

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، علوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de biologie



MÉMOIRE

Présenté par

CHIKHAOUI khawla

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Nutrition et diététique

Thème

Analyse *in silico* des SNP associés aux allergies alimentaires

Soutenu le 28 septembre 2022, devant le jury composé de :

Présidente	Brahami Nabila	M.C.A	Université de Tlemcen
Encadrante	Hadjidj Zeyneb	M.C.B	Université de Tlemcen
Examinatrice	Hadj Merabet Djahida	M.C.B	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Résumé

L'allergie alimentaire est un problème clinique de santé publique croissant dans le monde, car elle est difficile à diagnostiquer. Puisque IL-10 et STAT-6 agit comme des facteurs essentiel dans la régulation de réponses immunitaires toute variation génétique dans ces gènes peut influencer la fonction immunitaire normale et ensuite modifier le risque d'allergie alimentaire, afin d'étudier l'effet de ces différences génétiques grâce à des outils d'analyse *in silico* de biomarqueurs a été utilisé pour étudier les polymorphismes nucléotidiques simples non synonymes délétères afin de prédire les altérations dommageables et potentielles sur les propriétés de la protéine IL-10 et la protéine STAT-6 .

Quatre outils *in silico* (SIFT, Polyphenv2, SNAP2, PANTHER) ont été utilisés pour estimer les SNP délétères. Ensuite les SNPs ont été soumis à l'analyse fonctionnel par les outils InterPro et PMut. Tandis que le serveur web I-Mutant 3.0 a été utilisé pour déterminer les effets de la substitution des acides aminés sur la stabilité des protéines.

Au total, (98 nsSNPs dans le gène IL-10 et 477 nsSNPs dans le gène STAT-6) qui ont été trouvés à partir de la base de données dbSNP du National Center for Biotechnology Information (dbSNP NCBI), 3 nsSNP d'IL-10 et 43 pour le gène STAT-6 ont été prédits comme étant à haut risque et responsable des maladies.

Mots clés : IL-10, STAT-6, SNP, allergie alimentaire, analyse *in silico*.

Abstract

Food allergy is a growing clinical and public health problem world-wide. Because it is difficult to diagnose. Since IL-10 and STAT-6 act as essential factors in the regulation of immune responses any genetic variation in these genes can influence normal immune function and subsequently modify the risk of food allergy, in order to study the effect of these genetic differences through *in silico* biomarker analysis tools was used to study deleterious non-synonymous single nucleotide polymorphisms to predict damaging and potential alterations on the properties of IL-10 protein and STAT-6 protein.

Five *in silico* tools (SIFT, Polyphenv2, PROVEAN, SNAP2, PANTHER) were used to estimate deleterious SNPs. Then, the SNPs were subjected to functional analysis by the InterPro and PMut tools. While the I-Mutant 3.0 web server was used to determine the effects of amino acid substitution on protein stability. In total, (98 nsSNPs in the IL-10 gene and 477 nsSNPs in the STAT-6 gene) that were found from the National Center for Biotechnology Information dbSNP database (dbSNP NCBI), 3 nsSNPs of IL-10 and 43 for the STAT6 gene were predicted to be high-risk and disease-causing.

Keywords : IL-10, STAT-6, SNP, food allergy, *in silico* analysis

ملخص

تعد حساسية الطعام مشكلة صحية عامة إكلينيكية في جميع أنحاء العالم نظرًا لصعوبة تشخيصها

وبالتالي يعتبر IL-10 و STAT-6 كعاملين أساسيين في تنظيم الاستجابات المناعية ، فإن أي اختلاف جيني في هذه الجينات يمكن أن يؤثر على الوظيفة المناعية الطبيعية وبالتالي يعدل خطر حساسية الطعام ، من أجل دراسة تأثير هذه الاختلافات الجينية من خلال تم استخدام أدوات تحليل العلامات الحيوية للسيليكو لدراسة الأشكال الضارة غير المترادفة للنيوكليوتيدات المفردة للتعويض بالتغيرات الضارة والمحتملة في خصائص بروتين IL-10 وبروتين STAT-6

و تم استخدام اربعة ادوات في السيليكو (SIFT و Polyphenv2 و SNAP2 و PANTHER) لتقدير تعدد الاشكال الضارة

ثم خضعت SNPs لتحليل وظيفي بواسطة أدوات InterPro و PMut بينما تم استخدام I.Mutant 3.0 لتحديد تأثيرات استبدال الأحماض الأمينية على استقرار البروتين.

من 98 nsSNPs IL-10 و 477 nsSNP إلى جين STAT-6 ، التي تم العثور عليها

من المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية قاعدة بيانات dbSNP تم توقع أن تكون 3 nsSNPs من IL-10 و 43 لجين STAT-6 طفرات عالية لخطورة ومسؤولة عن الأمراض .

Dédicaces

Ce modeste le travail est dédié : A mon cher papa et à ma chère maman qui est ma fierté, ceux qui m'ont soutenue dans les joies et les peines, en témoignage de ma reconnaissance envers le soutien, les sacrifices et tous les efforts qu'ils ont fait pour mon éducation ainsi que ma formation

À Mes frères Younes, Aboubakr, yasser

À tous mes proches de la famille CHIKHAOUI Sans oublier la famille SEBAI;

À mes meilleures amies

À tous mes chers amis et mes collègues de l'Université de Tlemcen

Khawla Chikhaoui

Remerciements

En témoignage de mes profonds sentiments de respect, j'adresse mes profonds remerciements et ma sincère gratitude à mon encadreur Madame **Hadjidj Zeyneb**, Maître de conférences classe « B » à l'Université de Tlemcen qui a toujours montré de l'enthousiasme pour mon travail et je suis très reconnaissant pour la confiance qu'elle m'a accordée, ses conseils judicieux, sa disponibilité et le soutien constant qu'il a prodigué au cours de l'élaboration de ce travail.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements aux membres du jury :

M^{me}Brahmi Nabila, Maître de Conférences « A » à l'Université de Tlemcen, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence du jury.

M^{me} Hadj Merabet Djahida, Maître de Conférences « A » à l'Université de Tlemcen pour avoir accepté de juger ce travail.

Liste des figures

Figure 1.1: mécanisme de l'allergie alimentaire

Figure 1.2: Réalisation du prick test avec une lancette

Figure 1.3 : Localisation du gène IL-10 sur le chromosome 1 humain

Figure 1.4 : Structure d'IL-10

Figure 1.5 : Localisation du gène STAT-6 sur le chromosome 12 humain

Figure 2.1 : study design

Figure 2.2 : Base de données dbSNP de NCBI

Figure 2.3 : logiciel SIFT

Figure 2.4 : Logiciel PolyPhene v2

Figure 2.5 : logiciel SNAP2

Figure 2.6 : PANTHER

Figure 2.7 : l'outil InterPro

Figure 2.8 : PMUT

Figure 2.9 : I-Mutant 3.0

Figure 3.1 : Distribution des nsSNPs dans le gène IL-10 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

Figure 3.2 : Distribution des nsSNPs dans le gène STAT6 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

Figure 3.3 : Domaine fonctionnel d'IL-10

Figure 3.4 : Les domaines fonctionnels de STAT6

Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène IL-10 basée sur les effets estimés prédits par divers outils structurels.

Figure 3.6 : Distribution des nsSNPs dans le gène STAT-6 basée sur les effets estimés prédits par divers outils structurels

Figure 3.7 : résultat

Liste des tableaux

Tableau 3.1 : liste des résultats de l'analyse des nsSNPs IL-10 par cinq programmes in silico.

Tableau 3.2 : liste des résultats de l'analyse des nsSNPs stat6 par cinq programmes in silico.

Tableau 3.3:Position des nsSNPs sur les domaines de STAT6

Tableau 3.4 : Prédiction des nsSNP dans les protéines IL-10 et STAT6 par PMut, I-Mutant 3.0

Tableau 3.5 : Prédiction des nsSNPs d'IL-10 par des outils bioinformatique.

Tableau 3.6 : Prédiction des nsSNPs de STAT6 par des outils bioinformatique.

Liste des abréviations

AA : allergie alimentaire

APC : cellule présentatrice d'antigène

BCR : Récepteur exprimé à la surface des lymphocytes B

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

dbSNP : base de données Single Nucleotide Polymorphism

FcεRI : récepteur de haute affinité pour les IgE

Ig : Immunoglobulines

IgE : Immunoglobuline E.

IL : Interleukine

TPO : Test de provocation orale

NCBI: National Center for Biotechnology Information

nsSNP: polymorphisme nucléotidique non synonyme

PolyPhen: Polymorphism Phenotyping.

PANTHER: Protein Analysis Through Evolutionary Relationship..

QV : qualité de vie

QVLS : qualité de vie liée à la santé

SIFT: Sorting Intolerant from Tolerant

SNP: polymorphisme mono nucléotide.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures.....	V
Liste des abréviations.....	VII
1 Introduction :.....	2
Chapitre 1 : Revue de la littérature	5
2 Généralités	5
Historique.....	5
3 L’allergie: définitions, et classification :.....	6
3.1 Définitions :.....	6
3.1.1 Classification :.....	6
3.2 L’allergie alimentaire :.....	7
3.2.1 Mécanisme :.....	8
3.2.1.1 Phase de sensibilisation :.....	8
3.2.1.2 Phase de déclenchement :.....	8
3.2.2 Diagnostic :.....	9
3.2.2.1 Les tests cutanés :.....	10
3.2.2.2 Le test de provocation par voie orale (TPO) :.....	10
3.2.3 Traitement :.....	11
3.2.3.1 Traitement préventif :.....	11
3.2.3.2 Traitement du choc anaphylactique :.....	11
3.2.4 Prévention :.....	11
3.2.5 L’impact d’allergie alimentaire sur la qualité de vie :.....	12
4 Interleukine 10 et allergies alimentaires :	12
4.1 STAT-6:.....	13
5 Polymorphisme nucléotidique :.....	15
5.1 Généralités :.....	15
5.2 Types de polymorphisme nucléotidique :.....	15
5.3 Avantage des polymorphismes nucléotidiques :.....	15
5.4 Polymorphisme nucléotidique dans l’allergie alimentaire :.....	16
6 Analyse <i>in silico</i> des polymorphismes nucléotidiques :	16
6.1 Généralité :.....	16
6.2 Intérêt de l’analyse <i>in silico</i> des polymorphismes nucléotidiques :.....	16
7 Problématique et objectif :.....	16
7.1 Problématique :.....	16

7.2	Objectif :.....	16
	But :.....	17
Chapitre II : Matériel et Méthodes		19
1	Matériel et méthodes.....	19
1.1	Exploration de données	20
1.2	Prédiction des nsSNP délétères :.....	20
1.3	L'identification de nsSNP sur les domaines des gènes :	23
1.4	Analyse de l'effet des nsSNP sur la stabilité des protéines :.....	24
1.5	Analyse de l'effet des nsSNPs sur la stabilité des protéines :	25
Chapitre III : Résultats et Interprétation.....		27
1	Résultats et interprétation :	27
1.1	Identification des nsSNP délétères :.....	27
1.2	Identification des domaines d'IL-10 catégorisation des nsSNPs dans ces domaines :.....	32
1.3	Détermination de la stabilité des protéines par I-Mutant3.0 :	34
2	Résultats et interprétation :	39
Chapitre IV : Discussion		41
Discussion		Erreur ! Signet non défini.
Chapitre V : Conclusion et Perspectives		43
Conclusion et perspectives.....		Erreur ! Signet non défini.
Chapitre VI : Bibliographie		45
Bibliographie :.....		45
ANNEXE.....		50

INTRODUCTION

1 Introduction :

Les allergies sont un phénomène croissant dans le monde, en particulier dans les pays Industrialisés.

L'incidence des maladies allergiques augmente chez les enfants et les Adultes. Les maladies Allergiques se classent au quatrième rang de la liste mondiale desmaladies (OMS) et constituent donc un problème majeur de santé publique (**P. Molkhou 2004**).

L'allergie alimentaire est une réponse immune pathologique à un aliment ou à un composant d'un aliment. Elle est causée par une réponse immunitaire spécifique et constitue une préoccupation importante en allergologie. La plupart des allergies alimentaires signalées sont causées par un nombre limité d'allergènes car cette pathologie touche les individus génétiquement prédisposés qui développent des réponses immunitaires inappropriées à certaines protéines alimentaires. La réaction allergique se déroule en deux temps, une phase de sensibilisation, silencieuse, qui intervient lors d'un premier contact avec l'allergène puis, après une exposition ultérieure, une phase de déclenchement avec des manifestations cliniques pouvant être très sévère(**Wal 2004**).L'allergie alimentaire demeure un domaine médical très controversé du fait que le diagnostic d'allergie alimentaire est difficile et doit reposer sur une approche rigoureuse qui corrèle une histoire clinique compatible avec les manifestations allergiques.

L'expression clinique de l'allergie alimentaire est variable en fonction de l'âge et l'évaluation de cette maladie commence par l'établissement d'un diagnostic précis qui est essentiel pour identifier les patients à risque de développer des réactions allergiques graves et potentiellement mortelles et pour exclure les allergies suspectées pouvant entraîner des restrictions alimentaires inutiles(**P 2004**).

Les polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) sont la forme la plus courante des mutations génétiques.Les SNPs non synonymessont les variations d'un seul nucléotide qui affectent la région codante de la protéine et modifient l'acide aminé codé par le site muté, ce qui peut conduire à despolymorphismes pouvant altérer la stabilité, la charge, la solubilité, la structure ou la fonction des protéines. Ces polymorphismes peuvent être à l'origine d'un phénotype pathogène. Ces variations peuvent être l'origine des maladies complexes et fréquentes telles que les allergies alimentaires(**Negoro et al. 2006**). Ilsontparticulièrement importants pour une évaluation expérimentale ultérieure des phénotypes pathogènes(**Naveed et al. 2016**).

Pour sélectionner les nsSNP associés aux principales maladies et assurer la sécurité du patient lors des études cliniques, nous bénéficions de l'essor des nouvelles connaissances scientifiques et techniques en bioinformatique. Celles-ci ont permis la mise au point de modèles expérimentaux in silico qui occupent une place centrale dans la biologie moderne et dispose de nombreux outils vaguement impliqués dans l'analyse de la structure et de la fonction des protéines (**Venkata Subbiah, Ramesh Babu, et Subbiah 2020**).

Dans notre étude, nous effectuons une analyse *in silico* des polymorphismes nucléotidiques unique (SNP) ayant des conséquences fonctionnelles sur IL-10 et STAT-6 dans l'allergie alimentaire, afin de les identifier *in silico* et les proposer à des tests de confirmation *in vitro* et *in vivo* et explorer de nouvelles perspectives dans le diagnostic et le traitement d'allergie alimentaire.

CHAPITRE I :
REVUE
DE LA
LITTERATURE

Chapitre 1 : Revue de la littérature

2 Généralités

L'ensemble des substances nutritives qui apportent à l'organisme les éléments nécessaires au fonctionnement et au développement de chaque cellule correspondent à nos besoins nutritionnels indispensables à l'organisme et ne constituent pas en eux même un danger pour l'organisme. Chez les sujets sains, l'alimentation induit naturellement une tolérance immunitaire, cependant, chez certains sujets génétiquement prédisposés, des réponses immunitaires spécifiques sont amorcés de manière inappropriée. Cette réponse induit une cascade de réactions inflammatoires à l'origine de la symptomatologie clinique de l'allergie alimentaire(**de Luca 2019**).

Historique :

L'allergie est souvent présentée comme le mal du XXI^e siècle. La prévalence des allergies alimentaires est plus élevée dans les premières années de la vie, affectant environ 6 % des enfants et 3,7% d'adultes aux états unis(**Sampson 2004**). Près de 30 % de la population mondiale souffrent aujourd'hui d'allergies et 4 à 8% particulièrement fréquentes chez les jeunes enfants(**Rancé 2003**).

Le terme "allergie" (allos : autre; ergon : action) a été introduit par le médecin autrichien Von Pirquet en 1903 pour décrire une réaction étrange, sans relation avec les symptômes de la maladie lorsqu'il traita des patients souffrant de diphtérie avec du sérum équin antidiphtérique. Le développement d'une réaction contre la matière étrangère appelée actuellement « allergène » contribue à déclencher la maladie(**Wüthrich 2014**).

Le terme « maladie atopique » a également été introduit en 1923, par Coca et Cooke. Pour caractériser les manifestations cliniques telles que l'asthme, l'eczéma, le rhume des foins et l'urticaire, les immunologistes britanniques Coombs et Gell ont proposé une classification des hypersensibilités en 1963 pour différencier les modes de réponses excessives de l'organisme. Bien que notre compréhension du système immunitaire ait explosé depuis, le classement est resté inchangé(**Descotes et Choquet-Kastylevsky 2001**). En 1967, plusieurs techniques plus ou moins fiables ont été utilisées dans le diagnostic d'allergie alimentaire, comme l'augmentation du pouls après la prise de nourriture selon Coca, l'indice leucopénique, chute des basophiles ou diminution drastique des plaquettes(**Wüthrich 2014**).

L'ensemble de ces découvertes a permis une distinction plus précise du processus impliquant des réactions indésirables aux aliments, permettant une meilleure prise en charge des pathologies associées à la l'ingestion d'aliments(**Bennich et Ishizaka, s. d.**).

3 L'allergie: définitions, et classification :

3.1 Définitions :

L'allergie alimentaire est définie comme une réponse immunitaire spécifique qui se produit de manière reproductible déclenchée par l'ingestion d'un antigène protéique alimentaire même en petites quantités. Cette ingestion déclenche des réactions généralement immédiates et des symptômes graves telles qu'un œdème laryngé de l'asthme et un choc anaphylactique (Boyce et al. 2010). Les réactions allergiques alimentaires les mieux caractérisées sont celles médiées par les anticorps immunoglobulines E (IgE). Les manifestations cliniques de l'Allergie alimentaire sont diverses ce qui rend parfois le diagnostic difficile (Lee et Burks 2006).

3.1.1 Classification :

En 2001, l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique et suite à un consensus international a défini l'allergie comme une réaction d'hypersensibilité immunologique. Le terme d'hypersensibilité a d'abord été décrit comme l'ensemble des réactions reproductibles désignant l'état d'un organisme après exposition à un agent allergène. L'allergie implique un mécanisme immunitaire qui correspond aux quatre grands types de la classification de Gell et Coombs. Une classification qui reste pertinente même si les connaissances acquises suggèrent un mécanisme plus complexe (Kanny et Jacquenet 2006) (Rajan 2003).

Hypersensibilité de type I : C'est le type le plus courant et le plus important sur le plan clinique. Il correspond à des réactions médiées par les immunoglobulines E (IgE) ou une hypersensibilité anaphylactique avec des anticorps circulants. Après un premier contact antigénique induisant la production d'IgE spécifiques dirigés contre l'antigène, l'antigène soluble est reconnue à l'occasion d'un second contact par les IgE spécifiques qui vont se lier à leur récepteur de haute affinité (FcεRI) se situant à la surface des mastocytes. Cette liaison va provoquer l'activation et la dégranulation des mastocytes. Celle-ci libère différents médiateurs tels que l'histamine et provoque l'apparition des symptômes tels qu'une rhinite allergique, un asthme, un urticaire ou un choc anaphylactique (Dispenza 2019).

Hypersensibilité de type II : c'est un mécanisme cytotoxique et cytolytique, médié par les IgG. Cette réaction cytotoxique va être dirigée contre la membrane des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes. Elle pourrait également se diriger contre les précurseurs des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, induisant une anémie hémolytique, une leucopénie ou une thrombopénie. Il peut également s'agir d'anticorps dirigés contre d'autres récepteurs cellulaires tels que les récepteurs de la thyroïde (Dispenza 2019).

Hypersensibilité de type III : elle est caractérisée par la formation d'immunoglobuline G est semi-tardive et liée à la présence de complexes immuns circulants. Ces complexes immuns pourraient se lier

à la cellule endothéliale et provoquer l'activation du complément. Alors Les symptômes allergiques des réactions immunitaires de ce type peuvent survenir de deux à 24 heures après la consommation des aliments incriminés, mais les symptômes peuvent ne pas apparaître avant 48 à 72 heures (**Dispenza 2019**).

Hypersensibilité de type IV : elle correspond à des phénomènes d'immunité cellulaire. Il existe différents mécanismes qui peuvent être reparties en trois groupes. Dans le premier groupe, les lymphocytes T interviennent avec une réponse Th1 ou Th2. Dans le deuxième groupe, une réaction inflammatoire est initiée par les cellules T auxiliaire de type 2 (Th2) et dans laquelle les éosinophiles jouent un rôle prédominant. Et dans le troisième groupe, les lésions sont causées directement par les cellules T cytotoxiques (CTL) (**Dispenza 2019**).

3.2 L'allergie alimentaire :

L'allergie alimentaire peut résulter d'une rupture de la tolérance orale aux aliments lors de leur ingestion, comme elle peut être le résultat d'une sensibilisation aux allergènes en dehors de leurs expositions au tractus gastro-intestinal, reconnu plutôt lors d'une exposition respiratoire, Il s'agit notamment de l'allergie alimentaire classique de type III liée aux IgG qui sont plus fréquemment impliquées dans le système immunitaire du fait que les IgG sont les immunoglobulines les plus abondantes et sont approximativement distribuées également dans le sang et les tissus. Elles constituent 85 % des immunoglobulines du sérum humain. Les IgG sont sécrétées par les plasmocytes, issus des lymphocytes B plasmatiques. Alors les symptômes allergiques des réactions immunitaires de ce type peuvent survenir de deux à 24 heures après la consommation des aliments incriminés, mais les symptômes peuvent ne pas apparaître avant 48 à 72 heures

3.3 Allergènes alimentaires :

Les allergènes sont une variété d'antigènes, substances capables de susciter une réponse immunitaire particulière. L'existence de ces substances dans les produits commercialisés est mentionnée sur leurs étiquettes, et il est important de les lire attentivement en cas d'allergie alimentaire. (**Moneret-Vautrin 1997**). Donc de par le monde, les allergènes alimentaires les plus incriminés (responsables de près de 90 % des cas d'allergie alimentaire) sont l'œuf, le lait, le poisson, les crustacés, l'arachide, le soja, la noisette comme exemple :

Les antigènes du blé responsables des réactions allergiques ont été récemment identifiés l'alpha-amylase. et les allergènes majeurs de l'œuf sont l'ovomucoïde, l'ovalbumine, la conalbumine et le lysozyme. Et aussi les allergènes majeurs du lait sont la caséine, l'alpha-lactalbumine, la bêta-lactoglobuline, l'albumine. La caséine est considérée comme l'allergène induisant la plus forte réaction cutanée, la bêta-lactoglobuline induisant le plus grand nombre de tests de provocation positifs (**Jaffuel, Demoly, et Bousquet 2000**).

