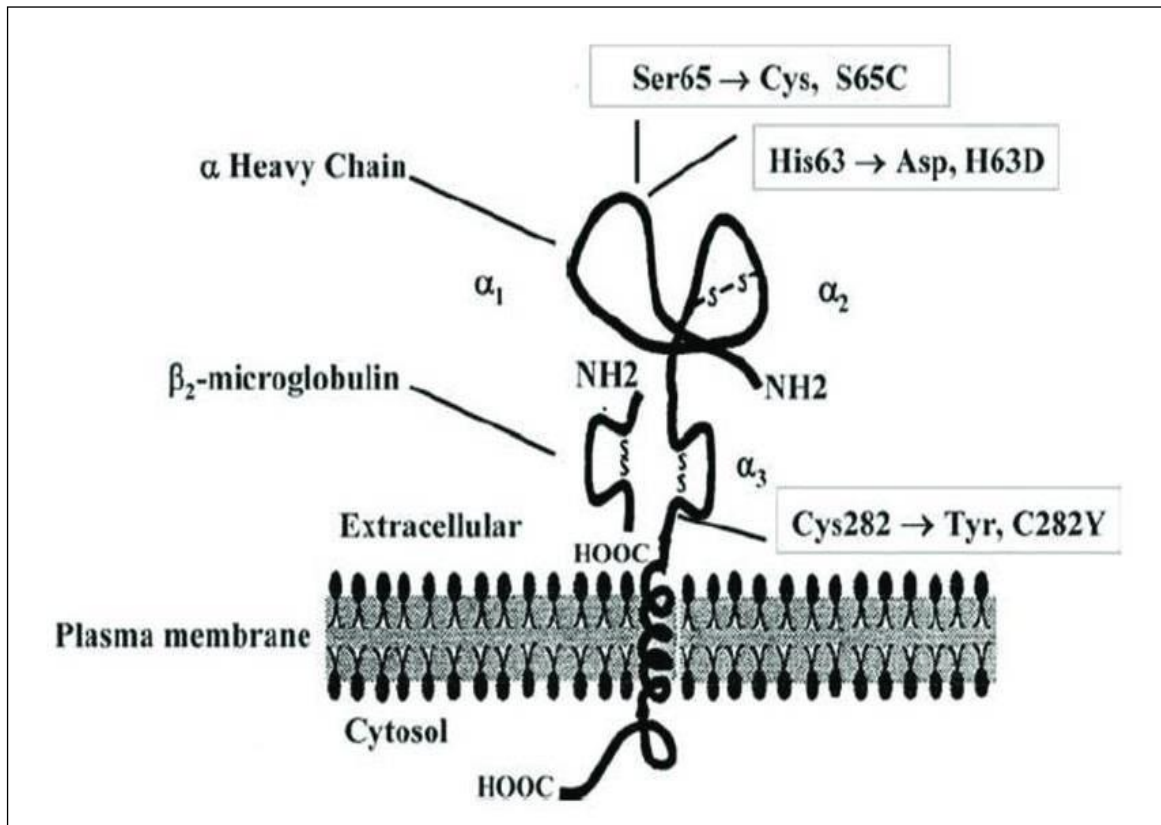


Figure 1 : Principaux variants identifiés sur la protéine HFE (Bacon et al., 2011).

I-4-3. Fonction

La fonction principale de la protéine HFE est de réguler l'homéostasie du fer. La protéine HFE interagit avec la bêta-microglobuline 2 (β_2M) dans le réticulum endoplasmique et est transportée vers la membrane plasmique (*Feder et al., 1997*) (*Waheed et al., 1997*) où la protéine HFE forme un complexe stable avec le TfR (récepteurs de la transferrine) (*Feder et al., 1998*). La liaison de la protéine HFE au TfR dépend du pH, avec une interaction étroite à pH 7,5 mais très faible ou pas de liaison à pH acide (*Lebrón, et al., 1998*) (*Lebrón et al., 1999*).

L'interaction HFE-TfR abaisse l'affinité du TfR pour l'holotransferrine, c'est-à-dire Fe-Tf (transferrine) (*Feder et al., 1998*). Lebron et al, ont rapporté plus tard que le HFE se liait au TfR au niveau ou à proximité du site de liaison Fe-Tf où il pouvait inhiber de manière compétitive la liaison du Tf au TfR (*Lebrón et al., 1999*).

(*Feder et al., 1998*) a montré que le mutant H63D HFE protéine trouvée chez les patients présentant des complexes stables formés d'hémochromatose avec TFR, mais que la surexpression de H63D ne diminue pas l'affinité de TFR pour la transferrine.

En revanche, la protéine mutante C282Y HFE n'est associée à la TFR que dans une faible mesure. Les résultats ont établi un lien moléculaire entre la protéine HFE et le récepteur de la transferrine, soulevant la possibilité que des altérations de ce mécanisme régulateur du transport du fer puissent jouer un rôle dans la pathogenèse de l'hémochromatose héréditaire (*Feder et al., 1998*).

I-4-4. Hémochromatose HFE

Encore appelée hémochromatose de type 1, l'hémochromatose *HFE* (HH) est la plus fréquente des formes d'hémochromatose. C'est une maladie génétique à **transmission autosomique récessive**, liée à une ou plusieurs mutations dans le gène *HFE* situé sur le locus p21.3 du chromosome 6. Environ 80 à 90 % des patients qui présentent une forme héréditaire de surcharge en fer sont homozygotes pour la mutation **C282Y** du gène *HFE*.

Une petite partie d'entre eux sont des hétérozygotes composites et présentent la mutation **C282Y** associée au variant **H63D** ou **S65C** (Pietrangelo, 2010).

L'HH est une maladie génétique, **autosomique et récessive**, ce qui signifie d'une part qu'elle n'est pas liée au sexe et d'autre part que seuls les sujets ayant hérité de deux mutations (l'une provenant du père et l'autre de la mère) sont atteints.

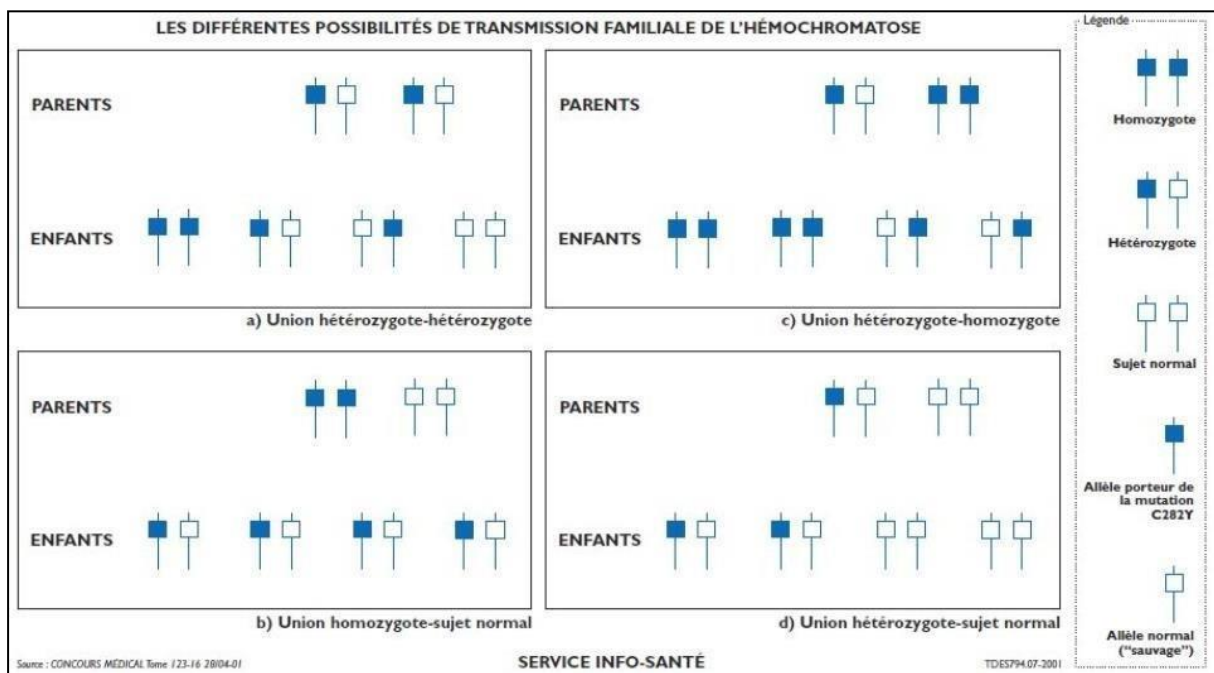


Figure 2 : La transmission génétique du gène HFE selon la Fédération Française des associations de Maladies d'Hémochromatose (FFAMH), 2010

