

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، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et l'Univers

Département de biologie



MÉMOIRE

Présenté par

LAZAR MAROUA et MAHIEDDINE SOUHEYLA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En immunologie

Thème

Analyse *in silico* des SNP à conséquences fonctionnelles sur les protéines CD47 et DRP 1

Soutenu le 23 Juin 2024, devant le jury composé de :

Président	ARIBI Mourad	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrante	HADJIDJ Zeyneb	MCB	Université de tlemcen
Examinatrice	DAHOU Sara	MCB	Université de tlemcen
Examinatrice	DAHLOU Lamia	MCB	Université de tlemcen

Anné universitaire 2023/2024

Résumé :

Le CD47, une protéine membranaire ubiquitaire, joue un rôle crucial dans l'identification du soi en empêchant la phagocytose des cellules par les macrophages via son interaction avec SIRP α . Cette interaction est exploitée par les cellules tumorales pour échapper à l'immunité, ce qui fait du CD47 une cible pour les thérapies anticancéreuses. La ligature de CD47 stimule l'activation de Drp1, une GTPase cytosolique, provoquant sa translocation vers les mitochondries et entraînant la production de ROS et la mort cellulaire par apoptose. Les SNPs non synonymes peuvent modifier la structure et la fonction du CD47 et Drp1, influençant ainsi la susceptibilité au cancer et l'efficacité des traitements. Ainsi, l'analyse de l'influence des variations génétiques dans le gène CD47 pourrait établir leur lien avec la tendance à développer un cancer. Afin d'accomplir cela, des outils d'analyse *in silico* des biomarqueurs ont été utilisés pour étudier les polymorphismes nucléotidiques simples non synonymes (nsSNP).

L'objectif de ces analyses est de prévoir les variations susceptibles de causer des dommages aux propriétés des protéines CD47 et Drp1. Pour ce faire, quatre outils *in silico* (SIFT, Polyphen-2, PROVEAN, PANTHER) ont été employés pour évaluer les SNP néfastes. Par la suite, l'analyse fonctionnelle des SNP a été réalisée en utilisant les outils InterPro et PMut. Le serveur web I-Mutant2.0 a été utilisé pour évaluer les conséquences de la substitution des acides aminés sur la stabilité des protéines. Enfin, ConSurf a été utilisé pour étudier la conservation évolutive des résidus d'acides aminés des protéines étudiées.

Sur la base des résultats de cette étude, nous avons pu extraire des substitutions probablement délétères dans la protéine CD47 (D104G, V56A, C33Y, G16R) et de la protéine DRP1 (N9H, Q12H, D13H, S35N, G47V, P52R, P52L, T59N, R60Q, P625, F93V, R108L, K133Q, S136A, DRP1L, T143A, D146N, P159S, D161Y, I181T, A183T, A183D, A192E, G223D, G281R, E640Q, R659S, K660T, D664G, L699V, R710G, R710K, A723T, R731W).

A partir de 237 nsSNPs appartenant au CD47 et 413 nsSNPs appartenant au DRP1, 4 nsSNP de CD47 et 34 pour le gène DRP1 ont été prédits comme étant à des mutations à haut risque.

Mots-clés : analyse *in silico*, apoptose, CD47, cancer, DRP1, nsSNP, phagocytose.

Abstract :

CD47, a ubiquitous membrane protein, plays a crucial role in self-identification by preventing phagocytosis of cells by macrophages via its interaction with SIRP α . This interaction is exploited by tumor cells to evade immunity, making CD47 a target for anticancer therapies. Ligation of CD47 stimulates the activation of Drp1, a cytosolic GTPase, causing its translocation to mitochondria and leading to ROS production and apoptotic cell death. Non-synonymous SNPs can alter the structure and function of CD47 and Drp1, thereby influencing cancer susceptibility and treatment effectiveness.

Thus, analyzing the influence of genetic mutations in the CD47 gene could establish their link with the tendency to develop cancer. To accomplish this, *in silico* biomarker analysis tools were used to study non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs).

The goal of these analyzes is to predict changes that could cause damage to the properties of the CD47 and Drp1 proteins.

To do this, four *in silico* tools (SIFT, Polyphen-2, PROVEAN, PANTHER) were used to evaluate harmful SNPs. Subsequently, the functional analysis of the SNPs was carried out using the InterPro and PMut tools. The I-Mutant2.0 web server was used to evaluate the consequences of amino acid substitution on protein stability. Finally, ConSurf was used to study the evolutionary conservation of amino acid residues of the studied proteins.

From 237 nsSNPs belonging to CD47 and 413 nsSNPs to the DRP1 gene, 4 nsSNPs of CD47 and 34 for the DRP1 gene were predicted to be high-risk mutations.

Based on the results of this study, we were able to conclude the deleterious substitutions of the CD47 protein (D104G, V56A, C33Y, G16R) and the DRP1 protein (N9H, Q12H, D13H, S35N, G47V, P52R, P52L, T59N, R60Q, P625, F93V, R108L, K133Q, S136A, DRP1L, T143A, D146N, P159S, D161Y, I181T, A183T, A183D, A192E, G223D, G281R, E640Q, R659S, K660T, D664G, L699V, R710G, R710K, A723T, R731W).

Key words : CD47, DRP1, SIRP α , phagocytosis, apoptosis, cancer, *in silico* analysis, nsSNP

يلعب بروتين **CD47**، وهو بروتين غشائي منتشر في كل مكان، دورًا حاسمًا في تحديد الهوية الذاتية عن طريق منع البلعمة للخلايا بواسطة البلاعم من خلال تفاعله مع **SIRP α** . تستغل الخلايا السرطانية هذا التفاعل للتهرب من المناعة، مما يجعل **CD47** هدفًا للعلاجات المضادة للسرطان. ويحفز ربط **CD47** بتنشيط **Drp1**، وهو عبارة عن أنزيم **GTPase** خلوي، مما يؤدي إلى انتقاله إلى الميتوكوندريا وينتج عنه إنتاج **ROS** وموت الخلايا عن طريق موت الخلايا المبرمج. يمكن أن تُعدّل الاختلافات الجينية غير المترادفة في الجينات غير المترادفة بنية ووظيفة **CD47** و**Drp1**، وبالتالي التأثير على قابلية الإصابة بالسرطان وفعالية العلاج، لذا فإن تحليل تأثير الاختلافات الجينية في جين **CD47** يمكن أن يثبت ارتباطها بالميل إلى الإصابة بالسرطان. ولتحقيق ذلك، تم استخدام أدوات تحليل المؤشرات الحيوية في السيليكو لدراسة تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة غير المترادفة (**nsSNPs**).

الهدف من هذه التحليلات هو التنبؤ بالاختلافات التي من المحتمل أن تسبب ضررًا لخصائص بروتينات **CD47** و**Drp1**. وللقيام بذلك، تم استخدام أربع أدوات سيليكو (**PANTHER**، **PROVEAN**، **Polyphen-2**، **SIFT**) لتقييم تعدد الأشكال الضارة. ثم تم إجراء تحليل وظيفي للنباتات المتعددة الأشكال باستخدام أدوات **InterPro** و**PMut**. تم استخدام خادم الويب **I-Mutant2.0** لتقييم عواقب استبدال الأحماض الأمينية على استقرار البروتين. وأخيرًا، تم استخدام **ConSurf** لدراسة الحفظ التطوري لبقايا الأحماض الأمينية في البروتينات المدروسة.

واستنادًا إلى نتائج هذه الدراسة، تمكنا من استخلاص بدائل محتملة ضارة في بروتين **CD47 (D104G**، **G16R**، **C33Y**، **V56A**، **F93V**، **P625**، **R60Q**، **R60Q**، **T59N**، **P52L**، **P52R**، **G47V**، **D13H**، **S35N**، **Q12H**، **DRP1 (N9H**، **A183T**، **I181T**، **D161Y**، **P159S**، **D146N**، **T143A**، **Drp1L**، **S136A**، **S136A**، **K133Q**، **R108L**، **F93V**، **L699V**، **D664G**، **K660T**، **R659S**، **E640Q**، **G281R**، **G281R**، **G223D**، **G223D**، **A192E**، **A183D**، **A183T**، **R731W**، **A723T**، **R710K**، **R710G**).

من بين 237 جينات غير متناهية الصغر تنتمي إلى **CD47** و413 جينة غير متناهية الصغر تنتمي إلى الجين **DRP1**، تم التنبؤ بأن 4 جينات غير متناهية الصغر لجين **CD47** و34 لجين **DRP1** هي طفرات عالية الخطورة.

الكلمات المفتاحية: *analyse in silico*، موت الخلايا المبرمج، **CD47**، السرطان، **DRP1**، **nsSNP**، البلعمة.

Remerciement


Notre reconnaissance envers Allah pour nous avoir donné la force, la patience et la guidance dans la réalisation de notre thèse est un témoignage profond de notre foi et de notre humilité. C'est un bel exemple de gratitude envers une force supérieure dans nos accomplissements personnels. C'est formidable d'apprécier les conseils et le soutien de notre encadrante le Dr Hajej Zainab. Sa présence, sa gentillesse et ses précieux conseils ont été des éléments essentiels pour nous guider tout au long de nos travaux.

Notre reconnaissance envers Mr. Mourad ARIBI, Directeur du Laboratoire BIOMOLIM, UABT, pour avoir permis à notre équipe de travailler dans ce laboratoire est très appréciée. C'est grâce à son soutien et à sa permission que nous avons pu mener à bien nos travaux. Il est important de remercier les membres du jury, notamment le Pr. Mourad ARIBI et le Dr. Bendahou Sara , pour avoir accepté d'évaluer notre travail et pour avoir consacré leur temps à cette tâche. Leur expertise et leurs commentaires seront précieux pour enrichir notre recherche.



Dédicace

Ce travail est dédié

À mes chers parents, qui m'ont toujours soutenu et encouragé financièrement et moralement tout au long de mon parcours, en particulier lors de mes études !

À mon cher fiancé, qui a été un soutien inébranlable à chaque étape et à tous les moments de ma vie 

À Mes amis Ayman et Issa qui m'ont soutenu et m'ont donné des conseils tout au long de mon parcours universitaire !

À mes chères compagnes ,my baby Lina, qui a été à mes côtés tout le temps et m'a soutenu dans les moments de difficultés et de joie elle était comme la bougie que dieu m'a donnée , mon amour ibtisseem et mon ami d'enfance dieu te protège à moi ,chahinez celle que j'ai trouvée dans les moments les plus difficiles je vous aime   !

Je vous remercie infiniment !!

Dédicace

Je commence par remercier Allah pour Ses innombrables bénédictions et Son soutien tout au long de ce voyage d'étude. Je suis reconnaissant à Allah pour m'avoir donné la force de survivre et le courage de surmonter toutes les difficultés. Que la paix et les bénédictions soient sur notre Prophète Muhammad, le messager d'Allah, qui nous a enseigné à rechercher le savoir avec sincérité.

Je dédie ce travail :

*À la lumière de mes jours, à la source de mes efforts et à la flamme de mon cœur : Ma vie et mon bonheur, **Ma Mère** que j'adore et qui m'a toujours soutenue et épaulée. Un témoignage de ma gratitude pour sa confiance, ses sacrifices et sa tendresse.*

*À l'homme de ma vie, mon éternel modèle, qui s'est toujours sacrifié pour que je réussisse : À toi, **Papa***

*À mon soutien moral et à ma source de joie et de bonheur : Mes sœurs **Doaa** et **Nessrine**, et mon petit frère **Mohammed Nabil***

*À ma chère amie **Hind**, qui a été à mes côtés contre vents et marées. Elle n'était pas seulement une amie, mais aussi un véritable soutien et une compagne loyale. Elle était toujours là pour me conseiller et me soutenir moralement, et je n'aurais pas pu accomplir ce que j'ai fait sans elle. Je lui suis à jamais reconnaissant pour ses paroles*

réconfortantes et sa tendresse, et pour avoir été un élément indispensable de ma vie.

*À la plus belle armée de l'univers, **Ikram**. Bien que nous ne nous soyons pas encore rencontrés en personne, elle est devenue une amie proche et une compagne chère avec laquelle j'ai partagé les jours les plus heureux et les plus tristes de ma vie. Je suis reconnaissant à Facebook de nous avoir réunis.*

*Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à mes amis **Ahmed**, **Smain**, **Nihel**, **Karima**, **Rawnak** et **Zeyneb** . qui m'ont aidé tout au long de cette période. Leur soutien et leurs encouragements inestimables m'ont aidé à relever les défis et à atteindre mes objectifs. Leur amitié inestimable est un trésor que je chérirai toujours*

Et maintenant, un grand merci à mon groupe préféré, BTS 🤍 Merci pour tout l'amour, le soutien, les paroles inspirantes et les chansons qui m'ont appris à m'aimer 🤍, à être forte et à ne jamais abandonner, quelles que soient les difficultés.

Comme l'a dit Kim Namjoon : « Je dois m'aimer pour ce que je suis, ce que j'ai été et ce que j'espère devenir à l'avenir » 🤍

Je ne peux pas oublier mon héros, ma lueur d'espoir et ma source de bonheur, Jungkook 🤍 Tu es la personne dont la présence me réconforte.

Celui qui a rempli mon monde

Celui qui m'a fait partager le même rêve que j'avais avec lui

Même dans les moments difficiles où je t'enterre un instant dans un coin de ma mémoire

Tes chansons et tes mots me tiendront chaleureusement la main et m'aideront à me relever ♡ 🩹

Je peux retrouver mon chemin

En suivant les empreintes que tu as laissées dans les moments où j'ai voulu lâcher prise et abandonner.

Je t'aime, tu m'inspires ♡

Je t'aime, toi qui m'as toujours tenu dans tes bras ♡

Tu es devenu une partie de ma vie

Pour rester comme un souvenir au bout de tes pensées.

Enfin, je t'aime du fond du cœur ❤️

Souheyla 🎀 ❤️

LISTES D'ABREVIATIONS

CD47 : Cluster of Differentiation 47

IAP : Integrin-Associated Protein

SIRP α : Signal Regulatory Protein Alpha

TSP-1 : Thrombospondin-1

4N1K : Peptide dérivé de la Thrombospondin-1

MAF : Minor Allele Frequency

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

cSNP : Coding Single Nucleotide Polymorphism

nsSNP : Non-Synonymous Single Nucleotide Polymorphism

DbSNP : Base des données des polymorphismes nucléotidique simple .

DRP1 : Dynamin-related Protein 1

GTPase : Guanosine Triphosphatase

PCD : Programmed Cell Death

ROS : Reactive Oxygen Species

$\Delta\Psi$ m : Mitochondrial Membrane Potential

IgV : Immunoglobulin Variable domain
ECD : Extracellular Domain
CTD : C-terminal Domain
TSP-1 – Thrombospondin-1
VEGFR-2 : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
MEK : Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase
Gi proteins : G inhibitory proteins
hFis1: Human Mitochondrial Fission Protein 1
ATP : Adenosine Triphosphatase
VEGFR-2 : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
BNIP3: BCL2 Interacting Protein 3
Src : Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src
Fas (CD95) : Cluster of Differentiation 95
HIF-2 α : Hypoxia-Inducible Factor 2-alpha
Src 2 : Src Family Kinase 2 (specific member of the Src family of tyrosine kinases)
SHP-1: Src Homology Region 2 Domain-Containing Phosphatase-1
Ig : Immunoglobulin
TIM: Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibitory Motif
NK: Natural Killer (cells)
IFN- γ : Interferon Gamma
GED: GTPase Effector Domain
MOM : Mitochondrial Outer Membrane
Fis1 : Fission 1
MFF : Mitochondrial Fission Factor
MiD49 : Mitochondrial Dynamics 49
MiD51 : Mitochondrial Dynamics 51
MAM : Mitochondria-Associated Membrane
PKA : Protein Kinase A
HeLa : Henrietta Lacks (name of the person from whom the HeLa cell line was derived)
Rip1 : Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1
MLKL : Mixed Lineage Kinase Domain-Like protein
ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
FcR γ : Fc Receptor Gamma chain

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.1 : Localisation chromosomique du CD47 humain.**
- Figure 1.2 : Structure et modifications post-traductionnelles de la protéine cd47 .**
- Figure 1.3 : Structures globales de CD47, SIRP α et du complexe CD47 .**
- Figure 1.5 : Ciblage du point de contrôle immunitaire CD47 .**
- Figure 1.6 : Mécanismes de mort cellulaire indépendante de la caspase induite par CD47 .**
- Figure 1.7 : Illustration schématique de la structure Drp1.**
- Figure 1.8 : Mécanisme de fission mitochondriale .**
- Figure 1.9 : Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) .**
- Figure 1.10 : Types de SNP .**
- Figure 2.1 : Représentation schématique de la méthodologie.**
- Figure 2.2 : Base de données dbSNP.**
- Figure 2.3 : Base de données UniProt.**
- Figure 2.4 : Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2).**
- Figure 2.5 : Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT).**
- Figure 2.6 : Protein variation effect analyzer (PROVEAN).**
- Figure 2.7 : Protein analysis through evolutionary relationship-codingSNP (PANTHER cSNP).**
- Figure 2.8 : Base de données InterPro.**
- Figure 2.9 : PMut.**
- Figure 2.10 : I-Mutant2.0 .**
- Figure 2.11 : Serveur web ConSurf.**
- Figure 3.1 : distribution des nsSNPs dans le gène CD47 basée sur les effets estimés Prédits par cinq outils fonctionnels.**
- Figure 3.2 : distribution des nsSNPs dans le gène DRP1 basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels.**
- Figure 3.3 : Conservation évolutive de CD47 produite par Consurf.**
- Figure 3.4 : Conservation évolutive de DRP1 produite par Consurf.**
- Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène CD47 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.**
- Figure 3.6 : Distribution des nsSNPs dans le gène DRP1 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.**
- Figure 3.7 : Resultat de la methodologie .**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par quatre méthodes *in silico* pour le CD47.

Tableau 2 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par quatre méthodes *in silico* pour le DRP1.

Tableau 3 : identification de divers domaines dans le CD47 .

Tableau 4 : identification de divers domaines dans le DRP1.

Tableau 5 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines CD47 par PMut, I-Mutant 2.0 et ConSurf.

Tableau 6 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines DRP1 par PMut, I-Mutant 2.0 et ConSurf.

Table des matières :

Résumé	ii
Abstract :	iii
Iv	ملخص
Remerciements	v
Dédicaces	vi
Liste d'abréviations	viii
Liste des figures	x
 Liste des tableaux	 xii
 Introduction	
 1. CD47 :	 4
1.1. Généralités :	4
1.2. Structure et expression du CD47 :	4
1.3. Signalisation CD47 :	5
1.3.1 Interaction avec les intégrines :	6
1.4 Interaction avec Thrombospondine-1 (TSP1) :	7
1.4.1 Interaction avec SIRP α (signal-regulatory protein alpha):	7
1.5. Rôle du CD47 dans les cellules érythroïdes et dans l'auto-immunité.....	8
1.6. Rôle du CD47 comme marqueur du soi sur les globules rouges	8
1.6.1 La cellule cible CD47 régule l'activation des macrophages et l'érythrophagocytose	8
1.7 CD47 et les cellules immunitaires	9
1.7.1 CD47 et les cellules naturelles tueuses	9

1.7.2	CD47.....	9
1.7.3	CD47 et les cellules T effecteurs :	9
1.7.4	CD47 et autres types de cellules :	10
1.9.	Cibler CD47 pour l'immunothérapie du cancer	10
1.8.1	Mécanismes d'action de la thérapie ciblée CD47	11
1.10.	Mécanismes moléculaires sous-jacents au traitement anti-CD47.....	11
2.	Protéine liée à la dynamine (Drp1) :	12
2.1.	Structure :	12
2.2	Régulation de la protéine 1 liée à la dynamine et son rôle central dans la fission mitochondriale :	13
2.3	Le rôle de Drp1 dans l'apoptose et la nécroptose.....	14
2.3.1	Dans apoptose :	14
2.3.2	Dans la Nécroptose :	15
2.4	Le role de drp1 dans le cancer :	15
3.	Polymorphisme nucléotidique simple :	16
3.1.	Généralités :	16
3.2	Types de polymorphisme nucléotidique	16
3.2.1	Forme synonymes	17
3.2.2	Forme non synonyme.....	17
3.3.	Avantage du SNP :.....	18
4.	Analyse <i>in silico</i> des SNP.....	18
4.1.	Généralité sur analyse <i>in silico</i> :	18
4.2.	Analyse <i>in silico</i> des SNP :.....	18
2.	II. Matériels et méthodes :	19

2.1. Recherche des nsSNPs et des séquences protéiques :	20
2.2. Prédiction des nsSNP délétères :	18
2.3. L'identification de nsSNP sur les domaines des gènes :	22
2.4. Analyse de l'effet des nsSNP sur la stabilité des protéines :	23
Résultats et interprétation :	29
3.1. Identification des nsSNP délétères :	29
3.2. Identifications des nsSNP sur les domaines de CD47 :	38
3.3. Prédiction des impacts fonctionnels des nsSNP :	41
3.4. Détermination de la stabilité structurelle de la protéine par I-Mutant2.0 : ...	42
3.5. Analyse de la conservation évolutive par ConSurf	42
IV. Discussion :	53
V. Conclusion et perspectives :	55
VI. Bibliographie :	56

Introduction :

CD47, une protéine associée à l'intégrine (IAP), est un membre de la superfamille des immunoglobulines qui jouent un rôle crucial dans l'identification du soi et récemment identifié comme une molécule de point de contrôle immunitaire (Liu X et al., 2017) . C'est une molécule membranaire ubiquitaire exprimée par toutes les cellules de l'organisme qui induit un signal « Don't eat-me » chez les cellules myéloïdes qui expriment son principal ligand : Signal regulatory protein alpha (SIRP α)(Brown and Frazier., 2001). Elle est largement exprimée par les cellules hématopoïétiques, y compris les thymocytes, les lymphocytes T et B, les monocytes, les plaquettes et les érythrocytes, il est également présent sur plusieurs autres types cellulaires tels que les muscles épithéliaux, endothéliaux (Isenberg et al., 2006), les muscles lisses vasculaires (Isenberg et al., 2007), cellules neurales, plaquettes, fibroblastes, spermatozoïdes et lignées de cellules tumorales (Barclay et al., 1997).

L'interaction CD47/SIRP α , est responsable du signal "ne me mange pas", empêchant les macrophages de phagocyter les cellules du corps tels que les globules rouges, les marquant ainsi comme du "soi". Par conséquent, Cette interaction aide le système immunitaire à reconnaître les cellules qui doivent être éliminées (Matlung et al., 2017) . Le CD47 est exprimé de manière ubiquitaire dans les conditions physiologiques normales mais sa surproduction est observée dans les tumeurs hématologiques et solides. En raison de son effet inhibiteur sur les macrophages et autres cellules myéloïdes dirigées contre les tumeurs, il est considéré comme l'une des cibles principales des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires(Advani et al ., 2018).

L'augmentation de l'expression de CD47 dans les tissus malins a été signalée pour la première fois dans le cancer de l'ovaire (Massuger et al., 1991 ; Campbell et al., 1992) . En effet , l'expression élevée de CD47 est un marqueur pronostique dans certains cancers, Cette augmentation de l'expression de la protéine CD47 est liée à une diminution de la survie , attribuée à la suppression, dépendante de SIRP α , de la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages (Oldenborg et al., 2000 ; Jaiswal et al ., 2009 ; Willingham et al., 2012). D'autre part, il a été montré que le blocage de l'interaction CD47/SIRP α améliore la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps médiée par les macrophages et, par conséquent, augmente l'efficacité thérapeutique de plusieurs thérapies ciblées contre le cancer à base d'anticorps (van den Berg and Valerius ., 2019 ; Chao et al ., 2010).

La DRP1 (protéine 1 liée à la dynamine), une guanosine triphosphatase (GTPase) de la famille des dynamines, joue un rôle central dans le mécanisme de fission mitochondriale. Cette protéine est impliquée dans divers processus cellulaires, notamment l'apoptose, la biogenèse mitochondriale, la mitophagie, le métabolisme ainsi que la prolifération, la différenciation et la transformation des cellules (Lima et al., 2018).

Dans la plupart des cas, La fission mitochondriale par Drp1 favorise généralement la réplication, l'invasion et la migration, ainsi que la tolérance aux médicaments dans les cellules tumorales, ce qui améliore la croissance tumorale (Ma et al ., 2020). De cette manière, on a signalé que l'inhibition de Drp1 a des effets antitumoraux qui favorisent l'apoptose et diminuent la prolifération des cellules tumorales (Rehman et al ., 2012 ; Inoue-Yamauchi and Oda ., 2012).

Des recherches approfondies sur ce récepteur ont révélé que la ligature de CD47 par des anticorps monoclonaux spécifiques immobilisés, la thrombospondine-1 (TSP-1), ou un peptide dérivé de la TSP-1 (4N1K), pourrait induire une mort cellulaire programmée (Bras et al ., 2007 ; Roue et al ., 2003) et stimuler l'activation des sérine protéases de type chymotrypsine et favorise ainsi la translocation à grande échelle de Drp1 vers les mitochondries où ils se lient au récepteur membranaire mitochondrial hFis1. Ceci entraîne une altération de la chaîne de transport d'électrons, ce qui provoque à son tour la production de ROS, l'effondrement de potentiel de la membrane mitochondriale ($\Delta\Psi_m$), la perte d'ATP, les modifications de la structure mitochondriale et ultérieurement la mort cellulaire par apoptose (Mateo et al ., 2002).

Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) sont les variations génétiques les plus fréquentes du génome humain. Elles se produisent en moyenne une fois toutes les 300 paires de bases de séquence avec une fréquence d'allèles mineurs (MAF) supérieure à 1 % (Kruglyak and Nickerson 2001 ; Stephens et al. 2001 ; Reich et al. 2003). Ces variations sont en effet les marqueurs génétiques les plus couramment utilisés pour la cartographie des gènes de maladies humaines (Consortium ., 2005). Les SNP codants (cSNP) non synonymes, entraînent une substitution d'acides aminés. Ces modifications peuvent altérer la structure secondaire de la protéine en augmentant ou en diminuant les liaisons hydrogène et la phosphorylation, impactant ainsi leurs interactions et fonctions. Par conséquent, ces changements modifient les voies de signalisation cellulaire ainsi que les niveaux de protéines oncogènes et suppressives de tumeur (Tennessen et al., 2012). Ainsi, Les SNP non synonymes influencent la susceptibilité au cancer en raison des modifications qu'ils induisent dans la structure et la fonction des protéines codées. (Raghav et al., 2013).

Les méthodes *in silico* gagnent actuellement en importance en sciences biologiques. Avec ces méthodes, différents types de données biologiques peuvent être prédit et simulées grâce à des calculs et analyses effectués par des ordinateurs et des Technologies de modélisation informatique (Yavuz and Marangoz ., 2018). Ainsi, l'utilisation des techniques *in silico* peut offrir une méthode économique et efficace pour l'évaluation de l'effet de multiples nsSNP, contournant ainsi les défis liés aux approches expérimentales coûteuses et chronophages (Venkata Subbiahet al., 2020) .

L'objectif de notre étude est de réaliser une analyse *in silico* des nSNPs à conséquences fonctionnelles sur le CD47 ET DRP1, déterminer les SNPs qui ont un effet sur la stabilité de la protéine et qui affecte leur conservation.

Le but de notre étude est d'identifier des SNPs a conséquence fonctionnelles sur les protéine CD47 et DRP1.

Chapitre I : Revue de la littérature

I.Revue de la littérature :

1. CD47 :

1.1. Généralités :

CD47, une protéine associée à l'intégrine (IAP), est un membre de la superfamille des immunoglobulines (Liu X et al , 2017), qui exerce un rôle crucial dans diverses fonctions cellulaires telles que la prolifération, l'apoptose, l'adhésion, la migration et de multiples réponses immunitaire (Sick et al ., 2012) . Ces actions sont médiées par l'interaction du CD47 avec différents types de ligands, incluant les protéines régulatrices du signal (SRPs) (Lamy et al ., 2003 ; Isenberg et al ., 2009), les thrombospondines (TSPs) (Kaur et al ., 2010 ; Sick et al ., 2012 ; Miller et al ., 2010) , des ligands membranaires tels que les intégrines (Shinohara et al ., 2006) , le récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-2) (Kaur et al ., 2010) , CD36 (Miller et al ., 2010) , Fas (CD95) (Manna et al ., 2005) et des ligands intracellulaires telles que les protéines Gi (Manna and Frazier ., 2003) , BNIP3 (Lamy et al ., 2003) , Src et les protéines kinases activées par les mitogènes (MEK) (Shinohara et al ., 2006)et la protéine 4.2(Bruce et al .,2002)

1.2. Structure et expression du CD47 :

La protéine CD47, initialement désignée sous le nom de protéine associée à l'intégrine (IAP), est une glycoprotéine de surface cellulaire appartenant à la famille des immunoglobulines, avec un poids moléculaire d'environ 50 kDa (**Brown et al .,1990**). Chez l'homme, elle est codée par le gène CD47, situé sur la région 3q13.12 du chromosome 3(**Brown and Frazier .,2001 ; Brown et al .,1990**) .

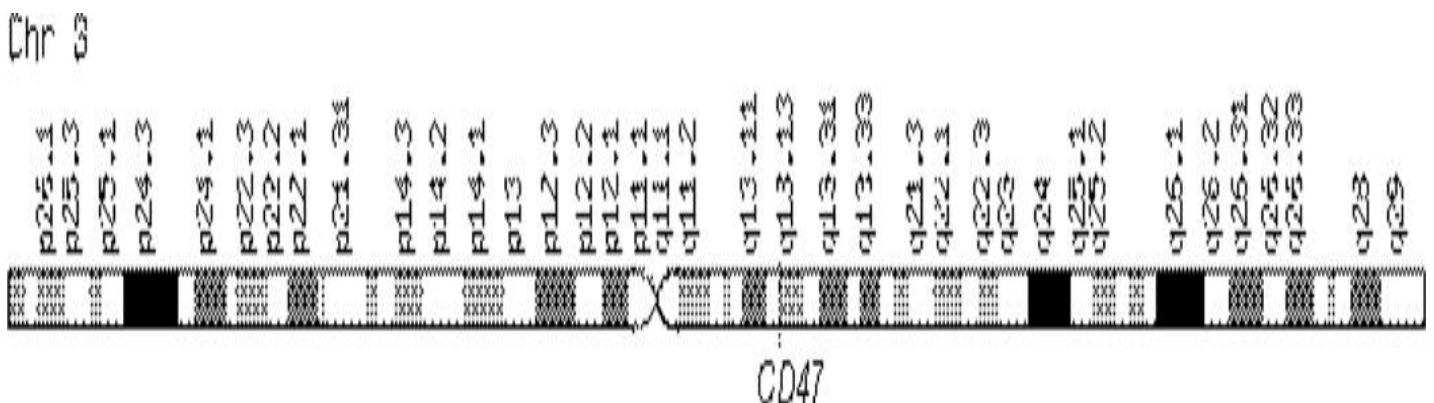


Figure 1.1: Localisation chromosomique du CD47 humain (Kaur et al., 2021).

Cd47 est exprimé par presque toutes les cellules corporelles, y compris les cellules qui ne possèdent pas d'intégrines comme les érythrocytes, donc il est désormais plus approprié de le nommer CD47 plutôt que IAP (Oldenburg., 2013). Il est aussi présent sur diverses cellules, tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques, mais son niveau d'expression varie en fonction du type cellulaire (Brown and Frazier., 2001).

Le CD47, un récepteur membranaire intégral qui comprend un domaine extracellulaire (ECD) de type IgV N-terminal hautement glycosylé, un domaine transmembranaire en hélice couvrant cinq segments (5-TM) et un petit domaine C-terminal (CTD). Ce CTD est sujet à des épissages alternatifs, produisant ainsi quatre isoformes variant en longueur de 4 à 36 résidus (Oldenburg and coll., 2000 ; Brown et al., 1990 ; Reinhold and coll., 1995).

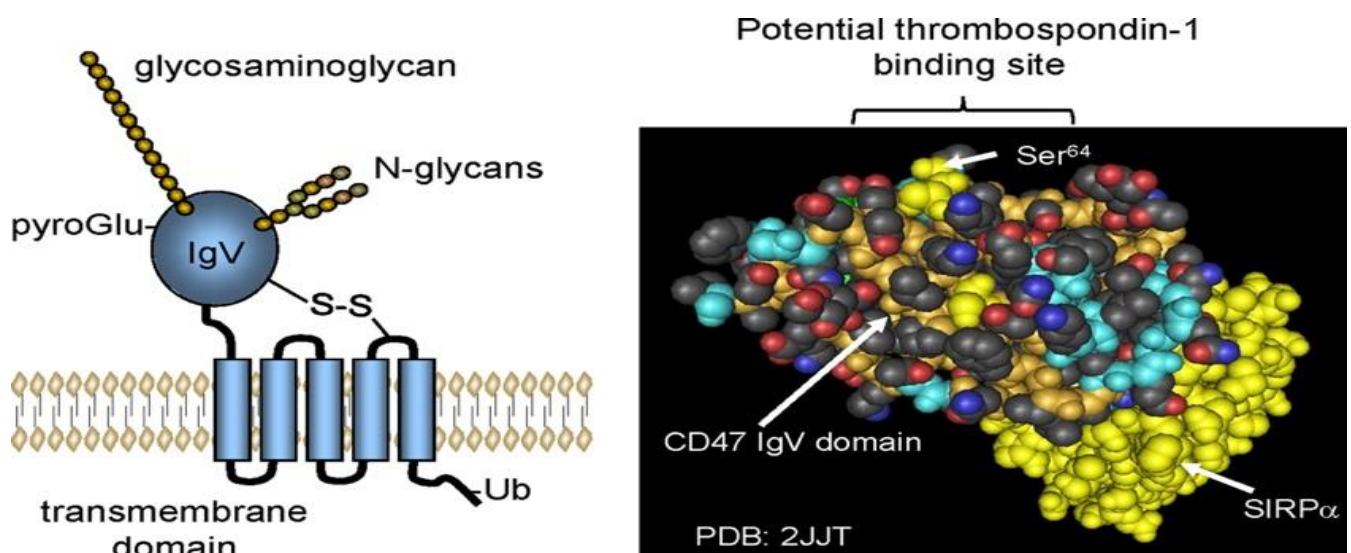


Figure 1.2: Structure et modifications post-traductionnelles de la protéine CD47 (Kaur et al., 2021)

1.3. Signalisation CD47 :

Le CD47 a d'abord été découvert comme un marqueur tumoral dans le cancer de l'ovaire humain (Wang et al., 2021). Cette protéine transmembranaire est connue pour son rôle dans l'inhibition de la phagocytose en se liant à la SIRPα (Lindberg et al., 1993). De plus, des études ont montré que le CD47 peut se lier à la TSP-1 ainsi qu'aux intégrines $\alpha 2 \beta 1$ et $\alpha v \beta 3$ (Fenalti et al., 2021 ; Poels et al., 1986).