3.3.1 Mécanisme :

L'allergie alimentaire se distingue des autres effets indésirables causés pas les aliments par un mécanisme faisant intervenir le système immunitaire (**Sampson et al. 2018**). Le mécanisme d'hypersensibilité immunitaire peut ou non être Médie par les IgE (**Sampson 1999**)(**Cianferoni et Spergel 2009**).Les allergies IgE-dépendantes se décomposent en deux grandes phases :

3.3.1.1 Phase de sensibilisation :

Elle survient lors d'un contact préalable du sujet avec l'allergène et se caractérise par la synthèse d'anticorps IgE.Elle est possible par différentes voies allergisantes : inhalation, ingestion, voie oculaire ou cutanée(**Evrard 2020**)mais le mécanisme de sensibilisation aux allergènes est toujours semblable.Les allergènes sont traités par les cellules présentatrices d'antigène (APCs), et présentés à leur surface par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe **II**(**van Wijk et Knippels 2007**).Les cellules T mûrissent à l'aide de diverses cytokines produites lors de l'activation des cellules épithéliales (**Boyman et al. 2015**),qui induisent la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th2 sécrétoires via une interaction de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) caractérisée par une sécrétion préférentielle d'IL-4 et IL-5, IL-10 et IL-13En parallèle les cellules B spécifiques s'activent via leur récepteur (BCR), conduisant à leur différenciation et sous l'influence des cytokines de type Th2, elle setransforment en plasmocytes qui vont sécréter des IgE et perdre leur marqueur de surface CD20(**Boyman et al. 2015**).Les IgE se lient à leur récepteur de haute affinité FcεRI présent sur les mastocytes et les basophiles pour préparer les complexes immuns qui seront générés lors d'une exposition ultérieure(**Gould et Sutton 2008**).La phase de sensibilisation est asymptomatique et prépare l'organisme à réagir lors d'une exposition.

3.3.1.2 Phase de déclenchement :

Au cours de cette phase, une deuxième exposition avec le même allergène ou d'autres allergènes avec une structure similaire peut déclencher une réaction allergique.Les molécules d'allergènes se lient aux IgE, entraînant la réticulation et l'activation des FcεR sur les mastocytes et les basophiles et déclenchant la libération de plusieurs médiateurs en quelques minutes, tels que l'histamine, les leucotriènes, les prostaglandines, les sérotonines des tryptases, et des protéases.D'autres cellules telles que les lymphocytes T (Th2) sont également recrutées vers les sites périphériques en activant des chimiorécepteurs spécifiques (**Boyman et al. 2015**).

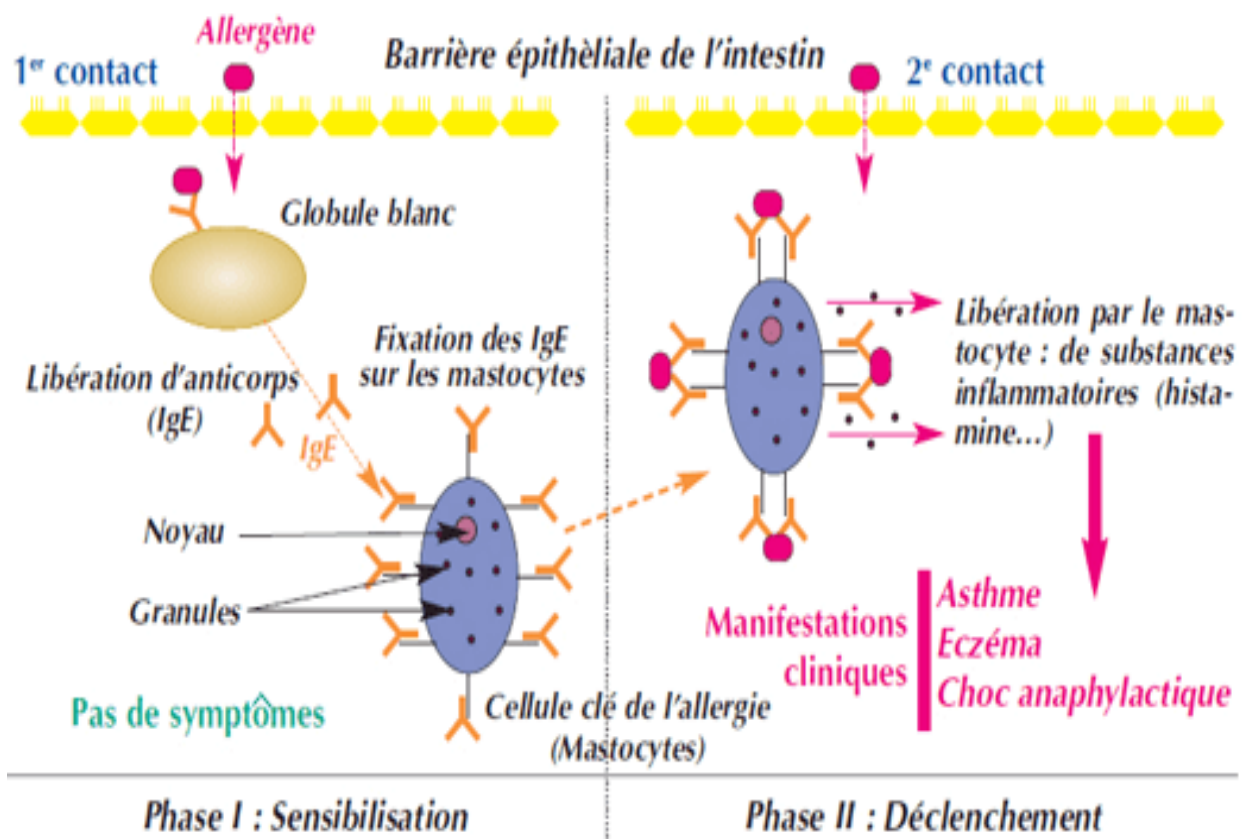


Figure I.1: mécanisme de l'allergie alimentaire (« **Prévenir et traiter les allergies avec les plantes** » s. d.)

Le diagnostic d'allergie alimentaire est complexe en raison de la non-spécificité des symptômes cliniques et de la multiplicité des mécanismes et des causes possibles. Un diagnostic rigoureux vise à rassembler un ensemble d'éléments cliniques et biologiques évocateurs grâce à un interrogatoire minutieux (Nancey, Boschetti, et Flourié 2013).

Le processus de diagnostic comprend différentes étapes afin de déterminer l'origine allergique des symptômes d'un patient et d'identifier le ou les allergènes en cause. Trois étapes clés sont nécessaires : une étape clinique, une étape biologique et enfin une étape de tests et examens complémentaires. **L'étape clinique** : c'est un élément fondamental. Elle commence tout d'abord par l'interrogatoire, l'examen clinique et même une enquête alimentaire. Elle permet de rechercher une atopie et des antécédents allergiques personnels et familiaux afin d'identifier les patients à risques (Carsin et al. 2015).

L'étape biologique : La seconde étape biologique va consister à rechercher une sensibilisation en mettant en évidence la présence d'anticorps IgE spécifiques de l'aliment suspect dans le sang et sur les mastocytes de la peau et peut être enrichie par des tests *in vivo* tels que les tests cutanés avec une batterie d'allergènes, ou les tests de provocation (Nancey, Boschetti, et Flourié 2013).

3.3.2.1 Les tests cutanés :

Aussi appelés prick test, ils représentent la technique de référence et la première étape du bilan allergologique, une technique simple rapide et très spécifique. Ils visent à mettre l'allergène au contact de la peau afin de déceler les IgE tissulaires. Les tests sont réalisés après arrêt des thérapeutiques antihistaminiques. Le principe du test consiste à déposer sur la peau une goutte d'allergène et de réaliser ensuite une petite piqûre à travers la goutte du réactif, pour la faire pénétrer dans le derme. Les tests sont réalisés au niveau du bras ou du dos et il faut respecter une distance de sécurité entre chaque test (2 cm environ) pour effectuer une lecture après 10 ou 15 minutes en vérifiant la taille de l'œdème (ou de la rougeur) qui s'est formé s'il y a présence d'allergie (Rancé, Deschildre, et Dutau 2008a) (Rancé, Deschildre, et Dutau 2008b).

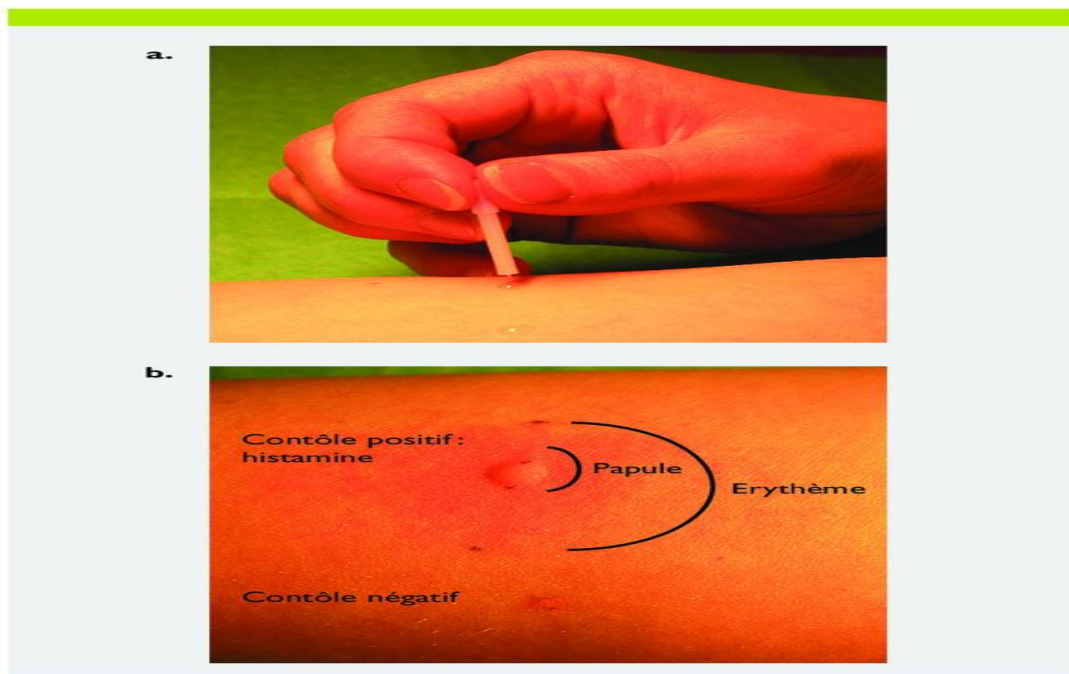


Figure I.2 : Réalisation du prick test avec une lancette (Deruaz 2005).

3.3.2.2 Le test de provocation par voie orale (TPO) :

Sont les plus précis est l'examen de référence pour faire la preuve d'AA (Deschildre et Rancé 2006). C'est un test d'ingestion de l'aliment dont le but est de reproduire les symptômes cliniques en respectant la chronologie et la quantité des aliments nécessaires. La technique est très simple, l'aliment doit être ingéré avec des quantités croissantes à intervalles réguliers pendant une période moyenne de trois heures jusqu'à la dose habituellement consommée. est introduit à doses progressivement croissantes toutes les 20 minutes en l'absence de manifestations (Rancé, Deschildre, et Dutau 2008b) (Bidat 2006). La mise en œuvre de TPO doit répondre aux meilleures conditions de sécurité et à des méthodes strictes. Ainsi, le risque de réaction, y compris sévère, justifie un environnement sous

surveillance par un personnel médical et paramédical entraîné, et en présence d'un médecin apte à leur prix en charge (Host et al. 2003).

3.3.3 Traitement :

Il existe dans le cadre des allergies alimentaires, deux grands types de traitement : Le traitement préventif reposant sur le régime d'éviction et le traitement du choc anaphylactique.

3.3.3.1 Traitement préventif :

Le régime d'éviction de l'allergène est la première étape de la gestion des allergènes, ce traitement commence par un régime strict pour se débarrasser de la maladie. Il est basé sur l'évacuation des aliments identifiés par des tests standards et responsables de réactions. Les traitements médicamenteux visent à limiter certaines manifestations cliniques mais ne doivent pas se substituer à un régime

d'éviction (Eigenmann et Rancé 2003). Par exemple une trousse d'urgence comprenant de l'adrénaline auto-injectable. Au domicile, on préfère l'adrénaline auto injectable car son utilisation est plus facile et autres médiateurs et les corticoïdes sont destinés à lutter contre les inflammations (Bidat 2006).

3.3.3.2 Traitement du choc anaphylactique :

En cas de manifestations anaphylactiques ou d'œdème de la glotte, l'efficacité du traitement repose sur la reconnaissance rapide de la symptomatologie et sur une prise en charge thérapeutique immédiate. L'adrénaline est considérée comme le principal médicament dans le traitement des réactions allergiques généralisées. Les points de vue divergent néanmoins en ce qui concerne la posologie initiale et le mode d'administration de l'adrénaline. En situation d'urgence, l'adrénaline doit être le premier médicament administré et elle doit immédiatement être injectée par voie intramusculaire si possible, dans la région antéro-latérale de la cuisse à une dose de 0,3–0,5 mg. Chez les enfants, la dose d'adrénaline à injecter s'élève à 0,01 mg par kg de poids corporel. L'injection peut être répétée toutes les cinq à dix minutes, voire plus si les symptômes s'aggravent. Une prise en charge en milieu hospitalier est nécessaire car un remplissage vasculaire est indispensable pour pouvoir lutter contre le choc cardio-vasculaire. D'autres traitements sont associés ; donnés en complément de l'adrénaline : au premier chef, des corticoïdes et des antihistaminiques. Ces deux traitements sont généralement prescrits par voie parentérale (Helbling et al. 2011) (Guez et al. 2004).

3.3.4 Prévention :

Il n'y a pas de prévention efficace ou de traitement standardisé dans le cas des allergies alimentaires à l'exception du traitement d'urgence donné après une exposition accidentelle. Pour que les stratégies de prévention d'allergies alimentaires soient efficaces, nous devons comprendre les facteurs causaux de ces allergies afin de savoir comment les éviter. Ceci nécessite une sélection rigoureuse des produits

ingérés, ce qui implique l'obligation de lire la composition des produits indiquée sur les étiquettes et posez des questions au restaurant et dans tous les lieux proposant des aliments(**AL-Bukhaiti et al., s. d.**).

3.3.5 L'impact d'allergie alimentaire sur la qualité de vie :

Il est bien reconnu que vivre avec une allergie alimentaire est comme étant plus difficile qu'on ne le pense généralement(**Flokstra-de Blok et Dubois 2009**). Ces allergies peuvent affecter la qualité de vie en termes de facteurs sociaux, alimentaires et psychologiques des enfants et des parents (**Lieberman et Sicherer 2011**). Pour étudier cet impact, des questionnaires génériques ou spécifiques à une maladie peuvent être utilisés. Récemment des questionnaires fiables et valides spécifiques à une maladie sont devenus disponibles pour mesurer la qualité de vie des patients souffrant d'allergies alimentaires de tous les âges. Ces questionnaires peuvent être utilisés par les cliniciens pour obtenir un aperçu de la qualité de vie des sujets allergiques(**Flokstra-de Blok et Dubois 2009**).

4 Interleukine 10 et allergies alimentaires :

L'interleukine 10 (IL-10) est situé sur le bras long du chromosome 1 (q31-q32) et est composé de quatre introns et cinq exons (**Ip et al. 2017**). Ainsi est une cytokine anti-inflammatoire clé produite par les cellules immunitaires activées, les cellules Tr1 spécifiques de l'allergène CD4 + CD25 + et plus tard par les cellules B et les monocytes. Ces cellules sont fortement augmentées pendant les réactions allergiques (**Rancé 2007**). De plus elle diminue l'inflammation médiée par les macrophages et les lymphocytes T. En effet, une de ses principales actions est la suppression des cellules Th1, un sous-type de cellules T qui produit des cytokines inflammatoires. Les polymorphismes spécifiques d'un seul nucléotide du gène IL-10 semblent conférer un risque accru de développer une allergie alimentaire (**Ip et al. 2017**).

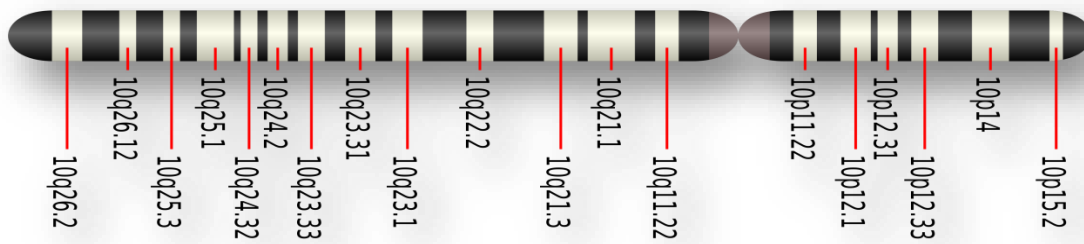


Figure 1.3 : Localisation du gène IL-10 sur le chromosome 1 humain



Figure 1.4 : Structure d'IL-10 (3)

4.1 STAT-6:

Signal Transducer and Activator of Transcription 6 fait partie de la famille de protéines STAT. Cette protéine est codée par le gène STAT-6, situé sur le chromosome 12 et fait partie des médiateurs essentiels de la signalisation des cytokines. Elle est activée par l'IL-4 et l'IL-13 qui jouent un rôle prédominant dans le système immunitaire (**Goenka et Kaplan 2011, 6**). D'autre part, elle est impliquée dans la détermination de la balance Th1/Th2 par la production de cytokines par CD4+ ainsi que les lymphocytes T CD8+, ce qui indique son rôle vital dans les réactions allergiques (**Kumar et al. 2012**)

Il a été montré que certains polymorphismes d'un seul nucléotide du gène STAT-6 sont associés à la susceptibilité de développer une allergie aux noix (**Krishnamurthy et Kaplan 2016**).

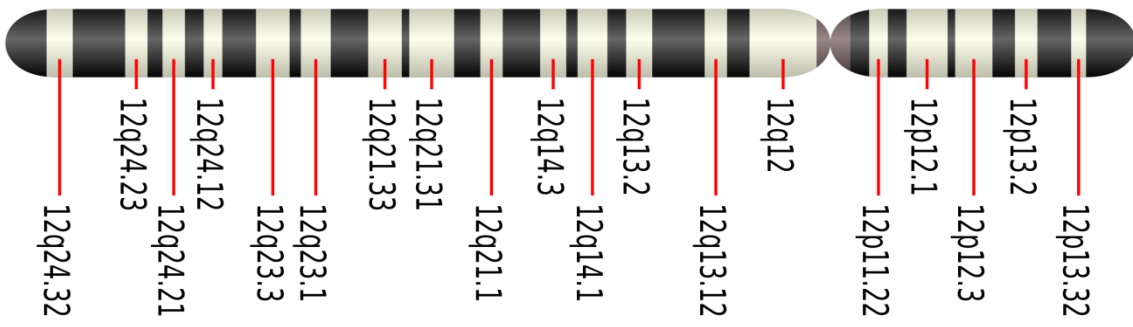


Figure 1.5 : Localisation du gène STAT-6 sur le chromosome 12 humain (4)

5 Polymorphisme nucléotidique :

5.1 Généralités :

Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) est une variation d'un seul nucléotide à une position particulière dans le génome et sont la forme la plus courante des mutations génétiques au sein du génome humain (Naveed et al. 2016). La fréquence des SNPs dépend des régions génomiques et des séquences codantes et non codantes, Ils peuvent être responsables de la diversité des individus, l'évolution génomique, les traits familiaux les plus courants et les maladies génétiques (Shastry 2009).

5.2 Types de polymorphisme nucléotidique :

Peuvent être classés en deux grandes catégories : synonymes et non synonymes.

- Les SNP synonymes :

En raison de la redondance du code génétique, la substitution d'un codon par un autre codon peut engendrer le même acide aminé. C'est le cas des SNP synonymes qui sont également appelés « SNP silencieux » car ils ne modifient pas l'acide aminé codé. Ils n'affectent pas la séquence protéique et se produisent dans les régions non codantes (Hunt et al. 2009).

- Les SNP non synonymes :

Appelées aussi variantes faux-sens et sont particulièrement importantes car elles entraînent des modifications de la séquence protéique en modifiant l'acide aminé traduit. Il est probable que les nsSNP jouent un rôle majeur dans la diversité fonctionnelle des protéines codées et ont été associés à de nombreuses maladies. Les nsSNP peuvent affecter la fonction des protéines en réduisant la solubilité des protéines ou en déstabilisant la structure des protéines et ils peuvent affecter la régulation des gènes en modification de la transcription et de la traduction (Dabhi et Mistry 2014).

5.3 Avantage des polymorphismes nucléotidiques :

Les SNP sont devenus de plus en plus importants dans les études génétiques et sont également des biomarqueurs importants de maladies, donc ils entraînent une diversité génétique parmi les individus et peuvent se produire à différentes fréquences chez les différentes espèces dans l'ensemble du génome (Schwender, Ruczinski, et Ickstadt 2011). Ils se trouvent dans tout le génome, par ex. dans les exons, les introns, les régions intergénomiques, et peuvent avoir un impact direct dans la région codante d'une protéine pertinente (Schork, Fallin, et Lanchbury 2000). Comme elle peuvent également influencer l'épissage du précurseur ARNm sans donner lieu à un phénotype pathologique ou prédisposition. Ainsi elle contribuent également à l'identification des facteurs génétiques à l'origine de la variabilité individuelle de la sensibilité et de la progression des maladies infectieuses (Hunt et al. 2009)

5.4 Polymorphisme nucléotidique dans l'allergie alimentaire :

Certaines études ont exploré l'association entre les SNPs et le développement de diagnostic d'AA, donc elle sont importants dans la spécificité et la reconnaissance des allergène, ainsi elle déterminent la régulation complexe des allergies alimentaires (Brown et al. 2012). Les SNPs sont susceptibles d'être des facteurs de prédiction d'allergie alimentaire, donc l'adaptation de l'identification de ces gènes permet d'envisager des opportunités sur des stratégies qui permet de reprogrammer l'expression des gènes pour prévenir cette maladie (Negoro et al. 2006).

6 Analyse *in silico* des polymorphismes nucléotidiques :

6.1 Généralité :

Les études *in silico* sont une méthode relativement nouvelle généralement utilisée pour signifier l'expérimentation effectuée par ordinateur et est liée aux termes biologiques les plus connus *in vivo* et *in vitro* (Ekins, Mestres, et Testa 2007). Ces analyses s'appuient sur des outils informatiques pour déterminer les propriétés protéiques dans les domaines génomiques et mesurer l'impact fonctionnel ainsi pour assurer la sécurité du patient lors des études cliniques et aident à comprendre l'implication de la variation génomique en particulier les nsSNP (Mah, Low, et Lee 2011).

