

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département des sciences de la nature et de la vie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en : Biochimie.
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.
Filière : Sciences biologiques.
Spécialité : Biochimie.

Thème

Etude *in silico* des mutations du gène *POC5* impliquées dans la maladie de la scoliose

Présenté Par :

- 1) Mr. BEKHITE Abdelalim.
- 2) Melle BELKHERRADJ Aridj
- 3) Melle BELKHERRADJ Douaa

Devant le jury composé de :

Dr BENHABIB Ouassila	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Présidente
Dr MEDJAOUI Ikram.	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Dr BRIXI GORMAT Nassima	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrante
Dr MOGHTIT Fatima	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Co-Encadrante

Année Universitaire 2023/2024

Remerciements

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme BRIXI GORMAT Nassima**, maître de conférences classe A à l'Université d'Ain Témouchent Belhadj Bouchaib et **Mme MOGHTIT Fatima Zohra**, maître de conférences classe B à l'Université d'Ain Témouchent Belhadj Bouchaib.*

Nous les remercions pour la qualité de leur encadrement, pour leur patience, leur rigueur et leur disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

*Nous tenons particulièrement à remercier les membres du jury, **Dr BENHABIB Ouassila**, Maître de Conférence Classe A à l'université Belhadj Bouchaib, qui nous a honoré de présider le jury de notre soutenance et **Dr. MEDJAOUI Ikram**, Maître de conférences classe B à l'Université d'Ain Témouchent Belhadj Bouchaib, qui a bien voulu examiner ce manuscrit.*

*Sans oublier de remercier bien sur tout le personnel du **Labo** de la protection civil de leur compréhension et leur conseil durant toute la période de notre stage et spécialement :*

***Mme Bekhite Baya**, **Mme Mezerai Houaria**, **Mr Amira Amine**, **Mr Sid Ali chérif Menawar**.*

N'oublions pas de remercier nos très chers parents, frères et sœurs, nos collègues et amis pour leur contribution, leur soutien, leurs encouragements et leur patience.

Et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes chers parents

Ma Mère

Vous m'avez donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir.

Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je vous porte. J'avoue vraiment que vous êtes pour moi la lumière qui me guide vers le chemin de la réussite. C'est à vous que je dois mon succès.

En ce témoignage, je vous offre ce modeste travail pour vous remercier de vos sacrifices consentis et pour l'affection dont vous m'avez toujours témoignée.

Mon père

L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que Dieu vous préserve et vous procure santé et longue vie.

A Mes frères et Ma sœur

Puisse Dieu vous gardé, éclaire votre route et vous aide à réaliser vos vœux les plus chers.

A mes encadreurs Mme. BRIXI GORMAT Nassima et Mme. MOGHTIT Fatima Zohra pour leur patience et leur compréhension tout au long de ce travail.

A ma meilleure amie SOULAF, pour votre amitié précieuse, vos encouragements et votre soutien indéfectible, je vous souhaite plus de succès.

À tous qui m'aiment.

Aridj

Dédicaces

Je reconnais que mes mots ne sauraient suffire à récompenser vos faveurs;

À ma mère,

Source inépuisable d'amour et d'inspiration, pour son dévouement constant.

À mon père,

Qui m'a appris l'importance du travail acharné, de la persévérance et de l'honnêteté, je suis reconnaissant pour tes conseils avisés et ton soutien sans faille. Je te suis infiniment reconnaissant pour ton soutien indéfectible, ta confiance en moi et ton amour.

À ma précieuse famille, source d'inspiration inestimable.

À toutes les personnes,

Qui ont généreusement partagé leurs connaissances avec moi, qui ont été mentors et mes guides tout au long de mon parcours éducatif.

À mes amis,

Compagnons fidèles pendant des années, pour leur soutien inestimable et les souvenirs précieux.

Ce rapport est le fruit de l'engagement et du soutien inestimable de chacune de ces personnes, et ma gratitude envers elles.

Abdel alim.

Dédicaces

À mon très cher père,

*A l'épaule solide et au cœur généreux, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,
l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

*Ce travail est le cadeau des sacrifices immenses que tu as consentis pour mon éducation et
ma formation, ta sagesse et ton soutien ont été des piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer tout
au long de mon parcours.*

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et de gratitude infinie.

Puisse Dieu, le tout puissant te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur,

*À ma très chère mère, honorable et aimable vous m'avez donné la vie, la tendresse et le
courage pour réussir, tout ce que je peux vous offrir ne pourra jamais exprimer pleinement
l'amour et la reconnaissance que je vous porte. Vous êtes pour moi la lumière qui me guide
vers le chemin de ma réussite.*

*À mes frères, je vous dédie ce travail en reconnaissance de vos encouragements et de votre
soutien tout au long de mes études.*

*À mon binôme, notre collaboration a été un pilier essentiel de ce travail, votre contribution a
été essentielle à notre réussite.*

*À tous ceux qui sont proches de mon cœur et qui m'encouragent et me soutiennent pour
donner le meilleur de moi-même.*

Douaa

Résumé

La scoliose idiopathique, une déformation latérale de la colonne vertébrale, demeure un sujet d'intérêt majeur en médecine. Des recherches récentes se sont penchées sur les mutations de la protéine POC5, impliquées dans cette maladie. POC5 est une protéine centrosomale, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la division cellulaire et de la morphogenèse des tissus.

Récemment, il a été rapporté que les variantes (A446T, A455V, A429V, T413A) du POC5 étaient associées à une susceptibilité de la scoliose idiopathique de l'adolescent avec une surexpression de l'ARNm du *POC5* dans les muscles des patients scoliotiques. De ce fait, l'objectif de notre travail est l'étude *in silico* de l'impact de ces quatre mutations du gène POC5 sur la protéine par l'utilisation de différents logiciels de prédiction : I-Mutant2.0, Polyphen-2, SIFT, Project HOPE.

Les mutations de cette protéine peuvent altérer sa structure et/ou sa fonction, perturbant ainsi les processus biologiques régulant le développement normal de la colonne vertébrale. En effet, notre analyse a mis en évidence un effet déstabilisant de la mutation A446T sur la protéine, en revanche les trois autres mutations A455V, A429V, T413A ont été prédites stabilisante pour POC5. De même, les quatre mutations ont été prédites comme bénignes et tolérantes, ce qui signifie que ces substitutions n'ont pas d'impact sur la fonction protéique, malgré les changements physico-chimiques entre certains acides aminés sauvages et mutés.

Les variations de la protéine POC5 étudiées peuvent être impliquées dans son interaction avec d'autres protéines, ou à l'existence d'allèles modificateurs qui pourraient être impliquées dans l'expression de la maladie de scoliose

Mots clés : protéine POC5, mutation, *in silico*, bio-informatique.

Abstract

Idiopathic scoliosis, a lateral deformity of the spine, remains a major medical concern. Recent research has focused on mutations in the POC5 protein, implicated in this disease. POC5 is a centrosomal protein, which plays an essential role in regulating cell division and tissue morphogenesis.

Recently, it was reported that variants (A446T, A455V, A429V, T413A) of POC5 were associated with SIA susceptibility with overexpression of *POC5* mRNA in the muscles of scoliotic patients. Accordingly, the aim of our work is to study *in silico* the impact of these four mutations in the POC5 gene on the protein, using various prediction software programs: I-Mutant2.0, Polyphen-2, SIFT, Project HOPE.

Mutations in this protein can alter its structure and/or function, thus disrupting the biological processes regulating normal spinal development. Indeed, our analysis revealed a destabilizing effect of the A446T mutation on the protein, while the other three mutations A455V, A429V, T413A were predicted to stabilize POC5. Similarly, all four mutations were predicted to be benign and tolerant, meaning that these substitutions have no impact on protein function, despite physico-chemical changes between some wild-type and mutated amino acids.

Variations in the POC5 protein studied may be involved in its interaction with other proteins, or the existence of modifier alleles that could be involved in the expression of scoliosis disease.

Key words: POC5 protein, mutation, *in silico*, bioinformatic.

ملخص

لا يزال الجنف مجهول السبب، وهو تشوه جانبي في العمود الفقري، مصدر قلق طبي كبير. وقد ركزت الأبحاث الحديثة على الطفرات في بروتين بوك 5. المتورطة في هذا المرض. بروتين بوك 5 هو بروتين مركزي يلعب دورا أساسيا في تنظيم إنقسام الخلايا و تشكل الأنسجة

و مؤخرا تم إبلاغ عن وجود متغيرات في هذا البروتين مرتبطة بقابلية الإصابة بمرض جنف العمود الفقري مع زيادة الحمض النووي الريبي المرسل بوك 5. في عضلات مرضى الجنف. لذلك فإن الهدف من عملنا هو دراسة تأثير هذه الطفرات الأربعة في هذا الجين في السيليكو على البروتين باستخدام برامج تنبؤ المختلفة .

يمكن أن تؤدي الطفرات في هذا البروتين إلى تغيير بنيته أو وظيفته و بالتالي تعطيل العمليات البيولوجية التي تنظم على النمو الطبيعي للعمود الفقري و قد كشف تحليلنا عن تأثير مزعزع للإستقرار لطفرة رقم 446 على البروتين. في حين كان من المتوقع أن تؤدي الطفرات الثلاث الأخرى إلى إستقرار بروتين بوك 5 . و بالمثل كان من المتوقع أن تكون الطفرات الأربع حميدة. مما يعني أن هذه الطفرات لم يكن لها تأثير على وظيفة البروتين. على الرغم من التغيرات الفيزيائية بين بعض الأحماض الأمينية من النوع البري و التحولي

قد تكون إختلافات في بروتين بوك 5 الذي تمت دراستهم متورطة في تفاعله مع بروتينات أخرى أو في وجود آليات معدلة يمكن ان تكون متورطة في التعبير عن مرض الجنف.

الكلمات المفتاحية بروتين، الطفرة، في السيليكو، المعلوماتية الحيوية

Table de matières

Remercîments

Dédicaces

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....	1
Partie 01: Synthèse bibliographique	
I. La maladie de la scoliose.....	3
I.1. Généralités sur la scoliose	3
I.2. Types de scoliose.....	4
I.2.1. La scoliose idiopathique	4
I.2.2. La scoliose congénitale.....	4
I.2.3. La scoliose syndromique	4
I.2.4. La scoliose secondaire	5
I.2.5. La scoliose de Novo "scoliose dégénérative "	5
I.3. Le diagnostic de la scoliose	5
I.3.1. Examen clinique	5
I.3.2. Examen radiologique.....	6
I.4. Physiopathologie de la scoliose.....	7
I.5. Traitement de la scoliose	8
II. La génétique de la scoliose.....	10
II.1. Description du gène POC5.....	12
II.2. Description de la protéine POC5.....	12
II.3. Le role de la protéine POC5	13
II.4. Mutation du gène <i>POC5</i>	14
III. La bio-informatique	16
III.1. Définition de la bio-informatique	16
III.2. Les outils de la bio-informatique	16

Partie 02 : Matériel et Méthodes	19
I. Matériel.....	20
II. Méthodes.....	20
II.1. Prédiction de l'effet de la mutation sur la stabilité de la protéine par le logiciel I-Mutant 2.0.....	20
II.2. Prédiction des effets des mutations par le logiciel Polymorphisme Phenotyping-2 (PolyPhen-2).....	21
II.3. Prédiction de l'effet délétère des mutations exoniques sur la protéine par le logiciel Sorting Intolerant Fromm Tolerant (SIFT).....	23
II.4. Project HOPE (Have (y) Our ProteinExplained).....	24
Partie 03 : Résultats et discussion.....	25
I. Résultats et interprétations.....	26
I.1. Résultat obtenu par le logiciel I-Mutant 2.0.....	26
I.2. Résultats obtenus par le logiciel POLYPHEN-2.....	28
I.3. Comparaison des propriétés physicochimiques entre les résidus normaux et mutés (Project HOPE).....	30
I.4. Résultats obtenus par SIFT.....	33
II. Discussion.....	35
Conclusion	38
Références bibliographique.....	40

Liste des figures

Figure 01 : scoliose idiopathique chez l'adolescent.	3
Figure 02 : la correction de la bascule pelvienne liée à l'inégalité de longueur des membres inférieurs permet la correction de l'attitude scoliotique	4
Figure 03 : le concept de l'angle de Cobb.	7
Figure 04 : étiologie de la scoliose idiopathique de l'adolescent.	8
Figure 05 : localisation du gène sur le chromosome 5 (national Library of médecine). ...	11
Figure 06 : la structure 3D de la protéine POC5.....	11
Figure 07 : le cycle du centrosome.	12
Figure 08 : schéma représentant le rôle de POC5 dans l'assemblage du centriole.	13
Figure 09 : représentation schématique des réseaux en bio-informatiques.	17
Figure 10 : interface du logiciel I-Mutant2.0.....	20
Figure 11 : interface du logiciel Polyphen-2.	21
Figure 12 : interface du logiciel SIFT.....	22
Figure 13 : interface du logiciel Project HOPE.	23
Figure 14 : résultat obtenue par le logiciel I-Mutant 2.0 pour la mutation C.G1336A 25(P.Ala446thr).	25
Figure 15 : résultat obtenue par le logiciel I-Mutant 2.0 pour la mutation C.G1363C (P.Ala455Val).	25
Figure 16 : résultat obtenue par le logiciel I-Mutant 2.0 pour la mutation C.C1286T (P.Ala429Val).	26
Figure 17 : résultat obtenue par le logiciel I-Mutant 2.0 pour la mutation C.A1237G (P.Thr413Ala).	26
Figure 18 : résultat obtenue par le logiciel polyphen-2 pour la mutation C.G1336A (P.Ala446thr).	27

Figure 19 : résultat obtenue par le logiciel polyphen-2 pour la mutation C.G1363C (P.Ala455Val).....	27
Figure 20 : résultat obtenue par le logiciel polyphen-2 pour la mutation C.C1286T (P.Ala429Val).....	28
Figure 21 : résultat obtenue par le logiciel polyphen-2 pour la mutation C.A1237G (P.Thr413Ala).....	28
Figure 22 : Résultat obtenu par le logiciel SIFT pour les mutations : A446T, A455V, A429V, T413A.....	29
Figure 23 : les structures schématiques de l’alanine et thréonine.....	30
Figure 24 : les structures schématiques de l’alanine et valine.....	30
Figure 25 : les structures schématiques de l’alanine et valine.....	31
Figure 26 : les structures schématiques de thréonine et l’alanine.....	32

Liste des tableaux

Tableau 01 : liste des gènes identifiés par analyse de GWAS ou par analyse de liaison chez des individus atteints de SIA.....	9
Tableau 02 : liste des mutations analysées.	19
Tableau 03 : les différentes propriétés physicochimiques correspondant aux couleurs des acides aminés obtenus par SIFT.	29
Tableau 04 : les propriétés physicochimiques de deux acide aminés l’alanine et thréonine.	30
Tableau 05 : les propriétés physicochimiques de deux acide aminés l’alanine et valine. .	31
Tableau 06 : les propriétés physicochimiques de deux acide aminés l’alanine et valine. .	31
Tableau 07 : les propriétés physicochimiques de deux acides aminées thréonines et l’alanine.	33

Liste des abréviations

A : alanine.

