

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHESCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB, BLIDA -1-
FACULTE DES SCIENCESDE 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 BIOLOQUES

Option : Génétique

THÈME

**Etude in Silico du gène SOD2 (superoxyde
dismutase mitochondriale, chr6) dans le cas du
cancer**

Présenté par :

M^{elle} BACHSAISS Asma
M^{elle} SCHAMBY Maroua

Soutenu le : 27/09/2020

Devant le jury :

M ^r MOHAMED SAID R.	MCA	USDB 1	Président.
M ^{me} CHALAL N.	MCB	USDB 1	Examinatrice.
M ^{me} EDDAIKRA A.	MCA	USDB 1	Promotrice.
M ^{me} GUESSAIBIA N.	MCB	USDB 1	Co-Promotrice

Promotion : 2019 – 2020

Remerciements

On remercie Dieu, le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage d'achever ce mémoire de fin d'étude.

Ces quelques lignes ne suffiront pas à exprimer toute la gratitude et tous les moments que nous avons partagés ensemble, mais parfois un simple merci vaut bien plus que tous les discours du monde ; Ce mémoire nous a permis de rencontrer également des personnes merveilleuses et d'une rare générosité

*Nous exprimons notre profond remerciement et gratitude à notre promotrice **M^{me} Eddaikra A** ; Maître de conférences au département de **BPC** de l'université SAAD DAHLAB de Blida 1, de bien vouloir diriger ce travail, et pour ses conseils et ses remarques constructives. Nous la remercions particulièrement pour sa disponibilité, ses encouragements. Que dieu la protège.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent à **Mr. Mohamed Said R** Maître de conférences au département de **BPC** de l'université SAAD DAHLAB Blida 1, d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance. Nous tenons à le remercier d'avoir été à notre écoute durant toute notre formation en qualité de chef d'option Licence&Master en génétique.*

*Nous tenons à remercier **M^{me} Challal N**, Maître de conférences au département de **BPC** de l'université SAAD DAHLAB Blida 1, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à **M^{me} Guaisaibia N**, Maître de conférences au département de **BPC** de l'université SAAD DAHLAB Blida 1, en qualité de co-promotrice et qui nous a accompagné dans le départ de ce travail.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à **M^{me} SAADI L**, Professeur au département de **BPC** de l'université SAAD DAHLAB Blida1 et chef de département d'avoir été à notre écoute pendant toute la durée de notre formation.*

*Nous tenons à remercier tous nos enseignants actuels et passés du département des sciences biologiques de l'université **Saad Dahlab Blida1**.*



Dédicace

Je dédie ce modeste travail

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de part son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie ; je t'aime maman.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices, souffrances et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi ; je t'aime papa.

Une spéciale dédicace pour :

Mes chères sœurs Selma et Rym et Mon seul frère Oussama

Ma chère cousine Soumia et ses frères spécialement Ahmed & Walid nos futurs stars.

Mon team d'amour : Djaouida, Nihad, Imane et Saida sans oublier ma copine Maroua.

Aussi, je dédie ce travail à toute ma famille paternelle Schamby et ma famille maternelle Rebah.

Pour tous les membres de ma promotion avec qui j'ai vécu les plus beaux moments.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études spécialement mon prof de science en lycée Mr Zitouni.

Et sans oublier mon adorable amie, ma sœur, ma belle, mon bras droit, mon binôme Asma Bachsaiss et sa famille, je lui souhaite tout le bien, le bonheur, et beaucoup de succès dans sa vie personnelle et professionnelle.

A tous ceux qui m'ont aidée et soutenu pendant tout mon cursus universitaire. Que dieu les protège et leur réalise leurs rêves et souhaits.

Maroua

Dédicace



Je dédie ce modeste travail

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de part son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude ; je t'aime maman.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien venu de toi.

A mes chers frères : Mehdi et Sami

Mes sincères copines : Djaouida, Nihed, Sara et Imene.

Et à toute ma famille et à tous ceux que j'aime.

Et sans oublier Mon adorable amie, mon binôme Schamby Meroua et sa famille, je lui souhaite tout le bien, le bonheur, et beaucoup de succès dans sa vie.

Asma

Résumé

Le gène humain SOD2 code pour une SOD hautement régulée dans le noyau c'est le MnSOD (SuperoxydeDismutase du Manganèse) qui se trouve dans les mitochondries, pour lutter contre les radicaux libres qui y sont produits; et transforme le superoxyde produit par les mitochondries en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moins toxiques. Ce gène est situé en position 6q25 et se compose de 5 exons. Cette enzyme antioxydante est essentielle à la survie des organismes aérobies et joue un rôle antiapoptotique contre le stress oxydatif, les cytokines inflammatoires et les rayonnements ionisants, et joue également un rôle dans le développement du cancer, en fonction de son expression basale. Pour cela nous sommes intéressés dans cette étude *in silico* à travers l'utilisation des données de transcriptome de SOD2.

L'étude *in silico* du polymorphisme du gène SOD2 en utilisant une méthodologie bioinformatique au moyen de l'analyse de diverses bases de données et de navigateurs Web open source telle que NCBI . UCSC a montré que le polymorphisme SOD2 Val-9Ala peut contribuer au développement du cancer par le biais d'un équilibre antioxydant perturbé.

Mots clés:

Superoxyde dismutase 2, polymorphisme, cancer, régulation, stress oxydatif

Abstract

The human SOD2 gene encoded for a highly regulated SOD in the nucleus is MnSOD (Manganese Superoxide Dismutase) which is found in the mitochondria, to fight against free radicals produced there; and converts the superoxide produced by your mitochondria into less toxic hydrogen peroxide and oxygen. This gene is located at position 6q25 and consists of 5 exons. This antioxidant enzyme is essential for the survival of aerobic organisms and plays an antiapoptotic role against oxidative stress, inflammatory cytokines and ionizing radiation, and also plays a role in the development of cancer, depending on its basal expression. For this we were interested in this in silico study through the use of SOD2 transcriptome data.

In silico study of SOD2 gene polymorphism using bioinformatics methodology through analysis of various databases and open source web browsers such as NCBI, UCSC has shown that SOD2 Val-9Ala polymorphism can contribute to development of cancer through a disturbed antioxidant balance.

Keywords:

Superoxide dismutase 2, polymorphism, cancer, regulation, oxidative stress

المخلص

إن الجين البشري SOD2 المشفر لـ SOD عالي التنظيم في النواة هو MnSO (Manganese Superoxide Dismutase) الموجود في الميتوكوندريا، لمحاربة الجذور الحرة المنتجة هناك؛ ويحول الأوكسيد الفائق الذي تنتجه الميتوكوندريا إلى بيروكسيد الهيدروجين والأوكسجين الأقل سمية. يقع هذا الجين في الموضع 6q25 ويتكون من 5 إكسونات. هذا الإنزيم المضاد للأوكسدة ضروري لبقاء الكائنات الهوائية ويلعب دورًا مضادًا للتأكسد والسيثوكينات الالتهابية والإشعاع المؤين ويلعب أيضًا دورًا في تطور السرطان ، اعتمادًا على تعبيره الأساسي.، لهذا كنا مهتمين بهذا في دراسة السيليكو من خلال استخدام بيانات نسخة SOD2.

في دراسة السيليكو لتعدد الأشكال الجيني SOD2 باستخدام منهجية المعلوماتية الحيوية من خلال تحليل قواعد البيانات المختلفة ومتصفحات الويب مفتوحة المصدر مثل NCBI، أظهر UCSC أن تعدد الأشكال SOD2 Val-9Ala يمكن أن يساهم في التنمية من السرطان من خلال اضطراب توازن مضادات الأوكسدة.

الكلمات الدالة:

الديسموتاز الفائق 2 ، تعدد الأشكال ، السرطان ، التنظيم ، الإجهاد التأكسدي

Sommaire

Introduction.....	01
Partie I : Rappels bibliographique	
1. Stress oxydatif	03
1.1. Enzymes antioxydantes	03
1.1.1. Famille des Superoxydes dismutases.....	03
1.1.2. Superoxyde dismutase et défense antioxydante.....	04
1.1.3. ROS mitochondriale.....	05
1.2. Superoxyde dismutase mitochondriale et son expression	06
1.2.1. Localisation chromosomique	07
1.2.2. Structure de la SOD2	08
1.3. Activité et régulation de la SOD2.....	09
1.3.1. Down régulation de la SOD2.....	10
1.3.2. Up régulation de la SOD2.....	10
1.3.3. Facteurs de transcription et co-facteurs	11
1.4. Ontogénie de la SOD2	12
1.5. Polymorphisme de la SOD2 et risqué du cancer	13
1.6. Rôle de la SOD2 dans la carcinogénèse	14
1.7. Contrôle redox mitochondrial dans les cellules cancéreuses	15
1.8. Régulation épigénétique de la SOD2.....	16
1.8.1. Contrôle épitranscriptomique des systèmes de détoxification mitochondriale ROS.....	17
1.9. Thérapeutique et applications	19
Partie II : Matériel et Méthodes	
2.1. Matériel	20
2.1.1. Matériel biologique.....	20
2.1.2. Matériel non biologique	21
2.2. Méthodes	22
2.2.1. Interrogation des bases de données.....	23
• Outil NCBI	23
• Outil Galaxy	24
• Outil UCSC	28
• Outil DISGENET	30
Partie III : Résultats et Discussions	
3. Résultats	31
4. Discussion	42
Conclusion	
Références bibliographiques	
Annexe	

Liste des abréviations

- Alkbh8:** AlkB Homolog 8, TRNA Methyltransferase
- AP-1:** Activator protein 1
- AP-2:** Activator protein 2
- AP-2B:** Activator protein 2B
- ATF-1:** Activating transcription factor 1
- C / EBP:** CCAAT-enhancer-binding proteins
- cAMP:** Cyclic Adenosine Monophosphate
- CREB:** C-AMP Response Element-binding protein
- CuZn-SOD ou SOD1:** Cuivre / Zinc-superoxyde dismutase
- DDB2:** DNA damage-binding protein 2
- EC-SOD ou SOD3:** Superoxyde dismutase extracellulaire
- Egr-1:** Early growth response protein 1
- FoxO:** Forkhead box O protein
- GPX:** Glutathion peroxydase
- IDC:** Idiopathic cardiomyopathy
- IFN- γ :** Interféron- γ
- IL-1:** Interleukine-1
- LPS:** Lipopolysaccharide
- Mcm5U:** 5-methoxycarbonylmethyluridine
- Mn-SOD ou SOD2:** Superoxyde dismutase de manganèse
- NF-1:** Nuclear factor 1
- NF- κ B:** Nuclear factor-kappa B
- NPM :** Nucléophosmine
- Nrf2:** Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
- PRX:** Peroxirédoxine
- ROS:** Reactive oxygen species
- SNP:** Single-nucleotide polymorphism
- Sp1:** Specificity protein 1
- TNF- α :** Tumor Necrosis Factor α
- TPA:** Tétradécanylphorbol 13-acétate
- Trx:** Thiorédoxine
- TrxR2:** Thiorédoxine réductase 2
- VDAC:** Voltage-Dependent Anion Channels

Listes des figures

	Titre	Page
Figure01	– L'organisation génomique des trois membres connus de la famille des enzymes SOD humaines	04
Figure02	– Les mitochondries produisent des ROS pour la signalisation.	06
Figure03	– Histogramme représentatif du niveau d'expression des RNA-Seq de la SOD2 dans différents tissus	07
Figure04	– Localisation du gène SOD2 au niveau du chromosome 6.	07
Figure05	– Organisation génomique du gène SOD2	08
Figure06	– Régions <i>Cis</i> régulatrices régissant l'expression du gène <i>SOD2</i>	09
Figure07	– Diagramme schématique d'un mécanisme proposé pour la répression médiée par AP-2 du promoteur SOD2 et sa réactivation par le dominant négatif AP-2B	11
Figure08	– Sites de liaison du facteur de transcription dans le gène MnSOD	12
Figure09	– Contrôle redox mitochondrial dans les cellules saines et cancéreuses	16
Figure10	– Contrôle épitranscriptomique des systèmes de détoxication mitochondriaux ROS	18
Figure11	– Méthode de recherche des SNP du gène SOD2	22
Figure12	– les étapes de recherche dans le site NCBI.	23
Figure13	– les étapes de recherche dans le site NCBI.	24
Figure14	– L'organigramme de notre travail sur Galaxy.	27
Figure15	– Méthode de recherche des SNPs sur le navigateur UCSC.	29
Figure16	– Page d'accueil du site DigestNet.	30
Figure17	– Résumé graphique de l'alignement.	34
Figure18	– Nombre d'étude cliniques des variantes du gène SOD2 chez l'homme.	35
Figure19	– Visualisation nos données dans le navigateur génomique UCSC.	38
Figure20	– Localisation chromosomique du gène SOD2 (6p25.3).	39
Figure21	– La liste de tous les SNPs positionnés sur le gène SOD2 via UCSC	39
Figure22	– Les listes des SNPs dans UCSC.	40

Liste des tableaux

	Titre	Page
Tableau I	– Description des molécules biologiques.	20
Tableau II	– Description des outils bioinformatiques.	21
Tableau III	– Références Genbank « NCBI » du gène humain SOD2.	31
Tableau IV	– Les variantes de transcription du gène SOD2 de NCBI.	32
Tableau V	– Les isoformes de la protéine SOD2.	33
Tableau VI	– Séquences produisant un alignement significatif.	34
Tableau VII	– Description taxonomique des quatre meilleurs scores.	34
Tableau VIII	– Les régions qui correspondent les exons les plus de SNP.	36
Tableau IX	– Nombre de SNP par exon.	37
Tableau X	– Classement des exons par nombre de SNP.	37
Tableau XI	– Les cinq premiers exons.	37
Tableau XII	– Les cinq exons qui ont le plus grand nombre de SNP.	38
Tableau XIII	– Pathologies associées aux gènes SOD2.	41
Tableau XIV	– Les variations associées aux gènes SOD2.	41

INTRODUCTION

Le stress oxydatif est impliqué dans de nombreuses conditions physiopathologiques (Forsberg *et al.*, 2001). le stress oxydatif résultant de la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) est impliqué dans le développement du cancer (Emerit., 1994, Feig *et al.*, 1994). La production des ROS dans les cellules est contrôlée par des enzymes antioxydantes, telles que la catalase, la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase (Slanger *et al.*, 2006). La superoxyde dismutase de manganèse (MnSOD) est une enzyme mitochondriale qui catalyse la dismutation de l'anion superoxyde (O_2^-) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène moléculaire (O_2) (Matés.,2000 ; Eddaikra *et al.*, 2018).

Hypothétiquement l'interaction de l'environnement à l'hygiène de vie et au polymorphisme des enzymes antioxydantes tels que la MnSOD47C/T peut être à l'origine d'un stress oxydatif (Eddaikra et Touil-Boukoffa.,2020). La MnSOD est codée par un gène nucléaire situé sur le chromosome 6q25. Cette enzyme antioxydante est essentielle à la survie des organismes aérobies et joue un rôle antiapoptotique contre le stress oxydatif, les cytokines inflammatoires et les rayonnements ionisants (Miao et Clair.,2009). MnSOD joue également un rôle dans le développement du cancer, en fonction de son expression basale. Par rapport aux cellules normales, une expression altérée de MnSOD a été rapportée dans plusieurs types de cellules cancéreuses. Une faible expression de MnSOD est corrélée à un taux élevé de croissance des cellules tumorales, tandis qu'une teneur élevée en MnSOD est associée aux capacités invasives et métastatiques des cellules tumorales (Nelson *et al.*,2003).

Plusieurs polymorphismes ont été identifiés dans des régions distinctes du gène de la SOD2. Ces polymorphismes ont été associés aux différents cancers. Le polymorphisme Ala16Val (47C \geq T) ou rs4880) est un polymorphisme nucléotidique unique (SNP). Le rs 4880 est localisé dans l'exon 2 du gène SOD2 humain. Il est associé aux différents types de cancers dont le cancer de la prostate, le cancer du sein et le cancer du poumon. (Taş *et al.*,2019).

Notre travail principal est l'étude du polymorphisme du gène SuperoxydeDismutase 2(SOD2) ou MnSOD ou SOD mitochondriale et son association aux cancers chez l'homme en utilisant les bases de données génomiques et les outils bioinformatiques open source. Pour cela nous nous sommes intéressé à chercher les différents types de cancer associés à la SOD2.

Pour répondre à notre problématique notre mémoire a été structuré en trois parties :

Une première partie présentant des généralités sur le polymorphisme du gène de la SOD2 et son association au cancer.

Une seconde partie présentant la méthodologie de notre travail et les outils bioinformatiques utilisés.

Et en enfin la troisième partie présentant l'analyse et la discussion des résultats que nous avons obtenus.

Partie I : Rappels Bibliographique

1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les capacités de défense antioxydante de l'organisme. Produits de façon continue et élevée, les ROS sont à l'origine d'un stress oxydant avec modifications irréversibles de lipides, de protéines et d'acides nucléiques. Le stress oxydant a été incriminé dans le vieillissement et la physiopathologie de nombreuses maladies, comme le cancer avec un défaut d'élimination de cellules cancéreuses, les maladies cardiovasculaires avec une atteinte de la paroi des vaisseaux sanguins, et les maladies inflammatoires car les ERO sont des acteurs essentiels dans la défense non liée aux anticorps (Baudin, 2020).

1.1. Enzymes antioxydantes

Les antioxydants sont des substances qui inhibent ou ralentissent l'oxydation d'un substrat. Ils sont présents sous de nombreuses formes et peuvent intervenir en prévention de la formation des radicaux libres, aussi bien que pour participer à leur élimination. Il existe deux classes d'antioxydants : les endogènes et les exogènes. Les antioxydants endogènes sont principalement les enzymes superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase (Wainsten, 2009).

1.1.1. Famille des Superoxydes dismutases

Les superoxyde dismutases sont une famille omniprésente d'enzymes qui fonctionnent efficacement pour catalyser la dismutation des anions superoxyde. À ce jour, trois superoxyde dismutases de mammifères uniques et hautement compartimentées ont été caractérisées biochimiquement et moléculairement (Fig 1).

La SOD1, ou CuZn-SOD (EC 1.15.1.1), a été la première enzyme à être caractérisée et est un homodimère contenant du cuivre et du zinc qui se trouve presque exclusivement dans les espaces cytoplasmiques intracellulaires.

La SOD2, ou Mn-SOD (EC 1.15.1.1), existe en tant que tétramère et est initialement synthétisée contenant un peptide leader, qui cible cette enzyme contenant du manganèse exclusivement vers les espaces mitochondriaux.

La SOD3, ou EC-SOD (EC 1.15.1.1), est la SOD la plus récemment caractérisée, existe en tant que tétramère contenant du cuivre et du zinc, et est synthétisée contenant un peptide signal qui dirige cette enzyme exclusivement vers les espaces extracellulaires (Zelko *et al.*, 2002).

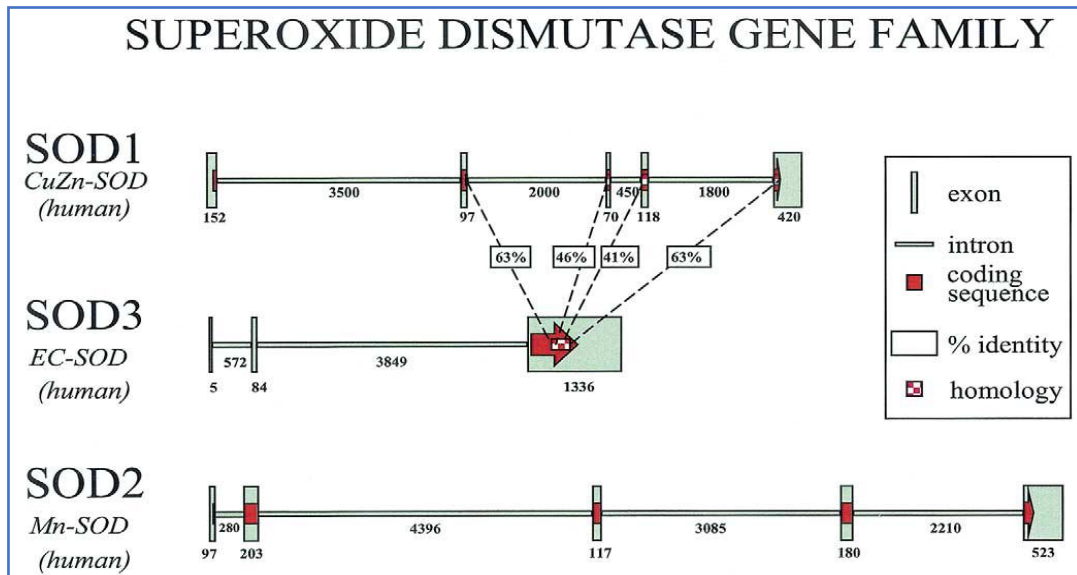
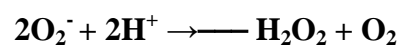


Figure 1 : Organisation génomique des trois membres connus de la famille des enzymes SOD humaines. (Zelko *et al.*, 2002).

1.1.2. Superoxyde dismutase et défense antioxydante

Les organismes utilisent des systèmes antioxydants non enzymatiques et enzymatiques pour se protéger contre les ROS et les dommages ultérieurs aux membranes et aux macromolécules. Ces systèmes importants sont responsables de l'homéostasie et de l'intégrité génomique (Gonzalez-Gal *et al.*, 2010).

La SOD est la première ligne de défense du répertoire des enzymes antioxydantes et la réaction chimique catalysée par la SOD nécessite un milieu acide et va permettre d'agir simultanément avec 2 anions superoxydes aboutissant à la formation de dioxygène et de peroxyde d'hydrogène.



Cette découverte remarquable a été rapportée pour la première fois par McCord et Fridovich à la fin des années 1960. Cette découverte suggère que la protéine à base de cuivre décrite par Mann et Keilin peut stimuler la réduction des radicaux libres (O_2^-) (Borrelli *et al* 2014). Son produit final, H_2O_2 , est moins réactif et la génération de radical OH^- hautement réactif est évitée.