6.2 Intérêt de l'analyse *in silico* des polymorphismes nucléotidiques :

Afin de comprendre la base moléculaire de la maladie et sélectionner les polymorphismes nucléotidiques potentiellement délétères il serait profitable d'utiliser des outils bioinformatiques qui sont une partie intégrante de la génétique et de la génomique (Mooney 2005). Ils peuvent suggérer les modifications possibles de la structure et de la conformation des protéines en raison des altérations des nsSNP délétères, ceci permet également de réduire les coûts, et le temps (Johnson 2009).

7 Problématique et objectif :

7.1 Problématique :

Dans notre étude, nous effectuons une analyse *in silico* sur les polymorphismes nucléotidiques non synonymes (nsSNP) des gènes IL-10 et STAT-6 afin d'identifier les variations impliquées dans les allergies alimentaires et les proposer à des tests de confirmation *in vitro* et *in vivo* et explorer de nouvelles perspectives dans le diagnostic et la prévention d'allergie alimentaire.

7.2 Objectif :

L'objectif principal de notre étude est de :

- Réaliser une analyse *in silico* sur les nsSNPs des gènes IL-10 et STAT-6 afin d'identifier les variations délétères impliquées dans les allergies alimentaires.

- Déterminer les SNPs fonctionnel
- Déterminer les SNPs qui ont un effet sur la stabilité des protéines

But :

Le but de notre étude c'est d'identifier les SNPs fonctionnels des gènes IL-10et STAT-6 *in silico* pour faciliter le diagnostic et la prévention d'allergie alimentaire.

CHAPITRE II :
MATERIEL
ET
METHODES

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1 Matériel et méthodes

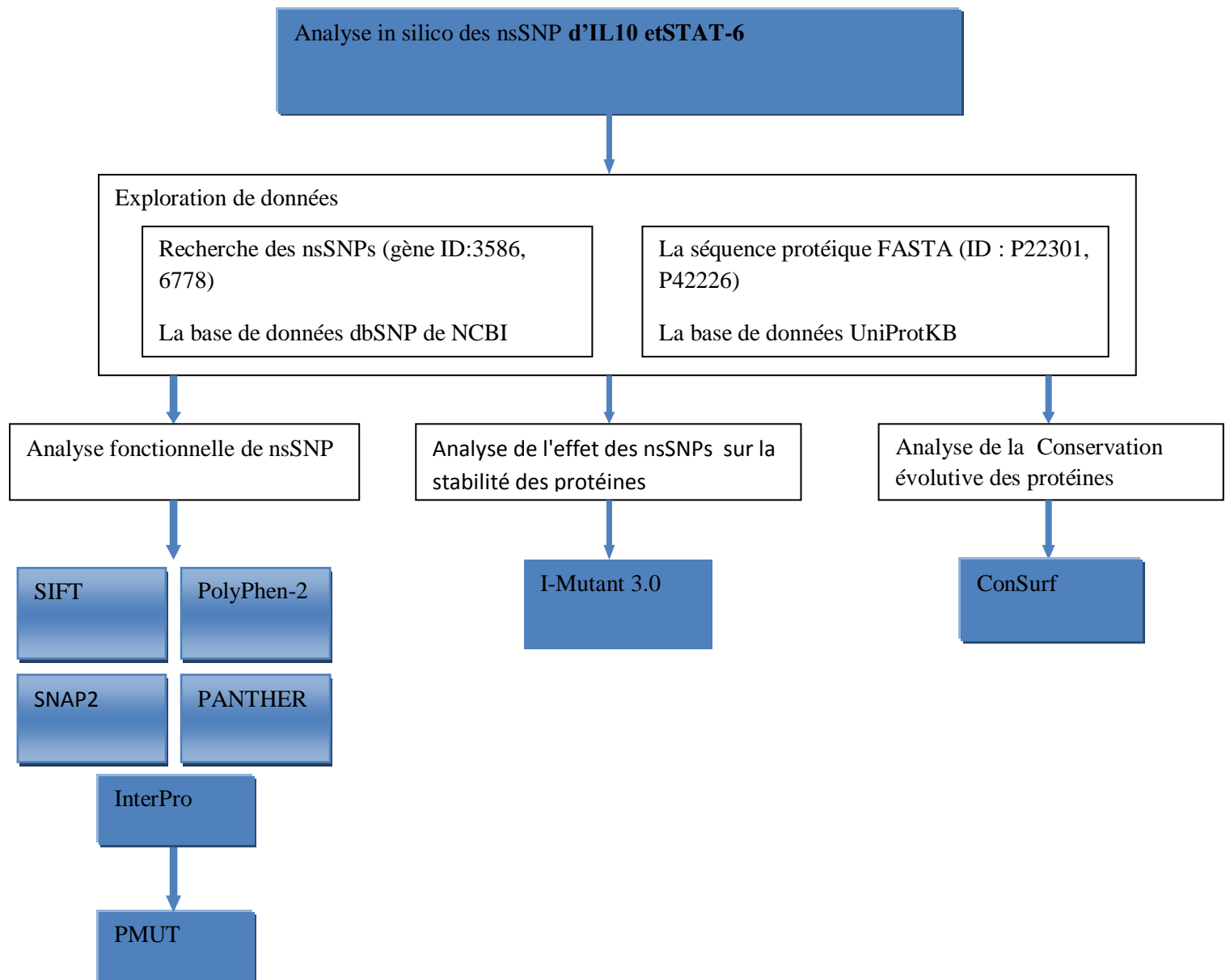


Figure 2.1 : study design

1.1 Exploration de données

Nous utilisons La base de données NCBI SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>) pour accéder aux SNP du gène IL-10 et du gène STAT-6. Les séquences principales des protéines (numéro d'accès UniProt : P22301, P42226) codée par le gène IL-10 et STAT-6a été obtenu à partir de la base de données UniProt. seulement nsSNP (polymorphisme nucléotidique non synonyme) choisis parmi les données dbSNP du NCBI, car elles peuvent modifier les séquences protéiques et avoir un potentiel Perturbation de l'arrangement structurel et de la fonction des protéines (Venkata Subbiah, Ramesh Babu, et Subbiah 2020). Pour analysée et effectuer les snp, nous avons besoin les séquences protéiques FASTA qui obtenues suite à un recherche par NCBI numéro d'accès sur (IL-10 (ACV30066.1), (STAT-6(AAC67525.1)).

The screenshot shows the NCBI dbSNP interface. At the top, there's a search bar with 'IL-10' entered. Below the search bar, there's a section for 'SNP linked to Gene (genelD:3586) Via Contig Annotation'. A table of SNP data is displayed, with columns for Region, Chr. position, mRNA pos, dbSNP rs#, Heterozygosity, Validation, MAF, Allele origin, 3D, Linkout, Function, dbSNP allele, Protein residue, Codon pos, Amino acid pos, and PubMed. The table shows three rows of SNP data with details like rs711277922 and rs376415487.

Region	Chr. position	mRNA pos	dbSNP rs#	Heterozygosity	Validation	MAF	Allele origin	3D	Linkout	Function	dbSNP allele	Protein residue	Codon pos	Amino acid pos	PubMed
	206769639	593	rs711277922	0.000						missense	A	Lys [K]	3	178	
										contig reference	C	Asn [N]	3	178	
	206769643	589	rs376415487	0.000				Yes		missense	A	Gln [Q]	2	177	

Figure 2.2 : Base de données dbSNP de NCBI

1.2 Prédiction des nsSNP délétères :

Pour déterminer nsSNP délétères associées aux gènes IL-10 et STAT-6, nous avons utilisé des outils bioinformatiques en ligne (SIFT ; <http://sift.bii.a-star.edu.sg/>), Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen v2 ; <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SNAP2 (Screening of Non-Acceptable Polymorphism 2; <https://roslab.org/services/snap2web/>), et Protein analysis through evolutionary relationship coding SNP (PANTHER cSNP : <http://www.pantherdb.org/tools/csnpScoreForm.jsp>) (Das, Rahman, et Das Gupta 2022).

SIFT est un programme qui prédit si la substitution d'acide aminé cause des effets délétères sur la base de l'homologie de séquence et les propriétés physiques des acides aminés, il calcule également le score de probabilité normalisé pour chaque substitution. Le score sift est compris entre 0,0 et 1,0. L'acide aminé substitution avec un score supérieur ou égal à 0,05 ($\geq 0,05$) est prédit comme toléré (polymorphisme) alors qu'un score inférieur à 0,05 ($< 0,05$) devrait être (lié à la maladie). (Elkhatabi et al. 2019).

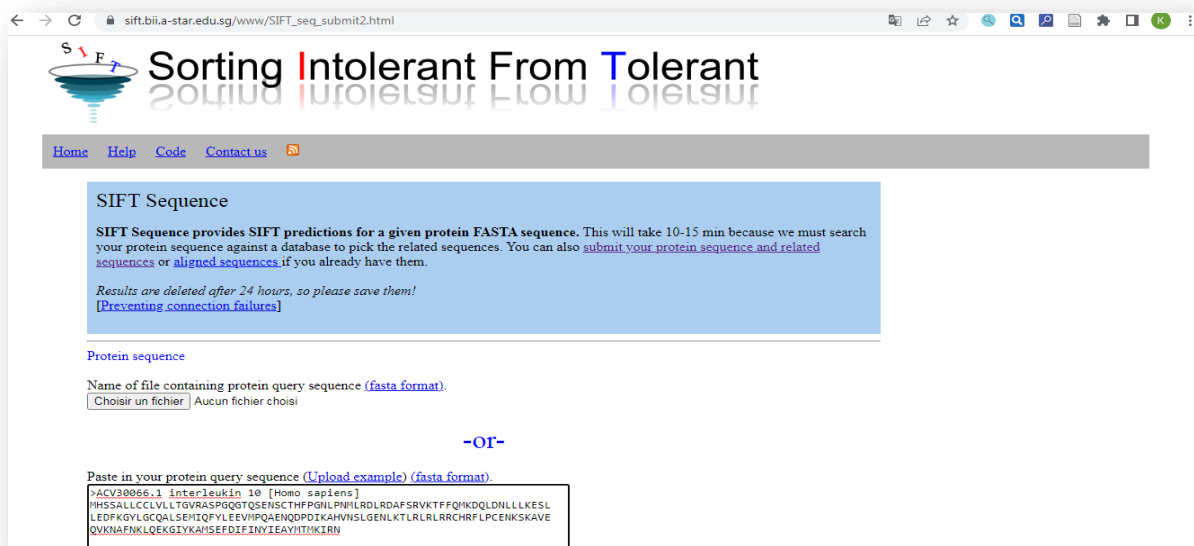


Figure 2.3 : logiciel SIFT

PolyPhen v2 est un outil en ligne qui permet de prédire l'effet potentiel d'une substitution d'acide aminé sur la structure et la fonction d'une protéine humaine par alignement de séquences multiples et informations structurales (Adzhubei, Jordan, et Sunyaev 2013). La prédiction est fournie comme bénin, éventuellement dommageable, dommages-intérêts en fonction de l'indépendant spécifique à la position, comptage scores différence entre 2 variantes (sauvage acide aminé (AA1) et acide aminé mutant (AA2)). Le score est compris entre 0,0 et 1,0. La substitution d'acides aminés avec un score de 0,0 à 0,49 est prédite comme bénigne, et un score de 0,5 à 0,89 est prédit comme dommageable et avec un score de 0,9 à 1 est prédit comme tuant (Emadi et al. 2020).

PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2) is a tool which predicts possible impact of an amino acid substitution on the structure and function of a human protein using straightforward physical and comparative considerations. Please, use the form below to submit your query.

21-Jun-2021: Server has been migrated to new hardware. Note, all queries were terminated and user sessions data discarded in the process, hence you will need to resubmit your query if affected. We apologize for the inconvenience caused.

Query Data

Protein or SNP identifier:

Protein sequence in FASTA format:

```
>ACV20866.1 interleukin 10 [Homo sapiens]
MHSSALLCCLVLLTGVRASPPGQGTQSENSCTHFPGNLPMILRDLRDAFSR
VCTFFQMKDQLNLLKESL
LEDFKGYLGCOALSEMIQFYLEEVMPQAEHQDPDIKAHNSLGENLKTLLR
LRLRCHRFLPCENKSKAVE
```

Position:

Substitution:

AA ₁	A	R	N	D	C	E	Q	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
AA ₂	A	R	N	D	C	E	Q	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V

Query description:

[Display advanced query options](#)

Figure 2.4 : Logiciel PolyPhene v2

SNAP2 est un neural outil basé sur un réseau qui classe les nsSNPs en efficace et neutre sur la fonction des protéines en prenant une diversité des séquences et des caractéristiques différentes dans considération, Cet outil fournit une liste de toutes les substitutions possibles dans la séquence protéique avec un score, un effet fonctionnel (neutre ou effet) et la précision attendue pour tout remplacement. La précision attendue indique le niveau de confiance pour chaque prédiction (Emadi et al. 2020).

About SNAP2

SNAP²

Predicting functional effects of sequence variants

Enter protein sequence in FASTA format

```
>ACV20866.1 interleukin 10 [Homo sapiens]
MHSSALLCCLVLLTGVRASPPGQGTQSENSCTHFPGNLPMILRDLRDAFSRVKTFQMKDQLNLLKESL
LEDFKGYLGCOALSEMIQFYLEEVMPQAEHQDPDIKAHNSLGENLKTLLRRLRCHRFLPCENKSKAVE
QVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINIEAYMTMKIRN
```

Optional: Email address

Figure 2.5 : logiciel SNAP2

PANTHER nous a permis de prédire les variantes génétiques non synonymes qui peuvent jouer un rôle causal dans la maladie humaine. Il calcule le score de conservation évolutive en fonction de la position (PSEC) en évaluant l'alignement de différentes protéines apparentées sur le plan évolutif qui était classé comme « probablement dommageable » (la préservation temps > 450 ma), "possiblement dommageable" (200 ma < le temps de conservation < 450 ma) et "probablement bénin" (le temps de conservation < 200 ma) (Tang et Thomas 2016) (Zhang et al. 2020).

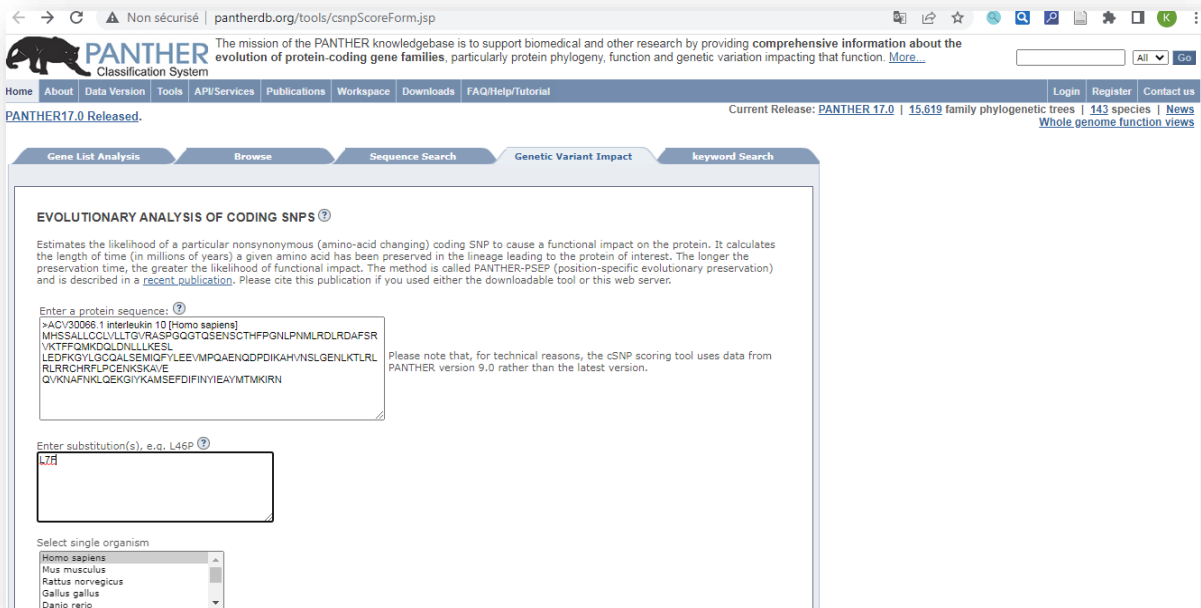


Figure 2.6 : PANTHER

1.3 L'identification de nsSNP sur les domaines des gènes :

pour déterminer la localisation des nsSNPs sur les domaines conservés des gènes, nous avons choisi l'outil InterPro (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/>), est une base de données de documentation intégrée pour les familles de protéines, les domaines et les sites fonctionnels, également prouvé son utilité pour l'analyse du protéome entier dans l'analyse comparative du génome (Hunter et al. 2009).

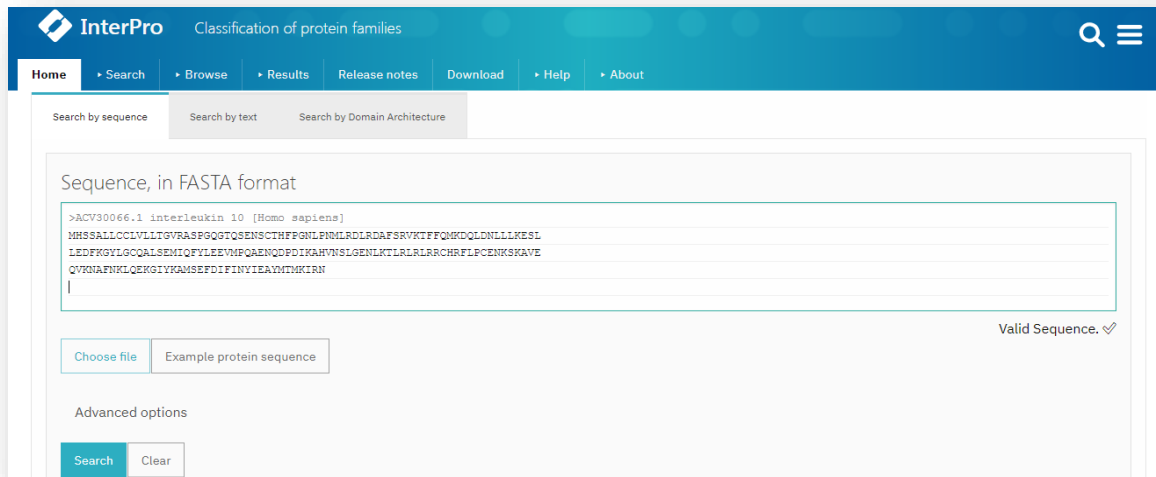


Figure 2.7 : l'outil InterPro

1.4 Analyse de l'effet des nsSNP sur la stabilité des protéines :

PMut (<http://mmb.irbbarcelona.org/PMut>) est un outil puissant pour aborder la question de la prédiction des conséquences fonctionnelles des variant de séquence protéique, fournit également des informations supplémentaires utiles sur le SNP pour faciliter l'interprétation des résultats et l'identification des mutations associées au phénotype de la maladie (Dabhi et Mistry 2014). Il calcule la pathogénicité de chaque variante dans notre protéines IL-10 et STAT-6(López-Ferrando et al. 2017).

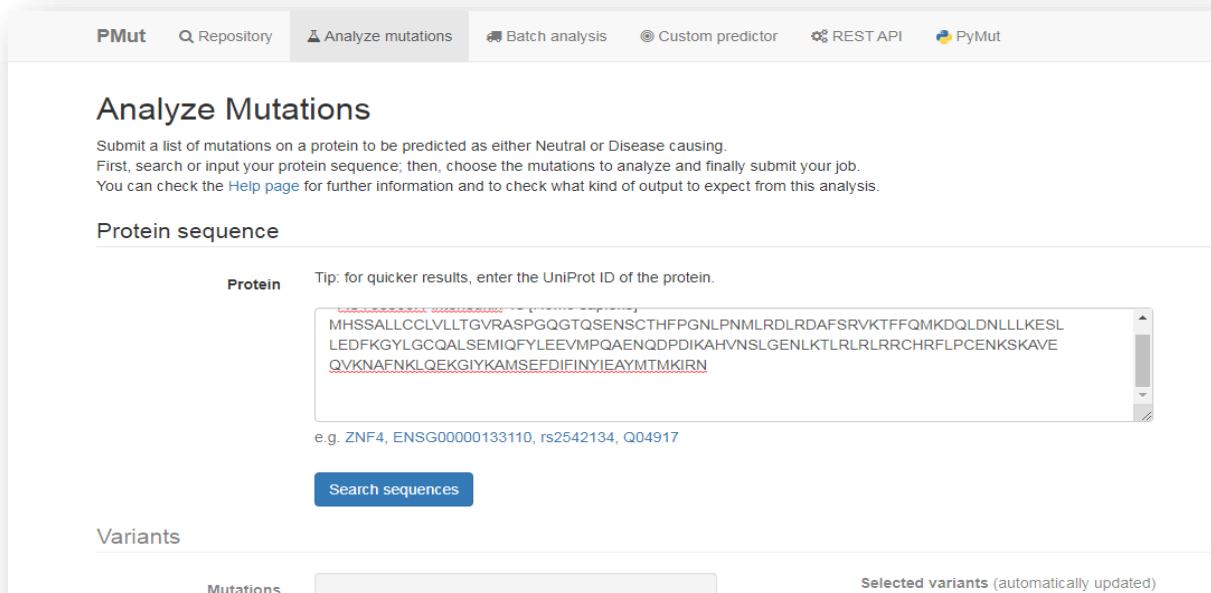


Figure 2.8 : PMUT

1.5 Analyse de l'effet des nsSNPs sur la stabilité des protéines :

I-Mutant 3.0 (<http://gpcr2.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant3.0/I-Mutant3.0.cgi>) est un outil basé sur SVM utilisé pour déterminer l'impact de nsSNP sur la stabilité des protéines dans l'unité de variation de l'énergie libre de Gibbs ($\Delta\Delta G$ ou DGD). La valeur DDG (kcal/mol) est calculée à partir de dépliage de la valeur énergétique libre de Gibbs de la protéine mutante moins la valeur d'énergie libre de Gibbs en cours de native protéine. La prédiction est classée en trois catégories : stabilité neutre de la protéine mutée ($-0,5 \leq DDG \leq 0,5$ kcal/mol), une forte diminution de la stabilité de la mutée protéine ($\leq -0,5$ kcal/mol) et une forte augmentation de la stabilité de la protéine mutée ($> 0,5$ kcal/mol (Venkata Subbiah, Ramesh Babu, et Subbiah 2020).

