



République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère
del'EnseignementSupérieur et de laRecherche Scientifique

Université ABOUBEKR BELKAID –TLEMCEM



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

BENYAHIA Hadjer Marwa

BENAMMAR Imene

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

**Analyse *in silico* des SNPs à conséquences fonctionnelles et structurelle sur
SIRPa:**

Prédiction des modifications post traductionnelles et modélisation moléculaire

Soutenu le, devant le jury composé de :

Présidente	Dr. Hadj Merabet Djahida	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante	Hadjidj Zeyneb	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	Dr. Dahou Sara	MAB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2024/2025



République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère
de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université ABOUBEKR BELKAID –TLEMCEM



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

BENYAHIA Hadjer Marwa

BENAMMAR Imene

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

**Analyse *in silico* des SNPs à conséquences fonctionnelles et structurelle sur
SIRPa:**

Prédiction des modifications post traductionnelles et modélisation moléculaire

Soutenu le, devant le jury composé de :

Présidente	Dr. Hadj Merabet Djahida	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante	Hadjidj Zeyneb	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	Dr. Dahou Sara	MAB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2024/2025

Résumé

Dans cette étude, nous avons mené des analyses *in silico* afin d'évaluer l'impact fonctionnel de certains polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) sur la protéine SIRP α . Nous avons prédit les modifications post-traductionnelles (PTMs) associées aux SNPs identifiés comme potentiellement délétères, ainsi que modélisé les structures tridimensionnelles des protéines mutées pour mieux visualiser les altérations structurelles.

Pour cela, nous avons utilisé divers outils bioinformatique spécialisés dans la prédiction des PTMs, tels que GPS 6.0, MusiteDeep, NetPhos 3.1, GPS-MSP, GPS-UBER, GPS-PBS, CarSite-II, GPS-YNO2, GPS-SNO 1.0 et DeepNitro. La modélisation moléculaire des protéines mutées a été réalisée à l'aide des logiciels Phyre2 et SWISS-MODEL, tandis que l'évaluation de la qualité des modèles a été assurée par ERRAT et PROCHECK.

Nos résultats suggèrent que certaines variations dans la protéine SIRP α (Q38H, G48E, R89W, D103V, I106M, G117S, L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y et C55W) pourraient induire diverses modifications post-traductionnelles, notamment des phosphorylations, méthylations et carbonylation.

En conclusion, cette approche *in silico* constitue une base préliminaire pertinente pour comprendre les effets potentiels de certains SNPs sur la fonction de SIRP α . Ces résultats pourront servir de point de départ pour des investigations expérimentales futures visant à valider leur impact biologique.

Mots clés : modélisation moléculaire, modifications post-traductionnelles, polymorphismes mononucléotidiques (SNPs), SIRP α .

Abstract

In this study, we conducted *in silico* analyses to evaluate the functional impact of certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the SIRP α protein. We predicted the post-translational modifications (PTMs) associated with SNPs identified as potentially deleterious, as well as modeled the three-dimensional structures of mutated proteins to better visualize structural alterations.

For this, we used various bioinformatics tools specialized in the prediction of PTMs, such as GPS 6.0, MusiteDeep, NetPhos 3.1, GPS-MSP, GPS-UBER, GPS-PBS, CarSite-II, GPS-YNO2, GPS-SNO 1.0 and DeepNitro. The molecular modelling of mutated proteins was carried out using Phyre2 and SWISS-MODEL software, while the evaluation of the quality of the models was carried out by ERRAT and PROCHECK.

Our results suggest that certain variations in the SIRP α protein (Q38H, G48E, R89W, D103V, I106M, G117S, L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y and C55W) could induce various post-translational modifications, including phosphorylations, methylations and carbonylation.

In conclusion, this *in silico* approach constitutes a relevant preliminary basis to understand the potential effects of certain SNPs on the function of SIRP α . These results could serve as a starting point for future experimental investigations aimed at validating their biological impact.

Keywords: molecular modeling, post-translational modifications, single nucleotide polymorphisms (SNPs), SIRP α .

ملخص

في هذه الدراسة، أجرينا تحليلات حاسوبية لتقييم التأثير الوظيفي لبعض تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) على بروتين SIRP α . لقد توقعنا تعديلات ما بعد الترجمة (PTMs) المرتبطة ب (SNPs) التي تم تحديدها على أنها قد تكون ضارة، بالإضافة SNPs المرتبطة ب (PTMs) لقد توقعنا تعديلات ما بعد الترجمة إلى نمذجة الهياكل ثلاثية الأبعاد للبروتينات المتحورة لتصور التغيرات الهيكلية بشكل أفضل. ولهذا استخدمنا العديد من أدوات المعلوماتية الحيوية المتخصصة في التنبؤ PTMs مثل GPS6.0 و MusiteDeep و GPS-PBS و GPS-UBER و GPS-MSP و NetPhos 3.1 و DeepNitro و GPS-SNO 1.0 و GPS-YN02 و CarSite-II و DeepNitro.

تم إجراء النمذجة الجزيئية للبروتينات المتحولة باستخدام برنامجي PROCHECK و ERRAT ، في حين تم إجراء تقييم جودة النماذج بواسطة SWISS-MODEL و Phyre2 . تشير نتائجنا إلى أن بعض الاختلافات في بروتين SIRP α (Q38H ، G48E ، R89W ، D103V ، I106M ، G117S ، L53V ، C55S ، C55R ، C55G ، C55F ، C55Y و C55W) يمكن أن تحفز تعديلات مختلفة بعد الترجمة، بما في ذلك الفسفرة والميثيل والكربونيل. وفي الختام يشكل هذا النهج الحاسوبي أساساً أولياً مهماً لفهم التأثيرات المحتملة لبعض SNPs ويمكن أن تكون هذه النتائج بمثابة نقطة انطلاق لتحقيقات تجريبية مستقبلية تهدف إلى التحقق من تأثيرها البيولوجي.

الكلمات المفتاحية: تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) ، SIRP α ، النمذجة الجزيئية، تعديلات ما بعد الترجمة

Remerciement

Nous tenons à remercier chaleureusement **Madame HADJIJ Zeyneb**, notre encadrante, pour sa confiance, ses conseils précieux, sa disponibilité et son accompagnement tout au long de ce travail. Son soutien scientifique et humain a été d'une grande importance pour la réalisation de ce mémoire.

Nous exprimons également notre sincère reconnaissance à **Monsieur le Professeur ARIBI Mourad** pour son accueil au sein du laboratoire, ainsi que pour son appui et son encadrement.

Nos remerciements vont aussi à **toute l'équipe du laboratoire BIOMOL**, pour leur accueil, qui a grandement contribué à créer un environnement de travail agréable et motivant.

Enfin, un grand merci à **nos familles**, et à toutes les personnes qui nous ont soutenues de près ou de loin durant cette expérience.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A la fleur qui m'a mise au monde **maman**, et à celui de grande valeur dont mon

Nom porte la marque **papa**,

Pour leur amour inconditionnel, leurs encouragements constants et leur

Soutien indéfectible.

À ma chère **sœur** et mes chers **frères**, pour leur présence et leur soutien

Bienveillante.

À mes amies fidèles que j'aime et qui m'aiment, pour tous les souvenirs

Et les beaux moments que nous avons partagés ensemble.

Enfin, Je remercie toutes les personnes qui ont, de près ou de loin,

Contribué à l'aboutissement de ce mémoire, en particulier

Mon binôme **Hadjer Marwa**.

BENAMMAR Imane

Dédicace

Je dédie ce mémoire, avec tout mon amour et ma reconnaissance :

À mon cher père,

Pour ton soutien, ta patience, tes encouragements et ta présence rassurante dans chaque moment important de ma vie.

À ma chère maman,

Pour ton amour infini, tes prières, ton courage et tes sacrifices. Tu es ma plus grande force. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

À mes frères Mohammed et Walid,

Pour votre soutien, vos encouragements et votre affection tout au long de ce parcours.

À ma sœur Amel,

Pour ta tendresse, ton écoute et ton soutien constant.

À ma sœur Hanan,

Pour ta présence, ton soutien.

À ma belle-famille,

Pour leur gentillesse, leur compréhension et leurs encouragements durant mon cheminement.

À mon mari,

Pour ton amour, ta patience et ton soutien de chaque instant. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours encouragée.

À mon binôme BENAMMAR Imane

Pour cette belle aventure partagée, pour ton aide, ta motivation et ton esprit d'équipe.

BENYAHIA Hadjer Marwa

Liste des abréviations

SIRP α : La protéine régulatrice du signal alpha

SHP-1 : Protéines tyrosine phosphatases possédant un domaine d'homologie à SH2 1

SHP-2 : Protéines tyrosine phosphatases possédant un domaine d'homologie à SH2 2

ITIM : Motifs inhibiteurs à base de tyrosine immunorécepteurs

ITSM : Motifs Switch à base de tyrosine immunorécepteurs

CD47 : Un marqueur du « soi » ubiquitaire

GLM : Ganglions lymphatiques mésentériques

MC : Maladie de Crohn

SNP : Polymorphismes mononucléotidiques

PTMs : Modifications post-traductionnelles

Ig : Immunoglobuline

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

FRCs : Cellules stromales fibroblastiques

PD-L1 : mort programmée-ligand 1

MLN : ganglions lymphatiques de l'intestin

MDEC : cellules effectrices dérivées de monocytes

LP : couche interne de l'intestin

EAU : L'uvéite auto-immune expérimentale

DN : Néphropathie diabétique

PKM2 : enzyme pyruvate kinase M2

ADCC : la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

ADCP : la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps

CDC : la cytotoxicité dépendante du complément

IFN- γ : l'interféron gamma

IL-4 : l'interleukine-4

SNP : polymorphisme mononucléotidique

Pb : paires de bases

SNAP : dépistage des polymorphismes non acceptables

GWAS : étude d'association pangénomique

Liste des figures

Figure 1.1. La localisation de gène SIRP α	5
Figure 1.2. La structure de SIRPa.....	6
Figure 1.3. Le blocage de l'axe CD47/SIRP α entraîne une amélioration indirecte des réponses des lymphocytes T	7
Figure 1.4. Représentation de la voie de signalisation CD47/SIRP α	7
Figure 1.5. Voies de signalisation SIRP α	8
Figure 1.6. Récepteurs sur les cellules myéloïdes influencées par l'axe CD47-SIRP α dans l'homéostasie tissulaire	9
Figure 1.7. Caractéristiques des membres de la famille des protiens SIRP	10
Figure 1.8. Axe CD47/SIRPa	11
Figure 1.9. Intestin sain et intestin infecté par la maladie de crohn.....	13
Figure 1.10. Inflammation de l'œil causée par une uvéite auto-immune.....	14
Figure 1.11. Une membrane basale normale, puis après une infection due à la néphropathie diabétique.....	15
Figure 1.12. Le rôle central de l'interaction CD47/SIRP α dans la régulation de la réponse immunitaire	16
Figure 2.1. Study design	28
Figure 2.2. Recherche des séquences sur UniProt.....	29
Figure 2.3. Prédiction des sites de phosphorylation par Gps6.0	30
Figure 2.4. Prédiction des sites de phosphorylation par NetPhos 3.1	31
Figure 2.5. Prédiction des sites de phosphorylation, de méthylations et d'ubiquitinations par MusiteDeep.....	31
Figure 2.6. Prédiction des sites de méthylation par GPS-MSP.....	32
Figure 2.7. Prédiction des sites d'ubiquitination par GPS Uber	33
Figure 2.8. Prédiction des domaines de liaison aux phosphoprotéines par GPS.PBS	33
Figure 2.9. Prédiction des sites de carbonylation par iCarPS	34
Figure 2.10. Prédiction des sites de nitration des tyrosines par GPS-YNO2.....	35
Figure 2.11. Prédiction des sites de S-nitrosylation par DeepNitro	35
Figure 2.12. Prédiction des sites de S-nitrosylation des protéines par GPS-SNO.....	36
Figure 2.13. Modélisation des structures tridimensionnelles des protéines par Phyre2...37	

Figure 2.14. Modélisation des structures tridimensionnelles des protéines par SWISS-Model.....	37
Figure 2.15. Évaluations de la qualité des structures des protéines par ERRAT	38
Figure 2.16. Évaluations de la qualité des structures des protéines par PROCHECK...39	39
Figure 2.17. Alignement des structures des protéines par TM Align	39
Figure 2.18. Alignement et superposition des structures 3D des protéines par Chimera	40

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Le rôle de SIRPα dans différents types de cancer	11
Tableau 2.1. Résultats de prédiction des sites de phosphorylation.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.2. Résultats de prédiction des sites de méthylation	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.3. Résultats de prédiction des sites d'ubiquitination...	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.4. Résultats de prédiction des domaines de liaison aux phosphoprotéines	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.5. Résultats de prédiction de site de Carbonylation....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.6. Résultats de prédiction de site de Tyrosine nitration	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.7. Résultats de prédiction de site de S-nitrosylation....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.8. Examen des effets des nsSNPs sur la structure de SIRPa (test par Phyre2)	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.9. Examen des effets des nsSNPs sur la structure de SIRPa (test par SWISS MODEL)	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.10. Estimations de qualités des protéines modélisées par SWISS MODEL	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.11. Estimations de qualités des protéines modélisées par PROCHEK et ERRAT	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2.12. Visualisation et superposition structurale entre la séquence sauvage de SIRPα et leurs séquences mutées par Chimera.....	Erreur ! Signet non défini.

Table des matières

Résumé	I
Abstract.....	II
ملخص.....	III
Remerciement	IV
Dédicace.....	V
Liste des abréviations.....	VI
Liste des figures.....	VII
Liste des tableaux	VIII
Table des matières.....	IX
Introduction.....	2
I. REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
1.1. SIRP α	5
1.1.1. Généralités.....	5
1.1.2. Gène SIRP α	5
1.1.3. Structure SIRP α	5
1.1.4. Axe CD47/SIRP α	6
1.1.4.1. Rôle de CD47 / SIRP α dans l'immunité.....	6
1.1.4.2. Signalisation CD47/SIRP α dans les cellules myéloïdes	7
1.1.4.3. Le rôle de CD47/SIRP α dans l'homéostasie tissulaire.....	8
1.1.5. Rôle de SIRP α dans les maladies.....	10
1.1.5.1. SIRP α dans le cancer	10
1.1.5.2. SIRP α dans les maladies auto-immunes	12
1.1.5.2.1. SIRP α dans la maladie de Crohn	12
1.1.5.2.2. SIRP α dans L'uvéite auto-immune	13
1.1.5.2.3. SIRP α dans la néphropathie diabétique	14
1.1.6. Potentiel thérapeutique	15
1.2. Polymorphisme d'un seul nucléotide (SNPs).....	17
1.2.1. Définition	17
1.2.2. Types de polymorphisme mononucléotide	17
1.2.3. Impact des SNPs sur l'expression des gènes	18

TABLE DES MATIERES

1.2.4 Rôle des SNPs dans la diversité génétique et les maladies complexes	18
1.2.5. Avancé et défis de la biodétection des SNPs.....	19
1.2.6 Prédiction des effets fonctionnels des SNPs non synonymes	19
1.2.7. Variations génétiques de SIRP α	19
1.3. Etude <i>in silico</i>	20
1.3.1. Définition des essais <i>in silico</i>	20
1.3.2. Analyse de polymorphisme <i>in silico</i>	21
1.3.3. Modification post traductionnelle	21
1.3.3.1. Définition	21
1.3.3.2. Phosphorilation	21
1.3.3.3. Méthylation.....	22
1.3.3.4. Ubiquitination	22
1.3.3.5. Carbonylation.....	23
1.3.3.6. S-nitrosylation	23
1.3.3.7. Tyrosine nitration.....	24
1.3.4. Modélisation moléculaire	24
1.3.4.1. Généralités	24
1.3.4.2. Modélisation moléculaire du complexe SIRP α /CD47	25
1.4. Problématique	25
1.5. Objectif.....	26
1.6. But	26
II. MATERIEL ET METHODES	28
2.1. Plan de l'étude	28
2.2. Collecte de données et sélection de séquences de protéines.....	29
2.3. Prédiction des modifications post traductionnelles.....	29
2.3.1. Prédiction des sites de phosphorilation	30
2.3.2. Prédiction des sites de méthylation	32
2.3.3. Prédiction des sites d'ubiquitination.....	32
2.3.4. Prédiction des domaines de liaison aux phosphoprotéines	33
2.3.5. Prédiction des sites de carbonylation.....	34
2.3.6. Prédiction des sites de nitration des tyrosines.....	34
2.3.7. Prédiction des sites de S-nitrosylation	35
2.4. Modélisation moléculaire	36
2.5. Evaluations de qualité des structures des protéines modélisées	38
2.6. Visualisation et superposition des structures tridimensionnelles des protéines	40

TABLE DES MATIERES

III. RESULTATS ET INTERPRETATION	Erreur ! Signet non défini.
IV. DISCUSSION.....	42
V. CONCLUSION.....	45
VI. BIBLIOGRAPHIE	47
VII. ANNEXES.....	56

INTRODUCTION

Introduction

La famille de la protéine régulatrice du signal (SIRP) comprend cinq membres : SIRP α , SIRP β 1, SIRP β 2, SIRP γ et SIRP δ . Parmi eux, SIRP α (également connu sous les noms de PTPNS1, SHPS-1, CD172a et P84) possède une région intracellulaire contenant des motifs ITIM et ITSM, essentiels à son activité inhibitrice (**Z. Li et al. 2021**).

SIRP α se retrouvent principalement dans les monocytes, granulocytes, cellules dendritiques et cellules souches/progénitrices de la moelle osseuse CD34⁺ CD38⁻ CD133⁺, mais non dans les lymphocytes (**Y. Liu et al. 2002**)

SIRP α appartient à la superfamille des immunoglobulines et interagit avec les protéines tyrosine phosphatases SHP-1 et SHP-2 via sa région cytoplasmique (**Y. Murata et al. 2014**). Elle joue plusieurs rôles touchant à différentes dimensions de la santé et de la maladie: la régulation des processus importants dans divers types de cancer, les maladies métaboliques, la transplantation d'organes, la neuroimmunité, ainsi que les réponses immunitaires aux infections et au système cardiovasculaire (**Feng et al. 2023**).