Chez l'homme il existe trois différentes classes de SOD, catalysant toutes la même réaction : on a deux classes à cuivre et à zinc telle que, la SOD1 (CuZnSOD) que l'on trouve dans le cytosol et au niveau des liquides extracellulaires et la SOD3 (ECSOD) produite par les cellules musculaires lisses et libérée et la troisième est la SOD2 (MnSOD) à manganèse, dans les mitochondries (Bresciani *et al.*, 2015).

1.1.3. ROS mitochondriale

Les ROS sont des molécules dérivées de l'oxygène (O_2) qui peuvent facilement oxyder d'autres molécules. La plupart des ROS intracellulaires sont dérivés du superoxyde (O_2^-), qui est généré par la réduction d'un électron d' O_2 . Le superoxyde est converti en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par les superoxydes dismutases (SOD).

Le superoxyde (O_2^-) est produit au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et émis à la fois dans la matrice et l'espace intermembranaire (fig2). Le superoxyde de matrice est converti en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le superoxyde dismutase 2 (SOD2); ce peroxyde d'hydrogène peut diffuser à travers les membranes mitochondriales internes et externes pour accéder au cytosol ou être converti en eau (H_2O) par les glutathion peroxydases (GPX) ou les peroxirédoxines (PRX). Le superoxyde de l'espace intermembranaire peut sortir des mitochondries par les canaux anioniques dépendants de la tension (VDAC) et être converti en peroxyde d'hydrogène dans le cytosol par le superoxyde dismutase 1 (SOD1). Le cytosol possède également des peroxydases de glutathion et des peroxirédoxines qui peuvent réduire le peroxyde d'hydrogène en eau. On pense que le peroxyde d'hydrogène cytosolique est la principale forme de signalisation des ROS dans la cellule, car il peut oxyder les résidus de protéine thiol (Sena et Chandel, 2012).

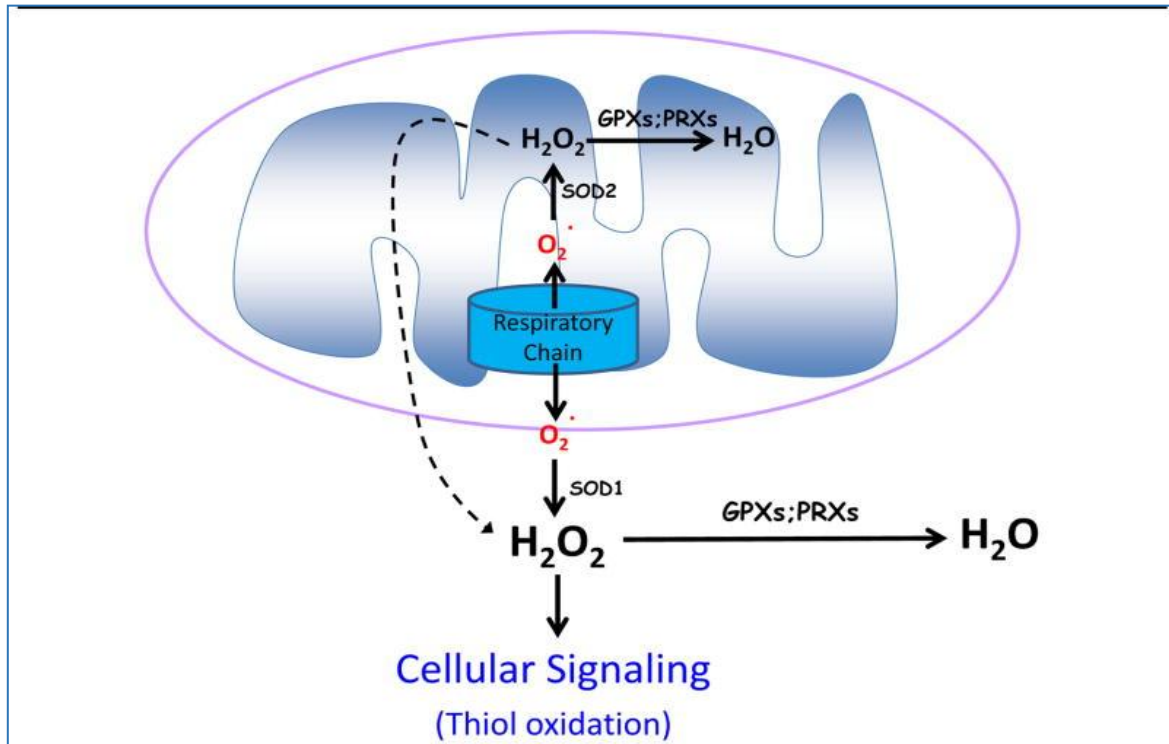


Figure 2 : Signalisation des ROS dans les mitochondries (Sena et Chandel, 2012).

1.2. Superoxyde dismutase mitochondriale et son Expression

Le gène de SOD2 (également appelée MnSOD) fait partie de la famille fer / manganèse superoxyde dismutase. Il code pour une protéine mitochondriale qui forme un homotétramère et lie un ion manganèse par sous-unité. Cette protéine se lie aux sous-produits superoxydes de la phosphorylation oxydative et les convertit en peroxyde d'hydrogène et en oxygène diatomique. Ce gène se trouve dans les mitochondries, pour lutter contre les radicaux libres qui y sont produits; et transforme le superoxyde produit par les mitochondries en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moins toxiques.

Les mutations de ce gène ont été associées à la cardiomyopathie idiopathique (IDC), au vieillissement prématuré, à la maladie des neurones moteurs sporadiques et au cancer. L'épissage alternatif de ce gène aboutit à de multiples variantes de transcription (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6648>). (Fig3)

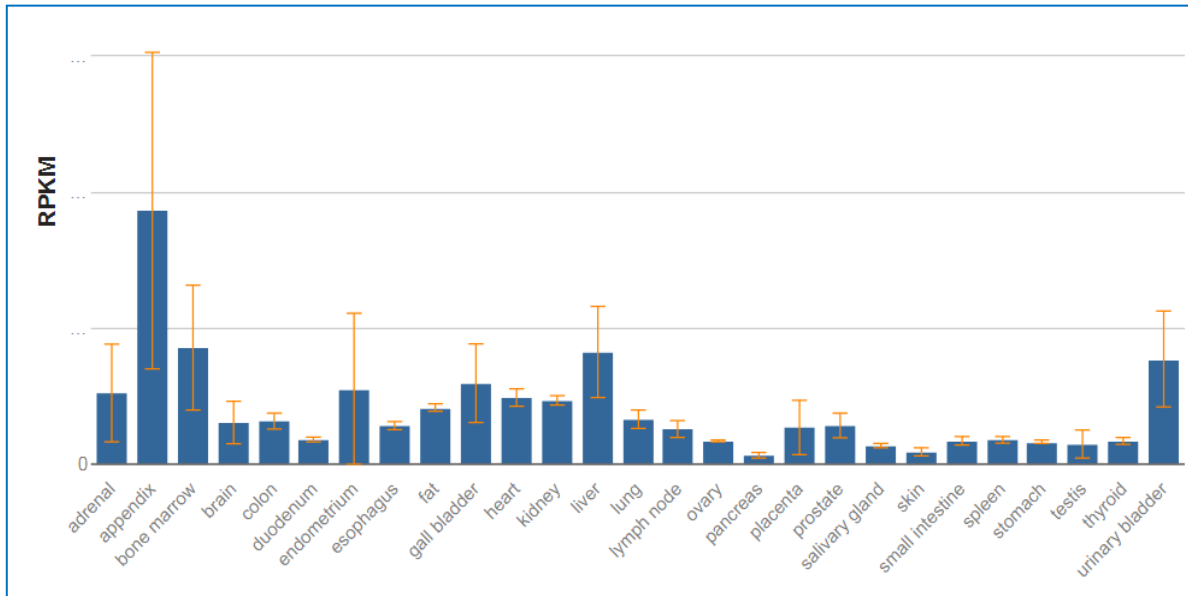


Figure3 : Histogramme représentatif du niveau d’expression des RNA-Seq de la SOD2 dans différents tissus URL (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6648>)

1.2.1. Localisation chromosomique

Le gène SOD2 code pour une SOD hautement régulée dans le noyau c’est le MnSOD ; Ce gène situé sur le chromosome 6 et initialement localisé en 6q21 (Smith *et al*, 1978) mais par la suite ; il a été suggéré que la SOD2 se situe en 6q25 au lieu de 6q21.(Dhar *et al.*,2012). (Fig4)

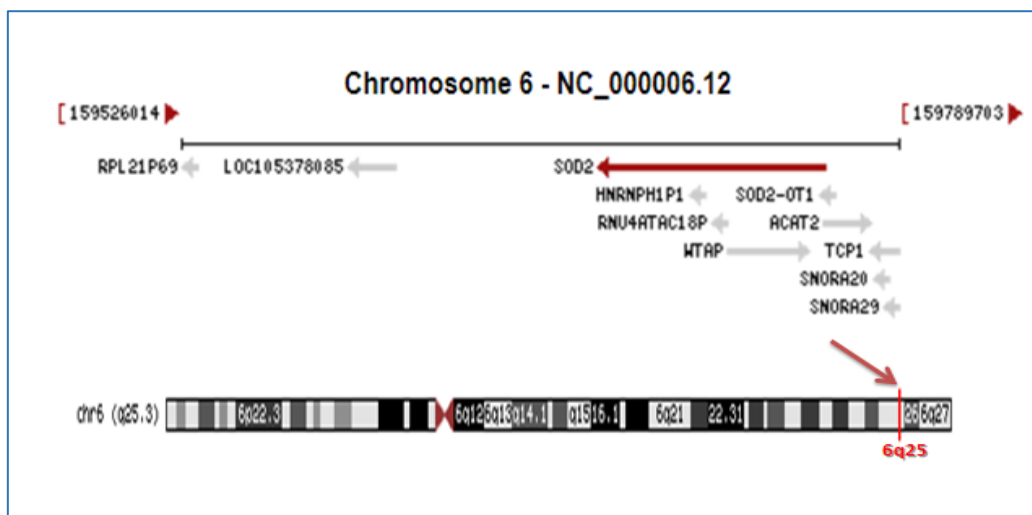


Figure 4: Localisation du gène SOD2 au niveau du chromosome 6.

URL (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6648>).

1.2.2. Structure de la SOD2

Le SOD2 humain est un gène à copie unique composé de cinq exons interrompus par quatre introns avec une jonction d'épissage typique. Deux variantes humaines des transcrits SOD ont été identifiées sans différences significatives dans leurs longueurs et leurs caractéristiques de translocation. (Fig5)

Les gènes SOD2 de l'homme, du bovin, du rat et de la souris partagent plus de 90% d'homologie dans la séquence codante. Cependant, les régions flanquantes en 5' sont moins homologues entre l'homme et d'autres espèces. (Meyrick *et al.*, 1994)

Le promoteur 5'-proximal du gène SOD2 est caractérisé par un manque de boîte TATA ou CAAT, mais il est riche en boîtes GC. Les gènes SOD2 chez la souris et l'homme contiennent des éléments amplificateurs dans le deuxième intron du gène. Le promoteur et l'activateur du gène SOD2 contiennent tous les deux divers motifs de liaison aux facteurs de transcription, qui à leurs tour se lient avec différents facteurs de transcription et initient la transcription du gène.

le gène SOD2 code pour une protéine homotétramérique de 88kDa (Johnson et Giulivi, 2005) et une séquence leader mitochondriale dans la région N-terminale, ce qui permet de localiser rapidement la protéine dans les mitochondries, où la séquence leader est clivée. De plus, le site actif de SOD2 contient du manganèse et présente les domaines en épingle à cheveux hélicoïdal N-terminal et C-terminal (Dhar et Clair., 2012).

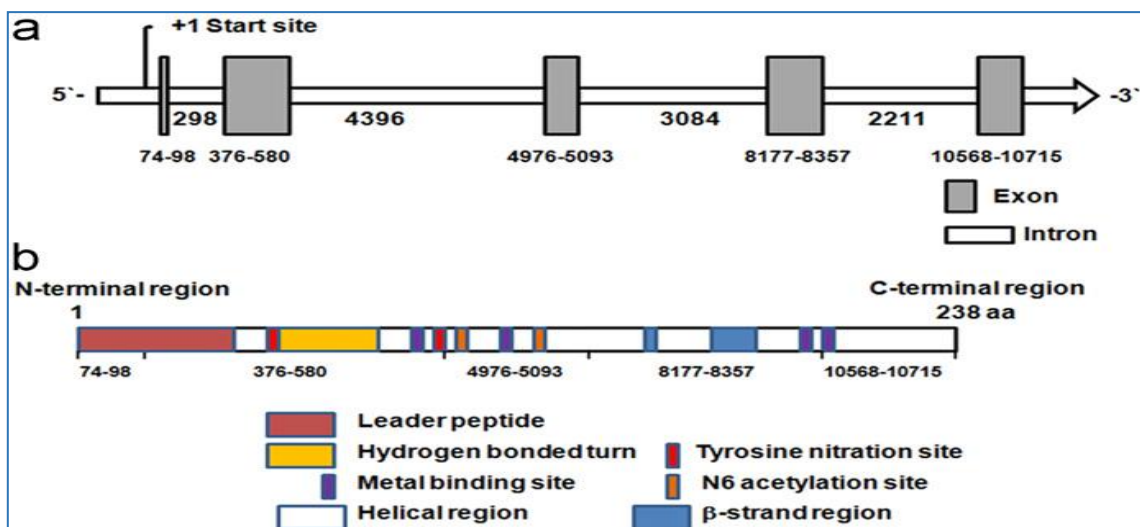


Figure5 : Organisation génomique du gène SOD2 (Dhar et Clair., 2012).

1.3. Activité et régulation de la SOD2

Les régions régulatrices du gène *SOD2* (Fig6) sont divisées en de nombreux éléments régulateurs en amont, la région riche en GC (promoteur central) et un amplificateur dans le second intron (Fig6). De multiples sites de liaison des facteurs de transcription ont été localisés et caractérisés dans ces régions régulatrices. Le facteur nucléaire κ B (NF- κ B), la protéine de liaison CAAT / amplificateur et les facteurs de transcription du facteur nucléaire 1 sont impliqués dans la régulation positive du gène *SOD2* en réponse à de nombreux stimuli tels que les cytokines, en liant leur élément amplificateur localisé dans le deuxième intron (Maehara *et al.*, 1999).

Deux sites de liaison fonctionnels, un pour la protéine activatrice 1 (AP-1), et un autre pour la protéine de liaison de l'élément de réponse cAMP (CREB) associée à la transcription d'activation liée à CREB facteur 1, ont été identifiés dans le promoteur du gène *SOD2* (Kim *et al.*, 1999).

Enfin, le promoteur du gène *SOD2* proximal présente 'une région riche en GC contenant plusieurs sites de liaison pour divers facteurs de transcription, tels que Sp1, AP-2 et Egr-1. Il a été démontré que AP-2 est impliquée dans la diminution de la transcription basale du gène *SOD2*, ainsi qu'Egr-1 active la transcription de *SOD2* en se liant à son site spécifique dans le promoteur proximal, en réponse au facteur de croissance dérivé des plaquettes (Becuwe *et al.*, 2014).

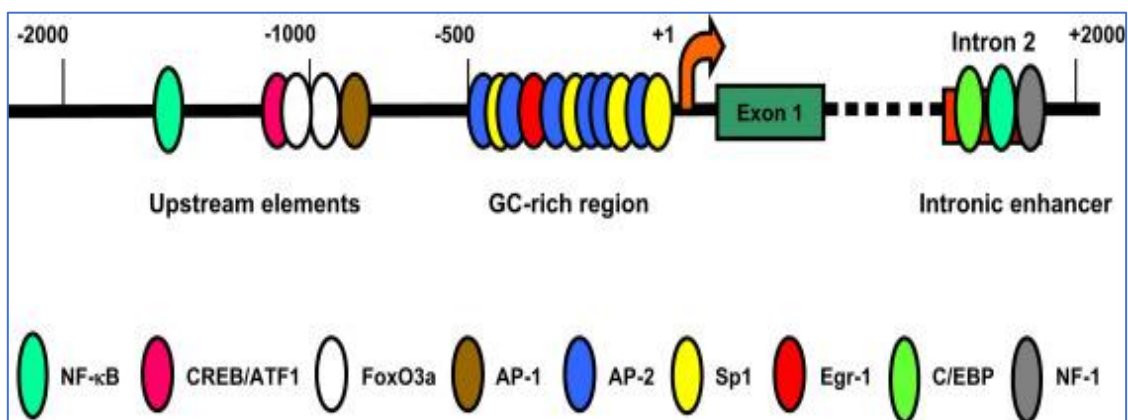


Figure6 : Régions *Cis* régulatrices régissant l'expression du gène *SOD2* (Becuwe *et al.*, 2014).

1.3.1. Up régulation de la SOD2

Malgré le fait que la SOD2 est exprimée dans de nombreux types de cellules et tissus à des niveaux relativement élevés, elle est fortement régulée par une variété de signaux intracellulaires et environnementaux. L'analyse informatique et les tests d'empreinte révèlent un certain nombre de sites de liaison putatifs pour les facteurs de transcription Sp1 et AP2 dans le promoteur proximal de la SOD2 humaine. Les deux protéines ont des effets opposés sur l'expression de la SOD2: alors que l'élément Sp1 favorise positivement la transcription, les protéines AP2 répriment significativement l'activité du promoteur.

Une grande variété de composés induisent la transcription de la SOD2. Cytokines telles que l'interleukine IL-1, IL-4, TNF- α , lipopolysaccharide (LPS) et IFN- γ sont de puissants activateurs de la SOD2 dans différents tissus et types de cellules. L'amplificateur inductible par les cytokines a été localisé dans la séquence de 236 pb dans l'intron 2 des gènes SOD2. Les régions activatrices inductibles par les cytokines contiennent des sites de liaison pour NF- κ B, C/EBP et NF-1 facteurs de transcription.

Les agents stimulant la protéine kinase C tels que le TPA induisent l'expression de la SOD2 humaine via l'activation d'un facteur de type CREB-1 / ATF-1, mais pas via NF- κ B ou AP1. L'activation de la protéine kinase C permet également l'induction de l'expression de la SOD2 par les médicaments anticancéreux microtubules actifs, la vinblastine, le taxol et la vincristine. Les ions manganèse, qui ont des concentrations élevées sont toxiques pour les cellules, induisent l'expression de SOD2 dans le cancer du sein humain. Le facteur de croissance dérivé des plaquettes induit l'expression du gène SOD2 dans les cellules NIH3T3, et son induction est associée à l'activation de Facteur de transcription Egr-1 (Zelko *et al.*, 2002).

1.3.2. Down régulation de la SOD2

L'expression de SOD2 dans de nombreux cancers est diminuée en raison de la méthylation de séquences particulières dans la région intronique (Huanget *et al.*, 1999). Des études montre que la famille de Ap2 régule négativement l'expression de SOD2 malgré que Ap2 soit généralement considérée comme un activateur transcriptionnel. Dans ce cas l'AP-2, seul ou associé à un corépresseur, est liée au promoteur SOD2 pour diminuer efficacement l'initiation de la transcription. Lors de l'interférence de la liaison à l'ADN d'AP-2, telle qu'elle est provoquée par l'expression d'AP-2B, la répression imposée par AP-2 est soulagée et la transcription est activée. Cela peut inclure la liaison du promoteur par d'autres facteurs transactivants (Fig7) (Zhu *et al.*, 2001).

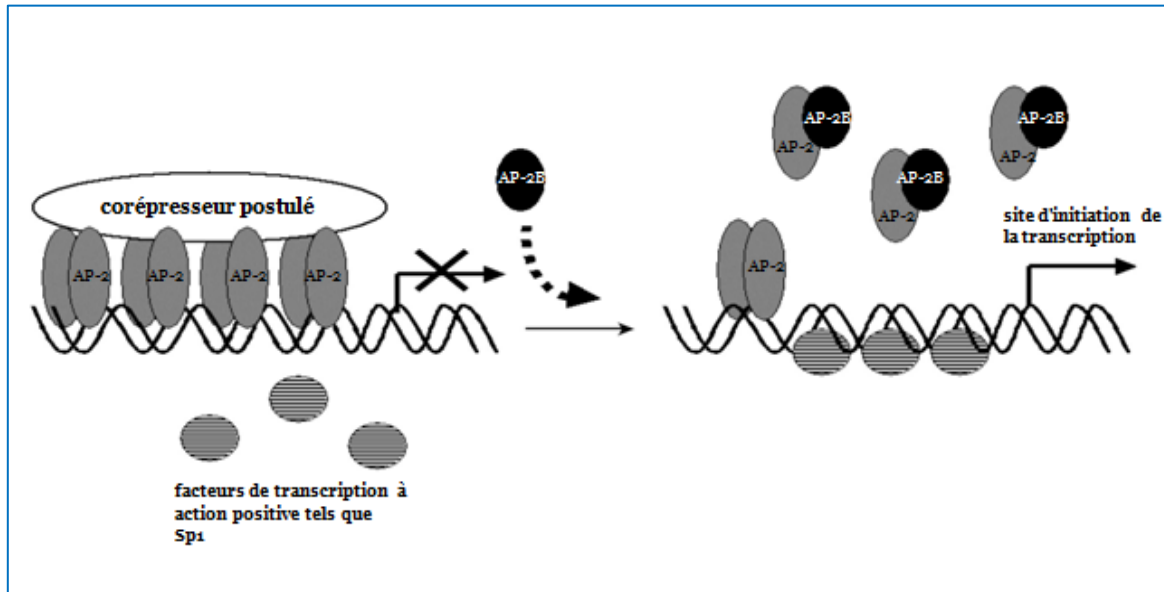


Figure7 : Diagramme schématisé d'un mécanisme proposé pour la répression médiée par AP-2 du promoteur SOD2 et sa réactivation par le dominant négatif AP-2B (Zhu *et al.*, 2001).