Figure 2.9 : I-Mutant 3.0

Chapitre III :
RESULTATS
ET
INTERPRETATION

Chapitre III : Résultats et Interprétation

1 Résultats et interprétation :

1.1 Identification des nsSNP délétères :

Selon les données obtenues de la base de données NCBI dbSNP, il y avait un total de 131 SNP dans le gène IL-10 et 722 SNP dans le gène STAT-6 parmi ceux-ci, 98 nsSNP pour IL-10 et 477 nsSNP pour STAT6. Les nsSNP ont ensuite été soumis à cinq outils différents (SIFT, PolyPhen, PANTHER, SNAP-2). Sur ces 131 nsSNP, un total de 23 a été prédit comme étant des SNP délétères dans IL-10 (**Tableau 3. 1**). Et pour STAT-6 y'avait un total de 47 qui a été prédit comme étant des SNP délétères (**Tableau 3.2**).

Tableau 3.1 : liste des résultats de l'analyse des nsSNPs IL-10 par cinq programmes in silico.

SNP ID	AA change	SIFT Prédiction	Polyphene Prédiction	SNP prédiction	Panther Prédiction
rs772299982	L7V	Deleterious	Possibly damaging	effect	Probably Damaging
rs750010814	L41F	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	Probably Damaging
rs1274280163	R42G	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs550164520	R45Q	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	Probably Damaging
rs745923816	F48L	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	Probably Damaging
rs545228684	E72G	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs745801059	L91V	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	Probably Damaging
rs780612967	M95T	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs780612967	M95I	Deleterious	Possibly damaging	effect	possibly damaging
rs1421978042	A98D	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	Probably Damaging
rs771912629	R125S	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs374619208	R125H	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs760677075	R128L	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs760677075	R128K	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs1319282028	F129Y	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging

rs1316110481	P131H	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs146520891	E151G	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs146520891	E151A	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
rs1022828778	Y155F	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	probably damaging
rs1022828778	Y155C	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	probably damaging
rs1382631756	M158I	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs761398096	I165V	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	possibly damaging
Rs568879359	E169D	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	Probably Damaging

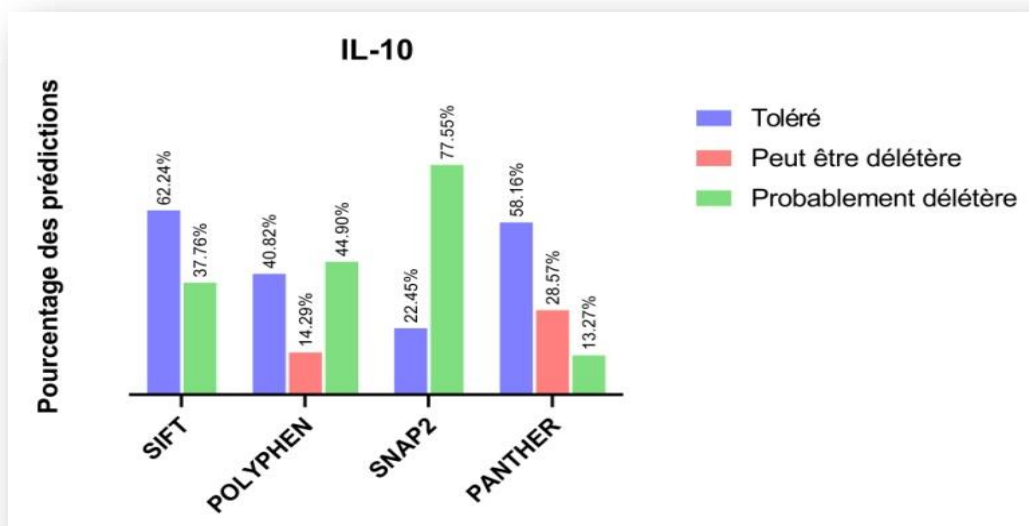


Figure 3.1 : Distribution des nsSNPs dans le gène IL-10 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

Tableau 3.2 : liste des résultats de l'analyse des nsSNPs STAT-6 par cinq programmes in silico.

SNP ID	AA change	SIFT Prédiction	Polyphene Prédiction	SNP prédiction	Panther Prédiction
rs866263846	M1I	Deleterious	Possibly damaging	Effect	probably damaging
rs1337779301	Y19C	Deleterious	ProbabLy damaging	Effect	probably damaging
rs1454646185	P23L	Deleterious	ProbabLy damaging	Effect	probably damaging
rs1299643349	R27Q	Deleterious	ProbabLy damaging	Effect	probably damaging
rs768725046	W33C	Deleterious	ProbabLy damaging	Effect	probably damaging
rs1353003588	W39C	Deleterious	ProbabLy damaging	Effect	probably damaging
rs976116452	L64F	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	probably damaging
rs1440890841	E106G	Deleterious	ProbabLy damaging	effect	probably damaging
rs1229227676	E156G	Tolerated	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs561396055	R206W	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably benign
rs752685865	R206Q	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs754893998	A211T	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs55944142	G212E	Tolerated	probably damaging	effect	probably damaging
rs371368621	C228Y	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs781471458	Q240E	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs373615741	Q240L	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
Rs144776539 7	P279H	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging

rs777634893	R294Q	Deleterious	probably damaging	Effect	probably damaging
rs1254318155	L302R	Deleterious	probably damaging	Effect	probably damaging
	L302P	Deleterious	probably damaging	Effect	probably damaging
rs970982566	P308R	Deleterious	Possibly damaging	Effect	probably damaging
rs764447812	D314Y	Deleterious	probably damaging	Effect	probably benign
rs1419271155	E318G	Deleterious	probably damaging	Effect	probably damaging
rs752978940	Q320H	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs376684578	L324P	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs1447559824	E348K	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs1243837536	E348A	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs961487334	E348D	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs750562780	N362K	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs35416926	L365F	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs367603540	R373W	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs569768327	P375A	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs760082193	G416C	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs758177866	R437H	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs533111994	V438M	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs371060783	V438G	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs1204382321	W448R	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs750819566	E453K	Deleterious	Possibly damaging	effect	Possibly damaging
rs374091870	N456K	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs776828165	K458N	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs776930978	R467W	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs772079746	Q479R	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
Rs755721621	V497A	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs780516751	S500L	Deleterious	Probablydama	effect	possiblydamaging

			ging		
rs104604829 1	E505D	Deleterious	probablydama ging	effect	probablydamaging
rs144003665 3	R510C	Deleterious	probablydama ging	effect	probablydamaging
rs1192075396	L529P	Deleterious	probablydama ging	effect	probablydamaging
rs1233845167	L551F	Deleterious	probablydama ging	effect	probablydamaging
rs972296908	P555H	Deleterious	probablydama ging	effect	probablydamaging
rs761915854	R562C	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs1228637340	R562H	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs1315034779	D565H	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs778863850	R600C	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
	R600G	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs755947187	D608V	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs1275796369	Y629N	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs1272933168	V650M	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging
rs113040923	P676H	Deleterious	Possibly damaging	effect	probably damaging
rs752330829	D801V	Deleterious	probably damaging	effect	probably damaging

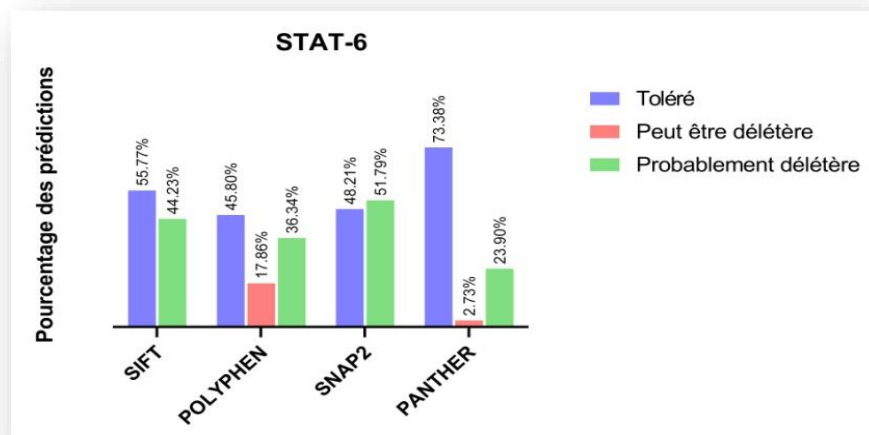


Figure 3.2 : Distribution des nsSNPs dans le gène STAT6 basée sur les effets estimés prédits par cinq outils fonctionnels.

1.2 Identification des domaines d'IL-10 catégorisation des nsSNPs dans ces domaines :

InterPro, un outil d'identification de domaines, permet de prédire les domaines et les sites actifs d'une protéine par l'analyse fonctionnelle de familles de protéines. Il a prédit la présence d'un domaine fonctionnel d'IL-10, qui est le domaine IL-10_CS des acides aminés 75 à 95 selon le serveur InterPro (**figure 3.3**). Les 3 nsSNPs les plus délétères (L91V, M95T, M95I) ont tous été observés dans le domaine fonctionnel IL-10_CS

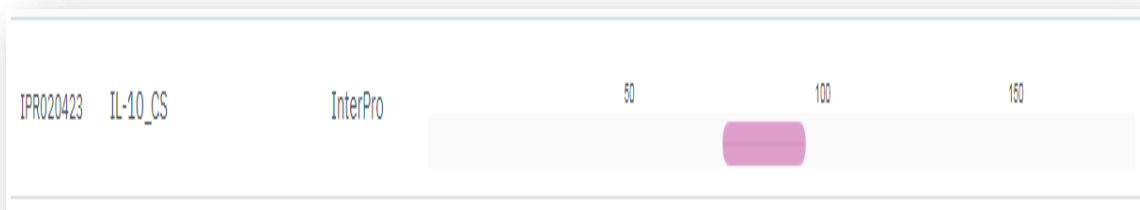


Figure 3.3 : Domaine fonctionnel d'IL-10

Alors que la protéine STAT-6 est formée par six domaines fonctionnels selon le serveur InterPro qui sont STAT6_SH2 (517-646), le domaine STAT_C (655-847), et le STAT_TF_prot_interaction (2-116), et le domaine SH2 (517-632), et le STAT_TF_alpha (179-244), et STAT_TF_DNA-bd (**Figure 3.4**) et démontré que 54 nsSNPs sont positionnés sur ces domaines (**tableau 3.3**).

Tableau 3.3 : Position des nsSNPs sur les domaines de STAT6

Mutation	Domaine
L529P, L551F, P555H, R562C, R562H, D565H, R600C, R600G, D608V, Y629N	STAT6_SH2
P676H, D801V	STAT6_C
Y19C, P23L, R27Q, W33C, W39C, Q62H, L64F, E106G	STAT_TF_prot_interaction
L529P, L551F, P555H, R562C, R562H, D565H, R600C, R600G, D608V, Y629N	SH2
R206W, R206Q, A211T, G212E, C228Y, I234T, Q240E, Q240L	STAT_TF_alpha
P279H,R294Q, L302R, L302P, P308R, D314Y, E318G, Q320H, L324P, E348K,E348A,E348D,N362K,L365F, R373W, G375A	STAT_TF_DNA-bd

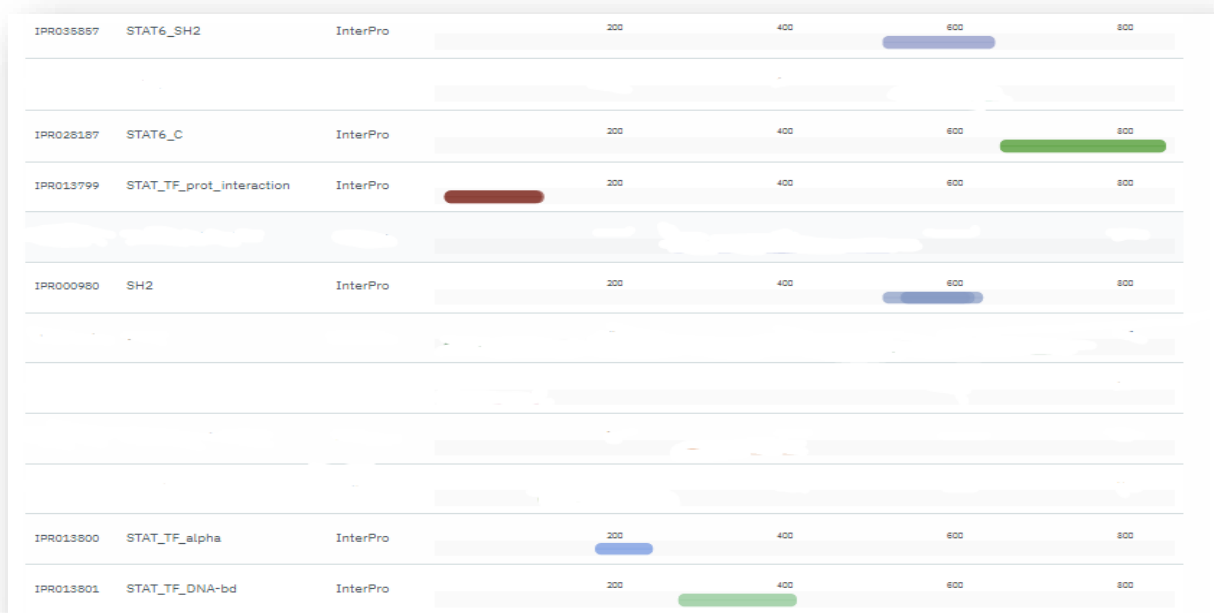


Figure 3.4 : Les domaines fonctionnels de STAT6

Vérification des nsSNP à haut risque par PMut.

Les nsSNPs délétères observés dans les domaines fonctionnels ont en suite été soumis au serveur PMut pour obtenir des résultats plus précis qui pourraient avoir un effet sur l'impact fonctionnel. PMut détermine le score, le pourcentage de probabilité et le statut de prédiction (maladie, neutre) de la protéine résultante en raison des mutations. Parmi les 3 nsSNPs délétères du gène IL-10 les Trois peuvent provoquer une maladie à un pourcentage de (13.4%) et le reste a été identifié comme neutre (86.96%) (**Figure 3.5**). Tandis que dans le gène STAT6, 46 nsSNP sont responsables d'une maladie (16.36%) et le reste a été identifié comme neutre (83.64%) (**Figure 3.4**) ; (**tableau 3.4**).

1.3 Détermination de la stabilité des protéines par I-Mutant 3.0 :

La stabilité structurelle des protéines résultantes a été prédite par I-Mutant 3.0. Le résultat a été exprimé en valeur de variation d'énergie libre (DDG) et en indice de fiabilité (RI). Au total de trois SNPs du gène IL-10 il a été confirmé que tous les trois diminuée de la stabilité des protéines (13.04%) (**Figure 3.5**). Tandis que sur le total de 46 nsSNPs dans le gène STAT-6, 43 nsSNP entraînent une diminution de la stabilité protéine (21.82%). (**Tableau 3.4**). (**Figure 3.6**).

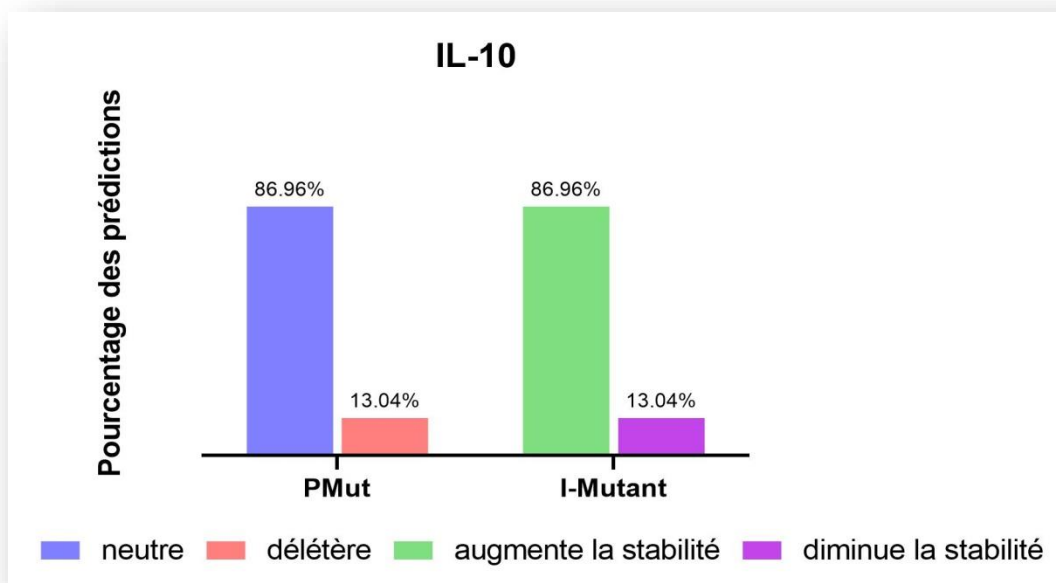


Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène IL-10 basée sur les effets estimés prédits par divers outils structurels.

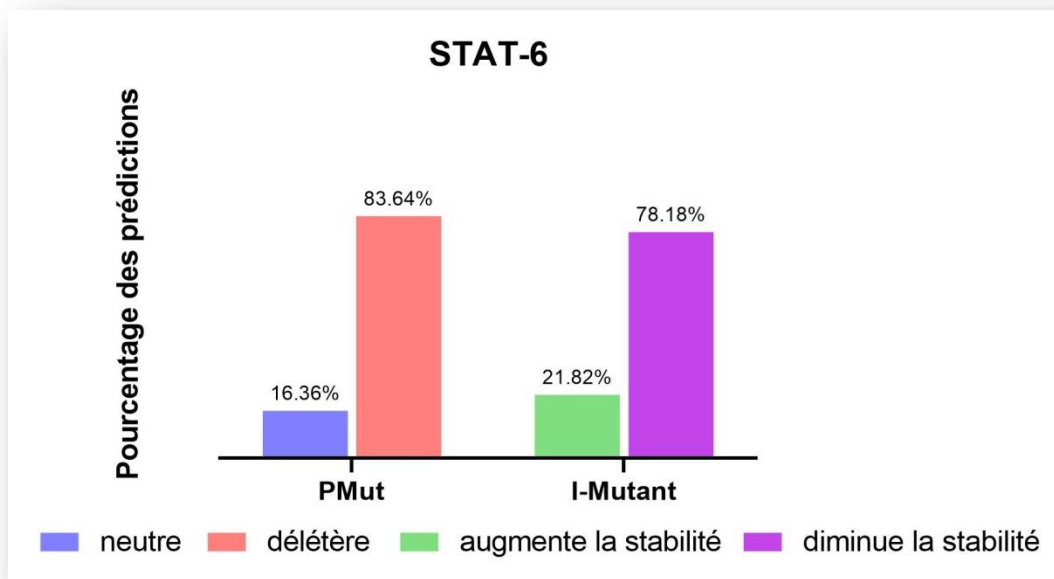


Figure 3.6 : Distribution des nsSNPs dans le gène STAT-6 basée sur les effets estimés prédits par divers outils structurels.

Tableau 3.4 : Prédiction des nsSNP dans les protéines IL-10 et STAT6 par PMut, I-Mutant 3.0

Protein	SNP ID	Mutation	Pmut		I-Mutant 3.0		
			Score and Percentage	Prediction	Stability	RI	DDG (kcal/mol)
IL-10	rs745801059	L91V	0.61 (83%)	Disease	Decrease	8	-1.62
	rs780612967	M95T	0.76 (88%)	Disease	Decrease	7	-0.71
	rs780612967	M95I	0.70 (86%)	Disease	Decrease	3	-0.28
STAT6	rs1192075396	L529P	0.84 (90%)	Disease	Decrease	1	-1.57
	rs1233845167	L551F	0.90 (93%)	Disease	Decrease	5	-1.16
	rs972296908	P555H	0.79 (89%)	Disease	Decrease	9	-1.59
	rs761915854	R562C	0.89 (92%)	Disease	Decrease	3	-0.96
	rs1228637340	R562H	0.90 (93%)	Disease	Decrease	8	-1.27
	rs1315034779	D565H	0.78 (88%)	Disease	Decrease	2	-0.42
	rs778863850	R600C	0.80 (89%)	Disease	Decrease	5	-1.09
	rs778863850	R600G	0.80 (89%)	Disease	Decrease	7	-1.47
	rs755947187	D608V	0.75 (87%)	Disease	Decrease	3	-0.05
	rs1275796369	Y629N	0.85 (91%)	Disease	Decrease	4	-1.09
	rs113040923	P676H	0.64 (84%)	Disease	Decrease	7	-1.32
	rs1337779301	Y19C	0.80 (89%)	Disease	Increase	1	-0.83
	rs1454646185	P23L	0.83 (90%)	Disease	Decrease	6	-0.55
	rs1299643349	R27Q	0.78 (88%)	Disease	Decrease	8	-0.62
	rs768725046	W33C	0.83 (90%)	Disease	Decrease	5	-0.99
	rs1353003588	W39C	0.79 (89%)	Disease	Decrease	8	-1.38
	rs976116452	L64F	0.71 (86%)	Disease	Decrease	5	-0.73
	rs1440890841	E106G	0.81 (89%)	Disease	Decrease	4	-0.78
	rs1192075396	L529P	0.84 (90%)	Disease	Decrease	1	-1.57
	rs1233845167	L551F	0.90 (93%)	Disease	Decrease	5	-1.16
rs972296908	P555H	0.79 (89%)	Disease	Decrease	9	-1.59	
rs761915854	R562C	0.89 (92%)	Disease	Decrease	3	-0.96	
rs761915854	R562H	0.90 (93%)	Disease	Decrease	8	-1.27	
rs1315034779	D565H	0.78 (88%)	Disease	Decrease	2	-0.42	

rs778863850	R600C	0.80 (89%)	Disease	Decrease	5	-1.09
rs778863850	R600G	0.80 (89%)	Disease	Decrease	7	-1.47
rs755947187	D608V	0.75 (87%)	Disease	Decrease	3	-0.05
rs1275796369	Y629N	0.85 (91%)	Disease	Decrease	4	-1.09
rs754893998	A211T	0.70 (86%)	Disease	Decrease	7	-0.34
rs55944142	G212E	0.61 (83%)	Disease	Increase	1	-0.24
rs371368621	C228Y	0.56 (81%)	Disease	Increase	0	-0.26
rs373615741	Q240L	0.67 (85%)	Disease	Decrease	1	0.25
rs1467765397	P279H	0.89 (92%)	Disease	Decrease	5	-1.03
rs777634893	R294Q	0.84 (90%)	Disease	Decrease	5	-0.34
rs1254318155	L302R	0.52 (79%)	Disease	Decrease	6	-1.54
rs1254318155	L302P	0.56 (81%)	Disease	Decrease	5	-1.44
rs970982566	P308R	0.52 (79%)	Disease	Decrease	6	-0.88
rs1419271155	E318G	0.74 (87%)	Disease	Decrease	8	-1.19
rs752978940	Q320H	0.58 (82%)	Disease	Decrease	8	-0.78
rs376684578	L324P	0.73 (87%)	Disease	Decrease	5	-1.42
rs1243837536	E348A	0.56 (81%)	Disease	Decrease	6	-0.52
rs961487334	E348D	0.65 (84%)	Disease	Decrease	4	-0.30
rs750562780	N362K	0.76 (88%)	Disease	Decrease	5	-0.13
rs35416926	L365F	0.81 (89%)	Disease	Decrease	5	-0.58
rs367603540	R373W	0.79 (89%)	Disease	Decrease	5	-0.23
rs569970832	G375A	0.69 (85%)	Disease	Decrease	9	-0.86