AA : acide amine.

ADN : Acide Désoxyribose Nucléique.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

Blast: Basic Local Alignment Search tool.

Da : dalton.

DDG: Delta Delta G

EBI : institut européen de bio-informatique.

hPOC5: humain protéine centriolaire 5.

IRM : l'image par résonance magnétique.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Pb : paire de base.

PDB: protein Data Bank

Polyphen-2: Polymorphism Phenotyping-2.

POC5 : protéine centriolaire 5.

Project HOPE: Have (y) Our Protein Explained.

SCM : scoliose congénitale malformative.

SIA : scoliose idiopathique de l'adolescent.

SIFT: Sorting Intolerant From Tolerant

SVM: Support Vector Machine.

T: threonine.

V: valine.

3D : tridimensionnelle.

Introduction

La scoliose est une déformation de la colonne vertébrale entraînant une torsion du rachis et une déformation du thorax, de l'abdomen et des zones para-vertébrales (proches du rachis). Elle est le plus souvent idiopathique, c'est-à-dire sans cause retrouvée, mais elle peut compliquer des affections invalidantes (neurologiques ou neuromusculaires) risquant d'aggraver le handicap (**Bruandet, 1996**).

Bien que la Scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) ne semble pas être associée à une condition particulière et se présente généralement chez des adolescents par ailleurs en bonne santé, au fil des années, la littérature a montré que la SIA était une condition complexe et multifactorielle. En effet, des facteurs hormonaux, mécaniques et génétiques sont majoritairement impliqués (**Hamad et al., 2007**).

La génétique de la scoliose est complexe et implique probablement l'interaction de plusieurs gènes avec des facteurs environnementaux. Des études de génétique moléculaire ont identifié plusieurs régions du génome qui pourraient être associées à la scoliose.

Chez l'homme, le gène *POC5* est un gène crucial dans la formation du cil primaire, il code pour une protéine centriolaire responsable de la cohésion des microtubules et l'assemblage de la partie distale des centrosomes. Cette protéine intervient aussi dans des mécanismes cellulaires tels que la division et la mobilité cellulaire (**Mathieu, Spataru et al., 2021**).

En effet, il a été découvert récemment, que les cils primaires sont liés à la réduction de la masse osseuse par la désorganisation du réseau de microtubules causée par la réduction de l'ancrage de ces derniers au corps basal (**Zhang et al., 2024**), ce qui pourrait expliquer la faible densité minérale osseuse observée chez les patients atteints de SIA (**Beling et al., 2021**).

En outre, plusieurs mutations faux-sens touchant le gène *POC5* ont été mises en évidence dans une grande famille avec plusieurs membres atteints de scoliose idiopathique. Ces mutations sont localisées dans l'exon 10 du gène *POC5*. De plus, des variantes génétiques de *POC5* ont été trouvées dans un ensemble supplémentaire de familles affectées et chez plusieurs individus dont la scoliose n'avait pas de présence dans leur famille (**Schlosser et al., 2015**).

C'est dans cette optique, que nous nous sommes intéressés à l'étude *in silico* de l'impact de quatre mutations du gène *POC5* sur la protéine par l'utilisation de différents logiciels de prédiction : I-Mutant2.0, Polyphen-2, SIFT, Project HOPE.

Synthèse
bibliographique

I. La maladie de la scoliose

I.1. Généralités sur la scoliose

La scoliose a été définie de manière complète et explicite en 1986 par Dubousset comme une déformation du rachis consistant en un déplacement progressif de vertèbres par rapport à celles adjacentes, dans les 3 plans de l'espace, sans perte de continuité ostéo-ligamentaire, sur tout ou partie du rachis, essentiellement durant la période de croissance **(Figure 01) (Vandergugten et al., 2022)**.

Cette maladie entraîne une gibbosité (déformation du haut du dos en forme de bosse) **(Bruandet, 1996)**.



Figure 1 : scoliose idiopathique chez l'adolescent (Simmonds, 2015).

La prévalence de la scoliose varie d'un pays à un autre ; en Turquie, elle est estimée à 0,47%, en Allemagne 5,2% pour les scolioses idiopathiques. Une autre étude en Corée réalisée sur des enfants évoque une prévalence de 3,3% , **(Kim et al., 2020)**. En Algérie, une étude menée en 2011 au service de réadaptation physique de Tixraïne (centre d'Algérie) a enregistré une prévalence de 2,38% **(El Watan, 2015)**.

La scoliose doit être différenciée de l'attitude scoliotique. Cette dernière correspond essentiellement à une inflexion latérale du rachis dans le plan frontal sans véritable torsion vertébrale et sans déformation asymétrique du tronc ou des zones para-vertébrales dans les trois plans de l'espace (**figure 2**) (**Romano et al., 2012**).

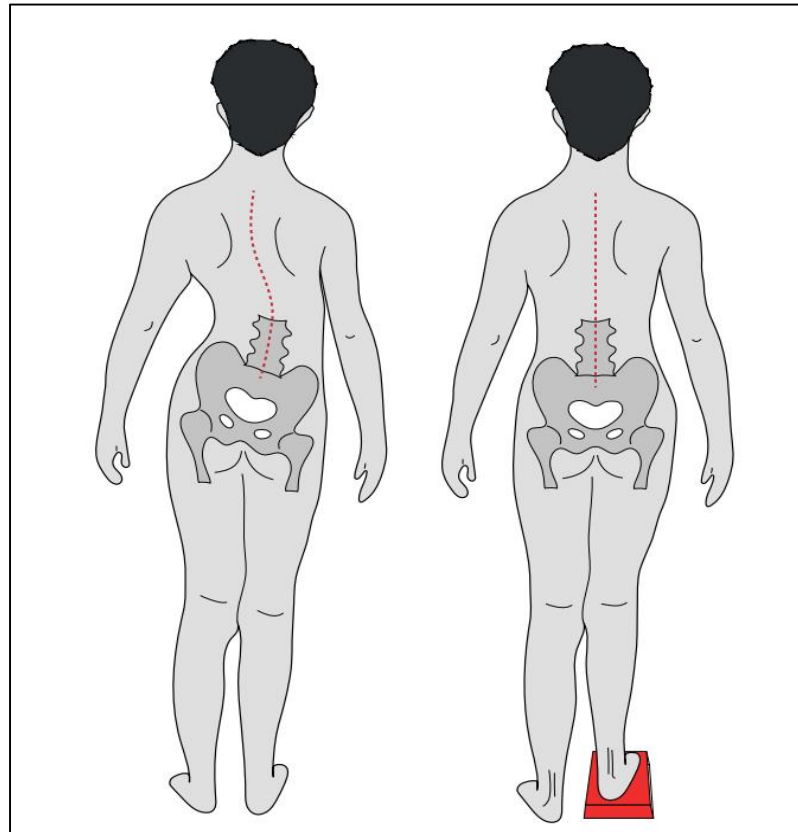


Figure 2 : La normalisation de la bascule pelvienne liée à l'inégalité de longueur des membres inférieurs permet la correction de l'attitude scoliotique (**Vandergugten et al., 2022**).

I.2.Types de scoliose

I.2.1. La scoliose idiopathique

C'est la plus fréquente des scolioses. La scoliose idiopathique est une déformation structurale du rachis, apparaissant et évoluant pendant la période de croissance (l'adolescence), sans relation avec un autre processus pathologique décelable, ce qui la distingue des scolioses dites secondaires, par exemple neurologiques ou malformatives (**Khouri et al., 2004**).

Elle touche les deux sexes (garçons et filles). Cependant, la scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) affecte préférentiellement les filles avec un ratio d'environ 7 filles pour 1 garçon dans le cas de courbures sévères (>40) (**Konieczny et al., 2013**), suggérant un rôle important des hormones pubertaires féminines, dont l'estrogène (**Hägglund et al., 1992**).

Les facteurs génétiques contribuent à environ un tiers au risque de développement de la maladie. Des mutations des gènes ont été impliquées dans certains cas.

La scoliose idiopathique est le plus souvent silencieuse chez l'enfant et l'adolescent, Chez l'adulte, elle peut entraîner des douleurs lombaires, fatigue ou douleur musculaire, asymétrie de l'épaule, une déformation de la cage thoracique, une torsion du tronc et dans les cas graves, la colonne vertébrale peut comprimer les poumons, entraînant des problèmes respiratoires (**Khoury et al., 2004**).

I.2.2. La scoliose congénitale

C'est une déformation de la colonne vertébrale présente à la naissance, par anomalies osseuses, vertèbres en trop ou en moins ou asymétries structurales.

La scoliose congénitale malformative (SCM) est définie comme une déformation de la colonne vertébrale secondaire à une anomalie de développement. Son incidence serait estimée à 0,5-1 pour 1000 naissances (**Bassole et al., 2020**). Ces patients ont un grand risque de progression rapide. Puisque seulement 30 % de la colonne vertébrale est ossifiée à la naissance, il est difficile de diagnostiquer ce genre de malformations en début de vie (**Akbarnia et al., 2015**).

I.2.3. La scoliose syndromique

C'est une forme de scoliose qui se développe à tout âge dans le cadre d'un syndrome. Elle est associée à un trouble neuromusculaire, squelettique ou conjonctif.

C'est une scoliose faisant partie intégrante de la description d'un syndrome. On les appelle aussi scolioses génétiques, car ses syndromes sont le plus souvent d'origine génétique comme la neurofibromatose ou les maladies du tissu conjonctif. (**Ferdinand, 2014**).

I.2.4. La scoliose secondaire

Elle survient suite à une maladie :

- Scoliose neuromusculaire (dystrophie musculaire, la paralysie cérébrale ou la myopathie).
- Scoliose neurofibromatique (une maladie génétique provoquant la croissance de tumeurs nerveuses).
- Scoliose post-traumatique (blessure ou traumatisme du rachis) (**Chateil, 2008**).

I.2.5. La scoliose de novo "scoliose dégénérative"

C'est une forme de scoliose qui survient chez les adultes. Elle apparaît sur un rachis initialement sain et est souvent liée à la dégénérescence de la colonne vertébrale, la perte musculaire, l'ostéoporose et la faiblesse ligamentaire.

L'augmentation rapide de la population âgée a entraîné une augmentation de la prévalence de la scoliose chez l'adulte. La scoliose adulte est divisée en scoliose idiopathique adulte et scoliose dégénérative adulte. Ces deux types de scoliose varient en termes d'âge du patient, de forme de courbure et de symptômes cliniques, ce qui nécessite des indications et des options thérapeutiques différentes (**Cho et al., 2014**).

I.3. Le diagnostic de la scoliose

Le diagnostic de la scoliose est généralement effectué par un professionnel de la santé, comme un médecin, un orthopédiste, repose sur l'examen clinique et l'examen radiologique (**Khouri et al., 2014**).

I.3.1. Examen clinique

Il est constitué de plusieurs étapes :

- L'observation de la posture du patient, et la recherche des informations sur les symptômes.
- Examen de la colonne vertébrale à la recherche de déformations, d'asymétrie au niveau des épaules ou omoplates ou flancs et l'évaluation de l'équilibre du bassin.
- Il faut prendre en compte les symptômes signalés par le patient (la douleur, la raideur ou la fatigue), les antécédents médicaux et familiaux.
- Le médecin quantifie la sévérité de la scoliose par la mesure de l'angle de Cobb : Il est défini comme l'angle formé par une ligne tracée parallèlement au plateau supérieur de la vertèbre la plus inclinée au-dessus du sommet de la courbe et une ligne tracée parallèlement au plateau

inférieur de la vertèbre la plus inclinée au-dessous du sommet de la courbe vertébrale (**figure 3**) (Lee et al., 2018).

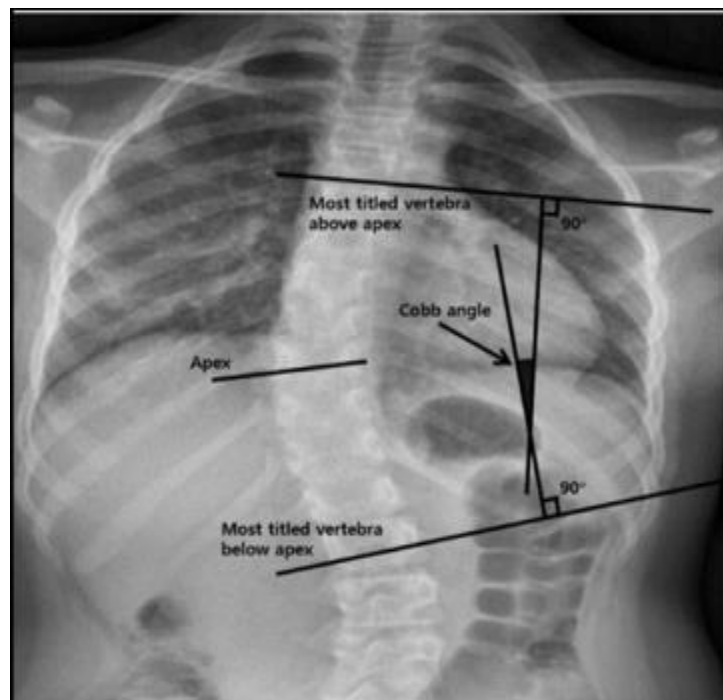


Figure 03 : Le concept de l'angle de Cobb (Lee et al., 2018).

I.3.2.Examen radiologique

L'examen radiologique comprend au minimum deux radiographies du rachis dans son ensemble du crâne aux têtes fémorales : face et profil. Une face couchée peut être utile pour différencier d'une attitude scoliotique et pour apprécier la réductibilité d'une courbure (**Figure 03**) (Lee et al., 2018).

