

ANALYSE BIO-INFORMATIQUE DE L'IMPACT DE LA MUTATION C.10269-10275DEL CHEZ UN PATIENT ATTEINT DU SYNDROME DE CHEDIAK HIGASHI

HADJ KHALIFA.k (1), CHOUCHE.S (2), DABBOUBI.R (3), HASSINE.M (2), AMRI.Y(3), BEN MASSOUD.T (3)

(1) Faculté de Pharmacie de Monastir

(2) Service d'Hématologie Clinique - CHU FATTOUMA BOURGUIBA

(3) Laboratoire de biochimie - CHU Bechir Hamza de Beb Saadoun

Introduction

le syndrome de Chediak Higashi c'est une maladie autosomique récessive rare. En 2018, un cas de Chediak Higashi a été diagnostiqué à CHU Fattoouma Bourguiba de Monastir. Une étude moléculaire bien guidée a mis en évidence la mutation **C.10269-10275DEL**. L'objectif de ce travail est d'analyser par étude bio-informatique, l'impact de la mutation détectée sur le fonctionnement de la protéine impliquée dans la physiopathologie de la maladie.

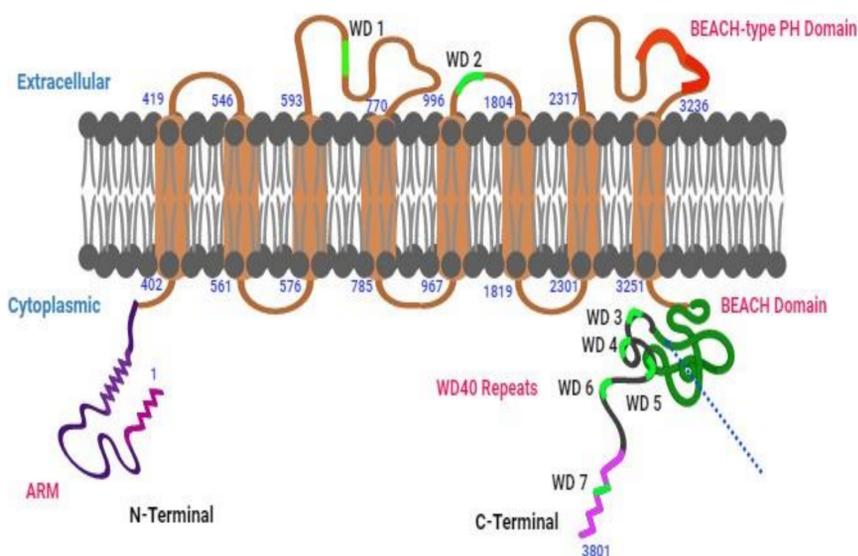
Matériels et méthodes

* Pour la prédiction de la pathogénicité des mutations nous avons utilisé plusieurs outils bio-informatiques de prédiction de la pathogénicité, notamment [PolyPhen-2](#), [SIFT](#) et [Mutation Taster](#).

* pour prédire la structure globale de la protéine LYST et pour obtenir une idée de la localisation de chaque domaine dans la bicouche lipidique du lysosome, on a utilisé le serveur en ligne [Swiss-Modeler](#)

RESULTATS ET DISCUSSIONS

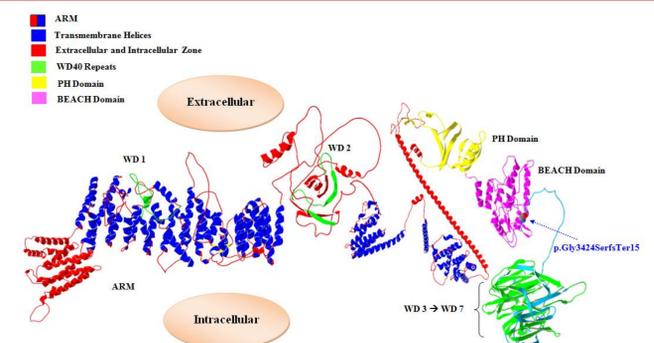
Prédiction de la disposition des domaines de la protéine Lyst par rapport à la bicouche lipidique.



Bien que la structure 3D précise de la protéine LYST puisse ne pas être entièrement résolue, nous pouvons discuter de son architecture générale et des domaines fonctionnels suite à notre analyse in silico en utilisant le serveur [Swiss-Modeler](#)

En effet, la distribution spécifique des domaines au sein d'une protéine de 3801 acides aminés peut varier en fonction des isoformes, de l'épissage alternatif et d'autres facteurs.

Prédiction de la structure 3D par homologie structurale



Le domaine ARM est coloré en rouge et bleu. La couleur rouge indique les hélices transmembranaires, tandis que la couleur bleue indique les parties extra- ou intracellulaires. Les répétitions WD40 sont indiquées en vert. Les deux domaines PH et BEACH sont colorés en jaune et rose, respectivement.

La mutation p.**Gly3424SerfsTer15** rapportée dans cette étude entraîne l'élimination de 362 acides aminés normalement localisés dans la partie cytoplasmique de la protéine. Elle élimine uniquement les 5 répétitions WD40 localisées dans la partie c-terminales. Les restes des autres domaines, ARM, BEACH et PH, sont intacts. La suppression de cette région pourrait perturber les interactions avec d'autres protéines impliquées dans ces processus, ce qui pourrait altérer la fonction lysosomale.

Conclusion

Jusqu'à présent, aucune structure 3D de la protéine LYST n'a été déterminée, que ce soit par rayons X ou par RMN. Pour cette raison, nous avons jugé utile de déterminer cette structure 3D par homologie structurale afin de comprendre la disposition des domaines de cette protéine dans la bicouche lipidique