

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB, BLIDA -1-
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master
En Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES
Option : Génétique

THÈME

Etude par méthode Bioinformatique du polymorphisme du gène VDR (récepteur de la vitamine D3) dans le cas du Cancer.

Présenté par :

M^{elle} Bouchami khadidja Chahira

M^{elle} Mimi Louiza

Soutenu le : 29/09/2020

Devant le jury :

Mme Hamzi. W	MAA	USDB 1	Président.
Mme Mokrane .A	MCB	USDB 1	Examinatrice.
Mme Eddaikra. A.	MCB	USDB 1	Promotrice.

Promotion : 2019 – 2020

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices; nos remerciements vont d'abord au Créateur de l'univers qui nous a doté d'intelligence, et nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude.

Notre gratitude s'adresse à Mme EDDAIKRA ATIKA pour son encadrement, son orientation, ses conseils et la disponibilité qu'elle nous a témoignée pour nous permettre de mener à bien ce travail bien que les conditions n'étaient pas de notre côté en raison de l'écllosion de la pandémie de corona virus.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à Mme Hamzi. W maitre assistant à l'Université Saad Dahleb blida01 qui a accepté de présider le jury de soutenance, pour tout ce qu'il a pu nous apprendre ; qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et sincère reconnaissance.

Mme Mokrane .A maitre conférence pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à nos parents, nos sœurs et nos frères pour nous avoir soutenu et encouragé dans nos choix et dont l'affection a été précieuse durant le déroulement de ce travail.

Nous remercions tous les amis pour leurs encouragements et aussi tous ceux qui ont contribué de près et de loin à la mise en oeuvre de ce travail.

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier le Dieu, le tout puissant et méricordieux qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Je dédie cet humble travail :

A mes parents pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur encouragement. Sans eux ma réussite n'aura pas eu lieu, Qu'ils trouvent le témoignage de ma profonde reconnaissance dans ce travail.

À ma très chère et adorable sœur Meriem. Je la remercie pour son encouragement permanent et pour son soutien moral.

À mes frères Abd Rahim et Zaki. Merci pour votre appui et votre encouragement que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À la mémoire de mon cher grand père. Que ce travail soit une prière pour son jolie âme.

À ma chère grand-mère que ce modeste travail, soit l'expression des vœux formulés dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

À toute ma famille (tantes oncles cousins et cousines) ainsi que mes amis (es) aucun mot ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour votre soutien et votre encouragement que vous me portiez tout au long de mon parcours universitaire.

A ma très chère amie Ferial je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

J'exprime aussi ma gratitude à mes professeurs dont leurs efforts innombrables m'ont permis d'aboutir jusqu'à la fin de mes études, Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de votre soutien infaillible.

Une spéciale dédicace à cette personne qui compte déjà énormément pour moi, et pour qui je porte beaucoup de tendresse et de respect.

À ma chère binôme « Chahira Bouchami » pour son soutien sa patience et son compréhension tout au long de ce projet, tu es plus qu'une sœur.

A toute personne m'ayant aidé de près ou de loin pour l'élaboration de ce travail, trouve ici l'expression de ma reconnaissance

Louiza

Dédicace

Je dédie ce travail

À mes chers parents , aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez..

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À mon grand frère Oussama, pour sa motivation et son support inestimables pour ses conseils et la confiance qu'il m'accorde quotidiennement.

À mon adorable petite sœur Riham , pour m'avoir épaulé moralement tous les jours dans la construction de ce mémoire.

À mon cher grand père que je souhaite une bonne santé et une longue vie et que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse l'offrir.

À mes oncles et tantes ainsi que leurs épouses, époux et enfants, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

À mes chers cousins, spécialement: Abdelaziz, Mohamed, Chemseddine, Amina, Madiha, Marwa, Amira, Nour el houda, Chaima, Lina, pour tous les bons moments.

À ma chère amie Selma, pour son soutien moral et ses conseils précieux dans les moment difficiles.

À mes chers amies particulièrement : Ferial, Amira, Soundous, Meriem dont je ne saurais citer car la liste est longue, à toute ma promotion .

Et je dédie spécialement à ma copine et ma binome Louisa pour sa confiance, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet .

Chahira

Résumé

Ces dernières années, la pertinence des polymorphismes de longueur des fragments de restriction du gène du récepteur de la vitamine D (VDR) pour divers types de cancer a été étudiée par un grand nombre d'études. On a émis l'hypothèse que les polymorphismes VDR peuvent influencer à la fois le risque d'apparition de cancer et le pronostic.

Notre étude *in silico* repose sur l'utilisation des outils bio-informatiques pour étudier les polymorphismes du gène VDR (récepteur de la vitamine D3) dans le cas du Cancer. Aussi de comprendre la relation de ces derniers avec les conséquences physiopathologiques.

L'analyse des séquences d'ADN révèle des polymorphismes génétiques qui expliquent en partie, les différences d'un individu à l'autre. Les polymorphismes du VDR les plus fréquemment analysés correspondent aux sites de clivage d'endonucléases ApaI, BsmI, FokI, et TaqI.

Nous avons réalisé l'analyse *in silico* sur les plateformes « UCSC, Ensembl, Disgenet » en évaluant l'association entre les polymorphismes de gène du récepteur de la vitamine D et le risque de cancer et certaines maladies.

Cette analyse a été réalisée dans le but de donner un aperçu à jour de toutes les données concernant la pertinence des polymorphismes VDR pour le cancer.

On peut résumer que les données indiquant une association de polymorphismes VDR et de risque de cancer sont les plus fortes pour le cancer du sein (Bsm1, Fok1), le cancer de la prostate (Fok1) et le mélanome malin (MM) (Fok1), adénome colorectal (Fok1), carcinome à cellule rénale, cancer de tractus reproducteur féminin, cancer de la vessie, tumeurs pédiatriques.

Ainsi que plusieurs types de maladies physiopathologiques qu'ils ont une relation avec le polymorphisme du gène VDR, parmi les pathologies les plus courantes ; l'obésité (Bsm1), cardiopathie génotype (bb), insulinoresistance (Apa1, Bsm1, Taq1).

Mots Clés :

Récepteur de la vitamine D, polymorphisme génique, cancer, outils bio-informatiques, *in silico*.

Abstract

In recent years, the relevance of vitamin D receptor (VDR) gene restriction fragment length polymorphisms for various types of cancer has been investigated by a great number of studies. It has been hypothesized that VDR polymorphisms may influence both the risk of cancer occurrence and prognosis.

Our study in silico is based on the use of bioinformatics tools to study polymorphisms of the VDR gene (vitamin D3 receptor) in the case of Cancer. Also to understand the relationship of these with the pathophysiological consequences.

Analysis of DNA sequences reveals genetic polymorphisms that partly explain the differences between individuals. The most frequently analyzed VDR polymorphisms correspond to the sites of cleavage of endonucleases ApaI, BsmI, FokI, and TaqI.

We performed in silico analysis on the "UCSC, Ensembl, Disgenet." platforms, assessing the association between vitamin D receptor gene polymorphisms and cancer risk and certain diseases.

This analysis was performed with the intent of giving an up-to-date overview of all data concerning the relevance of VDR polymorphisms for cancer.

It can be summarized that data indicating an association of VDR polymorphisms and cancer risk are strongest for breast cancer (Bsm1, Fok1), prostate cancer (Fok1) and malignant melanoma (MM) (Fok1), colorectal adenoma (Fok1), renal cell carcinoma, female reproductive tract cancer, bladder cancer, pediatric tumours.

As well as several types of pathophysiological diseases they have a relationship with the polymorphism of the VDR gene, among the most common pathologies; obesity (Bsm1), genotype heart disease (bb), insulin resistance (Apa1, Bsm1, Taq1).

Keywords :

Vitamin D receptor , gene polymorphisms , cancer , bioinformatics tools ,in silico .

المخلص

في السنوات الأخيرة ، من خلال عدد كبير من الدراسات تم التحقق من أهمية تعدد الأشكال في طول أجزاء تقييد الجين VDR (مستقبل فيتامين D3) التي تؤدي لانواع مختلفة من السرطان. تم الافتراض بان تعدد اشكال مستقبل الفيتامين د تؤدي على كل من خطر حدوث السرطان و التشخيص .

تستند الدراسة التي اجريت في بيئة افتراضية على استخدام المعلوماتية الحيوية لدراسة اشكال متعددة لجين VDR(مستقبل فيتامين D3) في حالة سرطان. و ايضا فهم علاقة هذه الاخيرة مع العواقب المرضية.

إن تحليل تسلسلات الحمض النووي يكشف عن أشكال متعددة وراثية تفسر جزئياً الاختلافات بين الأفراد. وأكثر أشكال فيدر الأكثر تحليلاً هي التي تتوافق مع مواقع الانفصال من ApaI, BsmI, FokI, TaqI

لقد قمنا باجراء التحليل الوظيفي على المنصات " UCSC , Ensembl , Disgenet " , لتقييم العلاقة بين تعدد الأشكال الجينية لمستقبلات فيتامين D3 ومخاطر الإصابة بالسرطان وأمراض معينة.

تم إجراء هذا التحليل بقصد إعطاء نظرة عامة حديثة على جميع البيانات المتعلقة بأهمية تعدد أشكال VDR للسرطان.

يمكن تلخيص البيانات التي تشير الى ارتباط بين تعدد اشكال الجين VDR ومخاطر الإصابة بالسرطان و هي الأقوى بالنسبة لسرطان الثدي (Bsm1, Fok1), سرطان البروستاتا (Fok1), و سرطان الجلد الخبيث (Fok1) , ورم القولون و المستقيم (Fok1)، سرطان الخلايا الكظرية، سرطان المسالك التناسلية الأنثوية، سرطان المثانة، أورام الأطفال.

بالإضافة إلى العديد من أنواع الأمراض الباثولوجية التي لديهم علاقة مع تعدد الأشكال للجين VDR، من بين الأمراض الأكثر شيوعاً؛ السمنة (Bsm1)، النمط الجيني لمرض القلب (bb)، مقاومة الأنسولين (Ap1، Bsm1، Taq1).

كلمات مفتاحية : مستقبل فيتامين D3, تعدد الاشكال , سرطان , المعلوماتية الحيوية , بيئة افتراضية.

Sommaire

Introduction.....	1
1. Rappels bibliographique	
1.1. Gène VDR.....	3
1.1.1. Structure et localisation	3
1.1.2. Fonction	4
1.1.3. Expression	4
1.1.4. Régulation.....	5
1.1.5. Protéines du gène de la VDR.....	5
1.1.5.1. Le recepteur de la vitamine D.....	5
1.1.5.2. localisation du VDR.....	6
1.1.5.3. Mode d'action VDR.....	7
1.1.5.4. La regulation du VDR.....	8
1.2. Polymorphisme.....	9
1.2.1. Variations de nucléotides uniques (SNP).....	9
1.2.2. Polymorphisme du gèneVDR.....	11
1.3. Association cancer et polymorphisme dugène VDR.....	12
1.3.1. Adénome coloréctale	13
1.3.2. Cancer de tractus reproducteur féminin	14
1.3.3. Cancer de prostate	14
1.3.4. Cancer de la peau	15
1.3.5. Cancer du sein	16
1.3.6. Carcinome a cellule rénale RCC.....	17
1.3.7. Cancer de la vessie	17
1.3.8. Tumeurs pédiatriques	18
2. Matériel et Méthodes	
2.1. Matériel	
2.1.1. Matériel non biologique.....	19
2.1.2. Matériel biologique.....	20
2.2. Méthodes	
2.2.1. Outils bioinformatique	22
-GèneCard	
-NCBI	
-UCSC	
-Ensembl Génome Browser	
-Alfred	
-Disgenet	
-Gènemania	
-SwissModel	
3. Résultats et Discussions	
3.1.Résultat.....	34
3.2.Discussion	52
Conclusion.....	58
Références bibliographiques.....	60
Annexes.....	63

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléidique

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

AMP : Adénosine Monophosphate

ALFRED : The ALlele FRequency Database

AP: polypose adénomateuse

Cosmic : Catalogue des mutations somatiques dans le cancer

CRC: cancer colorectal

DBD: DNA Binding Domain

Hvdr : Récepteur de la vitamine D humain

IMC : indice de masse corporelle

HUGO : Gene Nomenclature committee

LBD : Ligand Binding Domain

LLA: Leucémie lymphoblastique aiguë

NCBI : National Center for Biotechnology Information

NGS : Next Generation Sequencing

NLS : Nuclear Localization Signal

NSCLC: cancer du poumon non à petites cellules

PIC : Polymorphism Information Content

Rs : références snip

RXR : Récepteur rétinoïde X (RXR)

RCC: carcinome à cellules rénales

SNP : Single Nucléotide Polymorphisme

UCSC : l'Université de Californie à Santa Cruz

Vdr : Récepteur de la vitamine D

Listes des figures

	Titre	Page
Figure01	La structure du gène VDR	03
Figure02	Le niveau d'expression du VDR dans les différents tissus	04
Figure03	La structure de recepteur du vitamine D (VDR)	06
Figure04	Mode d'action du VDR	08
Figure05	La regulation du VDR	09
Figure06	La variation de nucléotide unique	11
Figure07	Sites des polymorphismes principaux du gène codant pour le VDR	12
Figure08	Association entre les polymorphisms du VDR et le risque de different cancer	13
Figure09	Méthode de recherche des SNP du gène VDR	21
Figure10	Utilisation de GèneCard	23
Figure 11	Etape de recherche dans le site NCBI	24
Figure12	Etape de recherche des SNPs dans UCSC	26
Figure 13	Etape de recherche sur Ensembl	28
Figure 14	Etape de recherche des « rs » sur Alferd	30
Figure 15	Etape de recherche des pathologies associées au SNP sur Disgenet	31
Figure16	Etape de recherche par l'outil Genmania	32
Figure 17	Etape de modélisation 3D du recepteur VDR sur SWISSMODEL	33
Figure 18	Représentation graphiques	39
Figure19	Résultats de la recherche des variations SNPs du gène « vdr» du navigateur de génome d'UCSC	41
Figure 20	Les différents SNPs du lien HUGO	42
Figure 21	Distribution des allèles ancestraux et des allèles dérivés du rs 881383	43
Figure 22	Structure du gène « vdr » selon Ensemble génome browser	44
Figure 23	Résultats des SNP du gène « vdr » de la base ALFRED	45
Figure 24	Schéma représentatif des interactions géniques avec le gène « vdr »	47
Figure 25	Modélisation comparative de protéine « vdr » par SUISSSE MODEL	49
Figure 26	Structure 3D de la protéine »vdr »visualisé par swissmodel	50
Figure 27	Visualisation 3D de la structure générée par swissmodel du rs11574115	50

Figure 28	visualisation 3D de la structure générée par swissmodel du COSM939713	51
-----------	---	----

Liste des tableaux

	Titre	Page
Tableau I	Base de données open source utilisés	19
Tableau II	Description de molécules biologique utilisées	20
Tableau III	Références Genbank « NCBI » du gène humain VDR	35
Tableau IV	Les variantes de transcription du gène VDR de NCBI	36
Tableau V	Les isoformes de la protéine	37
Tableau VI	représentation global des résultats	38
Tableau VII	Nombre d'étude cliniques des variants du gène vdr chez l'homme	39
Tableau VIII	Résultats des îlots CpG	41
Tableau IX	Les variantes de transcription du gène « vdr »	44
Tableau X	<u>Pathologies associées aux gènes « vdr »</u>	46

INTRODUCTION

La vitamine D, considérée comme une véritable hormone, est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. Sa biosynthèse, tout comme sa dégradation, sont assurées par des enzymes de type cytochromes P450. La régulation de ces enzymes fait intervenir des hormones qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des facteurs, appelés récepteurs nucléaires, qui modulent leur expression génique (**Tissandié et al., 2006**).

La vitamine D est nécessaire au bon fonctionnement de nos cellules et de nos organes. Les laboratoires s'intéressent donc à cette vitamine pour comprendre quel est son circuit dans notre corps et surtout comment nous l'assimilons et l'utilisons. Une équipe française de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) vient d'ailleurs de faire une découverte importante.

On suspecte même que l'absence de vitamine D serait un facteur déclenchant de nombreuses pathologies parfois graves, comme les maladies cardio-vasculaires, le cancer et les maladies neurodégénératives.

Et ce n'est pas en mangeant mieux que nous pallierons notre carence car nous fabriquons la vitamine D grâce aux rayons du soleil, les rayons UVB. Notre peau fabrique elle-même la vitamine D, qui fonctionne plus comme une hormone qu'une vitamine. Elle circule ensuite dans le sang et nourrit nos différentes cellules. Et comme nous nous exposons de moins en moins au soleil pour de très bonnes raisons puisque nous nous protégeons du cancer de la peau, nous manquons de vitamine D.

Introduction

Compte tenu du rôle important que joue de la vitamine D dans la régulation du métabolisme du calcium, il serait intéressant d'étudier la variation génétique au niveau du gène du récepteur de la vitamine D, et de mettre en évidence d'éventuelles associations, entre cette variation génétique et des pathologies qui seraient dues à l'altération de la régulation des cascades métaboliques faisant intervenir le vdr .

1.1. Le gene VDR

1.1.1. Structure et localisation

Le gène VDR est localisé au bras long du chromosome 12 bandes 13-14(12q13-14) (**figure01**). Ce gène code pour le récepteur nucléaire (facteur de transcription) de la vitamine D et régule l'action de cette dernière au sein de la cellule (*Faraco et al., 1989*).

Le gène VDR a une longueur de 75Kb et contient 14 exons, 6 exons constituent la région non codante (exons 1A-1F), et les 8 exons supplémentaires codent la composante structurale du VDR (*Köstner et al. 2009*).

Le gène VDR se compose de plusieurs régions promotrices (A – C) (*Khan et al. 2014*) capable de générer plusieurs transcrits spécifiques au tissu. Cette région est caractérisée par l'absence d'un initiateur de boîte TATA, sa nature riche en GC et la présence de sites de liaison putatifs pour le facteur de transcription SP1 et une variété de facteurs de transcription. (*Miyamoto et al. 1997*).

La région 5' non traduite du VDR est codée par l'exon 1 composé lui-même de 3 séquences formant les exons 1A, 1B, 1C impliqués dans la synthèse de 4 transcrits différents du VDR. Les motifs en doigt de zinc du domaine de liaison sont codés par les 2 exons 2 et 3, la zone charnière est codée par les exons 4 et 5 et la région LBD par les exons 5 à 9. Le transcrit de l'ARNm du VDR est composé de 4628 bases et code pour un polypeptide de 427 acides aminés avec une masse moléculaire de 48KDa (*Miyamoto et al. 1997*).

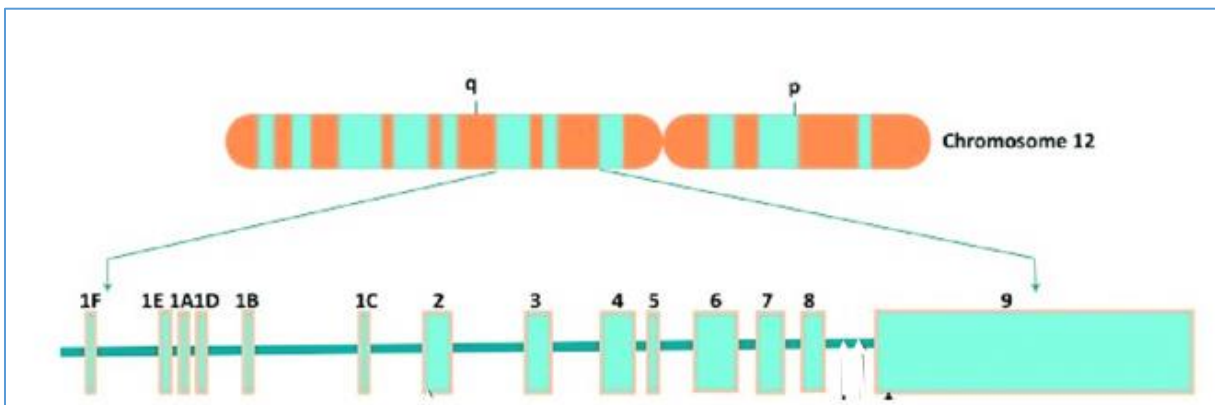


Figure01 : la structure du gène VDR humain

1.1.2. Fonction

Le gène VDR fournit des instructions pour fabriquer une protéine appelée récepteur de la vitamine D (VDR), qui permet au corps de répondre à la vitamine D. Cette vitamine peut être

Rappels bibliographiques

acquise à partir des aliments dans l'alimentation ou fabriquée dans le corps avec l'aide de l'exposition au soleil. La vitamine D est impliquée dans le maintien du bon équilibre de plusieurs minéraux dans le corps, dont le calcium et le phosphate, qui sont essentiels à la formation normale des os et des dents. L'un des principaux rôles de la vitamine D est de Contrôler l'absorption du calcium et du phosphate des intestins dans la circulation sanguine. La vitamine D est également impliquée dans plusieurs processus sans rapport avec la formation des os et des dents (*En & Bien, 2020*).