Dans certains cas, d'autres tests d'imagerie tels que l'IRM ou le scanner peuvent être recommandés pour évaluer plus précisément l'état des tissus mous et des vertèbres (Carlier et Mompoin., 2009).

Une fois le diagnostic établi, le professionnel de la santé peut déterminer la meilleure approche pour traiter la scoliose en fonction de la gravité de la courbure, de l'âge du patient et d'autres facteurs.

I.4. Physiopathologie de la scoliose

Plusieurs facteurs (**figure 04**) peuvent contribuer au développement de la scoliose mais sa physiopathologie n'est pas entièrement comprise, elle peut varier en fonction du type de scoliose. On peut citer :

- L'instabilité vertébrale, les vertèbres ne sont pas solidement ancrées les unes aux autres.
- Asymétrie de croissance, des déséquilibres dans la croissance des vertèbres, des côtes ou des muscles peuvent conduire à une déviation du rachis.
- Les anomalies neuromusculaires peuvent contribuer à la scoliose en influençant la posture et la croissance de la colonne vertébrale.
- Les hormones de croissances peuvent être liées au développement de la scoliose.
- Facteurs génétiques : la prédisposition génétique joue un rôle important, et la maladie peut parfois être observée au sein des familles (**Leroux et al., 2002**).
- Bien que les facteurs génétiques soient importants, des facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle tels que les traumatismes, les infections, les anomalies congénitales, le port de charge (cartable lourd) ou une activité sportive à haut niveau (**Khouri et al., 2004**).

En fait, plus l'âge d'apparition de la déformation est précoce, plus le pronostic est sévère. L'enfant est confronté jusqu'à l'adolescence à une évolution inéluctable : « la croissance » (**Weill, 2012**).

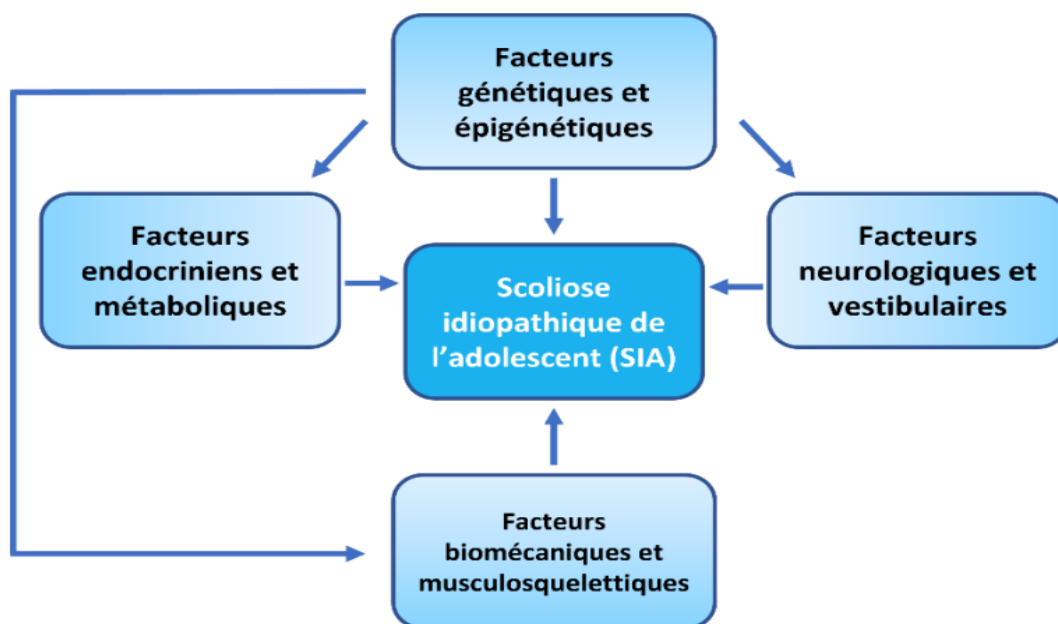


Figure 04 : Étiologie de la scoliose idiopathique de l'adolescent (**De Seze et Cugy., 2012**).

I.5. Traitement de la scoliose

La scoliose est traitée selon le niveau de gravité des déformations. Les patients présentant une courbure scoliotique modérée ($<40^\circ$) ont recours à des traitements de types non chirurgicaux (les corsets), tandis que ceux présentant une courbure scoliotique sévère doivent généralement avoir recours à un type de traitement chirurgical (**Lacroix, 2003**).

Les corsets permettent de ralentir ou de diminuer l'aggravation de la courbure scoliotique dans la majorité des cas, ce qui évite des gestes opératoires invasifs et non dénués de conséquences (**Bruyneel et al., 2008**).

Une courbe contreventée par un corset et qui reste $\leq 45^\circ$ - 50° à la maturité squelettique est considérée comme un succès du traitement, car le corset n'est plus efficace une fois que les patients ont atteint la maturité squelettique (**Dehzangi et al., 2021**).

Le but du traitement chirurgical est d'éviter la poursuite de l'évolution et la survenue des complications spontanées par une arthrodèse, et de corriger l'angulation et donc une partie du préjudice esthétique grâce à un matériel métallique d'ostéosynthèse (**Mallet et al., 2004**).

II. La génétique de la scoliose :

La génétique de la scoliose est complexe et implique probablement l'interaction de plusieurs gènes avec des facteurs environnementaux.

En effet, la scoliose survient dans 40% des cas dans un contexte d'agrégation familiale, évoquant le rôle d'un facteur génétique et plusieurs modes de transmission ont été décrits : récessif, dominant et lié au chromosome X. Cependant, il est important de noter que la scoliose est une maladie complexe polygénique, ce qui signifie qu'elle est influencée par de nombreux gènes différents (**Miller, 2007 ; Mathieu et Spataru et al., 2021**).

Des études de génétique moléculaire ont identifié plusieurs régions du génome qui pourraient être associées à la scoliose. Des recherches ont également identifié des gènes spécifiques qui pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie ; tels que les gènes du tissu conjonctif, les gènes de formation et du métabolisme de l'os, les gènes codant pour différentes hormones, les gènes de puberté et de croissance (**Pialasse., 2015**). A ce propos, des travaux récents ont identifié le gène *POC5* codant pour la protéine centrosomale comme étant liée à la forme familiale de la SIA.

Synthèse bibliographique

Bien que de nombreux gènes aient été étudiés dans le contexte de la scoliose, aucun gène spécifique n'a été identifié comme étant la cause unique de la maladie. Cependant, plusieurs gènes ont été associés à la scoliose (SIA), ces gènes sont énumérés dans le **tableau 1 Mathieu et Spataru et al. , 2021**).

Tableau 1 : Liste des gènes identifiés par analyse de GWAS ou par analyse de liaison chez des individus atteints de SIA (**Mathieu, 2022**).

Symbole du gène	Nom du gène	Symbole du gène	Nom du gène
ACAN	Aggrecan	IL6	interleukin 6
ADGRG6	Adhesion G Protein-Coupled Receptor G6	IL17RC	Interleukin 17 Receptor C
AJAP1	Adherens Junctions Associated Protein 1	KCNJ2	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 2
AKAP2	A-Kinase Anchoring Protein 2	LBX1	ladybird homeobox 1
BCN2	basonuclin-2	LEPR	Leptin receptor
BCL2	BCL2 Apoptosis Regulator	MATN1	Matrillin 1
COMP	cartilage oligomeric matrix protein	MMP3	matrix metalloproteinase-3
CNTNAP2	Contactin Associated Protein 2	MTRN1B	melatonin receptor type 1b
COL11A2	collagen type XI alpha 2 chain	MAPK7	mitogen-activated protein kinase 7
CALM1	calmodulin 1	MAG11	Membrane Associated Guanylate Kinase 1
CDH7	cadherin 7	MEIS1	Meis Homeobox 1
CHL1	Cell Adhesion Molecule L1 Like	MTNR1A	melatonin receptor 1A
C17orf67	chromosome 17 open reading frame 67	NUCKS1	nuclear casein kinase and cyclin dependent kinase substrate 1
DOT1L	disruptor of telomeric silencing 1-like	POC5	POC5 centriolar protein
DSCAM	DS Cell Adhesion Molecule	PAX1 et PAX3	paired box 1
ESR1	estrogen receptor alpha	PITX1	paired like homeodomain 1
ESR2	estrogen receptor beta	SOX9	SRY-Box Transcription Factor 9
EPHA4	EPH Receptor A4	TNIK	TRAF2 And NCK Interacting Kinase
FBN1	fibrillin-1	TPH1	tryptophan hydroxylase 1
FBN2	fibrillin-2	TNFRS11B	tumor necrosis factor receptor superfamily member 11b
FAM101A	regulator of filamin protein A	TGFB1	transforming growth factor beta 1
FGF3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3	TIMP2	TIMP Metallopeptidase Inhibitor 2
GPR126	G-protein coupled receptor 126	TBX6	T-Box Transcription Factor 6
GPED	G protein-coupled estrogen receptor 1	VDR	vitamin D receptor
HSPG2	heparan sulfate proteoglycan 2	VANGL1	VANGL Planar Cell Polarity Protein 1
HOXB7, HOXB8, HOXA13, HOXA10	homeobox genes	ZIC2	zinc finger protein ZIC 2
IGF1	insulin-like growth factor 1		

Il est important de noter que la recherche sur les gènes associés à la scoliose est encore en cours, et de nouveaux gènes et mutations sont régulièrement découvertes à mesure que la technologie et les techniques de séquençage génétique progressent. (**Mathieu, 2022**).

En plus des mutations génétiques, il existe des facteurs épigénétiques, qui peuvent jouer un rôle dans le développement de la scoliose. Ces facteurs modifient l'expression des gènes sans

Synthèse bibliographique

changer la séquence d'ADN et peuvent être influencés par des facteurs environnementaux. (Mathieu, 2022).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude du gène *POC5*. Ce dernier a été identifié comme étant impliqué dans environ 10% des formes familiales de scoliose idiopathique. Cette découverte représente une avancée significative dans la compréhension de la scoliose

II.1. Description du gène *POC5*

Le gène *POC5* (**Protein centriolar 5**) ([MIM# 617880](#)) est situé sur le bras long du chromosome 5 en 5q13 (**figure 05**). Il s'étend sur près de 43 kilo bases répartis en 15 exons et 14 introns. En effet, l'information codante est répartie sur 15 exons dont la transcription et l'épissage donnent naissance à un acide ribonucléique messager (ARNm) de 2185pb soit 5 % du gène initial.

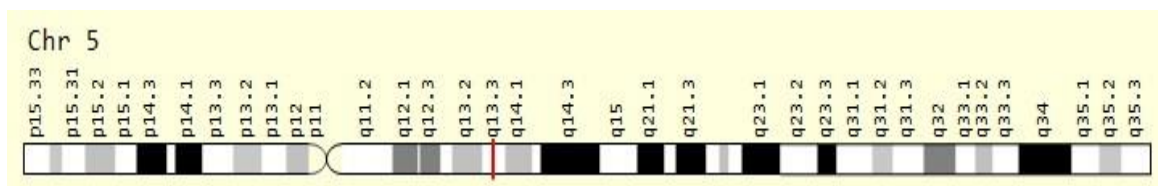


Figure 05: Localisation du gène sur le chromosome 5 (National Library of Medicine,2022)

II.2. Description de la protéine POC5

POC5 est une protéine de liaison à la centrine qui s'accumule dans les pros centrioles après la duplication des centrioles et est nécessaire à l'élongation et à la maturation des pro centrioles (Azimzadeh et al., 2009).

La protéine POC5 est composée de 575 acides aminés avec une masse moléculaire de 63351 Da (**Figure 5**). Cette protéine a une région de bobine enroulée, suivie de 3 répétitions de liaison à la centrine en tandem, d'une deuxième région de bobine enroulée et d'un motif de 21 résidus conservé au cours de l'évolution (**figure 06**) (Azimzadeh et al., 2009).

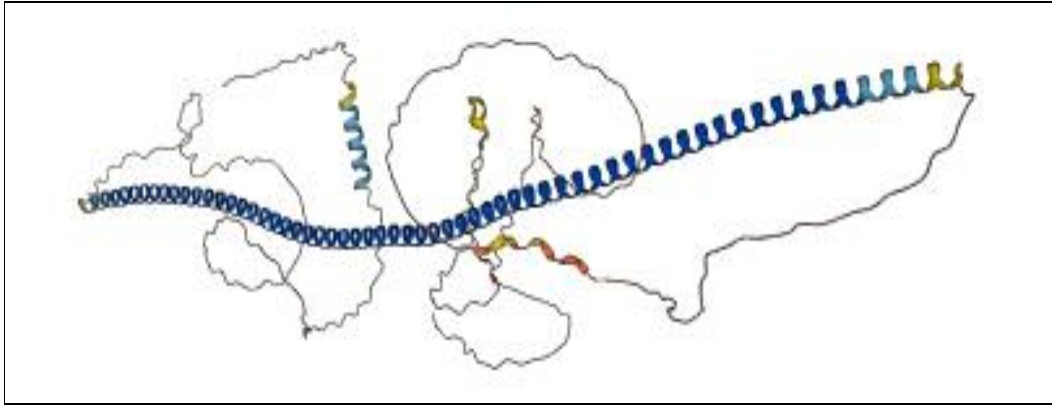


Figure 06 : La structure 3D de la protéine POC5

II.3. Le rôle de la protéine POC5

La protéine POC5 joue un rôle crucial dans la formation du cil primaire **Mathieu et Spataru et al. , 2021**), qui est une organelle non-motile retrouvée à la surface de la totalité des cellules du corps humain à l'exception des cellules sanguines.

Le cil primaire joue un rôle mécano-senseur important tout au long de la vie, dès le développement embryonnaire. Il prend part à de nombreux mécanismes dont la formation et l'homéostasie osseuse et a déjà été mis en cause dans les maladies osseuses.

En réalité, lorsque le cil primaire est défectueux, il est responsable de syndromes complexes regroupés sous le nom de ciliopathie (anomalie du cil consécutive à des variations pathogènes dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans la formation et la fonction du cil), dont un des symptômes est la scoliose (**Hassan et al., 2019 ; Mathieu, Pattern et al., 2021 ; Mc Connachie et al., 2021**). En effet, des études ont montré que les cils primaires sont liés à la réduction de la masse osseuse par la désorganisation du réseau de microtubules causée par la réduction de l'ancrage de ces derniers au corps basal (**Zhang et al., 2020**). Ce qui pourrait expliquer la faible densité minérale osseuse observée chez les patients atteints de SIA (**Pitts et al., 2021**).

