

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 – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de BIOLOGIE



MÉMOIRE

Présenté par
Dahmani rawnak et Bouzouina saida
En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En immunologie

Thème

Analyse *in silico* des SNPs à conséquences fonctionnelles
Sur le CD172a, SHP1 et SHP2

Soutenu le 23/06/2024, devant le jury composé de :

Président	Aribi Mourad	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Hadjidj Zeyneb	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	Yasmal Dahlouk Lamia	MCB	Université de Boumedes Alger
Examineur	Dahou Sara	PhD	Université de Tlemcen

Année universitaire 2023/2024

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 – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de BIOLOGIE



MÉMOIRE

Présenté par
Dahmani rawnak et Bouzouina saïda
En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En immunologie

Thème

Analyse in silico des SNPs à conséquences fonctionnelles
Sur le CD172a, SHP1 et SHP2

Soutenu le 23/06/2024, devant le jury composé de :

Président	Aribi Mourad	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Hadjidj Zeyneb	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	Yasmal Dahlouk Lamia	MCB	Université de Boumedes Alger
Examineur	Dahou Sara	PhD	Université de Tlemcen

Année universitaire 2023/2024

Résumé :

Les protéines SIRP α , SHP1 et SHP2 forment des complexes qui interagissent pour réguler divers processus cellulaires, notamment la phagocytose et la signalisation immunitaire. Le polymorphisme de ces protéines pourrait être impliqué dans de nombreuses maladies tels que les cancers.

Cette étude a exploré les conséquences fonctionnelles des polymorphismes d'un seul nucléotide non-synonymes (nsSNP) sur SIRP α , SHP1 et SHP2, à l'aide de différentes méthodes *in silico* afin de prédire les variations dommageables.

L'analyse *in silico* a été réalisée par quatre outils différents (SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, PANTHER) pour obtenir les SNP délétères. Ensuite, les nsSNP ont été soumis à une analyse fonctionnelle à l'aide des outils InterPro et Pmut. L'outil I-Mutant 2.0 a ensuite été utilisé pour prédire les changements dans la stabilité des protéines lorsqu'une mutation se produit, tandis que ConSurf a été utilisé pour analyser la conservation évolutive de ces protéines.

Dans ce travail, 23 nsSNP ont été retenus pour la protéine SIRP α , 77 nsSNP pour le gène SHP1, et 472 nsSNP pour le gène SHP2. Parmi eux, 13 nsSNP de SIRP α et 36 nsSNP de SHP1, ainsi que 179 nsSNP du gène SHP2, ont été identifiés comme étant des variations à haut risque.

Mots-clés : *in silico*, nsSNP, SIRP α , SHP1, SHP2.

Abstract :

The proteins SIRP α , SHP1, and SHP2 form complexes that interact to regulate various cellular processes, including phagocytosis and immune signaling. Polymorphisms in these proteins may be implicated in numerous diseases such as cancers. This study explored the functional consequences of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) on SIRP α , SHP1, and SHP2 using various in silico methods to predict detrimental variations. In silico analysis was conducted using four different tools (SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, PANTHER) to identify deleterious SNPs. Subsequently, nsSNPs were subjected to functional analysis using InterPro and Pmut tools. The I-Mutant 2.0 tool was then used to predict changes in protein stability upon mutation, while ConSurf was employed to analyze the evolutionary conservation of these proteins. This study identified 23 nsSNPs in SIRP α , 77 in SHP1, and 472 in SHP2. Among these, 13 nsSNPs in SIRP α , 36 in SHP1, and 176 in SHP2 were classified as high-risk variations.

Keywords: in silico, nsSNP, SIRP α , SHP1, SHP2.

ملخص:

تشكل البروتينات SIRP α و SHP1 و SHP2 مجمعات تتفاعل لتنظيم العمليات الخلوية المختلفة، بما في ذلك البلعمة والإشارات المناعية. يمكن أن يكون لتعدد أشكال هذه البروتينات دور في العديد من الأمراض مثل السرطان. استكشفت هذه الدراسة العواقب الوظيفية لأشكال النوكليوتيدات المفردة غير المترادفة (nsSNPs) على SIRP α و SHP1 و SHP2، باستخدام طرق مختلفة في السيليكو للتنبؤ بالتغيرات الضارة. تم إجراء التحليل في السيليكو بواسطة أربع أدوات مختلفة (SIFT)، (PolyPhen-2)، (PROVEAN)، (PANTHER) للحصول على SNPs الضارة. بعد ذلك، تم إخضاع nsSNPs للتحليل الوظيفي باستخدام أدوات InterPro و Pmut. تم بعد ذلك استخدام أداة I-Mutant 2.0 للتنبؤ بالتغيرات في استقرار البروتين عند حدوث طفرة، بينما تم استخدام ConSurf لتحليل الحفظ التطوري لهذه البروتينات. في هذا العمل، تم الاحتفاظ بـ 23 nsSNPs لبروتين SIRP α ، و 77 nsSNPs لجين SHP1، و 472 nsSNPs لجين SHP2. من بينها، تم تحديد 13 nsSNPs من SIRP α و 36 nsSNPs من SHP1، بالإضافة إلى 176 nsSNPs من جين SHP2، على أنها اختلافات عالية المخاطر.

الكلمات المفتاحية: في السيليكو، nsSNP، SIRP α ، SHP1، SHP2.

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu pour nous avoir donné la force et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

Un grand merci à notre encadrante, Dr. HADJIDJ Zeyneb, pour avoir accepté de travailler avec nous et pour son soutien constant tout au long de notre mémoire. Nous avons beaucoup appris de son expérience et de ses conseils.

Un merci spécial à Monsieur Mourad ARIBI, Directeur du Laboratoire BIOMOLIM, UABT (Faculté SNV/STU), pour avoir permis notre travail dans son laboratoire et pour avoir accepté d'évaluer ce travail ainsi que de nous accorder leur temps et leurs efforts. Nous remercions également mesdames Dahou sara et Yasmaïdahlouk Lamia pour sa présence et son expertise, ainsi que pour avoir accepté notre travail.

Enfin, un grand merci à tous les professeurs du Master d'Immunologie pour leur soutien constant et leurs précieux conseils. Merci à tous pour votre contribution à notre réussite.

Dédicace :

Alhamdoulilah, amour, remerciement et gratitude, grâce auxquels je suis ici aujourd'hui face à un rêve tant attendu qui est devenu une réalité dont je suis fier.

À mon ange pur et ma force après Dieu, ma première et éternelle supportrice, mère, je te dédie cette réalisation, qui sans tes sacrifices n'aurait pas existé. Je suis reconnaissante que Dieu t'ait choisie pour moi parmi l'humanité, mon meilleur soutien et compensation.

À ma deuxième mère, Keira, Merci d'avoir été une lumière dans ma vie, de m'avoir offert ton amour et ton soutien comme si j'étais ta propre enfant. Ton aide précieuse et ta bienveillance ont été des piliers pour moi.

À ma merveilleuse sœur amel , je veux te dire merci pour chaque sourire partagé, chaque éclat de rire, et chaque étreinte réconfortante. Ta présence est un cadeau inestimable que je chéris chaque jour. tu restes mon roc, ma confidente et ma complice.

À mes trois frères, Vous avez été une source d'inspiration et de motivation constante. Vos conseils et votre présence ont rendu ce voyage beaucoup plus joyeux et significatif. Je suis reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

À ma binôme, Rawnek, Nous avons partagé tant de moments, des nuits blanches aux éclats de rire, des défis aux victoires. Ta collaboration, ta patience et ton amitié ont rendu cette expérience inoubliable. Merci d'avoir été ma partenaire de confiance.

À tous mes amis et à toute ma famille, votre soutien, vos encouragements et votre amour m'ont permis de surmonter les obstacles et de célébrer chaque petite victoire en cours de route. Je suis profondément reconnaissante de vous avoir dans ma vie et je dédie cette réussite à vous tous.

Bouzouina saida

Dédicace :

Après 5 années d'épreuves et de fatigue à la poursuite de mes rêves et de mes connaissances, je suis aujourd'hui sur le point d'obtenir mon diplôme.

C'est un devoir de reconnaissance que de dédier cet humble mémoire à tous ceux qui me sont chers, à ceux à qui je dois ma réussite.

À ma mère, sous les pieds de laquelle Dieu a placé le ciel, qui a adouci mon adversité par ses prières, et dont le cœur tendre a été le secret de ma force.

À mon père, qui a orné mon nom des plus beaux titres et m'a soutenu sans limites, que Dieu les bénisse tous les deux.

À mes sœurs Siham et Douaa, dont la présence dans ma vie est un cadeau précieux que je chéris chaque jour. Merci pour votre force, votre soutien inconditionnel et votre amour. Je suis tellement reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

À mes frères Rafiq et Abdul Jalil, vous êtes ma force et mon soutien.

À ma chère amie Omaira, merci pour ta loyauté inconditionnelle et ta présence réconfortante qui illumine ma vie chaque jour.

À mon partenaire, Saida, qui partage mes réussites et mes difficultés, celui avec qui chaque épreuve devient une aventure et chaque victoire est accompagnée de bonheur. Je vous remercie d'être constamment là pour moi, de me soutenir lors des périodes difficiles.

À tous ceux qui m'ont soutenue, merci pour votre amour et votre confiance. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et de ma gratitude les plus profonds.

DAHMANI RAWNAK

Liste des abréviations

- AcM** : Anticorps monoclonaux.
- ADN**: Deoxyribonucleic Acid
- AKT** : Protéine Kinase B
- CD47** : protéine transmembranaire
- C-Ig**: Constant region of Immunoglobulin
- DC**: Dendritic Cell
- ECM** : Matrice Extracellulaire
- ERK**: Extracellular Signal-Regulated Kinase
- Fc** : Fragment crystallizable region
- FcγR** : Le récepteur du fragment cristallisable gamma
- FLT3**: FMS-like tyrosine kinase 3
- GAB2**: Grb2-associated binder 2
- Grb**: Growth Factor Receptor-Bound protein
- GRB2**: Growth Factor Receptor-Bound Protein 2
- Ig**: Immunoglobuline
- IgG4,2** : des sous-classes spécifiques d'IgG
- IL12** : Interleukine 12
- ILA**: IgA-like domains
- ILC3** : Cellules Lymphoïdes Innées de type
- ITIM**: Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif
- KDa** : kilodalton
- MPP+** : (1-méthyl-4-phénylpyridinium)
- mTOR**: Mammalian Target of Rapamycin
- NCBI**: National Center for Biotechnology Information
- NSCLC**: Non-Small Cell Lung Cancer
- nsSNP** : Non synonyme polymorphisme nucléotidique simple.
- PD1**: Programmed cell Death Protein 1
- PD-L1**: Programmed Death-Ligand 1
- PI3K**: Phosphoinositide 3-kinase
- PR**: Polyarthrite rhumatoïde
- PTP**: Protein Tyrosine Phosphatases

- PTP1C:** likely refers to Protein Tyrosine Phosphatase 1C
- PTP1D:** likely refers to Protein Tyrosine Phosphatase 1D.
- PTPN11:** protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11
- PTPN6 :** protéine tyrosine phosphatase non réceptrice 6
- SH2:** Src Homology 2
- SH2:** Src homology region 2
- SH3:** Src Homology 3
- SHP-1 :** La protéine tyrosine phosphatase possédant un domaine d'homologie à SH2 1
- SHP-2 :** La protéine tyrosine phosphatase possédant un domaine d'homologie à SH2 2
- SHPS-1 :** Substrat de la phosphatase tyrosine contenant le domaine SH2 1
- SIRP α :** Protéine alpha régulatrice du signal
- SNC :** Système Nerveux Central
- SNP :** Polymorphisme nucléotidique simple
- Src :** référence à une famille de protéines kinases tyrosine
- STAT3:** Signal Transducer and Activator of Transcription 3
- Th17:** Cellules T Helper 17
- Treg:** Lymphocyte T régulateur
- Tsp-1:** Thrombospondin-1
- Tyr:** Tyrosine
- V-Ig:** Variable region of Immunoglobulin
- V-IgsF :** Superfamille Immunoglobuline Variable

LISTE DES FIGURES

Figure1.1 : la localisation du gène SIRP α	5
Figure1.2 : structure de SIRP α	6
Figure1.3 : la localisation du gène SIRP α	7
Figure1.4 : Représentation schématique de la structure du CD47.....	7
Figure1.5 : l'interaction cd47/SIRP α	9
Figure1.6 : L'inhibition de l'érythrophagocytose par l'interaction CD47 (GR) – SIRP α (macrophage).....	10
Figure1.7 : Ciblage la voie CD47-SIRP α dans le cancer	12
Figure1.8 : Effets anti tumoraux synergiques du blocage de l'interaction CD47-protéine de régulation du signal α (SIRP α) combiné à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.....	14
Figure1.9 : la famille de Protéine tyrosine phosphatases.....	15
Figure1.10 : l'expression et la régulation de shp1 et shp2.....	16
Figure1.11 : la localisation du gène SHP-1.....	17
Figure1.12 : Représentation schématique de la structure de SHP1	18
Figure1.13 : Structure globale de la SHP-1. Le domaine N-SH2 est en orange, le domaine C-SH2 est en marine, le domaine PTP est en rose vif et les liens entre eux sont en rouge.....	18
Figure1. 14 : Régulation négative de la phagocytose par ligature CD47 – SIRPa, et son association ultérieure avec la phosphatase SHP-1.....	21
Figure1.15 : la localisation du gène SHP-2.....	22
Figure1.16 : Représentation schématique de la structure de SHP-2.....	22
Figure1.17 : Structure de la SHP-2.....	23
Figure1. 18 : polymorphisme nucléotidique.....	26
Figure2.1 : study design.....	33
Figure 2.2 : Base de données NCBI.	34
Figure 2.3 : Base de données UniProt.	35
Figure 2.4 : Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2).	36
Figure 2.5 : Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT).	37
Figure 2.6 : Protein variation effect analyzer (PROVEAN).	37

Figure 2.7: Protein analysis through evolutionary relationship-codingSNP (PANTHER cSNP).	38
Figure 2.8 : Base de données InterPro.	38
Figure 2.9 : PMut.	39
Figure 2.10 : I-Mutant3.0.	39
Figure 2.11 : Serveur web ConSurf.	40
Figure 3.1 : Distribution des nsSNPs dans le gène SIRP α basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels.....	44
Figure 3.2 : Distributions des nsSNPs dans le gène SHP1 basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels.....	44
Figure3.3 : Distributions des nsSNPs dans le gène SHP2 basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels.....	45
Figure3.4 : Distribution des nsSNPs dans le gène SIRP α sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.	76
Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène SHP1 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.	76
Figure3.6 Distribution des nsSNPs dans le gène SHP2 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.	77
Figure 3.7 : Conservation évolutive de SIRP α générée par le serveur web ConSurf.....	79
Figure 3.8: Conservation évolutive de SHP1 générée par le serveur web ConSurf.....	80
Figure 3.9: Conservation évolutive de SHP2 générée par le serveur web ConSurf.....	81

Liste des tableaux

Tableau 3.1 : Liste des résultats de l'analyse des nsSNPs SIRP α par quatre programmes <i>in silico</i>	46
Tableau 3.2 : Liste des résultats de l'analyse des nsSNPs SHP1 par quatre programmes <i>in silico</i>	47
Tableau 3.3 : Liste des résultats de l'analyse des nsSNPs SHP2 par quatre programmes <i>in silico</i>	50
Tableau 3.4 : Identification des Divers Domaines dans le SIRP α	71
Tableau 3.5 : identification de divers domaines dans le SHP1.	71
Tableau 3.6 : identification de divers domaines dans le SHP2.	72
Tableau 3.7 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans la protéine SIRP α par PMut, I-Mutant 2.0 et ConSurf	81
Tableau 3.8 : Prédiction des nsSNP dans la protéine SHP1 par PMut, I-Mutant 2.0 et ConSurf.....	83
Tableau 3.9 : Prédiction des nsSNP dans la protéine SHP2 par PMut, I-Mutant 2.0 et ConSurf.....	87

Table des matiere

Résumé :	III
Remerciements	VI
Dédicace :	VII
Liste des abréviations	IX
LISTE DES FIGURES	XII
Liste des tableaux	XII
INTRODUCTION	- 1 -
<i>I. REVUE DE LA LITTERATURE</i>	- 5 -
1.1 CD172a.....	- 5 -
1.1.1 Généralités.....	- 5 -
1.1.2 Le gène SIRP α	- 5 -
1.1.3 Structure et caractéristiques de SIRP α	- 5 -
1.1.4 Fonctions biologiques de SIRP α	- 6 -
1.1.5 La voie de signalisation SIRP α /CD47	- 7 -
1.1.6 Fonctions de SIRP α /CD47 dans le système immunitaire	- 9 -
1.1.6.1 Rôle du SIRP α /CD47 dans l'élimination des GR sénescents et les cellules endommagées	- 9 -
1.1.6.2 SIRP α et CD74 dans le système nerveux central	- 10 -
1.1.7 Implication du SIRP α dans les maladies	- 11 -
1.1.7.1 SIRP α dans le cancer.....	- 11 -
1.1.7.2 SIRP α dans les maladies auto-immunes	- 11 -
1.1.8 Thérapie Anticancéreuse Ciblant l'Interaction CD47/SIRP α : Mécanismes, Agents Thérapeutiques et Impact Clinique	- 12 -
1.1.8.1 Mécanismes	- 12 -
1.1.8.2 Agents Thérapeutiques	- 13 -
1.1.8.3 L'impact des thérapies anti-CD47.....	- 14 -
1.1.9 Approche synergique et perspectives	- 14 -
1.2. Protéine tyrosine phosphatases.....	- 15 -
1.2.1 La protéine phosphatase contenant le domaine d'homologie SH2 (SHP-1).....	- 17 -
1.2.1.1 Généralités.....	- 17 -
1.2.1.2 Le gène de SHP-1.....	- 17 -
1.2.1.4 Rôle de SHP1 dans le système immunitaire.....	- 18 -
1.2.1.5 Rôle de SHP-1 dans cancer	- 19 -
1.2.1.6 Rôle de SHP1 dans l'immunothérapie	- 20 -
1.2.1.7 Effet de la signalisation SIRP α / SHP-1 sur la phagocytose.....	- 20 -
1.2.2 La protéine phosphatase contenant le domaine d'homologie SH2 (SHP-2).....	- 21 -
1.2.2.1 Généralités.....	- 21 -
1.2.2.2 Le gène SHP-2	- 21 -

1.2.2.3 la structure de la protéine SHP-2.....	- 22 -
1.2.2.4 Rôle de SHP-2 dans le système immunitaire	- 23 -
1.2.2.5 Rôle SHP2 dans le cancer	- 24 -
1.2.2.6 Rôle de SHP-2 dans l’immunothérapie	- 25 -
1.3 <i>Polymorphisme nucléotidique simple</i>	- 25 -
1.3.1 Généralités.....	- 25 -
1.3.2 Type de polymorphisme nucléotidique simple	- 26 -
1.3.2.1 Les SNPs des régions codantes	- 26 -
1.3.2.1.1 Les polymorphismes synonymes	- 26 -
1.3.3 Avantages des polymorphismes nucléotidiques.....	- 27 -
1.3.4 Rôle des polymorphismes nucléotidiques dans la maladie humaine	- 28 -
1.4 <i>Analyse in silico des polymorphismes nucléotidiques</i>	- 28 -
1.4.1 Définition d’analyse <i>in silico</i>	- 28 -
1.4.3 le rôle d’analyse <i>in silico</i> les SNPs	- 28 -
1.5 <i>Problématique et objectif</i>	- 29 -
1.5.1 Problématique.....	- 29 -
1.5.2 Objectif.....	- 29 -
1.5.3 Le but.....	- 30 -
CHAPITRE II : Matérielles METHODES	- 32 -
2.1 <i>Exploration de données</i>	- 33 -
2.2 <i>Prédiction des nsSNP délétères par différents outils de bio-informatique</i>	- 34 -
2.3 <i>L’identification de nsSNP dans les domaines conservés des gènes</i>	- 38 -
2.4 <i>Validation des nsSNP à haut risque</i>	- 38 -
2.5 <i>Analyse de l’effet des nsSNPs sur la stabilité des protéines</i>	- 39 -
2.6 <i>Prédiction de la conservation évolutive des protéines</i>	- 40 -
III. Résultats et interprétation	- 42 -
3.1 <i>Récupération des nsSNP dans les gènes SIRPα et SHP1/SHP2</i>	- 42 -
3.2 <i>Prédiction des nsSNP délétères</i>	- 42 -
3.3 <i>Identification des domaines des protéines SIRPα et SHP1/SHP2</i>	- 70 -
3.4 <i>Vérification des nsSNP à haut risque par PMut</i>	- 75 -
3.5 <i>Détermination de la stabilité des protéines par I-Mutant 2.0</i>	- 75 -
3.6 <i>Analyse de la conservation évolutive des protéines</i>	- 77 -
CHAPITRE IV : DISCUSSION	- 111 -
CHAPITRE V : CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	- 114 -
CHAPITRES VI : BIBLIOGRAPHIE	- 116 -
ANNEXE	- 131 -

INTRODUCTION

Introduction

CD172a, ou la protéine de régulation de la signalisation α (SIRP α), est une protéine inhibitrice transmembranaire identifiée comme une glycoprotéine impliquée dans la régulation de la fonction leucocytaire (**Van Beek et al., 2005**) et abondamment exprimée dans les cellules hématopoïétiques de la lignée myéloïde telles que les macrophages et les cellules dendritiques (**Murata et al., 2014a**).

La SIRP α exerce ses effets inhibiteurs par le biais de son interaction extracellulaire avec le CD47, une glycoprotéine largement exprimée à la surface des globules rouges (**Yamauchi et al., 2013**). Le CD47 est un ligand de la SIRP α qui agit comme un signal "ne me mange pas" et conduit à la phosphorylation de la queue cytoplasmique de la SIRP α . Cette queue est un motif d'inhibition des récepteurs Immuns basé sur la tyrosine (ITIMs en anglais), (**L. Shi et al., 2021**), qui entraîne des événements de signalisation en aval conduisant à l'inhibition de la phagocytose des érythrocytes (**L. Shi et al., 2021**). Il a été démontré que la liaison de CD47 aux SIRP α exprimées par les macrophages spléniques inhibe la phagocytose des érythrocytes par les macrophages (**Tsai et Discher, 2008**).

Cette interaction CD47/SIRP α permet également aux cellules tumorales d'échapper au ciblage des macrophages (**Dizman et Buchbinder, 2021**). Il a été démontré que le blocage des interactions CD47-SIRP α peut améliorer la destruction des cellules tumorales par les macrophages. En outre, le ciblage de l'axe CD47-SIRP α améliore également la fonction des cellules présentatrices d'antigènes et stimule ainsi les cellules T adaptatives dans la lutte contre le cancer (**Tristan Maguet, 2020**).

La SIRP α est un partenaire de liaison ou un substrat putatif pour deux protéines cytoplasmiques de type tyrosine phosphatase : Src Homology region 2 domain-containing phosphatase-1 (SHP1) et Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2 (SHP2). Elle agit comme une protéine d'amarrage pour recruter et activer SHP-1 et SHP-2 à la membrane cellulaire en réponse à des stimuli extracellulaires. Ces protéines phosphatases sont considérées comme essentielles pour la signalisation en aval de la SIRP α (**Murata et al., 2014b**).

La famille des phosphatases SHP comprend deux membres principaux : SHP1 (Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6, PTPN6) et son analogue SHP2 (Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11, PTPN11) qui sont des protéines tyrosine phosphatase (PTP) cytoplasmiques jouant un rôle essentiel dans un large éventail de fonctions cellulaires (**Bard-Chapeau et al., 2011**). Bien qu'ayant une similarité de séquence de base de 61% et une Structure similaire, SHP1 et SHP2 diffèrent dans leur expression et leur fonction. SHP1 est

principalement exprimée dans le système hématopoïétique et certains types de cellules épithéliales (Tsui et al., 2002), tandis que SHP2 est ubiquitaire (Neel, Gu, et Pao, 2003). Leur rôle régulateur varie également : SHP1 agit principalement de manière négative en régulant négativement la signalisation des récepteurs, tandis que SHP2, une molécule pléiotropique, exerce à la fois des fonctions régulatrices positives et négatives via divers complexes de signalisation (Z.-Q. Shi et al., 2000). Leur dérèglement, qu'il soit dû à des mutations ou à une expression aberrante, contribue à un certain nombre de maladies humaines, notamment le cancer (Bard-Chapeau et al., 2011).

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) sont des variations d'allèles d'une seule base et constituent le type de variation le plus courant dans les séquences d'ADN. Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) dans la région codante du génome humain sont d'une grande importance (Collins, Brooks, et Chakravarti, 1998). Parmi eux, les SNPs non synonymes (nsSNPs) sont responsables des substitutions de résidus d'acides aminés qui peuvent conduire à une diversité fonctionnelle des protéines chez l'homme (Lander, 1996). Ces variations fonctionnelles peuvent avoir des effets délétères ou neutres sur la structure et/ou la fonction des protéines (Capriotti et Altman, 2011).

Les SNPs agissent comme des biomarqueurs qui peuvent se lier à des gènes associés à diverses maladies complexes telles que le cancer. Ces SNPs sont généralement situés à l'intérieur du gène ou dans une région régulatrice proche du gène et peuvent affecter la fonction du gène et jouer un rôle direct dans la maladie (Kaur et al., 2019).

L'approche *in silico* joue un rôle crucial dans la prédiction des vecteurs polymorphes délétères associés aux maladies génétiques humaines, où des outils informatiques sont utilisés pour analyser de grandes quantités de données génétiques, identifier les candidats au polymorphisme génétique probablement délétères et prédire leur impact fonctionnel sur la structure et la fonction des protéines. Cette approche facilite la hiérarchisation de variantes pathogènes potentielles, ce qui réduit considérablement le temps et les ressources nécessaires à la vérification expérimentale. Cette étude facilite la compréhension des mécanismes de base, le dépistage et la conception des traitements (Shinwari et al., 2023).

Dans le cadre de notre recherche, nous analyserons *in silico* les SNPs et comment ils affectent la structure et/ou la fonction du CD172a, SHP1 et SHP2 ainsi que l'étendue de leur relation avec le développement de maladies d'origine immunitaire afin de faciliter la mise en place de nouvelles méthodes de dépistage et de prévention.

CHAPITRE I :
REVUE
DE LA
LITTERATURE

I. REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1 CD172a

1.1.1 Généralités

Connue sous le nom de protéine régulatrice du signal (SIRP α) également appelé CD172a ou SHPS-1 (Barclay et al. ; Van Den Berg, 2014), il s'agit d'une protéine transmembranaire qui se lie aux protéines tyrosine phosphatase SHP-1 et SHP-2 (Takahashi, 2018).

La protéine de signalisation régulatrice alpha (SIRP α /CD172a) est exprimée dans la majorité des cellules myéloïdes. Cependant, elle est exprimée de manière différentielle par des sous-ensembles de cellules myéloïdes (les monocytes et les macrophages) (Scott et al., 2014).

1.1.2 Le gène SIRP α

Le SIRP α humain est codé par le gène SHPS-1 situé dans le 20ème chromosome humain (20p13) (Figure 1.1). La région du cadre de lecture ouvert se compose de huit exons, y compris un peptide signal (Alvey et al. 2017). Ce gène et son produit partagent une très grande similarité avec plusieurs autres membres de la famille SIRP (NCBI gene).

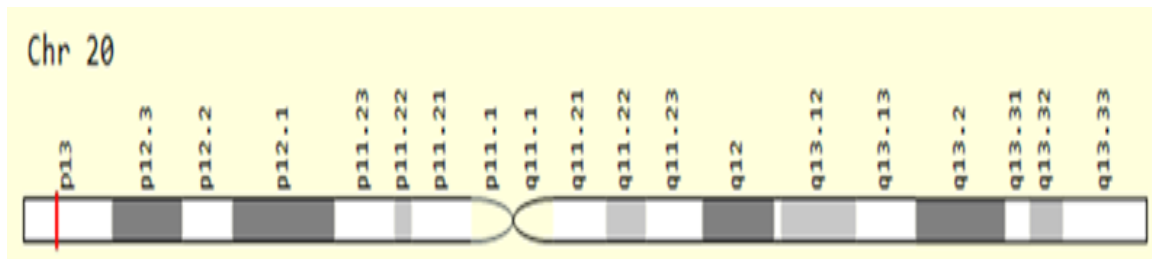


Figure 1.1 : la localisation du gène SIRP α (NCBI gene).

1.1.3 Structure et caractéristiques de SIRP α

Le cd172a ou SIRP α est une protéine de type I glycoprotéine d'environ 90 kDa, contient 2 régions : région extracellulaire et région cytoplasmique, hautement conservée entre les rats, les souris et les humains. La région cytoplasmique contient un certain nombre de résidus de tyrosine, qui agissent probablement comme des ITIMs (motifs d'immunorécepteurs inhibiteurs tyrosine-based, La région extracellulaire contient trois domaines de la superfamille des immunoglobulines - un seul domaine V-set et deux domaines C1-set IgSF (Barclay & Van Den Berg, 2014).

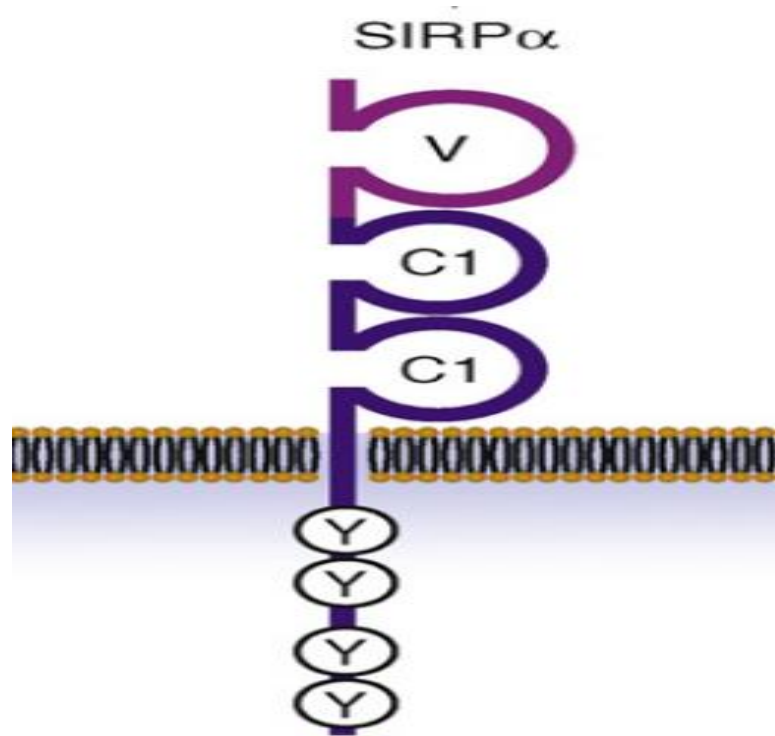


Figure 1.2 : structure de SIRP α adapté de (Matozaki et al., 2009).

1.1.4 Fonctions biologiques de SIRP α

CD172a (SIRP α) joue plusieurs fonctions importantes dans la régulation des cellules immunitaires, notamment :

- La stabilisation de l'homéostasie des cellules T et des cellules Treg dans la rate (**Respatika et al. 2017**).
- Le maintien de l'homéostasie et le contrôle de l'inflammation excessive (**Zen et al. 2013**).
- activer sélectivement les cellules Th17 et les lymphocytes innés de type 3 (ILC3) (**Hansen et al., 2018**).
- inhibition de l'activité des macrophage et réduction de l'expression d'IL-12 ainsi que l'induction de la tolérance au greffon (**Pengam et al., 2019**).
- contrôle de la migration des cellules myéloïdes et les cellules de Langerhans de la peau (**Fukunaga et al., 2004**).

1.1.5 La voie de signalisation SIRP α /CD47

CD47 est une protéine présente sur la surface des cellules telles que les globules rouges, les plaquettes et les cellules cancéreuses, CD47 est une glycoprotéine transmembranaire de 52 kDa, situé dans la région q13.12 du chromosome 3 (Qu, Li, et Wang 2022)(Figure 1.3).

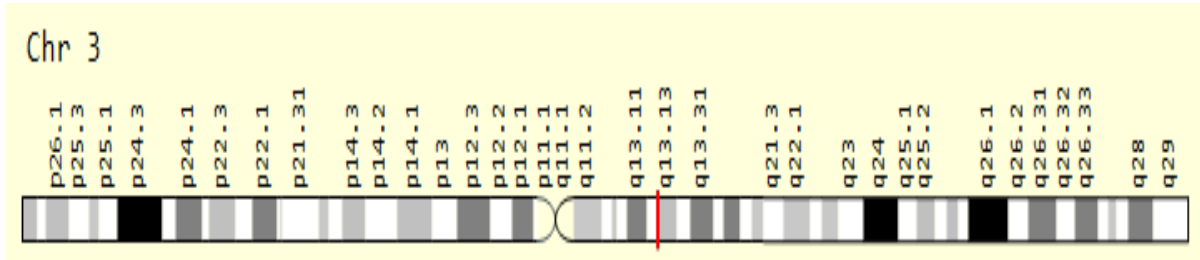


Figure 1.3: la localisation du gène CD47 (NCBI gene).

La protéine CD47 se compose d'un domaine extracellulaire V IgSF, d'un domaine présénile avec cinq segments couvrant la membrane et d'un domaine cytoplasmique (Campbell et al. 1999) (Figure 1.4).

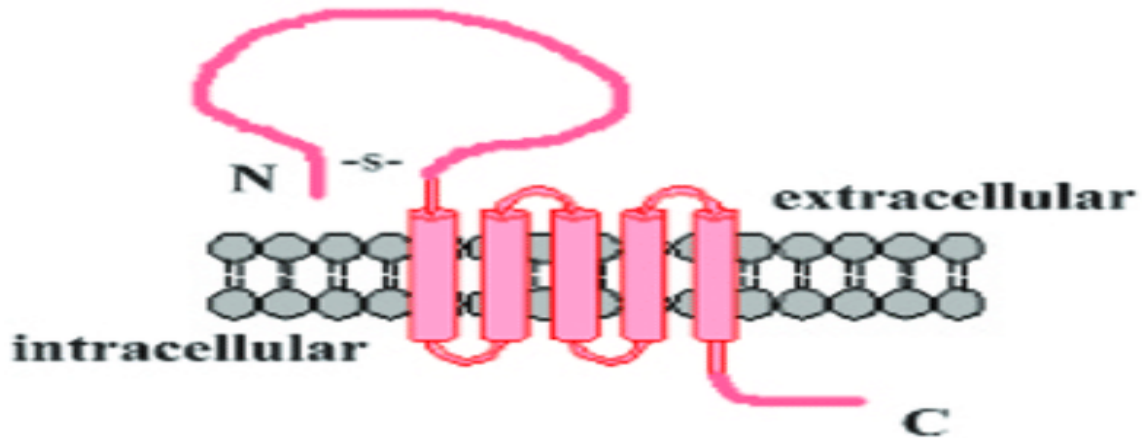


Figure 1.4 : Représentation schématique de la structure du CD47 adapté (Zheleznyak et al., 2013).

CD47 joue un rôle essentiel dans différents processus biologiques, tels que la régulation de la réponse immunitaire et la signalisation cellulaire (Brown, 2001).

L'activité phagocytaire des macrophages est régulée par son interaction avec le ligand du CD47, SIRP α (Signal Regulatory Protein alpha), qui est exprimé sur les cellules phagocytaires (**Barclay et amp ; Van Den Berg, 2014b**). Il a été démontré que le rôle de CD47 en tant qu'auto-marqueur ou signal « ne me mangez pas » inhibe la phagocytose des macrophages (**Barclay & Van Den Berg, 2014b**).

L'interaction entre CD47 et SIRP α induit une modification de la conformation de SIRP α , déclenchant ainsi l'activation de sa voie de signalisation intracellulaire. La partie cytoplasmique de SIRP α renferme plusieurs motifs ITIM qui sont phosphorylés par des kinases de la famille Src lors de l'activation de SIRP α . Les phosphatases SHP-1 et SHP-2 se lient ensuite aux motifs ITIM phosphorylés de SIRP α via leurs domaines SH2 respectifs, ce qui active ces phosphatases et initie la déphosphorylation de leurs substrats cibles (**Murata et al., 2014**) (**Figure 1.5**). Deux résidus Tyr (449 et 473) sont essentiels pour la liaison avec SHP-2 (**Takada et al., 1998**).

Certaines fonctions de signalisation de SIRP α peuvent être médiées par d'autres molécules de signalisation, telles que les récepteurs de la famille des immunoglobulines ou des intégrines, qui peuvent moduler son activité (**Veillette, 2010**). De plus, les deux régions riches en proline situées entre les tyrosines en tandem des ITIM peuvent interagir avec les domaines SH3 de certaines protéines de signalisation, comme les kinases Src ou les adaptateurs de signalisation Grb2 (**Alenghat et al., 2012**).

La phosphorylation des tyrosines du domaine cytoplasmique de SIRP α , renforcée par l'adhésion médiée par le complément, est cruciale pour sa signalisation. Elle permet le recrutement de protéines adaptatrices telles que SHP-1 et SHP-2, qui régulent différentes voies de signalisation intracellulaire, telles que les voies MAPK et PI3K/Akt (**Johansen et Brown, 2007 ; Barclay et al., 2002**). Ainsi, SIRP α participe à la régulation de processus cellulaires tels que la prolifération, la migration et la phagocytose (**Veillette, Thibaudeau et Latour, 1998 ; Seiffert et al., 1999**).

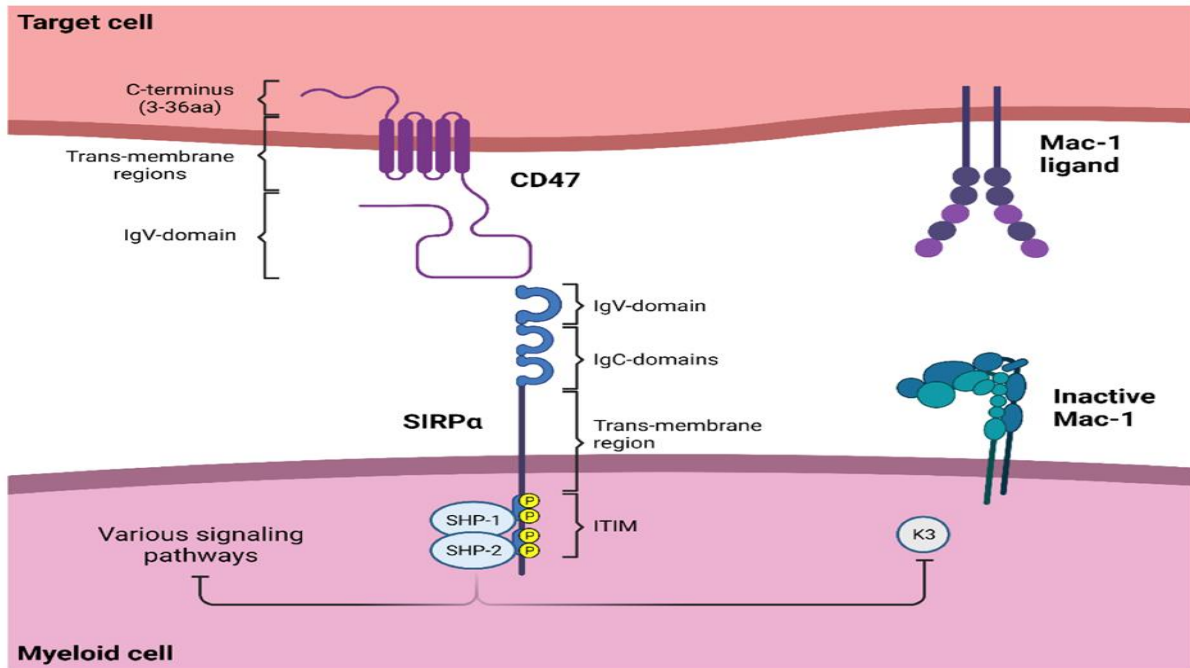


Figure 1.5 : l'interaction cd47/ SIRP α (Behrens, Van Den Berg, et Van Egmond 2022a)

L'interaction entre le domaine IgV de CD47 et le domaine IgV de SIRP α entraîne la phosphorylation des deux ITIMs dans la queue intracellulaire de SIRP α . En conséquence, les phosphatases SHP-1 et SHP-2 sont recrutées, ce qui les active par la suite et leur permet de réguler les voies de signalisation cellulaires en aval, par exemple, la signalisation des récepteurs Fc ou TLR, en déphosphorylant divers médiateurs de tyrosine (Behrens, Van Den Berg, et Van Egmond 2022a).

1.1.6 Fonctions de SIRP α /CD47 dans le système immunitaire

1.1.6.1 Rôle du SIRP α /CD47 dans l'élimination des GR sénescents et les cellules endommagées

SIRP α est présent dans les cellules phagocytaires, comme les macrophages, qui participent activement aux réponses immunitaires en éliminant les vieilles cellules et les corps apoptotiques (Savill et Fadok 2000). Le système de signalisation CD47/SIRP α régule notamment la phagocytose des cellules sanguines matures, telles que les globules rouges, dans la rate.

La liaison de CD47 sur les érythrocytes à SIRP α sur les macrophages spléniques inhibe la phagocytose de ces cellules par les macrophages (Oldenborg et al., 2000).

Cd47 réguler la phagocytose des vieux globules rouges (Burger et al., 2012). La phagocytose des érythrocytes dépend d'un changement de conformation de CD47, qui agit alors comme un signal "mangez-moi" sur les érythrocytes âgés (Kusakari et al., 2008). La liaison de la thrombospondine-1 (TSP-1) au CD47 favorise cette phagocytose via l'interaction avec le

récepteur SIRP α sur le macrophage (**van Bruggen, 2013**). De plus, l'axe CD47-SIRP α inhibe la clairance des plaquettes ou des lymphocytes circulants par les macrophages spléniques (**Murata et al., 2014**) (**Figure 1.6**).

La liaison de SIRP α sur les monocytes humains à CD47 sur les érythrocytes joue un rôle dans la régulation négative de la phagocytose dépendante du Fc γ R en déphosphorylant la myosine-IIA, une molécule clé pour la phagocytose, au niveau des synapses phagocytaires (**Tsai et Discher 2008b**).

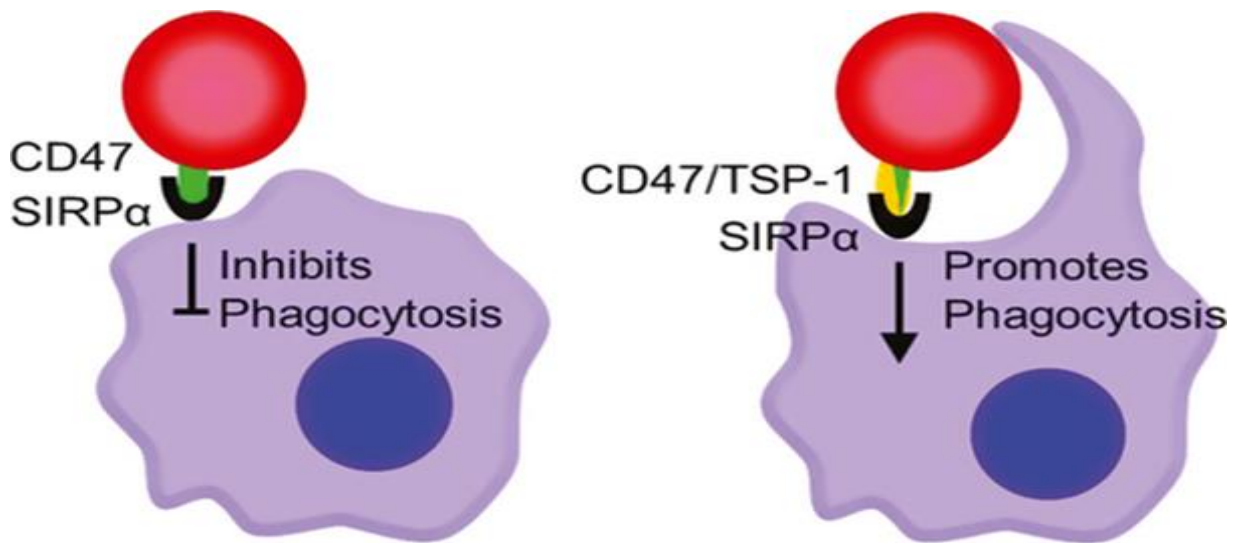


Figure 1.6 : L'inhibition de l'érythrophagocytose par l'interaction CD47 (GR) – SIRP α (macrophage) (**Van Bruggen 2013**).

1.1.6.2 SIRP α et CD74 dans le système nerveux central

SIRP α est exprimée dans le système nerveux central (SNC) et joue un rôle important dans la neuroimmunité, notamment en modulant la croissance axonale médiée par les molécules de la matrice extracellulaire (ECM) telles que la laminine (**Wang et Pfenninger, 2006**). SIRP α exerce également un rôle protecteur essentiel dans la survie des cellules glomérulaires en maintenant l'activité autophagique. La suppression de SIRP α entraîne un dysfonctionnement des cellules glomérulaires chez la souris (**Li et al., 2019**). Par ailleurs, une étude sur les neurones dopaminergiques humains a montré que les cellules Treg protègent ces neurones de la neurotoxicité du MPP $^{+}$ via un mécanisme de communication intercellulaire impliquant l'interaction CD47-SIRP α et l'activation de la voie Rac1/Akt (**Huang et al., 2017**).

1.1.7 Implication du SIRP α dans les maladies

1.1.7.1 SIRP α dans le cancer

Dans divers cancers, la régulation à la baisse de SIRP α active des voies de signalisation qui entraînent une augmentation de la croissance des cellules cancéreuses. Dans le cancer de la prostate, la surexpression de SIRP alpha entraîne une diminution du nombre de cellules cancéreuses de la prostate (Yao et al. 2017).

Dans le cas du cancer du cerveau, le SIRP α réduit la transformation des cellules tumorales et les empêche de migrer et d'envahir (C. Wu et al., 2000). Dans le cancer du foie également, si le SIRP α est régulé à la hausse, il entraîne une réduction du nombre de cellules tumorales (Yan et al., 2004).

Le blocage de l'interaction CD47/SIRP α peut augmenter la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages, offrant une stratégie thérapeutique potentielle pour le traitement du cancer (Chao et al., 2010).

1.1.7.2 SIRP α dans les maladies auto-immunes

➤ SIRP α et le Lupus Érythémateux Systémique (LES)

L'expression de SIRP-alpha est diminuée dans les cellules dendritiques des patients atteints de LES, ce qui conduit à une activation excessive de ces cellules et à une augmentation de la présentation d'antigènes auto-immunes. Cette altération contribue à l'amplification de la réponse auto-immune et à la progression de la maladie (Squatrito et al., 2014).

➤ SIRP α et La polyarthrite rhumatoïde (PR)

La signalisation via SIRP α /CD47 régule négativement l'activité phagocytaire des macrophages et limite leur activation inflammatoire. Des études ont montré que le blocage de cette voie peut exacerber l'inflammation articulaire, suggérant que SIRP-alpha a un rôle protecteur en limitant la réponse inflammatoire dans la PR (Park et al., 2021).

1.1.8 Thérapie Anticancéreuse Ciblant l'Interaction CD47/SIRP α : Mécanismes, Agents Thérapeutiques et Impact Clinique

1.1.8.1 Mécanismes

L'immunothérapie est une méthode prometteuse en oncologie qui exploite le système immunitaire pour lutter contre le cancer. Le blocage des points de contrôle immunitaire, notamment l'interaction CD47/SIRP, est une stratégie innovante qui permet aux macrophages de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses (Atkins et al., 1999).

Il existe trois types de facteurs qui ciblent l'interaction entre CD47 et SIRP α : les anticorps dirigés contre le CD47, les protéines de fusion SIRP-Fc ciblant également le CD47, ainsi que les anticorps visant spécifiquement le SIRP α . Ces facteurs sont utilisés pour inhiber le signal phagocytaire (Qu, Li, et Wang, 2022) (Figure 1.7).

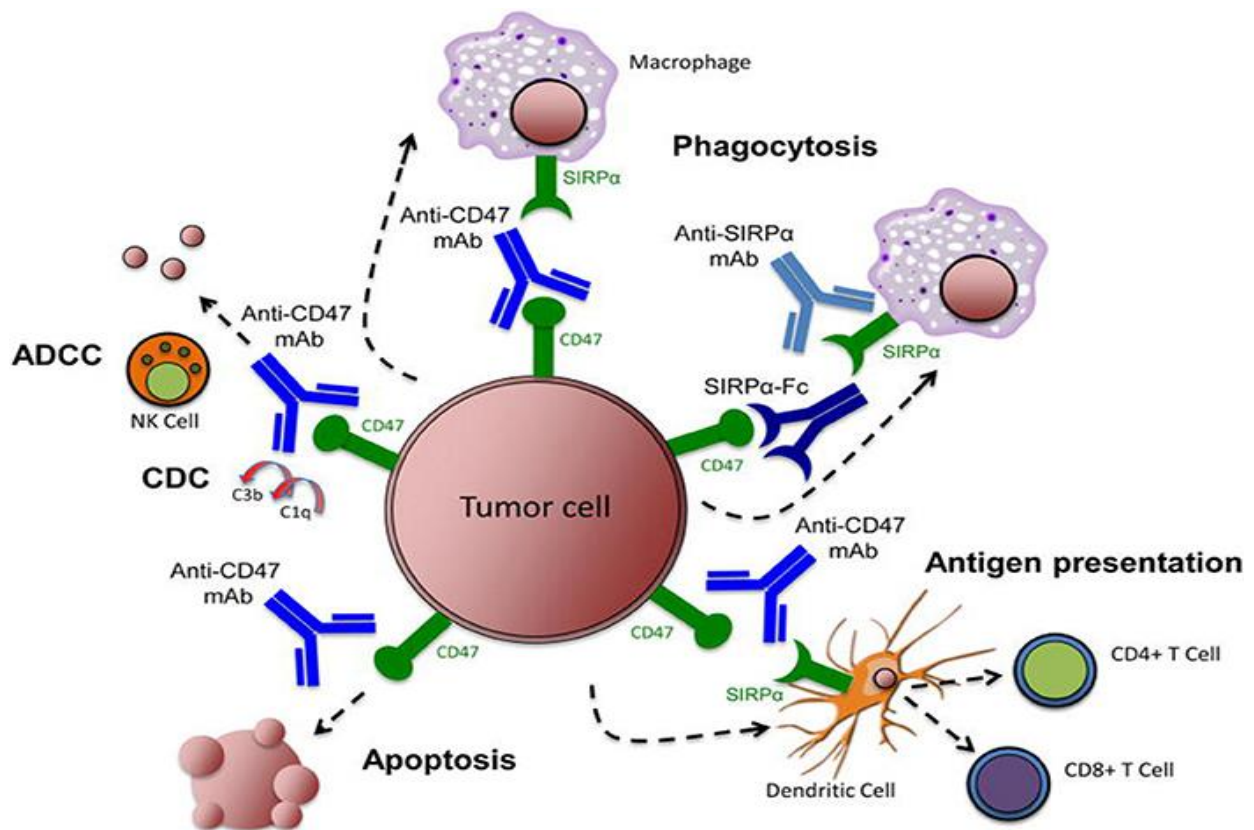


Figure 1.7: Ciblage la voie CD47-SIRP α dans le cancer (Chao, Weissman, et Majeti 2012b).

le ciblage thérapeutique de la voie CD47–SIRP α peut mener à l'élimination des cellules cancéreuses par divers mécanismes. Premièrement, l'inhibition de l'interaction CD47–SIRP α à l'aide d'un anticorps

anti-CD47 bloquant, d'un anticorps anti-SIRP α bloquant, ou d'une protéine SIRP α recombinante (désignée ici comme une protéine de fusion bivalente Fc) conduit à la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages. Deuxièmement, un anticorps anti-CD47 peut éliminer les cellules tumorales via des mécanismes traditionnels dépendants de la région Fc des anticorps, tels que la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Troisièmement, l'anticorps anti-CD47 peut directement induire l'apoptose des cellules tumorales par un mécanisme indépendant des caspases. Quatrièmement, l'anticorps anti-CD47 peut favoriser la phagocytose des cellules tumorales par les cellules dendritiques (DC), ce qui entraîne une présentation antigénique subséquente aux cellules T CD4 et CD8, stimulant ainsi une réponse immunitaire adaptative anti-tumorale. mAb = anticorps monoclonal (**Chao et al., 2012**).

1.1.8.2 Agents Thérapeutiques

➤ Agents ciblant le CD47

- **Magrolimab (Hu5F-G4)** : Anticorps humanisé anti-CD47, favorise la phagocytose des cellules cancéreuses par les macrophages en diminuant la toxicité sur les cellules non cancéreuses (**J. Liu et al., 2015**).

- **CC-90002** : Anticorps humanisé IgG4-PE qui limite les interactions avec Fc γ R, réduisant ainsi la toxicité tout en permettant la phagocytose (**Narla et al., 2017**).

- **Létaplimab (IBI188)** : Anticorps IgG4 anti-CD47, favorise la phagocytose des cellules cancéreuses par les macrophages in vitro (**Fu et al., 2021**).

- **TTI-622** : Protéine de fusion SIRP α -Fc qui se lie spécifiquement au récepteur SIRP α , inhibant la signalisation inhibitrice et favorisant la phagocytose sans affecter les érythrocytes (**Ni et al., 2022**).

➤ Anti SIRP alpha

- **ALX148 (Evorbacept)** : Protéine de fusion SIRP α -Fc, renforce la liaison au CD47 pour stimuler la réponse immunitaire anti-tumorale (**Weiskopf et al., 2013**).

- **CC-95251** : Premier anticorps anti-SIRP α IgG1 entièrement humain, inactive la queue Fc tout en maintenant la capacité de liaison aux récepteurs Fc γ , ce qui est bénéfique en immunothérapie (**Chan et al., 2021**).

- **BI765063 (OSE-172)** : Anticorps IgG4 humanisé, cible spécifiquement les variantes polymorphes de SIRP α , améliorant ainsi l'efficacité de l'immunothérapie (**Gauttier et al., 2020**).

1.1.8.3 L'impact des thérapies anti-CD47

Le blocage de CD47 permet aux macrophages et autres cellules immunitaires de mieux présenter les antigènes tumoraux, améliorant ainsi la réponse immunitaire adaptative via les lymphocytes T. Des études montrent que cette approche réduit la taille des tumeurs et inhibe les métastases (**Willingham et al., 2012**). Cependant, des effets secondaires comme l'anémie peuvent survenir, nécessitant des ajustements des doses et des modifications des anticorps pour minimiser la toxicité (**Majeti et al., 2009**).

1.1.9 Approche synergique et perspectives

Les nanocorps, fragments d'anticorps, peuvent inhiber efficacement l'axe CD47-SIRP α et, en combinaison avec des anticorps anti-PD-L1, réduire significativement la prolifération tumorale (**Sokolosky et al., 2016**). Le blocage simultané de SIRP α et de PD-1 a montré un effet antitumoral synergique, surtout dans le cancer du côlon, améliorant l'élimination des cellules cancéreuses (**Yanagita et al., 2017**).

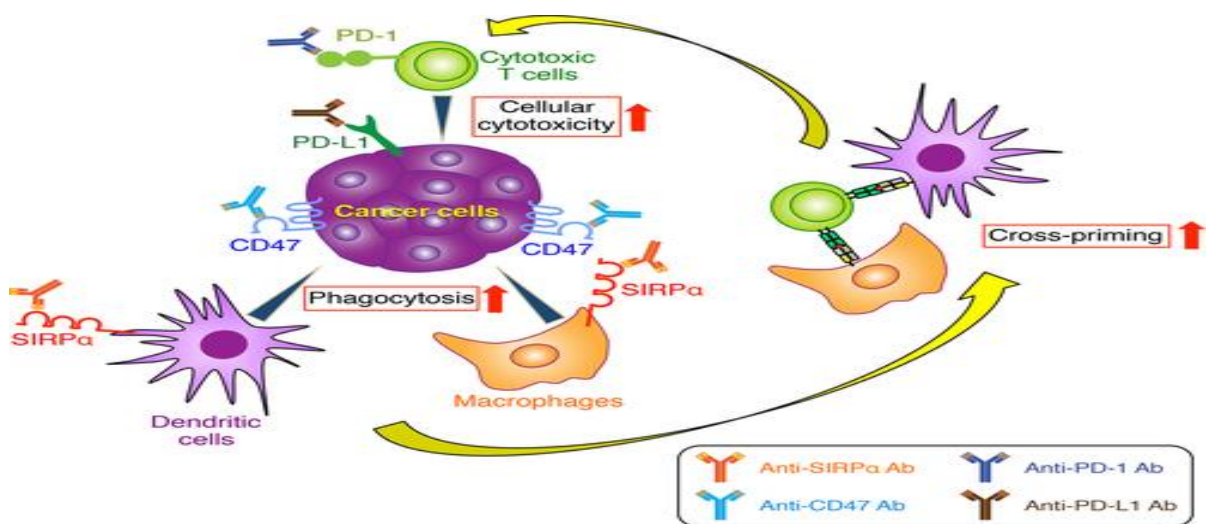


Figure 1.8 : Effets anti tumoraux synergiques du blocage de l'interaction CD47-protéine de régulation du signal α (SIRP α) combiné à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (**Yoji Murata et al. 2018**).

L'interaction entre les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, met en lumière l'effet des anticorps anti-CD47, anti-SIRP α et anti-PD-L1. Cette interaction démontre comment ces anticorps peuvent stimuler la cytotoxicité des cellules T et favoriser la phagocytose des cellules tumorales.

1.2. Protéine tyrosine phosphatases

Les protéines tyrosine phosphatases (PTP) appartiennent à une famille de molécules qui catalysent l'élimination des groupes phosphates des résidus phosphotyrosine des protéines (Sun & Tonks, 1994). (Figure 1.9). La perturbation de la signalisation des PTP peut conduire à des accumulations anormales de protéines phosphorylées par la tyrosine, qui peuvent perturber la prolifération et la différenciation cellulaires normales et causer les altérations génétiques à l'origine de la transformation progressive des cellules (Evren et al. 2012). Par conséquent, de nombreuses PTP jouent un rôle de suppression des tumeurs dans la physiologie normale (Wu, 2003).

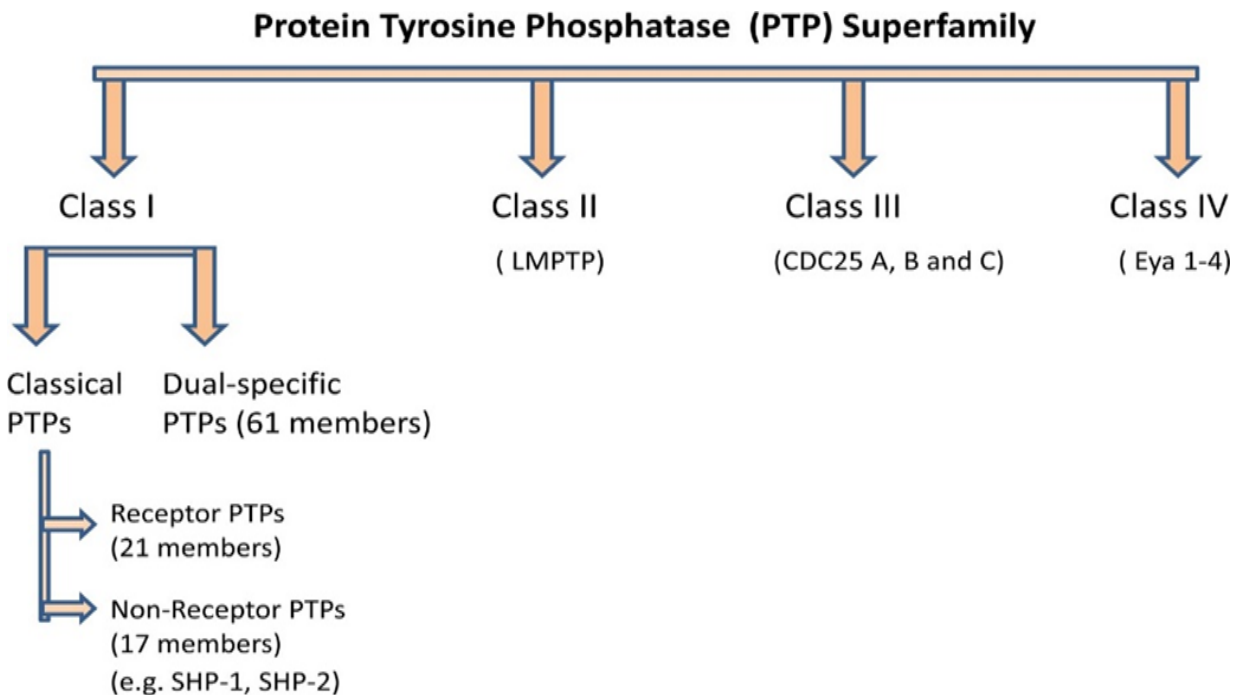


Figure 1.9 : la famille de Protéine tyrosine phosphatases(Liu & Qu, 2011).

Dans la première classe en a les tyrosines phosphatases classiques non réceptrices, les phosphatases SHP-1 et SHP-2, caractérisées par la présence d'un domaine SH2, ont été les plus étudiées.

SHP1 et SHP2 Bien qu'ils partagent beaucoup de similarités en termes de structure et d'activité. Les principales différences de séquence entre les deux molécules sont observées dans les quelque 100 résidus d'acides aminés situés à l'extrémité C-terminale des phosphatases, au-delà du domaine catalytique de la phosphatase (Poole & Jones, 2005). Cependant, malgré leur forte homologie de séquence et de structure, ces deux enzymes jouent des rôles cellulaires distincts (Maggipinto et al. 2020). Tandis que la SHP-1 exerce principalement un effet négatif sur la signalisation cellulaire en inhibant l'activation, la SHP-2 favorise généralement une signalisation positive (Poole & Jones, 2005).

L'expression de la SHP-1 est essentiellement restreinte aux cellules hématopoïétiques, tandis que celle de la SHP-2 est plus répandue ; les deux enzymes sont exprimées dans de nombreuses cellules hématopoïétiques (Poole & Jones, 2005). Les deux phosphatases, SHP-1 et SHP-2, possèdent un domaine catalytique central contenant la caractéristique PTP (Lorenz,2009a).