1.1.3. Expression

Le VDR est un récepteur de haute affinité et ayant un poids moléculaire d'environ 48–55 kD. Le VDR est exprimée dans la majorité des tissus humains (**figure02**). Mais certaines cellules ont une expression VDR diminuée ou inexistante, y compris les globules rouges, les muscles cardiaques et squelettiques matures et les cellules de Purkinje cérébelleuses (**Eyles et al., 2005**)

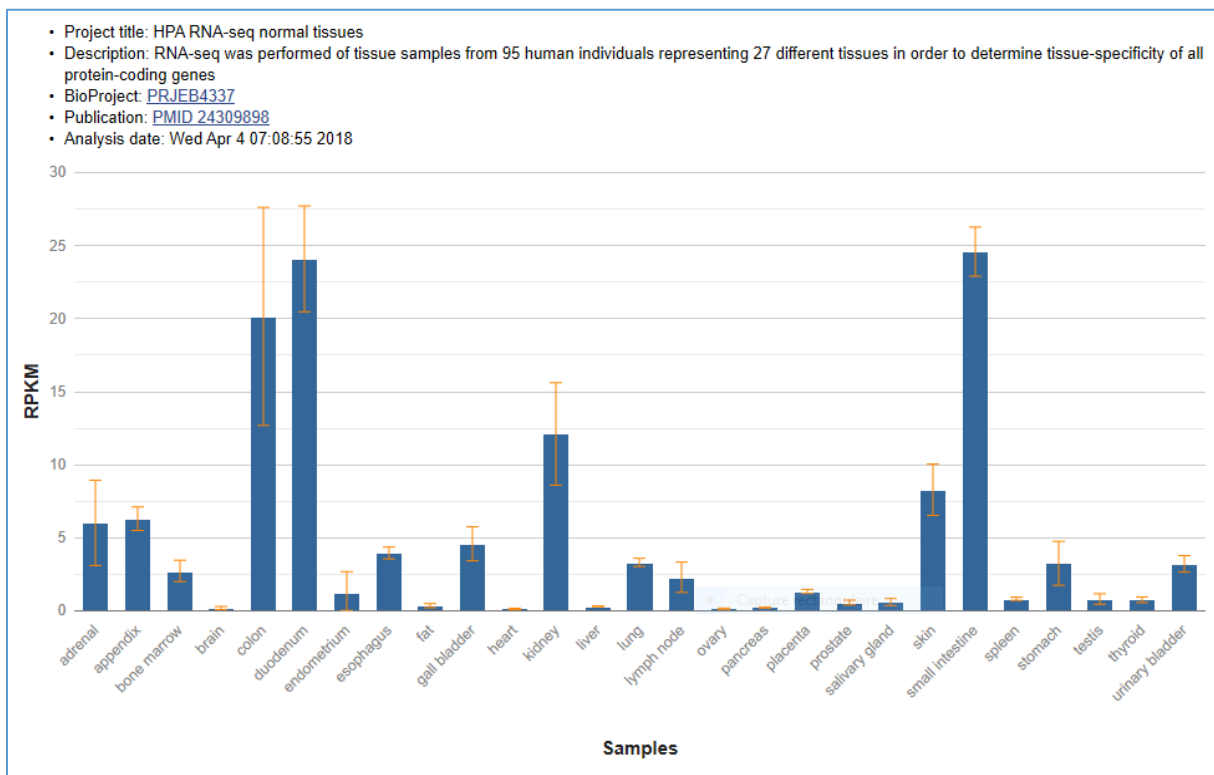


Figure02 : le niveau d'expression du VDR dans les différents tissus .

1.1.4. Régulation du gène VDR

Le promoteur hVDR contient un ensemble de sites de liaison putatifs pour les facteurs de transcription qui médient les activités de multiples voies qui servent à transduire une variété

de signaux extracellulaires. Le VDR est régulé à la fois par les voies PKA et PKC qui à leur tour sont connues pour converger sur plusieurs facteurs de transcription spécifiques.

La présence de cinq boîtes GC immédiatement en amont du site de départ de la transcription suggère un rôle fondamental pour le facteur de transcription SP1 dans l'activation de ce gène. SP1 est connu pour interagir à la fois avec un certain nombre de promoteurs cellulaires et viraux ainsi qu'avec d'autres facteurs de transcriptions tels que NFkB (*Miyamoto et al., 1997*)

1.1.5. Protéines du gène VDR

1.1.5.1 Le récepteur de la vitamine D

Comme tous les récepteurs nucléaires, présente une organisation modulaire plus au moins conservée. Il comporte entre autre deux domaines (**figure03**).

Un domaine liant l'ADN, DBD (DNA Binding Domain) ou domaine **C** du côté N-terminal de la protéine, contient deux motifs en « doigt de zinc » qui permettent la reconnaissance entre VDR et l'élément régulateurs de l'ADN.

Un domaine nécessaire à la translocation du VDR dans le noyau et un domaine liant le ligand, LBD (Ligand Binding Domain) ou domaine **E** responsable de l'affinité de liaison au ligand et où se localise la zone de liaison sélective au RXR.

Le LBD du VDR comprend 13 hélices alpha organisées en sandwich et 3 feuillets beta, structure canonique conservée dans la famille de récepteurs nucléaires. le VDR présente une extension unique parmi les récepteurs nucléaires, localisée entre l'hélice 1 et l'hélice 3 cette boucle flexible semble être fonctionnellement silencieuse car son absence dans la forme deletée du VDR ne perturbe pas la fonction du VDR (*C,HERAUD, 2016*).

(NLS pour Nuclear Localization Signal) qui interagissent avec l'importine α . L'un de ces signaux est situé entre les deux doigts de zinc du DBD, entre les résidus 67 et 108 (*Hsieh et al., 1998*).

Dans la région charnière ou domaine **D** se situe une autre séquence de localisation nucléaire (NLS) afin de faciliter la translocation du VDR dans le noyau (*Michigami et al., 1999*).

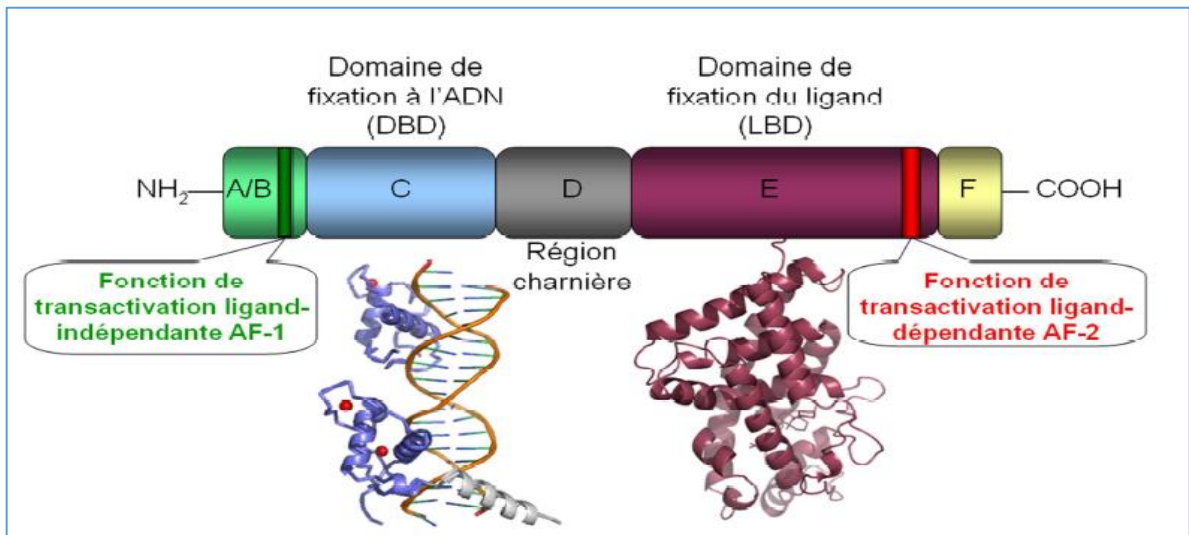


Figure03: la structure de récepteur du vitamine D (VDR)

1.1.5.2. Localisation du VDR

Au niveau tissulaire : la présence de VDR est marquée dans les reins, l'intestin, les glandes parathyroïde et l'os et dans des nombreux autre tissus qui n'intervenant pas dans l'homéostasie minérale tels que les cellules β pancréatiques, les kératinocytes, les cellules immunitaires, les cellules épithéliales bronchiques, les glandes prostatique et mammaires.

Au niveau cellulaire le VDR est présent essentiellement dans le cytoplasme et dans la zone péri-nucléaire, et en faible quantité au niveau membranaire :

Au niveau nucléaire ou cytosolique : le VDR présent dans le cytosol est capable de traverser la membrane nucléaire. La fixation du ligand sur le LBD induit une translocation nucléaire massive du VDR déplaçant alors l'équilibre du VDR présent dans le cytosol et dans le noyau. C'est une voie directe puisque le récepteur et le facteur de transcription ne sont qu'une seule et même protéine.

Au niveau membranaire : le VDR est situé au sein de structures de la membrane cellulaire nommé cavéoles. Au niveau de ces fractions enrichies en cavéoles membranaires, le calcitriol affiche les mêmes affinités de liaison relatives au VDR nucléaire. En réponse à la Fixation du ligand, une série de messagers secondaires comme l'AMPc, ou les ions Ca²⁺ par Exemple, permettent la transduction du signal grâce à une cascade de phosphorylations / Déphosphorylations (C. HERAUD, 2016)

1.1.5.3. Mode d'action du VDR :

L'inécalcitol (analogue de vitamine D) se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) qui lui-même se lie alors au récepteur rétinoïde X (RXR). Ce complexe inécalcitol/VDR/RXR se fixe ensuite sur des séquences d'ADN, appelées éléments de réponse à la vitamine D, qui stimulent ou inhibent l'expression de certains gènes (**figure04**). Les nombreux gènes régulés sont impliqués dans de multiples fonctions biologiques de la vitamine D : régulation du calcium, mais aussi prolifération et différenciation cellulaires, apoptose, inflammation et immunomodulation .

Le complexe formé par l'inécalcitol avec le VDR diffère par sa conformation de celui formé par la vitamine D. En conséquence, l'ensemble inécalcitol/VDR/RXR ne se fixe pas à tous les éléments de réponse à la vitamine D, ou avec des affinités différentes de celles de complexe naturelle vitamine D/VDR/RXR. Ainsi, l'inécalcitol agit beaucoup plus fortement sur les gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaires, l'apoptose et l'immunomodulation, et beaucoup moins sur ceux responsables de la régulation du calcium dans le sang (calcémie) (*Jehan & A, Voloc, 2014*).

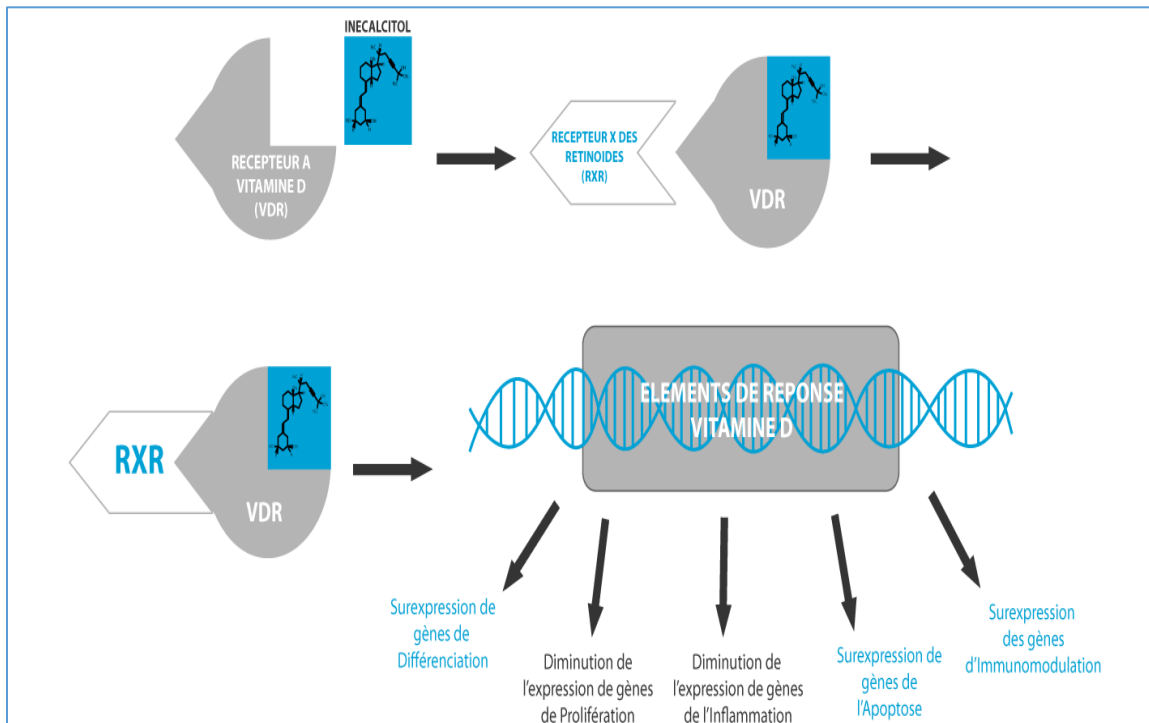


Figure04: mode d'action du VDR

1.1.5.4. La régulation du VDR :

L'activité du VDR peut être régulée au niveau des différentes étapes de son métabolisme à savoir l'accessibilité du ligand au VDR, le contenu cellulaire en VDR, les modifications post traductionnelles du récepteur et la disponibilité des co-activateurs nucléaires (**Haussler M et al. 1998**).

Les concentrations de VDR dans une cellule cible sont régulées par les concentrations de 1,25(OH) D et de ses métabolites (régulation homologue) mais aussi par d'autres hormones ou facteurs de croissance qui ne se lient pas au VDR (up-régulation hétérologue). (**Costa E et al., 1986 ; Pols H et al., 1988**).

Les effets génomiques médiés par VDR consistent en l'activation et la répression de la transcription génique, qui comprend la formation de complexes multi protéiques avec des protéines Co régulatrices (**figure05**).

En absence de la vitamin D, la concentration du VDR est en équilibre entre le cytosol et le noyau. Il a été prouvé que la fixation du ligand sur le LBD du VDR du cytosol induit une translocation nucléaire massive du VDR ce qui déplace l'équilibre (**Yasmin et al., 2005**) .

D'autre part en absence de ligand, le VDR présent dans le noyau interagit avec son partenaire RXR et le complexe VDR/RXR se fixe sur un élément de réponse mais il est maintenu dans un état « silencieux » (Shaffer & Gewirth, 2002) par plusieurs corépresseurs tels que SMRT (Chen & Evans, 1995), NCoR qui déacétylent les histones (Nagy et al., 1999) . Cela maintient la chromatine dans un état compacté qui la rend inaccessible à la machinerie transcriptionnelle.

La fixation du ligand sur le complexe VDR/RXR induit un changement conformationnel, ce qui entraîne le départ des corépresseurs puis la fixation des divers Co activateurs.

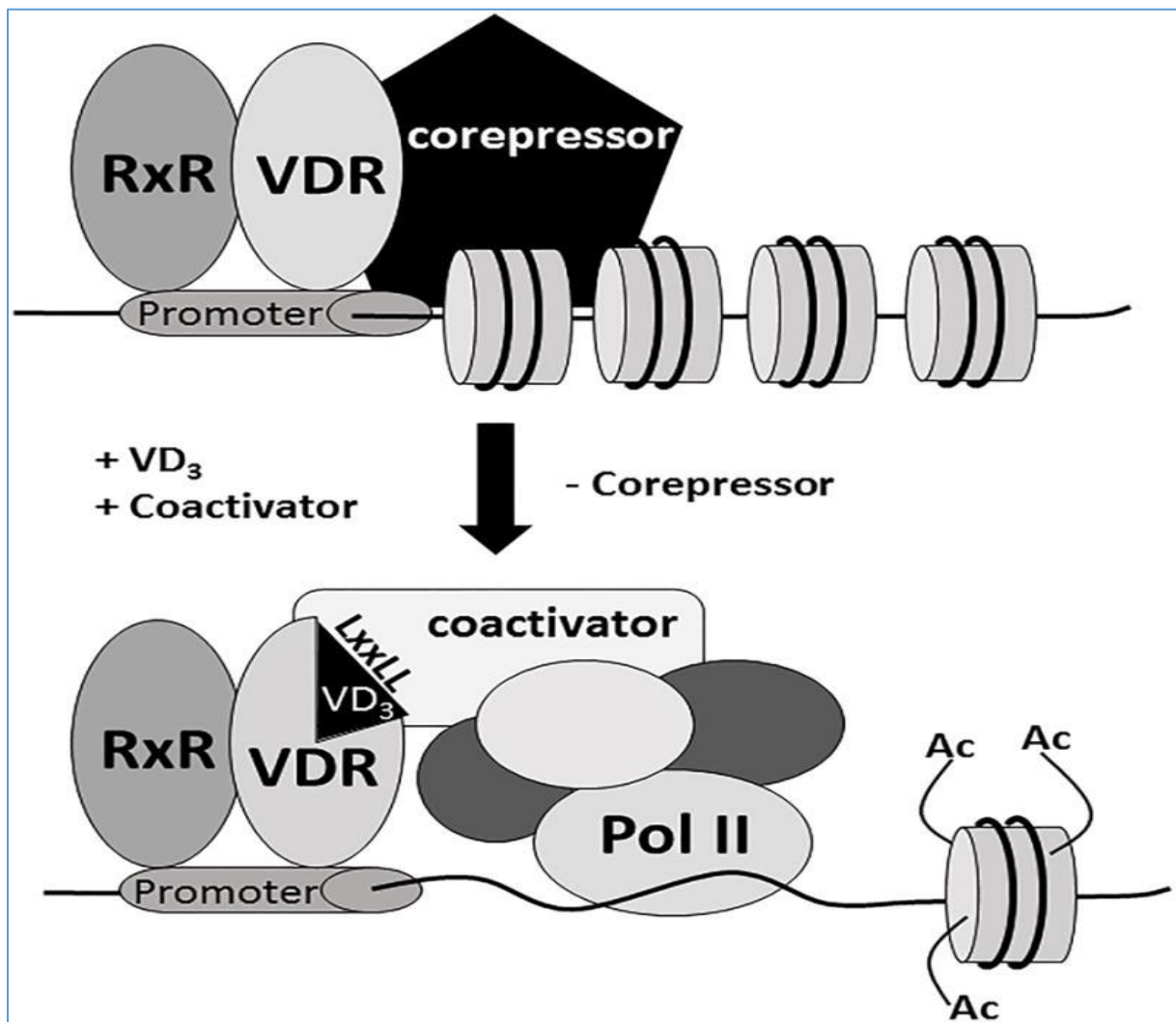


Figure 05: la regulation du récepteur de la vitamine D (VDR)

1.2. Polymorphisme

Les SNP sont des variations de la séquence d'ADN d'une seule paire de base à un locus donné dans un endroit particulier du génome (dans un gène), les SNPs peuvent être un facteur protecteur ou un facteur de risque.

1.2.1. Variations de nucléotides uniques (SNP)

Les polymorphismes dans les séquences non codantes sont plus fréquents que dans les séquences codantes, et les polymorphismes silencieux sont plus fréquents que les polymorphismes non silencieux dans les séquences codantes cela revient à la redondance du code génétique (*Jocelyn céraline, 2012*).

Rappels bibliographiques

Les polymorphismes qui se trouvent dans les régions codantes et régulatrices sont les plus étudiés et intéressants pour réaliser la cartographie des maladies multifactorielles.

Dans des régions codantes ou non d'un gène, il peut y avoir une substitution d'une paire de bases par un nucléotide appelée Single Nucléotide Polymorphisme (SNP). Différents SNPs influencent le statut en vitamine D. Ils peuvent concerner les gènes codant pour les enzymes intervenant soit dans la synthèse ou soit dans le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)D, et peuvent ainsi influencer les concentrations sériques de vitamine D.

Les polymorphismes ou variants génétiques sont secondaires à des modifications de la séquence d'ADN. On distingue les SNP (Single Nucleotide Polymorphism) qui correspondent à la substitution d'un nucléotide par un autre (**figure06**), les délétions d'ADN répétitifs (séquences répétées en tandem ou microsatellite) et les insertions-délétions de bases.

Parmi ces polymorphismes, les SNPs sont les plus fréquents comptent environ 90% des variations génétiques chez l'homme et sont mieux adaptés à la recherche du fait de leur stabilité. Les SNPs sont majoritairement bi-alléliques. Ils permettent de différencier 3 génotypes : l'homozygote fréquent, l'hétérozygote et l'homozygote rare. Si les sites alléliques sont très proches physiquement ou s'ils sont situés dans une région qui combine peu, il peut y avoir déséquilibre de liaison, c'est-à-dire que des allèles situés à deux loci ne se transmettent pas de façon indépendante.

Le déséquilibre de liaison est lié à un nombre d'haplotype observé dans une population inférieur au nombre théorique évalué par le PIC (Polymorphism Information Content) qui correspond au pourcentage d'homozygotes pour chaque allèle étudié (*Jehan & A, Voloc, 2014*).