La voie TSP1-CD47 joue un rôle crucial dans diverses fonctions cellulaires fondamentales, telles que la prolifération, l'apoptose, l'inflammation et la réponse à l'athérosclérose (Sick et al ., 2012). Par ailleurs, diverses intégrines peuvent interagir avec CD47. Par exemple, l'intégrine $\alpha 5\beta 1$ participe à la mécanotransduction des chondrocytes via sa liaison avec CD47 (Orazizadeh et al ., 2008). La dérégulation de la signalisation entre $\alpha V\beta 3$ et CD47 provoque une inflammation articulaire, une dégradation du cartilage et la progression de l'arthrose (Wang et al ., 2019).

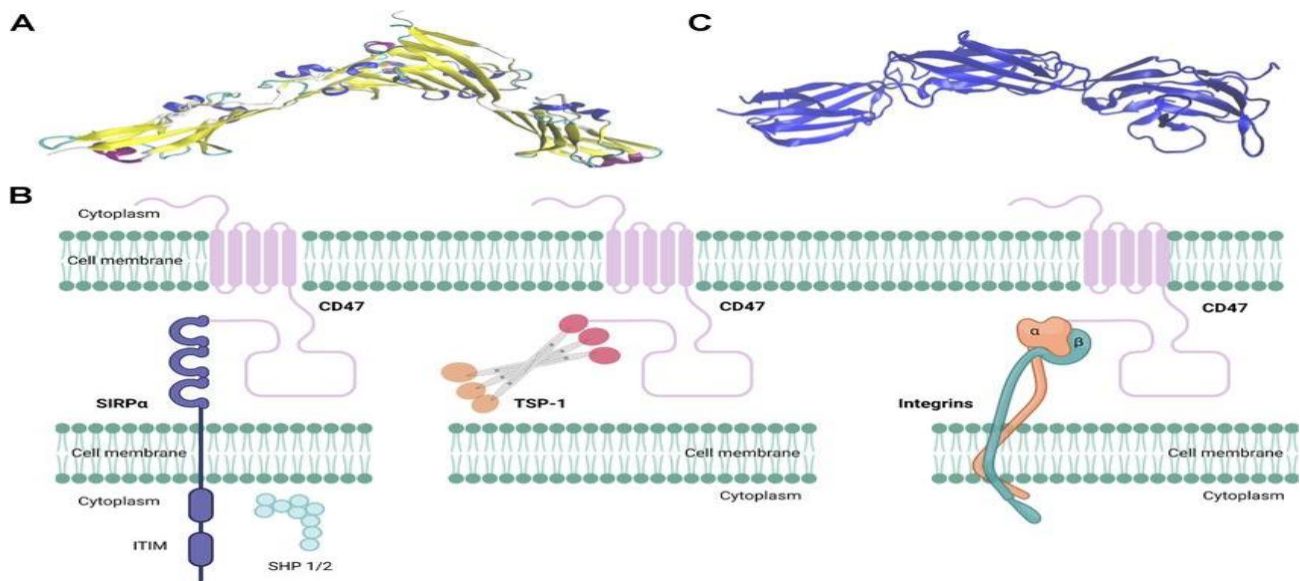


Figure 1.3 : Structures globales de CD47, SIRP α et du complexe CD47(Yang et al ., 2023) .

1.3.1 Interaction avec les intégrines :

$\alpha v\beta 3$ sont les intégrines initialement découvertes par leur interaction avec CD47 (Brown et al ., 1990). Cependant, il a été ultérieurement démontré que le CD47 interagit également avec d'autres intégrines telles que $\alpha 2\beta 1$ qui joue un rôle dans la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses (Wang and Frazier .,1998) , et $\alpha 4\beta 1$ qui possède un domaine de liaison au domaine N-terminal de TSP-1 et TSP-2 et joue un rôle dans l'adhésion des réticulocytes (Brittain et al ., 2004), $\alpha 5\beta 1$ impliqué dans la mécanotransduction des chondrocytes (Orazizadeh et al ., 2008), et $\alpha 6\beta 1$ qui participe à l'activation et à la phagocytose des microglies fibrillaires β -amyloïdes(Koenigsknecht and Landreth ., 2004) .

1.4 Interaction avec Thrombospondine-1 (TSP1) :

TSP1 est une glycoprotéine multimodulaire de la famille des thrombospondines (Baenziger et al., 1971), composée d'un domaine N-terminal (NH₂), de trois répétitions de type I de properdine, de trois répétitions de type II de facteur de croissance épidermique, d'un motif de type III se liant au calcium et d'un motif C-terminal (COOH) facilitant l'attachement cellulaire (Adams., 2001 ; Adams et al., 2008), Divers types de cellules, dont les cellules immunitaires innées [cellules dendritiques (Doyen et al., 2003), et les macrophages (Kumar et al., 2020)], et les cellules parenchymateuses [endothéliales (Rogers et al., 2017), muscle lisse vasculaire (Yao et al., 2014)], et cellules épithéliales (Rogers., 2012)], induisent l'expression de TSP1 en réponse à une blessure ou à un stress (Kale et al., 2021).

La régulation positive de TSP1 a été confirmée par l'hypoxie (Rogers et al., 2012), grâce à l'action du facteur inductible par l'hypoxie (HIF)-2 α (Labrousse-Arias et al., 2016), le glucose (Bhattacharyya et al., 2008), et du LPS (Fordham et al., 2012). Il existe plusieurs facteurs de transcription supplémentaires décrits qui favorisent ou inhibent l'expression du gène TSP1 (Stenina-Adognravi., 2014).

La voie TSP1-CD47 joue un rôle crucial dans diverses fonctions cellulaires fondamentales telles que la prolifération, l'apoptose, l'inflammation et la réponse athéroscléreuse (Isenberg et al., 2006).

1.4.1 Interaction avec SIRP α (signal-regulatory protein alpha):

La glycoprotéine SIRP α , également connue sous plusieurs noms tels que CD172a, SHPS-1, BIT (homologue de rat), p84 (homologue de souris), MFR, MYD-1 ou PTPNS1 (Van Beek et al., 2005), est un membre de la famille des protéines régulatrices du signal (SIRP). Cette famille comprend cinq membres : SIRP α , SIRP β 1, SIRP γ , SIRP β 2 et SIRP δ (Logtenberget al., 2020).

On trouve principalement ce récepteur de surface cellulaire dans les monocytes, les granulocytes, les cellules dendritiques et les cellules souches hématopoïétiques (Kharitononkov et al., 1997). Des modèles d'expression différents sont présents pour SIRP α , SIRP β et SIRP γ . SIRP α est exprimé dans les cellules myéloïdes et les neurones, SIRP β dans les macrophages et les neutrophiles, et SIRP γ dans les lymphocytes et les cellules tueuses naturelles (Barclay and Brown., 2006).

Cette molécule est composée d'une région cytoplasmique avec quatre motifs d'inhibition à base de tyrosine (ITIM) et d'une région extracellulaire avec trois domaines de type immunoglobuline (Ig) (van Beek et al., 2005). Le domaine NH₂ terminal de type V de SIRP α se lie au domaine Ig extracellulaire de CD47 (Vernon-Wilson et al., 2000).

CD47 inhibe la phagocytose en interagissant avec la protéine régulatrice du signal alpha (SIRP α) à la surface des cellules phagocytaires (Oldenborg et al., 2000 ; Vernon-Wilson et al., 2000). Cette interaction

favorise la localisation de SIRP α dans la synapse phagocytaire, activant ainsi la phosphatase-1 (SHP-1) contenant le domaine d'homologie Src 2, ce qui inhibe l'accumulation de myosine IIA non musculaire à la membrane cellulaire et empêche l'englobement(Veillette et al ., 1998 ; Tsai ., 2008) .

Le blocage de la signalisation CD47-SIRP α a récemment été étudié comme une stratégie pour activer les cellules phagocytaires, en particulier les macrophages, à des fins thérapeutiques(Maute et al ., 2020) .

1.5. Rôle du CD47 dans les cellules érythroïdes et dans l'auto-immunité

La glycoprotéine de surface cellulaire CD47, initialement identifiée comme régulateur des réponses dépendantes de l'intégrine, remplit plusieurs fonctions importantes en dehors de l'activation des intégrines. Dans les érythrocytes, CD47 sert de marqueur du soi sur les érythrocytes en se liant au récepteur inhibiteur SIRP α , limitant ainsi la phagocytose des cellules sensibilisées auto-immunes par les macrophages et les cellules dendritiques. Cette interaction est importante pour atténuer la destruction des cellules hôtes dans des maladies auto-immunes telles que l'anémie hémolytique auto-immune.. (Per-Arne Oldenborg. **Leuk Lymphoma. 2004 Jul.**)

1.6. Rôle du CD47 comme marqueur du soi sur les globules rouges

Le système immunitaire reconnaît les envahisseurs comme étrangers parce qu'ils expriment des déterminants qui sont absents sur les cellules hôtes ou parce qu'ils manquent de « marqueurs du soi » normalement présents. Nous montrons ici que CD47 (protéine associée à l'intégrine) fonctionne comme un marqueur du soi sur les globules rouges murins. Les globules rouges dépourvus de CD47 ont été rapidement éliminés de la circulation sanguine par les macrophages de la pulpe rouge splénique. Le CD47 présent sur les globules rouges normaux a empêché cette élimination en se liant à SIRP α . Ainsi, les macrophages peuvent utiliser un certain nombre de récepteurs activateurs non spécifiques et s'appuyer sur la présence ou l'absence de CD47 pour se distinguer des étrangers. CD47-SIRP α peut représenter une voie potentielle pour le contrôle de l'anémie hémolytique(Oldenborg et al ., 2000) .

1.6.1 La cellule cible CD47 régule l'activation des macrophages et l'érythrophagocytose

glycoprotéine de surface cellulaire CD47, également connue sous le nom de protéine associée à l'intégrine (IAP), exprimée de manière omniprésente, dans la régulation des réponses leucocytaires dépendantes de l'intégrine aux protéines de la matrice extracellulaire. De plus, des études sur des systèmes murins ont révélé que le CD47 agit comme un régulateur de la phagocytose des cellules cibles en se liant au récepteur inhibiteur SIRP α sur les macrophages. Cette interaction permet de limiter la destruction des cellules hôtes, notamment dans des modèles expérimentaux de maladies auto-immunes (Olsson et al ., 2006) .

1.7 CD47 et les cellules immunitaires

1.7.1 CD47 et les cellules naturelles tueuses

Le CD47 joue un rôle négatif dans l'activation et la prolifération des cellules NK lors de la liaison de son ligand TSP-1, tandis que le manque de CD47 augmente l'activation et la cytotoxicité des cellules NK (Nath PR et al., 2018 ; Nath et al., 2019). En tant que contre-récepteur SIRP α , CD47 est impliqué dans la greffe de précurseurs NK chez des souris humanisées (Pierson et al., 1996 ; Przewoznik et al., 2012). Dans le microenvironnement tumoral, CD47 altère le recrutement des cellules NK, tandis que le traitement avec l'anticorps anti-CD47 augmente la destruction des cellules NK contre les cellules tumorales en améliorant l'expression du granzyme B et de l'IFN- γ (Nath et al., 2019).

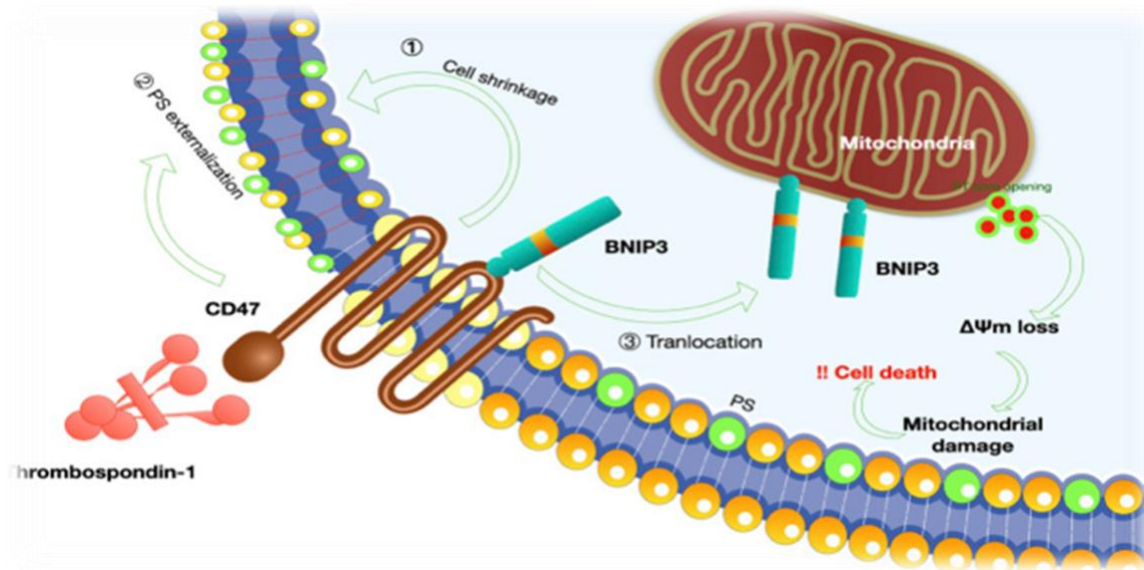
1.7.2 CD47

et cellules présentatrice d'antigènes Les macrophages jouent un rôle essentiel dans le recrutement des cellules immunitaires pour éliminer les corps étrangers, participer à la réparation tissulaire et restaurer l'homéostasie des tissus (Crayne et al., 2017). CD47 est le point de contrôle dominant des macrophages, qui agit comme un signal « ne me mange pas » (Oldenborg 2000). Grâce à son interaction avec SIRP α , les érythrocytes âgés et autres cellules normales inefficaces sont rapidement éliminés par les macrophages de la rate, ce qui accélère la phagocytose. D'autres preuves suggèrent que l'axe CD47-SIRP α contribue à la régulation de l'activité des macrophages et modifie l'état de polarisation des macrophages. (Weiskopf K. 2017). Les DC sont des cellules professionnelles présentatrices d'antigènes dotées de la capacité unique d'induire l'activation de lymphocytes T naïfs. Ils représentent également une source abondante et stable de TSP, qui peut fonctionner comme un facteur autocrine supprimant la production d'IL-12 et d'IFN- γ par interaction avec CD47 (Ferrari et al., 2016).

1.7.3 CD47 et les cellules T effecteurs :

Le CD47 peut être trouvé exprimé sur pratiquement toutes les cellules immunitaires, mais le niveau d'expression varie considérablement en gravité en fonction des types de cellules et des conditions pathologiques (Lindberg et al., 1993). Pour les lymphocytes T, la signalisation CD47 est associée à un large éventail de processus cellulaires, de l'activation à l'induction de la mort (Azcutia et al., 2013). Par exemple, la signalisation intracellulaire induite par le CD4 stimule leur prolifération, améliorant ainsi la réponse immunologique (Feng et al., 2019). De plus, CD47 est exprimé préférentiellement sur les progéniteurs de lymphocytes T à mémoire de longue durée, ce qui peut augmenter leur durée de survie en empêchant leur clairance par les macrophages (Van et al., 2012).

1.7.4 CD47 et autres types de cellules :



De nouvelles preuves indiquent que le CD47 joue un rôle important dans la migration trans-endothéliale des neutrophiles et d'autres leucocytes (Lee et al ., 2016 ; Liuet al ., 2004). De plus, il a été démontré que la mobilisation des neutrophiles était retardée in vivo chez des souris déficientes en CD47 par inoculation intrapéritonéale d'*Escherichia coli* (Liuet al ., 2004).

1.8. Cibler CD47 pour l'immunothérapie du cancer

À l'ère actuelle de l'oncologie, l'immunothérapie par points de contrôle des tumeurs malignes hématopoïétiques et solides devient un mode de traitement prometteur pour les patients atteints de cancer (Topalian et al ., 2020 ; Ribas and Wolchok ., 2018). Mais le fait que tous les patients atteints de cancer

ne bénéficient pas de l'immunothérapie adaptative aux points de contrôle a suscité un énorme intérêt pour le ciblage de nouveaux récepteurs aux points de contrôle immunitaires. Étant donné que le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense ciblant directement les cellules cancéreuses, l'exploitation de l'immunité innée représente une autre voie thérapeutique potentielle pour les traitements contre le cancer. (Advani et al ., 2018 ; Jalil et al ., 2020).

Figure 1.5 : Mécanismes de mort cellulaire indépendante de la caspase induite par CD47

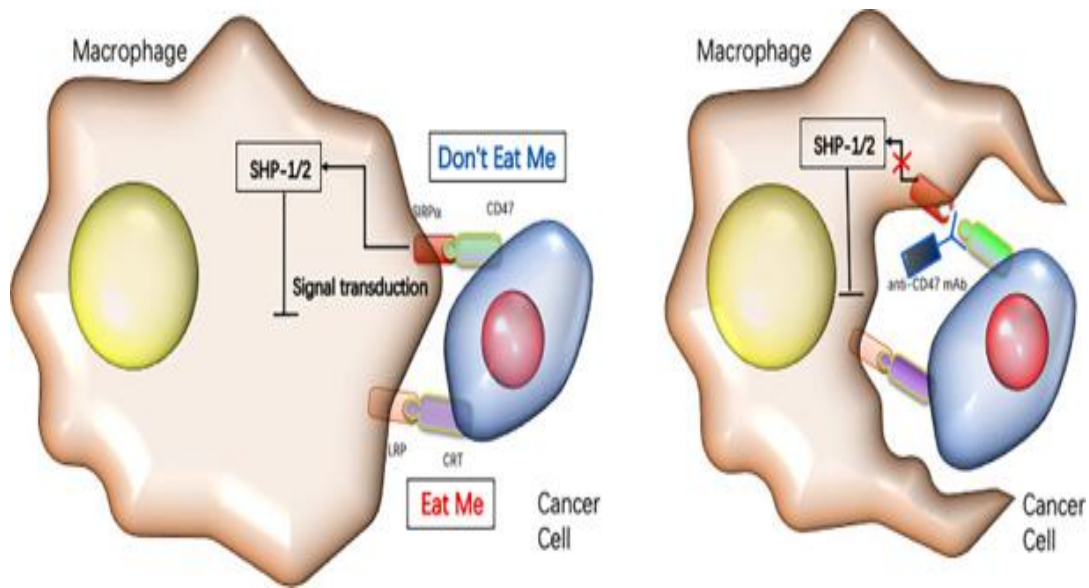


Figure 1.6: Ciblage du point de contrôle immunitaire CD47 (Feng et al ., 2020) .

1.8.1 Mécanismes d'action de la thérapie ciblée CD47

La base théorique du fonctionnement du CD47 comme point de contrôle prometteur dans le traitement du cancer est due à son rôle central dans l'équilibre des activités inhibitrices et stimulantes des cellules myéloïdes. Premièrement, la ligature du CD47 induit l'apoptose des cellules tumorales via un mécanisme indépendant de la caspase (Zhao et al ., 2011 ; Barkal et al ., 2018) (Mateo et al ., 1999) .

Deuxièmement, l'anti-CD47 conduit à l'absorption phagocytaire des cellules tumorales par les cellules présentant l'antigène et à la présentation ultérieure de l'antigène aux cellules T (Advani et al ., 2018 ; Feng et al ., 2020) . Troisièmement, l'anti-CD47 annule l'effet inhibiteur médié par la TSP-1 contre les cellules NK humaines, mais augmente l'activation et la cytotoxicité des cellules NK (Nath et al ., 2019) .

1.9. Mécanismes moléculaires sous-jacents au traitement anti-CD47

La question de savoir si le blocage du CD47 seul suffit à induire la phagocytose est un sujet de controverse (Zhao et al ., 2011 ; et al ., 2012) .

Certaines preuves suggèrent que le ciblage du CD47 serait suffisant pour l'élimination des cellules tumorales par les macrophages (Chao et al ., 2011 ; Jaiswal et al ., 2010) .

Il convient de noter que la plupart des anticorps testés auparavant incluent une région Fc, qui reconnaît la chaîne γ durécepteur Fc (FcR γ) sur les macrophages, les neutrophiles et les cellules NK. (Ben Mkaddem et al.,2019 ; Németh et al ., 2019) .

D'une part, activer les FcR associés au FcR γ du motif d'activation des immunorécepteurs à base de tyrosine (ITAM) et ainsi déclencher la phagocytose des macrophages (Németh et al ., 2019) . D'autre part, l'interaction entre la région Fc et les FcR opsonisesimultanément les cellules cibles pour la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), puisque les cellules NK sont les médiateurs cruciaux de cette réaction in vivo. (Willingham et al ., 2012 ; Mentlik James et al ., 2013) .

De plus, les cellules NK activées par FcR peuvent également sécréter de l'IFN- γ , du TNF- α et conduire à une expression accrue du récepteur de l'interleukine-21 qui supprime la croissance tumorale (Cooper et al ., 2001 ; McMichael et al ., 2017) .

2. Protéine liée à la dynamine (Drp1) :

2.1. Structure :

Protéine liée à la dynamine (Drp1), une protéine de 80 kDa , faisant partie de la superfamille de GTPase mécano-chimique de la dynamine, est nécessaire pour la division des mitochondries et des peroxysomes chez les mammifères (**Smirnova et al ., 2001 ;Li and Gould ., 2003**) .

La protéine drp1 se compose de quatre domaines distincts : le domaine GTPase, le domaine intermédiaire, le domaine variable et le domaine GED (**Okamoto and Shaw ., 2005**).

L'étude de la structure cristalline a révélé que Le domaine variable de Drp1 agit comme une charnière, permettant à la protéine de former soit un dimère, soit un tétramère en forme de T (**Fordet al., 2011, Fröhlich et al.,2013**).

L'activité favorisant la fission de Drp1 est contrôlée par de nombreuses modifications post-traductionnelles autour du domaine variable, notamment la phosphorylation, la sumoylation, l'ubiquitination et la S-nitrosylation , les modifications post-traductionnelles et les altérations de ses fonctions de récepteur contribuent également à l'activité de Drp1(**Cho et al ., 2009**) .

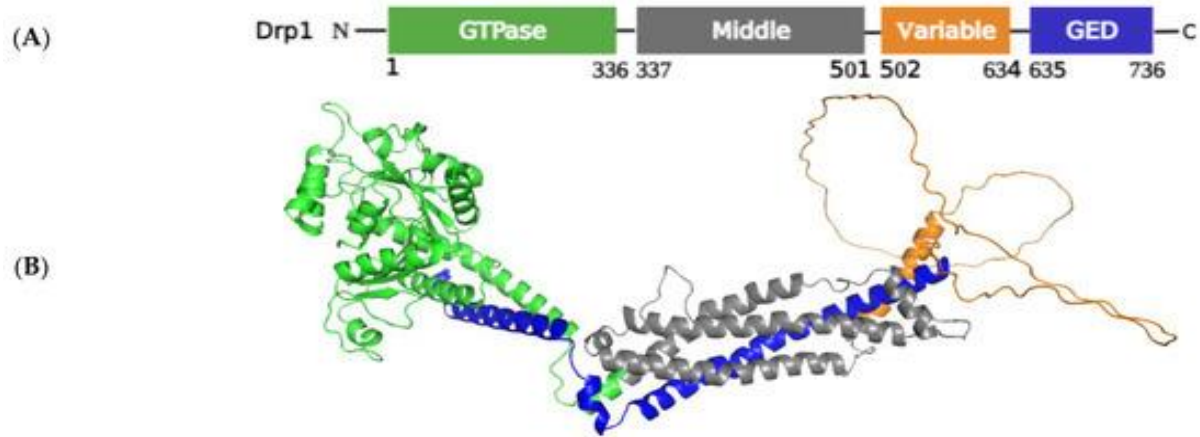


Figure 1.7 : Architecture de Drp1 (isoforme 1, Drp1 humaine pleine longueur (736 aa)) (Mulate et al., 2023).

2.2 Régulation de la protéine 1 liée à la dynamine et son rôle central dans la fission mitochondriale :

Les mitochondries subissent un processus constant de division et de fusion pour contrôler leur forme, leur distribution et leur taille. Cet équilibre dynamique est crucial pour de nombreux processus cellulaires, notamment l'apoptose, la progression du cycle cellulaire, l'isolement des dommages et le maintien global de la santé mitochondriale (Nunnari et Suomalainen, 2012 ; Otera et al., 2013 ; Wasiak et al., 2007)

La fission mitochondriale est généralement régulée par la protéine 1 cytosolique liée à la dynamine GTPase (Drp1) (Adaniya et al., 2019 ; Zeng et al., 2019)

Ce processus démarre avec le recrutement de Drp1 dans les mitochondries exécuté par les protéines MOM Fis1, MF1, MiD49 et MiD51 (Samangouei et al., 2018 ; Losón et al., 2013). Le réticulum endoplasmique (RE) est l'un des organites qui peuvent favoriser le recrutement de Drp1 en entrant en contact avec les mitochondries via la membrane associée aux mitochondries (MAM). MAM facilite la transformation du Ca²⁺, un composant essentiel de la voie du calcium qui favorise la fission mitochondriale (Ortiz-Sandoval et al., 2014).

Une fois que Drp1 se lie aux récepteurs de la membrane externe mitochondriale MOM, il forme un oligomère fonctionnel qui se déplace vers le site de fission (Hu et al., 2017).

Ce processus d'oligomérisation est similaire aux dynamines classiques dans les voies de bourgeonnement vésiculaires, Drp1 assemble ces oligomères en structures d'ordre supérieur, formant des anneaux et des spirales autour des mitochondries, ces structures resserrant le tubule mitochondrial et sectionnent les membranes mitochondriales en hydrolysant le GTP (Chan., 2012 ; Westermann., 2010)

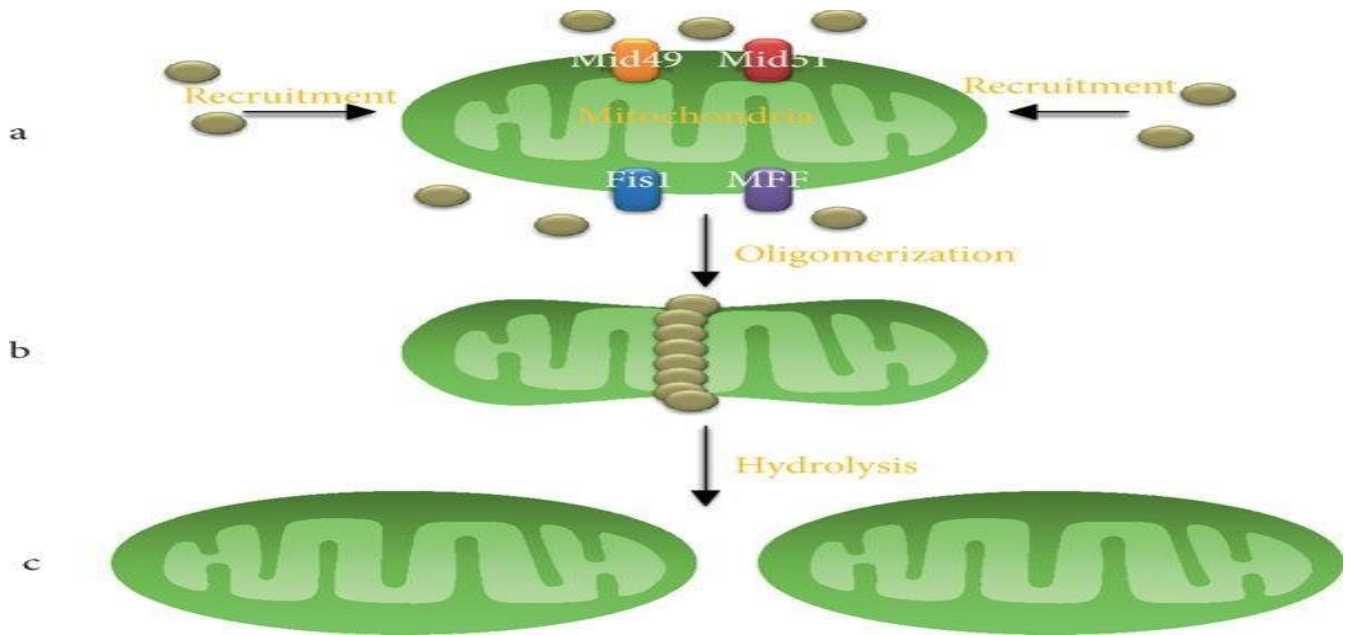


Figure 1.8 : Mécanisme de fission mitochondriale (Hanewen Zhang et al., 2020).

2.3 Le rôle de Drp1 dans l'apoptose et la nécroptose

2.2.1 Dans apoptose :

La fragmentation mitochondriale est un aspect conservé de l'apoptose de la levure, *C.elegans*, drosophile aux mammifères (Fannjiang et al., 2004 ; Szabadkai et al., 2004).

Puisque la fragmentation mitochondriale est souvent observée lorsque les cellules sont soumises à un stress ou lorsqu'elles meurent, Drp1 a été impliqué dans la pathogenèse de la mort cellulaire. (Frank et al., 2001)

. La phosphorylation de Drp1 médiée par la PKA sur Ser 637 induit un allongement mitochondrial et une résistance aux stimuli apoptotiques, tandis que la déphosphorylation de Ser 637 par la calcineurine favorise la fragmentation mitochondriale et augmente la vulnérabilité cellulaire à l'apoptose dans les cellules PC12 de phéochromocytome de rat. (Cribbs and Strack., 2007). Bien que la mort puisse survenir suite à un dysfonctionnement mitochondrial provoqué par une fission dérégulée, de plus en plus de preuves suggèrent

que Drp1 est plus directement impliqué dans l'apoptose en contrôlant la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe lorsqu'il s'associe de manière stable aux mitochondries. Par exemple, Drp1 s'associe à Bax au niveau des sites de fission mitochondriale lors de l'apoptose dans les cellules HeLa. Cependant, ni Drp1 ni la fission mitochondriale elle-même ne pourraient suffire à provoquer la mort cellulaire. (Szabadkai et al., 2004).

2.2.2 Dans la Nécroptose :

La nécroptose est une forme de mort cellulaire nécrotique régulée médiée par Rip1 (protéine kinase 1 interagissant avec les récepteurs), Rip3 et MLKL (pseudokinase de type domaine kinase de lignée mixte) (Galluzzi et al., 2017). Des preuves récentes suggèrent que l'inhibition de la translocation de Drp1 vers les mitochondries protège contre la mort induite par l'hypoxie/réoxygénation dans les cardiomyocytes si l'intervention est administrée en prétraitement. Cependant, si l'inhibition de la translocation de Drp1 est initiée au moment de la réoxygénation, elle favorise la nécroptose, ce qui suggère que l'association de Drp1 avec les mitochondries a des conséquences dépendantes du temps dans la régulation de la mort cellulaire (Dong et al., 2016).

2.4 Le rôle de drp1 dans le cancer :

Drp1 est un membre de la grande famille des dynamines, avec une activité intrinsèque de guanosine triphosphatases (GTPase), impliquée dans l'auto-assemblage des dynamines sous la forme d'une structure en anneau autour des mitochondries, conduisant à leur fragmentation (Danino and Hinshaw., 2001 ; Ingerman et al., 2005). Les changements dans l'expression de Drp1 déplacent l'équilibre de la biogenèse mitochondriale vers la fusion ou la fission. En outre, les altérations de Drp1 sont associées à des conditions pathologiques, notamment au développement d'un cancer. (Corrado et al., 2012). Les auteurs ont suggéré un rôle de DRP1 dans l'augmentation coordonnée de la biogenèse mitochondriale et de la mitophagie, ainsi que dans la régulation du métabolisme et de la survie des cellules cancéreuses du sein, puisqu'une diminution significative de la viabilité des cellules cancéreuses a également été démontrée. Il serait intéressant d'évaluer si ces effets métaboliques induits par Mdivi-1 peuvent être expliqués par l'inhibition de DRP1 ou par son mécanisme d'action actuellement proposé en tant qu'inhibiteur réversible du complexe I (Bordt et al., 2017)

3. Polymorphisme nucléotidique simple :

3.1. Généralités :

l'ADN génomique au niveau comprenant différentes alternatives de séquence (allèles) existant chez les individus normaux dans certaines populations, dans lesquelles l'allèle le moins fréquent à une abondance de 1 % ou plus.