CD47, également membre de la superfamille des immunoglobulines, constitue un marqueur du « soi » ubiquitaire, il est le ligand de SIRP α (**Y. Murata et al. 2014**). Ces deux protéines forment un système de communication intercellulaire connu sous le nom de signalisation CD47–SIRP α (**Y. Murata et al. 2014**). Cette liaison transmet un signal « ne me mangez pas » aux macrophages (**Z. Li et al. 2021**).

L'axe CD47-SIRP α est impliqué dans différents processus tels que homéostatiques, l'activation des lymphocytes T (**van Duijn, Van der Burg, et Scheeren 2022a**). Cette interaction a un rôle important: elle favorise la destruction des cellules cancéreuses par les phagocytes, la fonction des cellules présentatrices d'antigènes et ainsi stimuler l'immunité anticancéreuse adaptative médiée par les lymphocytes T (**Matlung et al. 2017**).

L'inhibition du récepteur ou de la protéine SIRP α pourrait provoquer un effet antinéoplasique synergique lorsqu'elle est combinée avec des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires modulant l'activation du système immunitaire adaptatif (**Baba et al. 2013**)

La régulation négative de SIRP α peut entraîner une augmentation de la croissance des cellules cancéreuses dans divers cancers, tels que ceux de la prostate, du sein et du foie, ainsi que dans les astrocytomes et les tumeurs malignes myéloïdes (**Takahashi 2018**). Cette protéine joue un rôle dans

INTRODUCTION

la tumeur en favorisant l'amélioration de l'immunité antitumorale, contrairement à sa fonction reconnue de régulateur immunitaire inhibiteur majeur dans les macrophages (**Zhou et al. 2022**)

Ainsi, l'axe de signalisation CD47-SIRP α pourrait jouer un rôle déterminant dans les processus pathogéniques impliqués dans les maladies auto-immunes (**Okunuki et al. 2021a**). Par exemple la suppression de SIRP α dans les podocytes aggrave les lésions des podocytes (sont un événement critique dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique) (**Y. Chen et al. 2024**) et CD SIRP α + qui est majeur à l'induction de la maladie dans uvéite auto-immune expérimentale l'EAU (**Okunuki et al. 2021a**), Une accumulation de cellules CD172a+CD11c+ est observée au niveau des ganglions lymphatiques mésentériques (GLM) et de la muqueuse intestinale inflammatoire chez les patients présentant une maladie de Crohn (MC) (**Baba et al. 2013**).

L'analyse structurale du SIRP α humain suggère que certaines variations polymorphiques de cette molécule n'affecteraient pas sa capacité de liaison à son ligand. Toutefois, des études récentes ont mis en évidence une variabilité d'affinité pouvant atteindre un facteur 50 entre certaines isoformes et CD47 (**Hatherley et al. 2009**).

Les avancées récentes en logiciels et en matériel informatique ont révolutionné l'utilisation des approches *in silico*, en facilitant l'accès à des ordinateurs haute performance capables de traiter efficacement des calculs complexes et d'analyser de vastes ensembles de données (**Chang et al. 2022**)

Les modifications post-traductionnelles (PTMs) des protéines sont des altérations chimiques réversibles ou irréversibles d'une protéine après sa traduction (**S. Li et al. 2009**)

Dans le cadre de notre recherche, nous nous intéressons aux effets des SNPs pouvant altérer la structure et la fonction des protéines de l'axe CD47-SIRP α , et comment l'analyse *in silico* des variations génétiques affectant cet axe permet-elle de prédire leurs conséquences biologiques et d'envisager d'éventuelles implications thérapeutiques.

I. REVUE DE LA LITTERATURE

I. REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1. SIRP α

1.1.1. Généralités

SIRP α est un membre de la superfamille des immunoglobulines(Ig) (**Respatika et al. 2017**), principalement exprimée par les cellules myéloïdes et neuronales (**Londino et al. 2015**). Au sein de la famille des protéines SIRP, se distingue par sa capacité à interagir avec la protéine CD47 (**Logtenberg, Scheeren, et Schumacher 2020**).

SIRP α est une glycoprotéine transmembranaire initialement identifiée comme étant fortement exprimée dans le système nerveux central. Elle fonctionne comme un récepteur interagissant avec les phosphatases de tyrosine cytoplasmiques SHP-1 (PTPN6) et SHP-2 (PTPN11), jouant un rôle crucial dans la modulation des voies de signalisation intracellulaires (**Murata et al. 2018**).

1.1.2. Gène SIRP α

SIRP α humain codé par le gène SHPS-1, Il est localisé sur le chromosome 20, plus précisément sur le bras court (20p13) (**Figure1.1**). Son locus génétique est bien défini et il comprend 12 exons, Il a été prouvé que CD47 agit comme un ligand de cette protéine réceptrice (**NCBI gène**).

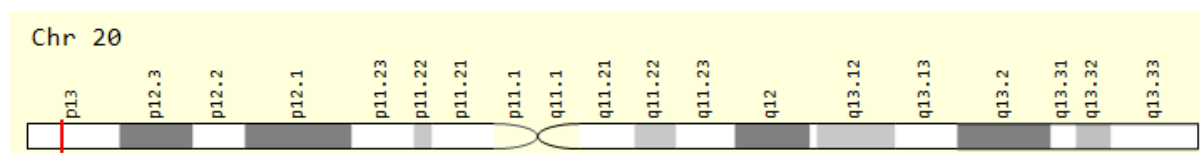


Figure 1.1. La localisation de gène SIRP α (Gene Cards)

1.1.3. Structure SIRP α

La région extracellulaire complète de SIRP α présente une structure tridomaine caractéristique des protéines de la superfamille des Ig. Le domaine N-terminal, de type V-set, est responsable de l'interaction avec le ligand CD47, tandis que les deux domaines suivants, de type C1-set, révèlent une homologie structurelle significative avec ceux impliqués dans la reconnaissance antigénique chez les vertébrés. Ces domaines C1-set, présents dans les récepteurs d'antigènes des lymphocytes T, les immunoglobulines, les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, la tapasine et la β 2-microglobuline, démontrent que les domaines 2 et 3 de SIRP α possèdent une affinité structurelle plus marquée pour les domaines C1-set

(Figure 1.2) que toute autre protéine de surface cellulaire non impliquée dans la reconnaissance antigénique (Hatherley et al. 2009) .

La phosphorylation des résidus tyrosine au sein des ITIM de la queue cytoplasmique de SIRP α induit le recrutement et l'activation des phosphatases SHP-1 et SHP-2 (L. Li et al. 2019)

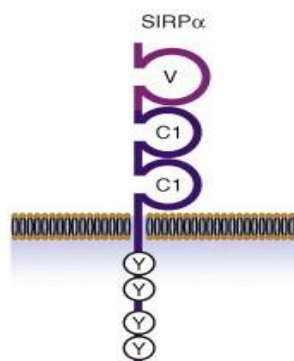


Figure 1.2. La structure de SIRP α (Matozaki et al. 2009)

1.1.4. Axe CD47/SIRP α

1.1.4.1. Rôle de CD47 / SIRP α dans l'immunité

La liaison de la molécule CD47 présente à la surface des cellules tumorales avec son récepteur SIRP α sur les cellules immunitaires phagocytaires (comme les cellules dendritiques et les macrophages) envoie un signal inhibiteur. Ce signal empêche les cellules phagocytaires SIRP α + de détruire les cellules de l'organisme. Ainsi, CD47 agit comme un signal de reconnaissance du "soi", indiquant "don't eat me". Ce mécanisme de régulation de l'ingestion cellulaire par l'interaction CD47-SIRP α est bien connu dans l'élimination normale des globules rouges par les macrophages de la rate et dans la réponse immunitaire contre le cancer. Néanmoins, des recherches récentes indiquent que les interactions entre CD47 et SIRP α sont également cruciales pour le déclenchement efficace de l'inflammation par les lymphocytes T (Okunuki et al. 2021).

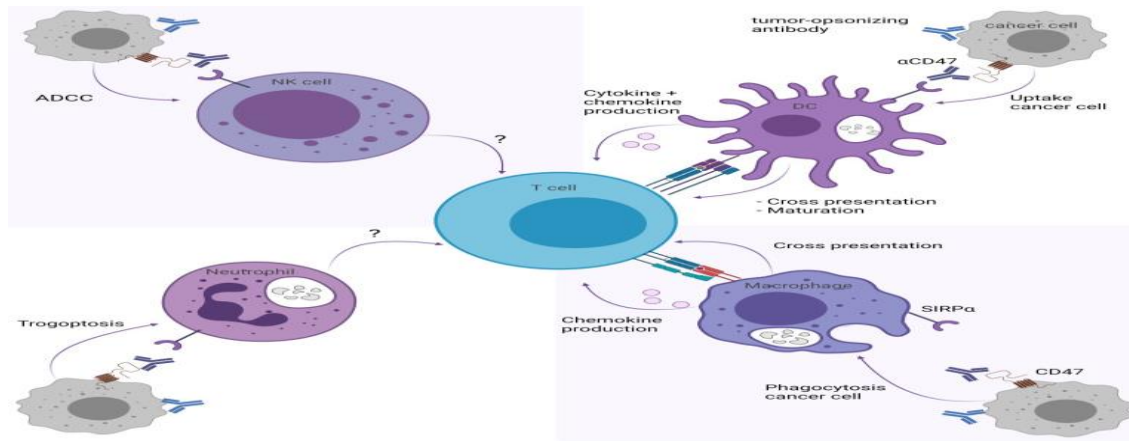


Figure 1.3. Le blocage de l'axe CD47/SIRP α entraîne une amélioration indirecte des réponses des lymphocytes T (van Duijn, Van der Burg, et Scheeren 2022)

L'interaction entre les molécules CD47 et SIRP α est impliquée dans plusieurs processus essentiels au maintien de l'équilibre interne de l'organisme, notamment la survie des globules rouges, des cellules immunitaires innées et des lymphocytes T. De plus, les cellules cancéreuses et celles infectées par des virus ou des bactéries peuvent augmenter la production de la protéine CD47 à leur surface pour échapper à la destruction par le système immunitaire.

1.1.4.2. Signalisation CD47/SIRP α dans les cellules myéloïdes

CD47 est surexprimé à la surface des cellules cancéreuses, où il agit comme un signal « ne me mangez pas », se lie à SIRP α et transmet un signal inhibiteur aux cellules myéloïdes (**Figure 1.4**). Cette interaction empêche l'élimination des cellules cancéreuses, favorisant leur échappement au système immunitaire (**Jiang et al. 2024**)



Figure 1.4. Représentation de la voie de signalisation CD47/SIRP α (Jiang et al. 2024)

La reconnaissance repose sur l'interaction spécifique entre la boucle N-terminale de type IgV de SIRP α et la boucle extracellulaire unique de type Ig de CD47. Une fois cette liaison établie, les motifs ITIM dans la queue cytoplasmique de SIRP α sont phosphorylés, notamment par des kinases de la famille Src. Ces motifs recrutent alors les phosphatases SHP-1 ou SHP-2, activées par divers signaux cellulaires tels que ceux des intégrines ou des facteurs de croissance (IGF-

1, EGF, FGF...). Dans les macrophages, cette cascade de signalisation inhibe la myosine IIA via la tyrosine kinase Syk, bloquant ainsi la phagocytose.

CD47 active également des voies inhibitrices via l'engagement de protéines G, ajoutant à l'effet immunosuppresseur. Par ailleurs, SIRP α peut intégrer d'autres signaux internes ou provenant de l'environnement, notamment via l'adhésion cellulaire aux protéines de la matrice extracellulaire (**Figure 1.5**) (**Feng et al. 2023**).

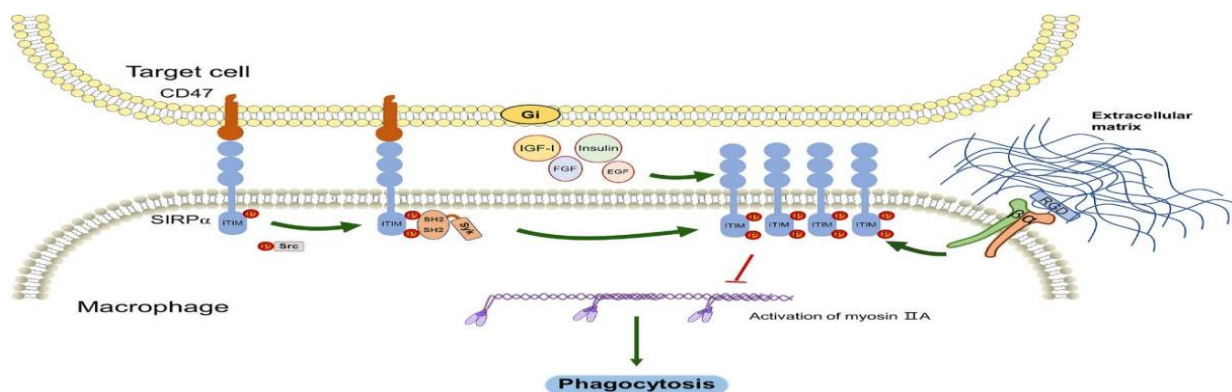


Figure 1.5. Voies de signalisation SIRP α (Feng et al. 2023)

Ces mécanismes ont des conséquences majeures sur la réponse immunitaire. La signalisation SIRP α freine la mobilité des cellules myéloïdes, inhibe la voie cGAS/STING — essentielle à la détection des cellules tumorales — et diminue l'efficacité des cellules dendritiques à capter, transformer et présenter les antigènes. Cela réduit l'activation des lymphocytes T et affaiblit la réponse immunitaire adaptative. Enfin, dans des situations comme l'opsonisation des globules rouges, la même interaction CD47-SIRP α inhibe leur phagocytose par les macrophages via les récepteurs Fc γ . Un processus similaire permet aux cellules tumorales d'échapper à l'immunosurveillance (**Y. Murata et al. 2014**)

1.1.4.3. Le rôle de CD47/SIRP α dans l'homéostasie tissulaire

L'interaction entre CD47 et SIRP α permet aux cellules saines d'échapper à la phagocytose par les macrophages, un mécanisme essentiel au maintien de l'homéostasie immunitaire (**Zhao et al. 2024**), elle joue un rôle essentiel dans l'homéostasie en régulant l'élimination, par les cellules myéloïdes, des cellules vieillissantes, des globules rouges (érythrocytes)(**Figure 1.6**),

des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et des synapses neuronales (Logtenberg, Scheeren, et Schumacher 2020).

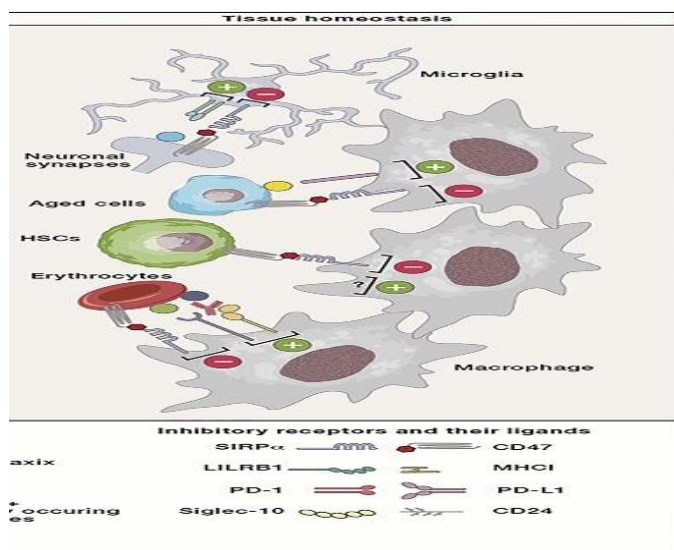


Figure 1.6. Récepteurs sur les cellules myéloïdes influencées par l'axe CD47-SIRP α dans l'homéostasie tissulaire (Logtenberg, Scheeren, et Schumacher 2020)

Les ostéoclastes sont des cellules multinucléées issues de la lignée monocyte-macrophage, impliquées dans la résorption osseuse. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement, le remodelage et la régénération des os. L'implication de l'axe CD47-SIRP α dans l'ostéoclastogenèse a été mise en évidence par des études montrant que la fusion des macrophages alvéolaires peut être inhibée lorsque l'interaction CD47-SIRP α est perturbée in vitro. Par la suite, il a été confirmé que CD47 et SIRP α sont exprimés à la fois par les ostéoclastes et les cellules stromales de la moelle osseuse. Des expériences menées in vitro ont montré que l'inhibition de cette interaction, via des anticorps bloquants ou une déplétion de CD47, altère significativement la formation des ostéoclastes. L'interaction CD47-SIRP α participe au maintien de l'homéostasie immunitaire dans la rate. Elle favorise la survie des cellules dendritiques CD8⁻ en facilitant leur interaction avec les cellules stromales, endothéliales et lymphocytaires. De plus, elle régule la production de chimiokines (CCL19, CCL21) et d'IL-7 par les cellules stromales fibroblastiques (FRCs), essentielles au maintien des lymphocytes T (Y. Murata et al. 2014).

