

PHLPP

INTRODUCTION

Comme déjà notifié dans la fiche au sujet de la kinase AKT (voir fiche correspondante), il y a bien, après une phosphorylation spécifique de ce type de kinase qui est nécessaire pour déclencher son activation, nécessité d'une procédure de déphosphorylation pour laquelle une phosphatase est requise. Chronologiquement, la découverte d'une protéine correspondant à cette fonction fut réalisée en 1999 et fut dans un premier temps référencée [comme la protéine SCOP](#). (Suprachiasmatic nucleus Circadian Oscillatory Protein).

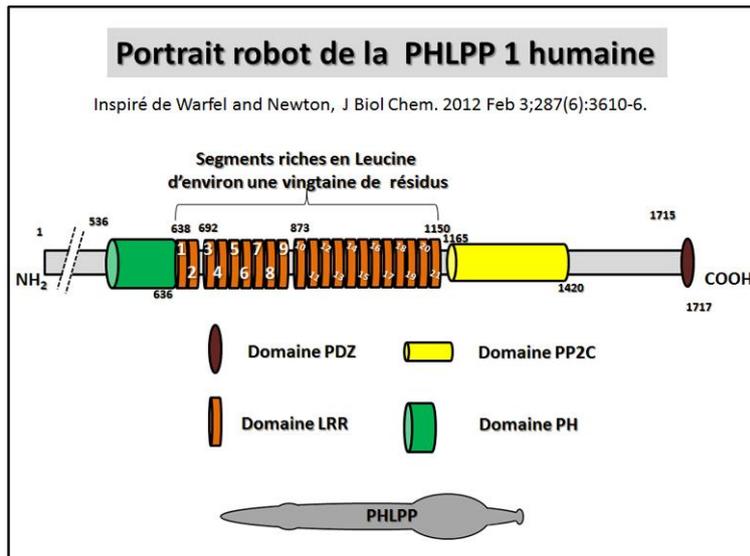
En 2005 une phosphatase spécifique de la déphosphorylation de la kinase AKT est décrite dans le détail et porte [le nom de PHLPP](#) dont l'abréviation PHLPP signifie en anglais : PH domain Leucine-rich repeat-containing Protein Phosphatase. Puis toujours au sujet de ce processus de déphosphorylation de la kinase AKT une autre phosphatase [nommée PHLPP2](#) fut-elle aussi associée à ce processus (la première protéine devenant *de facto* PHLPP1).

Les PHLPPs

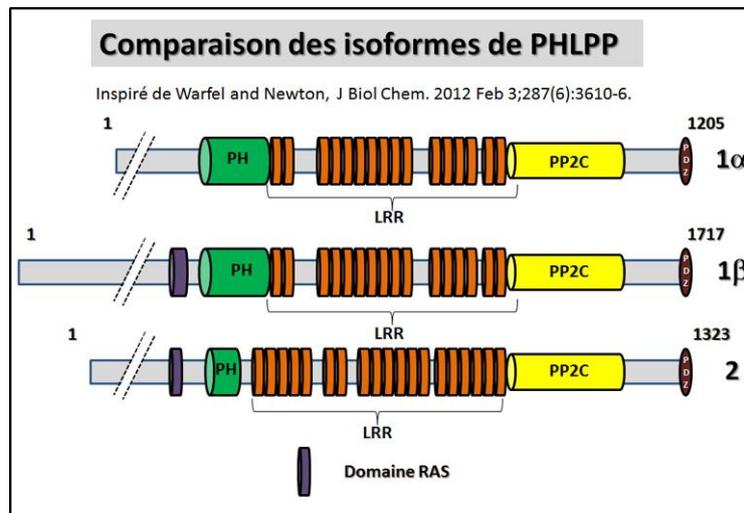
Tableau récapitulatif des séquences des Phosphatases dites « PHLPP »			
Protéine	Taille	Gène	Site d'Expression
PHLPP1	185 kDa	18q21.33	Membrane
PHLPP2	147 kDa	16q22.2	Membrane

Ensuite la terminologie s'accorda pour prendre une terminologie commune [pour SCOP et PHLPP et réunir sous le terme unique de PHLPP](#); l'ensemble de ces phosphatases. On trouvera dans le tableau suivant les informations sur les séquences humaines de ces phosphatases spécifiques avec un lien SwissProt spécifique : [O60346](#) : [Q6ZVD8](#).