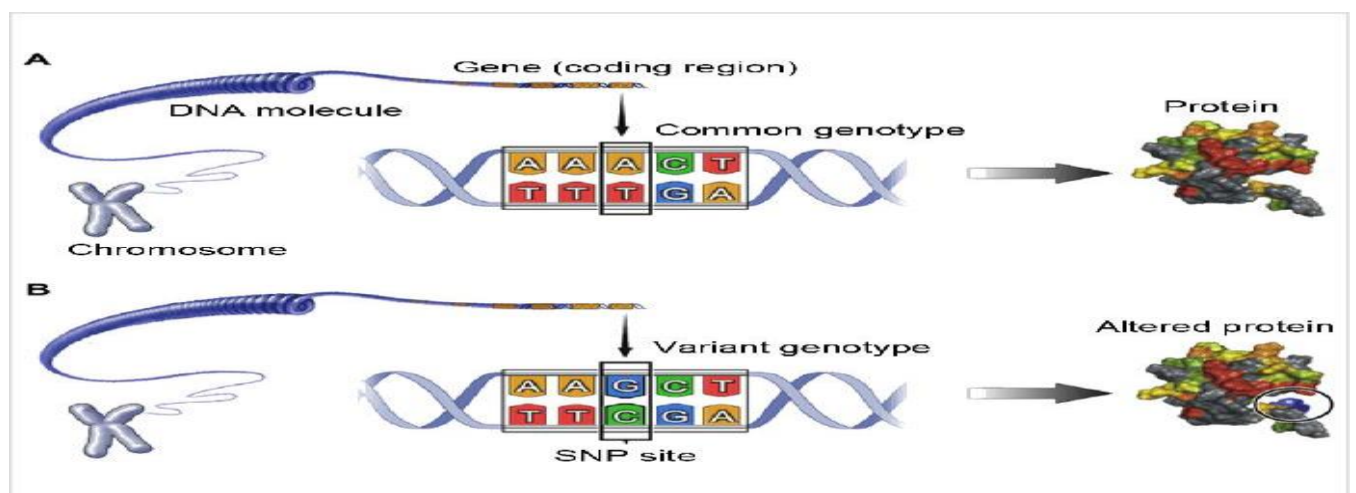


Figure1.9 : Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) (Camp et al ., 2014)

3.2 Types de polymorphisme nucléotidique

Les SNP dans les régions non codantes sont des variations génétiques qui se produisent dans les régions non codantes de l'ADN, c'est-à-dire les séquences qui ne sont pas traduites en protéines (INGRAM ., 1956) .

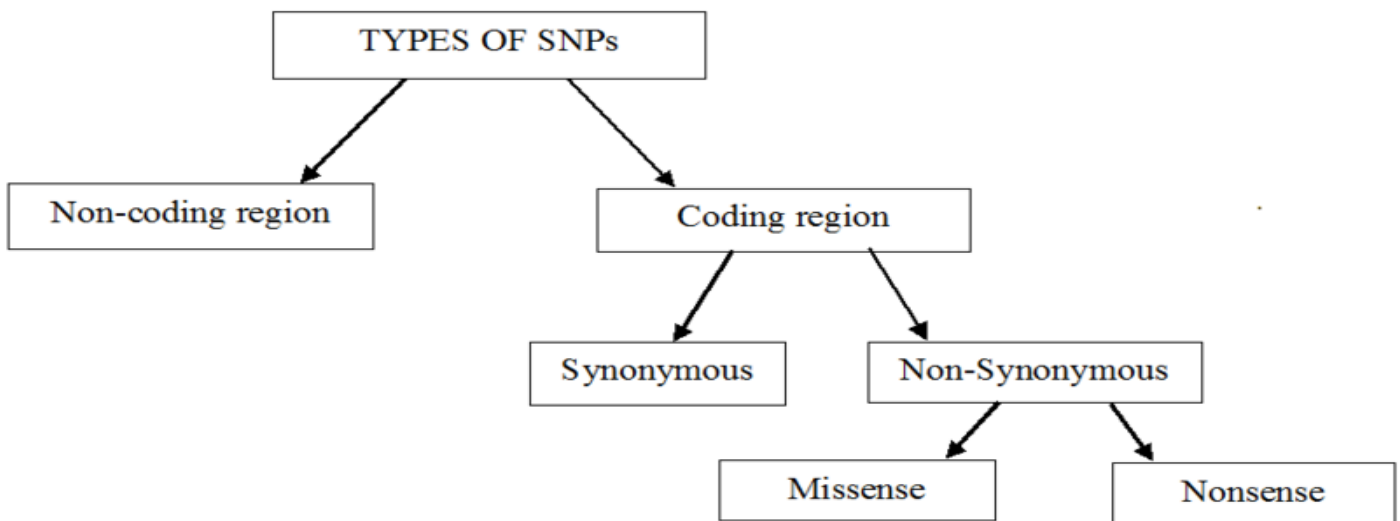


Figure 1.10 : Types de SNP(Spencer et al ., 2012) .

les SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) peuvent être classés en deux principales catégories : les SNP synonymes (sSNP), et les SNP non synonymes (nsSNP)

3.2.1 Forme synonymes

La séquence d'acides aminés de la protéine n'est pas modifiée par ces substitutions et il ne semble pas qu'elles affectent la fonction du gène(Chen et al ., 2010 ; Cartegni et al ., 2002) .

3.2.2 Forme non synonyme

La séquence d'acides aminés de la protéine correspondante est modifiée par un changement de nucléotide dans une région codante de l'ADN, ce qui entraîne une SNP non synonyme(Chen et al ., 2010 ; Cartegni et al ., 2002) .

3.3. Avantage du SNP :

L'épissage de l'ARNm, sa stabilité ou sa structure, ainsi que la traduction et la structure tertiaire des protéines peuvent être modifiés par les SNPs, ce qui peut avoir un impact sur la fonction des gènes.(**Cartegni L, Chew SL, Krainer AR**)

L'identification des variations nucléotidiques et leur corrélation avec les phénotypes héréditaires sont très intéressantes pour les recherches sur la prédisposition génétique à différentes maladies(**INGRAM ., 1956**)

4. Analyse *in silico* des SNP

4.1. Généralité sur analyse *in silico* :

Les méthodes de simulation et de modélisation informatiques appelées analyses *in silico* sont employées afin d'analyser les phénomènes biologiques et médicaux sans avoir recours à des expériences en laboratoire.

Modélisation de protéines:Calcul de la structure et de la fonction des protéines en se basant sur leurs séquences d'acides aminés(**Stormo .,1990**) .

Modélisation des chemins métaboliques : simulation des chemins métaboliques et des circuits de régulations mis en œuvre dans un organisme(**Stormo ., 1990**) .

4.2. Analyse *in silico* des SNP :

Les analyses *in silico* des SNPs) sont des méthodes de simulation et de modélisation informatiques utilisées pour étudier les phénomènes biologiques et médicaux sans nécessiter des expériences en laboratoire.

Simulation de processus biologiques : simulation de processus biologiques tels que la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire et la réponse immunitaire(**Bailey and Elkan .,1996**).

Chapitre II : Matériel et méthodes

2. II. Matériels et méthodes :

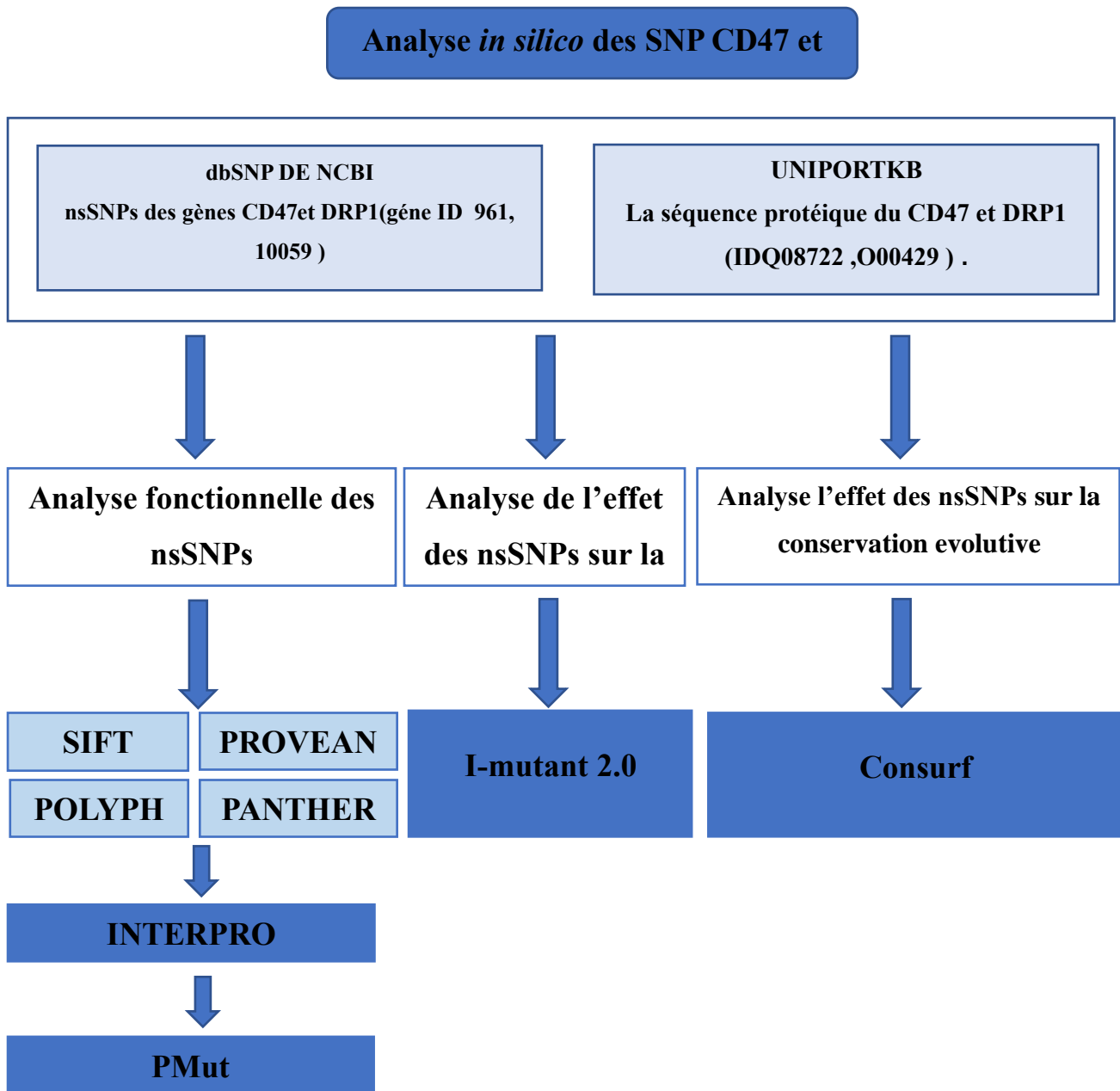


Figure 2.1 : Study design.

2.1. Recherche des nsSNPs et des séquences protéiques :

Nous avons choisi la base de données du National Center For Biotechnology Information (NCBI), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>) (Figure 2.2) pour récupérer les SNPs des gènes CD47 et DRP1, ainsi que la base de données UniProt (<https://www.uniprot.org/>) (Figure 2.3) pour obtenir la séquence primaire des protéines CD47 et DRP1 en forma FASTA (numéro d'accèsion Uniprot : Q08722 ,O00429).

Pour notre étude nous avons sélectionné uniquement les nsSNP pour des analyses plus approfondie en raison de leur impact sur la modification des acides aminés .

Les séquences protéiques et les nsSNP vont être utilisées dans les analyses fonctionnelle et d'autres analyses *in silico*.

The screenshot shows the dbSNP search interface. At the top, there is a search bar with 'SNP' selected and 'cd47' entered. Below the search bar, there are options for 'Create alert' and 'Advanced'. The main content area displays search results for 'cd47', showing 'Items: 1 to 20 of 17933'. The first result is 'rs11083 [Homo sapiens]'. The variant details are as follows:

- Variant type: SNV
- Alleles: C>A,T [Show Flanks]
- Chromosome: 3:108058362 (GRCh38)
- 3:107777209 (GRCh37)
- Canonical SPDI: NC_000003.12:108058361:C:A,NC_000003.12:108058361:C:T
- Gene: CD47 (Varview)
- Functional Consequence: coding_sequence_variant,non_coding_transcript_variant,synonymous_variant
- Validated: by cluster
- HGVS: NC_000003.12:g.108058362C>A, NC_000003.12:g.108058362C>T, NC_000003.11:g.107777209C>A, NC_000003.11:g.107777209C>T, NM_001777.4:c.759G>T, NM_001777.4:c.759G>A, NM_001777.3:c.759G>T, NM_001777.3:c.759G>A, XP_001440.2:c.800G>T, XP_001440.2:c.800G>A

On the left side, there are filters for 'Validation Status' (by-ALFA, by-cluster, by-frequency), 'Publication' (PubMed Cited, PubMed Linked), 'Function Class' (inframe deletion, inframe insertion, initiator codon variant, intron, missense, non coding transcript variant, synonymous), 'Variation Class' (del, delins, ins), and 'Annotation' (somatic). On the right side, there are sections for 'Find related data', 'Search details' (showing 'cd47[All Fields]'), and 'Recent activity' (showing 'cd47 (17933)').

Figure 2.2 : Base de données dbSNP.

UniProtKB 1,616 results or search "CD47" as a Protein Name or Gene Name

BLAST Align Map ID Download Add View: Cards Table Customize columns Share 1 row selected out of 25

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
<input type="checkbox"/> Q61735	CD47_MOUSE	Leukocyte surface antigen CD47[...]	Cd47	Mus musculus (Mouse)	303 AA
<input type="checkbox"/> P97829	CD47_RAT	Leukocyte surface antigen CD47[...]	Cd47	Rattus norvegicus (Rat)	303 AA
<input checked="" type="checkbox"/> Q08722	CD47_HUMAN	Leukocyte surface antigen CD47[...]	CD47, MER6	Homo sapiens (Human)	323 AA
<input type="checkbox"/> Q9GKE8	CD47_PIG	Leukocyte surface antigen CD47[...]	CD47	Sus scrofa (Pig)	303 AA
<input type="checkbox"/> Q5RELO	CD47_PONAB	Leukocyte surface antigen CD47[...]	CD47	Pongo abelii (Sumatran orangutan) (Pongo)	323 AA

Figure 2.3 : Base de données UniProt.

2.2. Prédiction des nsSNP délétères :

Pour prédire l’impact fonctionnel des nsSNP, nous avons utilisé quatre méthodes complémentaires : Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT : <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2 : <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Protein Variation Effect Analyzer (PROVEAN : <http://provean.jcvi.org/index.php>), et Protein Analysis Through Evolutionary Relationships-codingSNP (PANTHER cSNP : <http://pantherdb.org/tools/csnpScoreForm.jsp>) (LT et al., 2021).

SIFT est un logiciel qui utilise l’homologie de séquence pour prédire si une substitution d’acide aminé affectera la fonction de la protéine et ainsi influencer le phénotype (Figure 2.5) (Ng and Henikoff., 2001 ; Ng and Henikoff., 2002) . Il prédit si une substitution d’acide aminé dans une protéine serait tolérée ou dommageable. La substitution d’acides aminés est considérée comme dommageable si le score est inférieur ou égal à 0,05, et tolérée si le score est supérieur à 0,05 (Ng et Henikoff, 2003). Dans ce logiciel, nous

avons saisi notre séquence, puis indiqué notre substitution d'acides aminés. Ensuite, nous avons cliqué sur « envoyer » et obtenu nos résultats.

Figure 2.4 : Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT).

Nous avons employé **PolyPhen2** afin de prédire l'impact de la substitution des acides aminés sur la structure et la fonction des protéines. Les différentes options d'entrée de PolyPhen incluent la protéine de la base de données, la localisation de l'acide aminé et les informations sur la variante de l'acide aminé (**Ramensky et al, 2002**).

Nous avons utilisé la séquence protéique et les substitutions d'acides aminés pour prédire les effets structurels et fonctionnels sur la protéine. Les prédictions indiquent que les nsSNP peuvent être « **PROBABLEMENT ENDOMMAGEANTS** » avec un score de 0,7 à 1, « **POSSIBLEMENT ENDOMMAGEANTS** » avec un score de 0,5 à 0,8, ou « **BÉNINS** » (**Adzhubei et al ., 2010**)

Pour réaliser une analyse avec PolyPhen-2, nous avons entré les séquences protéiques au format FASTA en spécifiant la position de chaque variation, l'acide aminé initial et l'acide aminé de substitution. Nous avons ensuite cliqué sur << Submit query >> pour obtenir les résultats.

The screenshot shows the PolyPhen-2 web interface. At the top, there is a navigation bar with links for Home, About, Help, Downloads, Batch query, and WHESS.db. Below the navigation bar, a banner reads "PolyPhen-2 prediction of functional effects of human nsSNPs". A message dated 21-Jun-2021 states: "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 for the inconvenience caused." The main form is titled "Query Data" and contains the following fields:

- Protein or SNP identifier:** An empty text input field.
- Protein sequence in FASTA format:** A text area containing a FASTA sequence:


```
ENILIVIFPIFAILLFWQFGIKTLKYRSGGMDKTIALLVAGLVITVIV
IVGAILFVPGEYSLKNATGL
GLIVTSTGILILLHYVVFSTAIGLTSFVIAILVIQVIAYILAWGLSLCI
AACIPMHGPLLISGLSILAL
AQLLGLVYMKFVASINQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGGHMDDE
```
- Position:** A text input field containing "E323G".
- Substitution:** Two rows of amino acid options. The first row is labeled "AA₁" and the second "AA₂". The options are: A, R, N, D, C, E, Q, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, V. In the "AA₁" row, 'E' is highlighted. In the "AA₂" row, 'G' is highlighted.
- Query description:** An empty text input field.

At the bottom right of the form, there are buttons for "Submit Query", "Clear", and "Check Status", along with a link for "Display advanced query options".

Figure 2.5 : Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2).

PROVEAN est un outil qui utilise une approche de score basée sur l’alignement (Choi ., 2012 ; Choi et al ., 2012). Il peut prédire les effets de tout type de variations dans les séquences protéiques, y compris les substitutions d’acides aminés ainsi que les insertions et suppressions dans le cadre de lecture ouvert (Choi et al., 2012). Selon ce logiciel une variation est considérée comme neutre si le score est supérieur au seuil – 2,5. Le score inférieur au seuil – 2,5 indique une substitution délétère (Manickam et al., 2014).

Pour ce logiciel nous avons introduit la séquence protéique en format FASTA dans la case << Step1 >> et la variation dans la case << Step2 >>. Nous avons, ensuite, choisi « Homo sapiens >>> pour toutes les variations et après avoir cliqué sur « Envoyer » pour obtenir les scores de chaque variation.

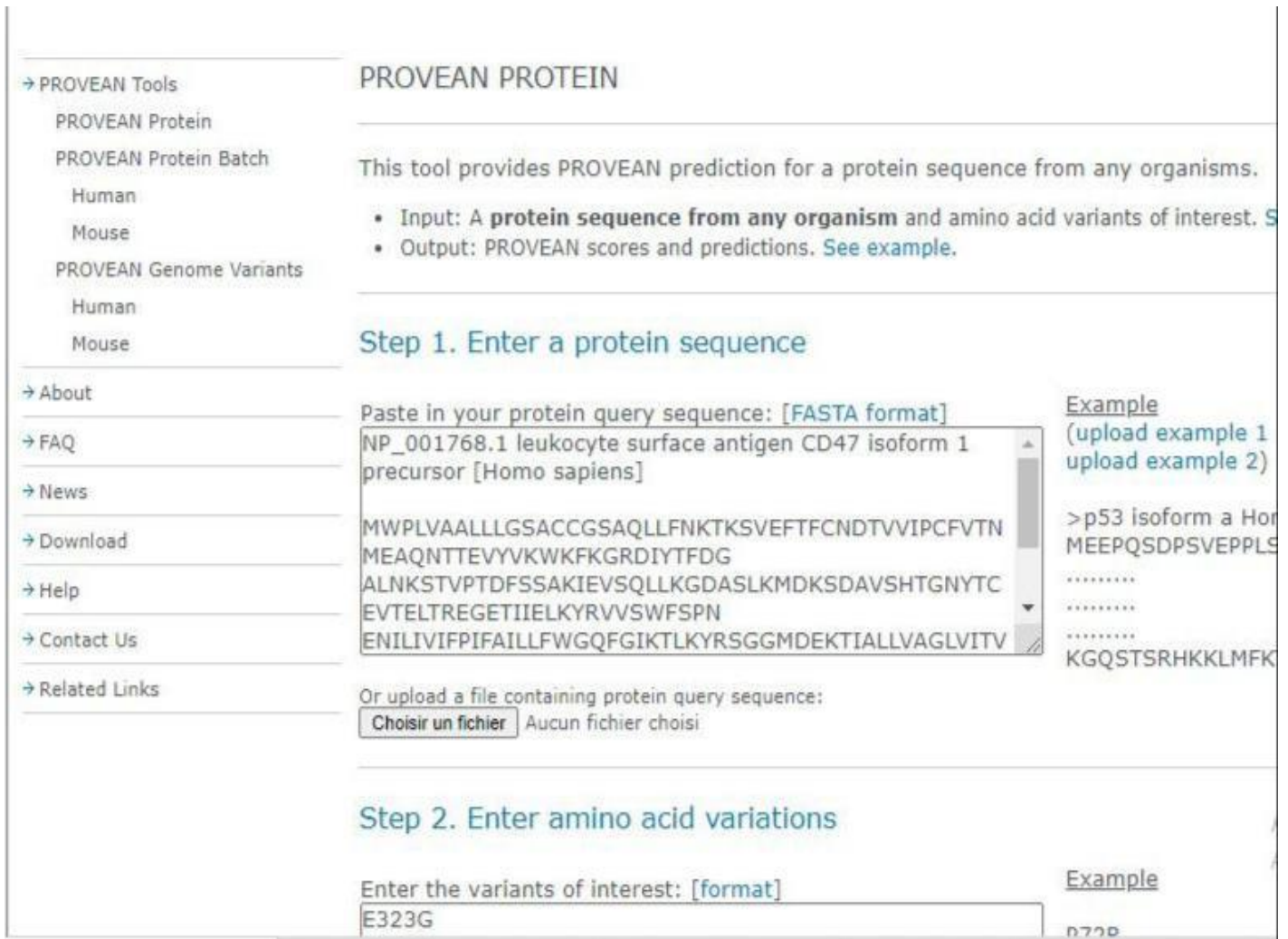


Figure 2.6 : Protein variation effect analyzer (PROVEAN) .

PANTHER est un système logiciel complet qui prédit la probabilité qu'un nsSNP particulier provoque un impact fonctionnel sur une protéine. Le score inférieur au seuil subPSEC – 3 indique une substitution délétère (Thomas et al., 2003).

Pour cette analyse, nous avons également introduit la séquence protéique en format FASTA dans la première case et les substitutions dans la deuxième case. J'ai sectionné homo sapiens et ensuite, cliqué sur « submit » pour obtenir le résultat.

search keyword All

Home About Data Version Tools API/Services Publications Workspace Downloads FAQ/Help/Tutorial Login Register Contact us

Current Release: [PANTHER 18.0](#) | [15,693](#) family phylogenetic trees | [143](#) species | [News](#) [Whole genome function views](#)

Gene List Analysis Browse Sequence Search Genetic Variant Impact keyword Search

EVOLUTIONARY ANALYSIS OF CODING SNPS [?]

Estimates the likelihood of a particular nonsynonymous (amino-acid changing) coding SNP to cause a functional impact on the protein. It calculates the length of time (in millions of years) a given amino acid has been preserved in the lineage leading to the protein of interest. The longer the preservation time, the greater the likelihood of functional impact. The method is called PANTHER-PSEP (position-specific evolutionary preservation) and is described in a [recent publication](#). Please cite this publication if you used either the downloadable tool or this web server.

Enter a protein sequence: [?]

```
MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVPCFVTNMEAQ
NTTEVYVKWFKGRDIYTFDG
ALNKSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDDKSDAVSHTGNYTCEVTEL
TREGETHIELKYRVVSWFSPN
ENILIVIFPIFALLFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIALLVAGLVITVIVVGA
LFVPGEYSLKNATGL
GLIVTSTGILILLHYVVFSTAIGLTSFVIALVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPM
HGPLLISGLSILAL
AQLLGLVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGMNDE
```

Please note that, for technical reasons, the cSNP scoring tool uses data from PANTHER version 9.0 rather than the latest version.

Enter substitution(s), e.g. L46P [?]

```
E323G
D322V
```

Select single organism

- Saccharomyces cerevisiae
- Schizosaccharomyces pombe
- Dictyostelium discoideum
- Arabidopsis thaliana
- Escherichia coli

Figure 2.7 : Protein analysis through evolutionary relationship-coding SNP (PANTHER cSNP).

2.3. L'identification de nsSNP sur les domaines des gènes :

InterPro (<http://www.ebi.ac.uk/interpro/>) est un outil d'identification de domaines qui prédit les domaines et les sites actifs d'une protéine en se basant sur l'analyse fonctionnelle des familles des protéines (**Vyas et al ., 2022**) .

InterPro Classification of protein families

Home Search Browse Results Release notes Download Help About Contact us

Search by sequence Search by text Search by Domain Architecture

Sequence, in FASTA format

```
>sp|Q08722|CD47_HUMAN Leukocyte surface antigen CD47 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CD47 PE=1 SV=1
MNP1VAALLLGSACCGSAQLLFNNTKSVFTFCNDTVVIPCFTVINMEAQNTTEVYVKNKF
KGRDIYTFDGLNKSIVFTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDSDAVSHNGNYTCEVTELT
REGETIIELKYRVVSWFSEENILIVIFPFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIALL
VAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYVVFSTAIGLTSFVIA
ILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPNHGFLISGLSILALAQLLGLVIMKFFVSNQKTIQ
PFRKAVEEPLNAFKESKGGANDE
```

Valid Sequence.

Choose file Example protein sequence

Advanced options

Figure 2.8 : Base de données InterPro.

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

PMut (<http://mmb.irbbarcelona.org/PMut/>) a été utilisé pour évaluer la pathogénicité des nsSNP à haut risque. Ce logiciel permet à l'utilisateur de créer un prédicteur personnalisé pour une prédiction plus précise en utilisant ses propres ensembles de données.

Le prédicteur de PMut fournit des résultats sous forme de scores de prédiction allant de 0 à 1. Les variations avec des scores de 0 à 0,5 sont prédites comme neutres, tandis que celles avec des scores supérieurs à 0,5 sont considérées comme probablement pathogènes (**López-Ferrando et al .,2017**).

Analyze Mutations

Submit a list of mutations on a protein to be predicted as either Neutral or Disease causing.

First, search or input your protein sequence; then, choose the mutations to analyze and finally submit your job.

You can check the [Help page](#) for further information and to check what kind of output to expect from this analysis.

Protein sequence

Protein

Tip: for quicker results, enter the UniProt ID of the protein.

```
>sp|Q08722|CD47_HUMAN Leukocyte surface antigen CD47 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=CD47
MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKEVEFTFCNDTVVIPCFTNMEAQNTTEVYVKWKF
KGRDIYTFDGLNKSIVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLMDKSDAVSHTGNYTCEVELT
REGETIIEELKYRVVSWFSPNENILIVIFPIFALLFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIALL
VAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKATGLGLIVTSTGILILLHYVVFSTAIGLTSFVIA
ILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQ
PPRKAVEEPLNAFKESKGMNDE
```

Choose sequence

New sequence

Variants

Mutations

Selected variants (automatically)

Figure 2.9 : PMut .

I-Mutant 2.0 (<https://folding.biofold.org/i-mutant/i-mutant2.0.html>) est un outil en ligne qui prédit l'effet des substitution d'acides aminés sur la stabilité des protéines. Il fournit aussi la valeur de l'énergie libre (valeur DDG) et la valeur de l'indice de fiabilité (RI) des acides aminés (Capriotti et al., 2005).

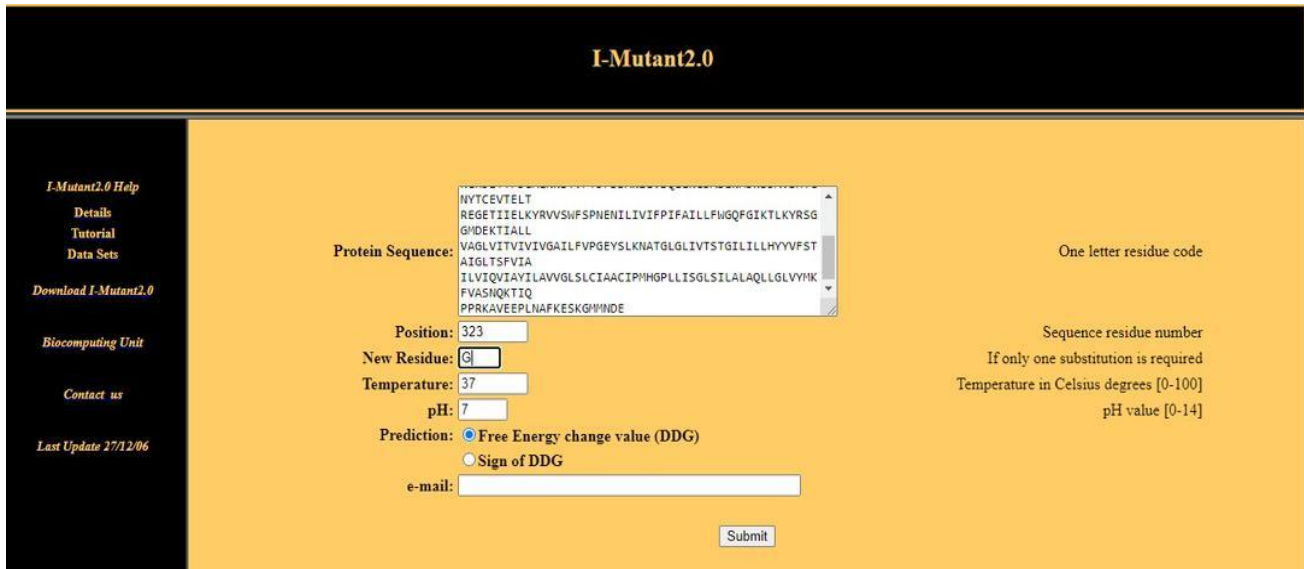


Figure 2.10 : I-Mutant2.0 .

ConSurf (<http://consurf.tau.ac.il>) est un serveur Web qui analyse le taux évolutif de conservation des acides aminés dans la séquence protéique. L'entrée est une séquence protéique au format FASTA, permettant de calculer des scores de conservation compris entre 1 et 9. Une plage de scores de 1 à 4 indique une variabilité, un score de 5 à 6 indique un niveau intermédiaire, et un score de 7 à 9 indique une forte conservation. (Ashkenazy et al ., 2016) .

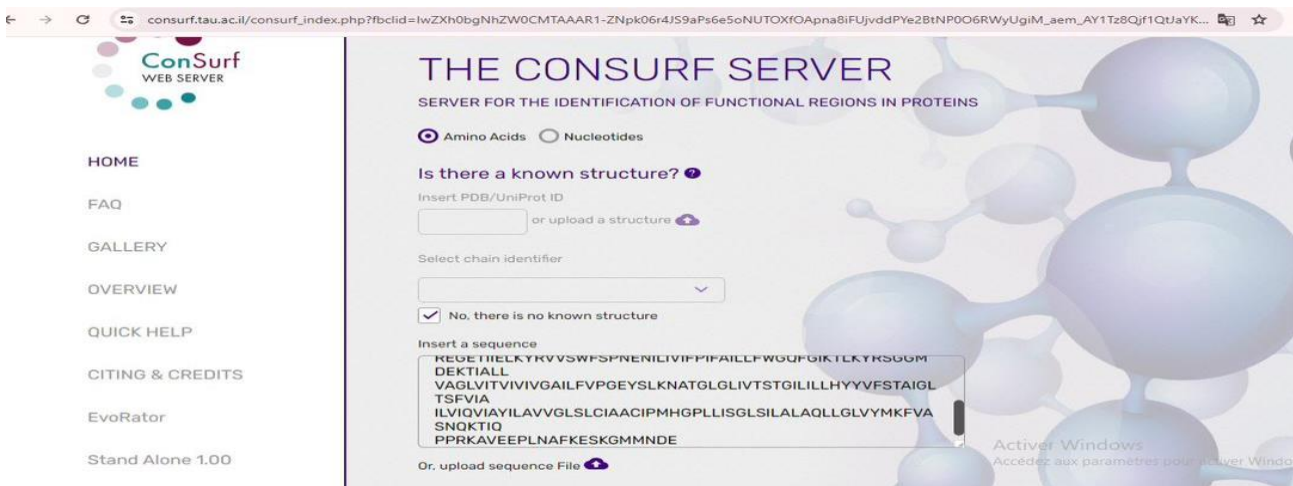


Figure 2.11 : Serveur web ConSurf.