Lorsque les deux parents ont un gène muté ; donc non malades, la probabilité d'avoir un enfant **homozygote** pour cette mutation est de **1/4** et de **2/4** d'avoir un enfant **hétérozygote**. L'enfant hétérozygote n'est pas à risque d'avoir la maladie mais peut la transmettre à sa descendance. Lorsqu'un **parent est homozygote**, les risques de transmettre la maladie à ses enfants sont en fonction du statut génétique de son conjoint. Si le conjoint n'a aucune mutation, les enfants seront **hétérozygotes**. Mais si le conjoint est hétérozygote, le risque d'avoir un enfant homozygote ou hétérozygote est de $1/2$ (Figure 2).

I-4-5. Pathologies humaines associées aux mutations de *HFE*

Atteinte du foie : La cirrhose est présente chez 70 % des patients atteints d'hémochromatose. Chez ces patients, il existe une augmentation marquée de l'incidence du carcinome hépatocellulaire, qui est une cause importante de décès.

Manifestations articulaires : L'arthropathie se manifeste par des douleurs articulaires sans destruction articulaire. Bien que la présentation soit identique à celle des maladies dégénératives des articulations, des cristaux de pyrophosphate de calcium peuvent être trouvés dans le liquide synovial. Elle peut encore progresser après la normalisation des réserves de fer.

Atteinte cardiaque : Les symptômes cardiaques résultent du dépôt de fer dans les fibres musculaires cardiaques et les cellules du système de conduction. Des anomalies électrocardiaques peuvent être présentes avant l'apparition d'un véritable dysfonctionnement cardiaque. Les symptômes sont dus à une insuffisance cardiaque congestive résultant d'une cardiomyopathie dilatée et d'arythmies cardiaques. L'insuffisance ventriculaire gauche peut parfois être inversée grâce à l'élimination des réserves de fer.

Atteinte endocrinienne : L'hypogonadisme, avec l'impuissance qui en résulte, est dû à une insuffisance hypothalamique et/ou hypophysaire induite par le fer, entraînant une altération de la libération de l'hormone gonadotrophine.

Le diabète est la principale manifestation des dépôts de fer pancréatiques. L'incidence du diabète est d'environ 50 % chez les patients symptomatiques et le risque d'hémochromatose héréditaire est accru chez les hétérozygotes.

Atteinte cutanées : L'hyperpigmentation de la peau est le résultat à la fois des dépôts de fer et de mélanine. Il ne se produit généralement pas avant que les réserves de fer ne dépassent cinq fois les niveaux normaux (*Pietrangelo, 2010*).

I-5. Gène *TMPRSS6*

La Matriptase-2 (MT2) a été identifiée pour la première fois en 2002, par Velasco et al, par criblage d'une banque d'ADNc de foie fœtal humain.

Les auteurs cherchaient à identifier des séquences ADN proches de celles conservées chez les membres de la famille des TTSP (Type II transmembrane serine proteases). Le gène identifié a initialement été appelé **TMPRSS6 (TransmembraneProtease Serine 6)** ; la protéine a été nommée Matriptase-2 : elle possède en effet plus de 30% d'homologie avec la Matriptase (*Velasco et al., 2002*).

I-5-1. Gène

Chez l'Homme, le gène *TMPRSS6* est porté par le chromosome **22q12-q13** (*Finberg et al., 2008*). la séquence codante comporte **dix-huit exons**(*Ramsay, Quesada, et al., 2009*) pour une protéine de 811 acides aminés (*Du et al., 2008*).

I-5-2. Structure de MT2

Le gène *TMPRSS6* code pour la matriptase 2, une protéine plasmatique de type II (une sérine protéase) à 811 acides aminés. La matriptase 2 possède un domaine de sérine protéase de type trypsine C-terminal, 3 domaines de récepteurs de lipoprotéines de basse densité de classe A, 2 domaines CUB et un domaine SEA proximal à la membrane (*Du et al., 2008*).

Les caractéristiques structurelles de la matriptase-2 sont hautement conservées chez les espèces de mammifères, y compris les humains, les singes macaques, les chiens, les vaches, les souris et les rats, avec une identité de protéine humaine à plus de 80 % avec la matriptase-2 d'autres espèces (*Ramsay et al. 2008*).

Le modèle d'expression de *TMPRSS6* déterminé à partir d'études d'expression d'ARNm et d'analyses de la base de données GenBankUnigene indique que la matriptase-2 est principalement exprimée dans le foie (*Finberg et al., 2008*) mais aussi dans une moindre

mesure dans le foie . Rein, rate, cerveau, poumon, glande mammaire, testicules et utérus (Ramsay et al. 2008).

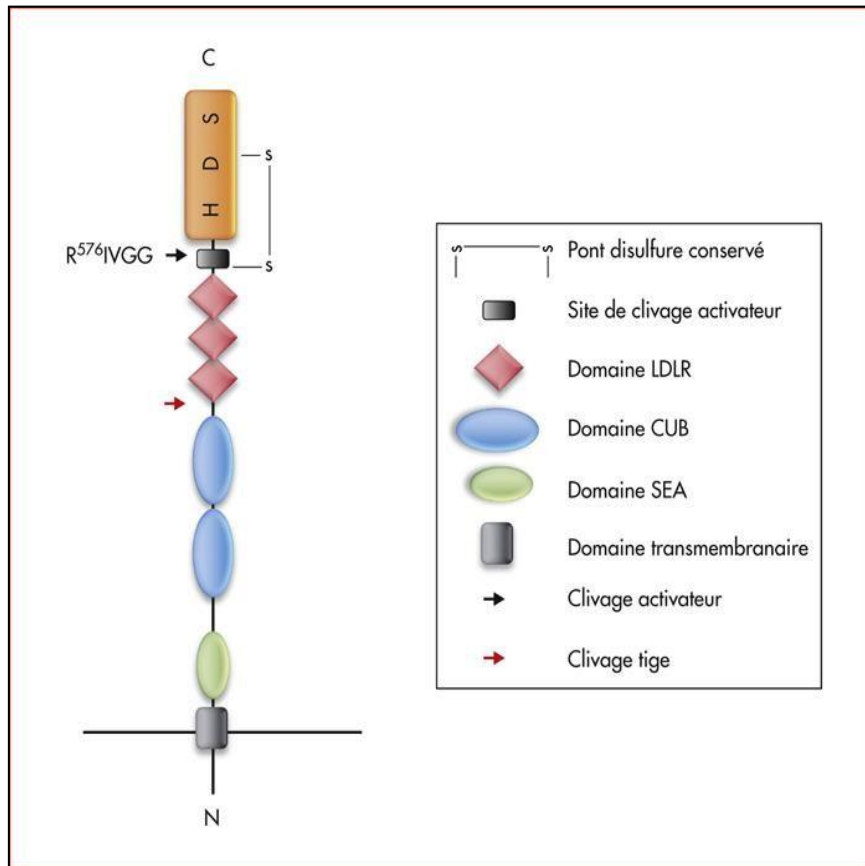


Figure 3 : Organisation modulaire de la protéine matriptase-2 et sites de clivage (Guillem et Grandchamp, 2011) .

Le clivage activateur de la protéine s'effectue au site **R576IVGG** indiqué par une flèche noire. Le clivage du domaine tige est indiqué par une flèche rouge.

La matriptase-2 est synthétisée sous la forme d'une proenzyme inactive à chaîne unique, qui s'auto-active par un clivage au niveau d'un résidu d'arginine au site consensus **RIVGG** entre le prodomaine et le domaine catalytique (**Figure 3**) (Ramsay, Quesada et al., 2009) (Altamura et al., 2010).