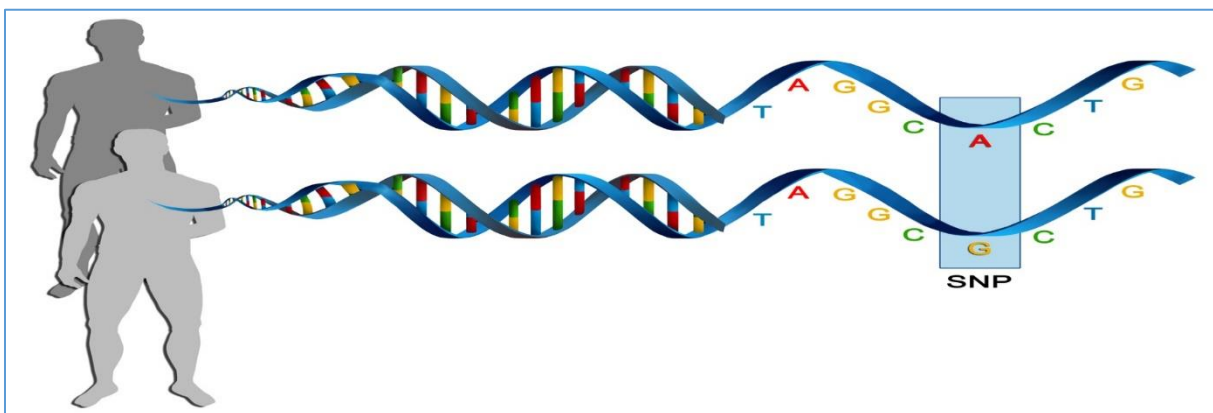


Figure 06 : la variation de nucléotide unique.

1.2.2. Polymorphisme du gène VDR

L'analyse des séquences d'ADN révèle des polymorphismes génétiques qui expliquent en partie, les différences d'un individu à l'autre. Les polymorphismes du VDR les plus fréquemment analysés correspondent aux sites de clivage d'endonucléases ApaI, BsmI, FokI, et TaqI (**figure07**).

Le polymorphisme FokI est localisé au niveau de l'exon 2 et consiste en une transition T/C. Ils'agit d'une substitution d'un nucléotide T (Thymine) en C (Cytosine) au niveau des deux sites potentiels d'initiation de la traduction (*Baker et al., 1988; Arai H et al., 1997*).

Il en résulte une protéine VDR plus courte de trois acides aminés. Ce polymorphisme a un rôle fonctionnel majeur dans l'activation transcriptionnelle du gène du VDR (*Whitfield GK et al., 2001*).

Le polymorphisme BsmI est localisé au niveau de l'intron 8 et consiste en une substitution d'un nucléotide A (Adénine) en G (Guanine) (*Morrison et al., 1992*).

Le polymorphisme TaqI est localisé au niveau de l'exon 9 et consiste en une substitution d'un nucléotide T en C au niveau du codon 352 mais ce SNP ne modifie pas la séquence de VDR (*Morrison NA et al., 1992*).

Le polymorphisme poly (A) (rs17878969) est situé dans la région non traduite en 3' du gène VDR et affiche un nombre variable de répétitions A. Ce polymorphisme a été suggéré pour affecter la stabilité de l'ARNm. De nombreuses études se sont intéressées à étudier l'association entre le polymorphisme poly (A) et le risque de cancer, notamment le cancer du sein et le cancer de la prostate (*Huang J et al., 2013*).

En définitive, les polymorphismes génétiques du VDR constitueraient un facteur important de Susceptibilité individuelle aux effets biologiques de la vitamine D.

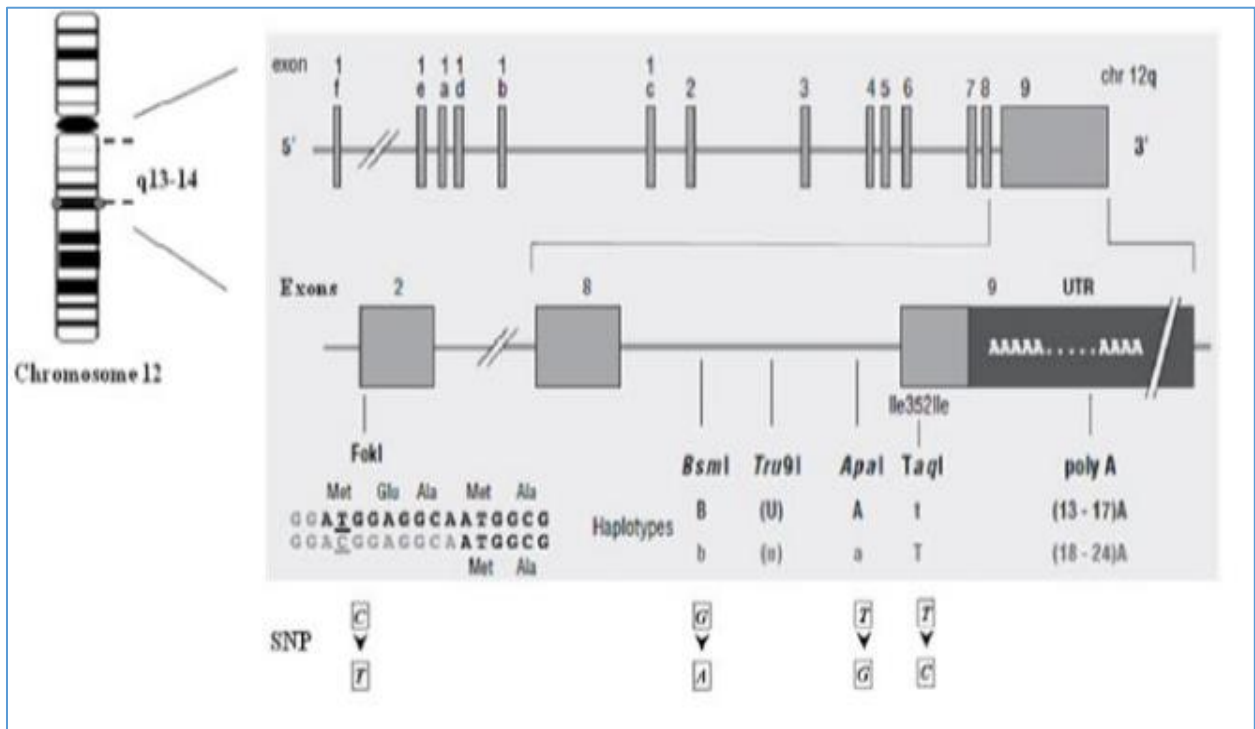


Figure07: Sites des polymorphismes principaux du gène codant pour le VDR (*Reis AF et al, 2005*).

1.3 Association cancer et polymorphisme du gène VDR

Les SNPs dans le gène codant pour le VDR peuvent influencer le risque de *cancer* (*Duffy MJ et al, 2017*). De nombreuses enquêtes ont analysé les SNP affiliés au VDR ; cependant, leur association générale avec la cancérogenèse reste controversée.

Des associations significatives entre VDR polymorphismes et cancer du sein (*Fok 1, Bsm 1, Apa 1*), de la prostate (*Fok 1, Bsm 1, Taq1*), colorectal (*Fok 1, Bsm 1, Taq 1*) et le cancer de la peau (*Fok 1, Bsm 1, Taq 1*) ont été signalés (*Gandini S et al, 2014*).

La présence de ces polymorphismes est associée à un risque accru de cancer. Cependant, ces relations peuvent varier avec l'âge, l'origine ethnique et la race.

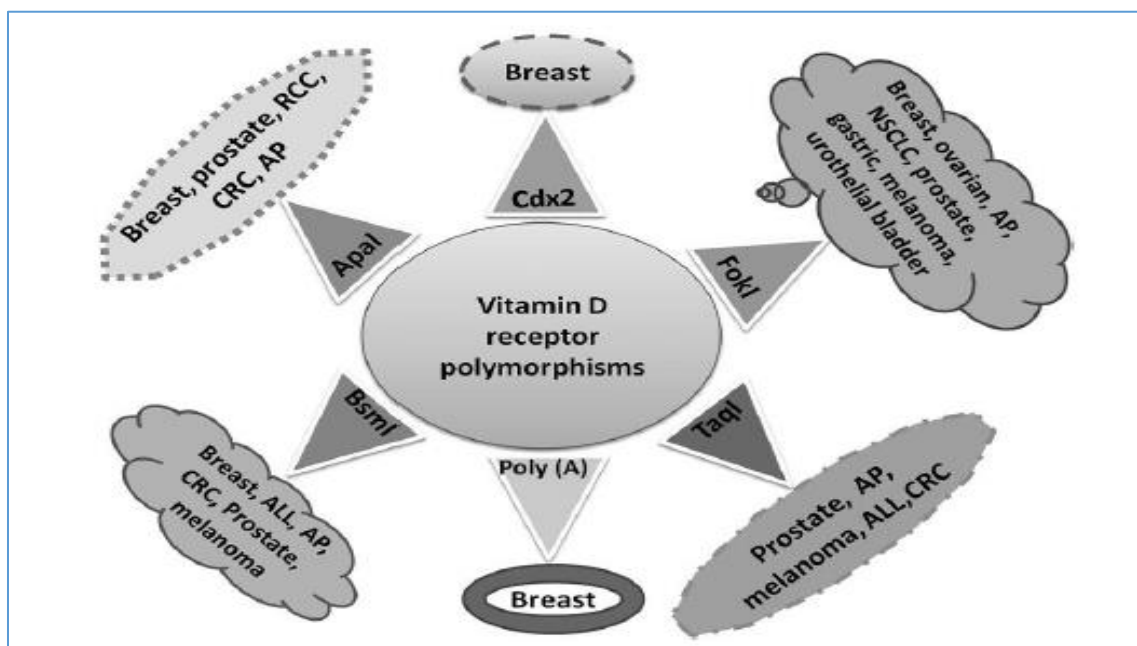


Figure 08: association entre les polymorphismes du VDR et le risque de différents cancers
LLA: Leucémie lymphoblastique aiguë, AP: polyposse adénomateuse, CRC: cancer colorectal, NSCLC: cancer du poumon non à petites cellules, RCC: carcinome à cellules rénales

1.3.1. Adénome colorectal

Des études sur l'association entre les polymorphismes *VDR* et les adénomes colorectaux ont montré une réduction de 20 à 80% du risque d'adénome colorectal chez les personnes ayant les allèles B *Bsm1*, f *Fok1* et u *Tur91* (*Kim et al., 2001; Ingles et al., 2001*).

Toutes les études n'ont pas observé de risque réduit avec le polymorphisme *Fok1* (*Kim et al., 2001*). Des associations similaires ont été observées pour le cancer colorectal et le gène *VDR* comme pour les adénomes (*Slattery et al., 2001; Martha L et al., 2004*).

Il y a des suggestions dans la littérature que les polymorphismes au 3'-UTR du gène et ceux de la région 5'-UTR peuvent être associés différemment au cancer du côlon et rectal. Comme pour les associations rapportées pour les adénomes colorectaux et le *Fok1 VDR* polymorphismes, les découvertes ne sont pas universelles.

Des études examinant les haplotypes et le cancer colorectal ont observé que l'haplotype BLF augmentait le risque de cancer du côlon mais pas de cancer rectal (*Sweeney et al., 2006*).

1.3.2 Cancer du tractus reproducteur féminin

Le polymorphisme VDR a été associé au cancer de la reproduction chez la femme, y compris le sein, l'ovaire, le col utérin, cancer de l'endomètre, de l'utérus et du vagin (*Mun MJ, Kim TH, 2015*).

Une expression accrue de VDR a été trouvée dans le cancer du sein et inversement liée aux caractéristiques agressives de la tumeur, y compris la grande taille de la tumeur, la négativité des récepteurs hormonaux (HR), le sous-type triple négatif [récepteur des œstrogènes (ER) négatif, le récepteur de la progestérone (PR) négatif, et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) négatif], et l'expression du marqueur prolifératif.

De même, diverses études cas témoins ont suggéré que l'association en polymorphisme VDR et le risque de cancer du sein pouvait dépendre de la race et de l'origine ethnique (*Al-Azhri et al., 2017*).

De plus, ces études ont également montré des résultats incohérents, certains suggérant l'association du polymorphisme VDR avec le cancer du sein, tandis que d'autres suggéraient un manque d'association, aucune association entre les polymorphismes VDR et le risque de cancer du sein n'a été trouvée. Cependant, l'examen de l'impact des polymorphismes du gène VDR Fok 1, Bsm 1, Taq 1, Apa 1 et poly(A) sur le développement du cancer du sein de 1996 à 2015 et a suggéré qu'en raison des résultats incohérents des études diverses, aucune preuve concluante n'associe le risque de cancer du sein avec polymorphisme VDR (*Shaikh F, 2016*).

1.3.3. Cancer de prostate

Le cancer de la prostate est la tumeur maligne la plus courante chez les hommes âgés à travers le monde. L'incidence du cancer de la prostate est mondiale tandis que l'origine ethnique, l'histoire familiale, statut hormonal, structure alimentaire, âge et faibles taux de vitamine D sont des facteurs de risque de cancer de la prostate (*Galunski B et al, 2015*).

En outre, des études ont signalé l'association entre le polymorphisme VDR et un risque accru de cancer de la prostate (*Cheteri et al, 2004 ;Oh JJ et al, 2014*) .

Les associations entre les polymorphismes VDR et le cancer de la prostate sont similaires à celles rapportées pour le cancer colorectal.

(*Ingles et al., 1997*) ont rapporté un risque multiplié par 4 de cancer de la prostate chez les hommes avec plus de 20 répétitions du génotype poly (A); cependant, Andersson et al.(Andersson et al., 2006) ont rapporté un risque multiplié par 4 chez les personnes ayant de courtes répétitions.

(*Cicek et al., 2006*) ont observé que les polymorphismes dans les régions 5'-UTR et 3'-UTR des gènes étaient associés à une réduction de 40% à 70% du risque de cancer de la prostate et que l'haplotype fbaT était associé à une réduction de 50% du risque de cancer de la prostate.

(*Xu et al., 2003*) ont montré que le génotype ff de FokI était associé à des tumeurs prostatiques plus agressives. Certaines études n'ont pas montré d'association entre les polymorphismes VDR et le cancer de la prostate (*Chokkalingam et al, 2001;Li et al., 2007*)

1.3.4. Cancer de la peau

L'effet protecteur de la vitamine D contre les dommages de l'ADN induits par le rayonnement ultraviolet et le développement du cancer de la peau et le rôle protecteur de la vitamine D dans la réduction du cancer de la peau ont été discutés. Cependant, l'association entre la vitamine D et le risque de cancer de la peau, y compris le mélanome et le carcinome des kératinocytes, n'est pas encore clair.

L'apport en vitamine D a été positivement associé au risque de carcinome baso-cellulaire et de mélanome, tout en réduisant de manière non statistiquement significative l'incidence du carcinome épidermoïde et du mélanome (*Park et al, 2016 ; van der Pols JC et al, 2013*).

Les principaux facteurs de risque associés aux cancers de la peau sont l'exposition au soleil et le phototype cutané, les effets anti carcinogènes et pro carcinogènes de la vitamine D.

Avec ces facteurs, le polymorphisme VDR est également impliqué dans la pathogenèse du cancer de la peau et peut augmenter la sensibilité aux tumeurs malignes (*VON Schuckmann et al, 2016*).

L'association des polymorphismes *Fok 1*, *Taq 1*, *Apa 1* et *Bsm 1* avec le cancer de la peau, y compris les études jusqu'en 2014, a été discutée par (*Ombra et al, 2017*).

Des études récentes ont suggéré le polymorphisme VDR comme facteur de risque de tumeurs malignes de la peau (*Lee YH et al, 2015; VON Schuckmann et al, 2016*).

Une méta-analyse a montré que le polymorphisme VDR est associé au risque de cancer des kératinocytes, tandis que les génotypes récessifs rs2228570, rs 927650 et rs1544410 sont associés à un risque réduit de carcinome épidermoïde.

Les génotypes récessifs VDR rs7975232 et rs739837 étaient également associés à un risque réduit de carcinome basocellulaire (*VON Schuckmann, 2016*).

une autre étude a trouvé une association du polymorphisme de Bsm1 avec le mélanome en Europe (*Lee et al, 2015*).

Ces résultats suggèrent la nécessité d'approfondir la recherche.

1.3.5. Cancer du sein

(*McCullough et al., 2007*) ont examiné le gène VDR et le cancer du sein, observant un risque réduit de 20% chez les femmes ayant un allèle B du polymorphisme Bsm1.

(*Ingles et al., 2000*) ont rapporté une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les femmes latines dans une cohorte multiethnique avec le génotype SS par rapport au LL poly (A) et une association inverse avec le génotype bb du polymorphisme Bsm1.

D'autres ont signalé un risque accru de cancer du sein chez les Caucasiens pour les génotypes aa (vs AA) et TT (vs tt) (*Curran et al., 1999; Dunning et al., 1999*).

1.3.6. Carcinome à cellules rénales RCC

La vitamine D et le VDR sont impliqués dans la division cellulaire, l'adhésion cellulaire et la Fonction cellulaire. Une fonction rénale normale est nécessaire au métabolisme de la vitamine D. Le rôle de la vitamine D, du VDR et du récepteur rétinol-X dans l'inhibition des cellules de la prolifération et l'angiogenèse et l'induction de la différenciation et de l'apoptose, et dans la pathogenèse du carcinome à cellules rénales (RCC) ont été discutées.

Les niveaux faibles et élevés de vitamine D circulante ont été associés à un risque plus élevé de décès quelle qu'en soit la cause parmi les cas de RCC (*Muller DC et al , 2016*). Cela indique que les niveaux de vitamine D peuvent affecter la pathogenèse du RCC et que le VDR pourrait être impliqué dans la cancérogenèse du RCC.

Des études cas-témoins récentes de *Yang et al, 2016* , suggèrent l'association d'un risque accru de RCC avec le polymorphisme VDR.

1.3.7. Cancer de la VESSIE

(*Mittal et al, 2007*) ont observé un risque multiplié par 2 de cancer de la vessie chez les personnes porteuses du génotype FF.

Il existe des preuves Expérimentales et épidémiologiques que la vitamine D a un rôle protecteur contre le cancer de la vessie, cependant, la relation causale n'est pas claire. L'étude des polymorphismes VDR peut élucider la relation causale du cancer de la vessie.

Récemment, *Ben Fradj et al, 2016* suggèrent que le génotype ff et l'allèle f du polymorphisme FokI sont associés à un risque accru de cancer de la vessie urothéliale. En outre, les associations des polymorphismes Apa I, Bsm I, Fok I et Taq1 avec RCC et cancer de la prostate, Fok I avec cancer de la vessie (*Krajewski W et al, 2016*).

Les résultats des études suggèrent que les polymorphismes VDR peuvent être des facteurs de risque de cancer urologique. Cependant, en raison du nombre limité d'études, les preuves

d'une association claire entre le cancer urologique et le polymorphisme *VDR* ne sont pas concrètes et des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires.

1.3.8. Tumeurs pédiatriques

La vitamine D joue un rôle crucial dans la régulation de l'homéostasie cellulaire et de la prolifération. Le rôle de la vitamine D dans la pathogenèse de divers types de cancer a été discuté dans la littérature par rapport au sein, de la prostate, de l'estomac et du côlon, etc.

Dans une population pédiatrique, aucune association de polymorphisme *VDR* et de lymphome de Hodgkin n'a été trouvée (*Tekgunduz SA et al, 2017*).

Cependant, dans le cas de tumeurs solides pédiatriques, une faible association entre le génotype CT et CC de *Fok I* avec un risque réduit de survenue d'un cancer solide pédiatrique a été signalée (*Bienertova-Vasku J et al, 2016*).

Le niveau de vitamine D et l'expression du *VDR* peuvent également servir de prédicteurs de l'apparition et de la survie globale des tumeurs solides dans la population pédiatrique (*Bienertova-Vasku J et al, 2003; Tekgunduz SA et al, 2017*).

Les effets des polymorphismes *VDR* sur la tumorigénèse et d'autres paramètres indiquent la nécessité d'une recherche plus approfondie sur le rôle des polymorphismes *VDR* et leurs effets sur le métabolisme de la vitamine D se rapportent à la physiologie humaine.

2. Matériels et méthodes

Notre travail est une étude in Silico Bioinformatique réalisée au sein du département de biologie et physiologie cellulaire de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (FSNV) de l'université SAAD DAHLAB-BLIDA-1, Pendant le mois de Mars et durant le confinement à cause de la pandémie du Covid-19 Pendant une période de 5 mois du mois d'Avril 2020 au Septembre 2020.

Divers outils bio-informatiques s'offrent à nous pour ce travail, en utilisant les données de bases de données internationales, stockées et publiées dans plusieurs bases de données.

Rappelons que notre objectif principale est l'étude du polymorphisme du gène VDR (récepteur de la vitamine D3) et ses associations aux cancers et pathologies chez l'homme

Ce présent travail est une thématique proposée par Mme Eddaikra qui s'est déroulé par visioconférence pendant la période de confinement liée à la pandémie covid19 du mois d'Avril jusqu'au mois de juillet 2020.

2.1. Matériels

2.1.1. Matériel non biologique

Rappelons que notre étude est une étude in Silico, qui a nécessité l'utilisation du matériel informatique (ordinateur portable) et d'une connexion internet à haut débit.

Aussi, nous avons utilisés des outils bio-informatiques pour le traitement de nos échantillons moléculaire et qui sont des bases de données à accès libre (Open Source) nécessitant des interfaces web, des logiciels, des softwares et des algorithmes et qui sont répertorié dans le tableau I ci-après :

Tableau I: Bases de données open source utilisés

Base de données	URL
NCBI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
Ensembl	https://www.ensembl.org/index.html
Gènecard	www.genecards.org
UCSC	https://genome.ucsc.edu/
Alfred	https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp
Disgenet	http://www.disgenet.org
Genemania	http://www.genemania.org
swissmodel	https://swissmodel.expasy.org/

2.1.2. Matériel biologique

Les variations de séquences au niveau des gènes sont le plus souvent responsables de troubles fonctionnels des protéines concernées menant à l'apparition de nombreuses maladies.