1.3.3. Facteurs de transcription et co-facteurs

Les principaux facteurs de transcription classiques spécifiques à la séquence sont sensibles à l'oxydoréduction qui régulent l'expression du gène SOD2 sont NF- κ B qui est important pour un niveau induit d'expression de SOD2, Sp1 qui est également essentiel pour la transcription basale (Ennen *et al.*, 2011), l'activation de la protéine 1 (Ap1), p53 et la protéine de liaison CCAAT (C / EBP). Ces protéines régulent la transcription de la SOD2 dans des conditions de stress constitutif ou oxydatif en se liant directement à des éléments d'ADN spécifiques ou en interagissant avec ses partenaires (Figure8).

D'autres facteurs de transcription ou coactivateurs, tels que le facteur de transcription lié au facteur nucléaire E2 (Nrf2), FoxO et la nucléophosmine (NPM), jouent également des rôles importants dans la régulation de l'expression des gènes SOD2

Tous ces facteurs de transcription et coactivateurs associés au promoteur et / ou à l'amplificateur SOD2 sont connus pour être emballés dans un ribosome pendant la transcription. (Dhar et Clair., 2012).

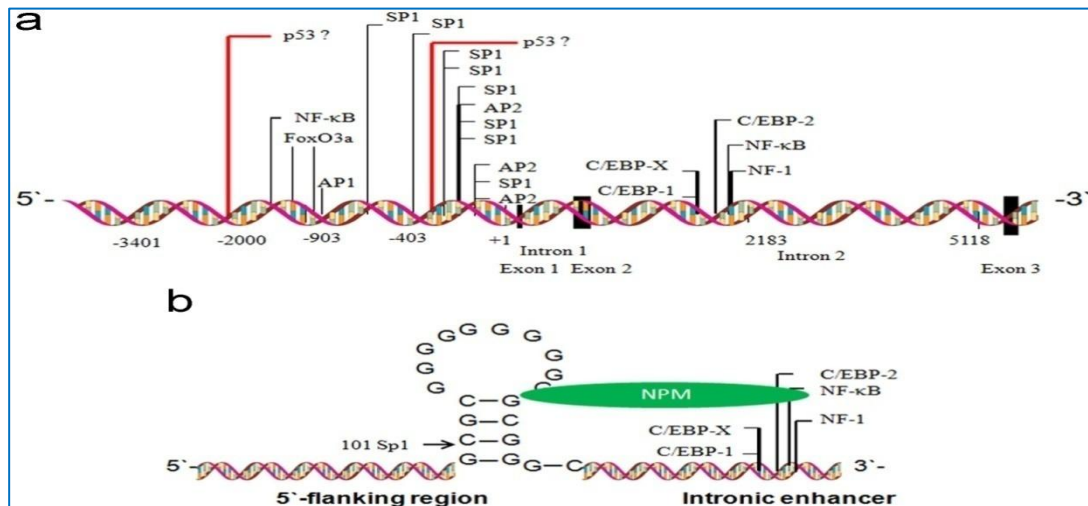


Figure 8 : Sites de liaison du facteur de transcription dans le gène MnSOD (Dhar et Clair., 2012).

1.4. Ontogénie de la SOD2

La régulation du développement des enzymes SOD est cruciale pour l'adaptation des fœtus à l'environnement d'oxygène relativement élevé après la naissance. Le poumon est l'un des organes les plus importants pour la protection des organismes nouveau-nés contre les radicaux d'oxygène nocifs, mais l'augmentation de l'activité SOD dans le rein du fœtus peut avoir le même effet protecteur contre l'environnement extra-utérin que dans le poumon. L'expression des enzymes SOD dans les poumons et les reins au cours du développement diffère considérablement entre les espèces, mais dans la plupart des cas, le niveau d'activité SOD augmente considérablement juste après la naissance.

Le profil d'expression de SOD2 est quelque peu similaire à celui de SOD1 et semble être spécifique à l'espèce. Une étude montre que l'ARNm de la SOD2 augmente au cours des stades de développement dans les poumons de cobayes, mais ne montre pas de tels changements dans les poumons des rats. Les niveaux de protéine SOD2 augmentent respectivement au stade gestationnel tardif de 2,2 et 2,5 fois dans le poumon et le rein du rat. Chez le mouton et le cobaye, l'activité rénale SOD2 et la concentration en ARNm augmentent chez les nouveau-nés et les adultes par rapport aux fœtus en gestation précoce et tardive. Chez l'homme, les profils d'expression de SOD1 et SOD2 coïncident presque, augmentant vers l'âge adulte dans les poumons et le foie, mais les activités ne sont pas toujours en corrélation avec le niveau d'ARNm (Zelko *et al.*, 2002).

1.5. Polymorphisme de la SOD2 et risque du cancer

Le polymorphisme dans la séquence de ciblage mitochondriale de l'enzyme MnSOD perturbe le ciblage approprié de l'enzyme du cytosol vers la matrice mitochondriale, où il détoxifie les espèces réactives de l'oxygène générées comme sous-produit lors de la phosphorylation oxydative. De nombreuses cellules cancéreuses présentent de faibles niveaux d'expression de MnSOD, qui sont associés au polymorphisme génétique; cependant, la relation exacte entre la variation du gène SOD2 et le risque de cancer n'est pas claire. Plusieurs études ont impliquées le polymorphisme Val16Ala dans le gène MnSOD comme facteur de risque important de cancer du sein. Cependant, Silva et al en 2006 n'ont observé aucun rôle significatif de ce polymorphisme dans la sensibilité au cancer du sein dans leur étude cas-témoins.

Par la suite, deux méta-analyses ont été menées, sur 7366 cas de cancer et 9102 sujets témoins de 13 études cas-témoins et sur 26 022 cas de cancer et 32 426 cas témoins de 32 études. Aucun des deux n'a montré d'association globale entre le polymorphisme MnSOD Val16Ala et le développement du cancer du sein. Des études isolées ont démontré un lien entre le polymorphisme MnSOD Val16Ala et le risque de cancer pour d'autres organes, tels que le poumon, la prostate, le colorectum, l'ovaire et la vessie.

Un polymorphisme MnSOD à Ile58Thr a été découvert chez des patients atteints d'un cancer de la vessie. Nahon et al en 2009 ont montré que le polymorphisme Ala16Val du gène MnSOD augmentait nettement le risque de carcinome hépatocellulaire dans la cirrhose hépatique induite par l'alcool. La relation entre le polymorphisme d'Ala16Val dans le gène MnSOD et l'expression et l'activité de MnSOD a été examinée par McAtee et al en 2010, qui a démontré que les niveaux d'ARNm de MnSOD, de protéines et d'activité étaient significativement plus faibles dans les allèles Val / Val que dans les allèles Ala / Ala. Une étude similaire a montré que la variante valine du gène MnSOD a des niveaux significativement inférieurs de stabilité de l'ARNm de MnSOD, d'expression des protéines et d'importation de protéines dans les mitochondries. Ces résultats soutiennent la notion que le polymorphisme génétique dans le gène MnSOD régule à la baisse l'expression de MnSOD.

Outre le polymorphisme génétique dans la région codante, ils ont identifié certaines mutations dans la région promotrice du gène MnSOD dans les cellules cancéreuses humaines. La majorité des mutations étaient une mutation C-à-T à la position -102, l'insertion de A à la position -93 et une mutation C-à-G à la position -38, qui ont été observées dans plusieurs types de cellules cancéreuses, y compris l'adénocarcinome du côlon humain, glioblastome et fibrosarcome. Ces mutations sont regroupées autour de la région riche en GC du promoteur MnSOD humain et changent les modèles de liaison d'Ap2 et Sp1 au promoteur. Des études supplémentaires ont montré que l'activité transcriptionnelle MnSOD entraînée par le promoteur muté des cellules cancéreuses était considérablement réduite dans les conditions basales et induites (Dhar et Clair., 2012).

1.6. Rôle de la SOD2 dans la carcinogenèse

Les cellules cancéreuses proliférantes doivent générer de l'énergie pour soutenir la division cellulaire. Elles possèdent des mitochondries défectueuses (Carew et Huang, 2002), (Fosslien, 2008). Les effets biologiques du MnSOD comprennent de nombreux processus cellulaires différents tels que le métabolisme énergétique, la régulation du cycle cellulaire, la prolifération et l'apoptose dans les tissus normaux et proliférants pour leur propagation.

Dans les cellules normales, la majorité de l'ATP est produit dans les mitochondries par phosphorylation oxydative avec génération des radicaux superoxydes. MnSOD maintient l'intégrité normale des mitochondries, dans les cellules cancéreuses dans l'effet Warburg est le passage de la génération d'ATP par la phosphorylation oxydative à la génération d'ATP par la glycolyse. Contrairement aux cellules normales, la plupart des cellules transformées tirent leur énergie de la glycolyse aérobie (effet Warburg) et convertissent le glucose en lactate plutôt que de métaboliser le glucose dans les mitochondries via la phosphorylation oxydative (Warburg, 1956, Semenza *et al.*, 2001) ; les cellules cancéreuses mettent en œuvre un taux anormalement élevé d'absorption du glucose pour répondre à leurs besoins énergétiques croissants.

Les cellules tumorales acquièrent des défauts dans la fonction mitochondriale. Cependant, il a été démontré plus tard que les défauts mitochondriaux ne sont pas très courants (Frezza *et al.*, 2009) et que la plupart des cellules tumorales conservent la capacité d'utiliser la phosphorylation. Dans le cas d'un cancer agressif est que les niveaux de MnSOD sont plus élevés par rapport aux niveaux de tumeurs bénignes, et, par conséquent, une teneur accrue en MnSOD dans les cellules cancéreuses agressives peut contribuer à la réparation de la fonction mitochondriale.

Le MnSOD est régulé de manière transcriptionnelle d'une manière dépendante du cycle cellulaire dans les cellules en prolifération. Les tumeurs agressives (qui possèdent souvent un niveau élevé d'activité MnSOD) sont invasives et ont la capacité d'atteindre des organes distants (Nyuyen *et al.*, 2009). La relation entre la surexpression de MnSOD et la capacité métastatique ou invasive des cellules tumorales a été examinée par le groupe de Melendez a découvert que la surexpression de MnSOD dans la lignée cellulaire du fibrosarcome HT-1080 augmente l'expression de la métalloprotéinase matricielle et le potentiel métastatique des cellules du fibrosarcome. Fait intéressant, ce groupe a identifié une molécule de signalisation (H_2O_2), qui a été produite après la surexpression de l'ADNc de MnSOD, comme étant responsable de l'induction transcriptionnelle de la métalloprotéinase matricielle par activation du promoteur. Ainsi, quels que soient les mécanismes, la perturbation des fonctions MnSOD dans les cellules cancéreuses favorise la croissance tumorale. (Nelsoet *et al.*, 2003)

1.7. Contrôle redox mitochondrial dans les cellules cancéreuses

Les ROS produits dans les mitochondries, lorsqu'ils sont équilibrés par le système antioxydant médié par les mitochondries, ont plusieurs rôles dans les voies saines de signalisation cellulaire et la prolifération cellulaire. Une expression génique altérée est observée dans les cellules cancéreuses, qui ont à la fois une production accrue de mROS et un système antioxydant actif pour maintenir un taux de prolifération stable. Dans les cellules cancéreuses, une production et une récupération équilibrée de mROS permettent à la cellule de perpétuer et d'induire une expression génique plus altérée, et d'induire la mitose cellulaire, l'angiogenèse et les métastases par le biais de mécanismes médiés par mROS, tous en faveur de la survie des cellules cancéreuses. En revanche, lorsque le système d'élimination des oxydants est maîtrisé par la production de mROS dans les cellules cancéreuses, une apoptose induite par l'oxydation se produit (Idelchik *et al.*, 2017). (Fig9)

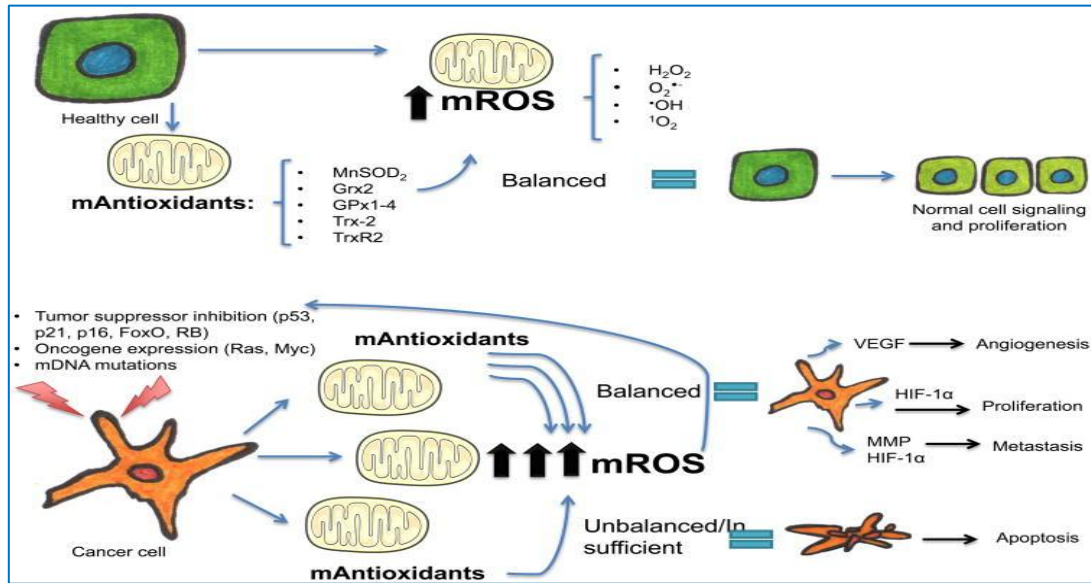


Figure 9 :Contrôle redox mitochondrial dans les cellules saines et cancéreuses (Idelchik *et al.*, 2017).

1.8. Régulation épigénétique de la SOD2

La régulation épigénétique des gènes, a permis des modifications des molécules d'ADN sans changer la séquence d'ADN, entraînant des altérations de l'expression des gènes. Cette régulation a été démontrée par des études très clairement sur le cancer de sein.

Des études ont démontré que les dinucléotides CpG du gène SOD2 sont hyperméthylés par rapport à leurs homologues normaux, et la présence d'hypoacétylation de l'histone au voisinage de la chromatine améliore encore la suppression de SOD2 (Hitchler *et al.*, 2006). Et aussi une diminution de l'expression de SOD2 dans les cellules transformées est associée à une méthylation accrue des cytokines du promoteur du gène SOD2 (Huang *et al.*, 1999). Ces études indiquent que le silençage épigénétique médié par la méthylation de l'expression du gène SOD2 se produit aux premiers stades du développement du cancer. Dans autres études ont également observé que, dans d'autres cancers comme le cancer du pancréas et les myélomes multiples humains, le gène SOD2 est supprimé par un mécanisme épigénétique à la suite d'une hyperméthylation des îles CpG au sein du promoteur du gène SOD2 (Hurt *et al.*, 2007).

Une expression basale élevée de MnSOD dans le cancer du sein agressif supprime le niveau de protéines endommagées de liaison à l'ADN 2 (DDB2), qui régulent négativement l'expression de MnSOD dans les cellules cancéreuses du sein. La surexpression de DDB2 dans la lignée cellulaire du cancer du sein restaure l'expression de MnSOD à des niveaux normaux en augmentant la liaison de Sp1 au promoteur du gène SOD2. De plus, Egr-1 interagit physiquement avec Sp1 et l'histone désacétylase dans le promoteur proximal de SOD2 et inactive par conséquent la transcription MnSOD. Ces résultats suggèrent que l'acétylation des histones permet au facteur de transcription d'accéder au promoteur MnSOD et fournit un support supplémentaire pour le mécanisme de régulation épigénétique du gène SOD2 (Dhar et Clair., 2012).

1.8.1. Contrôle épitranscriptomique des systèmes de détoxification mitochondriale ROS

Des travaux récents indiquent que les mitochondries sont essentielles à la régulation de la consommation cellulaire de H_2O_2 via les voies dépendantes du Trx et du glutathion, et que de grands changements dans l'efflux de H_2O_2 proviennent de la modification de l'activité des consommateurs de la matrice mitochondriale. Les consommateurs de matrice H_2O_2 prédominants sont les peroxirédoxines et les glutathion peroxydases dont l'activité dépend indirectement ou directement de l'utilisation de la sélénocystéine qui est le 21^{ème} acide aminé. La sélénocystéine n'a pas de codon dédié à utiliser pendant la traduction, et son incorporation dans un peptide en croissance utilise le processus de recodage d'arrêt du codon UGA. La traduction des sélénoprotéines nécessite des transcrits avec un codon UGA interne et une région non traduite 3' (UTR) qui contient une séquence d'insertion de sélénocystéine (SECIS). Il a été démontré que la modification dépendante d'Alkbh8 mcm 5 Um augmente en réponse à H_2 Exposition à l' O_2 avec des niveaux de protéines de détoxification TrxR2 et Gpx H_2O_2 spécifiques aux mitochondries dépendant de l'activité Alkbh8 (fig10b). Les modifications de mcm 5 U et mcm 5 Um sur la position d'oscillation de l'ARNt Sec dépendent de l'activité de méthyltransférase d'Alkbh8 (Fig10a).

Il est intéressant de noter que la surexpression d'Alkbh8 a été identifiée dans des modèles de cancer de la vessie humaine et des carcinomes invasifs, avec un silence in situ d'Alkbh8 supprimant l'invasion, l'angiogenèse et la croissance tumorale dans des modèles. Comme Alkbh8 est un nœud clé dans la régulation du H₂O₂ cytoplasmique et mitochondrial via la régulation des sélénoprotéines, la dépendance des cellules cancéreuses à l'augmentation des sélénoprotéines peut être un mécanisme d'adaptation qui pourrait être exploité en thérapeutique (Idelchik *et al.*, 2017).

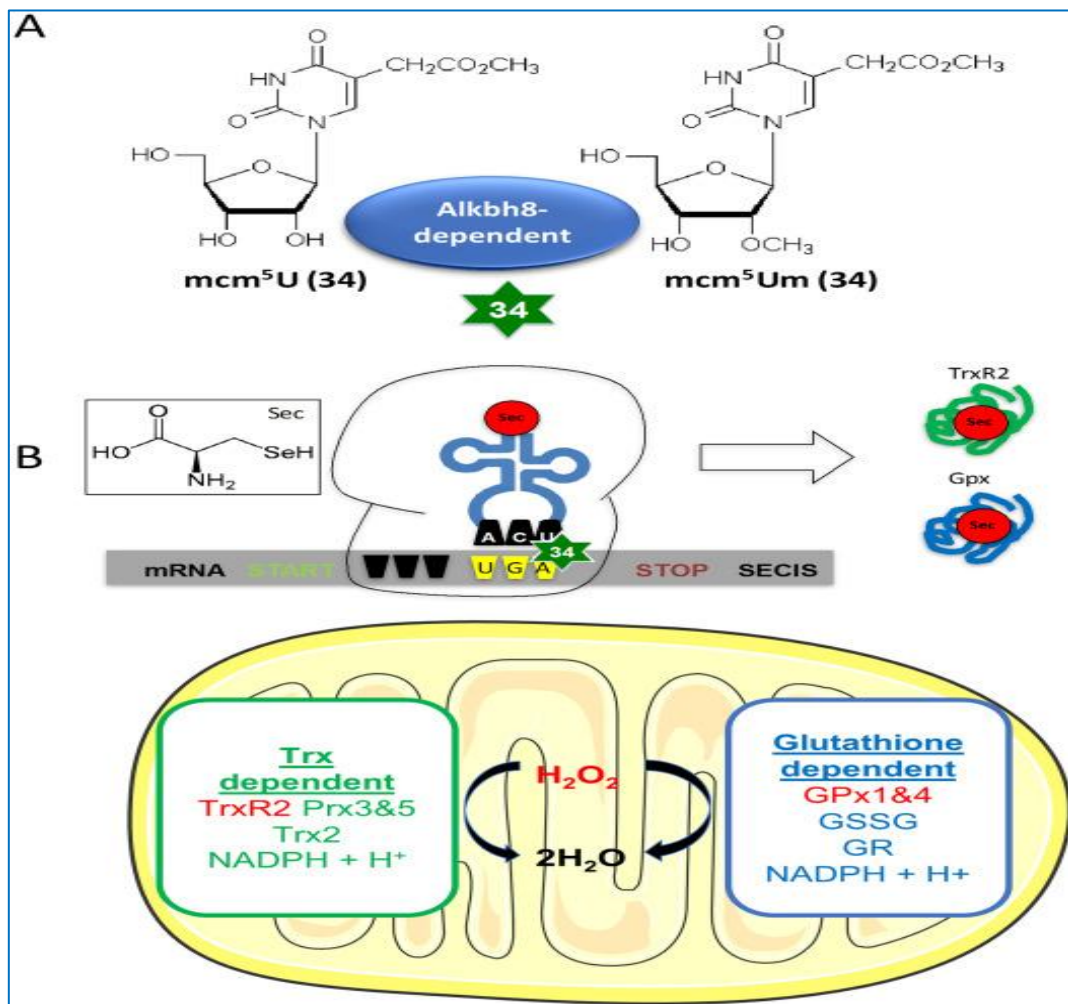


Figure 10 : Contrôle épitranscriptomique des systèmes de détoxication mitochondriaux ROS (Idelchik *et al.*, 2017).

1.9. Thérapeutique et applications

La SOD est un candidat prometteur pour le traitement d'une grande variété de maladies liées au stress oxydatif. La surexpression de la SOD protège les cellules contre les stimuli pro-apoptotiques et les dommages ischémiques et contribue à la prévention contre la neuropathie optique induite par une carence en complexe mitochondrial, la prévention des lésions hépatiques induites par l'alcool, la prévention du tat du VIH et induite par l'apoptose neuronale (Qi *et al.*, 2004 ; Agrawal *et al.*, 2007).