La protéine POC5 est également impliquée dans des fonctions cellulaires telles que la polarité, la division et la motilité, et fait partie du cytosquelette cellulaire qui est important pour la dynamique cellulaire (**Azimzadeh et al.,2009 ; Chang et al., 2016**).

Synthèse bibliographique

En effet, POC5 est une protéine centrosomale localisée aux centrioles mère et fille tout au long du cycle cellulaire. Le recrutement du POC5 dans les centrioles se produit tard dans la phase de duplication du cycle cellulaire (phase G2/M) (**figure 07**).

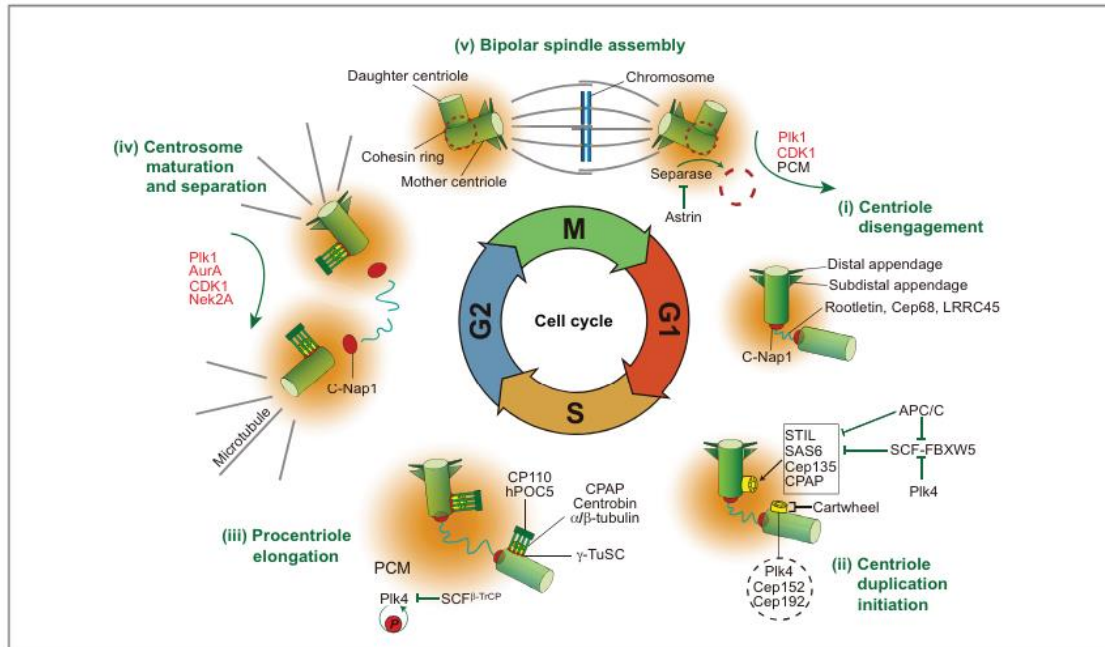


Figure 07 : le cycle du centrosome (Wang *et al.*, 2014).

Dans les cellules humaines, les centrioles présentent une polarité structurale, avec des microtubules triples stables à leur extrémité proximale et des microtubules doubles à leur extrémité distale (Paintrand *et al.*, 1992 ; Rousselet *et al.*, 2001). En outre, les centrioles matures portent deux séries d'appendices à leur extrémité distale, qui seraient nécessaires à l'ancrage des microtubules au centriole et à l'arrimage des centrioles à la membrane plasmique au cours de la ciliogenèse (Piel *et al.*, 2000) ; (Ishikawa *et al.*, 2005).

Le hPOC5 s'est avéré essentiel pour l'assemblage des centrioles de pleine longueur et pour la prolifération cellulaire. Il a été constaté que l'hPOC5 soluble était phosphorylé pendant la mitose, mais que la fraction de l'hPOC5 associée au centriole était hyper phosphorylée par rapport à l'hPOC5 soluble, ce qui suggère que le recrutement de hPOC5 au centriole pourrait dépendre de la phosphorylation (Figure 8) (Azimzadeh *et al.*, 2009) (Wang *et al.*, 2014).

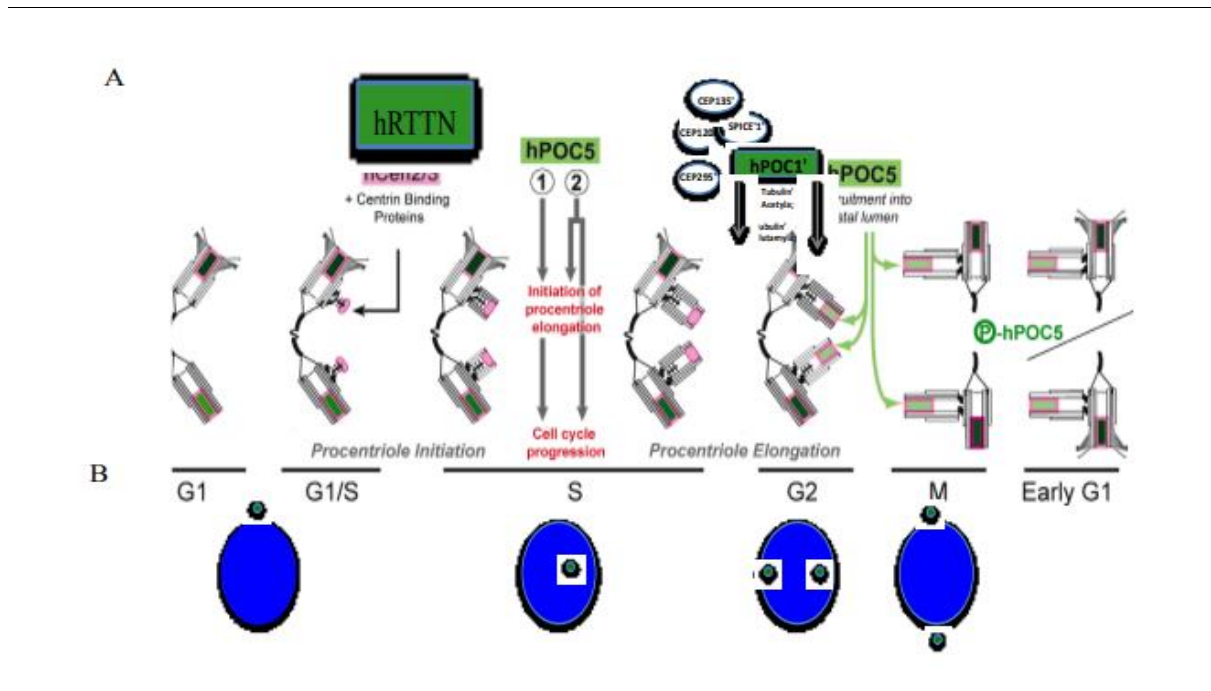


Figure 08 : Schéma représentant le rôle de *POC5* dans l'assemblage du centriole (Hassan, 2018).

En outre, la protéine POC5 a été identifiée comme interagissant avec POC1B, FAM161A et centrine-2 pour construire un échafaudage interne avec un assemblage hélicoïdal, qui fournit la flexibilité structurelle et la force pour maintenir la cohésion des microtubules et des cellules ciliaires (Le Guennec et al., 2020).

II.3. Mutation du gène *POC5*

L'hétérogénéité phénotypique de la scoliose est le reflet de la grande variabilité d'anomalies génétiques responsables de cette pathologie. Ces anomalies se trouvent dispersées dans l'ensemble de la région génomique de plusieurs gènes.

Il a été rapporté dans une étude, une mutation faux-sens dans le gène *POC5* dans une grande famille avec plusieurs membres atteints de scoliose idiopathique. De plus, des variantes génétiques du *POC5* (A446T, A455V, A429V) ont été trouvées dans un ensemble supplémentaire de familles affectées et chez plusieurs individus dont la scoliose n'avait pas de présence dans leur famille. Le variant c.G1363C (p.(A455V)) a été identifié dans une famille de la même cohorte et le variant c.C1286T (p.(A429V)) a été retrouvé uniquement dans des cas sporadiques de SI (Schlosser et al., 2015 ; Patten et al., 2015).

Aussi, l'implication du *POC5* dans la SIA a été validée dans une étude cas-témoins. Cette étude a rapporté que les variantes courantes (A446T, A455V, A429V, T413A) du *POC5* étaient associées à une susceptibilité de la SIA et ont mis en évidence une surexpression de l'ARNm du *POC5* dans les muscles des patients scoliotiques par rapport aux témoins (**Hassan et al., 2019**).

En outre, lorsque le gène *POC5* muté est exprimé chez un poisson zèbre, ce dernier développe une scoliose, tandis que l'expression du gène humain non muté permet un développement normal des animaux. Cette découverte représente une avancée majeure vers la compréhension et le traitement de la scoliose (**Patten et al., 2015**).

D'autres études ont pu mettre en évidence qu'une altération du gène *POC5* entraîne une rétraction du cil primaire ainsi qu'un défaut dans le cycle cellulaire, en effet, les cellules porteuses de la mutation p. (A429V) demeureraient « bloquées » en phase S. Il a été montré aussi que la protéine mutante perd une grande partie de ses partenaires protéiques en comparaison à la protéine *POC5* sauvage (**Hassan et al., 2019**). En effet, elle ne peut alors plus interagir avec ses partenaires et se localise dans le noyau cellulaire, la taille du cil ainsi que la progression dans le cycle cellulaire sont alors altérées (**Mathieu et al., 2021**).

A côté des facteurs génétiques, Les facteurs épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN, la modification des histones, les longs ARNs non codant (LncRNA) et les micro-ARNs jouent un rôle important dans la régulation de la transcription de gènes codant pour des protéines impliquées dans de nombreuses voies de signalisation comme l'homéostasie osseuse, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, des ostéoclastes et des cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle épinière (**Perez-Machado et al., 2020**).

III. La bio-informatique

III.1. Définition

Comme le décrit Jean-Michel Claverie : "La bio-informatique est constituée par l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'interprétation de l'information génétique (séquences) et structurale (repliement 3-D). C'est le décryptage de la "bio information" (**Claverie et Notredame, 2007**).

La bio-informatique est donc définie comme l'utilisation de bases de données et d'algorithmes informatiques pour analyser les gènes, les protéines, et la collection complète d'ADN d'un organisme vivant (le génome).

En fait, c'est l'approche « *in silico* » de la biologie qui consiste en une analyse informatisée des données biologiques en utilisant un ensemble de moyens : acquisition et organisation des données biologiques, conception des logiciels pour l'analyse, la comparaison et la modélisation des données, et enfin l'analyse des résultats produits par les logiciels (**Amara Korba, 2020**).

III.2. Les outils de la bio-informatique

Le domaine de la bio-informatique s'appuie fortement sur internet pour accéder aux données de séquence, aux logiciels utiles pour analyser les données moléculaires et pour intégrer différents types de ressources et d'informations relatives à la biologie.

Parmi les bases de données qui servent de référentiels pour les données sur l'ADN et les protéines, nous citons : NCBI (centre national d'information sur la biotechnologie) ; EBI (institut européen de bio-informatique) ; Ensemble (navigateur pour l'étude de dizaines de génomes) ; Protéine Data Bank (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) ; etc. (**Jamet, 2006**)

Les outils bio-informatiques permettent d'aligner un très grand nombre de séquences entre elles grâce avec des programmes comme FASTA ou BLAST (Basic local Alignment Search Tool) (**Ng et Henikoff, 2003**). Ces algorithmes d'alignement recherchent dans des paires de séquences des régions isolées qui ont un haut degré de similitude. Ce logiciel est une matrice de similarité pour calculer des scores d'alignement trouvé. Ce score est utilisé pour évaluer statistiquement la pertinence de l'alignement.

Ces outils disponibles sont très nombreux allant de la prédiction de gènes à partir d'une séquence quelconque à l'identification de motifs particuliers (sites de fixation de protéines, etc.) ou à la prédiction du caractère pathogène d'une mutation faux-sens.

Les mutations faux-sens représentent plus de la moitié des mutations pathogènes décrites dans les maladies génétiques humaines et plus de la moitié des variations de séquence non-pathogènes. Leur interprétation est souvent délicate ce qui a conduit à la création d'outils de

Synthèse bibliographique

prédiction dont les principaux sont SIFT (Craig Venter Institute), Polyphen-2 (Harvard University) et UMD-Prédiction (INSERM)

Les conséquences des mutations faux-sens ou des délétions/insertions en phase (y compris les anomalies de l'épissage) sont moins certaines. Ces mutations sont responsables d'un changement de la séquence protéique et peuvent notamment affecter la stabilité, l'adressage intracellulaire, la maturation de la protéine, les sites importants pour l'activité enzymatique ou encore les interactions fonctionnelles avec des ligands et d'autres protéines (Lecoquière, 2018).

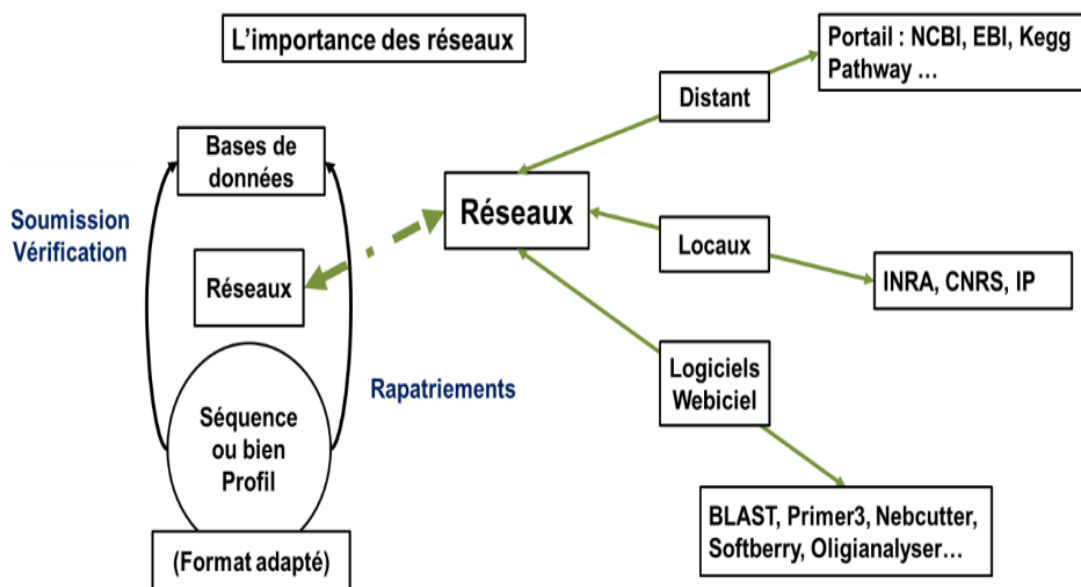


Figure 09: Représentation schématique des réseaux en bio-informatique (Amara Korba, 2020)

Matériel et Méthodes

I. Matériel :

Les mutations du Protein centriolar 5 *POC5* sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de la scoliose. Dans la présente étude nous nous sommes intéressés à quatre (04) mutations du gène *POC5* identifiées préalablement (**Patten et al., 2015**). Elles sont résumées dans le **tableau 2**.