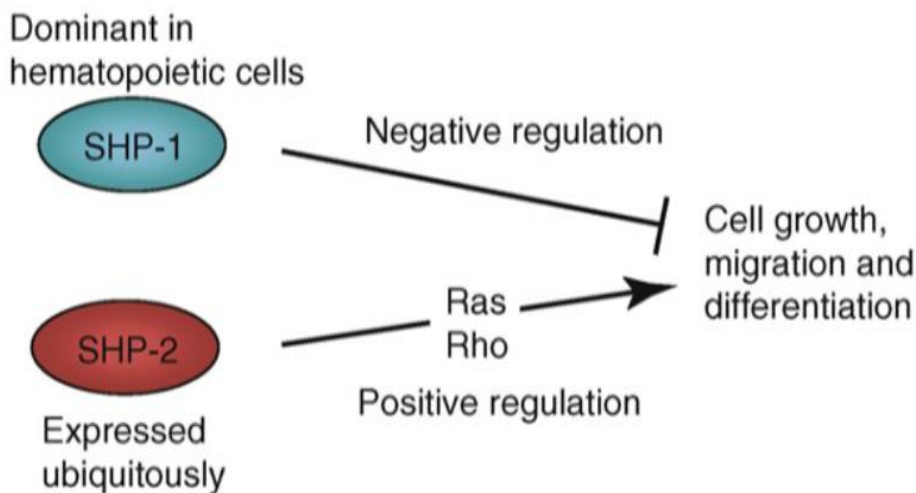


Figure 1.10 :L'expression et la régulation de SHP1 et SHP2 (Matozaki et al., 2009).

1.2.1 La protéine phosphatase contenant le domaine d'homologie SH2 (SHP-1)

1.2.1.1 Généralités

SHP-1 est une protéine nommée phosphatase tyrosine non réceptrice, elle est également connue sous les noms suivants : PTPN6, SHPTP1, HCP ou PTP1C (**Evren et al. 2012**). C'est une protéine d'une masse de 68 kDa (**Abram & Lowell, 2017**), qui contient 595 acides aminés (**Varone et al. 2020**). Elle est largement exprimée dans les cellules issues de l'hématopoïèse (**Tang et al. 2017**). Sa localisation principale est dans le cytoplasme (**Poole & Jones, 2005**).

1.2.1.2 Le gène de SHP-1

SHP-1 codée par le gène PTPN6 et localisée sur le chromosome 12p13 chez l'homme (**Varon2020a**). Ce gène est composé de 17 exons, il s'étend sur environ 17 kb d'ADN, avec une taille de transcription de 2,4 à 2,6 Kb (**Wu, 2003b**).

En ce qui concerne la régulation de son expression, le gène SHP-1 possède deux promoteurs : le promoteur distal, spécifique aux cellules épithéliales, et le promoteur proximal, actif à la fois dans les cellules épithéliales et hématopoïétiques (**Hao et al. 2021**).

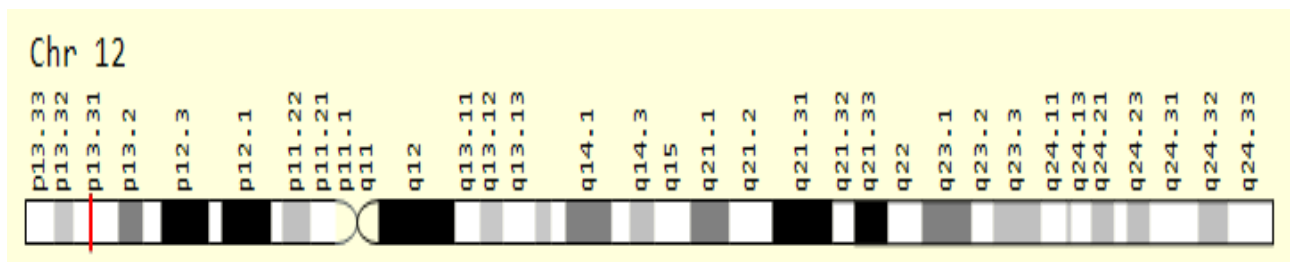


Figure 1.11: la localisation du gène SHP-1 (NCBI gene).

1.2.1.3 la structure de la protéine SHP-1 :

SHP-1 se compose de trois principaux domaines : le domaine N-terminal Src homology-2 (SH2), le domaine C-terminal SH2, et le domaine catalytique C-terminal de la phosphatase tyrosine protéine (PTP) (**Metzner et al. 2009**). Deux résidus tyrosine situés à l'extrémité C-terminale de SHP-1 (Y536 et Y564) subissent une phosphorylation en réponse à divers stimuli, ce qui altère l'activité et la fonction de la protéine (**Yang et al. 2003**) (**Figure 1.12**).

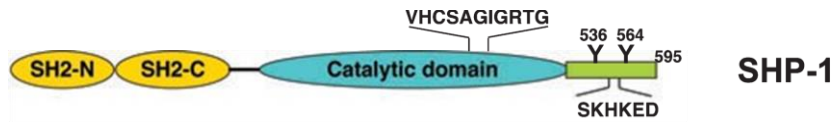


FIGURE 1.12 : Représentation schématique de la structure de SHP1 (Lorenz,2009).

Dans sa configuration inactive, SHP-1 adopte une conformation auto-inhibée, où le domaine N-SH2 se lie étroitement au domaine PTP, empêchant ainsi l'accès du substrat au domaine catalytique (Hao et al. 2021). Toutefois, une fois que le phospho-peptide se lie au domaine C-SH2, l'auto-inhibition est levée, activant ainsi l'enzyme (Hao et al. 2021) (Figure 1.13).

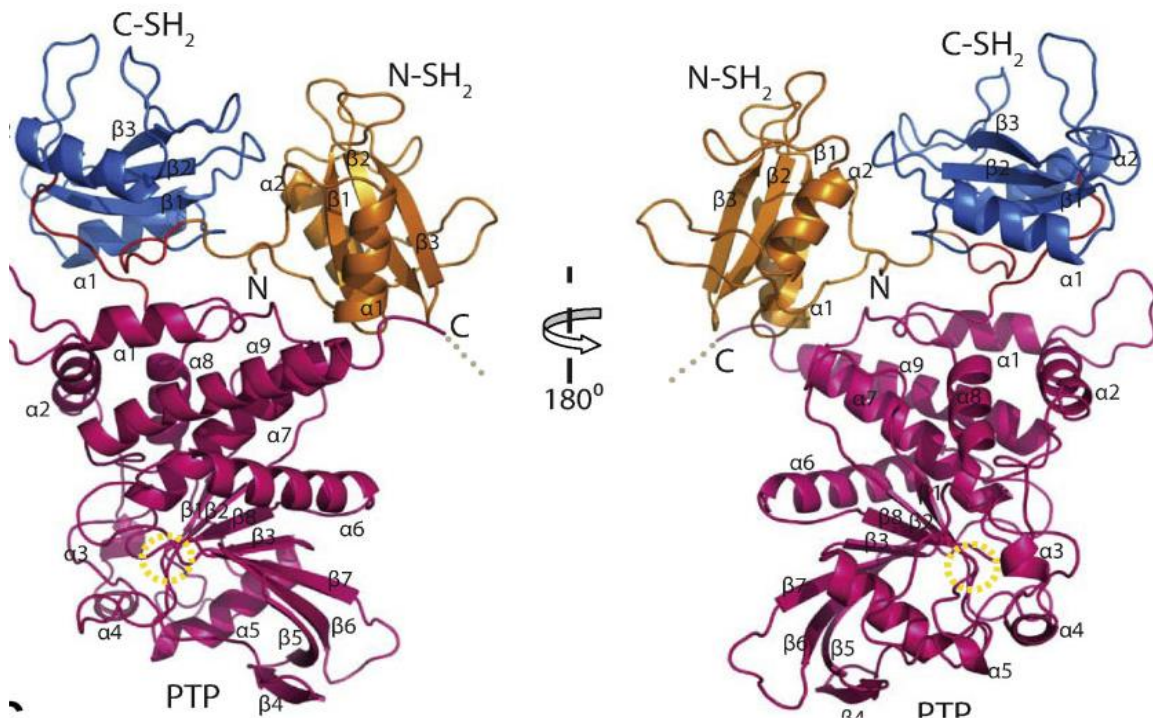


FIGURE 1.13 : Structure globale de la SHP-1. Le domaine N-SH2 est en orange, le domaine C-SH2 est en marine, le domaine PTP est en rose vif et les liens entre eux sont en rouge (Wang et al. 2011).

1.2.1.4 Rôle de SHP1 dans le système immunitaire

SHP-1 agit en tant que modulateur négatif de la signalisation au sein des cellules immunitaires innées et adaptatives (Myers et al. 2020). Elle exerce une régulation sur une large gamme de fonctions et de cibles cellulaires, influençant ainsi la transmission d'informations de la

membrane cellulaire vers le noyau (**Varone et al. 2020b**).

SHP-1 est également exprimé dans les cellules épithéliales (sein, prostate, ovaires, pancréas et thyroïde, entre autres) et atténue ou bien termine les voies de transduction du signal impliquant la prolifération cellulaire, la différenciation, la survie, l'apoptose et l'adhésion ; cependant, la fonction précise et les cibles de SHP-1 dans les cellules non hématopoïétiques sont largement inconnues (**Valencia et al. 1997**).

SHP1 est aussi un régulateur de l'homéostasie du glucose et module la signalisation de l'insuline dans le foie et les muscles ainsi que l'élimination hépatique de l'insuline (**Dubois et al. 2006**).

1.2.1.5 Rôle de SHP-1 dans cancer

SHP-1 est souvent considéré comme un gène suppresseur de tumeurs. Dans les cancers solides tels que le carcinome hépatocellulaire (HCC), une diminution de l'expression de SHP-1 a été observée, ce qui est associé à une activation accrue de voies oncogéniques comme STAT3, NF- κ B et AKT. Ces voies favorisent la croissance tumorale et la résistance aux traitements (**Wen et al., 2018**).

SHP-1 régule également les réponses immunitaires. Sa perte peut augmenter l'activité des macrophages et d'autres cellules immunitaires, améliorant ainsi la phagocytose des cellules tumorales et la réponse immunitaire globale. Par exemple, dans certains modèles murins, la délétion de SHP-1 a conduit à une immunité antitumorale accrue, bien que cela puisse aussi provoquer une inflammation excessive (**Myers et al., 2020**).

la perte de SHP-1 peut augmenter la phagocytose de manière comparable au blocage des interactions CD47-SIRP α par des anticorps, ou si elle aurait un effet additif en combinaison avec les signaux pro-phagocytaires induits par la portion Fc des anticorps se liant aux récepteurs Fc sur les phagocytes. Des preuves précliniques solides montrent que le blocage de l'interaction CD47-SIRP α avec un anticorps augmente la phagocytose et limite la croissance des tumeurs in vivo (**Chao et al., 2001**). Cependant, il reste à savoir si la perte de SHP-1 dans les cellules immunitaires infiltrant les tumeurs augmenterait de manière similaire l'immunité antitumorale (**Myers et al., 2020**).

1.2.1.6 Rôle de SHP1 dans l'immunothérapie

Le blocage de l'activité de SHP-1 représente une stratégie immunothérapeutique potentielle intéressante pour le traitement du cancer, car l'inhibition de SHP1 devrait libérer l'immunité innée et adaptative contre les cellules tumorales (**Myers et al. 2020**).

Dans certains types de lymphomes, comme le lymphome diffus à grandes cellules B, la perte de SHP-1 peut influencer la réponse aux thérapies ciblées telles que l'ibrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase BTK. La présence ou l'absence de SHP-1 peut ainsi servir de biomarqueur prédictif pour l'efficacité du traitement (**Wu et al. 2023**).

Les altérations de SHP-1, que ce soit par mutation ou par régulation épigénétique, peuvent constituer des cibles thérapeutiques potentielles. Par exemple, des inhibiteurs qui augmentent l'activité de SHP-1 ou restaurent son expression pourraient être utilisés pour traiter certains cancers en limitant la prolifération cellulaire et en renforçant les réponses immunitaires (**Varone et al. 2020**).

1.2.1.7 Effet de la signalisation SIRP α / SHP-1 sur la phagocytose

SHP-1 a été proposé comme un transducteur de signaux anti-phagocytiques "ne me mange pas" en aval de la protéine régulatrice du signal alpha (SIRP α), qui est exprimée sur les cellules dendritiques (DC) et les macrophages, les cellules phagocytaires primaires du système immunitaire (**Chen et al. 2017**).

Lors de la reconnaissance de son ligand CD47, les ITIMs de SIRP α deviennent phosphorylés. Cela permet le recrutement de SHP-1 et l'activation de son activité phosphatase, entraînant la régulation à la baisse des signaux provenant des récepteurs phagocytaires tels que les récepteurs Fc, inhibant ainsi la phagocytose. Il reste à déterminer si les macrophages déficients en SHP-1 provenant d'autres sites anatomiques présentent également une phagocytose accrue (**Janssen et al. 2008**).

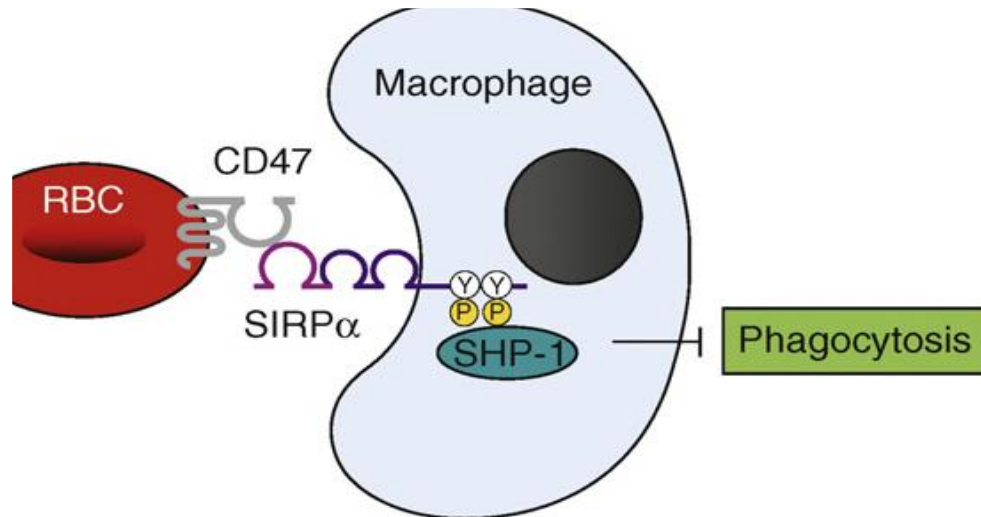


FIGURE 1.14 : Régulation négative de la phagocytose par ligature CD47 – SIRP α , et son association ultérieure avec la phosphatase SHP-1 (Matozaki et al. 2009).

1.2.2 La protéine phosphatase contenant le domaine d'homologie SH2 (SHP-2)

1.2.2.1 Généralités

SHP-2 est une protéine nommée phosphatase tyrosine non réceptrice, contenant le domaine d'homologie Src-2. Également désignée sous les noms Syp, SH-PTP2, SH-PTP3, PTP1D ou PTP2C (Perkins et al. 1992). C'est une phosphatase de 593 acides aminés (He et al. 2014). Cette protéine est exprimée de manière ubiquitaire (Liu & Qu, 2011). La SHP-2 est exprimée dans la plupart des types de cellules et régule les petites protéines de liaison au GTP, Ras et Rh (Neel et al. 2003).

1.2.2.2 Le gène SHP-2

SHP-2 codée par le gène PTPN11 (J. Zhang et al. 2023), et localisée sur le chromosome 12q24.13 chez l'homme (Isobe et al. 1994). Le gène PTPN11 est constitué de 16 exons et s'étend sur environ 32 kb d'ADN. La taille de sa transcription est d'environ 6,0 kb (Tartaglia et al., 2001 ; Edouard et al., 2010).

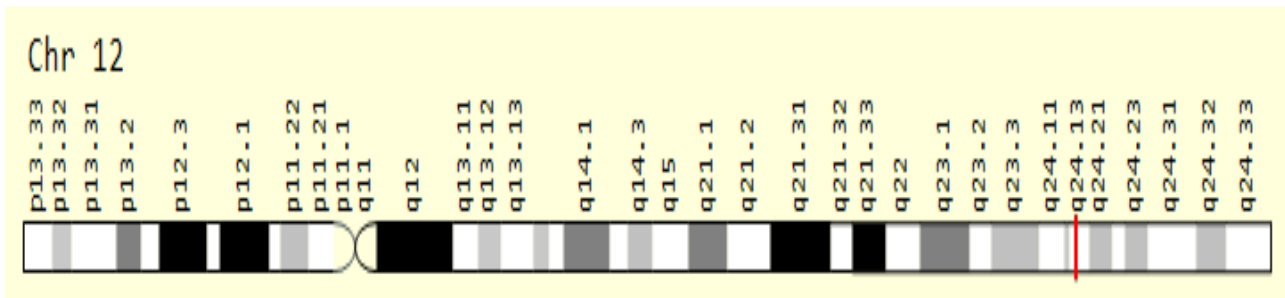


Figure 1.15: la localisation du gène SHP-2 (NCBI gene).

1.2.2.3 la structure de la protéine SHP-2

C'est une protéine de 593 acides aminés, conservée au cours de l'évolution. Elle se caractérise par une structure comprenant trois domaines distincts. Les deux premiers sont des domaines SH2 N-terminaux (N-SH2 et C-SH2), tandis que le troisième est un domaine catalytique PTP (Neel et al. 2003). Le domaine N-SH2 est défini par les acides aminés 2 à 104, tandis que les résidus 112 à 215 et 220 à 525 forment respectivement le domaine C-SH2 et le domaine catalytique PTP (Yang et al. 2003).

Une cystéine hautement réactive, Cys-459, située dans le motif de signature conservé du domaine catalytique PTP, joue un rôle catalytique crucial (Yang et al. 2003).

SHP2 présente également une queue hydrophobe C-terminale comportant quatre sites de phosphorylation de tyrosine (Tyr-542, Tyr-546, Tyr-580 et Tyr-584) localisés dans le motif de liaison au domaine Grb SH2, pYxNx. Ces sites sont phosphorylés après stimulation par des facteurs de croissance (M. Scott et al. 2010).

Parmi ces phosphotyrosines, pY542 et pY580 rivalisent pour une interaction cis dans le même domaine C-SH2 de SHP2, régulée par une combinaison antagoniste de séquences d'acides aminés contextuelles et de la position des phosphotyrosines (J. Sun et al. 2013).



FIGURE 1 .16 : Représentation schématique de la structure de SHP-2 (Lorenz, 2009).

Ces interactions cis, régulées par la protéine adaptatrice Grb2, modulent les cascades de signalisation en aval, telles que la phosphorylation d'ERK (**J. Sun et al. 2013**).

En outre, un site supplémentaire de phosphorylation de tyrosine (Tyr-591) a été identifié dans la région hydrophobe C-terminale, selon les données du National Center for Biotechnology Information (NCBI). Ces sites potentiels de phosphorylation pourraient également être activés suite à une stimulation par des facteurs de croissance (**Huang et al. 2014**).

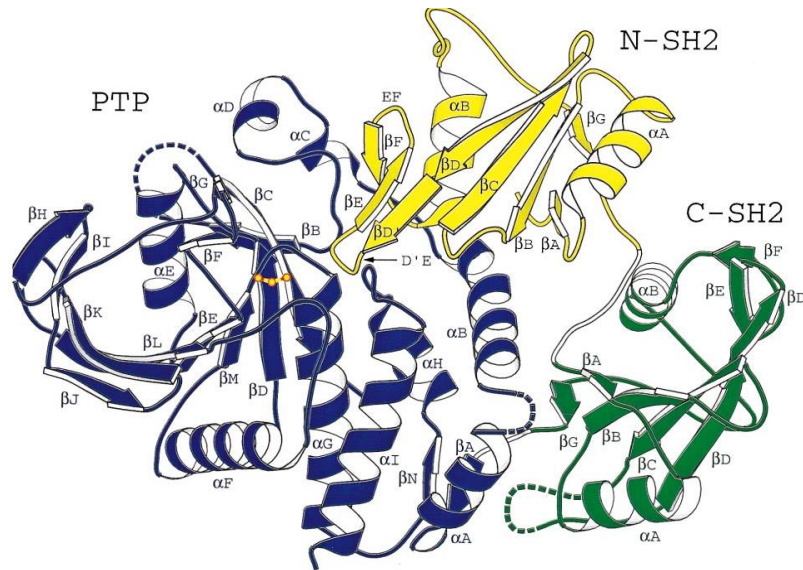


Figure 1.17 :Structure de la SHP-2 (**Feng, 1999**).

1.2.2.4 Rôle de SHP-2 dans le système immunitaire

- SHP2 joue un rôle essentiel dans le développement et la fonction des cellules hématopoïétiques en régulant la signalisation des facteurs de croissance et des protéines (**Liu & Qu, 2011**). Elle a également été identifiée comme un régulateur crucial du micro environnement tumoral (**Sodir et al. 2023a**).

- Elle est essentielle pour la signalisation des cellules T, qui sont des acteurs clés de l'immunité adaptative, module l'activation des récepteurs de cellules T (TCR) en régulant la phosphorylation de diverses protéines impliquées dans la cascade de signalisation. Cette régulation fine est cruciale pour la prolifération, la différenciation et la survie des cellules T, ainsi que pour la réponse immunitaire globale. L'absence ou la dysfonction de SHP2 peut entraîner des anomalies dans la signalisation TCR, conduisant à des dysfonctionnements immunitaires et à une susceptibilité accrue aux infections (**Leen et al., 2007**) (**Bar-Ephraïm & Mebius, 2016**).

- Elle joue également un rôle dans la réponse immunitaire innée, notamment en régulant l'activité des récepteurs de type Toll (TLR). Ces récepteurs détectent les agents pathogènes et déclenchent une réponse inflammatoire rapide. SHP-2 intervient en modulant les voies de signalisation en aval des TLR, ce qui influence la production de cytokines pro-inflammatoires(**Xu et al., 2012**).

- intervient dans la signalisation des cytokines, qui sont des molécules de communication entre les cellules immunitaires. Elle joue un rôle crucial dans la modulation de la voie JAK-STAT, une voie clé pour la transmission des signaux des cytokines (**Schindler & Darnell, 1995**). En particulier, SHP-2 est connue pour interagir avec les récepteurs de cytokines comme les récepteurs de l'IL-6 et de l'IL-2, modulant ainsi les réponses cellulaires telles que la prolifération et la différenciation des cellules immunitaires. Cette fonction de SHP-2 est critique pour le contrôle de la réponse immunitaire et la régulation des processus inflammatoires(**Niogret et al., 2019**).

1.2.2.5 Rôle SHP2 dans le cancer

Le rôle de SHP-2 dans le cancer est bien documenté, principalement en tant que régulateur clé des voies de signalisation cellulaires impliquées dans la prolifération, la survie et la migration des cellules cancéreuses.

SHP-2 joue un rôle crucial dans plusieurs voies de signalisation, favorisant ainsi le développement tumoral. Elle interagit avec le récepteur du CSF (CSF1R) ainsi que GRB2 et GAB2 sur la paroi interne du macrophage (**Achkova & Maher, 2016**).

De plus, SHP-2 régule l'activité des protéines de surface CD47 et CD24, connues sous le nom de « signal, ne me mangez pas ». CD47 est exprimé à la surface des cellules tumorales et forme un complexe de signalisation avec SIRP α , une protéine adaptatrice abondamment présente sur les cellules myéloïdes. Ce complexe inhibe le signal intracellulaire via la déphosphorylation par SHP-2, permettant ainsi à la tumeur d'éviter la phagocytose médiée par les macrophages (**W. Zhang et al. 2020**).

D'autre part, CD24, présent à la surface des cellules tumorales, se lie au récepteur inhibiteur Siglec-10 sur les TAM, ce qui entraîne une cascade de signalisation inhibitrice et permet à la tumeur d'échapper à la phagocytose par les TAM. Ce processus est médié par le recrutement de SHP-2 (ou SHP-1) sur le motif d'inhibition basé sur l'immuno récepteur tyrosine (ITIM) de la queue cytoplasmique de Siglec-10 (**Barkal et al. 2019**).

1.2.2.6 Rôle de SHP-2 dans l'immunothérapie

La liaison de CD47 à SIRP α sur les macrophages envoie un signal "ne me mange pas", inhibant ainsi la phagocytose de la cellule ciblée. Cette signalisation est médiée par le recrutement de la phosphatase SHP-2, qui désactive les voies de signalisation pro-phagocytaires en déphosphorylant des protéines cibles spécifiques. La régulation de leur activité par SHP-2 et SIRP α est essentielle pour éviter l'auto-immunité et maintenir la tolérance immunitaire.

SHP-2 Considéré comme une cible thérapeutique dans le cancer, le développement d'inhibiteurs directs de la SHP2 pourrait offrir un double avantage en inhibant intrinsèquement et extrinsèquement la croissance tumorale (**Sodir et al. 2023a**).

1.3 Polymorphisme nucléotidique simple

1.3.1 Généralités

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) sont des variations de la séquence d'ADN qui se produisent lorsqu'un seul nucléotide du génome diffère dans des chromosomes appariés. Certains polymorphismes d'un seul nucléotide dans la région codante peuvent modifier la séquence d'acides aminés d'une protéine, tandis que d'autres dans la région codante n'affectent pas la séquence des protéines (**Bland, Clarke, et Harden 1976**).

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) comptent parmi les types de variation génétique les plus courants chez l'homme, représentant environ 90 % de la variation génétique (**Gorlov, Gorlova et Amos, 2008**). On pense que les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) contribuent largement à la variation génétique interindividuelle de la susceptibilité aux maladies humaines courantes (**Gorlov, Gorlova et Amos, 2008**)(figure 1.18).

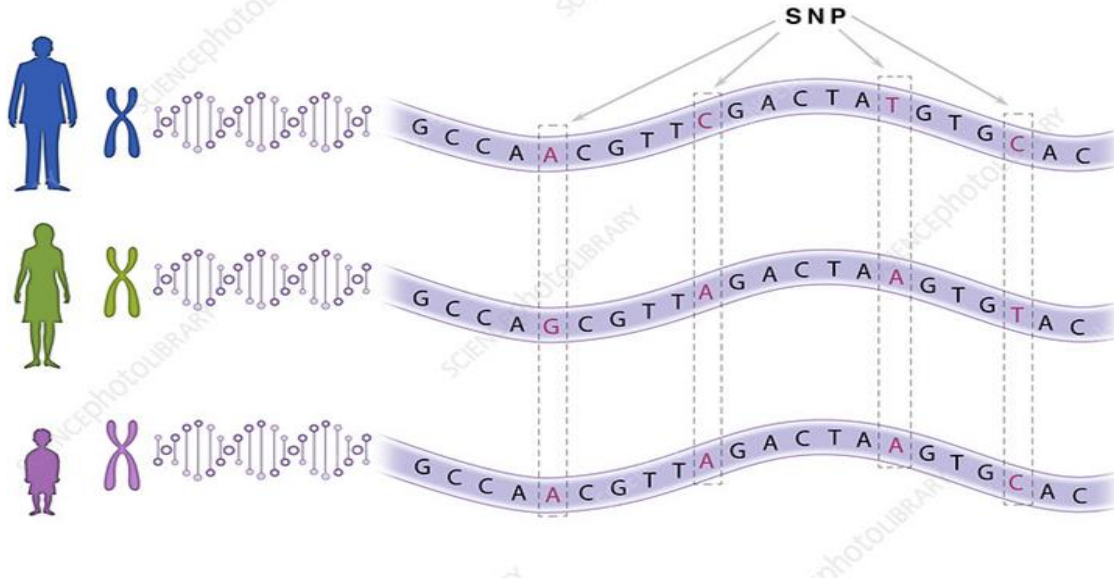


Figure 1.18 : polymorphisme nucléotidique <https://www.alamyimages.com>

Les polymorphismes nucléotidiques (SNPs) sont des variations génétiques qui affectent une seule base de l'ADN, entraînant un changement dans la séquence des acides aminés et pouvant conduire à une altération du fonctionnement de la protéine associée.

1.3.2 Type de polymorphisme nucléotidique simple

Les SNP sont divisés en SNP codants et SNP non codants (**Bichenkova et al. 2011**). Le polymorphisme dans la région codante modifie la forme de la protéine qui modifie la fonction de la protéine ainsi que la modulation des réponses immunitaires, produisant des formes égales, liant le peptide et polymérisant la capacité (**Donadi et al. 2011**) les SNP codants se composent de polymorphismes synonymes et non synonymes. (**Bichenkova et al. 2011**).

1.3.2.1 Les SNPs des régions codantes

1.3.2.1.1 Les polymorphismes synonymes

Les mutations synonymes ne provoquent aucun changement dans la protéine correspondante en raison du code de dégénérescence alternative des acides aminés des acides aminés. Bien qu'ils puissent influencer le processus de splicing, ces synonymes SNPs (sSNPs) sont considérés comme fonctionnellement inactifs et ont un impact minime sur les processus évolutifs (**Bailey, Alonso Morales, et Kassen 2021**).

1.3.2.1.2 Les polymorphismes non-synonymes d'un seul nucléotide (nsSNP)

Sont des polymorphismes d'un seul nucléotide avec une substitution d'un seul acide aminé dans la séquence protéique, ce qui entraîne une mutation faux-sens ou non-sens. La modification de la séquence protéique affecte ensuite la structure de la protéine et les interactions protéiques (Yates et Sternberg 2013).

➤ Les SNP non-sens

Engendrent, respectivement, l'incorporation d'un l'arrêt de la traduction ou d'un acide aminé différent (Korzeniewski et al., 2013).

Ils peuvent entraîner l'absence d'un produit génique ou d'une protéine tronquée ; ils sont donc souvent considérés comme désavantageux et sont associés à la susceptibilité aux maladies (Yngvadottir et al. 2009).

➤ SNP faux-sens

Est une forme de substitution non synonyme (nsSNPs) où un des acides aminés est substitué par un autre et peut entraîner la formation d'une protéine modifiée, avec des changements structurels et fonctionnels qui peuvent entraîner la maladie (Dakal et al. 2017). Les mutations faux-sens à base unique jouent un rôle clé dans les maladies monogéniques (Stenson et al. 2014). Où elles ont un impact majeur sur la fonction des protéines (Shi, Sellers, et Moul, 2012). Les mutations faux-sens, généralement somatiques, jouent également un rôle clé dans le cancer (Ciriello et al. 2013). Et les méthodes informatiques permettent de démontrer que ces mutations ont souvent un impact significatif sur la fonction des protéines (Pal et Moul, 2015).

1.3.3 Avantages des polymorphismes nucléotidiques

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) sont l'une des formes les plus abondantes de variation génétique humaine et une source de cartographie complexe des caractères génétiques (Collins, Guyer et Chakravarti 1997).

Le grand volume de données produites par les projets de séquençage à haut débit constitue une source très riche et largement inexploitée de polymorphismes génétiques (Marth et al. 1999).

La connaissance des polymorphismes génétiques devrait permettre d'identifier les gènes de susceptibilité aux maladies complexes, les gènes de susceptibilité aux médicaments et les gènes d'histocompatibilité pour les transfusions sanguines ou les greffes d'organes (Wakui 2013).

Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont permis d'identifier un grand nombre de polymorphismes de nucléotides simples (SNP) associés à des maladies humaines.

Dans l'annotation des maladies humaines, telles que les cancers, les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) ont aussi fait l'objet d'une attention croissante en tant que composante très importante de la génétique **(Ren et al. 2023)**.

1.3.4 Rôle des polymorphismes nucléotidiques dans la maladie humaine

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) agissent comme des biomarqueurs qui peuvent se lier à des gènes associés à diverses maladies complexes telles que les maladies cardiaques, le diabète, le cancer, la schizophrénie, la pression artérielle, la migraine et la maladie d'Alzheimer. Ces SNP sont généralement situés à l'intérieur ou à proximité du gène et peuvent affecter la fonction du gène et jouer un rôle direct dans la maladie. Les SNP permettent aux scientifiques de mettre au point des médicaments candidats en évaluant le patrimoine génétique d'un individu pour une maladie donnée **(Kaur et al. 2019)**.

1.4 Analyse *in silico* des polymorphismes nucléotidiques

1.4.1 Définition d'analyse *in silico*

La modélisation *in silico* a gagné en popularité au cours des dernières années. Le terme "*in silico*" décrit des modèles informatiques qui utilisent des techniques telles que les bases de données, l'exploration de données, la pharmacologie, les modèles d'homologie, l'apprentissage automatique, les connexions quantitatives structure-activité et les outils d'analyse de réseau pour explorer les théories pharmacologiques. Les modèles *in vitro* sont généralement utilisés en conjonction avec des approches *in silico*. Ils ont déjà fait des progrès significatifs dans la caractérisation physicochimique, la découverte et l'optimisation de nouvelles molécules et une variété d'applications pharmaceutiques **(Ekins, Mestres et Testa, 2007)**.

1.4.3 le rôle d'analyse *in silico* les SNPs

En utilisant des outils bioinformatiques basés sur le web pour étudier un grand nombre de polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) présents dans un gène particulier. Et leur relation avec les maladies. Plusieurs algorithmes ont été développés pour prédire avec précision les effets phénotypiques du phénotype nsSNP **(Kumar et al. 2014)**.

L'analyse de tous les polymorphismes du génome humain, voire même d'un seul gène, est un grand défi pour les chercheurs en raison de la complexité des procédures expérimentales **(Jia et al., 2014)**. Les approches computationnelles *in silico* ont suscité un grand intérêt de la part des biologistes pour leur potentiel de criblage à faible coût et en un temps relativement court **(Navapour et Mogharrab, 2021)**.

On utilise une boîte à outils *in silico* pour repérer les gènes faux-sens délétères liés à des gènes de la base de données de polymorphisme NCBI, puis on les analyse à l'aide d'outils tels que SIFT, PolyPhen, PROVEAN et PANTHER.

Pour identifier les SNPs délétères (Sim et al., 2012), on prédit l'effet des protéines hétérogènes sur la stabilité des protéines par I-Mutant 2.0 pour déterminer l'effet du polymorphisme de l'énergie libre sur la stabilité des protéines (Capriotti et al., 2006 ; Capriotti et al., 2005).

* Pour étudier la conservation évolutive des acides aminés dans les protéines, l'outil ConSurf a été utilisé. ConSurf évalue les scores de conservation pour chaque position d'acides aminés d'une protéine en se basant sur la relation évolutive entre des séquences homologues (Ashkenazy et al., 2010 ; Ashkenazy et al., 2016a).

1.5 Problématique et objectif

1.5.1 Problématique

Dans le cadre de notre recherche, nous analyserons *in silico* les SNP et comment ils affectent la fonction et la structure de SHP1/SHP2 et Cd172a ainsi que l'étendue de leur relation avec le développement de maladies d'origine immunitaire. Et découvrir de nouvelles méthodes pour diagnostiquer et traiter ces maladies

1.5.2 Objectif

Analyse *in silico* des polynucléotides ayant des conséquences fonctionnelles sur SHP1/SHP2 et cd172a

- Identifier des polymorphismes fonctionnels
- Trouver des mutations responsables de maladies immunologiques

Analyse des polymorphismes : nous examinerons les polymorphismes spécifiques associés à SHP1/SHP2 et Cd172a, en identifiant leur localisation et leurs effets potentiels.

Étude de la fonction et de la structure : Nous évaluerons comment ces SNP modulent la fonction et la structure des protéines. Des outils bioinformatiques nous aideront à prédire les effets sur l'activité et la stabilité.

Nous explorerons la relation entre les polymorphismes de SHP1/SHP2 et Cd172a et le développement de maladies auto-immunes et de cancers et proposerons de nouvelles approches.

1.5.3 Le but

Le but de notre étude est d'identifier les SNP ayant des conséquences fonctionnelles sur cd172a et SHP1/SHP2 et leur relation avec les maladies immunologiques.

CHAPITRE II :
MATERIEL
ET
METHODES

CHAPITRE II : Matérielles METHODES

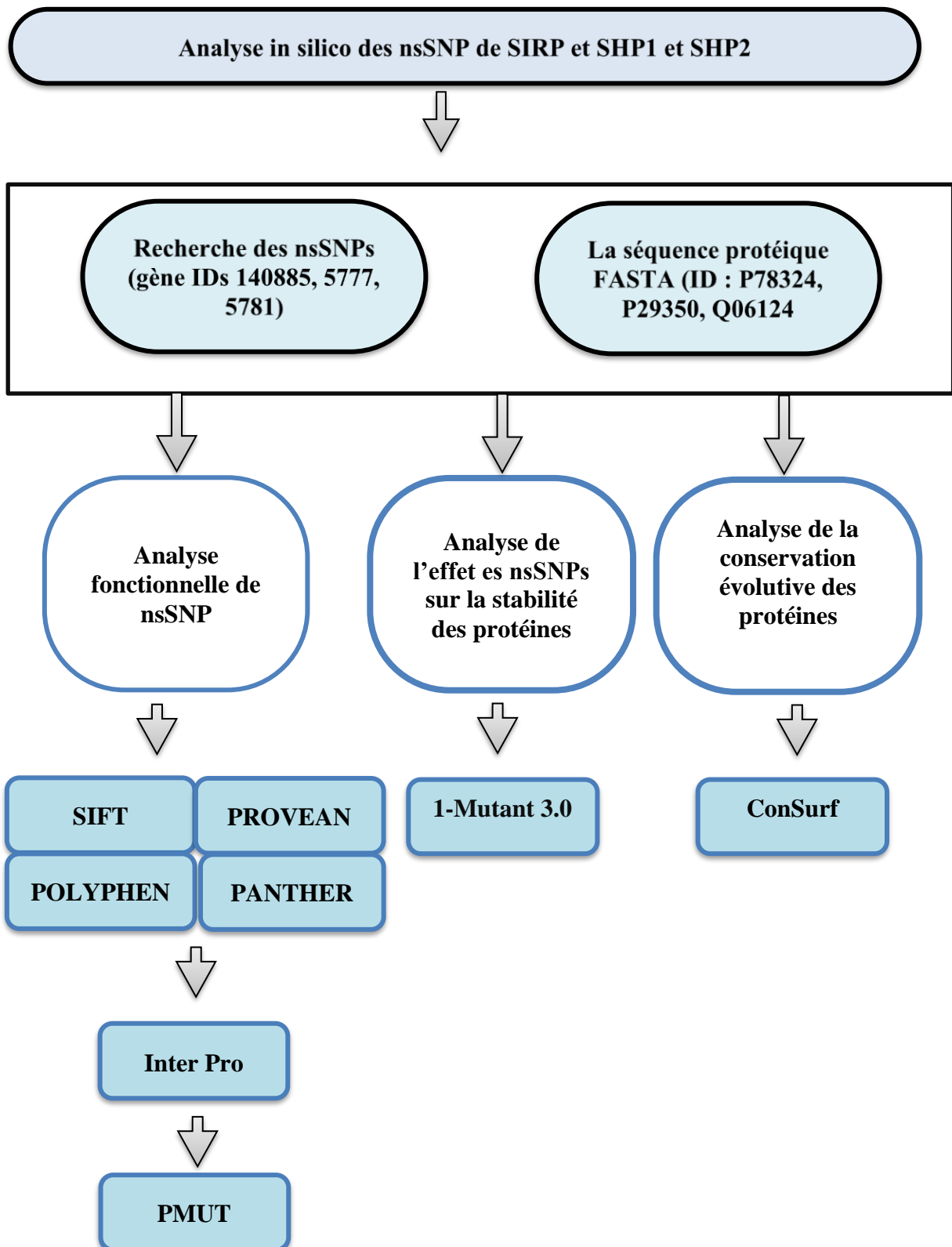


Figure 2.1: study design

2.1 Exploration de données

Pour explorer les données, nous avons choisi la base de données dbSNP du National Center for Biotechnology Information (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Afin d'extraire les polymorphismes et les séquences protéiques associées pour les gènes SIRP α et SHP1 et SHP2 (Sherry 2001). Les séquences primaires des protéines (numéro d'accèsion Uniprot : **P78324**, **P29350**, **Q06124**) codées par les gènes SIRP α et SHP1 et SHP2 ont été récupérées en format FASTA à partir de la base des données UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>).

Les séquences FASTA correspondantes ont été obtenues de la base des données UniProtKB en utilisant les numéros d'accèsion spécifiques (SIRP α (P78324), SHP1 (P29350) et SHP2 (Q06124)). Par la suite, ces données ont été analysées à l'aide de divers outils bioinformatiques.

The screenshot shows the NCBI Gene database search results for the query 'ptp 1c'. The search results are displayed in a table with columns for Name/Gene ID, Description, Location, Aliases, and MIM. The results are sorted by Relevance and show 1 to 20 of 23 items. The first three results are:

Name/Gene ID	Description	Location	Aliases	MIM
<input type="checkbox"/> PTPN6 ID: 5777	protein tyrosine phosphatase non-receptor type 6 [Homo sapiens (human)]	Chromosome 12, NC_000012.12 (6946577..6961316)	HCP, HCPH, HPTP1C, PTP-1C, SH, PTP1, SHP-1, SHP-1L, SHP1	176883
<input type="checkbox"/> Pten6 ID: 15170	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 6 [Mus musculus (house mouse)]	Chromosome 6, NC_000072.7 (124697670..124715672, complement)	70Z-SHP, Hcph, PTPTY-42, Ptp1C, SH-PTP1, SHP-1, hcp, me	
<input type="checkbox"/> ptp-3 ID: 174685	Protein-tyrosine-phosphatase;Tyrosine-protein phosphatase Lar-like;protein-tyrosine-phosphatase [Caenorhabditis elegans]	Chromosome II, NC_003280.10 (10975539..11012247)	CELE_C09D8.1	

Additional results include [LOC116839457](#) (ID: 116839457) for coronin-1C [Chelonoidis abingdonii (Abingdon island giant tortoise)] with location NW_022646518.1 (975077..1130122).

The search interface also shows filters for taxon (e.g., Pyrenophora tritici-repentis Pt-1C-BFP (7), Homo sapiens (5), Mus musculus (5), Caenorhabditis elegans (3), Chelonoidis abingdonii (1)) and search details: (ptp[All Fields] AND l[c[All Fields]]) AND alive[prop].

Figure 2.2 : Base de données gène de NCBI

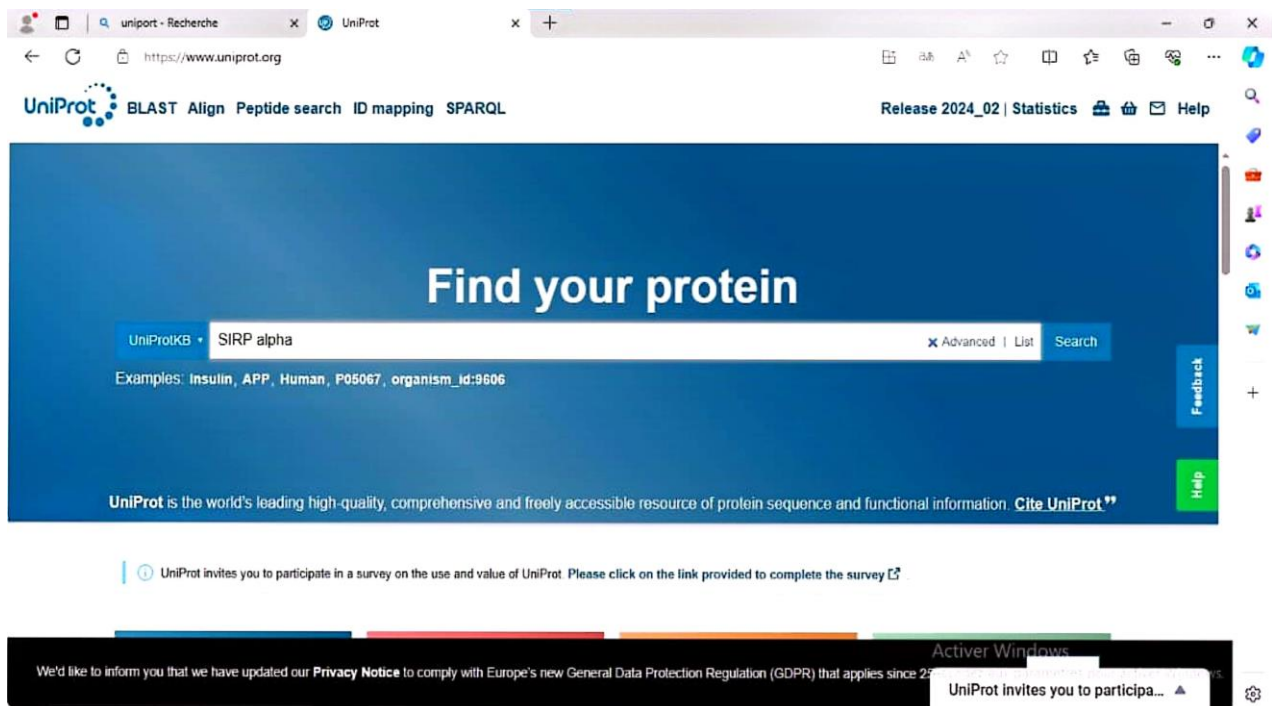


Figure 2.3 : Base de données UniProtKB

2.2 Prédiction des nsSNP délétères par différents outils de bio-informatique

Plusieurs outils en ligne ont été utilisés pour identifier les nsSNP (polymorphismes nucléotidiques non synonymes). Les nsSNP probablement délétères des gènes SIRP et SHP1/SHP2 ont été déterminés à l'aide de quatre outils *in silico* différents. Tout d'abord, les nsSNP des gènes SIRP et SHP1/SHP2 ont été extraits des bases de données NCBI, puis analysés à l'aide des outils *in silico* suivants : SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant) (https://sift.bii.a-star.edu.sg/www/SIFT_seq_submit2.html) (Sim et al. 2012) et PolyPhen v2 (Polymorphism Phenotyping v2) (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) (Adzhubei et al., 2013), ainsi que PROVEAN (Protein Variation Effect Analyzer) (http://provean.jcvi.org/provean_seq_report.php?jobid=931403343896935) et PANTHER cSNP (Protein Analysis Through Evolutionary Relationships-Coding SNP) (<https://pantherdb.org/>).

*SIFT est utilisé pour distinguer les mutations codantes tolérées des intolérées et pour prédire si une substitution d'acide aminé dans une protéine aura un effet phénotypique. SIFT repose sur le principe que l'évolution des protéines est liée à leur fonction (McLaren et al. 2010). Il est également utile de calculer les probabilités normalisées de toutes les alternatives possibles à

chaque position de l'alignement. Les alternatives dont les probabilités normalisées sont inférieures à une tolérance de 0,05 sont considérées comme intolérantes ou nuisibles (Ng and Henikoff, 2001 ; Ng and Henikoff, 2006). Dans cet outil, nous entrons la séquence protéique sous la forme « fasta », puis nous indiquons les changements d'acides aminés, nous cliquons sur envoyer et nous recevons les résultats.

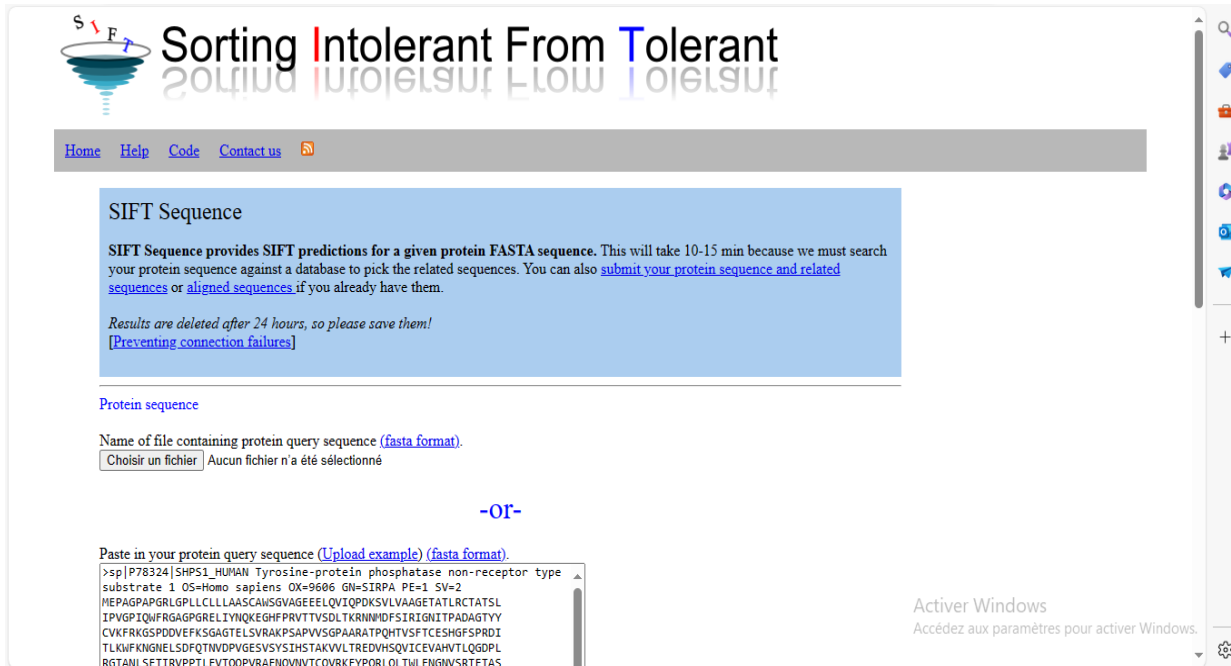


Figure 2.4: Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT).

*Polyphene v2 est un outil automatisé utilisé pour prédire l'impact potentiel d'une substitution d'acide aminé sur la structure et la fonction d'une protéine humaine. Ces prédictions automatisées sont essentielles pour interpréter de vastes ensembles de données de variantes génétiques rares (Bamshad et al., 2011). Il est également employé pour calculer la surface perméable naturelle et les changements dans la pente de la surface perméable résultant de la substitution d'acides aminés (Adzhubei et al., 2010). Dans cet outil, l'utilisateur saisit d'abord la séquence de la protéine, indique le numéro de position, sélectionne l'acide aminé d'origine et celui de substitution, puis clique sur "Soumettre" pour obtenir la prédiction et le score.

PolyPhen-2 prediction of functional effects of human nsSNPs

Home About Help Downloads Batch query WHES.db

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

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

Query Data

Protein or SNP identifier:

Protein sequence in FASTA format:

```
>sp|P78324|SHP1_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SIRPA PE=1 SV=2
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAISGVAGEEELQVIQDKSVLVAAGET
ATLRCTATSL
```

Position:

Substitution: AA₁ A R N D C **E** Q G H I L K M F P S T W Y V
AA₂ A R N **D** C E Q G H I L K M F P S T W Y V

Query description:

Submit Query Clear Check Status

Display advanced query options

Software & web support: van adrichem Web design & development: bioinformatics

Figure 2.4: Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2).

***PROVEAN** (Protein Variation Effect Analyzer) est un outil utilisé pour analyser les conséquences des variations de séquence sur la fonction des protéines (**Figure 2.5**) (**Choi et al., 2012**). Un score PROVEAN $\leq -2,5$ indique qu'une variante d'acide aminé a un effet néfaste, tandis qu'une variante avec un score $> -2,5$ est considérée comme ayant un effet neutre sur la protéine. Dans cet outil, nous avons saisi notre séquence dans la case " Step 1", puis les variations d'acides aminés dans la case " Step 2". Ensuite, nous avons cliqué sur "Envoyer" pour obtenir la prédiction et le score.

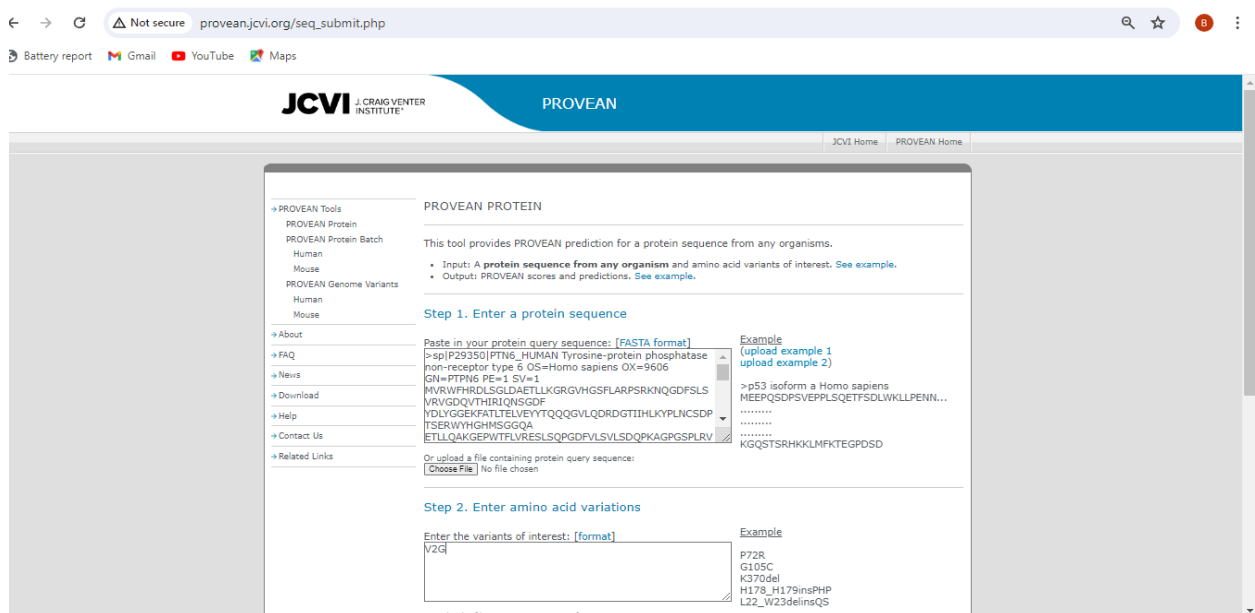


Figure 2.5 : Protein variation effect analyzer (PROVEAN).

***PANTHER** (Protein Analysis through Evolutionary Relationships) est un outil d'évolution spécifique à la position (figure 2.6) qui permet de prédire les variantes non variables potentiellement pathogènes ou nuisibles (Marini, Thomas, et Rine 2010). De plus, il évalue la probabilité qu'un nsSNP donné ait un effet fonctionnel sur une protéine en utilisant la conservation évolutive spécifique au locus (Tang et Thomas 2016) dans ce logiciel, nous avons écrit notre séquence dans la 1^{ère} case et nous avons mis tous les changements d'acide aminé dans la 2^{ème} case et après cliqué sur « Submit » pour obtenir le score.

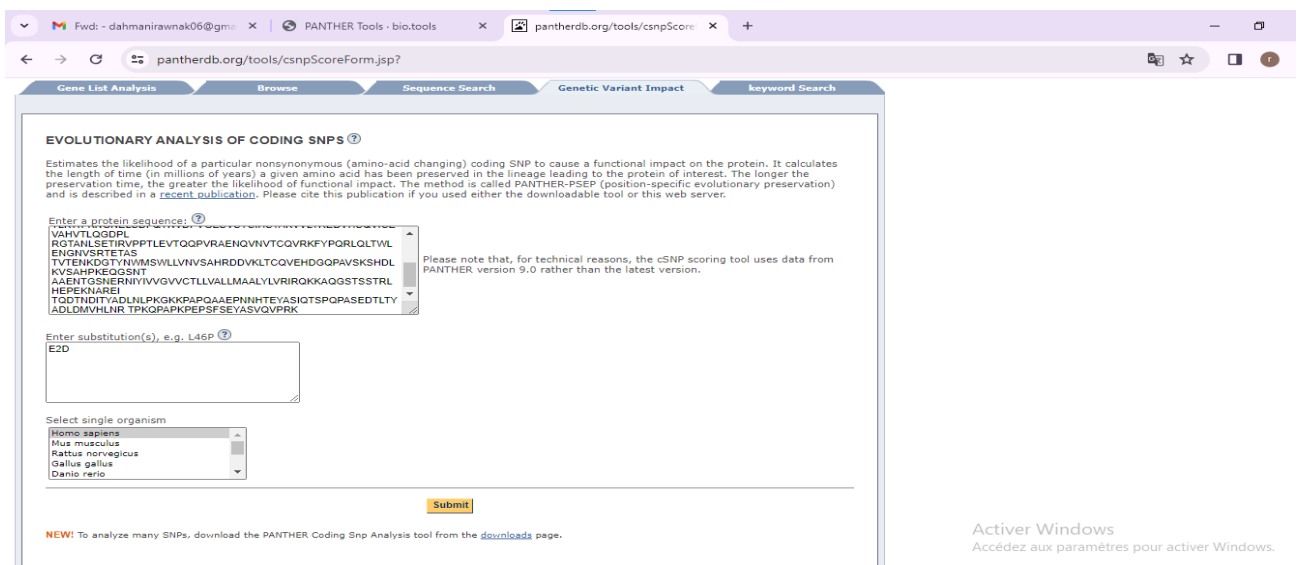


Figure 2.6: Protein analysis through evolutionary relationship-coding SNP (PANTHER).

2.3 L'identification de nsSNP dans les domaines conservés des gènes

***InterPro** est utilisé pour localiser les domaines conservés d'une protéine (Hunter et al. 2012). Cet outil permet de reconnaître les motifs et les domaines au sein de la protéine, facilitant ainsi sa caractérisation fonctionnelle à l'aide d'une base de données regroupant des familles de protéines, des domaines et des sites fonctionnels (Apweiler 2001). Pour cela, nous avons soumis notre séquence en format FASTA dans le logiciel, effectué une recherche et obtenu les domaines correspondants (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/>).

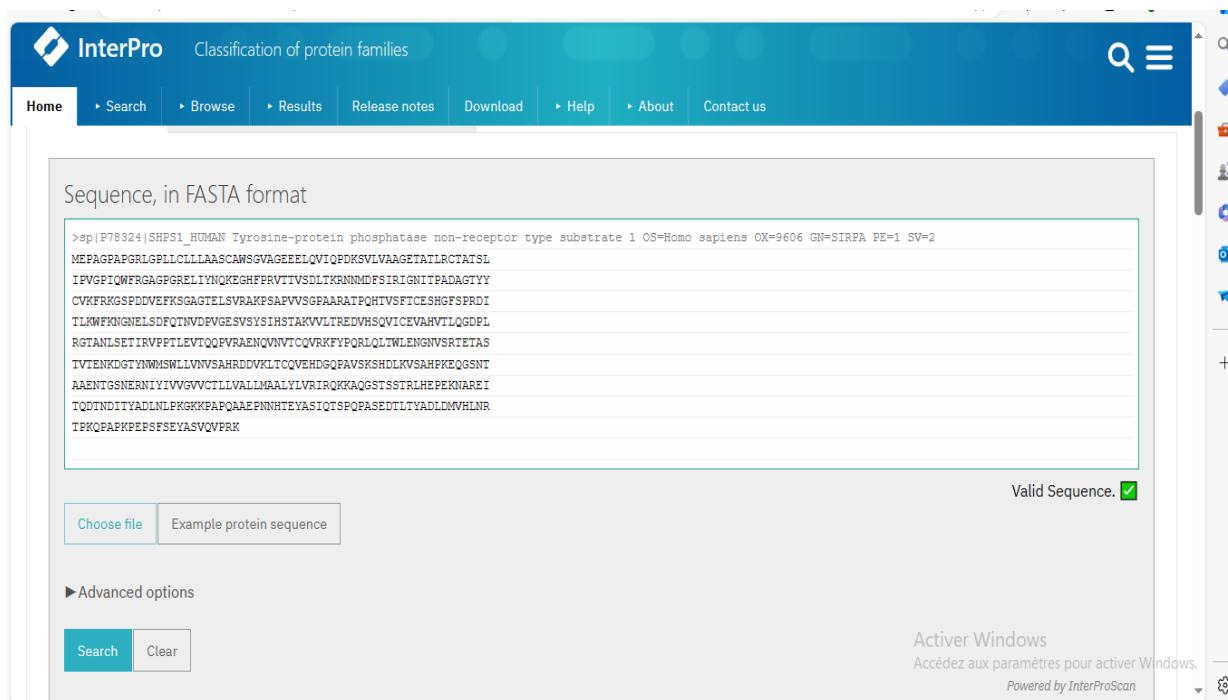


Figure 2.7 : l'outil InterPro

2.4 Validation des nsSNP à haut risque

***PMUT** (Ferrer-Costa et al.2005) est un logiciel, publié en 2005, qui permet de prédire la pathogénicité des mutations non-synonymes (nsSNP) ainsi que d'identifier les points chauds dans les séquences de protéines (Burger et al. 2012) (<https://mmb.irbbarcelona.org/PMut/>).

Dans ce logiciel, nous avons sélectionné la protéine d'intérêt, puis choisi son isoforme, ce qui a généré une barre colorée indiquant le score et les pourcentages de pathogénicité (Figure 2.8).

Repository

PTP 1D

1 – 17 of 17 « Previous Next »

e.g. BRCA2, 2vgb, ENSG00000133110, Q04917, Rett syndrome

Gene	Protein	Name	Length	Mutations visualization
PTPN11	Q06124	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	593	
MTMR3	Q13615	Myotubularin-related protein 3	1198	
MTMR1	Q13613	Myotubularin-related protein 1	665	
MTMR7	Q9Y216	Myotubularin-related protein 7	660	
MTMR8	Q96EF0	Myotubularin-related protein 8	704	
TPTE2	Q6XPS3	Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase TPTE2	522	
MTMR6	Q9Y217	Myotubularin-related protein 6	621	
MTM1	Q13496	Myotubularin	603	
PTEN	P60484	Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase PTEN	403	
F6KC24		Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase PTEN	403	
F6KC25		Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase PTEN	403	

Figure 2.8 : PMut.

2.5 Analyse de l'effet des nsSNPs sur la stabilité des protéines

***I-Mutant2.0** est un programme de prédiction de la stabilité des structures protéiques (<https://folding.biofold.org/i-mutant/i-mutant2.0.html>). Il permet d'estimer dans quelle mesure une mutation dans une séquence protéique affectera la stabilité de la protéine (Capriotti, Fariselli, et Casadio 2005) (Figure 2.9).

I-Mutant2.0

I-Mutant2.0 Help

Details

Tutorial

Data Sets

Download I-Mutant2.0

Biocomputing Unit

Contact us

Last Update 27/12/06

Protein Sequence:

One letter residue code

Position: Sequence residue number

New Residue: If only one substitution is required

Temperature: Temperature in Celsius degrees [0-100]

pH: pH value [0-14]

Prediction: Free Energy change value (DDG)
 Sign of DDG

e-mail:

Activier Windows
Accédez aux paramètres pour activer Windows.

