



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

*En Vue De l'obtention du
Diplôme de MASTER En Immunologie*

Présenté par

Bentaiba Oussama

Menad Rihane Fatiha

Thème

**Exploration des SNPs de PTPN6 favorisant un gain de
fonction dans l'axe CD47- SIRP α a**

Soutenu le :24/06/2026, devant le jury composé de :

Président	Triqui Chahinez	MCB
Encadrante	Hadjidj zeyneb	MCB
Examinatrice	Hadj Merabet Djahida	MCA

Année universitaire :2025/2026



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

En Vue De l'obtention du
Diplôme de MASTER En Immunologie

Présenté par

Bentaiba Oussama

Menad Rihane Fatiha

Thème

**Exploration des SNPs de PTPN6 favorisant un gain de
fonction dans l'axe CD47- SIRP α**

Soutenu le : 24/06 /2026, devant le jury composé de :

Président	Triqui Chahinez	MCB
Encadrante	Hadjidj zeyneb	MCB
Examinatrice	Hadj Merabet Djahida	MCA

Année universitaire :2025 / 2026

Résumé

Introduction : Le gène *PTPN6* (SHP-1) est impliquée dans la transmission du signal inhibiteur d'échappement immunitaire médié par l'axe CD47/SIRP α (le signal « Don't eat me ») qui bloque la phagocytose. Dans les cellules cancéreuses, l'activité de SHP-1 peut être modifiée par des mutations, notamment des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs). L'objectif majeur de ce travail est de comprendre comment ces SNPs influencent l'axe CD47/SIRP α et favorisent l'échappement tumoral via un potentiel gain de fonction de SHP-1.

Pour répondre à cet objectif, la présente étude propose de réaliser des analyses *in silico* de ces polymorphismes afin de caractériser leurs conséquences structurales et fonctionnelles sur la protéine.

Matériel et méthode : Dans notre étude, nous avons appliqué une stratégie bioinformatique globale pour caractériser les variants nsSNP de la protéine SHP-1. Après la collecte des variants d'intérêt, leur impact fonctionnel a été prédit par SIFT, PolyPhen et PROVEAN, puis complété par l'analyse des domaines via InterPro. L'effet de ces substitutions sur la stabilité de la protéine a été évalué par I-Mutant 2.0 et DUET, tandis que leurs conséquences structurales et moléculaires ont été analysées avec Missense3D et MutPred2. La modélisation structurale tridimensionnelle a été réalisée sur SWISS-MODEL et Phyre2, et l'impact énergétique des mutations a été calculé par FoldX. Enfin, une analyse par Docking moléculaire a été effectuée sur le serveur Hdock, suivie d'une visualisation des interactions structurales sous PyMOL.

Résultats : Nos résultats mettent en évidence que, sur un total de 604 nsSNPs du gène *PTPN6*, trois ont été identifiés comme favorisant un gain de fonction sur l'axe CD47/SIRP α . Parmi ceux-ci, la mutation N359K a été retenue comme le meilleur candidat.

Conclusion : Notre étude *in silico* représente une première étape prometteuse dans la caractérisation des effets structuraux et fonctionnels de certains SNPs sur la protéine SHP-1. Les données ainsi générées offrent des perspectives d'investigations expérimentales concrètes pour valider l'impact de ces variations et mieux comprendre leur rôle dans la pathogenèse des maladies immunitaires.

Mots-clés : Axe CD47/SIRP α , Caractérisation des SNPs, Énergie d'interaction, Gain de fonction, Modification structurale et stabilité, Préparation *in silico*, SHP-1 (*PTPN6*).

Abstract

Abstract

Introduction: The gene PTPN6 (SHP-1) is involved in the transmission of the inhibitory immune escape signal mediated by the CD47/SIRP α axis (the "Don't eat me" signal) which blocks phagocytosis. In cancer cells, SHP-1 activity can be modified by mutations, notably single nucleotide polymorphisms (SNPs). The main objective of this work is to understand how these SNPs influence the CD47/SIRP α axis and promote tumor escape through a potential gain of function of SHP-1.

Materials and methods: In our study, we applied a comprehensive bioinformatics strategy to characterize the nsSNP variants of the SHP-1 protein. After collecting the variants of interest, their functional impact was predicted using SIFT, PolyPhen, and PROVEAN, and then complemented by domain analysis via InterPro. The effect of these substitutions on protein stability was evaluated using I-Mutant 2.0 and DUET, while their structural and molecular consequences were analyzed with Missense3D and MutPred2. Three-dimensional structural modeling was carried out on SWISS-MODEL and Phyre2, and the energetic impact of the mutations was calculated by FoldX. Finally, a molecular docking analysis was performed on the Hdock server, followed by visualization of structural interactions using PyMOL.

Results: Our results highlight that, out of a total of 604 nsSNPs in the PTPN6 gene, three were identified as promoting a gain of function on the CD47/SIRP α axis. Among these, the N359K mutation was chosen as the best candidate.

Conclusion: Our *in silico* study represents a promising first step in characterizing the structural and functional effects of certain SNPs on the SHP-1 protein. The data thus generated offer prospects for concrete experimental investigations to validate the impact of these variations and better understand their role in the pathogenesis of immune diseases.

Keywords: CD47/SIRP α axis, Gain-of-function, *In silico* preparation, Interaction energy SHP-1 (PTPN6), SNP profiling, Structural modification and stability.

المخلص

مقدمة: الجين SHP-1 (PTPN6) يشارك في نقل الإشارة المثبطة للهروب المناعي التي يتم تحفيزها عبر محور CD47/SIRP α (إشارة «لا تأكلني») والتي تمنع البلعمة. في الخلايا السرطانية، قد يتغير نشاط SHP-1 نتيجة للطفرات، بما في ذلك تعدد الأشكال النوكليوتيدية البسيطة (SNPs) الهدف الرئيسي من هذا العمل هو فهم كيفية تأثير هذه الـ SNPs على محور CD47/SIRP α وتعزيز الهروب الورمي من خلال زيادة محتملة في وظيفة SHP-1.

المواد والطريقة: في دراستنا، قمنا بتطبيق استراتيجيات حوسبة حيوية شاملة لتوصيف المتغيرات nsSNP لبروتين SHP-1 بعد جمع المتغيرات ذات الاهتمام، تم التنبؤ بتأثيرها الوظيفي بواسطة SIFT و PolyPhen-2 و PROVEAN، ثم تم استكمالها بتحليل المجالات عبر InterPro. تم تقييم تأثير هذه الطفرات على استقرار البروتين بواسطة I-Mutant 2.0 و DUET، بينما تم تحليل عواقبها الهيكلية والجزئية باستخدام Missense3D و MutPred2. تم إجراء النمذجة الهيكلية ثلاثية الأبعاد على SWISS-MODEL و Phyre2، وتم حساب التأثير الطاقوي للطفرات بواسطة FoldX. أخيراً، تم إجراء تحليل التثبيت الجزيئي على خادم Hdock، تلاه ملاحظة التفاعلات الهيكلية باستخدام PyMOL.

النتائج: تظهر نتائجنا أنه، من بين 604 طفرة نادرة SNPs في جين PTPN6، تم تحديد ثلاث منها على أنها تعزز زيادة في الوظيفة على محور CD47/SIRP α . من بين هذه، تم اختيار الطفرة N359K كأفضل مرشح.

الخلاصة: تمثل دراستنا الحاسوبية خطوة واعدة أولى في تحديد التأثيرات البنيوية والوظيفية لبعض متغيرات النيوكلويد المفردة على بروتين SHP-1. وتوفر البيانات الناتجة عن ذلك رؤى لإجراء تحقيقات تجريبية ملموسة للتحقق من تأثير هذه التباينات وفهم دورها بشكل أفضل في مسببات الأمراض المناعية.

الكلمات المفتاحية:

اكتساب الوظيفة، التحضير الحاسوبي (In silico)، التعديل والاستقرار الهيكلية، توصيف الـ SNPs، طاقة التفاعل، محور CD47/SIRP α ، الجين SHP-1 (PTPN6)

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah, Le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la force, la patience et la volonté nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante, **Madame Hadjidj Zeyneb**, pour sa grande disponibilité, sa bienveillance, ses précieux conseils et son accompagnement constant tout au long de la réalisation de ce mémoire. Sa rigueur scientifique et son soutien ont été d'une valeur inestimable pour l'aboutissement de ce projet.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent également à **Monsieur ARIBI Mourad**, Professeur à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de Tlemcen et Directeur du laboratoire BIOMOLIM, pour ses orientations précieuses, ses conseils avisés et son soutien tout au long de cette recherche.

Nous remercions chaleureusement par la même occasion l'ensemble des membres du laboratoire, ainsi que toute l'équipe pédagogique pour la qualité des enseignements dispensés durant notre parcours universitaire.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à l'ensemble des membres du jury, **Madame TRIQUI Chahinez** et **Madame Hadj Merabet Djahida**, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'évaluer notre travail et d'enrichir ce mémoire par leurs remarques et critiques constructives.

Nos vifs remerciements s'adressent également au **Doctorant Nour El Houda**, pour son aide précieuse, ses conseils avisés, sa disponibilité constante et sa bienveillance qui ont grandement facilité la réalisation de notre travail.

Un grand merci à nos camarades et collègues pour leur soutien moral, leurs encouragements et la chaleureuse ambiance de partage vécu tout au long de notre formation.

Enfin, nous dédions ce travail à nos familles respectives, et tout particulièrement à nos chers parents, pour leur amour inconditionnel, leurs prières continuelles et leurs sacrifices. Sans leur soutien indéfectible, rien de tout cela n'aurait été possible.

Dédicace

Je dédie ce mémoire

*A mon très **cher père** et à ma très **chère mère***

*En témoignage de mon amour et de ma profonde gratitude
pour tous leurs précieux sacrifices.*

Que Dieu les protège et les comble de bonheur.

*À ma sœur **Malek** et à mon frère **Moncef***

*Pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence à mes côtés
tout au long de mon parcours.*

*À toute **ma famille***

Qui m'a toujours entourée de son affection et de son soutien.

*À mon binôme **Oussama***

*Avec qui j'ai partagé ce travail, pour sa collaboration, son sérieux et les
efforts fournis tout au long de cette expérience.*

*À mes amies les plus proches, **ma meilleure amie Malek et Ahlem***

*Pour leur amitié sincère, leur présence constante et leur soutien dans les
moments les plus importants.*

*À toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la
réalisation de ce travail.*

Merci à tous.

Rihane

Dedication

To my father, **Ahmed**, and my mother, **Yamina**,
the two pillars of my life. Every word in this work carries a piece of your
sacrifice,
your sleepless nights, your prayers said in silence so I wouldn't see your
worry.

You gave me everything, and asked for nothing in return.
No dedication will ever be enough to repay you. I love you beyond words.

To my sister, **Meriem**,
my safe place, the one who listens without judging and believes in me even
when I doubt myself.

To my brother, **Abdelmomen**,
my strength and my shadow since childhood, thank you for always having
my back.

To **Rihane**, my partner in this journey,
we shared the stress, the late nights, the small failures and the big joys.
You made this path lighter just by walking it beside me. I will never forget
that.

To my friends, **Walid** and **Ilyes**,
brothers chosen by the heart, not by blood.
Thank you for the laughter that healed me, the words that lifted me up,
and the presence that never wavered, even in my darkest moments.

And to all the team at work,
thank you for every moment we shared — the busy days, the small breaks,
the laughter between tasks, and the quiet support I always found in you.
You became more than colleagues to me; you became my second family,
a home I didn't expect to find, but was grateful for every day.

This work is the fruit of your love, your patience, and your faith in me.
I dedicate it to you, with all my heart, today and forever.

OUSSAMA

Table des matières

Résumé.....	I
Abstract.....	II
المُلخَص.....	III
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES ABRÉVIATION	XI
INTRODUCTION.....	XI
CHAPITRE I	1
Revue de la littérature.....	1
1.1 Protéines tyrosine phosphatases.....	4
1.2 Src homology phosphatase 1 (SHP-1)	5
1.2.1 Généralités	5
1.2.2 Structure génomique et localisation chromosomique du gène <i>PTPN6</i>	5
1.2.3 Structure protéique de SHP-1.....	6
1.2.4 Régulation de l'activité de SHP-1	6
1.2.5 Rôle immunologiques de SHP-1.....	7
1.3 L'axe immunitaire CD47/SIRPα	8
1.3.1 Généralité.....	8
1.3.2 Voie de signalisation intracellulaire de SHP-1 dans l'axe CD47/SIRPα	9
1.4 Implications pathologiques de SHP-1	10
1.4.1 Cancer	10
1.4.2 Maladies inflammatoires et auto-immunes.....	12
1.5 Thérapie ciblant SHP1	13
1.6 Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs)	14
1.6.1 Généralités	14
1.6.2 SNP synonyme	15
1.6.3 SNP non synonyme.....	15
1.6.4 Impact des SNPs sur la pathogenèse du cancer et des maladies auto immunes.....	15
1.6.5 Analyse in silico des SNPs	16
1.7 Gain de fonction dans les protéines	16
1.8 Modifications post-traductionnelles de SHP-1	17
1.8.1 Généralité.....	17
1.8.2 Phosphorylation	18
1.8.3 Prédiction in silico des modifications post traductionnelles.....	19

1.9 La stabilité et son effet sur la fonction protéique	19
1.10 Problématique et objectif	20
1.10.1 Problématique	20
1.10.2 Objectifs	20
CHAPITRE II.....	22
MATRIEL ET METHODE.....	22
2.1 Plan de l'étude	22
2.2 Exploration des données	23
2.3 Prédiction des nsSNP toléré par différents outils de bio-informatique.....	24
2.3.1 SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant)	24
2.3.2 PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2)	25
2.3.3 PROVEAN (Protein Variation Effect Analyzer).....	25
2.4 L'identification de nsSNP dans les domaines conservés des gènes.....	26
2.4.1 InterPro.....	26
2.5 Analyse de l'effet des nsSNPs sur la stabilité des protéines	27
2.5.1 I-Mutant2.0.....	27
2.5.2 DUET	28
2.6 Etudier l'impact structural et moléculaire de des variants sur la protéine.....	29
2.6.2 Missense3D	29
2.6.1 MutPred2	30
2.7 Modélisation moléculaire	32
2.7.1 SWISS-MODEL	32
2.8 Évaluation computationnelle de l'impact des variants nsSNP sur la stabilité structurale par FoldX.....	34
2.8.1 FoldX.....	34
2.9 Docking moléculaire	35
2.10 Visualisation des interactions moléculaires	37
2.11 Déclaration éthique	38
Chapitre III.....	39
RÉSULTATS ET INTERPRETATION	39
3.1 Récupération des nsSNP dans le gène <i>PTPN 6</i>	Erreur ! Signet non défini.
3.2 Prédiction des nsSNP toléré	Erreur ! Signet non défini.
3.2.1 SIFT.....	Erreur ! Signet non défini.
3.2.3 PROVEAN.....	Erreur ! Signet non défini.
3.3 Identification des domaines de protein SHP-1	Erreur ! Signet non défini.

3.4 Évaluation de l'impact des variants sur la stabilité conformationnelle des protéines	Erreur ! Signet non défini.
3.4.1 I-Mutant 2.0	Erreur ! Signet non défini.
3.4.2 DUET	Erreur ! Signet non défini.
3.5 Analyse de l'impact structural et moléculaire de des variants sur la protéine	Erreur ! Signet non défini.
3.5.1 Missence 3D	Erreur ! Signet non défini.
3.5.2 Mutpred 2	Erreur ! Signet non défini.
3.6 Modélisation moléculaire	Erreur ! Signet non défini.
3.7 Analyse FoldX de la Stabilité Thermodynamique	Erreur ! Signet non défini.
3.7.1 Stabilité Thermodynamique des Mutants de SIRP α	Erreur ! Signet non défini.
3.7.2 L'analyse d'interaction	Erreur ! Signet non défini.
3.7.3 Résultats de l'analyse d'interaction	Erreur ! Signet non défini.
3.8 Analyse de l'interface d'interaction SIRPα-SHP-1 sauvage et mutée par Docking moléculaire.....	Erreur ! Signet non défini.
3.8.1 Les interactions de référence (Sauvage - Sauvage) :.....	Erreur ! Signet non défini.
3.8.2 Les interactions après mutation (Sauvage - Muté) :	Erreur ! Signet non défini.
3.8.3 Interactions de l'interface de référence SIRP α /SHP-1 et leur devenir dans les variants mutants.....	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre IV	41
Discussion	41
.....	43
Chapitre V	43
Conclusion et perspectives	43
Référence Bibliographique	45
Annexes.....	54

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Chapitre 1

Figure 1. 1:les différents types de protéines tyrosine phosphatases(Lv et al., 2023)	4
Figure 1. 2:La localisation du gène PTPN6 (Figure NCBI gène viewer).	5
Figure 1. 3:La structure du gène PTPN6 (Lim et al., 2023a)	6
Figure 1. 4:La structure protéique de SHP1 (Lorenz, 2009)	6
Figure 1. 5:Organisation structurale et profils d'expression de CD47 et SIRP α (Jiang et al., 2021).	8
Figure 1. 6:Équilibre entre les signaux “don’t eat me” (CD47–SIRP α) et “eat me” (Fc γ R) dans la régulation de la phagocytose tumorale. (Jiang et al., 2021)	9
Figure 1. 7:Rôle de SHP-1 dans la régulation des voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie tumorale.(Varone et al., 2020b).....	10
Figure 1. 8:Principales modifications post-traductionnelles des protéines.(Zhong et al., 2023)	17
Figure 1. 9:Impact des modifications post-traductionnelles sur la fonction protéique et l'expression génique (Dutta & Jain, 2023a).....	18
Figure 1. 10:Le mécanisme de phosphorylation et les fonctions potentielles associées à cette modification. (Zhong et al., 2023)	19

Figure 2. 1: Study design	22
Figure 2. 2:Base de données UniProt	23
Figure 2. 3:Base de données Gene du NCBI.....	23
Figure 2. 4:SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant)	24
Figure 2. 5:PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2)	25
Figure 2. 6:PROVEAN (Protein variation effect analyzer)	26
Figure 2. 7: L’outil InterPro	27
Figure 2. 8:L’outil I-Mutant2.0	27
Figure 2. 9:L’outil DUET	28
Figure 2. 10:L’outil Missense3D.....	29
Figure 2. 11:L’outil MutPred2.....	30
Figure 2. 12:Sélection de la structure matrice (Template) 3ps5.1. A pour la modélisation de SHP-1 sur SWISS-MODEL.	32
Figure 2. 13:Modélisation structurale tridimensionnelle des protéines via la plateforme SWISS-MODEL.....	33
Figure 2. 14:La plateforme Phyre2	33
Figure 2. 15:Modélisation structurale tridimensionnelle des protéines via la plateforme Phyre2	34
Figure 2. 16: Évaluation computationnelle de l'impact des variants nsSNP sur la stabilité structurale par FoldX	35
Figure 2. 17:Configuration de l'amarrage protéine-protéine via HDOCK.....	36
Figure 2. 18:Visualisation tridimensionnelle du complexe d'amarrage SIRP α /SHP-1 sous PyMOL	38

LISTE DES FIGURES

- Figure 3. 1:Analyse de la distribution des nsSNPs au sein du gène PTPN6 à partir des effets fonctionnels estimés par trois outils de prédiction. Erreur ! Signet non défini.
- Figure 3. 2:Analyse de la distribution des nsSNPs de la protéine SHP-1 et de leur impact sur la stabilité conformationnelle, prédits par deux algorithmes bioinformatiques. ... Erreur ! Signet non défini.
- Figure 3. 3:Analyse de la distribution et de l'impact structural des nsSNPs de la protéine SHP-1 prédit par MISSENSE 3D Erreur ! Signet non défini.
- Figure 3. 4:Analyse de la distribution et de l'impact moléculaire des nsSNPs de la protéine SHP-1 prédit par MutPred2..... Erreur ! Signet non défini.
- Figure 3. 5:résultats Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Impact pronostique et fonctionnel de SHP-1 dans différents cancers (Lim et al., 2023b)..... Erreur ! Signet non défini.