Tableau 2: Liste des mutations analysées

Exon/ Intron	Types de mutation	DNAc	Protéine
Exon 10	faux –sens	c.G1336A	p.(Ala446Thr)
	faux –sens	c.G1363C	p.(Ala455Val)
	faux –sens	c.C1286T	p.(Ala429Val)
	faux –sens	c.A1237G	p.(Thr413Ala)

II. Méthodes :

Les variations au niveau des gènes conduisent le plus souvent à un dysfonctionnement des protéines synthétisées, conduisant à l'apparition de plusieurs pathologies.

Ces variations peuvent se produire aussi bien au niveau des régions géniques codantes (exons), qu'au niveau des introns, et de ce fait avoir un effet sur la structure et/ou la fonction de la protéine. Cela explique, la diversité des logiciels destinés à prédire les différents effets délétères des mutations.

Dans ce travail, les effets délétères des mutations A446T, A455V, A229V, T413A ont été explorées à l'aide de quatre logiciels de bio-informatique : SIFT, PolyPhen-2, I-Mutation et Project HOPE.

II.1. Prédiction de l'effet de la mutation sur la stabilité de la protéine par le logiciel I-Mutant 2.0

L'effet stabilisant ou déstabilisant des mutations faux- sens a été évalué en utilisant le logiciel I-Mutant 2.0 (<https://folding.biofold.org/i-mutant/i-mutant2.0.html>). Ce logiciel est basé sur une approche de type Support Vector Machine (SVM) qui estime la différence

d'énergie libre (Delta G ; DDG) entre la protéine sauvage et mutée. La prédiction se base sur la structure tertiaire ou de la séquence de la protéine (Capriotti *et al.*, 2005).

Une valeur positive (DDG>0) implique une augmentation de la stabilité des protéines, tandis qu'une valeur négative (DDG<0) suggère une mutation déstabilisante pour la structure de la protéine (figure 10).

Figure 10 : Interface du logiciel I-Mutant2.0

II.2. Prédiction des effets des mutations par le logiciel Polymorphisme Phenotyping-2 (PolyPhen-2)

PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>) est un outil automatique de prédiction de l'impact possible d'une substitution d'acide aminé sur la structure et la fonction d'une protéine humaine (Shamil *et al.*, 2001) (figure 11).

Cette prédiction est basée sur un certain nombre de caractéristiques comprenant la séquence, les informations phylogénétiques et structurales caractérisant la substitution. Cette dernière peut se produire au niveau d'un site spécifique, par exemple actif ou de liaison, ou dans une région non globulaire, par exemple transmembranaire.

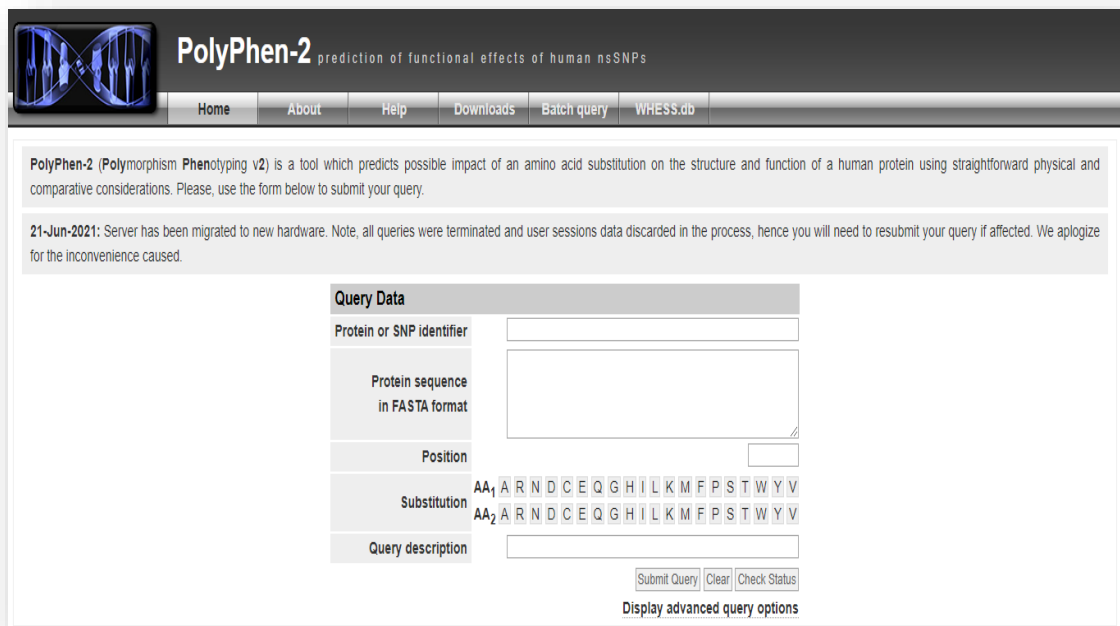
PolyPhen-2 se base sur trois types d'informations issues des banques de donnée (Shamil *et al.*, 2001 ; Attwooll *et al.*, 2004).

Matériel et méthodes

- Les informations pour les substitutions connues à une position donnée, contenant les annotations de séquences,
- L'alignement multiple,
- Les informations structurales provenant de banque de données de structure PDB.

Les substitutions sont classées en trois niveaux :

- Probablement délétères (probably damaging) : La substitution devrait altérer la fonction et/ou la structure (> 2.0).
- Potentiellement délétères (possibly damaging) : La substitution pourrait altérer la fonction et/ou la structure (1.500-1.999).
- Bénigne (benign) : La substitution n'a pas d'effet sur la fonction et sur la structure de la protéine (0-0.999).



The image shows the PolyPhen-2 web interface. At the top, there is a logo of a DNA double helix and the text "PolyPhen-2 prediction of functional effects of human nsSNPs". Below the logo is a navigation menu with links: Home, About, Help, Downloads, Batch query, and WHESS.cb. The main content area contains a description of the tool: "PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2) is a tool which predicts possible impact of an amino acid substitution on the structure and function of a human protein using straightforward physical and comparative considerations. Please, use the form below to submit your query." A notice dated 21-Jun-2021 states: "Server has been migrated to new hardware. Note, all queries were terminated and user sessions data discarded in the process, hence you will need to resubmit your query if affected. We apologize for the inconvenience caused." The "Query Data" form includes fields for "Protein or SNP identifier", "Protein sequence in FASTA format", "Position", "Substitution" (with two rows of amino acid options: AA₁ A R N D C E Q G H I L K M F P S T W Y V and AA₂ A R N D C E Q G H I L K M F P S T W Y V), and "Query description". At the bottom of the form are buttons for "Submit Query", "Clear", and "Check Status", along with a link to "Display advanced query options".

Figure 11 : Interface du logiciel Poly Phen-2

II.3. Prédiction de l'effet délétère des mutations exoniques sur la protéine par le logiciel Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)

SIFT est un logiciel gratuit, accessible sur le lien : <http://sift.jcvi.org/>. Il s'appuie sur l'homologie de séquences (**figure 12**), qui recherche de manière directe la présence de la substitution nucléotidique parmi les séquences homologues (**Ng et Henikoff, 2003**).

Ce logiciel trie la substitution d'un acide aminé dit intolérant par rapport au tolérant et prédit l'effet phénotypique de cette substitution sur l'activité de la protéine (**Pauline, 2003**).

SIFT prend une séquence de requête et utilise plusieurs informations d'alignement pour prédire les substitutions tolérées et nuisibles pour chaque position de la séquence de requête.

C'est une procédure en plusieurs étapes qui :

- Recherche des séquences similaires,
- Choisit des séquences étroitement liées qui peuvent partager une fonction similaire à la séquence de requête,
- Obtient l'alignement de ces séquences choisies,
- Calcul des probabilités normalisées pour toutes les substitutions possibles de l'alignement.

Les positions avec des probabilités normalisées inférieures à 0,05 devraient être délétères, celles supérieures ou égales à 0,05 devraient être tolérées (**Poch.Olivier.M, 2012**).

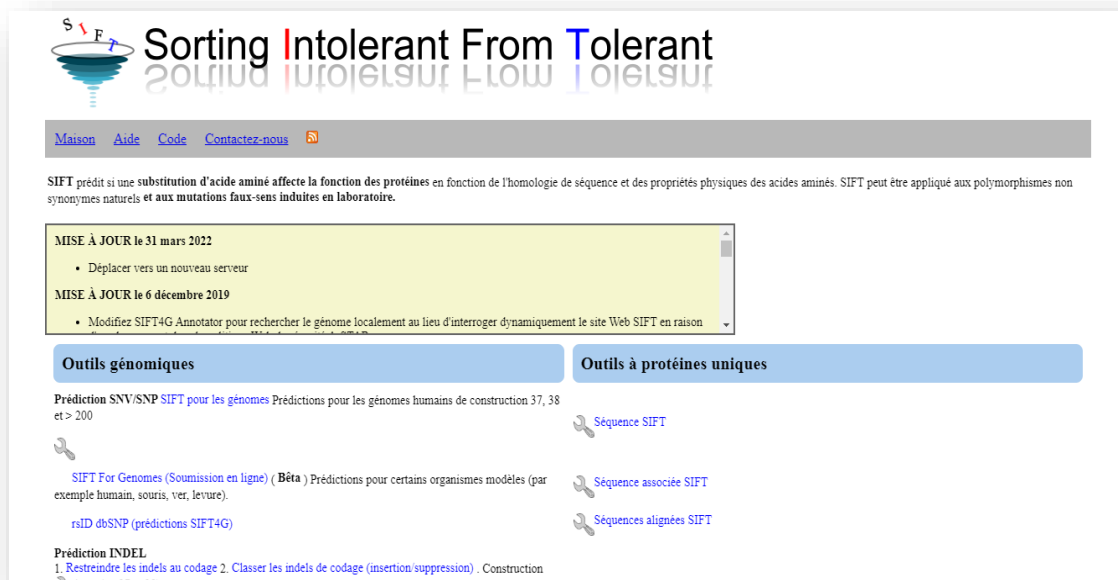


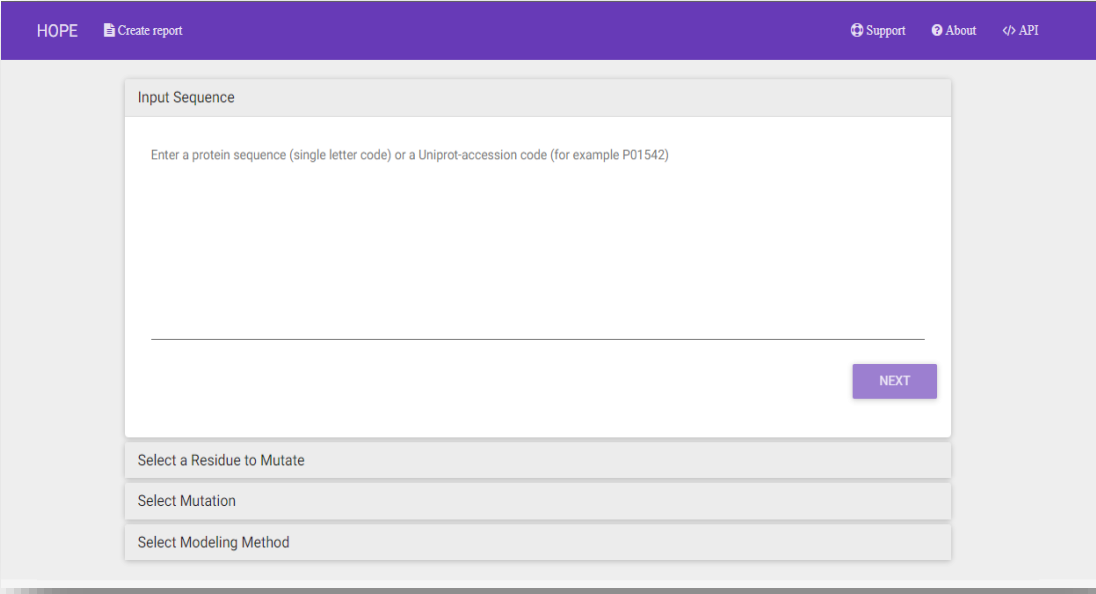
Figure 12: Interface du logiciel SIFT.

II.4. Project HOPE (Have (y) Our Protein Explained)

Project HOPE est un programme gratuit accessible via le lien : <https://www.cmbi.umcn.nl/hope/input/>

Le serveur permet de soumettre une séquence protéique et la mutation. Le projet HOPE collectera et combinera ensuite les informations disponibles à partir d'une série de serveurs Web et de bases de données UniProt (<http://www.uniprot.org/>) et produira un rapport de mutation complet avec des résultats, des chiffres et des animations.

Le système HOPE utilise toutes les informations collectées, combinant les propriétés connues des acides aminés de type sauvage et mutant, telles que la taille, la charge et l'hydrophobicité, pour prédire l'effet des mutations sur la structure et la fonction des protéines (**Elshaikh et al., 2016**).



The screenshot displays the Project HOPE web interface. At the top, there is a purple navigation bar with the text 'HOPE' and 'Create report' on the left, and 'Support', 'About', and 'API' on the right. The main content area is white and contains a form with the following elements:

- Input Sequence:** A text input field with the placeholder text 'Enter a protein sequence (single letter code) or a Uniprot-accession code (for example P01542)'. A purple 'NEXT' button is located to the right of the input field.
- Select a Residue to Mutate:** A dropdown menu.
- Select Mutation:** A dropdown menu.
- Select Modeling Method:** A dropdown menu.