1.1.5. Rôle de SIRP α dans les maladies

1.1.5.1. SIRP α dans le cancer

Les systèmes immunitaires inné et adaptatif de l'hôte jouent un rôle clé dans l'élimination des cellules cancéreuses et la limitation de la croissance tumorale. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent échapper à cette surveillance en exprimant des protéines de régulation appelées points de contrôle immunitaire, comme PD-L1 (programmed death-ligand 1) et Le complexe CD47-SIRP α (Jia et al. 2021)

Axe CD47- SIRP α Un autre point de contrôle impliqué dans la potentialisation de l'activité des cellules immunitaires innées contre le cancer. Ce point de contrôle repose sur le signal immunitaire inné « ne me mange pas » CD47, une protéine largement exprimée par les cellules normales et souvent surexprimée par les cellules cancéreuses, ainsi que sur son contre-récepteur, l'immunorécepteur inhibiteur myéloïde SIRP α . Il a été démontré que l'inhibition de l'interaction entre CD47 et SIRP α facilite l'élimination des cellules cancéreuses par les phagocytes, notamment les macrophages et les neutrophiles. Par ailleurs, des preuves croissantes suggèrent que le ciblage de l'axe CD47-SIRP α pourrait également renforcer la fonction des cellules présentatrices d'antigènes et ainsi stimuler l'immunité adaptative anticancéreuse médiée par les lymphocytes T (Matlung et al. 2017)

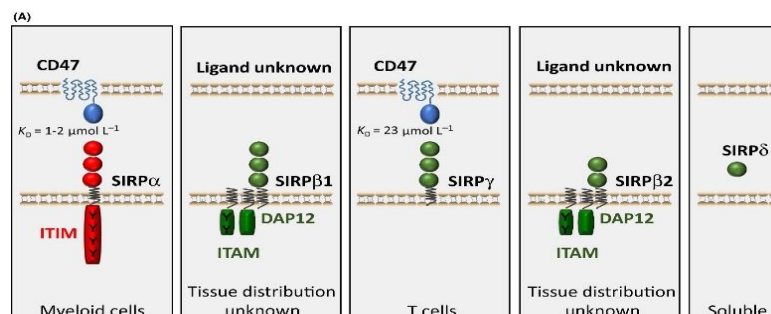


Figure 1.7. Caractéristiques des membres de la famille des protiens SIRP (Matlung et al. 2017)

CD47interagit avec son récepteur SIRP α sur les phagocytes pour inhiber leur activité. Le blocage de cette interaction favorise la phagocytose des cellules tumorales et stimule l'immunité antitumorale. SIRP α est exprimé sur les cellules myéloïdes, SIRP beta 1 son ligand est inconnu, il est associé à DAP12 et possédé un motif ITAM. SIRP Gamma il est exprimé sur les cellules T

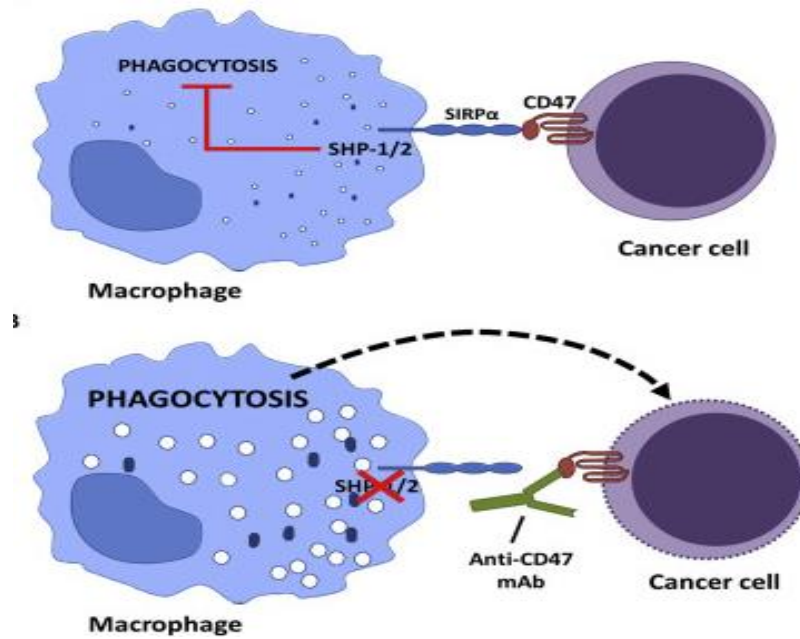


Figure 1.8. Axe CD47/SIRPα (Weiskopf 2017)

Lorsque le CD47 se lie au SIRP α , cela entraîne l'activation des phosphatases SHP-1 et SHP-2, qui inhibent la phagocytose en agissant sur des médiateurs en aval (B) L'interruption de l'axe CD47/SIRP α à l'aide d'anticorps ou de protéines recombinantes bloque la signalisation inhibitrice du SIRP α , favorisant ainsi la phagocytose des cellules cancéreuses.

Voici un tableau qui résume le rôle de SIRP α dans différents types de cancer :

Tableau 1.1. Le rôle de SIRP α dans différents types de cancer (Takahashi 2018b)

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Type de cancer	Expression de SIRP α	Effets observés
Prostate	Diminuée dans les tissus cancéreux	- Moins de cellules cancéreuses si on augmente SIRP α - Plus de prolifération si on la supprime
Cerveau (astrocytome)	Présente dans la majorité des tumeurs	- Réduction de la transformation, migration et invasion - Augmentation de l'apoptose (mort cellulaire)
Sein	Diminuée dans les tissus cancéreux	- Supprime la croissance indépendante - Réduction de la dissémination dans des modèles animaux
Foie (hépatocarcinome)	Moins exprimée que dans les tissus normaux	- Moins de cellules cancéreuses - Moins de migration et invasion des cellules cancéreuses
Maladies myéloïdes	Fortement réduite dans la majorité des cas	- Augmente la β -caténine (favorise le cancer) - Active des voies favorables à la croissance des cellules

1.1.5.2. SIRP α dans les maladies auto-immunes

1.1.5.2.1. SIRP α dans la maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) est une maladie sérieuse et chronique Définie par une inflammation de la muqueuse gastro-intestinale (**Figure1.1**) (**Dretzke et al. 2011**).

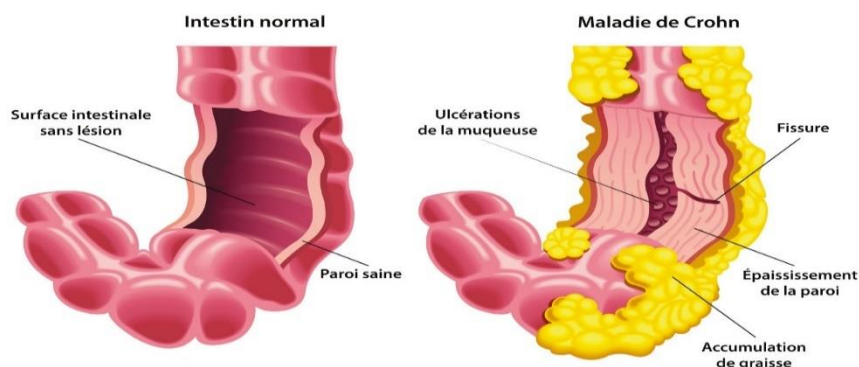


Figure 1.9. Intestin sain et intestin infecté par la maladie de crohn (Malbos 2024)

Des cellules immunitaires spécifiques, appelées $SIRP\alpha$ HLA-DR+, qui fonctionnent normalement, sont trouvées en plus grande quantité dans les ganglions lymphatiques de l'intestin (mLN) et dans l'intestin des personnes ayant la maladie de Crohn (MC). Ces cellules HLA-DR+ $SIRP\alpha$ produisent beaucoup de substances qui favorisent l'inflammation, elles peuvent aussi présenter des molécules, comme CD14, DC-SIGN, E-Cadhérine ou CX3CR1, que l'on trouve souvent sur des DC qui se développent à partir d'un autre type de cellule immunitaire (les monocytes) lors d'une inflammation. C'est pourquoi les appeler des cellules effectrices dérivées de monocytes (MDEC) ou des cellules dendritiques inflammatoires. $SIRP\alpha$ HLA-DR+ semblent différentes des cellules dendritiques habituelles, des monocytes et des macrophages présents dans la couche interne de l'intestin (LP) (Baba et al. 2013).

L'absence d'expression de la molécule $SIRP\alpha$ à la surface des macrophages résidents du tissu intestinal humain pourrait conférer à ces cellules une aptitude accrue à l'élimination des débris cellulaires et des agents pathogènes via le processus de phagocytose (Baba et al. 2013).

1.1.5.2.2. $SIRP\alpha$ dans L'uvéite auto-immune

L'uvéite auto-immune est une maladie inflammatoire grave de l'œil qui peut entraîner une perte de vision. Dans cette pathologie, le système immunitaire attaque par erreur la rétine et les tissus de l'uvée (la couche intermédiaire de l'œil) (Figure 1.2), considérant ces structures comme étrangères (Okunuki et al. 2021b).

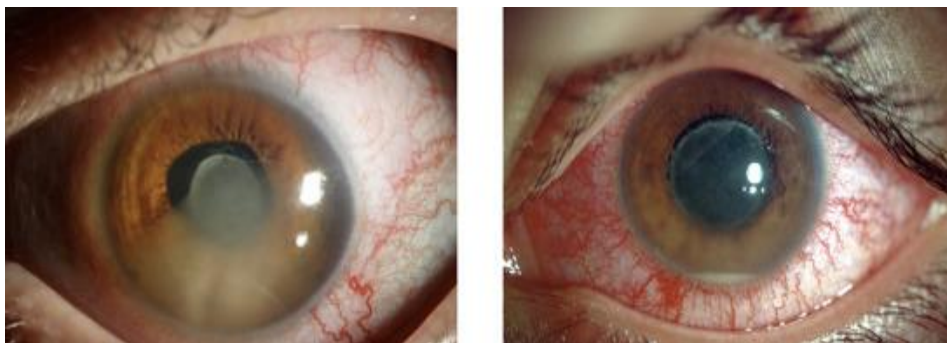


Figure 1.10. Inflammation de l'œil causée par une uvéite auto-immune (Bonnet et Brézin 2020)

Le manque de la molécule CD47 protège efficacement contre l'uvéite auto-immune expérimentale (EAU), une maladie animale qui ressemble à l'uvéite auto-immune chez l'humain, chez les animaux qui n'ont pas CD47 (CD47^{-/-}). Bloquer l'action des cellules immunitaires CD SIRP α dans tout le corps de ces animaux sans CD47 a empêché la multiplication des lymphocytes T CD4⁺ qui attaquent l'organisme, une étape cruciale pour que l'EAU se développe. Il est intéressant de remarquer que la microglie de la rétine, une cellule immunitaire présente normalement dans la rétine, possède la molécule SIRP α . Cependant, ces cellules n'ont pas réussi à empêcher l'EAU quand CD47 était absent. Ces observations montrent que CD47 joue un rôle important dans le développement des cellules CD SIRP α , ce qui est essentiel pour le déclenchement de la maladie EAU (Okunuki et al. 2021b).

1.1.5.2.3. SIRP α dans la néphropathie diabétique

Les dommages aux cellules des glomérules rénaux appelées podocytes sont une étape clé dans le développement de la maladie rénale chez les personnes atteintes de diabète (néphropathie diabétique ou DN) (Figure 1.3). Un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie), le stress oxydatif, l'inflammation et d'autres éléments contribuent à détériorer ces podocytes dans la DN (Y. Chen et al. 2024).

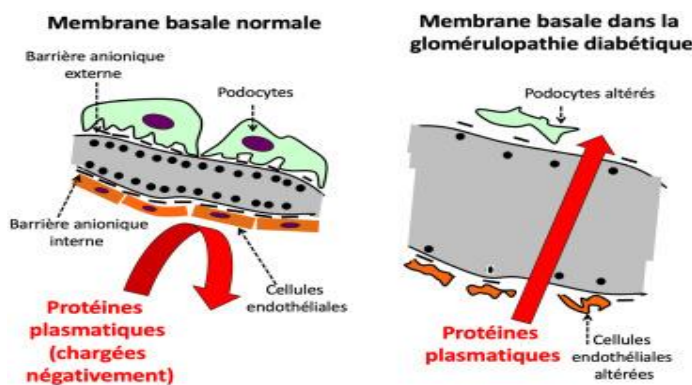


Figure 1.11. Une membrane basale normale, puis après une infection due à la néphropathie diabétique (Monnier, Halimi, et Colette 2023)

La protéine SIRP α joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre métabolique et immunitaire des podocytes, les cellules essentielles des glomérules rénaux. Des études sur des souris modèles de néphropathie diabétique (DN) ont démontré que la suppression de SIRP α dans les podocytes exacerbe les lésions de ces cellules, tandis que sa surexpression transgénique les atténue. Le déficit en SIRP α semble agir comme un intégrateur moléculaire du dysfonctionnement mitochondrial, de la réponse inflammatoire et de la glycolyse aérobie anormale dans les podocytes, en régulant la translocation nucléaire de l'enzyme pyruvate kinase M2 (PKM2). De manière significative, les niveaux de protéine SIRP α dans les podocytes diminuent progressivement avec l'avancement de la maladie chez les patients atteints de DN (Y. Chen et al. 2024).

1.1.6. Potentiel thérapeutique

L'axe CD47/SIRP α est un mécanisme clé par lequel les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire. Les cellules tumorales surexpriment CD47, qui interagit avec le récepteur SIRP α des cellules immunitaires myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques). Cette interaction active des signaux inhibiteurs (via des phosphatases comme SHP-1 et SHP-2), qui affaiblissent la réponse immunitaire en réduisant la mobilité des cellules immunitaires, en inhibant des voies essentielles comme cGAS/STING pour la présentation d'antigènes, et en diminuant la capacité des cellules dendritiques à activer les lymphocytes T. Ces effets compromettent la destruction des tumeurs. Par conséquent, bloquer l'interaction CD47/SIRP α représente une cible thérapeutique prometteuse pour les immunothérapies contre divers cancers. En utilisant des stratégies comme les anticorps anti-CD47 ou les protéines de fusion

SIRP α -Fc, on supprime le signal "ne me mangez pas". Cela permet aux macrophages et autres cellules myéloïdes de mieux reconnaître et détruire les cellules cancéreuses, activant ainsi la réponse immunitaire naturelle contre la tumeur (Jiang et al. 2024)

Des anticorps monoclonaux ciblant CD47 ou SIRP α , ainsi que des protéines de fusion dérivées de SIRP α , ont été développés afin de bloquer l'interaction entre CD47, exprimé à la surface des cellules tumorales, et SIRP α , présent sur les macrophages. Ce blocage interrompt le signal inhibiteur « ne me mangez pas », permettant ainsi la phagocytose des cellules tumorales. Selon l'agent thérapeutique utilisé, plusieurs mécanismes antitumoraux peuvent être activés : l'activation de réponses immunitaires dépendantes du fragment Fc, telles que la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ; l'induction directe de l'apoptose ; et la présentation des antigènes tumoraux par les phagocytes, favorisant l'activation des lymphocytes T CD8+. Ces effets affaiblissent la réponse immunitaire antitumorale, faisant de l'axe CD47/SIRP α une cible prometteuse pour le développement de nouvelles immunothérapies (Figure 1.12) (Vanessa Gauttier et al. 2018)

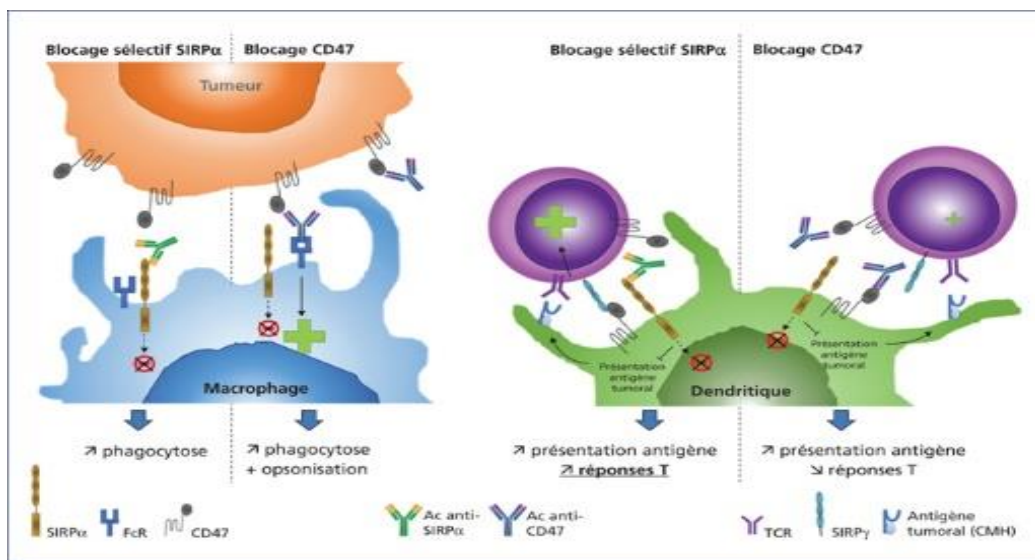


Figure 1.12. Le rôle central de l'interaction CD47/SIRP α dans la régulation de la réponse immunitaire (Vanessa Gauttier et al. 2018).