Figure 2.9: I-Mutant2.0

2.6 Prédiction de la conservation évolutive des protéines

***ConSurf** : L'importance structurelle et fonctionnelle d'une position est déterminée par son degré de conservation évolutive. Ainsi, le serveur ConSurf (<https://consurf.tau.ac.il/>) (**Figure 2.10**) analyse le niveau de conservation de chaque position dans la séquence d'acides aminés d'une protéine (**Armon, Graur et Ben-Tal 2001**). Le taux d'évolution de chaque position d'acide aminé est évalué en fonction des relations évolutives entre les séquences homologues. Le logiciel peut distinguer de manière adéquate entre la véritable conservation de la séquence et d'autres conservations pouvant résulter d'une évolution très rapide (**Klausen et al. 2019**). Dans cet outil, nous avons soumis notre séquence au format FASTA et obtenu les résultats après validation.

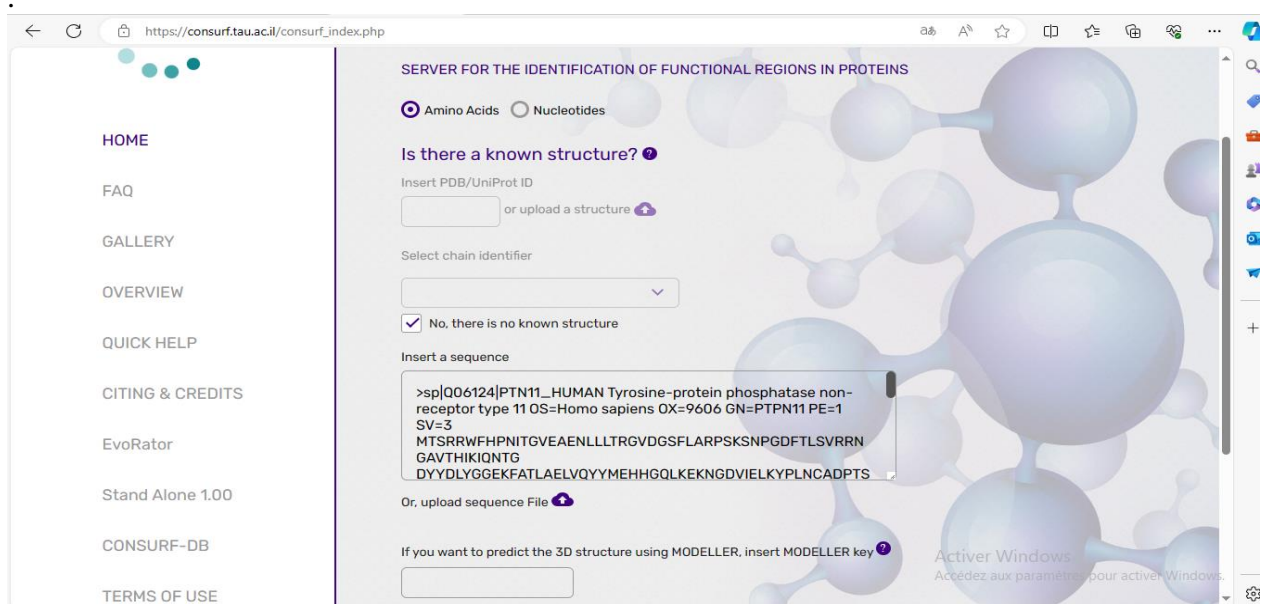


Figure 2.10 : Le serveur web ConSurf

Tout d'abord, les outils de prédiction ont été sélectionnés afin de couvrir quatre méthodes différentes. Les outils suivants ont été inclus dans l'étude : SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant) (**Vaser et al. 2016**), PROVEAN (Protein Variation Effect Analyser) (**Choi et al. 2012**), et Mutation Evaluator (**Reva, Antipin, et Sander 2011**). Ces outils évaluent l'impact des substitutions d'acides aminés sur la fonction des protéines en se basant sur l'homologie des séquences.

Chapitre III :
RESULTATS

ET

INTERPRETATION

III. Résultats et interprétation

3.1 Récupération des nsSNP dans les gènes SIRP α et SHP1/SHP2

À partir des données obtenues de la base de données NCBI dbSNP, 523 SNPs ont été trouvés dans le gène SIRP α , dont 509 étaient des SNPs non synonymes. Pour le gène SHP1, 486 SNPs ont été identifiés, parmi lesquels 408 étaient des SNPs non synonymes. De plus, 1419 SNPs ont été trouvés dans le gène SHP2, et parmi ceux-ci, 1384 étaient des SNPs non synonymes. Toutes les approches méthodologiques sont résumées dans la représentation graphique ci dessous (**Figure2.1**).

3.2 Prédiction des nsSNP délétères

Après avoir collecté chaque nsSNP à partir de la base de données NCBI, ils étaient ensuite analysés selon quatre méthodes *in silico* différentes : SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN et PANTHER. Ces méthodes utilisent des algorithmes distincts pour diverses prédictions, afin de déterminer les nsSNP ayant des effets indésirables pouvant affecter la structure et la fonction des protéines SIRP α et SHP1/SHP2. 23 nsSNP du gène SIRP α ont été identifiés comme "dommageables" par les quatre outils *in silico* (**tableau 3.1**), ainsi que 77nsSNP pour le gène SHP1 (**tableau 3.2**) et 472 nsSNP pour le gène SHP2 (**tableau 3.3**). Les effets des nsSNPs sur les protéines étudiées ont été catégorisés en fonction des résultats de ces algorithmes, qui sont présentés dans la **Figure 3.1** et la **Figure 3.2** et **Figure 3.3**.

❖ SIFT

Pour le gene SIRP α environ (64.24) (tolérés ou neutre) des variantes identifiées ont obtenu un score supérieur à 0.05, et environ (35.75) des variantes non tolérées ou délétères ont obtenu un score inférieur à la valeur limite.

Pour le gene SHP1 environ (45.06) (tolérés ou neutre) des variantes identifiées ont obtenu un score supérieur à 0.05, et environ (52.94) des variantes non tolérées ou délétères ont obtenu un score inférieur à la valeur limite.

Pour le gene SHP2 environ (44.58) (tolérés ou neutre) des variantes identifiées ont obtenu un score supérieur à 0.05, et environ (55.41) des variantes non tolérées ou délétères ont obtenu un score inférieur à la valeur limite.

❖ PolyPhen-2

PolyPhen-2 a prédit les effets des mutations sur la fonction des protéines SIRP α , SHP1 et SHP2 en calculant une valeur standard allant de 0.0 (toléré) à 1.0 (délétère). Pour le gène SIRP α , environ 55.06 % des SNPs ont été prédits comme étant bénins, avec des scores plus proches de 0.0. Environ 13.79 % peuvent être délétères et 31.37 % sont probablement délétères. Pour le gène SHP1, environ 55.06 % des SNPs ont été prédits comme étant bénins, avec des scores plus proches de 0.0. Environ 13.79 % peuvent être délétères et 31.37 % sont probablement délétères. Pour le gène SHP2, environ 55.06 % des SNPs ont été prédits comme étant bénins, avec des scores plus proches de 0.0. Environ 13.79 % peuvent être délétères et 31.37 % sont probablement délétères.

❖ PROVEAN

Cet outil distingue les SNP neutres des SNP délétères à l'aide du seuil PROVEAN, de sorte que les nsSNPs avec une valeur seuil inférieure à -2.5 sont considérés comme ayant un effet délétère sur l'activité des protéines. Pour le gène SIRP α , environ 41.49 % des SNPs ont été catégorisés comme ayant des effets délétères, tandis que 56.97 % ont été classés comme neutres. Pour le gène SHP1, environ 60.30 % des SNPs ont été catégorisés comme ayant des effets délétères, tandis que 39.70 % ont été classés comme neutres. Pour le gène SHP2, environ 63.65 % des SNPs ont été catégorisés comme ayant des effets délétères, tandis que 36.34 % ont été classés comme neutres.

❖ PANTHER

Environ 91,35 % des nsSNPs du gène SIRP α ont été prédits comme étant "probablement bénins", tandis que 8,64 % ont des effets néfastes possibles ou probables.

Pour le gène SHP1 : Environ 19,06 % des nsSNPs de ce gène ont été prédits comme étant "probablement bénins", tandis que 36,76 % ont des effets peut-être délétères et 43,62 % probablement délétères.

100 % des nsSNPs du gène SHP2 ont été prédits comme étant probablement délétères.

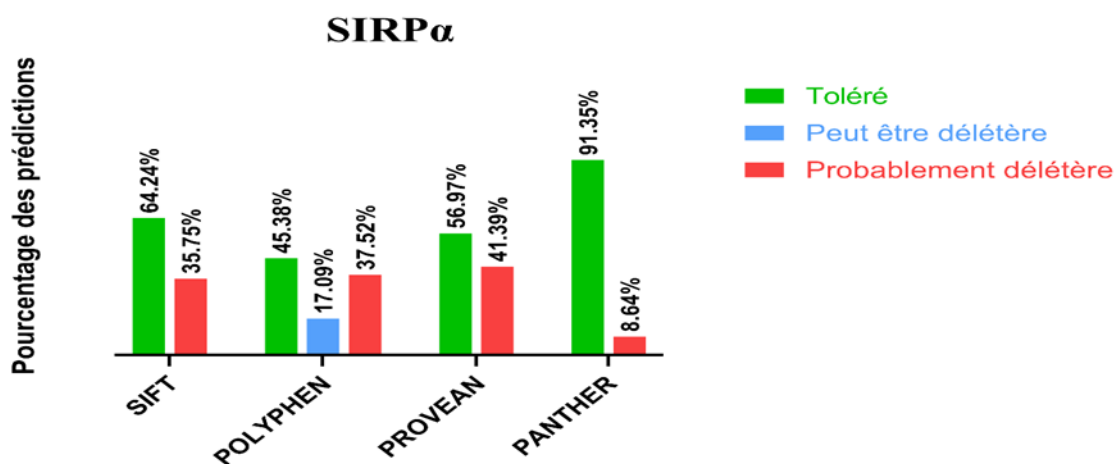
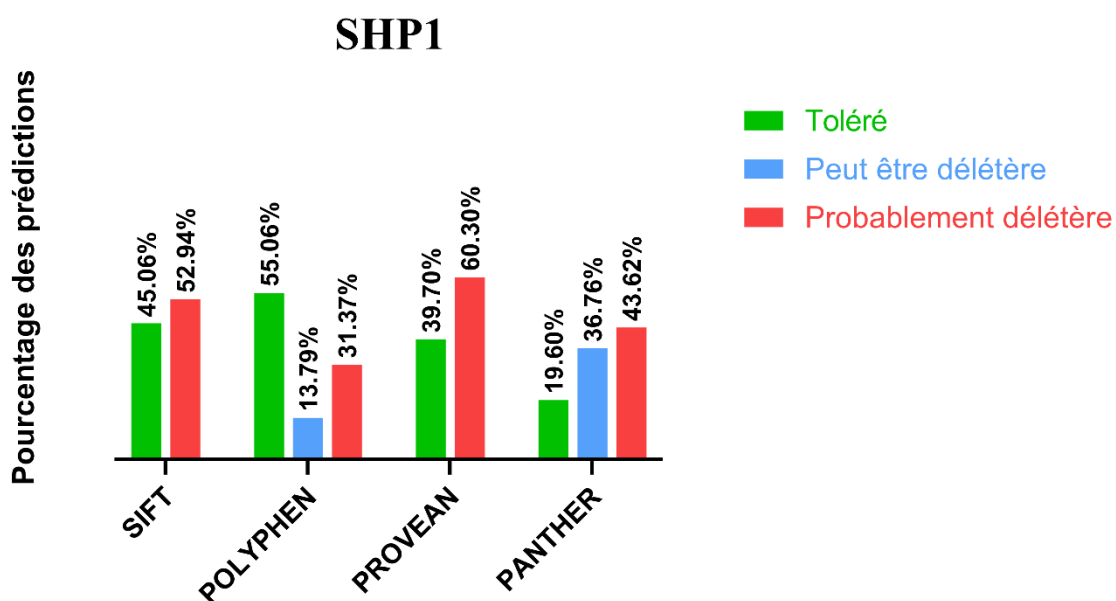


Figure 3.1: Distribution des nsSNPs dans le gène SIRP α basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels.



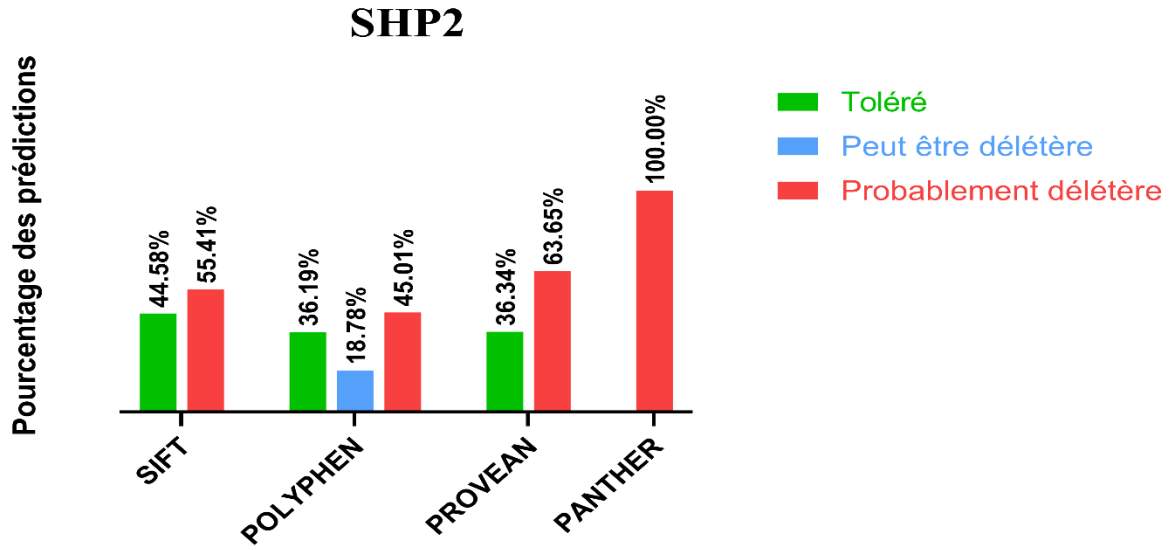


Figure 3.2: Distribution des nsSNPs dans le gène SHP-1 basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels.

Figure 3.3: Distribution des nsSNPs dans le gène SIRP α basée sur les effets estimés prédits par quatre outils fonctionnels.

Tableau 3.1: Liste des résultats de l'analyse des nsSNPs SIRP α par quatre programmes *in silico*

SNP ID	AA Change	Sift prediction	Polyphene Prediction	Provean Prediction	Panther Prediction
rs555038801	G27E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1380579047	Q38H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs766744865	G48A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G48E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs776996791	L53V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs780096272	C55S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	C55R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	C55G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs754894636	C55F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	C55Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs778881054	C55W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs775972376	R76W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1446582576	I79M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1985188222	Y80C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs140361473	R89W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1342463990	V93G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs1471635352	D103V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs780866974	I106M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs377556462	G117S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1203000287	G117D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1240577393	Y119C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1985206848	F124L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs779570157	G127W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

Tableau 3.2: Liste des résultats de l'analyse des nsSNPs SHP1 par quatre programmes *in silico*.

SNP ID	AA Change	SIFT predictions	Polyphene Prediction	Provean prediction	Panther Prediction
<u>Rs782158849</u>	E15K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1945927243</u>	E15G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1945927243</u>	E15V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs267603654</u>	S42F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1762846715</u>	I54N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782531361</u>	A70E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555147881</u>	G91D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1028611737</u>	P99A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555147885</u>	P99L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs194593805</u>	D104N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1855030043</u>	D104V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782054048</u>	V135G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782710028</u>	R136C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

<u>Rs1228369426</u>	R136H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1945997072</u>	S138R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs194599734</u>	F145V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1048598</u>	V146E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1945999820</u>	T165N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148338</u>	H166Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs2138268895</u>	G180V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1565581803</u>	F184S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148382</u>	L190V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148393</u>	E201Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148396</u>	G204D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148454</u>	P212L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946009081</u>	T216M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782302331</u>	I223T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs781935337</u>	R226P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148488</u>	F244I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1719651282</u>	E247Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946016105</u>	Q254P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs761631984</u>	R262H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148541</u>	R267W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1323488790</u>	R286Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs56111095</u>	V287M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782595592</u>	G298W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs754255009</u>	D300N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

<u>Rs1946027516</u>	N303S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148653</u>	N305S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148710</u>	A323T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs781923789</u>	Q325H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946033659</u>	T331M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946033926</u>	D334Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782608469</u>	Q341P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1591689121</u>	E342G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782187261</u>	T350N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946035689</u>	R358W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs781941676</u>	K360R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148935</u>	C361S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555148944</u>	W365R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782262226</u>	Y390H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782044132</u>	R393H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1489313099</u>	R407Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs2138277591</u>	D419N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555149024</u>	V422A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946061989</u>	P423L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782404245</u>	P448A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782028376</u>	I449T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs136318140</u>	S454N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs376685795</u>	S454R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A455T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

<u>Rs1946098507</u>	G456S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555149392</u>	G456D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>sRs1946098810</u>	G458S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1591692944</u>	R459P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs194609896</u>	T462S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs926689109</u>	I466S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs376994439</u>	D467N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs781904280</u>	R492W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946104248</u>	R495C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1356852472</u>	R495H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782414151</u>	T501R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782414151</u>	T501M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs782252503</u>	F507L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1946105619</u>	I508T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555149485</u>	I516T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
<u>Rs1555149614</u>	Y536C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

Tableau 3.3: Liste des résultats de l'analyse des nsSNPs SHP2 par quatre programmes *in silico*.

dbSNPrs# Cluster id	Amino Acid	Sift Predictions	Polyphene Prediction	Provean Prediction	Panther Prediction
rs886041517	R4W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs79203122	W6C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1181579972	I11T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135856346	G13S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135856357	A16T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135856364	A16V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A16G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135856448	G27D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2037994433	A31E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135856466	R32M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs886041585	G39R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135856548	F41S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2037995014	F41L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135856577	S44C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135861904	V51A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507503	T52N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	T52I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135861929	H53N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	H53Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	H53D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135861937	H53L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs766205831	H53Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135861950	I54F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135861953	I54N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1207829516	I54M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135861965	K55E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135861980	K55N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs397507504	I56F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1052382672	I56N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	I56T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	I56N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862007	Q57L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs397507505	N58Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs751437780	N58I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862036	T59I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507507	G60R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G60S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G60C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507509	G60V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G60A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507510	D61H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D61N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D61Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918461	D61A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D61V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D61G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs121918460	Y62D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862143	Y63H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918459	Y63C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D64H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862168	D64V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

	D64G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862193	L65Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L65P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862207	Y66H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862226	G67E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G67A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G67V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862235	G68R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G68W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862244	G68E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G68A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507511	E69Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	E69K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs72750338	E69G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	E69V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507512	F71I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F71L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F71V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs755709231	F71Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F71C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1555267558	F71L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918453	A72T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918454	A72D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A72G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

	A72V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507513	T73P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918462	T73I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038063436	T73V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1429492147	L74F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918464	E76Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	E76K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918465	E76A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	E76G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	E76V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507514	E76D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507514	L77V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038063935	L77F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918466	Q79R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862466	Y80D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y80N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862477	Y81N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y81D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862485	Y81C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y81F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs925129380	G86R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G86V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862627	Q87H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862640	L88F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135862672	E90K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs869312744	N91M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862716	K91N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862726	N92Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1225001423	G93R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862760	G93A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G93V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G93E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862806	V95D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V95G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862822	I96S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	I96T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507516	E97K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862868	L98P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L98H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862890	K99I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862899	K99N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs747470140	P101A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P101T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P101S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862932	P101H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P101R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P101L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862951	L102P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

	L102Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135862970	N103Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135863029	D106N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D106H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507517	D106V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135863045	P107T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135863048	P107H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135863064	T108P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135863072	T108N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135863092	S109Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	S109C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507518	E110K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507519	E110G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	E110A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135863123	R111G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R111W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038102175	R111S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866520	W112C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866524	F113S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866528	H114Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866534	H114R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	H114L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038102296	G115R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866565	G115V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

	G115A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866596	S118Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866603	G119R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866617	G119E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G119V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866627	E121K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866642	A122P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A222T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866648	A122E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A122G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A122V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866665	E123Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs755619262	E123D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038102767	L125F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866723	L126F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866768	G130R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866774	G130E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866843	S134R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866856	F135I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866874	L136I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L136F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866881	V137I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866894	V137E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V137G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs267606989	R138G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1385944040	R138P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866938	E139V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507520	E139D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1060502527	S140C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135866981	S142G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	S142I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867026	P144A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P144S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P144T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867036	P144H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P144R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P144L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867049	G145R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867057	G145E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G145A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038103924	D146Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867073	D146V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867090	V148I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V148L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867103	L149I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L149V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L149F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038104194	S150C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

	S150Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs768927453	V151L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs202026962	V151E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V151A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1295524782	R152C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867418	V167M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1460204712	V167E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V167A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867441	T168N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867501	I172F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135867504	I172N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs545138829	R173C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869301	Y179N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y179H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869320	D180H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869351	V181D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869362	G182R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869376	G182V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869381	G183R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869390	G183E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G183A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G183V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869472	F187L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F187V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135869482	F187Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F187S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F187C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869491	F187L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1555267939	D188Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038125958	L190S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038126001	L190F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs370763866	T191R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869601	L193F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L193V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869609	L193H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L193P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869679	Y197N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y197D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1266830703	Y197C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869705	K198M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869741	P201H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869826	G207R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G207C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs2135869871	V209E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869933	L212H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135869950	K213N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135872231	P215S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135872268	R220C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs121918456	Y279S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y279C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs886041495	I282T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507530	I282M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507531	F285I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F285L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F285V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918463	F285C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F285S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135900937	D286H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135900941	D286V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038527071	H287P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135900987	T288I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901005	R289G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1566181003	R289S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1340811351	V290D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V290A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901164	D296H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs2135901327	D303Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1002196930	Y304N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y304H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y304D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901349	Y304F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs370880995	I305F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135901367	I305N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038528739	I305M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901378	N306I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901382	N306K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901385	A307T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A307P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901411	N308K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1028787542	Y327C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs369430257	I328T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901928	G332A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G332D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G332V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901940	C333Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1592847614	L334Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs964758446	T337K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	T337M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135901995	D340Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1373621596	R343W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs2135902024	M344V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038533623	M344I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038533750	Q347K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038533815	Q347R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135902093	S350Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038535259	M355T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135902156	T357R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	T357M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1337767914	E361Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135906691	P372A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P372S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1444455893	Y380C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912201	R413G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs761510407	R413K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1055526692	R413S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912244	V415D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V415G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912294	H419L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912301	F420L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1203723771	F420L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912362	W423C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912371	P424A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P424S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P424T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1592852902	P424R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P424L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912391	D425 N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D425H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912403	H426D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs727505389	H426L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

	H426P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912421	G427S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G427R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G427C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912427	G427A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G427V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507536	V428M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1458141683	V428E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V428A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V428G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs756647576	P429A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P429S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P429T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912489	P429H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P429R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P429L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912532	D431G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912554	P432H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P432R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912563	G433W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912616	V435E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V435A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V435G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912630	L436V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135912636	L436P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L436Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912692	L439Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	L439P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912731	V442E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V442G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1464947249	G453R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912909	P454A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P454T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1566185599	P454R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P454L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	P454Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912932	V455D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V455G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912949	V456G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912962	V457L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V457M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1592853023	V457E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V457A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V457G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912990	H458 N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135912996	H458P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	H458L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs727504393	H458Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135913003	C459S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135913006	C459Y	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135913017	S460N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135914904	S460R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918468	A461T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A461P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A461S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397509344	A461G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A461V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038706464	G462A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G462V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135914936	I463N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	I463S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135914949	G464S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G464C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918469	G464D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G464A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G464V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135914973	R465G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R465W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135914981	R465P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R465L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R465Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915002	T466R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

	T466I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915013	G467R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915021	G467E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G467A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	G467V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507537	T468P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918457	T468K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	T468R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	T468M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915057	F469C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F469S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs779978269	I470F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	I470S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915085	V471E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915099	I472F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915103	D473N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D473H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915109	D473V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915119	L475F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915126	L475H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135915183	I479F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1555270590	I479T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916101	I488N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916108	D489H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135916113	D489G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D489A	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	D489V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs539373294	D489E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916129	V490D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916159	K492I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916177	I494F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916182	I494N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916222	V497E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507541	R498G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R498W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507542	R498Q	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R498P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R498L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1264992160	S499C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038714548	Q500E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1173984843	Q500P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Q500L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916280	R501G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	R501W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507543	R501K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916295	R501S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507547	M504V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2038715043	M504T	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs1379175668	M504I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916370	V505L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	V505F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916378	V505G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs387907157	Q506E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Q506K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507548	Q506L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Q506P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916416	Q506H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916423	T507S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs886039463	T507K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	T507R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	T507I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507549	Q510E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Q510K	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs121918470	Q510P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Q510R	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Q510L	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs397507550	Q510H	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916494	Y511D	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	Y511N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916500	Y511C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916525	F513I	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	F513V	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

rs2135916528	F513C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916538	I514F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916545	Y515N	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916583	A517P	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916587	A517E	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
	A517G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs1488010874	V518F	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs1592854657	V518G	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs191525506	R527C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
Rs2135916746	R528M	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs2135916753	R528S	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs994138881	G539W	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg
rs759551230	S548C	Deleterious	Pro.damg	Deleterious	Pro.damg

3.3 Identification des domaines des protéines SIRP α et SHP1/SHP2

Nous avons utilisé le logiciel InterPro pour obtenir les domaines fonctionnels des protéines SIRP α et SHP1 /SHP2

Les trois domaines de SIRP α sont :

- Immunoglobulin-like domain (21-121)
- Immunoglobulin subtype (40-145)
- Immunoglobulin V-set domain (38-144)

22 des 23 nsSNPs se situent dans ces domaines (**tableau 3.4**).

Pour SHP-1, quatre domaines fonctionnels ont été identifiés :

- SH2 domain (2-100)
- Tyrosine-specific protein phosphatase, PTPase domain (243-517)
- Protein-tyrosine phosphatase, catalytic (408-514)
- Tyrosine-specific protein phosphatases domain (430-506)

60 des 79 nsSNPs se situent dans ces domaines (**tableau 3.5**).

Pour SHP-2, quatre domaines fonctionnels ont également été identifiés :

- SH2 domain (4-102)
- Tyrosine-specific protein phosphatase, PTPase domain (246-523)
- Tyrosine-specific protein phosphatases domain (436-512)
- Protein-tyrosine phosphatase, catalytic (414-520)

477 des 351 nsSNPs se situent dans ces domaines (**tableau3.6**).

Tableau 3.4 : Identification des Divers Domaines dans le SIRP α

Variants	Domaines InterPro
Q38H, G48A, G48E, L53V, C55S, C55R C55G, C55F, C55Y, C55W, R76W, I76W, I79M, Y80C, R89W, V93G, D103V, I106M N110K, G117S, G117D, Y119C	Immunoglobulin like domain (IPR007110)
G48A, G48E, L53V, C55S, C55R C55G, C55F, C55Y, C55W, R76W, I76W, I79M, Y80C, R89W, V93G, D103V, I106M N110K, G117S, G117D, Y119C, F124L, G127W	Immunoglobulin subtype (IPR003599)
Q38H, G48A, G48E, L53V, C55S, C55R C55G, C55F, C55Y, C55W, R76W, I76W, I79M, Y80C, R89W, V93G, D103V, I106M N110K, G117S, G117D, Y119C, F124L, G127W	Immunoglobulin V-set domain (IPR013106)

Tableau 3.5 : identification de divers domaines dans le SHP1.

Variant	Domains InterPro
E15K, E15G, E15V, S42F, I54N, A70E, G91D, P99A, P99L, D104N, D104V	SH2 domain (IPR000980)
E247Q, Q254P, R262H, R267W, R286Q, V287M, G298W, D300N, N303S, N305S, A323T, Q325H, T331M, D334Y, Q341P, E342G, T350N, R358W,	Tyrosine-specific protein phosphatase, PTPase domain (IPR000242)

K360R, C361S, W365R, Y390H, R393H, R407Q, D419N, V422A, P423L, P448A, I449T, S454N, S454R, A455T, G456S, G456D, G458S, R459P, T462S, I466S, D467N, R492W, R495C, R495H, T501R, T501M, F507L, I508T, I516T	
D419N, V422A, P423L, P448A, I449T, S454N, S454R, A455T, G456S, G456D, G458S, R459P, T462S, I466S, D467N, R492W, R495C, R495H, T501R, T501M, F507L, I508T	Protein-tyrosine phosphatase, catalytic (IPR003595)
P448A, I449T, S454N, S454R, A455T, G456S, G456D, G458S, R459P, T462S, I466S, D467N, R492W, R495C, R495H, T501R, T501M, F507L, I508T	Tyrosine-specific protein phosphatases domain (IPR000387)

Tableau 3.6 : Identification des Divers Domaines dans le SHP2

Variet	Domaines InterPro
R4W, W6C, I11T, G13S, A16T, A16V, A16G G27D, A31E, R32M, G39R, F41S, F41L, S44C V51A, T52N, T52I, H53N, H53Y, H53D, H53L H53Q, I54F, I54N, I54M, K55E, K55N, I56F I56N, I56T, I56N, Q57L, N58Y, N58I, T59I G60R, G60S, G60C, G60V, G60A, D61H, D61N D61Y, D61A, D61V, Y62D, Y63H, Y63C D64H, D64V, D64G, L65Q, L65P, Y66H, G67E G67A, G67V, G68R, G68W, G68E, G68A, E69Q E69K, E69G, E69V, F71I, F71L, F71V, F71Y, F71C, F71L, A72T, A72D, A72G, A72V, T73P T73I, T73V, L74F, E76Q, E76K, E76A, E76G, E76V, E76D, L77V, L77F, Q79R, Y80D, Y80N Y81N, Y81D, Y81C, Y81F, G86R, G86V, Q87H L88F, E90K, K91M, K91N, N92Y, G93R, G93A G93V, G93E, V95D, V95G, I96S, I96T, E97K, L98P, L98H, K99I, K99N, P101A, P101T, P101S, P101H, P101R, P101L, L102P, L102Q	SH2 domain (IPR000980)

<p>Y279S, Y279C, I282T, I282M, F285I F285L, F285V, F285C, F285S, D286H, D286V H287P, T288I, R289G, R289S, V290D, V290A D296H, D303Y, Y304N, Y304H, Y304D Y304F, I305F, I305N, I305M, N306I, N306K A307T, A307P, N308K, Y327C, I328T, G332A G332D, G332V, C333Y, L334Q, T337K, T337M D340Y, R343W, M344V, M344I, Q347K, Q347R S350Y, M355T, T357R, T357M, E361Q, P372A P372S, Y380C, R413G, R413K, R413S, V415D V415G, H419L, F420L, F420L, W423C, P424A P424S, P424T, P424R, P424L, D425 N, D425H H426D, H426L, H426P, G427S, G427R, G427C G427A, G427V, V428M, V428E, V428A, V428G P429A, P429S, P429T, P429H, P429R, P429L D431G, P432H, P432R, G433W, V435E, V435A V435G, L436V, L436P, L436Q, L439Q, L439P, V442E V442G, G453R, P454A, P454T, P454R, P454L, P454Q, V455D, V455G, V456G, V457L, V457M, V457E, V457A, V457G, H458 N, H458P, H458L, H458Q, C459S, C459Y, S460N, S460R, A461T, A461P, A461S, A461G, A461V, G462A, G462V,463N, I463S, G464S, G464C, G464D, G464A, G464V, R465G, R465W, R465P, R465L, R465Q, T466R, T466I, G467R, G467E, G467A, G467V, T468P, T468K, T468R, T468M, F469C, F469S, I470F,470S, V471E I472F, D473N, D473H, D473V, L475F, L475H I479F, I479T, I488N, D489H, D489G, D489A, D489V, D489E, V490D, K492I, I494F, I494N, V497E, R498G, R498W, R498Q, R498P, R498L, S499C, Q500E, Q500P Q500L, R501G, R501W, R501K, R501S, M504V, M504T, M504I, V505L, V505F, V505G, Q506E, Q506K, Q506L, Q506P, Q506H, T507S, T507K, T507R, T507I, Q510E, Q510K, Q510P, Q510R, Q510L, Q510H, Y511D, Y511N Y511C, F513I, F513V, F513C, I514F, Y515N, A517P, A517E, A517G, V518F, V518G</p>	<p>Tyrosine-specific protein phosphatase, PTPase domain (IPR000242)</p>
---	--

<p>L436V, L436P, L436Q, L439Q, L439P, V442E V442G, G453R; P454A, P454T, P454R, P454L, P454Q, V455D, V455G, V456G, V457L, V457M, V457E, V457A, V457G, H458 N, H458P, H458L, H458Q, C459S, C459Y, S460N, S460R, A461T, A461P, A461S, A461G, A461V, G462A, G462V,463N, I463S, G464S, G464C, G464D, G464A, G464V, R465G, R465W, R465P, R465L, R465Q, T466R, T466I, G467R, G467E, G467A, G467V, T468P, T468K, T468R, T468M, F469C, F469S, I470F,470S, V471E I472F, D473N, D473H, D473V, L475F, L475H I479F, I479T, I488N, D489H, D489G, D489A, D489V, D489E, V490D, K492I, I494F, I494N, V497E, R498G, R498W, R498Q, R498P, R498L, S499C, Q500E, Q500P, Q500L, R501G, R501W, R501K, R501S, M504V, M504T M504I, V505L, V505F, V505G, Q506E, Q506K, Q506L, Q506P, Q506H, T507S, T507K, T507R, T507I, Q510E, Q510K, Q510P, Q510R, Q510L, Q510H, Y511D, Y511N, Y511C</p>	<p>Tyrosine-specific protein phosphatases domain (IPR000387)</p>
<p>V415D, V415G, H419L, F420L, F420L, W423C, P424A, P424S, P424T, P424R, P424L, D425N, D425H, H426D, H426L, H426P, G427S, G427R, G427CG427A, G427V, V428M, V428E, V428A, V428G, P429A, P429S, P429T, P429H, P429R, P429L, D431G, P432H, P432R, G433W, V435E, V435A, V435G, L436V, L436P, L436Q, L439Q, L439P, V442E, V442G, G453R ; P454A, P454T, P454R, P454L, P454Q V455D, V455G, V456G, V457L, V457M, V457E V457A, V457G, H458 N, H458P, H458L, H458Q C459S, C459Y, S460N, S460R, A461T, A461P A461S, A461G, A461V, G462A, G462V,463N I463S, G464S, G464C, G464D, G464A, G464V R465G, R465W, R465P, R465L, R465Q, T466R T466I, G467R, G467E, G467A, G467V, T468PT468K, T468R, T468M, F469C, F469S, I470F,470S, V471E, I472F, D473N, D473H, D473V, L475H, I479F, I479T, I488N, D489H, D489G, D489A, D489V, D489E, V490D, K492I, I494F, I494N, V497E, R498G, R498W, R498Q, R498P, R498L, S499C, Q500E, Q500P</p>	<p>Protein-tyrosine phosphatase, catalytic (IPR003595)</p>

Q500L, R501G, R501W, R501K, R501S, M504V, M504T, M504I, V505L, V505F, V505G, Q506E, Q506K, Q506L, Q506P, Q506H, T507S, T507K, T507R, T507I, Q510E, Q510K, Q510P, Q510R, Q510L, Q510H, Y511D, Y511N, Y511C, F513I, F513V, F513C, I514F, Y515N, A517P, A517E A517G, V518F, V518G	
--	--

3.4 Vérification des nsSNP à haut risque par PMut

Par la suite, nous avons soumis les nsSNP délétères présents dans les domaines fonctionnels au serveur PMut afin d'obtenir des résultats plus précis susceptibles d'influencer l'impact fonctionnel. La protéine résultante des mutations est évaluée en fonction du score, du pourcentage de probabilité et du statut de prédiction (maladie, neutre). Parmi les 23 nsSNP délétères du gène SIRP α , dix-sept peuvent provoquer une maladie (**tableau 3.7**), et parmi les 77 nsSNP délétères du gène SHP1, cinquante-huit peuvent provoquer une maladie (**tableau 3.8**). Enfin, parmi les 479 nsSNP délétères du gène SHP2, deux cents peuvent provoquer une maladie (**tableau 3.9**).

3.5 Détermination de la stabilité des protéines par I-Mutant 2.0

Après avoir identifié les nsSNP délétères susceptibles d'influencer l'impact fonctionnel, nous avons procédé à la prédiction de la stabilité structurelle des protéines produites à l'aide d'I-Mutant 2.0. Le résultat d'I-Mutant 2.0 est exprimé en termes de variation de l'énergie libre (DDG). Parmi les 17 nsSNP dans le gène SIRP α , 15 entraînent une diminution de la stabilité de la protéine (**tableau 3.7**). Parmi les 59 nsSNP dans le gène SHP1, 46 entraînent une diminution de la stabilité de la protéine (**tableau 3.8**). Parmi les 281 nsSNP dans le gène SHP2, 230 entraînent une diminution de la stabilité de la protéine (**tableau 3.9**).

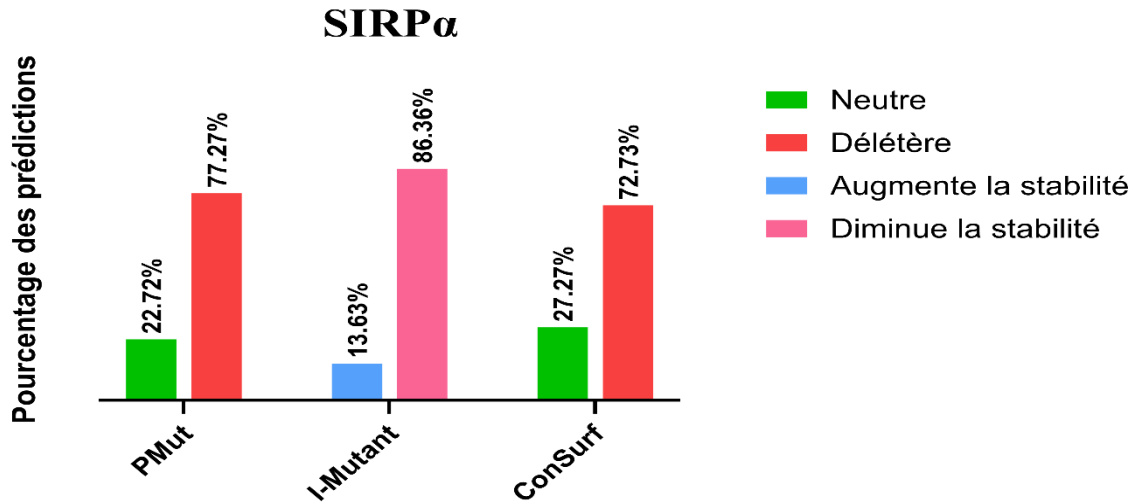


Figure 3.4: Distribution des nsSNPs dans le gène SIRP α sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.

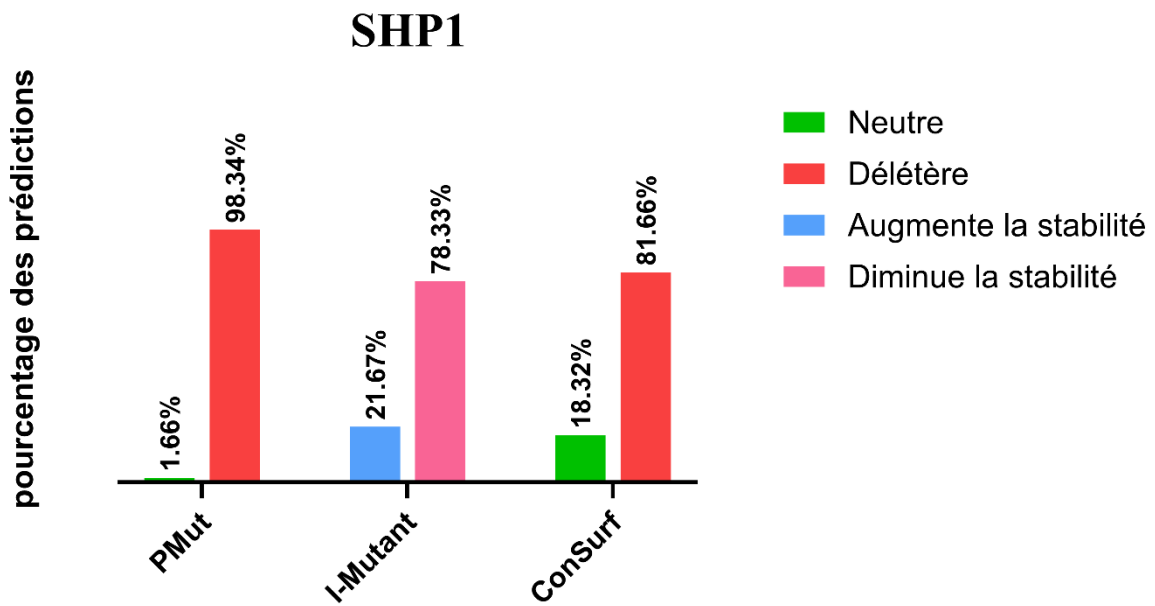


Figure 3.5 : Distribution des nsSNPs dans le gène SHP-1 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.

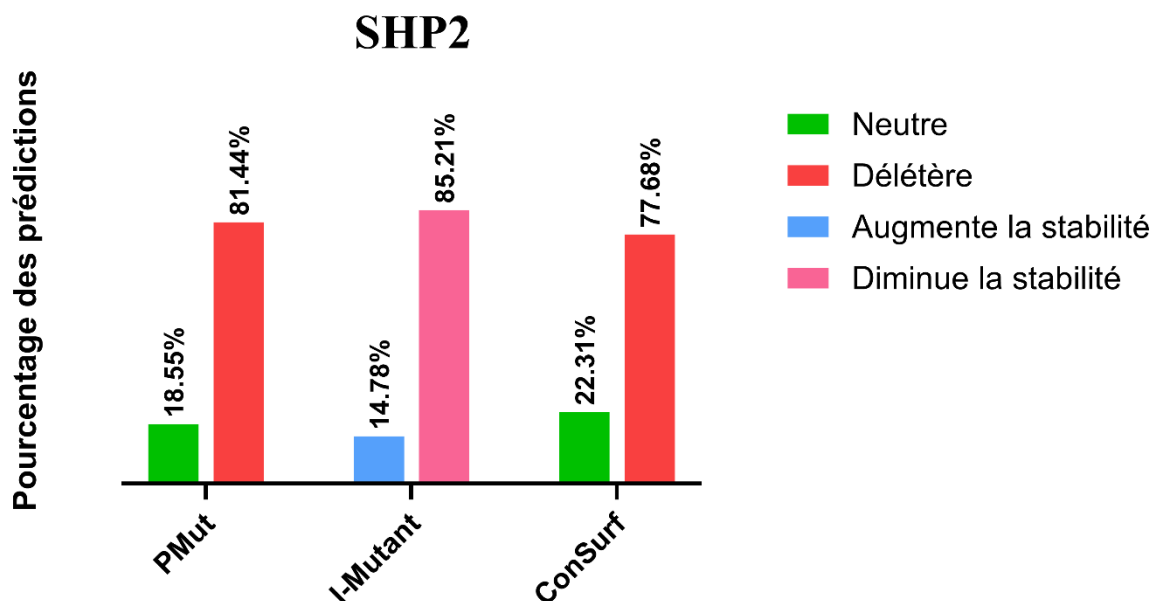


Figure 3.6 : Distribution des nsSNPs dans le gène SHP-2 sur la base des effets estimés prédits par divers outils structurels.

3.6 Analyse de la conservation évolutive des protéines

Nous avons utilisé 15 nsSNPs de SIRP α identifiés précédemment susceptibles d'être délétères pour analyser leur emplacement dans les régions conservées critiques. Les résultats dans ConSurf ont prédit qu'il y a 5 nsSNP (Q38H, G48E, R89W, D103V, G117S). Ils sont situés dans des régions hautement conservées qui peuvent affecter directement la fonction de la protéine, tandis qu'il y a 8 nsSNP (L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y, C55W, I106M) comme résidu structurel, ce qui les rend hautement conservés et enfouis. 2 nsSNP ont été prédits comme étant exposés mais non fonctionnels, tandis que 5 nsSNP ont été prédits comme étant enfouis et non fonctionnels (**tableau 3.7**).

Pour la protéine SHP1, ConSurf montre qu'il y a 21 nsSNP (E15K, E15G, R30Q, G91D, P99A, P99L, D104N, R286Q, D300N, N303S, N305S, Q325H, Q341P, E342G, R358W, K360R, R393H, R407Q, D419N, R459P, R495H). Ils sont situés dans des régions hautement conservées qui peuvent affecter directement la fonction de la protéine, tandis qu'il y a 13 nsSNP (L28P, 54N, A70E, V287M, A323T, V422A, S554V, S454R, A455T, G456S, G456D, G458S, D467N) comme résidu structurel, ce qui les rend hautement conservés et enfouis. 3 nsSNP ont

été prédits comme étant exposés mais non fonctionnels, tandis que 7 nsSNP ont été prédits comme étant enfouis et non fonctionnels (**tableau 3.8**).

Et pour la protéine SHP2, il y a 90 nsSNP (G13S, R32M, G39R, K55E, G60R, G60S, D61V, D61G, D64V, D64G, Y66H, G67E, G67A, G67V, G68R, G68W, G68E, G68A, E69K, E69G, E76G, G93R, G93A, G93V, P101A, P101T, P101S, P101H, D286H, D286V, R289G, R289S, D303Y, N306K, G332A, G332D, G332V, L334Q, T337K, Q347K, Q347R, E361Q, P372S, R413G, P424A, P424S, P424T, P424R, P424L, G427S, G427R, G427C, G427A, G427V, G427M, P429A, P429S, P429T, P429H, P429R, P429L, P432H, P432R, R465G, R465W, R465P, R465L, R465Q, D489G, D489A, D489V, R498G, R498Q, R498P, R501G, R501K, R501S, Q506E, Q506K, T507K, Q510E, Q510K, Q510P, Q510R). Ils sont situés dans des régions hautement conservées qui peuvent affecter directement la fonction de la protéine, tandis qu'il y a 86 nsSNP (W6C, A16T, A16G, S44C, V51A, H53N, H53Y, H53D, I56F, I56N, I56T, G60C, G60V, G60A, L65Q, L65P, F71I, F71L, F71V, F71Y, F71C, F71L, A72T, A72D, A72G, T73P, L74F, L77F, Y81N, Y81D, I96S, I96T, L98P, L98H, Y279S, I282T, V290D, V290A, Y304N, Y304H, Y304D, I305N, I305M, I328T, M344V, M344I, M355T, T357R, T357M, W423C, V428E, V428A, V428G, V435G, L436V, L436P, L436Q, V457L, V457M, V457E, V457A, V457G, H458, H458P, H458Q, C459Y, S460N, S460R, A461P, A461S, A461G, A461V, I463N, I463S, G464S, G464C, G464D, G464A, G464V, T466R, T466I, G467R, G467E, T468P, T468K, T468R, T468M, D473N, D473H, D473V, I494F, I494N, V497E, M504T, V505F, V505G, Y515N) comme résidu structurel, ce qui les rend hautement

conservés et enfouis. 13 nsSNP ont été prédits comme étant exposés mais non fonctionnels, tandis que 36 nsSNP ont été prédits comme étant enfouis et non fonctionnels (tableau 3.9).

Figure 3.6: Conservation évolutive de SIRPα générée par le serveur web ConSurf

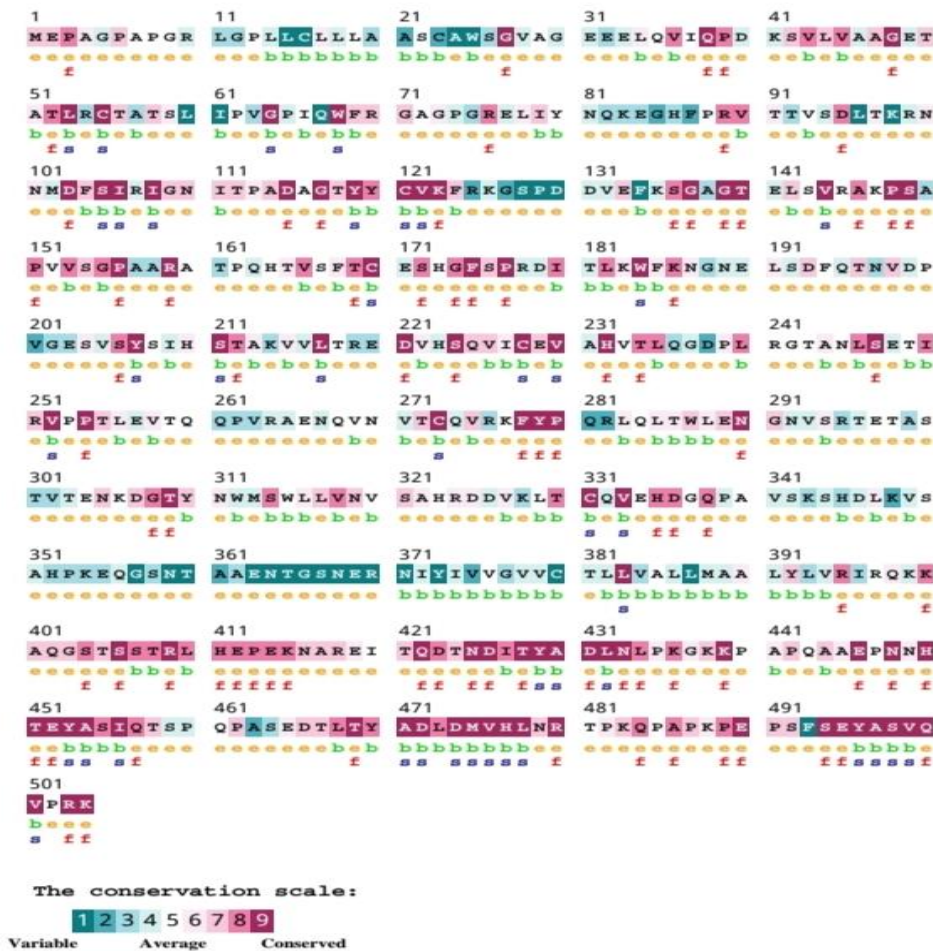
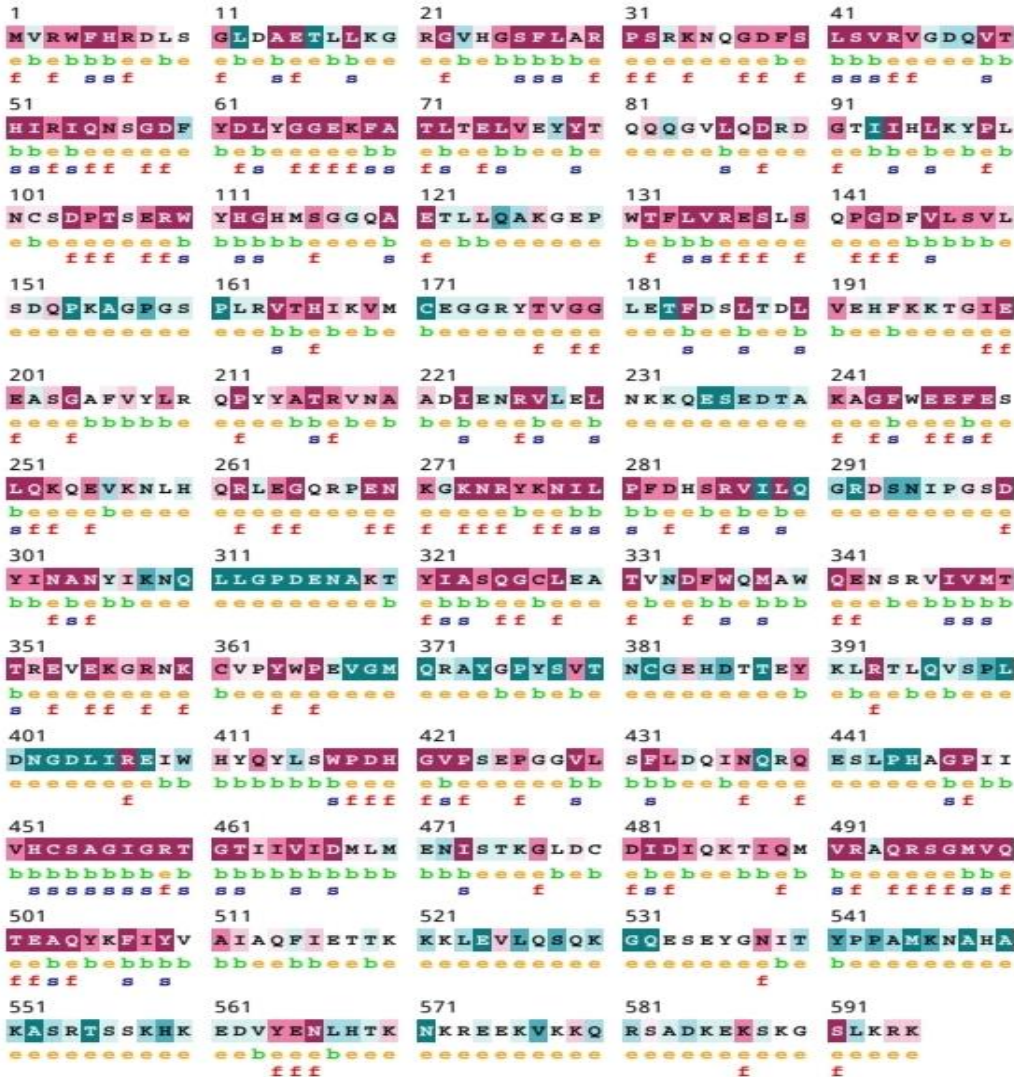


Figure 3.8: Conservation évolutive de SHP1 générée par le serveur web ConSurf

ConSurf Results for job:PTP 1C date:20/05/2024

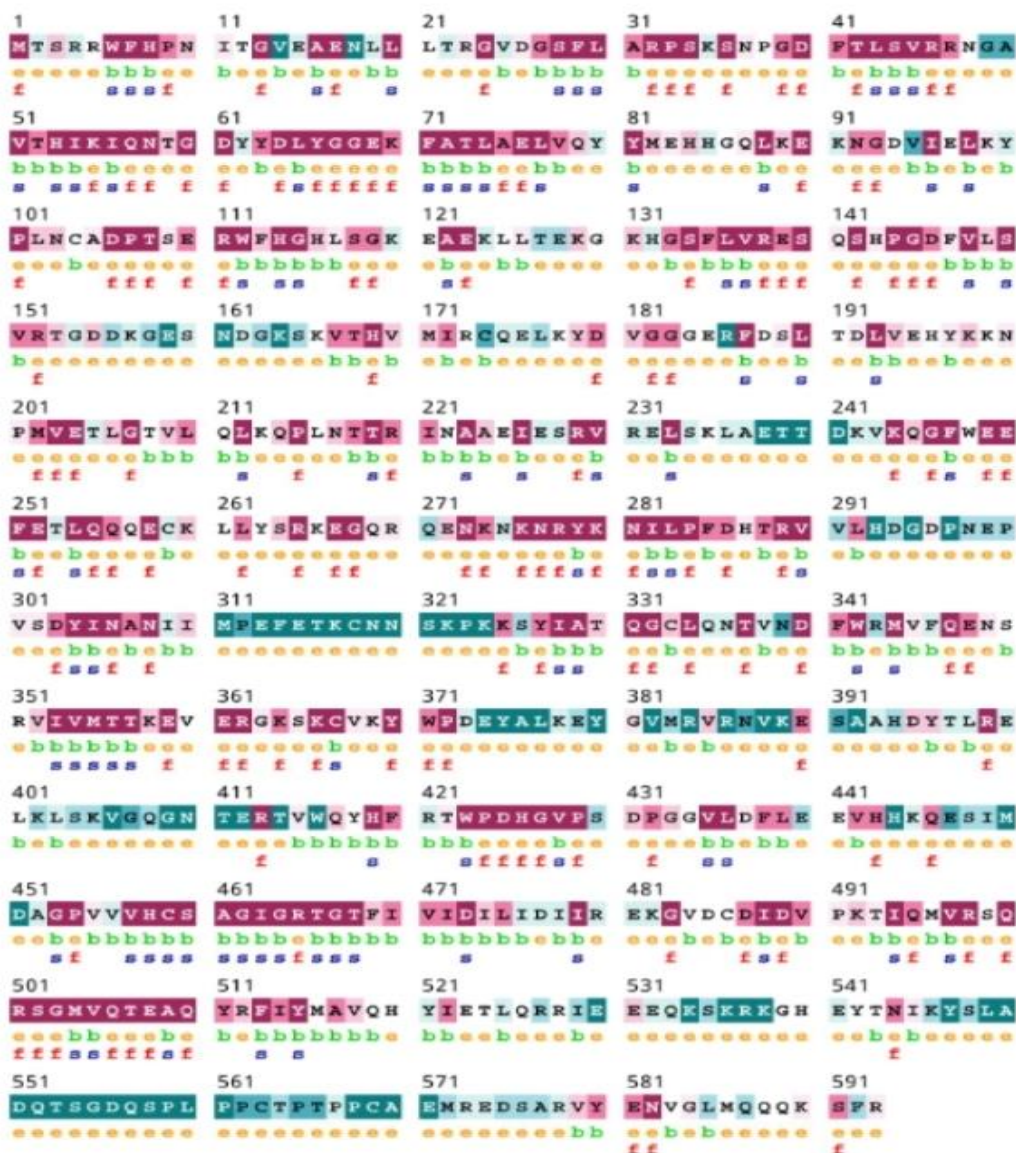


The conservation scale:



- 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).

ConSurf Results for job:PTP 1D date:20/05/2024



The conservation scale:



- 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).