Tableau 2: Propriétés fonctionnelles évolutives des sites de modifications post-traductionnelles (PTM) de la protéine SHP-1 (PTPN6) analysées par MutPred2. Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 1: Prédiction in silico des effets des nsSNPs de PTPN6 à l'aide de trois programmes bioinformatiques Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 2: Identification des Domaines Fonctionnels de la Protéine SHP-1... Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 3: nsSNPs stabilisants sélectionnés par l'approche combinée de MutPred2, DUET Missense3D et I-Mutant Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 4: Évaluation de la qualité des protéines modélisées par SWISS-MODEL Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 5: Analyse visuelle et superposition des modèles tridimensionnels obtenus par SWISS-MODEL Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 6: Visualisation des protéines modélisées par Phyre 2 Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 7: Énergie totale (kcal/mol) des trois variantes de SHP-1 Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 8: Analyse d'interaction SIRP α -SHP-1 pour les cinq variantes Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 9: Contacts et distances de l'interface SIRP α —SHP-1 sauvage (référence) Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 10: Contacts et distances de l'interface SIRP α sauvage—SHP-1 muté.... Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 11: Comparaison des interactions de référence, des distances et des nouveaux résidus Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 12: Nouveaux résidus impliqués dans les interactions de SIRP α Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 13: Nouveaux résidus de SHP-1 impliqués dans l'interaction avec SIRP α Erreur ! Signet non défini.

Tableau 3. 14: Résidus de SHP-1 ayant perdu leurs interactions avec les variants de SIRP α (par rapport à la référence)

..... Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES ABRÉVIATION

LISTE DES ABRÉVIATION

CD47: Cluster of Differentiation 47

SIRP α : Signal Regulatory Protein Alpha

PTPN6: Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 6

SHP-1: Src Homology 2 Domain-Containing Phosphatase 1

SNPs : Les polymorphismes nucléotidiques simples

PTP : Protein Tyrosine Phosphatase

GPCR: G Protein-Coupled Receptor

SH2: Src Homology 2

N-SH2: N-terminal Src Homology 2 domain

C-SH2: C-terminal Src Homology 2 domain

PTPase: Protein Tyrosine Phosphatase

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

Src: Src (Sarcoma) tyrosine kinase

Syk: Spleen tyrosine kinase

ZAP-70: ζ -chain-associated protein kinase 70

JAK-STAT: Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription

NF- κ B: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NLRP3: NOD-like receptor family pyrin domain containing 3

TRAF6: TNF receptor-associated factor 6

NLRP3-ASC: inflammasome NLRP3 adaptor protein ASC (apoptosis-associated speck-like protein)

MyD88: Myeloid differentiation primary response 88

SHP-2: Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2

LISTE DES ABRÉVIATION

PKC θ : Protein Kinase C theta

Fc γ R: Fc gamma receptor

ITIM: Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif

ITAM: Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

AKT: Protein Kinase B

p-STAT3/6: phosphorylated Signal Transducer and Activator of Transcription 3/6

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

LMA: Acute Myeloid Leukemia

ERK: Extracellular signal-regulated kinase

PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PD-1: Programmed cell death protein 1

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

MSP: Macrophage-stimulating protein

AMPK: AMP-activated protein kinase

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

SSR: Simple Sequence Repeat

sSNP: synonymous Single Nucleotide Polymorphism

nsSNP: non synonymous Single Nucleotide Polymorphism

dbSNP: database of Single Nucleotide Polymorphisms

GOF: Gain of Function

PTM: Post-Translational Modification

PO₄: phosphate group

ATP Δ G: Gibbs free energy change of ATP hydrolysis

LISTE DES ABRÉVIATION

$\Delta\Delta G$: change in Gibbs free energy difference

FASTA: Fast-All format (sequence format)

NCBI: National Center for Biotechnology Information

MSA: Multiple Sequence Alignment

PSIC: Position-Specific Independent Counts (or Position-Specific Information Content)

SVM: Support Vector Machine

SDM: Site Directed Mutagenesis

mCSM: mutation Cutoff Scanning Matrix

PDB: Protein Data Bank

RSA: Relative Solvent Accessibility

GMQE: Global Model Quality Estimation

QMEAN: Qualitative Model Energy Analysis

WT: Wild Type

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer figure parmi les principales causes de mortalité à l'échelle mondiale. Il est caractérisé par des altérations génomiques et épigénomiques qui conduisent à la transformation cellulaire ainsi qu'aux processus d'invasion et de métastase **(Piña-Sánchez et al., 2021)**.

Au cours de leur progression, certaines cellules tumorales parviennent à échapper à la surveillance du système immunitaire. Parmi les mécanismes d'échappement, l'axe CD47/SIRP α constitue un signal inhibiteur clé. L'interaction entre CD47, exprimé à la surface des cellules tumorales, et SIRP α présent sur les macrophages, déclenche un signal qualifié de « Don't eat me » bloquant ainsi la phagocytose par les macrophages **(Jia et al., 2021)**.

L'immunothérapie ciblant l'axe CD47/SIRP α vise à renforcer l'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire inné et à amplifier secondairement la réponse immunitaire adaptative. Les agents développés incluant des anticorps anti-CD47, anti-SIRP α et des anticorps bispécifiques constituent une nouvelle stratégie, utilisée en association avec la chimiothérapie ou des inhibiteurs de checkpoints immunitaires **(Dizman & Buchbinder, 2021)**.

La transmission du signal inhibiteur médié par l'axe CD47/SIRP α implique des mécanismes intracellulaires complexes, faisant intervenir le gène *PTPN6* (Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 6), également appelée SHP-1 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 1) et codée par le gène *PTPN6* **(Varone et al., 2020a)**. Il s'agit d'une phosphatase tyrosine qui participe aux processus de transformation oncogénique **(Y. Zhong et al., 2025)**.

Dans les cellules cancéreuses, son activité peut être modifiée par des mutations ou un silencement épigénétique, entraînant une perturbation de l'homéostasie cellulaire. Parmi ces altérations génétiques, les polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs) constituent une source majeure de variation et influencent à la fois la susceptibilité aux maladies et la réponse aux traitements **(Varone et al., 2020b)**.

Leur analyse expérimentale à grande échelle est impossible à réaliser. Les approches *in silico* offrent la possibilité de prioriser les SNPs les plus susceptibles d'avoir un effet fonctionnel permettant ainsi de mieux cibler les études expérimentales **(Asiedu, 2019)**. Dans ce cadre les SNPs non synonymes du gène *PTPN6* (SHP-1) ont été analysés afin d'évaluer leur impact sur la fonction, la stabilité protéique, la conservation évolutive des résidus et les conséquences structurales des mutations. Cette démarche permet de mieux comprendre comment certains

INTRODUCTION

SNPs du gène *PTPN6* peuvent favoriser un gain de fonction de SHP-1 et influencer l'axe CD47–SIRP α (Gul et al., 2023) .

CHAPITRE I

Revue de la littérature

1.1 Protéines tyrosine phosphatases

Généralités

Les phosphatases de tyrosine de protéines (PTP) sont des enzymes qui catalysent la déphosphorylation des résidus tyrosine phosphorylés, régulant la signalisation cellulaire en équilibre avec les protéines tyrosine kinases. Ce mécanisme réversible est essentiel pour le contrôle fin des voies de signalisation, y compris celles initiées par les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), (**Figure 1.1**) (“**Protein Tyrosine Phosphatases,**” 2021).

Les PTP agissent comme régulateurs positifs et négatifs des signaux intracellulaires, modulant leur intensité, durée et spécificité. Elles interviennent dans des processus clés tels que la prolifération, la différenciation, la survie, l’adhésion et la migration cellulaires, ainsi que dans la signalisation immunitaire, contribuant à l’homéostasie cellulaire. Certaines PTP jouent un rôle dual, pouvant favoriser à la fois la suppression tumorale et l’oncogenèse, selon le contexte cellulaire et les voies activées (“**Protein Tyrosine Phosphatases,**” 2021).

Des mutations génétiques ou altérations de leur expression sont associées à diverses pathologies, notamment le cancer, les maladies auto-immunes, métaboliques, infectieuses et neurodégénératives, soulignant ainsi l’importance d’étudier les PTP afin de développer des stratégies thérapeutiques ciblées (**Frankson et al., 2017**).

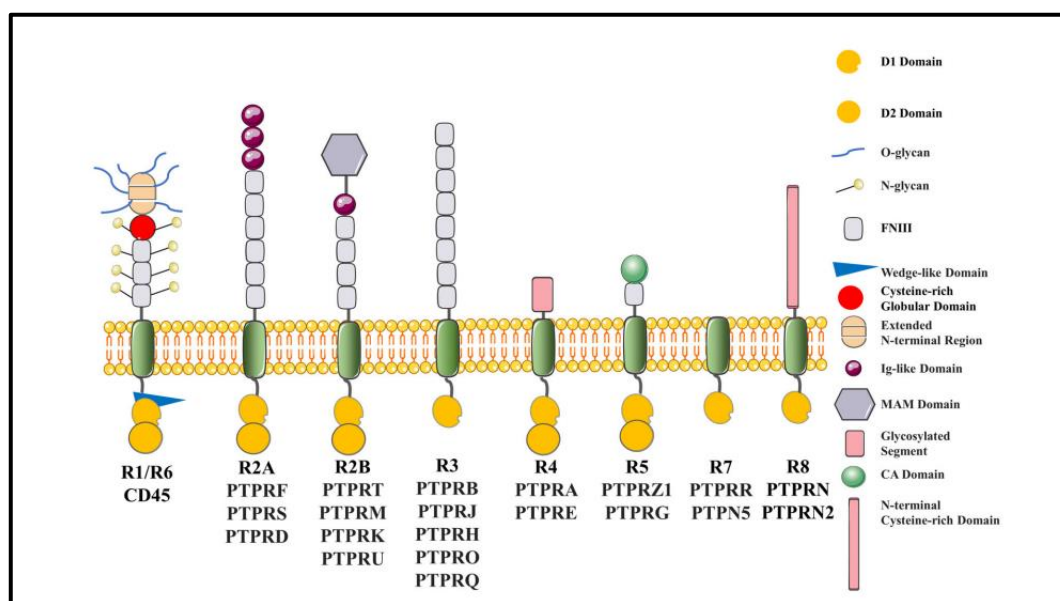


Figure 1.2. Les différents types de protéines tyrosine phosphatases (Lv et al., 2023)

1.2 Src homology phosphatase 1 (SHP-1)

1.2.1 Généralités

La tyrosine phosphatase non réceptrice **SHP-1** (Src homology 2 domain-containing phosphatase 1) est codée par le gène *PTPN6* (Varone et al., 2020a). Elle agit comme un régulateur négatif majeur de la signalisation intracellulaire et assure l'équilibre de phosphorylation des résidus tyrosine, régulant ainsi des processus fondamentaux tels que la prolifération et la survie des cellules. Par son impact sur la migration et l'invasion cellulaire (Hooper et al., 2026), SHP-1 constitue un acteur clé de la progression tumorale et une cible prometteuse en immunothérapie oncologique (Qu et al., 2026).

1.2.2 Structure génomique et localisation chromosomique du gène *PTPN6*

Le gène *PTPN6* se localise sur le chromosome humain au niveau du locus **12p13.31** (Figure 1.3 NCBI gène viewer). Il possède une structure de 17 exons intégrant deux domaines SH2, ces domaines sont essentiels pour permettre l'interaction de la phosphatase avec les résidus tyrosine phosphorylés de ses substrats (Y. Zhong et al., 2025).

Ce gène dispose de deux régions promotrices distinctes situées aux exons 1 et 2, principalement actives au sein des cellules épithéliales et hématopoïétiques, ce qui génère deux isoformes de la protéine (Figure 1.5). Le promoteur I produit une forme nucléaire de SHP-1 dans les cellules non hématopoïétiques, tandis que le promoteur II régit l'expression d'une forme cytoplasmique dans les cellules de lignée hématopoïétique. Dans certaines cellules cancéreuses épithéliales le fonctionnement des deux promoteurs permet la production de transcrits alternatifs. Cette compartimentation subcellulaire différenciée indique que les deux isoformes de SHP-1 agissent sur des cibles moléculaires distinctes (Varone et al., 2020b).

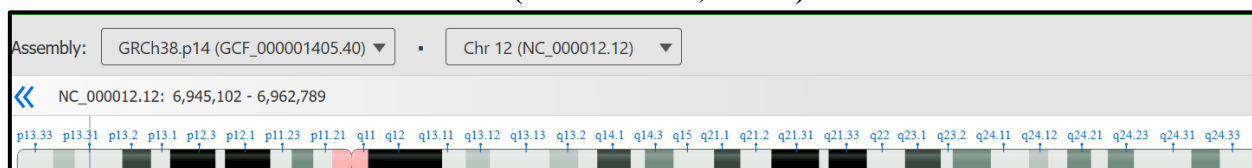


Figure 1. 4. La localisation du gène *PTPN6* (Figure NCBI gène viewer)

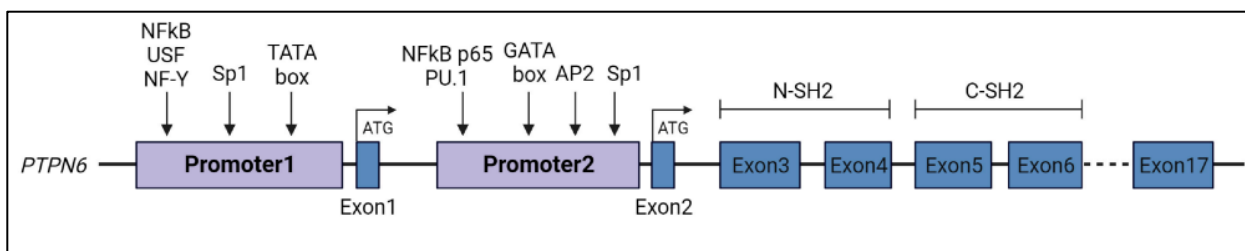


Figure 1. 6. La structure du gène *PTPN6* (Lim et al., 2023a)

1.2.3 Structure protéique de SHP-1

Constituée de **595 acides aminés** (Varone et al., 2020a), la protéine SHP-1 se compose de deux domaines SH2 en position N-terminale (N-SH2 et C-SH2), d'un domaine catalytique PTP ainsi que d'une queue C-terminale (Figure 1.7). Cette dernière contient plusieurs sites de phosphorylation et un signal de localisation nucléaire (Lim et al., 2023a).

Au niveau structural, une interaction intramoléculaire entre le domaine N-SH2 et le domaine PTP crée une **forme autoinhibée** de SHP-1. Ce repliement empêche l'exposition du résidu **Cys453** du site actif, bloquant ainsi l'accès du substrat à la poche catalytique. Cette configuration autoinhibitrice est stabilisée par la formation de liaisons hydrogène et de ponts salins entre le domaine N-SH2 et les résidus du domaine PTP (Lim et al., 2023b).

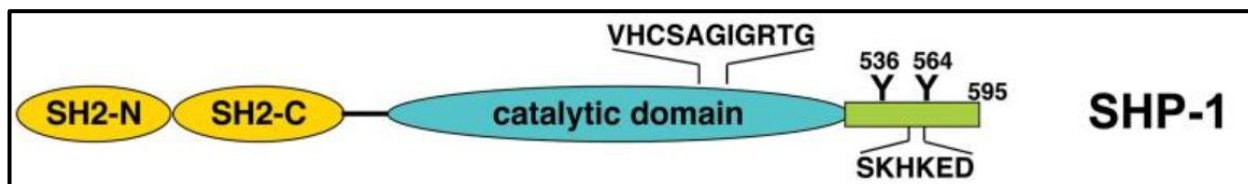


Figure 1. 8. La structure protéique de *SHP1* (Lorenz, 2009)

1.2.4 Régulation de l'activité de SHP-1

La régulation de l'activité de SHP-1 repose sur un processus d'activation induit par la phosphorylation de résidus d'acides aminés situés dans sa queue C-terminale. À ce jour, trois sites de phosphorylation majeurs ont été identifiés : deux résidus tyrosine (**Tyr536 et Tyr564**) ainsi qu'un résidu sérine (**Ser591**) (Varone et al., 2020b).

1.2.4.1 Régulation positive

Sous l'influence de différents stimuli (comme la stimulation par l'insuline ou les inducteurs d'apoptose), Tyr536 et Tyr564 subissent une phosphorylation, ce qui provoque une augmentation de l'activité de SHP-1. Le processus moléculaire n'est pas encore totalement

exploré, même si une hypothèse suggère que les phosphorylations de Tyr pourraient déclencher une interaction avec le domaine N-SH2, entraînant la libération de l'effet répressif de ce domaine sur l'activité PTPase (Varone et al., 2020a).

1.2.4.2 Régulation négative

L'activité de SHP-1 peut aussi être régulée négativement par la protéine kinase C ou les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) à travers une phosphorylation au niveau de Ser591, bien que le mécanisme d'inhibition ne soit pas encore clairement défini. (Varone et al., 2020a).

1.2.5 Rôle immunologiques de SHP-1

La phosphatase SHP-1 agit comme un régulateur négatif central de la signalisation immunitaire, principalement au sein des cellules hématopoïétiques. En déphosphorylant des effecteurs clés tels que les kinases Src, Syk/ZAP-70, ainsi que les molécules des voies JAK–STAT et NF- κ B, elle tempère l'activation des récepteurs d'antigènes, de cytokines et de reconnaissance de motifs (PRR) afin de maintenir l'homéostasie (Garg et al., 2020).

Dans l'immunité innée, SHP-1 régule les voies TLR et l'inflammasome NLRP3 en inhibant la translocation nucléaire de NF- κ B et en bloquant l'ubiquitination de TRAF6. Elle limite également l'assemblage du complexe NLRP3 en interférant avec l'interaction NLRP3-ASC, ce qui réduit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-18) et protège la mitochondrie contre le stress oxydatif (Yuk et al., 2016). Au sein des macrophages et des cellules dendritiques, elle restreint les fonctions pro-inflammatoires et oxydatives en inhibant notamment l'axe TLR5–MyD88–NF- κ B (Wang et al., 2025).