Les thérapies ciblant l'axe CD47/SIRP α peuvent également influencer l'état de polarisation des macrophages au sein du microenvironnement tumoral. De manière simplifiée, on distingue deux types de macrophages : les **macrophages M1**, à activité pro-inflammatoire et antitumorale, et les **macrophages M2**, qui exercent une fonction immunosuppressive et favorisent la croissance tumorale. Cette polarisation est modulée par différentes cytokines, telles que l'interféron gamma (IFN- γ), l'interleukine-4 (IL-4) et l'IL-10, ainsi que par d'autres signaux présents dans le microenvironnement tumoral. Des recherches récentes ont montré que la polarisation des macrophages n'est pas rigide : les cellules peuvent exister dans des états intermédiaires, dynamiques et parfois chevauchants selon les signaux reçus. Ainsi, le blocage de l'interaction CD47/SIRP α pourrait non seulement favoriser la phagocytose des cellules tumorales, mais aussi orienter les macrophages vers un phénotype M1, renforçant la réponse immunitaire contre les tumeurs (**Weiskopf 2017**)

1.2. Polymorphisme d'un seul nucléotide (SNPs)

1.2.1. Définition

Un polymorphisme mononucléotidique (SNP) représente la variation la plus élémentaire de la séquence d'ADN entre différents individus. Ces modifications ponctuelles, qui peuvent être des transitions ou des transversions, sont distribuées à travers l'ensemble du génome avec une fréquence approximative d'un SNP pour mille paires de bases (pb) (**Shastry 2009a**)

1.2.2. Types de polymorphisme mononucléotide

Selon le type de substitution

Peuvent être des :

Transitions : remplacement d'une purine par une autre purine ou d'une pyrimidine par une autre pyrimidine

Transversions : remplacement d'une purine par une pyrimidine ou l'inverse

(**Shastry 2009a**)

Selon leur localisation dans le génome

Il existe deux types principaux de SNPs :

Les SNPs codants

Les SNPs non codants

Les SNPs codants sont eux-mêmes divisés en SNPs :

Synonymes (silencieux)

Non synonymes

(Shastry 2009b)

L'importance des SNPs non synonymes est claire, car les changements d'acides aminés qu'ils entraînent peuvent potentiellement altérer la structure et la fonction des protéines. L'utilisation de codons synonymes dans certains gènes est soumise à la sélection naturelle, ce qui peut influencer le biais d'utilisation des codons. Par conséquent, les variations synonymes ne doivent pas non plus être négligées dans les études génétiques **(Song et al. 2017)**

1.2.3. Impact des SNPs sur l'expression des gènes

La majorité des SNPs n'altèrent pas les processus biologiques cellulaires, certains peuvent conférer une prédisposition à certaines pathologies, moduler la réponse pharmacologique et servir de biomarqueurs de susceptibilité aux maladies. Il est pertinent de souligner que les SNPs situés dans les régions codantes des gènes, entraînant une modification de la séquence des acides aminés des protéines, seraient responsables d'environ la moitié des variations génétiques connues associées aux maladies héréditaires. Inversement, les SNPs codants synonymes et ceux localisés en dehors des régions codantes ou des promoteurs des gènes peuvent également impacter la liaison des facteurs de transcription et, par conséquent, l'expression génique. Une étude approfondie des conséquences des SNPs sur le fonctionnement et la structure d'un gène sera non seulement bénéfique, mais elle simplifiera également la distinction entre les corrélations réelles et les résultats faussement positifs dans les analyses génétiques **(Abdul Samad et al. 2016)**

1.2.4 Rôle des SNPs dans la diversité génétique et les maladies complexes

Ces variations génétiques ponctuelles peuvent être la base des différences que l'on observe entre les personnes, participer aux changements qui se produisent dans l'ensemble de notre matériel génétique au fil du temps, être responsables de caractéristiques familiales communes comme les cheveux bouclés, modifier la façon dont chaque individu réagit aux médicaments, et augmenter le risque de développer des maladies complexes et fréquentes telles que le diabète, l'obésité, l'hypertension et les troubles mentaux **(Shastry 2009a)**

1.2.5. Avancé et défis de la biodétection des SNPs

Les SNPs sont fondamentaux en génétique, influençant la variabilité individuelle, l'évolution, l'hérédité, la pharmacogénétique et les maladies complexes. Leur analyse est cruciale en pathologie moléculaire pour le diagnostic précoce et l'évaluation de la perte d'hétérozygotie. Malgré les progrès, l'optimisation des stratégies de détection des SNPs reste essentielle. Les technologies actuelles utilisent des biocapteurs fluorescents et électrochimiques, souvent combinés à des nanomatériaux avancés (graphène, nanoagrégats métalliques, points quantiques) et des techniques d'amplification génique (RCA, SDA, LCR) pour accroître la sensibilité et la spécificité. Des outils comme CRISPR/Cas sont également exploités pour une détection très spécifique. La recherche continue de viser des méthodes de biodétection toujours plus performantes pour exploiter pleinement le potentiel diagnostique et thérapeutique des SNPs (**Wu et al. 2023**)

1.2.6 Prédiction des effets fonctionnels des SNPs non synonymes

Les SNPs non synonymes sont considérés comme "neutres" si la protéine résultant de cette unique mutation ponctuelle ne présente pas de différence fonctionnelle significative par rapport à la protéine de type sauvage. Inversement, ils sont qualifiés de "non neutres" lorsque la protéine mutée montre des propriétés fonctionnelles distinctes de la forme non mutée. SNAP (screening for non- acceptable polymorphisms), une méthode basée sur un réseau neuronal pour la prédiction des effets fonctionnels des SNP non synonymes. SNAP n'a besoin que d'informations de séquence en entrée, mais bénéficie d'annotations fonctionnelles et structurales, si elles sont disponibles. Plus important encore, SNAP a introduit une mesure bien calibrée de la fiabilité de chaque prédiction. Cette mesure permettra aux utilisateurs de se concentrer sur les prédictions les plus précises et/ou les effets les plus graves (**Bromberg et Rost 2007**)

1.2.7. Variations génétiques de SIRP α

Le gène *SIRP α* chez l'humain présente des variations génétiques (polymorphismes) qui entraînent des changements dans les éléments constitutifs des protéines (acides aminés) situés à la surface de la protéine SIRP α . Ces modifications n'altèrent pas la capacité de SIRP α à se lier à son partenaire, la protéine CD47, qui ne présente pas de variations génétiques similaires. Les polymorphismes de SIRP α pourraient être le résultat d'une pression évolutive exercée par la liaison de micro-organismes pathogènes ou de substances produites par ces pathogènes. Cibler le récepteur inhibiteur SIRP α pourrait être un avantage pour les agents pathogènes, car

cela leur permettrait de diminuer l'activité des cellules immunitaires myéloïdes, facilitant ainsi l'infection **(Hatherley et al. 2014)**

Des études antérieures à l'échelle du génome GWAS (étude d'association pangénomique) ont suggéré que les niveaux de plaquettes sanguines sont influencés par des facteurs génétiques communs, notamment le gène SIRPA. Shoham et al ont approfondir cette observation, une vaste méta-analyse a été menée sur les données de 752 910 individus, analysant 645 régions indépendantes du génome. Cette analyse a révélé qu'une variation génétique spécifique située dans la région 3'UTR du gène SIRPA (identifiée par rs3197744) est associée à la quantité de plaquettes chez ces personnes **(Shoham et al. 2023)**

1.3. Etude *in silico*

1.3.1. Définition des essais *in silico*

Les essais cliniques occupent une place de plus en plus centrale dans la médecine moderne. Ils permettent d'évaluer, de manière scientifique et rigoureuse, les différentes stratégies thérapeutiques et de valider les soins proposés aux patients. Ils constituent très souvent le fondement rationnel de l'information fournie aux médecins pour les aider à adapter leurs pratiques thérapeutiques. La lecture critique et l'interprétation cohérente des essais cliniques permettent de déterminer si les données disponibles apportent une preuve suffisamment fiable pour garantir qu'un traitement apportera, en pratique, un bénéfice pertinent et suffisant pour les patients **(Beauchamp 2016)**.

Évaluer la qualité d'un essai clinique *in silico* repose sur des concepts méthodologiques et statistiques parfois complexes, mais essentiels à maîtriser pour intégrer de manière impartiale les données issues des publications scientifiques. Les grands principes méthodologiques indispensables pour démontrer de façon incontestable le bénéfice clinique d'un traitement sont abordés, ainsi que les principaux écueils ou biais pouvant conduire à des conclusions erronées quant à l'efficacité d'un traitement. Sont également traitées les bases des tests statistiques utilisés dans les essais cliniques, ainsi que certaines situations à risque comme les analyses multiples, les analyses en sous-groupes, les analyses intermédiaires ou encore les essais de non-infériorité, qui peuvent augmenter le risque d'erreurs d'interprétation **(Aptel et al. 2011)**. Contrairement aux méthodes traditionnelles *in vivo* et *in vitro*, qui sont lentes et coûteuses **(Dabhi et Mistry 2014a)**.

1.3.2. Analyse de polymorphisme *in silico*

Les méthodes *in silico* jouent un rôle clé dans l'orientation de l'évaluation de produits pour lesquels aucune donnée expérimentale n'est encore disponible. Par exemple, elles permettent d'anticiper le potentiel génotoxique d'une molécule dès les premières étapes du développement, notamment lors du criblage. Cela permet d'écarter rapidement les composés présentant un risque potentiel de cancérogénicité (**Claude, Goldfain-Blanc, et Guillouzo 2009**)

En parallèle, l'analyse *in silico* des polymorphismes a significativement amélioré l'efficacité du développement de marqueurs génétiques, en la multipliant par plus de trois. Elle a également facilité la construction de cartes de liaison à haute densité, notamment chez l'arachide cultivée (**Shirasawa et al. 2012**)

L'algorithme a été utilisé avec ses paramètres par défaut pour identifier des séquences homologues dans la base de données UniProt (**Dabhi et Mistry 2014b**)

1.3.3. Modification post traductionnelle

1.3.3.1. Définition

Après sa fabrication à partir du code génétique (traduction), une protéine peut subir des transformations chimiques appelées modifications post-traductionnelles (MPT). Ces modifications incluent l'ajout de groupements chimiques spécifiques (phosphate, lipides, glucides), la fixation d'autres protéines (comme l'ubiquitine), ou le clivage de la chaîne peptidique. La plupart de ces modifications se produisent sur des parties spécifiques des acides aminés qui composent la protéine, celles qui ont des propriétés chimiques leur permettant de réagir facilement. Quelques acides aminés sont rarement modifiés. Les MPT sont importantes car elles peuvent changer la forme et le comportement de la protéine, ce qui influence directement sa fonction dans la cellule (**S. Li et al. 2009**)

1.3.3.2. Phosphorilation

La phosphorylation est une modification post-traductionnelle qui se produit sur les protéines après leur production. Elle consiste à ajouter un groupe phosphate (provenant de l'ATP), principalement à trois types d'acides aminés : la sérine, la thréonine et la tyrosine. Plus rarement, la phosphorylation peut aussi concerner les histidines, les cystéines, et même les lysines et les arginines (**Jin et Pawson 2012**).

Cette simple addition change la charge électrique et la forme de la protéine, ce qui a pour effet de modifier son comportement et son rôle dans de nombreux processus de signalisation à l'intérieur de la cellule. La phosphorylation est donc un mécanisme fondamental pour contrôler une grande variété de fonctions biologiques. La phosphorylation est au même niveau d'importance que l'ubiquitination (marquage pour la dégradation), l'acétylation (ajout d'un groupe acétyle) et la protéolyse (découpage des protéines). Ces mécanismes permettent de moduler l'activité et le devenir des protéines dans la cellule (**Collins et Scott 2023**).

1.3.3.3. Méthylation

La méthylation est un mécanisme clé de régulation épigénétique, c'est-à-dire une modification chimique qui n'altère pas la séquence de l'ADN mais influence l'activité des gènes. Ce processus consiste à ajouter un groupe méthyle à des molécules cibles grâce à des enzymes appelées méthyltransférases. La méthylation est réversible et finement contrôlée par un ensemble d'enzymes : les méthyltransférases (qui ajoutent les groupes méthyle), les déméthylases (qui les retirent), et des protéines spécifiques qui reconnaissent les sites méthylés et relayent le signal (**Dai et al. 2021**).

La méthylation des protéines est cruciale pour de nombreuses fonctions cellulaires, incluant les interactions protéine-protéine et protéine-ARN, la localisation et le transport des protéines, le traitement de l'ARN, l'assemblage ribosomique, la maturation des hnRNP, la précision de la traduction, le métabolisme protéique et la signalisation cellulaire. Cette modification se produit par l'ajout d'un groupe méthyle sur un atome d'azote (N-méthylation) ou de carbone (C-méthylation). La N-méthylation touche majoritairement les résidus de lysine, arginine, glutamine, histidine, alanine, proline, phénylalanine, asparagine et méthionine. La C-méthylation concerne typiquement les résidus d'acide glutamique, d'acide aspartique et de leucine. Un cas de S-méthylation, impliquant l'ajout d'un groupe méthyle à un atome de soufre de la cystéine, a également été observé (**Polevoda et Sherman 2007**).

1.3.3.4. Ubiquitination

L'ubiquitination est un processus post-traductionnel très contrôlé qui consiste à attacher une petite protéine appelée ubiquitine à d'autres protéines. Cette modification dynamique régule de nombreuses fonctions essentielles de la cellule, comme le marquage des protéines pour leur destruction, le déroulement du cycle cellulaire, la réparation des dommages à l'ADN et diverses voies de communication à l'intérieur de la cellule. Ce processus est crucial pour s'assurer que les protéines sont correctement produites et fonctionnent bien. Egalement, Un mauvais

fonctionnement de l'ubiquitination peut être à l'origine de maladies graves comme les cancers et les maladies neurodégénératives **(De Silva et Page 2023)**.

L'ubiquitination est fondamentale pour de nombreuses fonctions vitales des cellules, comme leur survie, leur spécialisation (différenciation) et les réponses immunitaires (innée et adaptative) **(Popovic, Vucic, et Dikic 2014)**.

Contrairement à la phosphorylation, qui consiste principalement à ajouter ou enlever un groupe phosphate, le système de l'ubiquitine est plus complexe. L'ubiquitine peut se lier à elle-même pour former de longues chaînes, et il existe au moins huit façons différentes pour ces chaînes de se construire. La manière dont l'ubiquitine forme ces chaînes sur une protéine modifiée détermine son sort : soit elle est dirigée vers la dégradation par le protéasome (une sorte de "poubelle" cellulaire), soit elle sert de signal pour recruter d'autres protéines et initier des réactions en chaîne (signalisation), soit elle est internalisée par la cellule **(Komander 2009)**.

1.3.3.5. Carbonylation

La carbonylation des protéines, une caractéristique majeure des dommages oxydatifs, se produit par l'ajout de groupes carbonyles (comme des aldéhydes, des cétones et des lactames) aux chaînes latérales des acides aminés des protéines. La mesure et la quantification de ces groupes carbonyles sur les protéines sont couramment utilisées comme indicateurs du niveau de stress oxydatif dans les cellules, le vieillissement et diverses maladies liées à l'âge **(Akagawa 2021)**.

Les avancées récentes dans l'étude des protéines et des réactions d'oxydoréduction (protéomique redox) ainsi que dans les techniques d'analyse par spectrométrie de masse ont permis d'identifier des protéines endommagées par carbonylation dans différentes maladies. Il est possible que cette carbonylation des protéines participe également aux mécanismes de signalisation redox, jouant ainsi un rôle dans le développement des maladies. La création de substances capables de réguler le niveau de carbonylation des protéines dans les cellules pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour traiter diverses affections **(Suzuki, Carini, et Butterfield 2010)**.

1.3.3.6. S-nitrosylation

La S-nitrosylation des protéines est un mécanisme clé par lequel le monoxyde d'azote (NO) exerce son influence sur la communication entre les cellules. De plus en plus de preuves suggèrent que cette modification joue un rôle important dans le fonctionnement normal de

l'organisme ainsi que dans le développement de nombreuses maladies humaines. Un déséquilibre de la S-nitrosylation peut provenir non seulement de problèmes avec la production, la localisation ou l'activité des enzymes qui fabriquent le NO (les synthases d'oxyde nitrique), mais aussi d'anomalies dans les enzymes qui éliminent la S-nitrosylation, comme la GSNO réductase. Bien que la production et l'activité des enzymes NOS soient des facteurs évidents influençant la S-nitrosylation, d'autres éléments contribuent également à sa régulation complexe (**Foster, Hess, et Stamler 2009**).

1.3.3.7. Tyrosine nitration

La nitration de résidus tyrosine dans les protéines, formant de la 3-nitrotyrosine, est une modification post-traductionnelle causée par le stress oxydatif. Ce phénomène se produit lorsque des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène coexistent avec le NO ou ses dérivés, entraînant la formation d'agents nitrants comme le peroxy-nitrite. Des études récentes ont montré que la nitration des tyrosines dans les protéines associées aux membranes biologiques est liée à la peroxydation des lipides par une réaction qui implique l'oxydation d'un électron de la tyrosine par les radicaux peroxydes lipidiques (**Radi 2013**).

La nitration est une réaction chimique qui ajoute un groupe nitro (-NO₂) à une molécule. Dans les organismes vivants, ce processus peut affecter différentes molécules comme les protéines, les graisses (lipides) et l'ADN (acides nucléiques), ce qui peut modifier leur fonctionnement. En ce qui concerne les protéines, certains de leurs composants de base, les acides aminés, sont plus susceptibles d'être nitrés. Ces acides aminés sont principalement la tyrosine (Y), le tryptophane (W), la cystéine (C) et la méthionine (M) (**Corpas et al. 2009**).

1.3.4. Modélisation moléculaire

1.3.4.1. Généralités

La modélisation moléculaire est une approche bioinformatique qui utilise des outils numériques ("in silico") pour analyser les données de biologie moléculaire et structurale. Elle permet de prédire et de visualiser les caractéristiques physico-chimiques des protéines ainsi que la manière dont elles interagissent ou se lient à d'autres molécules. Grâce à cette technique, il est possible de générer des représentations tridimensionnelles de la forme et des propriétés des molécules étudiées. De nombreux logiciels de modélisation, souvent automatisés, sont désormais disponibles pour faciliter les analyses (**Castel et Tordo 2009**).

1.3.4.2. Modélisation moléculaire du complexe SIRP α /CD47

Steinkühler et al ont étudié l'interaction entre les protéines CD47 et SIRP α , un modèle tridimensionnel de la protéine CD47 complète liée à une partie de SIRP α (SIRP α -GST) a été construit à l'aide d'informations de structures de protéines déjà connues (codes PDB 2JJS, 2WNG et 1GTA) (Steinkühler et al. 2018).

Pour modéliser le complexe CD47-SIRP α traversant une membrane, la partie transmembranaire de CD47 a d'abord été modélisée (EVfold, PPM). Ensuite, les différentes parties des protéines (CD47, SIRP α , GST) ont été assemblées sous la membrane (VDM) en utilisant l'interface connue de CD47-SIRP α (structure 2JJS). Les segments de liaison ont été ajoutés (MODELLER), et le modèle obtenu a servi aux simulations moléculaires. Ces simulations ont étudié les conformations stables du complexe avec un modèle simplifié, traitant les protéines comme des corps rigides avec des interactions au niveau des acides aminés. Une force spécifique a maintenu l'interaction correcte entre les parties externes de CD47 et SIRP α , et un pont disulfure connu a été simulé dans CD47 (Steinkühler et al. 2018).

1.4. Problématique

Comment les variations génétiques dans la protéine SIRP alpha peuvent-elles modifier sa structure et son interaction avec d'autres protéines ?

Certaines mutations dans le gène SIRP alpha peuvent influencer la forme et le fonctionnement de cette protéine. Des outils informatiques (*in silico*) ont permis d'identifier plusieurs variations génétiques potentiellement importantes, notamment : Q38H, G48E, R89W, D103V, I106M, G117S, L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y et C55W, identifier par DAHMANI Rawnak et BOUZOUINA Saida et ont mené une recherche sur l'analyse *in silico* des SNPs à conséquences fonctionnelles sur le CD172a en 2023 sous la direction du Dr. HADJIJ Zeyneb. Ces modifications pourraient entraîner des changements dans la structure tridimensionnelle et ou fonctionnelle de la protéine et affecter ses interactions avec d'autres protéines.

L'étude actuelle utilise des approches *in silico* pour prédire l'impact de ces mutations sur la structure et/ou la fonction de SIRP alpha et sur les modifications post-traductionnelles possibles.