Chapitre III : Résultat Et interprétation

3. Résultats et interprétation :

3.1. Identification des nsSNP délétères :

Selon les données obtenues à partir de la base de données NCBI dbSNP, il y avait un total de 237 nsSNPs dans le gène CD47 ET 413 nsSNPs dans le gène DRP1. Les nsSNP ont ensuite été soumis à quatre outils différents (SIFT, PolyPhen, PROVEAN, PANTHER).

Sur ces 650 nsSNP, un total de 28 a été prédit comme étant des SNP délétères dans la protéine CD47 (Tableau 1). Et pour le DRP1 y'avait un total de 87 qui a été prédit comme étant des SNP délétères (Tableau 2)

Tableau 1 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par cinq méthodes *in silico* pour le CD47

Snp id	Position Acides aminés	Prédictions du SIFT	polyohene	Provean	Prédiction de panther
rs1438633299	R303G	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs899483373	M289T	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1489208442	Y288C	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs776599394	A281T	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1190002247	G274S	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1364978062	G268A	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1364978062	G268D	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING

rs1233542880	C259Y	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1182021939	C259R	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1417394052	G255E	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs755738494	Y249C	deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1360606100	Q245R	deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs377664351	V214G	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs2078975294	G209V	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs2078996863	P199L	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1194534839	A194T	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs2078999089	Y167C	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs767508475	W157R	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1404646315	L155Q	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1366214998	F148S	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1178327709	I145T	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs2079193402	L144R	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs1367409824	E141V	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING

rs2079193821	S135L	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs369671811	D104G	Deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs761749351	V56A	deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs190843963	C33Y	deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING
rs2079622390	G16R	deleterious	PROBABLY DAMAGING	Deleterious	POSSIBLY DAMAGING

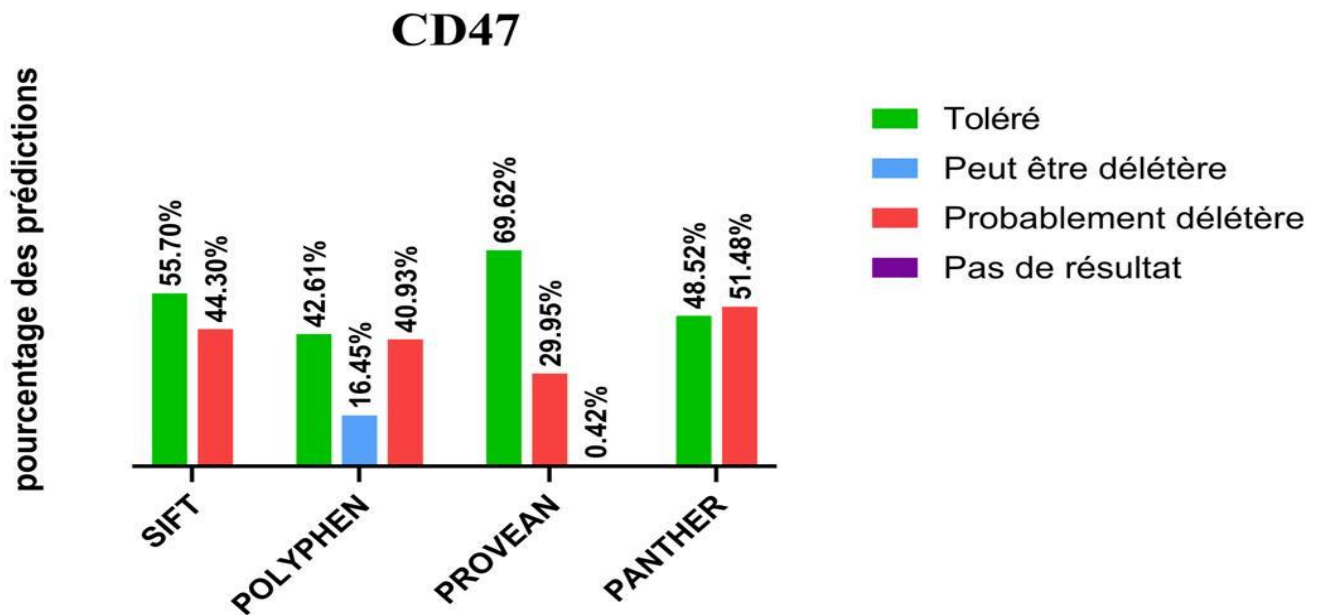


Figure 3.1 : Distribution des nsSNPs dans le gène CD47 basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels

Tableau 2 : Résultats des nsSNP à haut risques identifiés par cinq méthodes *in silico* pour le DRP1 .

SNP ID	Position d'acide aminé	Prédiction de SIFT	Prédiction de POLYPHEN	Prédiction de PROVEAN	Prédiction de PANTHER
			2		

s1555229948	E2A	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs771090587	P6L	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs781103166	N9H	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs201348675	Q12H	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1157033230	D13H	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1952694196	S35N	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1310050043	G47V	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1337368786	P52R	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1337368786	P52L	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs2137302207	T59N	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs200245104	R60W	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs2137302232	R60Q	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs776561736	P62S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs918224990	R76W	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs773747516	F93V	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging

rs1460019135	H95Y	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1352593144	R108L	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1952996815	E110D	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1952997134	T115R	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs377454127	L132F	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1176938577	K133Q	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs777165189	S136A	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1404971575	S136L	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs761994526	T143A	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1057523861	D146N	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1210909458	P159S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs953313441	D161Y	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1953210747	Q165H	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1565512915	L169R	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1308058855	R172W	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs2137373278	I181T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging

rs751127554	A183T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1170370521	A183D	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1555119216	A192E	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1309986527	S194A	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1481764946	D218Y	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs779714779	M220T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1953663410	G223D	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs1592628632	V234G	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs772245414	I242T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
rs2137435217	Q249H	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs2137435240	D251E	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1319273972	F268L	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1210310144	G281R	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1555122234	R287S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1479023201	M294R	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs752103486	L301S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging

Rs2137445950	Y344H	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs879255689	G350R	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs886037861	G362S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs879255685	G362D	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1954520736	G363S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs2137520923	G363D	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1592661947	A364D	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1592661973	F370L	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs149835088	V381A	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs766446989	D382V	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1316999302	G401S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs863223953	R403C	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs2137523561	E414Q	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs953635	V417G	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs776779003	R419W	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs765555527	R423C	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging

Rs905283579	R430C	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1064794656	C431Y	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs777512650	R456Q	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1954579484	L460V	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs747468677	R473C	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs900218595	R473H	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1446428064	Y493C	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1011225865	R639W	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1372606763	E640Q	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1214515254	C644R	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs376966743	C644Y	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs776581804	R659S	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1388194070	K660T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs138697096	I662T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1002656329	D664G	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1338793113	L686P	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging

Rs1565548029	Y691C	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs1955390541	L699V	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs558042817	R709C	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs2137612346	R710G	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs58202873	R710K	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs575528259	A723T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs757613675	I727T	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging
Rs750745310	R731W	Deleterious	Probably damaging	Deleterious	Probably damaging

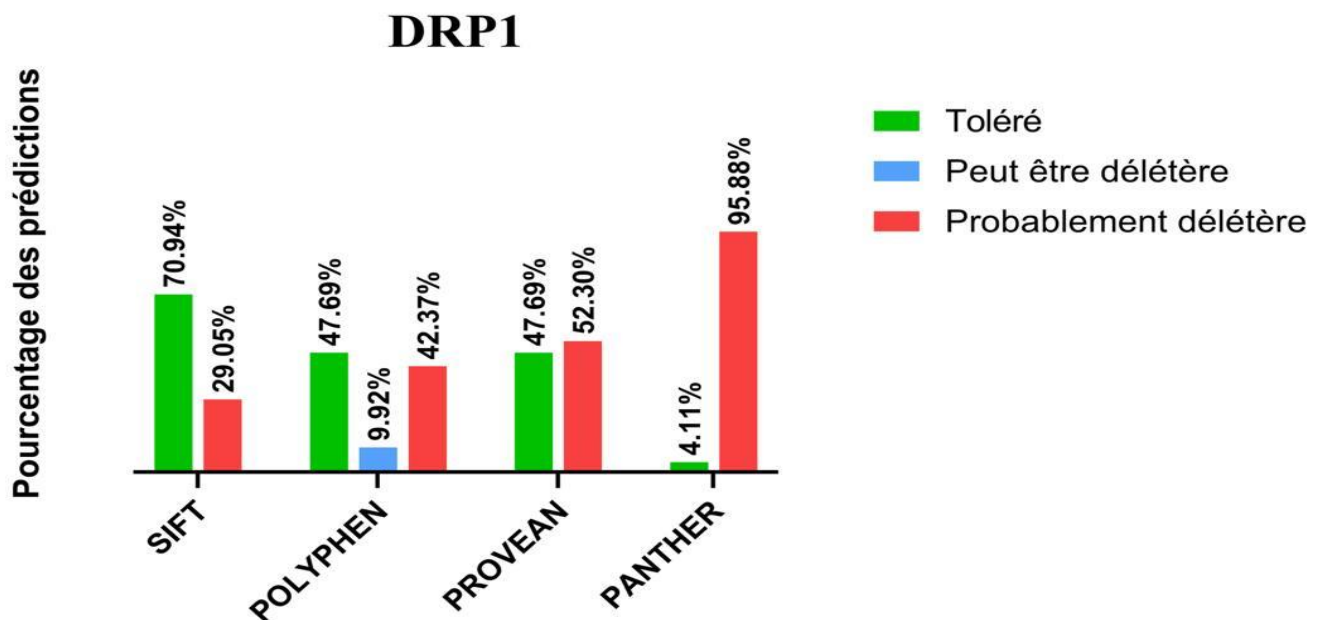


Figure 3.2 : Distribution des nsSNPs dans le gène DRP1 basée sur les effets estimés prédits Par quatre outils fonctionnels.

3.2. Identifications des nsSNP sur les domaines de CD47 :

Logiciel en ligne InterPro a prédit quatre domaines fonctionnels de CD47, qui sont le domaine de CD47_Vset (8-142), le domaine Ig_like_dom (3-127), le domaine IgV_CD47(20-133) et le domaine CD47-like_TM (144-292) Et cinq domaines fonctionnels aussi pour le DRP1, qui sont le domaine Pyr_v_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N (6 _ 243), Pyr_v-flavodox_OxRtase_EKR (622 _ 679), 4Fe4S_Fe-S-bd (680 _ 765), Pyr_v/ketoisovalerate_OxRed_cat (426 _ 609) et le domaine PFOR_II (265 _ 347) DAM_homology1_Dwarfin-type (87-205) (Tableau 4)

Tableau 3 : identification de divers domaines dans le CD47 .

Variant	Domaine
E141V	CD47_Vset
S135L	CD47_Vset
D104G	CD47_Vset
V56A	CD47_Vset
C33Y	CD47_Vset
G16R	CD47_Vset
D104G	Ig_like_dom
V56A	Ig_like_dom
C33Y	Ig_like_dom
G16R	Ig_like_dom
D104G	IgV_CD47
V56A	IgV_CD47
C33Y	IgV_CD47
G16R	IgV_CD47
M289T	CD47-like_TM
Y288C	CD47-like_TM
A281T	CD47-like_TM
G274S	CD47-like_TM
G268A	CD47-like_TM
G268D	CD47-like_TM
C259Y	CD47-like_TM

C259R	CD47-like_TM
G255E	CD47-like_TM
Y249C	CD47-like_TM
Q245R	CD47-like_TM
V214G	CD47-like_TM
G209V	CD47-like_TM
P199L	CD47-like_TM
A194T	CD47-like_TM
Y167C	CD47-like_TM
W157R	CD47-like_TM
L155Q	CD47-like_TM
F148S	CD47-like_TM
I145T	CD47-like_TM
L144R	CD47-like_TM

Tableau 4 : identification de divers domaines dans le DRP1 .

Changement d'acides aminés	Domaines InterPro
P6L	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
N9H	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
Q12H	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
D13H	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
S35N	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
G47V	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
P52R	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
P52L	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
T59N	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
R60W	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
R60Q	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
P62S	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
R76W	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N

F93V	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
H95Y	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
R108L	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
E110D	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
T115R	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
L132F	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
K133Q	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
S136A	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
S136L	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
T143A	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
D146N	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
P159S	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
D161Y	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
Q165H	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
L169R	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
R172W	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
I181T	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
A183T	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
A183D	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
A192E	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
S194A	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
D218Y	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
M220T	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
G223D	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
V234G	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
I242T	Pyrv_Fd/Flavodoxin_OxRdtase_N
F268L	PFOR_II
G281R	PFOR_II
R287S	PFOR_II
M294R	PFOR_II
L301S	PFOR_II
Y344H	PFOR_II

R430C	Pyrv/ketoisovalerate_OxRed_cat
C431Y	Pyrv/ketoisovalerate_OxRed_cat
R456Q	Pyrv/ketoisovalerate_OxRed_cat
L460V	Pyrv/ketoisovalerate_OxRed_cat
R473C	Pyrv/ketoisovalerate_OxRed_cat
R473H	Pyrv/ketoisovalerate_OxRed_cat
Y493C	Pyrv/ketoisovalerate_OxRed_cat
R639W	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
E640Q	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
C644R	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
C644Y	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
R659S	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
K660T	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
I662T	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
D664G	Pyrv-flavodox_OxRtase_EKR
L686P	4Fe4S_Fe-S-bd
Y691C	4Fe4S_Fe-S-bd
L699V	4Fe4S_Fe-S-bd
R709C	4Fe4S_Fe-S-bd
R710G	4Fe4S_Fe-S-bd
R710K	4Fe4S_Fe-S-bd
A723T	4Fe4S_Fe-S-bd
I727T	4Fe4S_Fe-S-bd
R731W	4Fe4S_Fe-S-bd

3.3. Prédiction des impacts fonctionnels des nsSNP :

Les nsSNPs délétères qui ont été sélectionnées ont ensuite été soumises à l'outil PMut pour déterminer le score de la probabilité et l'état de la prédiction de la protéine CD47 et DRP1. Sur les 35 nsSNP évalués du CD47, 18 nsSNP ont été identifiés comme probablement responsables de maladies, tandis que 10 nsSNP ont été identifiés comme neutre (Tableau 5). Et parmi les 69 nsSNP évalués du DRP1, 68 nsSNP ont été identifiés comme responsables de la maladie, tandis que 1 nsSNP a été identifié comme neutre (Tableau 6).

3.4. Détermination de la stabilité structurale de la protéine par I-Mutant2.0 :

Pour prédire les changements dans la stabilité de la protéine CD47, nous avons utilisé l'outil I-Mutant2.0 qui permet d'introduire une mutation ponctuelle dans la protéine DRP1 et CD47. Les résultats en révélèrent que 23 nsSNP diminuaient la stabilité dans le CD47 (Tableau 5), et 54 nsSNP diminuaient la stabilité dans le DRp1 (Tableau 6).



3.5. Analyse de la conservation évolutive par ConSurf

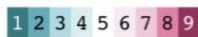
La conservation évolutive a été déterminée en soumettant la séquence de la protéine mutée au serveur web ConSurf (Figure 1) et (Figure 2). Nous avons identifié 28 nsSNP délétères de la protéine CD47 et 87 nsSNP délétères de la protéine DRP1 en utilisant la conservation évolutive. Nous avons trouvé 5 nsSNP exposés,

17 nsSNP buried, 2 nsSNP hautement conservé et exposé et 4 nsSNP hautement conservé et enfoui pour CD47 (Tableau 5), et 11 nsSNP exposé, 14 nsSNP enfoui,

Figure 3.3 : Conservation évolutive de CD47 produite par Consurf .



The conservation scale:



Variable Average Conserved

- e** - An exposed residue according to the neural network algorithm.
- b** - A buried residue according to the neural network algorithm.
- f** - A predicted functional residue (highly conserved and exposed).
- s** - A predicted structural residue (highly conserved and buried).
- x** - Insufficient data - the calculation for this site was performed on less than 10% of the sequences.

Figure 3.4 : Conservation évolutive de DRP1 produite par ConSurf.

Tableau 5 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines CD47 par PMut, I-Mutant2.0 et ConSurf

SNP	AA	PMut		I mutant		ConSurf	
		Pred	Scr	Pred	DDG	Pred	Score
rs2079622390	G16R	Neutral	0.25	Decrease	-1.49	Exposed	7
rs190843963	C33Y	Disease	0.87	Decrease	-0.89	Buried	8
rs761749351	V56A	Disease	0.84	Decrease	-2.12	Buried	8
rs36967181	D104G	Neutral	0.08	Decrease	-1.66	Exposed	5
rs207919382	S135L	Neutral	0.40	Decrease	-0.44	Buried	6
rs130878262	S138F	Neutral	0.19	Decrease	-0.07	Buried	5
rs1367409824	E141V	Disease	0.84	Increase	0.54	Highly conserved and exposed	8
rs207919340	L144R	Disease	0.65	Decrease	-1.12	Buried	5
rs117832770	I145T	Neutral	0.20	Decrease	-3.15	Buried	8
rs136621499	F148S	Neutral	0.59	Decrease	-1.19	Buried	7
rs767508475	L155Q	Disease	0.77	Decrease	-1.79	Buried	5
rs1404646315	W157R	Disease	0.67	Decrease	-1.86	Buried	4
rs899483373	M289T	Disease	0.56	Decrease	-0.35	Buried	7
rs1489208442	Y288C	Disease	0.82	Increase	1.06	Buried	8
rs776599394	A281T	Neutral	0.23	Decrease	-0.93	Buried	6
rs1190002247	G274S	Disease	0.81	Decrease	-0.52	Highly conserved and buried	9
rs1364978062	G268A	Neutral	0.43	Decrease	-0.66	Buried	7
rs1364978062	G268D	Disease	0.83	Decrease	-0.99	Buried	7
rs1233542880	C259Y	Disease	0.83	Decrease	-1.03	Buried	7
rs1182021939	C259R	Disease	0.83	Decrease	-1.16	Buried	7

rs1417394052	G255E	Disease	0.86	Decrease	-0.36	Highly conserved and buried	9
rs755738494	Y249C	Disease	0.66	Increase	1.64	Buried	5
rs1360606100	Q245R	Disease	0.56	Decrease	-0.63	Exposed	6
rs377664351	V214G	Disease	0.86	Decrease	-3.56	Highly conserved and buried	9
rs207897529	G209V	Disease	0.86	Decrease	-0.65	Highly conserved and exposed	9
rs2078996863	P199L	Disease	0.62	Decrease	-1.50	Exposed	7
rs119453483	A194T	Neutral	0.09	Increase	0.02	Highly conserved and buried	6
rs2078999089	Y167C	Neutral	0.34	Increase	0.22	Exposed	6

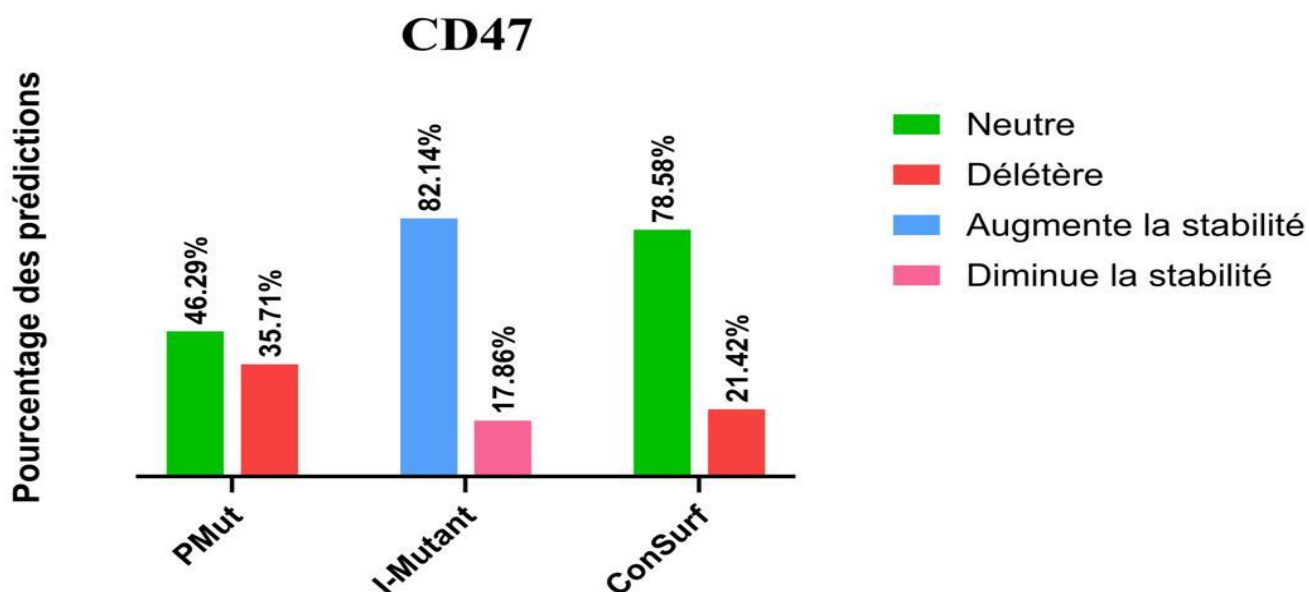


Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène CD47 sur la base des effets estimés Prédits par divers outils structurels .

Tableau 6 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines DRP1 par PMut, I-Mutant2.0 et ConSurf.

SNP	AA	P mut		I mutant		Consurf	
		Pred	Src	Pred	DDG	Pred	Src
rs771090587	P6L	Disease	0.83	Decrease	-0.15	Exposed	3
rs781103166	N9H	Disease	0.89	Decrease	-2.09	Highly conserved and exposed	9
rs201348675	Q12H	Disease	0.71	Decrease	-1.45	Highly conserved and exposed	9
rs1157033230	D13H	Disease	0.83	Decrease	-1.42	Highly conserved and exposed)	8
rs1952694196	S35N	Disease	0.86	Decrease	-0.62	Highly conserved and exposed	9

rs1310050043	G47V	Disease	0.92	Decrease	-0.07	Highly conserved and exposed	9
rs1337368786	P52R	Disease	0.93	Decrease	-1.28	Highly conserved and buried	9
rs1337368786	P52L	Disease	0.92	Decrease	-0.73	Highly conserved and buried	9
rs2137302207	T59N	Disease	0.93	Decrease	-0.64	Highly conserved and buried	9
rs200245104	R60W	Disease	0.93	Increase	0.04	Highly conserved and exposed	9
rs2137302232	R60Q	Disease	0.92	Decrease	-0.47	Highly conserved and exposed	9
rs776561736	P62S	Disease	0.92	Decrease	-1.51	Highly conserved and buried	9
rs918224990	R76W	Disease	0.82	Decrease	-0.00	Exposed	1
rs773747516	F93V	Disease	0.89	Decrease	-2.58	Highly conserved and buried	9
rs1460019135	H95Y	Disease	0.89	Increase	1.52	Highly conserved and exposed	9
rs1352593144	R108L	Disease	0.89	Decrease	-0.03	Highly conserved and exposed	8

rs1952996815	E110D	Disease	0.87	Increase	0.02	Highly conserved and exposed	9
rs1952997134	T115R	Disease	0.92	Increase	0.06	Highly conserved and exposed	9
rs377454127	L132F	Disease	0.92	Increase	0.15	Highly conserved and buried	9
rs1176938577	K133Q	Disease	0.82	Decrease	-1.84	Highly conserved and exposed	8
rs777165189	S136A	Disease	0.86	Decrease	-0.80	Highly conserved and buried	9
rs1404971575	S136L	Disease	0.92	Decrease	-0.62	Highly conserved and buried	9
rs761994526	T143A	Disease	0.92	Decrease	-1.53	Highly conserved and buried	9
rs1057523861	D146N	Disease	0.92	Decrease	-0.92	Highly conserved and buried	9
rs1210909458	P159S	Disease	0.76	Decrease	-0.34	Highly conserved and exposed	9
rs953313441	D161Y	Disease	0.87	Decrease	-0.37	Highly conserved and exposed	8
rs1953210747	Q165H	Disease	0.92	Decrease	-1.54	Exposed	7
rs1565512915	L169R	Disease	0.92	Decrease	-1.23	Buried	8

rs1308058855	R172W	Disease	0.71	Decrease	-0.76	Exposed	5
rs2137373278	I181T	Disease	0.93	Decrease	-3.26	Highly conserved and buried	9
rs751127554	A183T	Disease	0.89	Decrease	-0.97	Highly conserved and buried	9
rs1170370521	A183D	Disease	0.93	Decrease	-0.62	Highly conserved and buried	9
rs1555119216	A192E	Disease	0.87	Decrease	-0.98	Highly conserved and buried	9
rs1309986527	S194A	Disease	0.87	Increase	0.49	Highly conserved and buried	9
rs1481764946	D218Y	Disease	0.93	Increase	0.11	Highly conserved and exposed	9
rs779714779	M220T	Disease	0.92	Increase	0.54	Highly conserved and exposed	9
rs1953663410	G223D	Disease	0.87	Decrease	-1.17	Highly conserved and exposed	8
rs1592628632	V234G	Disease	0.82	Decrease	-3.37	Buried	5
rs772245414	I242T	Disease	0.80	Decrease	-2.77	Buried	7
rs1319273972	F268L	Disease	0.87	Decrease	-1.79	Buried	8
rs1210310144	G281R	Disease	0.87	Decrease	-0.74	Highly conserved and exposed	9
rs1555122234	R287S	Disease	0.73	Decrease	-1.78	Exposed	6

rs1479023201	M294R	Disease	0.85	Decrease	-0.04	Exposed	6
rs752103486	L301S	Disease	0.92	Decrease	-2.16	Buried	8
rs2137445950	Y344H	Disease	0.86	Increase	0.05	Buried	7
rs905283579	R430C	Disease	0.87	Decrease	-0.48	Exposed	6
rs1064794656	C431Y	Disease	0.86	Increase	0.55	Buried	7
rs777512650	R456Q	Neutral	0.49	Decrease	-1.34	Highly conserved and exposed	8
rs1954579484	L460V	Disease	0.83	Decrease	-0.89	Buried	8
rs747468677	R473C	Disease	0.86	Decrease	-0.73	Exposed	5
rs900218595	R473H	Disease	0.81	Decrease	-1.66	Exposed	5
rs1446428064	Y493C	Disease	0.90	Increase	1.59	Buried	8
rs1011225865	R639W	Disease	0.92	Decrease	-0.32	Exposed	5
rs1372606763	E640Q	Disease	0.74	Decrease	-0.78	Highly conserved and exposed	8
rs1214515254	C644R	Disease	0.91	Decrease	-0.12	Buried	4
rs376966743	C644Y	Disease	0.87	Increase	0.59	Buried	4
rs776581804	R659S	Disease	0.63	Decrease	-2.61	Highly conserved and exposed	8
rs1388194070	K660T	Disease	0.86	Decrease	-0.09	Highly conserved and exposed	9
rs138697096	I662T	Disease	0.63	Decrease	-3.38	Buried	7
rs1002656329	D664G	Disease	0.92	Decrease	-1.81	Highly conserved and exposed	9
rs1338793113	L686P	Disease	0.92	Increase	0.16	Buried	6
rs1565548029	Y691C	Disease	0.92	Increase	0.47	Highly conserved and buried	9

rs1955390541	L699V	Disease	0.82	Decrease	-0.27	Highly conserved and buried	9
rs558042817	R709C	Disease	0.92	Increase	0.20	Exposed	7
rs2137612346	R710G	Disease	0.92	Decrease	-0.80	Highly conserved and exposed	9
rs58202873	R710K	Disease	0.86	Decrease	-1.12	Highly conserved and exposed	9
rs575528259	A723T	Disease	0.88	Decrease	-1.34	Highly conserved and buried	9
rs757613675	I727T	Disease	0.84	Decrease	-2.28	Buried	7
rs750745310	R731W	Disease	0.84	Decrease	-0.46	Highly conserved and exposed	9

DRP1

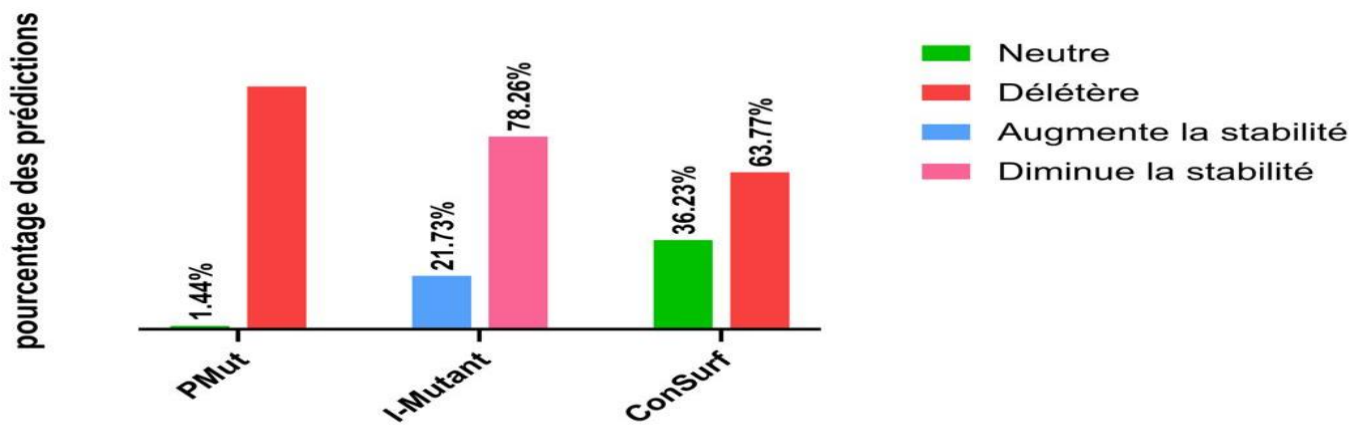


Figure 3.6 : Distribution des nsSNPs dans le gène DRP1 sur la base des effets estimés Predités par divers outils structurels.

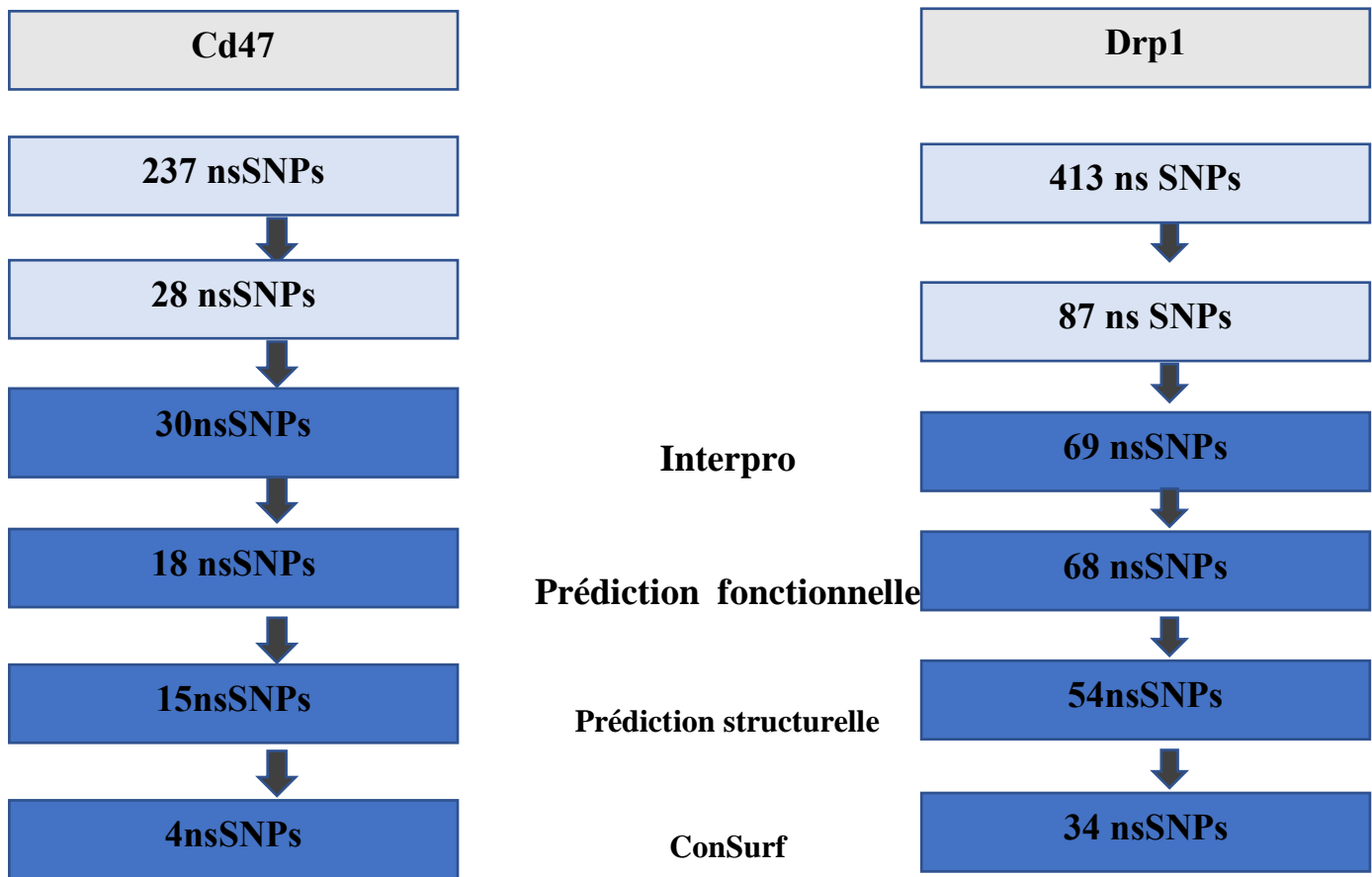


Figure 3.7 : Resultat de la methodologie

Selon les résultats, il est probable que 28 nsSNP du gène CD47 et 87 nsSNP du gène DRP1 soient délétères. Sur les domaines conservés de ces protéines, on a identifié 30 nsSNP de la protéine CD47 et 69 nsSNP de la protéine DRP1. 18 nsSNP peuvent être responsables de pathologies pour CD47, tandis que 68 nsSNP peuvent être responsables de pathologies pour DRP1. La stabilité de ces protéines pourrait être altérée par 15 nsSNP du gène et 54 nsSNP du gène DRP1. Enfin, une étude de conservation évolutive a mis en évidence que 4 ns SNPs du CD47 et 35 du DRP1 peuvent altérer la fonction et/ou la structure de la protéine.