Concernant l'immunité adaptative, SHP-1 module l'équilibre entre l'activation et la régulation des lymphocytes T (Mercadante & Lorenz, 2017) et collabore avec SHP-2 pour limiter l'expansion des cellules T CD8 (Hou et al., 2024). Enfin, SHP-1 joue un rôle essentiel dans l'éducation (licensing) des cellules NK (Viant et al., 2014). Sa conformation active, régulée par la PKC, influence directement la cytotoxicité (Ben-Shmuel et al., 2021). Par ailleurs, elle réprime les réponses d'interféron de type I en déphosphorylant TRAF3 (Hao et al., 2020), limitant ainsi la défense antivirale précoce (Wang et al., 2025).

1.3 L'axe immunitaire CD47/SIRP α

1.3.1 Généralité

Le cluster de différenciation 47 (CD47) est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Elle est fortement glycosylée et exprimée sur la surface membranaire de nombreuses cellules, notamment les érythrocytes, les lymphocytes, ainsi que sur diverses cellules non hématopoïétiques, bien que son niveau d'expression diffère selon le type cellulaire (Huang et al., 2022). CD47 interagit avec la protéine régulatrice du signal alpha (SIRP α), un récepteur principalement exprimé par les cellules hématopoïétiques de la lignée myéloïde, notamment les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques et les leucocytes polymorphonucléaires, (Figure 1.9)(Bhardwaj et al., 2025).

L'interaction CD47–SIRP α déclenche un signal inhibiteur intracellulaire majeur qui réduit l'activité phagocytaire des macrophages, constituant ainsi un signal « Don't eat me » permettant aux cellules cibles d'échapper à leur élimination, (Figure 1.11) (Jia et al., 2021).

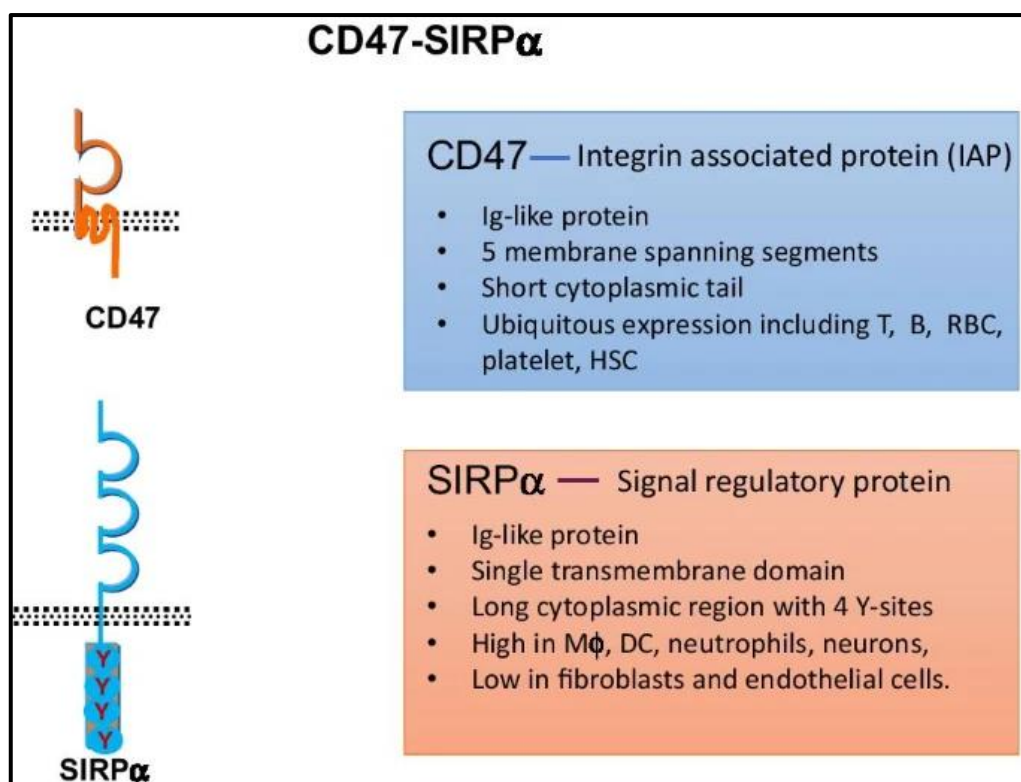


Figure 1. 10. Organisation structurale et profils d'expression de CD47 et SIRP α (Jiang et al., 2021).

L'axe CD47/SIRP α agit ainsi comme un régulateur essentiel de l'adhésion cellulaire, de la prolifération, de l'apoptose et du maintien de l'homéostasie immunitaire. Sa dérégulation peut favoriser la persistance cellulaire et contribuer à certains processus pathologiques, notamment en contexte tumoral et les maladies auto-immunes (Bhardwaj et al., 2025).

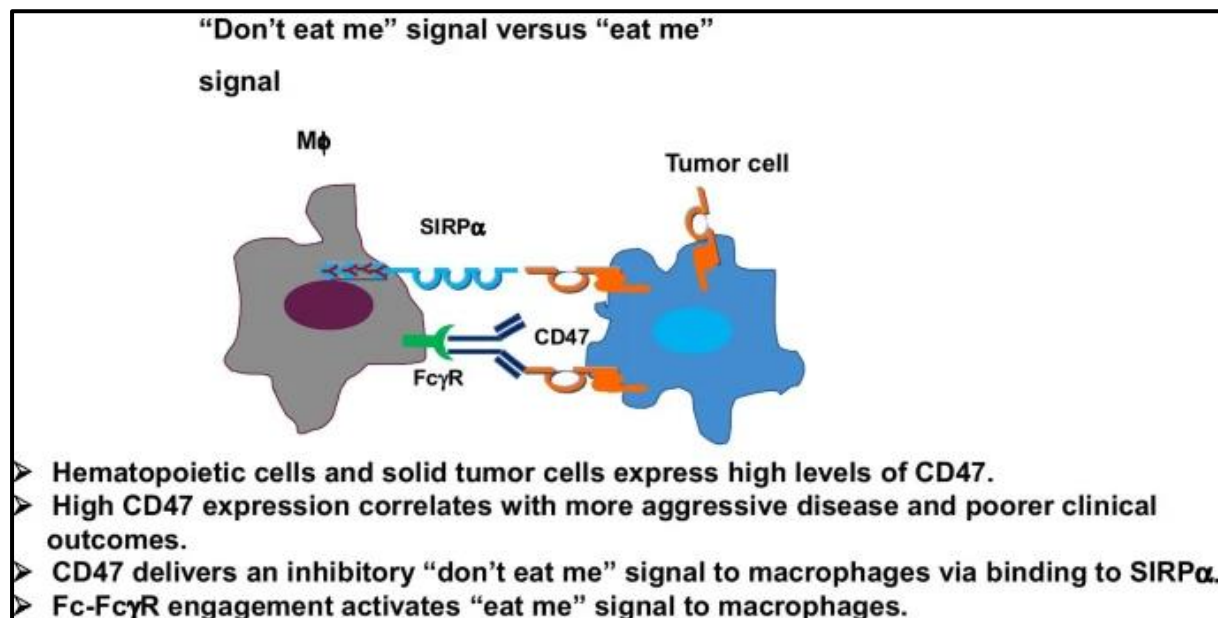


Figure 1. 12. Équilibre entre les signaux "Don't eat me" (CD47–SIRP α) et "eat me" (Fc γ R) dans la régulation de la phagocytose tumorale. (Jia et al., 2021)

1.3.2 Voie de signalisation intracellulaire de SHP-1 dans l'axe CD47/SIRP α

Premièrement, lors de l'interaction CD47/SIRP α , la phosphorylation des motifs ITIM de SIRP α permet le recrutement et l'activation de SHP-1, ce qui entraîne l'inhibition des signaux activateurs de la phagocytose par modulation des voies ITAM/Syk. (Bhardwaj et al., 2025). Cette cascade inhibitrice aboutit à la transmission du signal « Don't eat me », réduisant ainsi l'activité phagocytaire des macrophages et favorisant l'échappement immunitaire (Jia et al., 2021).

Par ailleurs, SHP-1 agit comme un régulateur négatif de plusieurs voies de signalisation intracellulaires dans les cellules immunitaires innées et adaptatives (Myers et al., 2020). Elle module l'axe Src et atténue la voie PI3K/Akt en contrôlant l'état de phosphorylation de protéines clés, contribuant ainsi à la régulation de la prolifération et de la survie cellulaire. Elle intervient également dans la voie JAK/STAT en déphosphorylant JAK ou STAT3, limitant la translocation nucléaire de STAT3 et les processus associés tels que la prolifération et l'angiogenèse, et participe à l'inhibition de la voie MAPK induite par les facteurs de croissance (Varone et al., 2020b). Dans le contexte immunitaire, cette régulation s'étend au contrôle de la différenciation des lymphocytes T (Foster et al., 2025). Ainsi qu'à la modulation de la polarisation macrophagique via l'axe p-STAT3/6, soulignant son rôle central dans le maintien de l'homéostasie et l'équilibre des réponses immunitaires, (Figure 1.7) (Wei et al., 2024).

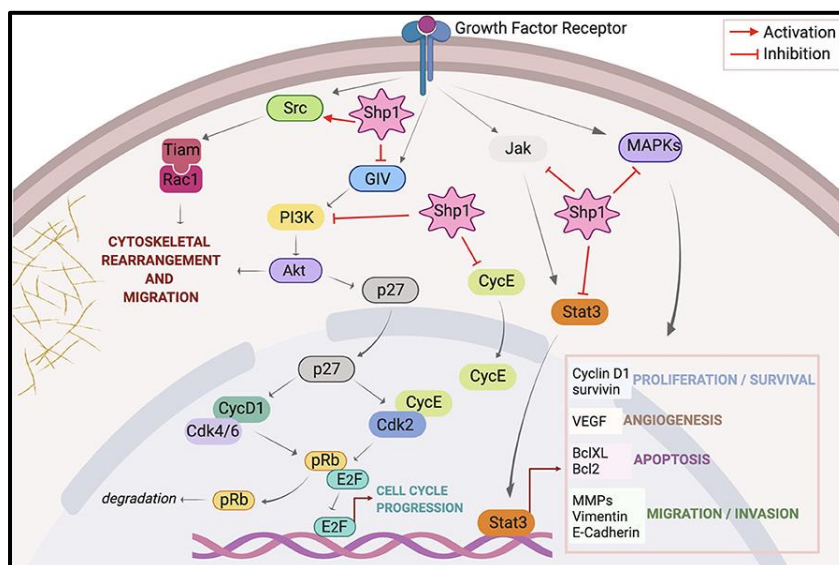


Figure 1.7. Rôle de SHP-1 dans la régulation des voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie tumorale. (Varone et al., 2020b)

1.4 Implications pathologiques de SHP-1

1.4.1 Cancer

La dérégulation fonctionnelle de SHP-1, qu'elle résulte d'une altération génétique épigénétique ou d'une modulation contextuelle de son activité phosphatase, contribue à la progression tumorale en perturbant l'équilibre entre signaux activateurs et inhibiteurs au sein des cellules tumorales et du microenvironnement immunitaire. SHP-1 régule négativement la signalisation intracellulaire. Son altération, par mutations ou modifications épigénétiques favorise la tumorigénèse dans les cancers solides et hématologique. *PTPN6* présente diverses altérations

Revue de la littérature

génétiques (mutations, amplifications, délétions, fusions) dans plusieurs cancers avec une fréquence globale de 2,7 %, plus élevée dans certains comme le carcinosarcome utérin ou le mélanome (Varone et al., 2020a).

Ces altérations peuvent réduire l'activité de SHP-1 et activer STAT3, comme dans le lymphome diffus à grandes cellules B, ou contribuer à la progression de la leucémie myéloïde chronique via la méthylation de l'ADN. L'hyperméthylation du promoteur diminue également l'expression de SHP-1 et favorise l'activation de voies oncogéniques telles que JAK/STAT3 (Lim et al., 2023b).

Dans les cancers solides, PTPN6 agit de manière contextuelle : dans le cancer colorectal, il peut former un complexe avec l'EGFR ou interagir avec MAPK, influençant la carcinogenèse la métastase et la sensibilité à la chimiothérapie. Dans le glioblastome, il est associé à la suppression immunitaire (Y. Zhong et al., 2025) Dans le neuroblastome, son expression est corrélée au pronostic. Selon le type tumoral, SHP-1 peut être un marqueur pronostique favorable ou défavorable (Lim et al., 2023b).

Tableau 1. Impact pronostique et fonctionnel de SHP-1 dans différents cancers (Lim et al., 2023b)

Type de cancer	Observation clinique et impact pronostique	Rôle de SHP-1
Cancer du sein	Une forte expression de SHP-1 inhibe la phosphorylation de STAT3 (pSTAT3), ce qui est corrélé à une meilleure survie sans récurrence.	Suppresseur de tumeur
Carcinome de l'œsophage	L' hyperméthylation du promoteur et la baisse de l'expression de SHP-1 favorisent les métastases ganglionnaires et réduisent la survie.	Suppresseur de tumeur
Cancer de la prostate	La diminution de SHP-1 est associée à une accélération de la prolifération cellulaire et à un risque accru de récurrence après chirurgie.	Suppresseur de tumeur
Glioblastome	Une expression élevée de SHP-1 est corrélée à des grades tumoraux plus agressifs et à un pronostic vital défavorable .	Oncogène (contextuel)
Cancer colorectal	Une forte expression de SHP-1 réduit significativement l'espérance de vie des patients.	Oncogène (contextuel)
Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA)	L'expression de SHP-1 agit comme un facteur de mauvais pronostic, étant corrélée négativement à la survie globale des patients.	Oncogène (contextuel)

1.4.2 Maladies inflammatoires et auto-immunes

Une perte de fonction ou une diminution de l'expression de SHP-1 entraîne une levée du contrôle négatif des voies de signalisation immunitaire, favorisant une activation excessive des cellules effectrices et l'installation d'un état inflammatoire chronique. Ainsi la déficience en SHP-1 entraîne une hyperactivation des neutrophiles, une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et des lésions tissulaires sévères, notamment une inflammation pulmonaire aiguë associée à des hémorragies mortelles dans les modèles expérimentaux. Les modèles murins globalement déficients en SHP-1 développent spontanément une auto-immunité sévère (Moussavi-Harami et al., 2024). Les souris *motheaten*, caractérisées par une perte fonctionnelle de SHP-1, présentent une expansion des monocytes et neutrophiles circulants, une production d'auto-anticorps ainsi qu'une inflammation systémique précoce avec atteinte

multi-organique et aggravation du modèle d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (Stanford & Bottini, 2023).

Chez l'homme, des mutations ou une diminution de l'expression de SHP-1 sont associées à des pathologies inflammatoires pulmonaires et cutanées, confirmant son rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie immunitaire (Moussavi-Harami et al., 2024).

Au niveau des lymphocytes T, la réduction de SHP-1 prolonge l'activation des voies ERK, STAT et NF- κ B, favorisant l'amplification des réponses inflammatoires observées dans la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde. L'altération de son recrutement au niveau du TCR perturbe le contrôle négatif du signal. La délétion spécifique de SHP-1 dans les cellules T augmente la prolifération des cellules T CD8⁺, rend les cellules T CD4⁺ moins sensibles à la suppression médiée par les Treg et favorise l'accumulation de cellules T mémoire, tandis que son absence dans les Treg compromet leur expansion en réponse à l'IL-2 ainsi que leur fonction suppressive (Pan et al., 2025).

Dans le compartiment B, une déficience spécifique en SHP-1 altère la formation des centres germinatifs et les réponses anticorps précoces, conduisant ensuite à une production accrue d'auto-anticorps et à des lésions médiées par des complexes immuns (Pan et al., 2025). De même, la délétion de SHP-1 dans les cellules dendritiques et les neutrophiles favorise un déséquilibre immunitaire associé à des manifestations auto-immunes. Dans les macrophages, la perte de SHP-1 perturbe plusieurs voies de signalisation majeures, notamment **PPAR γ** , **MAPK** et **NF- κ B**, altérant le dialogue cellulaire avec les hépatocytes (Ahamed et al., 2023) et favorisant une polarisation excessive vers le phénotype pro-inflammatoire M1, accompagnée d'une signalisation inflammatoire persistante et d'une amplification des médiateurs inflammatoires, contribuant ainsi au maintien d'un état inflammatoire chronique (Wang et al., 2025).

1.5 Thérapie ciblant SHP1

La suppression ou l'inhibition de SHP-1 renforce l'immunité antitumorale en stimulant les réponses innées et adaptatives. D'une part, Les lymphocytes T adoptivement transférés présentent une efficacité accrue, un seuil d'activation abaissé (Qu et al., 2026), une expansion des effecteurs spécifiques et une résistance à la suppression par les Treg (Varone et al.,

2020b). Ces effets sont optimisés par la combinaison avec des inhibiteurs de PD-1/CTLA-4 (**Qu et al., 2026**) ou une modulation métabolique (**Liu et al., 2025**). D'autre part, l'activité des cellules NK et des macrophages est également renforcée (**Qu et al., 2026**). Parallèlement, l'inhibition de SHP-1 directement dans les cellules tumorales peut accroître leur sensibilité aux chimiothérapies (**Xu et al., 2024**).

Le développement de petites molécules ciblant SHP-1 constitue ainsi une approche prometteuse. Les inhibiteurs covalents, notamment, permettent une inhibition prolongée et sélective (**Qu et al., 2026**). Au niveau moléculaire, SHP-1 module des voies oncogéniques clés telles que STAT3, permettant d'induire l'apoptose et de réduire la chimio/radiorésistance (**Varone et al., 2020b**).

Enfin, à l'inverse du contexte oncologique, l'induction de SHP-1 par des activateurs pharmacologiques (tels que le MSP ou le fénofibrate via l'AMPK) permet d'atténuer l'inflammation systémique (**Yuk et al., 2016**). Dans les maladies auto-immunes, sa surexpression réduit la phosphorylation des protéines JAK/STAT dans les lymphocytes T diminuant ainsi la sévérité de l'arthrite auto-immune (**Markovics et al., 2020**).

1.6 Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs)

1.6.1 Généralités

Les polymorphismes à nucléotide unique (SNP) se définissent comme la variation d'une seule base nucléotidique à une position précise du génome. On en dénombre environ 3 à 10 millions, ce qui représente près de 1 % du génome humain (**Irfan et al., 2022a**). Principale source de diversité génomique humaine, les SNP occupent une place centrale dans les études d'association entre gènes et pathologies. Leur analyse permet également des applications médico-légales, telles que l'établissement d'empreintes génétiques par la technique du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) (**Kaushik et al., 2019**).

Outre les SNP, le génome est riche en microsatellites (SSR) hautement polymorphes, distribués dans les régions codantes et non codantes pour intervenir dans diverses fonctions biologiques (**Kaushik et al., 2019**). Ces variations génétiques peuvent entraîner des effets délétères, tels qu'une régulation génique aberrante ou une perte d'intégrité protéique. Elles

peuvent notamment déstabiliser la structure des protéines en altérant leur hydrophobie, leur charge, leur dynamique ou leurs interactions (**Irfan et al., 2022b**).