1.5. Objectif

Explorer et prédire *in silico* l'impact des variations génétiques (SNPs) potentiellement délétère sur la protéine SIRP alpha, et voir comment ces variations affectent ses modifications post-traductionnelles, sa structure tridimensionnelle et/ou sa fonction.

1.6. But

Identifier les SNPs susceptibles d'affecter la structure et/ou la fonction de SIRPa.

II. MATERIEL ET METHODES

II. MATERIEL ET METHODES

2.1. Plan de l'étude

Les travaux de mémoire de fin d'études réalisés en 2022 par **BENAMMAR Imane** et **BENYAHIA Hadjer Marwa**, sous la direction du **Dr. Hadjidj Zeyneb**, ont permis d'identifier 13 variations dans SIRPa (Q38H, G48E, R89W, D103V, I106M, G117S, L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y, C55W)

Ce travail se poursuit actuellement avec deux axes principaux : la recherche des modifications post-traductionnelles engendrées ou supprimées par ces variations et la modélisation tridimensionnelle des variantes protéiques afin d'identifier les différences structurelles susceptibles d'être causées par ces variations.

Ces travaux ont été menés au sein du Laboratoire Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie dirigé par le Professeur ARIBI Mourad.

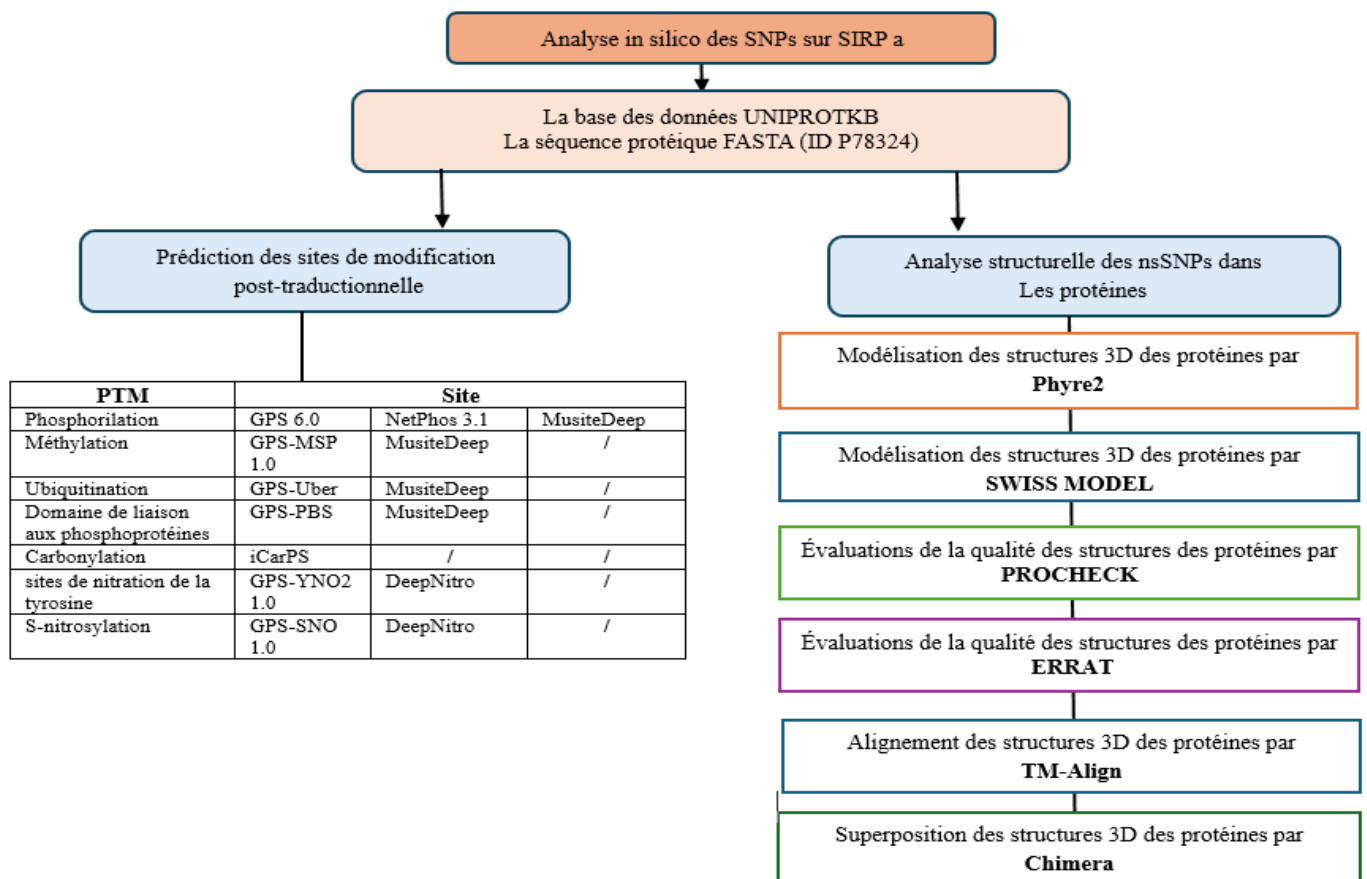


Figure 2.1. Study design

2.2. Collecte de données et sélection de séquences de protéines

Les séquences primaires des protéines, correspondant aux gènes SIRPA a été obtenue à partir de la base de données UniProt (The UniProt Consortium et al. 2025). La séquence en acides aminés au format FASTA est disponible sous le numéro d'accès UniProt **P78324** Pour SIRPA.

Afin d'obtenir la séquence mutée de la protéine étudiée, nous avons d'abord récupéré la séquence primaire depuis la base UniProt. Cette séquence a ensuite été modifiée pour intégrer les mutations spécifiques analysées, en remplaçant les acides aminés d'origine par leurs variantes mutées.

Site web: <https://www.uniprot.org>

The screenshot displays the UniProt entry for P78324 · SHPS1_HUMAN. The header includes navigation links like BLAST, Align, and Recherche de peptides. The main content area shows the protein name, gene (SIRPA), and organism (Homo sapiens). A 'Fonction' section provides a detailed description: 'Récepteur de surface cellulaire de type immunoglobuline pour CD47. Agit comme protéine d'amarrage et induit la translocation de PTPN6, PTPN11 et d'autres partenaires de liaison du cytosol à la membrane plasmique. Favorise l'adhésion des neurones cérébelleux, la croissance des neurites et la fixation des cellules gliales. Pourrait jouer un rôle clé dans la signalisation intracellulaire pendant la synaptogenèse et dans la fonction synaptique (par similarité).

Figure 2.2. Recherche des séquences sur UniProt

2.3. Prédiction des modifications post traductionnelles

Pour nos analyses, nous avons étudié diverses modifications post-traductionnelles à l'aide de plusieurs outils bioinformatiques, notamment la **phosphorylation** par GPS 6.0 (<http://gps.biocuckoo.cn/>), NetPhos 3.1 (<https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetPhos-3.1/>) et MusiteDeep (<https://www.musite.net/>); La **méthylation** par GPS-MSP 1.0 (<http://msp.biocuckoo.org/>); l'**ubiquitination** par GPS-Uber (<http://gpsuber.biocuckoo.cn/>), et MusiteDeep. Pour prédire les **domaines de liaison aux phosphoprotéines** nous avons utilisé GPS-PBS (<http://pbs.biocuckoo.cn/>). Les sites **carbonylation** ont été prédits par iCarPS (<http://lin-group.cn/server/iCarPS/webServer.html>).

Enfin, pour la prédiction des **sites de nitration de la tyrosine** nous avons employé Les logiciels GPS-YNO2 1.0 (<http://yno2.biocuckoo.org/>) et DeepNitro (<http://deepnitro.renlab.org/webserver.html?fbclid=IwAR3IXaPoaCnCqNy0iaZjEaJ5uEiyeo3hxzGiGixz5hvEx7P6GwLsxO36Xbc#result>), et GPS-SNO 1.0 (<http://sno.biocuckoo.org/>) pour les **sites de S-nitrosylation**

2.3.1. Prédiction des sites de phosphorylation

➤ GPS 6.0

Pour prédire les sites de phosphorylation spécifique des protéines, on a utilisée **GPS6.0** (Group-based prédiction système), un outil bioinformatique en ligne qui fournit une ou plusieurs séquences protéiques au format FASTA et le serveur les analyse rapidement, présentant les résultats sous forme de tableau interactif. GPS6.0 est un outil efficace et utile pour approfondir compréhension des mécanisme de phosphorylation dans les protéines (**M. Chen et al. 2023**)

Pour nos prédictions sur ce site, nous avons utilisé le seuil moyen.

Site web: <https://gps.biocuckoo.cn>.

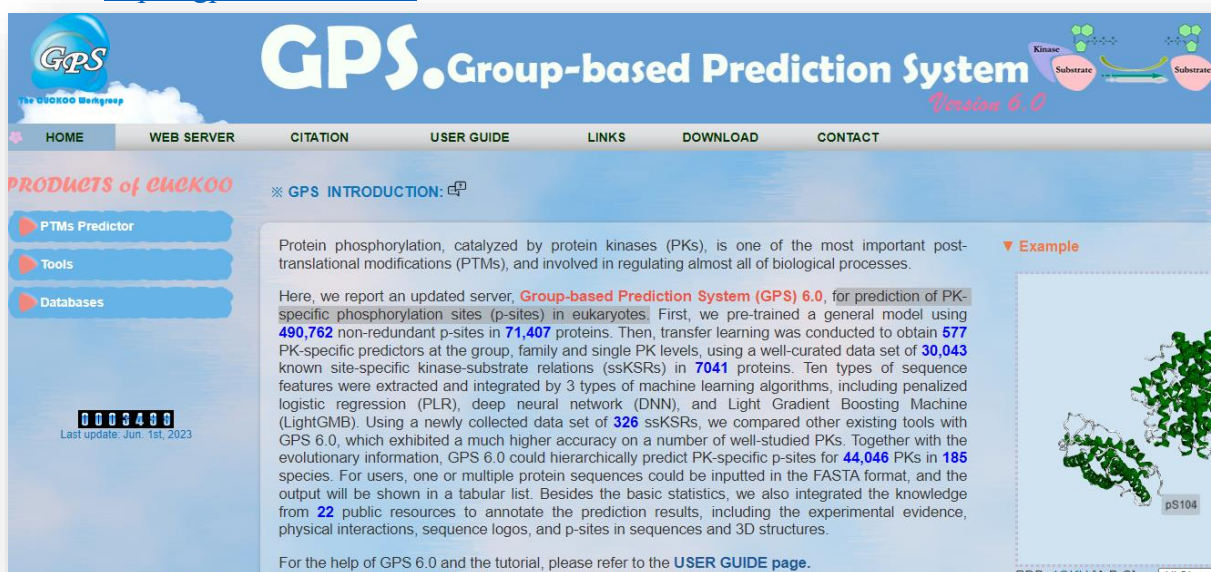


Figure 2.3. Prédiction des sites de phosphorylation par Gps6.0

➤ NetPhos 3.1 :

Pour prédire efficacement les sites de phosphorylation sur les résidus de sérine, thréonine ou tyrosine dans les séquences protéiques **NetPhos3.1**, un outil qui emploie un réseau neuronal (**Biswas, Noman, et Sikder 2010**). Pour nos prédictions sur ce site, nous avons utilisé le Cutoff 0,5.

Site web: <https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetPhos-3.1>

Technologie de la santé de la DTU
 Département des technologies de la santé

Recherche Éducation Collaboration **Services et produits** Nouvelles À propos

> SERVICES ET PRODUITS DE TECHNOLOGIE DE SANTÉ DTU > SERVICES BIOINFORMATIQUES > NETPHOS-3.1

Les prédictions **spécifiques aux kinases** sont identiques à celles de NetPhosK 1.0. Les prédictions sont effectuées pour les 17 kinases suivantes :

ATM, CKI, CKII, CaM-II, DNAPK, EGFR, GSK3, INSR, PKA, PKB, PKC, PKG, RSK, SRC, cdc2, cdk5 et p38MAPK.

Soumission Instructions Format de sortie PhosphoBase Téléchargements

Soumission

Soumission de séquence : collez la ou les séquences *et/ou* téléchargez un fichier local

Collez une seule séquence ou plusieurs séquences au format **FASTA** dans le champ ci-dessous :

```
>sp|P78324|SHPS1_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor
type substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SIRPA PE=1 SV=2
MEPAGPAPGRLLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLTPVG
```

Soumettez un fichier au format **FASTA** directement depuis votre disque local :

Choisir un fichier Aucun fichier choisi

Figure 2.4. Prédictions des sites de phosphorylation par NetPhos 3.1

➤ **MusiteDeep :**

On a utilisé **MusiteDeep**, un outil de prédiction de sites de PTM. C'est le premier cadre d'apprentissage profond qui nous permet de prédire directement des sites de phosphorylation, qu'ils soient généraux ou spécifiques aux kinases, à partir des données de séquence brutes en entrée. Il utilise pour cela des réseaux neuronaux convolutifs dotés d'un nouveau mécanisme d'attention bidimensionnel. De plus, **MusiteDeep** nous offre la possibilité, en tant qu'utilisateurs expérimentés, de former d'autres modèles de prédiction de PTM en utilisant nos données personnalisées (**D. Wang et al. 2017**). Pour nos prédictions sur ce site, nous avons utilisé le Cutoff 0,5.

Site web: <https://www.musite.net/>

MAISON Expérience professionnelle Télécharger API Contact Aide Musite (version SVM)

MusiteDeep : un cadre d'apprentissage profond pour la prédiction du site de modification post-traductionnelle des protéines

9495 visiteurs uniques
 2388600 protéines transformées
 511633169 acides aminés transformés

Soumettez votre/vos séquence(s)

Veuillez sélectionner un modèle de prédiction :

Phosphorylation (S,T) X

Collez la ou les séquences FASTA d'entrée (jusqu'à 10 séquences ou 5 000 résidus au total) dans la zone ci-dessous :

[Charger l'exemple FASTA](#)

```
>sp|P78324|SHPS1_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor
type substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SIRPA PE=1
SV=2
MEPAGPAPGRLLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRKNNMDF SIR
IGNITPADAGTYCYVKFRGSPDDVEFKSGAGTELSVRKPSAPVVS GPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGVESVYSIHS TA
KVVLTREDVHSQVCEVAHVTLQGDPLRGTANLSEITRVPTLEVTQQPVR AENQVNVTCQVRKFYQRLQLTWLENGNVSRTEASTVTENKDGTYNWM SWL
LVNVS AHRDDVKLTCQVEH DGPVAVKSHDLKVS AHPKEQGSNTAENTGSNERNIYVVGWCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSRLHEPEKNAREIT
QDNTDITYADLNLPKGKXPAPQAAEPNNHTEYASIQTSQPASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAKPEPSFSEYASVQVPRK
```

Figure 2.5. Prédictions des sites de phosphorylation, de méthylations et d'ubiquitinations par MusiteDeep

2.3.2. Prédiction des sites de méthylation

➤ GPS-MSP 1.0

Pour prédire des sites de méthylation sur les résidus de lysine et d'arginine dans les protéines, on a utilisée **GPS-MSP (Group-based Prediction System-Methyl-group Specific Predictor)**, un outil bioinformatique se base sur des motifs de séquences conservées au sein de groupes de protéines similaires. GPS-MSP permet également de prédire les types de méthylation potentiels pour les sites modifiés (**Deng et al. 2016**). Pour nos prédictions sur ce site, nous avons utilisé le seuil moyen.

Site web: <http://msp.biocuckoo.org/>



Figure 2.6. Prédiction des sites de méthylation par GPS-MSP

2.3.3. Prédiction des sites d'ubiquitination

➤ GPS-Uber

Pour prédire les sites d'ubiquitination sur les protéines, on a utilisé **GPS-Ubiquitination (group-based Prediction System for Ubiquitination)**, une plateforme bioinformatique que nous avons développée (**C. Wang et al. 2022**). Pour nos prédictions sur ce site, nous avons utilisé le seuil moyen.

Site web: <https://gpsuber.biocuckoo.cn/index.php>

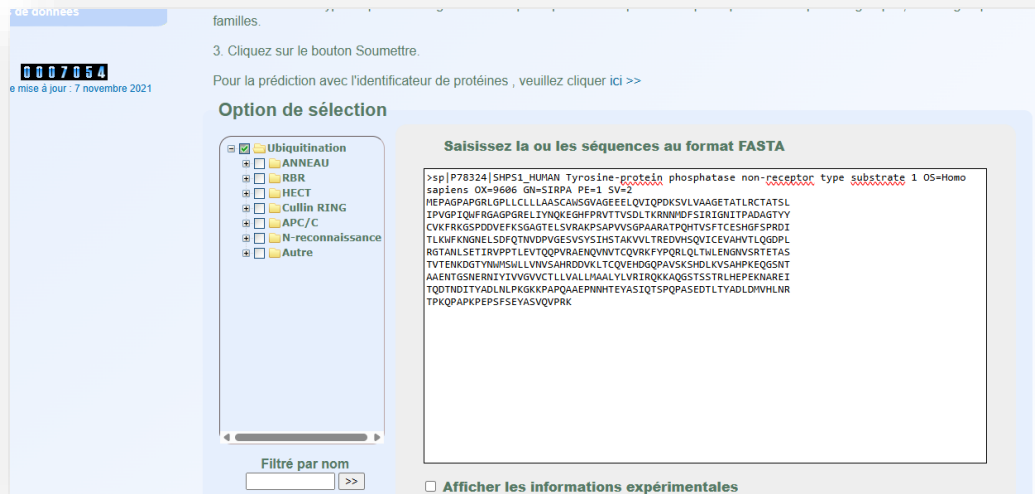


Figure 2.7. Prédiction des sites d'ubiquitination par GPS Uber

2.3.4. Prédiction des domaines de liaison aux phosphoprotéines

➤ GPS-PBS

Pour prédire les domaines de liaison aux phosphoprotéines, on a utilisé **GPS-PBS (Group-based Prediction System-Phosphoprotein Binding Site)**, un outil bioinformatique s'appuie sur un algorithme basé sur les groupes, intégrant l'apprentissage profond et l'apprentissage par transfert (Guo et al. 2020). Pour nos prédictions sur ce site, nous avons utilisé le seuil moyen.