La surexpression de la SOD a également été utilisée pour inhiber les cellules cancéreuses par une toxicité médiée par H₂O₂, où l'élimination de H₂O₂ est empêchée en utilisant des inhibiteurs enzymatiques (Sun *et al.*, 2010); Les mimétiques SOD tels que le M40403 (désigné comme médicament orphelin par la US Food and Drug Administration pour la prévention des effets secondaires induits par la radiothérapie / chimiothérapie chez les patients cancéreux (Thompson *et al.*, 2010) ; il a été démontré que la thérapie SOD supplémentaire prévient des conditions telles que la clastogénèse et la mort cellulaire dans les traumatismes et l'ischémie, les lésions pulmonaires induites par l'hyperoxie (Foronjy *et al.*, 2006 ; Zhu *et al.*, 2009) .

Partie II : Matériel et Méthodes.

Ce présent travail est une étude in Silico réalisée pendant une période de 6 mois du mois Mai 2020 au Septembre 2020.

Rappelons que notre objectif principale est l'étude du polymorphisme du gène superoxyde dismutase 2(SOD2) ou MnSOD ou SOD mitochondriale et son association aux cancers chez l'Homme en utilisant les bases de données génomiques et les outils bioinformatique open source. Pour cela nous avons cherché les différents types de cancer associés à la SOD2.

Pour répondre à la problématique de notre étude in Silico, nous avons utilisé des plateformes de bases de données qui utilisent la technologie de séquençage à haut débit comme les NGS (Next Generation Sequencing) à l'échelle internationale.

2.1. Matériel

2.1.1. Matériel biologique in silico

Les identifiants (numéros d'accessions) et les sources des séquences nucléotidiques transcrites du gène « SOD2 » Refseq gene d'un échantillon du cancer sont représentés dans le tableau ci-dessous (tableau I). Ces données sont stockées dans des bases de données à accès libre (Open Source).

Tableau I : Description des molécules biologiques

Séquences	Format	N° d'accession	Base de données	url
Refseq gene SOD2	fasta	NG_008729.3	NCBI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_008729.3?report=fasta
Refseq gene chr6	fasta	NC_000006.12	NCBI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_000006.12

2.1.2. Matériel non biologique

Pour l'analyse de nos échantillons moléculaires nous avons utilisé des interfaces web, des logiciels, des softwares qui se base sur des algorithmes. Ces outils bioinformatiques sont répertoriés dans le tableau II.

Tableau II: Description des outils bioinformatiques

Bases de données	But d'utilisation	url
DisGeNET	- Recherche de pathologies associées	https://www.disgenet.org/search
NCBI	- Recherche de séquences et études cliniques	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
UCSC genome browser	- Visualisation du gène	https://genome.ucsc.edu/
Usegalaxy	- Comptage des SNP dans les exons	https://usegalaxy.org/

2.2. Méthodes

Le protocole de notre étude est schématisé par l'organigramme par la figure 11 ci-dessous.

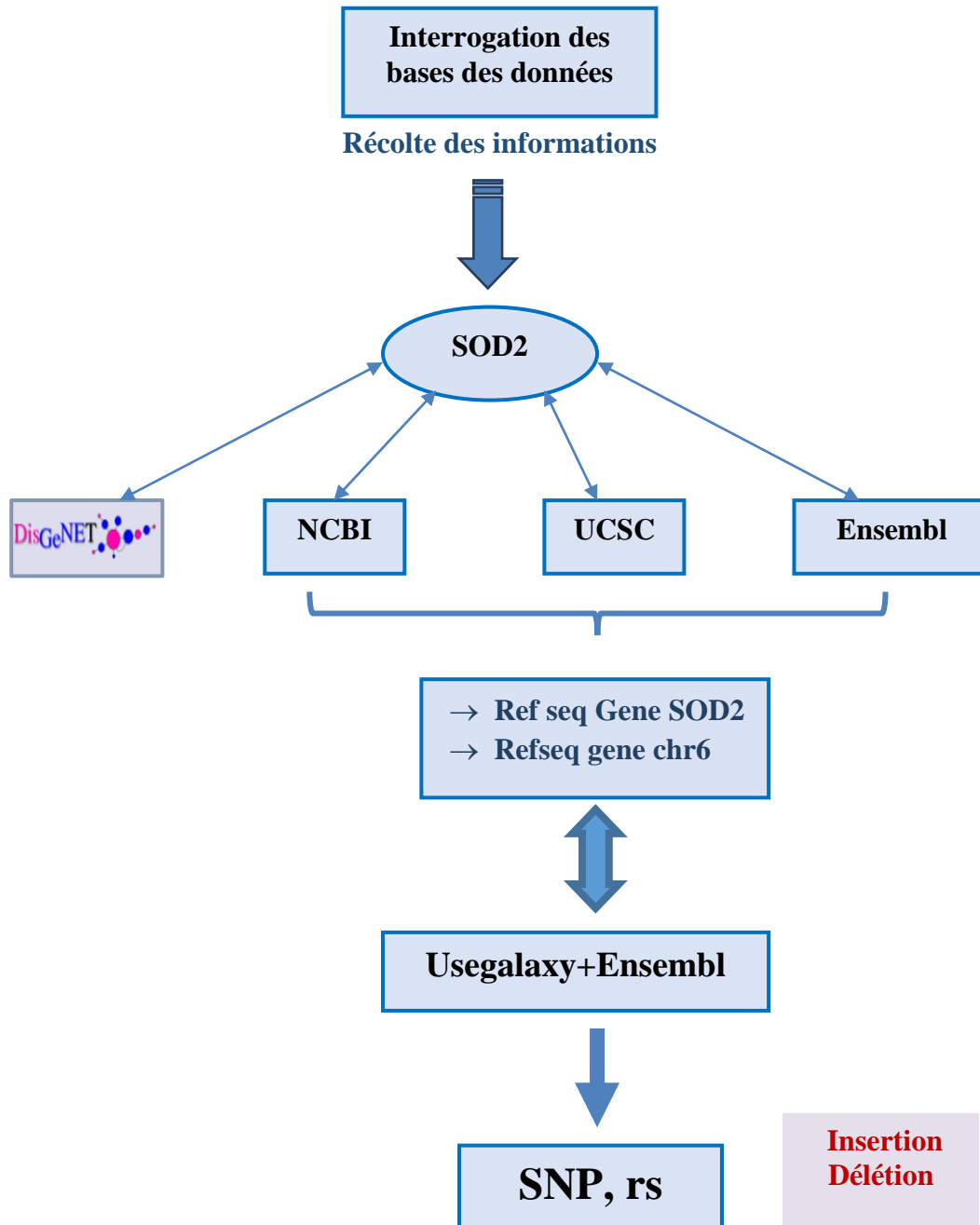


Figure11 : Méthode de recherche des SNP du gène SOD2

2.2.1. Interrogation des bases de données

2.2.1.1. Outil NCBI

Principe : L'initiation de notre travail a sollicité l'Interrogation de la base de données NCBI (*National Cancer for Biology*). C'est une base de données d'Information de littérature biomédicale et de biomolécule. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Méthode : Le lien (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), nous permet d'accéder sur la page d'accueil du site NCBI. Par la suite, nous introduisons notre mot clé caractérisé par le symbole du gène « SOD2 » dans l'onglet « recherche ».

-Nous allons choisir l'onglet « Refseq gene, Homo sapiens ». Une autre page va s'ouvrir indiquant toutes les informations sur le gène d'intérêt (fig 12).

The figure consists of three screenshots from the NCBI website illustrating the search process for the SOD2 gene.

- Top Screenshot:** Shows the NCBI homepage. The search bar at the top contains the text "sod2". A red arrow points to the search bar.
- Middle Screenshot:** Shows the search results for "SOD2 - superoxide dismutase 2". The "RefSeqGene" link is highlighted with a red circle and a red arrow.
- Bottom Screenshot:** Shows the detailed RefSeqGene page for "Homo sapiens superoxide dismutase 2 (SOD2), RefSeqGene on chromosome 6; nuclear gene for mitochondrial product".

Figure 12: les étapes de recherche dans le site NCBI.

2.2.1.2. Outils galaxy

Principe : Galaxy est une plateforme de travail en ligne (<https://usegalaxy.org/>), qui regroupe plusieurs outils bioinformatiques pour l'analyse des données NGS (Next-Generation-sequencing) sur une interface graphique. En effet, la plateforme Galaxy, permet de manipuler des séquences génomiques, de les aligner et enfin les analyser.

Méthode : Pour télécharger les données sur la plateforme Galaxy. On se rend sur le site <https://usegalaxy.org/>, on clique sur « **Get Data** » puis sur « **UCSC Main table browser** », une page s'ouvrira, on remplit les informations nécessaire pour Exon avec la position de notre gène « **SOD2** » et on clique sur « **get output** » ceci nous conduira vers une autre page ou on fera d'autre réglage et on clique sur « **send query to Galaxy** », on attend quelque second pour visualiser la liste des Exon. On refait la même chose pour les SNPs (fig13).

Table Browser

Use this program to retrieve the data associated with a track in text format, to calculate intersections between tracks, and to this application see [Using the Table Browser](#) for a description of the controls in this form, and the [User's Guide](#) for general information you may want to use [Galaxy](#) or our [public MySQL server](#). To examine the biological function of your set through annotation page for the list of contributors and usage restrictions associated with these data. All tables can be downloaded in their entirety.

clade: Mammal genome: Human assembly: Dec. 2013 (GRCh38/hg38)

group: Genes and Gene Predictions track: GENCODE v22

table: knownGene

region: genome position chr6:159,669,069-159,762,28

identifiers (names/accessions): paste list upload list

filter: create

intersection: create

correlation: create

output format: BED - browser extensible data

output file: (leave blank to keep output in browser)

file type returned: plain text gzip compressed

get output summary/statistics

To reset all user cart settings (including custom tracks), [click here](#).

Exon SOD2

Table Browser

Use this program to retrieve the data associated with a track in text format, to calculate intersections between tracks, and to this application see [Using the Table Browser](#) for a description of the controls in this form, and the [User's Guide](#) for general information you may want to use [Galaxy](#) or our [public MySQL server](#). To examine the biological function of your set through annotation page for the list of contributors and usage restrictions associated with these data. All tables can be downloaded in their entirety.

clade: Mammal genome: Human assembly: Dec. 2013 (GRCh38/hg38)

group: Variation track: Common SNPs(151)

table: snp151Common

region: genome position chr6:159,669,069-159,762,28

identifiers (names/accessions): paste list upload list

filter: create

intersection: create

correlation: create

output format: BED - browser extensible data

output file: (leave blank to keep output in browser)

file type returned: plain text gzip compressed

get output summary/statistics

To reset all user cart settings (including custom tracks), [click here](#).

snp SOD2

Output knownGene as BED

Include custom track header:

name= tb_knownGene

description= table browser query on knownGene

visibility= pack

url=

Create one BED record per:

Whole Gene

Upstream by 200 bases

Exons plus 0 bases at each end

Introns plus 0 bases at each end

5' UTR Exons

Coding Exons

3' UTR Exons

Downstream by 200 bases

Note: if a feature is close to the beginning or end of a chromosome and upstream/downstream chromosome.

Send query to Galaxy

Cancel

Exon SOD2

Output snp151Common as BED

Include custom track header:

name= tb_snp151Common

description= table browser query on snp151Common

visibility= pack

url=

Create one BED record per:

Whole Gene

Upstream by 200 bases

Downstream by 200 bases

Note: if a feature is close to the beginning or end of a chromosome and upstream/downstream chromosome.

Send query to Galaxy

Cancel

11: EXON SOD2

62 regions

format: bed, génome de référence: hg38

display in IGB View

display with IGV local Human hg38

display at UCSC main

1.Chrom	2.Start	3.End	4.Name
chr6	159682492	159682638	ENST00000538183.7
chr6	159684853	159685033	ENST00000538183.7
chr6	159688125	159688242	ENST00000538183.7
chr6	159692660	159692863	ENST00000538183.7
chr6	159693144	159693167	ENST00000538183.7

12: snp SOD2

338 regions

format: bed, génome de référence: hg38

display in IGB View

display with IGV local Human hg38

display at UCSC main

1.Chrom	2.Start	3.End	4	5	6
chr6	159669160	159669161	rs6911119	0	+
chr6	159669166	159669167	rs2758327	0	+
chr6	159669674	159669675	rs74630732	0	+
chr6	159669698	159669699	rs2758328	0	+
chr6	159669702	159669703	rs62437302	0	+

Figure 13 : les étapes de recherche dans le site NCBI.

➤ Trouver les exons avec le plus de SNP

Dans le menu des outils de Galaxy, on clique sur « **Join** tool the intervals of two data sets side-by-side », une page s'ouvrira sur Galaxy, on remplit les informations nécessaires :

- “**Join**” : sélectionner « **Exons** ».
- “**With**” : sélectionner « **SNPs** ».
- “**with min overlap**” : sélectionner « **1** ».
- “**Return**” : sélectionner « **Only records that are joined (INNER JOIN)** », ce qui signifie que seules les correspondances sont incluses dans la sortie (c'est-à-dire uniquement les exons contenant des SNP et uniquement les SNP qui tombent en exons).
- Cliquer sur « **Execute** ».

➤ Compter le nombre de SNP par exon

On va utiliser l'outil « **Group** tool data by a column and perform aggregate operation on other columns » et on remplit les informations :

- “**Select data**” : sélectionner le “**output dataset**” de “**Join tool**”
- “**Group by column**” : **Column: 4** (la colonne avec les ID d'exon)
- “**Insert Operation**” :
 - **1: Operation**
 - “**Type**” : **Count**
 - “**On column**” : **Column: 4**
- Cliquer sur « **Execute** » pour effectuer le regroupement.

➤ Trier les exons par nombre de SNP

on va sur « **Sort** tool data in ascending or descending order » puis on remplit les informations suivant :

- “*Sort Query*”: Output de **Group** tool
- “*Column Selections*”:
 - 1: Column Selections
 - “*on column*”: **Column: 2**
 - “*in*”: **Descending order**
 - “*Flavor*”: **Fast numeric sort (-n)**
- Cliquer sur « **Execute** ».

➤ Sélectionnez les cinq premiers exons

Pour sélectionner les cinq premiers exons on va sur « **Select first** tool lines from a data set » ensuite on remplit ces informations :

- “*Select first*”: « **5** ».
- “*from*”: «leoutputde **Sort** tool ».
- Cliquer sur « **Execute** ».

➤ Récupération des informations d'exon

Après toutes les étapes passées, on prend notre résultat et compare avec note Exon par l’outil « **Compare** two Data sets tool to find common or distinct row » qui est sur Galaxy dans la barre des outils et une page s’ouvrira sur Galaxy pour remplir quelque info :

- “*Compare*”: « **Exons** ».
- “*Using column*”: « **Column: 4** ».
- “*against*”: «the output from **Select first** tool».
- “*Using column*”: «**Column: 1**».
- “*to find*”: «**Matching rows of 1st dataset**».
- Cliquer sur « **Execute** ».

Enfin, on s'affiche notre données dans le navigateur génomique UCSC par une clic sur « **display at UCSC main** » qui on le trouve sur notre fichier qui est sur historique.

Comme vous avez pu le constater, enchaîner toutes ces étapes est fastidieux. C'est pourquoi il est intéressant d'automatiser leur enchaînement. Pour cela nous allons créer un workflow. On rend sur « **History Options** » puis on choisit sur le menu « **Extract Workflow** ». En final on sauvegarder notre « **workflow** » (fig14).

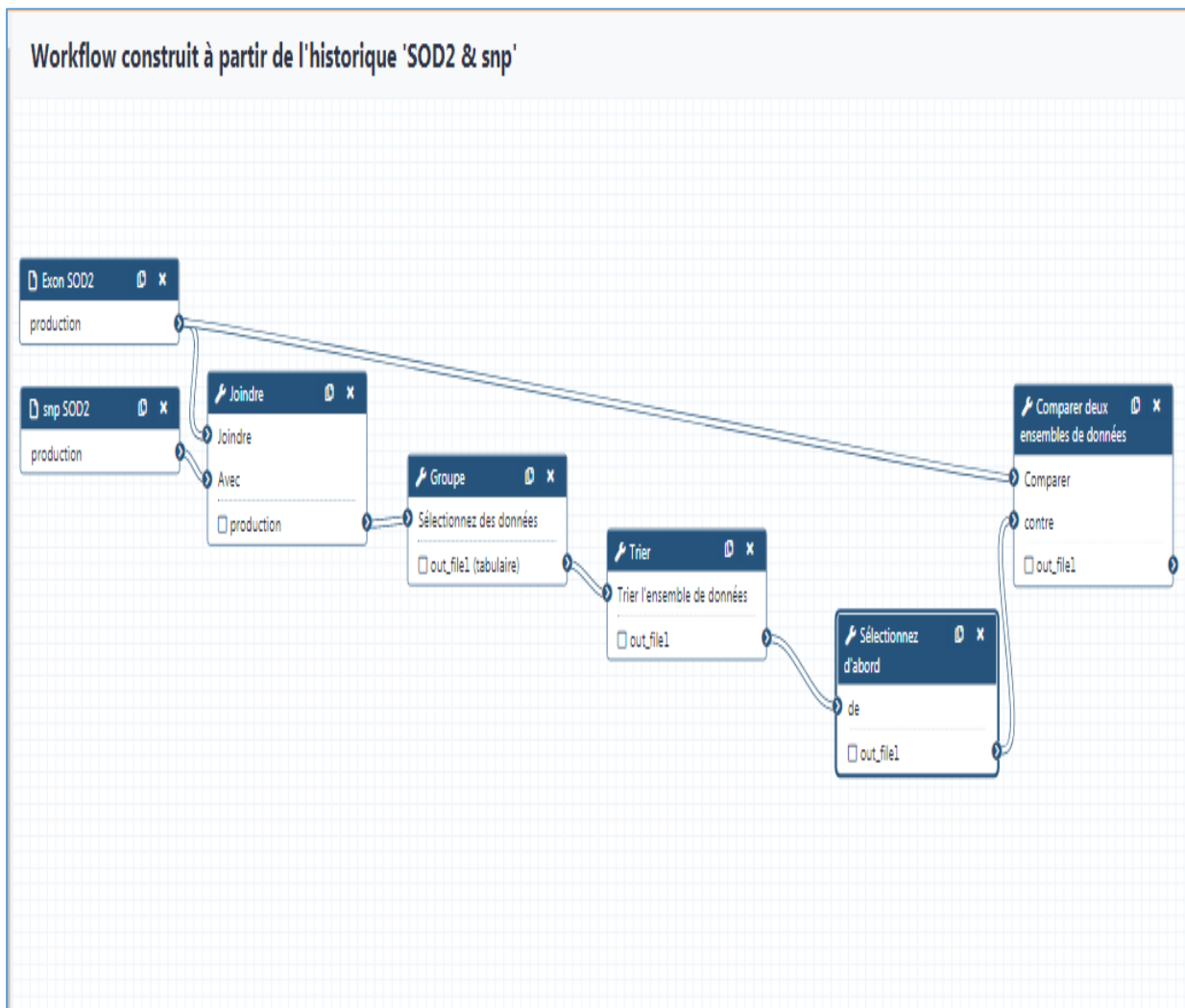


Figure 14 : L'organigramme de notre travail sur Galaxy.

2.2.1.3. Outil UCSC

Principe : Le navigateur de génome d'UCSC est un navigateur de génome en ligne et téléchargeable hébergé par l'Université de Californie à Santa Cruz. Le site Web sur la bioinformatique du génome de l'Université de Californie à Santa Cruz (UCSC) à l'adresse <http://genome.ucsc.edu> fournit des liens vers divers outils d'analyse du génome, notamment le Navigateur de génome d'UCSC, un outil graphique permettant de visualiser une région spécifique d'un génome et une collection de «pistes» d'annotations alignées. Un autre outil du site Web, le navigateur de tables UCSC, fournit un accès pratique aux tables de la base de données MySQL sous-jacent aux annotations du navigateur de génome. Les deux navigateurs prennent en charge une fonctionnalité de suivi des annotations personnalisée qui permet aux utilisateurs de télécharger leurs propres données à des fins d'affichage et de comparaison (Karolchik *et al.*, 2010).

Méthode : Le lien <https://genome.ucsc.edu/> nous permet de visualiser la plateforme UCSC « UCSC *Genom Browser* » (figure 15).

Sur le bandeau de navigation, le menu déroulant et la zone de recherche nous permettent de sélectionner : le taxon, l'espèce et d'entrer le terme à rechercher. Nous avons opté par la recherche du symbole du gène. Des données par défaut sont affichées alors et un certain nombre de pistes de donnée.

On va simplifier l'affichage en masquant toutes les pistes de donnée en appuyant sur « hide all », puis on activera les pistes suivantes en cliquant sur pack : common SNPs \ ALL SNPs \ Flagged SNPs pour variation, et Old UCSC genes \ UCSC all events pour Genes. Puis on clique sur actualiser (refresh).

On obtient 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 ironiques. La sélection des SNP va se faire par la suite en cliquant sur tools puis sur table browser puis sur get output. Chaque « rs » que nous avons obtenu va nous permettre d'interroger les autres navigateurs comme dbvar.

The figure illustrates the workflow for searching SNPs on the UCSC Genome Browser. It includes the main navigation page, a detailed genomic track view, comparative genomics and variation filters, a list of SNP data, and the Table Browser interface for data extraction.

Figure 15 : Méthode de recherche des SNPs sur le navigateur UCSC

(<https://genome.ucsc.edu/>).

2.2.1.4. Outil DISGENET

Principe : DisGeNET (<http://www.disgenet.org>) est une plateforme de découverte contenant l'une des plus grandes collections publiques de gènes et de variantes associés aux maladies humaines. DisGeNET intègre des données provenant de référentiels d'experts, de catalogues GWAS, de modèles animaux et de la littérature scientifique. Les données DisGeNET sont annotées de manière homogène avec des vocabulaires contrôlés et des ontologies communautaires. De plus, plusieurs paramètres originaux sont fournis pour aider à hiérarchiser les relations génotype - phénotype. La version actuelle de DisGeNET contient 1134942 associations gène-maladie (GDA), entre 21671 gènes et 30170 maladies, troubles, traits et phénotypes humains cliniques ou anormaux, et 369 554 associations variante-maladie (VDA), entre 194515 variantes et 14 155 maladies, traits et phénotypes. (Piñero *et al.*, 2019).