Figure 13: Interface du logiciel Project Hope

Résultats et discussion

I- Résultats

I.1. Résultat obtenu par le logiciel I-Mutant 2.0

L'analyse des effets des mutations faux-sens sur la stabilité de la protéine POC5 a été prédite par le logiciel I-Mutant 2.0. Les résultats obtenus par ce logiciel sont représentés sur les figures 14-15-16-17.

```
*****
**                                     **
**                               I-Mutant v2.0                               **
**       Predictor of Protein Stability Changes upon Mutations               **
**                                     **
*****

SEQ File: fileseq.txt

Position  WT  NEW  Stability  RI   pH   T
         413  T   A    Increase  2   7.0  25

WT: Aminoacid in Wild-Type Protein
NEW: New Aminoacid after Mutation
RI: Reliability Index
T: Temperature in Celsius degrees
pH: -log[H+]

*****
*
* Capriotti E, Fariselli P and Casadio R (2005). I-Mutant2.0: predicting
* stability changes upon mutation from the protein sequence or structure.
* Nucl. Acids Res. 33: W306-W310.
* http://gpcr.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant2.0/I-Mutant2.0.cgi
*
*****
```

Figure 14 : Résultat obtenu par le logiciel I-Mutant 2.0 pour la mutation c.A1237G (p.Thr413Ala).

```
*****
**                                     **
**                               I-Mutant v2.0                               **
**       Predictor of Protein Stability Changes upon Mutations               **
**                                     **
*****

SEQ File: fileseq.txt

Position  WT  NEW  Stability  RI   pH   T
         429  A   V    Increase  2   7.0  25

WT: Aminoacid in Wild-Type Protein
NEW: New Aminoacid after Mutation
RI: Reliability Index
T: Temperature in Celsius degrees
pH: -log[H+]

*****
*
* Capriotti E, Fariselli P and Casadio R (2005). I-Mutant2.0: predicting
* stability changes upon mutation from the protein sequence or structure.
* Nucl. Acids Res. 33: W306-W310.
* http://gpcr.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant2.0/I-Mutant2.0.cgi
*
*****
```

Figure 15 : Résultat obtenu par le logiciel I-Mutant 2.0 pour la mutation c.C1286T (p. Ala429Val)

Résultats et discussion

I.2. Résultats obtenus par le logiciel POLYPHEN-2 :

Le logiciel Polyphen-2 nous a permis d'avoir une prédiction de l'impact des mutations c.G1336A, c.G1363C, c.C1286T, c.A1237G sur la protéine POC5. Le résultat obtenu est présenté dans les Figures (18, 19, 20, 21).

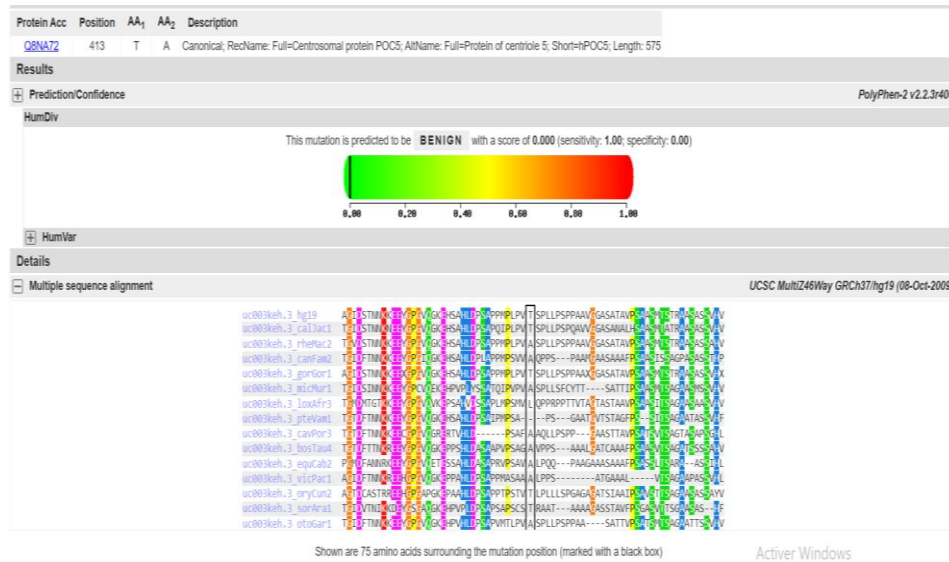


Figure 18: Résultat obtenu par le logiciel PolyPhen-2 pour la mutation c.A1237G (p.T413A).

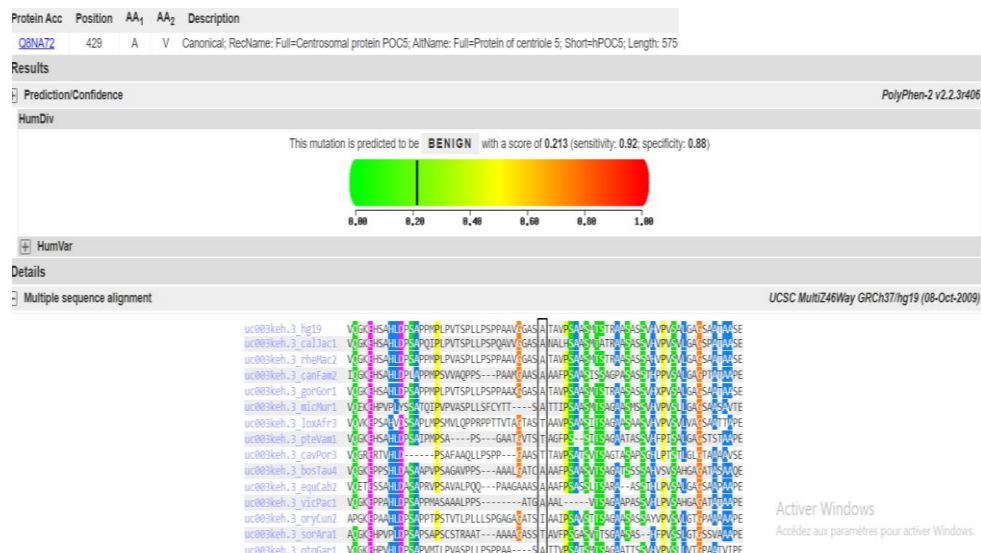


Figure 19: Résultat obtenu par le logiciel PolyPhen-2 pour la mutation c.G1286T (p.A429V).

Résultats et discussion

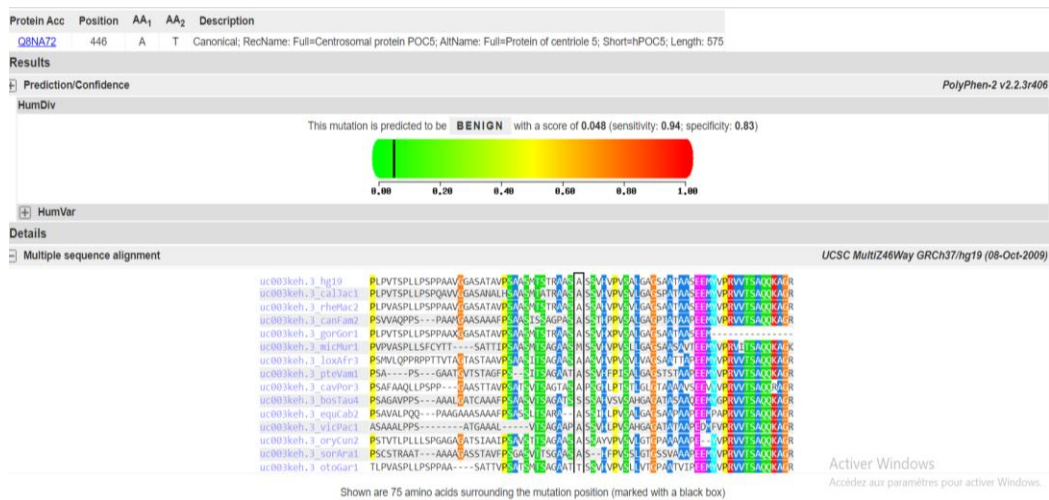


Figure 20 : Résultat obtenu par le logiciel PolyPhen-2 pour la mutation c.G1336A (p.A446T).



Figure 21: Résultat obtenu par le logiciel PolyPhen-2 pour la mutation c.G1363C (p.A455V).

Nos résultats montrent que les quatre mutations exoniques prédites par le logiciel PolyPhen-2 sont bénignes, cela indique que les substitutions n'ont pas d'effet sur la fonction et sur la structure de la protéine POC5. Ce logiciel a permis également d'obtenir le résultat d'alignement multiple par comparaison de la protéine POC5 avec toutes les espèces enregistrées sur UniProt, ce qui nous a permis de confirmer que la mutation ne siège pas dans une région conservée entre plusieurs espèces.

I.3 Comparaison des propriétés physicochimiques entre les résidus normaux et mutés (Project HOPE)

Chaque acide aminé (a.a) a une taille, une charge et une valeur d'hydrophobicité qui lui sont propres. Le résidu original de type sauvage et le résidu mutant nouvellement introduit présentent souvent des différences au niveau de ces propriétés.

➤ La mutation c.A1237G (p.T413A)

La figure ci-dessous montre les structures schématiques de l'acide aminé sauvage (à gauche) et mutant (à droite). Le squelette, qui est le même pour chaque acide aminé, est coloré en rouge. La chaîne latérale, unique pour chaque acide aminé, est colorée en noir.

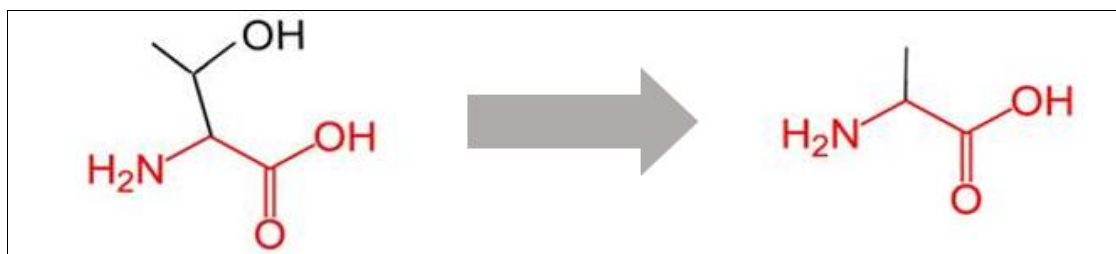


Figure 22 : Les structures schématiques de la thréonine et de l'alanine.
(Venselaar *et al.*, 2010).

Les propriétés physico-chimiques des acides aminés représentées dans le **tableau 03** montrent que l'acide aminé de type sauvage c'est-à-dire la thréonine et l'acide aminé mutant (l'alanine) diffèrent par leur taille. En effet, l'alanine est plus petite que la thréonine, ce qui peut entraîner une perte d'interactions.

De même, l'hydrophobicité du résidu sauvage et du résidu mutant diffère. Elle est plus élevée chez l'alanine. En effet, c'est la mutation qui introduit un résidu plus hydrophobe à cette position. Cela peut entraîner la perte de liaisons hydrogène et/ou perturber le repliement correct de la protéine.

Tableau 03 : les propriétés physico-chimiques des deux acides aminés la thréonine et l'alanine.

Résidus	Taille	Charge	Hydrophobicité	Polarité
Thréonine	119Da	Négative	-0,05	Polaire
Alanine	89Da	Neutre	0,62	Non polaire

Résultats et discussion

➤ La mutation c.C1286T (p.A429V)

La figure ci-dessous montre les structures schématiques de l'alanine (a.a sauvage) à gauche et la valine à droite (a.a mutant) et mutant.

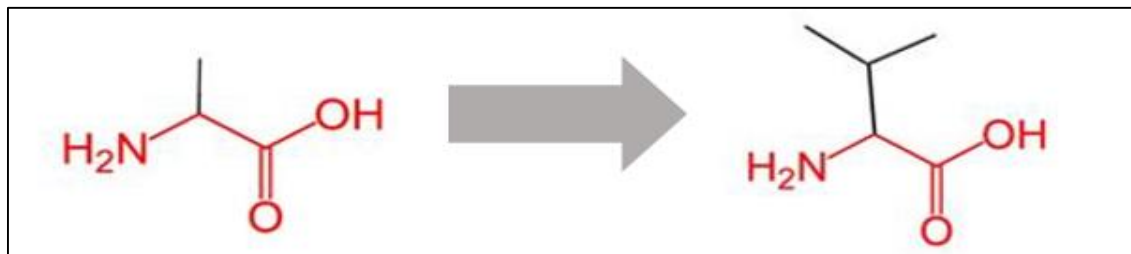


Figure 23 : Les structures schématiques de l'alanine et de la valine.

Le tableau 06 montre que le résidu mutant (valine) est plus grand que le résidu de type sauvage (alanine). Le résidu mutant est plus hydrophobe que le résidu de type sauvage.

Tableau 04: Les propriétés physicochimiques de l'alanine et de la valine.

Résidus	Taille	Charge	Hydrophobicité	Polarité
Alanine	89Da	Neutre	0,62	Non Polaire
Valine	117Da	Positive	1,08	Non polaire

➤ La mutation c.G1336A (p.A446T)

La mutation c.1336G>A résulte du remplacement de l'alanine en position 446 par la thréonine (A446T). Les structures de ces deux a.a sont illustrées dans la figure 23 ; alors que les propriétés physicochimiques de chaque résidu sont résumées dans le tableau 04.

La figure ci-dessous montre les structures schématiques de l'acide aminé alanine (à gauche) et mutant la thréonine (à droite) contrairement à la première mutation en position 413 avec la thréonine comme a.a sauvage et l'alanine mutant.

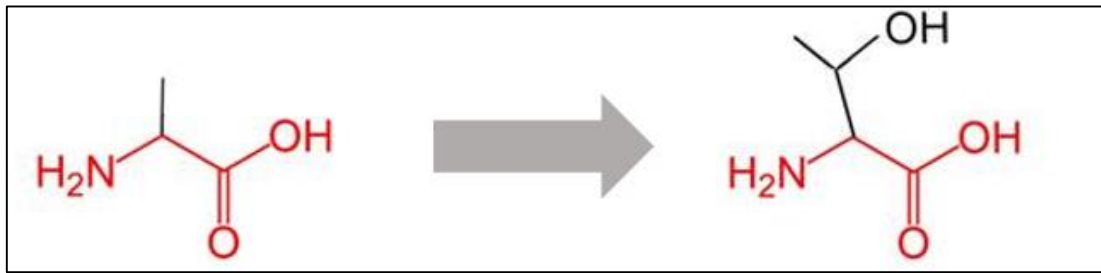


Figure 24: Les structures schématiques de l'alanine et thréonine.