1.6.2 SNP synonyme

Le polymorphisme nucléotidique synonyme (**sSNP**) correspond à une variation génétique ponctuelle observée à une fréquence significative au sein d'une population. Résultant d'une substitution de base dans la région codante d'un gène, ce type de variant n'altère pas la séquence d'acides aminés de la protéine finale. En raison de cette absence d'effet phénotypique apparent, ces variations sont ainsi qualifiées de mutations silencieuses ou neutres (**National Cancer Institute, 2020b**).

1.6.3 SNP non synonyme

Les polymorphismes nucléotidiques non-synonymes (**nsSNP**) correspondent à des substitutions de bases situées dans les séquences codantes d'un gène. Contrairement aux mutations silencieuses, les nsSNP modifient le produit protéique lors de la traduction. Selon la nature du changement de codon, on différencie les mutations **faux-sens**, qui substituent un acide aminé par un autre dans la chaîne polypeptidique, des mutations non-sens, qui introduisent un **codon d'arrêt (stop)**, interrompant ainsi prématurément la synthèse de la protéine (**National Cancer Institute, 2020a**).

1.6.4 Impact des SNPs sur la pathogenèse du cancer et des maladies auto immunes

Les dérèglements de la phosphorylation protéique, issus d'une activité anormale des kinases ou phosphatases, contribuent au développement de cancers (**Stanford & Bottini, 2023**). La susceptibilité génétique au cancer est également associée aux SNP situés dans les gènes de réparation de l'ADN, du métabolisme et de l'immunité (**Deng et al., 2017**). Plus spécifiquement, les polymorphismes des régions promotrices modulent le risque tumoral en altérant l'expression génique via la méthylation ou la liaison de facteurs de transcription, ce qui confère à ces SNP un rôle de biomarqueurs diagnostiques et thérapeutiques majeurs (**Deng et al., 2017**). Dans le domaine de l'immunothérapie, les SNP des gènes de la réponse immunitaire influencent l'efficacité des traitements et la survenue d'effets indésirables (**Specchia et al., 2025**), tandis que des variantes germinales sont associées à la formation de l'environnement

tumoral (Cha et al., 2025). Toutefois, leur interprétation reste complexe en raison d'une expression tissulaire spécifique (Fagny et al., 2020).

Parallèlement, les mutations faux-sens (missense) représentent près de 50 % des altérations génétiques associées à diverses pathologies, agissant comme causes directes ou facteurs de susceptibilité dans les maladies inflammatoires et auto-immunes (Irfan et al., 2022b). De plus, les polymorphismes des régions régulatrices de TNF- α , IL-1 β et IL-10 influencent le risque et l'hétérogénéité clinique des maladies auto-immunes chez l'homme (Zidi et al., 2026).

1.6.5 Analyse *in silico* des SNPs

L'analyse *in silico* représente une approche essentielle pour étudier l'impact des SNP sur la fonction génique (Kaushik et al., 2019) en s'appuyant sur la base dbSNP (Bahereldeen et al., 2020), qui centralise les variants identifiés dans le génome humain (Nimir et al., 2017). L'exploitation de ces données permet de corrélérer la fréquence des variants avec leur conservation structurale (Aldharee & Hamdan, 2025). Sur le plan structural, la modélisation tridimensionnelle évalue l'impact des substitutions d'acides aminés (Kamal, Mia, et al., 2024a), tandis que le Docking et la dynamique moléculaire prédisent les variations énergétiques des protéines (Abdelazim et al., 2025). L'imagerie 3D facilite également l'identification des modifications structurales (Kamal, Mia, et al., 2024a). Toutefois, cette approche comporte des limites exigeant une validation expérimentale (Nimir et al., 2017). Les prédictions issues d'algorithmes complexes (Abdelazim et al., 2025) doivent être confirmées en laboratoire (Zhang et al., 2020) pour établir la pertinence pathologique des variants étudiés (Mahmood Janlou, 2025).

1.7 Gain de fonction dans les protéines

Les mutations GOF produisent des protéines dotées de nouvelles fonctions et introduisent une variabilité supplémentaire au sein du système cellulaire. Dans les proto-oncogènes, ces mutations ont la capacité de devenir néomorphiques, c'est-à-dire de générer de nouvelles fonctions protéiques et d'induire d'autres altérations du système cellulaire favorisant une prolifération cellulaire excessive et non contrôlée. La majorité des mutations GOF étudiées se limitent aux régions codantes du génome et affectent directement la composition structurale des protéines. Les protéines mutantes peuvent subséquemment moduler des caractéristiques biologiques fondamentales, telles que les interactions protéine-protéine et l'activité

enzymatique, exerçant ainsi une influence sur la croissance cellulaire ou sur d'autres déterminants du phénotype.(M. M. Li et al., 2023)

1.8 Modifications post-traductionnelles de SHP-1

1.8.1 Généralité

Les modifications post-traductionnelles (PTM) correspondent à des modifications chimiques des chaînes latérales de certains acides aminés dans les protéines après leur biosynthèse. À ce jour, plus de 650 types de PTM ont été identifiés, parmi lesquels la phosphorylation la méthylation, l'ubiquitination, la nitrosylation et la Carbonylation (Q. Zhong et al., 2023). Ces modifications constituent des mécanismes importants de régulation moléculaire permettant de moduler l'activité, la localisation et les interactions des protéines (Figure 1.13)(Ramazi & Zahiri, 2021)

Les PTM peuvent être réversibles ou irréversibles et influencent la structure, la stabilité et la fonction des protéines (Ramazi & Zahiri, 2021). Elles jouent ainsi un rôle clé dans la régulation de plusieurs processus biologiques, notamment la transduction du signal, la régulation de l'expression génique, le cycle cellulaire, le métabolisme cellulaire et l'immunité (Figure 1.14)(Q. Zhong et al., 2023).

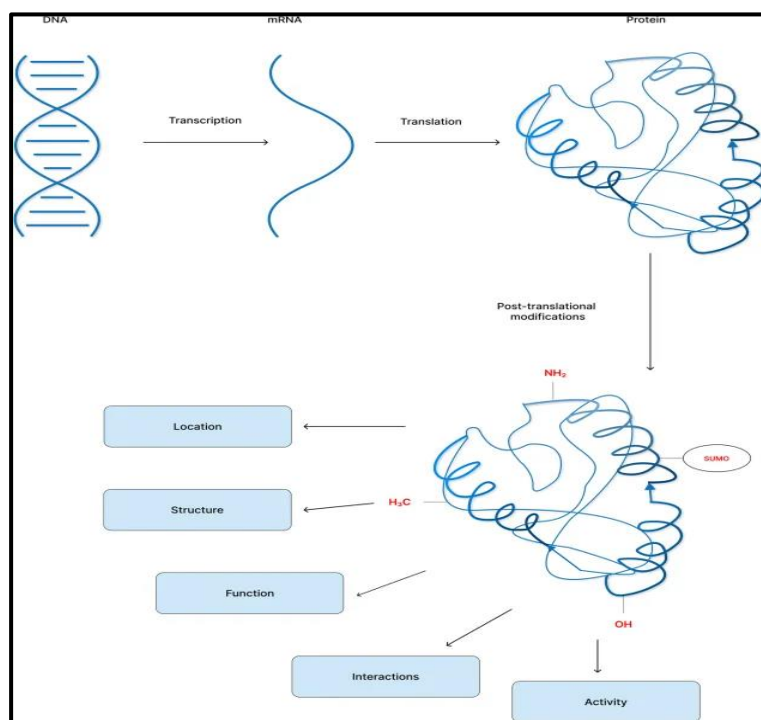


Figure 1.15. Principales modifications post-traductionnelles des protéines. (Zhong et al., 2023)

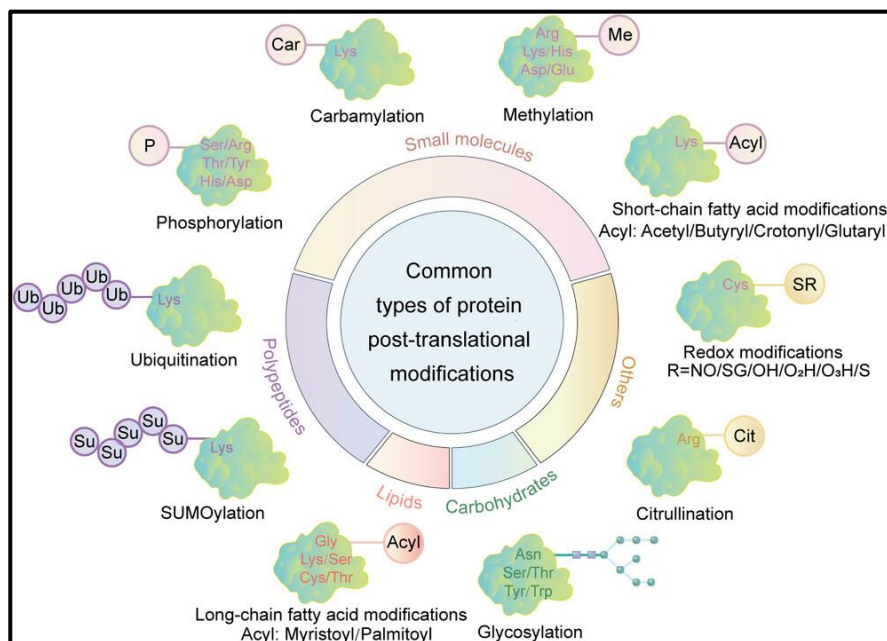


Figure 1.16. Impact des modifications post-traductionnelles sur la fonction protéique et l'expression génique (Dutta & Jain, 2023a)

1.8.2 Phosphorylation

La phosphorylation est une modification post-traductionnelle réversible consistant en l'ajout d'un groupement phosphate (PO_4) (Alquezar et al., 2021). Issu de l'ATP, ce groupement est transféré sur les chaînes latérales d'acides aminés par les kinases (Q. Zhong et al., 2023), un processus inversé par les phosphatases qui cible principalement les résidus sérine, thréonine et tyrosine. Essentiel à la régulation de processus tels que la réponse immunitaire, ce mécanisme peut, en cas d'altération, favoriser le développement de pathologies graves comme le cancer (Figure 1. 17) (Ramazi & Zahiri, 2021).

Dans ce contexte, la phosphatase SHP-1 illustre cette régulation. Sa structure comprend deux domaines SH2 N-terminaux, un domaine catalytique PTP et une queue C-terminale. Son activation débute par le recrutement de ses domaines SH2 vers les motifs ITIM phosphorylés, permettant la déphosphorylation de cibles en aval. Enfin, l'activité de SHP-1 est induite par la phosphorylation sur tyrosine de sa propre extrémité C-terminale, associée à l'action de phospholipides acides (Gul et al., 2023).

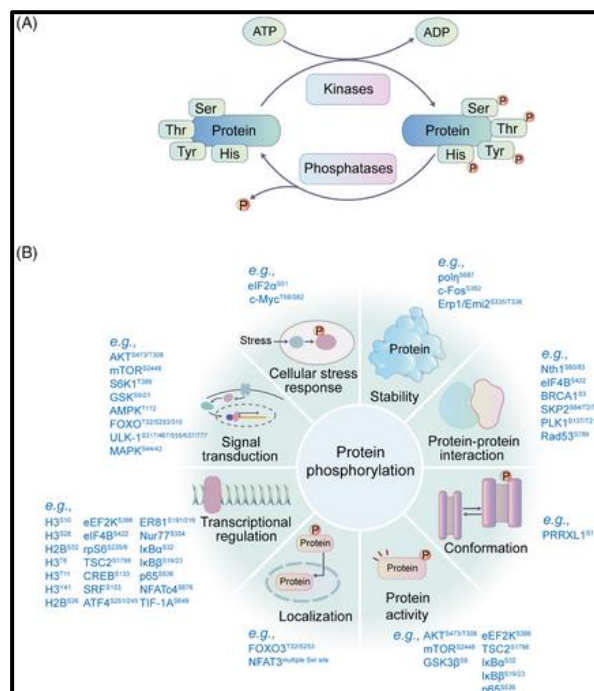


Figure 1. 18. Le mécanisme de phosphorylation et les fonctions potentielles associées à cette modification. (Zhong et al., 2023)

(A) Le mécanisme de phosphorylation et de déphosphorylation.
(B) Les principales fonctions de la phosphorylation des protéines sont illustrées.

1.8.3 Prédiction in silico des modifications post traductionnelles

La prédiction informatique des modifications post-traductionnelles constitue aujourd'hui un pilier de la bioinformatique structurale pour caractériser la diversité fonctionnelle du protéome. Ces outils *in silico* permettent d'analyser les micro-environnements locaux entourant les sites de modification afin de prédire leur influence sur la stabilité et la conformation globale des chaînes polypeptidiques. En s'appuyant sur des algorithmes d'apprentissage automatique et des bases de données de plus en plus vastes, ces méthodes anticipent les changements de surfaces électrostatiques et stériques qui dictent les interactions protéine-protéine. Ainsi, la modélisation numérique offre une alternative rapide et précise pour comprendre comment ces processus régulent les mécanismes cellulaires complexes et les fonctions biologiques (Ramazi & Zahiri, 2021).

1.9 La stabilité et son effet sur la fonction protéique

La stabilité d'une protéine se définit par la diminution de son niveau d'énergie lors du passage de l'état dénaturé à sa forme native sous conditions physiologiques (Ahmad, 2022). Ce paramètre, qui dépend de la séquence des acides aminés et des conditions physico-chimiques

du milieu (Gooran & Kopra, 2024), se mesure par la variation d'énergie libre (ΔG) entre l'état replié et déplié (May et al., 2025).

L'impact des mutations faux-sens sur la stabilité est quantifié par le $\Delta\Delta G$, agissant soit par une déstabilisation de la structure globale, soit par une stabilisation excessive qui augmente la rigidité protéique (May et al., 2025). Ces altérations influencent la fonction en modifiant directement l'activité de la protéine ou en perturbant son repliement (Cagiada et al., 2021). Un défaut de stabilité mène souvent à une perte de fonction, car les protéines mal repliées s'agrègent ou sont éliminées par la cellule (Atsavaprane et al., 2021).

1.10 Problématique et objectif

1.10.1 Problématique

Le cancer utilise divers mécanismes pour échapper au système immunitaire notamment l'axe CD47/SIRP α . Cette interaction déclenche un signal inhibiteur dit « Don't eat me », qui bloque la phagocytose des cellules tumorales. La phosphatase SHP-1 (gène PTPN6) est l'acteur clé qui transmet ce signal de désactivation. Cependant, l'activité de SHP-1 peut être modifiée par des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs) qui peuvent favoriser un gain de fonction. Comme leur analyse expérimentale est impossible à réaliser à grande échelle, le recours aux approches *in silico* devient indispensable pour prédire leur impact fonctionnel.

Dès lors, la question centrale de notre étude est : **comment un polymorphisme nucléotidique simple, favorisant le signal inhibiteur "Don't eat me", permet-il d'identifier des variantes à gain de fonction de SHP-1 et d'évaluer leur impact sur l'axe CD47/SIRP α ?**

1.10.2 Objectifs

- ❖ L'objectif central de ce mémoire consiste à analyser, par des approches *in silico*, les effets de certains SNPs identifiés dans le gène codant pour la phosphatase SHP1 sur sa structure tridimensionnelle et ses modifications post-traductionnelles, notamment la phosphorylation, tout en explorant leur capacité à provoquer un gain de fonction.
- ❖ La collecte de données a permis de récupérer la séquence d'acides aminés de SHP1 et de constituer un tableau détaillé des variants identifiés à partir de bases de données publiques.
- ❖ Évaluation *in silico* du caractère toléré des nsSNPs identifiés dans le gène PTPN6
- ❖ Caractérisation des polymorphismes nsSNP au sein des régions conservées des domaines fonctionnels

- ❖ Étude des propriétés structurales et fonctionnelles vise à prédire l'impact de ces SNPs sur l'activité et la stabilité de la protéine, tout en évaluant leur potentiel à induire un gain de fonction.
- ❖ Modélisation tridimensionnelle des formes sauvage et mutées de la phosphatase SHP1.
- ❖ Réaliser une étude comparative par Docking protéine-protéine des formes sauvage et mutées, afin d'évaluer la possibilité d'un gain de fonction à travers l'analyse des distances et des interfaces d'interaction.

1.10.3 But

Explorer le rôle des SNPs de *PTPN6* dans l'induction d'un gain de fonction protéique, en se focalisant sur les conséquences structurales et interactionnelles au sein de l'axe immunologique CD47-SIRP α .

CHAPITRE II

MATRIEL ET METHODE

MATRIEL ET METHODE

2.1 Plan de l'étude

Le présent travail, réalisé sous la direction du Dr Hadjij Zayneb, s'inscrit dans une démarche visant à identifier les variants non synonymes (nsSNPs) susceptibles d'induire un gain de fonction au sein de la protéine SHP-1, dans le contexte de l'axe de signalisation CD47-SIRP α .

Cette étude s'articule autour de deux axes complémentaires et interdépendants. Le premier axe est consacré à l'identification et à la caractérisation des nsSNPs susceptibles de conférer un gain de fonction à la protéine SHP-1 à travers leurs effets sur sa séquence et sa structure. Le second axe porte sur la modélisation tridimensionnelle des variants protéiques, dans le but de mettre en évidence les altérations structurales induites par ces substitutions, et d'explorer, par le biais d'une approche de Docking moléculaire, l'éventualité d'un gain de fonction engendré par ces variants. L'ensemble de ces travaux a été mené au sein du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie, placé sous la direction du Professeur Aribi Mourad.