Pour répondre à plusieurs problématiques ou thématiques dans le souci de comprendre le lien entre les polymorphismes du gène VDR et différents cancers et pathologies in silico. Nous avons utilisé les séquences nucléotidique et protéique stockés dans des bases de données à accès libre (Open Source) comme NCBI (NationalCenter for Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) et Ensemble Genome Browser (<https://www.ensembl.org>).

. Après une sélection des molécules biologiques, nous avons retenu les molécules dont les références sont répertoriées dans le tableau ci-après :

Tableau II : Description de molécules biologiques utilisées

Nature des séquences	Numéro d'accension	ID : identifiant	Format	Source	Nombre de paires de base	Nombre exon	Début et fin de la séquence
ADN	NG-008731	NG-008731.1	Fasta	NCBI (GenBank)	70495pb	14	De CTGGGG à GCATGG
Sequence protéique	NM-000367.1	NP-000367.1	Fasta	Ensemble	427 aa		De MEAMAA A FGNEIS

2.2. Méthode

Le protocole de notre étude est schématisé par l'organigramme par la figure 7 ci-dessous.

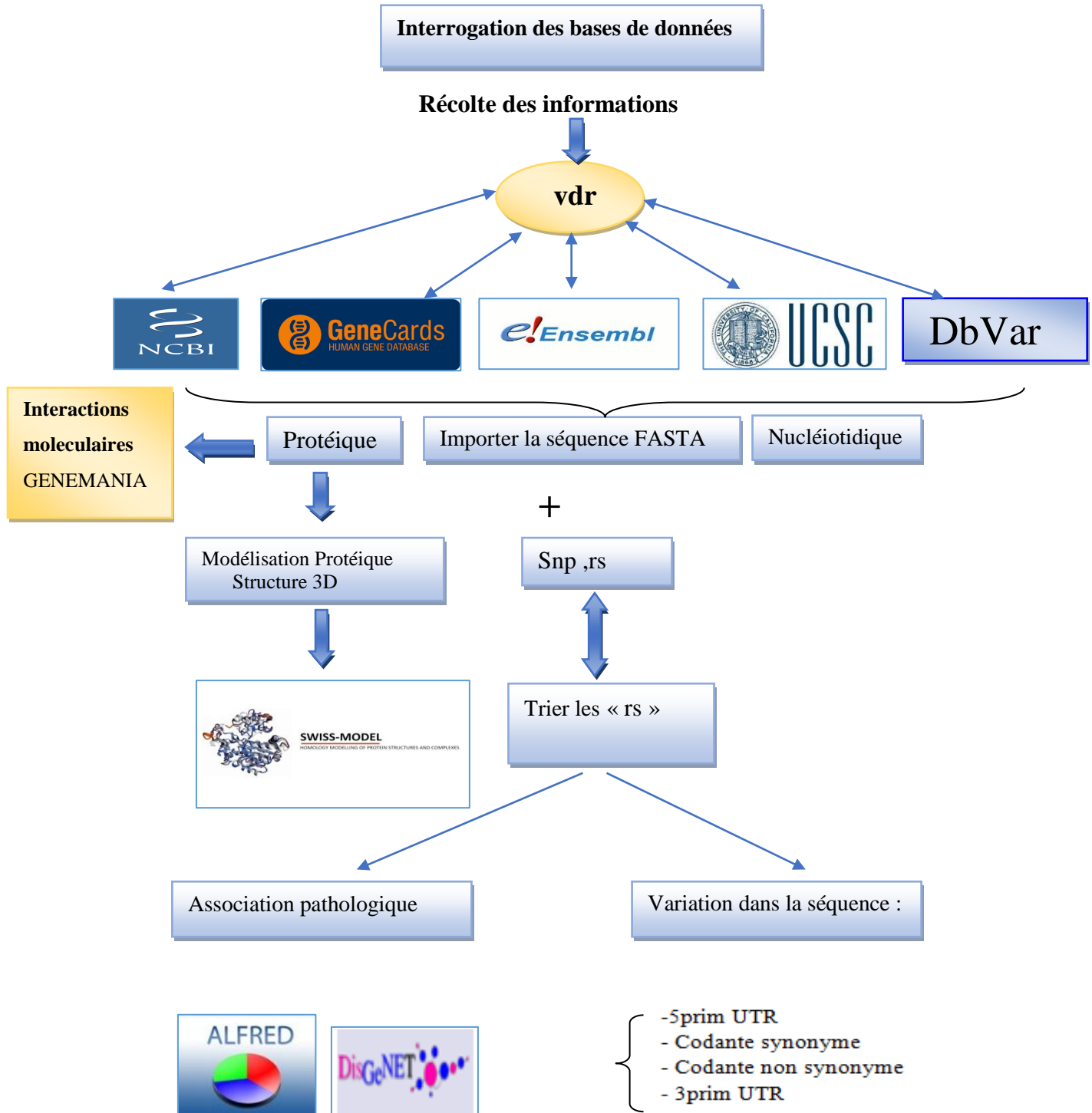


Figure 09: Méthode de recherche des SNP du gène VDR

2.2.1. Outils bio-informatiques

Différents outils bio-informatiques étaient à notre portée afin d'atteindre notre but, nous les avons utilisées pour le traitement de nos échantillons moléculaire stockés dans des bases de données à accès libre (Open Source). Ces bases de données sont des plateformes utilisent la technologie de séquençage à haut débit comme les NGS (Next Generation Sequencing) à l'échelle internationale. Ces outils nous permettent la sélection des variants polymorphiques des différents SNPs (single nucléotide polymorphisme) et les références snip (rs) que nous avons utilisés pour notre étude. Dans ce travail nous avons utilisé plusieurs navigateurs et bases de données, pour avoir les informations nécessaires et pour obtenir les résultats souhaités que nous allons présenter ci-dessous.

GeneCards

- *Principe*

Gene Cards est une base de données consultable et intégrative qui fournit des informations complètes et conviviales sur tous les gènes humains annotés et prédits (www.genecards.org). Elle intègre automatiquement des données centrées sur le gène provenant d'environ 150 sources Web, y compris des informations génomiques, transcriptomiques, protéomiques, génétiques, cliniques et fonctionnelles.

- *Protocol de recherche*

-Nous avons soumis notre requête du mot clé « VDR » dans le champ de recherche sur la page d'accueil de Genecards

-La page résultat de la recherche affiche une liste fermée de minicartes, montrant le symbole du gène, la description, la catégorie, ID et le score.

- Nous sélectionnons le gène que nous souhaitons explorer davantage, la Genecard apparaît avec toutes les données concernant ce gène.

Les étapes de notre recherche sont décrites dans la figure 10 ci-après

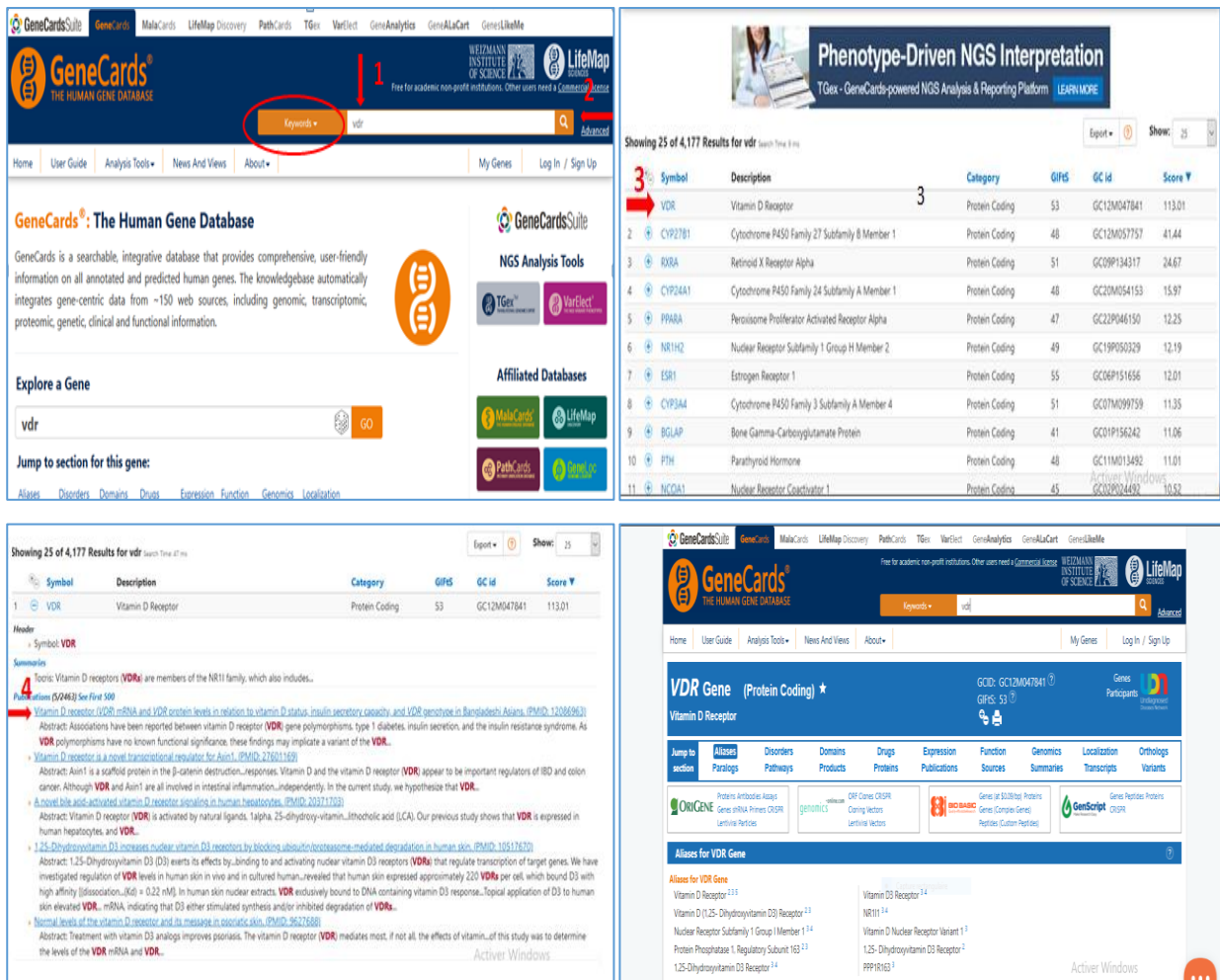


Figure10: Utilisation de Genecards

www.genecards.org

NCBI

- Principe

Base de données du National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gen/>) est une division du National Institutes of Health (NIH, institutions nationales pour la recherche médicale et biomédicale des États-Unis). NCBI intègre des informations diverses sur les gènes d'un grand nombre d'espèces. Cette dernière conduit des recherches dans la bioinformatique, développe des logiciels pour analyser des données de génome et fournir des informations biomédicales (Azencott, 2016).

- *Protocol de recherche*

1. Nous entrons le gène VDR dans le champ de recherche.
 2. Nous cliquons sur le gène souhaité. Ainsi, Plusieurs possibilités vont nous permettre d'accéder au polymorphisme du gène d'intérêt « VDR » plus particulièrement les SNPs.
- Les étapes de notre recherche sont décrites dans la figure 11 Ci-après

The figure illustrates the search process on the NCBI website in four stages:

- Search Input:** The search bar contains 'vdr'. A red arrow points to the search button.
- Results by database:** A grid of results from various databases. The 'Gene' category is highlighted with a red arrow, showing 934 results.
- Search results table:** A table listing search results. The first row is selected, with a red arrow pointing to the 'VDR' entry.
- Gene Detail Page:** The detailed page for 'VDR - vitamin D receptor [Homo sapiens (human)]'. A red box highlights the summary text, and a red arrow points to the 'Gene' link in the top navigation bar.

Figure 11: Etapes de recherche dans le site NCBI
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

UCSC

- *Principe*

Un navigateur UCSC (<https://genome.ucsc.edu/>) est un outil de visualisation graphique que textuel des données qui sont stockées dans ce lui c'est. Il permet la visualisation des éléments génomiques (gènes, ARNm, séquences répétées...etc..), de leurs annotations, (**Tagu et al., 2010**), c'est aussi un outil Web populaire pour afficher rapidement une partie demandée d'un génome à n'importe quelle échelle, accompagné d'une série de « pistes » d'annotation alignées. Ces annotations générées montrent les prédictions de gènes, l'ARNm et les alignements de séquences exprimés, les polymorphismes nucléotidiques, les données d'expression et de régulation, les données de phénotype et de variations, les données génomiques comparatives sur les espèces... etc (**Karolchik et al., 2009**).

- *Protocol de recherche*

- Nous avons effectués une recherche directement à partir de cette page principale UCSC en tapant le symbole du gène « vdr » dans la barre de recherche et en choisissant l'espèce humaine.

« Homosapiens »

- nous avons activés un certain nombre de pistes de données. Dans ce cas certains réglages sont nécessaires pour afficher les pistes que nous souhaitons.

- Nous avons activés par la suite des pistes : common SNPs \ ALL SNPs \ Flagged SNPs, Old UCSC gènes \ UCSC all événements. Puis on clique sur actualiser (refresh).

- On obtient alors, un très grand nombre de SNP avec leurs numéros à l'écran, dont : les rouges sont des SNPs codants non synonymes, les verts sont des SNPs codants synonymes, les bleus sont les SNPs des régions d'épissage ou des régions non traduites et les noirs représentent les SNPs des régions introniques.

- La sélection des SNP se fait par la suite en cliquant sur tools puis sur table browser.

- Chaque « rs » que nous avons obtenu va nous permettre d'interroger les autres navigateurs comme dbvar.

Les étapes de notre recherche sont décrites dans la figure 12 ci-après

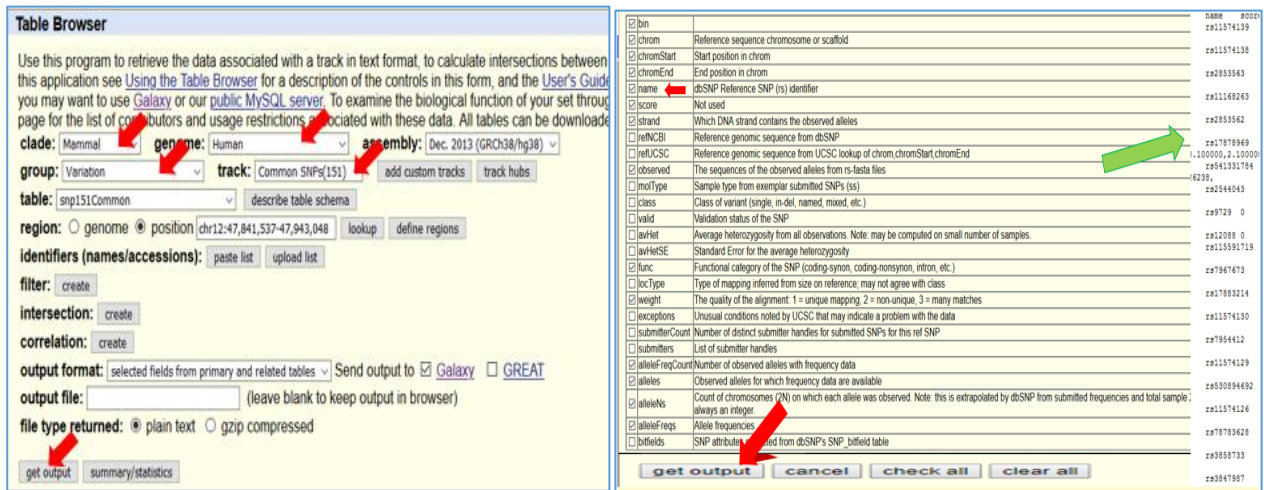


Figure 12 : Etapes de recherche des SNPs dans UCSC <http://genome.ucsc.edu/>

Ensembl genome browser

- Principe

Ensembl est considéré comme un moteur d'interrogation de bases de données (<http://www.ensembl.org/>). C'est une ressource intégrative des annotations (pipeline d'annotation) de génomes elle permet aux utilisateurs de visualiser un chromosome entier d'une espèce ainsi que les marqueurs physiques et des informations générales comme les gènes connus, les pourcentages de GC...ect. (Tagu, D., Risler, 2010).

- Protocol de recherche

- Nous avons effectués une recherche directement à partir de cette page principale en tapant « vdr » dans la barre de recherche et en choisissant l'espèce humaine.
- Nous avons cliqués ensuite sur homosapiens pour passer directement à la page d'accueil spécifique à l'espèce humaine.
- Par la suite une page s'affiche avec toutes les informations concernant le gène VDR : description, synonyme du gène, localisation du gène, et les transcrit du gène.
- Dans la liste des liens à gauche, nous avons cliqués sur « séquence », pour obtenir la séquence FASTA nucléotidique ou protéique.
- Pour obtenir les exons ou des séquences codante synonyme et non synonyme, des introns, 5prim UTR, et 3prim UTR. Dans ce cas une configuration est nécessaire dans l'onglet « configure this page »

Matériel et méthode

- En cliquant sur « table variant », nous pouvons obtenir un tableau des rs (références snip) des SNPs associés ou non à des pathologies. Ce dernier est enregistré sous format « csv ». Cela nous permet de trier les données des SNP.

- Par la suite en cliquant sur le variant image, s'affiche une image des différentes descriptives de notre requête.

Les étapes de notre recherche sont décrites dans la figure 13 ci-après

The figure illustrates the search process on the Ensembl website. It shows the search interface, the search results for 'vdr', and the detailed view of the VDR gene, including a table of variants. A red arrow in the variant table points to a specific variant ID.

Variant ID	Chr; bp	Alleles	Global MAF	Class	Source	Evidence	Clin. Sig.	Conseq. Type	AA	Pol. Ph. n	CAD	REV	EL	MT aLR	Ass. scor	Transcript
rs152100270	12-4784454	A/G	-	SNP	dbSNP	AD	AD	synonymous variant	P	494	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs585953011	12-4784455	G/A	< 0.001 (A)	SNP	dbSNP	AD	AD	missense variant	P/S	494	0	10	-	-	-	ENST00000220922.3
rs1021309196	12-4784455	A/C	-	SNP	dbSNP	AD	AD	missense variant	VG	493	0	4	-	-	-	ENST00000220922.3
rs561600539	12-4784455	C/G/T	-	SNP	dbSNP	AD	AD	synonymous variant	P	492	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs561600539	12-4784455	C/G/T	-	SNP	dbSNP	AD	AD	synonymous variant	P	492	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs1245912462	12-4784455	G/A	-	SNP	dbSNP	AD	AD	missense variant	PL	492	0	2	-	-	-	ENST00000220922.3
rs784652742	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455	G/A	-	deletion	dbSNP	AD	AD	frameshift variant	FSX	496-49	-	-	-	-	-	ENST00000220922.3
rs205714905	12-4784455															

ALFRED

- *Principe*

ALFRED: allele frequency database (<https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>) est une compilation gratuite, accessible sur le Web et organisée de données sur la fréquence des allèles sur les polymorphismes de séquences d'ADN dans des populations humaines définies anthropologiquement. ALFRED est distinct de bases de données telles que dbSNP, qui catalogue la variation de séquence. ALFRED se concentre sur les fréquences des allèles dans diverses populations anthropologiquement définies. Il ne s'agit pas d'un recueil de polymorphismes de l'ADN humain, mais de fréquences de polymorphismes choisis en mettant l'accent sur ceux qui ont été étudiés dans de multiples populations. Toutes les données d'ALFRED sont considérées comme étant du domaine public et disponible pour la recherche et l'enseignement.

- *Protocol de recherche*

- Nous avons mis dans le champ de recherche le symbole du gène « VDR », puis nous avons lancé la recherche.

- Par la suite une page va s'ouvrir indiquant les résultats de la recherche, en cliquant sur l'icône (+) une autre page s'affiche sous forme de tableau des « rs ».

– **un simple** clic sur chaque « rs » génère l'affichage des informations des « rs » de notre requête.

Les étapes de notre recherche sont décrites dans la figure 14 ci-après

The ALFRED website interface is shown in three stages of a search process. The first screenshot displays the search page with a search box containing the text 'vdr'. The second screenshot shows the search results for 'Vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor', listing various dbSNP rs# and their corresponding chromosome positions. The third screenshot provides detailed information for the selected SNP, including its name, locus symbol, and allele information.

Figure14 : les etapes de recherche des «rs» sur Alfred

<https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>

Disgenet

- **Principe**
- Disgenet (<http://www.disgenet.org>) est une plateforme de découverte contenant l'une des plus importantes collections de gènes et de variantes accessible au public associées aux maladies humaines (Piñero *et al.* 2019 ; Piñero *et al.* 2016 ; Piñero *et al.* 2015). Disgenet intègre des données provenant de dépôts organisés par des experts, de catalogues GWAS, de modèles animaux et de la littérature scientifique. Les données Disgenet sont annotées de façon homogène par des vocabulaires contrôlés et des ontologies communautaires. De plus, plusieurs mesures originales sont fournies pour faciliter la priorisation des relations génotype-phénotype.
- La version actuelle de Disgenet (v7.0) contient 1.134.942 associations de maladies géniques (Gdas), entre 21.671 gènes et 30.170 maladies, troubles, traits et phénotypes humains cliniques ou anormaux, et 369.554 associations de maladies variantes (Vdas), entre 194.515 variantes et 14,155 maladies, traits et phénotypes

- Protocol de recherche

-Nous insérons le symbole du gène VDR dans le champ de recherche et nous activons le lien « summary of Gene-diseases association» (dans l'image ci-dessous),

-Par la suite une page s'affiche générant un tableau contenant un ensemble d'informations concernant les associations pathologiques. Aussi, il est possible d'insérer une référence de snip « rs » pour avoir la pathologie associé.