Après l'auto-activation, il reste lié à la membrane par une seule liaison disulfure reliant les domaines pro- et catalytique (Ramsay, Hooper, et al., 2009).

I-5-3. Fonction

La matriptase-2, produite principalement par le foie régule négativement la production d'hepcidine, l'hormone régulatrice du fer systémique codée par le gène **HAMP** (Peptide antimicrobien d'Hepcidine) (Du et al., 2008)(Finberg et al., 2008), en clivant l'hémojuvéline liée à la membrane (De Falco et al., 2013).

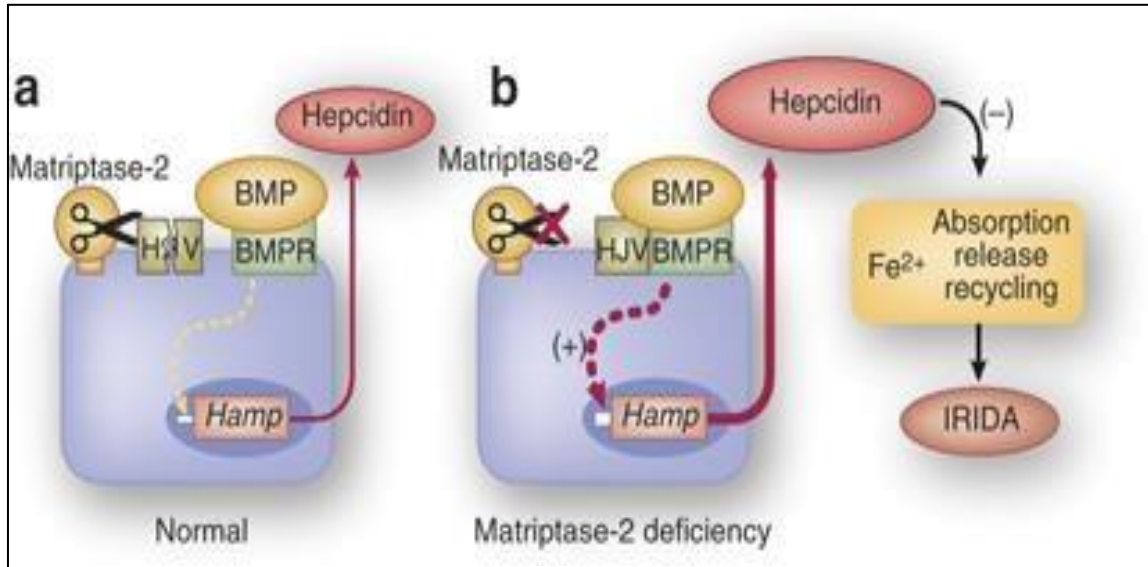


Figure 4 : Régulation de l'expression de l'hepcidine par la matriptase-2 (Cui et al., 2009).

La matriptase-2 empêche la surexpression de l'hepcidine en dégradant l'hémojuvéline (HJV), qui agit comme un corécepteur de la protéine morphogénétique osseuse (BMP) pour favoriser l'expression du gène Hamp (a). En cas de déficit en matriptase-2 (b), des niveaux élevés de HJV améliorent la voie de signalisation BMP, conduisant à une surexpression de l'hepcidine. L'hepcidine inhibe l'absorption, la libération et le recyclage du fer, provoquant ainsi l'IRIDA(Figure 4)(Cui et al., 2009).

I-5-4. Pathologies humaines associées aux mutations de *TMPRSS6*

Anémies génétiques de type IRIDA (anémie par carence en fer réfractaire)

Finberg et al, ont noté que l'IRIDA est une maladie autosomique récessive avait été cartographié sur le chromosome 22q12-q13 chez une parenté sarde, caractérisée par une:

- anémie congénitale hypochromemicrocytaire .
- un volume érythrocytaire moyen très faible.
- une faible saturation de la transferrine.
- absorption anormale du fer caractérisée par l'absence d'amélioration hématologique à la suite d'un traitement par du fer oral.
- une utilisation anormale du fer caractérisée par une réponse lente et incomplète au fer parentéral (*Finberg et al., 2008*).

***TMPRSS6* et cancer**

En 2006, une étude sur un groupe de femmes finlandaises a mis en évidence que l'expression de MT2 est augmentée dans les cancers du sein (*Hartikainen et al., 2006*) . L'expression de *TMPRSS6* est alors observée dans différentes lignées cellulaires cancéreuses : MT2 est détectée exclusivement dans les lignées de cancer du sein peu invasives, et dans les lignées issues de cancer du foie (*Parr et al., 2007*).

La surexpression de MT2 dans les lignées tumorales du sein et de la prostate réduit le degré d'invasion et la migration cellulaire, sans augmenter l'apoptose cellulaire (*Parr et al., 2007*)(*Sanders et al., 2008*).

In vivo, chez la souris, la surexpression de MT2 dans les tumeurs retarde la croissance et le développement tumoral, décrivant ici un effecteur protecteur de la protéase. Une expression basse de *TMPRSS6* est aussi associée à un faible risque de développer un cancer du sein (*Hartikainen et al., 2006*)

I-6. Rôle du fer dans l'organisme et sa régulation

Le fer est un élément essentiel pour pratiquement tous les organismes vivants. Il est nécessaire comme cofacteur pour une multitude de protéines de diverses fonctions biologiques. Le fer joue un rôle central dans la formation de l'hémoglobine et de la myoglobine et dans de nombreuses voies biochimiques et systèmes enzymatiques vitaux, notamment le métabolisme énergétique, la production de neurotransmetteurs, la formation de collagène et le fonctionnement du système immunitaire (*Pierre et Fontecave, 1999*).

Cette régulation du fer est finement contrôlée par l'hormone **d'hepcidine** sécrétée par le foie. La mutation du gène *HFE* provoque la diminution de la sécrétion de cette hormone par un mécanisme pas encore bien connu et engendre une surcharge du fer dans le sang libéré en excès par les entérocytes et les macrophages (*Pietrangelo, 2004*) (*Figure 5*).

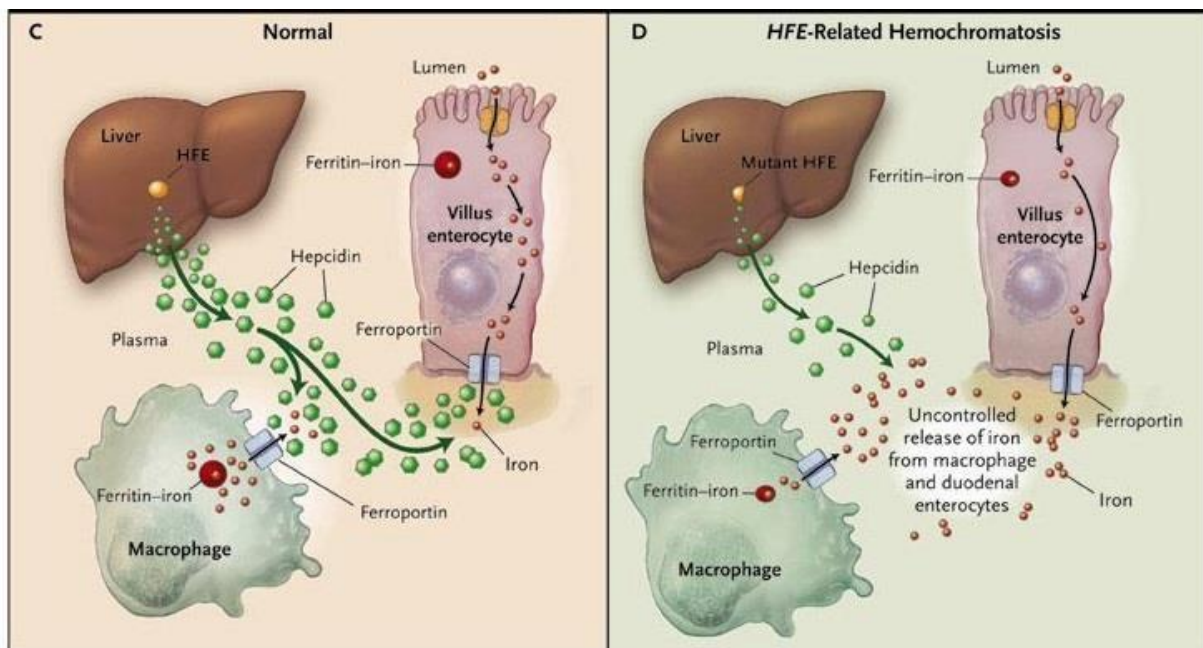


Figure 5:La régulation du fer par l'hepcidine produite par le foie (*Pietrangelo, 2004*).