Figure 3.8: Conservation évolutive de SHP2 générée par le serveur web ConSurf

Tableau 3.7 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines SIRP α par PMut, I-Mutant 2.0 et ConSurf

SNP	AA	PMUT		I-Mutant 2.0		ConSurf	
		Prediction	Score And Pourcentage	Prédiction	Score	Score	Prediction
rs1380579047	Q38H	Disease	0.74 (87%)	Decrease	-1.73	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs766744865	G48A	Neutral	0.45 (84%)	Decrease	-1.30	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G48E	Disease	0.51 (79%)	Decrease	-0.34	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs776996791	L53V	Disease	0.61 (83%)	Decrease	-0.90	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs780096272	C55S	Disease	0.50 (79%)	Decrease	-0.53	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	C55R	Disease	0.53 (80%)	Decrease	-1.00	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	C55G	Disease	0.50 (79%)	Decrease	-1.02	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs754894636	C55F	Disease	0.50 (79%)	Decrease	-0.88	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	C55Y	Disease	0.52 (79%)	Decrease	-0.27	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs778881054	C55W	Disease	0.52 (79%)	Decrease	-0.61	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs775972376	R76W	Disease	0.53 (80%)	Increase	0.23	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1446582576	I79M	Neutral	0.38 (87%)	Decrease	-0.52	8	Buried (b)
rs1446582576	Y80C	Neutral	0.49 (83%)	Increase	0.93	5	Buried (b)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs140361473	R89W	Disease	0.55 (81%)	Decrease	-0.59	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1342463990	V93G	Disease	0.55 (81%)	Decrease	-5.13	5	Buried (b)
rs1471635352	D103V	Disease	0.57 (82%)	Decrease	-1.82	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs780866974	I106M	Disease	0.55 (81%)	Decrease	-1.61	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs377556462	G117S	Disease	0.52 (79%)	Decrease	-2.20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1203000287	G117D	Neutral	0.34 (88%)	Decrease	-2.21	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1240577393	Y119C	Disease	0.51 (79%)	Increase	0.25	8	Buried(b)
rs1985206848	F124L	Neutral	0.23 (91%)	Decrease	-2.55	8	Buried (b)
rs779570157	G127W	Disease	0.56 (81%)	Decrease	-0.83	1	Exposed(e)

Tableau3.8 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines SHP1 par PMut, I-Mutant 3.0 et ConSurf

SNP	AA Chan ge	PMUT		I MUTANT		ConSurf	
		PREDIC ATION	SCORE AND POURCENT AGE	PREDICAT ION	DDG	SCO RE	PREDICATION
Rs782158849	E15K	Disease	0.74 (87%)	Decrease	-0,75	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1945927243	E15G	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-0,27	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1945927243	E15V	Disease	0.83 (90%)	Increase	0,84	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs11547853	L28P	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-1,21	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1945928168	R30Q	Disease	0,74 (88%)	Decrease	-1,17	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs267603654	S42F	Disease	0,77 (88%)	Increase	0,09	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1762846715	I54N	Disease	0.72 (87%)	Decrease	-2,09	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs782531361	A70E	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-0,45	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1555147881	G91D	Disease	0.65 (84%)	Decrease	-0,81	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1028611737	P99A	Disease	0.73 (87%)	Decrease	-2,20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1555147885	P99L	Disease	0.66 (85%)	Decrease	-1,91	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1945938025	D104 N	Disease	0.64 (84%)	Decrease	-1,27	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1855030043	D104 V	Disease	0.65 (85%)	Increase	0,20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1719651282	E247 Q	Disease	0.59 (82%)	Increase	0,31	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1946016105	Q254 P	Disease	0.62 (83%)	Decrease	-1,12	6	Exposed(e)
Rs761631984	R262 H	Neutral	0.26 (90%)	Decrease	-1,20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1555148541	R267 W	Disease	0.89 (92%)	Increase	0,23	6	Exposed(e)
Rs1323488790	R286 Q	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-1,90	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

Rs56111095	V287 M	Disease	0,86 (91%)	Decrease	-1,24	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs782595592	G298 W	Disease	0,86 (91%)	Decrease	-1,25	6	Exposed(e)
Rs754255009	D300 N	Disease	0,76 (88%)	Decrease	-2,74	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1946027516	N303 S	Disease	0,87 (91%)	Decrease	-0,48	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1555148653	N305 S	Disease	0,54 (80%)	Decrease	-0,52	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1555148710	A323 T	Disease	0,83 (90%)	Decrease	-1,12	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs781923789	Q325 H	Disease	0,88 (92%)	Decrease	-0,43	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1946033659	T331 M	Disease	0.61 (83%)	Increase	0,73	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1946033926	D334 Y	Disease	0.88 (92%)	Increase	1,28	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs782608469	Q341 P	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1,55	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1591689121	E342 G	Disease	0.76 (88%)	Decrease	-1,00	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs782187261	T350 N	Disease	0.76 (88%)	Decrease	-0,89	8	Buried (b)
Rs1946035689	R358 W	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-0,55	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs781941676	K360 R	Disease	0.81 (89%)	Decrease	-0,37	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1555148935	C361 S	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-1,96	8	Buried (b)
Rs1555148944	W365 R	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1,93	7	Exposed(e)

RESULTATS ET INTERPRETATION

Rs782262226	Y390 H	Disease	0.81 (89%)	Decrease	-0,51	8	Buried (b)
Rs782044132	R393 H	Disease	0.66 (85%)	Decrease	-1,31	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1489313099	R407 Q	Disease	0.74 (87%)	Decrease	-1,46	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs2138277591	D419 N	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-0,81	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1555149024	V422 A	Disease	0.81 (89%)	Decrease	-2,65	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1946061989	P423 L	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1,52	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs782404245	P448 A	Disease	0.68 (85%)	Decrease	-1,99	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs782028376	I449T	Disease	0.55 (80%)	Decrease	-2,55	6	Buried (b)
Rs1363181410	S454 N	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-0,18	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs376685795	S454 R	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-0,92	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1435682678	A455 T	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-0,24	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1946098507	G456 S	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1,10	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1555149392	G456 D	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-0,65	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1946098810	G458 S	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1,20	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1591692944	R459 P	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0,85	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1946098996	T462 S	Disease	0.86 (91%)	Increase	0,26	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

Rs926689109	I466S	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1,55	8	Buried (b)
Rs376994439	D467 N	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1,21	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs781904280	R492 W	Disease	0.86 (91%)	Increase	0,62	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1946104248	R495 C	Disease	0.87 (91%)	Increase	0,95	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs1356852472	R495 H	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-0,15	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs782414151	T501 R	Disease	0.87 (91%)	Increase	0,21	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs782414151	T501 M	Disease	0.77 (88%)	Increase	0,59	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs782252503	F507 L	Disease	0.66 (85%)	Increase	0,08	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
Rs1946105619	I508T	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-2,76	8	Buried (b)
Rs1555149485	I516T	Disease	0.80 (89%)	Decrease	-1,25	6	Buried (b)

Tableau 3.9 : Prédiction des nsSNP à haut risque dans les protéines SHP2 par PMut, I-Mutant2.0 et ConSurf

SNP	AA	PMUT		I mutant		ConSurf	
		Prediction	Score and pourcentage	Prediction	DDG	Score	Prediction
rs886041517	R4W	Neutral	0.14 (94%)	Decrease	-1.13	4	Exposed(e)
rs79203122	W6C	Disease	0.68 (85%)	Decrease	-1.23	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs1181579972	I11T	Disease	0.50 (78%)	Decrease	-3.16	7	Buried (b)
rs2135856346	G13S	Disease	0.65 (84%)	Decrease	-1.64	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135856357	A16T	Disease	0.72 (86%)	Decrease	-1.01	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135856364	A16V	Disease	0.72 (86%)	Increase	0.83	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	A16G	Disease	0.71 (86%)	Decrease	-1.30	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135856448	G27D	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-0.72	8	Buried (b)
rs2037994433	A31E	Disease	0.54 (80%)	Decrease	-0.45	8	Buried (b)
rs2135856466	R32 M	Disease	0.71 (86%)	Decrease	-1.96	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs886041585	G39R	Disease	0.57 (82%)	Decrease	-0.81	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135856548	F41S	Disease	0.69 (85%)	Decrease	-2.85	8	Buried (b)
rs2037995014	F41L	Disease	0.60 (83%)	Decrease	-1.75	8	Buried (b)
rs2135856577	S44C	Disease	0.72 (86%)	Decrease	-1.67	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135861904	V51A	Disease	0.72 (87%)	Decrease	-2.84	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs397507503	T52N	Disease	0.63 (83%)	Decrease	-1.61	8	Buried (b)
	T52I	Disease	0.68 (85%)	Decrease	-2.22	8	Buried (b)
rs2135861929	H53N	Disease	0.55 (81%)	Decrease	-2.64	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	H53Y	Disease	0.70 (86%)	Decrease	-0.54	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	H53D	Disease	0.69 (86%)	Decrease	-1.20	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135861937	H53L	Disease	0.62 (83%)	Increase	0.23	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs766205831	H53Q	Disease	0.55 (81%)	Decrease	-1.56	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135861950	I54N	Disease	0.63 (84%)	Decrease	-1.02	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1207829516	I54M	Disease	0.64 (83%)	Decrease	-1.12	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135861965	K55E	Disease	0.51 (79%)	Decrease	-0.98	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135861980	K55N	Neutral	0.46 (84%)	Decrease	-0.41	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507504	I56F	Disease	0.70 (86%)	Decrease	-1.38	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1052382672	I56N	Disease	0.65 (84%)	Decrease	-0.89	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	I56T	Disease	0.54 (80%)	Decrease	-2.53	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135862007	Q57L	Disease	0.66 (85%)	Increase	0.35	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs397507505	N58Y	Disease	0.63 (84%)	Increase	0.60	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs751437780	N58I	Disease	0.64 (84%)	Increase	2.24	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862036	T59I	Disease	0.55 (81%)	Decrease	-1.00	8	Exposed(e)
rs397507507	G60R	Disease	0.80 (89%)	Decrease	-1.03	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	G60S	Disease	0.65 (84%)	Decrease	-1.64	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G60C	Disease	0.81 (89%)	Decrease	-1.21	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507509	G60V	Disease	0.71 (86%)	Decrease	-0.76	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G60A	Disease	0.67 (85%)	Decrease	-1.00	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507510	D61H	Disease	0.66 (84%)	Increase	0.63	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	D61N	Disease	0.53 (80%)	Increase	0.14	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	D61Y	Disease	0.78 (88%)	Increase	0.57	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs121918461	D61A	Disease	0.67 (85%)	Decrease	-0.53	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	D61V	Disease	0.69 (86%)	Decrease	-0.49	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	D61G	Disease	0.67 (85%)	Decrease	-0.30	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
Rs121918460	Y62D	Neutral	0.48 (83%)	Decrease	-1.01	4	Exposed(e)
rs2135862143	Y63H	Disease	0.72 (86%)	Decrease	-0.99	8	Buried (b)
rs121918459	Y63C	Disease	0.72 (86%)	Decrease	-0.06	8	Buried (b)
	D64H	Disease	0.74 (87%)	Increase	0.42	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862168	D64V	Disease	0.81 (89%)	Decrease	-0.44	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	D64G	Disease	0.67 (85%)	Decrease	-0.70	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135862193	L65Q	Disease	0.80 (89%)	Decrease	-1.97	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	L65P	Disease	0.70 (86%)	Decrease	-2.23	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135862207	Y66H	Disease	0.65 (84%)	Decrease	-0.49	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862226	G67E	Disease	0.59 (82%)	Decrease	-0.46	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G67A	Disease	0.58 (82%)	Decrease	-1.03	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G67V	Disease	0.59 (82%)	Decrease	-0.37	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862235	G68R	Disease	0.77 (88%)	Decrease	-1.21	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G68 W	Disease	0.77 (88%)	Decrease	-1.22	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862244	G68E	Disease	0.77 (88%)	Decrease	-0.34	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G68A	Disease	0.76 (88%)	Decrease	-0.84	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507511	E69Q	Neutral	0.34 (88%)	Increase	0.16	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	E69K	Disease	0.68 (85%)	Decrease	-0.06	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs72750338	E69G	Disease	0.74 (87%)	Decrease	-0.87	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	E69V	Disease	0.77 (88%)	Increase	0.50	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507512	F71I	Disease	0.61 (83%)	Decrease	-0.56	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	F71L	Disease	0.61 (83%)	Decrease	-2.19	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	F71V	Disease	0.70 (86%)	Decrease	-2.59	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs755709231	F71Y	Disease	0.59 (82%)	Decrease	-0.14	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	F71C	Disease	0.69 (86%)	Decrease	-2.47	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1555267558	F71L	Disease	0.61 (83%)	Decrease	-2.19	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918453	A72T	Disease	0.68 (83%)	Decrease	-1.72	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918454	A72D	Disease	0.72 (86%)	Decrease	-1.22	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	A72G	Disease	0.63 (84%)	Decrease	-1.21	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	A72V	Disease	0.69 (86%)	Increase	0.34	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs397507513	T73P	Disease	0.62 (83%)	Decrease	-1.09	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918462	T73I	Disease	0.69 (86%)	Increase	0.40	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2038063436	T73V	Disease	0.69 (86%)	Increase	0.23	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1429492147	L74F	Disease	0.65 (84%)	Decrease	-0.70	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918464	E76Q	Disease	0.54 (80%)	Increase	0.60	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	E76K	Disease	0.66 (85%)	Increase	0.10	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs121918465	E76A	Disease	0.68 (85%)	Increase	0.02	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	E76G	Disease	0.68 (85%)	Decrease	-1.34	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	E76V	Disease	0.71 (86%)	Increase	1.01	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507514	E76D	Neutral	0.48 (83%)	Decrease	-0.43	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862415	L77V	Neutral	0.26 (90%)	Decrease	-1.57	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2038063935	L77F	Disease	0.59 (82%)	Decrease	-0.07	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918466	Q79R	Neutral	0.45 (84%)	Decrease	-0.76	7	Exposed(e)
rs2135862466	Y80D	Disease	0.69 (86%)	Decrease	-1.10	4	Exposed(e)
	Y80N	Disease	0.69 (86%)	Decrease	-0.52	4	Exposed(e)
rs2135862477	Y81N	Disease	0.77 (88%)	Decrease	-0.52	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	Y81D	Disease	0.77 (88%)	Decrease	-1.25	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135862485	Y81C	Disease	0.63 (84%)	Increase	0.90	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	Y81F	Disease	0.57 (82%)	Increase	0.55	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs925129380	G86R	Neutral	0.46 (84%)	Decrease	-0.03	5	Exposed(e)
	G86V	Disease	0.59 (82%)	Increase	0.20	5	Exposed(e)
rs2135862627	Q87H	Neutral	0.42 (85%)	Decrease	-1.46	6	Exposed(e)
rs2135862640	L88F	Disease	0.71 (86%)	Increase	0.89	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135862672	E90K	Disease	0.50 (79%)	Increase	0.09	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs869312744	K91M	Disease	0.52 (79%)	Increase	0.09	4	Exposed(e)
rs2135862716	K91N	Disease	0.52 (79%)	Decrease	-0.42	4	Exposed(e)
rs2135862726	K91Y	Neutral	0.50 (82%)	Increase	0.48	4	Exposed(e)
rs1225001423	G93R	Disease	0.63 (84%)	Decrease	-0.92	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862760	G93A	Disease	0.74 (87%)	Decrease	-0.67	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G93V	Disease	0.80 (89%)	Decrease	-0.77	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G93E	Disease	0.63 (89%)	Increase	0.26	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862806	V95D	Disease	0.65 (84%)	Decrease	-1.77	2	Buried (b)
	V95G	Disease	0.54 (80%)	Decrease	-1.97	2	Buried (b)
rs2135862822	I96S	Disease	0.73 (87%)	Decrease	-2.68	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	I96T	Disease	0.63 (84%)	Decrease	-2.60	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs397507516	E97K	Neutral	0.38 (87%)	Decrease	-0.17	5	Exposed(e)
rs2135862868	L98P	Disease	0.70 (86%)	Decrease	-2.49	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	L98H	Disease	0.72 (87%)	Decrease	-1.91	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135862890	K99I	Disease	0.58 (82%)	Decrease	-0.45	6	Exposed(e)
rs2135862899	K99N	Disease	0.52 (79%)	Decrease	-1.18	6	Exposed(e)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs747470140	P101 A	Disease	0.54 (80%)	Decrease	-2.35	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P101 T	Disease	0.60 (83%)	Decrease	-2.26	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P101 S	Disease	0.60 (83%)	Decrease	-2.20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862932	P101 H	Disease	0.67 (85%)	Decrease	-1.87	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P101 R	Neutral	0.40 (86%)	Decrease	-1.10	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P101 L	Neutral	0.40 (86%)	Decrease	-1.41	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135862951	L102 P	Disease	0.71 (86%)	Decrease	-1.76	7	Exposed(e)
	L102 Q	Disease	0.71 (86%)	Decrease	-2.56	7	Exposed(e)
rs121918456	Y279 S	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.86	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	Y279 C	Disease	0.85 (91%)	Increase	0.29	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs886041495	I282T	Disease	0.85 (91%)	Decrease	-1.64	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	I282 M	Neutral	0.44 (84%)	Decrease	-0.91	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs778374689	L283 M	Neutral	0.32 (89%)	Decrease	-1.16	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs397507531	F285I	Disease	0.75 (87%)	Decrease	-1.64	8	Buried (b)
	F285 L	Neutral	0.42 (85%)	Decrease	-2.88	8	Buried (b)
	F285 V	Neutral	0.46 (84%)	Decrease	-2.75	8	Buried (b)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs121918463	F285 C	Neutral	0.40 (86%)	Decrease	-2.25	8	Buried (b)
	F285 S	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-3.14	8	Buried (b)
rs2135900937	D286 H	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-1.48	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135900941	D286 V	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-0.70	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2038527071	H287 P	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.00	6	Exposed(e)
rs2135900987	T288I	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-1.73	8	Buried (b)
rs2135901005	R289 G	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.22	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1566181003	R289 S	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-3.20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1340811351	V290 D	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-2.68	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V290 A	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-2.69	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135901164	D296 H	Neutral	0.30 (89%)	Decrease	-1.39	6	Exposed(e)
Rs2135901327	D303 Y	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.90	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1002196930	Y304 N	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.35	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	Y304 H	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.52	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	Y304 D	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.18	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135901349	Y304 F	Disease	0.81 (89%)	Increase	0.16	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs370880995	I305F	Neutral	0.45 (84%)	Decrease	-1.66	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135901367	I305 N	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.94	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2038528739	I305 M	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.43	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135901378	N306 I	Disease	0.88 (92%)	Increase	1.89	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135901382	N306 K	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-0.01	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135901385	A307 T	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-0.95	8	Buried (b)
	A307 P	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.67	8	Buried (b)
rs2135901411	N308 K	Disease	0.82 (90%)	Increase	0.24	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1028787542	Y327 C	Disease	0.85 (91%)	Increase	1.04	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs369430257	I328T	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.07	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135901928	G332 A	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-2.05	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G332 D	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-2.00	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G332 V	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.27	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135901940	C333 Y	Disease	0.71 (86%)	Increase	0.23	8	Buried (b)
rs1592847614	L334 Q	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-2.20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs964758446	T337 K	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.76	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	T337 M	Neutral	0.43 (85%)	Decrease	-0.20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135901995	D340 Y	Disease	0.88 (92%)	Increase	0.21	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1373621596	R343 W	Disease	0.73 (87%)	Decrease	-1.11	2	Exposed(e)
Rs2135902024	M344 V	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.31	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2038533623	M344 I	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.91	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2038533750	Q347 K	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-0.98	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2038533815	Q347 R	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-1.03	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135902093	S350 Y	Disease	0.86 (91%)	Increase	0.04	5	Exposed(e)
rs2038535259	M355 T	Disease	0.83 (90%)	Decrease	-0.37	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135902156	T357 R	Disease	0.83 (90%)	Decrease	-0.83	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	T357 M	Disease	0.82 (90%)	Decrease	0.42	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1337767914	E361 Q	Disease	0.83 (90%)	Decrease	-0.69	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135906691	P372 A	Neutral	0.46 (84%)	Decrease	-1.97	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P372 S	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-1.63	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1444455893	Y380 C	Disease	0.52 (79%)	Increase	0.31	1	Exposed(e)
rs2135912201	R413 G	Disease	NAN	Decrease	-1.45	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs761510407	R413 K	Neutral	0.34 (88%)	Decrease	-1.30	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1055526692	R413 S	Neutral	0.38 (87%)	Decrease	-2.71	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912244	V415 D	Neutral	0.22 (92%)	Decrease	-1.68	6	Buried (b)
	V415 G	Neutral	0.19 (93%)	Decrease	-3.32	6	Buried (b)
rs2135912294	H419 L	Neutral	0.39 (86%)	Increase	1.08	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135912301	F420 L	Neutral	0.32 (89%)	Decrease	-1.31	8	Buried (b)
rs1203723771	F420 L	Neutral	0.32 (89%)	Decrease	-1.31	8	Buried (b)
rs2135912362	W423 C	Disease	0.80 (89%)	Decrease	-1.95	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135912371	P424 A	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-2.04	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P424 S	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-2.10	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P424 T	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-1.81	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1592852902	P424 R	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-0.73	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P424 L	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-0.69	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912391	D425 N	Neutral	0.46 (84%)	Decrease	-1.28	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	D425 H	Neutral	0.17 (93%)	Decrease	-0.32	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912403	H426 D	Neutral	0.37 (87%)	Decrease	-0.99	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs727505389	H426 L	Neutral	0.42 (85%)	Increase	0.48	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	H426 P	Neutral	0.42 (85%)	Decrease	-0.68	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912421	G427 S	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.63	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G427 R	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.08	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G427 C	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.39	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912427	G427 A	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.01	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G427 V	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.96	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	G427 M	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.35	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1458141683	V428 E	Disease	0.84 (90%)	Decrease	-2.31	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V428 A	Disease	0.83 (90%)	Decrease	-2.98	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V428 G	Disease	0.83 (90%)	Decrease	-4.10	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs756647576	P429 A	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-2.09	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P429 S	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-1.98	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P429 T	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-2.02	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912489	P429 H	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-1.70	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P429 R	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-1.13	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	P429 L	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-1.13	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912532	D431 G	Disease	NAN	Decrease	-0.55	7	Exposed(e)
rs2135912554	P432 H	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-1.76	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P432 R	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-0.97	8	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912563	G433 W	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-1.35	7	Exposed(e)
rs2135912616	V435 E	Neutral	0.12 (95%)	Decrease	-2.28	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V435 A	Neutral	0.30 (89%)	Decrease	-2.36	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V435 G	Disease	0.54 (80%)	Decrease	-4.38	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135912630	L436 V	Disease	0.67 (85%)	Decrease	-1.52	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135912636	L436 P	Disease	NAN	Decrease	-2.48	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	L436 Q	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-2.22	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135912692	L439 Q	Disease	0.84 (90%)	Decrease	-1.47	8	Buried (b)
	L439 P	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-0.74	8	Buried (b)
rs2135912731	V442 E	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-1.53	8	Buried (b)
	V442 G	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-3.06	8	Buried (b)
rs1464947249	G453 R	Neutral	0.45 (84%)	Decrease	-0.15	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135912909	P454 A	Neutral	0.10 (96%)	Decrease	-2.04	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P454 T	Neutral	0.07 (96%)	Decrease	-1.30	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1566185599	P454 R	Neutral	0.06 (97%)	Decrease	-1.22	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P454 L	Neutral	0.11 (95%)	Decrease	-0.33	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	P454 Q	Neutral	0.03 (98%)	Decrease	-1.81	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135912932	V455 D	Disease	NAN	Decrease	-0.99	6	Buried (b)
	V455 G	Neutral	0.35 (88%)	Decrease	-4.13	6	Buried (b)
rs2135912949	V456 G	Disease	0.52 (79%)	Decrease	-3.56	3	Buried (b)
rs2135912962	V457 L	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-0.61	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V457 M	Disease	0.83 (90%)	Decrease	-1.93	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1592853023	V457 E	Disease	0.70 (86%)	Decrease	-1.84	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V457 A	Disease	0.68 (85%)	Decrease	-2.09	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V457 G	Disease	NAN	Decrease	-4.58	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135912990	H458 N	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.93	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135912996	H458 P	Disease	NAN	Decrease	-0.54	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	H458 L	Disease	0.88 (92%)	Increase	0.56	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs727504393	H458 Q	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.42	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135913003	C459 S	Neutral	0.45 (84%)	Decrease	-1.48	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135913006	C459 Y	Disease	0.76 (88%)	Decrease	-0.77	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135913017	S460 N	Disease	0.85 (91%)	Decrease	0.12	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135914904	S460 R	Disease	0.85 (91%)	Decrease	-1.24	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918468	A461 T	Neutral	0.42 (85%)	Decrease	-0.48	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	A461 P	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-0.81	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	A461 S	Disease	0.73 (87%)	Decrease	-0.55	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs397509344	A461 G	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.31	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	A461 V	Disease	NAN	Decrease	-0.41	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135914936	I463 N	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.08	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	I463S	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-2.56	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135914949	G464 S	Disease	NAN	Decrease	-1.16	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	G464 C	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.56	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918469	G464 D	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-0.83	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	G464 A	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.58	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	G464 V	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.38	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135914973	R465 G	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-0.77	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	R465 W	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.75	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135914981	R465 P	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.11	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	R465 L	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.38	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	R465 Q	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.16	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135915002	T466 R	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.05	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	T466I	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-1.42	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135915013	G467 R	Disease	0.72 (86%)	Decrease	-2.52	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135915021	G467 E	Disease	0.84 (90%)	Decrease	-1.22	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	G467 A	Neutral	0.31 (89%)	Decrease	-2.56	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	G467 V	Neutral	0.29 (90%)	Decrease	-2.61	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs397507537	T468 P	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-2.65	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs121918457	T468 K	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.65	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	T468 R	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.11	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	T468 M	Disease	0.87 (91%)	Decrease	-0.35	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135915057	F469 C	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.81	7	Buried (b)
	F469 S	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.01	7	Buried (b)
rs779978269	I470F	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.94	8	Buried (b)
	I470S	Neutral	0.41 (86%)	Decrease	-1.47	8	Buried (b)
rs2135915085	V471 E	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.29	8	Buried (b)
rs2135915099	I472F	Disease	0.83 (90%)	Decrease	-1.53	8	Buried (b)
rs2135915103	D473 N	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.36	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	D473 H	Disease	0.85 (91%)	Decrease	-0.98	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135915109	D473 V	Disease	0.81 (89%)	Decrease	-1.35	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135915119	L475 F	Disease	0.80 (89%)	Decrease	-0.45	8	Buried (b)
rs2135915126	L475 H	Disease	0.84 (90%)	Decrease	-1.17	8	Buried (b)
rs2135915183	I479F	Neutral	0.42 (86%)	Decrease	-1.34	3	Buried (b)
rs1555270590	I479T	Neutral	0.19 (92%)	Decrease	-1.04	3	Buried (b)
rs2135916101	I488 N	Neutral	0.43 (85%)	Decrease	-1.10	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135916108	D489 H	Neutral	0.40 (86%)	Decrease	-1.50	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135916113	D489 G	Disease	0.54 (80%)	Decrease	-0.98	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	D489 A	Disease	0.52 (79%)	Decrease	-1.29	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	D489 V	Disease	0.54 (80%)	Decrease	-1.20	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs539373294	D489 E	Neutral	0.37 (87%)	Decrease	-0.67	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135916129	V490 D	Neutral	0.46 (84%)	Decrease	-1.25	8	Buried (b)
rs2135916159	K492 I	Disease	NAN	Decrease	-0.15	7	Exposed(e)
rs2135916177	I494F	Disease	0.64 (84%)	Decrease	-1.85	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135916182	I494 N	Disease	0.84 (90%)	Decrease	-2.00	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135916222	V497 E	Disease	0.75 (87%)	Decrease	-0.76	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs397507541	R498 G	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-1.50	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	R498 W	Disease	0.76 (88%)	Increase	0.03	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507542	R498 Q	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-1.14	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	R498 P	Disease	0.79 (89%)	Decrease	-1.17	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	R498 L	Neutral	0.25 (91%)	Decrease	-0.04	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1264992160	S499 C	Neutral	0.27 (90%)	Decrease	-0.12	5	Exposed(e)
rs2038714548	Q500 E	Neutral	0.26 (90%)	Increase	0.48	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs1173984843	Q500 P	Disease	0.66 (85%)	Decrease	-0.71	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

	Q500 L	Neutral	0.21 (92%)	Increase	1.31	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135916280	R501 G	Disease	0.76 (88%)	Decrease	-0.81	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	R501 W	Disease	0.76 (88%)	Increase	0.81	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507543	R501 K	Disease	0.76 (88%)	Decrease	-0.53	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135916295	R501 S	Disease	0.75 (87%)	Decrease	-1.47	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507547	M504 V	Disease	0.86 (91%)	Increase	0.06	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2038715043	M504 T	Disease	0.82 (90%)	Decrease	-0.27	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs1379175668	M504 I	Disease	0.85 (91%)	Increase	0.24	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135916370	V505 L	Disease	0.88 (92%)	Increase	1.29	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	V505 F	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.62	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135916378	V505 G	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-3.17	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs387907157	Q506 E	Disease	0.75 (87%)	Decrease	-0.31	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	Q506 K	Disease	0.73 (87%)	Decrease	-0.91	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507548	Q506 L	Neutral	0.43 (85%)	Increase	0.77	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	Q506 P	Neutral	0.19 (93%)	Decrease	-0.81	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135916416	Q506 H	Neutral	0.20 (92%)	Decrease	-1.32	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135916423	T507 S	Neutral	0.34 (88%)	Decrease	-0.35	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs886039463	T507 K	Disease	0.66 (84%)	Decrease	-0.72	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	T507 R	Disease	0.66 (84%)	Increase	0.58	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	T507I	Disease	0.84 (90%)	Increase	0.01	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507549	Q510 E	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-0.56	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	Q510 K	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-0.82	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs121918470	Q510 P	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.28	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	Q510 R	Disease	0.87 (92%)	Decrease	-1.46	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
	Q510 L	Disease	0.88 (92%)	Increase	0.87	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs397507550	Q510 H	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.64	9	Exposed(e) Highly conserved and exposed (f)
rs2135916494	Y511 D	Disease	0.87 (92%)	Increase	0.02	8	Buried (b)
	Y511 N	Disease	0.78 (88%)	Decrease	-0.21	8	Buried (b)
rs2135916500	Y511 C	Disease	0.86 (91%)	Increase	1.61	8	Buried (b)
rs2135916525	F513I	Disease	0.74 (87%)	Decrease	-0.30	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
	F513 V	Neutral	0.46 (84%)	Decrease	-2.16	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135916528	F513 C	Neutral	0.19 (92%)	Decrease	-1.15	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)

RESULTATS ET INTERPRETATION

rs2135916538	I514F	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-1.13	8	Buried (b)
rs2135916545	Y515 N	Disease	0.88 (92%)	Decrease	-0.18	9	Buried (b) Highly conserved and buried (s)
rs2135916583	A517 P	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-0.88	8	Buried (b)
rs2135916587	A517 E	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.15	8	Buried (b)
	A517 G	Disease	0.86 (91%)	Decrease	-1.47	8	Buried (b)
Rs1488010874	V518 F	Disease	0.80 (89%)	Decrease	-0.84	7	Buried (b)
rs1592854657	V518 G	Disease	0.81 (89%)	Decrease	-2.30	7	Buried (b)

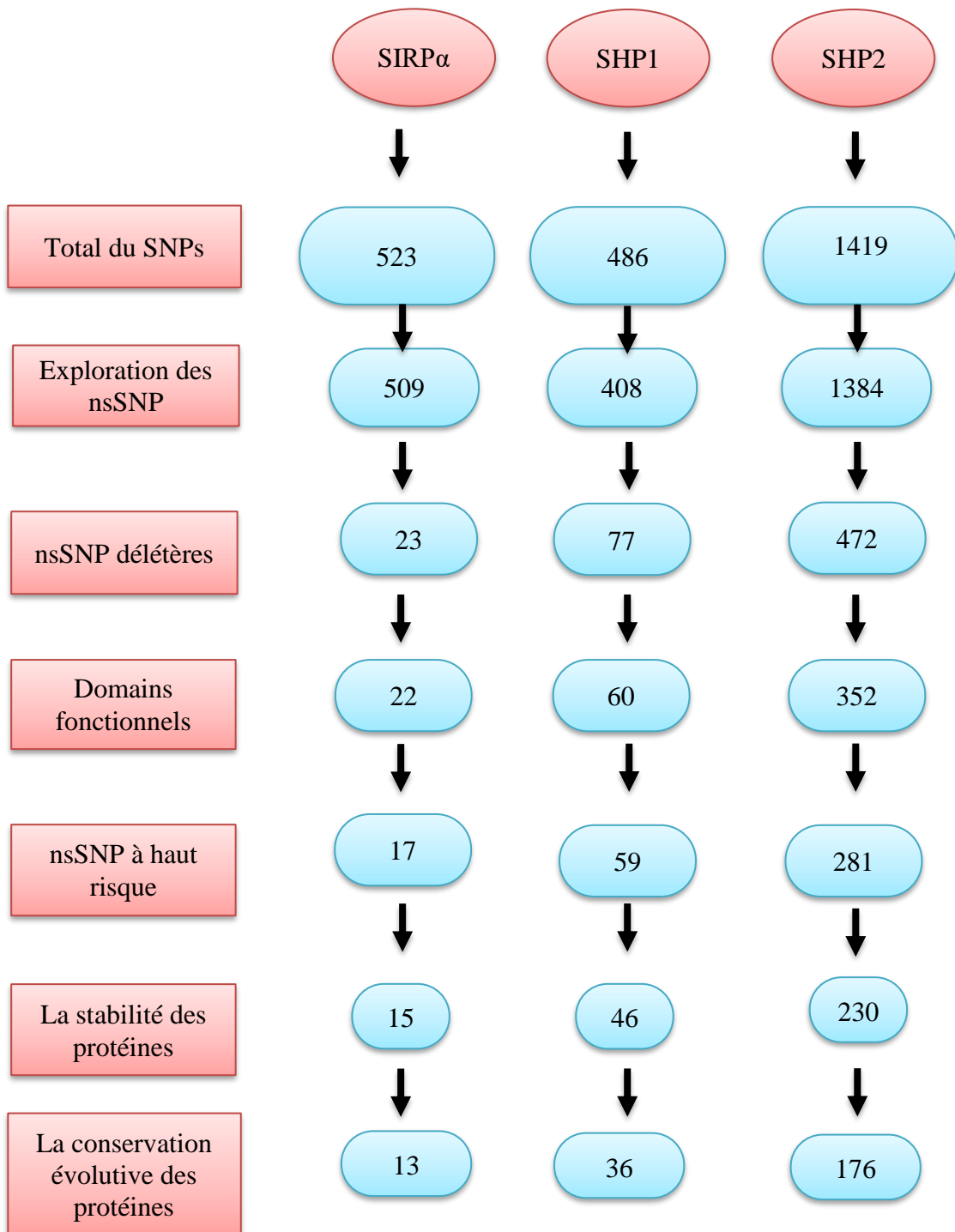


Figure : résultats

CHAPITRE IV :

DISCUSSION

Discussion :

SIRP α , ou Signal Regulatory Protein Alpha, est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des immunoglobulines (**Barclay & Brown, 2006**). Elle est principalement exprimée sur les cellules myéloïdes telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes. SIRP α joue plusieurs rôles biologiques, notamment dans la régulation immunitaire, l'homéostasie cellulaire et l'immunothérapie (**Van Beek et al., 2005**).

SHP1 (PTPN6) est essentiellement exprimée dans les cellules hématopoïétiques, elle module les réponses immunitaires et inflammatoires en désactivant divers récepteurs de signalisation (**Lorenz, 2009**). Une activité réduite de SHP1 est associée à des maladies auto-immunes et à certains cancers, en raison d'une régulation inadéquate des signaux de croissance et de survie cellulaire (**Scapini et al., 2009**).

SHP2 (PTPN11) est ubiquitaire et exprimée dans de nombreux types cellulaires, et agit souvent comme un régulateur positif de la signalisation des récepteurs de croissance et de différenciation, spécialement dans les voies MAPK/ERK (**Lorenz, 2009**). Des mutations activatrices de SHP2 sont liées au syndrome de Noonan et à certaines leucémies, tandis que son dysfonctionnement est impliqué dans diverses maladies développementales et cancers (**Sharma et al., 2016**).

Dans cette étude, nous avons identifié les nsSNPs à haut risque pathogène dans les protéines SIRP α , SHP1 et SHP2 en utilisant une approche *in silico*. Pour obtenir des résultats, il était nécessaire de passer par les étapes suivantes :

1. Identifier les mutations spécifiques de SIRP α , SHP1 et SHP2 à analyser.
2. Soumettre les mutations aux quatre logiciels (SIFT, POLYPHEN, PROVEAN, PANTHER) pour obtenir des prédictions sur leur impact fonctionnel.

Un total de 523 SNPs ont été extraits de la base de données dbSNP du NCBI pour le gène SIRP α et 486 pour le gène SHP1, et 1419 pour le gène SHP2.

Nous avons finalement sélectionné les nsSNPs fortement délétères : 23 pour SIRP α , 77 pour SHP1 et 472 pour SHP2. 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 : 22 nsSNPs dans différents domaines de SIRP α , 60 dans ceux de SHP1 et 352 dans ceux de SHP2.

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 17 nsSNPs pour SIRP alpha, 58 pour shp1 et 292 pour shp2, 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 SIRP alpha, 46 dans le shp1 et 201 dans le shp2.

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 (**Ashkenazy et al., 2016**). En à étudier l'évolution des protéines et en identifiant les régions les plus importantes ou conservées, on compte 13 nsSNPs pour SIRP alpha, 34 pour shp1 et 176 pour shp2.

Parmi ces SNPs, il y a 509 nsSNPs pour SIRP α , 405 nsSNPs pour SHP1, Les deux résidus tyrosine situés à l'extrémité C-terminale de la protéine SHP-1, Y536 et Y564, subissent une phosphorylation en réponse à divers stimuli, ce qui modifie l'activité et la fonction de la protéine (Yang et al., 2003). Ces résultats ont été observés et rapportés dans ces études, en a trouvé Y536C et Y564S les deux sont délétères.

1384 nsSNPs pour SHP2, par apport a les résultats de Yang et al Une cystéine hautement réactive, Cys-459, située dans le motif de signature conservé du domaine catalytique PTP, joue un rôle catalytique crucial (Yang et al. 2003), en a trouvé deux cystéine C459Y et C459S.

Nous avons identifié des variations potentiellement délétères dans ces protéines. Ces variations pourraient aider à développer des traitements plus ciblés pour plusieurs maladies.

CHAPITRE V :
CONCLUSION ET
PERSPECTIVES

V. Conclusion et perspectives

L'étude *in silico* des SNPs présents dans les gènes SIRP α et SHP1/SHP2 permet d'approfondir notre compréhension sur leurs conséquences fonctionnelles et de leurs liens avec des maladies. Selon cette étude, il est possible que différents SNP non synonymes perturbent la fonction des protéines SIRP α et SHP1/SHP2. Ces nsSNPs peuvent être perçus comme des éléments-clés dans la pathogenèse de maladies comme le cancer.

Sur l'ensemble des outils bio-informatiques utilisés dans cette étude, 23 SNPs du gène SIRP α et 77 SNPs du gène SHP1 et 472SNPs du gène SHP2 ont été identifiés comme des pathogènes à haut risque, avec 13 nsSNPs SIRP α et 34 nsSNPs SHP1 et 176 nsSNP SHP2.

Il est néanmoins crucial de vérifier ces prédictions à travers des études expérimentales afin de confirmer leur validité clinique. Les résultats de cette étude sont supposés servir de fondement à de futures études expérimentales et *in silico*.

Nos résultats serviront de base pour d'autres analyses structurales visant à prédire l'effets de ces variations sur les modifications post traductionnelles l'interaction entre SIRP α et CD47 ainsi que la signalisation engendrée par cette interaction.

CHAPITRES VI :

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie:**A**

- Adiba, Maisha, Tonmoy Das, Anik Paul, Ashish Das, Sajib Chakraborty, Md Ismail Hosen, et A.H.M. Nurun Nabi. 2021. « In Silico Characterization of Coding and Non-Coding SNPs of the Androgen Receptor Gene ». *Informatics in Medicine Unlocked* 24:100556. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100556>.
- Adzhubei, Ivan A, Steffen Schmidt, Leonid Peshkin, Vasily E Ramensky, Anna Gerasimova, Peer Bork, Alexey S Kondrashov, et Shamil R Sunyaev. 2010. « A Method and Server for Predicting Damaging Missense Mutations ». *Nature Methods* 7 (4): 248-49. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>.
- Apweiler, R. 2001. « The InterPro database, an integrated documentation resource for protein families, domains and functional sites ». *Nucleic Acids Research* 29 (1): 37-40. <https://doi.org/10.1093/nar/29.1.37>.
- Armon, Aharon, Dan Graur, et Nir Ben-Tal. 2001. « ConSurf: An Algorithmic Tool for the Identification of Functional Regions in Proteins by Surface Mapping of Phylogenetic Information ». *Journal of Molecular Biology* 307 (1): 447-63. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4474>.
- Ashkenazy, H., Abadi, S., Martz, E., Chay, O., Mayrose, I., Pupko, T., & Ben-Tal, N. (2016). ConSurf 2016: An improved methodology to estimate and visualize evolutionary conservation in macromolecules. *Nucleic Acids Research*, 44(W1), W344-W350. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw408>
- Atkins, Michael B., Michael T. Lotze, Janice P. Dutcher, Richard I. Fisher, Geoffrey Weiss, Kim Margolin, Jeff Abrams, et al. 1999. « High-Dose Recombinant Interleukin 2 Therapy for Patients with Metastatic Melanoma: Analysis of 270 Patients Treated Between 1985 and 1993 ». *Journal of Clinical Oncology* 17 (7): 2105-2105. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.7.2105>.

B

- Bamshad, Michael J., Sarah B. Ng, Abigail W. Bigham, Holly K. Tabor, Mary J. Emond, Deborah A. Nickerson, et Jay Shendure. 2011. « Exome Sequencing as a Tool for Mendelian Disease Gene Discovery ». *Nature Reviews Genetics* 12 (11): 745-55. <https://doi.org/10.1038/nrg3031>.
- Banville, Denis, Rino Stocco, et Shi-Hsiang Shen. 1995. « Human Protein Tyrosine Phosphatase 1C (PTPN6) Gene Structure: Alternate Promoter Usage and Exon Skipping

Generate Multiple Transcripts ». *Genomics* 27 (1): 165-73. <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1020>.

- Barclay, A. N., & Brown, M. H. (2006). The SIRP family of receptors and immune regulation. *Nature Reviews Immunology*, 6(6), 457-464. <https://doi.org/10.1038/nri1859>
- Barclay, A. N., & Van Den Berg, T. K. (2014). The Interaction Between Signal Regulatory Protein Alpha (SIRP α) and CD47: Structure, Function, and Therapeutic Target. *Annual Review of Immunology*, 32(1), 25-50. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120142>
- Bard-Chapeau, Emilie A., Shuangwei Li, Jin Ding, Sharon S. Zhang, Helen H. Zhu, Frederic Princen, Diane D. Fang, et al. 2011. « Ptpn11/Shp2 Acts as a Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinogenesis ». *Cancer Cell* 19 (5): 629-39. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.03.023>.
- Behrens, Leonie M., Timo K. Van Den Berg, et Marjolein Van Egmond. 2022. « Targeting the CD47-SIRP α Innate Immune Checkpoint to Potentiate Antibody Therapy in Cancer by Neutrophils ». *Cancers* 14 (14): 3366. <https://doi.org/10.3390/cancers14143366>.
- Bentires-Alj, Mohamed, Susana G Gil, Richard Chan, Zhigang C Wang, Yongping Wang, Naoko Imanaka, Lyndsay N Harris, Andrea Richardson, Benjamin G Neel, et Haihua Gu. 2006. « A Role for the Scaffolding Adapter GAB2 in Breast Cancer ». *Nature Medicine* 12 (1): 114-21. <https://doi.org/10.1038/nm1341>.
- Bland, R. D., T. L. Clarke, et L. B. Harden. 1976. « Rapid Infusion of Sodium Bicarbonate and Albumin into High-Risk Premature Infants Soon after Birth: A Controlled, Prospective Trial ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 124 (3): 263-67. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(76\)90154-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90154-x).
- Brown, E. (2001). Integrin-associated protein (CD47) and its ligands. *Trends In Cell Biology*, 11(3), 130-135. [https://doi.org/10.1016/s0962-8924\(00\)01906-1](https://doi.org/10.1016/s0962-8924(00)01906-1)
- Burger, Patrick, Petra Hilarius-Stokman, Dirk De Korte, Timo K. Van Den Berg, et Robin Van Bruggen. 2012. « CD47 Functions as a Molecular Switch for Erythrocyte Phagocytosis ». *Blood* 119 (23): 5512-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-386805>.

C

- Capriotti, E., P. Fariselli, et R. Casadio. 2005. « I-Mutant2.0: Predicting Stability Changes upon Mutation from the Protein Sequence or Structure ». *Nucleic Acids Research* 33 (Web Server): W306-10. <https://doi.org/10.1093/nar/gki375>.

- Capriotti, Emidio, et Russ B Altman. 2011. « Improving the Prediction of Disease-Related Variants Using Protein Three-Dimensional Structure ». *BMC Bioinformatics* 12 (S4): S3. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-S4-S3>.
- Chan, Henry, Christina Trout, David Mikolon, Preston Adams, Roberto Guzman, Gustavo Fenalti, Konstantinos Mavrommatis, et al. 2021. « Discovery and Preclinical Characterization of CC-95251, an Anti-SIRP α Antibody That Enhances Macrophage-Mediated Phagocytosis of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Cells When Combined with Rituximab ». *Blood* 138 (Supplement 1): 2271-2271. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147262>.
- Chao, M. P., Alizadeh, A. A., Tang, C., Myklebust, J. H., Varghese, B., Gill, S., Jan, M., Cha, A. C., Chan, C. K., Tan, B. T., Park, C. Y., Zhao, F., Kohrt, H. E., Malumbres, R., Briones, J., Gascoyne, R. D., Lossos, I. S., Levy, R., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2010). Anti-CD47 Antibody Synergizes with Rituximab to Promote Phagocytosis and Eradicate Non-Hodgkin Lymphoma. *Cell*, 142(5), 699-713. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.044>
- Chao, Mark P, Irving L Weissman, et Ravindra Majeti. 2012. « The CD47–SIRP α Pathway in Cancer Immune Evasion and Potential Therapeutic Implications ». *Current Opinion in Immunology* 24 (2): 225-32. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.01.010>.
- Choi, Yongwook, Gregory E. Sims, Sean Murphy, Jason R. Miller, et Agnes P. Chan. 2012. « Predicting the Functional Effect of Amino Acid Substitutions and Indels ». Édité par Alexandre G. De Brevern. *PLoS ONE* 7 (10) : e46688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046688>.
- Ciriello, Giovanni, Martin L Miller, Bülent Arman Aksoy, Yasin Senbabaoglu, Nikolaus Schultz, et Chris Sander. 2013. « Emerging Landscape of Oncogenic Signatures across Human Cancers ». *Nature Genetics* 45 (10): 1127-33. <https://doi.org/10.1038/ng.2762>.
- Collins, Francis S., Lisa D. Brooks, et Aravinda Chakravarti. 1998. « A DNA Polymorphism Discovery Resource for Research on Human Genetic Variation: Table 1. » *Genome Research* 8 (12): 1229-31. <https://doi.org/10.1101/gr.8.12.1229>.

D

- Dizman, Nazli, et Elizabeth I. Buchbinder. 2021. « Cancer Therapy Targeting CD47/SIRP α ». *Cancers* 13 (24): 6229. <https://doi.org/10.3390/cancers13246229>.
- Dubois, M.-J., Bergeron, S., Kim, H.-J., Dombrowski, L., Perreault, M., Fournès, B., Faure, R., Olivier, M., Beauchemin, N., Shulman, G. I., Siminovitch, K. A., Kim, J. K., & Marette,

A. (2006). The SHP-1 protein tyrosine phosphatase negatively modulates glucose homeostasis. *Nature Medicine*, 12(5), 549-556. <https://doi.org/10.1038/nm1397>

F

- Feng, G.-S. (1999). Shp-2 Tyrosine Phosphatase: Signaling One Cell or Many. *Experimental Cell Research*, 253(1), 47-54. <https://doi.org/10.1006/excr.1999.4668>
- Ferrer-Costa, C., J. L. Gelpi, L. Zamakola, I. Parraga, X. De La Cruz, et M. Orozco. 2005. « PMUT: A Web-Based Tool for the Annotation of Pathological Mutations on Proteins ». *Bioinformatics* 21 (14): 3176-78. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti486>.
- Fu, Fangqiu, Yang Zhang, Zhendong Gao, Yue Zhao, Zhexu Wen, Han Han, Yuan Li, Hong Hu, et Haiquan Chen. 2021. « Combination of CD47 and CD68 Expression Predicts Survival in Eastern-Asian Patients with Non-Small Cell Lung Cancer ». *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 147 (3): 739-47. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03477-3>.
- Fukunaga, Atsushi, Hiroshi Nagai, Tetsuya Noguchi, Hideki Okazawa, Takashi Matozaki, Xijun Yu, Carl F. Lagenaur, et al. 2004. « Src Homology 2 Domain-Containing Protein Tyrosine Phosphatase Substrate 1 Regulates the Migration of Langerhans Cells from the Epidermis to Draining Lymph Nodes ». *The Journal of Immunology* 172 (7): 4091-99. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.7.4091>.

G

- Gauttier, Vanessa, Sabrina Pengam, Justine Durand, Kevin Biteau, Caroline Mary, Aurore Morello, Mélanie Néel, et al. 2020. « Selective SIRP α Blockade Reverses Tumor T Cell Exclusion and Overcomes Cancer Immunotherapy Resistance ». *Journal of Clinical Investigation* 130 (11): 6109-23. <https://doi.org/10.1172/JCI135528>.
- Gorlov, Ivan P, Olga Y Gorlova, et Christopher I Amos. 2008. « Relative Effects of Mutability and Selection on Single Nucleotide Polymorphisms in Transcribed Regions of the Human Genome ». *BMC Genomics* 9 (1): 292. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-292>.

H

- Hansen, Ivo S., Lisette Krabbendam, Jochem H. Bernink, Fabricio Loayza-Puch, Willianne Hoepel, Johan A. van Burgsteden, Elsa C. Kuijper, et al. 2018. « Fc α RI Co-Stimulation Converts Human Intestinal CD103+ Dendritic Cells into pro-Inflammatory Cells through Glycolytic Reprogramming ». *Nature Communications* 9 (1): 863. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03318-5>.

- Hunter, S., P. Jones, A. Mitchell, R. Apweiler, T. K. Attwood, A. Bateman, T. Bernard, et al. 2012. « InterPro in 2011: New Developments in the Family and Domain Prediction Database ». *Nucleic Acids Research* 40 (D1): D306-12. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr948>.

I

- Isobe, M., Hinoda, Y., Imai, K., & Adachi, M. (1994). Chromosomal localization of an SH2 containing tyrosine phosphatase (SH-PTP3) gene to chromosome 12q24.1. *Oncogene*, 9(6), 1751-1753.

J

- Jia, Minyue, Boyun Yang, Zhongyi Li, Huiling Shen, Xiaoxiao Song, et Wei Gu. 2014. « Computational Analysis of Functional Single Nucleotide Polymorphisms Associated with the CYP11B2 Gene ». Édité par Junwen Wang. *PLoS ONE* 9 (8) : e104311. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104311>.
- Jordan, Bertrand. 2012. « Chroniques génomiques : The sound of silence ». *Médecine/sciences* 28 (4) : 435-37. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012284023>.

K

- Kaur, Sukhvinder, Arif Ali, Uzair Ahmad, Yaser Siahbalaeei, A. K. Pandey, et Balkirat Singh. 2019. « Role of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Common Migraine ». *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 55 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0093-8>.
- Klausen, Michael Schantz, Martin Closter Jespersen, Henrik Nielsen, Kamilla Kjærgaard Jensen, Vanessa Isabell Jurtz, Casper Kaae Sønderby, Morten Otto Alexander Sommer, et al. 2019. « NetSurfP-2.0: Improved Prediction of Protein Structural Features by Integrated Deep Learning ». *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 87 (6): 520-27. <https://doi.org/10.1002/prot.25674>.
- Korzeniewski, S., Hofman, P., & Brest, P. (2013). Des polymorphismes silencieux plutôt bruyants. *Médecine/sciences*, 29(2), 124-126. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013292003>
- Kumar, A., Rajendran, V., Sethumadhavan, R., Shukla, P., Tiwari, S., & Purohit, R. (2014). Computational SNP Analysis: Current Approaches and Future Prospects. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 68(2), 233-239. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9705-6>

L

- Lander, Eric S. 1996. « The New Genomics: Global Views of Biology ». *Science* 274 (5287): 536-39. <https://doi.org/10.1126/science.274.5287.536>.

- Leen, A. M., Rooney, C. M., & Foster, A. E. (2007). Improving T Cell Therapy for Cancer. *Annual Review of Immunology*, 25(1), 243-265. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141527>
- Lim, Ee Chen, Shu Wen Lim, Kenneth JunKai Tan, Maran Sathiya, Wan Hee Cheng, Kok-Song Lai, Jiun-Yan Loh, et Wai-Sum Yap. 2022. « In-Silico Analysis of Deleterious SNPs of FGF4 Gene and Their Impacts on Protein Structure, Function and Bladder Cancer Prognosis ». *Life* 12 (7): 1018. <https://doi.org/10.3390/life12071018>.
- Liu, Jie, Lijuan Wang, Feifei Zhao, Serena Tseng, Cyndhavi Narayanan, Lei Shura, Stephen Willingham, et al. 2015. « Pre-Clinical Development of a Humanized Anti-CD47 Antibody with Anti-Cancer Therapeutic Potential ». Édité par Kevin D Bunting. *PLOS ONE* 10 (9) : e0137345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137345>.
- Liu, X., & Qu, C.-K. (2011). Protein Tyrosine Phosphatase SHP-2 (PTPN11) in Hematopoiesis and Leukemogenesis. *Journal of Signal Transduction*, 2011, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2011/195239>
- Liu, Yu'e, Yanjin Wang, Yanrong Yang, Linjun Weng, Qi Wu, Jin Zhang, Pengcheng Zhao, Lan Fang, Yufeng Shi, et Ping Wang. 2023. « Emerging Phagocytosis Checkpoints in Cancer Immunotherapy ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8 (1): 104. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01365-z>.
- Lorenz, U. (2009). SHP-1 and SHP-2 in T cells: Two phosphatases functioning at many levels. *Immunological Reviews*, 228(1), 342-359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00760.x>

M

- Mainardi, Sara, Antonio Mulero-Sánchez, Anirudh Prahallad, Giovanni Germano, Astrid Bosma, Paul Krimpenfort, Cor Lieftink, et al. 2018. « SHP2 Is Required for Growth of KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer in Vivo ». *Nature Medicine* 24 (7): 961-67. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0023-9>.
- Majeti, R., Chao, M. P., Alizadeh, A. A., Pang, W. W., Jaiswal, S., Gibbs, K. D., Van Rooijen, N., & Weissman, I. L. (2009). CD47 Is an Adverse Prognostic Factor and Therapeutic Antibody Target on Human Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Cell*, 138(2), 286-299. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.045>
- Marini, Nicholas J., Paul D. Thomas, et Jasper Rine. 2010. « The Use of Orthologous Sequences to Predict the Impact of Amino Acid Substitutions on Protein Function ». Édité

par Jianzhi Zhang. PLoS Genetics 6 (5) : e1000968.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000968>.

- Matozaki, T., Murata, Y., Okazawa, H., & Ohnishi, H. (2009). Functions and molecular mechanisms of the CD47–SIRP α signalling pathway. *Trends in Cell Biology*, 19(2), 72-80.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2008.12.001>
- McLaren, William, Bethan Pritchard, Daniel Rios, Yuan Chen, Paul Flicek, et Fiona Cunningham. 2010. « Deriving the Consequences of Genomic Variants with the Ensembl API and SNP Effect Predictor ». *Bioinformatics* 26 (16): 2069-70.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq330>.
- Melo Garcia, Luciana, et Frédéric Barabé. 2021. « Harnessing Macrophages through the Blockage of CD47: Implications for Acute Myeloid Leukemia ». *Cancers* 13 (24): 6258.
<https://doi.org/10.3390/cancers13246258>.
- Michael Gromiha, M. (2010). Editorial [Hot topic: Protein Folding, Stability and Interactions (Guest Editor: M. Michael Gromiha)]. *Current Protein & Peptide Science*, 11(7), 497-497. <https://doi.org/10.2174/138920310794109102>
- Murata, Y., T. Kotani, H. Ohnishi, et T. Matozaki. 2014a. « The CD47-SIRP Signalling System: Its Physiological Roles and Therapeutic Application ». *Journal of Biochemistry* 155 (6): 335-44. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu017>.
- Myers, Darienne R., Clare L. Abram, David Wildes, Amira Belwafa, Alia M. N. Welsh, Christopher J. Schulze, Tiffany J. Choy, et al. 2020. « Shp1 Loss Enhances Macrophage Effector Function and Promotes Anti-Tumor Immunity ». *Frontiers in Immunology* 11 (septembre):576310. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576310>.

N

- Narla, Rama Krishna, Hardik Modi, Lilly Wong, Mahan Abassian, Daniel Bauer, Pragnya Desai, Bonny Gaffney, et al. 2017. « Abstract 4694: The Humanized Anti-CD47 Monoclonal Antibody, CC-90002, Has Antitumor Activity in Vitro and in Vivo ». *Cancer Research* 77 (13_Supplement): 4694-4694. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2017-4694>.
- Navapour, Leila, et Navid Mogharrab. 2021. « In Silico Screening and Analysis of Nonsynonymous SNPs in Human CYP1A2 to Assess Possible Associations with Pathogenicity and Cancer Susceptibility ». *Scientific Reports* 11 (1): 4977.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-83696-x>.

- Neel, Benjamin G., Haihua Gu, et Lily Pao. 2003. « The ‘Shp’ing News: SH2 Domain-Containing Tyrosine Phosphatases in Cell Signaling ». *Trends in Biochemical Sciences* 28 (6): 284-93. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(03\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(03)00091-4).
- Ni, Haiqing, Lei Cao, Zhihai Wu, Li Wang, Shuaixiang Zhou, Xiaoli Guo, Yarong Gao, et al. 2022. « Combined Strategies for Effective Cancer Immunotherapy with a Novel Anti-CD47 Monoclonal Antibody ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 71 (2): 353-63. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02989-2>.
- Niogret, C., Birchmeier, W., & Guarda, G. (2019). SHP-2 in Lymphocytes’ Cytokine and Inhibitory Receptor Signaling. *Frontiers in Immunology*, 10, 2468. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02468>

O

- Oldenborg, P., Zheleznyak, A., Fang, Y., Lagenaur, C. F., Gresham, H. D., & Lindberg, F. P. (2000). Role of CD47 as a Marker of Self on Red Blood Cells. *Science*, 288(5473), 2051-2054. <https://doi.org/10.1126/science.288.5473.2051>

P

- Pal, Lipika R., et John Moulton. 2015. « Genetic Basis of Common Human Disease: Insight into the Role of Missense SNPs from Genome-Wide Association Studies ». *Journal of Molecular Biology* 427 (13): 2271-89. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.04.014>.
- Pengam, Sabrina, Justine Durand, Claire Usal, Vanessa Gauttier, Nahzli Dilek, Bernard Martinet, Véronique Daguin, et al. 2019. « SIRP α /CD47 Axis Controls the Maintenance of Transplant Tolerance Sustained by Myeloid-Derived Suppressor Cells ». *American Journal of Transplantation* 19 (12): 3263-75. <https://doi.org/10.1111/ajt.15497>.
- Pervolarakis, N., Nguyen, Q. H., Williams, J., Gong, Y., Gutierrez, G., Sun, P., Jhutti, D., Zheng, G. X., Nemecek, C. M., Dai, X., Watanabe, K., & Kessenbrock, K. (2020). Integrated Single-Cell Transcriptomics and Chromatin Accessibility Analysis Reveals Regulators of Mammary Epithelial Cell Identity. *Cell Reports*, 33(3), 108273. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108273>
- Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRP α pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology*, 24(2), 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.01.010>

Q

- Qu, T., Zhong, T., Pang, X., Huang, Z., Jin, C., Wang, Z. M., Li, B., & Xia, Y. (2022). Ligufalimab, a novel anti-CD47 antibody with no hemagglutination demonstrates both monotherapy and combo antitumor activity. *Journal For Immunotherapy of Cancer*, 10(11), e005517. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005517>
- Qu, Tailong, Baiyong Li, et Yifei Wang. 2022. « Targeting CD47/SIRP α as a Therapeutic Strategy, Where We Are and Where We Are Headed ». *Biomarker Research* 10 (1): 20. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00373-5>.
- Quatrito, D., Emmi, G., Silvestri, E., Ciucciarelli, L., D'Elia, M. M., Prisco, D., & Emmi, L. (2014). Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto-immunity Highlights/Autoimmunity Highlights*, 5(2), 33-45. <https://doi.org/10.1007/s13317-014-0058-y>
- Park, J. K., Lee, Y. J., Park, J. S., Lee, E. B., & Song, Y. W. (2021). CD47 Potentiates Inflammatory Response in Systemic Lupus Erythematosus. *Cells*, 10(5), 1151. <https://doi.org/10.3390/cells10051151>

R

- Reva, Boris, Yevgeniy Antipin, et Chris Sander. 2011. « Predicting the Functional Impact of Protein Mutations: Application to Cancer Genomics ». *Nucleic Acids Research* 39 (17): e118-e118. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr407>.

S

- Savill, John, et Valerie Fadok. 2000. « Corpse Clearance Defines the Meaning of Cell Death ». *Nature* 407 (6805): 784-88. <https://doi.org/10.1038/35037722>.
- Scapini, P., Pereira, S., Zhang, H., & Lowell, C. A. (2009). Multiple roles of Lyn kinase in myeloid cell signaling and function. *Immunological Reviews*, 228(1), 23-40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00758.x>
- Scott, Charlotte L., Tamsin F. P. Zangerle Murray, Katherine S. H. Beckham, Gillian Douce, et Allan McI. Mowat. 2014. « Signal Regulatory Protein Alpha (SIRP α) Regulates the Homeostasis of CD103 + CD11b + DC s in the Intestinal Lamina Propria ». *European Journal of Immunology* 44 (12): 3658-68. <https://doi.org/10.1002/eji.201444859>.
- Seiffert, Martina, Charles Can't, Zhengjun Chen, Irene Rappold, Wolfram Brugger, Lothar Kanz, Eric J. Brown, Axel Ullrich, et Hans-Jörg Bühring. 1999. « Human Signal-Regulatory Protein Is Expressed on Normal, But Not on Subsets of Leukemic Myeloid Cells and Mediates Cellular Adhesion Involving Its Counterreceptor CD47 ». *Blood* 94 (11): 3633-43. <https://doi.org/10.1182/blood.V94.11.3633>.

- Sharma, Y., Bashir, S., Bhardwaj, P., Ahmad, A., & Khan, F. (2016). Protein tyrosine phosphatase SHP-1: Resurgence as new drug target for human autoimmune disorders. *Immunologic Research*, 64(4), 804-819. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8805-y>
- Sherry, S. T. 2001. « dbSNP: the NCBI database of genetic variation ». *Nucleic Acids Research* 29 (1): 308-11. <https://doi.org/10.1093/nar/29.1.308>.
- Shi, Lei, Zhen Bian, Koby Kidder, Hongwei Liang, et Yuan Liu. 2021. « Non-Lyn Src Family Kinases Activate SIRP α -SHP-1 to Inhibit PI3K-Akt2 and Dampen Proinflammatory Macrophage Polarization ». *The Journal of Immunology* 207 (5): 1419-27. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100266>.
- Shi, Zhen, Jenn Sellers, et John Moulton. 2012. « Protein Stability and in Vivo Concentration of Missense Mutations in Phenylalanine Hydroxylase ». *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 80 (1): 61-70. <https://doi.org/10.1002/prot.23159>.
- Shi, Zhong-Qing, De-Hua Yu, Morag Park, Mark Marshall, et Gen-Sheng Feng. 2000. « Molecular Mechanism for the Shp-2 Tyrosine Phosphatase Function in Promoting Growth Factor Stimulation of Erk Activity ». *Molecular and Cellular Biology* 20 (5): 1526-36. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.5.1526-1536.2000>.
- Shinwari, Khyber, Yurong Wu, Hafiz Muzzammel Rehman, Ningkun Xiao, Mikhail Bolkov, Irina Tuzankina, et Valery Chereshev. 2023. « In-Silico Assessment of High-Risk Non-Synonymous SNPs in ADAMTS3 Gene Associated with Hennekam Syndrome and Their Impact on Protein Stability and Function ». *BMC Bioinformatics* 24 (1): 251. <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05361-6>.
- Sim, Ngak-Leng, Prateek Kumar, Jing Hu, Steven Henikoff, Georg Schneider, et Pauline C. Ng. 2012. « SIFT Web Server: Predicting Effects of Amino Acid Substitutions on Proteins ». *Nucleic Acids Research* 40 (W1): W452-57. <https://doi.org/10.1093/nar/gks539>.
- Stenson, Peter D., Matthew Mort, Edward V. Ball, Katy Shaw, Andrew D. Phillips, et David N. Cooper. 2014. « The Human Gene Mutation Database: Building a Comprehensive Mutation Repository for Clinical and Molecular Genetics, Diagnostic Testing and Personalized Genomic Medicine ». *Human Genetics* 133 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1358-4>.
- Supek, Fran, Belén Miñana, Juan Valcárcel, Toni Gabaldón, et Ben Lehner. 2014. « Synonymous Mutations Frequently Act as Driver Mutations in Human Cancers ». *Cell* 156 (6): 1324-35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.051>.