Les étapes de notre recherche sont décrites dans la figure 15 ci-après

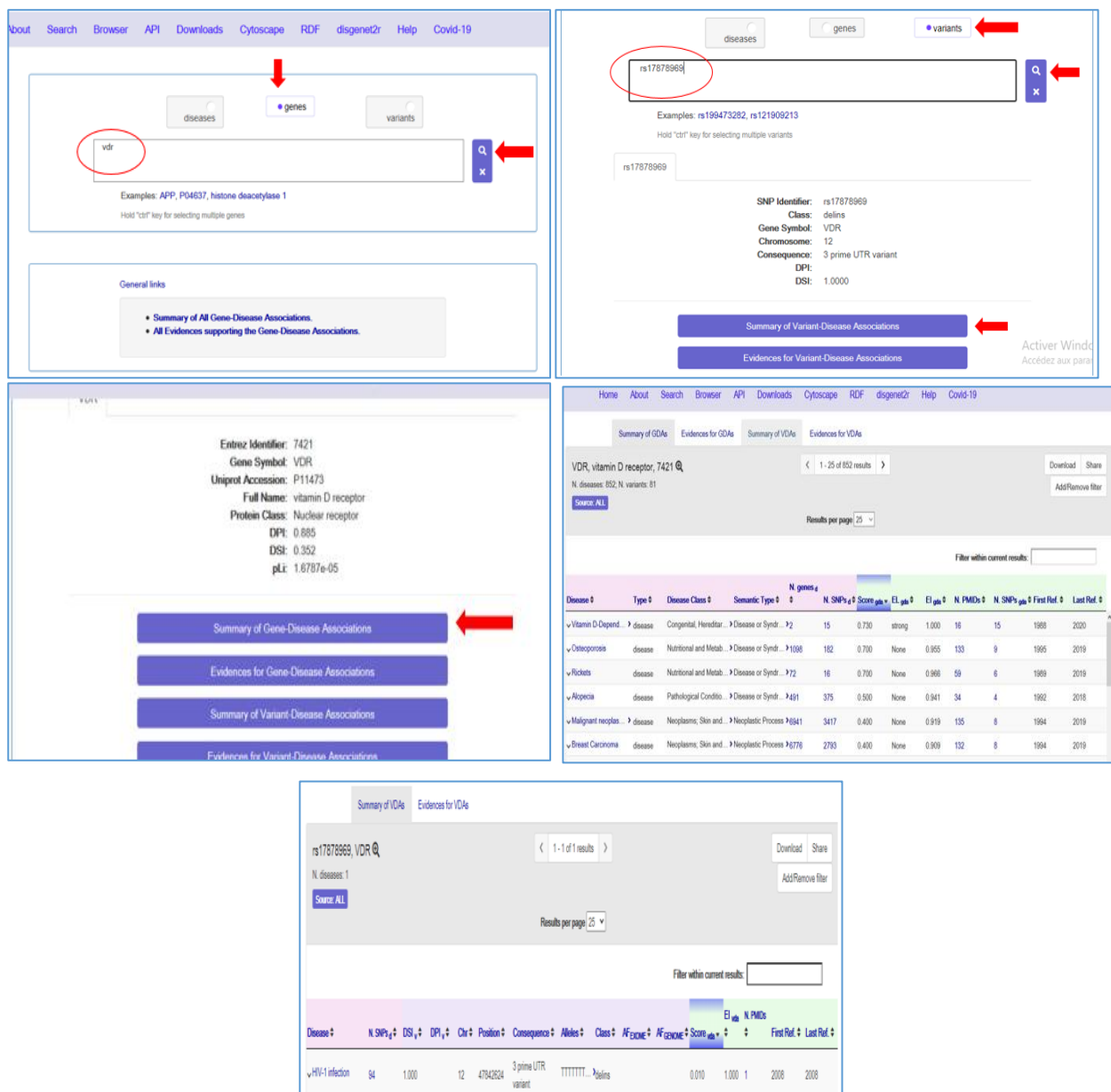


Figure 15: Etapes de recherche des pathologies associées au SNP sur Disgenet <http://www.disgenet.org>

Genemania

- Principe

Genemania (<http://www.genemania.org>) est une interface Web flexible et conviviale pour générer des hypothèses sur la fonction des gènes, analyser les listes de gènes et hiérarchiser les gènes pour les tests fonctionnels. Étant donné une liste de requêtes, Genemania étend la liste avec des gènes fonctionnellement similaires qu'il identifie en utilisant les données de génomique et de protéomique disponibles. Genemania signale également des pondérations qui indiquent la valeur prédictive de chaque ensemble de données sélectionné pour la requête.

- Protocol de recherche

1- Nous insérons dans la plate-forme « Genmania » le symbole du gène VDR dans le champ de recherche et nous activons le lien puis nous sélectionnons l'organisme souhaité «homo sapiens ». Les résultats de Germania vont apparaitre sous forme d'image. Les étapes de notre recherche sont décrites dans la figure 16 ci-après

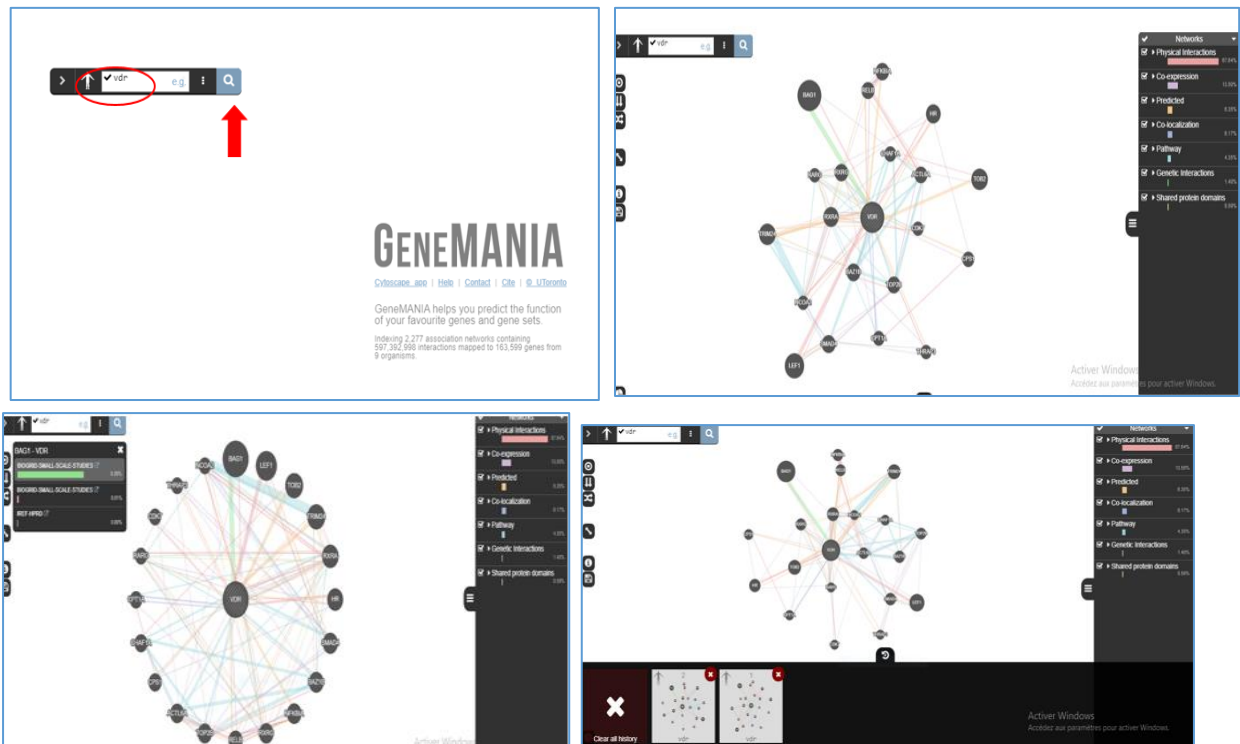


Figure 16: Etapes de recherche par l'outil Genemania
<http://www.genemania.org>

SWISS-MODEL

- **Principe**

SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>), est un serveur d'homologie-modélisation de structure protéique entièrement automatisé, accessible via le serveur Web ExPASy ou depuis le programme DeepView (Swiss Pdb-Viewer). Le but de ce serveur est de rendre la modélisation des protéines accessible à tous les chercheurs en sciences de la vie dans le monde.

- **Protocol de recherche**

-Pour lancer la recherche, nous insérons la séquence protéique ou bien le numéro d'accension et nous lançons la recherche.

-Lorsque la recherche de modèles est terminée, une page -s'affiche avec une liste des modèles disponibles classés en fonction de la qualité attendue des modèles résultants évalué par GMQE (Global Model Quality Estimation) qui varie entre (0-1). Ce score de qualité nous permet de choisir le ou les bons modèles. Nous pouvons observer alors qu'ils partagent tous une identité de séquence élevée avec la cible requête. Ces modelés sont affichés dans la visionneuse 3D en cliquant sur le lien «build a model ». Ces modèles sélectionnés représentent la modélisation de la protéine cible.

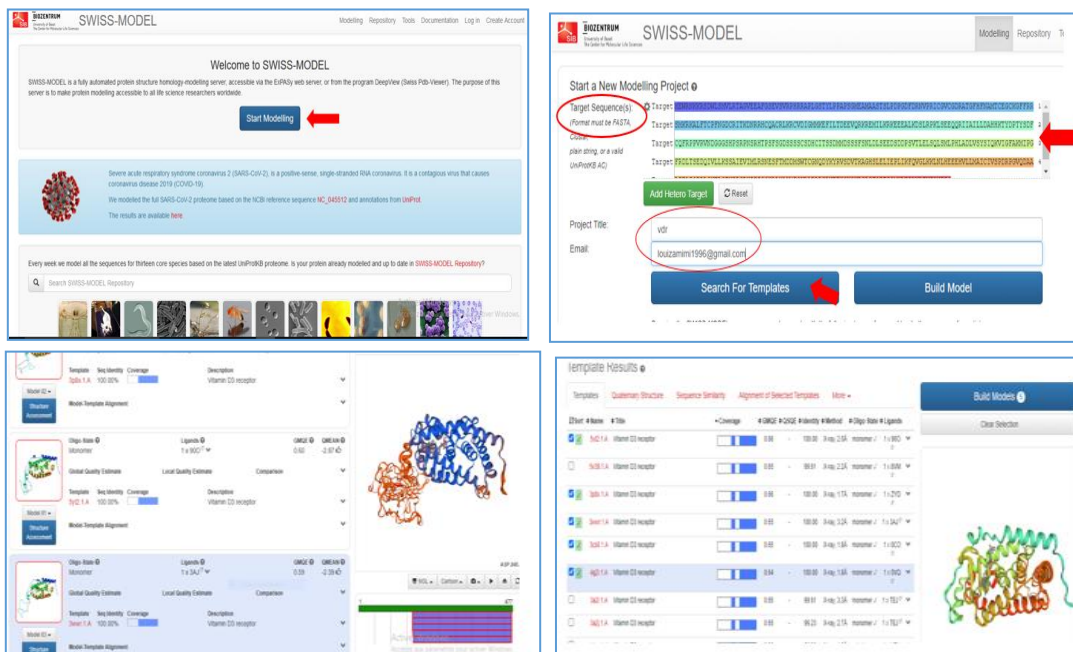


Figure17 : Etapes de modélisation 3D du récepteur VDR sur SWISSMODEL

<https://swissmodel.expasy.org/>

3. Résultats

Dans cette partie, nous allons présenter les résultats de nos analyses bio-informatiques ultérieures.

Résultats de gène card

Les résultats obtenus sont sous forme d'informations dans une carte génétique :

En haut de la carte se trouvent des liens vers autres endroits

3.1. NCBI

Requête a la recherche sur ncbi nous a permis d'obtenir les informations associées au gène vdr « humain » (**Tableau III**). A travers notre recherche les résultats ont montrés que le gène vdr humain est caractérisé par un profile qui incluent des SNP codants incluant les SNPs synonymes et non synonymes. Cependant, le reste des SNPs forment la partie non codante.

	NCBI
Nature	Nucléotide
Source	Homo sapiens (humain)
Organisme	<u>Homo sapiens</u>
Locus	NC_000012
Bp	63486
RNAm	Linéaire
Accession	NM_000376.3
Version (Séquence Reference de NCBI)	NG_008731.1
Cytogénétique localisation ou map	12q13.11
synonyme	NR1I1 ; PPP1R163
Nom	vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor
Alias symbole (HGHC : HUGO Gene Nomenclature commette)	protein phosphatase 1, regulatory subunit 163 1,25- dihydroxyvitamin D3 receptor
Gene groups	Nuclear hormone receptors Protein phosphatase 1 regulatory subunits
Nombre d'exons	12
Nb des SNPs	16896
Nb des SNPs non codants	15451
Nb des SNPs codants non synonymes	548
Nb des SNPs codants synonymes	371

TableauIII : Références Genbank « NCBI » du gène humain VDR

Résultat et discussion

Les résultats obtenus de la recherche sur NCBI montrent que le gène « vdr » a été transcrit en 7 variantes, qui diffèrent par leurs tailles nucléotidiques, leurs produits de transcriptions en fonction de la longueur du variant, le nombre d'exons, les exons codants et leurs emplacements Tableau IV :

Variante de transcription	Transcript ID	Longueur de variantes	Nombre d'exon	Exons codantes	Emplacement
Variante 1 VDR-201	ENST00000229022.9	3,404 bps	8	8	Chromosome 12: 47,842,628-47,879,115
Variante 2 VDR-202	ENST00000395324.6	4,762 bps	10	8	Chromosome 12: 47,841,537-47,943,048
Variante 3 VDR-203	ENST00000546653.5	937 bps	7	5	Chromosomes 12 : 47,855,634-47,905,016
Variante 4 VDR-204	ENST00000547065.1	1,782 bps	9	1	Chromosome 12 : 47,844,470-47,905,022
Variante 5 VDR-205	ENST00000548664.1	596 bps	6	3	Chromosome 12 : 47,857,661-47,905,040
Variante 6 VDR-206	ENST00000549336.6	4,616 bps	10	8	Chromosome 12 : 47,841,537-47,904,994
Variante 7 VDR-207	ENST00000550314.5	562 bps	4	3	Chromosome 12 : 47,857,648-47,882,935

Tableau IV : les variantes de transcription du gène VDR de NCBI

➤ Isoformes du gène vdr

Les résultats obtenus de la recherche sur NCBI montrent que le gène « vdr » présente **8** isoformes.

L'isoforme présentant la plus longue chaîne d'acides aminées et le plus volumineux en fonction du poids moléculaire (55.234 g/mol) est l'isoforme VDRA

Isoformes	Nombre de résidus	Protéine ID
Isoforme VDRB1	477	NP_001017536.1
Isoforme X1	450	XP_024304946.1
Isoforme VDRAx	494	NP_001351014.1
Isoforme VDRA	427	NP_001361590.1
Isoforme VDRA	427	NP_001361591.1
Isoforme VDRA	427	NP_000367.1
Isoforme VDRA	427	NP_001017535.1
Isoforme X2	427	XP_011537022.1

Tableau V : les isoformes de la protéine

Résultat et discussion

➤ Résultats d'alignement Blastn

L'alignement par l'outil blast pour le gène « vdr » débutant par la récolte de la séquence FASTA, puis Blast n , nous a donné un champ vaste des résultats bruts. Les résultats sont représentés par Tableau IV et figure 18

L'identifiant de notre requete Alignement est ID : [NG_008731.1](#) chez l'homme pour le gène vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor « vdr ».

L'alignement de la sequence nucleotidique a généré une longueur de 70495 avec 126 hits de Blast contre 100 sequences d' especes differentes. Nous avons retenus que ceux qui ont un score de similitude de 99% faisant reference à 2 hits de Blastn (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

	Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor (VDR), RefSeqGene on chromosome 12	1.302e+05	1.357e+05	100%	0.0	100.00%	NG_008731.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor (VDR) gene, complete cds	1.237e+05	1.299e+05	95%	0.0	99.96%	AY342401.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens 12 PAC RPCI5-1057120 (Roswell Park Cancer Institute Human PAC library), complete sequence	95282	1.032e+05	73%	0.0	100.00%	AC004466.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens 12 BAC RP11-89H19 (Roswell Park Cancer Institute Human BAC Library), complete sequence	38562	39312	30%	0.0	99.98%	AC121338.6
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor gene, promoter region and exons 1e, 1a, 1d, and 1b	17583	17583	13%	0.0	99.87%	AY827085.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor gene, exon 9 and partial cds	6848	6848	5%	0.0	99.97%	AY827087.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor (VDR), transcript variant 2, mRNA	6412	9251	7%	0.0	99.97%	NM_001017535.2
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor (VDR), transcript variant 5, mRNA	6412	8867	7%	0.0	99.97%	NM_001374662.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor (VDR), transcript variant 4, mRNA	6412	9815	8%	0.0	99.97%	NM_001374661.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor (VDR), transcript variant 3, mRNA	6412	9741	7%	0.0	99.97%	NM_001017536.2
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens vitamin D receptor (VDR), transcript variant 1, mRNA	6412	9023	7%	0.0	99.97%	NM_000376.3
<input checked="" type="checkbox"/>	Human vitamin D receptor mRNA, complete cds	6257	6257	4%	0.0	99.20%	J03258.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens gene for vitamin D receptor, complete cds	6248	8864	7%	0.0	99.22%	AB002168.2
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Pan paniscus vitamin D receptor (VDR), transcript variant X4, mRNA	6126	9593	8%	0.0	98.43%	XM_034935968.1
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Pan paniscus vitamin D receptor (VDR), transcript variant X3, mRNA	6126	8829	7%	0.0	98.43%	XM_034935967.1
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Pan paniscus vitamin D receptor (VDR), transcript variant X2, mRNA	6126	8951	7%	0.0	98.43%	XM_008951121.2
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Pan paniscus vitamin D receptor (VDR), transcript variant X1, mRNA	6126	9098	7%	0.0	98.43%	XM_003825777.2
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Pan troglodytes vitamin D receptor (VDR), transcript variant X6, mRNA	6120	8630	7%	0.0	98.40%	XM_024347889.1

Tableau VI : représentation global des résultats

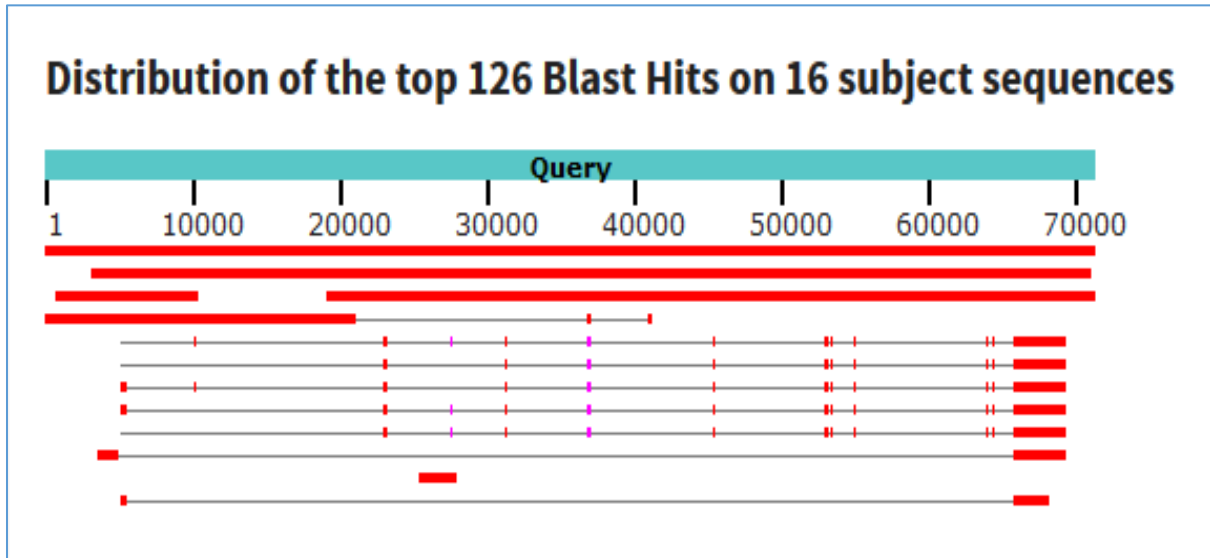


Figure18 : représentation graphiques

➤ Variants NCBI

La recherche du polymorphisme du gène humain VDR sur dbVar NCBI résulte 228 variants (on peut selectionné le statut phenotype). Tandis que seulement 36 études sont associées au gène VDR chez l’homme .

Study ID	Organism	Study type	Number of variant regions
nstd102	human	Case-Set	62565
nstd37	human	Case-Set	20391
nstd101	human	Case-Set	3105
nstd49	human	Control Set	4197
nstd11	human	Tumor vs. Matched-Normal	181
nstd166	human	Control Set	304733
nstd158	human	Collection	1621
nstd168	human	Collection	16424
nstd144	human , chimpanzee	Control Set	37798
estd233	human	Somatic	1026
nstd151	human	Case-Set	49339
nstd130	human	Collection	39657
estd219	human	Control Set	68825
estd214	human	Control Set	61678
nstd113	human	Case-Set	9010
nstd107	human	Control Set	8440
nstd100	human	Case-Control	70319
nstd106	human	Control Set	39678
nstd92	human	Control Set	245
estd209	human	Control Set	471817

Tableau VII : Nombre d’étude cliniques des variants du gène vdr chez l’homme.