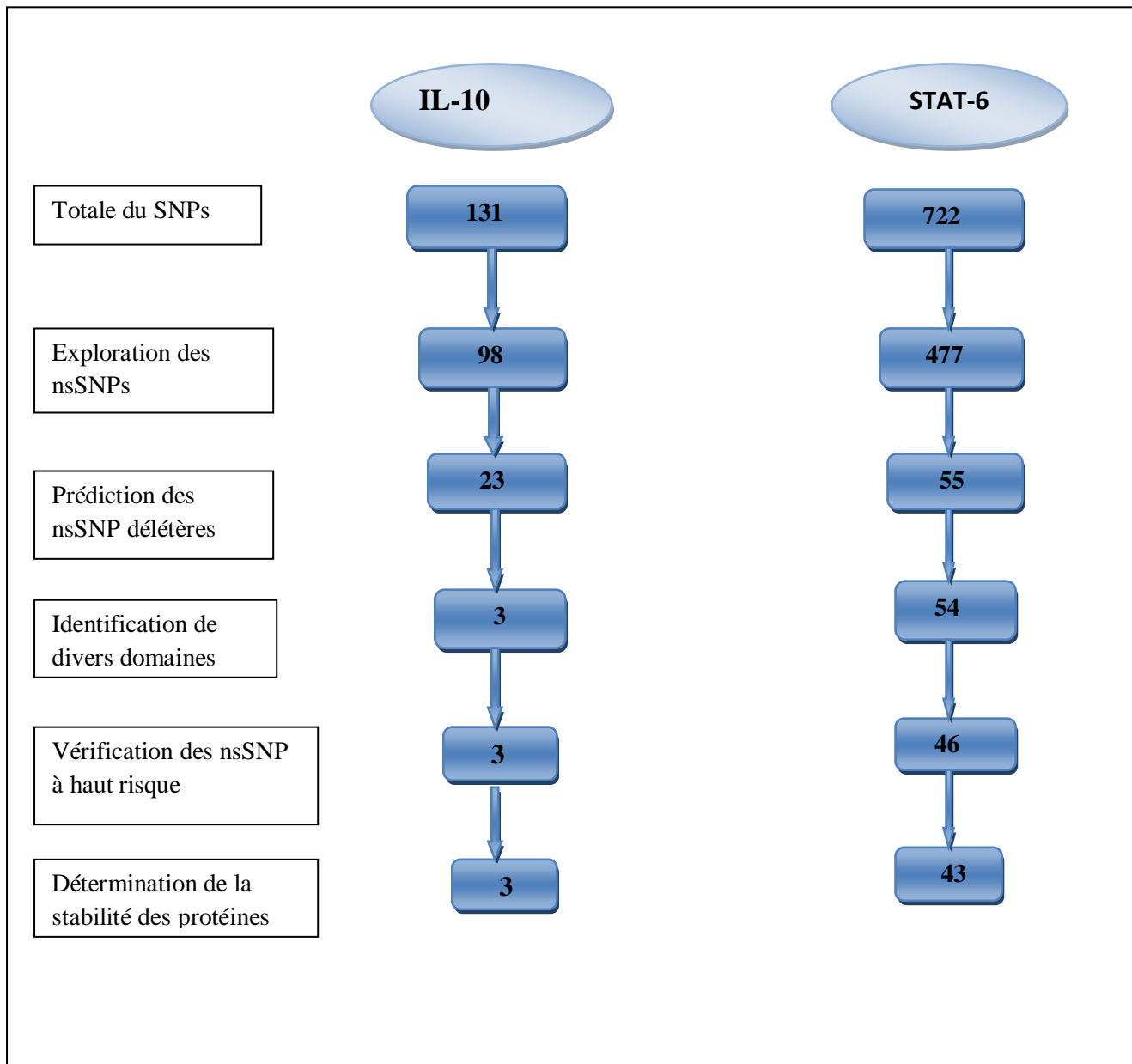


Figure 3.7 : résultats

2 Résultats et interprétation :

Un total de 131 SNPs ont été extraits de la base de données dbSNP du NCBI pour le gène IL-10 et 722 pour le gène STAT-6, et entre ces SNPs il y a 98 nsSNPs d'IL-10 et 477 nsSNPs de STAT-6. Parmi ces SNPs nous avons finalement sélectionné les nsSNPs fortement délétères (23 nsSNPs pour IL-10 et 55 nsSNPs pour STAT-6) en utilisant quatre outils de prédiction in silico des SNPs : SIFT, Polyphen-2, SNAP2, PANTHER .

Nous avons également utilisé l'outil InterPro pour déterminer la localisation de ces nsSNPs sur différents domaines des protéines étudiés. Il a détecté 3 nsSNPs dans le domaine fonctionnel (IL-10_CS) d'IL-10. Aussi il a montré 54 nsSNPs dans six domaines différents de la protéine STAT-6, où 10 nsSNPs étaient positionnés dans le domaine de STAT_SH2, 2 nsSNPs étaient situés dans le domaine STAT6_C, et 8 nsSNPs restants étaient présents dans STAF_TF_prot_interaction, et 10 nsSNPs étaient situés dans le domaine SH2, et 8 nsSNPs situés dans le domaine STAF_TF_alpha, et 16 nsSNPs étaient positionnés dans le domaine STAT_TF_DNA_bd. Ensuite ils ont été déposés à l'analyse fonctionnelle par PMut qui permet la prédiction de 3 nsSNPs d'IL-10 et 46 nsSNPs de STAT-6 susceptibles d'être responsables de la maladie.

En utilisant aussi l'outil I-Mutant 3.0 pour l'analyse de la stabilité des protéines, et on a obtenu les nsSNPs délétères qui peuvent affecter la stabilité des protéines étudiés. Tous les trois nsSNPs d'IL-10 et parmi les 43 nsSNPs du STAT-6, 46 nsSNP ont diminué la stabilité de ces protéines.

CHAPITRE IV :

DISCUSSION

Chapitre IV : Discussion

Les SNP sont des variantes de risque d'AA peuvent jouer un rôle direct ou indirect dans le phénotype, alors notre objectif était de quantifier l'expression des SNP qui n'étaient exprimés que dans les allergies alimentaires et pour évaluer si ces SNP pourraient être liés à type d'allergie alimentaire. Nous choisissons des SNP dans les gènes IL-10 et STAT-6 qui sont connus pour être importants dans la réponse immunitaire (**Brown et al. 2012**). Sans aucun doute IL-10 a un unique, rôle pléiotropie dans la régulation des réponses immunitaires excessives, et c'est une cytokine anti-inflammatoire. Egalement le gène STAT-6 joue un rôle central dans les maladies allergiques, en raison de l'induction de réactions Th2 dépendantes de l'IL-4 qui entraînent les manifestations systémiques de l'allergie (**Cardoso et al. 2019**).

Cette étude a permis d'identifier des nsSNPs les plus dommageables et leurs effets sur la structure et la fonction des protéines IL-10 et STAT-6 afin de comprendre leur association avec l'allergie alimentaire en utilisant des approches *in silico*.

Un total de 131 SNPs ont été extraits de la base de données dbSNP du NCBI pour le gène IL-10 et 722 pour le gène STAT-6, et parmi ces SNPs il y a 98 nsSNPs d'IL-10 et 477 nsSNPs de STAT-6. Parmi ces SNPs nous avons finalement sélectionné les nsSNPs fortement délétères (23 nsSNPs pour IL-10 et 50 nsSNPs pour STAT-6). Ces nsSNPs délétères ont été sélectionnés sur la base des scores de prédiction générés par quatre outils (SIFT, PolyPhen, PANTHER et SNAP-2)

Nous avons également utilisé l'outil InterPro pour déterminer la localisation de ces nsSNP sur différents domaines, 3 nsSNPs ont été détectés dans le domaine fonctionnel IL-10_CS d'IL-10. Aussi 54 nsSNPs dans six domaines différents de la protéine STAT-6, où 10 nsSNPs étaient positionnés dans le domaine de STAT_SH2, 2 nsSNPs étaient situés dans le domaine STAT6_C, et 8 nsSNPs restants étaient présents dans STAF_TF_prot_interaction, et 10 nsSNPs étaient situés dans le domaine SH2, et 8 nsSNPs situés dans le domaine STAF_TF_alpha, et 16 nsSNPs étaient positionnés dans le domaine STAT_TF_DNA_bd. 3 nsSNPs d'IL-10 et 46 nsSNPs de STAT6 susceptibles d'être responsables de la maladie.

L'analyse structurale et l'analyse fonctionnelle par logiciel PMut ont permis d'identifier 3 nsSNPs d'IL-10 et 46 nsSNPs de STAT6 susceptibles d'être responsables de la maladie.

La stabilité des protéines est importante pour l'activité structurale et fonctionnelle d'une protéine, alors en utilisant l'outil I-Mutant 3.0 et nous avons trouvé 3 nsSNP dans l'IL-10 et 43 nsSNP dans le STAT-6 qui ont été identifiés comme responsables d'une stabilité réduite. La stabilité de la protéine gouverne la structure de la protéine et détermine ainsi sa fonction.

CHAPITRE V :
CONCLUSION ET
PERSPECTIVES

Chapitre V : Conclusion et Perspectives

L'étude actuelle a examiné les effets des SNPs fonctionnels associés aux gènes IL-10 et STAT-6 par des méthodes computationnelles en raison de la relation de ces gènes avec l'allergie alimentaire.

La présente étude suggère que la fonction d'IL-10 et STAT-6 pourraient être perturbées par divers SNP non synonyme. Ces nsSNPs peuvent être considérés comme des cibles principales dans la cause de maladies telles que l'allergie alimentaire.

Sur un total de, 98 SNPs d'IL-10 et 477 SNPs du gène STAT-6, 3 nsSNPs d'IL-10 et 43 nsSNPs STAT-6 ont été considérés comme pathogènes à haut risque par l'ensemble des outils bioinformatiques utilisés dans cette étude. Nous supposons que les résultats de la présente étude constituent une base pour de futures études expérimentales et *in silico*.

Nos résultats serviront comme guide important pour d'autres analyses structurales permettant de prédire les interactions protéine-protéine ou protéine-peptide ainsi que fourniront de nouvelles opportunités pour la prévention et le traitement d'allergie alimentaire.

CHAPITRE VI :

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre VI : Bibliographie

Bibliographie :

- Adzhubei, Ivan, Daniel M. Jordan, et Shamil R. Sunyaev. 2013. « Predicting Functional Effect of Human Missense Mutations Using PolyPhen-2 ». *Current Protocols in Human Genetics* 76 (1). <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>.
- AL-Bukhaiti, Wedad Q, Anwar Noman, Amer Mahdi, et AL-Farga Ammar. s. d. « Food Allergy, Classification, Symptoms, Diagnosis and Prevention – Review » 4 (1): 6.
- Bennich, H H, et K Ishizaka. s. d. « Immunoglobulin E Allergen in Various Human Sera Correlated with the Ability of These Sera to Passively Sensitize Human Skin to That Allergen. IgE Non-Reactive with Specific Allergen and the E Myeloma Protein Blocked This Sensitization. The Ability to Induce or Block Isologous Passive Skin Sensitization May Be a Characteristic of the Human IgE Class. », 2.
- Bidat, E. 2006. « Allergie alimentaire de l'enfant ». *Archives de Pédiatrie* 13 (10): 1349-53. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.07.015>.
- Boyce, Joshua A., Amal Assa'ad, A. Wesley Burks, Stacie M. Jones, Hugh A. Sampson, Robert A. Wood, Marshall Plaut, et al. 2010. « Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126 (6): 1105-18. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.008>.
- Boyman, O., C. Kaegi, M. Akdis, S. Bavbek, A. Bossios, A. Chatzipetrou, T. Eiwegger, et al. 2015. « EAACI IG Biologicals Task Force Paper on the Use of Biologic Agents in Allergic Disorders ». *Allergy* 70 (7): 727-54. <https://doi.org/10.1111/all.12616>.
- Brown, Paula, Bindukumar Nair, Supriya D. Mahajan, Donald E. Sykes, Gary Rich, Jessica L. Reynolds, Ravikumar Aalinkeel, John Wheeler, et Stanley A. Schwartz. 2012. « Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Key Cytokines May Modulate Food Allergy Phenotypes ». *European Food Research and Technology* 235 (5): 971-80. <https://doi.org/10.1007/s00217-012-1827-3>.
- Cardoso, C.R., P.R. Provinciatto, D.F. Godoi, M.T. Fonseca, B.R. Ferreira, G. Teixeira, F.Q. Cunha, C.F. Pinzan, et J.S. da Silva. 2019. « The Signal Transducer and Activator of Transcription 6 (STAT-6) Mediates Th2 Inflammation and Tissue Damage in a Murine Model of Peanut-Induced Food Allergy ». *Allergologia et Immunopathologia* 47 (6): 535-43. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.02.006>.
- Carsin, A., C. Agabriel-Parent, I. Cabon Boudard, et J.-C. Dubus. 2015. « Démarche diagnostique en allergie alimentaire ». *Archives de Pédiatrie* 22 (5): 122-23. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(15\)30060-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(15)30060-9).
- Cianferoni, Antonella, et Jonathan M Spergel. 2009. « Food Allergy: Review, Classification and Diagnosis ». *Allergology International* 58 (4): 457-66. <https://doi.org/10.2332/allergolint.09-RAI-0138>.
- Dabhi, Brijesh, et Kinnari N. Mistry. 2014. « In Silico Analysis of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in Human TNF- α Gene ». *Meta Gene* 2 (décembre): 586-95. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.07.005>.
- Das, Shuvo Chandra, Md. Anisur Rahman, et Shipan Das Gupta. 2022. « In-Silico Analysis Unravels the Structural and Functional Consequences of Non-Synonymous SNPs in the Human IL-10 Gene ». *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 23 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00223-x>.
- Deschildre, A., et F. Rancé. 2006. « Actualités en allergie alimentaire : pourquoi développer des recommandations pour la pratique des tests de provocation orale chez l'enfant ? » *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 46 (3): 164-66. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2006.01.032>.

- Descotes, Jacques, et Geneviève Choquet-Kastylevsky. 2001. « Gell and Coombs's Classification: Is It Still Valid? » *Toxicology* 158 (1-2): 43-49. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00400-5](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00400-5).
- Dispenza, Melanie C. 2019. « Classification of Hypersensitivity Reactions ». *Allergy and Asthma Proceedings* 40 (6): 470-73. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4274>.
- Eigenmann, P.A, et F Rancé. 2003. « Prévention du choc anaphylactique au cours de l'allergie alimentaire Preventing anaphylaxis in food allergy » 43 (08): 533-36.
- Ekins, S, J Mestres, et B Testa. 2007. « In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Methods for Virtual Ligand Screening and Profiling: In Silico Pharmacology for Drug Discovery ». *British Journal of Pharmacology* 152 (1): 9-20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>.
- Elkhattabi, Lamiae, Imane Morjane, Hicham Charoute, Soumaya Amghar, Hind Bouafi, Zouhair Elkarhat, Rachid Saile, Hassan Rouba, et Abdelhamid Barakat. 2019. « In Silico Analysis of Coding/Noncoding SNPs of Human *RETN* Gene and Characterization of Their Impact on Resistin Stability and Structure ». *Journal of Diabetes Research* 2019 (mai): 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/4951627>.
- Emadi, Elaheh, Fatemeh Akhoundi, Seyed Mehdi Kalantar, et Modjtaba Emadi-Baygi. 2020. « Predicting the Most Deleterious Missense NsSNPs of the Protein Isoforms of the Human HLA-G Gene and in Silico Evaluation of Their Structural and Functional Consequences ». *BMC Genetics* 21 (1): 94. <https://doi.org/10.1186/s12863-020-00890-y>.
- Evrard, Bertrand. 2020. « Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2020 (521): 20-31. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30124-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30124-6).
- Flokstra-de Blok, Bertine MJ, et Anthony EJ Dubois. 2009. « Quality of Life in Food Allergy: Valid Scales for Children and Adults ». *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 9 (3): 214-21. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832aa59f>.
- Goenka, Shreevrat, et Mark H. Kaplan. 2011. « Transcriptional Regulation by STAT6 ». *Immunologic Research* 50 (1): 87-96. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8205-2>.
- Gould, Hannah J., et Brian J. Sutton. 2008. « IgE in Allergy and Asthma Today ». *Nature Reviews Immunology* 8 (3): 205-17. <https://doi.org/10.1038/nri2273>.
- Guez, Stéphane, Hervé Masson, Hassene Attout, et Claire Seriès. 2004. « Prise en charge clinique d'une allergie alimentaire (AA) ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 18 (1): 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2004.01.007>.
- Helbling, Arthur, Michael Fricker, Andreas Bircher, Philippe Eigenmann, Peter Eng, Alice Köhli-Wiesner, Gerhard Müllner, Werner Pichler, Peter Schmid-Grendelmeier, et François Spertini. 2011. « Traitement d'urgence du choc anaphylactique ». *Forum Médical Suisse* 11 (12): 206-212.
- Host, A., S. Andrae, S. Charkin, C. Diaz-Vazquez, S. Dreborg, P. A. Eigenmann, F. Friedrichs, et al. 2003. « Allergy Testing in Children: Why, Who, When and How? » *Allergy* 58 (7): 559-69. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00238.x>.
- Hunt, Ryan, Zuben E. Sauna, Suresh V. Ambudkar, Michael M. Gottesman, et Chava Kimchi-Sarfaty. 2009. « Silent (Synonymous) SNPs: Should We Care About Them? » In *Single Nucleotide Polymorphisms*, édité par Anton A. Komar, 578:23-39. Methods in Molecular Biology. Totowa, NJ: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-411-1_2.
- Hunter, S., R. Apweiler, T. K. Attwood, A. Bairoch, A. Bateman, D. Binns, P. Bork, et al. 2009. « InterPro: The Integrative Protein Signature Database ». *Nucleic Acids Research* 37 (Database): D211-15. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn785>.
- Ip, W. K. Eddie, Namiko Hoshi, Dror S. Shouval, Scott Snapper, et Ruslan Medzhitov. 2017. « Anti-Inflammatory Effect of IL-10 Mediated by Metabolic Reprogramming of Macrophages ». *Science* 356 (6337): 513-19. <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>.
- Jaffuel, D, P Demoly, et J Bousquet. 2000. « Les allergies alimentaires », 18.
- Johnson, Andrew D. 2009. « Single-Nucleotide Polymorphism Bioinformatics: A Comprehensive Review of Resources ». *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2 (5): 530-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.872010>.

- Kanny, G., et S. Jacquenet. 2006. « Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic et le traitement des allergies ». *La Revue de Médecine Interne* 27 (juin): S66-69. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.03.010>.
- Krishnamurthy, Purna, et Mark H. Kaplan. 2016. « STAT6 and PARP Family Members in the Development of T Cell-Dependent Allergic Inflammation ». *Immune Network* 16 (4): 201. <https://doi.org/10.4110/in.2016.16.4.201>.
- Kumar, Sandeep, Alok Kumar Verma, Mukul Das, et Premendra D. Dwivedi. 2012. « Molecular Mechanisms of IgE Mediated Food Allergy ». *International Immunopharmacology* 13 (4): 432-39. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.05.018>.
- Lee, Laurie A., et A. Wesley Burks. 2006. « Food Allergies: Prevalence, Molecular Characterization, and Treatment/Prevention Strategies ». *Annual Review of Nutrition* 26 (1): 539-65. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111211>.
- Lieberman, Jay A, et Scott H Sicherer. 2011. « Quality of Life in Food Allergy ». *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 11 (3): 236-42. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283464cf0>.
- López-Ferrando, Víctor, Andrea Gazzo, Xavier de la Cruz, Modesto Orozco, et Josep Ll Gelpí. 2017. « PMut: A Web-Based Tool for the Annotation of Pathological Variants on Proteins, 2017 Update ». *Nucleic Acids Research* 45 (W1): W222-28. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx313>.
- Luca, A. de. 2019. « Besoins nutritionnels de l'adolescent ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 32 (4): 171-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2019.06.001>.
- Mah, James T.L., Esther S.H. Low, et Edmund Lee. 2011. « In Silico SNP Analysis and Bioinformatics Tools: A Review of the State of the Art to Aid Drug Discovery ». *Drug Discovery Today* 16 (17-18): 800-809. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.07.005>.
- Moneret-Vautrin, D A. 1997. « Les allergies alimentaires, et leurs modifications par les technologies agro-alimentaires. », 8.
- Mooney, S. 2005. « Bioinformatics Approaches and Resources for Single Nucleotide Polymorphism Functional Analysis ». *Briefings in Bioinformatics* 6 (1): 44-56. <https://doi.org/10.1093/bib/6.1.44>.
- Nancey, Stéphane, Gilles Boschetti, et Bernard Flourié. 2013. « Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte », 2013.
- Naveed, Muhammad, Sana Tehreem, Shamsa Mubeen, Fareeha Nadeem, Fatima Zafar, et Muhammad Irshad. 2016. « In-Silico Analysis of Non-Synonymous-SNPs of STEAP2: To Provoke the Progression of Prostate Cancer ». *Open Life Sciences* 11 (1): 402-16. <https://doi.org/10.1515/biol-2016-0054>.
- Negoro, Takaharu, Kanami Orihara, Tomoko Irahara, Hiroshi Nishiyama, Kanae Hagiwara, Risa Nishida, Hiroki Takagi, et al. 2006. « Influence of SNPs in Cytokine-Related Genes on the Severity of Food Allergy and Atopic Eczema in Children ». *Pediatric Allergy and Immunology* 17 (8): 583-90. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00463.x>.
- P, Molkhou. 2004. « Épidémiologie de l'allergie alimentaire ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 17 (5): 249-53. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2004.02.003>.
- Rajan, T.V. 2003. « The Gell-Coombs Classification of Hypersensitivity Reactions: A Re-Interpretation ». *Trends in Immunology* 24 (7): 376-79. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(03\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(03)00142-X).
- Rancé, F. 2003. « Quoi de neuf dans l'allergie alimentaire en 2003 ? » *Archives de Pédiatrie* 10 (11): 1016-20. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2003.09.006>.
- Rancé, F. 2007. « Lymphocytes T et allergie alimentaire ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 47 (3): 214-18. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2007.01.040>.
- Rancé, F., A. Deschildre, et G. Dutau. 2008a. « Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 48 (2): 73-90. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2008.01.007>.