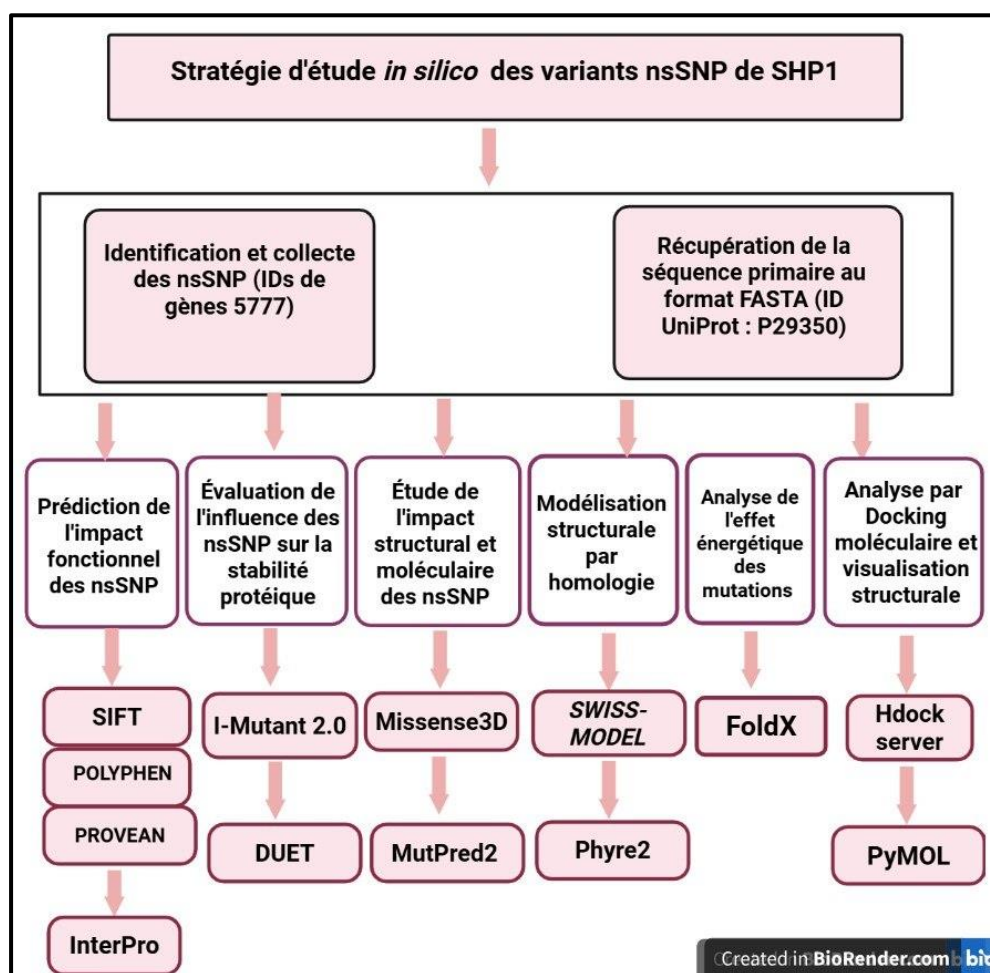


Figure 2.1.Study design

MATRIEL ET METHODE

2.2 Exploration des données

La séquence protéique (format FASTA) du gène SHP1 ainsi que ses polymorphismes (SNP) ont été extraits respectivement des bases de données du **National Center for Biotechnology Information** (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) et du **dbSNP** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). De plus, la séquence primaire de la protéine (P29350) a été récupérée au format FASTA à partir de la base de données **UniProt** (www.uniprot.org). Par la suite, l'ensemble de ces données notamment les *SNP missense*, ont été analysées à l'aide de divers logiciels et outils bioinformatique.

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
P29350	PTN6_HUMAN	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6	PTPN6, HCP, PTP1C	Homo sapiens (Human)	595 AA
P81718	PTN6_RAT	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6	Ptpn6, Ptp6	Rattus norvegicus (Rat)	613 AA
Q9UKJ1	PILRA_HUMAN	Paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha	PILRA	Homo sapiens (Human)	303 AA
P10721	KIT_HUMAN	Mast/stem cell growth factor receptor Kit	KIT, SCFR	Homo sapiens (Human)	976 AA
P13688	CEACAM1_HUMAN	Cell adhesion molecule CEACAM1	CEACAM1, BGP, BGP1	Homo sapiens (Human)	526 AA
Q8NHL6	LILRB1_HUMAN	Leukocyte immunoglobulin-like receptor	LILRB1, ILT2, LIR1, MIR7	Homo sapiens (Human)	650 AA

Figure 2.2. Base de données UniProt

Getting Started

- [dbSNP 25th Anniversary](#)
- [Overview of dbSNP](#)
- [About Reference SNP \(rs\)](#)
- [Factsheet](#)
- [FAQ](#)
- [Entrez Updates \(May 26, 2020\)](#)

Submission

- [How to Submit](#)
- [Hold Until Published \(HUP\) Policies](#)
- [Submission Search](#)

Access Data

- [Web Search](#)
- [eUtils API](#)
- [Variation Services](#)
- [FTP Download](#)
- [Tutorials on GitHub](#)

Important: When using dbSNP, please cite the resource using the following publication: [The evolution of dbSNP: 25 years of impact in genomic research](#).

Figure 2.3. Base de données Gene du NCBI

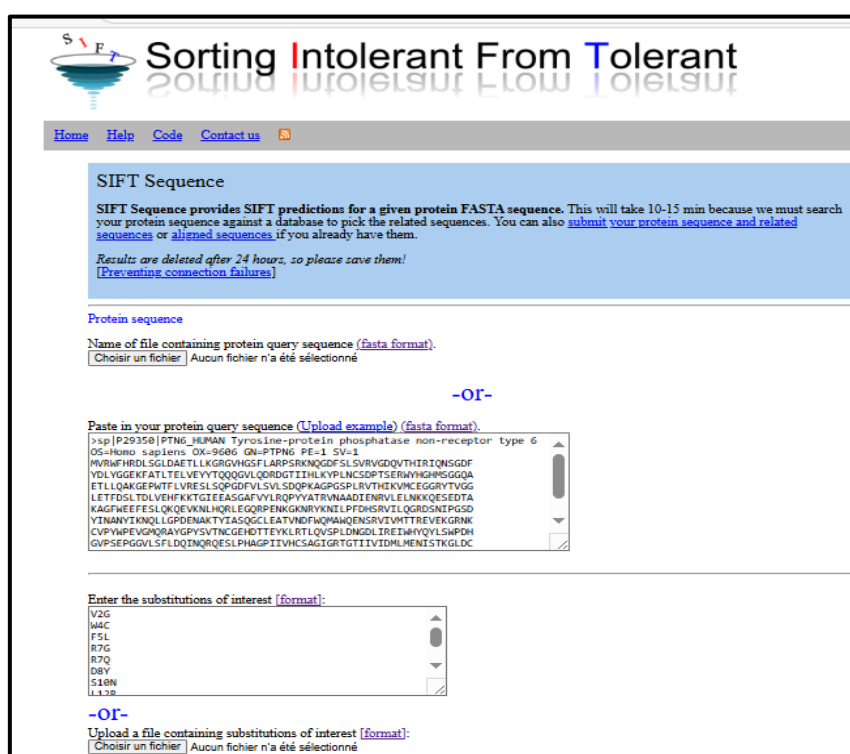
MATRIEL ET METHODE

2.3 Prédiction des nsSNP toléré par différents outils de bio-informatique

Quatre outils *in silico* distincts ont été utilisés pour identifier les nsSNP (polymorphismes nucléotidiques non synonymes) potentiellement délétères du gène SHP1. Tout d'abord, les nsSNP extraits de la base NCBI ont été analysés par SIFT (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>) et PolyPhen v2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) (Venkata Subbiah et al., 2022). Ensuite, leur impact fonctionnel a été évalué à l'aide de PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>) (Choudhury et al., 2022)

2.3.1 SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant)

Prédit l'impact des SNP via l'alignement de séquences multiples (MSA). Cet outil traduit la conservation des résidus en un score normalisé allant de 0 à 1 (Abuzaid et al., 2024) ; une valeur $\leq 0,05$ est jugée **délétère** (Kamal, Mia, et al., 2024a), alors qu'un score **supérieur** est considéré comme **toléré** (Venkata Subbiah et al., 2022). Dans cet outil, nous avons introduit la séquence protéique au format FASTA et inséré les substitutions d'acides aminés (**manuellement ou via un fichier**), avant de cliquer sur « **Submit** » pour générer les résultats automatiquement.



SIFT Sequence

SIFT Sequence provides SIFT predictions for a given protein FASTA sequence. This will take 10-15 min because we must search your protein sequence against a database to pick the related sequences. You can also [submit your protein sequence and related sequences](#) or [aligned sequences](#) if you already have them.

Results are deleted after 24 hours, so please save them!
[\[Preventing connection failures\]](#)

Protein sequence

Name of file containing protein query sequence ([fasta format](#)).
 Aucun fichier n'a été sélectionné

-OR-

Paste in your protein query sequence ([Upload example](#)) ([fasta format](#)).

```
>tp[P29356]PTN6_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6
OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTN6 PE=1 SV=1
MVRWFHRLDLSGLDAETLLKGRGVHGSFLARPSRKNGQDFSLSVRVGQVTHRIQNSGDF
YDLVGGEKFAITLTELVEYTTQQQVLQDRGTIIHLKYPNCSDPTSERWYHGHSGGGA
ETLLQAKGEFWTLVRESLSQDGVLSVLSDQPKAGCGSPIRVTHKVKCEGGRYVGG
LETFDSLTDLVEHFKKTGIEEASGAFVYLRQPYVATRVNAADENRVLELNKKQSEDTA
KAGFNEEFESLQKQEVNHLHQLEGGQRPENKGNRYKNILPFDHSRVTLQGRDSNIPGSD
YTNMYTYXNLGGPDENAKTYTASGCLLATVDFWQHAQENSRVVHTREVEKGRNK
CVPVAPVEVGRQRAYGYSVTNCGEHDTTEYKLRITLQVSPDLNGDLIREIMYQVLSMPDH
GVPSEPGGVLSFLDQINQRQESLPHAGPIIVHCSAGIGRTGTITIVIDMLMENTSTKGLDC
```

Enter the substitutions of interest ([format](#)):

V2G
W4C
F5L
R7G
R7Q
D8Y
S18N
L13R

-OR-

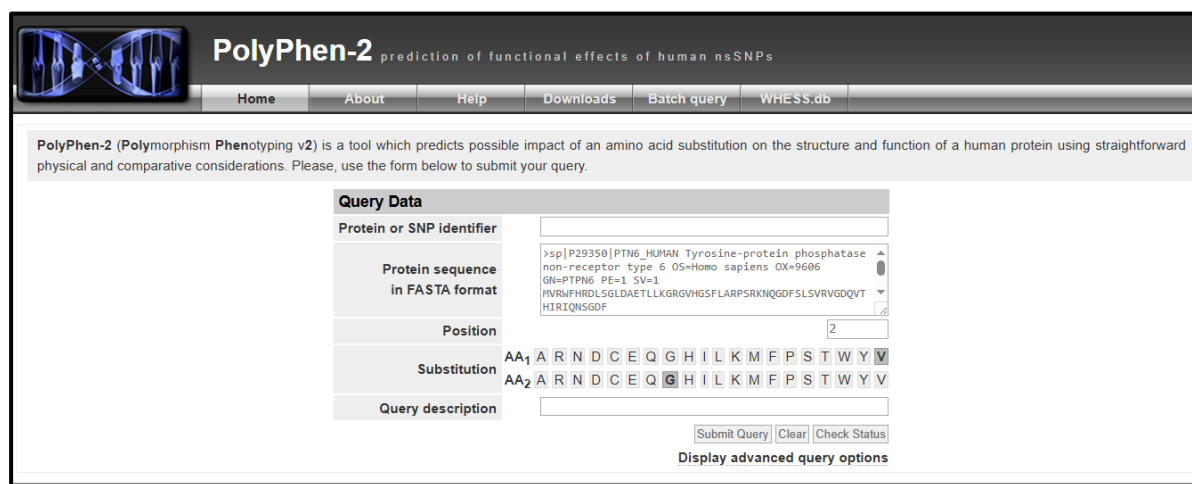
Upload a file containing substitutions of interest ([format](#)):
 Aucun fichier n'a été sélectionné

Figure 2.4. SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant)

MATRIEL ET METHODE

2.3.2 PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2)

Prédit l'impact fonctionnel des mutations en combinant analyses structurales et évolutives (Kamal et al., 2025) via le calcul du score PSIC (Abuzaid et al., 2024). Les résultats, variant de 0 à 1 (Venkata Subbiah et al., 2022), sont classés en trois catégories : **bénigne** (0,00–0,45), **possiblement** (0,45–0,95) ou **probablement dommageable** (0,95–1,0) (Ajith & Subbiah, 2023). Pratiquement, nous avons introduit la séquence au format **FASTA**, spécifié la position de la mutation, puis sélectionné l'acide aminé d'origine ainsi que le résidu substitué avant de cliquer sur le bouton « **Submit** » pour générer les résultats.



The screenshot displays the PolyPhen-2 web application interface. At the top, there is a navigation bar with links: Home, About, Help, Downloads, Batch query, and WHESS.db. Below the navigation bar, a description of the tool is provided: "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." The main form is titled "Query Data" and contains several input fields: "Protein or SNP identifier" (empty), "Protein sequence in FASTA format" (containing a sample sequence), "Position" (set to 2), "Substitution" (showing AA1 and AA2 options with a dropdown menu), and "Query description" (empty). At the bottom of the form, there are buttons for "Submit Query", "Clear", and "Check Status", along with a link to "Display advanced query options".

Figure 2.5. PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2)

2.3.3 PROVEAN (Protein Variation Effect Analyzer)

Ce logiciel évalue l'impact fonctionnel des substitutions d'acides aminés ainsi que des **insertions et délétions**. L'outil évalue la variation de la séquence en intégrant le contexte local des résidus voisins. Une variante est classée comme délétère ou dommageable pour un score $\leq -2,5$, alors qu'un score supérieur à ce seuil est considéré comme neutre (Venkata Subbiah et al., 2022). Cette approche permet ainsi de distinguer l'effet des mutations sur la fonction protéique (Arosh et al., 2026a). Dans cet outil, nous avons introduit la séquence protéique au format **FASTA** dans le champ « **STEP 1** » et les substitutions d'acides aminés dans le champ « **STEP 2** », avant de cliquer sur « **Submit** » pour obtenir les résultats de prédiction ainsi que le score associé à chaque SNP.

JCVI J. CRAIG VENTER INSTITUTE[®] **PROVEAN**

JCVI Home PROVEAN Home

→ PROVEAN Tools
 PROVEAN Protein
 PROVEAN Protein Batch
 Human
 Mouse
 PROVEAN Genome Variants
 Human
 Mouse

→ About
 → FAQ
 → News
 → Download
 → Help
 → Contact Us
 → Related Links

PROVEAN PROTEIN

This tool provides PROVEAN prediction for a protein sequence from any organisms.

- Input: A **protein sequence from any organism** and amino acid variants of interest. [See example.](#)
- Output: PROVEAN scores and predictions. [See example.](#)

Step 1. Enter a protein sequence

Paste in your protein query sequence: [\[FASTA format\]](#)

>sp|P29350|PTN6_HUMAN Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6 OS=Homo sapiens OX=9606 GN=PTPN6 PE=1 SV=1
 MVRWFHRLDLSGLDAETLLKGRGVHGSFLARPSRKNQGDFSL
 VRVGDQVTHIRIQNSGDF
 YDLYGGEKFATLTELVEYYTQQGVQLQDRDGTIIHLKYLNCSDP
 TSEWYHGHMSGGQA
 ETLQAKGEPWTFVLVRESLSQPGDFVLSVLSDQPKAGPGSPLRV

Or upload a file containing protein query sequence:
 Aucun fichier n'a été sélectionné

Example
 (upload example 1)
 (upload example 2)

>p53 isoform a Homo sapiens
 MEEDQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLLEN...

 KGQSTSRHKLMFKTEGPDS

Step 2. Enter amino acid variations

Enter the variants of interest: [\[format\]](#)

V2G
 W4C
 F5L
 R7G
 R7Q

Or upload a file containing variants of interest:
 Aucun fichier n'a été sélectionné

Example

P72R
 G105C
 K370del
 H178_H179insPHP
 L22_W23delinsQS

Figure 2.6. PROVEAN (Protein variation effect analyzer)

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

2.4.1 InterPro

Cette plateforme (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/>) permet la classification des séquences protéiques ainsi que l'identification des domaines fonctionnels et des régions conservées (Paysan-Lafosse et al., 2023). Cet outil analyse la séquence protéique au regard des signatures issues de ses bases de données partenaires, telles que **PROSITE**, **PRINTS**, **Pfam**, **ProDom** et **SMART** (Arosh et al., 2026b). Dans le cadre de notre étude, nous avons introduit la séquence au format FASTA afin d'identifier précisément les domaines conservés de la protéine cible.

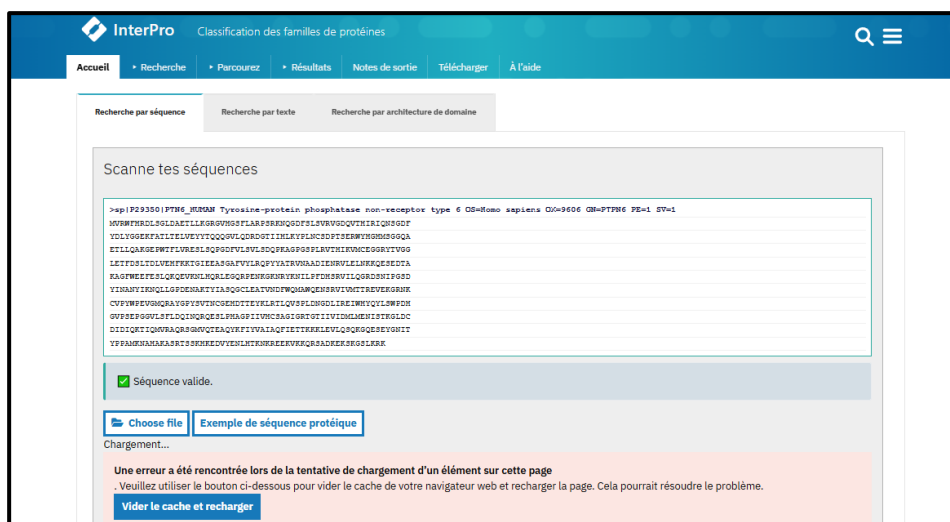


Figure 2.7. L'outil InterPro

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

2.5.1 I-Mutant2.0

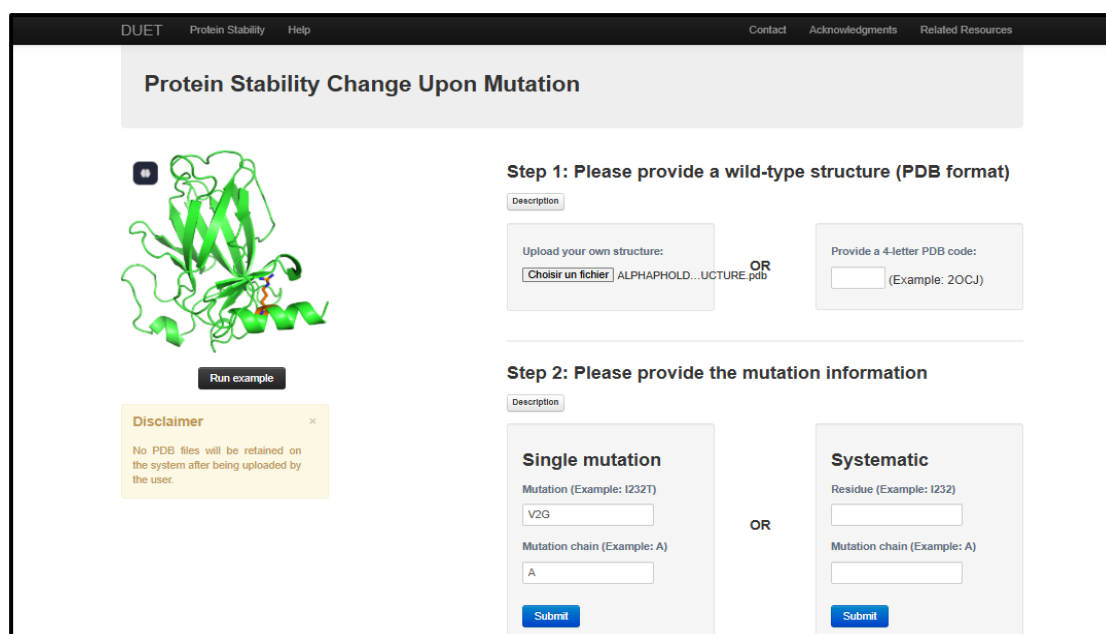
Ce serveur web (<https://folding.biofold.org/i-mutant/i-mutant2.0.html>) a été utilisé pour évaluer l'impact des SNP *missense* sur la fiabilité structurale et la stabilité des protéines. Il s'appuie sur un algorithme de machines à vecteurs de support (SVM) pour estimer la variation d'énergie libre ($\Delta\Delta G$) (Kamal, Mia, et al., 2024a). Les analyses ont été réalisées en simulant des environnements *in vitro* (pH 7, 25 °C) et *in vivo* (pH 7,4, 37 °C) (Feng et al., 2024). Selon les paramètres de ce modèle, une valeur de $\Delta\Delta G$ supérieure à 0 kcal/mol indique une stabilisation, tandis qu'une valeur inférieure à 0 kcal/mol traduit une déstabilisation de la protéine (Feng et al., 2024).