Site web: <http://pbs.biocuckoo.cn/>

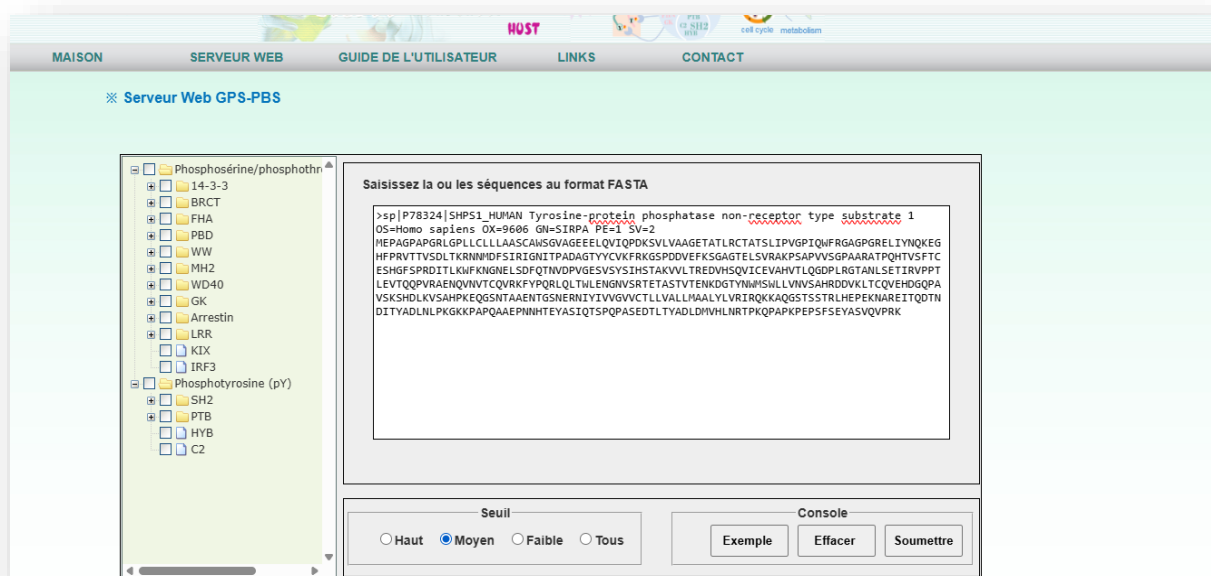


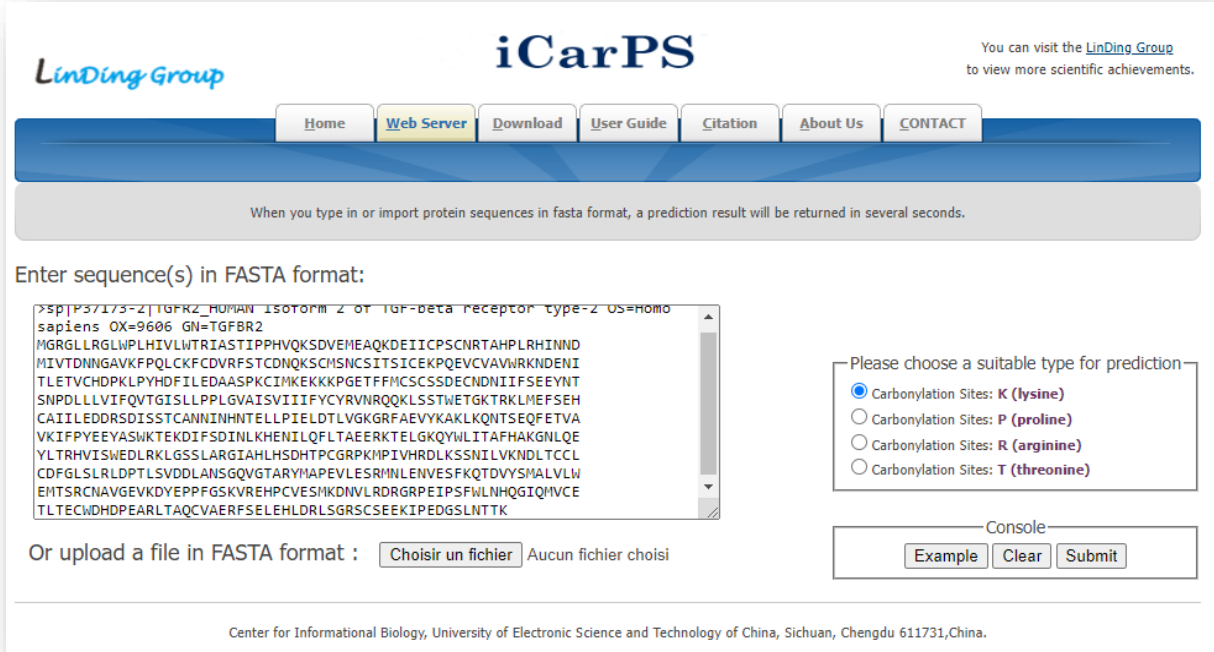
Figure 2.8. Prédiction des domaines de liaison aux phosphoprotéines par GPS.PBS

2.3.5. Prédiction des sites de carbonylation

➤ iCarPS

Pour prédire les sites de carbonylation des protéines, on a utilisé **iCarPS**, un outil bioinformatique et un nouveau codage basé sur les coordonnées coniques des résidus, leurs propriétés physicochimiques et un algorithme d'apprentissage automatique (**D. Zhang et al. 2021**)

Site web: <http://lin-group.cn/server/iCarPS/webServer.html>



LinDing Group

iCarPS

You can visit the [LinDing Group](#) to view more scientific achievements.

Home Web Server Download User Guide Citation About Us CONTACT

When you type in or import protein sequences in fasta format, a prediction result will be returned in several seconds.

Enter sequence(s) in FASTA format:

```
>sp|P37173-2|TGFR2_HUMAN Isoform 2 of TGF-beta receptor type-2 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TFBR2 MGRGLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHLRHINND MIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSEICEKQEVCAVWRKNDENI TLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCIHKEKKKPGETFFMCSSCSDECDNIIIFSEYNT SNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQLSSTWETGKTRKLMFSEH CAIILEDSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVA VKIFPYEEYASMKTEKIDIFSDINLKHENILQFLTAERKTELKQYMLITAFHAKGNLQE YLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNIIIVKNDLTCCCL CDFGLSLRLDPTLSVDDLANSQQVGTARYMAPEVLESRMLENVESFKQTDVYSMALVLW EHTSRCAVGEVKDYEPFPGSKVREHPCVESHKDNVLRDRGRPEIPSFNLNHQGIQMVCE TLTECWDHDPPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEKIPEDGSLNTTK
```

Please choose a suitable type for prediction

Carbonylation Sites: **K (lysine)**

Carbonylation Sites: **P (proline)**

Carbonylation Sites: **R (arginine)**

Carbonylation Sites: **T (threonine)**

Console

Example Clear Submit

Or upload a file in FASTA format : Aucun fichier choisi

Center for Informational Biology, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan, Chengdu 611731, China.

Figure 2.9. Prédiction des sites de carbonylation par iCarPS

2.3.6. Prédiction des sites de nitration des tyrosines

➤ GPS-YNO2 :

Pour prédire les sites de nitration des tyrosines (PTN) dans les protéines, on a utilisé **GPS-YNO2**, un logiciel bioinformatique .Cet outil intègre des algorithmes d'apprentissage automatique pour identifier précisément les résidus modifiés. Au cours de la validation "leave-one-out", l'outil a montré des performances prometteuses, atteignant une précision globale de 76,51 %, une sensibilité de 50,09 % et une spécificité de 80,18 % (**Z. Liu et al. 2011**).

Site web: <http://yno2.biocuckoo.org/>

Position	Peptide	Score	Cutoff	Cluster
392	ALLMAALYLVRIRQK	1.088	1.065	Cluster B
429	QDTNDITYADLNLPK	1.632	1.16	Cluster D

Enter sequence(s) in FASTA format

```
F=sp|P78324|SHPS1_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SIRPA PE=1 SV=2
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSL
IPVGPQWFRGAGPGRRELYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSRIGNITPADAGTY
CVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVWSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGSVSYSIHSTAKVLTREDVHSQVCEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVAENQVNVTCQVRKFPQRLQLTWLENGVSRSTETAS
TVTENKDGTYNWMWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKPEQGSNT
AAENTGSNERNIYVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSSTRLHEPEKNAREI
```

Threshold: High Medium Low All

Buttons: Example, Clear, Submit

Figure 2.10. Prédiction des sites de nitration des tyrosines par GPS-YNO2

2.3.7. Prédiction des sites de S-nitrosylation

➤ Deep Nitro :

Pour prédire les sites de nitration et de nitrosylation dans les protéines, on a utilisé **DeepNitro** un outil bioinformatique qui exploite l'apprentissage profond. Il s'appuie sur plusieurs types de caractéristiques biochimiques et séquentielles pour détecter avec précision les résidus modifiés (Xie et al. 2018)

Site web:

<http://deepnitro.renlab.org/webserver.html?fbclid=IwAR3IXaPoaCnCqNy0iaZjEaJ5uEiyeo3hxzGiGixz5hvEx7P6GwLsxO36Xbc#result>

Logo: DeepNitro Oc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]

Navigation: Maison, Télécharger, **Serveur Web**, Base de données, Citation, Aide, Contact

Coller ou télécharger les données saisies

```
>sp|P78324|SHPS1_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type
substrate 1 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=SIRPA PE=1 SV=2
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCT
ATSLIPVGPQWFRGAGPGRRELYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSRIGNITP
ADAGTYTCVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVWSGPAARATPQHTV
FTCESHGFSPRDLTKWFKNGNELSDFQTNVDPVGSVSYSIHSTAKVLTREDV
HSQVCEVAHVTLQGDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVAENQVNVTCQVRK
FYPQRLQLTWLENGVSRSTETAS TVTENKDGTYNWMWLLVNVSAHRDDVKLTC
```

ou sélectionnez les fichiers locaux à télécharger.

+ Sélectionner les fic

Exemples : Exemple de Fasta

Options

Figure 2.11. Prédiction des sites de S-nitrosylation par DeepNitro

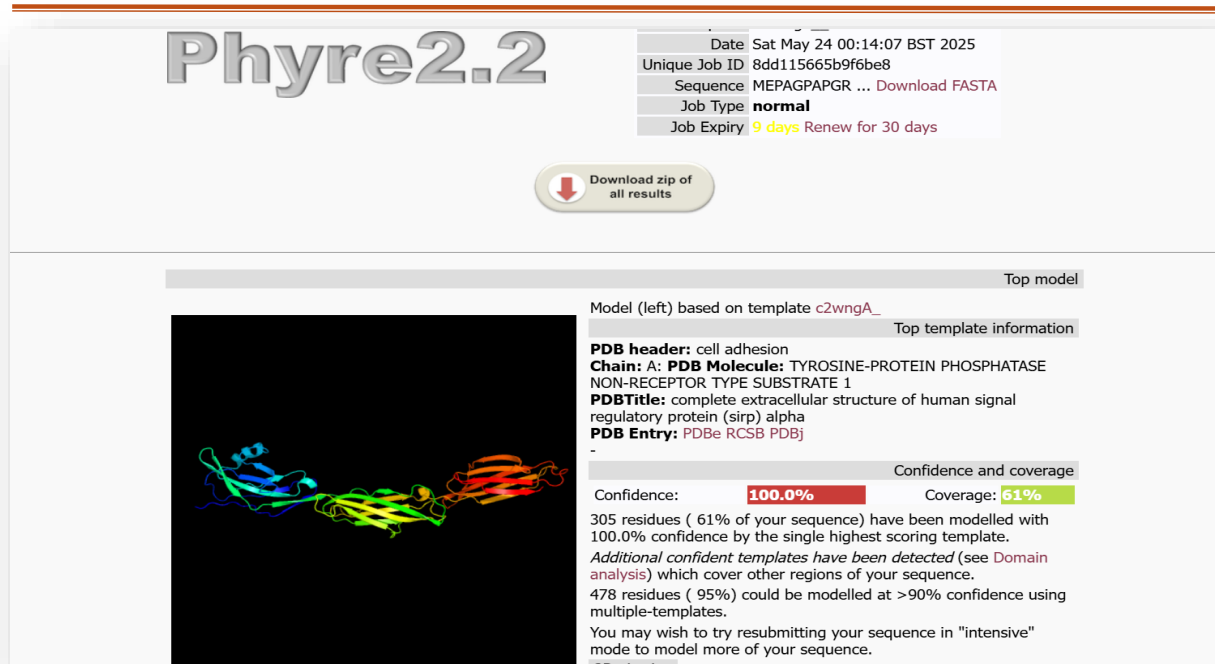


Figure 2.13. Modélisation des structures tridimensionnelles des protéines par Phyre2

➤ Modélisation par SWISS-MODEL

Pour la modélisation par homologie des structures protéiques on a utilisé **SWISS-MODEL**, une plateforme bioinformatique. Elle nous a permis de générer des modèles 3D de protéines à l'aide de leurs séquences d'acides aminés, et ce, de manière entièrement automatisée (**Waterhouse et al. 2018**)

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

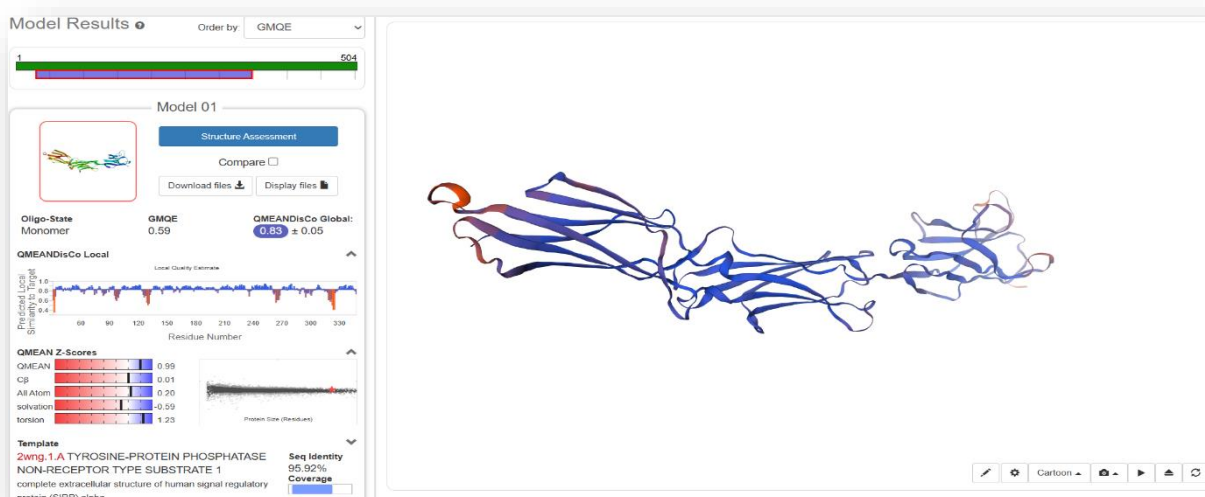


Figure 2.14. Modélisation des structures tridimensionnelles des protéines par SWISS-Model

2.5. Evaluations de qualité des structures des protéines modélisées

➤ ERRAT

Pour évaluer la qualité des structures de protéines obtenues par cristallographie on a utilisé ERRAT est un programme bioinformatique qui fonctionne en analysant les interactions entre atomes qui ne sont pas liés, comparant ces interactions à une base de structures protéiques très faibles. Les zones problématiques sont mises en évidence en jaune (confiance de 95%) ou en rouge (confiance 99%) permettant aux scientifiques de savoir quelles parties d'une structure protéique sont moins faibles (Colovos et Yeates 1993)

Site web: <https://saves.mbi.ucla.edu/>

The screenshot shows the SAVES v6.1 interface. At the top, it says 'UCLA-DOE LAB — SAVES v6.1' and 'Job 260391 has been created'. Below that is a 'New Job' button and a link for 'job #260391: sauvage swiss model.pdb [job link] [3D Viewer]'. The main content is a grid of tool cards:

ERRAT Complete Overall Quality Factor 86.7987 Results	Verify3D Determines the compatibility of an atomic model (3D) with its own amino acid sequence (1D) by assigning a structural class based on its location and environment (alpha, beta, loop, polar, nonpolar etc) and comparing the results to good structures. Start	PROVE Temporarily down at the moment
WHATCHECK Derived from a subset of protein verification tools from the WHATIF program (Vriend, 1990), this does extensive checking of many stereochemical parameters of the residues in the model. Start	PROCHECK Checks the stereochemical quality of a protein structure by analyzing residue-by-residue geometry and overall structure geometry. Start	OPEN We are open to suggestions for a 6th program to operate in this window. If you know of a program that we could run locally on our server that would be most useful, please let us know: email holton at mbi dot ucla dot edu with your suggestion

Figure 2.15. Évaluations de la qualité des structures des protéines par ERRAT

➤ PROCHECK

Pour évaluer la qualité stéréochimique des structures protéiques tridimensionnelles on a utilisé PROCHECK, est un outil bioinformatique qui examine en détail la géométrie de chaque résidu ainsi que la conformation globale de la protéine afin de détecter d'éventuelles anomalies structurales.