- . 2008b. « Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 48 (2): 73-90.
<https://doi.org/10.1016/j.allerg.2008.01.007>.
- Sampson, Hugh A. 1999. « Food Allergy. Part 2: Diagnosis and Management ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103 (6): 981-89. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70167-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70167-3).
- Sampson, Hugh A. 2004. « Update on Food Allergy☆ ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113 (5): 805-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.014>.
- Sampson, Hugh A., Liam O'Mahony, A. Wesley Burks, Marshall Plaut, Gideon Lack, et Cezmi A. Akdis. 2018. « Mechanisms of Food Allergy ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141 (1): 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.005>.
- Schork, Nicholas J, Daniele Fallin, et Jerry S Lanchbury. 2000. « Single Nucleotide Polymorphisms and the Future of Genetic Epidemiology: SNPs and Genetic Epidemiology ». *Clinical Genetics* 58 (4): 250-64. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.580402.x>.
- Schwender, H., I. Ruczinski, et K. Ickstadt. 2011. « Testing SNPs and Sets of SNPs for Importance in Association Studies ». *Biostatistics* 12 (1): 18-32.
<https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxq042>.
- Shastri, Barkur S. 2009. « SNPs: Impact on Gene Function and Phenotype ». In *Single Nucleotide Polymorphisms*, édité par Anton A. Komar, 578:3-22. Methods in Molecular Biology. Totowa, NJ: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-411-1_1.
- Tang, Haiming, et Paul D. Thomas. 2016. « PANTHER-PSEP: Predicting Disease-Causing Genetic Variants Using Position-Specific Evolutionary Preservation ». *Bioinformatics* 32 (14): 2230-32.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw222>.
- Venkata Subbiah, Harini, Polani Ramesh Babu, et Usha Subbiah. 2020. « In Silico Analysis of Non-Synonymous Single Nucleotide Polymorphisms of Human DEFB1 Gene ». *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 21 (1): 66, s43042-020-00110-13. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00110-3>.
- Wal, Jean-Michel. 2004. « Allergies alimentaires : mécanismes physiopathologiques, identification des allergènes alimentaires ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 18 (1): 15-19.
<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2004.01.008>.
- Wijk, Femke van, et Léon Knippels. 2007. « Initiating Mechanisms of Food Allergy: Oral Tolerance versus Allergic Sensitization ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 61 (1): 8-20.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.11.003>.
- Wüthrich, Brunello. 2014. « History of Food Allergy ». In *Chemical Immunology and Allergy*, édité par K.-C. Bergmann et J. Ring, 100:109-19. Basel: S. KARGER AG.
<https://doi.org/10.1159/000358616>.
- Zhang, Mingzhou, Chen Huang, Zhenyu Wang, Huibin Lv, et Xuemin Li. 2020. « In Silico Analysis of Non-Synonymous Single Nucleotide Polymorphisms (NsSNPs) in the Human GJA3 Gene Associated with Congenital Cataract ». *BMC Molecular and Cell Biology* 21 (1): 12.
<https://doi.org/10.1186/s12860-020-00252-7>.

Webographie

[1]. Traitement naturel des allergies par les plantes médicinales [online]

<https://www.phyto-soins.com/blog-phytoth%C3%A9rapie-aromath%C3%A9rapie/pathologies/prevenir-et-traiter-l-allergie-avec-les-plantes>

[2] Chromosome 10 humain

https://fr.wikipedia.org/wiki/Chromosome_10_humain

[3]

<https://www.alamyimages.fr/photo-image-l-interleukine-10-il-10-proteine-cytokine-etudie-dans-le-traitement-du-cancer-le-rendu-3d-base-sur-l-entree-de-la-banque-de-donnees-de-proteines-2h24-141180672.html>

[4] Chromosome_12_humain

https://fr.wikipedia.org/wiki/Chromosome_12_humain

ANNEXES

Tableau 3.5 :Prédiction des nsSNPs d'IL-10 par des outils bioinformatique

dbSNPrs# cluster id	Amino acid	SIFT Prédiction	SIFT score	Polyphene prediction	Polyphene score	SNAP prediction	SNAP score	Panther prediction	Pdel
rs772299982	L7F	Deleterious	0.00	Benign	0.215	effect	34	Probably Damaging	0.57
rs772299982	L7V	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.943	effect	19	Probably Damaging	0.57
rs132050837 8	C8S	Tolerated	0.36	Possibly damaging	0.761	effect	32	probably benign	0.19
rs120027062 2	L10M	Tolerated	1.00	ProbabLy Damaging	1.000	effect	13	possibly damaging	0.5
rs774750635	V11I	Tolerated	0.55	Benign	0.010	neutral	-7	probably benign	0.19
rs769236514	L13M	Tolerated	0.18	ProbabLy damaging	0.999	neutral	-17	probably benign	0.19
rs134199232 6	T14N	Deleterious	0.01	Benign	0.322	neutral	-17	probably benign	0.19
rs145922845	G15R	Tolerated	0.06	Benign	0.023	effect	46	probably benign	0.19
rs139073251	S19N	Tolerated	0.28	Possibly damaging	0.748	effect	36	probably benign	0.19
rs141219090	P20S	Tolerated	0.66	Benign	0.002	neutral	-24	probably benign	0.19
rs766916310	G21D	Tolerated	0.96	Benign	0.001	neutral	-5	possibly damaging	0.5
rs758161630	E27K	Tolerated	0.15	Benign	0.003	effect	13	possibly damaging	0.5
rs752491913	T31I	Tolerated	0.49	Benign	0.000	effect	19	probably benign	0.19
rs752491913	T31N	Tolerated	0.49	Possibly damaging	0.472	effect	18	probably benign	0.19
rs376787667	H32Y	Tolerated	0.33	Benign	0.000	effect	24	probably benign	0.13
rs754844545	N36K	Tolerated	0.40	Benign	0.059	effect	18	probably benign	0.19
rs118637139 8	L37V	Tolerated	0.06	Possibly damaging	0.947	effect	62	possibly damaging	0.5
rs932830694	P38A	Tolerated	0.36	Possibly damaging	0.625	effect	57	Probably Damaging	0.57
rs755837237	M40V	Tolerated	0.10	ProbabLy damaging	1.000	effect	37	possibly damaging	0.5
rs750010814	L41F	Deleterious	0.00	ProbabLy	0.995	effect	49	Probably Damaging	0.57

				damaging					
rs1274280163	R42G	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	0.974	effect	68	possibly damaging	0.5
rs767158016	R42Q	Tolerated	0.28	Benign	0.307	effect	43	possibly damaging	0.5
rs550164520	R45Q	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	64	Probably Damaging	0.57
rs769965755	D46V	Tolerated	0.08	Benign	0.000	neutral	0	probably benign	0.19
rs769965755	D46G	Tolerated	0.08	Benign	0.000	effect	23	probably benign	0.19
rs1373589952	A47V	Deleterious	0.03	ProbabLy damaging	0.992	neutral	0	probably benign	0.19
rs745923816	F48L	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	77	probably damaging	0.57
rs771131184	F54S	Tolerated	0.41	ProbabLy damaging	0.998	effect	70	probably benign	0.19
rs771131184	F54Y	Tolerated	0.41	Benign	0.000	effect	8	probably benign	0.19
rs747900649	F55L	Tolerated	0.09	ProbabLy damaging	1.000	effect	66	possibly damaging	0.5
rs1457100580	M57I	Tolerated	0.11	Benign	0.002	effect	21	probably benign	0.19
rs868225905	D62Y	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	0.989	effect	40	probably benign	0.19
rs776711200	N63S	Tolerated	1.00	Benign	0.001	neutral	-28	probably benign	0.19
rs756548976	L64S	Tolerated	0.15	ProbabLy damaging	0.965	neutral	-17	probably benign	0.13
rs1194370056	E68K	Tolerated	0.64	Benign	0.000	effect	13	probably benign	0.19
rs1194370056	E68G	Tolerated	0.64	Benign	0.001	effect	16	probably benign	0.19
rs200783164	L71M	Tolerated	0.07	ProbabLy damaging	1.000	effect	5	possibly damaging	0.5
rs545228684	E72G	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	1.000	effect	37	possibly damaging	0.5
rs772231902	A82S	Tolerated	0.27	ProbabLy damaging	0.997	effect	1	possibly damaging	0.5
rs1422818800	A82V	Tolerated	0.27	ProbabLy damaging	1.000	effect	54	possibly damaging	0.5
rs1476564089	L83V	Deleterious	0.02	ProbabLy damaging	0.985	neutral	-10	probably benign	0.19
rs762750138	L83F	Deleterious	0.02	ProbabLy damaging	0.999	effect	58	probably benign	0.19
rs745801059	L91V	Deleterious	0.02	ProbabLy damaging	0.996	effect	57	probably damaging	0.57
rs780612967	E92K	Tolerated	0.10	Benign	0.033	effect	34	possibly damaging	0.5
rs780612967	E93Q	Tolerated	0.15	Possibly damaging	0.470	effect	46	probably benign	0.19

rs780612967	M95T	Deleterious	0.04	ProbabLy damaging	0.999	effect	76	possibly damaging	0.5
rs780612967	M95I	Deleterious	0.04	Possibly damaging	0.950	effect	53	possibly damaging	0.5
rs142197804 2	A98D	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	62	probably damaging	0.57
rs777582308	Q101 K	Tolerated	0.44	Benign	0.017	neutral	-24	probably benign	0.13
rs758058722	Q101 R	Tolerated	0.44	Benign	0.011	effect	6	probably benign	0.13
rs753179739	P103S	Tolerated	0.09	Possibly damaging	0.894	effect	27	probably benign	0.19
rs376002450	D104 N	Tolerated	0.31	Benign	0.132	effect	1	probably benign	0.19
rs372883095	I105S	Tolerated	0.14	Benign	0.219	effect	40	probably benign	0.19
rs148662257 1	I105M	Tolerated	0.14	ProbabLy damaging	0.977	neutral	0	probably benign	0.19
rs149143243	K106 Q	Tolerated	0.12	Benign	0.060	effect	15	possibly damaging	0.5
rs755490123	A107 V	Deleterious	0.03	Benign	0.199	neutral	-15	probably benign	0.13
rs130754164 6	H108L	Tolerated	0.10	Benign	0.249	effect	31	probably benign	0.19
rs547437506	H108 Q	Tolerated	0.10	Possibly damaging	0.832	effect	28	probably benign	0.19
rs762018888	E114G	Tolerated	0.07	ProbabLy damaging	1.000	effect	44	probably benign	0.19
rs150423829	N115 Y	Tolerated	1.00	ProbabLy damaging	0.960	effect	27	probably benign	0.19
rs5743626	N115 K	Tolerated	1.00	Benign	0.000	neutral	-27	probably benign	0.19
rs759430658	R120 K	Tolerated	0.47	ProbabLy damaging	0.997	neutral	-9	probably benign	0.19
rs371608920	R122 K	Tolerated	0.25	Possibly damaging	0.694	neutral	0	probably benign	0.19
rs746523858	R124 W	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	1.000	effect	61	probably benign	0.19
rs201365412	R124L	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	1.000	effect	28	probably benign	0.19
rs201365412	R124 Q	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	0.997	effect	8	probably benign	0.19
rs771912629	R125S	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	0.994	effect	49	possibly damaging	0.5
rs374619208	R125 H	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	0.990	effect	47	possibly damaging	0.5
rs760677075	R128L	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	1.000	effect	52	possibly damaging	0.5

rs760677075	R128K	Deleterious	0.03	ProbabLy damaging	0.996	effect	52	possibly damaging	0.5
rs1319282028	F129Y	Deleterious	0.03	ProbabLy damaging	0.993	effect	27	possibly damaging	0.5
rs1316110481	P131H	Deleterious	0.02	ProbabLy damaging	1.000	effect	17	possibly damaging	0.5
rs1252096113	K135N	Tolerated	0.09	ProbabLy damaging	0.996	effect	38	probably benign	0.19
rs1233721267	N144S	Tolerated	1.00	Benign	0.001	neutral	-43	probably benign	0.19
rs774072665	A145V	Tolerated	0.28	Benign	0.023	neutral	-4	probably benign	0.19
rs1490806720	K148R	Tolerated	0.32	ProbabLy damaging	0.987	effect	20	possibly damaging	0.5
rs760738439	L149F	Tolerated	0.08	ProbabLy damaging	0.999	effect	48	probably benign	0.19
rs146520891	E151G	Deleterious	0.02	ProbabLy damaging	0.999	effect	47	possibly damaging	0.5
rs146520891	E151A	Deleterious	0.02	ProbabLy damaging	0.993	effect	25	possibly damaging	0.5
rs1055273176	I154V	Tolerated	0.31	Benign	0.000	neutral	-66	probably benign	0.13
rs1326114220	I154T	Tolerated	0.31	Possibly damaging	0.930	effect	50	probably benign	0.13
rs1022828778	Y155F	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	0.986	effect	57	probably damaging	0.57
rs1022828778	Y155C	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	1.000	effect	66	probably damaging	0.57
rs1296534498	M158L	Tolerated	0.30	Benign	0.294	effect	46	probably damaging	0.57
rs1382631756	M158I	Deleterious	0.02	Possibly Damaging	0.491	effect	54	probably damaging	0.57
rs761398096	I165V	Deleterious	0.04	ProbabLy damaging	0.994	effect	41	possibly damaging	0.5
rs1310781150	I168T	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	0.999	effect	59	probably benign	0.19
rs568879359	E169D	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	67	probably damaging	0.57
rs1011475317	A170T	Tolerated	0.72	Benign	0.000	neutral	-32	probably benign	0.19
rs768418064	M172V	Tolerated	0.05	Benign	0.080	effect	58	probably benign	0.19

rs1459995086	M172I	Tolerated	0.05	Benign	0.000	effect	36	probably benign	0.19
rs1372191956	T173I	Deleterious	0.02	Benign	0.036	effect	10	probably benign	0.19
rs1372191956	T173K	Deleterious	0.02	Possibly damaging	0.947	effect	56	probably benign	0.19
rs762496248	M174T	Tolerated	0.40	Benign	0.001	effect	3	possibly damaging	0.5
rs775882367	K175E	Deleterious	0.02	Benign	0.064	effect	55	probably benign	0.19
rs142726516	R177G	Tolerated	0.27	Benign	0.136	effect	50	probably benign	0.13
rs376415487	R177Q	Tolerated	0.27	Benign	0.000	neutral	-54	probably benign	0.13
rs771277922	N178K	Tolerated	0.48	Benign	0.000	neutral	-25	probably benign	0.19

Tableau 3.6 : Prédiction des nsSNPs de STAT6 par des outils bioinformatique

dbSNP rs#	cluster id	Amino acid	SIFT Prédiction	SIFT score	Polyphene prediction	Polyphene score	SNAP prediction	SNAP score	Panther prediction	Panther Score
rs866263846		M1I	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.794	effect	55	probably damaging	0.86
rs750315001		G5S	Tolerated	0.41	Benign	0.000	neutral	-94	probably benign	0.19
rs980271630		M10V	Deleterious	0.02	Benign	0.000	effect	32	probably benign	0.19
		M10L	Tolerated	1.00	Benign	0.000	neutral	-59	probably benign	0.19
rs1046376263		M10I	Deleterious	0.04	Benign	0.000	neutral	-6	probably benign	0.19
rs1172005597		P11S	Tolerated	0.38	Benign	0.001	neutral	-46	probably benign	0.19
rs1242194213		V15A	Deleterious	0.03	Benign	0.019	effect	20	probably benign	0.19
rs1462316171		R17W	Tolerated	0.01	ProbabLy damaging	0.997	effect	84	probably benign	0.19

rs188884452	R17Q	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.798	neutral	-5	probably benign	0.19
rs760282046	L18F	Tolerated	0.17	ProbabLy damaging	0.999	neutral	-4	probably damaging	0.74
rs1337779301	Y19C	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	60	probably damaging	0.85
rs774834215	V20I	Tolerated	0.13	Possibly damaging	0.944	neutral	-42	probably benign	0.19
rs771572649	D21N	Tolerated	0.06	Possibly damaging	0.769	effect	11	probably benign	0.19
rs1454646185	P23L	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	0.999	effect	59	probably damaging	0.85
rs773786402	H25Y	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.610	effect	64	probably benign	0.19
rs1299643349	R27Q	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	85	probably damaging	0.48
rs544099322	L29V	Tolerated	0.07	ProbabLy damaging	0.974	neutral	-66	probably benign	0.19
rs768725046	W33C	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	65	probably damaging	0.85
rs368611496	S36N	Tolerated	0.18	Benign	0.000	neutral	-99	possibly damaging	0.5
rs1436602071	P38A	Tolerated	1.00	ProbabLy damaging	0.988	neutral	-11	probably benign	0.19
rs1353003588	W39C	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	49	probably damaging	0.85
rs757430778	G44S	Tolerated	0.89	Benign	0.007	neutral	-79	probably benign	0.19
rs780257871	D46N	Tolerated	0.36	Possibly damaging	0.939	neutral	-19	probably benign	0.19
rs745938816	A47T	Tolerated	0.71	Benign	0.001	neutral	-49	probably benign	0.19
rs1224577652	S54G	Tolerated	0.10	Possibly damaging	0.774	neutral	-28	probably benign	0.19
rs575257117	S54N	Tolerated	0.25	Benign	0.244	neutral	-49	probably benign	0.19
rs1398440820	L56R	Tolerated	0.15	ProbabLy damaging	1.000	effect	79	probably damaging	0.74
rs1445296330	L57F	Tolerated	0.16	Benign	0.006	effect	16	probably damaging	0.74
rs778871413	S58L	Tolerated	0.31	Possibly damaging	0.774	neutral	-11	probably benign	0.19

rs146977090 4	T60I	Tolerated	0.52	Possibly damaging	0.806	neutral	-9	probably benign	0.19
rs148320699	Q62H	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.643	neutral	-22	probably damaging	0.57
rs147859722 7	H63Y	Deleterious	0.02	Benign	0.011	neutral	-10	probably benign	0.19
	H63N	Deleterious	0.04	Benign	0.002	neutral	-30	probably benign	0.19
rs976116452	L64F	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	9	probably damaging	0.57
rs909474877	L64R	Tolerated	0.21	ProbabLy damaging	1.000	effect	60	probably damaging	0.57
rs985033610	Q65R	Tolerated	0.20	Benign	0.041	neutral	-34	probably damaging	0.57
rs755870689	A66P	Tolerated	0.47	Benign	0.256	neutral	-25	probably benign	0.19
rs767265892	S67L	Tolerated	0.09	Benign	0.000	neutral	-66	probably benign	0.19
rs142572677 3	G69V	Deleterious	0.04	Benign	0.145	neutral	-14	probably benign	0.19
rs966116833	G72R	Tolerated	0.05	ProbabLy damaging	0.999	effect	16	probably benign	0.19
rs122073456 8	G74R	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.911	neutral	-1	probably benign	0.19
rs761099650	I81V	Tolerated	0.10	Possibly damaging	0.770	neutral	-55	probably benign	0.19
rs971464970	T83I	Deleterious	0.01	Benign	0.002	neutral	-21	probably benign	0.19
rs123227031 3	S86I	Tolerated	0.33	Benign	0.023	neutral	-2	probably benign	0.19
rs148395408 1	Q89R	Tolerated	0.17	Benign	0.100	neutral	-36	probably benign	0.19
rs127483640 1	R90K	Tolerated	0.17	Possibly damaging	0.885	neutral	-21	probably damaging	0.57
rs144249360	D91E	Tolerated	0.88	Benign	0.347	neutral	-53	probably benign	0.19
rs937605959	T98S	Tolerated	0.06	Benign	0.287	neutral	-25	probably benign	0.19
rs770981602	Q101R	Tolerated	0.95	Benign	0.000	neutral	-42	probably benign	0.19
rs143832217	Q104K	Tolerated	1.00	Benign	0.428	neutral	-38	probably benign	0.19

rs769739267	G105V	Deleterious	0.03	ProbabLy damaging	0.998	effect	8	probably benign	0.19
rs144089084 1	E106G	Deleterious	0.00	ProbabLy damaging	1.000	effect	48	probably damaging	0.85
rs747992913	A109T	Tolerated	0.76	ProbabLy damaging	0.974	neutral	-32	probably benign	0.19
rs570858641	A109V	Tolerated	0.57	Benign	0.420	neutral	-73	probably benign	0.19
rs116552913 7	M111I	Tolerated	0.54	Benign	0.000	effect	4	probably benign	0.19
rs141415705 7	F114L	Tolerated	0.75	Possibly damaging	0.806	neutral	-11	probably benign	0.19
rs898004039	R115C	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.770	effect	7	probably benign	0.19
rs766600386	R115S	Tolerated	0.17	Benign	0.012	neutral	-52	probably benign	0.19
rs104062046 3	H116R	Tolerated	0.83	Benign	0.200	neutral	-4	probably benign	0.19
rs148805700 4	H116Q	Tolerated	0.29	Benign	0.234	neutral	-7	probably benign	0.19
rs370431863	P118L	Tolerated	0.16	ProbabLy damaging	0.999	effect	24	probably benign	0.19
rs124568883 6	M119V	Tolerated	0.42	Benign	0.000	neutral	-28	probably benign	0.19
rs121107982 8	Q125R	Tolerated	0.08	Benign	0.200	neutral	-10	probably damaging	0.57
rs769710616	E126D	Tolerated	0.36	Benign	0.246	effect	21	probably benign	0.19
rs126311146 8	K129N	Tolerated	0.22	Benign	0.277	neutral	-18	probably benign	0.19
rs122204962 7	F130C	Tolerated	0.05	ProbabLy damaging	1.000	effect	13	probably benign	0.19
rs761852923	G133A	Tolerated	0.75	Benign	0.000	neutral	-41	probably benign	0.19
	G133D	Tolerated	0.88	Benign	0.000	effect	13	probably benign	0.19
rs776641789	L134F	Deleterious	0.02	Possibly damaging	0.908	effect	47	probably benign	0.19
rs768641653	R135W	Deleterious	0.01	ProbabLy damaging	0.972	efeect	49	probably benign	0.19