T

- Takada, T., Matozaki, T., Takeda, H., Fukunaga, K., Noguchi, T., Fujioka, Y., Okazaki, I., Tsuda, M., Yamao, T., Ochi, F., & Kasuga, M. (1998). Roles of the Complex Formation of SHPS-1 with SHP-2 in Insulin-stimulated Mitogen-activated Protein Kinase Activation. *Journal Of Biological Chemistry/ The Journal of Biological Chemistry*, 273(15), 9234-9242. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.15.9234>
- Takahashi, Shinichiro. 2018. « Molecular functions of SIRP α and its role in cancer (Review) ». *Biomedical Reports*, mai. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1102>.
- Tang, Haiming, et Paul D. Thomas. 2016. « PANTHER-PSEP: Predicting Disease-Causing Genetic Variants Using Position-Specific Evolutionary Preservation ». *Bioinformatics* 32 (14): 2230-32. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw222>.
- Tartaglia, Marco, Charlotte M Niemeyer, Alessandra Fragale, Xiaoling Song, Jochen Buechner, Andreas Jung, Karel Hählen, Henrik Hasle, Jonathan D Licht, et Bruce D Gelb. 2003. « Somatic Mutations in PTPN11 in Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia ». *Nature Genetics* 34 (2): 148-50. <https://doi.org/10.1038/ng1156>.
- Tsai, Richard K., et Dennis E. Discher. 2008. « Inhibition of “Self” Engulfment through Deactivation of Myosin-II at the Phagocytic Synapse between Human Cells ». *The Journal of Cell Biology* 180 (5): 989-1003. <https://doi.org/10.1083/jcb.200708043>.
- Tsui, Hing Wo, Kathleen Hasselblatt, Alberto Martin, Samuel Chi-ho Mok, et Florence Wing Ling Tsui. 2002. « Molecular Mechanisms Underlying SHP-1 Gene Expression ». *European Journal of Biochemistry* 269 (12): 3057-64. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.02986.x>.

V

- Valencia, A.-M., Oliva, J. L., Bodega, G., Chiloeches, A., López-Ruiz, P., Prieto, J. C., Susini, C., & Colás, B. (1997). Identification of a protein-tyrosine phosphatase (SHP1) different from that associated with acid phosphatase in rat prostate. *FEBS Letters*, 406(1-2), 42-48. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00235-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00235-4)
- Van Beek, E. M., Cochrane, F., Barclay, A. N., & Van Den Berg, T. K. (2005). Signal Regulatory Proteins in the Immune System. *The Journal of I*
- Van Rees, Dieke J., Maximilian Brinkhaus, Bart Klein, Paul Verkuijlen, Anton T.J. Tool, Karin Schornagel, Louise W. Treffers, et al. 2022. « Sodium Stibogluconate and CD47-

SIRP α Blockade Overcome Resistance of Anti-CD20–Opsonized B Cells to Neutrophil Killing ». *Blood Advances* 6 (7): 2156-66. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005367>.

- Varone, A., Spano, D., & Corda, D. (2020). Shp1 in Solid Cancers and Their Therapy. *Frontiers in Oncology*, 10, 935. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00935>
- Vaser, Robert, Swarnaseetha Adusumalli, Sim Ngak Leng, Mile Sikic, et Pauline C Ng. 2016. « SIFT Missense Predictions for Genomes ». *Nature Protocols* 11 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.123>.

W

- Wang, W., Liu, L., Song, X., Mo, Y., Komma, C., Bellamy, H. D., Zhao, Z. J., & Zhou, G. W. (2011). Crystal structure of human protein tyrosine phosphatase SHP-1 in the open conformation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(8), 2062-2071. <https://doi.org/10.1002/jcb.23125>
- Weiskopf, Kipp, Aaron M. Ring, Chia Chi M. Ho, Jens-Peter Volkmer, Aron M. Levin, Anne Kathrin Volkmer, Engin Özkan, et al. 2013. « Engineered SIRP α Variants as Immunotherapeutic Adjuvants to Anticancer Antibodies ». *Science* 341 (6141): 88-91. <https://doi.org/10.1126/science.1238856>.
- Wen, Liang-Zhi, Kai Ding, Ze-Rui Wang, Chen-Hong Ding, Shu-Juan Lei, Jin-Pei Liu, Chuan Yin, et al. 2018. « SHP-1 Acts as a Tumor Suppressor in Hepatocarcinogenesis and HCC Progression ». *Cancer Research* 78 (16): 4680-91. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3896>.
- Willingham, S. B., Volkmer, J., Gentles, A. J., Sahoo, D., Dalerba, P., Mitra, S. S., Wang, J., Contreras-Trujillo, H., Martin, R., Cohen, J. D., Lovelace, P., Scheeren, F. A., Chao, M. P., Weiskopf, K., Tang, C., Volkmer, A. K., Naik, T. J., Storm, T. A., Mosley, A. R., . . . Weissman, I. L. (2012). The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRP α) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proceedings Of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 109(17), 6662-6667. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121623109>
- Wu, Chuan-jin, Zhengjun Chen, Axel Ullrich, Mark I Greene, et Donald M O'Rourke. 2000. « Inhibition of EGFR-Mediated Phosphoinositide-3-OH Kinase (PI3-K) Signaling and Glioblastoma Phenotype by Signal-Regulatory Proteins (SIRPs) ». *Oncogene* 19 (35): 3999-4010. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203748>.

- Wu, W., Lu, P., Patel, P., Ma, J., Cai, K. Q., Mallikarjuna, V. S., Poureghbali, S., Nakhoda, S. R., Nejati, R., & Lynn Wang, Y. (2023). SHP1 loss augments DLBCL cellular response to ibrutinib: A candidate predictive biomarker. *Oncogene*, 42(6), 409-420. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02565-7>

X

- Xu, Elaine, Michael Schwab, et André Marette. 2014. « Role of Protein Tyrosine Phosphatases in the Modulation of Insulin Signaling and Their Implication in the Pathogenesis of Obesity-Linked Insulin Resistance ». *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 15 (1): 79-97. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9282-4>.
- Xu, S., Liu, X., Bao, Y., Zhu, X., Han, C., Zhang, P., Zhang, X., Li, W., & Cao, X. (2012). Constitutive MHC class I molecules negatively regulate TLR-triggered inflammatory responses via the Fps-SHP-2 pathway. *Nature Immunology*, 13(6), 551-559. <https://doi.org/10.1038/ni.2283>.

Y

- Yamauchi, Takuji, Katsuto Takenaka, Shingo Urata, Takahiro Shima, Yoshikane Kikushige, Takahito Tokuyama, Chika Iwamoto, et al. 2013. « Polymorphic Sirpa Is the Genetic Determinant for NOD-Based Mouse Lines to Achieve Efficient Human Cell Engraftment ». *Blood* 121 (8): 1316-25. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-440354>.
- Yan, He-Xin, Hong-Yang Wang, Rui Zhang, Lei Chen, Bao-An Li, Shu-Qin Liu, Hui-Fang Cao, et al. 2004. « Negative Regulation of Hepatocellular Carcinoma Cell Growth by Signal Regulatory Protein ?1 ». *Hepatology* 40 (3): 618-28. <https://doi.org/10.1002/hep.20360>.
- Bichenkova, Elena V., Zhaolei Lang, Xuan Yu, Candelaria Rogert, et Kenneth T. Douglas. 2011. « DNA-Mounted Self-Assembly: New Approaches for Genomic Analysis and SNP Detection ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms* 1809 (1): 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2010.11.002>.
- Yang, Wenmin, Te Zhang, Xuming Song, Gaochao Dong, Lin Xu, et Feng Jiang. 2022. « SNP-Target Genes Interaction Perturbing the Cancer Risk in the Post-GWAS ». *Cancers* 14 (22): 5636. <https://doi.org/10.3390/cancers14225636>.
- Yates, Christopher M., et Michael J.E. Sternberg. 2013. « The Effects of Non-Synonymous Single Nucleotide Polymorphisms (nsSNPs) on Protein-Protein Interactions ». *Journal of Molecular Biology* 425 (21): 3949-63. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.07.012>.
- Yngvadottir, Bryndis, Yali Xue, Steve Searle, Sarah Hunt, Marcos Delgado, Jonathan Morrison, Pamela Whittaker, Panos Deloukas, et Chris Tyler-Smith. 2009. « A Genome-

Wide Survey of the Prevalence and Evolutionary Forces Acting on Human Nonsense SNPs
». The American Journal of Human Genetics 84 (2): 224-34.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.01.008>.

- Zhao, X. W., Van Beek, E. M., Schornagel, K., Van Der Maaden, H., Van Houdt, M., Otten, M. A., Finetti, P., Van Egmond, M., Matozaki, T., Kraal, G., Birnbaum, D., Van Elsas, A., Kuijpers, T. W., Bertucci, F., & Van Den Berg, T. K. (2011). CD47–signal regulatory protein- α (SIRP α) interactions form a barrier for antibody-mediated tumor cell destruction. Proceedings Of the National Academy of Sciences of The United States of America, 108(45), 18342-18347. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106550108>

ANNEXE

DBSNPR S# CLUSTER ID	AMINO ACID	Sift Predictions	Sift Score	Polyphene Prediction	POLYPHENE SCORE	Provean Prediction	Provean Score	Panther Prediction	Pdel
rs1312698186	E2D	Tolerated	0.20	Probably damaging	0.999	Neutral	-0.937	Probably benign	0.02
rs1260136939	P3S	Deleterious	0.00	Probably damaging	1	Neutral	-1.326	Probably benign	0.02
rs1356963795	A4S	Deleterious	0.00	Probably damaging	0.779	Neutral	-0.357	Probably benign	0.02
	A4T	Deleterious	0.00	Benign	0.326	Neutral	-0.678	Probably benign	0.02
rs1210518049	G5S	Tolerated	0.42	Probably damaging	0.572	Neutral	-0.254	Probably benign	0.02
rs1292048669	G5V	Tolerated	0.30	Probably damaging	0.982	Neutral	-1.059	Probably benign	0.02
	G5A	Tolerated	0.63	Possibly damaging	0.793	Neutral	-0.405	Probably benign	0.02
rs1198921779	P6R	Deleterious	0.02	Probably damaging	0.993	Neutral	-2.338	Probably benign	0.02
rs755781590	A7V	Deleterious	0.00	Possibly damaging	0.793	Neutral	-1.089	Probably benign	0.02
rs1001882194	P8L	Tolerated	1.00	Benign	0.200	Neutral	-2.210	Probably benign	0.02
rs1983737960	G9D	Tolerated	0.09	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.517	Probably benign	0.02
rs1983738163	R10H	Deleterious	0.00	Benign	0.059	Neutral	-0.317	Probably benign	0.02
rs1458812035	G12R	Tolerated	0.84	Benign	0.205	Neutral	-1.815	Probably benign	0.02
	G12T	Tolerated	0.48	Possibly Damaging	0.928	Neutral	-1.147	Probably benign	0.02
rs1983739356	P13S	Tolerated	0.07	Bening	0.123	Neutral	-2.162	Probably benign	0.02
rs1983739891	L14V	Tolerated	0.24	Probably Damaging	0.999	Neutral	-0.824	Probably benign	0.02

rs1983740096	L15F	Tolerated	0.15	Bening	0.331	Neutral	-0.767	Probably benign	0.02
rs2122926796	L15R	Deleterious	0.03	Probably Damaging	0.997	Neutral	-1.891	Probably benign	0.02
rs1983741650	A21T	Tolerated	0.20	Bening	0.213	Neutral	-0.531	Probably benign	0.02
rs1983742314	A24T	Tolerated	0.52	Bening	0.216	Neutral	-0.498	Probably benign	0.02
rs1983742530	S26T	Tolerated	0.89	Bening	0.001	Neutral	1.056	Probably benign	0.02
rs555038801	G27E	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.996	Deleterious	-2.878	Probably damaging	0.78
rs1985160073	V28M	Tolerated	0.12	Possibly Damaging	0.904	Neutral	-1.611-	Probably benign	0.02
rs867616851	A29S	Tolerated	0.40	Possibly Damaging	0.850	Neutral	-1.377	Probably benign	0.19
rs573686249	A29G	Tolerated	0.06	Benign	0.083	Neutral	-2.105	Probably benign	0.19
	A29V	Tolerated	0.06	Possibly Damaging	0.820	Neutral	-2.396	Probably benign	0.19
rs768204721	E31G	Tolerated	0.11	Benign	0.002	Deleterious	-3.621	Probably benign	0.02
rs756630350	E32V	Tolerated	0.06	Benign	0.001	Deleterious	-2.794	Probably benign	0.02
	E32G	Tolerated	0.20	Benign	0.004	Neutral	-2.433	Probably benign	0.02
rs754109100	E32D	Tolerated	0.46	Benign	0.000	Neutral	-1.438	Probably benign	0.02
rs755247899	E33G	Deleterious	0.01	Benign	0.065	Deleterious	-3.276	Probably benign	0.78
rs1405279962	Q35R	Tolerated	1	Benign	0.014	Deleterious	-2.643	Probably benign	0.02
rs778976139	V36G	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.938	Deleterious	-6.400	Probably benign	0.27
rs1367486973	I37V	Tolerated	0.89	Benign	0.093	Neutral	0.582	Probably benign	0.19

rs1380579047	Q38H	Deleterious	0.03	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-4.801	Probably damaging	0.78
rs1295193905	D40N	Tolerated	0.05	Benign	0.106	Neutral	-2.174	Probably benign	0.02
rs1312987697	D40V	Deleterious	0.03	Benign	0.006	Deleterious	4.209	Probably benign	0.02
rs1349896458	D40E	Tolerated	1	Benign	0.000	Neutral	1.364	Probably benign	0.02
rs748264325	K41R	Tolerated	0.36	Benign	0.002	Neutral	-1.067	Probably benign	0.19
rs1323485349	V43M	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.999	Neutral	-2.145	Probably damaging	0.78
rs143735290	L44S	Tolerated	0.72	Benign	0.017	Neutral	2.888	Probably benign	0.02
	L44W	Deleterious	0.03	Benign	0.079	Neutral	-1.970	Probably benign	0.02
	L44F	Tolerated	0.59	Benign	0.003	Neutral	-0.662	Probably benign	0.02
rs775380062	A46S	Tolerated	0.31	Benign	0.001	Neutral	-2.042	Probably benign	0.02
	A46T	Tolerated	0.37	Benign	0.006	Neutral	-2.081	Probably benign	0.02
rs768395547	A46V	Tolerated	0.41	Benign	0.013	Deleterious	-2.733	Probably benign	0.02
rs761467146	A47S	Tolerated	0.11	Benign	0.025	Neutral	-2.085	Probably benign	0.19
rs767147511	A47V	Tolerated	0.75	Benign	0.076	Deleterious	-2.907	Probably benign	0.19
	A47D	Tolerated	0.06	Benign	0.281	Deleterious	-4.232	Probably benign	0.19
rs766744865	G48A	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-5.777	Probably damaging	0.78
	G48E	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-7.703	Probably damaging	0.78
rs755263241	E49K	Tolerated	0.38	Benign	0.026	Deleterious	-2.951	Probably benign	0.02

rs765505924	E49V	Tolerated	0.10	Possibly Damaging	0.673	Deleterious	-5.559	Probably benign	0.02
	E49A	Tolerated	0.33	Possibly Damaging	0.723	Deleterious	-4.635	Probably benign	0.02
rs758551564	E49D	Tolerated	0.74	Benign	0.003	Neutral	-1.617	Probably benign	0.02
rs17855609	T50A	Deleterious	0.04	Benign	0.000	Deleterious	-2.558	Probably benign	0.02
	T50S	Tolerated	0.55	Benign	0.000	Neutral	-1.920	Probably benign	0.02
rs756128180	T50I	Deleterious	0.01	Benign	0.041	Deleterious	-4.184	Probably benign	0.02
rs768322199	A51S	Deleterious	0.02	Benign	0.194	Neutral	-2.325	Probably benign	0.02
	A51T	Tolerated	0.25	Benign	0.232	Deleterious	-2.547	Probably benign	0.02
rs747805113	A51D	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.979	Deleterious	-4.770	Probably benign	0.02
	A51V	Tolerated	0.65	Benign	0.109	Neutral	-1.844	Probably benign	0.02
rs772867783	T52A	Tolerated	1	Benign	0.012	Deleterious	-3.974	Probably benign	0.02
	T52P	Deleterious	0.03	Possibly Damaging	0.820	Deleterious	-5.180	Probably benign	0.02
rs17855610	T52S	Tolerated	0.21	Possibly Damaging	0.459	Deleterious	-3.411	Probably benign	0.02
	T52I	Tolerated	0.69	Benign	0.050	Deleterious	-4.532	Probably benign	0.02
rs776996791	L53M	Deleterious	0.02	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.926	Probably damaging	0.78
	L53V	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.992	Deleterious	-2.889	Probably damaging	0.78
rs758642581	R54S	Tolerated	0.78	Benign	0.343	Neutral	-1.556	Probably benign	0.02
	R54G	Tolerated	0.36	Possibly Damaging	0.950	Deleterious	-2.623	Probably benign	0.02

rs17855611	R54H	Tolerated	0.34	Benign	0.010	Neutral	1.028	Probably benign	0.02
	R54P	Tolerated	0.26	Benign	0.109	Deleterious	-2.794	Probably benign	0.02
rs780096272	C55S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-9.629	Probably damaging	0.78
	C55R	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-11.554	Probably damaging	0.78
	C55G	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-11.554	Probably damaging	0.78
rs754894636	C55F	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-10.591	Probably damaging	0.78
	C55Y	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-10.591	Probably damaging	0.78
rs778881054	C55W	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-10.591	Probably damaging	0.78
rs771896459	T56P	Tolerated	0.23	Probably Damaging	0.989	Deleterious	-5.186	Probably damaging	0.78
rs772964158	T56N	Tolerated	0.38	Benign	0.082	Deleterious	-4.353	Probably damaging	0.78
	T56I	Tolerated	0.25	Possibly Damaging	0.623	Deleterious	-4.911	Probably damaging	0.78
rs776144552	A57S	Tolerated	0.12	Benign	0.000	Neutral	-1.597	Probably benign	0.02
	A57T	Tolerated	0.71	Benign	0.039	Neutral	-0.443	Probably benign	0.02
rs17855612	A57E	Deleterious	0.03	Possibly Damaging	0.517	Neutral	-2.181	Probably benign	0.02
	A57V	Tolerated	1	Benign	0.001	Neutral	2.308	Probably benign	0.02
rs763275466	T58S	Tolerated	0.56	Benign	0.118	Deleterious	-2.710	Probably benign	0.27
rs764367971	T58S	Tolerated	0.56	Benign	0.018	Deleterious	-2.710	Probably benign	0.27
	T58N	Tolerated	0.27	Benign	0.183	Deleterious	-3.631	Probably benign	0.27

	T58I	Tolerated	0.07	Possibly Damaging	0.946	Deleterious	-5.164	Probably benign	0.27
rs767499863	S59F	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.964	Deleterious	-4.957	Probably benign	0.19
	S59Y	Deleterious	0.01	Possibly Damaging	0.883	Deleterious	-4.954	Probably benign	0.19
rs778969033	I61L	Tolerated	0.88	Benign	0.000	Neutral	0.303	Probably benign	0.02
rs1371837011	I61N	Tolerated	0.62	Benign	0.038	Deleterious	-2.755	Probably benign	0.02
	I61T	Tolerated	0.86	Benign	0.021	Neutral	-1.625	Probably benign	0.02
rs1334752212	G64A	Tolerated	0.20	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-5.874	Probably damaging	0.78
rs752578636	P65S	Tolerated	0.08	Probably Damaging	0.987	Deleterious	-6.510	Probably damaging	0.78
rs1985183617	P65H	Tolerated	0.12	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-7.622	Probably damaging	0.78
rs1314024858	Q67H	Tolerated	0.21	Possibly Damaging	0.630	Neutral	-2.329	Probably benign	0.02
rs758259237	R70G	Tolerated	0.07	Probably Damaging	0.997	Deleterious	-5.736	Probably benign	0.19
rs571746929	R70T	Tolerated	1	Probably Damaging	0.996	Deleterious	-4.756	Probably benign	0.19
rs2123095508	G71R	Tolerated	0.05	Probably Damaging	0.996	Deleterious	-7.836	Probably damaging	0.78
rs1985184720	A72P	Tolerated	0.23	Possibly Damaging	0.485	Neutral	-1.541	Probably benign	0.02
rs143351148	A72V	Tolerated	0.43	Benign	0.004	Neutral	-0.483	Probably benign	0.02
	A72G	Tolerated	0.31	Benign	0.210	Neutral	-1.895	Probably benign	0.02
rs539268857	P74A	Tolerated	0.38	Benign	0.018	Deleterious	-4.954	Probably benign	0.02
	P74S	Tolerated	0.37	Benign	0.152	Deleterious	-4.596	Probably benign	0.02

rs1985185911	P74L	Tolerated	0.16	Benign	0.084	Deleterious	-6.575	Probably benign	0.02
rs2123095652	G75S	Tolerated	0.56	Benign	0.002	Neutral	-1.434	Probably benign	0.02
rs1057114	G75A	Tolerated	0.63	Benign	0.001	Neutral	-2.183	Probably benign	0.02
	G75D	Tolerated	0.20	Benign	0.003	Neutral	-1.507	Probably benign	0.02
rs775972376	R76W	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-7.523	Probably damaging	0.78
rs1370042282	R76Q	Tolerated	0.22	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-3.511	Probably damaging	0.78
rs1182420620	E77K	Tolerated	0.83	Benign	0.001	Neutral	-2.192	Probably benign	0.02
rs1446582576	I79M	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-2.795	Probably damaging	0.78
rs1985188222	Y80C	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-8.282	Probably damaging	0.78
rs1250110733	G85S	Tolerated	0.78	Benign	0.035	Deleterious	-3.387	Probably benign	0.02
rs140361473	R89W	Deleterious	0.01	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-7.550	Probably damaging	0.78
rs1441903737	R89Q	Tolerated	0.12	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-3.454	Probably damaging	0.78
rs767728473	V90I	Tolerated	0.52	Benign	0.009	Neutral	-0.548	Probably benign	0.02
rs1296766988	T91A	Tolerated	0.57	Probably Damaging	0.978	Deleterious	-4.175	Probably benign	0.19
rs1342463990	V93G	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-5.716	Probably damaging	0.78
rs138283486	D95E	Tolerated	0.33	Possibly Damaging	0.564	Deleterious	-3.513	Probably benign	0.27
rs149634649	L96F	Tolerated	0.66	Benign	0.003	Neutral	-0.485	Probably benign	0.02
	L96I	Tolerated	0.44	Benign	0.003	Neutral	-0.005	Probably benign	0.02

rs146163282	L96P	Tolerated	0.21	Benign	0.038	Neutral	0.531	Probably benign	0.02
	L96R	Tolerated	0.37	Benign	0.091	Neutral	0.089	Probably benign	0.02
	L96H	Tolerated	0.51	Possibly Damaging	0.531	Neutral	0.558	Probably benign	0.02
rs752664719	T97I	Tolerated	0.21	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-5.078	Probably benign	0.27
	K98N	Tolerated	0.05	Benign	0.440	Deleterious	-3.332	Probably benign	0.02
rs17855613	N100D	Tolerated	0.18	Benign	0.008	Deleterious	-2.864	Probably benign	0.02
rs1403798207	N100S	Tolerated	0.59	Benign	0.032	Deleterious	-3.139	Probably benign	0.02
	N100I	Deleterious	0.04	Possibly Damaging	0.584	Deleterious	-7.006	Probably benign	0.02
rs17855614	N100K	Tolerated	0.11	Benign	0.142	Deleterious	-4.425	Probably benign	0.02
rs142085206	M102V	Tolerated	0.56	Benign	0.100	Neutral	-1.429	Probably benign	0.02
	M102L	Tolerated	0.75	Benign	0.000	Neutral	-0.855	Probably benign	0.02
rs1384642105	M102T	Tolerated	0.47	Benign	0.012	Neutral	-1.099	Probably benign	0.02
rs754641900	M102I	Tolerated	0.40	Benign	0.019	Neutral	-1.615	Probably benign	0.02
rs1471635352	D103V	Deleterious	0.01	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-8.806	Probably damaging	0.78
rs780866974	I106M	Deleterious	0.01	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.817	Probably damaging	0.78
rs17855615	R107S	Tolerated	1	Probably Damaging	0.973	Deleterious	-4.125	Probably benign	0.02
	R107G	Tolerated	0.48	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-5.171	Probably benign	0.02
	R107C	Tolerated	0.29	Probably Damaging	0.977	Deleterious	-6.074	Probably benign	0.02

rs1409816206	I108V	Tolerated	0.13	Possibly Damaging	0.889	Neutral	-0.936	Probably damaging	0.78
rs17855616	G109R	Deleterious	0.05	Benign	0.001	Neutral	0.292	Probably benign	0.02
	G109S	Tolerated	1	Benign	0.000	Neutral	3.218	Probably benign	0.02
rs200920826	N110S	Tolerated	0.11	Benign	0.184	Deleterious	-3.621	Probably damaging	0.78
	N110K	Deleterious	0.03	Possibly Damaging	0.506	Deleterious	-4.630	Probably damaging	0.78
rs1985200620	I111V	Tolerated	1	Benign	0.006	Neutral	-0.267	Probably benign	0.02
rs1985201341	P113S	Tolerated	0.56	Possibly Damaging	0.955	Deleterious	-6.657	Probably benign	0.02
rs1432266948	A114T	Tolerated	0.27	Benign	0.277	Deleterious	-2.592	Probably benign	0.27
rs773474735	A114G	Tolerated	0.33	Benign	0.061	Deleterious	-2.822	Probably benign	0.27
rs766576360	A116V	Tolerated	0.20	Benign	0.220	Neutral	-2.214	Probably benign	0.19
	A116G	Tolerated	0.22	Possibly Damaging	0.900	Deleterious	-2.793	Probably benign	0.19
rs377556462	G117S	Deleterious	0.02	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-5.601	Probably damaging	0.78
rs1203000287	G117D	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.995	Deleterious	-6.371	Probably damaging	0.78
rs138711836	T118I	Tolerated	0.25	Benign	0.030	Deleterious	-4.270	Probably benign	0.19
rs1240577393	YT119C	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-8.445	Probably damaging	0.78
rs1985206141	V122L	Tolerated	0.23	Probably Damaging	0.995	Deleterious	-2.859	Probably damaging	0.78
rs1985206848	F124L	Deleterious	0.05	Probably Damaging	0.995	Deleterious	-4.595	Probably damaging	0.78
rs1985207234	R125W	Deleterious	0.02	Benign	0.028	Deleterious	-4.620	Probably benign	0.02

rs767136065	R125Q	Tolerated	0.75	Benign	0.023	Neutral	-0.051	Probably benign	0.02
rs750090514	K126T	Tolerated	0.70	Possibly Damaging	0.849	Deleterious	-4.997	Probably benign	0.27
rs779570157	G127R	Tolerated	0.08	Possibly Damaging	0.934	Deleterious	-4.485	Probably damaging	0.78
	G127W	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-5.260	Probably damaging	0.78
rs755486043	G127E	Tolerated	0.48	Benign	0.056	Deleterious	-4.453	Probably damaging	0.78
rs748524423	S128I	Tolerated	0.26	Benign	0.051	Deleterious	-3.233	Probably benign	0.02
rs772467858	P129S	Tolerated	0.57	Benign	0.015	Deleterious	-3.234	Probably benign	0.02
rs747269909	D130N	Tolerated	0.46	Benign	0.002	Neutral	-1.308	Probably benign	0.02
rs771231945	D130A	Tolerated	0.71	Benign	0.002	Neutral	-1.165	Probably benign	0.02
	D130V	Tolerated	0.27	Benign	0.003	Neutral	-2.131	Probably benign	0.02
rs201761690	D131N	Tolerated	0.27	Benign	0.161	Neutral	-1.174	Probably damaging	0.78
rs115287948	V132M	Tolerated	0.66	Possibly Damaging	0.607	Neutral	-1.415	Probably benign	0.02
	V132L	Tolerated	0.70	Benign	0.061	Neutral	-1.681	Probably benign	0.02
rs114499682	V132A	Tolerated	0.74	Possibly Damaging	0.926	Neutral	-2.039	Probably benign	0.02
rs1555771059	E133K	Tolerated	0.11	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-3.472	Probably benign	0.19
rs1985215130	F134C	Tolerated	0.08	Probably Damaging	0.997	Deleterious	-4.346	Probably benign	0.02
rs1237114618	K135E	Tolerated	0.06	Benign	0.191	Deleterious	-2.610	Probably benign	0.02
rs750177982	A138S	Tolerated	0.38	Benign	0.000	Neutral	0.015	Probably benign	0.02

	A138P	Tolerated	0.44	Benign	0.000	Neutral	2.703	Probably benign	0.02
rs2123098615	A138V	Tolerated	0.15	Benign	0.387	Neutral	-1.709	Probably benign	0.02
rs755783426	T140S	Tolerated	0.23	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-3.719	Probably damaging	0.78
rs371173447	E141D	Tolerated	0.59	Benign	0.074	Neutral	-1.720	Probably benign	0.02
rs1271295016	L142M	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.950	Neutral	-0.833	Probably damaging	0.78
rs1271295016	L142M	Tolerated	0.09	Possibly Damaging	0.950	Neutral	-0.833	Probably damaging	0.78
rs754503197	R145C	Tolerated	0.18	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.142	Probably benign	0.02
rs779342446	R145H	Tolerated	0.55	Benign	0.087	Neutral	-0.659	Probably benign	0.02
rs561231326	A146T	Deleterious	0.04	Possibly Damaging	0.672	Deleterious	-3.669	Probably benign	0.02
rs1398411571	A146V	Tolerated	0.27	Benign	0.390	Deleterious	-3.683	Probably benign	0.02
rs1389441258	K147T	Tolerated	0.50	Probably Damaging	0.977	Deleterious	-5.333	Probably benign	0.02
rs1600434224	K147N	Tolerated	0.23	Possibly Damaging	0.938	Deleterious	-4.437	Probably benign	0.02
rs1985640343	P148S	Tolerated	0.05	Possibly Damaging	0.951	Deleterious	-7.210	Probably benign	0.02
rs1328169498	S149C	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.993	Deleterious	-4.443	Probably benign	0.02
rs143335460	V152L	Tolerated	0.69	Benign	0.015	Neutral	-1.792	Probably benign	0.02
	V152M	Tolerated	0.23	Benign	0.400	Neutral	-1.416	Probably benign	0.02
rs370744062	S154L	Tolerated	0.11	Benign	0.163	Deleterious	-3.381	Probably benign	0.02
rs1985641292	P156L	Tolerated	0.70	Possibly Damaging	0.912	Deleterious	-8.677	Probably benign	0.02

rs532628857	A157E	Tolerated	0.87	Possibly Damaging	0.834	Neutral	-2.152	Probably benign	0.02
rs148378409	A158V	Tolerated	0.33	Benign	0.016	Neutral	-1.758	Probably benign	0.02
rs1024315516	A160S	Tolerated	0.34	Benign	0.008	Neutral	-1.664	Probably benign	0.02
rs141549443	A160V	Tolerated	0.36	Benign	0.015	Neutral	-1.680	Probably benign	0.02
rs1985644043	P162L	Deleterious	0.02	Possibly Damaging	0.783	Deleterious	-6.658	Probably benign	0.02
rs202077577	Q163E	Tolerated	1	Benign	0.003	Neutral	-1.043	Probably benign	0.02
rs970024482	T165A	Tolerated	0.71	Possibly Damaging	0.913	Deleterious	-3.399	Probably benign	0.02
rs1170772172	F168L	Tolerated	1	Possibly Damaging	0.921	Deleterious	-5.100	Probably benign	0.02
rs746107736	T169S	Tolerated	0.61	Possibly Damaging	0.980	Deleterious	-3.265	Probably benign	0.02
rs769868568	T169I	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.995	Deleterious	-5.102	Probably benign	0.02
rs749303552	E171K	Tolerated	1	Benign	0.003	Neutral	-0.386	Probably benign	0.02
rs1238711335	S172C	Deleterious	0.04	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-4.280	Probably benign	0.02
rs1985646473	H173R	Tolerated	0.36	Benign	0.055	Deleterious	-5.821	Probably benign	0.02
rs139476824	G174S	Deleterious	0.04	Probably Damaging	0.996	Deleterious	-4.623	Probably benign	0.02
	G174C	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-7.396	Probably benign	0.02
rs1380729558	S176L	Tolerated	0.29	Possibly Damaging	0.843	Deleterious	-4.648	Probably benign	0.02
rs770721545	R178G	Tolerated	0.12	Probably Damaging	0.991	Deleterious	-5.430	Probably benign	0.02
rs1296642085	R178T	Tolerated	0.17	Probably Damaging	0.987	Deleterious	-4.602	Probably benign	0.02

rs913702063	I180V	Deleterious	0.00	Benign	0.331	Neutral	-0.777	Probably benign	0.02
rs1225714969	T181N	Tolerated	0.15	Possibly Damaging	0.647	Deleterious	-2.914	Probably benign	0.02
rs1344297150	L182V	Deleterious	0.04	Probably Damaging	0.995	Neutral	-2.399	Probably benign	0.02
rs1323601039	K183Q	Tolerated	0.10	Probably Damaging	0.989	Deleterious	-3.107	Probably benign	0.02
rs776219453	K183R	Tolerated	0.52	Benign	0.021	Neutral	-1.677	Probably benign	0.02
rs764778039	F185L	Tolerated	0.32	Possibly Damaging	0.530	Deleterious	-4.634	Probably benign	0.02
rs752293944	K186R	Tolerated	0.21	Possibly Damaging	0.587	Deleterious	-2.625	Probably benign	0.02
rs1157839332	G188R	Tolerated	0.19	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-6.230	Probably benign	0.02
	G188W	Deleterious	0.01	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-6.712	Probably benign	0.02
rs200439865	G188E	Tolerated	0.11	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-6.363	Probably benign	0.02
	G188V	Tolerated	0.11	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-7.424	Probably benign	0.02
rs764759187	N189Y	Tolerated	0.05	Probably Damaging	0.994	Deleterious	-6.128	Probably benign	0.02
	N189H	Tolerated	0.11	Benign	0.383	Deleterious	-3.660	Probably benign	0.02
rs1263418811	N189S	Tolerated	0.16	Probably Damaging	0.964	Deleterious	-3.778	Probably benign	0.02
rs142746467	E190D	Tolerated	0.05	Possibly Damaging	0.906	Neutral	-2.392	Probably benign	0.02
rs752127082	S192V	Tolerated	0.35	Possibly Damaging	0.786	Deleterious	-2.859	Probably benign	0.02
rs757772647	F194L	Tolerated	0.86	Benign	0.006	Neutral	-0.578	Probably benign	0.02
rs1985651858	Q195H	Deleterious	0.04	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-4.087	Probably benign	0.02

rs768027007	T196S	Tolerated	0.32	Probably Damaging	0.991	Deleterious	-3.310	Probably benign	0.02
rs1985652490	N197S	Tolerated	0.82	Benign	0.007	Neutral	-0.281	Probably benign	0.02
	N197K	Tolerated	1	Benign	0.122	Neutral	-1.121	Probably benign	0.02
rs191126675	V198L	Tolerated	0.24	Possibly Damaging	0.992	Neutral	-2.480	Probably benign	0.02
	V198M	Tolerated	0.06	Probably Damaging	0.998	Neutral	-2.467	Probably benign	0.02
rs947569263	D199N	Tolerated	0.43	Benign	0.009	Neutral	-2.242	Probably benign	0.02
rs749450960	P200S	Tolerated	0.34	Probably Damaging	0.967	Deleterious	-6.310	Probably benign	0.02
rs115894672	V201I	Tolerated	0.21	Benign	0.001	Neutral	-0.740	Probably benign	0.02
rs746950408	V201A	Tolerated	0.77	Benign	0.005	Neutral	-0.931	Probably benign	0.02
rs1177898369	E203D	Tolerated	0.53	Benign	0.001	Neutral	-0.026	Probably benign	0.02
rs1568505952	S204G	Tolerated	0.61	Benign	0.090	Neutral	-2.454	Probably benign	0.02
	S204R	Tolerated	0.20	Probably Damaging	0.979	Deleterious	-2.800	Probably benign	0.02
rs556014813	V205M	Tolerated	0.09	Probably Damaging	0.992	Neutral	-1.889	Probably benign	0.02
rs1437968385	Y207H	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-4.887	Probably benign	0.02
rs1600435061	Y207S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-8.796	Probably benign	0.02
	Y207C	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-8.796	Probably benign	0.02
rs888745506	S208N	Tolerated	0.41	Benign	0.000	Neutral	0.279	Probably benign	0.19
rs1225722948	I209M	Deleterious	0.01	Probably Damaging	1.000	Neutral	-2.133	Probably benign	0.19

rs774996103	H210R	Tolerated	0.53	Benign	0.000	Neutral	-0.117	Probably benign	0.02
rs1215901087	T212I	Tolerated	0.08	Benign	0.021	Deleterious	-4.964	Probably benign	0.02
rs188077907	A213S	Deleterious	0.03	Benign	0.334	Neutral	-1.093	Probably benign	0.02
	A213T	Tolerated	0.33	Benign	0.048	Neutral	0.573	Probably benign	0.02
rs2123148778	V215M	Tolerated	0.06	Probably Damaging	0.986	Neutral	-2.272	Probably benign	0.02
rs199532889	V216M	Tolerated	0.12	Benign	0.239	Neutral	-1.206	Probably benign	0.02
rs767886843	R219C	Deleterious	0.03	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.433	Probably benign	0.02
rs140075472	R219H	Tolerated	0.10	Benign	0.049	Neutral	-0.898	Probably benign	0.02
rs201193311	E220K	Tolerated	0.87	Benign	0.181	Neutral	-0.360	Probably benign	0.02
rs1985660873	E220G	Tolerated	0.39	Benign	0.005	Neutral	3.952	Probably benign	0.02
rs754015483	D221E	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.996	Deleterious	-3.776	Probably benign	0.02
rs143385810	V222I	Tolerated	0.73	Benign	0.015	Neutral	-0.625	Probably benign	0.19
	V222L	Tolerated	0.44	Benign	0.028	Neutral	-2.313	Probably benign	0.19
rs1322463841	Q225E	Tolerated	1	Possibly Damaging	0.627	Neutral	-2.127	Probably benign	0.19
rs1347077090	I227F	Tolerated	0.12	Probably Damaging	0.957	Deleterious	-3.557	Probably benign	0.02
rs1985663078	I227T	Tolerated	0.35	Possibly Damaging	0.621	Deleterious	-3.889	Probably benign	0.02
rs1985663722	E229Q	Tolerated	0.08	Possibly Damaging	0.802	Deleterious	-2.649	Probably benign	0.02
	E229K	Tolerated	0.11	Possibly Damaging	0.998	Deleterious	-3.654	Probably benign	0.02

rs200513155	V230M	Tolerated	0.06	Probably Damaging	0.990	Deleterious	-2.830	Probably benign	0.02
rs1985664496	A231V	Tolerated	0.08	Benign	0.061	Deleterious	-2.879	Probably benign	0.02
rs745737488	H232Y	Tolerated	0.06	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-5.764	Probably benign	0.02
rs199733185	V233I	Tolerated	0.52	Benign	0.008	Neutral	-0.568	Probably benign	0.02
rs748980816	T234S	Tolerated	0.49	Probably Damaging	0.985	Deleterious	-3.668	Probably benign	0.02
	T234I	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-5.648	Probably benign	0.02
rs761374773	P239S	Tolerated	0.12	Benign	0.194	Deleterious	-6.366	Probably benign	0.02
rs1600435474	P239L	Deleterious	0.01	Possibly Damaging	0.659	Deleterious	-8.111	Probably benign	0.02
rs369093228	R241H	Deleterious	0.04	Benign	0.263	Deleterious	-4.060	Probably benign	0.02
rs1985667237	T243A	Tolerated	0.14	Benign	0.270	Deleterious	-3.863	Probably benign	0.27
rs1358873982	A244G	Tolerated	0.30	Probably Damaging	0.990	Deleterious	-3.460	Probably benign	0.02
rs761181759	N245D	Tolerated	0.41	Probably Damaging	0.997	Deleterious	-4.342	Probably benign	0.02
	N245H	Deleterious	0.15	Possibly Damaging	0.783	Deleterious	-3.624	Probably benign	0.02
rs1985668402	S247F	Deleterious	0.03	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-5.531	Probably benign	0.02
rs140418541	T249A	Tolerated	1	Benign	0.001	Neutral	-1.260	Probably benign	0.02
rs373611629	I250V	Tolerated	0.25	Benign	0.378	Neutral	-0.944	Probably benign	0.02
rs377448893	R251Q	Tolerated	0.27	Possibly Damaging	0.640	Deleterious	-2.866	Probably benign	0.02
rs751609627	P253T	Tolerated	0.79	Benign	0.041	Deleterious	-5.482	Probably benign	0.02

rs1331379264	P253L	Deleterious	0.04	Benign	0.074	Deleterious	-6.736	Probably benign	0.02
	P253Q	Tolerated	0.06	Probably Damaging	0.967	Deleterious	-5.787	Probably benign	0.02
rs1270564763	T255A	Tolerated	0.06	Possibly Damaging	0.886	Deleterious	-3.898	Probably benign	0.02
	T255S	Tolerated	0.35	Benign	0.326	Deleterious	-2.816	Probably benign	0.02
rs1306879912	T255I	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.928	Deleterious	-4.877	Probably benign	0.02
rs1428530571	Q261P	Tolerated	0.18	Probably Damaging	0.995	Deleterious	-4.093	Probably benign	0.02
rs754806675	V263M	Tolerated	0.34	Benign	0.003	Neutral	0.248	Probably benign	0.02
rs1237129974	V263G	Tolerated	0.33	Benign	0.377	Deleterious	-3.082	Probably benign	0.02
rs1475834892	N267D	Tolerated	0.50	Benign	0.008	Neutral	-2.234	Probably benign	0.02
	N267H	Deleterious	0.04	Possibly Damaging	0.946	Deleterious	-3.331	Probably benign	0.2
rs1188686874	Q268H	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.987	Deleterious	-3.900	Probably benign	0.02
rs1985712620	V269E	Deleterious	0.01	Benign	0.032	Deleterious	-4.958	Probably benign	0.02
rs1417859969	N270S	Deleterious	0.01	Possibly Damaging	0.747	Deleterious	-3.821	Probably benign	0.02
rs1465413794	V271A	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.985	Deleterious	-3.398	Probably benign	0.02
rs1985713633	T272I	Tolerated	0.07	Benign	0.100	Deleterious	-4.747	Probably benign	0.02
rs2123155966	Q274H	Deleterious	0.03	Benign	0.007	Deleterious	-2.531	Probably benign	0.02
rs778793021	V275L	Tolerated	0.23	Possibly Damaging	0.587	Deleterious	-2.618	Probably benign	0.19
rs771711753	K277R	Tolerated	0.56	Benign	0.012	Neutral	-1.616	Probably benign	0.02

rs777166825	Q281R	Tolerated	1	Benign	0.002	Neutral	-0.919	Probably benign	0.02
rs1432410417	R282S	Tolerated	0.64	Benign	0.080	Neutral	-0.541	Probably benign	0.02
rs1985715656	T286A	Tolerated	0.44	Possibly Damaging	0.514	Deleterious	-3.522	Probably benign	0.02
rs746503962	T286S	Tolerated	0.26	Benign	0.267	Deleterious	-2.611	Probably benign	0.02
rs370831282	G291E	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.865	Deleterious	-6.827	Probably benign	0.02
rs151006495	V293M	Tolerated	0.30	Benign	0.330	Neutral	-1.228	Probably benign	0.02
rs764356789	V293E	Tolerated	0.09	Possibly Damaging	0.946	Deleterious	-3.980	Probably benign	0.02
rs2422665	R295W	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.841	Deleterious	-6.411	Probably benign	0.02
rs753839133	R295Q	Tolerated	0.11	Probably Damaging	0.973	Neutral	-2.228	Probably benign	0.02
rs141989867	T296A	Tolerated	0.08	Possibly Damaging	0.586	Deleterious	-3.175	Probably benign	0.02
rs558867758	T296K	Tolerated	0.14	Benign	0.329	Deleterious	-3.316	Probably benign	0.02
	T296R	Tolerated	0.18	Possibly Damaging	0.567	Deleterious	-3.488	Probably benign	0.02
	T296I	Deleterious	0.02	Benign	0.329	Deleterious	-3.544	Probably benign	0.02
rs1021538813	T298M	Tolerated	0.10	Probably Damaging	0.998	Deleterious	-2.505	Probably benign	0.02
rs1985720111	A299V	Tolerated	0.58	Benign	0.146	Deleterious	-2.563	Probably benign	0.02
rs1985720597	S300L	Tolerated	0.10	Benign	0.005	Deleterious	-3.707	Probably benign	0.02
rs777448693	T301S	Tolerated	0.77	Benign	0.018	Neutral	-1.153	Probably benign	0.02
	T301A	Tolerated	0.63	Benign	0.002	Neutral	-2.331	Probably benign	0.02

rs1403539600	T301I	Tolerated	0.43	Benign	0.018	Deleterious	-2.553	Probably benign	0.02
rs2422666	V302I	Tolerated	0.16	Benign	0.002	Neutral	0.254	Probably benign	0.02
	V302L	Tolerated	1	Benign	0.000	Neutral	1.150	Probably benign	0.02
rs746410414	T303I	Tolerated	0.35	Benign	0.009	Neutral	-1.161	Probably benign	0.02
rs2422667	E304D	Tolerated	0.64	Benign	0.027	Neutral	-2.388	Probably benign	0.02
rs1232487890	N305S	Tolerated	0.12	Probably Damaging	0.997	Deleterious	-4.349	Probably benign	0.02
rs1032208389	D307G	Tolerated	0.05	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-6.508	Probably benign	0.02
rs1985722964	G308S	Tolerated	0.34	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-5.779	Probably benign	0.02
rs1985723156	T309A	Deleterious	0.05	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-4.600	Probably benign	0.02
rs368100826	Y310H	Tolerated	0.10	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-4.413	Probably benign	0.02
rs768829349	N311T	Deleterious	0.01	Benign	0.075	Deleterious	-3.618	Probably benign	0.02
	N311S	Deleterious	0.03	Benign	0.011	Neutral	-2.402	Probably benign	0.02
rs761882921	W312R	Tolerated	0.13	Possibly Damaging	0.574	Deleterious	-6.138	Probably benign	0.02
rs1252632302	M313L	Tolerated	1	Benign	0.003	Neutral	-0.595	Probably benign	0.02
rs976892281	M313I	Tolerated	0.36	Benign	0.000	Neutral	-0.682	Probably benign	0.02
rs767709533	S314R	Deleterious	0.01	Possibly Damaging	0.691	Deleterious	-4.054	Probably benign	0.02
rs1985725165	V320A	Tolerated	0.30	Benign	0.005	Neutral	0.922	Probably benign	0.02
rs370533198	R324K	Deleterious	0.01	Benign	0.333	Neutral	-1.339	Probably benign	0.02

rs199583931	K328R	Tolerated	0.11	Benign	0.013	Neutral	-0.870	Probably benign	0.02
rs1985727379	L329V	Tolerated	0.08	Benign	0.014	Neutral	-1.792	Probably benign	0.02
rs763740975	T330P	Deleterious	0.01	Possibly Damaging	0.819	Deleterious	-5.279	Probably benign	0.02
rs1985728455	T330I	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.987	Deleterious	-5.334	Probably benign	0.02
rs756864389	Q332R	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.614	Deleterious	-2.927	Probably benign	0.02
rs1568507131	Q332H	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.996	Deleterious	-3.796	Probably benign	0.02
rs1156236080	V333L	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-2.889	Probably benign	0.02
	V333M	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.889	Probably benign	0.02
rs756656814	G337R	Tolerated	0.06	Probably Damaging	0.983	Deleterious	-5.539	Probably benign	0.02
rs1363533702	Q338K	Tolerated	0.29	Possibly Damaging	0.546	Deleterious	-3.433	Probably benign	0.02
rs1329535913	P339A	Tolerated	0.41	Benign	0.227	Deleterious	-4.370	Probably benign	0.02
rs1433660920	A340V	Deleterious	0.01	Possibly Damaging	0.804	Neutral	-2.112	Probably benign	0.02
rs1017124411	V341F	Tolerated	0.05	Probably Damaging	0.969	Deleterious	-3.915	Probably benign	0.02
rs200179222	S342T	Tolerated	0.54	Benign	0.000	Neutral	1.244	Probably benign	0.02
rs1158059336	S344N	Tolerated	1	Benign	0.000	Neutral	0.739	Probably benign	0.02
rs1307115722	D346N	Tolerated	0.00	Benign	0.003	Neutral	0.575	Probably benign	0.02
rs1600437796	D346A	Tolerated	0.55	Benign	0.000	Neutral	1.514	Probably benign	0.02
rs773473733	V349I	Tolerated	0.71	Benign	0.017	Neutral	-0.414	Probably benign	0.02

	V349F	Tolerated	0.09	Benign	0.010	Neutral	-1.965	Probably benign	0.02
rs1600437854	S350A	Tolerated	0.62	Benign	0.038	Neutral	-1.634	Probably benign	0.02
rs1251879296	H352Y	Tolerated	0.11	Probably Damaging	0.996	Deleterious	-2.596	Probably benign	0.02
rs1440005516	H352P	Tolerated	0.27	Benign	0.002	Neutral	-1.751	Probably benign	0.02
rs769916724	H352Q	Tolerated	0.25	Benign	0.040	Deleterious	-2.545	Probably benign	0.02
rs138876160	P353L	Tolerated	0.07	Benign	0.003	Neutral	-1.533	Probably benign	0.02
rs751263972	K354E	Tolerated	0.12	Benign	0.196	Neutral	-2.491	Probably benign	0.02
rs371795489	K354N	Tolerated	0.13	Probably Damaging	0.985	Deleterious	-3.343	Probably benign	0.02
rs1331716018	Q356E	Tolerated	0.32	Benign	0.004	Neutral	-1.636	Probably benign	0.02
rs1600437937	Q356R	Tolerated	0.32	Benign	0.339	Deleterious	-2.525	Probably benign	0.02
rs1200233096	G357S	Tolerated	0.14	Benign	0.021	Neutral	-1.665	Probably benign	0.02
rs74625621	T360P	Tolerated	0.12	Benign	0.009	Neutral	-2.014	Probably benign	0.02
rs981667353	A361T	Tolerated	0.65	Benign	0.024	Neutral	0.955	Probably benign	0.02
	A361S	Tolerated	0.49	Benign	0.004	Neutral	0.258	Probably benign	0.02
rs755396026	A362T	Tolerated	0.06	Benign	0.148	Neutral	0.017	Probably benign	0.02
rs1324824296	E363A	Tolerated	0.22	Benign	0.017	Neutral	-1.039	Probably benign	0.02
rs1018011271	N364S	Tolerated	0.83	Benign	0.003	Neutral	-0.226	Probably benign	0.02
rs1410245745	E369G	Tolerated	0.46	Benign	0.000	Neutral	-0.637	Probably benign	0.02

	E369D	Tolerated	1	Benign	0.042	Neutral	-0.436	Probably benign	0.02
rs200858478	R370W	Tolerated	0.19	Benign	0.000	Neutral	0.807	Probably benign	0.02
rs778218860	R370Q	Tolerated	0.49	Benign	0.005	Neutral	0.419	Probably benign	0.02
rs771010369	N371T	Tolerated	0.16	Possibly Damaging	0.666	Neutral	-0.563	Probably benign	0.02
rs181742590	I372F	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.981	Neutral	-1.761	Probably benign	0.02
rs368720222	I374M	Deleterious	0.03	Probably Damaging	0.999	Neutral	-0.979	Probably benign	0.02
rs1985884548	V378M	Tolerated	0.10	Probably Damaging	1.000	Neutral	-0.769	Probably benign	0.02
rs12624995	V379G	Tolerated	0.25	Probably Damaging	0.973	Neutral	-1.012	Probably benign	0.02
rs1376041755	L382S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.660	Probably benign	0.02
rs1170284788	A385V	Tolerated	1	Benign	0.005	Neutral	0.053	Probably benign	0.02
rs112407891	A389P	Tolerated	0.05	Probably Damaging	0.993	Deleterious	-2.616	Probably benign	0.02
	A389T	Deleterious	0.04	Probably Damaging	0.986	Neutral	-1.311	Probably benign	0.02
rs748023319	A389V	Deleterious	0.04	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.228	Probably benign	0.02
rs146048438	A390S	Tolerated	1	Possibly Damaging	0.908	Neutral	-0.914	Probably benign	0.02
	A390T	Tolerated	0.30	Benign	0.379	Neutral	-0.797	Probably benign	0.02
rs765921966	L393F	Deleterious	0.03	Benign	0.289	Neutral	-1.640	Probably benign	0.02
rs140079423	V394I	Tolerated	0.12	Benign	0.297	Neutral	0.401	Probably benign	0.02
rs1487072320	V394A	Deleterious	0.03	Benign	0.130	Neutral	-1.196	Probably benign	0.02

rs1985888510	R395Q	Tolerated	0.12	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.613	Probably benign	0.02
rs1269287905	I396M	Deleterious	0.02	Possibly Damaging	0.883	Neutral	-0.369	Probably benign	0.02
rs763605516	A401V	Deleterious	0.02	Possibly Damaging	0.908	Neutral	-1.564	Probably benign	0.02
rs1600449368	Q402E	Tolerated	0.19	Benign	0.031	Neutral	-0.174	Probably benign	0.02
rs1568510825	G403C	Tolerated	0.12	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.664	Probably benign	0.02
rs941843579	G403V	Tolerated	0.32	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.849	Probably benign	0.02
	G403D	Tolerated	0.21	Probably Damaging	1.000	Neutral	-2.183	Probably benign	0.02
rs1349834945	S404F	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.646	Probably benign	0.02
rs764665145	T405S	Tolerated	0.60	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.260	Probably benign	0.02
rs1374088454	S406F	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.685	Probably benign	0.02
rs1445393851	S407C	Deleterious	0.01	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.727	Probably benign	0.02
rs757552603	T408A	Deleterious	0.03	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.633	Probably benign	0.02
rs1986477749	H411Q	Tolerated	0.08	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-2.616	Probably benign	0.02
rs141454528	E414K	Tolerated	0.06	Benign	0.257	Neutral	-1.303	Probably benign	0.02
rs1986478657	K415T	Tolerated	0.12	Probably Damaging	1.000	Neutral	-2.032	Probably benign	0.02
rs1401634189	A417T	Tolerated	0.30	Benign	0.208	Neutral	-0.945	Probably benign	0.02
rs1486310769	R418G	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-2.166	Probably benign	0.02
rs1986479173	R418S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.751	Probably benign	0.02

rs745645458	E419G	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.954	Neutral	-1.997	Probably benign	0.02
rs769637747	I420V	Tolerated	0.30	Benign	0.390	Neutral	-0.333	Probably benign	0.02
rs955216012	I420T	Tolerated	0.39	Benign	0.087	Neutral	-1.445	Probably benign	0.02
rs779843288	T421I	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.060	Probably benign	0.02
rs748895218	Q422R	Deleterious	0.00	Benign	0.004	Neutral	-1.371	Probably benign	0.02
rs768288574	Q422H	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.895	Neutral	-1.341	Probably benign	0.02
rs1986480703	D423L	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.014	Probably benign	0.02
rs1192857709	D423N	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.341	Probably benign	0.02
rs1210742811	T424I	Tolerated	0.45	Benign	0.000	Neutral	0.435	Probably benign	0.02
	T424R	Tolerated	0.15	Benign	0.327	Neutral	-0.659	Probably benign	0.02
rs1568516838	N425D	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.552	Probably benign	0.02
rs1450343462	N425S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.541	Probably benign	0.02
rs1232996262	I427T	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.744	Probably benign	0.02
rs773754915	Y429H	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.775	Probably benign	0.02
rs1600468750	Y429C	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.873	Probably benign	0.02
rs1267575632	A430S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-0.961	Probably benign	0.02
rs747456966	D431V	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.718	Probably benign	0.02
rs1600468793	N433T	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-2.040	Probably benign	0.02

rs1986636091	P435L	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.855	Probably benign	0.02
rs1388528170	K436N	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.269	Probably benign	0.02
rs1986636793	G437R	Tolerated	0.17	Benign	0.028	Neutral	-1.412	Probably benign	0.02
rs1472583308	G437E	Tolerated	1	Benign	0.051	Neutral	-0.613	Probably benign	0.02
rs1986637462	K438E	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.952	Neutral	-1.366	Probably benign	0.02
rs887974925	K438M	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-2.149	Probably benign	0.02
rs56370008	K439E	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.343	Probably benign	0.02
rs1329429265	K439N	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.680	Probably benign	0.02
rs1377814553	P440A	Tolerated	0.10	Benign	0.012	Neutral	-1.552	Probably benign	0.02
	P440S	Tolerated	0.43	Benign	0.051	Neutral	-1.317	Probably benign	0.02
	P440T	Tolerated	0.06	Possibly Damaging	0.666	Neutral	-1.702	Probably benign	0.02
rs1449083414	P442S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-2.397	Probably benign	0.02
rs759805287	A444S	Tolerated	0.06	Probably Damaging	0.991	Neutral	-0.877	Probably benign	0.02
rs1376362519	A444D	Deleterious	0.01	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.666	Probably benign	0.02
rs1246015069	A445V	Tolerated	0.19	Probably Damaging	0.978	Neutral	-0.503	Probably benign	0.02
rs1409390586	P447S	Deleterious	0.00	Benign	0.208	Neutral	-0.931	Probably benign	0.02
rs1329853718	P447L	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.986	Neutral	-1.903	Probably benign	0.02
rs763076272	N448D	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.680	Probably benign	0.02

rs1165275327	H450D	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-2.451	Probably benign	0.02
rs527874912	T451M	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.962	Probably benign	0.02
	T451K	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.945	Probably benign	0.02
rs1986642585	E452A	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.923	Probably benign	0.02
rs1986642835	A454T	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.160	Probably benign	0.02
rs766303171	A454V	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.326	Probably benign	0.02
rs753660710	S455G	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.997	Neutral	-1.271	Probably benign	0.02
rs1472334782	S459T	Tolerated	0.37	Benign	0.225	Neutral	-0.669	Probably benign	0.02
rs1168490568	P460L	Tolerated	0.18	Benign	0.010	Deleterious	-2.646	Probably benign	0.02
rs2122211774	Q461K	Tolerated	0.35	Benign	0.039	Neutral	-0.231	Probably benign	0.02
rs376299386	Q461R	Tolerated	0.26	Benign	0.086	Neutral	-0.452	Probably benign	0.02
rs1456779931	P462S	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.635	Neutral	-2.331	Probably benign	0.02
rs370724960	A463V	Tolerated	1	Benign	0.017	Neutral	-0.637	Probably benign	0.02
	A463G	Tolerated	0.31	Benign	0.008	Neutral	-0.682	Probably benign	0.02
rs377104734	S464L	Deleterious	0.02	Benign	0.002	Neutral	-0.616	Probably benign	0.02
rs769969115	D466N	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.993	Neutral	-1.558	Probably benign	0.02
rs1464969245	D466A	Deleterious	0.00	Benign	0.058	Neutral	-2.453	Probably benign	0.02
	D466G	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.908	Neutral	-2.221	Probably benign	0.02

rs1986649118	T467A	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.877	Neutral	-1.383	Probably benign	0.02
rs1320556144	T467I	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.981	Neutral	-1.625	Probably benign	0.02
	T467N	Deleterious	0.00	Benign	0.022	Neutral	-0.571	Probably benign	0.02
rs763022327	Y470S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.884	Probably benign	0.02
	Y470C	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.784	Probably benign	0.02
rs766385167	M475V	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.982	Neutral	-1.338	Probably benign	0.02
rs201731716	M475R	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.998	Neutral	-1.956	Probably benign	0.02
rs1600469441	H477P	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Deleterious	-3.316	Probably benign	0.02
rs1194044230	N479D	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.953	Neutral	-1.414	Probably benign	0.02
rs1600469466	N479T	Tolerated	0.06	Possibly Damaging	0.910	Neutral	-1.612	Probably benign	0.02
rs1425717852	R480W	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Deleterious	-2.620	Probably benign	0.02
rs566700469	R480Q	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.293	Probably benign	0.02
rs1600469494	T481P	Tolerated	0.09	Possibly Damaging	0.627	Neutral	-0.751	Probably benign	0.02
	T481A	Tolerated	1	Benign	0.000	Neutral	0.283	Probably benign	0.02
rs41278990	P482S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.272	Probably benign	0.02
rs764882188	K483T	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.998	Neutral	-1.571	Probably benign	0.02
rs1466608520	K483N	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.998	Neutral	-1.292	Probably benign	0.02
rs1400259645	P485S	Deleterious	0.00	Benign	0.016	Neutral	-1.302	Probably benign	0.02

rs555638361	P485L	Deleterious	0.00	Benign	0.021	Neutral	-2.230	Probably benign	0.02
rs751040166	A486T	Tolerated	0.40	Benign	0.087	Neutral	-0.385	Probably benign	0.02
	A486S	Tolerated	0.11	Possibly Damaging	0.780	Neutral	-0.546	Probably benign	0.02
rs781656196	A486V	Tolerated	0.07	Possibly Damaging	0.780	Neutral	-0.911	Probably benign	0.02
	A486D	Deleterious	0.02	Probably Damaging	0.961	Neutral	-1.320	Probably benign	0.02
rs746304594	P487A	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.997	Probably benign	0.02
	P487S	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.953	Probably benign	0.02
rs1986658035	E490V	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.993	Neutral	-2.341	Probably benign	0.02
rs367629199	S492L	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-2.023	Probably benign	0.02
rs1217108138	S492P	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.736	Probably benign	0.02
rs761977699	S492V	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-2.012	Probably benign	0.02
rs776719258	S494P	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.714	Probably benign	0.02
	S494A	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.994	Neutral	-0.984	Probably benign	0.02
rs376079666	S494L	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-2.045	Probably benign	0.02
rs1986660445	Y496H	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.658	Probably benign	0.02
rs189066894	A497T	Deleterious	0.00	Probably Damaging	1.000	Neutral	-1.382	Probably benign	0.02
rs762714208	S498N	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.006	Probably benign	0.02
	S498T	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.997	Neutral	-1.017	Probably benign	0.02

rs368388982	V499I	Deleterious	0.00	Benign	0.095	Neutral	-0.358	Probably benign	0.02
rs372228659	V499A	Deleterious	0.00	Possibly Damaging	0.856	Neutral	-1.349	Probably benign	0.02
rs1986661646	V501I	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-0.309	Probably benign	0.02
	V501L	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-0.973	Probably benign	0.02
rs2122213130	P502T	Tolerated	0.19	Benign	0.026	Neutral	-0.185	Probably benign	0.02
rs147758372	P502L	Tolerated	0.13	Benign	0.000	Neutral	-0.679	Probably benign	0.02
rs553964074	K504N	Deleterious	0.00	Probably Damaging	0.999	Neutral	-1.602	Probably benign	0.02