Site web: <https://saves.mbi.ucla.edu/>

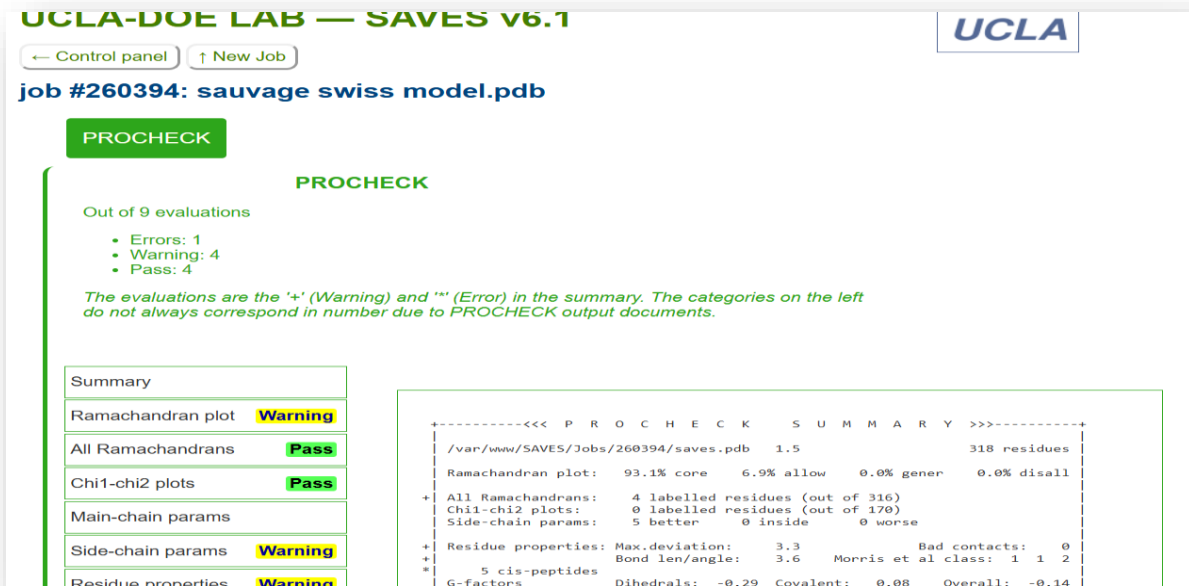


Figure 2.16. Évaluations de la qualité des structures des protéines par PROCHECK

➤ TM Align

Pour aligner la structure 3D de deux protéines on a utilisé TM-Align, un outil bioinformatique qui utilise une combinaison du score TM et de la programmation dynamique (DP). TM-Align se base sur les structures spatiales des protéines plutôt que sur leurs séquences d'acides aminés (Y. Zhang et Skolnick 2005)

Site web: <https://zhanggroup.org/TM-align/>



Figure 2.17. Alignement des structures des protéines par TM Align

2.6. Alignement et superposition des structures tridimensionnelles des protéines

➤ Chimera

Pour la visualisation interactive et l'analyse de structures moléculaires on a utilisé **UCSF Chimera**, un outil bioinformatique qui analyse les données associées aux structures, comme les cartes de densité, les alignements de séquences, les résultats de docking moléculaire, et les trajectoires de dynamique moléculaire, et Générer des images et animations de haute qualité

Site web: <https://www.gl.ucsf.edu/chimera/download.html>

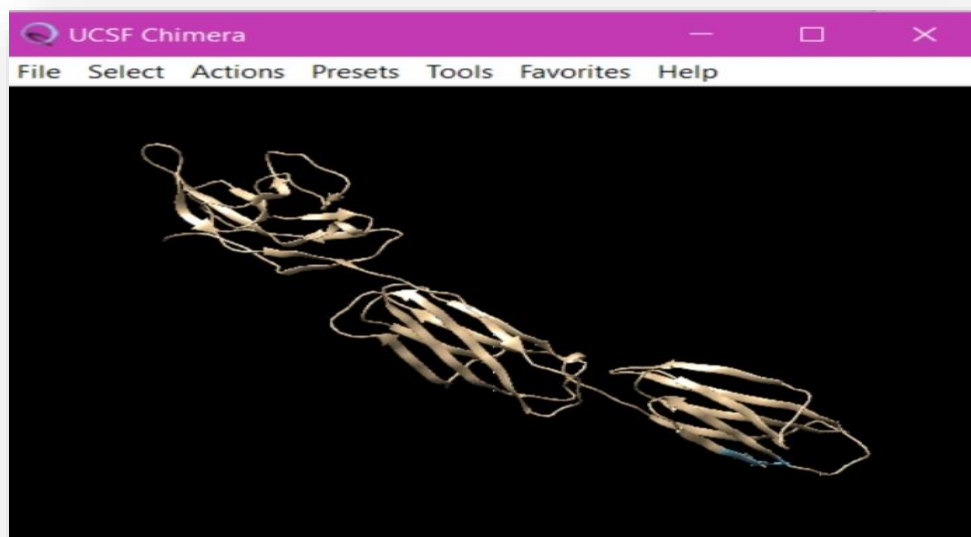


Figure 2.18. Alignement et superposition des structures 3D des protéines par Chimera

IV. DISCUSSION

IV. DISCUSSION

La protéine SIRP α , présente à la surface de cellules myéloïdes telles que les macrophages, est un récepteur clé interagissant avec CD47, une protéine exprimée par la plupart des cellules saines et souvent surexprimée par les cellules cancéreuses. Cette interaction agit comme un signal « don't eat me », empêchant les macrophages de phagocyter ces cellules.

L'année précédente, Dahmani Rawnak et Bouzouina Saida ont mené une étude *in silico* sur les SNPs présents dans les gènes SIRP α , SHP1 et SHP2, en évaluant leurs conséquences fonctionnelles ainsi que leurs liens potentiels avec diverses pathologies. Leur analyse a permis d'identifier 23 nsSNPs dans le gène SIRP α , 77 dans SHP1 et 472 dans SHP2, dont respectivement 13, 34 et 176 ont été considérés comme des variants pathogènes à haut risque.

Nous avons poursuivi ce travail par une analyse *in silico* sur l'impact des variations identifiées sur les modifications post-traductionnelles de la protéine SIRP α , ainsi que sur sa structure tridimensionnelle et/ou sa fonction. Nous avons identifié 13 nsSNPs (Q38H, G48E, R89W, D103V, I106M, G117S, L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y et C55W) ayant des conséquences structurelles et/ou fonctionnelles sur SIRP α .

La prédiction des modifications post-traductionnelles (PTMs), réalisée à l'aide de 12 outils bioinformatiques, a mis en évidence plusieurs changements. Six sites de phosphorylation ont été prédits dans la protéine SIRP α sauvage, localisés aux positions suivantes : G48E (52T), R89W (91T), L53V (50T), C55S (50T), C55R (50T) et C55G (50T). Ces sites ont été supprimés après mutation. Parallèlement, deux nouveaux sites de phosphorylation ont été prédits dans la forme mutée de SIRP α : G117S et C55S (55S).

Un seul site de méthylation a été identifié dans la protéine SIRP α sauvage à la position R89W, supprimé après mutation. Deux sites de carbonylation sur résidus arginine ont également été prédits : l'un présent dans la forme sauvage à la position R89W (supprimé après mutation), l'autre introduit dans la forme mutée à la position C55R.

Pour la modélisation moléculaire, deux outils d'homologie structurelle, Phyre2 et SWISS-MODEL, ont été utilisés pour modéliser les structures tridimensionnelles des formes sauvages et mutées de SIRP α , sur la base de modèles (templates) sélectionnés. Les similarités entre les structures ont été

évaluées à l'aide de TM-align, tandis que leur visualisation et superposition ont été réalisées avec Chimera.

Les résultats indiquent que certaines variations génétiques de SIRP α pourraient altérer sa structure et/ou sa fonction. Notre étude suggère également que certaines mutations peuvent entraîner la suppression ou l'apparition de modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation, la méthylation ou la carbonylation.

En résumé, cette étude apporte un éclairage nouveau sur l'impact potentiel de plusieurs nsSNPs identifiés dans la protéine SIRP α , en soulignant leur rôle possible dans la régulation fonctionnelle de cette protéine par le biais d'altérations structurelles et de modifications post-traductionnelles. Certaines mutations pathogènes identifiées pourraient être liées à une altération de la réponse immunitaire innée, favorisant ainsi le développement ou la progression de pathologies telles que les cancers ou les maladies auto-immunes. Notre étude pourrait ouvrir la voie à une validation expérimentale des résultats *in silico*, en vue de mieux comprendre l'impact des mutations identifiées sur la structure et/ou la fonction et la régulation de la protéine SIRP α .

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

V. CONCLUSION

La protéine SIRP α est un récepteur transmembranaire principalement trouvé à la surface des cellules myéloïdes telles que les macrophages et interagit avec son ligand, la protéine CD47. Notre étude a permis d'analyser les effets fonctionnels et structuraux de certains polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) sur les protéines SIRP α . Nous avons utilisé des outils bioinformatiques pour prédire les modifications post-traductionnelles associées à ces SNPs, considérés comme potentiellement délétères, ainsi que la modélisation moléculaire pour mieux visualiser leurs effets.

Les résultats ont montré que certaines variantes de la protéine SIRP α (G48E, R89W L53V, C55S, C55R et C55G et G117S) pourraient provoquer des modifications post- traductionnelles, notamment la phosphorylation, la méthylation et carbonylation.

En conclusion, cette étude fournit une base scientifique utile pour mieux comprendre l'impact possible de certains SNPs de SIRP α . Ces données pourront servir de support pour des recherches expérimentales visant à confirmer ces effets et à explorer leur rôle dans le développement de cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

VI. BIBLIOGRAPHIE

- Abdul Samad, Firoz, Bandar A. Suliman, Syed Hussain Basha, Thamilarasan Manivasagam, et Musthafa Mohamed Essa. 2016. « A Comprehensive In Silico Analysis on the Structural and Functional Impact of SNPs in the Congenital Heart Defects Associated with NKX2-5 Gene-A Molecular Dynamic Simulation Approach ». *PLoS One* 11 (5): e0153999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153999>.
- Akagawa, Mitsugu. 2021. « Protein Carbonylation: Molecular Mechanisms, Biological Implications, and Analytical Approaches ». *Free Radical Research* 55 (4): 307-20. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1851027>.
- Aptel, F., M. Cucherat, E. Blumen-Ohana, et P. Denis. 2011. « L'interprétation des essais cliniques ». *Journal Français d'Ophtalmologie* 34 (10): 755-61. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.06.002>.
- Baba, Nobuyasu, Vu Quang Van, Keiko Wakahara, Manuel Rubio, Geneviève Fortin, Benoît Panzini, Geneviève Soucy, et al. 2013. « CD47 Fusion Protein Targets CD172a+ Cells in Crohn's Disease and Dampens the Production of IL-1 β and TNF ». *The Journal of Experimental Medicine* 210 (6): 1251-63. <https://doi.org/10.1084/jem.20122037>.
- Beauchamp, Robert C. 2016. « Radiation, Fear, and Common Sense Adaptations in Patient Care ». *The Nursing Clinics of North America* 51 (4): 675-95. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2016.07.003>.
- Biswas, Ashis Kumer, Nasimul Noman, et Abdur Rahman Sikder. 2010. « Machine Learning Approach to Predict Protein Phosphorylation Sites by Incorporating Evolutionary Information ». *BMC Bioinformatics* 11 (mai):273. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-273>.
- Bonnet, C., et A. Brézin. 2020. « Uvéites, éléments d'orientation diagnostique ». *Journal Français d'Ophtalmologie* 43 (2): 145-51. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2019.03.038>.
- Bromberg, Yana, et Burkhard Rost. 2007. « SNAP: Predict Effect of Non-Synonymous Polymorphisms on Function ». *Nucleic Acids Research* 35 (11): 3823-35. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm238>.
- Castel, Guillaume, et Noël Tordo. 2009. « [New strategies for the development of antiviral molecules] ». *Revue francophone des laboratoires: RFL* 2009 (417): 91-100. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(09\)70313-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(09)70313-2).

- Chang, Yiqun, Bryson A. Hawkins, Jonathan J. Du, Paul W. Groundwater, David E. Hibbs, et Felcia Lai. 2022. « A Guide to In Silico Drug Design ». *Pharmaceutics* 15 (1): 49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>.
- Chen, Miaomiao, Weizhi Zhang, Yujie Gou, Danyang Xu, Yuxiang Wei, Dan Liu, Cheng Han, et al. 2023. « GPS 6.0: An Updated Server for Prediction of Kinase-Specific Phosphorylation Sites in Proteins ». *Nucleic Acids Research* 51 (W1): W243-50. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad383>.
- Chen, Yang, Mingchao Zhang, Ruoyu Jia, Bin Qian, Chenyang Jing, Caihong Zeng, Dihan Zhu, Zhihong Liu, Ke Zen, et Limin Li. 2024. « Podocyte SIRP α Reduction in Diabetic Nephropathy Aggravates Podocyte Injury by Promoting Pyruvate Kinase M2 Nuclear Translocation ». *Redox Biology* 78 (décembre):103439. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103439>.
- Claude, Nancy, Françoise Goldfain-Blanc, et André Guillouzo. 2009. « La place des méthodes *in silico*, *in vitro*, *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments ». *médecine/sciences* 25 (1): 105-10. <https://doi.org/10.1051/medsci/2009251105>.
- Collins, Kerrie B., et John D. Scott. 2023. « Phosphorylation, Compartmentalization, and Cardiac Function ». *IUBMB Life* 75 (4): 353-69. <https://doi.org/10.1002/iub.2677>.
- Colovos, C., et T. O. Yeates. 1993. « Verification of Protein Structures: Patterns of Nonbonded Atomic Interactions ». *Protein Science: A Publication of the Protein Society* 2 (9): 1511-19. <https://doi.org/10.1002/pro.5560020916>.
- Corpas, Francisco J., Mounira Chaki, Marina Leterrier, et Juan B. Barroso. 2009. « Protein Tyrosine Nitration: A New Challenge in Plants ». *Plant Signaling & Behavior* 4 (10): 920-23. <https://doi.org/10.4161/psb.4.10.9466>.
- Dabhi, Brijesh, et Kinnari N. Mistry. 2014a. « In Silico Analysis of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in Human TNF- α Gene ». *Meta Gene* 2 (décembre):586-95. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.07.005>.
- . 2014b. « In Silico Analysis of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in Human TNF- α Gene ». *Meta Gene* 2 (décembre):586-95. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.07.005>.
- Dai, Xiaofeng, Tiejun Ren, Yuxin Zhang, et Nan Nan. 2021. « Methylation Multiplicity and Its Clinical Values in Cancer ». *Expert Reviews in Molecular Medicine* 23:e2. <https://doi.org/10.1017/erm.2021.4>.

- De Silva, Anthony Ruvindi I., et Richard C. Page. 2023. « Ubiquitination Detection Techniques ». *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 248 (15): 1333-46. <https://doi.org/10.1177/15353702231191186>.
- Deng, Wankun, Yongbo Wang, Lili Ma, Ying Zhang, Shahid Ullah, et Yu Xue. 2016. « Computational Prediction of Methylation Types of Covalently Modified Lysine and Arginine Residues in Proteins ». *Briefings in Bioinformatics*, mai, bbw041. <https://doi.org/10.1093/bib/bbw041>.
- Dretzke, J., R. Edlin, J. Round, M. Connock, C. Hulme, J. Czczot, A. Fry-Smith, C. McCabe, et C. Meads. 2011. « A Systematic Review and Economic Evaluation of the Use of Tumour Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Inhibitors, Adalimumab and Infliximab, for Crohn's Disease ». *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 15 (6): 1-244. <https://doi.org/10.3310/hta15060>.
- Duijn, Anneloes van, Sjoerd H. Van der Burg, et Ferenc A. Scheeren. 2022a. « CD47/SIRP α Axis: Bridging Innate and Adaptive Immunity ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 10 (7): e004589. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004589>.
- . 2022b. « CD47/SIRP α Axis: Bridging Innate and Adaptive Immunity ». *Journal for Immunotherapy of Cancer* 10 (7): e004589. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004589>.
- Feng, Yongyi, Chunliu Huang, Yingzhao Wang, et Jun Chen. 2023. « SIRP α : A Key Player in Innate Immunity ». *European Journal of Immunology* 53 (11): 2350375. <https://doi.org/10.1002/eji.202350375>.
- Foster, Matthew W., Douglas T. Hess, et Jonathan S. Stamler. 2009. « Protein S-Nitrosylation in Health and Disease: A Current Perspective ». *Trends in Molecular Medicine* 15 (9): 391-404. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.06.007>.
- Guo, Yaping, Wanshan Ning, Peiran Jiang, Shaofeng Lin, Chenwei Wang, Xiaodan Tan, Lan Yao, Di Peng, et Yu Xue. 2020. « GPS-PBS: A Deep Learning Framework to Predict Phosphorylation Sites That Specifically Interact with Phosphoprotein-Binding Domains ». *Cells* 9 (5): 1266. <https://doi.org/10.3390/cells9051266>.
- Hatherley, Deborah, Stephen C. Graham, Karl Harlos, David I. Stuart, et A. Neil Barclay. 2009. « Structure of Signal-Regulatory Protein Alpha: A Link to Antigen Receptor Evolution ». *The Journal of Biological Chemistry* 284 (39): 26613-19. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.017566>.
- Hatherley, Deborah, Susan M. Lea, Steven Johnson, et A. Neil Barclay. 2014. « Polymorphisms in the Human Inhibitory Signal-Regulatory Protein α Do Not Affect Binding to Its

- Ligand CD47 ». *The Journal of Biological Chemistry* 289 (14): 10024-28. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.550558>.
- Jia, Xiao, Bingjun Yan, Xiaoqing Tian, Qian Liu, Jianhua Jin, Juanjuan Shi, et Yongzhong Hou. 2021. « CD47/SIRP α Pathway Mediates Cancer Immune Escape and Immunotherapy ». *International Journal of Biological Sciences* 17 (13): 3281-87. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60782>.
- Jiang, Chenyang, Hao Sun, Zhongxing Jiang, Wenzhi Tian, Shundong Cang, et Jifeng Yu. 2024. « Targeting the CD47/SIRP α pathway in malignancies: recent progress, difficulties and future perspectives ». *Frontiers in Oncology* 14 (juillet):1378647. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1378647>.
- Jin, Jing, et Tony Pawson. 2012. « Modular Evolution of Phosphorylation-Based Signalling Systems ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 367 (1602): 2540-55. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0106>.
- Kelley, Lawrence A, Stefans Mezulis, Christopher M Yates, Mark N Wass, et Michael J E Sternberg. 2015. « The Phyre2 Web Portal for Protein Modeling, Prediction and Analysis ». *Nature Protocols* 10 (6): 845-58. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.053>.
- Komander, David. 2009. « The Emerging Complexity of Protein Ubiquitination ». *Biochemical Society Transactions* 37 (Pt 5): 937-53. <https://doi.org/10.1042/BST0370937>.
- Li, Limin, Ying Liu, Shan Li, Rong Yang, Caihong Zeng, Weiwei Rong, Hongwei Liang, et al. 2019. « Signal Regulatory Protein α Protects Podocytes through Promoting Autophagic Activity ». *JCI Insight* 5 (9): e124747, 124747. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124747>.
- Li, Shuyan, Lilia M. Iakoucheva, Sean D. Mooney, et Predrag Radivojac. 2009. « LOSS OF POST-TRANSLATIONAL MODIFICATION SITES IN DISEASE ». In *Biocomputing 2010*, par Russ B Altman, A Keith Dunker, Lawrence Hunter, Tiffany A Murray, et Teri E Klein, 337-47. WORLD SCIENTIFIC. https://doi.org/10.1142/9789814295291_0036.
- Li, Zihao, Yue Li, Jing Gao, Yilin Fu, Peiyan Hua, Yingying Jing, Mingjun Cai, Hongda Wang, et Ti Tong. 2021. « The Role of CD47-SIRP α Immune Checkpoint in Tumor Immune Evasion and Innate Immunotherapy ». *Life Sciences* 273 (mai):119150. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119150>.
- Liu, Yuan, Hans-Jörg Bühring, Ke Zen, Stephanie L. Burst, Frederick J. Schnell, Ifor R. Williams, et Charles A. Parkos. 2002. « Signal Regulatory Protein (SIRP α), a