Méthode : Le lien <https://www.disgenet.org/search> permet un accès rapide à la page d'accueil plate-forme de découverte DigestNet (figure16).

Il suffit de mettre le symbole du gène SOD2 dans la zone de recherche et tableau contenant un ensemble d'informations concernant les associations pathologiques est généré.

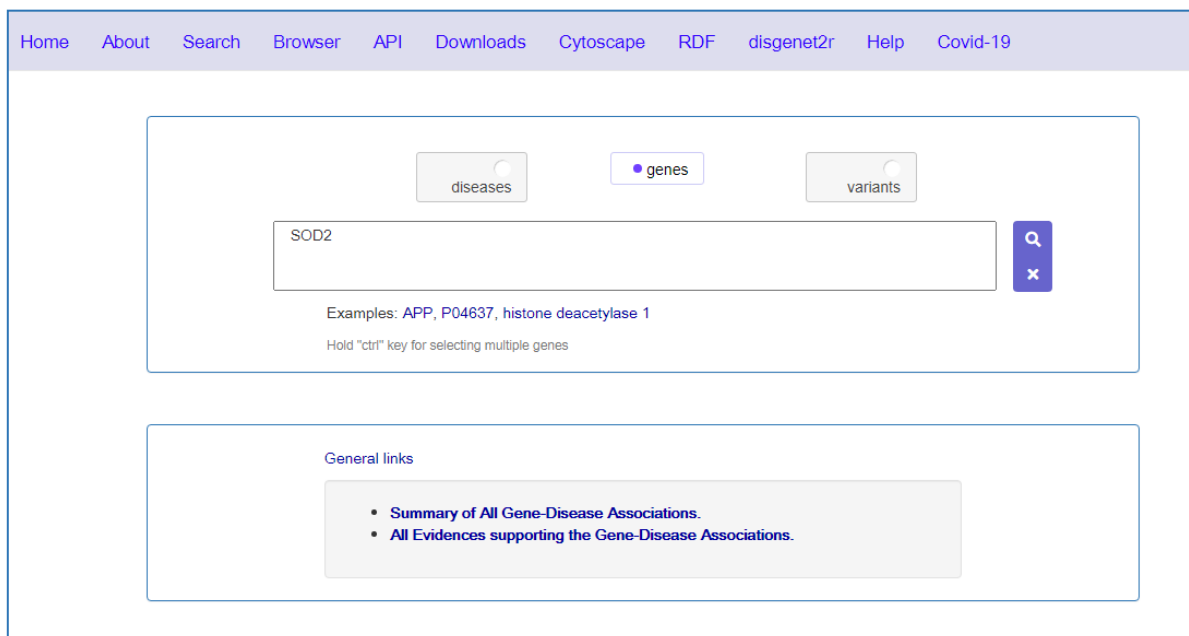


Figure16: Page d'accueil du site DigestNet (<http://www.disgenet.org/search>).

Partie III : Résultats et Discussions.

3. Résultats

3.1. NCBI

L'interrogation de la base de données « NCBI » nous a permis d'obtenir les informations associées au gène SOD2 « humain » (**tableau III**). Les résultats de la recherche montre que ce gène SOD2 humain est caractérisé par un profile polymorphique riche en SNPs.

Tableau III : Références Genbank « NCBI » du gène humain SOD2.

	NCBI
Nature	Nucléotide
Source	Homo sapiens (humain)
Organisme	<u>Homo sapiens</u>
Locus	NG_008729.3
Bp	90466 bp
RNA_m	Linéaire
Accession	NG_008729
Version (Séquence Reference de NCBI)	NG_008729.3
Cytogénétique localisation ou map	6q25.3
Synonyme	GCInc1; IPO-B; IPOB; Mn-SOD; MNSOD; MVCD
Nom	superoxyde dismutase 2, mitochondriale
Alias symbole (HGHC : HUGO Gene Nomenclature commette)	GCInc1
Gene groups	superoxyde dismutase
Nombre d'exons	10
Nb des SNPs	22075

➤ **Transcrits du gène SOD2**

Les résultats de l'interrogation de la base de données NCBI montrent que le gène SOD2 a été transcrit en 09 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**).

Tableau IV: les variantes de transcription du gène SOD2 de NCBI.

Variante de transcription	Transcript_ID	Longueur de variantes	Nombre d'exons	Exons codants	Emplacement
Variante 1	NM_000636.4	14 167 nt	05	05	Chromosome 6: 159,693,241-159,669,069
Variante 2	NM_001024465.3	997 nt	06	05	Chromosome6: 159,679,064-159,693,241
Variante 3	NM_001024466.3	880 nt	05	04	Chromosome 6: 159,679,064-159,693,241
Variante 4	NM_001322814.2	14 050 nt	04	04	Chromosome 6: 159,669,069-159,693,241
Variante 5	NM_001322815.2	13 987 nt	04	04	Chromosome 6: 159,669,069-159,693,241
Variante 6	NM_001322816.1	2 139 nt	02	02	Chromosome 6: 159,690,919-159,693,328
Variante 7	NM_001322817.2	2 365 nt	08	04	Chromosome 6: 159,679,064-159,762,281
Variante 8	NM_001322819.2	14 189 nt	05	04	Chromosome 6: 159,669,069-159,727,384
Variante 9	NM_001322820.2	14 169 nt	05	04	Chromosome 6: 159,669,069-159,726,950

➤ **Isoformes du gène SOD2**

Les résultats de l'interrogation de la base de données NCBI montrent que le gène SOD2 présente 05 isoformes. Chaque isoforme est décrit par le poids de résidu (acides aminées « aa », la charge, le nombre de résidu et l'identifiant de la protéine. L'isoforme présentant la plus longue chaîne d'acides aminées et le plus volumineux en fonction du poids moléculaire est l'isoforme A

Tableau V: les isoformes de la protéine SOD2.

Isoformes	Poids de résidu	Charge	Poids moléculaire	Nombre de résidus	Protéine ID
Isoforme A	111,487 g/mol	7,0	24.750,14 g/mol	222 aa	NP_000627.2 NP_001019636.1
Isoforme B	13,244 g/mol	6,0	20.723,66 g/mol	183 aa	NP_001019637.1 NP_001309743.1
Isoforme C	112,727 g/mol	6,5	18.261,84 g/mol	162 aa	NP_001309744.1
Isoforme D	112,664 g/mol	6,0	15.772,89 g/mol	140 aa	NP_001309745.1
Isoforme E	112,104 g/mol	5,0	19.730,37 g/mol	176 aa	NP_001309746.1 NP_001309748.1 NP_001309749.1

➤ **Résultats d'alignement Blastn**

Les résultats de l'alignement de la séquence FASTA du gène SOD2 sont représentés par la **figure 17**, et le **tableau VI, VII**.

L'identifiant de notre requête Alignement est **ID : NM_001024465.3** chez l'homme pour le superoxyde dismutase 2 (SOD2), transcript variant 2. L'alignement de la séquence nucléotidique a généré une longueur de 997 pb avec 134 hits de Blast contre 100 séquences d'espèces différentes. Nous avons retenus que ceux qui ont un score de similitude de 99% faisant référence à 4 hits de Blastn (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Tableau VI: Séquences produisant un alignement significatif.

	Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant 2, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	1799	1799	100%	0.0	100.00%	NM_001024465.3
<input checked="" type="checkbox"/>	PREDICTED: Pan paniscus superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant X3, mRNA	1687	1687	94%	0.0	99.58%	XM_008959502.2
<input checked="" type="checkbox"/>	PREDICTED: Gorilla gorilla gorilla superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant X2, mRNA	1672	1672	94%	0.0	99.26%	XM_031011831.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Homo sapiens superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant 7, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	1627	1627	91%	0.0	99.67%	NM_001322817.2
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Pongo abelii superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant X2, mRNA	1621	1621	94%	0.0	98.19%	XM_024247943.1
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Nomascus leucogenys superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant X2, mRNA	1589	1589	94%	0.0	97.06%	XM_003271759.4
<input type="checkbox"/>	PREDICTED: Hylobates moloch superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant X2, mRNA	1586	1586	94%	0.0	97.06%	XM_032161774.1

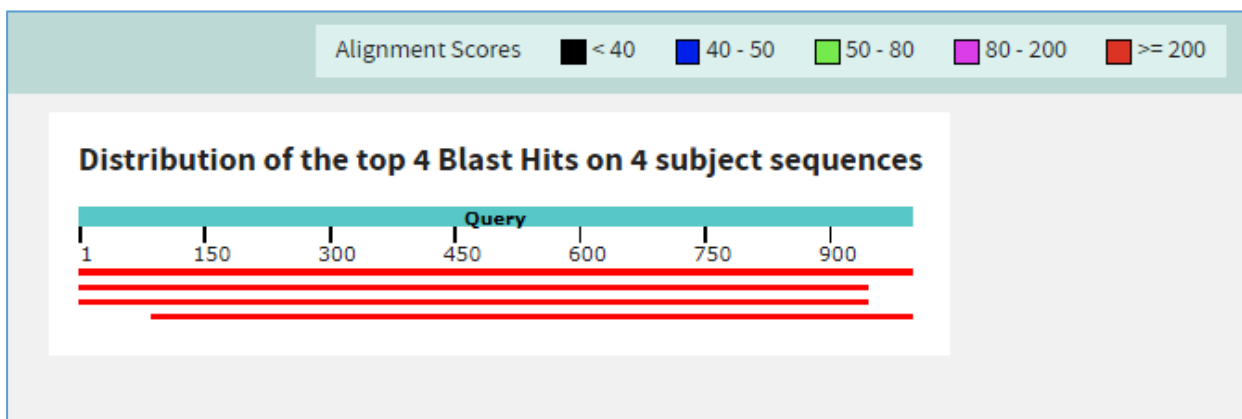


Figure 17: Résumé graphique de l'alignement (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Tableau VII: Description taxonomique des quatre meilleurs scores.

Description	Score	E value	Accession
Homo sapiens (human) [primates]			
	▼ Next	▲ Previous	◀ First
Homo sapiens superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant 2, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	1799	0.0	NM_001024465
Homo sapiens superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant 7, mRNA; nuclear gene for mitochondrial product	1627	0.0	NM_001322817
Pan paniscus (pygmy chimpanzee) [primates]			
	▼ Next	▲ Previous	◀ First
PREDICTED: Pan paniscus superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant X3, mRNA	1687	0.0	XM_008959502
Gorilla gorilla gorilla (western lowland gorilla) [primates]			
	▼ Next	▲ Previous	◀ First
PREDICTED: Gorilla gorilla gorilla superoxide dismutase 2 (SOD2), transcript variant X2, mRNA	1672	0.0	XM_031011831

➤ Variants NCBI

La recherche du polymorphisme du gène humain « SOD2 » par dbvar NCBI a généré 516 variants. En revanche seulement 58 études sont associées au gène « SOD2 » chez l’homme jusqu’à aujourd’hui (**figure 18**)(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>)

Study ID	Organism	Study type	Number of variant regions	Publication
nstd102	human	Case-Set	62493	
nstd37	human	Case-Set	20391	Miller et al. 2010
nstd101	human	Case-Set	3105	Kaminsky et al. 2011
estd231	human	Collection	7063	
nstd75	human	Case-Set	927	Wapner et al. 2012
estd208	human	Case-Set	81	Helbig et al. 2013
nstd11	human	Tumor vs. Matched-Normal	181	Walter et al. 2009
nstd175	human	Control Set	12745	Zook et al. 2020
nstd166	human	Control Set	304733	Collins et al. 2020
nstd183	human	Control Set	55675	

Study ID	Organism	Study type	Number of variant regions	Publication
nstd186	human	Control Set	39477	
nstd172	human	Control Set	4659	Deng et al. 2019
nstd167	human	Control Set	30218	Wenger et al. 2019
nstd174	human	Collection	38176	
nstd158	human	Collection	1621	Cleal et al. 2019
nstd152	human	Collection	103985	Chaisson et al. 2019
nstd168	human	Collection	16424	Levy-Sakin et al. 2019
nstd162	human	Collection	99810	Audano et al. 2019
estd233	human	Somatic	1026	
nstd145	human	Control Set	8237	Lu et al. 2017

Study ID	Organism	Study type	Number of variant regions	Publication
nstd140	human	Control Set	22644	Fan et al. 2017
nstd137	human	Collection	32954	Huddleston et al. 2016
nstd151	human	Case-Set	49339	Ruderfer et al. 2016
nstd130	human	Collection	39657	Leppa et al. 2016
nstd122	human	Case-Control	94923	Duyzend et al. 2015
estd219	human	Control Set	68825	Sudmant et al. 2015
estd229	human	Case-Control	16676	Fakhro et al. 2015
estd214	human	Control Set	61678	1000 Genomes Project Consortium et al. 2015
nstd113	human	Case-Set	9010	Polyak et al. 2015
nstd112	human	Collection	15012	Sudmant et al. 2015

Study ID	Organism	Study type	Number of variant regions	Publication
nstd99	human	Control Set	11116	Thareja et al. 2015
estd217	human	Control Set	40141	Besenbacher et al. 2015
nstd107	human	Control Set	8440	John et al. 2014
nstd100	human	Case-Control	70319	Coe et al. 2014
nstd106	human	Control Set	39678	Alsmadi et al. 2014
estd209	human	Control Set	471817	Pang et al. 2014
nstd73	human	Control Set	9109	Dogan et al. 2014
nstd82	Sumatran orangutan , human , eastern gorilla , Bornean orangutan , chimpanzee , western gorilla , pygmy chimpanzee	Control Set	28214	Sudmant et al. 2013
estd215	human	Control Set	28083	Boomsma et al. 2013
nstd80	human	Case-Set	1512	Boone et al. 2013

Study ID	Organism	Study type	Number of variant regions	Publication
estd201	human	Control Set	36558	Wong et al. 2013
estd199	human	Control Set	22531	1000 Genomes Project Consortium et al. 2012
nstd71	human	Control Set	45084	Xu et al. 2011
nstd54	human	Case-Control	81345	Cooper et al. 2011
estd188	human	Control Set	60247	Pinto et al. 2011
estd59	human	Control Set	228871	1000 Genomes Project Consortium et al. 2010
nstd67	human	Control Set	7950	Park et al. 2010
estd20	human	Control Set	20206	Conrad et al. 2009
estd197	human	Control Set	232775	McKernan et al. 2009
estd19	human	Control Set	4298	Ahn et al. 2009

Study ID	Organism	Study type	Number of variant regions	Publication
estd194	human	Control Set	504912	Bentley et al. 2008
estd192	human	Collection	61187	Forbes et al. 2008 , Forbes et al. 2010
nstd4	human	Control Set	2949	Perry et al. 2008
estd22	human	Control Set	780358	Levy et al. 2007
estd24	human	Control Set	1773	de Smith et al. 2007
estd1	human	Control Set	3340	Redon et al. 2006
nstd6	human	Control Set	415434	Mills et al. 2006
nstd128	human	Collection	1328521	Mallick et al. 2016

Figure 18 : Nombre d’étude cliniques des variantes du gène SOD2 chez l’homme (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>)

3.2. Usegalaxy

Notre analyse sur la plateforme Galaxy « Usegalaxy » nous a permis d’avoir les informations associées au gène SOD2 « humain ». Où elle nous a permis d’obtenir 05 exon qui ont le plus grand nombre de polymorphismes nucléotidique simples (SNP).

Le téléchargement les données des exons et SNPs sur la plateforme permis d’affiché une liste de 62 régions pour les exons et 338 régions pour le SNPs son présente dans des tableaux (Annexe I ; Annexe II), donc chaque ligne représente un exon (ou SNP); les trois premières colonnes sont l’emplacement génomique et la quatrième colonne contient le nom « ID » de l’exon (ou SNP).

➤ Trouver les exons avec le plus de SNP

Le résultat de la fusion de deux fichiers « Exon&snp » a permis d’obtenir 10 régions qui correspondent aux exons riches en SNP qui sont présentées dans le tableau VIII; les six premières colonnes correspondent aux exons, et les six dernières colonnes correspondent aux SNP tandis que la colonne 4 contient les ID d’exons et la colonne 10 contient les ID des SNP.

Tableau VIII : Les régions qui correspond les exons les plus de SNP.

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand	ThickStart	ThickEnd	ItemRGB	BlockCount	BlockSizes	BlockStarts
chr6	159692660	159692863	ENST00000538183.7_cds_3_0_chr6_159692661_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000367055.8_cds_4_0_chr6_159692661_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159692530	159692863	ENST00000546260.5_cds_3_0_chr6_159692531_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000367054.6_cds_3_0_chr6_159692661_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000444946.6_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000337404.8_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000545162.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159727265	159727357	ENST00000545162.5_cds_3_0_chr6_159727266_r	0	-	chr6	159727315	159727316	rs11752345	0	+
chr6	159692660	159692863	ENST00000535561.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159692463	159692863	ENST00000452684.2_cds_0_0_chr6_159692464_r	0	-	chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-

➤ **Compter le nombre de SNP par exon**

Tableau IX : Nombre de SNP par exon.

1	2
ENST00000337404.8_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000367054.6_cds_3_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000367055.8_cds_4_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000444946.6_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000452684.2_cds_0_0_chr6_159692464_r	1
ENST00000535561.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000538183.7_cds_3_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000545162.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000545162.5_cds_3_0_chr6_159727266_r	1
ENST00000546260.5_cds_3_0_chr6_159692531_r	1

➤ **Trier les exons par nombre de SNP**

Tableau X : Classement des exons par nombre de SNP.

1	2
ENST00000337404.8_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000367054.6_cds_3_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000367055.8_cds_4_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000444946.6_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000452684.2_cds_0_0_chr6_159692464_r	1
ENST00000535561.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000538183.7_cds_3_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000545162.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000545162.5_cds_3_0_chr6_159727266_r	1
ENST00000546260.5_cds_3_0_chr6_159692531_r	1

➤ **Sélectionnez les cinq premiers exons**

Tableau XI : Les cinq premiers exons.

1	2
ENST00000337404.8_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000367054.6_cds_3_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000367055.8_cds_4_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000444946.6_cds_2_0_chr6_159692661_r	1
ENST00000452684.2_cds_0_0_chr6_159692464_r	1

➤ Récupération des informations d'exon

Tableau XII : Les cinq exons qui ont le plus grand nombre de SNP.

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand
chr6	159692660	159692863	ENST00000337404.8_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000367054.6_cds_3_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000367055.8_cds_4_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000444946.6_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159692463	159692863	ENST00000452684.2_cds_0_0_chr6_159692464_r	0	-

➤ Affichage des données dans le navigateur génomique UCSC

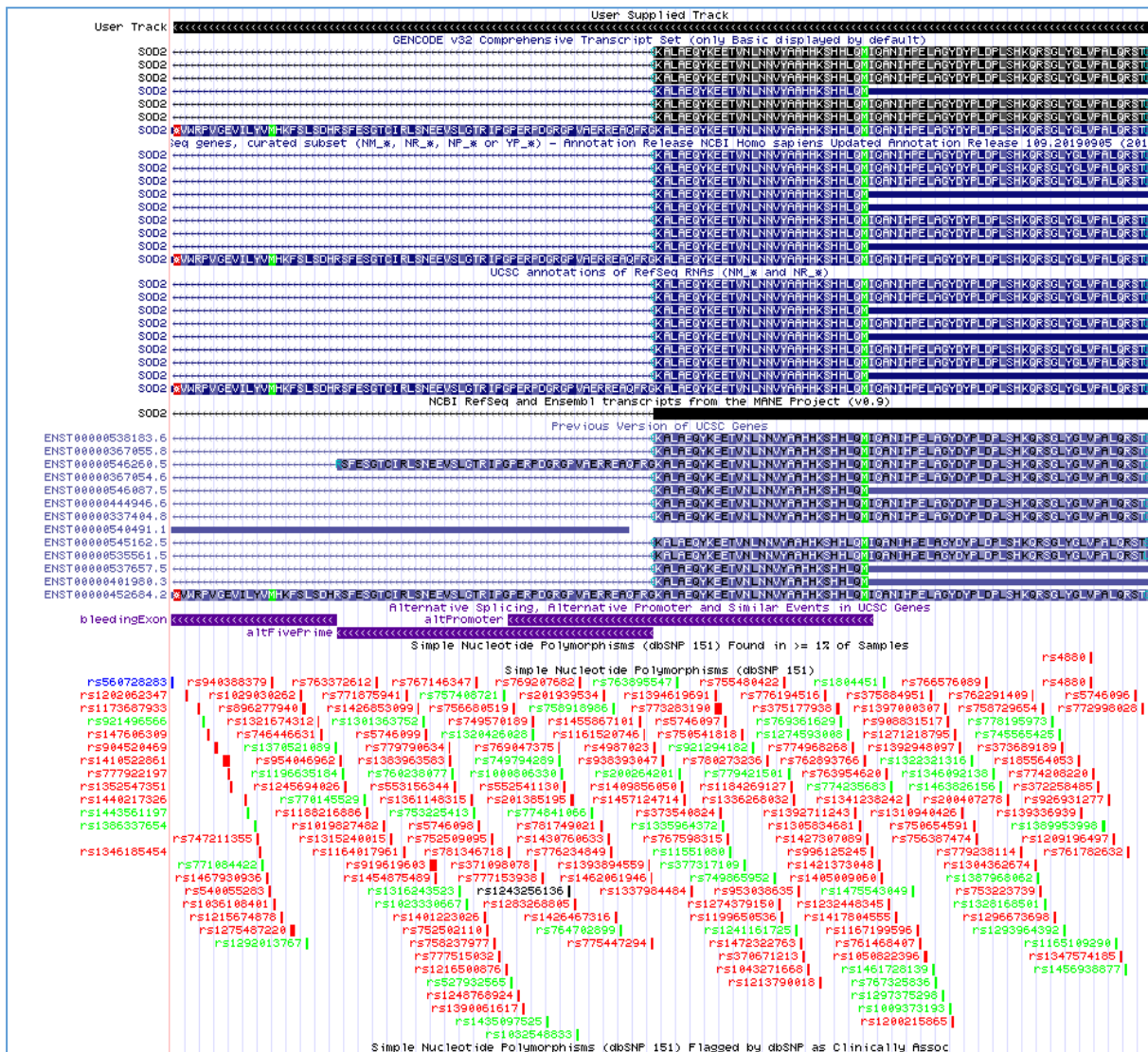


Figure 19 : Visualisation nos données dans le navigateur génomique UCSC.