UCSC génome browser

Pour rechercher et visualiser les snp du gène « vdr », nous avons utilisé l'outil UCSC (The University of California Santa Cruz) Genome Browser Database. Cette dernière nous a permis de visualiser un très grand nombre de snip avec leurs numéros « rs ».

La figure représente une piste des « rs » rs montre aussi que les SNPs codants non synonymes (rouge) et les SNPs codants synonymes (verts) et les SNPs des régions ironiques (noir) sont distribuées sur toute la longueur du gène « vdr »

Nous observons aussi une piste cosmic , le "Catalogue des mutations somatiques dans le cancer". Cette piste montre des mutations somatiques trouvées dans le cancer humain, représenté par des numéros d'accessions en rouge sont distribués sur toute la longueur du gène« vdr ».

Nous constatons une piste de OMIM qui est un recueil de gènes humains et de phénotypes génétiques. Les aperçus en texte intégral référencés dans OMIM contiennent des informations sur tous les troubles mendéliens connus et plus de 12 000 gènes.

Nous constatons au niveau de la piste UniProt/SwissProt un variant T362I . Cette piste montre les positions génomiques des variantes d'acides aminés naturels et artificiels dans la base de données Uniprot/Swissprot. Les données proviennent de publications scientifiques réalisées par le personnel d'Uniprot.

Nous constatons une piste de transcription montre les niveaux d'expression d'ARN pour chaque tissu , l'expression de chaque élément génomique (gène / transcription) est représentée par un graphique à barres de couleur, où la hauteur de chaque barre représente le niveau d'expression médian sur tous les échantillons d'un tissu et la couleur de la barre indique le tissu.

Résultat et discussion

SNPs codants synonymes

SNPs codants non synonymes

SNPs des régions introniques

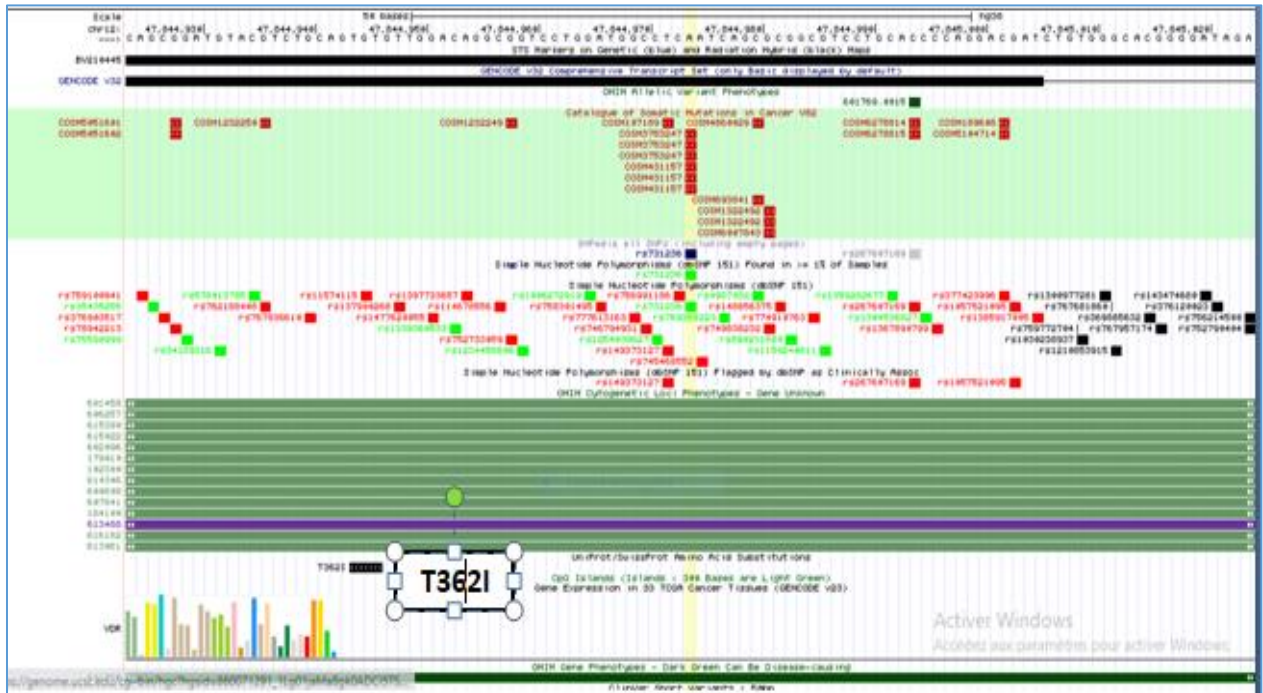


Figure 19: Résultats de la recherche des variations SNPs du gène « vdr » du navigateur de génome d'UCSC (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks>)

➤ Les îlots CpG

Les résultats obtenus après configuration des pistes en dessous de la piste UnitProt/SwissProt.

Îlots	NbCpG	%CpG	NbC+NbG	%CouG	RatioCpG	Taille génomique
CPG12q13.11						
<u>chr12:47904863-47905754</u>	69	15.5%	538	60.3%	0.85	892

Tableau VIII : Résultats des îlots CpG

Les résultats de notre recherche montrent que le gène « vdr » présente 15.5% d'îlots CpG. Les îlots CpG sont généralement communes près des sites de début de transcription et peuvent être associées aux régions promoteurs. Normalement une base de C (cytosine) suivie immédiatement d'une base de G (guanine), la régulation de la transcription pourrait s'exercer différemment selon qu'un gène soit ou non associé à un îlot. Ils peuvent être méthylés anormalement dans certaines cellules cancéreuses. La méthylation de C dans cet arrangement joue un rôle important dans la régulation et l'expression génique.

➤ HUGO(Gene Nomenclature committee)

HGNC est un comité de la Human Genome Organization (HUGO) qui établit les normes de nomenclature des gènes humains. Ce dernier nous permet de visualiser les références snip « rs » liées au gène « vdr » (figure 20). Aussi la figure 21 visualise la distribution des allèles ancestraux et des allèles dérivés pour chaque rs.



Figure 20: Les différents SNPs du lien HUGO (<http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/gbrowse/HGDP/>)

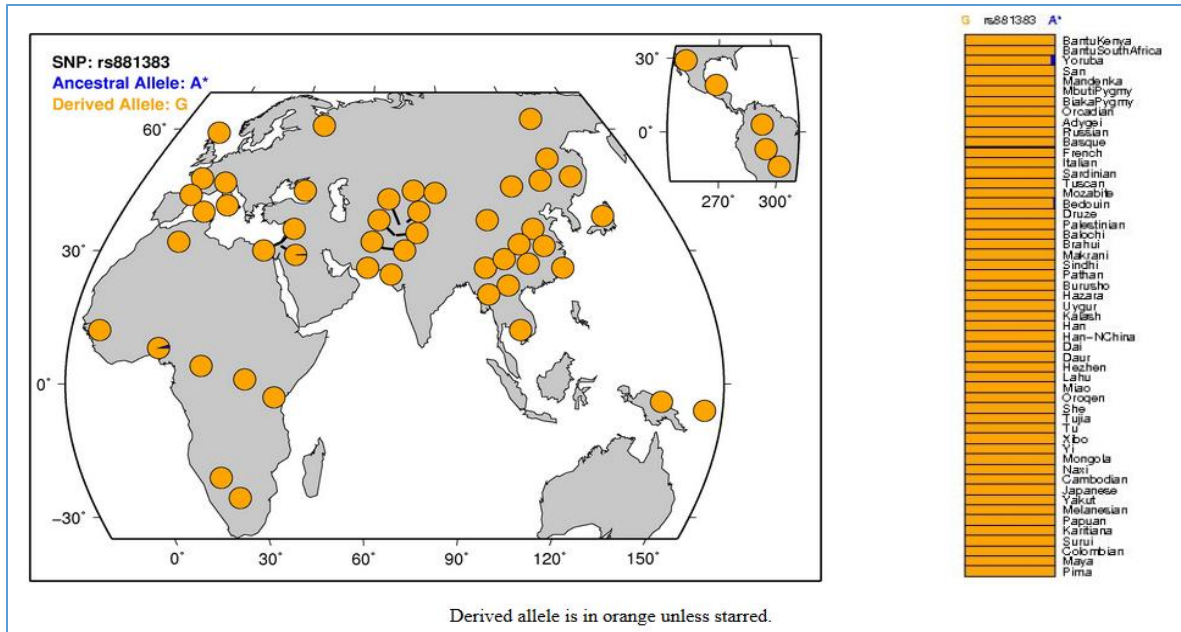


Figure21: Distribution des allèles ancestraux et des allèles dérivés du rs 881383
<http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/alfreqs.cgi?pos=44601162&chr=chr17&rs=rs7224888&imp=false>

➤ Variante de la piste COSMIC

La configuration de la piste cosmic d'UCSC nous a conduits vers un lien (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/search?q=vdr>).

Les résultats montrent que 417 mutations font références aux mutations codantes chez 37635 échantillons testés

Résultat et discussion

Ensemble Genome Browser :

les résultats obtenus par le navigateur Esemble genome browser Human Assembly nous a permis de rassembler les information représentées par le tableau et les figures 22

Tableau IX : les variantes de transcription du gène « vdr »

Name	Transcript ID	bp	Protein	Biotype	CCDS
VDR-202	ENST00000395324.6	4762	427aa	Protein coding	CCDS8757
VDR-206	ENST00000549336.6	4616	427aa	Protein coding	CCDS8757
VDR-208	ENST00000550325.5	3925	477aa	Protein coding	CCDS55820
VDR-201	ENST00000229022.9	3404	494aa	Protein coding	-
VDR-203	ENST00000546653.5	937	250aa	Protein coding	-
VDR-205	ENST00000548664.1	596	101aa	Protein coding	-
VDR-207	ENST00000550314.5	562	106aa	Protein coding	-
VDR-204	ENST00000547065.1	1782	49aa	Nonsense mediated decay	-

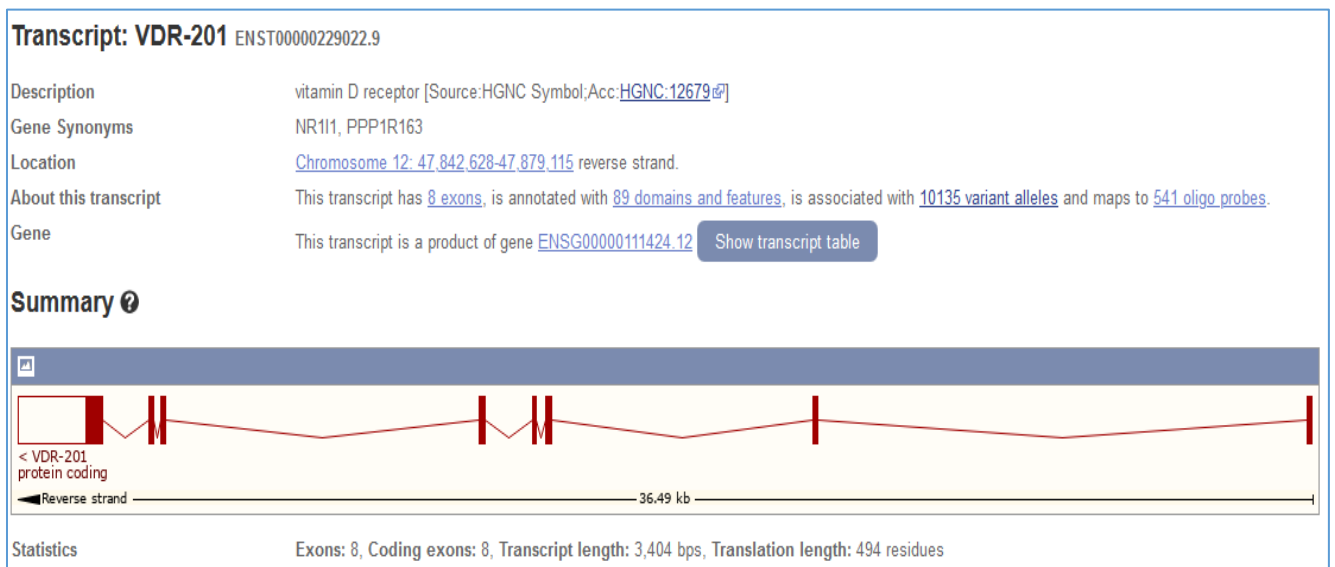



Figure22 : Structure du gène « vdr » selon Ensemble génome browser.

➤ ALFRED (The Allele Frequency Database)

Les résultats de la recherche des SNP du gene « vdr » par le navigateur ALFRED, nous a permis de visualiser une liste des sites « rs ». Ces rs ont deux liens : le premier vers le navigateur ALFRED et le second vers le navigateur dbSNP. Ces derniers sont classés dans le locus récepteur de la vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D3) par leur position chromosomique dans la construction 37.3 NCBI présentés par la figure 23 :



The ALlele FREquency Database

ALFRED is a resource of gene frequency data on human populations supported by the Yale Center for Medical Informatics.

Home
Ethics
Search
Summaries
Documentation
Register
Contact Us

00

Locus Information

Name	ALFRED UID	Locus Symbol	Chromosome	Band Position
Vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor	LO010717Q	VDR	12	12q13.11

Synonyms:
Sites List: [See Sites List](#)
External Resources: [Entrez Gene Locus Information](#)
References: [See References](#)
Locus Description: vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor
Sites within this locus ordered by their chromosomal position in the 37.3 NCBI build:

Site Name (Navigates to ALFRED description)	dbSNP rs# (Navigates to dbSNP reference page)	Chr-Position	Status	# Populations typed
rs12721364	rs12721364	48231430		75
rs10783215	rs10783215	48231898		102
rs7968585	rs7968585	48232093		76
rs2525046	rs2525046	48232747		75
rs2525045	rs2525045	48233020		75
rs881383	rs881383	48233487		75
rs11574143	rs11574143	48234917		75
rs7967673	rs7967673	48237248		75

Active
Accéder

Figure23 : Résultats des SNP du gène « vdr » de la base ALFRED.

Résultat et discussion

Disegenet

L'interrogation de la base de données DISGENET nous a permis d'obtenir un tableau VII qui représente les pathologies associés au gène « vdr ».

Disease ↕	Type ↕	Disease Class ↕	Semantic type ↕	DO Class ↕	HPO Term ↕	Num. genes ▼	Num. SNPs ↕
Neoplasms	group	Neoplasms	Neoplastic Process	disease of cellula...	Neoplasm	10161	1644
Malignant Neoplasms	group	Neoplasms	Neoplastic Process	disease of cellula...	Neoplasm	8621	1641
Primary malignant neoplasm	group	Neoplasms	Neoplastic Process	disease of cellula...		8221	1374
Malignant neoplasm of breast	disease	Neoplasms; Skin and Connective Tis...	Neoplastic Process	disease of anato...		6941	3417
Breast Carcinoma	disease	Neoplasms; Skin and Connective Tis...	Neoplastic Process	disease of anato...	Neoplasm; Abno...	6776	2793
Tumor Cell Invasion	phenotype		Neoplastic Process			6626	169
Neoplasm Metastasis	phenotype	Pathological Conditions, Signs and ...	Neoplastic Process			6385	327
Carcinogenesis	phenotype	Pathological Conditions, Signs and ...	Neoplastic Process			6243	355
Liver carcinoma	disease	Digestive System Diseases; Neoplas...	Neoplastic Process	disease of anato...	Abnormality of th...	5725	942

Tableau X : Pathologies associées aux gènes « vdr »

GeneMania :

A l'aide de la fonction GeneMania, nous effectuons une recherche sur un ensemble de données biologiques accessibles aux publiques (open source) pour trouver l'interaction entre les gènes, et les résultats se présentent comme suit :

Résultat et discussion

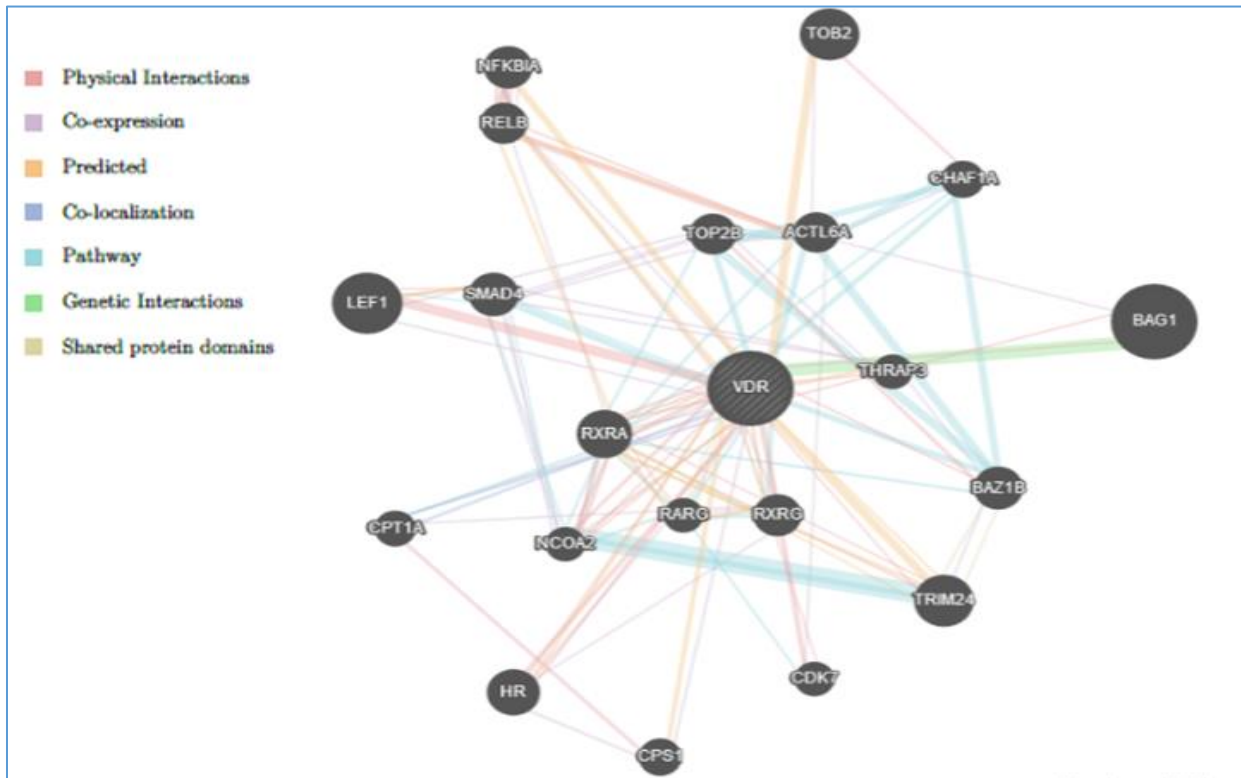


Figure 24: schéma représentatif des interactions génétiques avec le gène « vdr »
(<https://genemania.org/search/homo-sapiens/VDR/>)

Les résultats montrent 20 gènes différents qui interagissent avec le gène « vdr » avec sept niveaux d'interactions :

La première couleur rose présente 10 interactions physiques protéines-protéines par des domaines protéiques.

La deuxième couleur violet présente 7 interactions de co-expression et qui sont similaires d'une condition à l'autre associées à des publications.

La troisième couleur orange présente 8 relations fonctionnelles prévues entre les gènes, souvent des interactions protéiques.

La quatrième couleur mauve présente une seule interaction de Co-localisation, c'est des gènes exprimés dans le même tissu ou protéines trouvées au même endroit.

La cinquième couleur bleu présente 8 interactions pathway qui sont deux produits géniques liés s'ils participent à la même réaction au sein d'une voie.

La sixième couleur verte présente une seule interaction génétique entre deux gènes qui sont fonctionnellement associés si les effets de la perturbation d'un gène se sont avérés modifiés par des perturbations d'un second gène.

La septième couleur grise présente 3 interactions de shared protein domains entre deux produits géniques sont liés s'ils ont le même domaine protéique.

Prédiction in silico de la structure 3D du « vdr » :

Le serveur web de bioinformatique structurale (swissmodel) permettent de prédire in silico la structure 3D des protéine . La connaissance de la structure d'une protéine est une étape importante pour mieux comprendre la fonction du proteine etudier . nous avons utilisé le navigateur SUISSE MODEL basé sur la modélisation comparative de protéine VDR .