Dans le cas normal, lorsque les taux de fer plasmatique sont élevés, la synthèse de l'hepcidine augmente, diminuant la libération de fer par les entérocytes et les macrophages et lorsque les niveaux de fer plasmatique diminuent, la synthèse de l'hepcidine est régulée à la baisse, permettant à ces cellules de libérer des quantités accrues de fer (C). Dans le cas d'une mutation du gène *HFE*, la protéine fonctionne mal et ne régule pas bien l'hormone de l'hepcidine provoquant l'augmentation de la libération du fer dans le sang par les entérocytes et les macrophages (D).

Le fer peut affecter de nombreux processus physiologiques, et sa carence est associée à la fatigue, l'anémie, et une diminution de la performance de l' exercice. (*DellaValle, 2013*)(*Abbaspour , Hurrell et Kelishadi , 2014*) .

I-7. La nutriginomique

Les performances sportives et physiques sont considérablement influencées par la nutrition, mais les individus réagissent différemment aux mêmes aliments, nutriments et suppléments consommés. Cela est vrai pour une variété d'âges, d'ethnies et de niveaux de compétence, et que l'objectif soit d'optimiser l'activité physique pour la santé et la forme physique ou pour le sport de haut niveau (*Thomas, Erdman et Burke, 2016*).

La génomique nutritionnelle est une nouvelle branche de la médecine nutritionnelle basée sur les concepts de la génomique fonctionnelle et de la médecine personnalisée. L'enrichissement des données biochimiques individuelles par des données génomiques permet de personnaliser un régime alimentaire spécifique pour chaque individu, en fonction des caractéristiques génotypiques et de l'action modulatrice des nutriments sur l'expression des gènes

L'une des applications les plus efficaces de la génomique nutritionnelle peut être la performance athlétique. De nos jours, tout athlète pratiquant des sports tels que la musculation, la course à pied, le football, etc, doit conjuguer l'activité physique avec un régime nutritionnel personnalisé afin de maximiser la croissance musculaire et les performances athlétiques. La variabilité génétique entre les individus peut affecter la force musculaire, la structure du squelette, la taille du cœur et des poumons, l'élasticité des tendons, etc., conduisant à des phénotypes humains différents, influençant finalement les performances sportives (*Sorrenti et al., 2019*).

Exemple de la caféine :

Dans le domaine de la nutriginomique, la caféine est le composé le plus étudié avec plusieurs essais contrôlés randomisés étudiant les effets modificateurs de la variation génétique sur la performance sportive (*Guest et al., 2018*).

De nombreuses études ont étudié l'effet de la caféine supplémentaire sur les performances physiques, mais il existe une variabilité interindividuelle considérable dans l'ampleur de ces effets (*Ganio et al., 2009*) ou dans l'absence d'effet (*Roelands, Buyse et Pauwels, 2011*) par rapport au placebo. Ces différences interindividuelles semblent être en partie dues à la variation de gènes tels que *CYP1A2* (cytochrome P450 1A2) et éventuellement *ADORA2* (Récepteur A2a de l'adénosine), qui sont associés au métabolisme, à la sensibilité et à la réponse de la caféine (*Yang, Palmer et Wit, 2010*).

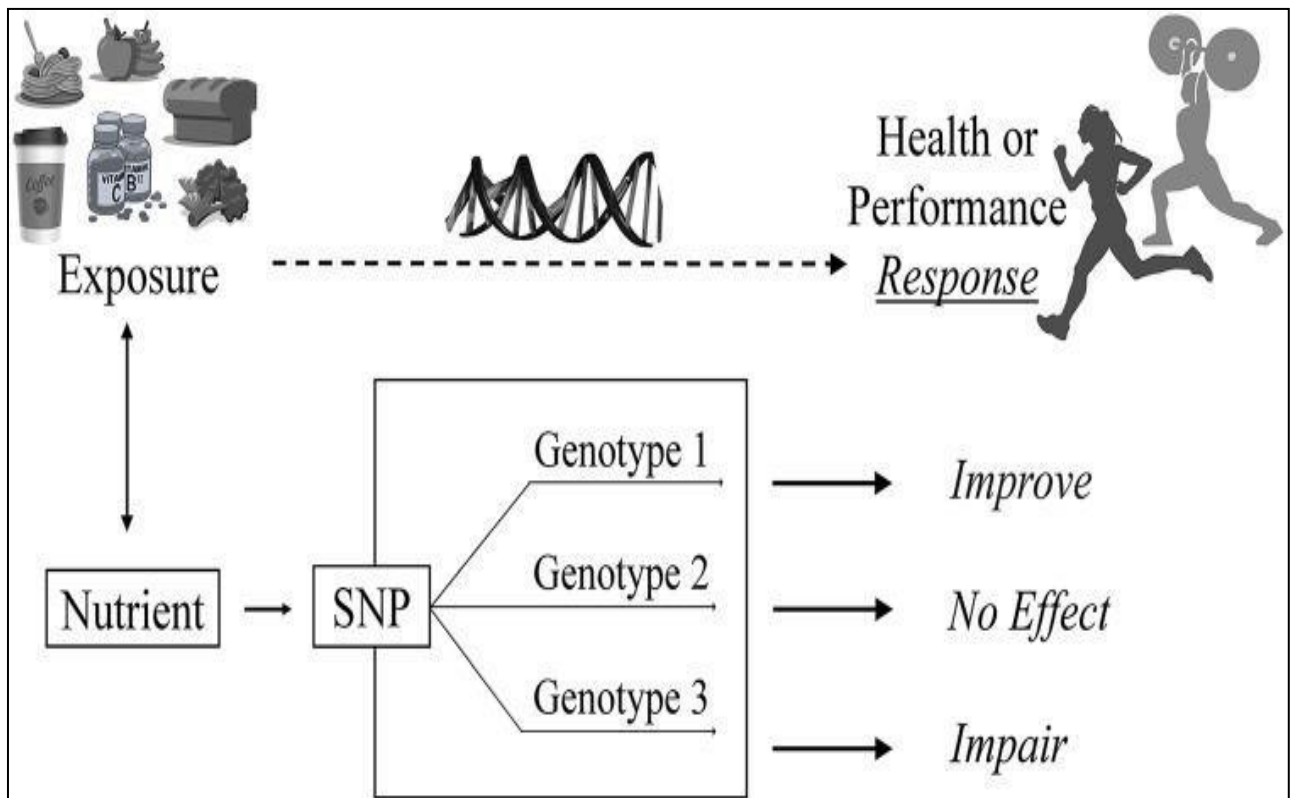


Figure 6 : L'approche nutrigenomique de la nutrition sportive (Guest et al., 2019).

Un athlète est exposé à un aliment, une boisson, un nutriment ou un bioactif. Une variante génétique telle qu'un polymorphisme nucléotidique unique (SNP) associé à ce modificateur d'exposition modifie les besoins ou la réponse de l'individu à cette exposition. Leur réponse unique dépend de leur version du gène ou du « génotype ». Par exemple, dans le SNP CYP1A2 rs726551, les individus avec le génotype AA (métaboliseurs rapides) ont une réponse positive ou « améliorée » (c'est-à-dire des performances) à la caféine. Les personnes ayant le génotype CYP1A2 AC ou CC ne ressentent aucun effet ou des performances altérées, respectivement, de la consommation de caféine (Guest et al., 2018).

I-8. *HFE* et *TMPRSS6* gènes de performance

Les résultats de l'étude de Chicharro et al. indiquent une forte prévalence des mutations hétérozygotes du gène *HFE* chez des athlètes espagnoles hautement entraînés (49,2%) par rapport aux témoins sédentaires (33,5%) . L'hétérozygotie de l'allèle H63D était significativement plus élevée que chez les témoins (41,5% vs 24,6%) (*Chicharro et al., 2004*).