Chapitre IV : Discussion.

4. IV. Discussion :

CD47, ou la protéine associée à l'intégrine est exprimé de manière omniprésente à la surface des cellules et joue un rôle essentiel dans l'auto-reconnaissance. En interagissant avec SIRP α , TSP-1 et les intégrines, CD47 module la phagocytose cellulaire par les macrophages, détermine la durée de vie des érythrocytes individuels, régule l'activation des cellules immunitaires et manipule l'élagage synaptique pendant le développement neuronal.

DRP1, ou (Dynamamin-Related Protein 1) est un régulateur clé de la fission mitochondriale, un processus qui implique la division des mitochondries en fragments plus petits. Il interagit directement avec la protéine pro-apoptotique BAX pour induire son activation et favoriser l'apoptose

Dans cette étude, nous avons identifié les nsSNPs à haut risque pathogène dans les protéines CD47, DRP1 en utilisant une approche *in silico*. Pour obtenir des résultats, il était nécessaire de passer par les étapes suivantes :

1. Analyser les mutations particulières de CD47 et Drp1.
2. Prendre en compte les mutations dans les quatre logiciels (SIFT, POLYPHEN, PROVEAN, PANTHER) afin d'obtenir des prédictions sur leur impact fonctionnel.

Un total de 237 SNPs ont été extraits de la base de données dbSNP du NCBI pour le gène CD47 et 403 pour le gène DRP1

Nous avons finalement sélectionné les nsSNPs fortement délétères : 28 pour CD47, 87 pour DRP1.. Ces nsSNPs délétères ont été sélectionnés sur la base des scores de prédiction générés par ces quatre outils. Nous avons également déterminé la localisation de ces nsSNPs sur différents domaines des protéines étudiées : 28 nsSNPs dans différents domaines de CD47, 69 dans DRP1 .

Les logiciels PMUT et I-Mutant offrent une vue d'ensemble des structures fonctionnelles, des effets potentiels des mutations et des implications sur la stabilité et la fonction des protéines. Ces informations sont essentielles pour comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à diverses pathologies et peuvent guider le développement de thérapies ciblées.

Les nsSNPs délétères qui ont été sélectionnés ont ensuite été soumis à l'outil PMut pour déterminer le score de probabilité et l'état de prédiction de la protéine. Parmi ces SNPs, il y a 18 nsSNPs pour CD47, 68 nsSNPs Pour DRP1 tous présentant un haut risque.

La stabilité des protéines joue un rôle crucial dans l'évaluation de leur activité biologique et de leur fonctionnalité (Michael Gromiha, 2010). Les résultats de I-Mutant ont révélé que 15 nsSNP diminuaient la stabilité dans le CD47 et 54 nsSNPs Dans le drp1

La méthode ConSurf a été employée pour évaluer l'évolution conservatrice des résidus protéiques. La préservation d'un acide aminé au fil de l'évolution reflète sa propension intrinsèque à la mutation. On peut inférer que les mutations affectant les acides aminés hautement conservés et exposés sont susceptibles d'avoir les effets les plus néfastes). En à étudier l'évolution des protéines et en identifiant les régions les plus importantes ou conservées, on compte 4 nsSNPs pour CD47 , 35 nsSNPs pour le DRP1

une étude récente a identifié rs879255685 et rs879255689, entraînant les variantes faux-sens DRP1 G362D et G379K, dans les cellules de patients atteints d'un cancer du poumon (Liang X and Dang S.,2021) . Ces mutations auraient été précédemment associées à un retard de développement, à une épilepsie réfractaire et à une altération de la fonction des peroxyosomes et des mitochondries. Parmi les deux, DRP1 rs879255689 aurait été associé à un risque accru de développer un cancer du poumon (Liang X and Dang S.,2021) . Les résultats que nous avons obtenus sont complètement identiques à l'étude que nous avons trouvée.

Des modifications potentiellement néfastes ont été repérées dans ces protéines. Ces différences pourraient contribuer à l'élaboration de traitements plus spécifiques pour diverses affections.

Chapitre V : Conclusion et perspectives

5. V. Conclusion et perspectives :

Cibler CD47 pourrait représenter une approche thérapeutique prometteuse dans certains cancers, en facilitant la reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses par le système immunitaire. En revanche, l'approche thérapeutique visant à cibler DRP1 pourrait également être pertinente pour le traitement de certains cancers. En modulant la dynamique mitochondriale et en favorisant l'apoptose des cellules cancéreuses, cette stratégie pourrait compléter d'autres approches thérapeutiques existantes .

Les altérations des protéine CD47 et Drp1 causées par des mutations ou des polymorphismes peuvent avoir un impact sur la progression et le développement du cancer.

Il a été démontré dans cette étude que quatre nsSNPs(G274S), (G255E), (V214G), (G209V) pour le Cd47 et 34 pour le DRP1 ont un risque pathogène élevé et une stabilité réduite, ce qui laisse entendre qu'ils pourraient avoir un effet néfaste sur la structure et/ou la protéine CD47

Il est possible d'utiliser ces nsSNPs pour des analyses complémentaires *in silico* qui se concentrent sur les changements post-traductionnels du CD47 et ses interactions avec le SIRP alpha.

Chapitre VI : Bibliographies

6. VI. Bibliographies :

A

Adams JC. Thrombospondines : Régulateurs multifonctionnels des interactions cellulaires. Ann. Révérend Cell Dev. Biol. 2001; 17:25-51.

Adams JC, Bentley AA, Kvensakul M., Hatherley D., Hohenester E. La rétention dans la matrice extracellulaire de la thrombospondine 1 est contrôlée par sa région C-terminale conservée. J. Cell Sci. 2008; 121 Partie 6:784-795.

Adaniya SM, O-Uchi J, Cypress MW, Kusakari Y, Jhun BS. Posttranslational modifications of mitochondrial fission and fusion proteins in cardiac physiology and pathophysiology. Am. J. Physiol.-Cell Physiol. 2019; 316:C583–C604.

Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. L'invention concerne un procédé et un serveur permettant de prédire des mutations faux-sens dommageables. Méthodes Nat. 2010; 7:248–9.

Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. NEJM. 2018; 379(18):1711-1721.

Ashkenazy H, Abadi S, Martz E, Chay O, Mayrose I, Pupko T, Ben-Tal N. ConSurf 2016: une méthodologie améliorée pour estimer et visualiser la conservation évolutive des macromolécules. Acides nucléiques Res. 2016; 44:W344–50.

Autio KA, Boni V, Humphrey RW, Naing A. Probody therapeutics: An emerging class of therapies designed to enhance on-target effects with reduced off-tumor toxicity for use in immuno-oncology. Clin Cancer Res. 2020; 26:984–9.

Avicé M-N, Rubio M, Sergerie M, Delespesse G, Sarfati M. CD47 ligation selectively inhibits the development of human naive T cells into Th1 effectors. J Immunol. 2000; 165:4624–31.

Azcutia V, Routledge M, Williams MR, Newton G, Frazier WA, Manica A, et al. CD47 plays a critical role in T-cell recruitment by regulation of LFA-1 and VLA-4 integrin adhesive functions. *Mol Biol Cell*. 2013; 24:3358–68.

B

Baenziger NL, Brodie GN, Majerus PW Une protéine sensible à la thrombine des membranes plaquettaires humaines. *Proc. Natl. Acad. Sci. ETATS-UNIS*. 1971 ; 68 : 240-243.

Bailey TL, Elkan C. ParaMEME, a parallel implementation and a web interface for a DNA and protein motif discovery tool. *Comput Appl BIOSci* 1996; 12 : 303–10.

Bald T, Krummel MF, Smyth MJ, Barry KC. The NK cell–cancer cycle: advances and new challenges in NK cell–based immunotherapies. *Nat Immunol* (2020) 21:835–47.

Bamberger ME, Harris ME, McDonald DR, Husemann J, Landreth GE. A cell surface receptor complex for fibrillar β -amyloid mediates microglial activation. *J Neurosci* (2003) 23:2665–74.

Barclay AN, Beyers AD, Birkeland ML, Brown MH, Davis SJ, Somoza, Williams AF, CD47. Dans *The Leucocyte Antigen Factsbook* , Londres, Academic Press, 2e édition, 1997, pp 251-252. ISBN : 9780080535432.

Barclay AN, Brown MH. The SIRP family of receptors and immune regulation. *Nat Rev Immunol*(2006) 6:457–64.

Barclay AN, van den Berg TK. The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRP α) and CD47: Structure, function, and therapeutic target. *Annu Rev Immunol* (2014) 32:25–50.

Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, Kowarsky M, Barkal SA, Zaro BW, et al.. CD24 signalling through macrophage siglec-10 is a target for cancer immunotherapy. *Nature* (2019) 572:392–96.

Barkal AA, Weiskopf K, Kao KS, Gordon SR, Rosental B, Yiu YY, et al.. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy. *Nat Immunol* (2018) 19:76–84.

Bell BM, Kirk ID, Hiltbrunner S, Gabrielsson S, Bultema JJ. Designer exosomes as next-generation cancer immunotherapy. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* (2016) 12:163–9.

Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding fc receptor involvement in inflammatory diseases: From mechanisms to new therapeutic tools. *Front Immunol* (2019) 10:811.

Bhattacharyya S., Marinic TE, Krukovets I., Hoppe G., Stenina OI Régulation post-transcriptionnelle spécifique au type cellulaire de la production de la puissante protéine antiangiogénique et proathérogène thrombospondine-1 par un glucose élevé. *J. Biol. Chimique*. 2008 ; 283 : 5699-5707.

Bouguermouh S, Van VQ, Martel J, Gautier P, Rubio M, Sarfati M. CD47 expression on T cell is a self-control negative regulator of type1 immune response. *J Immunol*(2008)180:8073–82.

Bras M, Yuste VJ, Roue G, Barbier S, Sancho P, Virely C, et al. Drp1 intervient dans la mort cellulaire de type III indépendante de la caspase dans les cellules normales et leucémiques. *Mol Cell Biol*. 2007 ; 27 : 7073–88.

Bratosin D, Tissier J-P, Lapillonne H, Hermine O, de Villemeur TB, Cotoraci C, et al.. A cytometric study of the red blood cells in gaucher disease reveals their abnormal shape that may be involved in increased erythrophagocytosis. *Cytom Part B Clin Cytom* (2011) 80B:28–37.

Bresser K, Logtenberg MEW, Toebes M, Proost N, Sprengers J, Siteur B, et al. . QPCTL regulates macrophage and monocyte abundance and inflammatory signatures in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* (2022) 11.

Brittain JE, Han J, Ataga KI, Orringer EP, Parise LV. Mécanisme d'activation et d'adhésion de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ induite par CD47 dans les réticulocytes falciformes. *J Biol Chem*. 2004 ; 279 : 42393-402.

Brooke G, Holbrook JD, Brown MH, Barclay AN. Human lymphocytes interact directly with CD47 through a novel member of the signal regulatory protein (SIRP) family. *J Immunol* (2004) 173:2562–70.

Brown E, Hooper L, Ho T, Gresham H. Integrin-associated protein : a 50-kD plasma membrane antigen physically and functionally associated with integrins. *J Cell Biol.* 1990 ;111 :2785–94.

Brown EJ, Frazier WA. Integrin-associated protein (CD47) and its ligands. *Trends Cell Biol* (2001) 11:130–5.

Bruce LJ, Ghosh S, King MJ, Layton DM, Mawby WJ, Stewart GW et al. Absence de CD47 dans la protéine 4.2 – sphérocytose héréditaire déficiente chez l’homme : une interaction entre le complexe Rh et le complexe bande 3. *Sang.* 2002 ; 100 : 1878-1885.

Burger P, Hilarius-Stokman P, de Korte D, van den Berg TK, van Bruggen R. CD47 functions as a molecular switch for erythrocyte phagocytosis. *Blood* (2012) 119:5512–21. doi: 10.1182/blood-2011-10-386805 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Burton TR, Gibson SB. The role of bcl-2 family member BNIP3 in cell death and disease: NIPping at the heels of cell death. *Cell Death Differ* (2009) 16:515–23. doi: 10.1038/cdd.2008.185 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

C

Campbell IG, Freemont PS, Foulkes W, Trowsdale J, Un marqueur de tumeur ovarienne présentant une homologie avec le virus de la vaccine contient une région de type IgV et plusieurs domaines transmembranaires . *CancerRés* 1992. Octobre 1 ; 52 (19) :5416–20.

Capriotti E, Fariselli P, Casadio R. I-Mutant2.0 : predicting stability changes upon mutation from the protein sequence or structure. *Nucleic Acids Res.* 2005 Jul 1 ;33(Web Server issue) :W306-10.

Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet* 2002 ; 3 : 285–298.[CrossRef] [PubMed] [Google Scholar]

Cham LB, Torrez Dulgeroff LB, Tal MC, Adomati T, Li F, Bhat H, et al.. Immunotherapeutic blockade of CD47 inhibitory signaling enhances innate and adaptive immune responses to viral infection. *Cell Rep* (2020) 31:107494. doi: 10.1016/j.celrep.2020.03.058 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Chan. D. C, « Fusion and fission : interlinked processes critical for mitochondrial health. » *Annual Review of Genetics*, vol. 46, no. 1, pp. 265-287, 2012.

Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, Myklebust JH, Varghese B, Gill S, et al.. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell* (2010) 142:699–713.

Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, Alizadeh AA, Gentles AJ, Volkmer J, et al.. Calreticulin is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47. *Sci Transl Med*(2010) 2:63ra94–63ra94.

Chao MP, Tang C, Pachynski RK, Chin R, Majeti R, Weissman IL. Extranodal dissemination of non-Hodgkin lymphoma requires CD47 and is inhibited by anti-CD47 antibody therapy. *Blood* (2011) 118:4890–901.

Chen H, Yang Y, Deng Y, Wei F, Zhao Q, Liu Y, et al.. Delivery of CD47 blocker SIRP α -fc by CAR-T cells enhances antitumor efficacy. *J Immunother Cancer*(2022) 10:1–12.

Chen J, Zhong M-C, Guo H, Davidson D, Mishel S, Lu Y, et al.. SLAMF7 is critical for phagocytosis of haematopoietic tumour cells via mac-1 integrin. *Nature*(2017) 544:493–7.

Chen R, Davydov EV, Sirota M, Butte AJ. Non-synonymous synonymous coding SNPs show similar likelihood, effect size of human disease association. *PLoS One* 2010 ; 5 : e13574.

Chen RP, Shinoda K, Rampuria P, Jin F, Zhao C, Yang F, et al.. Bispecific antibodies for immune cell retargeting against cancer. *Expert Opin Biol Ther* (2022) 00:1–18.

Cheng L, Li Y, Zhang SB, Teng XD. Molecular pathology of lung cancer: Key to personalized medicine. *Chin J Pathol* (2012) 41:715–20.

Cho, B., Choi, S. Y., Cho, H. M., Kim, H. J., & Sun, W. (2013). Physiological and pathological significance of dynamin-related protein 1 (drp1)-dependent mitochondrial fission in the nervous system. *Experimental neurobiology*, 22(3), 149–157.

Cho DH, Nakamura T, Fang J, Cieplak P, Godzik A, Gu Z, Lipton SA (2009) S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury. *Science* 324 :102-105.

Choi.Y , et al Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels PLoS One, 7 (10) (2012), p. e46688 . Choi Y. (2012) Un calcul rapide des scores d'alignement de séquences par paires entre une protéine et un ensemble de variantes à locus unique d'une autre protéine . Actes de la conférence ACM sur la bioinformatique, la biologie computationnelle et la biomédecine ACM, Orlando, Floride, pp.

Chow LQM, Gainor JF, Lakhani NJ, Lee KW, Chung HC, Lee J, et al.. A phase I study of ALX148, a CD47 blocker, in combination with standard anticancer antibodies and chemotherapy regimens in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* (2020) 38:3056–6.

Consortium TIH. Une carte d'haplotypes du génome humain. *Nature*. 2005 ; 437 : 1299-1320.

Cooper D, Lindberg FP, Gamble JR, Brown EJ, Vadas MA. Transendothelial migration of neutrophils involves integrin-associated protein (CD47). *Proc Natl Acad Sci*(1995) 92:3978–82.

Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T, et al.. Human natural killer cells: A unique innate immunoregulatory role for the CD56bright subset. *Blood* (2001) 97:3146–51.

Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol* (2019) 10:119.

Cycle (2011) 10:10–2.

D

Demaria O, Cornen S, Daëron M, Morel Y, Medzhitov R, Vivier E. Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature* (2019) 574:45–56.

Demeure CE, Tanaka H, Mateo V, Rubio M, Delespesse G, Sarfati M. CD47 engagement inhibits cytokine production and maturation of human dendritic cells. *J Immunol* (2000) 164:2193–199.

Dheilly E, Moine V, Broyer L, Salgado-Pires S, Johnson Z, Papaioannou A, et al.. Selective blockade of the ubiquitous checkpoint receptor CD47 is enabled by dual-targeting bispecific antibodies. *Mol Ther* (2017) 25:523–33.

Doyen V., Rubio M., Braun D., Nakajima T., Abe J., Saito H., Delespesse G., Sarfati M. La thrombospondine 1 est un régulateur autocrine négatif de l'activation des cellules dendritiques humaines. *J. Exp. Méd.* 2003 ; 198 : 1277-1283.

Du K, Li Y, Liu J, Chen W, Wei Z, Luo Y, et al.. A bispecific antibody targeting GPC3 and CD47 induced enhanced antitumor efficacy against dual antigen-expressing HCC. *Mol Ther* (2021) 29:1572–84.

E

Engelbertsen D, Autio A, Verwilligen RAF, Depuydt MAC, Newton G, Rattik S, et al.. Increased lymphocyte activation and atherosclerosis in CD47-deficient mice. *Sci Rep* (2019) 9:10608.

F

Fenalti G, Villanueva N, Griffith M, Pagarigan B, Lakkaraju SK, Huang RYC, et al.. Structure of the human marker of self 5-transmembrane receptor CD47. *Nat Commun* (2021) 12:5218.

Feng M, Jiang W, Kim BYS, Zhang CC, Fu Y-X, Weissman IL. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* (2019) 19:568–86.

Feng R, Zhao H, Xu J, Shen C. CD47: The next checkpoint target for cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* (2020) 152:103014. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103014

Feng R, Zhao H, Xu J, Shen C. CD47: the next checkpoint target for cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* (2020) 152:103014.

Feng R, Zhao H, Xu J, Shen C. CD47: The next checkpoint target for cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* (2020) 152:103014.

Ferlin W, Masternak K, Shang L. Selective CD47 targeting with a bispecific antibody. *Cancer Immunol Immunother* (2021) 70:1161–2.

Ferrari D, Gorini S, Callegari G, la Sala A. Shaping immune responses through the activation of dendritic cells' P2 receptors. *Purinergic Signal* (2007) 3:99–107.

Fisher B. Biological research in the evolution of cancer surgery: A personal perspective. *Cancer Res*(2008) 68:10007–20.

Floden AM, Combs CK. Microglia demonstrate age-dependent interaction with amyloid- β fibrils. *J Alzheimer's Dis* (2011) 25:279–93.

Foppoli M, Ferreri AJM. Gamma-delta t-cell lymphomas. *Eur J Haematol* (2015) 94:206–18. d

Fordham JB, Hua J., Morwood SR, Schewitz-Bowers LP, Copland DA, Dick AD, Nicholson LB
Conditionnement environnemental dans le contrôle de la production de thrombospondine-1 des macrophages. *Sci. Rapport* 2012 ; 2 : 512.

Ford MG, Jenni S, Nunnari J (2011) The crystal structure of dynamin. *Nature* 477 :561-566.

Fröhlich C, Grabiger S, Schwefel D. Faelber K, Rosenbaum E, Mears J, Rocks O, Daumke O (2013)
Structural insights into oligomerization and mitochondrial remodelling of dynamin 1-like protein. *EMBO J* 32 :1280-1292.

G

Gao L, Chen K, Gao Q, Wang X, Sun J, Yang Y-G. CD47 deficiency in tumor stroma promotes tumor progression by enhancing angiogenesis. *Oncotarget*(2017) 8:22406–13.

H

Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: Active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* (2007) 10:1387–94.

Hatherley D, Graham SC, Turner J, Harlos K, Stuart DI, Barclay AN. Paired receptor specificity explained by structures of signal regulatory proteins alone and complexed with CD47. *Mol Cell* (2008) 31:266–77.

Hanwen Zhang, H., Ye, Y., & Li, W. (2020). Perspectives of Molecular Therapy-Targeted Mitochondrial Fission in Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Research International*, 2020, 1-7.

Hayat SMG, Bianconi V, Pirro M, Jaafari MR, Hatamipour M, Sahebkar A. CD47: Role in the immune system and application to cancer therapy. *Cell Oncol*(2020) 43:19–30.

Hu T., Liu H., Liang Z., Wang F., Zhou C., Zheng X., Zhang Y., Song Y., Hu J., He X., et al. Tumor-intrinsic CD47 signal regulates glycolysis and promotes colorectal cancer cell growth and metastasis. *Theranostics*. 2020;10:4056–4072.

Huang L, Zhang Y, Li Y, Meng F, Li H, Zhang H, et al.. Time-programmed delivery of sorafenib and anti-CD47 antibody via a double-Layer-Gel matrix for postsurgical treatment of breast cancer. *Nano-Micro Lett*(2021) 13:141.

Huang Y, Liu Z, Cao BB, Qiu YH, Peng YP. Treg cells protect dopaminergic neurons against MPP + neurotoxicity via CD47-SIRPA interaction. *Cell Physiol Biochem* (2017) 41:1240–54.

Hu . C , Y. Huang, and L. Li, « Drp1-dependent mitochondrial fission plays critical roles in physiological and pathological progresses in mammals, » *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 1, p. 144, 2017.

I :

Ingram JR, Blomberg OS, Sockolosky JT, Ali L, Schmidt FI, Pishesha N, et al.. Localized CD47 blockade enhances immunotherapy for murine melanoma. *Proc Natl Acad Sci* (2017) 114:201710776

Inoue-Yamauchi A, Oda H. L'épuisement du facteur de fission mitochondrial DRP1 provoque une apoptose accrue dans les cellules cancéreuses du côlon humain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 ; 421 (1) :81-85.

Isenberg JS, Annis DS, Pendrak ML, Ptaszynska M, Frazier WA, Mosher DF, et al.. Differential interactions of thrombospondin-1, -2, and -4 with CD47 and effects on cGMP signaling and ischemic injury responses. *J Biol Chem* (2009) 284:1116–25.

Isenberg JS, Ridnour LA, Dimitry J, Frazier WA, Wink DA, Roberts DD. Le CD47 est nécessaire à l'inhibition des réponses des cellules vasculaires stimulées par l'oxyde nitrique par la thrombospondine-1 . *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 26069-26080.

Isenberg JS, Romeo MJ, Abu-Asab M, Tsokos M, Oldenborg A, Pappan L, Wink DA, Frazier WA, Roberts DD. Augmenter la survie des tissus ischémiques en ciblant CD47 . *Circ Res* 2007 ; 100 (5) : 712-720.

J

Jaiswal S, Chao MP, Majeti R, Weissman IL. Macrophages as mediators of tumor immunosurveillance. *Trends Immunol* (2010) 31:212–9.

Jaiswal S, Jamieson CHM, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, et al.. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell* (2009) 138:271–85.

Jaiswal S., Jamieson C.H., Pang W.W., Park C.Y., Chao M.P., Majeti R., Traver D., Van Rooijen N., Weissman I.L., Park C.Y. CD47 Is Upregulated on Circulating Hematopoietic Stem Cells and Leukemia Cells to Avoid Phagocytosis. *Cell*. 2009;138:271–285.

Jalil AR, Andrechak JC, Discher DE. Macrophage checkpoint blockade: results from initial clinical trials, binding analyses, and CD47-SIRP α structure–function. *Antib Ther* (2020) 3:80–94.

Jeanne A, Sarazin T, Charlé M, Moali C, Fichel C, Boulagnon-Rombi C, et al.. Targeting ovarian carcinoma with TSP-1:CD47 antagonist TAX2 activates anti-tumor immunity. *Cancers (Basel)* (2021) 13:5019.

K

Kale, A., Rogers, N. M., & Ghimire, K. (2021). Thrombospondin-1 CD47 Signalling : From Mechanisms to Medicine. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(8), 4062.

Kaur S, Cicalese KV, Banerjee R, Roberts DD. Preclinical and clinical development of therapeutic antibodies targeting functions of CD47 in the tumor microenvironment. *Antib Ther* (2020) 3:179–92.

Kaur, S., Isenberg, J. S., & Roberts, D. D. (2021). CD47 (Cluster of Differentiation 47). *Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology*, 25(2), 83–102.

Kaur S, Martin-Manso G, Pendrak ML, Garfield SH, Isenberg JS, Roberts DD. La thrombospondine-1 inhibe la signalisation du récepteur VEGF-2 en perturbant son association avec CD47. *J Biol Chem*. 2010 ; 285 : 38923-38932.

Kaur S, Roberts DD. CD47 applies the brakes to angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-2. *Cell*

Kaur S, Saldana AC, Elkahlon AG, Petersen JD, Arakelyan A, Singh SP, et al.. CD47 interactions with exportin-1 limit the targeting of m7G-modified RNAs to extracellular vesicles. *J Cell Commun Signal* (2021).

Kharitononkov A, Chen Z, Sures I, Wang H, Schilling J, Ullrich A. Une famille de protéines qui inhibent la signalisation via les récepteurs de la tyrosine kinase. *Nature*. 1997 ; 386 : 181-186.

Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. *N Engl J Med* (2010) 363:2434–43.

Kim TM, Lakhani N, Gainor J, Kamdar M, Fanning P, Squifflet P, et al.. ALX148, a CD47 blocker, in combination with rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Blood* (2020) 136:13–4.

Koenigsnecht J, Landreth G. Phagocytose microgiale de la β -amyloïde fibrillaire par un mécanisme dépendant de l'intégrine β 1. *J Neurosci*. 2004 ; 24 : 9838-46.

Kobayashi N, Karisola P, Peña-Cruz V, Dorfman DM, Jinushi M, Umetsu SE, et al.. TIM-1 and TIM-4 glycoproteins bind phosphatidylserine and mediate uptake of apoptotic cells. *Immunity* (2007) 27:927–40.

Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, Civelek M, Lusic AJ, Miller CL, et al.. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis. *Nature*(2016) 536:86–90.

Kruglyak, L. et Nickerson, DA 2001. La variation est le piment de la vie. *Nat. Genet.* 27 : 234-236.

Kumar R., Mickael C., Kassa B., Sanders L., Hernandez-Saavedra D., Koyanagi DE, Kumar S., Pugliese SC, Thomas S., McClendon J. et al. La thrombospondine-1 dérivée des macrophages interstitiels contribue à l'hypertension pulmonaire induite par l'hypoxie. *Cardiovasculaire. Rés.* 2020 ; 116 : 2021-2030.

Kusakari S, Ohnishi H, Jin F-J, Kaneko Y, Murata T, Murata Y, et al.. Trans-endocytosis of CD47 and SHPS-1 and its role in regulation of the CD47-SHPS-1 system. *J Cell Sci* (2008) 121:1213–23.

L

Labrousse-Arias D., Castillo-Gonzalez R., Rogers NM, Torres-Capelli M., Barreira B., Aragonés J., Cogolludo A., Isenberg JS, Calzada MJ HIF-2alpha-mediated induction of pulmonary thrombospondin-1 contribue au remodelage vasculaire et à la vasoconstriction induits par l'hypoxie. *Cardiovasculaire. Rés.* 2016 ; 109 : 115-130.

Lamy L, Ticchioni M, Rouquette-Jazdanian AK, Samson M, Deckert M, Greenberg AH, et al.. CD47 and the 19 kDa interacting protein-3 (BNIP3) in T cell apoptosis. *J Biol Chem* (2003) 278:23915–21.

Latour S, Tanaka H, Demeure C, Mateo V, Rubio M, Brown EJ, et al.. Bidirectional negative regulation of human T and dendritic cells by CD47 and its cognate receptor signal-regulator protein- α : Down-regulation of IL-12 responsiveness and inhibition of dendritic cell activation. *J Immunol* (2001) 167:2547–54.

Leclair P, Kim MJ, Lim CJ. Peptide analogues PKHB1 and 4N1K induce cell death through CD47-independent mechanisms. *Cancer Sci* (2020) 111:1028–30.

Leclair P, Lim CJ. CD47-independent effects mediated by the TSP-derived 4N1K peptide. *PLoS One*(2014) 9:e98358.

Lee N, Shin JU, Jin S, Yun KN, Kim JY, Park CO, et al.. Upregulation of CD47 in regulatory T cells in atopic dermatitis. *Yonsei Med J* (2016) 57:1435.

Lee Y-T, Ko E-J, Lee Y, Lee Y-N, Bian Z, Liu Y, et al.. CD47 plays a role as a negative regulator in inducing protective immune responses to vaccination against influenza virus. *J Virol* (2016) 90:6746–58.

Lima AR, Santos L, Correia M, Soares P, Sobrinho-Simões M, Melo M, Máximo V. Dynamin-Related Protein 1 at the Crossroads of Cancer. *Genes (Basel)*. 2018 Feb 21 ;9(2) :115.

Lindberg FP, Gresham HD, Schwarz E, Brown EJ. Molecular cloning of integrin-associated protein: An immunoglobulin family member with multiple membrane-spanning domains implicated in $\alpha(v)\beta3$ - dependent ligand binding. *J Cell Biol* (1993) 123:485–96.

Liu J, Wang L, Zhao F, Tseng S, Narayanan C, Shura L, et al.. Pre-clinical development of a humanized anti-CD47 antibody with anti-cancer therapeutic potential. *PLoS One* (2015) 10:e0137345.

Liang X.; Dang S. Mitochondrial Dynamics Related Genes-MFN1, MFN2 and DRP1 Polymorphisms are Associated with Risk of Lung Cancer. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2021, 14, 695–703. 10.2147/PGPM.S314860.

Liu J, Xavy S, Mihardja S, Chen S, Sompalli K, Feng D, et al.. Targeting macrophage checkpoint inhibitor SIRP α for anticancer therapy. *JCI Insight* (2020).

Liu L., Zhang L., Yang L., Li H., Li R., Yu J., Yang L., Wei F., Yan C., Sun Q., et al. Anti-CD47 Antibody As a Targeted Therapeutic Agent for Human Lung Cancer and Cancer Stem Cells. *Front. Immunol.* 2017;8:404.

Liu X, Pu Y, Cron K, Deng L, Kline J, Frazier WA, et al.. CD47 blockade triggers T cell-mediated destruction of immunogenic tumors. *Nat Med* (2015) 21:1209–15.

Liu Y, Merlin D, Burst SL, Pochet M, Madara JL, Parkos CA. The role of CD47 in neutrophil transmigration. *J Biol Chem* (2001) 276:40156–66.

Liu Y, O'Connor MB, Mandell KJ, Zen K, Ullrich A, Bühring H-J, et al.. Peptide-mediated inhibition of neutrophil transmigration by blocking CD47 interactions with signal regulatory protein α . *J Immunol* (2004) 172:2578–85.

Li, X., and Gould, S. J. (2003) The dynamin-like GTPase DLP1 is essential for peroxisome Division and is recruited to peroxisomes in part by PEX11. *J. Biol. Chem.* 278, 17012–17020 .

Liu X, Kwon H, Li Z, Fu YX. Is CD47 an innate immune checkpoint for tumor evasion ? *J Hematol Oncol* 2017 ;10(1) :12.

Liza Teresa Rozario, Tanima Sharker, Tasnin Akter Nila, *In silico* analysis of deleterious SNPs Of human MTUS1 gene and their impacts on subsequent protein structure and function, 2021, PLOS ONE.

Logtenberg MEW, Jansen JHM, Raaben M, Toebes M, Franke K, Brandsma AM, et al.. Glutaminyl cyclase is an enzymatic modifier of the CD47- SIRP α axis and a target for cancer immunotherapy. *Nat Med* (2019) 25:612–19. doi: 10.1038/s41591-019-0356-z [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Logtenberg, MEW, Scheeren, FA et Schumacher, TN (2020). Le point de contrôle immunitaire CD47-Sirp α . *Immunité* 52 (5), 742-752.

Losón O. C, Z. Song, H. Chen, and D. C. Chan, « F1t1, Mif, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission, *Molecular Biology of the Cell*, vol. 24, no. 5, pp. 659-667, 2013.

López-Ferrando, V. ; Gazzo, A. ; de la Cruz, X. ; Orozco, M. ; Gelpí, JL PMut : Un outil Web pour l'annotation de variantes pathologiques sur les protéines, mise à jour 2017. *Acides nucléiques Res.* 2017, 45, W222-W228 .