- Cellular Ligand for CD47, Regulates Neutrophil Transmigration ». *The Journal of Biological Chemistry* 277 (12): 10028-36. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109720200>.
- Liu, Zexian, Jun Cao, Qian Ma, Xinjiao Gao, Jian Ren, et Yu Xue. 2011. « GPS-YNO2: Computational Prediction of Tyrosine Nitration Sites in Proteins ». *Molecular BioSystems* 7 (4): 1197. <https://doi.org/10.1039/c0mb00279h>.
- Logtenberg, Meike E. W., Ferenc A. Scheeren, et Ton N. Schumacher. 2020. « The CD47-SIRP α Immune Checkpoint ». *Immunity* 52 (5): 742-52. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.011>.
- Londino, James D., Dexter Gulick, Jeffrey S. Isenberg, et Rama K. Mallampalli. 2015. « Cleavage of Signal Regulatory Protein α (SIRP α) Enhances Inflammatory Signaling ». *The Journal of Biological Chemistry* 290 (52): 31113-25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.682914>.
- Malbos, Damien. 2024. « La maladie de Crohn, complexe et invalidante ». *Actualités Pharmaceutiques* 63 (639): 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2024.07.012>.
- Matlung, Hanke L., Katka Szilagyi, Neil A. Barclay, et Timo K. Van Den Berg. 2017. « The CD47-SIRP α Signaling Axis as an Innate Immune Checkpoint in Cancer ». *Immunological Reviews* 276 (1): 145-64. <https://doi.org/10.1111/imr.12527>.
- Matozaki, Takashi, Yoji Murata, Hideki Okazawa et Hiroshi Ohnishi. 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>.
- Monnier, Louis, Serge Halimi, et Claude Colette. 2023. « Maladie rénale chronique et diabète de type 2. Histologie, pathogénie et stades évolutifs ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 17 (8): 627-37. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2023.10.003>.
- Murata, Y., T. Kotani, H. Ohnishi, et T. Matozaki. 2014. « 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>.
- Murata, Yoji, Yasuyuki Saito, Takenori Kotani ET Takashi Matozaki. 2018. « CD47-Signal Regulatory Protein α Signaling System and Its Application to Cancer Immunotherapy ». *Cancer Science* 109 (8): 2349-57. <https://doi.org/10.1111/cas.13663>.
- Okunuki, Yoko, Steven J. Tabor, May Y. Lee ET Kip M. Connor. 2021a. « CD47 Deficiency Ameliorates Ocular Autoimmune Inflammation ». *Frontiers in Immunology* 12:680568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680568>.

- . 2021b. « CD47 Deficiency Ameliorates Ocular Autoimmune Inflammation ». *Frontiers in Immunology* 12:680568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680568>.
- Polevoda, Bogdan ET Fred Sherman. 2007. « Methylation of Proteins Involved in Translation ». *Molecular Microbiology* 65 (3): 590-606. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05831.x>.
- Popovic, Doris, Domagoj Vucic, et Ivan Dikic. 2014. « Ubiquitination in Disease Pathogenesis and Treatment ». *Nature Medicine* 20 (11): 1242-53. <https://doi.org/10.1038/nm.3739>.
- Radi, Rafael. 2013. « Protein Tyrosine Nitration: Biochemical Mechanisms and Structural Basis of Functional Effects ». *Accounts of Chemical Research* 46 (2): 550-59. <https://doi.org/10.1021/ar300234c>.
- Respatika, Datu, Yasuyuki Saito, Ken Washio, Satomi Komori, Takenori Kotani, Hideki Okazawa, Yoji Murata, et Takashi Matozaki. 2017. « Role of SIRP α in Homeostatic Regulation of T Cells and Fibroblastic Reticular Cells in the Spleen ». *The Kobe Journal of Medical Sciences* 63 (1): E22-29.
- Shastry, Barkur S. 2009a. « SNPs: Impact on Gene Function and Phenotype ». *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 578:3-22. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-411-1_1.
- . 2009b. « SNPs: Impact on Gene Function and Phenotype ». *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 578:3-22. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-411-1_1.
- Shirasawa, Kenta, Padmalatha Koilkonda, Koh Aoki, Hideki Hirakawa, Satoshi Tabata, Manabu Watanabe, Makoto Hasegawa, et al. 2012. « In Silico Polymorphism Analysis for the Development of Simple Sequence Repeat and Transposon Markers and Construction of Linkage Map in Cultivated Peanut ». *BMC Plant Biology* 12 (juin):80. <https://doi.org/10.1186/1471-2229-12-80>.
- Shoham, Maia, Ying Ying Yiu, Paige S. Hansen, Aanya Subramaniam, Martin Broberg, Eric Gars, Tal Raveh, et al. 2023. « SIRP α Controls CD47-Dependent Platelet Clearance in Mice and Humans ». *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, décembre, 2023.12.09.570874. <https://doi.org/10.1101/2023.12.09.570874>.
- Song, Junlin, Qi Li, Xiaoxiao Zhong, Lingfeng Kong, et Hong Yu. 2017. « Genetic diversity and outlier loci detecting of shell color variation in the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) by SNP markers ». *Aquatic Living Resources* 30:10. <https://doi.org/10.1051/alr/2017009>.

- Steinkühler, Jan, Bartosz Różycki, Cory Alvey, Reinhard Lipowsky, Thomas R. Weikl, Rumiana Dimova, et Dennis E. Discher. 2018. « Membrane fluctuations and acidosis regulate cooperative binding of ‘marker of self’ protein CD47 with the macrophage checkpoint receptor SIRP α ». *Journal of Cell Science* 132 (4): jcs216770. <https://doi.org/10.1242/jcs.216770>.
- Suzuki, Yuichiro J., Marina Carini, et D. Allan Butterfield. 2010. « Protein Carbonylation ». *Antioxidants & Redox Signaling* 12 (3): 323-25. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2887>.
- Takahashi, Shinichiro. 2018. « Molecular Functions of SIRP α and Its Role in Cancer ». *Biomedical Reports* 9 (1): 3-7. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1102>.
- The UniProt Consortium, Alex Bateman, Maria-Jesus Martin, Sandra Orchard, Michele Magrane, Aduragbemi Adesina, Shadab Ahmad, et al. 2025. « UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2025 ». *Nucleic Acids Research* 53 (D1): D609-17. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1010>.
- Vanessa Gauttier, Bérangère Vasseur, Bernard Vanhove, et Nicolas Poirier. 2018. « Immunothérapie anti-SIRP α /CD47 en oncologie ». *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie* 4 (5): 229-34. <https://doi.org/10.1684/ito.2018.0139>.
- Wang, Chenwei, Xiaodan Tan, Dachao Tang, Yujie Gou, Cheng Han, Wanshan Ning, Shaofeng Lin, et al. 2022. « GPS-Uber: A Hybrid-Learning Framework for Prediction of General and E3-Specific Lysine Ubiquitination Sites ». *Briefings in Bioinformatics* 23 (2): bbab574. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab574>.
- Wang, Duolin, Shuai Zeng, Chunhui Xu, Wangren Qiu, Yanchun Liang, Trupti Joshi, et Dong Xu. 2017. « MusiteDeep: A Deep-Learning Framework for General and Kinase-Specific Phosphorylation Site Prediction ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 33 (24): 3909-16. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx496>.
- Waterhouse, Andrew, Martino Bertoni, Stefan Bienert, Gabriel Studer, Gerardo Tauriello, Rafal Gumienny, Florian T Heer, et al. 2018. « SWISS-MODEL: Homology Modelling of Protein Structures and Complexes ». *Nucleic Acids Research* 46 (W1): W296-303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>.
- Weiskopf, Kipp. 2017. « Cancer Immunotherapy Targeting the CD47/SIRP α Axis ». *European Journal of Cancer* 76 (mai):100-109. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.013>.
- Wu, Kaimin, Feizhi Kong, Jingjing Zhang, Ying Tang, Yao Chen, Long Chao, Libo Nie, et Zhao Huang. 2023. « Recent Progress in Single-Nucleotide Polymorphism Biosensors ». *Biosensors* 13 (9): 864. <https://doi.org/10.3390/bios13090864>.

- Xie, Yubin, Xiaotong Luo, Yupeng Li, Li Chen, Wenbin Ma, Junjiu Huang, Jun Cui, et al. 2018. « DeepNitro: Prediction of Protein Nitration and Nitrosylation Sites by Deep Learning ». *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 16 (4): 294-306. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.04.007>.
- Xue, Yu, Zexian Liu, Xinjiao Gao, Changjiang Jin, Longping Wen, Xuebiao Yao, et Jian Ren. 2010. « GPS-SNO: Computational Prediction of Protein S-Nitrosylation Sites with a Modified GPS Algorithm ». Édité par Vladimir B. Bajic. *PLoS ONE* 5 (6): e11290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011290>.
- Zhang, Dan, Zhao-Chun Xu, Wei Su, Yu-He Yang, Hao Lv, Hui Yang, et Hao Lin. 2021. « iCarPS: A Computational Tool for Identifying Protein Carbonylation Sites by Novel Encoded Features ». *Bioinformatics (Oxford, England)* 37 (2): 171-77. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa702>.
- Zhang, Yang, et Jeffrey Skolnick. 2005. « TM-Align: A Protein Structure Alignment Algorithm Based on the TM-Score ». *Nucleic Acids Research* 33 (7): 2302-9. <https://doi.org/10.1093/nar/gki524>.
- Zhao, Pengcheng, Longyan Xie, Lei Yu, et Ping Wang. 2024. « Targeting CD47-SIRP α Axis for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Immunotherapy ». *Genes & Diseases* 11 (1): 205-17. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.12.008>.
- Zhou, Zhicheng, Mei-Ju May Chen, Yikai Luo, Kamalika Mojumdar, Xin Peng, Hu Chen, Shweta V. Kumar, Rehan Akbani, Yiling Lu, et Han Liang. 2022. « Tumor-Intrinsic SIRPA Promotes Sensitivity to Checkpoint Inhibition Immunotherapy in Melanoma ». *Cancer Cell* 40 (11): 1324-1340.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.10.012>.

VII. ANNEXES

VII. ANNEXES

Les séquences FASTA des protéines sauvage et mutées

- **SIRP α sauvage**

>sp|P78324|SHPS1_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 OS=Homo sapiens
OX=9606 GN=SIRPA PE=1 SV=2

```
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIKIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSIPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKPEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGGKPPAQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
```

- **SIRP α SNP : Q38H**

> SIRPA

```
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIHPDKSVLVAAGETATLRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIKIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSIPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKPEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGGKPPAQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
```

- **SIRP α SNP : G48E**

> SIRPA

```
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAEEETATLRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIKIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSIPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKPEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGGKPPAQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
```

- **SIRP α SNP : R89W**

> SIRPA

```
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPWVTTVSDLTRNNMDFSIKIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSIPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAPKPEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGGKPPAQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK
```

- **SIRP α SNP : D103V**

> SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMVFSIRIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : G117S**

> SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIIRIGNITPADASTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : I106M**

> SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSMRIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : L53V**

> SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATVRCTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQPASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNPsC55S**

> SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRSTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIIRIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS

TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
 AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
 TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
 TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : C55R**

>SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRRTATSL
 IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY
 CVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
 TLKWFKNLSDQFQTNVDPVGVESVSYSIHSTAKVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
 RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
 TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
 AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
 TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
 TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : C55G**

>SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRGTATSL
 IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY
 CVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
 TLKWFKNLSDQFQTNVDPVGVESVSYSIHSTAKVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
 RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
 TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
 AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
 TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
 TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : C55F**

>SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRFTATSL
 IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY
 CVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
 TLKWFKNLSDQFQTNVDPVGVESVSYSIHSTAKVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
 RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
 TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
 AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
 TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
 TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : C55Y**

>SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRYTATSL
 IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTY
 CVKFRKGGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
 TLKWFKNLSDQFQTNVDPVGVESVSYSIHSTAKVLTREDVHSQVICEVAHVTLQGDPL
 RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
 TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
 AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
 TQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQASEDTLTYADLDMVHLNR
 TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

- **SIRP α SNP : C55W**

>SIRPA

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRWTATSL
IPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGTYY
CVKFRKGGPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSPRDI
TLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRDVDHSQVICEVAHVTLQGDPL
RGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSRTETAS
TVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNT
AAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREI
TQDTNDITYADLNLPKGGKAPQAAEPNNHTEYASIQTSQPASEDTLTYADLDMVHLNR
TPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

Résumé

Dans cette étude, nous avons mené des analyses *in silico* afin d'évaluer l'impact fonctionnel de certains polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) sur la protéine SIRP α . Nous avons prédit les modifications post-traductionnelles (PTMs) associées aux SNPs identifiés comme potentiellement délétères, ainsi que modélisé les structures tridimensionnelles des protéines mutées pour mieux visualiser les altérations structurelles.

Pour cela, nous avons utilisé divers outils bioinformatique spécialisés dans la prédiction des PTMs, tels que GPS 6.0, MusiteDeep, NetPhos 3.1, GPS-MSP, GPS-UBER, GPS-PBS, CarSite-II, GPS-YNO2, GPS-SNO 1.0 et DeepNitro. La modélisation moléculaire des protéines mutées a été réalisée à l'aide des logiciels Phyre2 et SWISS-MODEL, tandis que l'évaluation de la qualité des modèles a été assurée par ERRAT et PROCHECK.

Nos résultats suggèrent que certaines variations dans la protéine SIRP α (Q38H, G48E, R89W, D103V, I106M, G117S, L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y et C55W) pourraient induire diverses modifications post-traductionnelles, notamment des phosphorylations, méthylations et carbonylation.

En conclusion, cette approche *in silico* constitue une base préliminaire pertinente pour comprendre les effets potentiels de certains SNPs sur la fonction de SIRP α . Ces résultats pourront servir de point de départ pour des investigations expérimentales futures visant à valider leur impact biologique.

Mots clés : modélisation moléculaire, modifications post-traductionnelles, polymorphismes mononucléotidiques (SNPs), SIRP α .

Abstract

In this study, we conducted *in silico* analyses to evaluate the functional impact of certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the SIRP α protein. We predicted the post-translational modifications (PTMs) associated with SNPs identified as potentially deleterious, as well as modeled the three-dimensional structures of mutated proteins to better visualize structural alterations.

For this, we used various bioinformatics tools specialized in the prediction of PTMs, such as GPS 6.0, MusiteDeep, NetPhos 3.1, GPS-MSP, GPS-UBER, GPS-PBS, CarSite-II, GPS-YNO2, GPS-SNO 1.0 and DeepNitro. The molecular modelling of mutated proteins was carried out using Phyre2 and SWISS-MODEL software, while the evaluation of the quality of the models was carried out by ERRAT and PROCHECK.

Our results suggest that certain variations in the SIRP α protein (Q38H, G48E, R89W, D103V, I106M, G117S, L53V, C55S, C55R, C55G, C55F, C55Y and C55W) could induce various post-translational modifications, including phosphorylations, methylations and carbonylation.

In conclusion, this *in silico* approach constitutes a relevant preliminary basis to understand the potential effects of certain SNPs on the function of SIRP α . These results could serve as a starting point for future experimental investigations aimed at validating their biological impact.

Keywords: molecular modeling, post-translational modifications, single nucleotide polymorphisms (SNPs), SIRP α .

ملخص

في هذه الدراسة، أجرينا تحليلات حاسوبية لتقييم التأثير الوظيفي لبعض تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) على بروتين SIRP α . لقد توقعنا تعديلات ما بعد الترجمة (PTMs) المرتبطة ب (SNPs) التي تم تحديدها على أنها قد تكون ضارة، بالإضافة إلى SNPs المرتبطة ب (PTMs) لقد توقعنا تعديلات ما بعد الترجمة نمذجة الهياكل ثلاثية الأبعاد للبروتينات المتحورة لتصوير التغيرات الهيكلية بشكل أفضل.

ولهذا استخدمنا العديد من أدوات المعلوماتية الحيوية المتخصصة في التنبؤ PTMs مثل GPS6.0 و MusiteDeep و DeepNitro و GPS-PBS و GPS-UBER و GPS-MSP و NetPhos 3.1 و DeepNitro و GPS-SNO 1.0 و GPS-YNO2 و CarSite-II و

تم إجراء النمذجة الجزيئية للبروتينات المتحولة باستخدام برنامجي PROCHECK و ERRAT

، في حين تم إجراء تقييم جودة النماذج بواسطة SWISS-MODEL و Phyre2 .

تشير نتائجنا إلى أن بعض الاختلافات في بروتين SIRP α

(Q38H ، G48E ، R89W ، D103V ، I106M ، G117S ، L53V ، C55S ، C55R ، C55G ، C55F ، C55Y و C55W)

يمكن أن تحفز تعديلات مختلفة بعد الترجمة، بما في ذلك الفسفرة والميثيل والكربونيل وفي الختام يشكل هذا النهج الحاسوبي أساساً أولياً مهماً لفهم التأثيرات المحتملة لبعض SNPs ويمكن أن تكون هذه النتائج بمثابة نقطة انطلاق لتحقيقات تجريبية مستقبلية تهدف إلى التحقق من تأثيرها البيولوجي

الكلمات المفتاحية: تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) ، α SIRP ، النمذجة الجزيئية، تعديلات ما بعد الترجمة