En 2015, Hermine et al., ont montré que 80% des athlètes français ayant remporté des compétitions internationales d'aviron, de ski nordique et de judo présentent les mutations (C282Y, H63D ou S65C) du gène *HFE*, et que La fréquence des mutations HFE chez les athlètes d'élite est deux fois plus élevée que chez les témoins (*Hermine et al., 2015*).

Hermine et al. ont démontré aussi que Les mutations HFE hétérozygotes pourraient être associées à un phénotype favorable pour ces athlètes (*Hermine et al., 2015*).

Plus récemment en mai 2018, l'étude sur le modèle murin réalisée par Djemai H. et al (soumis non publié) montre que les souris hétérozygotes pour le gène *HFE* réduisent leur masse grasse et ont des performances améliorées dans des tests de résistance ou d'endurance, avec une meilleure consommation d'O₂. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus sur les athlètes d'élite (*Hermine et al. 2015*).

TMPRSS6 (rs4820268) , a été associés à une faible statut ferrique (*Martinsson, Andersson et Smith, 2014*) par le biais de son régulation de l'hepcidine, qui inhibe le transport du fer (*Govus et al., 2015*). Une anémie à faible teneur en fer réduit la capacité de transport de l'oxygène de l'hémoglobine et de la myoglobine, ce qui peut altérer les performances (*Chicharro et al. 2004*).

II- Analyse expérimentale

L'objectif de ce travail était de faire le bilan des variants identifiés dans les gènes *HFE* et *TMPRSS6* en se basant sur les données répertoriées dans les bases de données bioinformatiques. De plus, nous comptons faire ressortir les variants les plus fréquemment identifiés dans la population mondiale tout en citant les principales pathologies humaines qui y sont associées.

Enfin, notre intérêt va se concentrer sur les variants des gènes *HFE* et *TMPRSS6* impliqués dans la performance physique. Nous tenterons d'ailleurs de proposer une stratégie d'étude permettant d'une part de faire un état des lieux concernant ces deux gènes en Algérie et d'autre part de mettre en exergue l'implication de ces deux gènes dans la performance physique.

II-1. Bases de données

Afin de réaliser ce travail, nous avons utilisé certaines bases de données bioinformatiques. Cela nous a permis de répertorier les variants identifiés dans les gènes *HFE* et *TMPRSS6*.

Ces bases de données consistent en :

La base de données **OMIM** « *Online Mendelian Inheritance in Man* » est un recueil exhaustif et officiel de gènes humains et de phénotypes génétiques qui est disponible gratuitement et mis à jour quotidiennement. Elle permet de comprendre la relation entre le phénotype et le génotype.

La base de données «*Single Nucleotide Polymorphism (dbSNP)* » est une archive publique gratuite pour la variation génétique au sein et entre différentes espèces développée et hébergée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) en collaboration avec le National Human Genome Research Institute (NHGRI). Bien que le nom de la base de données implique une collection d'une seule classe de polymorphismes (c'est-à-dire des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP)), elle contient en fait une gamme de variations moléculaires : (1) SNP , (2) de courts polymorphismes de suppression et d'insertion (indels /DIPs), (3) microsatellite marqueurs ou répétitions en tandem courtes (STR), (4) polymorphismes multinucléotidiques (MNP), (5) séquences hétérozygotes et (6) variantes nommées.

«*ClinVar* » est une archive publique avec un accès gratuit aux rapports sur les relations entre les variations humaines et les phénotypes, avec preuves à l'appui. La base de données comprend des variantes germinales et somatiques de toute taille, type ou emplacement génomique.

« *Ensemble genome browser* » est une base de données gratuite pouvant fournir beaucoup d'informations concernant un gène tel que sa localisation sur le chromosome, les transcrits, le lieu de synthèse de l'ARNm, le lieu d'expression de cette protéine, la structure protéique, le phénotype associé, ...etc.

II-2. Résultats et discussion

Le travail que nous avons réalisé nous a permis de répertorier 19810 SNPs pour le gène *TMPRSS6* et 4765 SNPs pour le gène *HFE*, mais seulement 11 SNPs *HFE* et 13 SNPs *TMPRSS6* sont plus fréquents chez l'homme.

Pour le gène *HFE*, en utilisant la base de données (**Ensembl genome browser**), nous avons trouvé plusieurs polymorphismes associés à des phénotypes différents: 55 SNPs impliqués dans **l'Hémochromatose de type 1**, 27 SNPs impliqués dans **l'Hémochromatose Héritaire**, 4 SNPs pour **les troubles du spectre autistique** ou **schizophrénie**, 3 SNPs associés à la **maladie d'Alzheimer**, et d'autres phénotypes telles que : **la Porphyrie cutanée tardive familiale**, **la Porphyria variegata** et **des Complications microvasculaires du diabète**.

En revanche, les différents polymorphismes du gène *TMPRSS6* sont associés à un nombre limité de phénotypes contrairement au gène *HFE*. Parmi ces phénotypes, nous retrouvons le **Syndrome IRIDA**, **Anémie par carence en fer**.

En utilisant les bases de données OMIM et dbSNP nous avons pu obtenir la description et l'épidémiologie des SNPs des gènes *HFE* et *TMPRSS6* qui semblent être associés à la performance physique.

Dans notre étude, nous avons sélectionné trois SNPs d'intérêts *HFE* (**C282Y**, **H63D**, **S65C**) qui semblent également être des polymorphismes impliqués dans la performance physique (*Hermine et al. 2015*).

La mutation C282Y est une tyrosine remplacé par la cystéine à la position 282 de la protéine (exon4 ; chr.845 G>A ; **rs180562**). Cette mutation est associée à plusieurs maladies comme Hémochromatose de type 1 et la maladie d'Alzheimer.

La fréquence de C282Y est de 5 % en Europe, 3 % dans la population Américaine et absente dans les populations Africaines, et l'Asie de l'Est.

La mutation H63D consiste en un remplacement de l'histidine à la position 63 par l'acide aspartique (exon2 ; chr.187 C>G ; **rs179945**) et peut contribuer à l'Hémochromatose type 1 et aux Complications microvasculaires du diabète 7.

La fréquence de H63D est de 7 % dans la population Africaine, 1 % dans la population de l'Asie de l'Est, 3 % en Europe, 11 % pour la population Américaine et 17 % chez les sud-asiatiques.

La **rs1800730** correspond à la mutation **S65C**. Cette dernière est moins fréquente que les deux mutations précédentes. Elle semble impliquée dans l'hémochromatose de type 1 et sa fréquence est de 2 % en Europe et absente en Asie et en Afrique.

Cependant, les différents polymorphismes du gène *TMPRSS6* sont distribués un peu partout dans la population mondiale.

La mutation **Val736Ala(rs855791)** variante faux-sens consiste en un remplacement de l'acide aminé Valine par l'Alanine dans la position 736 dans la protéine qui contribue à une Anémie microcytaire.

Ce variant, **rs855791**, prédomine chez les asiatiques avec un taux de 57% chez les Sud-asiatiques et 54% chez les Est-asiatiques. De plus, il a également été décrit chez les américains à 51% et chez les européens à 39%. Enfin, 10% de la population africaine semble présenter ce variant.

Le deuxième variant du gène *TMPRSS6* que nous avons retenu est **rs4820268**. Variant faux-sens impliqué dans l'anémie microcytaire. Le **rs4820268** est un SNP fréquent qui prédomine chez les africains avec un taux de 54 %, chez les asiatiques avec un pourcentage de 72 %, chez les européens avec un taux de 43 % et chez la population Américaine avec un pourcentage de 46%.

Il n'existe aucune donnée répertoriée dans les bases de données bioinformatiques concernant les deux gènes *HFE* et *TMPRSS6* en Algérie. Il serait donc intéressant d'explorer ces deux gènes afin d'identifier les différents SNPs qu'ils peuvent contenir et afin de réaliser différentes études d'association avec la performance physique ou encore avec d'autres pathologies.

Afin de cribler les deux gènes *HFE* et *TMPRSS6*, il est très important de suivre une démarche expérimentale rigoureuse.