DbSNPrs# cluster id	Amino Acid	SIFT PREDICTION	SIFT SCORE	POLYPHEN PREDICTION	POLYPHEN SCORE	Provean Prediction	PROVEAN SCORE	PANTHER PREDICTION	PDEL
<u>rs1591683472</u>	V2G	Deleterious	0,00	Benign	0.388	Neutral	0,896	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555147752</u>	W4C	Deleterious	0,00	Benign	0.388	Deleterious	-10,437	Probably damaging	0,85
<u>rs1179133485</u>	R7G	Tolerated	0,82	Probably damaging	1.000	Neutral	-0,854	Possibly damaging	0,5
<u>rs769682837</u>	R7Q	Tolerated	0,20	Possibly damaging	0.908	Neutral	0,429	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555147756</u>	L12R	Deleterious	0,10	Possibly damaging	0.735	Deleterious	-3,061	Probably damaging	0,57
<u>rs782158849</u>	E15K	Deleterious	0,00	Probably damaging	0.735	Deleterious	-3,230	Probably damaging	0,85
<u>rs1945927243</u>	E15G	Deleterious	0,00	Probably damaging	0.998	Deleterious	-5,653	Probably damaging	0,85

<u>rs1945927243</u>	E15V	Deleterious	0,00	Probably damaging	1.000	Deleterious	-5,653	Probably damaging	0,85
<u>rs782702822</u>	T16N	Tolerated	1	Benign	0.000	Neutral	0,139	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555147762</u>	L17V	Tolerated	0,00	Possibly damaging	0.686	Neutral	-1,347	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555147765</u>	K19E	Tolerated	0,19	Possibly damaging	0.769	Neutral	-1,409	Probably damaging	0,57
<u>rs377003393</u>	G20C	Tolerated	0,09	Possibly damaging	0.828	Neutral	-0,833	Possibly damaging	0,5
<u>rs11547853</u>	L28P	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,647	Probably damaging	0,85
<u>rs1945928168</u>	R30Q	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,297	Probably damaging	0,85
<u>rs782523221</u>	R33C	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,998	Deleterious	-3,730	Possibly damaging	0,5
<u>rs369614203</u>	R33H	Deleterious	0,01	Benign	0,009	Neutral	-1,914	Possibly damaging	0,5
<u>rs369614203</u>	R33L	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,455	Deleterious	-3,077	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555147772</u>	K34Q	Deleterious	0,02	Benign	0,201	Neutral	-0,491	Probably damaging	0,57
<u>rs782452891</u>	D38A	Tolerated	0,19	Probably damaging	0,965	Deleterious	-5,799	Probably Damaging	0,85
<u>rs782042492</u>	S40T	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	2,437	Probably damaging	0,57
<u>rs267603654</u>	S42F	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,971	Probably damaging	0,85
<u>rs377254990</u>	V43I	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,897	Neutral	-0,824	Probably damaging	0,85
<u>rs1555147854</u>	V45M	Tolerated	0,11	Possibly damaging	0,942	Neutral	1,120	Probably damaging	0,57
<u>rs782712760</u>	G46W	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,658	Deleterious	-4,002	Possibly damaging	0,5
<u>rs781820797</u>	D47N	Tolerated	0,01	Benign	0,011	Neutral	-0,204	Probably damaging	0,57

<u>rs370939978</u>	R53W	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,866	Deleterious	-4,948	Probably damaging	0,57
<u>rs1555147857</u>	R53Q	Tolerated	0,05	Probably damaging	0,999	Neutral	-1,463	Probably damaging	0,57
<u>rs1762846715</u>	I54N	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,140	Probably damaging	0,85
<u>rs782618719</u>	D59E	Deleterious	0,02	Benign	0,147	Deleterious	-2,585	Probably damaging	0,85
<u>rs782531361</u>	A70E	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,999	Deleterious	-4,364	Probably damaging	0,85
<u>rs782204971</u>	T73A	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	1,459	Possibly damaging	0,5
<u>rs782204971</u>	T73S	Tolerated	0,53	Benign	0,000	Neutral	1,455	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945936198</u>	T73R	Deleterious	0,02	Benign	0,354	Neutral	-1,524	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945936395</u>	Y78H	Tolerated	0,19	Benign	0,156	Deleterious	-3,280	Probably damaging	0,85
<u>rs782242482</u>	T80A	Tolerated	0,22	Benign	0,388	Neutral	-2,008	Probably damaging	0,57
<u>rs782393921</u>	Q83R	Tolerated	0,17	Benign	0,000	Neutral	-1,591	Possibly damaging	0,5
<u>rs1770986939</u>	G84D	Deleterious	0,02	Benign	0,088	Deleterious	-4,309	Probably damaging	0,74
<u>rs1048597</u>	L86V	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,942	Neutral	-2,418	Probably damaging	0,85
<u>rs782163170</u>	R89C	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,633	Possibly damaging	0,5
<u>rs782308449</u>	R89H	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,941	Deleterious	-2,912	Possibly damaging	0,5
<u>rs782302155</u>	D90N	Tolerated	1	Benign	0,003	Neutral	2,939	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555147881</u>	G91D	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,998	Deleterious	-5,978	Probably damaging	0,85
<u>rs2138260633</u>	T92S	Tolerated	0,67	Benign	0,023	Neutral	0,358	Possibly damaging	0,5

<u>rs1342222997</u>	I93V	Tolerated	0,21	Benign	0,003	Neutral	0,103	Possibly damaging	0,5
<u>rs1028611737</u>	P99A	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,998	Deleterious	-6,867	Probably damaging	0,85
<u>rs1555147885</u>	P99L	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-8,594	Probably damaging	0,85
<u>rs1555147887</u>	C102S	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,804	Deleterious	-6,277	Probably damaging	0,85
<u>rs1945938025</u>	D104N	Deleterious	0,02	Probably damaging	0,995	Deleterious	-4,431	Probably damaging	0,85
<u>rs1855030043</u>	D104V	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,961	Deleterious	-7,511	Probably damaging	0,85
<u>rs782804780</u>	S107N	Deleterious	0,00	Benign	0,00	Neutral	-1,338	Possibly damaging	0,5
<u>rs1189982819</u>	M115T	Deleterious	0,00	Benign	0,024	Neutral	-2,358	Probably benign	0,27
<u>rs782645298</u>	G118R	Deleterious	0,49	Benign	0,000	Neutral	3,518	Probably benign	0,27
<u>rs1555148312</u>	T122A	Deleterious	0,02	Benign	0,000	Neutral	-0,386	Possibly damaging	0,5
<u>rs201550362</u>	T122M	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,593	Neutral	-0,550	Possibly damaging	0,5
<u>rs782364925</u>	K127R	Tolerated	0,43	Benign	0,005	Neutral	-1,275	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148318</u>	G128S	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,984	Deleterious	-4,778	Possibly damaging	0,5
<u>rs782797143</u>	T132M	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,329	Neutral	-2,348	Probably damaging	0,57
<u>rs782054048</u>	V135G	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,574	Probably damaging	0,85
<u>rs782710028</u>	R136C	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-7,514	Probably damaging	0,85
<u>rs1228369426</u>	R136H	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,696	Probably damaging	0,85
<u>rs1945997072</u>	S138R	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,696	Probably damaging	0,85

<u>rs781818617</u>	L139P	Deleterious	0,05	Probably damaging	1,000	Neutral	-0,384	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945997384</u>	F145V	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,999	Deleterious	-5,974	Probably damaging	0,74
<u>rs1048598</u>	V146E	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,356	Probably damaging	0,85
<u>rs1945997917</u>	V149G	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,999	Deleterious	-6,261	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945998123</u>	S151N	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	-0,844	Possibly damaging	0,5
<u>rs782775329</u>	Q153R	Tolerated	0,06	Benign	0,111	Neutral	-1,122	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945998479</u>	P154S	Tolerated	0,56	Benign	0,069	Neutral	0,063	Possibly damaging	0,5
<u>rs781874476</u>	P154H	Tolerated	0,09	Benign	0,234	Neutral	-0,490	Possibly damaging	0,5
<u>rs782700653</u>	G157D	Tolerated	0,05	Benign	0,039	Neutral	0,385	Possibly damaging	0,5
<u>rs782700653</u>	G157V	Deleterious	0,02	Benign	0,003	Neutral	-0,765	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945998811</u>	P158T	Tolerated	0,10	Benign	0,000	Neutral	0,418	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945998811</u>	P158S	Tolerated	0,26	Benign	0,000	Neutral	0,669	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945999071</u>	G159C	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,984	Neutral	-1,218	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945999159</u>	G159V	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,661	Neutral	-1,316	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148329</u>	P161S	Tolerated	0,71	Benign	0,098	Neutral	-0,217	Possibly damaging	0,5
<u>rs373750986</u>	P161R	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,463	Neutral	0,521	Possibly damaging	0,5
<u>rs373750986</u>	P161L	Deleterious	0,01	Benign	0,283	Neutral	-1,220	Possibly damaging	0,5
<u>rs1945999616</u>	L162P	Tolerated	0,21	Possibly damaging	0,790	Neutral	0,574	Possibly damaging	0,5

<u>rs782394570</u>	R163G	Deleterious	0,01	Benign	0,105	Deleterious	-4,300	Probably benign	0,27
<u>rs369530834</u>	R163K	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	-0,119	Probably benign	0,27
<u>rs1945999820</u>	T165N	Deleterious	0,01	Probably damaging	0,990	Deleterious	-3,879	Probably damaging	0,57
<u>rs1555148338</u>	H166Y	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,535	Probably damaging	0,85
<u>rs782299688</u>	M170T	Tolerated	0,07	Benign	0,236	Neutral	-0,367	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148341</u>	C171Y	Deleterious	0,04	Benign	0,037	Deleterious	-2,932	Probably damaging	0,85
<u>rs781941174</u>	E172K	Deleterious	0,01	Benign	0,056	Neutral	-0,242	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148370</u>	G173S	Tolerated	0,14	Benign	0,000	Neutral	0,545	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148372</u>	G174R	Tolerated	0,30	Possibly damaging	0,492	Deleterious	-3,344	Possibly damaging	0,5
<u>rs781988918</u>	R175C	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,230	Possibly damaging	0,5
<u>rs1281119726</u>	R175H	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,700	Neutral	-2,377	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946003345</u>	V178M	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,813	Neutral	-2,310	Possibly damaging	0,5
<u>rs2138268895</u>	G180V	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-7,825	Probably damaging	0,85
<u>rs970406672</u>	E182K	Deleterious	0,00	Benign	0,006	Deleterious	-2,892	Probably damaging	0,57
<u>rs782304451</u>	T183P	Tolerated	0,14	Possibly damaging	0,940	Neutral	-0,796	Possibly damaging	0,5
<u>rs782304451</u>	T183S	Tolerated	0,78	Benign	0,003	Neutral	0,491	Possibly damaging	0,5
<u>rs1565581803</u>	F184S	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-7,202	Probably damaging	0,85
<u>rs782079530</u>	D185N	Deleterious	0,05	Benign	0,239	Deleterious	-2,590	Possibly damaging	0,5

<u>rs782079530</u>	D185H	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,703	Deleterious	-4,24	Possibly damaging	0,5
<u>rs1591687142</u>	D185A	Tolerated	0,26	Benign	0,231	Deleterious	-4,580	Possibly damaging	0,5
<u>rs368426352</u>	T188K	Deleterious	0,01	Benign	0,092	Deleterious	-2,515	Possibly damaging	0,5
<u>rs368426352</u>	T188M	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,998	Deleterious	-3,157	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148380</u>	D189N	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,908	Deleterious	-3,435	Probably damaging	0,74
<u>rs781875658</u>	D189E	Tolerated	0,38	Benign	0,009	Neutral	-1,935	Probably damaging	0,74
<u>rs781875658</u>	D189E	Tolerated	0,38	Benign	0,009	Neutral	-1,935	Probably damaging	0,74
<u>rs1555148382</u>	L190V	Deleterious	0,01	Probably damaging	1,000	Deleterious	-2,701	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148387</u>	H193Y	Deleterious	0,00	Benign	0,010	Neutral	-2,350	Possibly damaging	0,5
<u>rs782576858</u>	T197M	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,546	Neutral	-1,838	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148393</u>	E201Q	Deleterious	0,01	Probably damaging	0,998	Deleterious	-2,701	Probably damaging	0,85
<u>rs1946005369</u>	A202V	Deleterious	0,03	Benign	0,001	Neutral	-0,501	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148396</u>	G204D	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,990	Deleterious	-6,302	Probably damaging	0,85
<u>rs375296528</u>	A205T	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	0,793	Probably benign	0,27
<u>rs375296528</u>	A205S	Deleterious	0,04	Benign	0,000	Neutral	0,448	Probably benign	0,27
<u>rs1555148401</u>	A205D	Deleterious	0,02	Benign	0,002	Neutral	-1,479	Probably benign	0,27
<u>rs1555148401</u>	A205V	Deleterious	0,01	Benign	0,001	Neutral	-1,190	Probably benign	0,27
<u>rs1555148406</u>	F206L	Tolerated	0,32	Benign	0,002	Neutral	1,032	Possibly damaging	0,5

<u>rs1159545254</u>	F206Y	Deleterious	0,02	Benign	0,001	Neutral	-0,217	Possibly damaging	0,5
<u>rs1469972531</u>	F206L	Tolerated	0,32	Benign	0,002	Neutral	1,032	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946006084</u>	V207I	Deleterious	0,02	Benign	0,042	Neutral	-0,486	Probably damaging	0,85
<u>rs973281293</u>	R210W	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,992	Deleterious	-4,511	Possibly damaging	0,5
<u>rs367551491</u>	R210Q	Deleterious	0,04	Possibly damaging	0,911	Neutral	-1,249	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148454</u>	P212L	Deleterious	0,03	Probably damaging	0,999	Deleterious	-9,004	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148455</u>	Y214H	Tolerated	0,36	Benign	0,183	Neutral	1,615	Probably damaging	0,57
<u>rs1946009081</u>	T216M	Deleterious	0,13	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,240	Probably damaging	0,85
<u>rs782524619</u>	V218M	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,863	Neutral	-1,733	Possibly damaging	0,5
<u>rs782524619</u>	V218L	Tolerated	0,05	Benign	0,000	Neutral	-1,061	Possibly damaging	0,5
<u>rs1591687479</u>	V218G	Deleterious	0,04	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,921	Possibly damaging	0,5
<u>rs1212719021</u>	A220V	Deleterious	0,04	Probably damaging	0,984	Neutral	-2,151	Probably damaging	0,85
<u>rs782302331</u>	I223T	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,246	Probably damaging	0,85
<u>rs201345298</u>	N225K	Tolerated	0,82	Benign	0,001	Neutral	-2,157	Probably damaging	0,57
<u>rs781935337</u>	R226Q	Deleterious	0,03	Benign	0,000	Deleterious	-3,581	Probably damaging	0,85
<u>rs781935337</u>	R226P	Deleterious	0,04	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,258	Probably damaging	0,85
<u>rs2138269801</u>	E229K	Deleterious	0,04	Benign	0,094	Neutral	-2,023	Probably damaging	0,57
<u>rs782212727</u>	N231D	Tolerated	0,36	Benign	0,010	Neutral	-1,224	Probably damaging	0,57

<u>rs1340881647</u>	Q234H	Tolerated	0,57	Benign	0,000	Neutral	0,768	Probably benign	0,13
<u>rs1946010591</u>	E235D	Deleterious	0,01	Benign	0,000	Neutral	0,514	Probably benign	0,27
<u>rs1270207675</u>	S236A	Tolerated	0,31	Benign	0,000	Neutral	-0,396	Probably benign	0,27
<u>rs782356549</u>	S236F	Tolerated	0,11	Benign	0,055	Deleterious	-2,627	Probably benign	0,27
<u>rs782130684</u>	E237K	Tolerated	0,35	Benign	0,438	Neutral	-0,659	Possibly damaging	0,5
<u>rs782130684</u>	E237Q	Tolerated	0,21	Benign	0,016	Neutral	-0,449	Possibly damaging	0,5
<u>rs1315244865</u>	E237D	Tolerated	0,45	Benign	0,002	Neutral	-0,460	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148481</u>	D238Y	Deleterious	0,02	Benign	0,294	Deleterious	-2,997	Probably benign	0,27
<u>rs782045447</u>	A240V	Tolerated	1	Benign	0,001	Neutral	-2,093	Probably damaging	0,57
<u>rs1555148485</u>	K241R	Tolerated	0,12	Benign	0,173	Neutral	-2,322	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148488</u>	F244I	Deleterious	0,03	Probably damaging	0,990	Deleterious	-5,411	Probably damaging	0,85
<u>rs781816472</u>	E246D	Deleterious	0,03	Benign	0,396	Neutral	-2,471	Probably damaging	0,85
<u>rs1719651282</u>	E247Q	Deleterious	0,01	Probably damaging	0,999	Deleterious	-2,705	Probably damaging	0,85
<u>rs1946015981</u>	Q252R	Tolerated	0,16	Probably damaging	0,999	Deleterious	-3,614	Probably damaging	0,85
<u>rs1946016105</u>	Q254P	Deleterious	0,03	Probably damaging	0,996	Deleterious	-4,267	Probably damaging	0,85
<u>rs1946016163</u>	V256M	Tolerated	0,12	Benign	0,290	Neutral	-0,309	Possibly damaging	0,5
<u>rs782819686</u>	L259S	Tolerated	0,16	Probably damaging	0,963	Deleterious	-4,105	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148529</u>	H260Y	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	2,380	Probably benign	0,27

<u>rs1591687896</u>	H260P	Tolerated	0,13	Benign	0,137	Deleterious	-3,760	Probably benign	0,27
<u>rs1555148535</u>	H260Q	Tolerated	0,22	Benign	0,002	Neutral	-2,423	Probably benign	0,27
<u>rs1555148535</u>	H260Q	Tolerated	0,22	Benign	0,002	Neutral	-2,423	Probably benign	0,27
<u>rs374959527</u>	Q261H	Deleterious	0,03	Benign	0,008	Neutral	-1,120	Probably benign	0,27
<u>rs761631984</u>	R262H	Deleterious	0,02	Probably damaging	0,987	Deleterious	-4,636	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148541</u>	R267W	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,816	Probably damaging	0,74
<u>rs781848123</u>	R267Q	Tolerated	0,09	Probably damaging	0,999	Deleterious	-3,011	Probably damaging	0,74
<u>rs781848123</u>	R267P	Deleterious	0,02	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,747	Probably damaging	0,74
<u>rs781848123</u>	R267L	Tolerated	0,25	Probably damaging	0,998	Deleterious	-5,890	Probably damaging	0,74
<u>rs782637799</u>	E269Q	Tolerated	0,17	Probably damaging	0,992	Deleterious	-2,644	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148620</u>	D283N	Deleterious	0,03	Possibly damaging	0,744	Deleterious	-4,298	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148621</u>	H284Y	Tolerated	0,07	Possibly damaging	0,865	Deleterious	-2,989	Probably damaging	0,85
<u>rs1371026118</u>	H284R	Tolerated	0,06	Benign	0,085	Deleterious	-3,482	Probably damaging	0,85
<u>rs1323488790</u>	R286Q	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,438	Probably damaging	0,85
<u>rs56111095</u>	V287M	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-2,612	Probably damaging	0,85
<u>rs782600635</u>	R292W	Deleterious	0,02	Probably damaging	0,999	Neutral	-0,885	Possibly damaging	0,5
<u>rs1387683991</u>	R292Q	Tolerated	0,59	Probably damaging	0,995	Neutral	0,209	Possibly damaging	0,5
<u>rs782502543</u>	D293G	Deleterious	0,04	Possibly damaging	0,770	Deleterious	-5,484	Probably damaging	0,85

rs1946026855	D293E	Tolerated	0,75	Benign	0,064	Deleterious	-2,938	Probably damaging	0,85
rs1378668798	S294G	Tolerated	0,44	Benign	0,001	Neutral	-0,569	Possibly damaging	0,5
rs782646307	I296F	Tolerated	0,07	Possibly damaging	0,888	Deleterious	-2,515	Possibly damaging	0,5
rs782595592	G298R	Tolerated	0,55	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,265	Probably damaging	0,85
rs782595592	G298W	Deleterious	0,03	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,200	Probably damaging	0,85
rs754255009	D300N	Deleterious	0,01	Probably damaging	0,996	Deleterious	-4,465	Probably damaging	0,85
rs1946027516	N303S	Deleterious	0,01	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,465	Probably damaging	0,85
rs1555148653	N305S	Deleterious	0,32	Probably damaging	0,969	Deleterious	-4,231	Probably damaging	0,85
rs1252389772	I307V	Tolerated	0,13	Benign	0,002	Neutral	-0,659	Probably benign	0,19
rs1946027624	K308M	Tolerated	0,41	Probably damaging	0,976	Neutral	-1,756	Possibly damaging	0,5
rs1555148694	Q310K	Tolerated	0,24	Benign	0,001	Neutral	-0,306	Possibly damaging	0,5
rs1555148695	Q310R	Tolerated	0,29	Benign	0,045	Neutral	-0,915	Possibly damaging	0,5
rs1555148696	G313D	Tolerated	0,20	Benign	0,029	Neutral	0,412	Probably benign	0,27
rs1555148698	P314A	Tolerated	0,46	Benign	0,000	Neutral	-0,299	Probably benign	0,27
rs1555148698	P314S	Tolerated	0,58	Benign	0,000	Neutral	0,240	Probably benign	0,27
rs1946032455	P314L	Tolerated	0,26	Benign	0,000	Neutral	-1,373	Probably benign	0,27
rs1946032509	D315E	Tolerated	1	Benign	0,001	Neutral	0,237	Possibly damaging	0,5
rs1198645982	E316K	Tolerated	0,54	Benign	0,053	Neutral	-0,849	Possibly damaging	0,5

<u>rs200624825</u>	N317K	Tolerated	0,52	Benign	0,013	Neutral	0,288	Possibly damaging	0,5
<u>rs782211008</u>	A318T	Tolerated	0,59	Benign	0,000	Neutral	-0,005	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148704</u>	A318V	Tolerated	0,51	Benign	0,001	Neutral	-1,486	Possibly damaging	0,5
<u>rs1591689003</u>	T320P	Tolerated	0,14	Possibly damaging	0,868	Neutral	-1,092	Probably damaging	0,57
<u>rs782127411</u>	I322L	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,995	Neutral	-1,854	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148710</u>	A323T	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,999	Deleterious	-3,441	Probably damaging	0,85
<u>rs781923789</u>	Q325H	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,668	Probably damaging	0,85
<u>rs2138273089</u>	E329K	Tolerated	0,63	Benign	0,002	Neutral	-0,358	Probably benign	0,19
<u>rs1946033536</u>	E329V	Tolerated	0,21	Benign	0,001	Neutral	-2,312	Probably benign	0,19
<u>rs1946033659</u>	T331M	Deleterious	0,02	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,419	Probably damaging	0,85
<u>rs199933225</u>	V332I	Tolerated	0,19	Benign	0,049	Neutral	-0,145	Possibly damaging	0,5
<u>rs2138273165</u>	N333S	Tolerated	0,48	Benign	0,053	Neutral	-0,721	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946033926</u>	D334Y	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,562	Probably damaging	0,85
<u>rs782547213</u>	A339T	Deleterious	0,05	Benign	0,000	Neutral	-0,159	Probably benign	0,19
<u>rs201976465</u>	A339V	Tolerated	1,00	Benign	0,000	Neutral	3,270	Probably benign	0,19
<u>rs782608469</u>	Q341P	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,457	Probably damaging	0,85
<u>rs782608469</u>	Q341R	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,954	Deleterious	-3,590	Probably damaging	0,85
<u>rs1591689121</u>	E342G	Deleterious	0,01	Probably damaging	0,996	Deleterious	-5,858	Probably damaging	0,85

<u>rs1946034768</u>	N343D	Tolerated	0,10	Benign	0,200	Deleterious	-2,957	Probably damaging	0,85
<u>rs369337036</u>	R345C	Tolerated	0,05	Probably damaging	0,993	Deleterious	-5,810	Probably damaging	0,85
<u>rs1470957233</u>	R345H	Tolerated	0,19	Benign	0,079	Neutral	-2,053	Probably damaging	0,85
<u>rs879984166</u>	V346I	Tolerated	0,17	Benign	0,006	Neutral	-0,664	Possibly damaging	0,5
<u>rs1177433416</u>	V348I	Tolerated	0,05	Probably damaging	0,984	Neutral	-0,829	Probably damaging	0,85
<u>rs782671210</u>	V348A	Tolerated	0,05	Probably damaging	0,999	Deleterious	-3,534	Probably damaging	0,85
<u>rs782187261</u>	T350N	Deleterious	0,03	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,616	Probably damaging	0,85
<u>rs923201462</u>	R352Q	Tolerated	0,12	Probably damaging	0,955	Neutral	-1,543	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946035635</u>	G357D	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,901	Deleterious	-6,501	Probably damaging	0,85
<u>rs1946035689</u>	R358W	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,169	Probably damaging	0,57
<u>rs1555148751</u>	R358Q	Deleterious	0,03	Probably damaging	0,998	Neutral	-2,210	Probably damaging	0,57
<u>rs1555148930</u>	N359S	Tolerated	0,74	Benign	0,232	Neutral	-2,088	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148933</u>	N359K	Tolerated	0,91	Benign	0,171	Deleterious	-3,242	Probably damaging	0,85
<u>rs781941676</u>	K360R	Deleterious	0,02	Probably damaging	0,978	Deleterious	-2,878	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148935</u>	C361S	Deleterious	0,03	Probably damaging	1,000	Deleterious	-9,381	Probably damaging	0,85
<u>rs782761798</u>	V362I	Tolerated	0,39	Benign	0,153	Neutral	-0,486	Probably damaging	0,78
<u>rs1177506427</u>	P363T	Tolerated	0,11	Benign	0,053	Neutral	-0,727	Probably damaging	0,57
<u>rs1555148944</u>	W365R	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-13,040	Probably damaging	0,85

<u>rs377517197</u>	E367K	Tolerated	0,09	Possibly damaging	0,950	Deleterious	-3,064	Possibly damaging	0,5
<u>rs377517197</u>	E367Q	Deleterious	0,05	Possibly damaging	0,558	Neutral	-2,203	Possibly damaging	0,5
<u>rs959921236</u>	E367A	Tolerated	0,08	Benign	0,282	Deleterious	-3,853	Possibly damaging	0,5
<u>rs781806998</u>	V368M	Tolerated	0,09	Benign	0,000	Neutral	0,176	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946056210</u>	G369S	Tolerated	0,31	Benign	0,186	Neutral	-1,373	Possibly damaging	0,5
<u>rs2138276680</u>	M370T	Tolerated	0,57	Benign	0,000	Neutral	0,831	Probably benign	0,13
<u>rs1946056311</u>	M370I	Tolerated	0,18	Benign	0,000	Neutral	-0,850	Probably benign	0,13
<u>rs370538000</u>	R372G	Tolerated	0,18	Benign	0,002	Neutral	-2,352	Probably benign	0,27
<u>rs370538000</u>	R372C	Deleterious	0,04	Benign	0,239	Deleterious	-3,700	Probably benign	0,27
<u>rs782528840</u>	R372H	Tolerated	0,11	Benign	0,001	Neutral	-2,055	Probably benign	0,27
<u>rs782674280</u>	Y377C	Tolerated	0,09	Probably damaging	0,999	Deleterious	-3,206	Possibly damaging	0,5
<u>rs1484282642</u>	N381S	Tolerated	0,48	Benign	0,001	Neutral	-1,811	Possibly damaging	0,5
<u>rs782455819</u>	G383R	Tolerated	0,45	Benign	0,002	Neutral	-0,050	Probably benign	0,19
<u>rs1555148958</u>	E384D	Deleterious	0,04	Possibly damaging	0,956	Deleterious	-2,583	Probably damaging	0,85
<u>rs782570503</u>	H385R	Tolerated	0,06	Benign	0,000	Neutral	0,577	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555148961</u>	D386G	Tolerated	0,39	Benign	0,009	Neutral	-1,596	Probably damaging	0,57
<u>rs1946056965</u>	T387S	Tolerated	0,45	Benign	0,001	Neutral	-0,617	Probably benign	0,27

<u>rs1946057064</u>	T388N	Tolerated	0,53	Benign	0,001	Neutral	-0,221	Probably benign	0,19
<u>rs782346134</u>	E389K	Tolerated	0,10	Possibly damaging	0,716	Neutral	-2,013	Possibly damaging	0,5
<u>rs376886181</u>	E389A	Tolerated	0,19	Benign	0,051	Deleterious	-2,596	Possibly damaging	0,5
<u>rs782262226</u>	Y390H	Deleterious	0,02	Probably damaging	0,997	Deleterious	-4,622	Probably damaging	0,85
<u>rs782405424</u>	L392V	Tolerated	0,41	Benign	0,001	Neutral	-1,203	Possibly damaging	0,5
<u>rs782031352</u>	R393C	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-7,804	Probably damaging	0,85
<u>rs782044132</u>	R393H	Deleterious	0,01	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,831	Probably damaging	0,85
<u>rs1555148971</u>	Q396K	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	-0,341	Probably benign	0,13
<u>rs1555148971</u>	Q396E	Tolerated	0,78	Benign	0,007	Neutral	0,052	Probably benign	0,13
<u>rs782746802</u>	S398C	Tolerated	0,05	Benign	0,007	Neutral	-2,360	Probably damaging	0,57
<u>rs781971151</u>	P399L	Tolerated	0,54	Benign	0,010	Neutral	-1,518	Possibly damaging	0,5
<u>rs1302893456</u>	D401G	Tolerated	0,47	Benign	0,002	Neutral	-1,104	Possibly damaging	0,5
<u>rs1302893456</u>	D401V	Tolerated	0,24	Benign	0,020	Deleterious	-3,394	Possibly damaging	0,5
<u>rs782681772</u>	L405V	Tolerated	0,38	Benign	0,010	Neutral	0,282	Possibly damaging	0,5
<u>rs1249604029</u>	L405Q	Tolerated	0,58	Benign	0,171	Neutral	2,024	Possibly damaging	0,5
<u>rs1249604029</u>	L405P	Tolerated	0,31	Benign	0,013	Neutral	1,607	Possibly damaging	0,5
<u>rs781934308</u>	I406M	Tolerated	0,11	Benign	0,181	Neutral	0,794	Probably benign	0,19
<u>rs1489313099</u>	R407Q	Deleterious	0,03	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,447	Probably damaging	0,85

rs1946061537	Q413H	Tolerated	1	Benign	0,175	Neutral	2,419	Probably damaging	0,57
rs2138277591	D419N	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,871	Probably damaging	0,85
rs1555149024	V422A	Deleterious	0,04	Probably damaging	0,999	Deleterious	-3,790	Probably damaging	0,85
rs1946061989	P423L	Deleterious	0,01	Probably damaging	1,000	Deleterious	-9,808	Probably damaging	0,85
rs781949874	S424N	Tolerated	0,16	Benign	0,002	Neutral	-1,708	Possibly damaging	0,5
rs782096531	S424R	Tolerated	0,14	Benign	0,310	Deleterious	-2,674	Possibly damaging	0,5
rs1555149029	G427A	Tolerated	0,24	Possibly damaging	0,606	Deleterious	-4,596	Probably damaging	0,78
rs782368432	G428S	Tolerated	0,44	Benign	0,339	Neutral	-2,451	Probably damaging	0,78
rs781994700	G428D	Tolerated	0,26	Possibly damaging	0,464	Deleterious	-3,599	Probably damaging	0,78
rs781994700	G428V	Tolerated	0,21	Possibly damaging	0,871	Deleterious	-4,360	Probably damaging	0,78
rs782142224	V429I	Tolerated	0,22	Possibly damaging	0,818	Neutral	-0,908	Probably damaging	0,85
rs1356734316	Q435R	Tolerated	0,51	Benign	0,118	Neutral	-2,446	Possibly damaging	0,5
rs1555149035	N437K	Tolerated	0,30	Possibly damaging	0,947	Deleterious	-4,807	Probably damaging	0,85
rs1555149037	Q438R	Tolerated	0,50	Benign	0,000	Neutral	-0,433	Possibly damaging	0,5
rs374365975	Q438H	Tolerated	0,43	Benign	0,000	Neutral	-0,850	Possibly damaging	0,5
rs782065208	R439W	Tolerated	0,13	Probably damaging	0,990	Deleterious	-4,440	Possibly damaging	0,5
rs782749360	R439Q	Tolerated	0,21	Benign	0,440	Neutral	-1,228	Possibly damaging	0,5
rs781860095	E441K	Tolerated	0,46	Benign	0,015	Neutral	-1,724	Probably damaging	0,57

<u>rs200005925</u>	E441G	Tolerated	0,19	Possibly damaging	0,719	Deleterious	-3,528	Probably damaging	0,57
<u>rs1305426435</u>	S442C	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,784	Deleterious	-4,162	Probably damaging	0,57
<u>rs1591690821</u>	S442R	Tolerated	0,23	Benign	0,005	Deleterious	-3,053	Probably damaging	0,57
<u>rs368398907</u>	L443V	Tolerated	0,07	Benign	0,002	Neutral	0,103	Possibly damaging	0,5
<u>rs1565583883</u>	L443P	Tolerated	0,08	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,505	Possibly damaging	0,5
<u>rs782437067</u>	P444S	Tolerated	0,45	Benign	0,050	Deleterious	-3,358	Probably damaging	0,85
<u>rs782216134</u>	A446T	Tolerated	0,10	Benign	0,307	Neutral	-1,587	Probably damaging	0,85
<u>rs782216134</u>	A446P	Deleterious	0,03	Benign	0,067	Neutral	-2,200	Probably damaging	0,85
<u>rs782216134</u>	A446S	Tolerated	0,18	Possibly damaging	0,010	Neutral	-0,719	Probably damaging	0,85
<u>rs782625225</u>	A446V	Deleterious	0,04	Benign	0,528	Neutral	-2,483	Probably damaging	0,85
<u>rs782404245</u>	P448A	Deleterious	0,02	Probably damaging	0,992	Deleterious	-6,630	Probably damaging	0,85
<u>rs782028376</u>	I449T	Deleterious	0,03	Probably damaging	0,987	Deleterious	-4,075	Probably damaging	0,74
<u>rs1555149058</u>	I450V	Tolerated	1	Benign	0,001	Neutral	0,154	Probably benign	0,27
<u>rs62621988</u>	V451M	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-2,892	Possibly damaging	0,5
<u>rs62621988</u>	V451L	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,985	Deleterious	-2,842	Possibly damaging	0,5
<u>rs1363181410</u>	S454N	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,996	Deleterious	-2,698	Probably damaging	0,85
<u>rs376685795</u>	S454R	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,995	Deleterious	-4,212	Probably damaging	0,85
<u>rs1435682678</u>	A455T	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,634	Probably damaging	0,85

<u>rs1435682678</u>	A455S	Deleterious	0,02	Possibly damaging	0,936	Deleterious	-2,641	Probably damaging	0,85
<u>rs1946098507</u>	G456S	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,403	Probably damaging	0,85
<u>rs1555149392</u>	G456D	Deleterious		Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,346	Probably damaging	0,85
<u>rs782000132</u>	I457V	Tolerated	0,46	Probably damaging	0,983	Neutral	-0,909	Probably damaging	0,85
<u>rs1946098810</u>	G458S	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,520	Probably damaging	0,85
<u>rs1591692944</u>	R459P	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-6,418	Probably damaging	0,85
<u>rs1946098996</u>	T462S	Deleterious	0,03	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,434	Probably damaging	0,85
<u>rs926689109</u>	I466S	Deleterious	0,03	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,366	Probably damaging	0,85
<u>rs376994439</u>	D467N	Deleterious	0,01	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,492	Probably damaging	0,85
<u>rs1946099497</u>	M468V	Tolerated	0,39	Probably damaging	0,964	Neutral	-1,208	Probably damaging	0,57
<u>rs1565584932</u>	L469V	Tolerated	0,24	Benign	0,060	Neutral	-1,161	Probably benign	0,27
<u>rs1946099608</u>	M470R	Deleterious	0,04	Possibly damaging	0,464	Deleterious	-3,706	Possibly damaging	0,5
<u>rs1591693004</u>	S474P	Tolerated	0,18	Benign	0,007	Neutral	-1,286	Possibly damaging	0,5
<u>rs782729581</u>	T475A	Tolerated	0,63	Benign	0,002	Neutral	-0,571	Possibly damaging	0,5
<u>rs2138283647</u>	T475I	Tolerated	0,14	Benign	0,089	Neutral	-2,256	Possibly damaging	0,5
<u>rs1171574303</u>	K476T	Tolerated	0,06	Possibly damaging	0,919	Neutral	-2,165	Probably damaging	0,57
<u>rs1171574303</u>	K476R	Tolerated	0,13	Benign	0,382	Neutral	-0,535	Probably damaging	0,57
<u>rs1171574303</u>	K476M	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,934	Neutral	-1,408	Probably damaging	0,57

<u>rs1555149453</u>	Q489R	Tolerated	0,29	Benign	0,346	Deleterious	-3,221	Probably damaging	0,85
<u>rs1555149453</u>	Q489L	Tolerated	0,18	Possibly damaging	0,952	Deleterious	-5,917	Probably damaging	0,85
<u>rs781904280</u>	R492W	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-7,340	Probably damaging	0,85
<u>rs1946103949</u>	A493T	Tolerated	0,17	Benign	0,024	Neutral	-0,327	Possibly damaging	0,5
<u>rs1272459641</u>	A493V	Deleterious	0,05	Possibly damaging	0,880	Neutral	-2,196	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946104248</u>	R495C	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-7,240	Probably damaging	0,85
<u>rs1356852472</u>	R495H	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-4,398	Probably damaging	0,85
<u>rs1283407292</u>	S496L	Tolerated	0,43	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,484	Probably damaging	0,85
<u>rs782414151</u>	T501R	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,067	Probably damaging	0,85
<u>rs782414151</u>	T501M	Deleterious	0,00	Probably damaging	1,000	Deleterious	-5,334	Probably damaging	0,85
<u>rs1946104804</u>	A503T	Tolerated	0,25	Probably damaging	0,956	Deleterious	-3,178	Probably damaging	0,85
<u>rs185835888</u>	A503V	Tolerated	0,14	Probably damaging	0,999	Deleterious	-3,295	Probably damaging	0,85
<u>rs1555149474</u>	K506N	Tolerated	0,31	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,812	Probably damaging	0,74
<u>rs782252503</u>	F507L	Deleterious	0,04	Probably damaging	0,996	Deleterious	-5,380	Probably damaging	0,85
<u>rs1946105619</u>	I508T	Deleterious	0,01	Probably damaging	1,000	Deleterious	-3,395	Probably damaging	0,57
<u>rs782170877</u>	V510M	Tolerated	0,22	Benign	0,000	Neutral	1,800	Probably benign	0,27
<u>rs1946106242</u>	A513T	Tolerated	0,33	Benign	0,195	Neutral	-0,389	Possibly damaging	0,5
<u>rs1471321885</u>	F515L	Tolerated	0,20	Possibly damaging	0,917	Deleterious	-3,556	Possibly damaging	0,5

<u>rs1555149485</u>	I516T	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,981	Deleterious	-3,761	Probably damaging	0,85
<u>rs1946106693</u>	T518S	Tolerated	0,13	Benign	0,018	Neutral	-2,376	Possibly damaging	0,5
<u>rs781952099</u>	T519I	Tolerated	0,46	Benign	0,006	Neutral	-0,089	Probably damaging	0,57
<u>rs1946107148</u>	K522R	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	1,584	Probably damaging	0,57
<u>rs2138284613</u>	L523V	Tolerated	0,20	Benign	0,025	Neutral	-0,586	Probably damaging	0,57
<u>rs1555149492</u>	V525I	Tolerated	0,43	Benign	0,000	Neutral	-0,609	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555149495</u>	L526M	Tolerated	0,22	Benign	0,003	Neutral	0,636	Probably benign	0,19
<u>rs200635165</u>	S528W	Tolerated	0,02	Possibly damaging	0,871	Neutral	-2,191	Probably benign	0,27
<u>rs200635165</u>	S528L	Tolerated	0,40	Benign	0,000	Neutral	-0,894	Probably benign	0,27
<u>rs1555149602</u>	K530N	Tolerated	0,18	Benign	0,000	Neutral	-1,641	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946114778</u>	G531S	Tolerated	0,28	Benign	0,001	Neutral	0,075	Possibly damaging	0,5
<u>rs1591693786</u>	S534P	Tolerated	0,15	Benign	0,001	Neutral	-0,828	Possibly damaging	0,5
<u>rs1591693786</u>	S534A	Tolerated	0,42	Benign	0,007	Neutral	-0,050	Possibly damaging	0,5
<u>rs782688576</u>	S534L	Tolerated	0,39	Benign	0,175	Neutral	-1,271	Possibly damaging	0,5
<u>rs1009148404</u>	Y536H	Deleterious	0,03	Possibly damaging	0,758	Deleterious	-3,042	Probably damaging	0,85
<u>rs1555149614</u>	Y536C	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,999	Deleterious	-6,372	Probably damaging	0,85
<u>rs1946115324</u>	G537R	Tolerated	0,39	Probably damaging	0,993	Neutral	-0,999	Probably damaging	0,57
<u>rs782494259</u>	T540S	Deleterious	0,05	Benign	0,000	Neutral	0,307	Possibly damaging	0,5

<u>rs782494259</u>	T540I	Deleterious	0,01	Benign	0,008	Neutral	-1,353	Possibly damaging	0,5
<u>rs1370018915</u>	P542S	Tolerated	0,18	Benign	0,329	Neutral	1,023	Possibly damaging	0,5
<u>rs1307380937</u>	P543Q	Deleterious	0,02	Benign	0,016	Neutral	-1,002	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555149629</u>	A544P	Deleterious	0,00	Benign	0,176	Neutral	-0,198	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555149633</u>	M545V	Deleterious	0,04	Benign	0,000	Neutral	0,017	Probably damaging	0,85
<u>rs782265270</u>	M545T	Deleterious	0,01	Benign	0,000	Neutral	0,494	Possibly damaging	0,5
<u>rs782265270</u>	M545R	Deleterious	0,00	Benign	0,003	Neutral	0,028	Probably damaging	0,57
<u>rs782487049</u>	K546R	Tolerated	0,21	Benign	0,000	Neutral	0,143	Probably damaging	0,57
<u>rs1555149641</u>	A548V	Tolerated	0,73	Benign	0,000	Neutral	-0,855	Probably damaging	0,57
<u>rs782555031</u>	K551E	Tolerated	0,05	Benign	0,000	Neutral	-0,338	Possibly damaging	0,5
<u>rs782253557</u>	A552T	Tolerated	0,13	Benign	0,013	Neutral	-0,286	Probably benign	0,19
<u>rs782253557</u>	A552P	Tolerated	0,32	Possibly damaging	0,518	Neutral	0,939	Probably benign	0,27
<u>rs782253557</u>	A552S	Tolerated	0,32	Benign	0,003	Neutral	-0,089	Probably benign	0,27
<u>rs200155138</u>	S553F	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	-1,559	Possibly damaging	0,5
<u>rs782599498</u>	R554C	Deleterious	0,00	Probably damaging	0,995	Neutral	-0,142	Possibly damaging	0,5
<u>rs782226517</u>	R554H	Deleterious	0,01	Benign	0,168	Neutral	-0,894	Possibly damaging	0,5
<u>rs782226517</u>	R554P	Deleterious	0,01	Possibly damaging	0,935	Neutral	1,654	Possibly damaging	0,5
<u>rs1591693916</u>	T555I	Deleterious	0,00	Benign	0,001	Neutral	-0,730	Possibly damaging	0,5

<u>rs782366247</u>	S556L	Deleterious	0,01	Benign	0,288	Neutral	-0,464	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555149653</u>	K558T	Deleterious	0,05	Benign	0,002	Neutral	-0,182	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555149653</u>	K558R	Deleterious	0,04	Benign	0,010	Neutral	0,082	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946125383</u>	H559Y	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	-0,048	Probably benign	0,02
<u>rs1555149806</u>	H559R	Deleterious	0,01	Benign	0,000	Neutral	0,137	Probably benign	0,02
<u>rs781928397</u>	K560R	Tolerated	0,22	Benign	0,000	Neutral	0,017	Probably benign	0,02
<u>rs1270713882</u>	K560N	Deleterious	0,04	Benign	0,000	Neutral	0,051	Probably benign	0,02
<u>rs1591694546</u>	E561K	Tolerated	0,22	Benign	0,000	Neutral	-0,608	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555149810</u>	E561D	Deleterious	0,03	Benign	0,000	Neutral	0,187	Possibly damaging	0,5
<u>rs1946125807</u>	Y564S	Deleterious	0,00	Benign	0,034	Deleterious	-2,857	Probably benign	0,02
<u>rs1946125919</u>	E565G	Deleterious	0,00	Benign	0,005	Neutral	-2,472	Probably benign	0,02
<u>rs782332287</u>	L567M	Deleterious	0,00	Benign	0,151	Neutral	-0,621	Probably benign	0,02
<u>rs375291511</u>	H568Y	Deleterious	0,00	Benign	0,008	Neutral	-0,473	Probably benign	0,02
<u>rs782106910</u>	H568P	Deleterious	0,01	Benign	0,000	Neutral	1,198	Probably benign	0,02
<u>rs1555149821</u>	H568Q	Deleterious	0,01	Benign	0,000	Neutral	0,323	Probably benign	0,02
<u>rs1231052417</u>	T569A	Deleterious	0,01	Benign	0,000	Neutral	0,258	Probably benign	0,02
<u>rs782460041</u>	N571D	Deleterious	0,03	Benign	0,000	Neutral	-0,408	Probably benign	0,02
<u>rs978237552</u>	K572T	Deleterious	0,03	Possibly damaging	0,930	Neutral	-0,046	Probably benign	0,02

<u>rs978237552</u>	K572R	Tolerated	0,11	Benign	0,009	Neutral	-0,423	Probably benign	0,02
<u>rs1555149837</u>	R573G	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	0,230	Probably benign	0,19
<u>rs1946127133</u>	R573K	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	0,024	Probably benign	0,19
<u>rs1946127228</u>	E574Q	Deleterious	0,00	Benign	0,098	Neutral	-0,200	Probably benign	0,02
<u>rs1555149838</u>	E574D	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,731	Neutral	0,074	Probably benign	0,02
<u>rs1288467058</u>	K576E	Deleterious	0,00	Benign	0,422	Neutral	-0,335	Probably benign	0,02
<u>rs1555149841</u>	V577M	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	0,161	Probably benign	0,02
<u>rs1946127504</u>	K579T	Deleterious	0,00	Benign	0,068	Neutral	-0,412	Probably benign	0,02
<u>rs782777814</u>	Q580K	Deleterious	0,00	Benign	0,002	Neutral	-0,116	Probably benign	0,02
<u>rs782020090</u>	R581W	Deleterious	0,00	Probably Damaging	0,999	Neutral	-0,580	Probably benign	0,02
<u>rs782167753</u>	R581Q	Deleterious	0,00	Probably Damaging	0,985	Neutral	0,141	Probably benign	0,02
<u>rs1326097283</u>	S582L	Deleterious	0,00	Benign	0,002	Neutral	-0,629	Probably benign	0,02
<u>rs367563603</u>	K585E	Deleterious	0,00	Benign	0,003	Neutral	-0,262	Probably benign	0,02
<u>rs1555149852</u>	K585R	Deleterious	0,00	Benign	0,364	Neutral	0,031	Probably benign	0,02
<u>rs1390422023</u>	K587E	Deleterious	0,00	Benign	0,111	Neutral	-0,331	Probably benign	0,02
<u>rs1163107482</u>	K587N	Deleterious	0,00	Benign	0,364	Neutral	0,028	Probably benign	0,02
<u>rs1555149856</u>	S588G	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	-0,124	Probably benign	0,02
<u>rs1555149857</u>	S588N	Deleterious	0,00	Benign	0,026	Neutral	-0,177	Probably benign	0,02

<u>rs781866962</u>	G590S	Deleterious	0,00	Possibly damaging	0,495	Neutral	-0,476	Possibly damaging	0,5
<u>rs1555149861</u>	S591F	Deleterious	0,00	Benign	0,329	Neutral	-0,693	Possibly damaging	0,57
<u>rs782532946</u>	L592F	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	-0,676	Possibly damaging	0,5
<u>rs782676287</u>	K593N	Deleterious	0,00	Benign	0,000	Neutral	-0,098	Probably benign	0,02
<u>rs1468613421</u>	R594S	Deleterious	0,00	Benign	0,001	Neutral	-0,141	Probably benign	0,27
<u>rs1555149866</u>	K595E	Deleterious	0,00	Benign	0,276	Neutral	-0,156	Possibly damaging	0,5

dbSNPrs# cluster id	Amino Acid	Sift Prediction s	SIFT Score	Polyphene Prediction	Polyphene Score	Provean Prediction	Provean Score	Panther Prediction	Pdel
rs2135817439	T2A	Tolerated	0.21	Benign	0,000	Neutral	0,011	Pro.dam	0,57
rs267606990	T2I	Tolerated	0.07	Benign	0,018	Neutral	-0,178	Pro.dam	0,57
rs2135817459	S3W	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-2,475	Pro.dam	0,57
	S3L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Neutral	-1,875	Pro.dam	0,57
rs886041517	R4G	Délétère	0.00	Poss. dam	0,956	Neutral	-2,022	Pro.dam	0,57
	R4W	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	-3,401	Pro.dam	0,57
rs587781133	R5G	Tolerated	0.30	Poss. Dam	0,954	Délétère	-3,948	Pro.dam	0,85
rs79203122	W6C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-10,968	Pro.dam	0,85
rs2135856276	H8Y	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,706	Délétère	-4,601	Pro.dam	0,85
rs566068139	P9A	Tolerated	1	Poss. Dam	0,864	Délétère	-4,953	Pro.dam	0,57
rs536503257	P9Q	Tolerated	0.25	Poss. Dam	0,927	Délétère	-4,475	Pro.dam	0,57
rs368633510	N10D	Tolerated	1	Benign	0,023	Délétère	-2,765	Pro.dam	0,57
	N10H	Tolerated	0.10	Benign	0,070	Délétère	-2,853	Pro.dam	0,57
rs200613531	N10S	Tolerated	0.09	Benign	0,190	Délétère	-3,197	Pro.dam	0,57
	N10I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,895	Délétère	-6,203	Pro.dam	0,57
rs1472357430	I11V	Délétère	0.02	Benign	0,077	Neutral	-0,814	Pro.dam	0,57
rs1181579972	I11T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	-3,758	Pro.dam	0,57
rs1386827892	T12A	Délétère	0.01	Benign	0,272	Neutral	-1,486	Pro.dam	0,57
rs2135856346	G13S	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	-4,942	Pro.dam	0,85

rs2135856353	V14M	Tolerated	0.12	Benign	0,107	Neutral	-0,001	Pro.dam	0,57
rs2135856357	A16T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	-3,297	Pro.dam	0,85
rs2135856364	A16V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3,297	Pro.dam	0,85
	A16G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,297	Pro.dam	0,85
rs776089364	N18D	Tolerated	0.18	Benign	0,003	Neutral	-0,586	Pro.dam	0,57
rs587778635	N18S	Tolerated	0.23	Benign	0,041	Neutral	-0,010	Pro.dam	0,57
rs2037993841	L19V	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,669	Neutral	-1,330	Pro.dam	0,57
rs397507500	L19R	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,900	Délétère	-4,228	Pro.dam	0,57
rs753951666	L20V	Délétère	0.01	Poss. Dam	1,000	Neutral	-2,473	Pro.dam	0,85
rs757537175	T22A	Tolerated	0.55	Benign	0,107	Neutral	-0,920	Pro.dam	0,57
rs2037994211	V25I	Tolerated	0.25	Benign	0,014	Neutral	-0,223	Pro.dam	0,57
rs750261927	D26N	Tolerated	0.83	Benign	0,324	Neutral	-1,655	Pro.dam	0,57
	D26Y	Tolerated	0.06	Pro.dam	0,985	Délétère	-3,403	Pro.dam	0,57
rs1247363600	D26V	Délétère	0.02	Benign	0,403	Délétère	-4,728	Pro.dam	0,57
rs2135856448	G27D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-4,830	Pro.dam	0,85
rs2135856451	S28N	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,918	Neutral	-2,440	Pro.dam	0,85
rs2037994433	A31E	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-3,554	Pro.dam	0,85
rs2135856466	R32M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,941	Pro.dam	0,85
rs906966059	S34N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Neutral	-2,475	Pro.dam	0,85
rs934388335	K35Q	Tolerated	0.42	Benign	0,080	Neutral	-1,483	Pro.dam	0,57
	K35E	Délétère	0.03	Benign	0,178	Délétère	-1,888	Pro.dam	0,57
rs2037994651	K35I	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,776	Délétère	-4,579	Pro.dam	0,57
rs2135856496	S36G	Tolerated	0.09	Poss. Dam	0,999	Délétère	-2,820	Pro.dam	0,57
rs1337565783	N37K	Tolerated	0.23	Benign	0,256	Délétère	-2,936	Pro.dam	0,85

rs886041585	G39R	Délétère	0.00	Poss. Dam	1,000	Délétère	-6,452	Pro.dam	0,85
rs397516795	D40G	Tolerated	0.06	Benign	0,331	Délétère	-5,185	Pro.dam	0,85
rs2135856548	F41S	Délétère	0.00	Poss. Dam	1,000	Délétère	-6,896	Pro.dam	0,85
rs2037995014	F41L	Délétère	0.00	Poss. Dam	1,000	Délétère	-5,173	Pro.dam	0,85
rs397507501	T42A	Tolerated	0.11	Poss. Dam	0,623	Délétère	-3,308	Pro.dam	0,57
rs1566164987	L43I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,985	Neutral	-1,724	Pro.dam	0,85
rs2135856577	S44C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,301	Pro.dam	0,85
rs2037995352	V45I	Délétère	0.00	Benign	0,267	Neutral	-0,825	Pro.dam	0,85
	V45L	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,671	Délétère	-2,535	Pro.dam	0,85
rs2135861852	R47K	Tolerated	0.36	Poss. Dam	0,842	Neutral	-2,078	Pro.dam	0,57
	R47T	Tolerated	0.59	Pro.dam	0,999	Délétère	-3,993	Pro.dam	0,57
rs2038060556	N48H	Tolerated	0.07	Benign	0,013	Neutral	-2,122	Pro.dam	0,57
rs765495843	N48S	Tolerated	0.16	Benign	0,072	Neutral	-2,075	Pro.dam	0,57
rs2135861867	G49R	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,721	Neutral	-2,231	Pro.dam	0,57
rs2135861872	G49E	Délétère	0.04	Benign	0,027	Neutral	-0,988	Pro.dam	0,57
	G49A	Délétère	0.03	Benign	0,712	Neutral	-1,912	Pro.dam	0,57
	G49V	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,027	Délétère	-3,426	Pro.dam	0,57
rs587778636	A50P	Tolerated	0.71	Poss. Dam	0,263	Neutral	-0,813	Pro.dam	0,57
	A50T	Tolerated	0.06	Benign	0,832	Neutral	-0,411	Pro.dam	0,57
rs2135861893	A50V	Délétère	0.03	Benign	0,611	Neutral	-1,056	Pro.dam	0,57
	A50G	Délétère	0.05	Benign	0,173	Neutral	-1,220	Pro.dam	0,57
rs2135861898	V51I	Délétère	0.00	Benign	0,014	Neutral	-0,716	Pro.dam	0,85
	V51L	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,001	Neutral	-2,442	Pro.dam	0,85
rs2135861904	V51A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,144	Délétère	-3,418	Pro.dam	0,85

rs397507503	T52N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,731	Délétère	-4,348	Pro.dam	0,85
	T52S	Délétère	0.00	Poss. Dam	1,000	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
	T52I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,981	Délétère	-5,211	Pro.dam	0,85
rs2135861929	H53N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,952	Délétère	-6,040	Pro.dam	0,85
	H53Y	Délétère	0.00	Pro.dam	0,994	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
	H53D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,766	Pro.dam	0,85
rs2135861937	H53L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-9,492	Pro.dam	0,85
rs766205831	H53Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,903	Pro.dam	0,85
rs2135861950	I54F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,971	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
rs2135861953	I54N	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,007	Pro.dam	0,85
rs1207829516	I54M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2,555	Poss. dam	0,85
rs2135861965	K55E	Délétère	0.04	Pro.dam	0,999	Délétère	-2,996	Pro.dam	0,57
rs1261667540	K55R	Tolerated	0.99	Pro.dam	0,9999	Neutral	-1,221	Pro.dam	0,57
	K55M	Tolerated	0.36	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,494	Pro.dam	0,57
rs2135861980	K55N	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,631	Pro.dam	0,57
rs397507504	I56F	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
	I56V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,960	Neutral	-0,863	Pro.dam	0,85
rs1052382672	I56N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,040	Pro.dam	0,85
	I56T	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,281	Pro.dam	0,85
	I56N	Délétère	.0,00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,040	Pro.dam	0,85
rs2135861999	Q57K	Délétère	0.03	Pro.dam	0,578	Délétère	-2,851	Pro.dam	0,85
	Q57E	Délétère	0.01	Pro.dam	0,997	Neutral	-2,355	Pro.dam	0,85
rs2135862007	Q57L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,971	Délétère	-5,640	Pro.dam	0,85
	Q57R	Tolerated	0.24	Benign	0,173	Délétère	-2,751	Pro.dam	0,85

rs2135862010	Q57H	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,768	Délétère	-3,948	Pro.dam	0,85
rs397507505	N58D	Tolerated	0.21	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,314	Pro.dam	0,85
	N58Y	Délétère	0.04	Pro.dam	0,997	Délétère	-6,903	Pro.dam	0,85
	N58H	Tolerated	0.05	Pro.dam	0,979	Délétère	-4,314	Pro.dam	0,85
rs751437780	N58I	Délétère	0.02	Pro.dam	0,998	Délétère	-7,766	Pro.dam	0,85
	N58S	Tolerated	0.12	Pro.dam	0,994	Délétère	-4,281	Pro.dam	0,85
rs397507506	N58K	Tolerated	0.08	Pro.dam	0,997	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
rs886043790	T59A	Deleterious	0.03	Poss. Dam	0,471	Délétère	-2,615	Pro.dam	0,85
	T59S	Tolerated	1	Benign	0,144	Neutral	-1,338	Pro.dam	0,85
rs2135862036	T59N	Tolerated	0.43	Poss. Dam	0,546	Neutral	-2,281	Pro.dam	0,85
	T59S	Tolerated	1	Benign	0,144	Neutral	-1,338	Pro.dam	0,85
	T59I	Délétère	0.01	Pro.dam	0,989	Délétère	-4,091	Pro.dam	0,85
rs397507507	G60R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,570	Pro.dam	0,85
	G60S	Délétère	0.01	Pro.dam	0,997	Délétère	-4,877	Pro.dam	0,85
	G60C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,566	Pro.dam	0,85
rs397507509	G60V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,466	Pro.dam	0,85
	G60A	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,911	Pro.dam	0,85
	G60D	Tolerated	0.23	Pro.dam	0,996	Délétère	-5,673	Pro.dam	0,85
rs397507510	D61H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,373	Pro.dam	0,85
	D61N	Délétère	0.02	Pro.dam	0,998	Délétère	-3,914	Pro.dam	0,85
	D61Y	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,099	Pro.dam	0,85
rs121918461	D61A	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,203	Pro.dam	0,85
	D61V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-7,099	Pro.dam	0,85
	D61G	Délétère	0.02	Pro.dam	0,998	Délétère	-5,640	Pro.dam	0,85

rs2135862116	D61E	Délétère	0.02	Benign	0,232	Délétère	-2,518	Pro.dam	0,85
rs121918460	Y62N	Tolerated	0.06	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,727	Pro.dam	0,57
	Y62D	Délétère	0.04	Pro.dam	0,999	Délétère	-7,244	Pro.dam	0,57
rs1013419211	Y62F	Tolerated	1	Benign	0,149	Neutral	-1,028	Pro.dam	0,57
	Y62C	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,946	Délétère	-6,141	Pro.dam	0,57
rs2135862143	Y63H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,081	Pro.dam	0,74
rs121918459	Y63F	Tolerated	0.25	Poss. Dam	0,776	Délétère	-2,885	Pro.dam	0,74
	Y63C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,066	Pro.dam	0,74
rs2135862159	D64N	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,939	Délétère	-4,148	Pro.dam	0,85
	D64H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,807	Pro.dam	0,85
rs2135862168	D64V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-7,399	Pro.dam	0,85
	D64G	Délétère	0.00	Pro.dam	0,993	Délétère	-5,740	Pro.dam	0,85
rs2135862175	D64E	Tolerated	1	Pro.dam	0,994	Délétère	-3,285	Pro.dam	0,85
rs2135862184	L65M	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Neutral	-1,726	Pro.dam	0,85
	L65V	Tolerated	0.22	Pro.dam	1,000	Délétère	-2,589	Pro.dam	0,85
rs2135862193	L65Q	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
	L65P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,040	Pro.dam	0,85
rs2135862207	Y66D	Tolerated	1	Pro.dam	0,997	Délétère	-8,629	Pro.dam	0,85
	Y66N	Tolerated	0.10	Poss. Dam	0,909	Délétère	-7,766	Pro.dam	0,85
	Y66H	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,314	Pro.dam	0,85
rs2135862220	Y66F	Tolerated	0.12	Poss. Dam	0,745	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
rs2135862226	G67E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,903	Pro.dam	0,85
	G67A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
	G67V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,766	Pro.dam	0,85

rs2135862235	G68R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,903	Pro.dam	0,85
	G68W	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,903	Pro.dam	0,85
rs2135862244	G68E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,903	Pro.dam	0,85
	G68A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
rs397507511	E69Q	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-2,272	Pro.dam	0,85
	E69K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,978	Délétère	-3,435	Pro.dam	0,85
rs72750338	E69G	Délétère	0.00	Pro.dam	0,994	Délétère	-5,973	Pro.dam	0,85
	E69V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-6,007	Pro.dam	0,85
rs2135862276	E69D	Délétère	0.00	Poss. dam	0,389	Neutral	-2,472	Pro.dam	0,85
rs397516801	K70R	Délétère	0.02	Poss. dam	0,945	Neutral	-2,089	Pro.dam	0,85
rs2135862289	K70N	Délétère	0.01	Poss. dam	0,712	Délétère	-3,048	Pro.dam	0,85
rs397507512	F71I	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
	F71L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
	F71V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,040	Pro.dam	0,85
rs755709231	F71Y	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2,589	Pro.dam	0,85
	F71C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,903	Pro.dam	0,85
rs1555267558	F71L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
rs121918453	A72P	Délétère	0.00	Poss. dam	0,962	Délétère	-4,314	Pro.dam	0,85
	A72S	Délétère	0.00	Poss. dam	0,920	Délétère	-2,589	Pro.dam	0,85
	A72T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
rs121918454	A72D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
	A72G	Délétère	0.00	Pro.dam	0,968	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
	A72V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
rs397507513	T73P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,999	Pro.dam	0,85