Figure 2.8. L'outil I-Mutant2.0

MATRIEL ET METHODE

2.5.2 DUET

DUET est un serveur web (<http://biosig.unimelb.edu.au/duet/>) s'appuyant sur la structure protéique pour analyser l'impact des mutations ponctuelles uniques (nsSNPs) sur la stabilité, le repliement et la fonction des protéines (Kamal, Teeya, et al., 2024). Cet outil fonctionne comme un prédicteur consensuel intégrant deux méthodes complémentaires, SDM et mCSM (Marabotti et al., 2021). Cette approche hybride vise à accroître la précision de la prédiction de la variation d'énergie libre ($\Delta\Delta G$) (Barroso et al., 2020). De plus, L'interprétation du score obtenu repose sur son signe : une valeur inférieure à zéro ($\Delta\Delta G < 0$) indique un effet déstabilisant, tandis qu'une valeur supérieure à zéro ($\Delta\Delta G > 0$) indique un effet stabilisant sur la structure protéique. Dans cet outil, lors de l'étape 1, nous avons introduit le fichier de la structure sauvage de SHP-1 au format PDB préalablement nettoyé des molécules d'eau, pour l'analyse des premières mutations. Pour les dernières mutations, nous avons utilisé la structure prédite par AlphaFold. Lors de l'étape 2, nous avons ensuite précisé la mutation étudiée ainsi que la chaîne A, puis nous avons cliqué sur « Soumettre ».



The screenshot displays the DUET web interface, titled "Protein Stability Change Upon Mutation". The interface is divided into two main steps:

- Step 1: Please provide a wild-type structure (PDB format)**
 - On the left, there is a 3D ribbon diagram of a protein structure (SHP-1) in green.
 - Below the diagram is a "Run example" button.
 - A "Disclaimer" box states: "No PDB files will be retained on the system after being uploaded by the user."
 - On the right, there are two input options separated by "OR":
 - "Upload your own structure:" with a button "Choisir un fichier" and a text input field "ALPHAFOLD... UCTURE.pdb".
 - "Provide a 4-letter PDB code:" with a text input field and an example "(Example: 2OCJ)".
- Step 2: Please provide the mutation information**
 - On the left, there is a "Single mutation" section with a "Description" tab, a "Mutation (Example: I232T)" input field containing "V2G", a "Mutation chain (Example: A)" input field containing "A", and a "Submit" button.
 - On the right, there is a "Systematic" section with a "Description" tab, a "Residue (Example: I232)" input field, a "Mutation chain (Example: A)" input field, and a "Submit" button.

Figure 2.9. L'outil DUET

MATRIEL ET METHODE

2.6 Etudier l'impact structural et moléculaire de des variants sur la protéine

2.6.2 Missense3D

Ce serveur (<https://missense3d.bc.ic.ac.uk/missense3d/>) permet d'évaluer les dommages structuraux induits par les changements d'acides aminés au sein de la structure 3D des protéines. Il estime le pourcentage d'accessibilité relative au solvant (**RSA %**) après substitution pour offrir une analyse quantitative et qualitative des perturbations générées (Aldharee & Hamdan, 2025).

Missense3D version 2 predicts structural changes caused by missense variants in protein tertiary structures and binary complexes. It supports both experimental and predicted models, including AlphaFold and GWYRE. Variants can be input using protein or genetic coordinates.

Genetic Variant Input Protein Variant Input 3D Structure Input

Variant information

UniProt ID

Residue number

Wild-type amino acid

Variant amino acid

Transmembrane region ⓘ

Or choose from the following examples:

- [P00918 | 2fos \(A\) | 107 His > Tyr](#)
- [P00918 | AlphaFold | 107 His > Tyr](#)
- [P45954 | Complexes | 376 Glu > Gly](#)

Structural information ⓘ

Select the 3D coordinates for the analysis of your variant:

☐ Choose a PDB ID and Chain ID

☒ Or use a tertiary structure AlphaFold model (Human only)

☐ Or search for PPI complexes in GWYRE & ProtVar (Human only)

Next

Figure 2.10. L'outil Missense3D

MATRIEL ET METHODE

Tableau 2. Propriétés fonctionnelles évolutives des sites de modifications post-traductionnelles (PTM) de la protéine SHP-1 (*PTPN6*) analysées par MutPred2.

Protéine	Propriété MutPred2 (terme exact)	Type de résultat à traquer	Priorité	Justification biologique	Interprétation gain de fonction
SHP-1 (PTPN6)	Allosteric site	Loss of	HAUTE	Auto-inhibition N-SH2/PTP confirmée par cristallographie. Le domaine N-SH2 bloque le site actif PTP dans la conformation inactive (Yang et al. 2003). Structure ouverte aussi résolue	Perte du site allostérique → levée de l'auto-inhibition → phosphatase constitutivement active → gain de fonction
SHP-1 (PTPN6)	Catalytic site	Gain of / Altered	HAUTE	Domaine PTP catalytique avec motif signature (H/V)C(X)5R(S/T). Activité phosphatase sur phosphotyrosines	Augmentation de l'activité catalytique → déphosphorylation accrue des substrats en aval
SHP-1 (PTPN6)	PPI residue	Gain of / Altered	HAUTE	Interaction des domaines SH2 avec les ITIMs phosphorylés de SIRPα	Recrutement facilité aux ITIMs de SIRPα
SHP-1 (PTPN6)	PPI hotspot	Gain of / Altered	HAUTE	Résidus critiques de l'interaction SH2-phosphotyrosine	Renforcement de la liaison aux partenaires phosphorylés
SHP-1 (PTPN6)	MoRF	Altered	HAUTE	Interaction N-SH2/PTP médiée par des régions de reconnaissance moléculaire	Perturbation de l'auto-inhibition via modification de la reconnaissance N-SH2/PTP
SHP-1 (PTPN6)	Phosphorylation	Gain of	MOYENNE	Les domaines SH2 reconnaissent les phosphotyrosines. Phosphorylation de SHP-1 elle-même peut réguler son activité	Modification du recrutement aux ITIMs ou de la régulation de l'activité
SHP-1 (PTPN6)	Stability	Gain of / Loss of	MOYENNE	Stabilité globale de la protéine. ATTENTION : MutPred2 ne distingue PAS la stabilité de la forme ouverte vs fermée	Modification de la stabilité globale — à interpréter selon la localisation du variant (N-SH2 vs PTP vs linker)
SHP-1 (PTPN6)	Intrinsic disorder	Gain of / Loss of	BASSE	Flexibilité du linker entre N-SH2 et PTP	Modification de la dynamique d'ouverture/fermeture — interprétation complexe

MATRIEL ET METHODE

2.7Modélisation moléculaire

2.7.1 SWISS-MODEL

La modélisation par homologie a été réalisée via la plateforme automatisée **SWISS-MODEL** (<https://swissmodel.expasy.org>), un outil de référence permettant de prédire des structures 3D à partir de séquences protéiques. Ce serveur permet notamment la prédiction de complexes homo- et hétéromériques à partir des séquences d'acides aminés des partenaires (Waterhouse et al., 2018). Après l'insertion de la séquence protéique de SHP-1 au format **FASTA**, l'outil a permis de modéliser la structure tridimensionnelle correspondante. Parmi les **templates** proposés, nous avons sélectionné la structure **3ps5.1. A** (*Crystal structure of the full-length human protein tyrosine phosphatase SHP-1*). Ce choix a été effectué en prenant en considération les paramètres d'évaluation de la qualité structurale, notamment les scores **GMQE** et **QMEAN**, garantissant ainsi une fiabilité satisfaisante du modèle généré

Untitled Project Created: today at 22:39

Summary Templates 50 Models 1 Project Data

Template Results

Templates Quaternary Structure Sequence Similarity Alignment More

ID	Sort	Coverage	GMQE	QSQE	Identity	Method	Oligo State	Ligands
3ps5.1.A	✓	0.90	-	99.83	X-ray, 3.1Å	monomer ✓	None	
Crystal structure of the full-length Human Protein Tyrosine Phosphatase SHP-1								
P29350.1.A	□	0.86	-	100.00	AlphaFold v2	monomer ✓	None	
AlphaFold DB model of PTPN6_HUMAN (gene: PTPN6, organism: Homo sapiens (Human))								
2b3o.1.A	□	0.84	-	100.00	X-ray, 2.8Å	monomer ✓	None	
Crystal structure of human tyrosine phosphatase SHP-1								
2b3o.1.A	□	0.84	-	100.00	X-ray, 2.8Å	monomer ✓	None	
Crystal structure of human tyrosine phosphatase SHP-1								
4mvg.1.A	□	0.77	-	58.82	X-ray, 2.5Å	monomer ✓	None	
Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP-2 with E139D mutation								
4mvg.1.A	□							
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11								

Build Models 1

Clear Selection

ILE 93 A (3ps5.1.A)

Figure 2.12. Sélection de la structure matrice (Template) 3ps5.1. A pour la modélisation de SHP-1 sur SWISS-MODEL.

MATRIEL ET METHODE

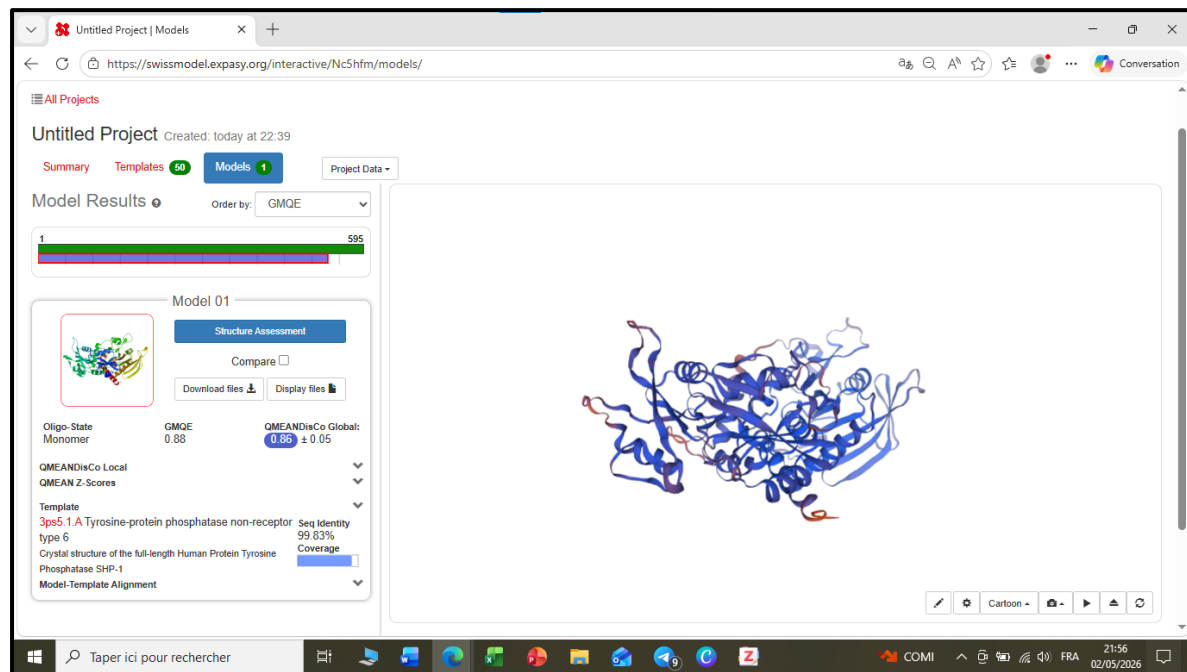


Figure 2.13. Modélisation structurale tridimensionnelle des protéines via la plateforme SWISS-MODEL

2.7.2 Phyre2

Le serveur web **Phyre2** (Protein Homology/analogy Recognition Engine V 2.0) accessible via <http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2>, a été employé pour modéliser les structures tridimensionnelles (3D) de la protéine de type sauvage (WT) et de ses variants mutants. Ce processus s'est appuyé sur l'utilisation de leurs séquences respectives au format **FASTA** (Kamal, Mia, et al., 2024b).

The screenshot shows the Phyre2 web interface with the following details:

- URL: <https://www.sbg.bio.ic.ac.uk/~phyre2/html/page.cgi?id=index>
- Logo: Phyre2.2
- Tagline: Protein Homology/analogy Recognition Engine V 2.2
- Navigation: Login, Expert Mode, Traditional Phyre2, AlphaFold Protein Structure Database.
- Current server load: 3% (normal running).
- Input fields: E-mail address (rhanemenad10@gmail.com), Optional Job description (PTPN6 sauvage), Amino Acid Sequence (MVRHFRDLGSLDAETLLKGRGHSFLARSRKQDQFSLSVRVGQVTHRTQHSDFYDLVGGKFAATLTVLVEYTTQQQVLDQDGTIHLKPLNCDPTSENMVHGHISGQAETLLQMGKPTFLVRESLSPGIPVLSQPHAGSPPLVTHDEVICSGRYHGSLETFDLSLTLVHFVKITGEEASGAPVLRQPYATRVNADENRVLNMQQSEDTAKAGNMFESLQKQEVNKLHQLRQEPKGNRYNKLFPDHSRVILQGRDNLPGSDYEWAFYDNLQDPEWKTASQGLCATNDPQKAGHGVSRVTHHTREKSRKCVPMFEGVQVAVPQSVTNCGEHDTYKLLTQVSPDNGDLIREIHQVLSNPDHGVSEPGVLSFLDQINQRESLPHAGPIVHCSAGIRGTITIVDMLNISTKGLDCDIDITQTIQVRAQISQVQTEAQVFIYVAZAPETTTKKLVLQSQKQSEYGNITYPHAKWHAASSTSSKEDYVHLHTKWRKREKVKQKQSHAKKESGSLRK).
- Buttons: Choisir un fichier, load, Normal, Intensive, AlphaThread, Traditional Phyre2, Test mode, NOT for Profit, FOR Profit (Commercial), Other.

Figure 2.14. La plateforme Phyre2

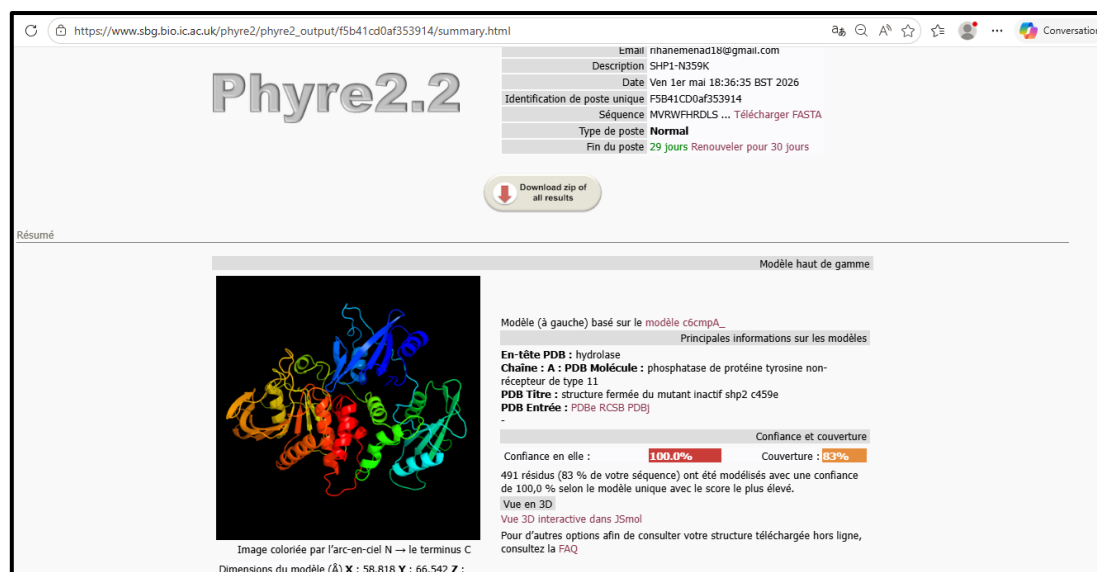


Figure 2.15. Modélisation structurale tridimensionnelle des protéines via la plateforme Phyre2

2.8 Évaluation computationnelle de l'impact des variants nsSNP sur la stabilité structurale par FoldX

2.8.1 FoldX

FoldX (<https://foldxsuite.crg.eu/>) permet d'évaluer l'impact des mutations sur la stabilité et l'interaction des protéines (Delgado et al., 2025). Pour cela, le logiciel s'appuie sur un champ de force semi-empirique combinant diverses contributions énergétiques (Barnes et al., 2026). Plus précisément, il estime l'énergie libre (ΔG) sous la forme d'une combinaison linéaire de ces différents termes ajustée sur des données expérimentales. La variation globale ($\Delta\Delta G$) est ensuite calculée selon la formule : $\Delta\Delta G = \Delta G_{\text{Mutant}} - \Delta G_{\text{WT}}$. Selon cette convention, Une valeur négative de $\Delta\Delta G$ correspond à une mutation **stabilisante** (généralement lorsqu'elle est inférieure à **-0,5 kcal/mol**). Une valeur comprise entre **(-0,5 et 0 kcal/mol)** est souvent considérée comme **neutre**, tandis qu'une valeur positive supérieure à **(0 kcal/mol)** indique un effet **déstabilisant** pour la protéine. (Sapozhnikov et al., 2023). Enfin, bien qu'il repose à l'origine sur un modèle rigide (sans déformation du squelette protéique), le logiciel a évolué en intégrant la mobilité des chaînes latérales, la modélisation des molécules d'eau, des métaux et des acides nucléiques (ADN/ARN), le tout soutenu par une interface graphique (Delgado et al., 2025).