Dans un premier temps, nous devrions recruter un certain nombre de candidats afin de constituer trois panels :

- Le premier sera constitué de sujets sains
- Le second sera constitué de sujets présentant des pathologies chroniques ou autres
- Le troisième sera constitué d'athlètes de multiples disciplines et de niveaux variables

De plus, chaque groupe devra contenir au moins 30 individus et chaque individu sera soumis à un questionnaire préétabli(*Figure 7*).

Questionnaire

Nom :

prénom :

Date et lieu de naissance :

Adresse :

Email :

Numéro téléphone :

profession :

Sexe : Homme

Femme

Age :

Groupe sanguin :

A

B

AB

O

RH+

RH-

Avez-vous une (des) maladie chronique(s) ou autre ,citez-les ?

.....

Prenez-vous un traitement actuellement?

Oui

Non

Citez-le :

pratiquez-vous une activité sportive ?

Oui

Non

Citez-le :

Niveau de pratique ?

International

National

Régional

Loisir

Votre niveau de performance est :

Mauvais

Excellent

en evolution

Vous vous fatiguez :

Lentement

rapidement

Vous récupérez de votre état de fatigue :

Plus vite

lentement

A Le

Signature .

Figure 7 : questionnaire

IL est également important d'informer les différents candidats sur le type de travaux et de manipulations qui seront réalisées et de leur faire signer un consentement éclairé.

Une fois le consentement éclairé signé, un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml est effectué sur tube EDTA et le prélèvement est stocké dans un congélateur à -20°C en attendant qu'il soit traité.

Lorsque les conditions expérimentales seront réunies, chaque prélèvement sera soumis à une extraction d'ADN, et selon les équipements et les moyens mis à notre disposition, nous utiliserons la méthode d'extraction au Salting out ou au kit Qiagen.

Enfin, et encore une fois selon les moyens mis à notre disposition, nous procéderons soit à :

- Une amplification et séquençage des exons qui présentent le plus de variants à la recherche de ses derniers.
- Une amplification et séquençage totale des deux gènes *HFE* et *TMPRSS6* ce qui est plus intéressant pour notre approche de recherche de mutations.

Ce travail permettra ainsi de décrire les SNPs présents dans les deux gènes étudiés ainsi que de comparer leurs fréquences avec les données de la bibliographie. D'autres part, des études d'association génétique pourront être envisagées afin mettre en évidence une association génétique entre certains variants et la performance physique ou encore certains variants avec des pathologies chroniques, certains cancers ...etc.

II-3. Conclusion

Notre étude nous a permis de répertorié depuis les bases de données les SNPs des gènes *HFE* et *TMPRSS6* les plus fréquemment identifiés dans la population mondiale ainsi que les principales pathologies humaines qui sont associés à ces variants, et d'établir ainsi un lien entre ces deux gènes et la performance physique.

Nos résultats démontrent que certains SNPs des gènes *HFE* et *TMPRSS6* sont associés à plusieurs maladies chez certaines personnes, et d'autres SNPs semblent associés à la performance physique chez d'autres individus en affectant le métabolisme du fer.

Nous citons à cet effet les trois SNPs (C282Y,H63D,S65C) les plus fréquents appartenant au gène *HFE* ,et les deux SNPs (rs4820268,rs855791) les plus fréquents pour le gène *TMPRSS6* qui pourraient être impliqués dans la performance physique et être un avantage pour les athlètes.

Concernant les deux gènes *HFE* et *TMPRSS6* en Algérie, il n'existe aucune donnée répertoriée et aucune étude réalisée dans ce domaine. Ce qui nous a permis de proposer une démarche expérimentale pour faire le lien entre ces deux gènes et la performance sportive afin de servir le domaine sportif dans notre pays.

Références bibliographiques

Ahmetov II, Egorova ES, Gabdrakhmanova LJ, Fedotovskaya ON. Genes and Athletic Performance: An Update. *Med Sport Sci.* 2016;61:41-54. doi: 10.1159/000445240. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27287076.

Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014 Feb;19(2):164-74. PMID: 24778671; PMCID: PMC3999603.

A P West, Bennett M J, Sellers V M, Andrews N C, Enns C A et Bjorkman P J, « Comparison of the interactions of transferrin receptor and transferrin receptor 2 with transferrin and the hereditary hemochromatosis protein HFE », *J. Biol. Chem., États-Unis*, vol. 275, no 49, décembre 2000, p. 38135– 8ISSN 0021-9258, PMID11027676.

Antero J, Saulière G, Marck A, Toussaint JF. A Medal in the Olympics Runs in the Family: A Cohort Study of Performance Heritability in the Games History. *Front Physiol.* 2018 Sep 18;9:1313. doi: 10.3389/fphys.2018.01313. PMID: 30283357; PMCID: PMC6157334.

Altamura S, D'Alessio F, Selle B, Muckenthaler MU. A novel TMPRSS6 mutation that prevents protease auto-activation causes IRIDA. *Biochem J.* 2010 Nov 1;431(3):363-71. doi: 10.1042/BJ20100668. PMID: 20704562; PMCID: PMC2958558

Bouchard C, Daw EW, Rice T, Pérusse L, Gagnon J, Province MA, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH. Ressemblance familiale pour le VO₂max à l'état sédentaire : l'étude familiale HERITAGE. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 fév;30(2):252-8. doi: 10.1097/00005768-199802000-00013. PMID : 9502354.

Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jan;41(1):35-73. doi: 10.1249/mss.0b013e3181844179. PMID: 19123262.

Bodmer JG, Parham P, Albert ED, Marsh SG. Putting a hold on 'HLA-H'. The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. *Nat Genet.* 1997 Mar;15(3):234-5. doi: 10.1038/ng0397-234c. PMID: 9054933.

Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS ; Association américaine pour l'étude des maladies du foie. Diagnostic et prise en charge de l'hémochromatose :

**2011 practice guideline par l'American Association for the Study of Liver Diseases.
Hépatologie. 2011 juillet;54(1):328-43. doi: 10.1002/hep.24330. PMID : 21452290 ;
PMCID : PMC3149125.**

Bouizegarène P, Coulhon M, Deybach J, Dimitri T, Lamoril J. Les hémochromatoses héréditaires partie II L'hémochromatose héréditaire liée au HFE. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 2006 ; 21(3) : 128-137.

Bouchard C, Chagnon M, Thibault MC, et al. Muscle genetic variants and relationship with performance and trainability. Med Sci Sports Exerc 1989 ; 21 : 71-7.

Charbonneau DE, Hanson ED, Ludlow AT, Delmonico MJ, Hurley BF, Roth SM. Génotype ACE et réponses hypertrophiques et musculaires musculaires à l'entraînement en force. Med Sci Sports Exerc. 2008 avril; 40(4):677-83. doi: 10.1249/MSS.0b013e318161eab9. PMID : 18317377 ; PMCID : PMC2984550.

Cięszczyk P, Eider J, Ostanek M, Leońska-Duniec A, Ficek K, Kotarska K, Girdauskas G. Is the C34T polymorphism of the AMPD1 gene associated with athlete performance in rowing? Int J Sports Med. 2011 Dec;32(12):987-91. doi: 10.1055/s-0031-1283186. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22105616.

Cieszczyk P, Ostanek M, Leońska-Duniec A, Sawczuk M, Maciejewska A, Eider J, Ficek K, Sygit K, Kotarska K. Distribution du polymorphisme AMPD1 C34T chez les athlètes polonais axés sur la puissance. J Sports Sci. 2012;30(1):31-5. doi: 10.1080/02640414.2011.623710. Publication en ligne du 24 octobre 2011. PMID : 22017426.

Cui Y, Wu Q, Zhou Y. Iron-refractory iron deficiency anemia: new molecular mechanisms. Kidney Int. 2009 Dec;76(11):1137-41. doi: 10.1038/ki.2009.357. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19776721; PMCID: PMC2869468.

Chicharro, J.L., Hoyos, J., Gómez-Gallego, F., Villa, J.G., Bandrés, F., Celaya, P., Jiménez, F., Alonso, J.M., Córdova, A., and Lucia, A. (2004). Mutations in the hereditary haemochromatosis gene HFE in professional endurance athletes. Br. J. Sports Med. 38, 418–421.