	T73S	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,858	Délétère	-3,140	Pro.dam	0,85
rs121918462	T73I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5,044	Pro.dam	0,85
	T73S	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,858	Délétère	-3,140	Pro.dam	0,85
rs2038063436	T73V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-4,225	Pro.dam	0,85
rs1429492147	L74F	Délétère	0.02	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,450	Pro.dam	0,85
rs1555267561	A75P	Tolerated	0.35	Benign	0,020	Délétère	-2,995	Pro.dam	0,57
	A75S	Tolerated	0.58	Benign	0,001	Neutral	-0,155	Pro.dam	0,57
	A75T	Tolerated	1	Poss. dam	0,142	Neutral	-1,526	Pro.dam	0,57
rs1456360392	A75D	Délétère	0.04	Poss. dam	0,572	Délétère	-3,067	Pro.dam	0,57
	A75V	Tolerated	0.06	Poss. dam	0,900	Délétère	-2,886	Pro.dam	0,57
	A75G	Tolerated	0.08	Poss. dam	0,900	Neutral	-2,233	Pro.dam	0,57
rs121918464	E76Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2,589	Pro.dam	0,85
	E76K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
rs121918465	E76A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,996	Délétère	-5,177	Pro.dam	0,85
	E76G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,040	Pro.dam	0,85
	E76V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-6,040	Pro.dam	0,85
rs397507514	E76D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,968	Délétère	-2,589	Pro.dam	0,85
rs397507514	L77M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-1,726	Pro.dam	0,85
	L77V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2,589	Pro.dam	0,85
rs2038063935	L77F	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
rs397516803	Q79K	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,948	Délétère	-2,835	Pro.dam	0,57
	Q79E	Tolerated	1	Benign	0,337	Neutral	-1,555	Pro.dam	0,57
rs121918466	Q79R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,977	Délétère	-2,996	Pro.dam	0,57
	Q79L	Délétère	0.00	Poss. dam	0,948	Délétère	-5,451	Pro.dam	0,57

rs748952554	Q79H	Délétère	0.00	Poss. dam	0,759	Délétère	-3,597	Pro.dam	0,57
rs2135862466	Y80D	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,125	Pro.dam	0,85
	Y80N	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,363	Pro.dam	0,85
rs2135862477	Y81N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,599	Pro.dam	0,85
	Y81D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8,462	Pro.dam	0,85
rs2135862485	Y81C	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-7,632	Pro.dam	0,85
	Y81F	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,451	Pro.dam	0,85
rs397507515	M82V	Tolerated	0.09	Poss. Dam	0,691	Neutral	-1,126	Pro.dam	0,57
	M82L	Tolerated	0.09	Benign	0,039	Neutral	-1,234	Pro.dam	0,57
rs1403012975	M82K	Tolerated	0.54	Benign	0,340	Délétère	-2,567	Pro.dam	0,57
rs753788277	M82I	Tolerated	0.06	Benign	0,039	Neutral	-1,578	Pro.dam	0,57
rs1319495648	E83K	Tolerated	0.05	Poss. dam	0,940	Délétère	-2,848	Pro.dam	0,57
rs2135862519	E83V	Délétère	0.01	Poss. dam	0,912	Délétère	-5,103	Pro.dam	0,57
	E83G	Délétère	0.01	Poss. dam	0,623	Délétère	-4,377	Pro.dam	0,57
rs2135862530	E83D	Délétère	0.03	Poss. dam	0,898	Neutral	-1,994	Pro.dam	0,57
rs2135862537	H84N	Tolerated	0.08	Benign	0,007	Neutral	1,524	Pro.dam	0,57
	H84D	Tolerated	0.08	Benign	0,021	Neutral	-0,511	Pro.dam	0,57
	H84Y	Délétère	0.02	Benign	0,336	Neutral	-2,150	Pro.dam	0,57
rs2135862547	H84Q	Tolerated	1	Benign	0,010	Neutral	0,319	Pro.dam	0,57
rs2135862555	H85D	Tolerated	0.19	Poss. Dam	0,579	Neutral	-1,237	Pro.dam	0,57
	H85N	Tolerated	0.64	Benign	0,166	Neutral	-0,625	Pro.dam	0,57
	H85Y	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,870	Neutral	-1,769	Pro.dam	0,57
rs2135862563	H85R	Tolerated	0.06	Benign	0,004	Neutral	-0,601	Pro.dam	0,57
	H85L	Délétère	0.01	Benign	0,242	Délétère	-3,056	Pro.dam	0,57

rs6173691	H85Q	Tolerated	1	Benign	0,052	Neutral	0,773	Pro.dam	0,57
rs925129380	G86R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,976	Délétère	-5,305	Pro.dam	0,74
rs2135862592	G86E	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,750	Délétère	-4,614	Pro.dam	0,74
	G86A	Délétère	0.00	Benign	0,345	Délétère	-4,105	Pro.dam	0,74
	G86V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,993	Délétère	-6,334	Pro.dam	0,74
rs2135862613	Q87K	Tolerated	0.49	Benign	0,080	Neutral	-2,181	Pro.dam	0,57
	Q87E	Tolerated	0.55	Poss. Dam	0,749	Neutral	-1,826	Pro.dam	0,57
rs2135862627	Q87H	Délétère	0.05	Pro.dam	0,980	Délétère	-2,890	Pro.dam	0,57
rs2135862632	L88I	Délétère	0.01	Pro.dam	0,971	Neutral	-1,590	Pro.dam	0,85
rs2135862640	L88F	Délétère	0.01	Pro.dam	0,964	Délétère	-3,386	Pro.dam	0,85
rs2135862654	K89I	Tolerated	0.05	Pro.dam	0,992	Délétère	-4,959	Pro.dam	0,57
rs2135862672	E90Q	Délétère	0.02	Pro.dam	0,987	Neutral	-2,463	Pro.dam	0,57
	E90K	Délétère	0.01	Pro.dam	0,991	Délétère	-3,326	Pro.dam	0,57
rs2135862685	E90V	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,512	Délétère	-5,789	Pro.dam	0,57
rs2135862694	E90D	Tolerated	0.70	Benign	0,045	Neutral	-1,696	Pro.dam	0,57
rs869312744	K91R	Tolerated	0.99	Benign	0,004	Neutral	-0,721	Pro.dam	0,57
	K91M	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,811	Pro.dam	0,57
rs2135862716	K91N	Délétère	0.02	Pro.dam	0,998	Délétère	-3,114	Pro.dam	0,57
rs2135862726	N92Y	Délétère	0.05	Pro.dam	0,999	Délétère	-6,097	Pro.dam	0,57
rs2135862733	N92I	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,940	Délétère	-6,899	Pro.dam	0,57
rs2135862739	N92K	Tolerated	0.13	Pro.dam	0,988	Délétère	-4,481	Pro.dam	0,57
rs1225001423	G93R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-6,842	Pro.dam	0,85
rs2135862760	G93A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,994	Délétère	-5,115	Pro.dam	0,85
	G93V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,705	Pro.dam	0,85

	G93E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,832	Pro.dam	0,85
rs2135862777	D94Y	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,910	Délétère	-3,557	Pro.dam	0,57
	D94N	Tolerated	0.23	Benign	0,001	Neutral	-1,155	Pro.dam	0,57
	D94H	Délétère	0.05	Benign	0,008	Neutral	-2,357	Pro.dam	0,57
	D94V	Tolerated	0.05	Benign	0,019	Délétère	-3,168	Pro.dam	0,57
	D94G	Tolerated	0.14	Poss. Dam	0,633	Délétère	-2,825	Pro.dam	0,57
rs2135862791	D94E	Tolerated	0.33	Benign	0,001	Neutral	-0,335	Pro.dam	0,57
rs2135862799	V95I	Tolerated	0.99	Benign	0,005	Neutral	-0,070	Pro.dam	0,57
	V95L	Tolerated	0.07	Benign	0,005	Neutral	-1,247	Pro.dam	0,57
rs2135862806	V95D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-4,889	Pro.dam	0,57
	V95G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,228	Pro.dam	0,57
rs2135862822	I96S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,148	Pro.dam	0,85
	I96T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,996	Délétère	-4,251	Pro.dam	0,85
rs397507516	E97Q	Délétère	0.04	Pro.dam	0,994	Neutral	-2,121	Pro.dam	0,57
	E97K	Délétère	0.03	Pro.dam	0,991	Délétère	-2,851	Pro.dam	0,57
rs2135862855	E97V	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,474	Délétère	-5,134	Pro.dam	0,57
rs1228009060	E97D	Tolerated	0.08	Benign	0,332	Neutral	-1,957	Pro.dam	0,57
rs2135862868	L98P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,045	Pro.dam	0,85
	L98H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,045	Pro.dam	0,85
rs2135862890	K99I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-6,111	Pro.dam	0,85
rs2135862899	K99N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3,512	Pro.dam	0,85
rs2135862909	Y100N	Tolerated	0.11	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,638	Pro.dam	0,85
rs2135862915	Y100F	Délétère	0.03	Benign	0,235	Délétère	-2,729	Pro.dam	0,85
rs747470140	P101A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,867	Pro.dam	0,85

	P101T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,994	Délétère	-6,825	Pro.dam	0,85
	P101S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,858	Pro.dam	0,85
rs2135862932	P101H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,780	Pro.dam	0,85
	P101R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,772	Pro.dam	0,85
	P101L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8,627	Pro.dam	0,85
rs2135862951	L102P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,062	Pro.dam	0,85
	L102Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,190	Pro.dam	0,85
rs2135862970	N103Y	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,516	Délétère	-4,647	Pro.dam	0,78
rs2135862977	N103S	Tolerated	0.10	Benign	0,351	Délétère	-2,965	Pro.dam	0,78
	N103I	Tolerated	0.30	Benign	0,148	Délétère	-4,763	Pro.dam	0,78
rs2135862985	N103K	Tolerated	0.06	Poss. dam	0,883	Délétère	-3,895	Pro.dam	0,78
rs747300372	C104S	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,469	Délétère	-6,110	Pro.dam	0,85
	C104R	Délétère	0.00	Benign	0,402	Délétère	-8,404	Pro.dam	0,85
rs1026762762	C104W	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Neutral	-8,107	Pro.dam	0,85
rs2135863007	A105P	Délétère	0.02	Benign	0,008	Neutral	-2,307	Pro.dam	0,57
	A105S	Tolerated	1	Benign	0,001	Neutral	-0,514	Pro.dam	0,57
	A105T	Tolerated	0.48	Benign	0,059	Neutral	-1,567	Pro.dam	0,57
rs2135863015	A105E	Délétère	0.01	Benign	0,020	Neutral	-0,797	Pro.dam	0,57
	A105V	Délétère	0.01	Benign	0,044	Neutral	-2,197	Pro.dam	0,57
	A105G	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,596	Neutral	-2,102	Pro.dam	0,57
rs2135863029	D106N	Délétère	0.02	Pro.dam	0,992	Délétère	-4,209	Pro.dam	0,85
	D106H	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,886	Pro.dam	0,85
rs397507517	D106A	Délétère	0.04	Poss. Dam	0,940	Délétère	-6,733	Pro.dam	0,85
	D106V	Délétère	0.01	Pro.dam		Délétère	-7,677	Pro.dam	0,85

rs2038065262	D106E	Tolerated	0.45	Benign	0,122	Délétère	-3,087	Pro.dam	0,85
rs2135863045	P107T	Délétère	0.04	Pro.dam	0,973	Délétère	-6,575	Pro.dam	0,85
	P107A	Tolerated	0.09	Pro.dam	0,568	Délétère	-6,575	Pro.dam	0,85
	P107S	Deleterious	0.04	Poss. Dam	0,984	Délétère	-6,675	Pro.dam	0,85
rs2135863048	P107H	Délétère	0.01	Pro.dam	0,982	Délétère	-7,580	Pro.dam	0,85
	P107R	Délétère	0.02	Poss. dam	0,997	Délétère	-7,580	Pro.dam	0,85
	P107L	Tolerated	0.10	Poss. Dam	0,894	Délétère	-8,102	Pro.dam	0,85
rs2135863064	T108P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,398	Pro.dam	0,85
	T108A	Délétère	0.00	Poss. dam	0,783	Délétère	-4,484	Pro.dam	0,85
	T108S	Délétère	0.00	Poss. dam	0,612	Délétère	-3,596	Pro.dam	0,85
rs2135863072	T108N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-4,501	Pro.dam	0,85
	T108S	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,612	Délétère	-3,596	Pro.dam	0,85
	T108I	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,898	Délétère	-5,356	Pro.dam	0,85
rs2135863088	S109P	Délétère	0.01	Benign	0,075	Délétère	-2,677	Pro.dam	0,57
	S109T	Tolerated	0.32	Benign	0,003	Neutral	0,221	Pro.dam	0,57
rs2135863092	S109Y	Délétère	0.00	Pro.dam	0,985	Délétère	-3,715	Pro.dam	0,57
	S109F	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,901	Délétère	-3,824	Pro.dam	0,57
	S109C	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-3,060	Pro.dam	0,57
rs397507518	E110K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-3,579	Pro.dam	0,57
rs397507519	E110G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,286	Pro.dam	0,57
	E110A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,970	Délétère	-5,365	Pro.dam	0,57
rs1566167244	E110D	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,900	Délétère	-2,699	Pro.dam	0,57
rs2135863123	R111G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,336	Pro.dam	0,85
	R111W	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,242	Pro.dam	0,85

rs2038102175	R111S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,431	Pro.dam	0,85
rs2135866520	W112C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-12,201	Pro.dam	0,85
rs2135866524	F113S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,328	Pro.dam	0,57
rs2135866528	H114Y	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,631	Pro.dam	0,85
rs2135866534	H114R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,508	Pro.dam	0,85
	H114L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-10,324	Pro.dam	0,85
rs2038102296	G115R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7,508	Pro.dam	0,85
rs2135866565	G115V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8,447	Pro.dam	0,85
	G115A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,986	Délétère	-5,631	Pro.dam	0,85
rs1053009990	H116Y	Délétère	0.00	Benign	0,053	Délétère	-3,798	Pro.dam	0,78
	H116N	Tolerated	0.61	Benign	0,250	Délétère	-4,403	Pro.dam	0,78
rs1482410266	H116Q	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,635	Délétère	-5,042	Pro.dam	0,78
rs2135866596	S118Y	Délétère	0.00	Pro.dam	0,986	Délétère	-3,496	Pro.dam	0,74
	S118F	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,611	Délétère	-3,169	Pro.dam	0,74
rs2135866603	G119R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	-6,342	Pro.dam	0,85
rs2135866617	G119E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,342	Pro.dam	0,85
	G119A	Délétère	0.00	Poss. dam	0,755	Délétère	-3,965	Pro.dam	0,85
	G119V	Délétère	0.00	Poss. dam	0,999	Délétère	-6,947	Pro.dam	0,85
rs2135866627	E121Q	Tolerated	0.69	Poss. dam	0,793	Neutral	-1,856	Pro.dam	0,57
	E121K	Délétère	0.01	Pro.dam	0,979	Délétère	-3,015	Pro.dam	0,57
rs2135866636	E121D	Délétère	0.02	Benign	0,075	Neutral	-1,356	Pro.dam	0,57
rs2135866642	A122P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4,626	Pro.dam	0,85
	A122S	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,950	Délétère	-2,682	Pro.dam	0,85
	A222T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-4,604	Pro.dam	0,85

rs2135866648	A122E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,687	Pro.dam	0,85
	A122G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,732	Pro.dam	0,85
	A122V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2,816	Pro.dam	0,85
rs2135866665	E123Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2,816	Pro.dam	0,85
rs755619262	E123D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5,027	Pro.dam	0,85
rs2135866684	K124I	Délétère	0.02	Poss. dam	0,928	Neutral	-1,444	Pro.dam	0,85
rs2135866695	L125I	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,628	Délétère	-3,287	Pro.dam	0,85
rs2038102767	L125F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,987	Délétère	-3,287	Pro.dam	0,85
rs2135866723	L126F	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-3,287	Pro.dam	0,85
rs2135866732	T127S	Tolerated	0.22	Benign	0,039	Neutral	-1,057	Pro.dam	0,57
rs2135866738		Tolerated	0.22	Benign	0,039	Délétère	-4,828	Pro.dam	0,85
rs2135866749	E128G	Tolerated	0.14	Pro.dam	0,991	Délétère	-5,059	Pro.dam	0,57
	E128V	Tolerated	0.06	Benign	0,088	Neutral	-1,647	Pro.dam	0,57
rs2135866757	E128D	Tolerated	0.26	Benign	0,013	Délétère	-2,771	Pro.dam	0,57
rs1401305712	K129E	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,650	Délétère	-6,981	Pro.dam	0,57
rs2135866768	G130R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6,795	Pro.dam	0,85
rs2135866774	G130E	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-5,202	Pro.dam	0,85
	G130A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,960	Neutral	-1,627	Pro.dam	0,85
rs397516805	K131R	Délétère	0.03	Benign	0,003	Délétère	-3,431	Pro.dam	0,57
rs1592828825	K131N	Délétère	0.01	Pro.dam	0,995	Neutral	0,316	Pro.dam	0,57
rs2135866802	H132D	Tolerated	0.75	Benign	0,001	Délétère	-3,036	Pro.dam	0,57
rs2135866805	H132L	Délétère	0.04	Benign	0,001	Délétère	-4,871	Pro.dam	0,57
rs2135866814	G133S	Tolerated	0.29	Pro.dam	0,987	Délétère	-6,567	Pro.dam	0,57
	G133R	Tolerated	0.20	Pro.dam	0,990	Délétère	-7,307	Pro.dam	0,57

	G133C	Tolerated	0.14	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.577	Pro.dam	0,57
rs2135866823	G133D	Tolerated	0.28	Poss. Dam	0,927	Délétère	-4.938	Pro.dam	0,57
	G133A	Tolerated	0.46	Pro.dam	0,998	Délétère	-7.373	Pro.dam	0,57
	G133V	Tolerated	0.16	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.786	Pro.dam	0,57
rs2135866839	S134C	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,865	Délétère	-4.186	Pro.dam	0,57
rs2135866843	S134R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.435	Pro.dam	0,57
rs2135866856	F135I	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.435	Pro.dam	0,85
rs2135866862	P135L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-1.878	Pro.dam	0,85
rs2135866874	L136I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.757	Pro.dam	0,85
	L136F	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.818	Pro.dam	0,85
	L136V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Neutral	-0.939	Pro.dam	0,85
rs2135866881	V137I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,982	Délétère	-2.818	Pro.dam	0,85
	V137L	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,886	Délétère	-5.635	Pro.dam	0,85
rs2135866894	V137E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.574	Pro.dam	0,85
	V137G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.574	Pro.dam	0,85
rs267606989	R138G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.574	Pro.dam	0,85
rs1385944040	R138P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.674	Pro.dam	0,85
rs2135866938	E139V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,984	Délétère	-2.518	Pro.dam	0,74
rs397507520	E139D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-4.696	Pro.dam	0,74
rs1060502527	S140C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.696	Pro.dam	0,85
rs2135866955	S140R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-2.012	Pro.dam	0,85
rs2135866962	Q141E	Délétère	0.04	Benign	0,006	Neutral	-2.179	Pro.dam	0,57
rs2135866967	Q141R	Tolerated	0.06	Benign	0,006	Délétère	-3.604	Pro.dam	0,57
	Q141L	Tolerated	1	Benign	0,009	Délétère	-3.051	Pro.dam	0,57

rs2135866974	Q141H	Délétère	0.02	Benign	0,172	Délétère	-3.357	Pro.dam	0,57
rs2135866981	S142G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.296	Pro.dam	0,85
	S142C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-2.184	Pro.dam	0,85
rs2135866991	S142N	Délétère	0.00	Poss. dam	0,879	Délétère	-2.518	Pro.dam	0,85
	S142T	Délétère	0.00	Poss. dam	0,600	Délétère	-5.102	Pro.dam	0,85
	S142I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.729	Pro.dam	0,85
rs199498784	S142R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,976	Neutral	-1.357	Pro.dam	0,85
rs2135867008	H143Y	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,558	Neutral	1.507	Pro.dam	0,57
rs1296689385	H143R	Tolerated	0.14	Benign	0,001	Neutral	-1.796	Pro.dam	0,57
	H143L	Délétère	0.02	Benign	0,014	Neutral	1.112	Pro.dam	0,57
rs2135867020	H143Q	Tolerated	1	Benign	0,028	Délétère	-7.510	Pro.dam	0,57
rs2135867026	P144A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.509	Pro.dam	0,85
	P144S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.510	Pro.dam	0,85
	P144T	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.444	Pro.dam	0,85
rs2135867036	P144H	Délétère	0.00	Pro.dam	0,996	Délétère	-8.447	Pro.dam	0,85
	P144R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-9.388	Pro.dam	0,85
	P144L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-7.514	Pro.dam	0,85
rs2135867049	G145R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.514	Pro.dam	0,85
rs2135867057	G145E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.635	Pro.dam	0,85
	G145A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.596	Pro.dam	0,85
rs2038103924	D146N	Délétère	0.00	Benign	0,037	Délétère	-5.374	Pro.dam	0,85
	D146H	Délétère	0.00	Benign	0,259	Délétère	-7.419	Pro.dam	0,85
	D146Y	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-7.653	Pro.dam	0,85
rs2135867073	D146V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,967	Délétère	-3.257	Pro.dam	0,85

rs1566168661	D146E	Délétère	0.00	Benign	0,267	Délétère	-6.714	Pro.dam	0,85
rs1179862540	F147C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-0.906	Pro.dam	0,74
rs2135867090	V148I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,994	Délétère	-2.649	Pro.dam	0,85
	V148L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,957	Délétère	-6.230	Pro.dam	0,85
rs2135867096	V148D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-1.678	Pro.dam	0,85
rs2135867103	L149I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,986	Délétère	-2.618	Pro.dam	0,85
	L149V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,996	Délétère	-3.357	Pro.dam	0,85
	L149F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,992	Délétère	-4.696	Pro.dam	0,85
rs2038104194	S150C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.635	Pro.dam	0,85
	S150Y	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.635	Pro.dam	0,85
	S150F	Tolerated	0.11	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.603	Pro.dam	0,85
rs768927453	V151L	Délétère	0.01	Pro.dam	0,982	Délétère	-5.269	Pro.dam	0,57
rs202026962	V151E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.303	Pro.dam	0,57
	V151A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.470	Pro.dam	0,57
rs1395524782	R152S	Tolerated	0.24	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.236	Pro.dam	0,57
	R152C	Délétère	0.04	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.769	Pro.dam	0,57
	R152G	Tolerated	0.27	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.251	Pro.dam	0,57
rs397507521	R152H	Tolerated	0.13	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.268	Pro.dam	0,57
	R152P	Tolerated	0.17	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.210	Pro.dam	0,57
rs1380290210	T153P	Deleterious	0.02	Poss. Dam	0,812	Délétère	-3.447	Pro.dam	0,85
	T153A	Tolerated	0.05	Benign	0,099	Délétère	-2.907	Pro.dam	0,85
	T153S	Tolerated	0.30	Poss. Dam	0,629	Délétère	-2.907	Pro.dam	0,85
rs2038104871	T153S	Tolerated	030	Poss. dam	0,629	Délétère	-3.912	Pro.dam	0,85
	T153I	Délétère	0.01	Poss. dam	0,805	Neutral	0.210	Pro.dam	0,85

rs2135867186	G154S	Tolerated	0.23	Benign	0,011	Neutral	-0.460	Pro.dam	0,57
	G154R	Tolerated	0.19	Poss. Dam	0,708	Neutral	-0.740	Pro.dam	0,57
rs376027245	G154A	Tolerated	0.17	Benign	0,032	Neutral	1.998	Pro.dam	0,57
	G154D	Tolerated	1	Benign	0,001	Neutral	0.537	Pro.dam	0,57
rs2135867215	G154N	Tolerated	0.64	Benign	0,008	Neutral	-0.244	Pro.dam	0,57
	G154H	Tolerated	0.12	Benign	0,044	Neutral	-1.690	Pro.dam	0,57
rs2135867222	G154V	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,708	Neutral	-0.852	Pro.dam	0,57
rs2135867224	D155E	Délétère	0.01	Benign	0,001	Neutral	-1.137	Pro.dam	0,57
rs2135867231	D156N	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,808	Neutral	-1.978	Pro.dam	0,57
	D156Y	Délétère	0.01	Pro.dam	0,992	Neutral	-1.875	Pro.dam	0,57
rs200712424	D156G	Délétère	0.04	Pro.dam	0,990	Neutral	-1.570	Pro.dam	0,57
	D156V	Tolerated	0.15	Benign	0,324	Neutral	-1.714	Pro.dam	0,57
	D156A	Délétère	0.05	Poss. Dam	0,877	Neutral	-0.297	Pro.dam	0,57
rs2135867257	D156E	Tolerated	0.06	Benign	0,304	Neutral	-0.577	Pro.dam	0,57
rs1315568280	K157R	Tolerated	0.09	Benign	0,227	Neutral	-0.318	Pro.dam	0,57
	G158R	Tolerated	0.08	Benign	0,000	Neutral	-0.511	Pro.dam	0,57
	G158W	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,889	Neutral	-0.360	Pro.dam	0,57
rs1555267825	G158E	Tolerated	0.11	Benign	0,020	Neutral	0.139	Pro.dam	0,57
	G158A	Tolerated	0.85	Benign	0,000	Neutral	-0.550	Pro.dam	0,57
rs2135867288	E159Q	Tolerated	0.09	Benign	0,003	Neutral	-0.719	Pro.dam	0,57
	E159K	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	-1.165	Pro.dam	0,57
rs2135867292	E159G	Délétère	0.03	Benign	0,004	Neutral	0.061	Pro.dam	0,57
rs769848611	E159D	Tolerated	0.08	Benign	0,000	Neutral	-0.135	Pro.dam	0,57
rs1044076600	S160N	Délétère	0.00	Benign	0,003	Neutral	-0.192	Pro.dam	0,57

	S160T	Délétère	0.01	Benign	0,000	Neutral	-0.593	Pro.dam	0,57
	S160R	Délétère	0.00	Benign	0,089	Neutral	-1.181	Pro.dam	0,57
rs2135867314	N161Y	Délétère	0.03	Benign	0,290	Neutral	-0.091	Pro.dam	0,57
rs2135867319	N161S	Tolerated	0.14	Benign	0,000	Neutral	-0.607	Pro.dam	0,57
rs1224553141	N161K	Tolerated	0.07	Benign	0,000	Neutral	-2.093	Pro.dam	0,57
rs2135867339	D162H	Tolerated	0.18	Benign	0,133	Délétère	-2.621	Pro.dam	0,57
	D162Y	Délétère	0.04	Poss. Dam	0,555	Délétère	-2.534	Pro.dam	0,57
rs2135867348	D162V	Délétère	0.04	Benign	0,000	Neutral	-0.998	Pro.dam	0,57
rs397507522	D162E	Tolerated	0.29	Benign	0,000	Neutral	-0.659	Pro.dam	0,57
rs730880992	G163S	Délétère	0.00	Benign	0,000	Neutral	-1.540	Pro.dam	0,57
	G163C	Délétère	0.00	Poss. dam	0,849	Neutral	0.120	Pro.dam	0,57
	G163R	Délétère	0.00	Poss. dam	0,663	Neutral	-0.276	Pro.dam	0,57
rs2038105663	K164R	Tolerated	0.08	Benign	0,000	Neutral	-0.924	Pro.dam	0,57
rs2135867393	K164N	Tolerated	0.06	Poss. Dam	0,812	Neutral	-0.351	Pro.dam	0,57
rs2135867397	S165T	Délétère	0.02	Benign	0,000	Neutral	-0.288	Pro.dam	0,57
	S165A	Délétère	0.04	Benign	0,000	Neutral	-1.042	Pro.dam	0,57
rs2135867404	S165Y	Délétère	0.00	Benign	0,054	Neutral	-1.022	Pro.dam	0,57
	S165C	Délétère	0.00	Benign	0,250	Délétère	-2.595	Pro.dam	0,57
rs2135867418	V167M	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.569	Pro.dam	0,74
rs1460204712	V167E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.712	Pro.dam	0,74
	V167A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.496	Pro.dam	0,74
rs2038105901	T168A	Délétère	0.00	Poss. dam	0,476	Délétère	-2.717	Pro.dam	0,57
	T168S	Délétère	0.00	Poss. dam	0,533	Délétère	-3.963	Pro.dam	0,57
rs2135867441	T168N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-2.717	Pro.dam	0,57

	T168S	Délétère	0.00	Poss. dam	0,533	Délétère	-4.675	Pro.dam	0,57
	T168I	Délétère	0.00	Poss. dam	0,859	Délétère	-6.574	Pro.dam	0,57
rs2135867461	H169N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-0.418	Pro.dam	0,57
rs2135867471	V170I	Tolerated	0.64	Benign	0,022	Neutral	-2.163	Pro.dam	0,57
	V170L	Délétère	0.02	Benign	0,109	Délétère	-6.047	Pro.dam	0,57
rs2135867476	V170D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-1.905	Pro.dam	0,57
s2135867482	M171V	Tolerated	0.59	Pro.dam	0,998	Neutral	-1.851	Pro.dam	0,57
rs2135867489	M171I	Tolerated	0.31	Benign	0,018	Délétère	-3.523	Pro.dam	0,57
rs2135867501	I172F	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.297	Pro.dam	0,85
rs2135867504	I172N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.503	Pro.dam	0,85
rs545138829	R173S	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,987	Délétère	-4.412	Pro.dam	0,57
	R173G	Tolerated	0.06	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.904	Pro.dam	0,57
	R173C	Délétère	0.02	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.576	Pro.dam	0,57
rs369155025	R173P	Tolerated	0.07	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.326	Pro.dam	0,57
	R173L	Tolerated	1	Poss. Dam	0,756	Neutral	-1.973	Pro.dam	0,57
	R173H	Délétère	0.05	Benign	0,182	Délétère	-2.915	Pro.dam	0,57
rs1324123217	C174Y	Tolerated	0.31	Benign	0,015	Délétère	-2.924	Pro.dam	0,85
	C174S	Délétère	0.04	Poss. Dam	0,518	Neutral	-1.500	Pro.dam	0,85
rs1168475393	Q175E	Tolerated	0.74	Benign	0,303	Délétère	-3.006	Pro.dam	0,57
rs2038106350	Q175P	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,876	Neutral	-1.337	Pro.dam	0,57
rs2135869235	E176Q	Tolerated	0.13	Benign	0,031	Neutral	-1.671	Pro.dam	0,57
	E176K	Tolerated	0.14	Benign	0,000	Neutral	-1.787	Pro.dam	0,57
rs1290487642	E176G	Tolerated	0.88	Benign	0,000	Délétère	-3.171	Pro.dam	0,57
	E176V	Délétère	0.03	Benign	0,003	Neutral	1.665	Pro.dam	0,57

rs775493749	G176D	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	0.651	Pro.dam	0,85
rs760660964	L177M	Tolerated	0.06	Poss. Dam	0,537	Neutral	0.334	Pro.dam	0,57
	L177V	Tolerated	0.17	Benign	0,017	Neutral	0.334	Pro.dam	0,57
rs2038125193	L177P	Tolerated	0.25	Pro.dam	0,993	Neutral	0.878	Pro.dam	0,57
	L177R	Tolerated	0.24	Benign	0,014	Neutral	1.459	Pro.dam	0,57
	L177Q	Tolerated	0.14	Poss. Dam	0,902	Neutral	1.689	Pro.dam	0,57
rs2135869298	L177R	Tolerated	0.24	Benign	0,014	Neutral	1.459	Pro.dam	0,57
	L177I	Tolerated	0.22	Benign	0,019	Neutral	-0.061	Pro.dam	0,57
rs2135869301	Y179N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.553	Pro.dam	0,85
	Y179H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.379	Pro.dam	0,85
rs2135869306	Y179F	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,555	Délétère	-2.901	Pro.dam	0,85
rs2135869320	D180H	Délétère	0.05	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.218	Pro.dam	0,57
	D180Y	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,905	Délétère	-6.836	Pro.dam	0,57
rs2135869329	D180V	Délétère	0.02	Benign	0,441	Délétère	-6.735	Pro.dam	0,57
rs753269427	D180E	Tolerated	0.08	Benign	0,018	Délétère	-2.990	Pro.dam	0,57
rs2135869341	V181I	Délétère	0.01	Benign	0,002	Neutral	-0.666	Pro.dam	0,57
	V181L	Tolerated	0.10	Benign	0,000	Neutral	-2.232	Pro.dam	0,57
rs2135869351	V181D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.766	Pro.dam	0,57
	V181A	Délétère	0.00	Poss. dam	0,626	Délétère	-2.998	Pro.dam	0,57
rs2135869362	G182S	Délétère	0.00	Poss. dam	0,715	Délétère	-4.935	Pro.dam	0,85
	G182R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,996	Délétère	-6.669	Pro.dam	0,85
	G182C	Délétère	0.00	Poss. dam	0,786	Délétère	-7.103	Pro.dam	0,85
rs2135869376	G182D	Délétère	0.01	Poss. dam	0,649	Délétère	-5.836	Pro.dam	0,85
	G182A	Délétère	0.00	Poss. dam	0,715	Délétère	-4.902	Pro.dam	0,85

	G182V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,992	Délétère	-7.436	Pro.dam	0,85
rs2135869381	G183R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.702	Pro.dam	0,85
rs2135869390	G183E	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-6.869	Pro.dam	0,85
	G183A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.169	Pro.dam	0,85
	G183V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.803	Pro.dam	0,85
rs1238453850	G184R	Délétère	0.02	Benign	0,231	Délétère	-5.599	Pro.dam	0,57
rs2135869414	G184E	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,562	Délétère	-5.723	Pro.dam	0,57
	G184A	Tolerated	0.28	Benign	0,085	Délétère	-4.113	Pro.dam	0,57
	G184V	Délétère	0.05	Poss. Dam	0,929	Délétère	-6.604	Pro.dam	0,57
rs1566169411	E185Q	Délétère	0.00	Benign	0,078	Neutral	-1.733	Pro.dam	0,57
rs2135869432	E185G	Délétère	0.00	Benign	0,104	Délétère	-4.797	Pro.dam	0,57
	E185V	Délétère	0.00	Benign	0,433	Délétère	-5.080	Pro.dam	0,57
rs2038125422	E185D	Délétère	0.00	Benign	0,004	Neutral	-1.465	Pro.dam	0,57
rs143433437	R186G	Tolerated	0.05	Benign	0,104	Délétère	-3.469	Pro.dam	0,57
	R186W	Délétère	0.01	Pro.dam	0,994	Délétère	-4.134	Pro.dam	0,57
rs764663951	R186Q	Tolerated	0.06	Benign	0,026	Neutral	-0.348	Pro.dam	0,57
	R186P	Tolerated	0.08	Pro.dam	0,987	Délétère	-2.934	Pro.dam	0,57
rs2135869472	F187L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.407	Pro.dam	0,85
	F187V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-6.308	Pro.dam	0,85
	F187I	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,948	Délétère	-5.407	Pro.dam	0,85
rs2135869482	F187Y	Délétère	0.00	Pro.dam	0,992	Délétère	-2.706	Pro.dam	0,85
	F187S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.208	Pro.dam	0,85
	F187C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.208	Pro.dam	0,85
rs2135869491	F187L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.407	Pro.dam	0,85

rs1555267939	D188N	Tolerated	0.21	Benign	0,113	Délétère	-2.585	Pro.dam	0,78
	D188Y	Délétère	0.03	Pro.dam	0,996	Délétère	-5.544	Pro.dam	0,78
	D188H	Délétère	0.04	Poss. dam	0,681	Délétère	-4.013	Pro.dam	0,78
rs1436513335	D188V	Tolerated	0.07	Poss. dam	0,910	Délétère	-5.500	Pro.dam	0,78
	D188G	Tolerated	0.55	Poss. Dam	0,952	Délétère	-4.191	Pro.dam	0,78
rs1436513335	D188E	Tolerated	0.11	Benign	0,031	Neutral	-1.626	Pro.dam	0,78
rs2135869509	D188E	Tolerated	0.11	Benign	0,031	Neutral	-1.626	Pro.dam	0,78
rs79068130	S189A	Délétère	0.01	Benign	0,074	Neutral	-2.077	Pro.dam	0,57
	S189T	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	-0.571	Pro.dam	0,57
rs2135869528	S189Y	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,925	Délétère	-4.316	Pro.dam	0,57
	S189C	Délétère	0.00	Benign	0,139	Délétère	-3.514	Pro.dam	0,57
	S189F	Délétère	0.00	Benign	0,376	Délétère	-4.315	Pro.dam	0,57
rs2038125958	L190S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.324	Pro.dam	0,85
rs2038126001	L190F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.518	Pro.dam	0,85
rs2135869554	T191S	Tolerated	0.58	Benign	0,030	Neutral	-0.592	Pro.dam	0,74
	T191A	Délétère	0.01	Benign	0,068	Neutral	-1.709	Pro.dam	0,74
rs370763866	T191K	Délétère	0.00	Benign	0,068	Neutral	-2.382	Pro.dam	0,74
	T191R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,963	Délétère	-2.890	Pro.dam	0,74
	T191I	Délétère	0.00	Poss. dam	0,532	Délétère	-3.465	Pro.dam	0,74
rs1488672907	D192N	Délétère	0.00	Poss. dam	0,457	Délétère	-3.602	Pro.dam	0,74
	D192H	Délétère	0.00	Benign	0,266	Délétère	-5.036	Pro.dam	0,74
	D192Y	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,932	Délétère	-6.764	Pro.dam	0,74
rs2135869587	D192V	Délétère	0.00	Benign	0,373	Délétère	-6.736	Pro.dam	0,74
	D192G	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,848	Délétère	-5.369	Pro.dam	0,74

rs2135869592	D192E	Tolerated	0.60	Benign	0,000	Neutral	-2.101	Pro.dam	0,74
rs2135869601	L193I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Neutral	-1.801	Pro.dam	0,85
	L193F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,988	Délétère	-3.601	Pro.dam	0,85
	L193V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,989	Délétère	-2.695	Pro.dam	0,85
rs2135869609	L193H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.302	Pro.dam	0,85
	L193P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.302	Pro.dam	0,85
rs2135869624	V194L	Délétère	0.02	Benign	0,002	Neutral	-1.642	Pro.dam	0,57
rs1181200121	E195Q	Délétère	0.00	Benign	0,085	Neutral	-2.300	Pro.dam	0,57
	E195K	Délétère	0.00	Benign	0,130	Délétère	-3.133	Pro.dam	0,57
rs2135869642	E195V	Délétère	0.00	Benign	0,457	Délétère	-5.589	Pro.dam	0,57
rs753107691	E195D	Délétère	0.00	Benign	0,001	Neutral	-1.048	Pro.dam	0,57
rs2135869652	H196D	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,948	Délétère	-6.360	Pro.dam	0,57
	H196Y	Délétère	0.00	Benign	0,000	Neutral	-2.350	Pro.dam	0,57
	H196 N	Délétère	0.00	Benign	0,423	Délétère	-4.970	Pro.dam	0,57
rs2135869664	H196R	Délétère	0.00	Benign	0,004	Délétère	-5.359	Pro.dam	0,57
rs2038126348	H196Q	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,855	Délétère	-5.315	Pro.dam	0,57
rs2135869679	Y197N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.401	Pro.dam	0,57
	Y197D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.312	Pro.dam	0,57
rs1266830703	Y197C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.611	Pro.dam	0,57
rs2135869705	K198M	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-4.398	Pro.dam	0,74
rs778211349	K198N	Délétère	0.00	Poss. dam	0,934	Délétère	-3.497	Pro.dam	0,74
rs2135869720	K199N	Délétère	0.01	Poss. dam	0,743	Délétère	-2.539	Pro.dam	0,57
rs727503381	N200Y	Tolerated	0.10	Poss. dam	0,871	Délétère	-4.874	Pro.dam	0,57
rs2135869732	N200S	Tolerated	0.56	Benign	0,080	Délétère	-2.813	Pro.dam	0,57

rs2135869736	N200K	Tolerated	0.64	Benign	0,057	Délétère	-3.369	Pro.dam	0,57
rs2135869741	P201H	Délétère	0.04	Pro.dam	0,987	Délétère	-6.615	Pro.dam	0,57
	P201R	Tolerated	0.10	Poss. dam	0,928	Délétère	-6.581	Pro.dam	0,57
	P201L	Tolerated	0.10	Poss. dam	0,603	Délétère	-7.551	Pro.dam	0,57
rs2038126694	M202L	Tolerated	0.24	Benign	0,000	Neutral	-1.990	Pro.dam	0,57
rs2135869765	M202I	Tolerated	0.79	Benign	0,000	Délétère	-2.515	Pro.dam	0,57
rs2135869771	V203M	Tolerated	0.08	Benign	0,356	Neutral	-2.259	Pro.dam	0,57
	V203L	Tolerated	0.27	Benign	0,004	Neutral	-2.362	Pro.dam	0,57
rs2135869778	E204V	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,726	Délétère	-6.302	Pro.dam	0,85
rs2038126760	E204D	Délétère	0.02	Benign	0,123	Délétère	-2.701	Pro.dam	0,85
rs2135869786	T205S	Tolerated	0.08	Benign	0,140	Neutral	-1.766	Pro.dam	0,57
rs2135869795	T205R	Tolerated	0.15	Benign	0,034	Neutral	-2.372	Pro.dam	0,57
	T205I	Délétère	0.01	Benign	0,053	Délétère	-3.418	Pro.dam	0,57
rs78376169	L206M	Tolerated	0.17	Pro.dam	0,993	Neutral	0.396	Pro.dam	0,57
rs2135869819	L206F	Tolerated	0.16	Poss. dam	0,687	Neutral	-0.550	Pro.dam	0,57
rs2135869826	G207S	Délétère	0.00	Poss. dam	0,685	Délétère	-5.391	Pro.dam	0,85
	G207R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-7.202	Pro.dam	0,85
	G207C	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-8.103	Pro.dam	0,85
rs2135869833	G207D	Délétère	0.00	Poss. dam	0,475	Délétère	-6.302	Pro.dam	0,85
	G207A	Délétère	0.00	Poss. dam	0,949	Délétère	-5.396	Pro.dam	0,85
rs2038127038	T208A	Tolerated	0.79	Benign	0,000	Neutral	-0.682	Pro.dam	0,57
rs2135869854	T208R	Délétère	0.01	Benign	0,003	Neutral	-1.845	Pro.dam	0,57
	T208I	Délétère	0.01	Benign	0,006	Neutral	-2.292	Pro.dam	0,57
rs2135869866	V209I	Tolerated	0.13	Benign	0,004	Neutral	-0.567	Pro.dam	0,57

	V209L	Tolerated	0.18	Benign	0,000	Neutral	-1.909	Pro.dam	0,57
rs2135869871	V209G	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,566	Délétère	-5.395	Pro.dam	0,57
	V209E	Délétère	0.01	Pro.dam	0,971	Délétère	-4.640	Pro.dam	0,57
	V209A	Tolerated	0.05	Benign	0,146	Délétère	-3.042	Pro.dam	0,57
rs2135869890	L210V	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	1.742	Pro.dam	0,57
rs2135869896	L210Q	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,750	Délétère	-3.255	Pro.dam	0,57
rs2135869905	Q211E	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	-0.383	Pro.dam	0,57
rs745331641	Q211L	Tolerated	0.17	Benign	0,001	Neutral	-2.260	Pro.dam	0,57
rs2038127489	L212I	Délétère	0.01	Poss. dam	0,674	Neutral	-1.773	Pro.dam	0,85
	L212V	Tolerated	0.11	Poss. dam	0,941	Délétère	-2.673	Pro.dam	0,85
	L212F	Délétère	0.01	Poss. dam	0,662	Délétère	-3.440	Pro.dam	0,85
rs2135869933	L212H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.208	Pro.dam	0,85
rs2135869950	K213N	Délétère	0.01	Pro.dam	0,996	Délétère	-3.681	Pro.dam	0,57
rs2135869961	Q214E	Tolerated	0.10	Benign	0,352	Neutral	-2.018	Pro.dam	0,85
rs2135872231	P215S	Délétère	0.02	Pro.dam	0,998	Délétère	-7.202	Pro.dam	0,85
rs747243342	N217K	Tolerated	0.21	Benign	0,121	Délétère	-4.158	Pro.dam	0,57
	T218A	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	2.482	Pro.dam	0,57
	T218S	Tolerated	0.08	Benign	0,000	Neutral	0.792	Pro.dam	0,57
rs1201590326	T218K	Délétère	0.01	Benign	0,052	Neutral	-1.239	Pro.dam	0,57
	T218M	Délétère	0.00	Benign	0,026	Neutral	-1.360	Pro.dam	0,57
rs2135872268	R220C	Délétère	0.00	Pro.dam	0,978	Délétère	-6.433	Pro.dam	0,85
rs780911423	R220H	Délétère	0.04	Benign	0,375	Délétère	-4.006	Pro.dam	0,85
rs397516806	I221L	Tolerated	0.11	Benign	0,001	Neutral	-1.564	Pro.dam	0,57
	I221V	Tolerated	0.81	Benign	0,008			Pro.dam	0,57

rs2135872286	A223V	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,590	Neutral	-2.318	Pro.dam	0,85
rs748085966	S228I	Délétère	0.04	Benign	0,013	Délétère	-3.702	Pro.dam	0,57
rs1239878972	V230I	Tolerated	0.08	Benign	0,023	Neutral	-0.830	Pro.dam	0,85
rs1223522089	R231Q	Tolerated	0.44	Benign	0,138	Neutral	-1.098	Pro.dam	0,57
rs730881220	S234N	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	1.026	Pro.dam	0,57
rs905086108	D241E	Tolerated	0.11	Benign	0,000	Neutral	0.274	Pro.dam	0,57
rs2038155027	Q245E	Tolerated	0.46	Benign	0,003	Neutral	-0.680	Pro.dam	0,57
rs2135872369	F251y	Tolerated	0.17	Pro.dam	0,972			Pro.dam	0,85
rs773918720	T253A	Tolerated	0.12	Benign	0,002	Neutral	-0.278	Pro.dam	0,57
rs1391791847	Q256E	Tolerated	0.30	Pro.dam	0,964	Neutral	-2.315	Pro.dam	0,57
	Q256K	Tolerated	0.93	Benign	0,105	Neutral	-2.394	Pro.dam	0,57
rs397507523	Q256R	Tolerated	0.34	Benign	0,289	Délétère	-2.839	Pro.dam	0,57
rs2038442309	Q257R	Tolerated	0.07	Benign	0,203	Délétère	-2.849	Pro.dam	0,85
rs1279770165	E258Q	Tolerated	0.21	Pro.dam	0,987	Délétère	-2.644	Pro.dam	0,74
	E258K	Tolerated	0.14	Pro.dam	0,987	Délétère	-3.536	Pro.dam	0,74
rs397516809	E258D	Tolerated	0.46	Benign	0,094	Neutral	-2.444	Pro.dam	0,74
rs2135894852	C259Y	Tolerated	1	Benign	0,091	Délétère	-6.121	Pro.dam	0,57
rs773417679	K260R	Tolerated	0.48	Benign	0,003	Neutral	-1.013	Pro.dam	0,85
rs397507525	L261I	Tolerated	0.40	Benign	0,103	Neutral	-0.460	Pro.dam	0,57
	L261F	Tolerated	0.70	Benign	0,001	Neutral	-0.478	Pro.dam	0,57
rs765642157	L261H	Tolerated	0.54	Benign	0,018	Neutral	2.987	Pro.dam	0,57
	L261R	Tolerated	0.37	Benign	0,003	Neutral	-0.167	Pro.dam	0,57
rs2038442836	L262F	Tolerated	0.26	Benign	0,145	Délétère	-3.262	Pro.dam	0,57
rs397507526	L262H	Tolerated	0.18	Pro.dam	0,963	Délétère	-5.303	Pro.dam	0,57

	L262R	Tolerated	0.11	Benign	0,145	Délétère	-4.516	Pro.dam	0,57
rs763617831	Y263C	Tolerated	0.08	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.994	Pro.dam	0,57
rs1193712005	S264T	Tolerated	0.29	Benign	0,005	Neutral	-1.633	Pro.dam	0,57
rs2135894932	S264R	Tolerated	0.20	Pro.dam	0,989	Délétère	-3.152	Pro.dam	0,57
rs766531368	R265G	Tolerated	0.17	Pro.dam	0,998	Délétère	-6.722	Pro.dam	0,85
rs376607329	R265Q	Tolerated	0.17	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.842	Pro.dam	0,85
	R265L	Tolerated	0.26	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.722	Pro.dam	0,85
rs917536914	K266R	Tolerated	0.47	Benign	0,029	Neutral	-2.185	Pro.dam	0,57
rs755104848	E267D	Tolerated	0.20	Benign	0,173	Délétère	-2.510	Pro.dam	0,85
rs397507527	G268S	Tolerated	0.13	Pro.dam	0,994	Délétère	-5.763	Pro.dam	0,85
	G268C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.644	Pro.dam	0,85
	G268R	Délétère	0.02	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.684	Pro.dam	0,85
rs2135894985	Q269K	Tolerated	0.59	Benign	0,040	Neutral	-2.495	Pro.dam	0,78
rs794727858	Q269R	Tolerated	0.31	Benign	0,059	Délétère	-2.628	Pro.dam	0,78
	Q269L	Tolerated	0.16	Benign	0,003	Délétère	-3.405	Pro.dam	0,78
rs752966396	E272K	Tolerated	0.10	Benign	0,012	Délétère	-3.700	Pro.dam	0,85
rs1167080618	N275H	Tolerated	0.31	Benign	0,004	Neutral	-1.504	Pro.dam	0,57
rs397507528	N275T	Tolerated	0.66	Benign	0,000	Neutral	-0.131	Pro.dam	0,57
rs777603059	K276R	Tolerated	0.06	Benign	0,418	Délétère	-2.679	Pro.dam	0,85
rs121918456	Y279S	Délétère	0.02	Pro.dam	0,993	Délétère	-8.199	Pro.dam	0,85
	Y279C	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-8.199	Pro.dam	0,85
rs397507529	I282V	Tolerated	0.38	Benign	0,072	Neutral	-0.926	Pro.dam	0,85
rs886041495	I282T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.629	Pro.dam	0,85
rs397507530	I282M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.777	Pro.dam	0,85

rs778374689	L283M	Délétère	0.04	Pro.dam	0,999	Neutral	-1.818	Pro.dam	0,85
rs397507531	F285I	Délétère	0.02	Pro.dam	0,997	Délétère	-5.373	Pro.dam	0,85
	F285L	Délétère	0.04	Pro.dam	0,881	Délétère	-5.307	Pro.dam	0,85
	F285V	Délétère	0.03	Pro.dam	0,984	Délétère	-6.277	Pro.dam	0,85
rs121918463	F285Y	Tolerated	1	Benign	0,073	Neutral	-2.420	Pro.dam	0,85
	F285C	Délétère	0.01	Pro.dam	0,983	Délétère	-7.264	Pro.dam	0,85
	F285S	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.302	Pro.dam	0,85
rs397516810	F285L	Délétère	0.04	Poss. Dam	0,881	Délétère	-5.307	Pro.dam	0,85
rs2135900937	D286H	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-6.250	Pro.dam	0,85
rs2135900941	D286V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,978	Délétère	-8.170	Pro.dam	0,85
rs397516811	D286E	Tolerated	0.08	Pro.dam	0,901	Délétère	-3.605	Pro.dam	0,85
rs2135900952	H287Y	Tolerated	0.09	Pro.dam	0,972	Délétère	-3.322	Pro.dam	0,85
	H287D	Tolerated	0.08	Poss. Dam	0,697	Délétère	-3.962	Pro.dam	0,85
rs2038527071	H287P	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.280	Pro.dam	0,85
	H287L	Tolerated	0.06	Poss. Dam	0,924	Délétère	-5.985	Pro.dam	0,85
rs2135900982	T288A	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,977	Délétère	-4.123	Pro.dam	0,85
	T288S	Tolerated	0.98	Poss. Dam	0,889	Délétère	-2.993	Pro.dam	0,85
rs2135900987	T288N	Tolerated	0.10	Pro.dam	0,992	Délétère	-4.123	Pro.dam	0,85
	T288S	Tolerated	0.98	Poss. Dam	0,889	Délétère	-2.993	Pro.dam	0,85
	T288I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.252	Pro.dam	0,85
rs2135901005	R289G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.350	Pro.dam	0,85
rs1566181003	R289S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.391	Pro.dam	0,85
rs1555269782	V290I	Tolerated	0.07	Benign	0,242	Neutral	-0.826	Pro.dam	0,85
	V290L	Délétère	0.00	Benign	0,069	Délétère	-2.612	Pro.dam	0,85

	V290F	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,883	Délétère	-4.398	Pro.dam	0,85
rs1340811351	V290D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.084	Pro.dam	0,85
	V290A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.538	Pro.dam	0,85
rs2135901036	V291L	Tolerated	0.71	Benign	0,001	Neutral	-1.168	Pro.dam	0,57
	V291I	Tolerated	0.46	Benign	0,000	Neutral	-0.306	Pro.dam	0,57
rs2135901043	V291D	Tolerated	0.33	Pro.dam	0,976	Délétère	-3.356	Pro.dam	0,57
rs930267460	L292I	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,705	Neutral	-1.729	Pro.dam	0,85
rs1283049536	H293D	Tolerated	0.46	Benign	0,000	Neutral	-1.758	Pro.dam	0,57
	H293Y	Délétère	0.04	Benign	0,020	Neutral	-1.798	Pro.dam	0,57
	H293N	Tolerated	0.38	Benign	0,000	Neutral	-0.538	Pro.dam	0,57
rs2135901093	H293L	Tolerated	0.37	Benign	0,000	Deleterious	-2.555	Pro.dam	0,57
rs117730996	H293Q	Tolerated	1	Benign	0,001	Neutral	0.535	Pro.dam	0,57
rs376007642	D294H	Tolerated	0.11	Benign	0,017	Délétère	-4.071	Pro.dam	0,57
	D294Y	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,690	Délétère	-5.818	Pro.dam	0,57
	D294N	Tolerated	0.94	Benign	0,001	Neutral	-2.369	Pro.dam	0,57
rs746607246	D294G	Tolerated	0.65	Benign	0,002	Délétère	-3.615	Pro.dam	0,57
	D294V	Tolerated	0.26	Benign	0,021	Délétère	-5.871	Pro.dam	0,57
rs2135901138	G295S	Tolerated	0.73	Benign	0,000	Neutral	-1.067	Pro.dam	0,57
	G295R	Tolerated	0.53	Benign	0,000	Neutral	-2.006	Pro.dam	0,57
rs2135901149	G295V	Tolerated	0.29	Benign	0,000	Neutral	-0.129	Pro.dam	0,57
	G295A	Tolerated	0.75	Benign	0,000	Neutral	-0.176	Pro.dam	0,57
	G295D	Tolerated	0.62	Benign	0,001	Neutral	-2.233	Pro.dam	0,57
rs2135901164	D296H	Délétère	0.01	Pro.dam	0,959	Délétère	-5.384	Pro.dam	0,85
	D296N	Tolerated	0.09	Benign	0,020	Délétère	-3.598	Pro.dam	0,85

rs2135901173	D296G	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,959	Délétère	-5.550	Pro.dam	0,85
	D296V	Délétère	0.01	Benign	0,417	Délétère	-7.003	Pro.dam	0,85
rs1485809548	P297A	Tolerated	0.71	Benign	0,000	Délétère	-4.070	Pro.dam	0,57
	P297S	Tolerated	0.82	Benign	0,002	Délétère	-3.655	Pro.dam	0,57
	P297T	Tolerated	0.56	Benign	0,003	Délétère	-4.187	Pro.dam	0,57
rs2135901188	P297H	Tolerated	0.16	Benign	0,000	Délétère	-4.124	Pro.dam	0,57
	P297R	Tolerated	0.55	Benign	0,007	Délétère	-4.735	Pro.dam	0,57
	P297L	Tolerated	0.29	Benign	0,007	Délétère	-5.941	Pro.dam	0,57
rs1044269059	N298D	Tolerated	0.31	Benign	0,000	Neutral	-1.479	Pro.dam	0,57
rs572274623	N298T	Tolerated	0.10	Benign	0,001	Neutral	-2.307	Pro.dam	0,57
	N298S	Tolerated	0.77	Benign	0,000	Neutral	-1.068	Pro.dam	0,57
rs2038528197	N298K	Tolerated	0.14	Benign	0,020	Délétère	-2.553	Pro.dam	0,57
rs2135901227	E299K	Tolerated	0.91	Benign	0,001	Neutral	-0.476	Pro.dam	0,57
	E299Q	Tolerated	0.58	Benign	0,038	Neutral	-0.456	Pro.dam	0,57
rs2135901233	E299V	Tolerated	0.31	Benign	0,000	Neutral	2.474	Pro.dam	0,57
rs781010979	E299D	Tolerated	0.62	Benign	0,000	Neutral	-0.889	Pro.dam	0,57
rs888674339	P300T	Tolerated	0.57	Benign	0,006	Délétère	-3.778	Pro.dam	0,85
	P300A	Tolerated	0.19	Benign	0,001	Délétère	-3.648	Pro.dam	0,85
	P300S	Tolerated	0.06	Benign	0,024	Délétère	-4.097	Pro.dam	0,85
rs2135901265	P300R	Délétère	0.00	Benign	0,280	Délétère	-5.137	Pro.dam	0,85
	P300H	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,522	Délétère	-5.236	Pro.dam	0,85
	P300L	Délétère	0.00	Benign	0,004	Délétère	-4.926	Pro.dam	0,85
rs2135901277	V301I	Tolerated	0.40	Benign	0,000	Neutral	-0.860	Pro.dam	0,57
	V301L	Tolerated	0.65	Benign	0,000	Neutral	-1.028	Pro.dam	0,57

rs2135901286	V301D	Tolerated	0.32	Benign	0,002	Neutral	0.825	Pro.dam	0,57
	V301A	Tolerated	0.53	Benign	0,002	Neutral	1.923	Pro.dam	0,57
rs2135901298	S302T	Tolerated	0.12	Benign	0,006	Neutral	-2.160	Pro.dam	0,85
rs2135901304	S302L	Délétère	0.05	Poss. Dam	0,453	Délétère	-4.354	Pro.dam	0,85
rs2135901327	D303H	Délétère	0.00	Benign	0,425	Délétère	-6.150	Pro.dam	0,85
	D303Y	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-7.936	Pro.dam	0,85
	D303N	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,513	Délétère	-4.431	Pro.dam	0,85
rs2038528479	D303G	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,967	Délétère	-6.217	Pro.dam	0,85
rs1002196930	Y304N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.936	Pro.dam	0,85
	Y304H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.431	Pro.dam	0,85
	Y304D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.863	Pro.dam	0,85
rs2135901349	Y304F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,988	Délétère	-3.572	Pro.dam	0,85
rs730880995	I305F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-3.538	Pro.dam	0,85
	I305V	Délétère	0.01	Pro.dam	0,964	Neutral	-0.860	Pro.dam	0,85
rs2135901367	I305N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.117	Pro.dam	0,85
rs2038528739	I305M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.645	Pro.dam	0,85
rs2135901378	N306I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-8.103	Pro.dam	0,85
rs2135901382	N306K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-5.424	Pro.dam	0,85
rs2135901385	A307T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,978	Délétère	-3.525	Pro.dam	0,85
	A307P	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.411	Pro.dam	0,85
rs28933386	N308D	Délétère	0.01	Poss. dam	0,572	Délétère	-4.465	Pro.dam	0,85
rs121918455	N308T	Délétère	0.00	Poss. dam	0,783	Délétère	-5.515	Pro.dam	0,85
	N308S	Tolerated	0.34	Poss. dam	0,567	Délétère	-4.665	Pro.dam	0,85
rs2135901411	N308K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	-5.558	Pro.dam	0,85

rs201787206	I309V	Délétère	0.01	Benign	0,000	Neutral	-0.220	Pro.dam	0,57
rs2135901422	I309M	Délétère	0.00	Benign	0,024	Neutral	-0.357	Pro.dam	0,57
rs2135901430	I310M	Délétère	0.02	Pro.dam	0,999	Neutral	-2.412	Pro.dam	0,57
rs774939392	M311V	Tolerated	0.14	Benign	0,029	Neutral	-0.920	Pro.dam	0,57
rs201226824	M311K	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	1.978	Pro.dam	0,57
	M311T	Tolerated	0.11	Benign	0,002	Neutral	-0.135	Pro.dam	0,57
rs2135901451	M311I	Tolerated	0.15	Benign	0,000	Neutral	-1.149	Pro.dam	0,57
rs1340471856	P312T	Tolerated	0.79	Benign	0,002	Neutral	-0.658	Pro.dam	0,57
	P312A	Tolerated	0.72	Benign	0,001	Neutral	-0.850	Pro.dam	0,57
rs1294377445	P312L	Tolerated	1	Benign	0,001	Neutral	-2.004	Pro.dam	0,57
rs2038531117	E313V	Tolerated	0.11	Benign	0,001	Deleterious	-2.784	Pro.dam	0,57
rs968167995	F314L	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	0.018	Pro.dam	0,57
rs547041954	T316I	Délétère	0.04	Benign	0,008	Neutral	-1.629	Pro.dam	0,57
rs747815170	C318S	Tolerated	0.95	Benign	0,000	Neutral	-0.140	Pro.dam	0,57
	C318Y	Tolerated	0.92	Benign	0,030	Neutral	-1.500	Pro.dam	0,57
rs2038531520	N319Y	Tolerated	0.07	Benign	0,159	Neutral	-1.242	Pro.dam	0,57
	N319D	Tolerated	0.81	Benign	0,000	Neutral	0.082	Pro.dam	0,57
rs1333826013	N319S	Tolerated	0.44	Benign	0,001	Neutral	-0.431	Pro.dam	0,57
rs771407775	N319K	Tolerated	0.48	Benign	0,003	Neutral	-0.957	Pro.dam	0,57
rs1398859175	N320S	Tolerated	0.26	Benign	0,000	Neutral	-0.307	Pro.dam	0,57
rs2135901832	S321T	Tolerated	0.35	Benign	0,000	Neutral	-0.784	Pro.dam	0,57
rs779400765	P323A	Tolerated	0.73	Benign	0,000	Neutral	-0.904	Pro.dam	0,57
	P323T	Tolerated	0.51	Benign	0,000	Neutral	-0.782	Pro.dam	0,57
	P323S	Tolerated	0.33	Benign	0,000	Neutral	-0.432	Pro.dam	0,57

rs2135901857	P323H	Tolerated	0.11	Benign	0,000	Neutral	-0.466	Pro.dam	0,57
rs2038531958	K324Q	Tolerated	0.58	Benign	0,000	Neutral	0.015	Pro.dam	0,57
rs772684421	K234R	Tolerated	0.43	Benign	0,000	Neutral	-0.376	Pro.dam	
rs2038532080	S326G	Tolerated	0.12	Poss. Dam	0,677	Neutral	-1.567	Pro.dam	0,57
rs1028787542	Y327C	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-7.481	Pro.dam	0,85
rs369430257	I328T	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.268	Pro.dam	0,85
rs760769867	A329T	Délétère	0.00	Poss. dam	0,717	Délétère	-3.308	Pro.dam	0,85
rs2038532430	A329V	Délétère	0.00	Poss. dam	0,844	Délétère	-3.541	Pro.dam	0,85
rs2135901928	G332A	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.362	Pro.dam	0,85
	G332D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.322	Pro.dam	0,85
	G332V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.170	Pro.dam	0,85
rs730880993	C333S	Tolerated	0.52	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.641	Pro.dam	0,85
rs2135901940	C333Y	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.702	Pro.dam	0,85
rs1592847614	L334Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.162	Pro.dam	0,85
rs886041622	Q335P	Tolerated	0.75	Benign	0,001	Neutral	0.567	Pro.dam	0,57
rs964758446	T337K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,996	Délétère	-5.136	Pro.dam	0,85
	T337M	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.219	Pro.dam	0,85
rs2135901995	D340Y	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.862	Pro.dam	0,85
rs1373621596	R343W	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-3.255	Pro.dam	0,57
rs535800148	R343Q	Tolerated	0.07	Benign	0,051	Neutral	0.267	Pro.dam	0,57
rs2135902024	M344L	Tolerated	0.66	Benign	0,228	Délétère	-2.696	Pro.dam	0,85
	M344V	Délétère	0.01	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.595	Pro.dam	0,85
rs2038533623	M344I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,969	Délétère	-3.595	Pro.dam	0,85
rs1317602687	V345M	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,583	Neutral	-2.285	Pro.dam	0,85

rs2038533750	Q347K	Délétère	0.01	Pro.dam	0,964	Délétère	-3.525	Pro.dam	0,85
rs2038533815	Q347R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,973	Délétère	-3.590	Pro.dam	0,85
rs1287780991	E348V	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,695	Délétère	-6.092	Pro.dam	0,85
rs1032908020	N349D	Tolerated	0.10	Benign	0,008	Délétère	-2.624	Pro.dam	0,85
rs146571700	S350A	Tolerated	0.15	Benign	0,055	Neutral	-1.169	Pro.dam	0,57
rs2135902093	S350Y	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-3.326	Pro.dam	0,57
rs397507534	R351P	Tolerated	0.12	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.622	Pro.dam	0,85
	R351L	Tolerated	0.18	Poss. dam	0,822	Délétère	-4.663	Pro.dam	0,85
	R351Q	Tolerated	0.19	Poss. dam	0,602	Neutral	-2.027	Pro.dam	0,85
rs767192602	V352L	Tolerated	0.05	Benign	0,006	Neutral	-2.440	Pro.dam	0,74
rs752392909	I353L	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,888	Neutral	-1.775	Pro.dam	0,85
	I353V	Tolerated	0.09	Benign	0,417	Neutral	-0.804	Pro.dam	0,85
rs2038535259	M355T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,977	Délétère	-5.293	Pro.dam	0,85
rs755871216	T357A	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,690	Délétère	-4.483	Pro.dam	0,85
rs2135902156	T357R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-5.465	Pro.dam	0,85
	T357M	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.498	Pro.dam	0,85
rs1337767914	E361Q	Délétère	0.00	Pro.dam	0,979	Délétère	-2.730	Pro.dam	0,85
rs2135902189	E361G	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,950	Délétère	-6.236	Pro.dam	0,85
rs2135902194	R362K	Tolerated	0.97	Benign	0,004	Neutral	-1.896	Pro.dam	0,57
rs2135902196	G363R	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,912	Délétère	-6.935	Pro.dam	0,85
rs988676659	K364R	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	0.127	Pro.dam	0,57
rs1566183223	S365R	Tolerated	0.52	Benign	0,409	Neutral	-1.319	Pro.dam	0,57
rs758737605	V368I	Tolerated	0.40	Benign	0,025	Neutral	-0.453	Pro.dam	0,78
rs2135906691	P372A	Délétère	0.04	Pro.dam	0,998	Délétère	-7.798	Pro.dam	0,85