Tableau 05: Les propriétés physicochimiques des deux aa l'alanine et thréonine

Résidus	Taille	Charge	Hydrophobicité	Polarité
Alanine	89Da	Neutre	0,62	Non polaire
Thréonine	119Da	Négative	-0,05	Polaire

Le résidu mutant (Thréonine) est plus grand que le résidu de type sauvage (L'alanine). Le résidu mutant est plus hydrophobe que le résidu de type sauvage.

➤ **La mutation c.G1363C (p.A455V)**

La figure ci-dessous montre les structures schématiques de l'acide aminé original (à gauche) et mutant (à droite). Le squelette, qui est le même pour chaque acide aminé, est coloré en rouge. La chaîne latérale, unique pour chaque acide aminé, est colorée en noir. Tandis que les propriétés physicochimiques de chaque résidu sont résumées dans le tableau 05.

Le résidu mutant (valine) est plus grand que le résidu de type sauvage (alanine). Le résidu mutant est plus hydrophobe que le résidu de type sauvage.

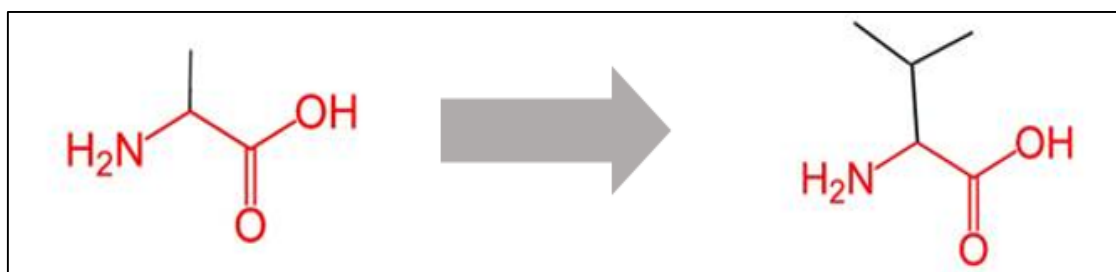


Figure 25: Les structures schématiques de l'alanine et valine.

Tableau 06: Les propriétés physicochimiques de deux a.a l'alanine et valine

Résidus	Taille	Charge	Hydrophobicité	Polarité
Alanine	89Da	Neutre	0,62	Non Polaire
Valine	117Da	Positive	1,08	Non polaire

I.4. Résultats obtenus par SIFT :

Le résultat obtenu par le logiciel SIFT est représenté dans la **figure 26**. Ce résultat est présenté sous forme de deux colonnes. La colonne de gauche regroupe les acides aminés qui sont prédits intolérants pour une position donnée. A l'inverse, celle de droite regroupe les acides aminés qui sont prédits tolérants. Les acides aminés sont colorés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques (**tableau 07**).

	w	410L	0.75	wcmhpfyqndrgivekLtSa
		411P	0.75	hmfycinrqldkvtPegsA
ywvtsrqpnmlkihgfedca		412V	0.75	V
	w	413T	0.75	cmfhyilqrgdnvkeasPT
		414S	1.00	wchmyfpqrdnigekVLTaS
		415P	1.00	wcmfhyPginldQrtsVkea
	wch	416L	1.00	dgpnyqrekfmsaivTL
dcgnehkprsqwt	w	417L	1.00	aymviFL
		418P	1.00	cmfyihvlingtsrdakQeP
wmfciyly	wh	419S	1.00	hprqekagdtNS
	wf	420P	1.00	mfyiclrqndvketPsGA
	wfmhcy	421P	1.00	iqrlndngekvasTP
	w	422A	1.00	hdgnrcqypeksfmatAilV
	whyfmc	423A	1.00	rqdnnpilkegvstA
	w	424V	1.00	mfcynriqdp1kegtVSA
		425G	1.00	mfcyihlvqrpekdnstAG
		426G	1.00	wcmpdiqnGretVHksf1ay
	whyfmc	427A	1.00	rqdnnpilkegvstA
ywvtrqpnmlkihgfedca		428S	1.00	S
		429A	1.00	vkeptgSA
ywvtsrqpnmlkihgfedca		430T	1.00	T
	w	431A	1.00	cfmyhiplnvrgtdskQeA
		432V	1.00	cwdpmeqkngrstIHaVfly
	wcfmy	433P	1.00	ihlvrgntsqkadPE
	w	434S	1.00	wchmyppqdrngiekvtLSa
		435A	1.00	cfmyhiplgvnrDQskTeA
	whyfmicrlqnd	436A	1.00	vkeptgSA
	whfymiclr	437S	1.00	qndvkeptgAS
dghcnwesrkyqata		438M	1.00	fviML
		439T	1.00	wcmpifHqgy1vdrenakST
ywvtrqpnmlkihgfedca		440S	1.00	S
	w	441T	1.00	fyhmcirlnqdpkgvestA
		442R	1.00	wcmfhipiyVnd1GqtRseak
	whyfmc	443A	1.00	rqdnnpilkegvstA
	w	444A	1.00	hmfyrCdqnpekglivsAT
	wcfmy	445S	1.00	h1lvprgqntkadES
		446A	1.00	mcinrqldkvtpPgsA
	whyf	447S	1.00	nprqekagdtNS
wmfciyly		448S	1.00	wcmpqirehkvvdgl1nfatSY
	wcpdqqrre	449V	1.00	ksGtamyfLVI
ywvtsrqpnmlkihgfedca		450H	1.00	H
ywvtsrqpnmlkihgfedca		451V	1.00	V
	wmfyhccilrq	452P	1.00	vdknegtaSP
	w	453V	1.00	chgdpnryrmQfsektalIV
ywvtrqpnmlkihgfedca		454S	1.00	S
	w	455A	1.00	chmfypgndrqs1KetIAV
		456L	1.00	wchypgmfnrfsqdivakEL
	w	457G	1.00	cfymhivlprqtGndkaSE
ywvtsrqpnmlkihgfedc		458A	1.00	A
ywvtsrqpnmlkihgfedca		459G	1.00	G
ywvtsrqpnmlkihgfedca		460S	1.00	S
ywvtsrqpnmlkihgfedc		461A	1.00	A
ywvtsrqpnmlkihgfedc		462A	1.00	A
	whfymcrqdpilne	463T	1.00	kgvsAT
	wfyhm	464A	1.00	cilrnqvdketPgSA

Figure 26 : Résultats obtenus par le logiciel SIFT pour les mutations : T413A, A429V, A446T, A455V.

D'après les résultats obtenus, toutes les mutations ont été prédites comme tolérantes. Ces résultats signifient que ces substitutions n'ont pas d'impact sur la fonction protéique.

Tableau 07 : Les différentes propriétés physico-chimiques correspondant aux couleurs des a.a obtenus par SIFT.

Couleurs des acides aminés	Propriétés physico-chimiques
Rouge	Basique
Vert	Polaire non chargé
Noire	Non polaire
Bleu	Acide

II. Discussion

La scoliose idiopathique de l'adolescent est une maladie génétique complexe caractérisée par des courbures tridimensionnelles de la colonne vertébrale. Elle touche 2 à 3% des enfants d'âge scolaire, mais les causes sous-jacentes de la SIA ne sont pas bien comprises (Gao *et al.*, 2017). Cependant, plusieurs études impliquent la protéine POC5 dans la genèse de la SIA (Hassan *et al.*, 2023).

En réalité, les variations de séquences au niveau des gènes sont, le plus souvent, responsables de troubles fonctionnels des protéines concernées menant à l'apparition de nombreuses maladies (Lecoquière, 2018). Ces variations peuvent se produire au niveau des régions géniques codantes (exons), ce qui se traduit par diverses conséquences sur la structure et/ou la fonction de la protéine. De nombreux logiciels ont été développés afin de prédire les différents effets et impacts de ces mutations délétères.

Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés en particulier à quatre mutations qui sembleraient être impliquées dans l'apparition de la scoliose A446T, A455V, A429V, T413A. Le caractère pathogène de ces mutations faux-sens a été évalué par différents logiciels de prédiction *in silico*. Ainsi, les effets délétères sur la stabilité ont été évalués par I mutant 2.0. Tandis que les effets sur la fonction protéique ont été prédits par trois logiciels différents (SIFT, Polyphen-2, Project Hope).

La stabilité d'une protéine est évaluée par le calcul d'énergie et elle a été prédite en utilisant I-Mutant 2.0. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence un effet stabilisant des trois mutations A455V, A429V, T413A sur la protéine, par contre une valeur DDG négative a été obtenue pour la mutation A446T, ce qui explique l'effet déstabilisant de la protéine POC5.

En effet, de nombreuses mutations génétiques liées aux maladies affectent la stabilité des protéines, c'est-à-dire leur capacité à conserver leur forme et par suite leur fonction (Savojardo *et al.*, 2020).

Cependant, les quatre mutations ont été prédites par Polyphen-2 SIFT comme bénignes et tolérantes. Ce résultat signifie que ces substitutions n'ont pas d'impact sur la fonction protéique. L'outil Polyphen-2 nous a permis de confirmer que ces mutations ne siègent pas dans des régions protéiques conservées.

Résultats et discussion

Les informations concernant les changements de taille, de charge, de polarité, d'hydrophobicité, et des propriétés physico-chimiques des acides aminés suite à une mutation faux-sens ont été prédites par l'outil Project HOPE.

En fait, pour les trois mutations : p.A429V p.A446T et p.A455V le résidu de type sauvage est l'alanine. Cet acide aminé est connu pour être hydrophobe, il n'est pas capable de former des liaisons électrostatiques ni de réagir avec l'eau. Cela peut entraîner la perte de liaisons hydrogène et/ou perturber le repliement correct de la protéine, qui produit une ségrégation de groupes alcanes au cœur de la protéine et une exposition au solvant des chaînes latérales les plus polaires (**Simonson, 2005**).

L'alanine diffère aussi par rapport aux autres acides aminés mutés par sa taille et sa forme, qui lui donne la capacité de s'insérer avec précision dans un espace particulier au cœur d'une protéine : structure 3D (**Berboucha, 2013**).

L'effet nuisible réside essentiellement dans les changements des propriétés physicochimiques des acides aminés, ces différences pourraient entraîner la perte ou un gain d'interactions avec d'autres molécules et donc un changement au niveau structural de la protéine et par la suite le changement de la fonction.

Selon **Patten et ses collaborateurs (2015)**, la faible pénétrance de la scoliose associée aux variantes A429V et A446T, est peut être due aux allèles modificateurs qui pourraient être impliqués dans l'expression de la maladie de scoliose.

En tant que maladie multifactorielle complexe, il est maintenant évident que la SIA implique plus d'un gène. Il est fort probable que ces gènes interagissent et/ou partagent des fonctions biologiques similaires (**Mathieu et al., 2021**).

En effet, le gène *POC5* code pour une protéine centriolaire, formant un complexe avec les protéines POC1B, FAM161A et la centrine 2, afin d'assurer l'assemblage de la partie distale des centrosomes (**Azimzadeh et al., 2009**), la division et la mobilité cellulaire (**Dantas et al., 2013 ; Hassan et al., 2019**). Cependant, son altération, entraîne une rétraction du cil primaire ainsi qu'un défaut dans le cycle cellulaire ; de ce fait, les cellules porteuses de la mutation p.(A429V) demeureraient « bloquées » en phase S (**Mathieu et al., 2021**).

De plus, la protéine mutante perd une grande partie de ses partenaires protéiques en comparaison à la protéine POC5 sauvage selon (**Hassan et al., 2019**). Ces auteurs attestent que lorsque la protéine est mutée, elle ne peut alors plus interagir avec ses partenaires et se localise

dans le noyau cellulaire, la taille du cil ainsi que la progression dans le cycle cellulaire sont alors altérées (**Hassan, Bagu et al. 2023**), générant ainsi la pathogénèse de l'SIA (**Hassan et al., 2019**).

D'un autre côté, d'autres gènes associés à la scoliose jouent un rôle dans la fonction du centrosome, la polarité cellulaire, le guidage des axones et causent des anomalies des cils primaires tel que le gène *TLL11* (c.1569_1570insTT) impliqué dans la formation de la colonne vertébrale chez le poisson zèbre (**Mathieu, 2022**).

En outre, plusieurs études impliquent la protéine POC5 dans la genèse de la SIA, seule ou en interaction avec d'autres facteurs ou protéines. Par exemple, l'étude de (**Hassan et al., 2023**) a suggéré que les œstrogènes sont un facteur étiologique de la scoliose par le biais de la dérégulation de POC5, qui répond aux œstrogènes sous la régulation du récepteur des œstrogènes ($Er\alpha$) dans les ostéoblastes d'où l'incidence de la SIA chez les femelles est 8,4 fois plus élevée que chez les males. Cette étude a démontré que le gène *POC5* était régulé à la hausse par le traitement des ostéoblastes à l'œstradiol par le biais d'une signalisation génomique directe ; et que des effets différents de l'œstradiol dans les ostéoblastes normaux et les ostéoblastes AIS mutants ont été observés.

Quant aux interactions protéine-protéine qu'on appelle quinaires, les changements d'interactions moléculaires sur les sites de mutation unique qui affaiblissent ces interactions, diminuant la capacité de liaison de la protéine avec les biomolécules environnantes, conduisent à une stabilisation de la protéine. D'autre part, les mutations qui renforcent (par exemple, par des interactions charge-charge) conduisent à une déstabilisation de la protéine (**Savojardo et al., 2020**).

Il est très important de savoir que les études sur les gènes responsables de la scoliose sont encore en cours, à mesure que les techniques de séquençage génétique et les technologies progressent, ce qui pourrait conduire à de meilleurs outils de dépistage, de prévention et de traitement de cette maladie.

La combinaison de ces outils bio-informatiques est très informative pour la prédiction *in silico* des caractères délétères des nouvelles mutations. Les études structurales *in silico* permettent d'évaluer le retentissement des mutations sur la structure ainsi que la fonction de la protéine; il est intéressant d'en confronter les résultats d'étude *in silico* avec ceux des études fonctionnelles afin d'évaluer les fonctionnalités des nouvelles mutations.