rs746789941	R135Q	Tolerated	0.39	Benign	0.001	effect	5	probably benign	0.19
rs1322608384	R136G	Tolerated	0.37	ProbabLy damaging	0.999	effect	41	probably benign	0.19
rs779625240	R136S	Tolerated	0.39	ProbabLy damaging	0.998	effect	8	probably benign	0.19
rs1435974202	L137V	Tolerated	1.00	Benign	0.232	neutral	-18	probably damaging	0.57
rs771728309	R140G	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.930	effect	63	probably benign	0.19
rs745470547	R140Q	Tolerated	0.61	Benign	0.016	neutral	-4	probably benign	0.19
rs377723871	V141I	Tolerated	0.22	Benign	0.000	neutral	-28	probably benign	0.19
rs756665780	G142R	Tolerated	0.61	Benign	0.001	neutral	-43	probably benign	0.19
rs1387979430	L146F	Deleterious	0.01	Benign	0.235	neutral	-49	probably benign	0.19
	L146I	Tolerated	0.42	Benign	0.000	neutral	-68	probably benign	0.19
rs773043322	R148Q	Tolerated	0.59	Benign	0.002	neutral	-3	probably benign	0.19
rs2626577	E149Q	Tolerated	0.73	Benign	0.000			probably benign	0.19
rs1465000681	E149G	Tolerated	0.23		No result			probably benign	0.19
rs766612063	A150V	Tolerated	0.15	Benign	0.010	neutral	-32	probably benign	0.19
rs765359672	K153R	Tolerated	0.51	Benign	0.001	neutral	-68	probably benign	0.19
rs915270574	G154E	Tolerated	0.93	Benign	0.000	neutral	-55	probably benign	0.19
rs134027670	A155T	Tolerated	0.55	Benign	0.000	neutral	-77	probably benign	0.19
rs776770045	A155V	Tolerated	0.65	Benign	0.010	neutral	-68	probably benign	0.19
rs1014541693	E156K	Tolerated	0.43	Benign	0.000	neutral	-1	probably damaging	0.57
rs1229227676	E156G	Tolerated	0.08	Possibly damaging	0.564	effect	61	probably damaging	0.57

rs138213370 7	A157T	Tolerated	0.76	Benign	0.001	neutral	-24	probably benign	0.19
rs767350387	S161C	Deleterious	0.01	Benign	0.010	neutral	-13	probably benign	0.19
rs774099315	H163Y	Deleterious	0.01	Benign	0.168	neutral	-7	probably benign	0.19
rs147178227 4	S164T	Tolerated	0.78	Benign	0.000	neutral	-68	probably benign	0.19
rs770539358	I166T	Tolerated	0.53	Benign	0.096	neutral	-45	probably benign	0.19
rs748898318	T168S	Tolerated	0.74	Benign	0.000	neutral	-67	probably benign	0.19
rs128805117 0	A170S	Tolerated	0.13	Benign	0.010	neutral	-63	probably benign	0.27
rs772731524	A170V	Tolerated	1.00	Benign	0.000	neutral	-41	probably benign	0.27
rs112857699	N171I	Deleterious	0.00	Benign	0.156	effect	1	probably benign	0.19
rs769232660	G174R	Tolerated	0.86	Possibly damaging	0.834	neutral	-25	probably benign	0.19
rs747552610	G174E	Tolerated	0.70	Possibly damaging	0.589	neutral	-21	probably benign	0.19
rs139145327 5	A178S	Tolerated	0.70	Benign	0.000	neutral	-77	probably benign	0.19
	A178T	Tolerated	0.54	Benign	0.001	neutral	-72	probably benign	0.19
rs981275225	A178V	Tolerated	0.43	Benign	0.025	neutral	-52	probably benign	0.19
rs141419345 7	A180P	Tolerated	0.36	Benign	0.000	neutral	-61	probably damaging	0.57
rs776116097	M181V	Tolerated	0.27	Benign	0.003	neutral	-52	probably benign	0.19
rs3024952	M181R	Tolerated	0.50	Benign	0.000	neutral	-68	probably benign	0.19
rs147846324 1	M181I	Tolerated	0.18	Benign	0.000	neutral	-56	probably benign	0.19
rs748139693	Q184E	Tolerated	0.15	Possibly damaging	0.818	neutral	-71	probably damaging	0.57
rs126899087 2	E185K	Tolerated	0.99	Benign	0.097	effect	49	probably benign	0.19

rs757637909	T186I	Tolerated	0.36	Benign	0.046	neutral	-14	probably damaging	0.57
rs120213042 6	E189K	Tolerated	0.84	Benign	0.109	Neutral	-31	probably benign	0.19
rs147012705	E189D	Tolerated	0.64	Benign	0.000	Neutral	-49	probably benign	0.19
rs119014604 2	A192V	Tolerated	0.60	Benign	0.000	Neutral	-55	probably benign	0.19
rs561396055	R206W	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.917	effect	14	probably benign	0.85
rs752685865	R206Q	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	5	probably damaging	0.85
rs754893998	A211T	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.768	effect	36	probably damaging	0.85
rs55944142	G212E	Tolerated	0.12	probably damaging	1.000	effect	72	probably damaging	0.57
rs117166145 4	A215T	Deleterious	0.02	Benign	0.000	neutral	-67	probably benign	0.19
rs766166885	A215V	Deleterious	0.02	Benign	0.025	neutral	-75	probably benign	0.19
rs141546328 9	P216S	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	neutral	-21	probably damaging	0.86
	P216T	Deleterious	0.00	probably damaging	0.999	neutral	-15	probably damaging	0.86
rs762731806	P216L	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	neutral	-15	probably damaging	0.86
rs764846256	F217C	Deleterious	0.04	probably damaging	1.000	effect	40	probably benign	0.19
rs139089284 2	F217L	Tolerated	0.90	probably damaging	1.000	effect	59	probably benign	0.19
rs134985539 5	E219K	Tolerated	0.86	Benign	0.370	effect	59	probably benign	0.19
rs138604557	S220N	Tolerated	0.06	Benign	0.000	neutral	-86	possibly damaging	0.5
rs128752121 4	A222V	Tolerated	0.27	Benign	0.029	neutral	-61	probably benign	0.19

rs128910727 4	P223S	Tolerated	0.24	Benign	0.002	neutral	-6	probably benign	0.19
rs774936922	P223L	Tolerated	0.10	Benign	0.163	effect	28	probably benign	0.19
	P223R	Tolerated	0.15	Benign	0.406	effect	64	probably benign	0.19
rs127337716 1	L224F	Tolerated	0.06	probably damaging	1.000	effect	54	probably damaging	0.78
rs104986230 5	E226K	Tolerated	0.85	Benign	0.001	neutral	-28	probably benign	0.19
rs371368621	C228 Y	Deleterious	0.05	probably damaging	0.998	effect	54	probably damaging	0.57
rs130799736 4	I234T	Tolerated	0.87	probably damaging	1.000	effect	24	possibly damaging	0.5
rs781471458	Q240E	Deleterious	0.01	probably damaging	0.987	effect	3	probably damaging	0.57
rs373615741	Q240L	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.566	effect	21	probably damaging	0.75
rs141114031 9	G243E	Tolerated	0.68	Possibly damaging	0.862	neutral	-14	probably benign	0.19
rs121955433 1	A245 V	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.521	neutral	-76	probably damaging	0.57
rs148719134 9	E250K	Tolerated	0.07	Benign	0.011	neutral	-15	probably benign	0.19
rs750313035	R254 W	Deleterious	0.02	Benign	0.972	effect	49	probably benign	0.19
	R254 G	Tolerated	0.08	Possibly damaging	0.762	effect	23	probably benign	0.19
rs757010323	R254P	Tolerated	0.09	Benign	0.010	effect	43	probably benign	0.19
	R254 Q	Tolerated	0.28	Benign	0.017	neutral	-15	probably benign	0.19
rs753505324	S256L	Tolerated	0.66	Benign	0.024	neutral	-23	probably benign	0.19
rs136976445 7	T258S	Tolerated	1.00	Benign	0.000	neutral	-80	probably benign	0.19
rs752227058	G259 V	Tolerated	0.12	Benign	0.056	neutral	-47	probably benign	0.19
rs143452417 2	R260 W	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	51	probably benign	0.19
rs370880075	R260 Q	Tolerated	0.14	probably damaging	1.000	neutral	-22	probably benign	0.19

rs145856904 1	D262 H	Tolerated	0.28	Benign	0.255	neutral	-21	probably benign	0.19
rs119202112 2	R266 K	Tolerated	0.64	Benign	0.001	neutral	-56	probably benign	0.19
rs762223545	T267A	Tolerated	0.46	Benign	0.000	neutral	-16	probably benign	0.19
	T267P	Tolerated	0.15	Possibly damaging	0.937	effect	42	probably benign	0.19
rs118014438	V269I	Tolerated	0.40	Benign	0.080	neutral	-54	possibly damaging	0.5
rs955977039	T270I	Tolerated	0.06	probably damaging	0.997	neutral	-13	probably damaging	0.57
rs131305764 4	F273L	Deleterious	0.00	Benign	0.242	neutral	-36	probably damaging	0.85
rs144568344 6	E276D	Tolerated	0.09	Benign	0.254	neutral	-52	probably damaging	0.85
rs146210057 4	K277 R	Tolerated	0.73	probably damaging	0.999	neutral	-45	probably damaging	0.57
rs146776539 7	P279H	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	47	probably damaging	0.89
rs127527976 8	K288 M	Tolerated	0.01	probably damaging	1.000	effect	22	probably damaging	0.57
rs770873712	K288 N	Tolerated	0.02	probably damaging	1.000	effect	57	probably damaging	0.57
rs136001306 2	G292E	Tolerated	0.23	probably damaging	0.993	effect	7	probably benign	0.19
rs777634893	R294 Q	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	75	probably damaging	0.85
rs125431815 5	L302R	Deleterious	0.00	probably damaging	0.994	effect	80	probably damaging	0.85
	L302P	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	84	probably damaging	0.85
rs111281799	G303 R	Tolerated	0.09	Possibly damaging	0.792	effect	12	probably benign	0.19
rs755903746	G303E	Tolerated	0.09	Possibly damaging	0.792	effect	35	probably benign	0.19
rs754583855	A304S	Tolerated	0.11	Benign	0.001	neutral	-51	probably benign	0.19
	A304P	Tolerated	0.10	Possibly damaging	0.749	effect	66	probably benign	0.19
	A304T	Tolerated	0.31	Benign	0.001	neutral	-50	probably benign	0.19

rs751048706	A304 D	Tolerated	0.05	Possibly damaging	0.595	effect	68	probably benign	0.19
rs970982566	P308R	Deleterious	0.05	Possibly damaging	0.503	effect	29	probably damaging	0.57
rs779389479	P309L	Deleterious	0.02	probably damaging	0.965	neutral	-44	probably damaging	0.57
rs139140993 3	V311I	Tolerated	0.10	Possibly damaging	0.537	neutral	-41	probably damaging	0.57
rs764447812	D314 Y	Deleterious	0.03	probably damaging	0.967	effect	29	probably benign	0.19
	D314 N	Tolerated	0.22	Benign	0.274	effect	51	probably benign	0.19
rs76102362 4	D314 V	Tolerated	0.12	Benign	0.086	effect	1	probably benign	0.19
rs138678193 7	V316L	Tolerated	0.08	Benign	0.293	effect	66	probably damaging	0.57
rs141927115 5	E318G	Deleterious	0.03	probably damaging	1.000	effect	83	probably damaging	0.57
rs752978940	Q320 H	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	39	probably damaging	0.57
rs767707263	A321 V	Tolerated	0.25	Benign	1.000	effect	28	probably benign	0.19
rs150956174	R322 W	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	67	probably benign	0.19
rs774523306	R322 Q	Deleterious	0.00	probably damaging	0.998	neutral	-12	probably benign	0.19
rs376684578	L324P	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	68	probably damaging	0.57
rs102703940 2	V326L	Tolerated	0.98	Benign	0.000	neutral	-76	probably benign	0.19
rs127379512 3	P327S	Tolerated	1.00	Benign	0.003	neutral	-75	probably benign	0.19
rs773273505	Q328 R	Tolerated	0.68	Possibly damaging	0.892	neutral	-28	probably benign	0.19
rs132683452 8	G331 R	Deleterious	0.05	probably damaging	0.991	neutral	-8	probably benign	0.19
rs128088102 0	A332T	Tolerated	0.51	Benign	0.000	neutral	-75	probably benign	0.19
rs105721112 4	G333E	Tolerated	0.24	Benign	0.178	effect	17	probably benign	0.19
rs133019736 1	A334T	Tolerated	0.88	Benign	0.001	neutral	-60	probably benign	0.19
rs144009942	A334 V	Tolerated	0.41	Benign	0.001	neutral	-54	probably benign	0.19

	A334 G	Tolerated	0.50	Benign	0.001	neutral	-41	probably benign	0.19
rs771670981	E335G	Tolerated	0.34	probably damaging	1.000	effect	66	probably benign	0.19
rs745351356	I341F	Tolerated	0.17	Benign	0.078	effect	37	probably benign	0.19
	I341V	Tolerated	0.17	Benign	0.004	neutral	-58	probably benign	0.19
rs756648334	V345L	Tolerated	0.40	Benign	0.014	effect	21	probably benign	0.19
	V345 M	Tolerated	0.11	Possibly damaging	0.928	effect	12	probably benign	0.19
rs781539171	P346L	Tolerated	0.13	Benign	0.043	effect	2	probably benign	0.19
rs144755982 4	E348K	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.829	effect	55	probably damaging	0.57
rs124383753 6	E348A	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.879	effect	25	probably damaging	0.57
rs961487334	E348D	Deleterious	0.02	Possibly damaging	0.828	effect	13	probably damaging	0.57
rs751862745	G353E	Tolerated	0.07	Benign	0.224	effect	65	probably benign	0.19
rs750562780	N362 K	Deleterious	0.03	probably damaging	1.000	effect	55	probably damaging	0.57
rs35416926	L365F	Deleterious	0.04	probably damaging	0.998	effect	65	probably damaging	0.85
rs367603540	R373 W	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	77	probably damaging	0.57
	R373 G	Tolerated	0.05	probably damaging	1.000	effect	73	probably damaging	0.57
rs145038216 3	R373 Q	Tolerated	0.12	probably damaging	1.000	effect	65	probably damaging	0.57
rs569970832	G375 A	Deleterious	0.05	probably damaging	0.985	effect	36	probably damaging	0.85
rs780293873	T376S	Tolerated	0.68	Benign	0.154	neutral	-91	probably benign	0.19
rs136270702 9	A385T	Tolerated	1.00	probably damaging	1.000	effect	21	probably benign	0.19
rs122571836 0	V386 M	Deleterious	0.01	probably damaging	0.998	effect	56	probably benign	0.19
rs548465166	A390S	Tolerated	0.41	Benign	0.000	neutral	-30	probably benign	0.19
rs757461622	F392L	Tolerated	0.62	Benign	0.000	effect	4	probably damaging	0.57
rs753832225	T393I	Deleterious	0.05	Benign	0.000	neutral	-12	probably benign	0.19

rs768499879	G395 R	Tolerated	0.17	probably damaging	0.995	effect	45	probably damaging	0.57
rs372158354	G397 C	Deleterious	0.03	Benign	0.000	neutral	-74	probably benign	0.19
	G397S	Deleterious	0.03	Benign	0.001	neutral	-86	probably benign	0.19
rs115671989 3	G397 D	Tolerated	0.54	Benign	0.007	neutral	-19	probably benign	0.19
rs119011816 8	P400A	Tolerated	0.60	Benign	0.026	neutral	-11	probably benign	0.19
rs145406233	L406V	Tolerated	0.20	Possibly damaging	0.956	effect	25	probably damaging	0.57
rs770378890	L406P	Tolerated	0.12	probably damaging	1.000	effect	76	probably damaging	0.57
rs762605309	P409S	Tolerated	0.14	probably damaging	1.000	effect	30	probably damaging	0.89
rs136062771 4	I413V	Tolerated	0.18	probably damaging	0.997	effect	65	probably damaging	0.85
rs760082193	G416 C	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	47	probably damaging	0.57
rs11172102	D419 N	Tolerated	0.11	probably damaging	0.999	effect	70	probably damaging	0.57
rs774881876	N421S	Tolerated	0.17	probably damaging	1.000	neutral	-9	probably damaging	0.57
rs749480306	I426V	Tolerated	0.35	Possibly damaging	0.913	neutral	-62	probably benign	0.19
rs905042292	D429 N	Tolerated	0.86	probably damaging	1.000	effect	65	probably damaging	0.57
rs122956490 9	N430S	Deleterious	0.00	probably damaging	0.999	neutral	-43	probably damaging	0.85
rs746327180	M435 T	Tolerated	0.51	Benign	0.044	neutral	-7	probably benign	0.19
rs758177866	R437 H	Deleterious	0.03	probably damaging	1.000	effect	84	probably damaging	0.57
rs533111994	V438 M	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.830	effect	24	probably damaging	0.57
rs371060783	V438 G	Deleterious	0.04	probably damaging	1.000	effect	64	probably damaging	0.57
rs118261012 2	F440S	Tolerated	0.00	probably damaging	1.000	effect	86	probably damaging	0.85
rs199721908	V441L	Tolerated	0.96	Benign	0.011	neutral	-41	probably benign	0.19

rs763703926	R445 W	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	68	probably benign	0.19
rs751498082	R445 Q	Tolerated	0.38	probably damaging	1.000	effect	33	probably benign	0.19
rs120438232 1	W448 R	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	79	probably damaging	0.89
rs766874294	E449K	Tolerated	0.47	Possibly damaging	0.745	neutral	-21	probably benign	0.19
rs763325144	E449G	Tolerated	0.29	probably damaging	0.987	neutral	-1	probably benign	0.19
rs781731375	K450E	Deleterious	0.02	probably damaging	0.970	effect	31	probably benign	0.19
rs136964145 2	M451 L	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.951	effect	51	probably benign	0.19
	M451 V	Tolerated	0.33	probably damaging	1.000	effect	37	probably benign	0.19
rs130183425 5	M451I	Tolerated	0.06	probably damaging	0.991	effect	43	probably benign	0.19
rs750819566	E453K	Deleterious	0.02	Possibly damaging	0.905	effect	22	Possibly damaging	0.5
rs765460010	T454I	Tolerated	0.22	probably damaging	1.000	effect	39	probably benign	0.19
rs374091870	N456 K	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	33	probably damaging	0.57
rs776828165	K458 N	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	65	probably damaging	0.57
rs123447634 8	M460 T	Tolerated	0.40	Possibly damaging	0.639	neutral	-19	probably benign	0.19
rs120826554 8	A461T	Tolerated	0.15	probably damaging	0.963	effect	26	possibly damaging	0.5
rs760721014	N466S	Tolerated	0.46	Benign	0.001	neutral	-84	possibly damaging	0.5
rs139338127 7	N466 K	Tolerated	0.07	Benign	0.003	neutral	-61	probably damaging	0.57
rs776930978	R467 W	Deleterious	0.00	probably damaging	0.983	effect	75	probably damaging	0.85
rs775447215	R467 Q	Deleterious	0.00	Benign	0.007	neutral	-64	probably damaging	0.85
rs913382705	L470F	Deleterious	0.02	probably damaging	0.997	neutral	-32	probably benign	0.19
rs989093842	F476L	Tolerated	0.40	probably damaging	1.000	effect	67	probably damaging	0.57
rs772079746	Q479 R	Deleterious	0.01	probably damaging	0.998	effect	71	probably damaging	0.57

rs745745288	F482S	Tolerated	0.09	probably damaging	1.000	effect	68	probably damaging	0.57
rs778784702	N483S	Tolerated	0.33	probably damaging	0.976	effect	20	possibly damaging	0.5
rs1346759070	D484N	Tolerated	0.53	probably damaging	0.986	effect	52	probably benign	0.19
rs1402406862	S486R	Tolerated	0.11	probably damaging	0.999	effect	8	probably damaging	0.57
rs1380984185	M489V	Tolerated	0.42	Benign	0.001	neutral	-30	probably benign	0.19
rs1277550529	M489R	Deleterious	0.02	Benign	0.004	effect	15	probably benign	0.19
rs144803834	M489I	Tolerated	0.30	Benign	0.000	neutral	-30	probably benign	0.19
rs1401823419	A491S	Tolerated	0.51	Benign	0.003	neutral	-22	probably benign	0.19
rs1415274824	Q493R	Tolerated	0.54	Possibly damaging	0.882	effect	3	probably benign	0.19
rs369704247	R495H	Tolerated	0.57	probably damaging	1.000	effect	60	probably benign	0.19
rs928659069	S496F	Tolerated	0.69	Possibly damaging	0.560	neutral	-5	probably damaging	0.27
rs755721621	V497A	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	72	possibly damaging	0.5
rs780516751	S500L	Deleterious	0.01	probably damaging	0.985	effect	69	possibly damaging	0.5
rs1403966996	N503S	Tolerated	0.63	probably damaging	1.000	effect	13	probably damaging	0.57
rs1046048291	E505D	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	16	probably damaging	0.78
rs1440036653	R510C	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	71	probably damaging	0.57
rs752798160	R510H	Tolerated	0.05	probably damaging	1.000	effect	69	probably damaging	0.57
rs1344169083	F518L	Tolerated	0.78	probably damaging	1.000	effect	17	probably damaging	0.57
rs767705894	V521L	Tolerated	0.09	probably damaging	0.979	effect	52	probably damaging	0.57
rs1401899325	L522V	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.453	effect	-52	probably benign	0.19

rs1172531169	R527C	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	41	probably benign	0.19
rs759524967	R527P	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	73	probably benign	0.19
	R527H	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	30	probably benign	0.19
rs1255521889	C528R	Tolerated	0.37	probably damaging	0.999	effect	63	probably benign	0.19
rs774400917	C528Y	Tolerated	0.09	Possibly damaging	0.480	effect	8	probably benign	0.19
rs1192075396	L529P	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	90	probably damaging	0.57
rs766446465	R530W	Tolerated	0.02	probably damaging	0.999	effect	77	probably benign	0.19
rs915557232	R530L	Tolerated	0.21	probably damaging	0.997	effect	60	probably benign	0.19
	R530Q	Tolerated	0.33	probably damaging	0.984	effect	30	probably benign	0.19
rs762932081	R536W	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	84	probably benign	0.19
rs773150442	R536Q	Tolerated	0.10	probably damaging	1.000	effect	14	probably benign	0.19
rs1352081154	I539T	Deleterious	0.01	probably damaging	0.978	effect	34	probably benign	0.19
rs1188706768	S543G	Deleterious	0.04	Possibly damaging	0.866	neutral	-53	probably benign	0.19
rs755129417	Q545E	Tolerated	0.94	probably damaging	0.999	effect	12	probably damaging	0.57
rs766506451	V547I	Tolerated	0.44	Benign	0.385	neutral	-35	probably benign	0.19
rs558936911	S549T	Tolerated	1.00	Benign	0.000	neutral	-64	probably benign	0.19
rs1233845167	L551F	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	59	probably damaging	0.85
rs767800124	L552F	Tolerated	0.18	Possibly damaging	0.775	neutral	-27	probably benign	0.19
rs1306898897	N553D	Tolerated	0.54	Benign	0.003	neutral	-59	possibly damaging	0.5
rs972296908	P555H	Deleterious	0.03	probably damaging	1.000	effect	26	probably damaging	0.57
rs761488857	D556N	Tolerated	0.71	Benign	0.366	neutral	-1	Possibly damaging	0.5
rs372266135	L561F	Deleterious	0.00	Benign	1.000	effect	61	probably damaging	0.85
rs761915854	R562C	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	69	probably damaging	0.85