	P372S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.678	Pro.dam	0,85
rs1338792040	D373N	Tolerated	0.12	Benign	0,401	Délétère	-2.747	Pro.dam	0,57
rs397507535	E374Q	Tolerated	0.27	Benign	0,007	Neutral	-1.001	Pro.dam	0,57
rs780328721	E374G	Tolerated	0.14	Benign	0,008	Délétère	-3.221	Pro.dam	0,57
rs41299183	Y375C	Tolerated	0.18	Benign	0,007	Neutral	-1.393	Pro.dam	0,57
rs1566183260	A376G	Tolerated	0.41	Benign	0,001	Neutral	-0.572	Pro.dam	0,57
rs1322494804	L377V	Tolerated	0.50	Benign	0,001	Neutral	0.516	Pro.dam	0,57
rs1444455893	Y380C	Délétère	0.00	Pro.dam	0,994	Délétère	-6.268	Pro.dam	0,57
rs1214510641	V382I	Tolerated	0.40	Benign	0,001	Neutral	-0.414	Pro.dam	0,57
rs1592850296	V382A	Tolerated	0.52	Benign	0,001	Neutral	0.394	Pro.dam	0,57
rs2038606256	M383V	Tolerated	0.38	Benign	0,090	Neutral	0.309	Pro.dam	0,57
rs1260386432	M383T	Tolerated	0.24	Benign	0,006	Neutral	-1.761	Pro.dam	0,57
rs748162361	R384S	Tolerated	0.92	Poss. Dam	0,801	Neutral	-0.776	Pro.dam	0,57
	R384C	Tolerated	0.12	Poss. Dam	0,828	Neutral	-1.638	Pro.dam	0,57
rs2135906820	R384H	Tolerated	0.18	Benign	0,061	Neutral	-1.028	Pro.dam	0,57
rs769798916	V385I	Tolerated	0.44	Poss. Dam	0,793	Neutral	-0.748	Pro.dam	0,85
rs2135906836	R386K	Tolerated	0.97	Benign	0,042	Neutral	-0.244	Pro.dam	0,57
rs749523268	V388I	Tolerated	0.55	Benign	0,011	Neutral	-0.059	Pro.dam	0,57.
rs2135906857	V388D	Tolerated	0.16	Pro.dam	0,998	Délétère	-4.222	Pro.dam	0,57
rs2038606620	K389R	Tolerated	0.37	Benign	0,000	Neutral	-0.870	Pro.dam	0,57
rs2135906874	E390K	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,981	Délétère	-2.929	Pro.dam	0,85
rs2135906878	S391G	Tolerated	0.31	Benign	0,429	Neutral	-2.155	Pro.dam	0,57
	S391C	Délétère	0.05	Poss. Dam	0,528	Neutral	-2.338	Pro.dam	0,57
rs2038606689	S391N	Tolerated	0.67	Benign	0,000	Neutral	-0.386	Pro.dam	0,57

rs774356443	A392T	Tolerated	0.60	Benign	0,002	Neutral	0.402	Pro.dam	0,57
rs1214118543	A393T	Tolerated	0.96	Benign	0,008	Neutral	0.397	Pro.dam	0,74
rs1415532476	H394R	Tolerated	0.51	Benign	0,000	Neutral	0.089	Pro.dam	0,57
rs2135906950	L398V	Tolerated	0.37	Benign	0,021	Neutral	-1.603	Pro.dam	0,57
rs2135906956	R399K	Délétère	0.11	Poss. Dam	0,816	Délétère	-2.944	Pro.dam	0,85
rs2038607191	E400K	Tolerated	0.55	Benign	0,118	Neutral	-2.457	Pro.dam	0,57
rs2135906964	K402N	Tolerated	0.51	Benign	0,253	Neutral	-1.011	Pro.dam	0,57
rs888186656	S404P	Délétère	0.04	Benign	0,049	Neutral	-2.314	Pro.dam	0,57
rs2135906978	K405E	Tolerated	0.38	Poss. Dam	0,611	Neutral	-1.454	Pro.dam	0,57
rs1592850347	V406I	Tolerated	0.21	Benign	0,000	Neutral	-0.324	Pro.dam	0,57
rs760221298	V406A	Tolerated	0.78	Benign	0,045	Neutral	-0.899	Pro.dam	0,57
	V406D	Tolerated	0.64	Benign	0,061	Neutral	-0.864	Pro.dam	0,57
rs2135907009	Q408E	Tolerated	0.87	Benign	0,027	Neutral	-0.123	Pro.dam	0,57
rs2038607572	Q408R	Tolerated	0.49	Benign	0,117	Neutral	-0.856	Pro.dam	0,57
rs2135912132	G409R	Tolerated	0.11	Benign	0,098	Neutral	-1.081	Pro.dam	0,57
rs201247699	G409E	Tolerated	0.28	Benign	0,078	Neutral	0.411	Pro.dam	0,57
	G409A	Tolerated	0.18	Benign	0,093	Neutral	-0.653	Pro.dam	0,57
	G409V	Tolerated	0.07	Benign	0,318	Neutral	-1.875	Pro.dam	0,57
rs2135912158	N410D	Tolerated	1	Benign	0,035	Neutral	0.303	Pro.dam	0,57
	N410Y	Délétère	0.01	Pro.dam	0,998	Neutral	-2.037	Pro.dam	0,57
rs2135912163	N410K	Tolerated	0.73	Benign	0,245	Neutral	-0.311	Pro.dam	0,57
rs2135912173	T411S	Tolerated	0.73	Benign	0,003	Neutral	0.628	Pro.dam	0,57
rs121918467	T411K	Tolerated	0.92	Benign	0,059	Neutral	0.150	Pro.dam	0,57
	T411M	Tolerated	0.11	Poss. Dam	0,485	Neutral	-0.774	Pro.dam	0,57

rs2135912186	E412Q	Tolerated	0.54	Benign	0,005	Neutral	-0.764	Pro.dam	0,57
	E412K	Tolerated	0.85	Benign	0,019	Neutral	-1.032	Pro.dam	0,57
rs2038677213	E412G	Tolerated	0.35	Benign	0,038	Neutral	-2.121	Pro.dam	0,57
	E412V	Tolerated	0.31	Benign	0,001	Neutral	-1.955	Pro.dam	0,57
rs2135912201	R413G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.618	Pro.dam	0,85
rs761510407	R413K	Délétère	0.03	Pro.dam	0,982	Délétère	-2.576	Pro.dam	0,85
rs1055526692	R413S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.380	Pro.dam	0,57
rs2135912221	T414S	Tolerated	0.47	Benign	0,012	Neutral	-0.771	Pro.dam	0,57
rs1193000800	T414K	Tolerated	0.50	Benign	0,013	Neutral	-0.080	Pro.dam	0,57
	T414R	Tolerated	0.63	Benign	0,019	Neutral	-0.356	Pro.dam	0,57
	T414M	Tolerated	0.06	Poss. dam	0,508	Neutral	-1.562	Pro.dam	0,57
rs2135912241	V415L	Tolerated	0.20	Poss. dam	0,608	Neutral	-1.938	Pro.dam	0,57
rs2135912244	V415D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.100	Pro.dam	0,57
	V415G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.393	Pro.dam	0,57
rs2135912269	W416C	Tolerated	0.16	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.511	Pro.dam	0,74
rs2135912277	Q417E	Délétère	0.01	Pro.dam	0,995	Neutral	-0.662	Pro.dam	0,57
rs1306943402	H419Y	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,668	Délétère	-3.964	Pro.dam	0,57
rs2135912294	H419L	Délétère	0.04	Pro.dam	0,961	Délétère	-7.332	Pro.dam	0,57
rs2135912301	F420L	Délétère	0.01	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.061	Pro.dam	0,57
rs1203723771	F420L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-5.061	Pro.dam	0,57
rs1355732645	R421W	Délétère	0.04	Poss. dam	0,933	Neutral	-1.351	Pro.dam	0,57
	R421G	Tolerated	0.40	Poss. dam	0,681	Neutral	-2.303	Pro.dam	0,57
rs1420362815	R421Q	Tolerated	0.69	Benign	0,008	Neutral	0.169	Pro.dam	0,57
	R421L	Tolerated	0.48	Benign	0,006	Neutral	0.467	Pro.dam	0,57

	R421P	Tolerated	0.20	Poss. Dam	0,908	Neutral	-1.703	Pro.dam	0,57
rs2135912334	T422P	Tolerated	0.09	Poss. Dam	0,737	Neutral	-2.169	Pro.dam	0,57
	T422S	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	0.845	Pro.dam	0,57
	T422A	Tolerated	0.55	Benign	0,000	Neutral	0.768	Pro.dam	0,57
rs2135912346	T422S	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	0.845	Pro.dam	0,57
	T422I	Tolerated	0.06	Benign	0,030	Neutral	-2.231	Pro.dam	0,57
rs2135912362	W423C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-12.750	Pro.dam	0,85
rs2135912371	P424A	Délétère	0.01	Pro.dam	0,996	Délétère	-7.791	Pro.dam	0,85
	P424S	Délétère	0.02	Pro.dam	0,999	Délétère	-7.796	Pro.dam	0,85
	P424T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,993	Délétère	-7.791	Pro.dam	0,85
rs1592852902	P424R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.772	Pro.dam	0,85
	P424L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,992	Délétère	-9.713	Pro.dam	0,85
rs2135912391	D425 N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.871	Pro.dam	0,85
	D425H	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.799	Pro.dam	0,85
rs2135912398	D425E	Tolerated	0.08	Poss. Dam	0,898	Délétère	-3.895	Pro.dam	0,85
rs2135912403	H426D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.694	Pro.dam	0,85
rs727505389	H426L	Délétère	0.01	Pro.dam	0,998	Délétère	-10.522	Pro.dam	0,85
	H426P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-9.641	Pro.dam	0,85
rs886038519	H426Q	Tolerated	0.06	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.680	Pro.dam	0,85
rs2135912421	G427S	Délétère	0.02	Pro.dam	0,996	Délétère	-5.885	Pro.dam	0,85
	G427R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.846	Pro.dam	0,85
	G427C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.827	Pro.dam	0,85
rs2135912427	G427A	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-5.885	Pro.dam	0,85
	G427D	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,973	Délétère	-6.866	Pro.dam	0,85

	G427V	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-8.827	Pro.dam	0,85
rs397507536	V428L	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,938	Délétère	-2.876	Pro.dam	0,85
	V428M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.876	Pro.dam	0,85
rs1458141683	V428E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.718	Pro.dam	0,85
	V428A	Délétère	0.04	Pro.dam	0,998	Délétère	-3.790	Pro.dam	0,85
	V428G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.699	Pro.dam	0,85
rs756647576	P429A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.846	Pro.dam	0,85
	P429S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.846	Pro.dam	0,85
	P429T	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.846	Pro.dam	0,85
rs2135912489	P429H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.827	Pro.dam	0,85
	P429R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.827	Pro.dam	0,85
	P429L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-9.808	Pro.dam	0,85
rs2038678616	S430R	Tolerated	0.10	Poss. Dam	0,424	Délétère	- 2.674	Pro.dam	0,57
	S430C	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,542	Délétère	- 3.304	Pro.dam	0,57
	S430G	Tolerated	0.09	Benign	0,004	Délétère	- 2.503	Pro.dam	0,57
rs2135912511	S430N	Tolerated	0.11	Benign	0,000	Neutral	- 1.674	Pro.dam	0,57
	S430T	Tolerated	0.13	Benign	0,000	Neutral	- 1.085	Pro.dam	0,57
rs1178602062	S430R	Tolerated	0.10	Benign	0,424	Délétère	- 2.674	Pro.dam	0,57
rs2038678797	D431N	Tolerated	1	Benign	0,260	Délétère	- 3.388	Pro.dam	0,57
	D431H	Tolerated	0.22	Poss. dam	0,885	Délétère	- 4.769	Pro.dam	0,57
rs2135912532	D431V	Délétère	0.03	Poss. dam	0,586	Délétère	- 6.819	Pro.dam	0,57
	D431A	Tolerated	0.14	Pro.dam	0,962	Délétère	- 5.838	Pro.dam	0,57
	D431G	Délétère	0.05	Pro.dam	0,979	Délétère	- 5.527	Pro.dam	0,57
rs2135912542	D431E	Tolerated	0.59	Benign	0,001	Neutral	- 1.290	Pro.dam	0,57

rs2135912550	P432S	Tolerated	0.15	Pro.dam	1,000	Délétère	- 7.680	Pro.dam	0,85
rs2135912554	P432H	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 8.694	Pro.dam	0,85
	P432R	Délétère	0.01	Pro.dam	0,996	Délétère	- 8.677	Pro.dam	0,85
rs2135912563	G433R	Tolerated	0.19	Poss. Dam	0,798	Délétère	- 6.880	Pro.dam	0,78
	G433W	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 7.057	Pro.dam	0,78
rs2135912565	G433E	Tolerated	0.29	Poss. Dam	0,920	Délétère	- 6.835	Pro.dam	0,78
	G433A	Tolerated	0.27	Benign	0,232	Délétère	- 4.963	Pro.dam	0,78
	G433V	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,995	Délétère	- 7.760	Pro.dam	0,78
rs2135912581	G434S	Tolerated	0.64	Benign	0,073	Neutral	- 1.951	Pro.dam	0,78
	G434R	Tolerated	0.36	Benign	0,451	Délétère	- 3.346	Pro.dam	0,78
rs2038679163	G434D	Tolerated	0.28	Benign	0,235	Délétère	- 3.366	Pro.dam	0,78
	G434A	Tolerated	0.62	Benign	0,011	Neutral	- 1.551	Pro.dam	0,78
	G434V	Tolerated	0.51	Benign	0,451	Délétère	- 3.427	Pro.dam	0,78
rs1054802954	V435L	Tolerated	0.54	Benign	0,191	Délétère	- 2.853	Pro.dam	0,85
	V435M	Tolerated	0.09	Pro.dam	0,986	Délétère	- 2.836	Pro.dam	0,85
rs2135912616	V435E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.701	Pro.dam	0,85
	V435A	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 3.645	Pro.dam	0,85
	V435G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.616	Pro.dam	0,85
rs2135912630	L436V	Délétère	0.03	Pro.dam	0,986	Délétère	- 2.742	Pro.dam	0,85
rs2135912636	L436P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.732	Pro.dam	0,85
	L436Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.785	Pro.dam	0,85
rs2135912651	D437H	Tolerated	0.12	Benign	0,033	Neutral	- 1.168	Pro.dam	0,57
rs2135912657	D437A	Tolerated	0.46	Benign	0,056	Neutral	- 1.750	Pro.dam	0,57
	D437G	Tolerated	0.20	Benign	0,008	Neutral	- 1.058	Pro.dam	0,57

rs757362412	D437E	Tolerated	0.45	Benign	0,003	Neutral	- 0.916	Pro.dam	0,57
rs2135912671	F438L	Tolerated	0.10	Pro.dam	0,967	Délétère	- 5.551	Pro.dam	0,85
rs2135912674	F438L	Tolerated	0.10	Pro.dam	0,967	Délétère	- 5.551	Pro.dam	0,85
rs2038679762	L439V	Tolerated	0.38	Pro.dam	0,976	Délétère	- 2.809	Pro.dam	0,85
rs2135912692	L439Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.618	Pro.dam	0,85
	L439P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.666	Pro.dam	0,85
rs2135912696	E440Q	Tolerated	0.83	Benign	0,108	Neutral	- 0.867	Pro.dam	0,57
	E440K	Tolerated	0.76	Benign	0,472	Neutral	- 1.985	Pro.dam	0,57
rs2135912704	E440V	Tolerated	0.46	Poss. Dam	0,835	Délétère	- 4.229	Pro.dam	0,57
	E440D	Tolerated	0.89	Benign	0,006	Neutral	- 0.457	Pro.dam	0,57
rs2135912715	E441Q	Tolerated	0.88	Benign	0,040	Neutral	- 0.779	Pro.dam	0,57
	E441K	Tolerated	0.67	Benign	0,144	Délétère	- 2.556	Pro.dam	0,57
rs2135912722	E441G	Tolerated	0.20	Pro.dam	0,991	Délétère	- 4.232	Pro.dam	0,57
rs2135912710	E441V	Tolerated	0.20	Benign	0,229	Délétère	- 4.800	Pro.dam	0,57
rs2135912727	V442L	Délétère	0.02	Poss. Dam	0,811	Neutral	- 2.492	Pro.dam	0,57
	V442M	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,987	Délétère	- 2.717	Pro.dam	0,57
rs2135912731	V442E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.885	Pro.dam	0,57
	V442A	Tolerated	0.06	Pro.dam	0,999	Délétère	- 3.923	Pro.dam	0,57
	V442G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.866	Pro.dam	0,57
rs779236638	H443Y	Délétère	0.02	Benign	0,394	Délétère	- 3.064	Pro.dam	0,57
rs2135912747	H443Q	Tolerated	0.18	Benign	0,188	Neutral	- 1.397	Pro.dam	0,57
rs2038680043	H444R	Tolerated	0.47	Benign	0,000	Neutral	0.550	Pro.dam	0,57
rs2135912759	H444Q	Tolerated	0.85	Benign	0,003	Neutral	1.117	Pro.dam	0,57
rs2135912764	K445R	Tolerated	1	Benign	0,002	Neutral	0.118	Pro.dam	0,57

rs2135912771	K445N	Tolerated	0.22	Pro.dam	0,977	Neutral	- 2.433	Pro.dam	0,57
rs2038680126	Q446K	Tolerated	0.19	Pro.dam	0,961	Délétère	- 3.357	Pro.dam	0,85
	Q446E	Tolerated	0.13	Poss. Dam	0,763	Neutral	- 2.409	Pro.dam	0,85
rs2135912792	Q446H	Tolerated	0.08	Benign	0,104	Délétère	- 3.837	Pro.dam	0,85
rs2135912806	E447Q	Tolerated	0.40	Benign	0,063	Neutral	- 1.411	Pro.dam	0,57
	E447K	Tolerated	0.53	Benign	0,006	Neutral	- 1.957	Pro.dam	0,57
rs2038680295	S448N	Tolerated	0.13	Benign	0,000	Neutral	- 1.814	Pro.dam	0,57
rs2038680392	S448R	Tolerated	0.20	Benign	0,015	Délétère	- 3.053	Pro.dam	0,57
rs746112827	I449V	Tolerated	0.42	Benign	0,033	Neutral	- 0.632	Pro.dam	0,57
rs2135912839	I449N	Tolerated	0.28	Poss. Dam	0,951	Délétère	- 4.406	Pro.dam	0,57
	I449T	Tolerated	0.37	Pro.dam	0,988	Délétère	- 3.112	Pro.dam	0,57
rs2135912845	I449M	Tolerated	0.19	Poss. Dam	0,562	Neutral	- 1.032	Pro.dam	0,57
rs2038680566	M450V	Tolerated	0.59	Benign	0,001	Neutral	- 0.337	Pro.dam	0,57
	M450L	Tolerated	0.70	Benign	0,000	Neutral	- 0.913	Pro.dam	0,57
rs2135912854	M450K	Tolerated	0.78	Benign	0,000	Neutral	0.175	Pro.dam	0,57
	M450T	Tolerated	0.61	Benign	0,000	Neutral	0.419	Pro.dam	0,57
	M450R	Tolerated	0.57	Benign	0,000	Neutral	- 0.215	Pro.dam	0,57
rs2135912861	M450I	Tolerated	0.41	Benign	0,000	Neutral	- 1.052	Pro.dam	0,57
rs2038680642	D451N	Tolerated	0.41	Benign	0,000	Neutral	- 0.333	Pro.dam	0,57
	D451H	Tolerated	0.96	Benign	0,000	Neutral	- 1.463	Pro.dam	0,57
rs2135912875	D451E	Tolerated	0.76	Benign	0,000	Neutral	- 1.033	Pro.dam	0,57
rs1165173231	A452S	Tolerated	0.24	Benign	0,001	Neutral	- 0.503	Pro.dam	0,85
	A452T	Tolerated	0.13	Benign	0,021	Neutral	- 1.498	Pro.dam	0,85
rs2135912881	A452E	Tolerated	0.12	Benign	0,044	Neutral	- 2.290	Pro.dam	0,85

	A452G	Tolerated	0.06	Benign	0,011	Délétère	- 2.533	Pro.dam	0,85
	A452V	Délétère	0.04	Benign	0,118	Neutral	- 2.421	Pro.dam	0,85
rs2135912881	A452E	Tolerated	0.12	Benign	0,044	Neutral	- 2.290	Pro.dam	0,85
	A452G	Tolerated	0.06	Benign	0,011	Délétère	- 2.533	Pro.dam	0,85
	A452V	Délétère	0.04	Benign	0,118	Neutral	- 2.421	Pro.dam	0,85
rs1464947249	G453R	Délétère	0.01	Pro.dam	0,999	Délétère	- 6.679	Pro.dam	0,85
rs2135912909	P454A	Délétère	0.02	Pro.dam	0,991	Délétère	- 6.463	Pro.dam	0,85
	P454T	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	- 6.641	Pro.dam	0,85
rs1566185599	P454R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 7.730	Pro.dam	0,85
	P454L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 8.461	Pro.dam	0,85
	P454Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.790	Pro.dam	0,85
rs2135912928	V455I	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	0.611	Pro.dam	0,57
	V455L	Tolerated	0.10	Benign	0,000	Neutral	- 0.710	Pro.dam	0,57
rs2135912932	V455D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	- 5.069	Pro.dam	0,57
	V455G	Délétère	0.00	Pro.dam	0,975	Délétère	- 5.926	Pro.dam	0,57
rs397516796	V456L	Tolerated	0.22	Benign	0,001	Neutral	- 1.241	Pro.dam	0,57
	V456M	Délétère	0.01	Pro.dam	0,979	Neutral	- 1.873	Pro.dam	0,57
rs2135912949	V456E	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,849	Délétère	- 5.445	Pro.dam	0,57
	V456G	Délétère	0.00	Pro.dam	0,994	Délétère	- 6.359	Pro.dam	0,57
rs2135912962	V457L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,977	Délétère	- 2.842	Pro.dam	0,57
	V457M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 2.892	Pro.dam	0,57
rs1592853023	V457E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.885	Pro.dam	0,57
	V457A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 3.923	Pro.dam	0,57
	V457G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.866	Pro.dam	0,57

rs2135912990	H458 N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.780	Pro.dam	
rs2135912996	H458P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 9.636	Pro.dam	0,85
	H458L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 10.66 0	Pro.dam	0,85
rs727504393	H458Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 7.743	Pro.dam	0,85
rs2135913003	C459S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 9.551	Pro.dam	0,85
rs2135913006	C459Y	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 10.56 6	Pro.dam	0,85
rs2135913017	S460N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	- 2.865	Pro.dam	0,85
rs2135914904	S460R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 4.728	Pro.dam	0,85
rs121918468	A461T	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 3.834	Pro.dam	0,85
	A461P	Délétère	0.00	Pro.dam	0,990	Délétère	- 4.790	Pro.dam	0,85
	A461S	Délétère	0.01	Pro.dam	0,964	Délétère	- 2.874	Pro.dam	0,85
rs397509344	A461G	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 3.836	Pro.dam	0,85
	A461V	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 3.833	Pro.dam	0,85
rs2038706464	G462A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.751	Pro.dam	0,85
	G462V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 8.629	Pro.dam	0,85
rs2135914932	I463V	Tolerated	0.41	Pro.dam	0,989	Neutral	- 0.959	Pro.dam	0,85
rs2135914936	I463N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.711	Pro.dam	0,85
	I463S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.752	Pro.dam	0,85
rs2135914949	G464S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.753	Pro.dam	0,85
	G464C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 8.530	Pro.dam	0,85
rs121918469	G464D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.712	Pro.dam	0,85
	G464A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.753	Pro.dam	0,85
	G464V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 8.630	Pro.dam	0,85

rs2135914973	R465G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.689	Pro.dam	0,85
	R465W	Délétère	0.000	Pro.dam	1,000	Délétère	- 7.643	Pro.dam	0,85
rs2135914981	R465P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.685	Pro.dam	0,85
	R465L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.690	Pro.dam	0,85
	R465Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 3.791	Pro.dam	0,85
rs2135914998	T466S	Tolerated	0.12	Pro.dam	0,973	Délétère	- 3.602	Pro.dam	0,85
rs2135915002	T466R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.619	Pro.dam	0,85
	T466I	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.653	Pro.dam	0,85
rs2135915013	G467R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 7.668	Pro.dam	0,85
rs2135915021	G467E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 7.670	Pro.dam	0,85
	G467A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.753	Pro.dam	0,85
	G467V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 8.629	Pro.dam	0,85
rs397507537	T468P	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.582	Pro.dam	0,85
	T468A	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,986	Délétère	- 4.492	Pro.dam	0,85
rs121918457	T468K	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.582	Pro.dam	0,85
	T468R	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.581	Pro.dam	0,85
	T468M	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.584	Pro.dam	0,85
rs2135915055	F469I	Tolerated	0.41	Benign	0,026	Neutral	- 2.331	Pro.dam	0,57
rs2135915057	F469Y	Tolerated	0.24	Benign	0,015	Neutral	- 1.971	Pro.dam	0,57
	F469C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.220	Pro.dam	0,57
	F469S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.556	Pro.dam	0,57
rs779978269	I470F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	- 3.734	Pro.dam	0,57
	I470V	Tolerated	0.09	Poss. Dam	0,698	Neutral	- 0.805	Pro.dam	0,57
	I470S	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.557	Pro.dam	0,57

	I470T	Tolerated	0.41	Pro.dam	1,000	Délétère	- 4.572	Pro.dam	0,57
rs2135915081	V471L	Tolerated	0.24	Poss. Dam	0,610	Délétère	- 2.586	Pro.dam	0,85
rs2135915085	V471E	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 5.428	Pro.dam	0,85
	V471G	Tolerated	0.07	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.296	Pro.dam	0,85
rs2135915099	I472F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	- 3.834	Pro.dam	0,85
rs2135915103	D473N	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	- 4.792	Pro.dam	0,85
	D473H	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	- 6.709	Pro.dam	0,85
rs2135915109	D473V	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	- 8.626	Pro.dam	0,85
rs2135915117	I474F	Tolerated	0.17	Pro.dam	0,961	Neutral	- 2.247	Pro.dam	0,57
	I474V	Tolerated	0.27	Benign	0,231	Neutral	- 0.352	Pro.dam	0,57
rs2135915119	L475I	Tolerated	0.72	Benign	0,272	Neutral	0.031	Pro.dam	0,57
	L475F	Délétère	0.04	Pro.dam	0,989	Délétère	-2.843	Pro.dam	0,57
	L475V	Tolerated	0.53	Poss. Dam	0,564	Neutral	-0.910	Pro.dam	0,57
rs2135915126	L475H	Délétère	0.02	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.693	Pro.dam	0,57
rs2038706987	I476V	Tolerated	0.06	Benign	0,024	Neutral	-0.371	Pro.dam	0,57
	I476F	Tolerated	0.05	Poss. dam	0,916	Délétère	-2.780	Pro.dam	0,57
rs1276701553	I476T	Délétère	0.04	Poss. dam	0,846	Délétère	-3.232	Pro.dam	0,57
rs2135915142	D477N	Tolerated	0.30	Benign	0,024	Neutral	-2.422	Pro.dam	0,57
	D477H	Délétère	0.04	Poss. Dam	0,483	Délétère	-4.542	Pro.dam	0,57
rs2135915149	D477G	Tolerated	0.18	Benign	0,233	Délétère	-4.928	Pro.dam	0,57
	D477A	Tolerated	0.39	Poss. Dam	0,670	Délétère	-5.655	Pro.dam	0,57
rs139196273	D477E	Tolerated	0.95	Benign	0,014	Neutral	-2.345	Pro.dam	0,57
rs1320374464	I478F	Tolerated	0.71	Benign	0,011	Neutral	-1.454	Pro.dam	0,57
	I478V	Tolerated	0.55	Benign	0,000	Neutral	0.195	Pro.dam	0,57

rs1320374464	I478T	Tolerated	0.48	Benign	0,000	Neutral	-0.261	Pro.dam	0,57
rs2135915176	I478M	Tolerated	0.25	Benign	0,015	Neutral	0.195	Pro.dam	0,57
rs2135915183	I479F	Délétère	0.02	Pro.dam	0,966	Délétère	-3.645	Pro.dam	0,85
rs1555270590	I479T	Délétère	0.02	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.593	Pro.dam	0,57
rs2135915196	R480G	Tolerated	0.29	Poss. Dam	0,869	Délétère	-3.091	Pro.dam	0,57
rs754837922	R480K	Tolerated	0.80	Benign	0,009	Neutral	0.355	Pro.dam	0,57
	R480T	Tolerated	0.44	Poss. Dam	0,784	Délétère	-2.560	Pro.dam	0,57
	R480I	Tolerated	0.14	Pro.dam	0,990	Délétère	-4.399	Pro.dam	0,57
rs2135915209	E481Q	Tolerated	0.51	Benign	0,024	Neutral	0.531	Pro.dam	0,57
	E481K	Tolerated	0.74	Benign	0,002	Neutral	0.854	Pro.dam	0,57
rs2135915217	G483S	Tolerated	0.06	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.717	Pro.dam	0,85
rs2135916026	G483D	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,994	Délétère	-6.670	Pro.dam	0,85
	G483A	Délétère	0.03	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.717	Pro.dam	0,85
rs2135916035	V484I	Tolerated	0.16	Benign	0,000	Neutral	0.640	Pro.dam	0,57
	V484L	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	1.753	Pro.dam	0,57
rs2135916041	V484G	Tolerated	0.10	Benign	0,430	Délétère	-4.467	Pro.dam	0,57
	V484D	Tolerated	0.10	Poss. Dam	0,618	Délétère	-4.449	Pro.dam	0,57
rs397507538	D485N	Tolerated	0.09	Benign	0,091	Délétère	-3.398	Pro.dam	0,85
	D485H	Délétère	0.01	Benign	0,422	Délétère	-5.170	Pro.dam	0,85
rs2135916057	D485G	Délétère	0.03	Benign	0,352	Délétère	-5.284	Pro.dam	0,85
	D485V	Tolerated	0.12	Poss. Dam	0,875	Délétère	-6.942	Pro.dam	0,85
rs1400574896	D485E	Tolerated	0.12	Benign	0,025	Délétère	-2.611	Pro.dam	0,85
rs2135916069	C486S	Tolerated	0.75	Poss. dam	0,942	Délétère	-8.045	Pro.dam	0,85
rs2135916075	C486Y	Tolerated	0.57	Poss. dam	0,843	Délétère	-8.876	Pro.dam	0,85

	C486S	Tolerated	0.75	Poss. dam	0,942	Délétère	-8.045	Pro.dam	0,85
rs751834261	C486W	Tolerated	0.08	Pro.dam	1,000	Délétère	-9.098	Pro.dam	0,85
rs2135916083	D487N	Tolerated	0.21	Poss. Dam	0,733	Délétère	-3.348	Pro.dam	0,74
	D487H	Délétère	0.01	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.442	Pro.dam	0,74
rs730880994	D487G	Délétère	0.03	Pro.dam	0,997	Délétère	-5.253	Pro.dam	0,74
	D487V	Délétère	0.04	Poss. dam	0,921	Délétère	-6.215	Pro.dam	0,74
rs2135916096	I488F	Tolerated	0.020	Poss. dam	0,617	Délétère	-3.811	Pro.dam	0,85
rs2135916101	I488N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.603	Pro.dam	0,85
rs2135916108	D489N	Tolerated	0.14	Pro.dam	0,986	Délétère	-4.764	Pro.dam	0,85
	D489H	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-6.670	Pro.dam	0,85
rs2135916113	D489G	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.670	Pro.dam	0,85
	D489A	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.623	Pro.dam	0,85
	D489V	Délétère	0.02	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.576	Pro.dam	0,85
rs539373294	D489E	Délétère	0.02	Pro.dam	0,995	Délétère	-3.811	Pro.dam	0,85
rs781083623	V490I	Tolerated	1	Benign	0,018	Neutral	0.664	Pro.dam	0,57
	V490L	Tolerated	0.06	Poss. Dam	0,477	Neutral	-1.242	Pro.dam	0,57
rs2135916129	V490D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.862	Pro.dam	0,57
rs397507539	P491A	Tolerated	0.50	Benign	0,066	Neutral	-2.019	Pro.dam	0,57
	P491S	Tolerated	0.40	Benign	0,411	Neutral	-1.421	Pro.dam	0,57
	P491T	Tolerated	0.39	Poss. Dam	0,590	Neutral	-2.086	Pro.dam	0,57
rs397507540	P491H	Tolerated	0.54	Pro.dam	0,969	Neutral	-1.575	Pro.dam	0,57
	P491L	Tolerated	0.65	Poss. dam	0,511	Délétère	-3.226	Pro.dam	0,57
rs2135916159	K492Q	Tolerated	0.36	Poss. dam	0,709	Neutral	-2.278	Pro.dam	0,74
rs2135916159	K492R	Tolerated	0.68	Benign	0,010	Neutral	0.041	Pro.dam	0,74

	K492I	Délétère	0.05	Pro.dam	0,999	Délétère	-6.056	Pro.dam	0,74
rs2038714218	T493N	Tolerated	0.10	Pro.dam	0,995	Délétère	-3.929	Pro.dam	0,85
	T493S	Tolerated	0.16	Poss. dam	0,638	Délétère	-2.685	Pro.dam	0,85
	T493I	Tolerated	0.21	Poss. dam	0,640	Délétère	-4.787	Pro.dam	0,85
rs2135916177	I494F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-3.745	Pro.dam	0,85
	I494V	Tolerated	0.75	Benign	0,172	Neutral	-0.686	Pro.dam	0,85
rs2135916182	I494N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.470	Pro.dam	0,85
rs2135916187	I494M	Tolerated	0.09	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.625	Pro.dam	0,85
rs756104635	Q495E	Tolerated	0.38	Pro.dam	0,977	Neutral	-2.462	Pro.dam	0,85
	Q495K	Tolerated	0.43	Poss. Dam	0,744	Délétère	-3.271	Pro.dam	0,85
rs2135916200	Q495R	Tolerated	0.32	Benign	0,396	Délétère	-3.121	Pro.dam	0,85
rs2135916202	Q495H	Tolerated	0.07	Poss. Dam	0,708	Délétère	-4.291	Pro.dam	0,85
rs1019884653	M496V	Tolerated	0.31	Pro.dam	0,976	Délétère	-2.673	Pro.dam	0,85
rs2135916211	M496I	Tolerated	0.22	Benign	0,016	Délétère	-2.573	Pro.dam	0,85
rs2135916214	V497L	Tolerated	0.57	Benign	0,019	Neutral	-2.459	Pro.dam	0,85
	V497M	Tolerated	0.39	Poss. Dam	0,906	Délétère	-2.592	Pro.dam	0,85
rs2135916222	V497E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.484	Pro.dam	0,85
rs397507541	R498G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.670	Pro.dam	0,85
	R498W	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-7.623	Pro.dam	0,85
rs397507542	R498Q	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.811	Pro.dam	0,85
	R498P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.670	Pro.dam	0,85
	R498L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.670	Pro.dam	0,85
rs1566186813	S499T	Tolerated	0.39	Benign	0,001	Neutral	-1.362	Pro.dam	0,57
rs1264992160	S499C	Délétère	0.01	Pro.dam	0,993	Délétère	-3.195	Pro.dam	0,57

rs2038714548	Q500E	Délétère	0.04	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.792	Pro.dam	0,85
rs1173984843	Q500P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.616	Pro.dam	0,85
	Q500R	Tolerated	0.05	Poss. dam	0,659	Délétère	-3.545	Pro.dam	0,85
	Q500L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,992	Délétère	-6.537	Pro.dam	0,85
rs1464221944	Q500H	Délétère	0.04	Poss. Dam	0,839	Délétère	-4.631	Pro.dam	0,85
rs2135916280	R501G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.569	Pro.dam	0,85
	R501W	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.423	Pro.dam	0,85
rs397507543	R501K	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.859	Pro.dam	0,85
rs2135916295	R501S	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.651	Pro.dam	0,85
rs121918458	S502T	Tolerated	0.30	Poss. dam	0,564	Délétère	-2.759	Pro.dam	0,85
	S502P	Tolerated	0.38	Poss. dam	0,470	Délétère	-4.598	Pro.dam	0,85
	S502A	Tolerated	0.51	Poss. dam	0,820	Délétère	-2.759	Pro.dam	0,85
rs397507544	S502L	Tolerated	0.50	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.517	Pro.dam	0,85
rs397507545	G503R	Tolerated	0.09	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.263	Pro.dam	0,85
	G503W	Tolerated	0.06	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.147	Pro.dam	0,85
rs397507546	G503A	Tolerated	0.21	Pro.dam	0,990	Délétère	-5.474	Pro.dam	0,85
	G503V	Tolerated	0.13	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.220	Pro.dam	0,85
	G503E	Tolerated	0.07	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.202	Pro.dam	0,85
rs397507547	M504V	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.477	Pro.dam	0,85
rs2038715043	M504T	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.315	Pro.dam	0,85
rs1379175668	M504I	Délétère	0.01	Pro.dam	0,992	Délétère	-3.410	Pro.dam	0,85
rs2135916370	V505I	Tolerated	0.21	Poss. Dam	0,886	Neutral	-0.920	Pro.dam	0,85
	V505L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,977	Délétère	-2.758	Pro.dam	0,85
	V505F	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.596	Pro.dam	0,85

rs2135916378	V505G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.433	Pro.dam	0,85
rs387907157	Q506E	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.756	Pro.dam	0,85
	Q506K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,995	Délétère	-3.677	Pro.dam	0,85
rs397507548	Q506L	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.435	Pro.dam	0,85
	Q506P	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-5.511	Pro.dam	0,85
rs2135916416	Q506H	Délétère	0.00	Pro.dam	0,981	Délétère	-4.396	Pro.dam	0,85
rs2135916423	T507S	Délétère	0.03	Pro.dam	0,955	Délétère	-3.511	Pro.dam	0,85
rs886039463	T507K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-5.217	Pro.dam	0,85
	T507R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,998	Délétère	-5.117	Pro.dam	0,85
	T507I	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Délétère	-5.417	Pro.dam	0,85
rs2038715361	E508Q	Tolerated	0.07	Poss. dam	0,892	Délétère	-2.659	Pro.dam	0,85
	E508K	Tolerated	0.17	Poss. dam	0,920	Délétère	-3.711	Pro.dam	0,85
rs2135916448	E508V	Deleterious	0.03	Poss. dam	0,931	Délétère	-6.537	Pro.dam	0,85
rs2135916453	A509T	Tolerated	0.29	Poss. dam	0,830	Délétère	-3.178	Pro.dam	0,85
rs2135916461	A509P	Tolerated	0.13	Pro.dam	0,991	Délétère	-3.931	Pro.dam	0,85
	A509E	Tolerated	0.08	Poss. dam	0,652	Délétère	-3.998	Pro.dam	0,85
	A509G	Tolerated	0.24	Poss. dam	0,810	Délétère	-3.411	Pro.dam	0,85
	A509V	Tolerated	0.14	Pro.dam	0,986	Délétère	-3.445	Pro.dam	0,85
rs397507549	Q510E	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.725	Pro.dam	0,85
	Q510K	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.478	Pro.dam	0,85
rs121918470	Q510P	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.217	Pro.dam	0,85
	Q510R	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.278	Pro.dam	0,85
	Q510L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-6.403	Pro.dam	0,85
rs397507550	Q510H	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.431	Pro.dam	0,85

rs2135916494	Y511D	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-9.262	Pro.dam	0,85
	Y511N	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.309	Pro.dam	0,85
rs2135916500	Y511C	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.276	Pro.dam	0,85
	Y511F	Tolerated	0.06	Pro.dam	0,994	Délétère	-3.778	Pro.dam	0,85
rs2135916511	R512G	Tolerated	0.19	Pro.dam	0,998	Délétère	-3.897	Pro.dam	0,57
rs2135916519	R512Q	Tolerated	0.36	Poss. Dam	0,684	Neutral	-1.072	Pro.dam	0,57
	R512P	Tolerated	0.14	Pro.dam	1,000	Délétère	-2.895	Pro.dam	0,57
rs2135916525	F513I	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-5.580	Pro.dam	0,85
	F513V	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.499	Pro.dam	0,85
rs2135916528	F513C	Délétère	0.01	Pro.dam	1,000	Délétère	-7.117	Pro.dam	0,85
rs2135916532	F513L	Tolerated	0.06	Pro.dam	0,989	Délétère	-5.580	Pro.dam	0,85
rs2135916538	I514F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,961	Délétère	-3.811	Pro.dam	0,57
rs2135916545	Y515N	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	-8.037	Pro.dam	0,85
rs2135916551	Y515F	Tolerated	0.05	Poss. Dam	0,839	Délétère	-3.589	Pro.dam	0,85
rs773825880	M516L	Tolerated	0.67	Benign	0,000	Neutral	-0.291	Pro.dam	0,57
	M516V	Tolerated	0.58	Poss. Dam	0,646	Neutral	-1.766	Pro.dam	0,57
rs994514579	M516T	Tolerated	0.73	Benign	0,432	Délétère	-3.082	Pro.dam	0,57
rs2135916575	M516I	Tolerated	0.41	Benign	0,148	Neutral	-1.458	Pro.dam	0,57
rs2135916583	A517T	Tolerated	0.06	Pro.dam	0,994	Délétère	-3.300	Pro.dam	0,85
	A517P	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-4.203	Pro.dam	0,85
	A517S	Délétère	0.00	Poss. Dam	0,528	Neutral	-2.186	Pro.dam	0,85
rs2135916587	A517E	Délétère	0.00	Pro.dam	0,978	Délétère	-4.103	Pro.dam	0,85
	A517G	Délétère	0.00	Pro.dam	0,999	Délétère	-3.417	Pro.dam	0,85
	A517V	Tolerated	0.17	Pro.dam	0,992	Délétère	-3.511	Pro.dam	0,85

rs1488010874	V518L	Tolerated	0.37	Benign	0,002	Neutral	-1.897	Pro.dam	0,57
	V518I	Tolerated	0.91	Benign	0,010	Neutral	-0.415	Pro.dam	0,57
	V518F	Délétère	0.00	Pro.dam	0,986	Délétère	-3.881	Pro.dam	0,57
rs1592854657	V518G	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Délétère	-6.124	Pro.dam	0,57
rs2135916618	Q519E	Tolerated	1	Benign	0,266	Neutral	-1.362	Pro.dam	0,57
rs2135916620	Q519L	Tolerated	0.57	Benign	0,002	Neutral	-1.427	Pro.dam	0,57
rs2135916624	Q519H	Tolerated	0.31	Benign	0,114	Neutral	-2.249	Pro.dam	0,57
rs2135916631	H520Y	Tolerated	0.34	Benign	0,009	Délétère	-2.743	Pro.dam	0,57
	H520D	Tolerated	0.24	Benign	0,138	Délétère	-3.987	Pro.dam	0,57
rs1365861378	I522V	Tolerated	0.11	Benign	0,217	Neutral	-0.717	Pro.dam	0,85
rs2135916641	I522N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,989	Délétère	-6.106	Pro.dam	0,85
rs2135916647	E523K	Tolerated	0.14	Benign	0,043	Délétère	-2.960	Pro.dam	0,78
	E523Q	Tolerated	0.58	Benign	0,085	Neutral	-2.103	Pro.dam	0,78
rs1389060443	E523G	Tolerated	0.07	Pro.dam	0,988	Délétère	-5.044	Pro.dam	0,78
rs1566186902	E523D	Tolerated	0.13	Benign	0,010	Neutral	-1.499	Pro.dam	0,78
rs2135916669	T524K	Tolerated	0.11	Poss. dam	0,914	Délétère	-4.123	Pro.dam	0,57
	T524R	Tolerated	0.05	Poss. dam	0,534	Délétère	-4.293	Pro.dam	0,57
rs2135916673	L525I	Tolerated	0.13	Benign	0,155	Neutral	-0.399	Pro.dam	0,57
	L525V	Tolerated	0.10	Benign	0,006	Neutral	-0.306	Pro.dam	0,57
rs2135916677	L525Q	Tolerated	0.06	Poss. Dam	0,916	Neutral	-1.400	Pro.dam	0,57
	L525P	Délétère	0.02	Pro.dam	1,000	Neutral	-2.196	Pro.dam	0,57
rs2135916693	Q526E	Tolerated	0.87	Benign	0,132	Neutral	-0.836	Pro.dam	0,57
rs2135916699	Q526R	Tolerated	0.56	Benign	0,001	Neutral	-0.740	Pro.dam	0,57
rs777116808	Q526H	Tolerated	0.14	Poss. dam	0,931	Neutral	-1.756	Pro.dam	0,57

rs191525506	R527S	Tolerated	0.35	Poss. dam	0,782	Neutral	-1.657	Pro.dam	0,57
	R527C	Délétère	0.02	Pro.dam	0,958	Délétère	-3.593	Pro.dam	0,57
	R527G	Tolerated	0.16	Benign	0,407	Délétère	-2.914	Pro.dam	0,57
rs770363146	R527P	Tolerated	0.12	Pro.dam	0,998	Délétère	-2.574	Pro.dam	0,57
rs2135916737	R528H	Délétère	0.04	Poss. dam	0,736	Délétère	-3.391	Pro.dam	0,57
rs2135916746	R528K	Tolerated	0.66	Poss. dam	0,342	Neutral	-1.521	Pro.dam	0,57
	R528M	Délétère	0.01	Pro.dam	0,981	Délétère	-3.896	Pro.dam	0,57
rs2135916753	R528S	Délétère	0.03	Pro.dam	1,000	Délétère	-3.945	Pro.dam	0,57
rs2135916758	E530K	Tolerated	0.20	Benign	0,040	Neutral	-1.035	Pro.dam	0,57
rs2135916762	E531K	Tolerated	0.82	Poss. Dam	0,756	Neutral	-1.302	Pro.dam	0,57
	E531Q	Tolerated	0.56	Benign	0,314	Neutral	-0.862	Pro.dam	0,57
rs587778634	E532K	Tolerated	0.30	Benign	0,219	Neutral	-2.188	Pro.dam	0,57
rs397507551	E532G	Tolerated	0.33	Poss. Dam	0,878	Délétère	-4.212	Pro.dam	0,57
rs2135916774	E532D	Tolerated	0.21	Benign	0,022	Neutral	-1.675	Pro.dam	0,57
rs2135916780	Q533K	Délétère	0.03	Benign	0,029	Neutral	-2.113	Pro.dam	0,57
	Q533E	Tolerated	0.59	Benign	0,157	Neutral	-1.580	Pro.dam	0,57
rs2135916785	Q533R	Délétère	0.01	Benign	0,043	Neutral	-2.354	Pro.dam	0,57
rs954561196	S535R	Délétère	0.02	Benign	0,030	Neutral	-2.419	Pro.dam	0,57
rs2038881506	K536R	Tolerated	0.70	Benign	0,081	Neutral	-0.830	Pro.dam	0,57
rs1415569303	R537K	Tolerated	1	Benign	0,000	Neutral	-0.313	Pro.dam	0,57
rs994138881	G539W	Délétère	0.02	Pro.dam	1,000	Délétère	-4.475	Pro.dam	0,57
rs186919241	E541K	Délétère	0.01	Poss. Dam	0,507	Délétère	-2.952	Pro.dam	0,85
rs1057520397	T543I	Tolerated	0.09	Benign	0,169	Délétère	-2.876	Pro.dam	0,57
rs2135928749	K546N	Tolerated	0.08	Benign	0,169	Neutral	-1.368	Pro.dam	0,57

rs1057517907	S548P	Tolerated	0.29	Benign	0,009	Neutral	-1.248	Pro.dam	0,57
rs759551230	S548C	Délétère	0.02	Pro.dam	0,998	Délétère	-2.541	Pro.dam	0,57
rs2038881997	L549V	Tolerated	0.23	Benign	0,081	Neutral	-0.023	Pro.dam	0,57
rs1048909771	A550T	Tolerated	0.10	Benign	0,003	Neutral	-0.707	Pro.dam	0,57
rs767712281	A550V	Tolerated	0.06	Benign	0,001	Neutral	-1.095	Pro.dam	0,57
rs148176616	T553K	Tolerated	0.15	Benign	0,062	Neutral	-1.319	Pro.dam	0,57
	T553M	Délétère	0.03	Poss. Dam	0,939	Neutral	-0.912	Pro.dam	0,57
rs2135928795	S554G	Tolerated	0.09	Benign	0,000	Neutral	-0.776	Pro.dam	0,57
rs1555271397	S554N	Tolerated	0.10	Benign	0,145	Neutral	-0.312	Pro.dam	0,57
rs1024227490	Q557K	Tolerated	0.39	Benign	0,458	Neutral	0.232	Pro.dam	0,57
rs763926088	Q557R	Tolerated	1	Benign	0,052	Neutral	-0.147	Pro.dam	0,57
rs753741561	Q557H	Tolerated	0.05	Pro.dam	0,967	Neutral	-0.447	Pro.dam	0,57
rs1060502526	P559S	Tolerated	0.11	Benign	0,023	Neutral	-0.085	Pro.dam	0,57
rs1253971623	P559R	Délétère	0.00	Benign	0,005	Neutral	-0.684	Pro.dam	0,57
rs397516797	L560V	Délétère	0.02	Benign	0,114	Neutral	-0.562	Pro.dam	0,57
	L560F	Délétère	0.01	Benign	0,019	Neutral	-1.004	Pro.dam	0,85
rs2135928841	P561S	Délétère	0.00	Benign	0,208	Neutral	-1.587	Pro.dam	0,57
rs141140214	P561L	Délétère	0.00	Pro.dam	0,991	Neutral	-2.120	Pro.dam	0,57
rs2038884191	P562L	Délétère	0.00	Poss. dam	0,458	Neutral	-2.434	Pro.dam	0,57
rs1238697234	C563Y	Délétère	0.01	Poss. dam	0,937	Neutral	-1.466	Pro.dam	0,57
rs779810329	T564S	Délétère	0.03	Benign	0,008	Neutral	0.072	Pro.dam	0,57
rs2135928860	T564I	Tolerated	0.93	Poss. Dam	0,893	Neutral	-1.022	Pro.dam	0,57
rs2135928864	P565A	Tolerated	1	Benign	0,025	Neutral	-1.863	Pro.dam	0,57
rs1315318035	P565Q	Tolerated	0.33	Poss. Dam	0,764	Neutral	-2.279	Pro.dam	0,57

rs746712068	T566A	Tolerated	0.12	Benign	0,126	Neutral	-0.639	Pro.dam	0,57
	T566S	Tolerated	1	Benign	0,397	Neutral	-0.265	Pro.dam	0,57
rs150730493	T566M	Délétère	0.00	Pro.dam	0,985	Neutral	-1.320	Pro.dam	0,57
rs2038884653	P568L	Tolerated	0.14	Benign	0,000	Neutral	-1.662	Pro.dam	0,57
rs1420924484	C569R	Tolerated	0.07	Benign	0,175	Neutral	-0.319	Pro.dam	0,57
rs1592862763	E571G	Tolerated	0.34	Benign	0,000	Neutral	-0.317	Pro.dam	0,57
rs1415602777	M572T	Tolerated	0.07	Poss. Dam	0,467	Neutral	-0.744	Pro.dam	0,57
rs397516799	D575G	Délétère	0.05	Benign	0,005	Neutral	-1.948	Pro.dam	0,57
rs754106920	S576R	Délétère	0.00	Benign	0,302	Neutral	-1.078	Pro.dam	0,57
rs781006724	S576N	Délétère	0.01	Poss. dam	0,467	Neutral	-0.678	Pro.dam	0,57
rs757593532	R578I	Délétère	0.01	Poss. dam	0,804	Neutral	-1.226	Pro.dam	0,57
rs746410911	V579I	Délétère	0.03	Benign	0,063	Neutral	-0.349	Pro.dam	0,74
rs2038914051	Y580C	Tolerated	0.18	Pro.dam	0,969	Deleterious	-3.167	Pro.dam	0,85
rs2135930858	E581K	Délétère	0.05	Benign	0,372	Neutral	-1.523	Pro.dam	0,74
rs2135930864	E581A	Tolerated	0.06	Benign	0,228	Neutral	-1.930	Pro.dam	0,74
rs963465148	V583M	Tolerated	0.36	Pro.dam	0,999	Neutral	-0.183	Pro.dam	0,57
rs2135930871	G584D	Délétère	0.00	Pro.dam	1,000	Neutral	-0.763	Pro.dam	0,57
rs2135930878	L585P	Délétère	0.00	Pro.dam	0,997	Neutral	-0.570	Pro.dam	0,57
rs1283260430	Q588R	Délétère	0.00	Poss. dam	0,908	Neutral	-0.155	Pro.dam	0,57
rs768805690	Q589R	Délétère	0.00	Poss. dam	0,908	Neutral	-0.792	Pro.dam	0,57
rs1720859398	S591N	Délétère	0.00	Pro.dam	0,981	Neutral	-0.406	Pro.dam	0,57
rs1205297900	R593G	Délétère	0.00	Pro.dam	0,981	Neutral	-0.745	Pro.dam	0,57

Résumé :

Les protéines SIRP α , SHP1 et SHP2 forment des complexes qui interagissent pour réguler divers processus cellulaires, notamment la phagocytose et la signalisation immunitaire. Le polymorphisme de ces protéines pourrait être impliqué dans de nombreuses maladies tels que les cancers.

Cette étude a exploré les conséquences fonctionnelles des polymorphismes d'un seul nucléotide non-synonymes (nsSNP) sur SIRP α , SHP1 et SHP2, à l'aide de différentes méthodes *in silico* afin de prédire les variations dommageables.

L'analyse *in silico* a été réalisée par quatre outils différents (SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, PANTHER) pour obtenir les SNP délétères. Ensuite, les nsSNP ont été soumis à une analyse fonctionnelle à l'aide des outils InterPro et Pmut. L'outil I-Mutant 2.0 a ensuite été utilisé pour prédire les changements dans la stabilité des protéines lorsqu'une mutation se produit, tandis que ConSurf a été utilisé pour analyser la conservation évolutive de ces protéines.

Dans ce travail, 23 nsSNP ont été retenus pour la protéine SIRP α , 77 nsSNP pour le gène SHP1, et 472 nsSNP pour le gène SHP2. Parmi eux, 13 nsSNP de SIRP α et 36 nsSNP de SHP1, ainsi que 179 nsSNP du gène SHP2, ont été identifiés comme étant des variations à haut risque.

Mots-clés : *in silico*, nsSNP, SIRP α , SHP1, SHP2.

ملخص:

تشكل البروتينات SIRP α و SHP1 و SHP2 مجمعات تتفاعل لتنظيم العمليات الخلوية المختلفة، بما في ذلك البلعمة والإشارات المناعية. يمكن أن يكون لتعدد أشكال هذه البروتينات دور في العديد من الأمراض مثل السرطان.

استكشفت هذه الدراسة العواقب الوظيفية لأشكال النوكليوتيدات المفردة غير المترادفة (nsSNPs) على SIRP α و SHP1 و SHP2، باستخدام طرق مختلفة في السيليكو للتنبؤ بالتغيرات الضارة.

تم إجراء التحليل في السيليكو بواسطة أربع أدوات مختلفة (SIFT)، (PolyPhen-2)، (PROVEAN)، (PANTHER) للحصول على nsSNPs الضارة. بعد ذلك، تم إخضاع nsSNPs للتحليل الوظيفي باستخدام أدوات InterPro و Pmut. تم بعد ذلك استخدام أداة I-Mutant 2.0 للتنبؤ بالتغيرات في استقرار البروتين عند حدوث طفرة، بينما تم استخدام ConSurf لتحليل الحفظ التطوري لهذه البروتينات.

في هذا العمل، تم الاحتفاظ بـ 23 nsSNPs لبروتين SIRP α ، و 77 nsSNPs لجين SHP1، و 472 nsSNPs لجين SHP2. من بينها، تم تحديد 13 nsSNPs من SIRP α و 36 nsSNPs من SHP1، بالإضافة إلى 176 nsSNPs من جين SHP2، على أنها اختلافات عالية المخاطر.

الكلمات المفتاحية: في السيليكو، nsSNP، SIRP α ، SHP1، SHP2.

Abstract :

The proteins SIRP α , SHP1, and SHP2 form complexes that interact to regulate various cellular processes, including phagocytosis and immune signaling. Polymorphisms in these proteins may be implicated in numerous diseases such as cancers. This study explored the functional consequences of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) on SIRP α , SHP1, and SHP2 using various *in silico* methods to predict detrimental variations. *In silico* analysis was conducted using four different tools (SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, PANTHER) to identify deleterious SNPs. Subsequently, nsSNPs were subjected to functional analysis using InterPro and Pmut tools. The I-Mutant 2.0 tool was then used to predict changes in protein stability upon mutation, while ConSurf was employed to analyze the evolutionary conservation of these proteins. This study identified 23 nsSNPs in SIRP α , 77 in SHP1, and 472 in SHP2. Among these, 13 nsSNPs in SIRP α , 36 in SHP1, and 176 in SHP2 were classified as high-risk variations.

Keywords: *in silico*, nsSNP, SIRP α , SHP1, SHP2.