Low P, Waugh S, Zinke K, Drenckhahn D. The role of hemoglobin denaturation and band 3 clustering in red blood cell aging. *Science* (80-) (1985) 227:531–3.

M

Ma L, Zhu M, Gai J, Li G, Chang Q, Qiao P, et al.. Preclinical development of a novel CD47 nanobody with less toxicity and enhanced anti-cancer therapeutic potential. *J Nanobiotechnol* (2020) 18:12.

Manna PP, Dimitry J, Oldenborg PA, Frazier WA. CD47 augmente l'apoptose médiée par fas/CD95. *J Biol Chem.* 2005 ; 280 : 29637-29644.

Manna PP, Frazier WA. Le mécanisme de destruction des cellules T dépendante de CD47 : inhibition hétérotrimérique de la protéine kinase a dépendante de Gi. *J Immunol.* 2003 ; 170 : 3544-3553.

Massuger LF, Claessens RA, Kenemans P, Verheijen RH, Boerman OC, Meeuwis AP, Schijf CP, Buijs WC, Hanselaar TG, Corstens FH, Cinétique et biodistribution en relation avec la détection de tumeurs avec OV-TL 3 F(ab' marqué au ¹¹¹In)2 chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire . *Nucl Med Commun* 1991. Juillet ; 12 (7) : 593-609.

Mateo V, Brown EJ, Biron G, Rubio M, Fischer A, Le Deist F, et al.. Mechanisms of CD47-induced caspase-independent cell death in normal and leukemic cells: Link between phosphatidylserine exposure and cytoskeleton organization. *Blood* (2002) 100:2882–90.

Mateo V, Lagneaux L, Bron D, Biron G, Armant M, Delespesse G, et al.. CD47 ligation induit caspase-indépendant cell death in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med* (1999) 5:1277–84.

Matlung HL, Szilagyi K, Barclay NA, van den Berg TK. L'axe de signalisation CD47-SIRP α comme point de contrôle immunitaire inné dans le cancer. *Immunol. Rév.* 2017 ;276(1) :145-164.

Maute R, Xu J, Weissman IL. CD47–SIRP α -targeted therapeutics: Status and prospects. *Immuno-Oncology Technol* (2022) 13:100070.

Ma Y, Wang L, Jia R. Le rôle de la dynamique mitochondriale dans les cancers humains. *Suis J Cancer Rés.* 2020 ; 10 (5) : 1278-1293.

McMichael EL, Courtney NB, Duggan MC, Wesolowski R, Quiroga D, Kondadasula SV, et al.. Activation of the FcγR3a on human natural killer cells leads to increased expression of functional interleukin-21 receptor. *Oncoimmunology* (2017) 6:e1312045.

Mehta A, Harb W, Xu C, Meng Y, Lee L, Yuan V, et al.. Lenzoparlimab, a differentiated anti-CD47 antibody in combination with rituximab in relapsed and refractory non-hodgkin's lymphoma: Initial clinical results. *Blood*(2021) 138:3542–2.

Meng Z, Wang Z, Guo B, Cao W, Shen H. TJC4, a differentiated anti-CD47 antibody with novel epitope and RBC sparing properties. *Blood* (2019) 134:4063–3.

Mentlik James A, Cohen AD, Campbell KS. Combination immune therapies to enhance anti-tumor responses by NK cells. *Front Immunol* (2013) 4:481.

Miller TW, Amason JD, Garcin ED, Lamy L, Dranchak PK, Macarthur R, et al.. Quantitative high-throughput screening assays for the discovery and development of SIRPα-CD47 interaction inhibitors. (2019) 14:e0218897.

Miller TW, Isenberg JS, Shih HB, Wang Y, Roberts DD. L'amyloïde-b inhibe la signalisation sans cgmp de manière dépendante du cd36 et du cd47. *PLoS Un.* 2010 ; 5 : 1–10.

M. Manickam, et al. *In silico* identification of genetic variants in glucocerebrosidase (GBA) gene involved in Gaucher's disease using multiple software tools *Front.Genet.*, 5 (2014) .

Mulate Zerihun,Surya Sukumaran andNir Qvit . The Drp1-Mediated Mitochondrial Fission Protein Interactome as an Emerging Core Player in Mitochondrial Dynamics and Cardiovascular Disease Therapy , *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(6), 5785

Murakami Y, Tian L, Voss OH, Margulies DH, Krzewski K, Coligan JE. CD300b regulates the phagocytosis of apoptotic cells via phosphatidylserine recognition. *Cell Death Differ* (2014) 21:1746–57.

N

Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* 2006 ; 314 : 1930–1933. [CrossRef][PubMed] [Google Scholar]

Nath PR, Gangaplara A, Pal-Nath D, Mandal A, Maric D, Sipes JM, et al.. CD47 expression in natural killer cells regulates homeostasis and modulates immune response to lymphocytic choriomeningitis virus. *Front Immunol* (2018) 9:2985. doi: 10.3389/fimmu.2018.02985

Nath PR, Pal-Nath D, Mandal A, Cam MC, Schwartz AL, Roberts DD. Natural killer cell recruitment and activation are regulated by cd47 expression in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res* (2019) 7:1547–61. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0367

Németh T, Futosi K, Szabó M, Aradi P, Saito T, Mócsai A, et al.. Importance of fc receptor γ -chain ITAM tyrosines in neutrophil activation and in vivo autoimmune arthritis. *Front Immunol* (2019) 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00252

Ng P.C. and Henikoff,S. (2001) Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res.*, 11, 863–874.

Ng P.C. and Henikoff,S. (2002) Accounting for human polymorphisms predicted to affect protein function. *Genome Res.*, 12, 436–446.

Ng P.C. Steven Henikoff, SIFT : predicting amino acid changes that affect protein function, *Nucleic Acids Research*, Volume 31, Issue 13, 1 July 2003, Pages 3812–3814 .

Nguyen K, Puthenveetil R, Vinogradova O. Investigation of the adaptor protein PLIC-2 in multiple pathways. *Biochem Biophys Rep* (2017) 9:341–8. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.01.013

Ni K, Luo T, Culbert A, Kaufmann M, Jiang X, Lin W. Nanoscale metal–organic framework Co-delivers TLR-7 agonists and anti-CD47 antibodies to modulate macrophages and orchestrate cancer immunotherapy. *J Am Chem Soc* (2020) 142:12579–84. doi: 10.1021/jacs.0c05039

Nilsson A, Oldenborg P-A. CD47 promotes both phosphatidylserine-independent and phosphatidylserine-dependent phagocytosis of apoptotic murine thymocytes by non-activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* (2009) 387:58–63. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.121]

Nunnari, J., and A. Suomalainen. 2012. Mitochondria : in sickness and in health. *Cell*. 148 :1145–1159.

O

Okamoto K, Shaw JM (2005) Mitochondrial morphology and dynamics in yeast and multicellular eukaryotes. *Annu Rev Genet* 39 :503-536.

Oldenborg P-A. CD47 : a cell surface glycoprotein which regulates multiple functions of hematopoietic cells in health and disease. *ISRN Hematol*. 2013 ;2013 :1–19.

Oldenborg, PA et coll. Rôle du CD47 comme marqueur du soi sur les globules rouges. *Sciences* 288 , 2051-2054 (2000).

Oldenborg P-A. Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science* (80-) (2000) 288 :2051–4. Doi : 10.1126/science.288.5473.2051

Oldenborg PA, Zheleznyak A, Fang YF, Lagenaur CF, Gresham HD, Lindberg FP. Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science*. 2000 ;288 :2051-4.

Olsson M, Oldenborg PA. CD47 on experimentally senescent murine RBCs inhibits phagocytosis following fcy receptor-mediated but not scavenger receptor-mediated recognition by macrophages. *Blood* (2008) 112:4259–67.

Orazizadeh M, Lee HS, Groenendijk B, Sadler SJM, Wright MO, Lindberg FP et al. CD47 s’associe à l’intégrine alpha 5 et régule les réponses des chondrocytes articulaires humains à la stimulation mécanique dans un modèle in vitro. *Arthrite Res Ther*. 2008 ;10.

Oronsky B, Scicinski J, Cabrales P, Minchinton A. RRx-001, an epigenetic-based radio- and chemosensitizer, has vascular normalizing effects on SCCVII and U87 tumors. *Clin Epigenet* (2016) 8 :53. Doi : 10.1186/s13148-016-0220-7

Ortiz-Sandoval C. G , S. C. Hughes, J. B. Daks, and T. Simmen, « Interaction with the effector dynamin-related. Protein 1 (Drp1) is an ancient function of Rab32 subfamily. *Proteins, Cell Logist*, vol. 4, no. 4, p. 986399, 2014.

Otera, H., N. Ishihara, and K. Mihara. 2013. New insights into the function and regulation of mitochondrial fission. *Biochim Biophys Acta*. 1833 :1256–1268 .

P

Park S-Y, Jung M-Y, Kim H-J, Lee S-J, Kim S-Y, Lee B-H, et al.. Rapid cell corpse clearance by stabilin-2, a membrane phosphatidylserine receptor. *Cell Death Differ*(2008) 15:192–201. doi: 10.1038/sj.cdd.4402242

Parkos CA, Colgan SP, Liang TW, Nusrat A, Bacarra AE, Carnes DK, et al.. CD47 mediates post-adhesive events required for neutrophil migration across polarized intestinal epithelia. *J Cell Biol* (1996) 132:437–50. doi: 10.1083/jcb.132.3.437

Petrova PS, Viller NN, Wong M, Pang X, Lin GHY, Dodge K, et al.. TTI-621 (SIRP α Fc): A CD47-blocking innate immune checkpoint inhibitor with broad antitumor activity and minimal erythrocyte binding. *Clin Cancer Res* (2017) 23:1068–79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1700

Piccio L, Vermi W, Boles KS, Fuchs A, Strader CA, Facchetti F, et al.. Adhesion of human T cells to antigen-presenting cells through SIRP β 2-CD47 interaction costimulates T-cell proliferation. *Blood* (2005) 105:2421–7. doi: 10.1182/blood-2004-07-2823

Pierson B, Gupta K, Hu W, Miller J. Human natural killer cell expansion is regulated by thrombospondin- mediated activation of transforming growth factor-beta 1 and independent accessory cell-derived contact and soluble factors. *Blood* (1996) 87:180–9. doi: 10.1182/blood.V87.1.180.bloodjournal871180

Poels LG, Peters D, van Megen Y, Vooijs GP, Verheyen RN, Willemsen A, et al.. Monoclonal antibody against human ovarian tumor-associated antigens. *J Natl Cancer Inst* (1986) 76:781–91.

Przewoznik M, Hömberg N, Naujoks M, Pözl J, Münchmeier N, Brenner CD, et al.. Recruitment of natural killer cells in advanced stages of endogenously arising b-cell lymphoma. *J Immunother* (2012) 35:217–22. doi: 10.1097/CJI.0b013e318247440a

Q

Qi J, Li J, Jiang B, Jiang B, Liu H, Cao X, et al.. A phase I/IIa study of lemparlimab, a monoclonal antibody targeting CD47, in patients with relapsed and/or refractory acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS): Initial phase I results. *Blood* (2020) 136:30–1. doi: 10.1182/blood-2020-134391

R

Raghav D, Sharma V, Agarwal SM. Enquête structurale sur les SNP délétères non synonymes du gène EGFR. *Sci interdisciplinaire*. 2013 ; 5 :60-68.

Rehman J, Zhang HJ, Toth PT, Zhang Y, Marsboom G, Hong Z, Salgia R, Husain AN, Wietholt C, Archer SL. L'inhibition de la fission mitochondriale empêche la progression du cycle cellulaire dans le cancer du poumon. *Faseb j*. 2012 ; 26 (5) :2175-2186.

Ramensky, V., Bork, P., Sunyaev, S., 2002. Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Res*. 30, 3894–3900

Reich, DE, Gabriel, SB et Altshuler, D. 2003. Qualité et exhaustivité des bases de données SNP. *Nat. Genet*. 33 : 457-458.

Reinhold, MI et coll. Expression in vivo de formes alternativement épissées de protéine associée à l'intégrine (CD47). *J. Cell Sci*. 108 , 3419-3425 (1995).

Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* (80-) (2018) 359 :1350–5. Doi : 10.1126/science.aar4060

Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Llamas-Velasco M, Cibrian D, Trigo-Torres L, Vara A, et al.. Thrombospondin-1/CD47 interaction regulates Th17 and treg differentiation in psoriasis. *Front Immunol* (2019) 10 :1268. Doi : 10.3389/fimmu.2019.01268

Rogers NM, Sharifi-Sanjani M., Yao M., Ghimire K., Bienes-Martinez R., Mutchler SM, Knupp HE, Baust J., Novelli EM, Ross M. et al. La signalisation TSP1-CD47 est régulée positivement dans l'hypertension pulmonaire clinique et contribue à la vasculopathie artérielle pulmonaire et au dysfonctionnement. *Cardiovasculaire. Rés.* 2017 ; 113 : 15-29.

Rogers NM, Thomson AW, Isenberg JS L'activation du CD47 parenchymateux favorise les lésions d'ischémie-reperfusion rénale. *Conférence. Soc. Néphrol.* 2012 ; 23 : 1538-1550.

Roue G, Bitton N, Yuste VJ, Montange T, Rubio M, Dessauge F et al. Dysfonctionnement mitochondrial dans la mort cellulaire indépendante de la caspase médiée par CD47 : production de ROS en l'absence de libération de cytochrome c et d'AIF. *Biochimie.* 2003 ; 85 : 741–6.

Russ A, Hua AB, Montfort WR, Rahman B, Riaz IB, Khalid MU, et al.. Blocking “don't eat me” signal of CD47-SIRP α in hematological malignancies, an in-depth review. *Blood Rev* (2018) 32 :480–89. Doi : 10.1016/j.blre.2018.04.005

S

Sallman DA, Asch AS, Al Malki MM, Lee DJ, Donnellan WB, Marcucci G, et al.. The first-in-Class anti-CD47 antibody magrolimab (5F9) in combination with azacitidine is effective in MDS and AML patients: Ongoing phase 1b results. *Blood* (2019) 134:569–9. doi: 10.1182/blood-2019-126271

Samangouci. P, G. E. Crespo-Avilan, H. Cabrera-Fuentes et al., « MiD49 and MiD51 : new mediators of mitochondrial fission and novel targets for cardioprotection, *Cond Med*, vol. 1, no. 5, pp. 239-246, 2018.

Sarfati M, Fortin G, Raymond M, Susin S. CD47 in the immune response: Role of thrombospondin and SIRP- α reverse signaling. *Curr Drug Targets* (2008) 9:842–50. doi: 10.2174/138945008785909310

[

Shinohara M, Ohyama N, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Ishikawa O et al. Régulation CD47 de la propagation et de la migration des cellules épithéliales, et sa transduction du signal. *Cancer Sci.* 2006 ; 97 : 889-895.

Shi R, Chai Y, Duan X, Bi X, Huang Q, Wang Q, et al.. The identification of a CD47-blocking “hotspot” and design of a CD47/PD-L1 dual-specific antibody with limited hemagglutination. *Signal Transduct Target Ther*(2020) 5:16. doi: 10.1038/s41392-020-0121-2

Sick E, Jeanne A, Schneider C, Dedieu S, Takeda K, Martiny L. Mise à jour CD47 : un acteur multiforme du microenvironnement tumoral d'intérêt thérapeutique potentiel. *Fr. J Pharmacol.* 2012 ; 167 : 1415-1430 .

Simhadri VR, Andersen JF, Calvo E, Choi S-C, Coligan JE, Borrego F. Human CD300a binds to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine, and modulates the phagocytosis of dead cells. *Blood* (2012) 119:2799–809. doi: 10.1182/blood-2011-08-372425

Smirnova, E., Griparic, L., Shurland, D. L., and van der Bliek, A. M. (2001) Dynamin-related Protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Mol Biol Cell* 12, 2245–56 .

Stefanidakis M, Newton G, Lee WY, Parkos CA, Lusinskas FW. Endothelial CD47 interaction with SIRP γ is required for human T-cell transendothelial migration under shear flow conditions in vitro . *Blood* (2008) 112:1280–9. doi: 10.1182/blood-2008-01-134429

Stenina-Adognravi O. Invoquer le pouvoir des thrombospondines : régulation de l'expression des thrombospondines. *Matrice Biol.* 2014 ; 37 : 69-82.

Stephens, JC, Schneider, JA, Tanguay, DA, Choi, J., Acharya, T., Stanley, SE, Jiang, R., Messer, CJ, Chew, A., Han, JH et coll. 2001. Variation des haplotypes et déséquilibre de liaison dans 313 gènes humains. *Sciences* 293 : 489-493.

Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al.. A review of gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* (2017) 18:441. doi: 10.3390/ijms18020441

Stormo GD. Consensus patterns in DNA. *Meth Enzymol*1990; 183 : 211–21.

T

Tennesen JA, Bigham AW, O'Connor TD, Fu W, Kenny EE, Gravel S, McGee S, Do R, Liu X, Jun G, Kang HM, Jordan D, Leal SM et al. Évolution et impact fonctionnel d'une variation de codage rare issue du séquençage profond des exomes humains. *Science*. 2012 ; 337 : 64-69.

Thomas PD, Campbell MJ, Kejariwal A, et al. PANTHER : a library of protein families and subfamilies indexed by function. *Genome Res*. 2003 ;13(9) :2129-2141.

Ticchioni M, Deckert M, Mary F, Bernard G, Brown EJ, Bernard A. Integrin-associated protein (CD47) is a comitogenic molecule on CD3-activated human T cells. *J Immunol* (1997) 158:677–84.

Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science* (80) (2020) 367:eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182

Tsai RK, Discher DE. Inhibition of “self” engulfment through deactivation of myosin-II at the phagocytic synapse between human cells. *J Cell Biol* (2008) 180:989–1003. doi: 10.1083/jcb.200708043

Tulasne D, Judd BA, Johansen M, Asazuma N, Best D, Brown EJ, et al.. C-terminal peptide of thrombospondin-1 induces platelet aggregation through the fc receptor γ -chain-associated signaling pathway and by agglutination. *Blood* (2001) 98:3346–52. doi: 10.1182/blood.V98.12.3346

V

V. M. Ingram, « A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin », *Nature*, vol. 178, octobre 1956, p. 792–794 (ISSN 0028-0836, PMID 13 (lire en ligne [archive], consulté le 1er juin 2016 ,13369537

Van Beek EM, Cochrane F, Barclay AN, van den Berg TK. Signal regulatory proteins in the immune system. *J Immunol* (2005) 175 :7781–7. Doi : 10.4049/jimmunol.175.12.7781

Van den Berg TK, Valerius T. Myeloid immune-checkpoint inhibition enters the clinical stage. *Nat Rev Clin Oncol* 2019 ;16(5) :275_6 .

Van VQ, Darwiche J, Raymond M, Lesage S, Bouguermouh S, Rubio M, et al.. Cutting edge : CD47 controls the In vivo proliferation and homeostasis of peripheral CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cells that express CD103. *J Immunol* (2008) 181 :5204–208. Doi : 10.4049/jimmunol.181.8.5204

Van VQ, Lesage S, Bouguermouh S, Gautier P, Rubio M, Levesque M, et al.. Expression of the self-marker CD47 on dendritic cells governs their trafficking to secondary lymphoid organs. *EMBO J* (2006) 25 :5560–8. Doi : 10.1038/sj.emboj.7601415

Van VQ, Raymond M, Baba N, Rubio M, Wakahara K, Susin SA, et al.. CD47 high expression on CD4 effectors identifies functional long-lived memory T cell progenitors. *J Immunol* (2012) 188 :4249–255. Doi : 10.4049/jimmunol.1102702

Veillette A, Chen J. SIRP α –CD47 immune checkpoint blockade in anticancer t

Herapy. *Trends Immunol* (2018) 39 :173–84. Doi : 10.1016/j.it.2017.12.005

Veillette A., Thibaudeau E., Latour S. Expression élevée du récepteur inhibiteur SHPS-1 et son association avec la protéine-tyrosine phosphatase SHP-1 dans les macrophages. *J Biol Chem.* 1998 ; 273 : 22719-22728.

Velliquette RW, Aeschlimann J, Kirkegaard J, Shakarian G, Lomas-Francis C, Westhoff CM. Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing. *Transfusion* (2019) 59 :730–7. Doi : 10.1111/trf.15033

Venkata Subbiah, H., Ramesh Babu, P. & Subbiah, U. *In silico* analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphisms of human DEFB1 gene. *Egypt J Med Hum Genet* 21, 66 (2020).

Vernon-Wilson EF, Kee WJ, Willis AC, Barclay AN, Simmons DL, Brown MH. CD47 is a ligand for rat macrophage membrane signal regulatory protein SIRP (OX41) and human SIRP α 1. *Eur J Immunol* (2000) 30 :2130–7. Doi : 10.1002/1521-4141(2000)30 :8<2130 ::AID-IMMU2130>3.0.CO ;2-8

Von Roemeling CA, Wang Y, Qie Y, Yuan H, Zhao H, Liu X, et al.. Therapeutic modulation of phagocytosis in glioblastoma can activate both innate and adaptive antitumour immunity. *Nat Commun* (2020) 11 :1–12.

Vyas B, Bhowmik R, Akhter M, Ahmad FJ. Identification, analysis of deleterious SNPs of the human GSR gene and their effects on the structure and functions of associated proteins and other diseases. *Sci Rep.* 2022 ;12(1) :5474. Published 2022 Mar 31.

W

Wang H, Sun Y, Zhou X, Chen C, Jiao L, Li W, et al.. CD47/SIRP α blocking peptide identification and synergistic effect with irradiation for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* (2020) 8:1–13.

Wang Q, Onuma K, Liu C, Wong H, Bloom MS, Elliott EE, Cao RR, Hu N, Lingampalli N, Sharpe O et al. La signalisation dérégulée des intégrines α V β 3 et CD47 favorise l'inflammation des articulations, la dégradation du cartilage et la progression de l'arthrose. *Aperçu JCI.* 2019 ;4(18) :e128616.

Wang X, Wang Y, Hu J, Xu H. An antitumor peptide RS17-targeted CD47, design, synthesis, and antitumor activity. *Cancer Med* (2021) 10:2125–36.

Wang XQ, Frazier WA. Le récepteur de la thrombospondine CD47 (IAP) module et s'associe à l'intégrine α 2 β 1 dans les cellules musculaires lisses vasculaires. *Cellule Mol Biol.* 1998 ; 9 : 865-74.

Wang Y, Zhao C, Liu Y, Wang C, Jiang H, Hu Y, et al.. Recent advances of tumor therapy based on the CD47-SIRP α axis. *Mol Pharm* (2022) 19:1273–93. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00073

Wasiak, S., R. Zunino, and H.M. McBride. 2007. Bax/Bak promote sumoylation of DRP1 and its stable association with mitochondria during apoptotic cell death. *J Cell Biol.* 177 :439–450.

Weiskopf K. Cancer immunotherapy targeting the CD47/SIRP α axis. *Eur J Cancer* (2017) 76:100–109. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.013 .

Westermann . B , « Mitochondrial fusion and fission in cell life and death, » *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 11. No. 12, pp. 872-884, 2010.

Willingham SB, Volkmer J-P, Gentles AJ, Sahoo D, Dalerba P, Mitra SS, et al.. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRP α) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci* (2012) 109:6662–7.

Wilson WC, Richards JO, Andrejeva G, Capoccia BJ, Puro RJ, Donio MJ, et al.. AO-176, a differentiated clinical-stage anti-CD47 antibody, demonstrates potent anti-tumor activity across multiple preclinical models of b cell neoplasms. *Blood* (2021) 138:2277–7.

Y

Yang, H., Xun, Y. & You, H. The landscape overview of CD47-based immunotherapy for hematological malignancies. *Biomark Res* 11, 15 (2023).

Yao M., Rogers NM, Csanyi G., Rodriguez AI, Ross MA, St Croix C., Knupp H., Novelli EM, Thomson AW, Pagano PJ et al. L'activation de la thrombospondine-1 de la protéine alpha régulatrice du signal stimule la production d'espèces réactives de l'oxygène et favorise les lésions de reperfusion d'ischémie rénale. *Confiture. Soc. Néphrol.* 2014 ; 25 : 1171-1186.

Yavuz O, Marangoz Ö (2018) Farmakoloji ve Toksikolojide İn Siliko Yöntemlerin Kullanımı. *Türkiye Klinikleri*, pp 35–42 .

Yuan H, Jiang W, Von Roemeling CA, Qie Y, Liu X, Chen Y, et al.. Multivalent bi-specific nanobioconjugate engager for targeted cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol* (2017) 12 :763–9.

Yu W, Ye Z, Chen X, Shi J, Lu J. The development of small-molecule inhibitors targeting CD47. *Drug Discov Today* (2020) 00.

Z

Zeng H., Chen J.-X. Sirtuin 3, Endothelial Metabolic Reprogramming, and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019 ;74 :315.

Zhang J., Jin S., Guo X., Qian W. Targeting the CD47-SIRP α signaling axis: Current studies on B-cell lymphoma immunotherapy. *J. Int. Med. Res.* 2018;46:4418–4426. .

Zhang R, Drobenaire H, Li H, Pizzarella V, Lin H. Abstract 1611: A novel anti-human CD47 antibody prodrug as cancer therapeutics to lower on-target side effects. *Cancer Res* (2021) 81:1611–1. doi: 10.1158/1538-7445.AM2021-1611

Zhao H, Bo C, Kang Y, Li H. What else can CD39 tell us? *Front Immunol* (2017) 8:727.

Zhao H, Ning S, Nolley R, Scicinski J, Oronsky B, Knox SJ, et al.. The immunomodulatory anticancer agent, RRx-001, induces an interferon response through epigenetic induction of viral mimicry. *Clin Epigenet*(2017) 9:4.

Zhao XW, Kuijpers TW, van den Berg TK. Is targeting of CD47-SIRP α enough for treating hematopoietic malignancy? *Blood* (2012) 119:4333–4.

Zhao XW, Matlung HL, Kuijpers TW, van den Berg TK. On the mechanism of CD47 targeting in cancer. *Proc Natl Acad Sci* (2012) 109:E2843–3.

Zhao XW, van Beek EM, Schornagel K, van der Maaden H, Van Houdt M, Otten MA, et al.. CD47-signal regulatory protein- (SIRP) interactions form a barrier for antibody-mediated tumor cell destruction. *Proc Natl Acad Sci* (2011) 108:18342–7.

Zhong S, Jeong J-H, Chen Z, Chen Z, Luo J-L. Targeting tumor microenvironment by small-molecule inhibitors. *Transl Oncol* (2020) 13:57–69.

Annex :

CD47 :

Snp id	Position Acides aminés	Prédictions du SIFT	Scores de SIFT	Score de PolyPhen	Prédiction de plokylene	Score de Provean	Prédictions de provean	Prédiction de panther	Score de panther
rs1313900472	E323G	Deleterious	0.00	0.023	BENIGN	-1.122	Neutral	probably benign	0.02
rs753480891	D322V	Deleterious	0.00	0.964	PROBABLY DAMAGING	-1.724	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1326347179	D322N	Deleterious	0.00	0.023	BENIGN	-0.969	Neutral	possibly damaging	0.5
rs149019300	N321K	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-0.995	Neutral	possibly damaging	0.5
rs765184100	M320I	Deleterious	0.00	0.056	BENIGN	-0.752	Neutral	possibly damaging	0.5
rs540550254	M320T	Deleterious	0.00	0.900	POSSIBLY DAMAGING	-1.420	Neutral	possibly damaging	0.5
rs758415149	M320V	Deleterious	0.00	0.478	POSSIBLY DAMAGING	-0.819	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2078788649	M319I	Deleterious	0.00	0.981	PROBABLY DAMAGING	-0.619	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1181055013	M319V	Deleterious	0.00	0.956	PROBABLY DAMAGING	-0.727	Neutral	possibly damaging	0.5
rs950162709	G318A	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-1.086	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1576984704	E315K	Deleterious	0.00	0.999	PROBABLY DAMAGING	-0.810	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1164900609	K314N	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-1.336	Neutral	possibly damaging	0.5
rs750542237	F313V	Deleterious	0.00	0.998	PROBABLY DAMAGING	-1.854	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1318188103	A305G	Deleterious	0.00	0.999	PROBABLY DAMAGING	-1.283	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1365581895	A305T	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-1.040	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2078809562	K304E	Tolerated	0.20	1.000	BENIGN	-1.002	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1438633299	R303G	Deleterious	0.00	0.986	PROBABLY DAMAGING	-3.400	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1381698308	P302S	Deleterious	0.00	0.261	BENIGN	-3.587	Deleterious	possibly damaging	0.5

rs2078836270	I299V	Deleterious	0.00	0.166	BENIGN	-0.300	Neutral	probably benign	0.27
rs931195630	Q296L	Deleterious	0.04	0.270	BENIGN	-2.293	Neutral	possibly damaging	0.5
rs931195630	Q296R	Tolerated	0.13	0.473	POSSIBLY DAMAGING	-1.567	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1367503441	N295D	Tolerated	0.45	0.012	BENIGN	-2.243	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2108222970	S294C	Deleterious	0.00	0.999	PROBABLY DAMAGING	-2.160	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1165703727	A293T	Tolerated	0.14	0.997	PROBABLY DAMAGING	-1.727	Neutral	possibly damaging	0.5
rs777556173	V292G	Deleterious	0.02	0.852	POSSIBLY DAMAGING	-3.703	Deleterious	probably benign	0.27
rs777556173	V292A	Tolerated	0.11	0.134	BENIGN	-1.740	Neutral	probably benign	0.27
rs746911136	K290T	Tolerated	0.38	0.957	PROBABLY DAMAGING	-3.193	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs899483373	M289T	Deleterious	0.01	0.990	PROBABLY DAMAGING	-4.327	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1489208442	Y288C	Deleterious	0.01	1.000	PROBABLY DAMAGING	-7.010	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1219612693	V287I	Tolerated	0.18	0.198	BENIGN	-0.293	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2108230571	L284F	Tolerated	0.22	0.467	POSSIBLY DAMAGING	-1.273	Neutral	possibly damaging	0.5
rs776599394	A281T	Deleterious	0.05	0.980	PROBABLY DAMAGING	-2.507	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs577689017	L280V	Tolerated	0.52	1.000	PROBABLY DAMAGING	-1.480	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2078931106	A279T	Tolerated	0.22	0.905	POSSIBLY DAMAGING	-2.540	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1576991978	I277T	Tolerated	0.49	1.000	PROBABLY DAMAGING	-4.067	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs749297323	I277V	Tolerated	0.40	0.997	PROBABLY DAMAGING	-0.760	Neutral	possibly damaging	0.5
rs768851205	S276N	Tolerated	0.40	0.037	BENIGN	-1.213	Neutral	probably benign	0.19
rs1190002247	G274S	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-5.127	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1301380986	P269S	Tolerated	0.28	0.957	PROBABLY DAMAGING	-2.323	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1301380986	P269A	Tolerated	0.19	0.996	PROBABLY DAMAGING	-3.256	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1364978062	G268A	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-3.960	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1364978062	G268D	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-5.253	Deleterious	possibly damaging	0.5

rs1326768699	H267R	Deleterious	0.00	0.669	POSSIBLY DAMAGING	-4.669	Deleterious	probably benign	0.27
rs762111109	M266I	Tolerated	0.25	0.019	BENIGN	0.431	Neutral	probably benign	0.19
rs202128619	M266T	Tolerated	0.06	0.001	BENIGN	-1.002	Neutral	probably benign	0.19
rs773739625	M266V	Deleterious	0.00	0.000	BENIGN	0.874	Neutral	probably benign	0.19
rs369761147	I264M	Tolerated	0.09	0.039	BENIGN	-0.529	Neutral	probably benign	0.19
rs1391165852	I264L	Tolerated	0.35	0.006	BENIGN	-0.652	Neutral	probably benign	0.19
rs754405285	A262V	Tolerated	0.11	0.010	BENIGN	-1.940	Neutral	probably benign	0.19
rs866855775	A261V	Tolerated	0.37	0.043	BENIGN	-0.769	Neutral	probably benign	0.19
rs1233542880	C259Y	Deleterious	0.02	0.999	PROBABLY DAMAGING	-6.527	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1182021939	C259R	Deleterious	0.04	0.999	PROBABLY DAMAGING	-6.720	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1450241550	L258I	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-1.687	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1188363393	S257T	Tolerated	0.28	0.801	PROBABLY DAMAGING	-1.167	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1188363393	S257N	Tolerated	0.20	0.961	PROBABLY DAMAGING	-1.753	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1417394052	G255E	Deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-6.813	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs377243748	V254G	Tolerated	0.10	0.920	POSSIBLY DAMAGING	-4.720	Deleterious	probably benign	0.27
rs377243748	V254A	Deleterious	0.04	0.159	BENIGN	-1.940	Neutral	probably benign	0.27
rs761086667	A252S	Tolerated	0.821	0.343	BENIGN	-1.047	Neutral	probably benign	0.19
rs761086667	A252T	Deleterious	0.00	0.771	POSSIBLY DAMAGING	-1.407	Neutral	probably benign	0.19
rs776988820	L251V	deleterious	0.00	0.916	POSSIBLY DAMAGING	-1.480	Neutral	possibly damaging	0.5
rs755738494	Y249F	deleterious	0.02	0.002	BENIGN	-1.967	Neutral	possibly damaging	0.5
rs755738494	Y249C	deleterious	0.03	0.993	PROBABLY DAMAGING	-6.313	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs76658948	V246L	Tolerated	0.85	0.005	BENIGN	-0.880	Neutral	probably benign	0.27
rs76658948	V246M	Tolerated	0.06	0.934	PROBABLY DAMAGING	-1.247	Neutral	probably benign	0.27
rs1360606100	Q245R	deleterious	0.00	1.000	PROBABLY DAMAGING	-3.073	Deleterious	possibly damaging	0.5