rs1228637340	R562H	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	74	probably damaging	0.85
rs1315034779	D565H	Deleterious	0.09	probably damaging	1.000	effect	88	probably damaging	0.57
rs1376776726	A574S	Tolerated	0.00	probably damaging	0.996	effect	33	probably damaging	0.57
rs778242059	R578L	Tolerated	0.09	probably damaging	0.997	effect	27	probably benign	0.19
	R578P	Tolerated	0.08	Possibly damaging	0.896	effect	57	Probably benign	0.19
	R578Q	Tolerated	0.29	probably damaging	0.998	effect	11	probably benign	0.19
rs1417347301	G579S	Tolerated	0.88	Benign	0.000	neutral	-39	probably benign	0.19
rs1186102674	G579V	Deleterious	0.03	Benign	0.026	effect	4	probably benign	0.19
rs953396485	D581N	Tolerated	0.70	Benign	0.417	effect	11	probably benign	0.19
rs748434628	D581E	Tolerated	0.33	Possibly damaging	0.904	effect	11	probably benign	0.19
rs751734273	G582C	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	50	probably benign	0.19
	G582R	Tolerated	0.28	probably damaging	1.000	effect	81	probably benign	0.19
	G582S	Tolerated	0.13	probably damaging	0.998	effect	60	probably benign	0.19
rs768949568	S583C	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.841	neutral	-28	probably benign	0.19
rs747345561	P584S	Tolerated	0.75	Benign	0.000	neutral	-69	probably benign	0.19
rs1451677600	K595E	Tolerated	0.07	probably damaging	0.999	effect	68	probably benign	0.19
rs1365580862	L597R	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	85	probably benign	0.19
rs772445113	I599N	Tolerated	0.14	probably damaging	1.000	effect	70	possibly damaging	0.5
rs778863850	R600C	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	69	probably damaging	0.57
	R600G	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	86	probably damaging	0.57
rs373679457	D604N	Tolerated	0.17	probably damaging	1.000	effect	59	probably damaging	0.85
rs1267549866	R605Q	Tolerated	0.30	probably damaging	1.000	effect	66	probably damaging	0.57

rs898805727	R607 W	Deleterious	0.03	probably damaging	1.000	effect	74	probably benign	0.19
rs777746986	R607L	Tolerated	0.21	probably damaging	0.996	effect	48	probably benign	0.19
	R607 Q	Tolerated	0.33	probably damaging	1.000	effect	62	probably benign	0.19
rs755947187	D608 V	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	80	probably damaging	0.57
rs128752467 3	N614I	Tolerated	0.13	Possibly damaging	0.500	effect	47	probably benign	0.19
rs752523348	K618 R	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.522	neutral	-34	probably benign	0.19
rs103612995 7	E623A	Tolerated	0.05	probably damaging	0.997	effect	40	probably damaging	0.74
rs187788047	A624 V	Tolerated	0.35	Possibly damaging	0.616	neutral	-72	probably benign	0.19
rs754625920	R626 W	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	76	probably benign	0.19
rs751205671	R626 Q	Tolerated	0.08	probably damaging	0.994	neutral	-33	probably benign	0.19
rs765860987	S627N	Deleterious	0.04	Possibly damaging	0.814	neutral	-54	probably benign	0.19
rs127579636 9	Y629 N	Deleterious	0.02	probably damaging	1.000	effect	84	probably damaging	0.85
rs138071820 1	P631S	Deleterious	0.04	Benign	0.012	effect	6	probably damaging	0.57
rs139828000	Q633 H	Tolerated	0.06	probably damaging	0.973	neutral	-52	probably benign	0.19
rs147270408	M634I	Tolerated	0.27	Benign	0.000	neutral	-23	probably benign	0.19
rs127293316 8	V650 M	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	37	probably damaging	0.57
rs780166951	Q654 K	Tolerated	0.15	Possibly damaging	0.874	neutral	-31	probably benign	0.19
rs137909354 0	Q654L	Deleterious	0.04	Possibly damaging	0.874	neutral	-12	probably benign	0.19
rs868253949	P657S	Deleterious	0.05	probably damaging	0.995	neutral	-3	probably benign	0.19
rs766581379	P657H	Deleterious	0.01	probably damaging	1.000	effect	7	probably benign	0.19
rs763298931	T658I	Deleterious	0.02	probably damaging	0.996	neutral	-14	probably benign	0.19
rs134769940 9	P659A	Deleterious	0.04	Benign	0.136	neutral	-10	probably benign	0.19
rs201859128	E660K	Deleterious	0.04	probably damaging	0.982	effect	13	probably benign	0.19
rs570552272	E660A	Deleterious	0.04	probably damaging	0.982	neutral	-6	probably benign	0.19

rs1406571388	Q662P	Tolerated	0.17	probably damaging	0.987	effect	15	probably benign	0.19
rs1156359361	Q662H	Tolerated	0.10	Benign	0.011	effect	-19	probably benign	0.19
rs1442074081	M663V	Deleterious	0.04	Benign	0.010	effect	11	probably benign	0.19
rs368837773	T665I	Tolerated	0.26	Benign	0.078	neutral	-1	probably benign	0.19
rs1483324325	M666V	Tolerated	0.91	Benign	0.167	effect	9	probably benign	0.19
rs527765739	P668S	Tolerated	0.08	Benign	0.011	effect	7	probably benign	0.19
rs1193330350	L672P	Tolerated	0.21	Benign	0.000	effect	52	probably benign	0.19
rs1051450159	G673E	Deleterious	0.01	Benign	0.015	effect	27	probably benign	0.19
rs761861730	A675T	Deleterious	0.02	Benign	0.000	neutral	-30	probably benign	0.19
rs776644607	A675V	Deleterious	0.02	Benign	0.034	neutral	-27	probably benign	0.19
rs113040923	P676H	Deleterious	0.02	Possibly damaging	0.911	effect	41	probably damaging	0.57
rs768613456	D677G	Tolerated	0.47	Benign	0.136	effect	23	probably benign	0.19
rs779913165	M680V	Deleterious	0.00	Benign	0.000	effect	26	probably benign	0.19
rs1309908098	M680R	Deleterious	0.00	Benign	0.073	effect	30	probably benign	0.19
rs771750209	S681C	Deleterious	0.02	Possibly damaging	0.599	neutral	-21	probably benign	0.19
rs745600545	S681N	Tolerated	0.33	Benign	0.000	neutral	-44	probably benign	0.19
rs778676581	M682V	Tolerated	0.12	Benign	0.004	neutral	-11	probably benign	0.19
rs756874074	M682K	Tolerated	1.00	Benign	0.019	effect	33	probably benign	0.19
rs1240444797	G685D	Tolerated	0.24	Benign	0.343	effect	21	probably benign	0.19
rs922079958	M688T	Tolerated	0.23	Benign	0.027	effect	30	probably benign	0.19
rs1421001160	M688I	Tolerated	0.23	Benign	0.005	effect	6	probably benign	0.19
rs868020316	V689L	Tolerated	0.13	Benign	0.002	neural	-30	probably benign	0.19
rs1173595397	V689A	Tolerated	0.16	Benign	0.006	neutral	-5	probably benign	0.19

rs777431511	P690T	Deleterious	0.00	Benign	0.137	neutral	-21	probably benign	0.19
rs131033678 5	Q691 K	Deleterious	0.00	Benign	0.004	neutral	-4	probably benign	0.19
rs147829596 6	V692L	Tolerated	0.88	Benign	0.403	neutral	-30	probably benign	0.19
rs118025137 9	P695S	Deleterious	0.04	Benign	0.011	effect	12	probably benign	0.19
rs747595519	H696P	Deleterious	0.03	Benign	0.000	effect	21	probably benign	0.19
rs129361683 5	H698 Y	Tolerated	0.10	probably damaging	0.989	neutral	-34	probably benign	0.19
rs201585470	H698L	Tolerated	0.06	probably damaging	0.997	neutral	-6	probably benign	0.19
rs146983833 5	H698 Q	Tolerated	0.51	probably damaging	0.997	neutral	-26	probably benign	0.19
rs750819181	S699T	Tolerated	0.44	Benign	0.058	neutral	-10	probably benign	0.19
rs765520388	I700V	Tolerated	0.55	Benign	0.000	neutral	-66	probably benign	0.19
rs866152566	I700T	Deleterious	0.02	Benign	0.001	neutral	-33	probably benign	0.19
rs200507162	P702L	Tolerated	0.06	Benign	0.041	effect	19	probably benign	0.19
rs775545726	Q704 K	Tolerated	0.13	Benign	0.007	neutral	-6	probably benign	0.19
rs116636370 1	S707C	Tolerated	0.05	Benign	0.525	neutral	-40	probably benign	0.19
rs130395871 8	E709K	Deleterious	0.02	probably damaging	0.974	neutral	-11	probably benign	0.19
rs371752088	E709G	Deleterious	0.01	probably damaging	0.989	effect	2	probably benign	0.19
rs146176507 7	E710Q	Deleterious	0.03	Benign	0.241	neutral	-46	probably benign	0.19
	E710K	Deleterious	0.02	Benign	0.241	effect	16	probably benign	0.19
rs138299683	S711I	Deleterious	0.01	probably damaging	0.584	neutral	-2	probably benign	0.19
rs12314983	N713 K	Tolerated	0.08	Benign	0.034	neutral	-53	probably benign	0.19
rs147655222	V714 M	Deleterious	0.00	Benign	0.027	neutral	-42	probably benign	0.19
rs146632805 9	A717T	Tolerated	0.60	Benign	0.000	neutral	-74	probably benign	0.19
rs126764357 6	Q719 H	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.589	neutral	-1	probably benign	0.19
rs100424446 8	P721L	Deleterious	0.00	Benign	0.137	neutral	-6	probably benign	0.19
	P721R	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.527	effect	13	probably benign	0.19
rs891402485	H722 Y	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.510	effect	9	probably benign	0.19
rs145452223	M725	Deleterious	0.00	probably	1.000	effect	4	probably benign	0.19

8	L			damaging					
rs1378408706	M725R	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.545	effect	44	probably benign	0.19
rs1180210370	P726S	Deleterious	0.00	Benign	0.011	neutral	-26	probably benign	0.19
rs767563091	P726L	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.846	neutral	-2	probably benign	0.19
rs759556727	P727R	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	63	probably benign	0.19
	P727H	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	50	probably benign	0.19
rs1489288350	S728R	Tolerated	0.06	Benign	0.000	effect	37	probably benign	0.19
rs766340051	S728N	Tolerated	1.00	Benign	0.000	effect	44	probably benign	0.19
rs1449102649	L729P	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.946	effect	42	probably benign	0.19
rs1312114990	Q731H	Deleterious	0.00	probably damaging	0.994	neutral	-20	probably benign	0.19
rs549456856	P735L	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.665	effect	24	probably benign	0.19
rs1322040453	F736L	Deleterious	0.00	Benign	0.062	effect	13	probably benign	0.19
rs1391805722	Q738K	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.954	neutral	-24	probably benign	0.19
rs761463709	H740Q	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.578	neutral	-34	probably benign	0.19
rs901689697	P741T	Deleterious	0.00	Benign	0.002	neutral	-1	probably benign	0.19
rs1038801274	P741L	Deleterious	0.00	Benign	0.253	effect	43	probably benign	0.19
rs776020496	Q742P	Deleterious	0.00	probably damaging	0.960	neutral	-3	probably benign	0.19
rs1477163883	Q742H	Deleterious	0.00	probably damaging	0.988	neutral	-41	probably benign	0.19
rs1264688262	G743S	Deleterious	0.00	Benign	0.003	neutral	-20	probably benign	0.19
rs754668222	G743D	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.739	effect	40	probably benign	0.19
rs373268442	P746L	Tolerated	0.26	Benign	0.001	effect	3	probably benign	0.19
rs1243727000	Q748R	Deleterious	0.00	Benign	0.018	effect	3	probably benign	0.19
rs1018001291	P749R	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.527	effect	54	probably benign	0.19
	P749H	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.895	effect	38	probably benign	0.19
rs760154963	E751K	Deleterious	0.00	Benign	0.081	effect	14	probably benign	0.19
rs960406056	H752Y	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.886	neutral	-38	probably benign	0.19
rs200876370	H752R	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.718	effect	8	probably benign	0.19

rs866002159	A753 V	Deleterious	0.00	probably damaging	0.996	neutral	-45	probably benign	0.19
rs749736022	S756C	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.800	neutral	-19	probably benign	0.19
rs369234436	S756T	Deleterious	0.00	Benign	0.000	neutral	-58	probably benign	0.19
rs748381508	L760R	Deleterious	0.01	Benign	0.400	effect	76	probably benign	0.19
rs781440827	S763L	Deleterious	0.00	Benign	0.039	effect	23	probably benign	0.19
rs201768332	D764 H	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.899	effect	3	probably benign	0.19
rs131945585 8	T766S	Deleterious	0.00	Benign	0.000	neutral	-50	probably benign	0.19
rs180715438	M767 T	Deleterious	0.00	probably damaging	0.960	neutral	-19	probably benign	0.19
rs751722933	V768 M	Deleterious	0.00	Benign	0.071	neutral	-37	probably benign	0.19
rs101720819 1	E769A	Deleterious	0.00	probably damaging	0.974	effect	20	probably benign	0.19
rs758425219	S771C	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.924	neutral	-15	probably benign	0.19
rs137203629 9	S774T	Tolerated	1.00	Benign	0.000	neutral	-48	probably benign	0.19
rs753111770	P776S	Deleterious	0.00	Benign	0.013	neutral	-38	probably benign	0.19
rs145346629	A779 V	Deleterious	0.00	Benign	0.093	neutral	-8	probably benign	0.19
rs129211472 9	P781L	Deleterious	0.00	probably damaging	0.995	effect	6	probably benign	0.19
rs760279462	G783S	Deleterious	0.00	Benign	0.000	neutral	-52	probably benign	0.19
rs124635291 9	G783 D	Deleterious	0.00	Benign	0.000	neutral	-7	probably benign	0.19
rs369827931	G787 D	Tolerated	0.11	Benign	0.000	neutral	-21	probably benign	0.19
rs140729961 1	I790T	Tolerated	0.05	Benign	0.000	effect	20	probably benign	0.19
rs763808660	P793S	Deleterious	0.00	Benign	0.000	neutral	-47	probably benign	0.19
rs122107194 1	P793L	Deleterious	0.00	Benign	0.004	effect	4	probably benign	0.19
	P793R	Deleterious	0.00	Benign	0.000	effect	13	probably benign	0.19
rs115950943 9	L795R	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.739	effect	36	probably benign	0.19
rs199638810	D801 N	Deleterious	0.00	probably damaging	0.996	neutral	-12	probably damaging	0.57
rs752330829	D801 V	Deleterious	0.00	probably damaging	0.999	effect	3	probably damaging	0.75

rs140273166	T803N	Deleterious	0.00	Benign	0.004	neutral	-48	probably benign	0.19
rs123763707 2	K804E	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.865	effect	8	probably benign	0.19
rs134783032 0	G809 R	Tolerated	0.06	Benign	0.006	effect	21	probably benign	0.19
rs132487573 5	G809E	Tolerated	0.11	Benign	0.447	effect	31	probably benign	0.19
rs773637710	G811 R	Deleterious	0.00	Benign	0.001	effect	3	probably benign	0.19
rs136039434 5	G811E	Deleterious	0.00	Benign	0.001	effect	22	probably benign	0.19
rs762165069	E812V	Deleterious	0.00	probably damaging	0.999	neutral	-10	probably benign	0.19
rs777152611	E812D	Deleterious	0.00	probably damaging	0.990	neutral	-48	probably benign	0.19
rs769130248	S813L	Deleterious	0.00	Benign	0.072	neutral	-27	probably benign	0.19
rs123333181 0	G814 R	Deleterious	0.00	Benign	0.006	neutral	-20	probably benign	0.19
rs146450373 2	G814E	Deleterious	0.00	Benign	0.006	neutral	-40	probably benign	0.19
rs128089730 3	G815 R	Deleterious	0.00	probably damaging	0.971	neutral	-38	probably benign	0.19
rs373653638	S817P	Deleterious	0.00	Benign	0.000	neutral	-27	probably benign	0.19
rs766855555	G819 A	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.930	neutral	-22	probably benign	0.19
rs143745242 0	A820T	Tolerated	0.08	Benign	0.000	neutral	-68	probably benign	0.19
rs945254332	A820 V	Deleterious	0.04	Benign	0.000	neutral	-86	probably benign	0.19
rs130743900 1	P822L	Deleterious	0.00	Benign	0.130	effect	49	probably benign	0.19
rs146670318	L824V	Deleterious	0.00	Benign	0.105	neutral	-41	probably damaging	0.57
rs777599110	P826L	Deleterious	0.00	Benign	0.026	neutral	-2	probably benign	0.19
rs752382342	H828 Y	Tolerated	0.038	Benign	0.021	effect	11	probably benign	0.19
rs105618320 5	Y829 C	Deleterious	0.00	probably damaging	1.000	effect	67	probably benign	0.19
rs780872721	Q831 K	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.949	effect	2	probably benign	0.19
rs146806525 9	M836 V	Tolerated	0.07	Benign	0.003	effect	26	probably benign	0.19
rs773945763	H838P	Deleterious	0.00	probably damaging	0.994	effect	44	probably benign	0.19
rs371844136	M839	Tolerated	0.07	Benign	0.000	effect	33	probably benign	0.19

	V								
rs139146992 6	R842 G	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.573	effect	47	probably benign	0.19
rs133290871 1	A843T	Tolerated	1.00	Benign	0.001	neutral	-66	probably benign	0.19
rs775949417	S846C	Deleterious	0.00	probably damaging	0.985	neutral	-34	probably benign	0.19
	S846R	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.739	neutral	-11	probably benign	0.19

Résumé

L'allergie alimentaire est un problème clinique de santé publique croissant dans le monde, car elle est difficile à diagnostiquer. Puisque IL-10 et STAT-6 agissent comme des facteurs essentiels dans la régulation de réponses immunitaires toute variation génétique dans ces gènes peut influencer la fonction immunitaire normale et ensuite modifier le risque d'allergie alimentaire, afin d'étudier l'effet de ces différences génétiques grâce à des outils d'analyse *in silico* de biomarqueurs a été utilisé pour étudier les polymorphismes nucléotidiques simples non synonymes délétères afin de prédire les altérations dommageables et potentielles sur les propriétés de la protéine IL-10 et la protéine STAT-6 .

Quatre outils *in silico* (SIFT, Polyphen2, SNAP2, PANTHER) ont été utilisés pour estimer les SNP délétères. Ensuite les SNPs ont été soumis à l'analyse fonctionnel par les outils InterPro et PMut. Tandis que le serveur web I-Mutant 3.0 a été utilisé pour déterminer les effets de la substitution des acides aminés sur la stabilité des protéines.

Au total, (91 nsSNPs dans le gène IL-10 et 469 nsSNPs dans le gène STAT-6) qui ont été trouvés à partir de la base de données dbSNP du National Center for Biotechnology Information (dbSNP NCBI), 3 nsSNP d'IL-10 et 43 pour le gène STAT-6 ont été prédits comme étant à haut risque et responsable des maladies.

Mots clés : IL-10, STAT-6, SNP, allergie alimentaire, analyse *in silico*.

Abstract

Food allergy is a growing clinical and public health problem world-wide. Because it is difficult to diagnose. Since IL-10 and STAT-6 act as essential factors in the regulation of immune responses any genetic variation in these genes can influence normal immune function and subsequently modify the risk of food allergy, in order to study the effect of these genetic differences through *in silico* biomarker analysis tools was used to study deleterious non-synonymous single nucleotide polymorphisms to predict damaging and potential alterations on the properties of IL-10 protein and STAT-6 protein.

Five *in silico* tools (SIFT, Polyphen2, PROVEAN, SNAP2, PANTHER) were used to estimate deleterious SNPs. Then, the SNPs were subjected to functional analysis by the InterPro and PMut tools. While the I-Mutant 3.0 web server was used to determine the effects of amino acid substitution on protein stability.

In total, (91 nsSNPs in the IL-10 gene and 469 nsSNPs in the STAT-6 gene) that were found from the National Center for Biotechnology Information dbSNP database (dbSNP NCBI), 3 nsSNPs of IL-10 and 43 for the STAT6 gene were predicted to be high-risk and disease-causing.

Keywords: IL-10, STAT-6, SNP, food allergy, *in silico* analysis.

ملخص

تعد حساسية الطعام مشكلة صحية عامة إكلينيكية في جميع أنحاء العالم نظرًا لصعوبة تشخيصها وبالتالي يعتبر IL-10 و STAT-6 كعاملين أساسيين في تنظيم الاستجابات المناعية ، فإن أي اختلاف جيني في هذه الجينات يمكن أن يؤثر على الوظيفة المناعية الطبيعية وبالتالي يعدل خطر حساسية الطعام ، من أجل دراسة تأثير هذه الاختلافات الجينية من خلال تم استخدام أدوات تحليل العلامات الحيوية للسيليكو لدراسة الأشكال الضارة غير المترادفة للنيوكليوتيدات المفردة للتنبؤ بالتغيرات الضارة والمحتملة في خصائص بروتين IL-10 وبروتين STAT-6 و تم استخدام اربعة ادوات في السيليكو (SIFT و Polyphen2 و SNAP2 و PANTHER) لتقدير تعدد الاشكال الضارة ثم خضعت SNPs لتحليل وظيفي بواسطة أدوات InterPro و PMut بينما تم استخدام اداة الويب I-Mutant 3.0 لتحديد تأثيرات استبدال الحمض الأمينية على استقرار البروتين.

من 91 nsSNPs التي تنتمي إلى IL-10 و 469 nsSNPs الجين STAT-6 ، التي تم العثور عليها من المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية بقاعدة بيانات dbSNP التي تتكون من 3 nsSNPs من IL-10 و 43 لجين STAT-6 طفرة اتعالية لخطر أو مسؤولة عن أمراض .