3.3. UCSC génome browser

Pour avoir la liste des SNPs on a commencé d'abord par répertorier le gène SOD2 ; les résultats représentent toutes les formes connues de ce gène. Nous avons choisi celles concernant SOD2 de l'*Homo Sapiens*, auxquelles on accède par le biais du lien : SOD2 (ENST00000367055.8) à chr6: 159679064-159693234 - Homo sapiens superoxyde dismutase 2 (SOD2), variante de transcription 2, ARNm. (De RefSeq NM_001024465). On obtient la localisation chromosomique (fig 20) et tous les variations existantes dans ce gène, des listes des SNPs sont apparues, liste des SNPs communs ; liste Flagged SNPs et liste de tous les SNPs par Génome Browser (Fig 21 ,22).

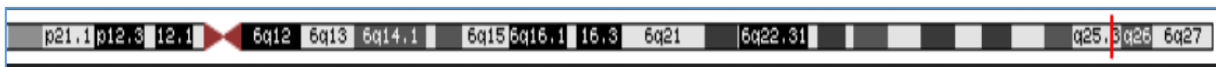


Figure 20 : Localisation chromosomique du gène SOD2 (6p25.3).

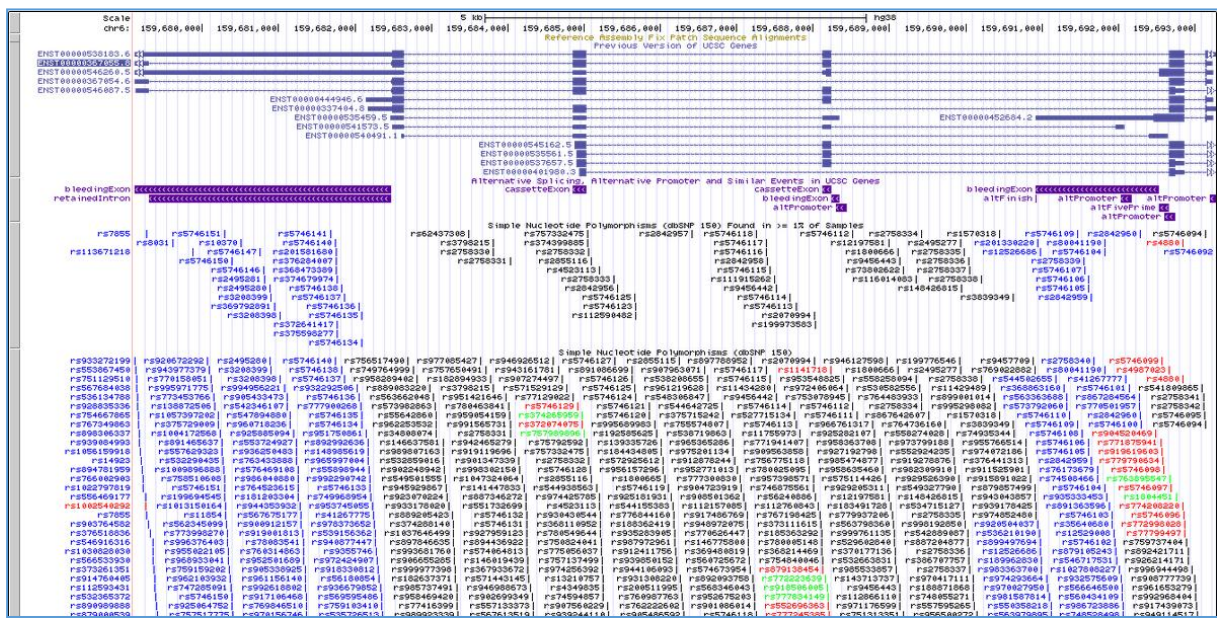


Figure 21 : La liste de tous les SNPs positionnés sur le gène SOD2 via Génome Browser (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks>).



Figure 22 : Les listes des SNPs dans UCSC.

- ✓ La première ligne représente les SNPs communs $\geq 1\%$ MAF qui sont mappés en un seul emplacement.
- ✓ La deuxième ligne représente tous les SNPs de dbSNP mappés en un seul emplacement.

Dans la section *Options* de coloration de la page de contrôle des pistes, les termes de la fonctions ont regroupés en plusieurs catégories, illustrées ici avec des couleurs par défaut (voir **Annexe IV**).

3.4. DISGENET

L’interrogation de la base de données DISGENET nous a permis d’obtenir le tableau **XIII** qui présent les pathologies associées aux SOD2 et le tableau **XIV** présent les variations associées aux SOD2.

Tableau XIII : Pathologies associées aux gènes SOD2.

Disease ↕	Type ↕	Disease Class ↕	Semantic Type ↕	N. genes _d ↕	N. SNPs _d ↕
↕ Congestive heart failure	disease	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	1760	165
↕ Heart failure	disease	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	1499	201
↕ Hypertensive disease	group	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	2322	1085
↕ Myocardial Infarction	disease	Pathological Conditions, Sig...	Disease or Syndrome	1800	680
↕ Cardiomyopathy, Dilated	group	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	512	509
↕ Aortic Aneurysm, Abdomi...	disease	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	586	90
↕ Reperfusion Injury	disease	Pathological Conditions, Sig...	Injury or Poisoning	300	
↕ Diabetes Mellitus, Experi...	disease	Nutritional and Metabolic Dis...	Experimental Model of ...	522	
↕ Respiratory Distress Syn...	disease	Respiratory Tract Diseases	Disease or Syndrome	434	60
↕ Neoplasms	group	Neoplasms	Neoplastic Process	10161	1644
↕ Breast Carcinoma	disease	Neoplasms; Skin and Conne...	Neoplastic Process	6776	2793
↕ Malignant neoplasm of br...	disease	Neoplasms; Skin and Conne...	Neoplastic Process	6941	3417
↕ Malignant Neoplasms	group	Neoplasms	Neoplastic Process	8621	1641
↕ Malignant neoplasm of pr...	disease	Neoplasms; Male Urogenital ...	Neoplastic Process	4502	1082
↕ Diabetes Mellitus, Non-In...	disease	Nutritional and Metabolic Dis...	Disease or Syndrome	3134	2672
↕ Neoplasm Metastasis	phenotype	Pathological Conditions, Sig...	Neoplastic Process	6385	327
↕ Mammary Neoplasms	group	Neoplasms; Skin and Conne...	Neoplastic Process	2780	385

Tableau XIV : Les variations associées aux gènes SOD2.

Variant ↕	DSI _d ↕	DPI _d ↕	Chr ↕	Position ↕	Consequence ↕	Alleles ↕	Class ↕	AF _{EXOME} ↕	AF _{GENOME} ↕	Disease ↕	Disease Class ↕
↕ rs6912979			6	159699767	intron variant	T/C	snv		0.27	↕ Age at menop...>	
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Prostate carci...>	Neoplasms; Male...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Malignant ne...>	Neoplasms; Male...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Breast Carcin...>	Neoplasms; Skin...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Malignant ne...>	Neoplasms; Skin...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Malignant ne...>	Neoplasms; Resp...>
↕ rs963038635	0.590	0.800	6	159692720	missense variant	G/A/T	snv	8.0E-06		↕ Schizophrenia	Mental Disorders
↕ rs963038635	0.590	0.800	6	159692720	missense variant	G/A/T	snv	8.0E-06		↕ Drug-induced...>	Pathological Con...>
↕ rs963038635	0.590	0.800	6	159692720	missense variant	G/A/T	snv	8.0E-06		↕ Tardive Dyski...>	Pathological Con...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Carcinoma of ...>	Neoplasms; Resp...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Primary malig...>	Neoplasms; Resp...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Diabetes Mell...>	Nutritional and M...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Diabetes Mell...>	Nutritional and M...>
↕ rs963038635	0.590	0.800	6	159692720	missense variant	G/A/T	snv	8.0E-06		↕ Breast Carcin...>	Neoplasms; Skin...>
↕ rs963038635	0.590	0.800	6	159692720	missense variant	G/A/T	snv	8.0E-06		↕ Malignant ne...>	Neoplasms; Skin...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Coronary hea...>	Cardiovascular Di...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Diabetes	Endocrine Syste...>
↕ rs4880	0.500	0.840	6	159692840	missense variant	A/G	snv	0.48	0.47	↕ Liver carcinoma	Digestive System...>
↕ rs1261281771	0.925	0.080	6	159688191	missense variant	C/G	snv		7.0E-06	↕ Amyotrophic...>	Nutritional and M...>

4. Discussion

Il faut rappeler que l'organisme humain a développé un système de défense contre les agents agressifs qui sont les enzymes antioxydantes. Par conséquent, le rôle des enzymes antioxydantes est crucial dans la régulation du métabolisme et la défense antioxydante.

Rappelons aussi, que notre étude a été réalisée pour étudier le polymorphisme du gène superoxyde dismutase 2 (SOD2) ou MnSOD ou SOD mitochondriale et son association aux cancers chez l'homme en utilisant les bases de données génomiques et les outils bioinformatique open source. Pour cela nous avons cherché les différents types de cancer associés à la SOD2.

MnSOD est une enzyme mitochondriale qui convertit le radical superoxyde O_2^- en H_2O_2 et joue un rôle essentiel dans les cellules humaines. Des études ont révélé que l'expression aberrante du MnSOD est impliquée dans de nombreux types de cancers. Le gène codant pour le superoxyde dismutase de manganèse (gène *SOD2* ; locus 6q25) a un 47C > T polymorphisme nucléotidique unique (SNP; ID: rs4880) synthétisant le MnSOD avec différentes activités. Parce que ce SNP représente une modification de la séquence de ciblage mitochondrial N-terminal de l'Alanine (Ala; codon GCT) en Valine (Val; codon GTT) à la position 9 du peptide signal MnSOD (mutation de la protéine Ala-9Val) (Rosenblum *et al.*, 1996).

L'étude de Wang a indiqué que le polymorphisme *MnSOD* Val16Ala était significativement associé à un risque global accru de cancer. Des méta-analyses antérieures ont également évalué l'association du polymorphisme *MnSOD* Val16Ala et sa susceptibilité au cancer (wang *et al.*, 2018). L'étude réalisée par Kang a analysé le polymorphisme de la *MnSOD* (Val16Ala) et son association au risque d'avoir un cancer. Cette analyse a regroupé 52 études portant sur 26 865 cas et 32 464 témoins, dans lesquelles aucune association significative n'a été trouvée entre ce polymorphisme et le risque global de cancer (Kang *en* 2015).

Les polymorphismes mononucléotidiques peuvent être utilisés comme un outil pour étudier les variations génétiques et la susceptibilité aux maladies. Un certain nombre de polymorphismes dans le gène *SOD2* ont été cités le polymorphisme le plus recherché correspond à la référence snip (rs4880 C / T) avec une signification fonctionnelle. En particulier, il a été rapporté que l'allèle T du polymorphisme C / T rs4880 dans le gène *SOD2* diminue l'efficacité de la protéine SOD2 (MnSOD) contre le stress oxydatif selon Taş et coll. en 2019, le variant T diminue la formation de la protéine MnSOD dans sa forme active dans la matrice mitochondriale. L'association entre le polymorphisme d'Ala16Val du gène de la *SOD2* et le cancer ont fait l'objet de recherches approfondies. L'allèle Val et le génotype Val / Val ont été associés à un risque accru de cancer du poumon et de la vessie, tandis que l'allèle Ala a été associé à un risque accru de cancer du sein, de la prostate et les cancers de l'ovaire (Taş *et al.*, 2019).

D'après nos résultats, nous avons trouvé que le gène de SOD2 humain est caractérisé par un profil polymorphique riche en SNP. Tandis que plus de 22075SNPs de la SOD2 ou MnSOD ont été répertoriés par les bases de données NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov) dans différentes régions du gène de la SOD2 chez l'homme.

Nous constatons que le [rs4880](#) (SNP, [NM_001024465.2: c.47T>C](#)), d'origine germinale et localisé dans l'exon 2 du gène de la SOD2 (MnSOD) présente une association avec un facteur de risque élevé de cancer. C'est le polymorphisme le plus étudié. Cependant, le gène SOD2 est constitué de cinq (5) exons et 4 introns. Chaque région ou position du gène (5'UTR, Promoteur, intron exon, 3'UTR) peut présenter plusieurs polymorphismes dans des positions différentes. Ces polymorphismes dépendent de la susceptibilité de chaque individu dans une population donnée.

Une diminution des activités des enzymes antioxydantes comme la catalase et la SOD2 n'impliquent pas seulement des mutations de l'ADN, mais peuvent être dues à des changements épigénétiques et / ou à des facteurs environnementaux. En conséquence, un facteur environnemental pourrait déclencher ou réguler les processus pathogènes du diabète de type 1. Un polymorphisme de la MnSOD 47C/T antioxydant enzymes associées à d'autres polymorphismes de la SOD2 peut être l'origine de l'accumulation du H₂O₂ et de la dérégulation de plusieurs voies de signalisations liées à l'inhibition de transcription du gène SOD2. En conséquence, l'accumulation des radicaux libres va augmenter le risque de diabète et ses complications (Eddaikra et Touil-Boukoffa, 2020).

Discussion

It should be remembered that the human body to develop a defense system against aggressive agents which are antioxidant enzymes. Therefore, the role of antioxidant enzymes is crucial in the regulation of metabolism and antioxidant defense.

It should also be remembered that our study was carried out to study the polymorphism of the mitochondrial superoxide dismutase 2 (SOD2) or MnSOD or SOD gene and its association with cancer in humans using genomic databases and open source bioinformatics tools. For this we looked for the different types of cancer associated with SOD2.

MnSOD is a mitochondrial enzyme that converts the superoxide radical O_2^- to H_2O_2 and plays an essential role in human cells. Studies have shown that aberrant expression of MnSOD is involved in many types of cancer. The gene encoding manganese superoxide dismutase (SOD2 gene; locus 6q25) has a 47C > T single nucleotide polymorphism (SNP; ID: rs4880) synthesizing MnSOD with different activities. Because this SNP represents a modification of the mitochondrial N-terminal targeting sequence from Alanine (Ala; GCT codon) to Valine (Val; GTT codon) at position 9 of the MnSOD signal peptide (mutation of the Ala-9Val protein) ([Rosenblum and al., 1996](#)).

Wang's study indicated that the MnSOD Val16Ala polymorphism was significantly associated with an overall increased risk of cancer. Previous meta-analyzes have also evaluated the association of the MnSOD Val16Ala polymorphism and its susceptibility to cancer ([wang and al., 2018](#)). The study by Kang analyzed the polymorphism of MnSOD (Val16Ala) and its association with the risk of getting cancer. This analysis brought together 52 studies involving 26,865 cases and 32,464 controls, in which no significant association was found between this polymorphism and the overall risk of cancer ([Kang in 2015](#)).

Single nucleotide polymorphisms can be used as a tool to study genetic variation and disease susceptibility. A number of polymorphisms in the SOD2 gene have been cited the most searched polymorphism corresponds to the reference snip (rs4880 C / T) with functional significance. In particular, it has been reported that the T allele of the rs4880 C / T polymorphism in the SOD2 gene decreases the efficiency of the SOD2 protein (MnSOD) against oxidative stress according to Taş and al in 2019, the T variant decreases the formation of the MnSOD protein in its active form in the mitochondrial matrix. The association between the Ala16Val polymorphism of the SOD2 gene and cancer has been the subject of extensive research. The Val allele and the Val / Val genotype have been associated with an increased risk of lung and bladder cancer, while the Ala allele has been associated with an increased risk of breast, prostate and cancers. of the ovary (Taş *and al.*, 2019).

Based on our results, we have found that the human SOD2 gene is characterized by a polymorphism profile characterized by a very high number of SNPs. While more than 22075SNPs of SOD2 or MnSOD have been listed by NCBI databases (www.ncbi.nlm.nih.gov) in different regions of the SOD2 gene in humans.

We find that [rs4880](#) (SNP, [NM_001024465.2: c.47T>C](#)), of germinal origin and located in exon 2 of the SOD2 gene (MnSOD), is associated with a high risk factor for cancer of different types. It is the most studied polymorphism. However, the SOD2 gene consists of five (5) exons and 4 introns. Each region or position of the gene (5'UTR, Promoter, intron exon, 3'UTR) can exhibit several polymorphisms in different positions. These polymorphisms depend on the susceptibility of each individual in a given population.

Decreased activities of antioxidant enzymes like catalase and SOD2 not only involve DNA mutations, but may be due to epigenetic changes and / or environmental factors. As a result, an environmental factor could trigger or regulate the pathogenic processes of type 1 diabetes. A polymorphism of the MnSOD 47C / T antioxidant enzymes associated with other polymorphisms of SOD2 may be the cause of the accumulation of H₂O₂ and deregulation of several signaling pathways linked to the inhibition of transcription of the SOD2 gene. Consequently, the accumulation of free radicals will increase the risk of diabetes and its complications (Eddaikra and Touil-Boukoffa, 2020).

Conclusion

Il est bien établi aujourd'hui que la plupart des enzymes impliquées dans la défense contre le stress oxydatif sont polymorphes. Une diminution des activités des enzymes antioxydantes comme la SOD2 n'impliquent pas seulement des mutations de l'ADN, mais peuvent être dues à des facteurs environnementaux. En conséquence, un facteur environnemental pourrait déclencher ou réguler les processus pathogènes du cancer

Grace à l'analyse bioinformatique nous avons pu déterminer les polymorphismes les plus associés au cancer. L'un des polymorphismes le plus étudié en association pathologique est le rs 4880 (C47T) du gène SOD2.

Nous pouvons suggérer qu'une faible expression de la MnSOD est corrélée à un taux élevé de croissance de cellules tumorales et aux capacités invasives et métastatiques des cellules tumorales. En revanche, une teneur élevée en MnSOD est associée à une diminution de la capacité invasive et métastatiques des cellules tumorales médié par une augmentation de la défense antioxydante contre les radicaux libres responsable de la toxicité cellulaire.

Il semble que le polymorphisme C47T du gène SOD2 est un marqueur intéressant de la susceptibilité et le risque au cancer de la plupart des tumeurs.

Ces résultats pourraient permettre de comprendre le mécanisme de défense antioxydante contre le cancer et envisager des traitements en tenant compte de la susceptibilité pour le cancer.

La bioinformatique est en effet un outil essentiel dans l'identification des SNPs et la prédiction de la fonction du gène SOD2 et sa relation avec le cancer.

Références bibliographiques

-
- Agrawal, L.; Louboutin, JP.; Reyes, BAS.; VanBockstaele, EJ. ; Strayer, DS « **Administration de gènes enzymatiques antioxydants pour se protéger de l'apoptose neuronale induite par le VIH-1 gp120** » *Gene Ther.*, 13 (23) (2006), p. 1645 – 1656
 - Bafana, A., Dutt, S., Kumar, S et Ahuja, PS « **Superoxyde dismutase: une perspective industrielle** ». *Crit. Rev. Biotechnol.* 31 (2011) 65–76.
 - Baudin, B.. « **Stress oxydant et protections antioxydantes** ». *Revue Francophone Des Laboratoires* , (522) (2020), 22-30.
 - Becuwe, P., Ennen, M., Klotz, R., Barbieux, C., et Grandemange, S. « **Superoxyde dismutase de manganèse dans le cancer du sein: des mécanismes moléculaires de la régulation des gènes à la signification biologique et clinique** ». *Biologie et médecine radicalaires gratuites*. (2014) Elsevier Inc.
 - Borrelli, A., Schiattarella, A., Bonelli, P., Tuccillo, F.M., Buonaguro, F.M., Mancini, A. « **Le rôle fonctionnel du MnSOD comme biomarqueur de maladies humaines et le potentiel thérapeutique d'une nouvelle isoforme d'un MnSOD recombinant humain** », *Biomed. Res. Int.* (2014) 476789.
 - Bresciani, G., da Cruz, IBM et González-Gallego, J.. « **Superoxyde dismutase de manganèse et modulation du stress oxydatif** ». Dans *Advances in Clinical Chemistry* (2015) (Vol. 68, pp. 87–130). Academic Press Inc.
 - Carew, J.S.; Huang, P. « **Défauts mitochondriaux dans le cancer** ». *Mol. Cancer* 1 (2002) p. 1–12.
 - Del Maestro, R.; McDonald, W. « **Localisation subcellulaire des superoxyde dismutases, de la glutathion peroxydase et de la catalase dans le développement du cortex cérébral du rat** ». *Mech. Aging Dev.* 48:15–31; 1989.
 - Dhar, SK et St. Clair, DK. « **Régulation de la superoxyde dismutase du manganèse et cancer** ». *Biologie et médecine radicalaires gratuites*. (2012)
 - Eddaikra, A., & Touil Boukoffa, C.. « **Polymorphisme des enzymes antioxydantes MnSOD 47C / T et diabète de type 1** ». In *Diabetes* (2020) (pp. 107–115).
 - Eddaikra, A., Amroun, H., Raache, R., Galleze, A., Abdallah-Elhadj, N., Azzouz, M., Attal, N.. « **Les variables cliniques et l'origine ethnique peuvent être influencées par le polymorphisme des enzymes antioxydantes CAT-262C / T et MnSOD 47C / T dans le diabète de type 1 algérien sans complications** ». *Gene*, 670, (2018)182–192.