Cam S, Colakoglu M, Colakoglu S, Sekuri C, Berdeli A. Polymorphisme du gène ACE I/D et développement de l'endurance aérobie en réponse à l'entraînement dans une cohorte féminine non élite. J Sports Med Phys Fitness. 2007 juin;47(2):234-8. PMID : 17557065.

Desgorces FD, Berthelot G, El Helou N, Thibault V, Guillaume M, Tafflet M, Hermine O, Toussaint JF. From Oxford to Hawaii ecophysiological barriers limit human progression in ten sport monuments. PLoS One. 2008;3(11):e3653. doi: 10.1371/journal.pone.0003653. Epub 2008 Nov 5. PMID: 18985149; PMCID: PMC2572844.

Danser, AH Jan, et al. "Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism." *Circulation* 92.6 (1995): 1387-1388.

Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, Khovananth K, Mudd S, Mann N, Moresco EM, Beutler E, Beutler B. La sérine protéase TMPRSS6 est nécessaire pour détecter une carence en fer. *La science*. 23 mai 2008 ; 320(5879):1088-92. doi: 10.1126/science.1157121. Publication en ligne du 1er mai 2008. PMID : 18451267 ; PMCID : PMC2430097.

DellaValle, D. M. (2013) « Iron supplementation for female athletes: Effects on iron status and performance outcomes », *Current Sports Medicine Reports*, 12(4), p. 234-239. doi: 10.1249/JSR.0b013e31829a6f6b.

De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler MU, Iolascon A, Gouya L, Camaschella C, Beaumont C. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):845-53. doi: 10.3324/haematol.2012.075515. PMID: 23729726; PMCID: PMC3669438.

Eynon N, Ruiz JR, Femia P, Pushkarev VP, Cieszczyk P, Maciejewska-Karlowska A, Sawczuk M, Dyatlov DA, Lekontsev EV, Kulikov LM, Birk R, Bishop DJ, Lucia A. The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. *PLoS One*. 2012;7(8):e43132. doi: 10.1371/journal.pone.0043132. Epub 2012 Aug 16. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(3):e93165. PMID: 22916217; PMCID: PMC3420864.

Eynon N, Hanson ED, Lucia A, Houweling PJ, Garton F, North KN, Bishop DJ. Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sports Med*. 2013 Sep;43(9):803-17. doi: 10.1007/s40279-013-0059-4. PMID: 23681449.

Echegaray M, Rivera MA. Role of creatine kinase isoenzymes on muscular and cardiorespiratory endurance: genetic and molecular evidence. Sports Med. 2001;31(13):919-34. doi: 10.2165/00007256-200131130-00003. PMID: 11708401.

Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A, Lee VK, Mapa FA, Morikang E, Prass CE, Starnes SM, Wolff RK, Parkkila S, Sly WS, Schatzman RC. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression. J Biol Chem. 1997 May 30;272(22):14025-8. doi: 10.1074/jbc.272.22.14025. PMID: 9162021.

Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK. Un nouveau gène de type CMH de classe I est muté chez des patients atteints d'hémochromatose héréditaire. Nat Genet. 1996 août ; 13(4) : 399-408. doi: 10.1038/ng0896-399. PMID : 8696333.

Feder JN, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebrón JA, Watson N, Tsuchihashi Z, Sigal E, Bjorkman PJ, Schatzman RC. Le produit du gène de l'hémochromatose se complexe avec le récepteur de la transferrine et diminue son affinité pour la liaison au ligand. Proc Natl Acad Sci US A. 17 février 1998;95(4):1472-7. doi: 10.1073/pnas.95.4.1472. PMID : 9465039 ; PMCID : PMC19050.

Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, Mayo MM, Samuel SM, Strouse JJ, Markianos K, Andrews NC, Fleming MD. Des mutations dans *TMPRSS6* provoquent une anémie ferriprive réfractaire au fer (IRIDA). Nat Genet. 2008 mai;40(5):569-71. doi: 10.1038/ng.130. Publication en ligne du 13 avril 2008. PMID : 18408718 ; PMCID : PMC3104019.

Guillem Flavia , Grandchamp Bernard. Mutations du gène *TMPRSS6* dans les anémies de type IRIDA et effets des variants fréquents sur les paramètres hématologiques. Hématologie. 2011;17(5):357-364. doi:10.1684/hma.2011.0639

Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohehy A. Caféine, génotype CYP1A2 et performances d'endurance chez les athlètes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 ao t;50(8):1570-1578. doi: 10.1249/MSS.0000000000001596. PMID : 29509641.

Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohehy A. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. *Front Nutr.* 2019 Feb 19;6:8. doi: 10.3389/fnut.2019.00008. PMID: 30838211; PMCID: PMC6389634.

Govus AD, Garvican-Lewis LA, Abbiss CR, Peeling P, Gore CJ. Pre-Altitude Serum Ferritin Levels and Daily Oral Iron Supplement Dose Mediate Iron Parameter and Hemoglobin Mass Responses to Altitude Exposure. *PLoS One.* 2015 Aug 11;10(8):e0135120. doi: 10.1371/journal.pone.0135120. PMID: 26263553; PMCID: PMC4532405.

Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, Armstrong LE, Maresh CM. Effet de la caféine sur les performances d'endurance spécifiques au sport : une revue systématique. *J Force Cond Rés.* 2009 janv;23(1):315-24. doi: 10.1519/JSC.0b013e31818b979a. PMID : 19077738.

Hermine O, Dine G, Genty V, Marquet LA, Fumagalli G, Tafflet M, Guillem F, Van Lierde F, Rousseaux-Blanchi MP, Palierne C, Lapostolle JC, Cervetti JP, Frey A, Jouven X, Noirez P, Toussaint JF. Eighty percent of French sport winners in Olympic, World and Europeans competitions have mutations in the hemochromatosis HFE gene. *Biochimie.* 2015 Dec;119:1-5. doi: 10.1016/j.biochi.2015.09.028. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416567.

Hartikainen JM, Tuhkanen H, Kataja V, Eskelinen M, Uusitupa M, Kosma VM, Mannermaa A. Raffinement de la région associée au cancer du sein 22q12-q13 : preuve de TMPRSS6 en tant que gène candidat dans une population de l'est de la Finlande. *Clin Cancer Res.* 1er mars 2006;12(5):1454-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1417. PMID : 16533768.

Komi PV, Viitasalo JH, Havu M, Thorstensson A, Sjodin B, Karlsson J. Skeletal muscle fibres and muscle enzyme activities in monozygous and dizygous twins of both sexes. *Acta Physiol Scand* 1977 ; 100 : 385-92.

Lebrón JA, West AP Jr, Bjorkman PJ. La protéine d'hémochromatose HFE entre en compétition avec la transferrine pour se lier au récepteur de la transferrine. *J Mol*

Biol. 19 novembre 1999 ; 294 (1) : 239-45. doi: 10.1006/jmbi.1999.3252. PMID : 10556042.

Lebrón, JA, Bennett, MJ, Vaughn, DE, Chirino, AJ, Snow, PM, Mintier, GA, ... Bjorkman, PJ (1998). *Structure cristalline de la protéine d'hémochromatose HFE et caractérisation de son interaction avec le récepteur de la transferrine. Cellule, 93(1), 111-123. doi:10.1016/s0092-8674(00)81151-4*

Martinsson A, Andersson C, Andell P, Koul S, Engström G, Smith JG. Anémie en population générale : prévalence, corrélats cliniques et impact pronostique. Eur J Epidemiol. Jul 2014 ;29(7) :489-98. doi: 10.1007/s10654-014-9929-9. Publication en ligne du 21 juin 2014. PMID : 24952166.

Mercier B, Mura C, Ferec C. Putting a hold on 'HLA-H'. Nat Genet. 1997 Mar;15(3):234. doi: 10.1038/ng0397-234b. PMID: 9054932.