Conclusion

Conclusion

L'hétérogénéité phénotypique de la scoliose est le reflet de la grande variabilité d'anomalies génétiques responsables de cette pathologie, cependant plusieurs études impliquent la protéine POC5 dans la genèse de la SIA.

Dans cette perspective, nous nous sommes intéressés à l'étude *in silico* des effets des mutations p.413T>A, p429A>V, p.446A>T, p.455A>V sur la protéine en utilisant des logiciels de prédiction. Les effets sur la stabilité ont été évalués par le logiciel I Mutant 2.0. Tandis que les effets sur la structure et la fonction protéique ont été prédits par les trois logiciels SIFT, Polyphen-2 et Project Hope.

La substitution d'un acide aminé par un autre au sein d'une protéine peut avoir des effets extrêmement variés. Notre analyse *in silico* a permis de mettre en évidence un effet stabilisant des trois mutations (p.413T>A, p429A>V, p.455A>V) sur la protéine POC5, ce qui explique sa capacité à conserver sa forme. Alors que, la mutation p.446A>T a conduit à la déstabilisation de la protéine représentée par l'énergie libre de Gibbs ($\Delta G < 0$), une quantité thermodynamique fondamentale.

Cependant, les deux logiciels polyphen-2 et SIFT prédisent que les quatre variations faux-sens n'affectent pas la protéine POC5, c'est-à-dire sans impact sur la fonction protéique. Cela nous a mené à dire que le type d'altération moléculaire conduisant à la SIA pourrait être dû à une modification du réseau protéique interagissant avec la POC5 ou alors à d'autres facteurs comme les œstrogènes, connus comme facteur étiologique de la SIA surtout chez les femmes ; ou encore à l'existence d'allèles modificateurs au niveau du génome pourraient être impliquées dans l'expression de la maladie de scoliose.

Néanmoins, il convient de noter que la scoliose idiopathique est une affection complexe, influencée par des facteurs génétiques, environnementaux et peut-être épigénétiques. Les mutations de la protéine POC5 ne représentent qu'un aspect de cette complexité. D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre pleinement le rôle spécifique du gène *POC5* dans le développement de la scoliose et son interaction avec d'autres facteurs génétiques et environnementaux en utilisant d'autres logiciels de prédiction.

Références
Bibliographiques

Références bibliographique.

Akbarnia, B. A., Yazici, M., & Thompson, G. H. (2015). The growing spine: Management of spinal disorders in young children, second edition. *The Growing Spine : Management of Spinal Disorders in Young Children*, Second Edition, 1–949. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-48284-1>

Amara Korba R. (2020). Bioinformatique. Cours de l'université Mohamed El Bachir El Ibrahimi. Bourdj Bou Arréridj. Algérie.
<https://www.france-bioinformatique.fr/fr/evenements/EBA2017>

Azimzadeh, J., Hergert, P., Delouée, A., Euteneuer, U., Formstecher, E., Khodjakov, A., & Bornens, M. (2009). Hpc5 is a centrin-binding protein required for assembly of full-length centrioles. *Journal of Cell Biology*, 185(1), 101-114.

Bassole, p. R., jung, J., loizon, M., brinzeu, A., barrey, C., & andre-obadia, N. (2020). Relevance of multimodal neuromonitoring in dual lesions: about the management, in lyon neurological hospital, of congenital scoliosis with rapid neurological deficit. *African Journal of Neurological Sciences*, 39 (2), 76.

Beling, A., Hresko, M. T., dewitt, L., Miller, P. E., Pitts, S. A., Emans, J. B., & Glotzbecker, M. P. (2021). Vitamin D levels and pain outcomes in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing spine fusion. *Spine Deformity*, 9, 997-1004.

Berboucha, D. (2013). Etude théorique et modélisation des quelques molécules biologiques actives (Doctoral dissertation).

Bruandet, J. M. (1996). La scoliose. Association des paralysés de France, Déficiences motrices et handicaps: aspects sociaux, psychologiques, médicaux, techniques et législatifs, troubles associés, *Paris, Vuibert*.

Bruyneel, A. V., Chavet, P., & Measure, S. (2008). Corset et scoliose idiopathique de l'adolescence. *Kinésithérapie, la revue*, 8 (80-81), 23-29.

Capriotti, E., Fariselli, P., Calabrese, R., & Casadio, R. (2005). Predicting protein stability changes from sequences using support vector machines. *Bioinformatics*, 21(suppl 2), ii54-ii58.

Références bibliographique.

- Carlier, R. Y., & Mompont, D. (2009).** La scoliose idiopathique: une approche multidisciplinaire. 1ère journée du rachis de Garches. *Place de l'irm dans la prise en charge des scolioses de l'adulte. Garches: Sauramps Médical, 57-62.*
- Chang, C. W., Hsu, W. B., Tsai, J. J., Tang, C. J. C., & Tang, T. K. (2016).** CEP295 interacts with microtubules and is required for centriole elongation. *Journal of cell science, 129(13), 2501-2513.*
- Chateil, J. F. (2008).** La scoliose d'origine neurologique et neuro-musculaire. *Journal de Radiologie, 89 (10), 1475-1476.*
- Cho, K. J., Kim, Y. T., Shin, S. H., & Suk, S. I. (2014).** Surgical treatment of adult degenerative scoliosis. *Asian spine journal, 8(3), 371.*
- Claverie, J. M., & Notredame, C. (2007).** Bioinformatics for dummies. Edited by Wiley Publishing. Inc. ISBN.
- Dantas, T. J., Daly, O. M., Conroy, P. C., Tomas, M., Wang, Y., Lalor, P., & Morrison, C. G. (2013).** Calcium-binding capacity of centrin2 is required for linear POC5 assembly but not for nucleotide excision repair. *Plos one, 8(7), e68487.*
- Dehzangi, O., Bache, B. A., Iftikhar, O., Wensman, J., & Li, Y. (2021).** A smart point-of-care compliance monitoring solution for brace treatment of adolescent idiopathic scoliosis patients. *Smart Health, 21, 100179.*
- De Seze M, Cugy E. (2012).** Pathogenesis of idiopathic scoliosis: a review. *Ann Phys Rehabil Med ; 55(2):128-38.*
- El Watan. (2015, mars 1).** Entretien avec le dr maïzalag houatihada. Chef d'unité au service de rééducation fonctionnelle à l'EHS de tixeraïne : «La prise en charge de la scoliose exige une politique nationale planifiée». <https://www.elwatan.com/pageshebdo/sante/entretien-avec-le-dr-maiza-laghouati-hada-chef-dunite-au-service-dereeducation-fonctionnelle-a-lehs-de-tixeraine-la-prise-en-charge-de-la-scoliose-exigeune-politique-nationale-planifiee-01-03-2015>.

Références bibliographique.

Elshaikh, A. A. F., Ismaiel, M. M., Osman, M. M., & Shokri, S. A. I. (2016). Computational analysis of single nucleotide polymorphism (snps) in human GRM4 gene. *American Journal of Biomedical Research*, 4(3), 61-73.

Ferdinand, A. Facteurs de risque d'infection du site opératoire après une arthrodèse rachidienne: étude cas-témoins menée dans le service de chirurgie orthopédique pédiatrique de l'hôpital femme mère enfant entre janvier 2010 et juillet 2013.

Hamad, A., Ahmed, E. B., & Tsirikos, A. I. (2017). Adolescent idiopathic scoliosis: a comprehensive approach to aetiology, diagnostic assessment and treatment. *Orthopaedics and Trauma*, 31(6), 343-349.

Hassan, A., Bagu, E. T., Patten, S. A., Molidperee, S., Parent, S., Barchi, S., ... & Moldovan, F. (2023). Differential Regulation of POC5 by $er\alpha$ in Human Normal and Scoliotic Cells. *Genes*, 14(5), 1111.

Hassan, A., Parent, S., Mathieu, H., Zaouter, C., Molidperee, S., Bagu, E. T., ... & Moldovan, F. (2019). Adolescent idiopathic scoliosis associated POC5 mutation impairs cell cycle, cilia length and centrosome protein interactions. *Plos One*, 14(3), e0213269.

Hägglund G, Karlberg J, Willner S. (1992). Growth in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*;17(1):108-11.

Ishikawa, H., Kubo, A., Tsukita, S., & Tsukita, S. (2005). Odf2-deficient mother centrioles lack distal/subdistal appendages and the ability to generate primary cilia. *Nature cell biology*, 7(5), 517-524.

Jamet P. (2006). Analyses bioinformatique des sequences- Cours de l'université de Tours_Génétique. France.

https://genet.univ-tours.fr/gen001400_fichiers/chap1/genach1ec3.htm

Khouri, N., Vialle, R., Mary, P., & Marty, C. (2004). Scoliose idiopathique. Stratégie diagnostique, physiopathologie et analyse de la déformation. *EMC-Rhumatologie-Orthopédie*, 1(1), 17-44.

Références bibliographique.

Kim, S., Uhm, J. Y., Chae, D. H., & Park, Y. (2020). Low body mass index for early screening of adolescent idiopathic scoliosis: A comparison based on standardized body mass index classifications. *Asian Nursing Research*, 14(1), 24-29.

Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. (2013). Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis.. *J Child Orthop* ; 7(1):3-9.

Lacroix, M. (2003). Modélisation biomécanique de l'interaction entre le corset et le tronc dans le traitement de la scoliose. *École Polytechnique de Montréal*.

Lee, S., Lee, J. S., Kim, J. P., Kim, K., Hwang, C. H., & Koo, K. I. (2018). Precise Cobb Angle Measurement System Based on Spinal Images Merging Function. *IRBM*, 39(5), 343-352.

Lecoquièrre, F. (2018). Caractérisation des variations faux-sens à effet non-haploinsuffisant dans les maladies rares grâce à l'agrégation de données d'exome. Thèse de docteur en médecine, *Université de ROUEN; France*.

Leroux, M. A., Zabjek, K., Simard, G., Coillard, C., & Rivard, C. H. (2002). Estimated kyphosis and lordosis changes at follow-up in patients with idiopathic scoliosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 22(1), 73-79.

Mc Connachie, D.J.; Stow, J.L.; Mallett, A.J. (2021). Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am. J. Kidney Dis*; 77, 410–419. [CrossRef]

Mallet, J. F., Bronfen, C., & Geffard, B. (2004). Indications du traitement chirurgical des scoliose de l'enfant et de l'adolescent. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 17(7), 358-365.

Mathieu, H. (2021). Études protéomiques et fonctionnelles des variants rares responsables de la scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA). Thèse de Philosophiæ Doctor (Ph.D.) En Sciences Biomédicales Option Médecine Expérimentale, *Université de Montréal*.

Mathieu, H., Patten, S. A., Aragon-Martin, J. A., Ocaka, L., Simpson, M., Child, A., & Moldovan, F. (2021). Genetic variant of TLL11 gene and subsequent ciliary defects are associated with idiopathic scoliosis in a 5-generation UK family. *Scientific Reports*, 11(1), 11026.

Références bibliographique.

- Mathieu, H., Spataru, A., Aragon-Martin, J. A., Child, A., Barchi, S., Fortin, C., Paren.S. & Moldovan, F. (2021).** Prevalence of POC5 coding variants in French-Canadian and British AIS cohort. *Genes*, 12(7), 1032. <https://doi.org/10.3390/genes12071032>
- Ng, P. C., & Henikoff, S. (2003).** SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic acids research*, 31(13), 3812-3814.
- Paintrand, M., Moudjou, M., Delacroix, H., & Bornens, M. (1992).** Centrosome organization and centriole architecture: their sensitivity to divalent cations. *Journal of structural biology*, 108(2), 107-128.
- Patten, S. A., Margaritte-Jeannin, P., Bernard, J. C., Alix, E., Labalme, A., Besson, A., & Edery, P. (2015).** Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis. *The Journal of clinical investigation*, 125(3), 1124-1128.
- Pialasse, J. P. (2015).** Évaluation du contrôle sensorimoteur chez les patients ayant une scoliose idiopathique de l'adolescent. Thèse de Philosophiæ Doctor (Ph.D.) En kinésiologie, Université LAVAL ; Quebec Canada.
- Perez-Machado G, Berenguer-Pascual E, Bovea-Marco M, Rubio-Belmar PA, Garcia-Lopez E, Garzon MJ, et al. (2020).** From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone*. 2020;140:115563.
- Piel, M., Meyer, P., Khodjakov, A., Rieder, C. L., & Bornens, M. (2000).** The respective contributions of the mother and daughter centrioles to centrosome activity and behavior in vertebrate cells. *The Journal of cell biology*, 149(2), 317-330.
- Romano, M., Minozzi, S., Bettany-Saltikov, J. J., Zaina, F. F., Chockalingam, N., Kotwicki, T., & Negrini, S. (2012).** Exercices pour la scoliose chez les ados. *Cochrane Summaries*.
- Rousselet, A., Euteneuer, U., Bordes, N., Ruiz, T., Hui Bon Hua, G., & Bornens, M. (2001).** Structural and functional effects of hydrostatic pressure on centrosomes from vertebrate cells. *Cell motility and the cytoskeleton*, 48(4), 262-276.
- Savojardo, C., Martelli, P. L., & Casadio, R. (2020).** Protein–protein interaction methods and protein phase separation. *Annual Review of Biomedical Data Science*, 3, 89-112.

Références bibliographique.

Schlösser, T. P., Colo, D., & Castelein, R. M. (2015). Etiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. In *Seminars in Spine Surgery* (Vol. 27, No. 1, pp. 2-8). WB Saunders.

Vandergugten, S., Kaminski, L., & Mousny, M. (2022). Scolioses: définition, classification et bilan clinique.

Venselaar, H., Te Beek, T. A., Kuipers, R. K., Hekkelman, M. L., & Vriend, G. (2010). Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC bioinformatics*, 11, 1-10.

Wang, G., Jiang, Q., & Zhang, C. (2014). The role of mitotic kinases in coupling the centrosome cycle with the assembly of the mitotic spindle. *Journal of cell science*, 127(19), 4111-4122

Zhang, Z., Zhou, Q., Zhu, C., Liu, L. M., Song, Y. M., & Yang, X. (2024). Restoring the ideal Roussouly sagittal alignment in Lenke 5 adolescent idiopathic scoliosis patients: A method for decreasing the risk of proximal junctional kyphosis. *European Spine Journal*, 33(2), 695-705.