Le protocole d'analyse sous FoldX a été initié en important le fichier PDB du complexe sauvage-sauvage obtenu lors de l'étape de Docking moléculaire. La préparation de l'objet a

MATRIEL ET METHODE

d'abord consisté en la suppression des molécules d'eau, suivie de l'ajout des atomes d'hydrogène. La structure a ensuite été optimisée à l'aide de la commande Repair Object de FoldX. Une fois le complexe réparé, l'énergie d'interaction de référence a été déterminée. Les cinq mutations cibles ont alors été introduites de manière séquentielle afin de calculer l'effet de chaque substitution sur l'énergie d'interaction et d'obtenir les résultats comparatifs finaux.

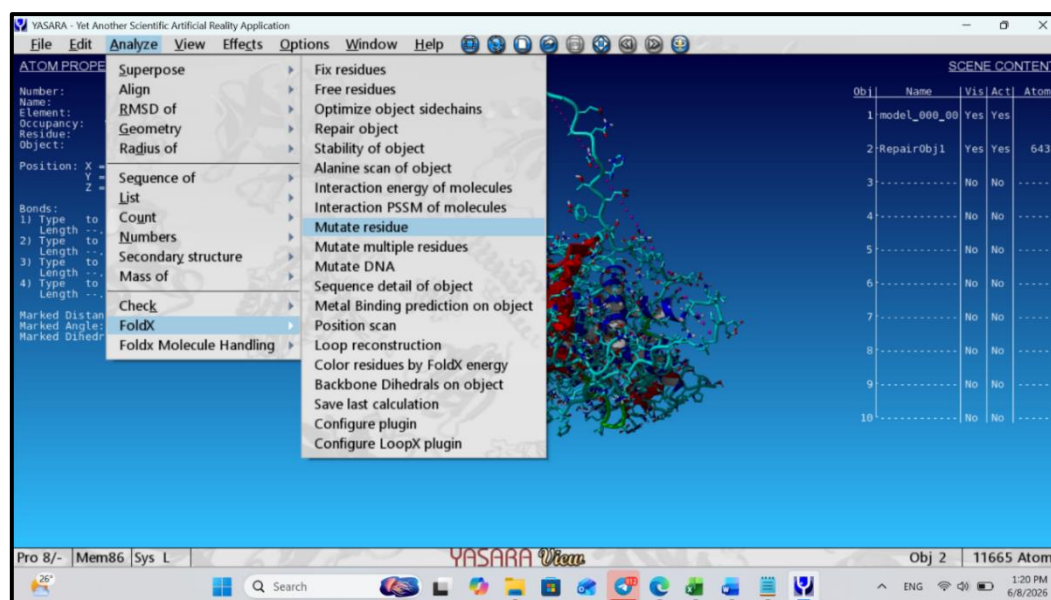


Figure 2.16. Évaluation computationnelle de l'impact des variants nsSNP sur la stabilité structurale par FoldX

2.9 Docking moléculaire

Les interactions protéine-protéine sont au cœur des processus vitaux, bien que les méthodes expérimentales actuelles n'en résolvent qu'une part limitée (Singh et al., 2020). Dans ce contexte, le Docking s'est imposé comme une méthode computationnelle majeure pour prédire la structure des complexes (Jiang et al., 2025) et en comprendre les principes de base (Singh et al., 2020). Cette approche numérique est d'autant plus indispensable pour caractériser les interactions que les partenaires protéiques et leurs modes de liaison sont divers et complexes (Singh et al., 2020).

2.9.1 HDOCK Server

La plateforme **HDOCK** (<http://hdock.phys.hust.edu.cn/>) est un logiciel complet dédié à l'amarrage protéine-protéine, combinant la recherche d'homologie et la modélisation pour assurer des prédictions **fiables** et rapides. Elle accepte aussi bien des séquences d'acides aminés que des structures PDB pour le récepteur et le ligand. Son originalité repose sur un algorithme

MATRIEL ET METHODE

hybride, capable d'intégrer des informations expérimentales sur les sites de liaison. Enfin, HDock fournit des modèles de liaison téléchargeables et visualisables de manière interactive (Yan et al., 2020). Afin d'établir une base de comparaison, nous avons débuté par la réalisation d'un Docking "sauvage-sauvage". Pour ce faire, nous avons configuré un amarrage de référence sur le serveur HDock. Dans le premier champ (récepteur), nous avons inséré le fichier PDB de la **SIRP α** préparé (phosphorylation des ITIMs de la protéine par PyMOL) au préalable. Dans le second champ (ligand), nous avons introduit le fichier PDB de notre protéine sauvage **SHP-1 (3PS5)**. Enfin, nous avons initié l'amarrage protéine-protéine en cliquant sur l'option "Submit", puis nous avons téléchargé le premier modèle obtenu.

Par la suite, nous avons réalisé une série de Dockings de type "muté-sauvage". En conservant le même fichier PDB pour le récepteur (**SIRP α**) le second champ a été complété par le fichier de l'une des **cinq mutations de SHP-1** (structures préalablement modélisées et téléchargées

The screenshot displays the HDock server interface. At the top, there is a logo of two interlocking molecular structures and the title "SERVEUR HDock". Below the title, a description states: "Amarrage protéine-protéine et protéine-ADN/ARN basé sur un algorithme hybride de modélisation basée sur des modèles et d'amarrage *sans ab initio*." Navigation links include "[Laboratoire Huang]", "[HDock]", "[À l'aide]", and "[Exemple de sortie]".

The main section is titled "Apportez une molécule réceptrice d'entrée en utilisant L'UNE des quatre options suivantes : [aide]". It lists three options for the receptor: uploading a PDB file, providing a PDB ID, or pasting a sequence in FASTA format. The "OU fournissez votre fichier pdb en PDB ID : ChainID :" field is filled with "1CGI:E".

The next section is "Entrée de la molécule de ligand en utilisant L'UNE des quatre options suivantes : [aide]". It lists three options for the ligand: uploading a PDB file, providing a PDB ID, or pasting a sequence in FASTA format. The "OU fournissez votre fichier pdb en PDB ID : ChainID :" field is filled with "1CGI:I".

Below these sections are "Options avancées (optionnelles) :". These include checkboxes for "Docking sans modèle uniquement" and "Amarrage multimérique symétrique", and a field for "Fichier de données expérimentales SAXS".

At the bottom, there is an "Optionnel :" section with fields for "Saisissez votre adresse mail :" (filled with "rihanemenad18@gmail.com") and "Saisissez votre nom de poste :" (filled with "Sauvage"). There are "Soumettre" and "Forme dégagée" buttons.

Figure 2.17. Configuration de l'amarrage protéine-protéine via HDock

MATRIEL ET METHODE

via **SWISS-MODEL**). Après avoir lancé chaque Docking, nous avons téléchargé les premiers modèles générés dès l'affichage des résultats.

2.10 Visualisation des interactions moléculaires

Essentielle à la recherche biologique, la visualisation exploite des techniques graphiques avancées pour modéliser l'arrangement spatial des atomes et la connectivité des liaisons, permettant d'analyser le lien entre la structure d'une molécule et ses propriétés (**H. Li & Wei, 2024**). Parallèlement, comme ces interactions sont quantifiées par leur niveau énergétique, de nombreux logiciels proposent des représentations bidimensionnelles (2D) associant chaque contact binaire à sa valeur correspondante (**Belghit et al., 2024**).

2.9.1 PyMOL

PyMOL (<https://pymol.org/2/>) est un système de visualisation moléculaire *open-source* (**H. Li & Wei, 2024**) et multiplateforme (**Yuan et al., 2017**). Il est couramment employé pour la représentation tridimensionnelle de structures variées, telles que les protéines et les acides nucléiques, ainsi que pour l'analyse des dynamiques moléculaires (**Yuan et al., 2017**). Grâce à ses capacités d'intégration, il peut être couplé à des outils bioinformatiques spécialisés facilitant l'amarrage moléculaire ou le screening virtuel (**Rosignoli & Paiardini, 2022**). Enfin, au-delà de l'imagerie, cet outil permet l'assemblage de modèles moléculaires (**Yuan et al., 2017**) et la réalisation de mutations *in silico* au niveau des résidus (**Rosignoli & Paiardini, 2022**). Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé PyMOL pour traiter les résultats issus du serveur HDock. Nous avons d'abord analysé le complexe **sauvage** en identifiant ses interactions et en mesurant ses distances de liaison. Par la suite, cette même méthodologie a été appliquée à l'ensemble des modèles **mutés** afin de comparer leur architecture structurale avec celle du type sauvage.

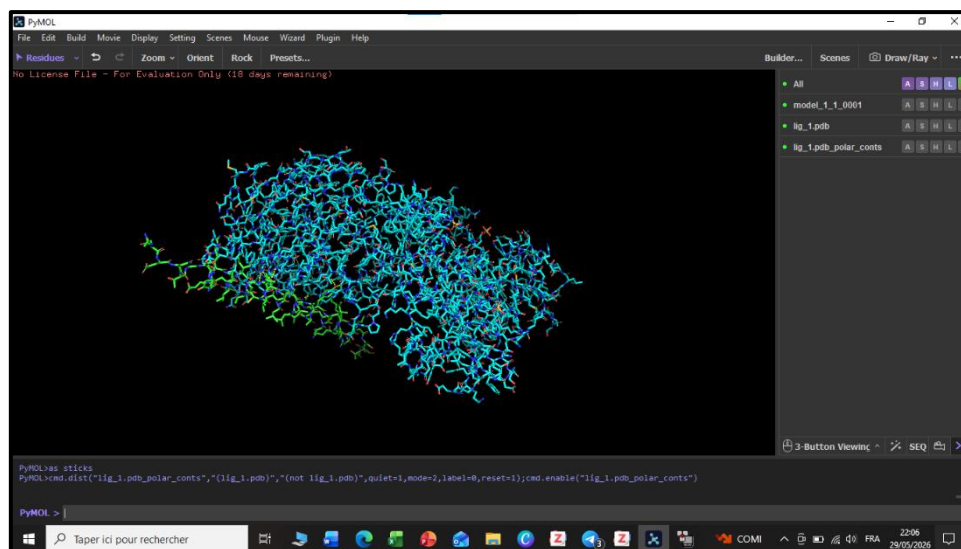


Figure 2.18 . Visualisation tridimensionnelle du complexe d’amarrage SIRP α /SHP-1 sous PyMOL

2.11 Déclaration éthique

Nous tenons à préciser que des outils d'Intelligence Artificielle ont été sollicités exclusivement à titre d'assistance pour la rédaction, la reformulation et l'organisation des idées dans ce manuscrit. Ces technologies ont servi de support pour améliorer la clarté et la fluidité du texte, tout en garantissant l'intégrité scientifique du travail. Les outils utilisés sont les suivants :

- **Consensus** (<https://consensus.app>) : Aide à la recherche bibliographique et à la rédaction.
- **Gemini** (<https://gemini.google.com>) : Assistance à la structuration et à la reformulation des idées.
- **Google AI Studio** (<https://aistudio.google.com>) : Support technologique à la rédaction.
- **Claude** (<https://claude.ai>) : Aide à l'interprétation des données ainsi que la fluidité textuelle et à la reformulation.
- **Emergent AI / Elicit** (<https://elicit.com>) : Assistance au filtrage et à l'analyse des données dans les tableaux de résultats.
- **NanoBanana** (<https://nanobanana.com>) : Support à la création et à l'optimisation des graphiques.

Chapitre III

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

Chapitre IV

Discussion

Chapitre V

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Cette approche bioinformatique a permis d'apporter des réponses clés à la problématique de l'échappement immunitaire tumoral via l'axe CD47/SIRP α . Alors que la phosphatase SHP-1 (PTPN6) joue un rôle indispensable dans la transmission du signal inhibiteur « Don't eat me » l'étude prédictive des SNPs s'est avérée incontournable pour identifier de manière précise les mutations capables de modifier son activité.

Notre protocole de criblage et d'amarrage moléculaire a mis en évidence la substitution **N359K** comme le variant d'intérêt majeur. Localisée sur un résidu hautement conservé au cours de l'évolution, cette mutation préserve l'intégrité de l'interface de liaison tout en stabilisant la conformation globale de la protéine. Ces caractéristiques suggèrent que ce variant favorise la reconnaissance de SIRP α , renforçant potentiellement le signal de désactivation de la phagocytose et contribuant ainsi à l'évasion des cellules tumorales.

Bien que ces résultats obtenus *in silico* offrent des hypothèses prometteuses, ils doivent être confirmés expérimentalement. Notre première perspective sera d'utiliser des simulations de dynamique moléculaire pour étudier, au niveau moléculaire, la stabilité et le comportement dans le temps de la mutation N359K, afin d'aller au-delà des prédictions de docking initiales. Ensuite, des tests *in vitro* permettront de mesurer l'activité phosphatase de la protéine recombinante pour quantifier l'impact exact de la substitution. Enfin, des essais en culture cellulaire (co-culture de macrophages et de cellules tumorales) permettront de suivre la dynamique de phagocytose pour confirmer le rôle de ce variant dans la résistance des cellules cancéreuses. À terme, ce variant pourrait servir de biomarqueur de mauvais pronostic, tout en ouvrant des voies thérapeutiques comme le recours à des anticorps ciblés (anti-CD47 ou anti-SIRP α) ou à la thérapie génique pour restaurer l'immunité contre la tumeur.

Référence Bibliographique

Référence Bibliographique

1. Abdelazim, A. A., Maged, M., Abdelmaksoud, A. I., & Hassanein, S. E. (2025). In-silico screening and analysis of missense SNPs in human CYP3A4/5 affecting drug-enzyme interactions of FDA-approved COVID-19 antiviral drugs. *Scientific Reports*, 15(1), 2153. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85595-x>
2. Abuzaid, O., Idris, A. B., Yilmaz, S., Idris, E. B., Idris, L. B., & Hassan, M. A. (2024). Prediction of the most deleterious non-synonymous SNPs in the human IL1B gene: Evidence from bioinformatics analyses. *BMC Genomic Data*, 25(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12863-024-01233-x>
3. Ahamed, F., Eppler, N., Jones, E., He, L., & Zhang, Y. (2023). Small Heterodimer Partner Modulates Macrophage Differentiation during Innate Immune Response through the Regulation of Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma, Mitogen-Activated Protein Kinase, and Nuclear Factor Kappa B Pathways. *Biomedicines*, 11(9), 2403. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092403>
4. Ahmad, F. (2022). Protein stability [determination] problems. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 880358. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.880358>
5. Ajith, A., & Subbiah, U. (2023). In silico prediction of deleterious non-synonymous SNPs in STAT3. *Asian Biomedicine*, 17(4), 185–199. <https://doi.org/10.2478/abm-2023-0059>
6. Aldharee, H., & Hamdan, H. Z. (2025). In Silico Analysis Identified Putative Pathogenic Missense Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in the Human HNF1A Gene. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(8), 3768. <https://doi.org/10.3390/ijms26083768>
7. Alquezar, C., Arya, S., & Kao, A. W. (2021). Tau Post-translational Modifications: Dynamic Transformers of Tau Function, Degradation, and Aggregation. *Frontiers in Neurology*, 11, 595532. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.595532>
8. Arosh, S. M., Hosen, Md. R., Hosen, Md. I., & Rahman, A. (2026a). Computational analysis of the structural and functional impact of the deleterious nsSNPs in the human F2R gene and their implications in glioma. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 45, 102430. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.102430>
9. Arosh, S. M., Hosen, Md. R., Hosen, Md. I., & Rahman, A. (2026b). Computational analysis of the structural and functional impact of the deleterious nsSNPs in the human F2R gene and their implications in glioma. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 45, 102430. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.102430>
10. Asiedu, E. (2019). *In-Silico Methods for Investigating the Effect of Single Nucleotide Polymorphisms on the Structure and Function of Proteins: A Review*. LIFE SCIENCES. <https://doi.org/10.20944/preprints201912.0131.v1>
11. Atsavaprane, B., Stark, C. D., Sunden, F., Thompson, S., & Fordyce, P. M. (2021). Fundamentals to function: Quantitative and scalable approaches for measuring protein stability. *Cell Systems*, 12(6), 547–560. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.05.009>

Référence Bibliographique

12. Bahareldeen, A. I., Alfadil, R. G., Ali, M., Nasser, R. M., Eisa, N. T., Mahmoud, W. H., & Mohammedazeem, S. (2020). *In silico analysis of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Human HFE Gene coding region*.
13. Barnes, J. E., Chi, L. A., Pandey, S. K., Ytreberg, F. M., & Patel, J. S. (2026). Leveraging Neural Networks to Correct FoldX Free Energy Estimates. *ACS Omega*, 11(20), 30003–30013. <https://doi.org/10.1021/acsomega.6c01409>
14. Barroso, J. R. M. S., Mariano, D., Dias, S. R., Rocha, R. E. O., Santos, L. H., Nagem, R. A. P., & De Melo-Minardi, R. C. (2020). Proteus: An algorithm for proposing stabilizing mutation pairs based on interactions observed in known protein 3D structures. *BMC Bioinformatics*, 21(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03575-6>
15. Belghit, H., Spivak, M., Dauchez, M., Baaden, M., & Jonquet-Prevoteau, J. (2024). From complex data to clear insights: Visualizing molecular dynamics trajectories. *Frontiers in Bioinformatics*, 4, 1356659. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2024.1356659>
16. Ben-Shmuel, A., Sabag, B., Biber, G., Puthenveetil, A., Levy, M., Jubany, T., Joseph, N., Matalon, O., Kivelevitz, J., & Barda-Saad, M. (2021). *Inhibition of the SHP-1 activity by PKC- θ regulates NK cell activation threshold and cytotoxicity*. *Immunology*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.06.459131>
17. Bhardwaj, N., Chandra, H., Singh, A., & Babu, R. (2025). CD47/SIRP α pathways: Functional diversity and molecular mechanisms. *World Journal of Biological Chemistry*, 16(3). <https://doi.org/10.4331/wjbc.v16.i3.108045>
18. Cagiada, M., Johansson, K. E., Valanciute, A., Nielsen, S. V., Hartmann-Petersen, R., Yang, J. J., Fowler, D. M., Stein, A., & Lindorff-Larsen, K. (2021). Understanding the Origins of Loss of Protein Function by Analyzing the Effects of Thousands of Variants on Activity and Abundance. *Molecular Biology and Evolution*, 38(8), 3235–3246. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab095>
19. Cha, S., Shim, I., Jung, S.-H., Kim, B., Kim, S., Park, M.-S., Cho, H., Nam, Y., Park, W.-Y., Kim, D., & Won, H.-H. (2025). Germline genetic scores associated with cancer gene expression and immune responses across multiple cancer types. *Communications Medicine*, 5(1), 265. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00958-9>
20. Chang, R. C., Lasalle, C., Wang, Y., Markovics, A., Amber, K. T., & Mansini, A. P. (2026). PTPN6/SHP-1 in autoimmune disease: Immune tolerance, regulatory mechanisms, and therapeutic targeting. *Frontiers in Immunology*, 17, 1839744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1839744>
21. Choudhury, A., Mohammad, T., Anjum, F., Shafie, A., Singh, I. K., Abdullaev, B., Pasupuleti, V. R., Adnan, M., Yadav, D. K., & Hassan, Md. I. (2022). Comparative analysis of web-based programs for single amino acid substitutions in proteins. *PLOS ONE*, 17(5), e0267084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267084>
22. Delgado, J., Reche, R., Cianferoni, D., Orlando, G., Van Der Kant, R., Rousseau, F., Schymkowitz, J., & Serrano, L. (2025). FoldX force field revisited, an improved version. *Bioinformatics*, 41(2), btaf064. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaf064>