-
- Emerit, I. « **Espèces réactives de l'oxygène, mutation chromosomique et cancer: rôle possible des facteurs clastogènes dans la cancérogenèse** » *Radic gratuit*. Biol. Med. , 16 (1994), pp. 99 – 109
 - Ennen,M.;Minig,V.;Grandemange,S.;Touche,N.;Merlin,J.L.;Besancenot, V.;Brunner,E.; Domenjoud,L.; Becuwe,P. “**Regulation of high basal expression of manganese superoxide dismutase gene in aggressive breast cancer cells**”. *Free Radical Biol.Med.* 50 (2011), p. 1771–1779.
 - Feig, DI., Reid, TM., Loeb, LA « **Espèces réactives de l'oxygène dans la tumorigenèse** » *Cancer Res.* , 54 (1994) , p. 1890 – 1894
 - Forsberg, L., Lyrenäs, L., de Faire, U., Morgenstern, R. « **Un polymorphisme de substitution C-T fonctionnel commun dans la région du promoteur du gène de la catalase humaine influence la liaison du facteur de transcription, la transcription du gène rapporteur et est corrélé aux niveaux de catalase sanguine** ». *Free Radic. Biol.Med.* 30 (2001), 500-505.
 - Fosslien,E. « **Morphogenèse du cancer: rôle de l'échec mitochondrial** ». *Ann. Clin. Lab. Sci.* 38 (2008) ,307–330.
 - Frezza,C.;Gottlieb,E. « **Mitochondries dans le cancer: pas seulement des témoins innocents** ». *Semin. CancerBiol.* 19 (2009), 4–11.
 - Gonzalez-Gallego, J., Garcia-Mediavilla, M.V., Sanchez-Campos, S., Tunon, M.J., « **Polyphénols de fruits, immunité et inflammation** », *Br. J. Nutr.* 104 (Suppl. 3) (2010) S15–S27.
 - Huang, Y.; He, T.; Domann, F. E. « **Une diminution de l'expression de la superoxyde dismutase de manganèse dans les cellules transformées est associée à une méthylation accrue de la cytosine du gène SOD2** ». *DNA Cell Biol.* 18 (1999), 643–652.
 - Idelchik, M. del PS, Begley, U., Begley, TJ, & Melendez, JA. « **Contrôle ROS mitochondrial du cancer** ». *Séminaires en biologie du cancer*. Presse académique. (2017).
 - Johnson, F. et Giulivi, C. « **Les superoxyde dismutases et leur impact sur la santé humaine** ». *Aspects moléculaires de la médecine*. (2005) .
 - Kim, H.P.;Roe,J.H.;Chock,P.B.;Yim,M.B. « **Activation transcriptionnelle du gène de la superoxyde dismutase de manganèse humaine médiée par l'acétate de tétradécanoyl-phorbol** ». *J. Biol.Chem.* 274 (1999) 37455–37460.

-
- Maehara,K.; Hasegawa,T.; Xiao,H.; Takeuchi,A.; Abe,R.; Isobe,K. « **L'interaction coopérative des sites de liaison NF-kappaB et C / EBP est nécessaire pour la transcription du gène de la superoxyde dismutase de manganèse médiée par le lipopolysaccharide et l'interféron-gamma** ». FEBS Lett. 449 (1999),115–119.
 - Matés JM « **Effets des enzymes antioxydantes sur le contrôle moléculaire de la toxicologie des espèces réactives de l'oxygène Toxicologie** », 153 (2000), 83 – 104.
 - McAtee, BL., Yager, JD. « **Superoxyde dismutase de manganèse: effet du polymorphisme ala16val sur les taux de protéines, d'activité et d'ARNm dans les lignées cellulaires de cancer du sein humain et les fibroblastes embryonnaires de souris transfectés de manière stable** » Mol. Cellule. Biochem. 335 (2010), 107 – 118.
 - McCord JM, Fridovich I. «**Superoxyde dismutase: les vingt premières années (1968-1988)** ». Free Radic Biol Med.;5(5) (1988),363-9.
 - Meyrick,B.; Magnuson,M.A . « **Identification et caractérisation fonctionnelle du promoteur de la superoxyde dismutase bovine de manganèse** ». Am. J.Respir.Cell Mol. Biol. 10 (1994) 113–121.
 - Miao, L. ,DK St Clair « **Régulation des gènes de la superoxyde dismutase: implications dans la maladie** ». Radic gratuit. Biol. Med. , 47 (2009), pp. 344 – 356.
 - Nahon, P.; Sutton, A.; Rufat, P.; Zioli, M.; Akouche, H.; Laguillier, C. ; Charnaux N.; Ganne-Carrié, N.; Grando-Lemaire, V.; N'Kontchou, G.; Trinchet, JC.; Gattegno, L.; Pessayre, D.; Beaugrand, M. « **Les polymorphismes de la myéloperoxydase et de la superoxyde dismutase 2 comodulent le risque de carcinome hépatocellulaire et de décès dans la cirrhose alcoolique** » Hépatologie, 50 (2009), p. 1484 – 1493.
 - Nelso,K.K.; Ranganathan,A.C.; Mansouri,J.; Rodriguez,A.M.; Providence, K. M.; Rutter,J.L.; Pumiglia,K.; Bennett,J.A.; Melendez,J.A. « **L'activité élevée de Sod2 augmente l'expression de la métalloprotéinase de la matrice: preuve de l'implication du peroxyde d'hydrogène endogène dans la régulation des métastases** ». Clin. Cancer Res., 9 (2003) , pp. 424 – 432.
 - Nyuyen,D.X.; Bos,P.D.; Massague,J. « **Métastases: de la dissémination à la colonisation spécifique d'organe** ». Nat. Rev.Cancer 9 (2009) 274–284.
 - Qi X, Lewin AS, Sun L, Hauswirth WW, Guy J « **Le transfert de gène SOD2 protège contre la neuropathie optique induite par une déficience du complexe I** ». Ann Neurol *American Journal of Ophthalmology* Vol. 138 Numéro 6 (56) (2004), 182–191

-
- Semenza, G.L.; Artenov, D.; Bedi, A.; Bhujwalla, Z.; Chiles, K.; Feldser, D.; Laughner, E.; Ravi, R.; Simons, J.; Taghavi, P.; Zhong, H. « **Le métabolisme dans les tumeurs: 70 ans plus tard** ». Novartis Found.Symp. 240 (2001), 251–260.
 - Sena, LA, et Chandel, NS. « **Rôles physiologiques des espèces d'oxygène réactives mitochondriales** ». *Cellule moléculaire*. Cell Press (2012).
 - Silva, SN. ; Cabral, MN. ; Bezerra de Castro, G. ; Pires, M. ; Azevedo, AP. ; Manita, I. ; Pina, JE. ; Rueff, J. ; Gaspar J. « **Risque de cancer du sein et polymorphismes dans les gènes impliqués dans le métabolisme des œstrogènes (CYP17, HSD17β1, COMT et MnSOD): rôle protecteur possible du polymorphisme du gène MnSOD Val / Ala et Ala / Ala chez les femmes qui n'ont jamais allaité** » *Oncol. Rép.* , 16 (2006), p. 781 – 788.
 - Slanger, TE. ; Chang-Claude, J. ; Wang-Gohrke, S. « **Polymorphisme de la superoxyde dismutase de manganèse Ala-9Val, modificateurs environnementaux et risque de cancer du sein dans une population allemande** » *Cancer Causes Control* , 17 (2006), p. 1025 – 1031.
 - Smith, M.; Turner, B.M.; Tanigaki, N.; Hirschorn, K. « **Localisation régionale des chromosomes HLA, ME et MnSOD6** ». *Cell Genet.* 22 (1978), 428–433.
 - Sun, WG; Weydert, CJ; Zhang, Y ; Yu, L. ; Liu, J. ; Spitz, DR ; Cullen, JJ; Oberley, LW « **Le superoxyde améliore la combinaison antitumorale d'AdMnSOD Plus BCNU dans le cancer du sein** ». *Cancers (Basel)*, 2 (2010), 68–87.
 - Taş, A., Siliğ, Y., Pinarbaşı, H., & Gürelik, M. « **Rôle du polymorphisme SOD2 ala16Val dans les tumeurs cérébrales primitives** ». *Biomedical Reports*, (2019). 10(3), 189–194.
 - WAINSTEN, J. « **Le Larousse Médical. Paris : Larousse** ». (2009).
 - Warburg, O. « **Sur l'origine des cellules cancéreuses** ». *Science* 123 (1956) 309–314.
 - Zelko, IN, Mariani, TJ, et Folz, RJ « **Famille multigène de la superoxyde dismutase: comparaison des structures des gènes CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2) et EC-SOD (SOD3), évolution et expression** ». *Biologie et médecine radicalaires gratuites*. Elsevier Inc. (2002).
 - Zhu, C. H.; Huang, Y.; Oberley, L. W.; Domann, F. E. « **Une famille de protéines AP-2 régule à la baisse l'expression de la superoxyde dismutase de manganèse** ». *J. Biol. Chem.* **276** (2001) 14407–14413.

Liste des outils

- NCBI :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- BLAST :<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
- UCSC :<https://genome.ucsc.edu/>
- Galaxy :<https://usegalaxy.org/>
- Digenet :<https://www.disgenet.org/search>
- dbVar :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>

Annexes

Annexe I

➤ Tableaux des Exon

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand
chr6	159682492	159682638	ENST00000538183.7_cds_0_0_chr6_159682493_r	0	-
chr6	159684853	159685033	ENST00000538183.7_cds_1_0_chr6_159684854_r	0	-
chr6	159688125	159688242	ENST00000538183.7_cds_2_0_chr6_159688126_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000538183.7_cds_3_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159693144	159693167	ENST00000538183.7_cds_4_0_chr6_159693145_r	0	-
chr6	159682492	159682638	ENST00000367055.8_cds_1_0_chr6_159682493_r	0	-
chr6	159684853	159685033	ENST00000367055.8_cds_2_0_chr6_159684854_r	0	-
chr6	159688125	159688242	ENST00000367055.8_cds_3_0_chr6_159688126_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000367055.8_cds_4_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159693144	159693167	ENST00000367055.8_cds_5_0_chr6_159693145_r	0	-
chr6	159688172	159688242	ENST00000546260.5_cds_2_0_chr6_159688173_r	0	-
chr6	159692530	159692863	ENST00000546260.5_cds_3_0_chr6_159692531_r	0	-
chr6	159693144	159693167	ENST00000546260.5_cds_4_0_chr6_159693145_r	0	-
chr6	159682492	159682638	ENST00000367054.6_cds_1_0_chr6_159682493_r	0	-
chr6	159684853	159685033	ENST00000367054.6_cds_2_0_chr6_159684854_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000367054.6_cds_3_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159693144	159693167	ENST00000367054.6_cds_4_0_chr6_159693145_r	0	-
chr6	159682492	159682638	ENST00000546087.5_cds_1_0_chr6_159682493_r	0	-
chr6	159684853	159685033	ENST00000546087.5_cds_2_0_chr6_159684854_r	0	-
chr6	159688125	159688242	ENST00000546087.5_cds_3_0_chr6_159688126_r	0	-
chr6	159692660	159692748	ENST00000546087.5_cds_4_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159682492	159682638	ENST00000444946.6_cds_0_0_chr6_159682493_r	0	-
chr6	159688125	159688242	ENST00000444946.6_cds_1_0_chr6_159688126_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000444946.6_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159693144	159693167	ENST00000444946.6_cds_3_0_chr6_159693145_r	0	-
chr6	159682492	159682638	ENST00000337404.8_cds_0_0_chr6_159682493_r	0	-
chr6	159684853	159685033	ENST00000337404.8_cds_1_0_chr6_159684854_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000337404.8_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159693144	159693167	ENST00000337404.8_cds_3_0_chr6_159693145_r	0	-
chr6	159684874	159685033	ENST00000545162.5_cds_0_0_chr6_159684875_r	0	-
chr6	159688125	159688242	ENST00000545162.5_cds_1_0_chr6_159688126_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000545162.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159727265	159727357	ENST00000545162.5_cds_3_0_chr6_159727266_r	0	-
chr6	159684895	159685033	ENST00000535561.5_cds_0_0_chr6_159684896_r	0	-
chr6	159688125	159688242	ENST00000535561.5_cds_1_0_chr6_159688126_r	0	-
chr6	159692660	159692863	ENST00000535561.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159726851	159726943	ENST00000535561.5_cds_3_0_chr6_159726852_r	0	-
chr6	159684903	159685033	ENST00000537657.5_cds_0_0_chr6_159684904_r	0	-
chr6	159688125	159688242	ENST00000537657.5_cds_1_0_chr6_159688126_r	0	-
chr6	159692660	159692748	ENST00000537657.5_cds_2_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159684938	159685033	ENST00000401980.3_cds_0_0_chr6_159684939_r	0	-
chr6	159692660	159692748	ENST00000401980.3_cds_1_0_chr6_159692661_r	0	-
chr6	159692463	159692863	ENST00000452684.2_cds_0_0_chr6_159692464_r	0	-
chr6	159693144	159693167	ENST00000452684.2_cds_1_0_chr6_159693145_r	0	-
chr6	159736265	159736295	ENST00000358372.8_cds_1_0_chr6_159736266_f	0	+
chr6	159738989	159739045	ENST00000358372.8_cds_2_0_chr6_159738990_f	0	+
chr6	159742087	159742146	ENST00000358372.8_cds_3_0_chr6_159742088_f	0	+
chr6	159743664	159743792	ENST00000358372.8_cds_4_0_chr6_159743665_f	0	+
chr6	159748190	159748369	ENST00000358372.8_cds_5_0_chr6_159748191_f	0	+
chr6	159753459	159753614	ENST00000358372.8_cds_6_0_chr6_159753460_f	0	+
chr6	159755027	159755611	ENST00000358372.8_cds_7_0_chr6_159755028_f	0	+
chr6	159736265	159736295	ENST00000650096.1_cds_1_0_chr6_159736266_f	0	+
chr6	159738989	159739045	ENST00000650096.1_cds_2_0_chr6_159738990_f	0	+
chr6	159742087	159742146	ENST00000650096.1_cds_3_0_chr6_159742088_f	0	+
chr6	159743664	159743792	ENST00000650096.1_cds_4_0_chr6_159743665_f	0	+
chr6	159748190	159748373	ENST00000650096.1_cds_5_0_chr6_159748191_f	0	+
chr6	159736265	159736295	ENST00000614346.4_cds_1_0_chr6_159736266_f	0	+
chr6	159738989	159739045	ENST00000614346.4_cds_2_0_chr6_159738990_f	0	+
chr6	159742087	159742146	ENST00000614346.4_cds_3_0_chr6_159742088_f	0	+
chr6	159743664	159743792	ENST00000614346.4_cds_4_0_chr6_159743665_f	0	+
chr6	159748190	159748369	ENST00000614346.4_cds_5_0_chr6_159748191_f	0	+
chr6	159748589	159748650	ENST00000614346.4_cds_6_0_chr6_159748590_f	0	+

Annexe II

➤ Tableaux des SNPs

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand
chr6	159669160	159669161	rs6911119	0	+
chr6	159669166	159669167	rs2758327	0	+
chr6	159669674	159669675	rs74630732	0	+
chr6	159669698	159669699	rs2758328	0	+
chr6	159669702	159669703	rs62437302	0	+
chr6	159669868	159669869	rs80051899	0	+
chr6	159669878	159669879	rs2842982	0	-
chr6	159670527	159670528	rs732498	0	+
chr6	159670552	159670553	rs13219352	0	+
chr6	159670577	159670578	rs75848302	0	+
chr6	159670658	159670659	rs7757609	0	+
chr6	159671129	159671133	rs201532352	0	+
chr6	159671253	159671254	rs2093479	0	+
chr6	159671563	159671564	rs62437303	0	+
chr6	159671739	159671740	rs9364531	0	+
chr6	159671753	159671754	rs112442206	0	+
chr6	159672826	159672827	rs4555947	0	+
chr6	159673252	159673253	rs4537170	0	+
chr6	159673459	159673460	rs4555948	0	+
chr6	159673964	159673965	rs7746782	0	+
chr6	159674997	159674998	rs7752233	0	+
chr6	159675085	159675086	rs7751229	0	+
chr6	159675282	159675283	rs7752693	0	+
chr6	159675453	159675454	rs112421569	0	+
chr6	159675659	159675660	rs12687801	0	-
chr6	159676071	159676072	rs566334390	0	+
chr6	159676446	159676447	rs9355276	0	+
chr6	159676758	159676759	rs1967802	0	+
chr6	159677189	159677190	rs4342445	0	+
chr6	159677250	159677251	rs2758329	0	+
chr6	159677951	159677952	rs73599322	0	+
chr6	159678110	159678111	rs62437306	0	+
chr6	159678227	159678228	rs6917589	0	+
chr6	159678410	159678411	rs2842981	0	-
chr6	159678824	159678825	rs77398930	0	+
chr6	159679083	159679084	rs2842980	0	-
chr6	159679269	159679270	rs7855	0	+
chr6	159679607	159679608	rs8031	0	-
chr6	159679869	159679870	rs113671218	0	+
chr6	159680287	159680288	rs5746151	0	-
chr6	159680381	159680382	rs5746150	0	-
chr6	159680499	159680500	rs10370	0	-
chr6	159680745	159680746	rs5746147	0	-
chr6	159680796	159680797	rs5746146	0	-
chr6	159680812	159680813	rs2495281	0	-
chr6	159680886	159680887	rs2495280	0	-
chr6	159680890	159680891	rs3208399	0	-
chr6	159680946	159680946	rs369792891	0	+
chr6	159681007	159681008	rs3208398	0	-
chr6	159681677	159681678	rs5746141	0	-
chr6	159681737	159681738	rs5746140	0	-
chr6	159681750	159681750	rs201581680	0	+
chr6	159681752	159681753	rs376284007	0	+
chr6	159681754	159681755	rs368473389	0	+
chr6	159681757	159681758	rs372641417	0	+
chr6	159681757	159681757	rs374679974	0	+
chr6	159681758	159681759	rs375598277	0	+
chr6	159681819	159681820	rs5746138	0	-
chr6	159681852	159681853	rs5746137	0	+
chr6	159682051	159682052	rs5746136	0	-
chr6	159682081	159682082	rs5746135	0	-
chr6	159682082	159682083	rs5746134	0	-
chr6	159683484	159683485	rs62437308	0	+
chr6	159683805	159683806	rs3798215	0	-
chr6	159683811	159683812	rs2758330	0	+
chr6	159684037	159684038	rs2758331	0	+
chr6	159685038	159685039	rs374399885	0	+
chr6	159685038	159685038	rs757332475	0	+
chr6	159685055	159685056	rs2758332	0	+
chr6	159685092	159685093	rs2855116	0	-
chr6	159685202	159685203	rs4523113	0	+

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand
chr6	159685388	159685389	rs2758333	0	+
chr6	159685430	159685431	rs2842956	0	+
chr6	159685658	159685665	rs5746125	0	-
chr6	159685670	159685674	rs112590482	0	+
chr6	159685670	159685671	rs5746123	0	-
chr6	159686412	159686413	rs2842957	0	+
chr6	159687253	159687254	rs5746118	0	-
chr6	159687382	159687383	rs5746117	0	-
chr6	159687389	159687390	rs5746116	0	-
chr6	159687392	159687393	rs2842958	0	+
chr6	159687437	159687438	rs5746115	0	-
chr6	159687489	159687489	rs111915262	0	+
chr6	159687516	159687517	rs9456442	0	+
chr6	159687688	159687689	rs5746114	0	+
chr6	159687782	159687783	rs5746113	0	-
chr6	159688018	159688019	rs2070994	0	-
chr6	159688026	159688026	rs199973583	0	+
chr6	159688512	159688517	rs5746112	0	-
chr6	159688995	159688996	rs12197581	0	+
chr6	159689107	159689108	rs1800666	0	-
chr6	159689127	159689128	rs9456443	0	+
chr6	159689185	159689186	rs73802622	0	+
chr6	159689346	159689347	rs116014083	0	+
chr6	159689421	159689422	rs2758334	0	+
chr6	159689925	159689926	rs2495277	0	+
chr6	159689937	159689938	rs148426815	0	+
chr6	159689978	159689979	rs2758335	0	+
chr6	159690041	159690042	rs2758336	0	+
chr6	159690048	159690049	rs2758337	0	+
chr6	159690201	159690202	rs2758338	0	+
chr6	159690440	159690441	rs1570318	0	-
chr6	159690621	159690621	rs3839349	0	-
chr6	159690942	159690946	rs201330220	0	+
chr6	159690980	159690981	rs12526686	0	+
chr6	159691463	159691464	rs5746109	0	-
chr6	159691551	159691552	rs2758339	0	+
chr6	159691553	159691554	rs5746107	0	-
chr6	159691603	159691604	rs5746106	0	-
chr6	159691605	159691606	rs5746105	0	-
chr6	159691636	159691637	rs2842959	0	+
chr6	159691821	159691822	rs80041190	0	+
chr6	159691822	159691823	rs5746104	0	-
chr6	159692288	159692289	rs2842960	0	+
chr6	159692839	159692840	rs4880	0	-
chr6	159693135	159693136	rs5746094	0	-
chr6	159693278	159693279	rs5746092	0	-
chr6	159693333	159693334	rs5746091	0	-
chr6	159693343	159693344	rs5746090	0	-
chr6	159693539	159693540	rs2758340	0	+
chr6	159693693	159693694	rs5746088	0	-
chr6	159694388	159694389	rs2758346	0	+
chr6	159694590	159694591	rs5746080	0	-
chr6	159694643	159694644	rs2758347	0	+
chr6	159694673	159694674	rs5746079	0	-
chr6	159694761	159694761	rs542065231	0	+
chr6	159695530	159695531	rs56340441	0	+
chr6	159695607	159695608	rs2758348	0	+
chr6	159695925	159695926	rs73802626	0	+
chr6	159696674	159696675	rs2758349	0	+
chr6	159697023	159697024	rs2758350	0	+
chr6	159697157	159697158	rs2758351	0	+
chr6	159697350	159697350	rs10661515	0	+
chr6	159697378	159697379	rs73599344	0	+
chr6	159697476	159697477	rs74571059	0	+
chr6	159697581	159697582	rs62437315	0	+
chr6	159697852	159697853	rs11757425	0	+
chr6	159697929	159697930	rs11757445	0	+
chr6	159698206	159698207	rs13203598	0	+
chr6	159698207	159698208	rs6940182	0	+
chr6	159698274	159698274	rs113474424	0	+
chr6	159698394	159698395	rs9364532	0	+