rs1219773336	I244T	Tolerated	0.31	0.010	BENIGN	-1.707	Neutral	probably benign	0.19
rs1476395765	V243I	deleterious	0.00	0,002	BENIGN	0.260	Neutral	probably benign	0.19
rs867703238	L242F	Deleterious	0.05	0,733	POSSIBLY DAMAGING	-2.140	Neutral	possibly damaging	0.5
rs755240766	I241M	deleterious	0.00	0,817	POSSIBLY DAMAGING	-1.413	Neutral	possibly damaging	0.5
rs955820054	I241V	deleterious	0.00	0,659	POSSIBLY DAMAGING	-0.760	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1321218439	A240V	Tolerated	0.33	0,136	BENIGN	-1.538	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1202791750	A240T	Tolerated	0.33	0,93	BENIGN	-2.073	Neutral	possibly damaging	0.5
rs990196677	I239T	Tolerated	0.31	0,896	POSSIBLY DAMAGING	-3.333	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs990196677	I239N	Tolerated	0.18	0,995	PROBABLY DAMAGING	-4.703	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs914264372	I239F	Tolerated	0.33	0,968	PROBABLY DAMAGING	-2.440	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1218151856	V238I	Tolerated	0.29	0,177	BENIGN	-0.793	Neutral	probably benign	0.19
rs1185276142	F237L	Tolerated	0.45	0,98	PROBABLY DAMAGING	-2.393	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1320737488	S236F	Tolerated	0.06	0,876	POSSIBLY DAMAGING	-1.280	Neutral	probably benign	0.27
rs1200837699	T235I	deleterious	0.02	0,984	PROBABLY DAMAGING	-3.286	Deleterious	probably benign	0.19
rs1236700726	T235A	Tolerated	0.06	0,811	POSSIBLY DAMAGING	-2.826	Deleterious	probably benign	0.19
rs2078954849	I232T	Tolerated	0.09	0,642	POSSIBLY DAMAGING	-2.038	Neutral	probably benign	0.19
rs1176172930	A231V	Tolerated	0.56	0,211	BENIGN	-1.147	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1176172930	A231E	Tolerated	0.11	0,968	PROBABLY DAMAGING	-2.820	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1490007910	A231S	Tolerated	0.27	0,103	BENIGN	-1.600	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1199269327	F228Y	Deleterious	0.0	1,000	PROBABLY DAMAGING	-2.147	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1364772493	Y226C	Tolerated	0.19	0,000	BENIGN	-0.559	Neutral	probably benign	0.19
rs1313425823	Y225H	Deleterious	0.04	0,948	POSSIBLY DAMAGING	-3.200	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2078974564	H224Q	Tolerated	0.67	0,99	BENIGN	1.833	Neutral	probably benign	0.19
rs1415428759	H224N	Tolerated	0.13	0,97	BENIGN	-0.400	Neutral	probably benign	0.19

rs778133198	I221M	Deleterious	0.00	0,966	PROBABLY DAMAGING	-1.307	Neutral	probably benign	0.19
rs747290744	L220F	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-2.140	Neutral	possibly damaging	0.5
rs771140932	I219M	Tolerated	0.06	0,267	BENIGN	-1.029	Neutral	probably benign	0.27
rs373991479	T215I	Tolerated	0.83	0,001	BENIGN	2.020	Neutral	probably benign	0.19
rs377664351	V214G	Deleterious	0.01	0,999	PROBABLY DAMAGING	-4.587	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2078975294	G209V	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-6.485	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1308525788	A207S	Tolerated	0.22	0,9	BENIGN	-1.053	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1308525788	A207T	Tolerated	0.351	0,955	POSSIBLY DAMAGING	-1.689	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2078996863	P199L	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-6.890	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs181737868	V198I	Deleterious	0.0	0,96	BENIGN	0.147	Neutral	probably benign	0.19
rs374191006	F197S	Tolerated	01	0,994	PROBABLY DAMAGING	-5.693	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs992302821	L196I	Deleterious	0.00	0,733	POSSIBLY DAMAGING	-1.580	Neutral	possibly damaging	0.5
rs186442801	A194V	Deleterious	0.00	0,941	POSSIBLY DAMAGING	-2.540	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1194534839	A194T	Deleterious	0.00	0,989	PROBABLY DAMAGING	-2.640	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs768091582	I191M	Deleterious	0.04	0,991	PROBABLY DAMAGING	-1.698	Neutral	probably benign	0.19
rs773886112	I191V	Tolerated	0.70	0,046	BENIGN	-0.362	Neutral	probably benign	0.19
rs767172511	V190A	Tolerated	0.49	0,998	PROBABLY DAMAGING	-1.907	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1576995415	V190I	Deleterious	0.0	0,957	PROBABLY DAMAGING	-0.677	Neutral	possibly damaging	0.5
rs760511346	H189T	Deleterious	0.01	0,93	BENIGN	-2.799	Deleterious	probably benign	0.19
rs2078997619	I189V	Tolerated	0.1	0,001	BENIGN	-0.093	Neutral	probably benign	0.19
rs1315115373	V188A	Deleterious	0.05	0,27	BENIGN	-2.538	Deleterious	probably benign	0.19
rs2078997739	V188I	Tolerated	0.62	0,001	BENIGN	0.134	Neutral	probably benign	0.19
rs1239522388	I186V	Tolerated	0.2	0,036	BENIGN	-0.693	Neutral	probably benign	0.02
rs1377850727	V185A	Tolerated	0.24	0,002	BENIGN	-2.200	Neutral	probably benign	0.02

rs2108236264	V185M	Tolerated	0.19	0,139	BENIGN	-0.545	Neutral	probably benign	0.02
rs1470821416	V181I	Deleterious	0.00	0,005	BENIGN	-0.404	Neutral	probably benign	0.19
rs2078998140	L179S	Deleterious	0.00	0,521	POSSIBLY DAMAGING	-4.202	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs376846275	A178G	Deleterious	0.04	0,000	BENIGN	-0.207	Neutral	probably benign	0.19
rs367689645	I177V	Tolerated	0.95	0,489	POSSIBLY DAMAGING	-0.447	Neutral	probably benign	0.27
rs1225925162	D173Y	Tolerated	0.08	0,353	BENIGN	-1.604	Neutral	probably benign	0.19
rs2078998535	G171D	Tolerated	0.22	0,008	BENIGN	0.242	Neutral	probably benign	0.19
rs1270103433	G171S	Tolerated	0.41	0,005	BENIGN	0.856	Neutral	probably benign	0.19
rs2078998630	G170D	Tolerated	0.60	0,008	BENIGN	0.049	Neutral	probably benign	0.19
rs781473227	G170R	Tolerated	0.421	0,002	BENIGN	-0.722	Neutral	probably benign	0.19
rs781473227	G170S	Deleterious	0.00	0,97	BENIGN	0.954	Neutral	probably benign	0.19
rs967278612	S169A	Deleterious	0.00	0,020	BENIGN	-1.314	Neutral	probably benign	0.27
rs2078999089	Y167C	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-5.094	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2079192387	I162V	Tolerated	0.51	0,122	BENIGN	-0.360	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1162571145	G161D	Tolerated	0.06	1,000	PROBABLY DAMAGING	-3.902	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs767508475	W157R	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-9.688	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1404646315	L155Q	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-4.827	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2079192707	L154F	Tolerated	0.40	0,973	PROBABLY DAMAGING	-2.187	Neutral	possibly damaging	0.5
rs750595130	H153V	Tolerated	0.15	0,005	BENIGN	-0.507	Neutral	possibly damaging	0.5
rs578129715	A152V	Tolerated	0.09	0,990	PROBABLY DAMAGING	-0.855	Neutral	possibly damaging	0.5
rs780352146	I150V	Tolerated	0.94	0,051	BENIGN	-0.460	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2079192920	P149L	Tolerated	0.05	1,000	PROBABLY DAMAGING	-4.753	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1451808171	P149S	Tolerated	0.28	1,000	PROBABLY DAMAGING	-3.700	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1451808171	P149T	Tolerated	0.75	0,996	PROBABLY DAMAGING	-3.607	Deleterious	possibly damaging	0.5

rs1366214998	F148S	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-5.142	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs755372883	V146F	Tolerated	0.47	0,976	PROBABLY DAMAGING	-2.553	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs755372883	V146I	Tolerated	0.46	0,134	BENIGN	-0.367	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1178327709	I145T	Deleterious	0.03	1,000	PROBABLY DAMAGING	-3.987	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2079193402	L144R	Deleterious	0.00	0,999	PROBABLY DAMAGING	-3.460	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1481153764	I143V	Deleterious	0.20	0,911	POSSIBLY DAMAGING	-0.552	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1367409824	E141V	Deleterious	0.02	1,000	PROBABLY DAMAGING	-5.144	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1308782623	S138F	Deleterious	0.01	0,036	BENIGN	-3.157	Deleterious	probably benign	0.27
rs2079193821	S135L	Deleterious	0.02	1,000	PROBABLY DAMAGING	-4.246	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2079193872	S135A	Tolerated	0.07	0,995	PROBABLY DAMAGING	-2.110	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1238902659	V134A	Tolerated	0.14	0,812	POSSIBLY DAMAGING	-1.670	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2079386024	V133I	Tolerated	0.43	1,000	BENIGN	-0.289	Neutral	probably benign	0.19
rs952895858	R132H	Deleterious	0.00	0,192	BENIGN	-1.643	Neutral	probably benign	0.27
rs867558279	R132C	Deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-4.195	Deleterious	probably benign	0.27
rs984506752	K130Q	Tolerated	0.32	0,838	POSSIBLY DAMAGING	-2.470	Neutral	probably benign	0.27
rs1294565690	E128K	Tolerated	0.33	0,994	PROBABLY DAMAGING	-2.597	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs199751577	I127T	Deleterious	0.01	0,995	PROBABLY DAMAGING	-3.273	Deleterious	probably benign	0.19
rs867685532	I127V	Tolerated	0.56	0,99	BENIGN	-0.273	Neutral	probably benign	0.19
rs780980078	I126F	Deleterious	0.04	0,887	POSSIBLY DAMAGING	-2.065	Neutral	probably benign	0.19
rs769647911	T125M	Deleterious	0.01	1,000	PROBABLY DAMAGING	-3.181	Deleterious	probably benign	0.27
rs762902560	E115k	Deleterious	0.00	0,999	PROBABLY DAMAGING			possibly damaging	0.5
rs2079387200	T109I	Tolerated	0.74	0,000	BENIGN	0.477	Neutral	probably benign	0.19
rs2079387262	T109A	Tolerated	0.15	0,002	BENIGN	-0.400	Neutral	probably benign	0.19
rs1216301301	S107L	Deleterious	0.04	0,000	BENIGN	0.408	Neutral	probably benign	0.19

rs1293328038	A105T	Tolerated	0.35	0,990	PROBABLY DAMAGING	-2.656	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs369671811	D104G	Deleterious	0.02	0,995	PROBABLY DAMAGING	-4.333	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs760735393	D104N	Deleterious	0.02	0,939	POSSIBLY DAMAGING	-2.530	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2079387692	S103N	Tolerated	0.25	0,003	BENIGN	-0.652	Neutral	probably benign	0.27
rs753998111	K102R	Tolerated	0.78	0,001	BENIGN	-1.343	Neutral	probably benign	0.27
rs753998111	K102T	Tolerated	0.40	0,096	BENIGN	-2.390	Neutral	probably benign	0.27
rs2079387884	K102E	Tolerated	0.33	0,631	POSSIBLY DAMAGING	-1.804	Neutral	probably benign	0.27
rs548694951	D101V	Tolerated	0.07	0,166	BENIGN	-3.655	Deleterious	probably benign	0.27
rs548694951	D101G	Tolerated	0.11	0,575	POSSIBLY DAMAGING	-2.660	Deleterious	probably benign	0.27
rs753024870	D101Y	Deleterious	0.02	0,980	PROBABLY DAMAGING	-3.721	Deleterious	probably benign	0.27
rs758845757	M100I	Tolerated	0.6	0,175	BENIGN	-1.314	Neutral	probably benign	0.27
rs1429441748	M100V	Tolerated	0.14	0,937	POSSIBLY DAMAGING	-1.548	Neutral	probably benign	0.27
rs1188858305	S97T	Deleterious	0.00	0,998	PROBABLY DAMAGING	-2.328	Neutral	possibly damaging	0.5
rs11546646	A96P	Tolerated	0.05	1,000	PROBABLY DAMAGING	-3.825	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs2079388353	D95E	Tolerated	0.7	0,05	BENIGN	-1.364	Neutral	probably benign	0.19
rs1417986062	K93N	Tolerated	0.67	0,034	BENIGN	-2.125	Neutral	probably benign	0.27
rs1560029597	L92Q	Tolerated	0.06	1,000	PROBABLY DAMAGING	-3.745	Deleterious	probably benign	0.27
rs1560029610	L91F	Deleterious	0.00	0,56	POSSIBLY DAMAGING	-1.853	Neutral	probably benign	0.27
rs756769818	Q90R	Tolerated	0.21	0,001	BENIGN	-1.313	Neutral	probably benign	0.19
rs2079388867	S89A	Deleterious	0.00	0,188	BENIGN	-1.318	Neutral	probably benign	0.27
rs1421090873	V88A	Tolerated	0.61	0,92	POSSIBLY DAMAGING	-1.015	Neutral	probably benign	0.19
rs969325274	V88L	Tolerated	0.41	0,014	BENIGN	-0.807	Neutral	probably benign	0.19
rs200864999	K85N	Deleterious	0.03	0,835	POSSIBLY DAMAGING	-1.989	Neutral	probably benign	0.27
rs1456075448	K85E	Tolerated	0.21	0,002	BENIGN	-1.299	Neutral	probably benign	0.27

rs1250375613	S83T	Deleterious	0.00	0,364	BENIGN	-1.614	Neutral	possibly damaging	0.5
rs769594762	S82R	Deleterious	0.04	0,532	POSSIBLY DAMAGING	-1.796	Neutral	probably benign	0.19
rs1339769463	S82N	Tolerated	0.1	0,066	BENIGN	-1.165	Neutral	probably benign	0.19
rs2079389440	F81S	Tolerated	0.17	1,00	PROBABLY DAMAGING	-5.266	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1394520216	P78L	Tolerated	0.15	0,98	BENIGN	-1.150	Neutral	probably benign	0.19
rs953795918	P78S	Tolerated	0.72	0,002	BENIGN	0.840	Neutral	probably benign	0.19
rs2079389754	V77D	Tolerated	0.35	0,885	POSSIBLY DAMAGING	-0.965	Neutral	probably benign	0.13
rs2079389801	V77I	Tolerated	0.57	0,000	BENIGN	-0.174	Neutral	probably benign	0.13
rs2079389845	T76I	Tolerated	0.61	0,856	POSSIBLY DAMAGING	-3.151	Deleterious	probably benign	0.27
rs779808912	T76A	Tolerated	0.59	0,95	BENIGN	-2.458	Neutral	probably benign	0.27
rs749009086	S75Y	deleterious	0.02	0,17	BENIGN	-1.748	Neutral	probably benign	0.19
rs2108266168	N73T	Tolerated	0.20	0,144	BENIGN	-2.903	Deleterious	probably benign	0.19
rs2079390197	A71D	Tolerated	0.23	0,99	BENIGN	-0.885	Neutral	probably benign	0.27
rs1278168735	A71T	Tolerated	1.00	0,046	BENIGN	0.018	Neutral	probably benign	0.27
rs774138616	R63K	Tolerated	1.00	0,000	BENIGN	0.428	Neutral	probably benign	0.19
rs2079390727	F60I	Tolerated	0.20	0,878	PROBABLY DAMAGING	-2.276	Neutral	probably benign	0.27
rs761749351	V56A	deleterious	0.02	0,989	PROBABLY DAMAGING	-3.073	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs770928049	V56I	Tolerated	0.56	0,302	BENIGN	-0.387	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1171696992	T52I	Tolerated	0.16	0,080	BENIGN	-2.260	Neutral	probably benign	0.19
rs1171696992	T52S	Tolerated	0.79	0,001	BENIGN	0.437	Neutral	probably benign	0.19
rs759705097	T52A	Tolerated	0.63	0,001	BENIGN	-1.062	Neutral	probably benign	0.19
rs1402020254	T51A	Tolerated	0.43	0,083	BENIGN	-1.317	Neutral	probably benign	0.19
rs1156332992	N50S	Tolerated	0.59	0,009	BENIGN	-1.957	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1359296978	M46R	Tolerated	0.07	0,419	BENIGN	-3.180	Deleterious	probably benign	0.19

rs1359296978	M46T	Tolerated	0.32	0,613	PROBABLY DAMAGING	-2.080	Neutral	probably benign	0.19
rs765354769	T44A	Tolerated	0.77	0,071	BENIGN	-2.067	Neutral	probably benign	0.19
rs1343468860	F42V	Tolerated	0.97	0,94	BENIGN	-2.454	Neutral	probably benign	0.19
rs377560018	V38F	deleterious	0.02	0,980	PROBABLY DAMAGING	-3.070	Deleterious	probably benign	0.19
rs757872791	T36S	deleterious	0.00	0,044	BENIGN	-2.187	Neutral	possibly damaging	0.5
rs190843963	C33Y	deleterious	0.00	1,00	PROBABLY DAMAGING	-9.180	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1461738006	F32Y	Tolerated	1.00	0,061	BENIGN	-0.071	Neutral	probably benign	0.19
rs182245005	T31M	deleterious	0.00	1,000	PROBABLY DAMAGING	-3.668	Deleterious	probably benign	0.27
rs755693988	F30L	Tolerated	0.06	0,582	PROBABLY DAMAGING	-2.154	Neutral	probably benign	0.19
rs749022502	S27F	deleterious	0.00	0,028	BENIGN	-2.391	Neutral	probably benign	0.27
rs2079392564	T25I	Tolerated	0.62	0,011	BENIGN	-0.833	Neutral	possibly damaging	0.5
rs754669142	T25S	Tolerated	0.07	0,655	PROBABLY DAMAGING	-2.002	Neutral	possibly damaging	0.5
rs748035656	F22L	Tolerated	0.73	0,819	PROBABLY DAMAGING	-2.313	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1165466070	L20I	Tolerated	1.00	0,978	PROBABLY DAMAGING	-1.125	Neutral	possibly damaging	0.5
rs773182221	A18T	deleterious	0.00	0,978	PROBABLY DAMAGING	-2.077	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2079622390	G16R	deleterious	0.00	0,999	PROBABLY DAMAGING	-3.965	Deleterious	possibly damaging	0.5
rs1204002972	C15R	deleterious	0.00	0,832	PROBABLY DAMAGING	-2.373	Neutral	probably benign	0.27
rs1341983571	C14W	Tolerated	0.18	0,949	PROBABLY DAMAGING	-1.467	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2108280685	S12W	deleterious	0.00	0,993	PROBABLY DAMAGING	-2.520	Deleterious	probably benign	0.27
rs1205124677	G11C	deleterious	0.00	0,996	PROBABLY DAMAGING	-2.245	Neutral	possibly damaging	0.5
rs868244848	L8M	Tolerated	0.05	0,918	PROBABLY DAMAGING	-0.375	Neutral	probably benign	0.27
rs2079623016	A7V	Tolerated	0.84	0,002	BENIGN	-0.593	Neutral	probably benign	0.19
rs1374723550	A6P	Tolerated	0.08	0,888	PROBABLY DAMAGING	-1.053	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1357452911	V5I	Tolerated	0.27	0,421	BENIGN	-0.391	Neutral	probably benign	0.19

rs1371519707	P3L	deleterious	0.00	0,906	POSSIBLY DAMAGING	-1.648	Neutral	possibly damaging	0.5
rs2108280759	P3S	deleterious	0.00	0,580	POSSIBLY DAMAGING	-1.353	Neutral	possibly damaging	0.5
rs1169717362	M1I	deleterious	0.00	0,759	POSSIBLY DAMAGING	-1.178	Neutral	possibly damaging	0.5

DRP1 :

SNP ID	Position d'acide aminé	Prédiction de SIFT	Score de SIFT	Prédiction de POLYPHEN 2	Score de POLYPHEN 2	Prédiction de PROVEAN	Score de PROVEAN	Prédiction de PANTHER	Score de PANTHER
rs1555229948	E2A	Deleterious	0.04	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.297	Probably damaging	0,85
rs1384408811	A3T	Tolerated	0.56	Benign	0.032	Neutral	-1.449	Probably damaging	0,57
rs1270620589	L4I	Tolerated	0.11	Probably damaging	1.000	Neutral	-1.813	Probably damaging	0,,89
rs1198426789	P6S	Tolerated	0.21	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.746	Probably damaging	0,89
rs771090587	P6L	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.979	Deleterious	-8.630	Probably damaging	0,89
rs1471152339	I8L	Tolerated	0.08	Benign	0,339	Neutral	-1.710	Probably damaging	0,85
rs781103166	N9H	Deleterious	0.00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4.395	Probably damaging	0,89
rs771381138	N9S	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.956	Deleterious	-4.215	Probably damaging	0,89
rs1592548168	K10R	Tolerated	0.11	Benign	0.94	Neutral	-2.109	Probably damaging	0,89
rs201348675	Q12H	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.990	Deleterious	-4.433	Probably damaging	0,89
rs1157033230	D13H	Deleterious	0.01	Probably damaging	0.999	Deleterious	-5.485	Probably damaging	0,57
rs1951714567	V14I	Tolerated	0.51	Benign	0.020	Neutral	-0.672	Probably damaging	0,89
rs896148786	N16D	Tolerated	0.78	Possibly damaging	0.925	Deleterious	-3.468	Probably damaging	0,86
rs761707963	V18A	Tolerated	0.11	Probably damaging	0.999	Deleterious	-3.266	Probably damaging	0,85
rs1057523007	G32A	Tolerated	0.13	Probably damaging	0.989	Deleterious	-5.234	Probably damaging	0,89

rs1952694196	S35N	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.965	Deleterious	-2.560	Probably damaging	0,89
rs879255688	S36G	Tolerated	0.13	Probably damaging	0.967	Deleterious	-3.192	Probably damaging	0,89
rs1952694899	S39G	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.676	Deleterious	-3.690	Probably damaging	0,89
rs1338124555	S44I	Tolerated	0.09	Possibly damaging	0.922	Deleterious	-4.645	Probably damaging	0,74
rs1310050043	G47V	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.995	Deleterious	-8.197	Probably damaging	0,89
rs772908146	L50V	Deleterious	0.04	Benign	0.001	Neutral	-1.123	Probably damaging	0,57
rs1337368786	P52R	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.999	Deleterious	-7.959	Probably damaging	0,89
rs1337368786	P52L	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.986	Deleterious	-9.100	Probably damaging	0,89
rs2137302207	T59N	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.971	Deleterious	-4.471	Probably damaging	0,89
rs200245104	R60W	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.267	Probably damaging	0,89
rs2137302232	R60Q	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.998	Deleterious	-3.633	Probably damaging	0,89
rs776561736	P62S	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.991	Deleterious	-7.244	Probably damaging	0,89
rs1203150153	I64L	Tolerated	0.24	Benign	0.000	Neutral	-1.683	Probably damaging	0,57
rs1160087717	V68A	Tolerated	0.15	Probably damaging	0.863	Deleterious	-3.258	Probably damaging	0,74
rs1194309962	H69R	Tolerated	0.06	Benign	0.002	Deleterious	-5.002	Probably damaging	0,86
rs1952699946	V70F	Tolerated	0.08	Benign	0.044	Deleterious	-3.120	Probably damaging	0,85
rs371579886	D74H	Tolerated	0.05	Benign	0.001	Deleterious	-4.688	Probably damaging	0,57
rs918224990	R76W	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.970	Deleterious	-3.443	Probably damaging	0,57
rs775172506	R76Q	Tolerated	0.50	Possibly damaging	0.586	Neutral	-0.026	Probably damaging	0,57
rs952149887	T79A	Tolerated	0.55	Benign	0.000	Neutral	0,002	Probably benign	0,27
rs762561184	T79I	Tolerated	0.14	Benign	0.000	Neutral	-1.468	Probably benign	0,27
rs763762352	E82G	Tolerated	0.21	Benign	0.000	Neutral	-0,630	Probably damaging	0,57
rs1372482384	G84A	Tolerated	0.14	Benign	0.009	Neutral	0,708	Probably damaging	0,57
rs772365551	V85L	Tolerated	0.31	Benign	0.000	Neutral	-0,196	Probably damaging	0,57

rs1952966523	E86K	Tolerated	0.53	Benign	0.000	Neutral	-0,734	Probably benign	0,27
rs1337529893	E89Q	Deleterious	0.03	Probably damaging	0.993	Neutral	-2.434	Probably damaging	0,89
rs928097787	E89D	Tolerated	0.21	Benign	0.283	Neutral	-1.716	Probably damaging	0,89
rs1303300557	K92Q	Deleterious	0.05	Possibly damaging	0.943	Neutral	-1.704	Probably damaging	0,57
rs773747516	F93V	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.349	Probably damaging	0,89
rs1460019135	H95Y	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.572	Probably damaging	0,89
rs1952967664	T96S	Tolerated	0.58	Benign	0.030	Neutral	-1.506	Probably damaging	0,85
rs1400677432	K97E	Tolerated	0.29	Probably damaging	0.983	Deleterious	-2.986	Probably damaging	0,85
rs1592602833	K97R	Tolerated	0.07	Benign	0.098	Neutral	-2165	Probably damaging	0,85
rs141185042	N98I	Tolerated	0.12	Probably damaging	0.462	Deleterious	-5.742	Probably damaging	0,85
rs1489365981	K99Q	Tolerated	0.43	Benign	0.242	Deleterious	-2.602	Probably damaging	0,86
rs1276813403	K99M	Tolerated	0.05	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.647	Probably damaging	0,86
rs201929226	T102M	Tolerated	0.10	Probably damaging	0.999	Deleterious	-3.616	Probably damaging	0,89
rs1284463739	F104L	Tolerated	0.15	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.584	Probably damaging	0,89
rs1565508233	E106A	Tolerated	0.06	Benign	0.207	Deleterious	-4.575	Probably damaging	0,85
rs1352593144	R108L	Deleterious	0.01	Probably damaging	0.994	Deleterious	-5.664	Probably damaging	0,89
rs750681544	Q109H	Tolerated	0.09	Benign	0.001	Neutral	-2.438	Probably damaging	0,57
rs1952996815	E110D	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-2.842	Probably damaging	0,89
rs1331490439	I111V	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Neutral	-0,947	Probably damaging	0,89
rs752843798	E112K	Tolerated	0.12	Benign	0.028	Deleterious	-3 057	Probably damaging	0,89
rs1952997134	T115R	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.617	Probably damaging	0,89
rs1232557020	N121D	Tolerated	0.55	Benign	0.001	Neutral	-1.634	Probably damaging	0,57
rs2137342221	N121S	Tolerated	0.55	Benign	0.001	Neutral	0,217	Probably damaging	0,57
rs1953101647	S126G	Tolerated	0.06	Probably damaging	0.997	Deleterious	-2.941	Probably damaging	0,89

rs1555118683	I130V	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.982	Neutral	-0,914	Probably damaging	0,89
rs374865870	H131N	Tolerated	1.00	Benign	0.055	Neutral	0,396	Probably damaging	0,85
rs2137359108	H131L	Tolerated	0.59	Benign	0.378	Deleterious	-4.718	Probably damaging	0,85
rs377454127	L132F	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.789	Probably damaging	0,89
rs1176938577	K133Q	Deleterious	0.04	Probably damaging	0.989	Deleterious	-3.456	Probably damaging	0,85
rs771460757	K133R	Tolerated	0.36	Benign	0.021	Neutral	-2.342	Probably damaging	0,85
rs1473305626	I134L	Deleterious	0.05	Benign	0.383	Neutral	-1.795	Probably damaging	0,85
rs1473305626	I134V	Tolerated	0.24	Benign	0.031	Neutral	-0,824	Probably damaging	0,85
rs777165189	S136A	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.999	Deleterious	-2.842	Probably damaging	0,89
rs1404971575	S136L	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.684	Probably damaging	0,89
rs1953103176	N138D	Tolerated	0.17	Possibly damaging	0.557	Neutral	-2.280	Probably damaging	0,57
rs746168549	N138T	Tolerated	0.08	Benign	0.064	Deleterious	-2.518	Probably damaging	0,57
rs746168549	N138S	Tolerated	0.13	Benign	0.017	Neutral	-1.369	Probably damaging	0,57
rs150170255	V139I	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Neutral	-0,947	Probably damaging	0,89
rs138620818	N141S	Tolerated	0.15	Probably damaging	0.985	Deleterious	-4.099	Probably damaging	0,89
rs761994526	T143A	Deleterious	0.03	Probably damaging	0.999	Deleterious	-4505	Probably damaging	0,89
rs1057523861	D146N	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.736	Probably damaging	0,89
rs1383100203	M150L	Tolerated	0.99	Benign	0.000	Neutral	0,183	Probably damaging	0,57
rs770049591	V153L	Deleterious	0.05	Benign	0.017	Neutral	-2480	Probably damaging	0,89
rs776124108	D157E	Tolerated	0.24	Probably damaging	0.998	Deleterious	-3.795	Probably damaging	0,89
rs1210909458	P159S	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.584	Probably damaging	0,89
rs2137372835	K160E	Tolerated	0.67	Benign	0.003	Neutral	1.161	Probably damaging	0,57
rs953313441	D161Y	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-8.160	Probably damaging	0,89
rs773298342	Q165K	Tolerated	0.17	Possibly damaging	0.860	Deleterious	-3.395	Probably damaging	0,89

rs1953210747	Q165H	Deleterious	0.02	Probably damaging	1.000	Deleterious	4.510	Probably damaging	0,89
rs1953210856	L169F	Tolerated	0.06	Probably damaging	0.996	Deleterious	-3.322	Probably damaging	0,57
rs1565512915	L169R	Deleterious	0.01	Probably damaging	0.998	Deleterious	-4.983	Probably damaging	0,57
rs1792476402	I170V	Tolerated	0.44	Benign	0.048	Neutral	-0,379	Probably damaging	0,74
rs759430253	L171I	Tolerated	0.06	Benign	0.235	Neutral	-1.212	Probably damaging	0,85
rs1308058855	R172W	Deleterious	0.01	Probably damaging	0.995	Deleterious	-4.000	Probably damaging	0,5
rs764915133	R172Q	Tolerated	0.49	Benign	0.023	Neutral	0,495	Probably damaging	0,5
rs764915133	R172P	Tolerated	0.23	Benign	0.387	Neutral	-2363	Probably damaging	0,5
rs764915133	R172L	Tolerated	0.25	Benign	0.238	Deleterious	-3060	Probably damaging	0,5
rs1158418550	I174L	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.988	Neutral	-1.831	Probably damaging	0,89
rs200474114	N176S	Tolerated	0.36	Probably damaging	0.983	Deleterious	-4.266	Probably damaging	0,85
rs200474114	N176I	Tolerated	0.09	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.105	Probably damaging	0,85
rs1381541976	P177S	Tolerated	0.32	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.590	Probably damaging	0,89
rs758439519	I180V	Tolerated	0.14	Possibly damaging	0.789	Neutral	-0,915	Probably damaging	0,57
rs1177962270	I181V	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.998	Neutral	0,949	Probably damaging	0,89
rs2137373278	I181T	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.721	Probably damaging	0,89
rs751127554	A183T	Deleterious	0.02	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.711	Probably damaging	0,89
rs1170370521	A183D	Deleterious	0.01	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.601	Probably damaging	0,89
rs1386720662	V184I	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.775	Neutral	0,860	Probably damaging	0,89
rs1409512648	M191V	Tolerated	0.05	Probably damaging	0.965	Deleterious	-2.659	Probably damaging	0,85
rs780965041	M191T	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.891	Deleterious	-4.389	Probably damaging	0,85
rs750031238	M191I	Tolerated	0.24	Benign	0.005	Neutral	-2.292	Probably damaging	0,85
rs1555119216	A192E	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.988	Deleterious	-4.677	Probably damaging	0,89
rs1309986527	S194A	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-2.846	Probably damaging	0,89