Référence Bibliographique

23. Deng, N., Zhou, H., Fan, H., & Yuan, Y. (2017). Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget*, 8(66), 110635–110649. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22372>
24. Dizman, N., & Buchbinder, E. I. (2021). Cancer Therapy Targeting CD47/SIRPα. *Cancers*, 13(24), 6229. <https://doi.org/10.3390/cancers13246229>
25. Fagny, M., Platig, J., Kuijjer, M. L., Lin, X., & Quackenbush, J. (2020). Nongenetic cancer-risk SNPs affect oncogenes, tumour-suppressor genes, and immune function. *British Journal of Cancer*, 122(4), 569–577. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0614-3>
26. Feng, Y., Yi, J., Yang, L., Wang, Y., Wen, J., Zhao, W., Kim, P., & Zhou, X. (2024). COV2Var, a function annotation database of SARS-CoV-2 genetic variation. *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D701–D713. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad958>
27. Foster, C. J. R., Du, J., Pundel, O., Geer, M. J., Ripert, R. C., Liu, J., Heim, T. A., Araki, K. Y., Lund, A. W., Wang, J., & Neel, B. G. (2025). T lymphocyte-specific deletion of SHP1 and SHP2 promotes activation-induced cell death of CD4⁺ T cells and impairs antitumor response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 122(29), e2427254122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2427254122>
28. Frankson, R., Yu, Z.-H., Bai, Y., Li, Q., Zhang, R.-Y., & Zhang, Z.-Y. (2017). Therapeutic Targeting of Oncogenic Tyrosine Phosphatases. *Cancer Research*, 77(21), 5701–5705. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1510>
29. Garg, M., Wahid, M., & Khan, F. (2020). Regulation of peripheral and central immunity: Understanding the role of Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatases, SHP-1 & SHP-2. *Immunobiology*, 225(1), 151847. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.09.006>
30. Gooran, N., & Kopra, K. (2024). Fluorescence-Based Protein Stability Monitoring—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1764. <https://doi.org/10.3390/ijms25031764>
31. Gul, M., Navid, A., Fakhar, M., & Rashid, S. (2023). SHP-1 tyrosine phosphatase binding to c-Src kinase phosphor-dependent conformations: A comparative structural framework. *PLOS ONE*, 18(1), e0278448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278448>
32. Hao, D., Wang, Y., Li, L., Qian, G., Liu, J., Li, M., Zhang, Y., Zhou, R., & Yan, D. (2020). SHP-1 suppresses the antiviral innate immune response by targeting TRAF3. *The FASEB Journal*, 34(9), 12392–12405. <https://doi.org/10.1096/fj.202000600RR>
33. Hooper, K., McNall, S., Pohl, D., Sullivan, T., Burks, E., & Rieger-Christ, K. (2026). Evidence for a Tumor-Suppressive Role of SHP-1 in EMT Regulation in Bladder Cancer Cells. *Cancers*, 18(9), 1401. <https://doi.org/10.3390/cancers18091401>
34. Hou, B., Hu, Y., Zhu, Y., Wang, X., Li, W., Tang, J., Jia, X., Wang, J., Cong, Y., Quan, M., Yang, H., Zheng, H., Bao, Y., Chen, X. L., Wang, H.-R., Xu, B., Gascoigne, N. R. J., & Fu, G. (2024). SHP-1 Regulates CD8⁺ T Cell Effector Function but Plays a Subtle Role with SHP-2 in T Cell Exhaustion Due to a Stage-Specific Nonredundant Functional Relay. *The Journal of Immunology*, 212(3), 397–409. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300462>

Référence Bibliographique

35. Huang, J., Liu, F., Li, C., Liang, X., Li, C., Liu, Y., Yi, Z., Zhang, L., Fu, S., & Zeng, Y. (2022). Role of CD47 in tumor immunity: A potential target for combination therapy. *Scientific Reports*, 12(1), 9803. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13764-3>
36. Irfan, M., Iqbal, T., Hashmi, S., Ghani, U., & Bhatti, A. (2022a). Insilico prediction and functional analysis of nonsynonymous SNPs in human CTLA4 gene. *Scientific Reports*, 12(1), 20441. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24699-0>
37. Irfan, M., Iqbal, T., Hashmi, S., Ghani, U., & Bhatti, A. (2022b). Insilico prediction and functional analysis of nonsynonymous SNPs in human CTLA4 gene. *Scientific Reports*, 12(1), 20441. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24699-0>
38. Jia, X., Yan, B., Tian, X., Liu, Q., Jin, J., Shi, J., & Hou, Y. (2021). CD47/SIRPα pathway mediates cancer immune escape and immunotherapy. *International Journal of Biological Sciences*, 17(13), 3281–3287. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60782>
39. Jiang, L., Zhang, K., Zhu, K., Wang, Y., Kang, Y., & Hou, T. (2025). Revisiting Protein–Protein Docking: A Systematic Evaluation Framework. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 65(19), 10573–10587. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5c01399>
40. Kamal, Md. M., Mia, Md. S., Faruque, Md. O., Rabby, Md. G., Islam, Md. N., Talukder, Md. E. K., Wani, T. A., Rahman, M. A., & Hasan, Md. M. (2024a). In silico functional, structural and pathogenicity analysis of missense single nucleotide polymorphisms in human MCM6 gene. *Scientific Reports*, 14(1), 11607. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62299-2>
41. Kamal, Md. M., Mia, Md. S., Faruque, Md. O., Rabby, Md. G., Islam, Md. N., Talukder, Md. E. K., Wani, T. A., Rahman, M. A., & Hasan, Md. M. (2024b). In silico functional, structural and pathogenicity analysis of missense single nucleotide polymorphisms in human MCM6 gene. *Scientific Reports*, 14(1), 11607. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62299-2>
42. Kamal, Md. M., Shantanu, K. F. H., Teeya, S. T., Rahman, Md. M., Hasan, A. K. M. M., Chivers, D. P., Wani, T. A., Alshammari, A. H., Rachamalla, M., Da Silva Junior, F. C., & Hossen, Md. M. (2025). Investigating the functional and structural effect of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene: An in-silico study. *PLOS ONE*, 20(1), e0316465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316465>
43. Kamal, Md. M., Teeya, S. T., Rahman, Md. M., Talukder, Md. E. K., Sarmin, S., Wani, T. A., & Hasan, Md. M. (2024). Prediction and assessment of deleterious and disease causing nonsynonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) in human FOXP4 gene: An in-silico study. *Heliyon*, 10(12), e32791. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32791>
44. Kaushik, S., Kaushik, S., & Sharma, D. (2019). Functional Genomics. In *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology* (pp. 118–133). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20222-7>
45. Li, H., & Wei, X. (2024). A Concise Review of Biomolecule Visualization. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(2), 1318–1334. <https://doi.org/10.3390/cimb46020084>
46. Li, M. M., Awasthi, S., Ghosh, S., Bisht, D., Coban Akdemir, Z. H., Sheynkman, G. M., Sahni, N., & Yi, S. S. (2023). Gain-of-Function Variomics and Multi-omics Network Biology for Precision Medicine. In U. N. Kasid & R. Clarke (Eds.), *Cancer Systems and Integrative Biology* (Vol. 2660, pp. 357–372). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3163-8_24

Référence Bibliographique

47. Lim, S., Lee, K. W., Kim, J. Y., & Kim, K. D. (2023a). Consideration of SHP-1 as a Molecular Target for Tumor Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 331. <https://doi.org/10.3390/ijms25010331>
48. Lim, S., Lee, K. W., Kim, J. Y., & Kim, K. D. (2023b). Consideration of SHP-1 as a Molecular Target for Tumor Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 331. <https://doi.org/10.3390/ijms25010331>
49. Liu, H., Ge, W., Yu, X., Luo, J., Zhang, J., Yang, M., Cao, L., Zhang, Y., Wang, R., Yang, C., Li, P., Tian, M., Peng, X., Peng, L., Wu, D., Liu, M., Liang, Q., Zhang, S., Li, W., ... Wang, W. (2025). CRISPR/Cas9-mediated SHP-1-knockout T cells combined with simvastatin enhances anti-tumor activity in humanized-PDX HCC model. *iScience*, 28(4), 112266. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112266>
50. Lorenz, U. (2009). SHP-1 and SHP-2 in T cells: Two phosphatases functioning at many levels. *Immunological Reviews*, 228(1), 342–359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00760.x>
51. Mahmood Janlou, M. A. (2025). A comprehensive in silico analysis of structural and functional impacts of natural nonsynonymous SNPs in the ALDH2_HUMAN gene. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 26(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s43042-025-00638-2>
52. Marabotti, A., Del Prete, E., Scafuri, B., & Facchiano, A. (2021). Performance of Web tools for predicting changes in protein stability caused by mutations. *BMC Bioinformatics*, 22(S7), 345. <https://doi.org/10.1186/s12859-021-04238-w>
53. Markovics, A., Toth, D. M., Glant, T. T., & Mikecz, K. (2020). Regulation of autoimmune arthritis by the SHP-1 tyrosine phosphatase. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02250-8>
54. May, M., Chuah, A., Lehmann, N., Goodall, L., Cho, V., & Andrews, T. D. (2025). Functionally constrained human proteins are less prone to mutational instability from single amino acid substitutions. *Nature Communications*, 16(1), 2492. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57757-y>
55. Mercadante, E. R., & Lorenz, U. M. (2017). T Cells Deficient in the Tyrosine Phosphatase SHP-1 Resist Suppression by Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*, 199(1), 129–137. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1602171>
56. Moussavi-Harami, S. F., Cleary, S. J., Magnen, M., Seo, Y., Conrad, C., English, B. C., Qiu, L., Wang, K. M., Abram, C. L., Lowell, C. A., & Looney, M. R. (2024). Neutrophil-specific Shp1 loss results in lethal pulmonary hemorrhage in mouse models of acute lung injury. *Journal of Clinical Investigation*, 134(24), e183161. <https://doi.org/10.1172/JCI183161>
57. Myers, D. R., Abram, C. L., Wildes, D., Belwafa, A., Welsh, A. M. N., Schulze, C. J., Choy, T. J., Nguyen, T., Omaque, N., Hu, Y., Singh, M., Hansen, R., Goldsmith, M. A., Quintana, E., Smith, J. A. M., & Lowell, C. A. (2020). Shp1 Loss Enhances Macrophage Effector Function and Promotes Anti-Tumor Immunity. *Frontiers in Immunology*, 11, 576310. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.576310>
58. National Cancer Institute. (2020a). Non-synonymous Coding SNP. In *Definitions*. Qeios. <https://doi.org/10.32388/0PQ8VU>

Référence Bibliographique

59. National Cancer Institute. (2020b). Synonymous Coding SNP. In *Definitions*. Qeios.
<https://doi.org/10.32388/34PJ3F>
60. Nimir, M., Abdelrahim, M., Abdelrahim, M., Abdalla, M., Ahmed, W. E., Abdullah, M., & Hamid, M. M. A. (2017). In silico analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in human FOXC2 gene. *F1000Research*, 6, 243.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.10937.2>
61. Pan, W., Tsokos, M. G., Li, W., & Tsokos, G. C. (2025). Protein phosphatases in systemic autoimmunity. *Immunometabolism*, 7(1), e00056.
<https://doi.org/10.1097/IN9.0000000000000056>
62. Paysan-Lafosse, T., Blum, M., Chuguransky, S., Grego, T., Pinto, B. L., Salazar, G. A., Bileschi, M. L., Bork, P., Bridge, A., Colwell, L., Gough, J., Haft, D. H., Letunić, I., Marchler-Bauer, A., Mi, H., Natale, D. A., Orengo, C. A., Pandurangan, A. P., Rivoire, C., ... Bateman, A. (2023). InterPro in 2022. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D418–D427.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkac993>
63. Piña-Sánchez, P., Chávez-González, A., Ruiz-Tachiquín, M., Vadillo, E., Monroy-García, A., Montesinos, J. J., Grajales, R., Gutiérrez De La Barrera, M., & Mayani, H. (2021). Cancer Biology, Epidemiology, and Treatment in the 21st Century: Current Status and Future Challenges From a Biomedical Perspective. *Cancer Control*, 28, 10732748211038735.
<https://doi.org/10.1177/10732748211038735>
64. Protein Tyrosine Phosphatases: A new paradigm in an old signaling system? (2021). In *Advances in Cancer Research* (Vol. 152, pp. 263–303). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/bs.acr.2021.06.001>
65. Qu, Z., Meke, F. N., Zhang, Z., Krabill, A. D., Muli, C. S., Jassim, B. A., Dong, J., Nguyen, Q. D., Bai, Y., Li, J., Miao, Y., Asadi, B., Johnson, L. M., Miao, J., Trader, D. J., Tao, W. A., & Zhang, Z. (2026). Discovery of a First-in-Class Covalent Allosteric SHP1 Inhibitor with Immunotherapeutic Activity. *Angewandte Chemie International Edition*, 65(7), e25126.
<https://doi.org/10.1002/anie.202525126>
66. Ramazi, S., & Zahiri, J. (2021). Post-translational modifications in proteins: Resources, tools and prediction methods. *Database*, 2021, baab012.
<https://doi.org/10.1093/database/baab012>
67. Rosignoli, S., & Paiardini, A. (2022). Boosting the Full Potential of PyMOL with Structural Biology Plugins. *Biomolecules*, 12(12), 1764. <https://doi.org/10.3390/biom12121764>
68. Saih, A., Bouqdayr, M., Baba, H., Hamdi, S., Moussamih, S., Bennani, H., Saile, R., Wakrim, L., & Kettani, A. (2021). Computational Analysis of Missense Variants in the Human Transmembrane Protease Serine 2 (*TMPRSS2*) and SARS-CoV-2. *BioMed Research International*, 2021(1), 9982729. <https://doi.org/10.1155/2021/9982729>
69. Sapozhnikov, Y., Patel, J. S., Ytreberg, F. M., & Miller, C. R. (2023). Statistical modeling to quantify the uncertainty of FoldX-predicted protein folding and binding stability. *BMC Bioinformatics*, 24(1), 426. <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05537-0>

Référence Bibliographique

70. Singh, A., Dauzhenka, T., Kundrotas, P. J., Sternberg, M. J. E., & Vakser, I. A. (2020). Application of docking methodologies to modeled proteins. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 88(9), 1180–1188. <https://doi.org/10.1002/prot.25889>
71. Specchia, M., Siringo, M., Mazzotti, E., & Mazzuca, F. (2025). Relationship between single-nucleotide polymorphisms and cancer immunotherapy efficacy and toxicity: A systematic review. *Frontiers in Oncology*, 15, 1653990. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1653990>
72. Stanford, S. M., & Bottini, N. (2023). Targeting protein phosphatases in cancer immunotherapy and autoimmune disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(4), 273–294. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00618-w>
73. Varone, A., Spano, D., & Corda, D. (2020a). Shp1 in Solid Cancers and Their Therapy. *Frontiers in Oncology*, 10, 935. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00935>
74. Varone, A., Spano, D., & Corda, D. (2020b). Shp1 in Solid Cancers and Their Therapy. *Frontiers in Oncology*, 10, 935. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00935>
75. Venkata Subbiah, H., Ramesh Babu, P., & Subbiah, U. (2022). Determination of deleterious single-nucleotide polymorphisms of human LYZ C gene: An in silico study. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 20(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00383-8>
76. Viant, C., Fenis, A., Chicanne, G., Payrastra, B., Ugolini, S., & Vivier, E. (2014). SHP-1-mediated inhibitory signals promote responsiveness and anti-tumour functions of natural killer cells. *Nature Communications*, 5(1), 5108. <https://doi.org/10.1038/ncomms6108>
77. Wang, N., Tan, S., Liu, H., Nie, Y., Wang, M., Liu, H., Han, S., Wu, Z., Ma, J., & Sha, Z. (2025). SHP-1 negatively regulates LPS-induced M1 polarization, phagocytic activity, inflammation and oxidative stress in primary macrophages of Chinese tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*). *Fish & Shellfish Immunology*, 163, 110375. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2025.110375>
78. Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., de Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., & Schwede, T. (2018). SWISS-MODEL: Homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W296–W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>
79. Wei, Q., Luo, S., & He, G. (2024). Mechanism study of tyrosine phosphatase shp-1 in inhibiting hepatocellular carcinoma progression by regulating the SHP2/GM-CSF pathway in TAMs. *Scientific Reports*, 14(1), 9128. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59725-w>
80. Xu, X., Yu, Y., Zhang, W., Ma, W., He, C., Qiu, G., Wang, X., Liu, Q., Zhao, M., Xie, J., Tao, F., Perry, J. M., Liu, Q., Rao, S., Kang, X., Zhao, M., & Jiang, L. (2024). SHP-1 inhibition targets leukaemia stem cells to restore immunosurveillance and enhance chemosensitivity by metabolic reprogramming. *Nature Cell Biology*, 26(3), 464–477. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01349-3>
81. Yan, Y., Tao, H., He, J., & Huang, S.-Y. (2020). The HDock server for integrated protein–protein docking. *Nature Protocols*, 15(5), 1829–1852. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0312-x>

Référence Bibliographique

82. Yuan, S., Chan, H. C. S., & Hu, Z. (2017). Using PyMOL as a platform for computational drug design. *WIREs Computational Molecular Science*, 7(2), e1298.
<https://doi.org/10.1002/wcms.1298>
83. Yuk, J.-M., Jin, H. S., & Jo, E.-K. (2016). Small Heterodimer Partner and Innate Immune Regulation. *Endocrinology and Metabolism*, 31(1), 17.
<https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.17>
84. Zhang, M., Huang, C., Wang, Z., Lv, H., & Li, X. (2020). In silico analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) in the human GJA3 gene associated with congenital cataract. *BMC Molecular and Cell Biology*, 21(1), 12.
<https://doi.org/10.1186/s12860-020-00252-7>
85. Zhong, Q., Xiao, X., Qiu, Y., Xu, Z., Chen, C., Chong, B., Zhao, X., Hai, S., Li, S., An, Z., & Dai, L. (2023). Protein posttranslational modifications in health and diseases: Functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *MedComm*, 4(3), e261.
<https://doi.org/10.1002/mco2.261>
86. Zhong, Y., Zhang, W., Zheng, C., Wu, H., Luo, J., Yuan, Z., Zhang, H., Wang, C., Feng, H., Wang, M., Zhang, Q., Ju, H., & Wang, G. (2025). Multi-omic analyses reveal PTPN6's impact on tumor immunity across various cancers. *Scientific Reports*, 15(1), 11025.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-96302-1>
87. Zidi, S., Yacoubi-Loueslati, B., Ben Abdelmoumen Mardassi, B., & Almawi, W. Y. (2026). A machine learning approach to a nine-SNP immunogenetic score for prognostic stratification in cervical cancer. *Frontiers in Immunology*, 17, 1759674.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1759674>

Annexes