Au total, 2235 modèles ont été trouvés pour correspondre à la séquence cible (séquence protéique VDR). Cette liste a été filtrée par une méthode heuristique jusqu'à 50. Le principal modèle retenu est celui de vdr avec un pourcentage de recouvrement de 100% par rapport à la séquence cible

Résultat et discussion

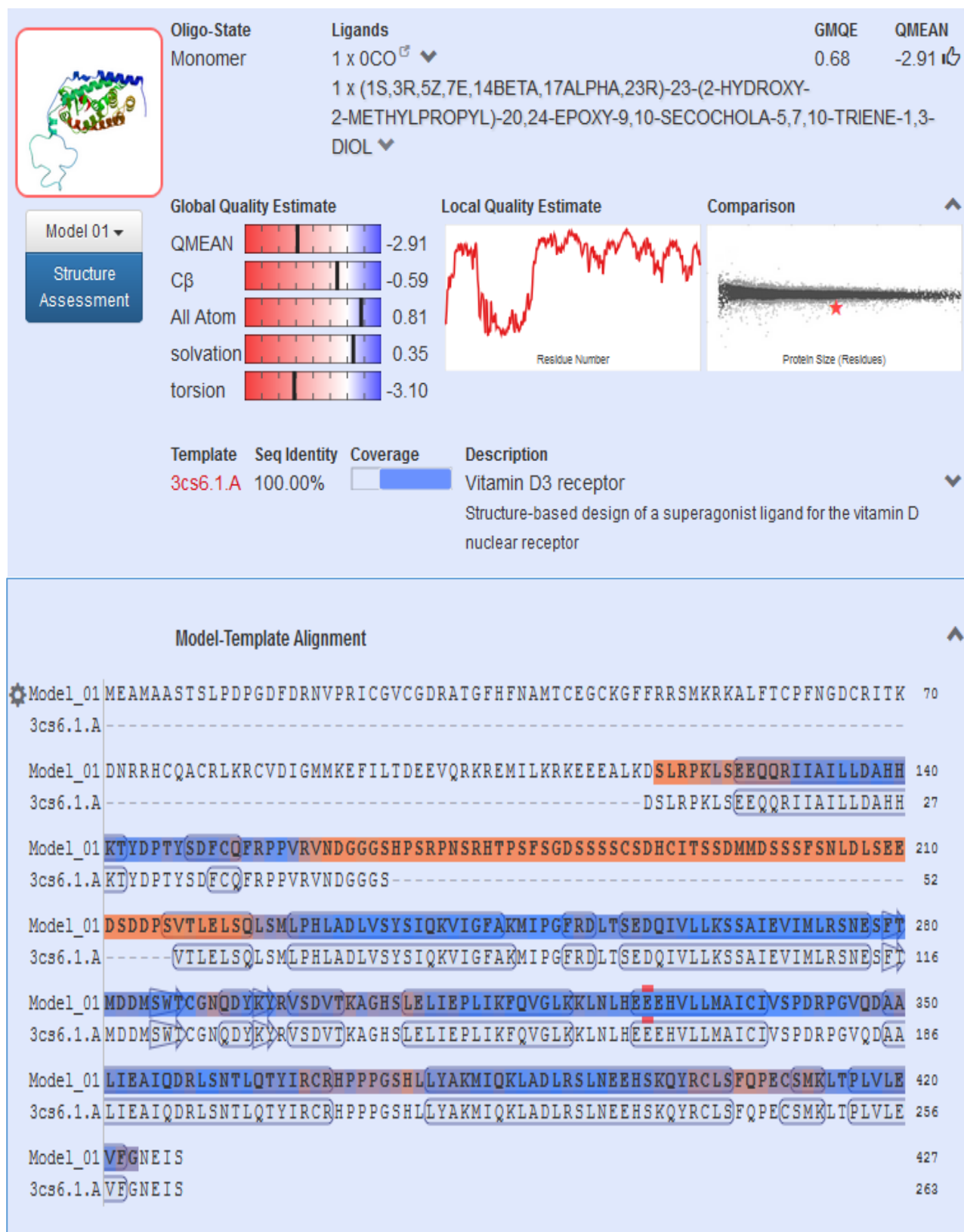


Figure25 : Modélisation comparative de protéine « vdr » par SUISSSE MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/interactive/GErMF8/models/>)

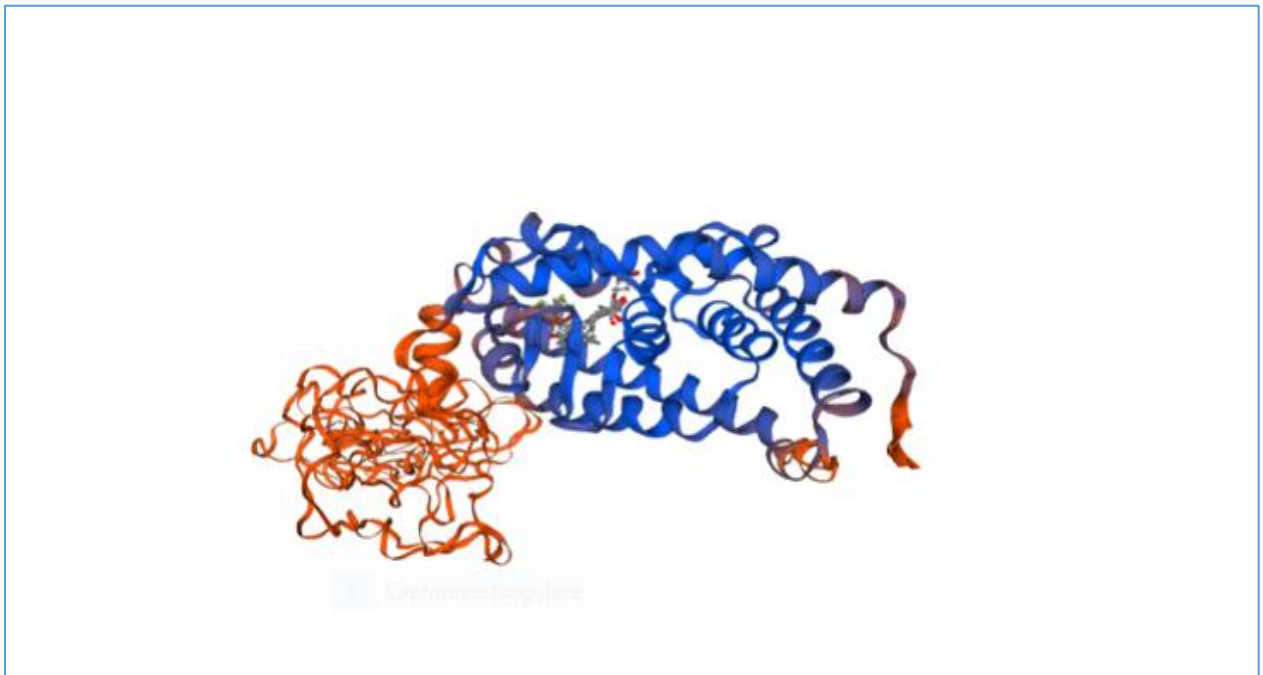


Figure26: Structure 3D de la protéine «vdr »visualisé par swissmodel.

Le variant T362I est un polymorphisme indique le changement de résidus de la thréonine (T) a l'isoleucine (I) a la position 362, ce polymorphisme est identifier par rs11574115 sur ensembl et dbSNP, sa structure générée par le navigateur swissmodel .

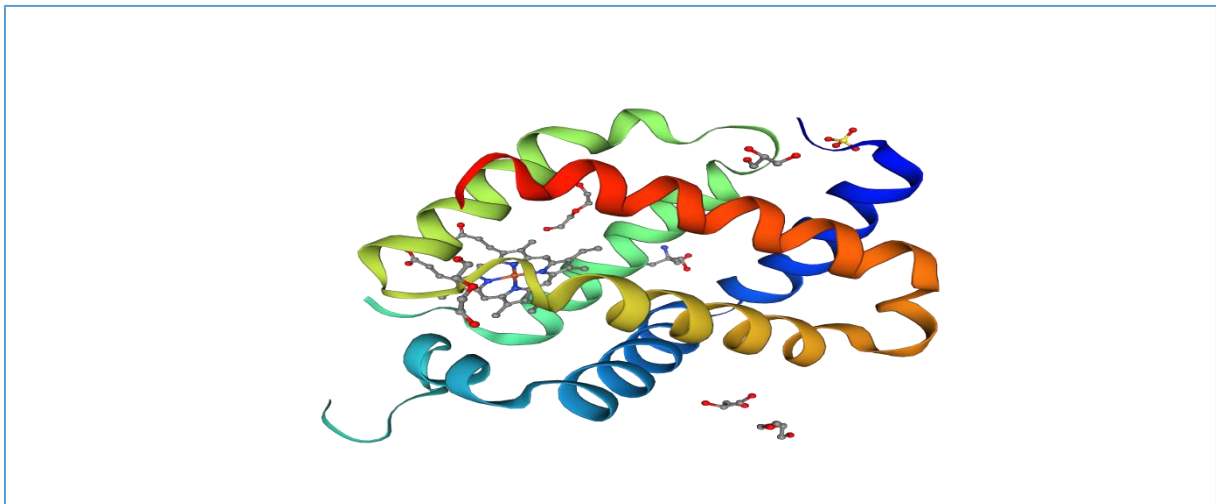


Figure 27 : visualisation 3D de la structure générée par swissmodel du rs11574115

Résultat et discussion

COSM939713 est une mutation somatique et Les résultats de la recherche montrent que ce variant a été retrouvé dans un échantillon de cancer de l'endomètre.

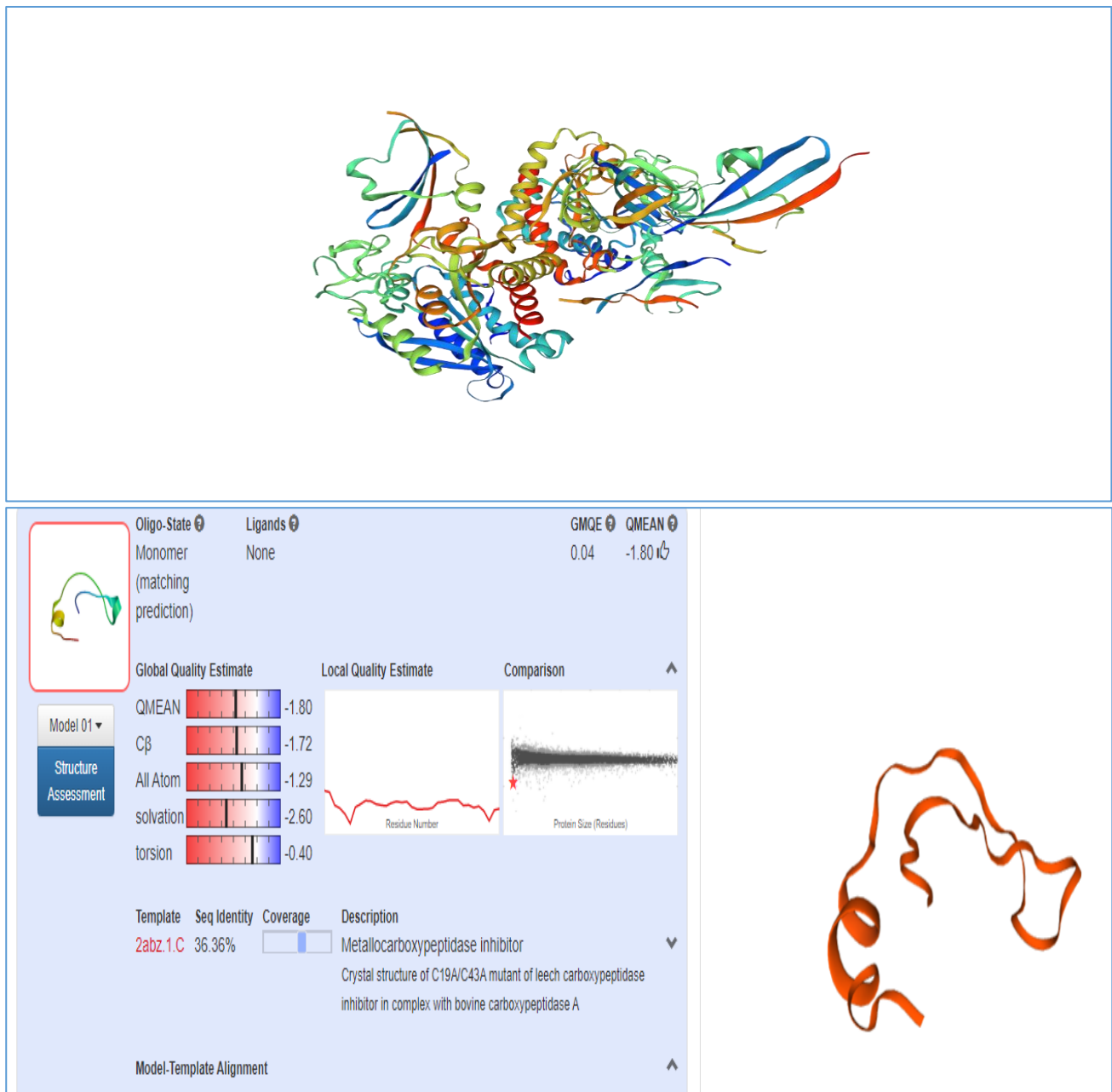


Figure 28 : visualisation 3D de la structure générée par swissmodel du COSM939713.

Discussion :

La vitamine D3 peut avoir un impact sur pas loin de 2 000 gènes différents dans l'organisme et a un impact direct sur beaucoup d'aspects de la santé. Les récepteurs de vitamine D se trouvent dans chaque cellule, et quand la vitamine D est détectée, cela va actionner le récepteur et cela implique des changements au niveau cellulaire.

Il faut rappeler que le récepteur de la vitamine D (*VDR*) a été identifié dans de nombreux types de cellules, tissus et organes, y compris ceux qui ne sont généralement pas associés à l'homéostasie calcique et au métabolisme osseux, ce qui indique que la vitamine D peut également être impliquée dans des processus biologiques importants au-delà de l'homéostasie calcique. La 1,25-dihydroxyvitamine D3 [1,25 (OH)₂ D3] se lie au *VDR* et le *VDR* activé régule le taux de transcription des gènes sensibles à la vitamine D.

Rappelons aussi, que notre étude a été réalisée pour étudier le polymorphisme du gène *VDR* (récepteur de la vitamine D3) et ses associations aux cancers et pathologies chez l'homme

D'après les résultats d'un nombre croissant d'études épidémiologiques indiquent que la vitamine D aurait un effet protecteur contre plusieurs cancers, notamment le cancer de la prostate, du côlon et du sein. Inversement (en revanche) dans notre étude nous avons remarqué que les polymorphismes du récepteur de la vitamine D peuvent causer une perturbation dans la cellule.

Les données ont été extraites à partir des revues et de bases de données différents, on adoptant la recherche sur le navigateur ucsc, nous avons remarqué la présence des mutations somatique nommées aussi COSMIC (catalogue des mutations somatique du cancer), ces mutations dans le *vdr* causent différents cancer prenant l'exemple de COSM3355956 c'est une mutation codante non synonyme une substitution de G en A dans la position 371. Cette substitution résulte l'altération de l'acide aminé Arginine (R) en histidine (H) causant un carcinome endométrioïde chez une femme âgée de 53 ans.

Ils existe divers SNPs au long de la séquence génomique du *vdr*, les variants non synonymes codants signalés en rouge dans UCSC genome browser qui change une ou plusieurs bases, résultant en une séquence d'acides aminés différente mais dont la longueur est préservée, les variants synonymes signalés en vert sont des variants de séquence dans lequel il n'y a pas de changement résultant de l'acide aminé codé ensuite en remarque des variants introniques signalés en noir un variant de transcription se produisant dans un intron.

En effet, au cours de notre travail, nous avons observé grâce à l'utilisation des outils bioinformatique plusieurs types de maladies physiopathologiques qu'ils ont relation avec le polymorphisme du gène « *vdr* ».

Plusieurs études chez l'homme se sont intéressées aux polymorphismes du VDR, d'abord dans des pathologies osseuses chez le diabétique puis dans des situations d'insulinorésistance ou de syndrome métabolique.

La sécrétion insulinaire, régulée par la vitamine D, varie en fonction de certains polymorphismes du VDR. Ainsi, une association entre les polymorphismes ApaI, BsmI TaqI et l'insulinosécrétion a été décrite dans des populations indiennes, indépendamment du statut vitaminique D.

D'autre part, certaines études ont clarifié que l'incidence de l'obésité est aussi liée aux polymorphismes du VDR

L'étude de Filus et al, rapporte une association entre les polymorphismes BsmI et l'IMC (indice de masse corporelle) avec un IMC plus élevé chez les sujets porteurs du génotype BB

Une autre étude réalisée dans une population chinoise a mis en évidence une association significative entre le polymorphisme rs7975232 (ApaI) et l'IMC chez des femmes en post ménopause

Les études sont peu nombreuses et toujours rapportées au déficit en vitamine D lié à des polymorphismes génétiques du « *vdr* ». Ces polymorphismes semblent associés à des profils cardiovasculaires différents d'un individu à l'autre.

Ainsi, F.J. Van Schooten évoque le rôle prédictif des polymorphismes de BsmI dans la survenue d'une cardiopathie, avec une baisse des concentrations de la 25(OH)D associée à ce

Résultat et discussion

polymorphisme. En dépit du faible échantillon étudié, il a trouvé une association entre le génotype bb et la présence d'une cardiopathie sévère .

Dans notre travail, l'utilisation d'outil de visualisation des interactions semble être utile pour amplifier notre réseau d'interaction physique, les co-localisations, et les voies de Co-expression l'activation ou l'inhibition d'un gène par rapport à un autre, aussi l'étude de leurs participations à des voies de signalisations entre le gène « vdr » et les autres différents gènes .

A la fin de ce travail, on a pu visualiser la structure 3D du récepteur VDR grâce au navigateur swissmodel, Le principal modèle retenu est celui de vdr avec un pourcentage de recouvrement de 100% par rapport à la séquence cible .

Ensuite on a appliqué les mêmes étapes pour visualisé la structure 3D d'une séquence qui comporte un polymorphisme T362I résultant un changement d'acide amine thréonine (T) a l'isoleucine (I) a la position 362,sa séquence a été extraite de la base de données Ensembl sous le format fasta puis elle a été transcrite par EMBOSS Transeq ,puis on a copier cette séquence sur swissmodel pour permettre la visualisation de sa structure 3D et le model retenu est celui de Metallocoxypeptidase inhibitor avec un pourcentage de recouvrement de 36,36% par rapport à la séquence cible.

Discussion anglais :

Vitamin D3 can affect up to 2,000 different genes in the body and has a direct impact on many aspects of health. Vitamin D receptors are in each cell, and when vitamin D is detected, it will activate the receptor and it involves changes at the cellular level.

It should be noted that the vitamin D receptor (VDR) has been identified in many types of cells, tissues and organs, including those not generally associated with calcium homeostasis and bone metabolism, indicating that vitamin D may also be involved in important biological processes beyond calcium homeostasis. 1,25-dihydroxyvitamin D3 [1,25 (OH) 2 D3] binds to the VDR and activated VDR regulates the transcription rate of vitamin D-sensitive genes.

Our study was carried out to study the polymorphism of the VDR gene (vitamin D3 receptor) and its associations with cancers and pathologies in humans.

A growing number of epidemiological studies indicate that vitamin D may have a protective effect against several cancers, including prostate, colon and breast cancer. Conversely, in our study we found that polymorphisms of the vitamin D receptor can cause a disturbance in the cell.

Data were extracted from journals and different databases, Adopting the search on the ucsc browser, we noticed the presence of somatic mutations also called COSMIC (catalog of somatic cancer mutations), these mutations in the vdr cause different cancers taking the example of COSM3355956 it is a coding mutation not synonymous a substitution of G in A in position 371. This substitution results in the alteration of the amino acid Arginine (R) to histidine (H) causing endometrioid carcinoma in a 53 year old woman.

There are various SNPs along the genomic sequence of the vdr ,non-synonymous variants coding variants signaled in red in UCSC genome browser that changes one or more bases, resulting in a different amino acid sequence but whose length is preserved, synonymous variants signaled in green are sequence variants in which there is no change resulting from the amino acid subsequently coded noting intronic variants signaled in black a transcription variant occurring in an intron.

Indeed, in the course of our work, we have observed through the use of bioinformatics tools several types of pathophysiological diseases that are related to the polymorphism of the "vdr" gene.

Several human studies have focused on VDR polymorphisms, first in bone pathologies in diabetics and then in situations of insulin resistance or metabolic syndrome.

Insulin secretion, regulated by vitamin D, varies according to certain VDR polymorphisms. Thus, an association between ApaI, BsmI TaqI polymorphisms and insulin secretion has been described in Indian populations, regardless of the vitamin D.

On the other hand, some studies have clarified that the incidence of obesity is also related to VDR polymorphisms.

The study by Filus et al, reports an association between BsmI polymorphisms and BMI (body mass index) with a higher BMI in subjects carrying the BB genotype.

Another study conducted in a Chinese population showed a significant association between rs7975232 (ApaI) polymorphism and BMI in postmenopausal women.

Studies are few in number and still report vitamin D deficiency related to genetic polymorphisms of "vdr", which appear to be associated with different cardiovascular profiles in different individuals.

Thus, F.J.Van Schooten evokes the predictive role of BsmI polymorphisms in the onset of heart disease, with a decrease in 25(OH)D concentrations associated with this polymorphism.

Despite the small sample size studied, he found an association between the bb genotype and the presence of severe heart disease.

In our work, the use of interaction visualization tools seems to be useful to amplify our physical interaction network, co-locations, and co-expression pathways the activation or inhibition of one gene relative to another, as well as the study of their participation in signaling pathways between the "vdr" gene and other different genes.

At the end of this work, we were able to visualize the 3D structure of the VDR receptor thanks to the swissmodel browser. The main model retained is that of vdr with a percentage of 100% overlap with respect to the target sequence.