rs2137373569	E202D	Tolerated	0.44	Benign	0.002	Neutral	-0.792	Probably damaging	0,89
rs780252977	D204E	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.890	Deleterious	-3.795	Probably damaging	0,89
rs749615882	P205T	Deleterious	0.00	Benign	0.321	Deleterious	-7.006	Probably damaging	0,89
rs749615882	P205A	Deleterious	0.00	Benign	0.206	Deleterious	-6.821	Probably damaging	0,89
rs1462914389	D206G	Tolerated	0.06	Benign	0.041	Deleterious	-5.183	Probably damaging	0,85
rs1217689913	R208C	Deleterious	0.03	Possibly damaging	0.613	Deleterious	-4.439	Probably damaging	0,85
rs766905181	R208H	Tolerated	0.21	Benign	0.174	Deleterious	-2.708	Probably damaging	0,85
rs750138115	A212G	Tolerated	1.00	Benign	0.155	Deleterious	-3.351	Probably damaging	0,85
rs755741612	V213I	Deleterious	0.00	Benign	0.028	Neutral	-0.872	Probably damaging	0,85
rs1481764946	D218Y	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-8.413	Probably damaging	0,89
rs1592628533	M220L	Deleterious	0.00	Benign	0.108	Deleterious	-2.835	Probably damaging	0,89
rs779714779	M220T	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.993	Deleterious	-5.637	Probably damaging	0,89
rs754202457	A222V	Tolerated	0.18	Benign	0.164	Deleterious	-3.048	Probably damaging	0,85
rs1953663410	G223D	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.989	Deleterious	-6.481	Probably damaging	0,89
rs755273034	M227T	Tolerated	0.11	Benign	0.002	Deleterious	-2.564	Probably damaging	0,89
rs779468068	D228E	Tolerated	0.29	Benign	0.018	Deleterious	-2.864	Probably damaging	0,89
rs1230267460	V229I	Tolerated	1.00	Benign	0.009	Neutral	-0.144	Probably damaging	0,85
rs745793670	M231I	Tolerated	0.44	Benign	0.020	Neutral	-0.908	Probably damaging	0,74
rs1592628632	V234G	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.492	Probably damaging	0,89
rs1953664699	I235V	Tolerated	0.64	Benign	0.008	Neutral	-0.550	Probably damaging	0,85
rs748626399	I241L	Tolerated	0.37	Benign	0.010	Neutral	-1.673	Probably damaging	0,57
rs2137425119	I242V	Tolerated	1.00	Benign	0.033	Neutral	-0.855	Probably damaging	0,85
rs772245414	I242T	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.999	Deleterious	-4.605	Probably damaging	0,85
rs777740373	G243V	Tolerated	0.13	Probably damaging	0.999	Deleterious	-8.437	Probably damaging	0,89

rs1953665333	V244I	Tolerated	0.08	Benign	0.028	Neutral	-0.801	Probably damaging	0,85
rs1953665466	V245L	Tolerated	0.07	Benign	0.318	Deleterious	-2.629	Probably damaging	0,89
rs1953665595	N246T	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.928	Deleterious	-5.357	Probably damaging	0,89
rs1194016851	S248C	Tolerated	0.17	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.659	Probably damaging	0,89
rs2137435202	S248N	Tolerated	0.19	Probably damaging	1.000	Deleterious	-2.795	Probably damaging	0,89
rs2137435217	Q249H	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.659	Probably damaging	0,89
rs2137435240	D251E	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.999	Deleterious	-3.638	Probably damaging	0,89
rs1424280721	N253D	Tolerated	0.63	Benign	0.260	Deleterious	-3.166	Probably damaging	0,85
rs945120265	N254D	Tolerated	0.63	Benign	0.001	Neutral	-1.459	Probably damaging	0,57
rs138048932	N254K	Tolerated	0.91	Benign	0.010	Deleterious	-2.604	Probably damaging	0,57
rs1953762520	K255E	Tolerated	0.21	Possibly damaging	0.519	Neutral	-1.596	Probably damaging	0,57
rs1953762801	K255N	Tolerated	0.70	Benign	0.022	Neutral	-0.723	Probably damaging	0,57
rs143502160	S257R	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.815	Deleterious	-2.952	Probably damaging	0,89
rs1953763262	S257T	Tolerated	0.64	Benign	0.001	Neutral	-1.055	Probably damaging	0,89
rs758862589	D260N	Tolerated	0.10	Benign	0.258	Deleterious	-3.155	Probably damaging	0,74
rs1450536271	I262V	Tolerated	0.06	Benign	0.003	Neutral	-0.660	Probably damaging	0,57
rs778277609	R263C	Tolerated	0.05	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.288	Probably damaging	0,57
rs369600288	R263H	Tolerated	0.12	Probably damaging	0.996	Deleterious	-3.133	Probably damaging	0,57
rs1394690252	D264G	Tolerated	0.44	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.083	Probably damaging	0,85
rs1319273972	F268L	Deleterious	0.04	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.436	Probably damaging	0,89
rs1217452893	L269F	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.548	Neutral	-2.006	Probably damaging	0,85
rs2137435568	K272R	Tolerated	0.78	Benign	0.043	Neutral	-1.665	Probably damaging	0,85
rs191913233	N278S	Tolerated	0.45	Benign	0.007	Neutral	-0.872	Probably damaging	0,57
rs1953765693	N280S	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.693	Deleterious	-3.523	Probably damaging	0,85

rs1210310144	G281R	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.552	Probably damaging	0,89
rs1953766389	R287K	Tolerated	1.00	Benign	0.001	Neutral	1.138	Probably damaging	0,57
rs1555122234	R287S	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.970	Deleterious	-2.584	Probably damaging	0,57
rs1401710739	T288A	Tolerated	0.42	Probably damaging	0.991	Deleterious	-3.938	Probably damaging	0,89
rs1953766806	T288I	Tolerated	0.21	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.045	Probably damaging	0,89
rs930566171	R291K	Tolerated	1.00	Benign	0.234	Neutral	-1.743	Probably damaging	0,85
rs1479023201	M294R	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.999	Deleterious	-5.284	Probably damaging	0,89
rs1191895722	H295Y	Tolerated	0.99	Probably damaging	0.995	Deleterious	-4.650	Probably damaging	0,85
rs1412490222	H295R	Tolerated	0.45	Possibly damaging	0.563	Deleterious	-6.002	Probably damaging	0,85
rs752103486	L301S	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.456	Probably damaging	0,89
rs1953852950	E303Q	Tolerated	0.08	Benign	0.195	Neutral	-1.864	Probably damaging	0,57
rs1057110607	T306A	Tolerated	0.69	Benign	0.049	Deleterious	-3.292	Probably damaging	0,85
rs1953853595	R307K	Tolerated	0.59	Probably damaging	0.962	Neutral	-2.362	Probably damaging	0,85
rs745893339	I308V	Tolerated	0.33	Benign	0.105	Neutral	0.168	Probably damaging	0,57
rs780354745	V310I	Tolerated	0.26	Benign	0.010	Neutral	-0.586	Probably damaging	0,85
rs1436540918	V310A	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.917	Deleterious	-2.622	Probably damaging	0,85
rs747906672	L311V	Tolerated	0.40	Benign	0.429	Neutral	-1.479	Probably damaging	0,57
rs897648599	V326M	Tolerated	0.23	Probably damaging	1.000	Neutral	-2.398	Probably damaging	0,85
rs1316868041	D327A	Tolerated	0.45	Benign	0.001	Neutral	-1.985	Probably damaging	0,5
rs1275949625	K329R	Tolerated	0.97	Benign	0.006	Neutral	-1.927	Probably damaging	0,57
rs758981725	S330N	Tolerated	0.08	Benign	0.007	Neutral	-1.201	Probably damaging	0,74
rs2137445773	T332A	Tolerated	0.14	Benign	0.158	Deleterious	-3.140	Probably damaging	0,85
rs1222396350	L333F	Tolerated	0.05	Benign	0.332	Deleterious	-3.368	Probably damaging	0,86
rs2137445906	K339Q	Tolerated	0.37	Probably damaging	0.987	Deleterious	2.933	Probably damaging	0,85

rs1360870959	F340Y	Tolerated	0.37	Probably damaging	0.991	Deleterious	-2.637	Probably damaging	0,89
rs2137445950	Y344H	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.533	Probably damaging	0,85
rs763293775	C345F	Tolerated	0.22	Probably damaging	0.965	Deleterious	-8.360	Probably damaging	0,85
rs1280000270	I348V	Tolerated	0.41	Possibly damaging	0.819	Neutral	-0.920	Probably damaging	0,89
rs879255689	G350R	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.303	Probably damaging	0,89
rs764487834	T351A	Tolerated	0.62	Benign	0.400	Deleterious	-4.205	Probably damaging	0,85
rs374035685	I355M	Tolerated	0.41	Probably damaging	0.987	Deleterious	-2.691	Probably damaging	0,85
rs2137446146	S358L	Tolerated	0.21	Possibly damaging	0.805	Deleterious	-3.390	Probably damaging	0,57
rs886037861	G362S	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.519	Probably damaging	0,89
rs879255685	G362D	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.439	Probably damaging	0,89
rs1954520736	G363S	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.519	Probably damaging	0,89
rs2137520923	G363D	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.439	Probably damaging	0,89
rs1592661947	A364D	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.519	Probably damaging	0,89
rs2137520997	C367R	Tolerated	0.35	Probably damaging	0.982	Deleterious	-9.791	Probably damaging	0,85
rs1592661973	F370L	Deleterious	0.03	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.732	Probably damaging	0,89
rs2137521083	G375A	Tolerated	0.92	Probably damaging	0.981	Deleterious	-5.055	Probably damaging	0,85
rs1954521883	R376Q	Tolerated	0.42	Probably damaging	0.988	Deleterious	-2.759	Probably damaging	0,85
rs1057518694	E379K	Tolerated	0.48	Benign	0.216	Deleterious	-2.774	Probably damaging	0,57
rs1954522309	V381I	Tolerated	1.00	Benign	0.001	Neutral	0.244	Probably damaging	0,57
rs149835088	V381A	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.997	Deleterious	-3.754	Probably damaging	0,57
rs766446989	D382V	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.995	Deleterious	-5.948	Probably damaging	0,89
rs753816187	L384I	Tolerated	0.36	Probably damaging	1.000	Neutral	-1.876	Probably damaging	0,85
rs753816187	L384F	Tolerated	0.46	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.756	Probably damaging	0,85
rs1954523089	G385R	Tolerated	0.32	Probably damaging	0.998	Deleterious	-3.342	Probably damaging	0,85

rs1954523329	N388I	Tolerated	0.07	Benign	0.107	Deleterious	-2.890	Probably damaging	0,5
rs563960563	T389A	Tolerated	1.00	Possibly damaging	0.823	Neutral	-1.934	Probably damaging	0,57
rs2137521369	I390T	Tolerated	0.67	Benign	0.347	Neutral	-2.159	Probably damaging	0,57
rs121908531	A395D	Tolerated	0.05	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.727	Probably damaging	0,89
rs121908531	A395G	Tolerated	0.07	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.818	Probably damaging	0,89
rs1443306992	R397T	Tolerated	0.39	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.219	Probably damaging	0,89
rs1954524440	R397S	Tolerated	0.37	Probably damaging	0.999	Deleterious	-5.053	Probably damaging	0,89
rs1316999302	G401S	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.998	Deleterious	-5.726	Probably damaging	0,89
rs1453311778	P402S	Tolerated	0.40	Possibly damaging	0.932	Deleterious	-7.208	Probably damaging	0,86
rs863223953	R403C	Deleterious	0.03	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.637	Probably damaging	0,89
rs1954544114	E410K	Tolerated	0.15	Probably damaging	0.973	Deleterious	-3.654	Probably damaging	0,89
rs2137523561	E414Q	Deleterious	0.05	Probably damaging	0.987	Deleterious	-2.866	Probably damaging	0,89
rs953635	V417G	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.389	Probably damaging	0,85
rs776779003	R419W	Deleterious	0.02	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.978	Probably damaging	0,74
rs1263144131	R419Q	Tolerated	0.43	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.159	Probably damaging	0,74
rs992623773	K422R	Tolerated	0.51	Benign	0.002	Neutral	0.820	Probably damaging	0,57
rs2137523694	K422N	Tolerated	0.41	Probably damaging	0.990	Deleterious	-2.776	Probably damaging	0,57
rs765555527	R423C	Deleterious	0.03	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.208	Probably damaging	0,89
rs1954546092	E425Q	Tolerated	0.36	Probably damaging	0.996	Deleterious	-2.599	Probably damaging	0,86
rs7487855	E425D	Tolerated	0.52	Probably damaging	0.997	Deleterious	-2.732	Probably damaging	0,86
rs2389105	E426D	Tolerated	0.56	Benign	0.044	Neutral	-2.144	Probably damaging	0,85
rs1954547304	L429V	Tolerated	0.44	Possibly damaging	0.882	Deleterious	-2.668	Probably damaging	0,85
rs1954547304	L429F	Tolerated	0.46	Probably damaging	0.996	Deleterious	-3.690	Probably damaging	0,85
rs905283579	R430C	Deleterious	0.01	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.509	Probably damaging	0,85

rs2137523963	R430H	Tolerated	0.06	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.643	Probably damaging	0,85
rs1064794656	C431Y	Deleterious	0.02	Probably damaging	1.000	Deleterious	-10.508	Probably damaging	0,89
rs879253874	C446F	Tolerated	0.09	Probably damaging	1.000	Deleterious	-9.755	Probably damaging	0,89
rs756107898	S447T	Tolerated	0.81	Benign	0.282	Neutral	-1.596	Probably damaging	0,57
rs1954550069	Y449C	Tolerated	0.18	Probably damaging	0.999	Deleterious	-3.024	Probably damaging	0,74
rs938122399	S450G	Tolerated	0.54	Benign	0.074	Neutral	-1.078	Probably damaging	0,57
rs1555125923	S450N	Tolerated	0.52	Benign	0.004	Neutral	-1.098	Probably damaging	0,57
rs1387186009	T451I	Tolerated	0.21	Probably damaging	0.992	Deleterious	-2.962	Probably damaging	0,74
rs2137527527	L455S	Tolerated	0.79	Probably damaging	0.976	Deleterious	-3.664	Probably damaging	0,85
rs777512650	R456Q	Deleterious	0.04	Probably damaging	0.992	Deleterious	-3.703	Probably damaging	0,89
rs1954579484	L460V	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.987	Deleterious	-2.580	Probably damaging	0,89
rs952702570	H461Q	Tolerated	0.47	Possibly damaging	0.931	Deleterious	-5.725	Probably damaging	0,85
rs890708529	I464V	Tolerated	0.50	Probably damaging	0.968	Neutral	-0.793	Probably damaging	0,85
rs984565210	V465I	Tolerated	0.85	Benign	0.001	Neutral	-0.733	Probably damaging	0,85
rs1954580078	E466D	Tolerated	0.12	Benign	0.001	Neutral	-0.253	Probably damaging	0,85
rs1954580247	T469A	Tolerated	0.59	Benign	0.016	Deleterious	-3.501	Probably damaging	0,85
rs1039126845	C470F	Tolerated	0.05	Benign	0.193	Neutral	-1.290	Probably damaging	0,5
rs747468677	R473C	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.734	Probably damaging	0,85
rs900218595	R473H	Deleterious	0.02	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.181	Probably damaging	0,85
rs1954581292	R475K	Tolerated	0.98	Probably damaging	0.986	Deleterious	-2.780	Probably damaging	0,85
rs1165349966	R475S	Tolerated	0.93	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.561	Probably damaging	0,85
rs781743377	V478L	Tolerated	0.29	Benign	0.003	Neutral	-1.258	Probably damaging	0,57
rs771442203	V487L	Tolerated	0.07	Benign	0.062	Deleterious	-2.639	Probably damaging	0,85
rs771442203	V487M	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.578	Deleterious	-2.739	Probably damaging	0,85

rs746203446	A488T	Tolerated	0.28	Possibly damaging	0.513	Deleterious	-3.177	Probably damaging	0,85
rs770290056	I489V	Tolerated	0.44	Benign	0.051	Neutral	-0,896	Probably damaging	0,85
rs1446428064	Y493C	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-8.516	Probably damaging	0,89
rs1215143262	D503V	Tolerated	0.06	Benign	0.262	Deleterious	-4.651	Probably damaging	0,85
rs1194462799	C505Y	Tolerated	0.31	Benign	0.000	Neutral	-2.278	Probably damaging	0,57
rs768715602	M508I	Tolerated	0.19	Benign	0.000	Neutral	0,028	Probably damaging	0,57
rs148686457	I512T	Deleterious	0.04	Benign	0.178	Neutral	-1.792	Probably damaging	0,57
rs756456130	R517I	Tolerated	0.12	Possibly damaging	0.687	Neutral	-1.788	Probably damaging	0,57
rs1954938694	N518Y	Deleterious	0.05	Probably damaging	0.984	Neutral	-2.347	Probably damaging	0,57
rs1378374416	N518S	Tolerated	0.75	Benign	0.036	Neutral	-0.975	Probably damaging	0,57
rs780603647	R519K	Deleterious	0.00	Benign	0.116	Neutral	-0.213	Probably damaging	0,57
rs201966248	L520P	Tolerated	0.08	Benign	0.156	Neutral	-0.404	Probably damaging	0,5
rs1031075173	L524S	Deleterious	0.01	Benign	0.002	Neutral	-0.375	Probably damaging	0,57
rs2137562786	A527T	Tolerated	0.57	Benign	0.001	Neutral	0.253	Probably damaging	0,5
rs1466811479	A527V	Tolerated	0.29	Benign	0.005	Neutral	-0.522	Probably damaging	0,5
rs778877877	V528L	Tolerated	0.50	Benign	0.002	Neutral	-0.673	Probably damaging	0,57
rs1334908137	S529P	Tolerated	0.26	Benign	0.000	Neutral	-0.989	Probably benign	0,27
rs748215133	R530Q	Tolerated	0.62	Probably damaging	0.983	Neutral	-0.688	Probably damaging	0,57
rs748215133	R530P	Tolerated	0.12	Probably damaging	0.997	Neutral	-2.091	Probably damaging	0,57
rs773474698	D531N	Tolerated	0.28	Possibly damaging	0.952	Neutral	-0.116	Probably damaging	0,5
rs1233977568	K532E	Tolerated	0.58	Probably damaging	0.991	Neutral	-0.369	Probably damaging	0,57
rs771229782	S534P	Tolerated	0.31	Benign	0.072	Neutral	-0.988	Probably damaging	0,5
rs1955006896	S534C	Tolerated	0.07	Benign	0.214	Neutral	-1.616	Probably damaging	0,5
rs200201471	V536I	Tolerated	0.59	Benign	0.001	Neutral	-0.349	Probably damaging	0,5

rs1272468730	V536A	Tolerated	0.63	Benign	0.000	Neutral	0.099	Probably damaging	0,5
rs561705501	P537A	Tolerated	0.57	Benign	0.070	Neutral	-0.867	Probably damaging	0,5
rs1226529797	P537L	Tolerated	0.07	Benign	0.001	Neutral	-1.309	Probably damaging	0,5
rs971412136	S538G	Tolerated	0.37	Benign	0.000	Neutral	-0.423	Probably benign	0,27
rs1955008090	A539V	Tolerated	0.34	Benign	0.000	Neutral	-0.288	Probably benign	0,27
rs768489890	A541V	Tolerated	0.29	Benign	0.000	Neutral	0.063	Probably damaging	0,57
rs535907248	P542S	Tolerated	0.84	Benign	0.000	Neutral	-0.122	Probably damaging	0,57
rs1284507721	P542L	Tolerated	0.09	Benign	0.041	Neutral	-0.788	Probably damaging	0,57
rs1955008918	S544P	Tolerated	0.32	Benign	0.000	Neutral	-0.797	Probably damaging	0,57
rs761296463	S544F	Deleterious	0.05	Benign	0.054	Neutral	-1.525	Probably damaging	0,57
rs777005596	E546D	Tolerated	0.63	Benign	0.000	Neutral	-0.123	Probably damaging	0,5
rs767021397	P547A	Tolerated	0.62	Benign	0.001	Neutral	-1.242	Probably damaging	0,5
rs767021397	P547S	Tolerated	0.58	Benign	0.000	Neutral	-1.153	Probably damaging	0,5
rs146565893	P547L	Tolerated	0.27	Benign	0.000	Neutral	-1.433	Probably damaging	0,5
rs761934549	P549S	Tolerated	0.73	Benign	0.000	Neutral	-0.258	Probably benign	0,27
rs754204113	P549H	Tolerated	0.14	Benign	0.073	Neutral	-0.893	Probably benign	0,27
rs754204113	P549R	Tolerated	0.59	Benign	0.022	Neutral	-0.789	Probably benign	0,27
rs367627379	A550T	Tolerated	0.41	Benign	0.355	Neutral	-0.367	Probably damaging	0,5
rs367627379	A550P	Tolerated	0.24	Benign	0.001	Neutral	-0.399	Probably damaging	0,5
rs143236486	A550V	Tolerated	0.31	Benign	0.001	Neutral	-0.380	Probably damaging	0,5
rs143236486	A550D	Tolerated	0.18	Benign	0.255	Neutral	-0.496	Probably damaging	0,5
rs151232689	A551T	Tolerated	0.41	Benign	0.000	Neutral	-0.227	Probably damaging	0,5
rs1415174785	A551V	Tolerated	0.51	Benign	0.047	Neutral	-0.222	Probably damaging	0,5
rs757559862	E554K	Tolerated	0.59	Benign	0.012	Neutral	0.009	Probably damaging	0,5

rs770791053	A555G	Tolerated	0.57	Benign	0.039	Neutral	-0.653	Probably damaging	0,5
rs1041131420	D556G	Tolerated	0.15	Benign	0.094	Neutral	-0.383	Probably damaging	0,5
rs1955013677	G557S	Tolerated	0.56	Benign	0.039	Neutral	-0.299	Probably damaging	0,5
rs1205195941	G557D	Tolerated	0.87	Benign	0.089	Neutral	-0.445	Probably damaging	0,5
rs1955040841	D562V	Tolerated	0.33	Benign	0.001	Neutral	-0.433	Probably benign	0,27
rs747853679	S563G	Tolerated	0.36	Benign	0.003	Neutral	-0.063	Probably damaging	0,5
rs908267163	S563R	Tolerated	0.49	Benign	0.037	Neutral	-0.405	Probably damaging	0,5
rs1396008534	E566K	Tolerated	0.53	Benign	0.000	Neutral	-0.264	Probably damaging	0,5
rs201599334	V570A	Tolerated	0.61	Benign	0.000	Neutral	-0.131	Probably damaging	0,5
rs1297238215	A571P	Tolerated	0.33	Benign	0.001	Neutral	-0.058	Probably benign	0,27
rs1443489945	A571V	Tolerated	0.88	Benign	0.001	Neutral	-0.921	Probably benign	0,27
rs200121892	S572C	Tolerated	0.11	Benign	0.002	Neutral	-1.900	Probably benign	0,27
rs200121892	S572F	Tolerated	0.32	Benign	0.001	Neutral	-1.482	Probably benign	0,27
rs1955182322	G575S	Tolerated	0.79	Benign	0.001	Neutral	-0.736	Probably benign	0,27
rs746931612	G575D	Tolerated	0.63	Benign	0.074	Neutral	-1.181	Probably benign	0,27
rs140385935	V577I	Tolerated	0.20	Benign	0.000	Neutral	-0.049	Probably benign	0,5
rs140385935	V577L	Tolerated	0.31	Benign	0.000	Neutral	-0.216	Probably damaging	0,5
rs1955183586	D579G	Tolerated	0.28	Benign	0.000	Neutral	-0.477	Probably damaging	0,57
rs1187287636	G580D	Tolerated	0.52	Benign	0.000	Neutral	-1.040	Probably damaging	0,57
rs745309773	P584A	Tolerated	0.82	Benign	0.000	Neutral	-0.069	Probably damaging	0,5
rs1955184846	P584L	Tolerated	0.35	Benign	0.000	Neutral	-1.141	Probably damaging	0,5
rs2137588675	T585A	Tolerated	1.00	Benign	0.000	Neutral	-0.067	Probably damaging	0,5
rs1470456176	T586A	Tolerated	0.11	Benign	0.002	Neutral	-0.267	Probably damaging	0,57
rs1955185543	N588S	Tolerated	0.78	Benign	0.001	Neutral	-0.593	Probably damaging	0,57

rs1430413582	R590K	Tolerated	1.00	Benign	0.007	Neutral	-0.506	Probably damaging	0,57
rs774993840	M592I	Tolerated	0.76	Benign	0.004	Neutral	-0.918	Probably damaging	0,57
rs749727800	K594Q	Tolerated	0.51	Benign	0.282	Neutral	-0.625	Probably damaging	0,57
rs2137588835	K594T	Tolerated	0.62	Benign	0.002	Neutral	-0.839	Probably damaging	0,57
rs142350144	E600A	Tolerated	0.24	Benign	0.154	Neutral	-1.130	Probably damaging	0,57
rs1373025030	S607P	Tolerated	0.33	Benign	0.000	Neutral	-0.759	Probably damaging	0,5
rs1592688400	K608Q	Tolerated	0.44	Benign	0.242	Neutral	-0.987	Probably damaging	0,5
rs970542018	K608N	Tolerated	0.31	Benign	0.001	Neutral	-0.595	Probably damaging	0,5
rs1719280410	P609S	Tolerated	1.00	Benign	0.037	Neutral	-1.079	Probably damaging	0,5
rs1955188051	P609L	Tolerated	0.45	Benign	0.000	Deleterious	-2.542	Probably damaging	0,5
rs138133550	I612L	Tolerated	0.74	Benign	0.000	Neutral	0.080	Probably damaging	0,5
rs138133550	I612V	Tolerated	1.00	Benign	0.000	Neutral	-0.187	Probably damaging	0,5
rs138133550	I612F	Tolerated	0.49	Benign	0.035	Neutral	-0.507	Probably damaging	0,5
rs2137589113	I612T	Tolerated	0.31	Benign	0.000	Neutral	0.086	Probably damaging	0,5
rs760612084	M613T	Tolerated	0.95	Benign	0.001	Neutral	-0.163	Probably damaging	0,5
rs1362063625	M613I	Tolerated	0.49	Benign	0.000	Neutral	-0.818	Probably damaging	0,5
rs1955189043	P614A	Tolerated	0.71	Benign	0.005	Neutral	-1.967	Probably damaging	0,85
rs374816038	A615P	Tolerated	0.22	Benign	0.001	Neutral	-1.370	Probably damaging	0,57
rs1955189777	S616N	Tolerated	0.46	Possibly damaging	0.745	Neutral	-1.218	Probably damaging	0,57
rs753979883	P617S	Tolerated	0.78	Benign	0.038	Neutral	-2.389	Probably damaging	0,57
rs1412594768	G620S	Tolerated	0.40	Benign	0.021	Neutral	-0.776	Probably damaging	0,57
rs143592037	G620A	Tolerated	0.12	Benign	0.245	Neutral	-1.001	Probably damaging	0,57
rs2137589345	H621P	Tolerated	0.34	Benign	0.001	Neutral	-1.245	Probably damaging	0,85
rs757191582	V623M	Tolerated	0.17	Probably damaging	0.973	Neutral	-1.746	Probably damaging	0,85

rs757191582	V623L	Tolerated	0.67	Benign	0.249	Neutral	-1.576	Probably damaging	0,85
rs1955192288	N624S	Tolerated	0.82	Possibly damaging	0.467	Deleterious	-3.133	Probably damaging	0,85
rs1486237466	L626V	Tolerated	1.00	Probably damaging	0.990	Neutral	-1.973	Probably damaging	0,85
rs1186108950	D627H	Tolerated	0.26	Probably damaging	0.989	Deleterious	-3.478	Probably damaging	0,74
rs1399579227	P631A	Tolerated	0.32	Possibly damaging	0.830	Deleterious	-2.512	Probably damaging	0,85
rs1228666743	V632I	Tolerated	0.47	Benign	0.038	Neutral	-0.424	Probably damaging	0,74
rs1156401234	A633T	Tolerated	0.53	Benign	0.025	Neutral	-0.648	Probably damaging	0,57
rs1955210177	A633V	Tolerated	0.38	Possibly damaging	0.653	Neutral	-2.398	Probably damaging	0,57
rs1334083521	R634Q	Tolerated	0.42	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.208	Probably damaging	0,85
rs1324806947	K635T	Tolerated	0.98	Possibly damaging	0.947	Deleterious	-4.320	Probably damaging	0,85
rs536594496	A638T	Tolerated	0.14	Benign	0.161	Neutral	-0.660	Probably damaging	0,57
rs1011225865	R639W	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.968	Probably damaging	0,85
rs1372606763	E640Q	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-2.634	Probably damaging	0,89
rs1223281402	Q641E	Tolerated	1.00	Benign	0.334	Neutral	-2.272	Probably damaging	0,85
rs754678039	Q641P	Tolerated	0.22	Probably damaging	0.996	Deleterious	-4.838	Probably damaging	0,85
rs778646236	R642Q	Tolerated	0.27	Probably damaging	0.999	Neutral	-2.408	Probably damaging	0,85
rs1214515254	C644R	Deleterious	0.04	Probably damaging	1.000	Deleterious	-9.168	Probably damaging	0,85
rs376966743	C644Y	Deleterious	0.03	Probably damaging	0.999	Deleterious	-8.323	Probably damaging	0,85
rs369974940	E648Q	Tolerated	0.06	Probably damaging	0.963	Neutral	-1.797	Probably damaging	0,57
rs373262213	K652I	Tolerated	0.24	Probably damaging	0.989	Deleterious	-5.923	Probably damaging	0,85
rs747496322	I657V	Tolerated	0.09	Probably damaging	0.996	Neutral	-0.945	Probably damaging	0,89
rs1757976722	V658I	Tolerated	0.29	Possibly damaging	0.763	Neutral	-0.767	Probably damaging	0,89
rs776581804	R659S	Deleterious	0.02	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.400	Probably damaging	0,89
rs1388194070	K660T	Deleterious	0.03	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5.667	Probably damaging	0,89

rs138697096	I662T	Deleterious	0.01	Probably damaging	0.997	Deleterious	-4.603	Probably damaging	0,89
rs1002656329	D664G	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.612	Probably damaging	0,89
rs1955385587	V670I	Tolerated	1.00	Benign	0.050	Neutral	-0.038	Probably damaging	0,57
rs1955385587	V670L	Tolerated	0.25	Benign	0.450	Neutral	-1.925	Probably damaging	0,57
rs535793293	H672N	Tolerated	0.25	Benign	0.332	Deleterious	-5.428	Probably damaging	0,89
rs535793293	H672Y	Tolerated	0.69	Probably damaging	0.999	Deleterious	-5.050	Probably damaging	0,89
rs1418477326	N676S	Tolerated	0.24	Possibly damaging	0.952	Deleterious	-4.720	Probably damaging	0,89
rs863223952	V678M	Tolerated	0.06	Probably damaging	0.986	Deleterious	-2.765	Probably damaging	0,85
rs2137611567	K679Q	Deleterious	0.00	Benign	0.052	Deleterious	-2862	Probably damaging	0,74
rs2137611597	D680N	Tolerated	0.30	Probably damaging	0.997	Deleterious	-3.945	Probably damaging	0,85
rs2137611620	D680G	Tolerated	0.22	Probably damaging	0.997	Deleterious	-5.886	Probably damaging	0,85
rs769836116	E685G	Tolerated	0.26	Probably damaging	0.986	Deleterious	-6.094	Probably damaging	0,85
rs1338793113	L686P	Deleterious	0.01	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.561	Probably damaging	0,89
rs1955388252	V687A	Deleterious	0.02	Possibly damaging	0.952	Deleterious	-3.749	Probably damaging	0,89
rs1339087646	Q689H	Deleterious	0.04	Benign	0.013	Neutral	-0.277	Probably damaging	0,85
rs1565548029	Y691C	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.999	Deleterious	-8.436	Probably damaging	0,89
rs1955389898	D697Y	Deleterious	0.01	Possibly damaging	0.770	Deleterious	-5.202	Probably damaging	0,57
rs772887555	D697E	Tolerated	0.98	Benign	0.003	Neutral	-0.625	Probably damaging	0,57
rs1281269050	D698G	Tolerated	0.07	Benign	0.001	Neutral	-2.286	Probably damaging	0,57
rs1955390541	L699V	Deleterious	0.03	Probably damaging	0.980	Deleterious	-2.710	Probably damaging	0,89
rs1432284979	T701I	Tolerated	0.21	Benign	0.056	Deleterious	-2.574	Probably damaging	0,57
rs1211063636	A707E	Tolerated	0.38	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.692	Probably damaging	0,85
rs558042817	R709C	Deleterious	0.02	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.770	Probably damaging	0,57
rs776702636	R709H	Tolerated	0.07	Probably damaging	1.000	Deleterious	-4.098	Probably damaging	0,57

rs2137612346	R710G	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-6.402	Probably damaging	0,89
rs58202873	R710K	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-2.739	Probably damaging	0,89
rs1241205476	K711T	Tolerated	0.06	Benign	0.014	Deleterious	-3.889	Probably damaging	0,5
rs759154998	E712A	Tolerated	0.59	Probably damaging	0.986	Deleterious	-5.067	Probably damaging	0,85
rs764865265	M716V	Tolerated	0.42	Possibly damaging	0.599	Deleterious	-3.499	Probably damaging	0,89
rs752217265	M716K	Tolerated	0.22	Probably damaging	0.981	Deleterious	-5.325	Probably damaging	0,89
rs752217265	M716T	Tolerated	1.00	Probably damaging	0.962	Deleterious	-5.114	Probably damaging	0,89
rs1457496434	A719S	Tolerated	0.16	Probably damaging	0.998	Neutral	-2.496	Probably damaging	0,85
rs575528259	A723T	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-3.561	Probably damaging	0,89
rs1328208349	S724N	Tolerated	0.88	Benign	0.050	Neutral	-1.219	Probably damaging	0,74
rs368684474	Q725E	Tolerated	0.99	Possibly damaging	0.881	Neutral	-0.916	Probably damaging	0,85
rs757613675	I727T	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.996	Deleterious	-4.123	Probably damaging	0,85
rs750745310	R731W	Deleterious	0.00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-7.257	Probably damaging	0,85
rs1955454521	L735V	Deleterious	0.00	Benign	0.025	Neutral	-0.675	Probably damaging	0,74