Miranda-Vilela AL, Akimoto AK, Lordelo GS, Pereira LC, Grisolia CK, Klautau-Guimarães Mde N. Les polymorphismes des gènes de la créatine kinase MM TaqI et de la méthylènetétrahydrofolate réductase C677T et A1298C influencent les niveaux de protéine C-réactive induits par l'exercice. Eur J Appl Physiol. 2012 mars;112(3):941- 50. doi: 10.1007/s00421-011-1961-9. Publication en ligne du 26 juin 2011. PMID : 21706313.

Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L. L'association de la performance sportive avec les polymorphismes génétiques ACE et ACTN3 : une revue systématique et une méta-analyse. PLoS One. 2013;8(1):e54685. doi: 10.1371/journal.pone.0054685. Publication en ligne du 24 janvier 2013. PMID : 23358679 ; PMCID : PMC3554644.

Macarthur DG, North KN. Genes and human elite athletic performance. Hum Genet. 2005 Apr;116(5):331-9. doi: 10.1007/s00439-005-1261-8. Epub 2005 Feb 22. PMID: 15726413.

Moran CN, Pitsiladis YP. Tour de France Champions born or made: where do we take the genetics of performance? J Sports Sci. 2017 Jul;35(14):1411-1419. doi: 10.1080/02640414.2016.1215494. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27498724.

Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubb M, World M, Thomas EL, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. Human gene for physical performance. *Nature*. 1998 May 21;393(6682):221-2. doi: 10.1038/30374. PMID: 9607758.

Orysiak J, Zmijewski P, Klusiewicz A, Kaliszewski P, Malczewska-Lenczowska J, Gajewski J, Pokrywka A. The association between ace gene variation and aerobic capacity in winter endurance disciplines. *Biol Sport*. 2013 Dec;30(4):249-53. doi: 10.5604/20831862.1077549. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24795498; PMCID: PMC4007061.

Pérusse, L. (2001) « Les bases génétiques et moléculaires de la performance et de l'adaptation à l'exercice physique ☆ », *1597(01)*, p. 186-195. doi.org/10.1016/S0765-1597(01)00062-4

Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M, Van Someren K, Montgomery HE. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Med*. 2011 Oct 1;41(10):845-59. doi: 10.2165/11593200-000000000-00000. PMID: 21923202.

Pietrangelo, A. (2004). Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N. Engl. J. Med.*350, 2383–2397.

Pietrangelo, A. (2010) « Hémochromatose héréditaire: pathogenèse, diagnostic et traitement », *YGAST*, 139(2), p. 393-408.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.013.

Pierre, J. L. et Fontecave, M. (1999) « Iron and activated oxygen species in biology: The basic chemistry », *BioMetals*, 12(3), p. 195-199. doi: 10.1023/A:1009252919854.

Parr C, Sanders AJ, Davies G, Martin T, Lane J, Mason MD, Mansel RE, Jiang WG. Matriptase-2 inhibits breast tumor growth and invasion and correlates with favorable prognosis for breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007 Jun 15;13(12):3568-76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2357. PMID: 17575220.

Roelands B, Buyse L, Pauwels F, Delbeke F, Deventer K, Meeusen R. Aucun effet de la caféine sur les performances physiques à température ambiante élevée. Eur J Appl Physiol. 2011 déc ; 111 (12) : 3089-95. doi: 10.1007/s00421-011-1945-9. Publication en ligne du 2 avril 2011. PMID : 21461761.

Ramsay AJ, Quesada V, Sanchez M, Garabaya C, Sardà MP, Baiget M, Remacha A, Velasco G, López-Otín C. Les mutations de la matriptase-2 chez les patients atteints d'anémie ferriprive réfractaire au fer fournissent de nouvelles informations sur les mécanismes d'activation de la protéase. Hum Mol Genet. 1er octobre 2009 ; 18 (19) : 3673-83. doi : 10.1093/hmg/ddp315. Publication en ligne du 10 juillet 2009. PMID : 19592582.

Ramsay AJ, Reid JC, Velasco G., Quigley JP, Hooper JD (2008). Identification de la sérine protéase matriptase-2 transmembranaire de type II, caractéristiques structurelles, enzymologie, modèle d'expression et rôles potentiels. *De face. Biosci.* 13 :569-579. 10.2741/2702

Ramsay AJ, Hooper JD, Folgueras AR, Velasco G, López-Otín C. Matriptase-2 (TMPRSS6): a proteolytic regulator of iron homeostasis. *Haematologica.* 2009 Jun;94(6):840-9. doi: 10.3324/haematol.2008.001867. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19377077; PMCID: PMC2688576.

Rubio, J & Pérez, Margarita & Maté-Muñoz, José & García-Consuegra, I & Chamorro Vina, Carolina & Fernandez del Valle, Maria & Andreu, A & Martin, Miguel & Arenas, Jenifer & Lucia, Alejandro. (2008). AMPD1 Genotypes and Exercise Capacity in McArdle Patients. *International journal of sports medicine.* 29. 331-5. 10.1055/s-2007- 965358.

Rankinen T, Rico-Sanz J ,Joanisse DR, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C; HERITAGE Family study. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics.* 2003 Jul 7;14(2):161-6. doi: 10.1152/physiolgenomics.00165.2002. PMID: 12783984.

Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest. 1990 Oct;86(4):1343-6. doi: 10.1172/JCI114844. PMID: 1976655; PMCID: PMC296868.

Sanders AJ, Parr C, Martin TA, Lane J, Mason MD, Jiang WG. Genetic upregulation of matriptase-2 reduces the aggressiveness of prostate cancer cells in vitro and in vivo and affects FAK and paxillin localisation. J Cell Physiol. 2008 Sep;216(3):780-9. doi: 10.1002/jcp.21460. PMID: 18449907.

Sorrenti, Vincenzo & Caudullo, Giada & Lucignano, Flavio & Fortinguerra, Stefano & Zusso, Morena & Giusti, Pietro & Buriani, Alessandro. (2019). Personalized sports nutrition: Role of nutrients in athletic performance. 10.1016/B978-0-12-816193-7.00018-X.

Thomas, D. & Burke, Louise & Erdman, Kelly. (2016). Nutrition and Athletic Performance. medicine and science. 48. 543-568. 10.1249/MSS.0000000000000852.

Velasco G, Cal S, Quesada V, Sánchez LM, López-Otín C. Matriptase-2, une sérine protéinase de mosaïque liée à la membrane exprimée principalement dans le foie humain et montrant une activité dégradante contre les protéines de la matrice extracellulaire. J Biol Chem. 4 octobre 2002, 277 (40) : 37637-46. doi: 10.1074/jbc.M203007200. Publ. en ligne du 30 juillet 2002. Rétractation dans : J Biol Chem. 25 janvier 2019 ; 294(4) : 1430. PMID : 12149247.

Williams, A. G. et Folland, J. P. (2008) « Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance », 1, p. 113-121. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141887.

Williams AM, Reilly T. Talent identification and development in soccer. J Sports Sci. 2000 Sep;18(9):657-67. doi: 10.1080/02640410050120041. PMID: 11043892.

Waheed A, Parkkila S, Zhou XY, Tomatsu S, Tsuchihashi Z, Feder JN, Schatzman RC, Britton RS, Bacon BR, Sly WS. Hereditary hemochromatosis: effects of C282Y and

H63D mutations on association with beta2-microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Nov 11;94(23):12384-9. doi: 10.1073/pnas.94.23.12384. PMID: 9356458; PMCID: PMC24956.

Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Eastal S, North K. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. Am J Hum Genet. 2003 Sep;73(3):627-31. doi: 10.1086/377590. Epub 2003 Jul 23. PMID: 12879365; PMCID: PMC1180686.

Yang N, Garton F, North K. alpha-actinin-3 and performance. Med Sport Sci. 2009;54:88-101. doi: 10.1159/000235698. Epub 2009 Aug 17. PMID: 19696509.

Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. Psychopharmacology (Berl). 2010 Aug;211(3):245-57. doi: 10.1007/s00213-010-1900-1. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20532872; PMCID: PMC4242593.

Zhou DQ, Hu Y, Liu G, Gong L, Xi Y, Wen L. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and running economy responses to an 18-week 5000-m training programme. Br J Sports Med. 2006 Dec;40(12):988-91. doi: 10.1136/bjism.2006.029744. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17000714; PMCID: PMC2577470.