Then the same steps were applied to visualize the 3D structure of a sequence that has a T362I polymorphism resulting in a change from threonine amino acid (T) to isoleucine (I) at position 362.

its sequence was extracted from the Ensembl database in fasta format and transcribed by EMBOSS Transeq , then we copied this sequence on swissmodel to allow the visualization of its 3D structure and the model retained is that of Metalloprotease inhibitor with a percentage of overlap of 36.36% compared to the target sequence.

Conclusion

Conclusion :

Un certain nombre d'études se sont intéressées aux polymorphismes pouvant être associés au cancer de la prostate. Plusieurs de ces polymorphismes touchent des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN et dans les processus de détoxification, trois fonctions indispensables à l'adaptation de l'individu à son environnement. Ainsi, face à une exposition donnée, le risque de développer un cancer peut varier d'un individu à l'autre à cause de ces polymorphismes. Cette notion de polymorphisme est donc capitale pour une meilleure évaluation de l'influence de l'environnement sur l'incidence du cancer de la prostate.

Notre étude est faite pour mieux comprendre les polymorphismes du gène « vdr » impliqués dans certains cancers. A cet effet on a utilisé le programme bio-informatique.

Au cours de notre étude, par l'utilisation de trois outils bioinformatique Alfred, Ensemble, UCSC, on a trouvé les différents polymorphisme majeure qui sont associer a certains cancers.

Dans l'étude que nous avons conduite, le gène VDR confèrerait un risque accru de développer des pathologies. Ces pathologies seraient le plus souvent lié à des polymorphismes génétiques, qui seraient associées à l'altération de la cascade métabolique faisant intervenir le récepteur de la vitamine D. Ces associations ont été exposé par Disgenet.

Pour la recherche des interactions entre différents gènes et le gène « vdr » on a utilisé l'outil GeneMania pour chercher les différentes interactions géniques, physique, Co expression.

A la fin de cette étude la structure 3D de la protéine saine du « vdr » et du variant « T362I » ont été réalisés par l'outil SwissModel.

En résumé, la VDR semble être importante pour plusieurs cancers. Il est important de noter, cependant, que tous les polymorphismes ne semblent pas avoir la même association avec le

Conclusion

Cancer, et le site du cancer peut en outre dicter quels polymorphismes pourraient être les plus importants. Compte tenu de ces associations, il est important d'examiner la relation entre d'autres polymorphismes dans d'autres domaines du gène *VDR* et du cancer. Étant donné que le *VDR* est potentiellement impliqué dans de nombreuses voies, il est important d'évaluer les associations entre le *VDR* et d'autres facteurs liés au régime alimentaire, au mode de vie et à l'environnement en ce qui concerne le cancer. Un élément clé de la recherche future consiste à mieux comprendre la fonctionnalité du gène *VDR*.

Durant notre étude on a utilisé des outils purement bioinformatiques, seront très intéressantes pour mieux comprendre la relation entre les polymorphismes du gène « *vdr* » et cancer.

Référence bibliographique

- Al-Azhri, J., Zhang, Y., Bshara, W., Zirpoli, G., McCann, S. E., Khoury, T., Morrison, C. D., Edge, S. B., Ambrosone, C. B., & Yao, S. (2017). Tumor expression of vitamin D receptor and breast cancer histopathological characteristics and prognosis. *Clinical Cancer Research*, 23(1), 97–103. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0075>
- Andersson, P., Varenhorst, E., & Söderkvist, P. (2006). Androgen receptor and vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *European Journal of Cancer*, 42(16), 2833–2837. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.06.030>
- Azencott, C.-A. (2016). *S1133: Bases de données en bioinformatique*. <http://www.uniprot.org>
- Baker, A. R., McDonnell, D. P., Hughes, M., Crisp, T. M., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., Pike, J. W., Shine, J., & O'malley, B. W. (1988). Biochemistry §Present address: Garvan Institute of Medical Research, Saint Vincents Hospital. In *New South* (Vol. 85).
- B-Vasku J, Drabova K, Zlamal F, Tomandl J, K. M. Š. Z. and Š. J. (2016). (24) Pre-treatment VD levels and VDR receptors as potential predictors of occurrence and overall survival in paediatric patients with solid tumours-a single institution pilot study. *Tumour Biol*.
- C. HERAUD. (2016). *Thèse pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Présentée et soutenue publiquement Le 5 septembre 2016*. 1–120.
- Chen, J. D., & Evans, R. M. (1995). A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. *Nature*, 377(6548), 454–457. <https://doi.org/10.1038/377454a0>
- Cheteri MB, Stanford JL, Friedrichsen DM, Peters MA, Iwasaki L, L. M. and F. Z. (2004). (38) Vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *The Prostate*, 59(4).
- Chokkalingam, A. P., McGlynn, K. A., Gao, Y. T., Pollak, M., Deng, J., Sesterhenn, I. A., Mostofi, F. K., Fraumeni, J. F., & Hsing, A. W. (2001). Vitamin D receptor gene polymorphisms, insulin-like growth factors, and prostate cancer risk: A population-based case-control study in China. *Cancer Research*, 61(11), 4333–4336.
- Cicek, M. S., Liu, X., Schumacher, F. R., Casey, G., & Witte, J. S. (2006). Vitamin D receptor genotypes/haplotypes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 15(12), 2549–2552. <https://doi.org/10.1158/1055-60>

9965.EPI-06-0409

- Curran, J. E., Vaughan, T., Lea, R. A., Weinstein, S. R., Morrison, N. A., & Griffiths, L. R. (1999). Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *International Journal of Cancer*, 83(6), 723–726. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19991210\)83:6<723::AID-IJC4>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19991210)83:6<723::AID-IJC4>3.0.CO;2-3)
- *DisGeNET - a database of gene-disease associations*. (n.d.). Retrieved June 16, 2020, from <https://www.disgenet.org/>
- Duffy MJ, Murray A, Synnott NC, O. N. and C. J. (2017). (8) Vitamin D analogues: Potential use in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*.
- Dunning, A. M., McBride, S., Gregory, J., Durocher, F., Foster, N. A., Healey, C. S., Smith, N., Pharoah, P. D. P., Luben, R. N., Easton, D. F., & Ponder, B. A. J. (1999). No association between androgen or vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Carcinogenesis*, 20(11), 2131–2135. <https://doi.org/10.1093/carcin/20.11.2131>
- En, D., & Bien, N. (2020). *La génétique Accueil Référence Gène VDR*.
- Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., & McGrath, J. J. (2005). Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 29(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>
- Faraco, J. H., Morrison, N. A., Baker, A., Shine, J., & Frossard, P. M. (1989). ApaI dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. *Nucleic Acids Research*, 17(5), 2150. <https://doi.org/10.1093/nar/17.5.2150>
- Galunska B, Gerova D, Kosev P, A. D. and H. A. (2015). (37)Serum 25-hydroxy vitamin D levels in Bulgarian patients with prostate cancer. *Clin Lab*.
- Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D, P. E. and R. S. (2014). (9) Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. *Adv Exp Med Biol*.
- *GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search*. (n.d.). Retrieved June 16, 2020, from <https://www.genecards.org/>
- Hsieh, J. C., Shimizu, Y., Minoshima, S., Shimizu, N., Haussler, C. A., Jurutka, P. W., Haussler, M R Hsieh, J. C., Shimizu, Y., Minoshima, S., Shimizu, N., Haussler, C. A., Jurutka, P. W., & Haussler, M. R. (1998). Nouveau signal de localisation nucléaire entre les deux doigts de zinc se liant à l'ADN dans le récepteur humain de la vitamine D. *Journal of Cellular Biochemistry*, 70(1), 94–109.
- Ingles, S. A., Garcia, D. G., Wang, W., Nieters, A., Henderson, B. E., Kolonel, L. N., Haile, R. W., & Coetzee, G. A. (2000). Vitamin D receptor genotype and breast cancer

- in Latinas (United States). *Cancer Causes and Control*, 11(1), 25–30.
<https://doi.org/10.1023/A:1008979417618>
- Ingles, S. A., Ross, R. K., Yu, M. C., Irvine, R. A., Pera, G. La, Robert, W., & Coetzee, G. A. (1997). 166 Report. *Cancer*, 89(2).
 - Ingles, S. A., Wang, J., Coetzee, G. A., Lee, E. R., Frankl, H. D., & Haile, R. W. (2001). Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorectal adenomas (United States). *Cancer Causes and Control*, 12(7), 607–614.
<https://doi.org/10.1023/A:1011292002475>
 - Jehan, F., & Alexandru Voloc. (2014). *Actions classiques de la vitamine D : apport de la génétique humaine et de modèles de souris génétiquement modifiées | Biologie Aujourd'hui*. https://www.biologie-journal.org/articles/jbio/abs/2014/01/jbio140009/jbio140009.html?fbclid=IwAR0ZHcAMLhftst9MZyRNPOudK_8i8eWFfRPb6xtgSefkyJ7A8i0aUrZ3sP0
 - Jocelyn céraline. (2012). *gene,envirennemnet et cancerogenese*. Faculté de Medecine / Service Hématologie et Oncologie.
 - Karolchik, D., Hinrichs, A. S., & Kent, W. J. (2009). The UCSC Genome Browser. *Current Protocols in Bioinformatics*, 28(1), Unit1.4.
<https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0104s28>
 - Kidd, K. K., & University, Y. (2002). *ALFRED: allele frequency database*.
<https://alfred.med.yale.edu/alfred/ALFREDpreview.asp>
 - Kim, H. S., Newcomb, P. A., Ulrich, C. M., Keener, C. L., Bigler, J., Farin, F. M., Bostick, R. M., & Potter, J. D. (2001). Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: Evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 10(8), 869–874.
 - Krajewski W, Dziegala M, Kolodziej A, D. J. and, & R, Z. (2016). (2) Vitamin D and Urological Cancers. *Cent European J Urol*.
 - Lee YH and Gyu Song G. (2015). (15) Vitamin D receptor FokI, BsmI, TaqI, ApaI, and EcoRV polymorphisms and susceptibility to melanoma:a meta-analysis. *J BUON*.
 - Li, H., Stampfer, M. J., Hollis, J. B. W., Mucci, L. A., Gaziano, J. M., Hunter, D., Giovannucci, E. L., & Ma, J. (2007). A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Medicine*, 4(3), 562–571. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040103>
 - McCullough, M. L., Stevens, V. L., Diver, W. R., Feigelson, H. S., Rodriguez, C., Bostick, R. M., Thun, M. J., & Calle, E. E. (2007). Vitamin D pathway gene polymorphisms, diet, and risk of postmenopausal breast cancer: A nested case-control

- study. *Breast Cancer Research*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/bcr1642>
- Michigami, T., Suga, A., Yamazaki, M., Shimizu, C., Cai, G., Okada, S., & Ozono, K. (1999). Identification of amino acid sequence in the hinge region of human vitamin D receptor that transfers a cytosolic protein to the nucleus. *Journal of Biological Chemistry*, 274(47), 33531–33538. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.47.33531>
 - Mittal, R. D., Manchanda, P. K., Bhat, S., & Bid, H. K. (2007). Association of vitamin-D receptor (Fok-I) gene polymorphism with bladder cancer in an Indian population. *BJU International*, 99(4), 933–937. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06657.x>
 - Miyamoto, K., Kesterson, R. A., Yamamoto, H., Taketani, Y., Nishiwaki, E., Tatsumi, S., Inoue, Y., Morita, K., Takeda, E., Pike, J. W., & Nutrition, C. (1997). *Structural Organization of the Human Vitamin D Receptor Chromosomal Gene and Its Promoter*. 1165–1179.
 - Morrison, N. A., Yeoman, R., Kelly, P. J., & Eisman, J. A. (1992). Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(15), 6665–6669. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.15.6665>
 - Muller DC, Fanidi A, Midttun O, Steffen A, Dossus L, B., Ruault MC, Severi G, Kühn T, Katzke V, de la Torre RA, G., CA, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Santiuste C, Barricarte A, K., KT, Wareham N, Travis RC, Trichopoulou A, G. M., Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, P. S., Tjønneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, P. P., & Ljungberg B, Wennberg M, Weiderpass E, Murphy N, Riboli E Ueland PM, Boeing H, B. P. and J. M. (2014). (68) Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in relation to renal cell carcinoma incidence and survival in the EPIC cohort. *Am J Epidemiol*, 180(8).
 - Mun MJ, Kim TH, H. J. and J. W. (2015). (19) Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk for female reproductive cancers:A meta-analysis. *Maturitas*.
 - Nagy, L., Kao, H. Y., Love, J. D., Li, C., Banayo, E., Gooch, J. T., Krishna, V., Chatterjee, K., Evans, R. M., & Schwabe, J. W. R. (1999). Mechanism of corepressor binding and release from nuclear hormone receptors. *Genes and Development*, 13(24), 3209–3216. <https://doi.org/10.1101/gad.13.24.3209>
 - Oh JJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Jeong CW, Kim D, K. H. and M. S. (2014). (36) Genetic variations in VDR associated with prostate cancer risk and progression in a

Korean population. *Gene*.

- Ombra MN, Paliogiannis P, Doneddu V, Sini MC, Colombino M, Rozzo C, Stanganelli I, Tanda F, C. A. and P. G. (2017). (63) Vitamin D status and risk for malignant cutaneous melanoma: recent advances. *Eur J Cancer Prev*.
- Park SM, Li T, Wu S, Li WQ, Q. A. and C. E. (2016). (62) Vitamin D intake and risk of skin cancer in US women and men. *PLoS One*, 11(8).
- Ruza E, Sotillo E, Sierrasesumaga L, A. C. and P.-G. A. (2003). (75) Analysis of polymorphisms of the vitamin D receptor, estrogen receptor, and collagen Ialpha1 genes and their relationship with height in children with bone cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 25(10).
- Shaffer, P. L., & Gewirth, D. T. (2002). Structural basis of VDR-DNA interactions on direct repeat response elements. *EMBO Journal*, 21(9), 2242–2252. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.9.2242>
- Slattery, M. L., Yakumo, K., Hoffman, M., & Neuhausen, S. (2001). Variants of the VDR gene and risk of colon cancer (United States). *Cancer Causes and Control*, 12(4), 359–364. <https://doi.org/10.1023/A:1011280518278>
- Slattery, Martha L., Neuhausen, S. L., Hoffman, M., Caan, B., Curtin, K., Ma, K. N., & Samowitz, W. (2004). Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 111(5), 750–756. <https://doi.org/10.1002/ijc.20330>
- Sweeney, C., Curtin, K., Murtaugh, M. A., Caan, B. J., Potter, J. D., & Slattery, M. L. (2006). Haplotype analysis of common vitamin D receptor variants and colon and rectal cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 15(4), 744–749. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0814>
- SWISS-MODEL. (n.d.). Retrieved June 16, 2020, from <https://swissmodel.expasy.org/>
- Tagu, D., Risler, J. L. (2010). (2010). *Bio-informatique (Principes d'utilisation des outils)*. Éd. Quae, France, 269p. Tagu, D., Risler, J.L. (2010). Tagu, D., Risler, J.L. (2010). *Bio-informatique (Principes d'utilisation des outils)*. Éd. Quae, France, 269p.
- Tekgunduz SA, Yesil S, Oren AC, Tanyildiz HG, C. M., & G, B. C. and Ş. (2017). (76) Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in pediatric patients presenting with Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 39(2).
- *The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function*. (n.d.). Retrieved June 16, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896186/>
- Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, J.-M. A., Aigueperse, J., Souidi, M.,

Tissandié, E., Guéguen, Y., Aigueperse, J., Souidi, M., Lobaccaro, J. M. A., & Physiologie, : (2006). Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *MEDECINE/SCIENCES*, 12(12), 1095–1100. <https://doi.org/10.1051/medsci/200622121095>

- van der Pols JC, Russell A, Bauer U, Neale RE, K. M. and G. A. (2013). (61) Vitamin D status and skin cancer risk independent of time outdoors:11-year prospective study in an Australian community. *J Invest Dermatol*, 133(3).
- VON Schuckmann LA, Law MH, Montgomery GW, G. A. and V. D. P. J. (2016). (14) Vitamin D Pathway Gene Polymorphisms and Keratinocyte Cancers : A Nested Case-Control Study and Meta-Analysis. *Anticancer Res*.
- Xu, Y., Shibata, A., McNeal, J. E., Stamey, T. A., Feldman, D., & Peehl, D. M. (2003). Vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and prostate cancer progression. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 12(1), 23–27.
- Yang C, Li J, Li Y, Wu D, Sui C, J. Y. and M. F. (2016). (66) The vitamin D receptor gene ApaI polymorphism is associated with increased risk of renal cell carcinoma in Chinese population. *Sci Rep*.
- Yasmin, R., Williams, R. M., Xu, M., & Noy, N. (2005). Nuclear import of the retinoid X receptor, the vitamin D receptor, and their mutual heterodimer. *Journal of Biological Chemistry*, 280(48), 40152–40160. <https://doi.org/10.1074/jbc.M507708200>

Annexes

AnnexesI

La séquence nucléotidique du gène vdr :

```
>NG_008731.1 Homo sapiens vitamin D receptor (VDR), RefSeqGene on
chromosome 12
CTGGGGCTTGAGGATGTGGGAGCAGGTGGGAAAGACAAATACCAAAGCCCCGAGGAAGAAGACATGAGC
TGGGCTACTGGGAATGGAGCCCTGGAGCCAGATGGATTTGGAGTGAATAACTGGTGGTGCCTACTCTTT
CTAGGGCAGGCTGAGTCTGTGTGCATTCACCTTCTCATGGCATTGCACAGGACTCCTTGAGCTGTTCTGT
TCTGTTCTGGAGCAGTCAAGATTTCTGAGATGCCATAGGCATCATGAGGCTAAAAGAACCCCCAAACCT
.....
.....
.....
GAGGATGCTGGCGTCATGTGCTTCTGTTGATCTGTAGGGCAGAAATGGCCACTAACTTGACATCATATGGA
AGTGCTATAGGGAACATCCTCCCCCTTACAATGGGCTATGCCACACCTGGGGTAGTTCGAATGAGTCTGCT
TCTTAAAAGAGACATAAAGCAAAAACACTGCACAGACCATGGGGTTGATAGGCTCAAAGCATCATGTGGT
ATAAATAGCTCACTGGTGTGCTAGGAGTATTGATTCCTTTAGCCCTGGAGCAAGCAAACAGGGCCTGCCA
GGAGTGACCACAGCCCTTCAATTTCCCCAGCTTCTACCAGGCTCCTTGCAGGCTGCCTGTGCAGTGCAGG
TCGGTCTGCCTGCCCCATGGTCCCTGCAGATGACAAGAAGGATGGATGCTGTCTGACACCTCCAGCATGG
CCAAG
```

- La sequence fasta nucléotidique du gène vdr est une longue sequence contenant 70495 pb ,
cette sequence est disponible sur la base de donnée NCBI

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/209447082>)

La sequence péptidique du recepteur de la vitamine D « vdr » :

sp|P11473|VDR_HUMAN Vitamin D3 receptor OS=Homo sapiens OX=9606 GN=VDR
PE=1 SV=1

MEAMAASTSLPDPGDFDRNVPRICGVCGRATGFHFNAMTCEGCKGFFRRSMKRKALFTC
PFNGDCRITKDNRRHCQACRLKRCVDIGMMKEFILTDEEVQRKREMILKRKEEEALKDSL
RPKLSEEQQRIIAILLDAHKKTYDPTYSDFCQFRPPVRVNDGGGSHSRPNSRHTPSFSG
DSSSSCSDHCITSSDMMDSSSFNLDLSEEDSDDPSVTLELSQLSMLPHLADLVSYSIQK
VIGFAKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSAIEVIMLRSNESFTMDDMSWTCGNQDYKYRVSDV
TKAGHSLELIEPLIKFQVGLKKNLHEEEHVLLMAICIVSPDRPGVQDAALIEAIQDRLS
NTLQTYIRCRHPPPGSHLLYAKMIQKLADLRSLNEEHKQYRCLSFQPECSMKLTPLVLE VFGNEIS

Annexes II

BLAST :

C'est une base de données qui permet d'aligner une séquence et la recherche de similarité entre les séquences.

The screenshot shows the BLAST homepage. At the top left, it says "Basic Local Alignment Search Tool" and describes the tool's function. To the right, there is a "NEWS" section with a date of "Thu, 18 June 2020 12:00:00 EST". Below this, the "Web BLAST" section features four main options: "Nucleotide BLAST" (nucleotide to nucleotide), "blastx" (translated nucleotide to protein), "tblastn" (protein to translated nucleotide), and "Protein BLAST" (protein to protein). At the bottom, there is a "BLAST Genomes" search bar with a "Search" button and a list of organisms: Human, Mouse, Rat, and Microbes. A Windows notification is visible in the bottom right corner.

Page d'accueil de BLAST .

(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)

EMBOSS Transeq :

EMBOSS Transeq traduit les séquences d'acide nucléique en leurs séquences peptidiques correspondantes. Il peut se traduire par trois trames avant et trois trames inversées, et produire plusieurs traductions d'images à la fois.

EMBOSS Transeq

[Input form](#)[Web services](#)[Help & Documentation](#)[Bioinformatics Tools FAQ](#)[Feedback](#)[Share](#)

Tools > Sequence Translation > EMBOSS Transeq

EMBOSS Transeq

EMBOSS Transeq translates nucleic acid sequences to their corresponding peptide sequences. It can translate to the three forward and three reverse frames, and output multiple frame translations at once.

STEP 1 - Enter your input sequence

Enter or paste a DNA/RNA sequence in any supported format:

Page d'accueil de EMBOSS Transeq

(https://www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/)