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand
chr6	159698571	159698581	rs555710685	0	+
chr6	159698797	159698798	rs145591510	0	+
chr6	159699080	159699081	rs75084719	0	+
chr6	159699567	159699568	rs74644964	0	+
chr6	159699766	159699767	rs6912979	0	+
chr6	159699786	159699787	rs6927873	0	+
chr6	159699799	159699800	rs79911157	0	+
chr6	159699834	159699834	rs113858149	0	+
chr6	159700051	159700052	rs13212047	0	+
chr6	159700277	159700278	rs141685271	0	+
chr6	159700381	159700382	rs6930390	0	+
chr6	159700645	159700647	rs200200017	0	+
chr6	159700652	159700653	rs11294344	0	+
chr6	159700828	159700829	rs12663967	0	+
chr6	159701268	159701269	rs80065806	0	+
chr6	159701888	159701889	rs2758352	0	+
chr6	159702235	159702236	rs112452736	0	+
chr6	159702340	159702341	rs9295108	0	+
chr6	159702392	159702393	rs9295109	0	+
chr6	159702640	159702641	rs2475564	0	+
chr6	159702641	159702642	rs2495278	0	+
chr6	159702826	159702827	rs140279564	0	+
chr6	159703405	159703406	rs35071828	0	+
chr6	159703448	159703449	rs7753581	0	+
chr6	159703552	159703555	rs143858199	0	+
chr6	159704210	159704211	rs149580113	0	+
chr6	159704311	159704312	rs77245823	0	+
chr6	159704312	159704313	rs114693839	0	+
chr6	159704339	159704340	rs183747619	0	+
chr6	159704434	159704435	rs2758353	0	+
chr6	159704603	159704604	rs139958582	0	+
chr6	159704634	159704635	rs2842961	0	+
chr6	159704821	159704822	rs2758354	0	+
chr6	159705208	159705209	rs111939814	0	+
chr6	159705283	159705284	rs113385734	0	+
chr6	159705322	159705323	rs143339906	0	+
chr6	159705461	159705462	rs11757062	0	+
chr6	159705463	159705464	rs530398700	0	+
chr6	159705468	159705469	rs190864434	0	+
chr6	159705491	159705492	rs143302579	0	+
chr6	159705625	159705626	rs147118722	0	+
chr6	159706067	159706071	rs554218675	0	+
chr6	159706228	159706229	rs138268301	0	+
chr6	159706311	159706312	rs112269823	0	+
chr6	159706763	159706764	rs9347334	0	+
chr6	159707068	159707069	rs150624969	0	+
chr6	159707071	159707072	rs565109693	0	+
chr6	159707166	159707167	rs191787682	0	+
chr6	159707249	159707250	rs139770216	0	+
chr6	159707364	159707365	rs2758355	0	+
chr6	159707542	159707543	rs139926855	0	+
chr6	159707821	159707822	rs143453453	0	+
chr6	159708034	159708035	rs192500541	0	+
chr6	159708069	159708070	rs138252308	0	+
chr6	159708413	159708414	rs142506368	0	+
chr6	159708768	159708769	rs192187984	0	+
chr6	159708791	159708792	rs140766101	0	+
chr6	159709307	159709308	rs9767073	0	+
chr6	159709662	159709663	rs181835720	0	+
chr6	159709826	159709827	rs11322367	0	+
chr6	159710010	159710011	rs62437318	0	+
chr6	159710240	159710241	rs117647483	0	+
chr6	159710270	159710271	rs141490345	0	+
chr6	159710430	159710431	rs12194483	0	+
chr6	159710738	159710739	rs114284743	0	+
chr6	159710887	159710888	rs62437319	0	+
chr6	159710910	159710911	rs4354180	0	+
chr6	159710974	159710975	rs551344659	0	+
chr6	159711055	159711056	rs62437323	0	+
chr6	159711062	159711063	rs75696426	0	+
chr6	159711230	159711231	rs62437326	0	+
chr6	159711298	159711299	rs371437510	0	+
chr6	159711338	159711339	rs74580587	0	+
chr6	159711340	159711341	rs372977308	0	+
chr6	159711356	159711357	rs559154772	0	+

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand
chr6	159711363	159711380	rs530032125	0	+
chr6	159711369	159711370	rs572978987	0	+
chr6	159711371	159711372	rs545072737	0	+
chr6	159711386	159711398	rs543458898	0	+
chr6	159711390	159711391	rs370221932	0	+
chr6	159711397	159711398	rs374630769	0	+
chr6	159711558	159711559	rs62437329	0	+
chr6	159711648	159711649	rs377533575	0	+
chr6	159711649	159711650	rs370400127	0	+
chr6	159711781	159711799	rs546357348	0	+
chr6	159711789	159711790	rs62437333	0	+
chr6	159711839	159711840	rs567225149	0	+
chr6	159711866	159711867	rs62437334	0	+
chr6	159711929	159711930	rs79893243	0	+
chr6	159711971	159711972	rs368809837	0	+
chr6	159711992	159711993	rs372440437	0	+
chr6	159712001	159712002	rs566422930	0	+
chr6	159712022	159712040	rs555571629	0	+
chr6	159712034	159712035	rs112266127	0	+
chr6	159712037	159712038	rs554242217	0	+
chr6	159712039	159712040	rs577591293	0	+
chr6	159712042	159712043	rs546490840	0	+
chr6	159712043	159712044	rs563054459	0	+
chr6	159712064	159712081	rs533430332	0	+
chr6	159712067	159712068	rs186822543	0	+
chr6	159712108	159712109	rs199628342	0	+
chr6	159712116	159712117	rs200726540	0	+
chr6	159712121	159712122	rs188617796	0	+
chr6	159712124	159712125	rs552405659	0	+
chr6	159712150	159712151	rs548122761	0	+
chr6	159712160	159712161	rs534314932	0	+
chr6	159712162	159712163	rs369284452	0	+
chr6	159712171	159712172	rs577275517	0	+
chr6	159712178	159712179	rs539852371	0	+
chr6	159712207	159712208	rs181621084	0	+
chr6	159712220	159712221	rs369796344	0	+
chr6	159712262	159712263	rs562791106	0	+
chr6	159712277	159712278	rs62636148	0	+
chr6	159712346	159712347	rs570315123	0	+
chr6	159712429	159712430	rs143535704	0	+
chr6	159712438	159712456	rs56144336	0	+
chr6	159712450	159712451	rs553444335	0	+
chr6	159712453	159712454	rs576569285	0	+
chr6	159712455	159712456	rs201371467	0	+
chr6	159712571	159712572	rs148929481	0	+
chr6	159712596	159712597	rs533300064	0	+
chr6	159712600	159712601	rs76993980	0	+
chr6	159712816	159712817	rs75166732	0	+
chr6	159712924	159712925	rs752779	0	+
chr6	159712986	159712987	rs78361625	0	+
chr6	159713045	159713046	rs79501716	0	+
chr6	159713089	159713090	rs2077560	0	+
chr6	159713346	159713347	rs116783662	0	+
chr6	159713648	159713649	rs114847034	0	+
chr6	159713726	159713727	rs73802629	0	+
chr6	159713846	159713847	rs73599357	0	+
chr6	159713958	159713959	rs2758357	0	+
chr6	159714431	159714434	rs369744164	0	+
chr6	159714544	159714545	rs9355747	0	+
chr6	159715192	159715193	rs74411000	0	+
chr6	159715212	159715213	rs2842963	0	+
chr6	159715476	159715477	rs202127086	0	+
chr6	159715908	159715909	rs2842964	0	+
chr6	159716214	159716215	rs114959155	0	+
chr6	159716475	159716476	rs80203346	0	+
chr6	159716485	159716486	rs2025189	0	+
chr6	159716654	159716655	rs4516970	0	+
chr6	159716771	159716772	rs73802631	0	+
chr6	159717208	159717209	rs2025190	0	+
chr6	159717506	159717507	rs61570942	0	+
chr6	159717763	159717764	rs2495279	0	+
chr6	159717843	159717844	rs2475565	0	+
chr6	159717897	159717899	rs143313139	0	+
chr6	159717928	159717929	rs189524590	0	+
chr6	159718570	159718571	rs9456444	0	+

Chrom	Start	End	Name	Score	Strand
chr6	159718814	159718815	rs112822984	0	+
chr6	159718898	159718899	rs75838138	0	+
chr6	159718928	159718929	rs4709363	0	+
chr6	159719022	159719022	rs112652349	0	+
chr6	159719110	159719111	rs76631015	0	+
chr6	159719149	159719150	rs61133750	0	+
chr6	159719191	159719192	rs9365090	0	+
chr6	159719725	159719726	rs111257932	0	+
chr6	159719731	159719731	rs371158323	0	+
chr6	159720173	159720174	rs2842965	0	+
chr6	159720559	159720560	rs2842966	0	+
chr6	159720774	159720775	rs73599370	0	+
chr6	159721005	159721006	rs142853296	0	+
chr6	159721021	159721022	rs140558738	0	+
chr6	159721202	159721203	rs111665509	0	+
chr6	159721368	159721372	rs200244867	0	+
chr6	159721761	159721762	rs117611738	0	+
chr6	159722245	159722246	rs12210868	0	+
chr6	159722271	159722272	rs6924330	0	+
chr6	159722984	159722985	rs2842967	0	+
chr6	159723308	159723309	rs2842968	0	+
chr6	159723751	159723755	rs67149731	0	+
chr6	159723814	159723815	rs76929306	0	+
chr6	159723838	159723839	rs78875025	0	+
chr6	159724279	159724280	rs61594814	0	+
chr6	159724331	159724332	rs2842969	0	+
chr6	159724494	159724495	rs74618657	0	+
chr6	159724617	159724618	rs142877495	0	+
chr6	159725066	159725067	rs79759613	0	+
chr6	159725191	159725192	rs9457712	0	+
chr6	159725261	159725262	rs2758358	0	+
chr6	159725478	159725478	rs368766607	0	+
chr6	159725510	159725510	rs201024194	0	+
chr6	159725519	159725520	rs9457713	0	+
chr6	159725597	159725600	rs199622343	0	+
chr6	159725821	159725822	rs74790788	0	+
chr6	159726025	159726026	rs41267779	0	+
chr6	159726314	159726315	rs76325669	0	+
chr6	159726408	159726409	rs1853259	0	+
chr6	159726474	159726475	rs1048021	0	+
chr6	159726597	159726598	rs1048019	0	+
chr6	159726948	159726949	rs113133530	0	+
chr6	159727315	159727316	rs11752345	0	+
chr6	159727374	159727381	rs776887728	0	+
chr6	159727374	159727374	rs776889635	0	+
chr6	159727377	159727378	rs111664512	0	+

Annexe III

Les séquences nucléotidiques :

SOD2, variante 2 du transcrit, ARNm; gène nucléaire pour produit mitochondrial

```
> NM_001024465.3 Homo sapiens superoxyde dismutase 2
(SOD2), variante de transcription 2, ARNm; gène
nucléaire pour produit mitochondrial
ACTCGTGGCTGTGGTGGCTTCGGCAGCGGCTTCAGCAGATCGGCGGCATCAGCG
GTAGCACCAGCACTAGCAGCATGTTGAGCCGGGCAGTGTGCGGCACCAGCAGGC
AGCTGGCTCCGGTTTTGGGGTATCTGGGCTCCAGGCAGAAGCACAGCCTCCCCG
ACCTGCCCTACGACTACGGCGCCCTGGAACCTCACATCAACGCGCAGATCATGC
AGCTGCACCACAGCAAGCACCACGCGGCCTACGTGAACAACCTGAACGTCACCG
AGGAGAAGTACCAGGAGGCGTTGGCCAAGGGAGATGTTACAGCCCAGATAGCTC
TTCAGCCTGCACTGAAGTCAATGGTGGTGGTCATATCAATCATAGCATTTTCT
GGACAAACCTCAGCCCTAACGGTGGTGGAGAACCCAAAGGGGAGTTGCTGGAAG
CCATCAAACGTGACTTTGGTTCCTTTGACAAGTTTAAGGAGAAGCTGACGGCTG
CATCTGTTGGTGTCCAAGGCTCAGGTTGGGGTTGGCTTGGTTTCAATAAGGAAC
GGGGACACTTACAAATTGCTGCTTGTCAAATCAGGATCCACTGCAAGGAACAA
CAGGCCTTATTCCACTGCTGGGGATTGATGTGTGGGAGCACGCTTACTACCTTC
AGTATAAAAATGTCAGGCCTGATTATCTAAAAGCTATTTGGAATGTAATCAACT
GGGAGAATGTAAGTAAAGATAACATGGCTTGCAAAAAGTAAACCACGATCGTTA
TGCTGATCATAACCCTAATGATCCCAGCAAGATAATGTCCTGTCTTCTAAGATGT
GCATCAAGCCTGGTACATACTGAAAACCCTATAAGGTCCTGGATAATTTTTGTT
TGATTATTCATTGAAGAAACATTTATTTTCCAATTGTGTGAAGTTTTTGGACTGT
TAATAAAAGAATCTGTCAACCATCAAAGAGGTCTGCATTATGCTTGCATGTCAA
AAACTTTAAAAATCCTATAATCTTC
```

SOD2:> NG_008729.3 Homo sapiens superoxyde dismutase 2 (SOD2), RefSeq Gene sur le chromosome 6; gène nucléaire pour produit mitochondrial.

Chr06 :> NC_000006.12 Chromosome 6 Homo sapiens, GRCh38.p13
Assemblage primaire

Annexe IV : Signification des couleurs UCSC.

Noir	Locus	– En amont/en aval du gène variant.
	Intron	– Intron variant
Vert	Codage	– synonyme Variant synonyme
Rouge	Codage non Synonyme	– Gain stop, faux sens variant, perte stop, changement du cadre dans la cadre indel. – Site d'épissage: splice accepteur variant, splice donneur variant
Bleu	Non traduit	– 5 prime UTR variant, 3 prime UTR variant. – Non-coding (ncRNA) : (nctranscript variant).

NCBI Ressources Comment schamby03@gmail.com Mon NCBI Déconnexion

Centre national d'information sur la biotechnologie

Toutes les bases Chercher

Le COVID-19 est une situation émergente qui évolue rapidement.
 Obtenez les dernières informations de santé publique du CDC: <https://www.coronavirus.gov>.
 Obtenez les dernières recherches du NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>.
 Trouvez la littérature, la séquence et le contenu clinique du NCBI SARS-CoV-2: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>.

Bienvenue chez NCBI
 Le Centre national d'information sur la biotechnologie fait progresser la science et la santé en donnant accès à des informations biomédicales et génomiques.
 À propos du NCBI | Mission | Organisation | Nouvelles et blog du NCBI

Soumettre
 Déposer des données ou des manuscrits dans des bases de données NCBI

Télécharger
 Transférez les données NCBI sur votre ordinateur

Apprendre
 Trouvez des documents d'aide, assistez à un cours ou regardez un didacticiel

Développer
 Utilisez les API et les bibliothèques de code NCBI pour créer des applications

Analyser
 Identifiez un outil NCBI pour votre tâche d'analyse de données

Recherche
 Explorez la recherche et les projets collaboratifs du NCBI

Ressources populaires
 PubMed
 Étagère à livres
 PubMed Central
 EXPLOSION
 Nucléotide
 Génome
 SNP
 Gène
 Protéine
 PubChem

Nouvelles et blog du NCBI
 NCBI Ending Support pour TLS 1.0 et 1.1 28 août 2020
 Le 1er septembre 2020, NCBI ne prendra plus en charge les connexions à partir de navigateurs Web utilisant TLS 1.0 ou 1.1
 Nouvelle validation automatisée dans la soumission ClinVar 25 août 2020
 En tant que soumissionnaire, vous êtes

Accueil NCBI
 Liste des ressources (AZ)
 Toutes les ressources
 Produits chimiques et bioessais
 Données et logiciels
 ADN et ARN
 Domaines et structures
 Gènes et expression
 Génétique et médecine
 Génomes et cartes
 Homologie
 Littérature
 Protéines
 Analyse de séquence
 Taxonomie
 Formation et tutoriels
 Variation

U.S. National Library of Medicine NCBI National Center for Biotechnology Information Sign in to NCBI

BLAST® Home Recent Results Saved Strategies Help

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.
 Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>.
 Get the latest research from NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>.
 Find NCBI SARS-CoV-2 literature, sequence, and clinical content: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>.

Basic Local Alignment Search Tool
 BLAST finds regions of similarity between biological sequences. The program compares nucleotide or protein sequences to sequence databases and calculates the statistical significance. [Learn more](#)

NEWS
 BLAST+ 2.10.1 is released - Fix for TBLASTN Multi-Threading issue.
 This version supports pulling databases from our FTP site as well from cloud providers or our BLAST+Docker solution.
 Thu, 18 June 2020 12:00:00 EST [More BLAST news...](#)

Web BLAST

Nucleotide BLAST
 nucleotide → nucleotide

blastx
 translated nucleotide → protein

tblastn
 protein → translated nucleotide

Protein BLAST
 protein → protein



NIH U.S. National Library of Medicine NCBI National Center for Biotechnology Information Sign in to NCBI

BLAST® » blastn suite Home Recent Results Saved Strategies Help

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.
Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>.
Get the latest research from NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>.
Find NCBI SARS-CoV-2 literature, sequence, and clinical content: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>.

Standard Nucleotide BLAST

blastn blastp blastx tblastn tblastx

BLASTn programs search nucleotide databases using a nucleotide query. [more...](#) Reset page Bookmark

Enter Query Sequence

Enter accession number(s), gi(s), or FASTA sequence(s)

Clear Query subrange From To

Or, upload file Aucun fichier choisi

Job Title

Enter a descriptive title for your BLAST search

Align two or more sequences

Choose Search Set

Database Standard databases (nr etc.): rRNA/ITS databases Genomic + transcript databases Betacoronavirus

Nucleotide collection (nr/nt)

Organism Optional

Enter organism name or id—completions will be suggested exclude

Enter organism common name, binomial, or tax id. Only 20 top taxa will be shown

Exclude Models (XM/XP) Uncultured/environmental sample sequences

BLAST results will be displayed in a new format by default
You can always switch back to the Traditional Results page.




Galaxy Analyze Data Workflow Visualize Shared Data Help Login or Register Using 0%

Tools search tools

Get Data

- Collection Operations
- GENERAL TEXT TOOLS
- Text Manipulation
- Filter and Sort
- Join, Subtract and Group
- Datamash
- GENOMIC FILE MANIPULATION
- FASTA/FASTQ
- FASTQ Quality Control
- SAM/BAM
- BED
- VCF/BCF
- Nanopore
- Convert Formats
- Lift-Over
- COMMON GENOMICS TOOLS
- Operate on Genomic Intervals
- Fetch Sequences/Alignments
- GENOMICS ANALYSIS

Galaxy is an open source, web-based platform for data intensive biomedical research. If you are new to Galaxy start here or consult our help resources. You can install your own Galaxy by following the tutorial and choose from thousands of tools from the Tool Shed.



Design by Rebecka Paisner

James Taylor (1979-2020) believed that scientific progress can best be sustained through the mentoring of students and junior faculty.

To ensure implementation of this vision, the Galaxy community has established a foundation—Junior Training and Educational Connections Hotspot (JTECH). JTECH's mission is to (1) assist graduate students to participate in computational biology and data science conferences, and (2) organize and host mentoring sessions between senior and junior faculty members at high-profile meetings.

To make this happen we are accepting contributions. More details can be found on the [@jtxx page in the Galaxy Hub](#). Please, help us continue what James has started.

[Donate Now](#)

Want to learn the best practices for the analysis of SARS-CoV-2 data using Galaxy? Visit the Galaxy SARS-CoV-2 portal at covid19.galaxyproject.org

History search datasets

Unnamed history

- 1 deleted
- 5.63 KB


This history is empty. You can load your own data or get data from an external source

PennState Johns Hopkins University Oregon Health & Science University TACC CYVERSE



UNIVERSITY OF CALIFORNIA SANTA CRUZ Genomics Institute UCSC **Genome Browser**

Genomes Genome Browser Tools Mirrors Downloads My Data Projects Help About Us




Our tools

- **Genome Browser**
interactively visualize genomic data
- **Coronavirus Data**
view SARS-CoV-2 genome and COVID-19-related datasets
- **BLAT**
rapidly align sequences to the genome
- **Table Browser**
download data from the Genome Browser database
- **Variant Annotation Integrator**
get functional effect predictions for variant calls
- **Data Integrator**
combine data sources from the Genome Browser database
- **Genome Browser in a Box (GBiB)**
run the Genome Browser on your laptop or server
- **In-Silico PCR**
rapidly align PCR primer pairs to the genome
- **LiftOver**
convert genome coordinates between assemblies
- **Track Hubs**
import and view external data tracks
- **REST API**
returns data in JSON format



Home About Search Browser API Downloads Cytoscape RDF disgenet2r Help Covid-19



DisGeNET is a discovery platform containing one of the largest publicly available collections of genes and variants associated to human diseases (Piñero *et al.*, 2019; Piñero *et al.*, 2016; Piñero *et al.*, 2015). DisGeNET integrates data from expert curated repositories, GWAS catalogues, animal models and the scientific literature. DisGeNET data are homogeneously annotated with controlled vocabularies and community-driven ontologies. Additionally, several original metrics are provided to assist the prioritization of genotype-phenotype relationships.

The current version of DisGeNET (v7.0) contains 1,134,942 gene-disease associations (GDAs), between 21,671 genes and 30,170 diseases, disorders, traits, and clinical or abnormal human phenotypes, and 369,554 variant-disease associations (VDAs), between 194,515 variants and 14,155 diseases, traits, and phenotypes.

The information in DisGeNET can be accessed in several ways:

- The web interface, through the [Search](#) and [Browse](#) functionalities

Tweets by @DisGeNET

reactome @reactome

DisGeNET overlay: See how genes associated with complex diseases map into Reactome pathway space. reactome.org/overlays/disge ... @DisGeNET @transqst #bioinformatics #genomics #biology #dataanalysis