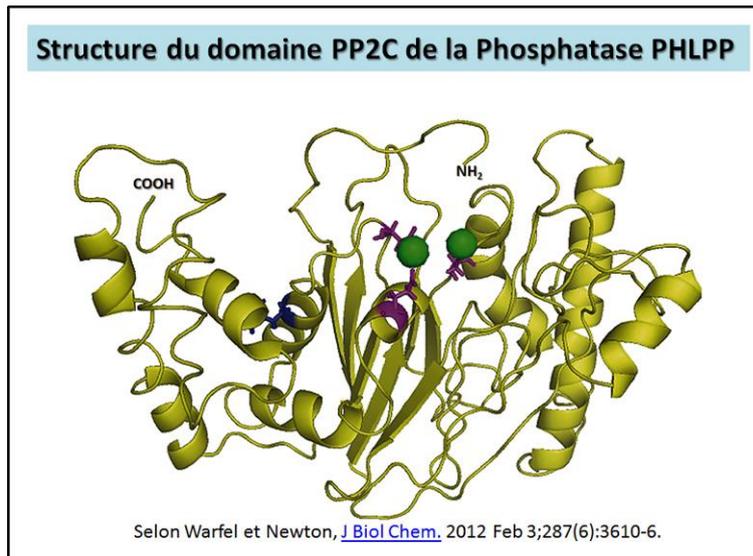
L'ensemble de ces données va permettre alors d'établir un portrait-robot de la protéine comme cela est présenté ci-contre, avec dans une telle séquence plusieurs domaines dont la liste est la suivante :



- Un domaine PH
- Plusieurs domaines dits riches en résidus Leucines d'environ une vingtaine de résidus. Ces zones « Leucine Riche Region =LRR ». Il y a **21 LRR pour la forme 1** et **22 LRR pour la forme 2** de ces phosphatases Humaines PHLPP. On parle également de domaine LRR
- Un domaine dit PP2C qui est en fait le domaine phosphatase
- Une extrémité C-terminale contenant un domaine PDZ.



Il est cependant à noter que chez le rat la version PHLPP1 (également [annotée au départ comme SCOP](#)) le nombre de domaines LRR est plus réduit et présente 2 types, alpha et bêta, tandis que la version PHLPP 2 ne possède qu'un seul type. ([Voir détails et illustration dans la publication indiquée](#)). Une schématisation présentée ci-dessous illustre les différentes isoformes dites **alpha et bêta de la phosphatase PHLPP** chez le rat.



L'architecture spatiale du domaine PP2C, a été déterminé et une illustration de son organisation est présentée ci-contre avec les détails sur cette structure directement consultables [dans la référence indiquée](#). En particulier **les atomes de Mn²⁺** y sont colorés en **Vert** et les acides aminés en relation sont légendés dans l'article original avec une image en gros plan sur ce site actif de la protéine.

Ces isoformes possèdent une très forte similarité avec en supplément pour les formes PHLPP1 bêta et PHLPP2, il y a présence avant le domaine PH d'une zone spécifique codifiée domaine RAS.

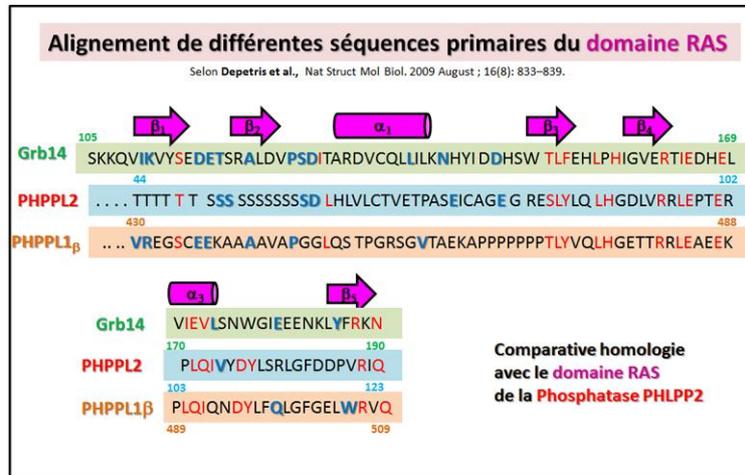
En effet, avec la mise en évidence du « Sarcome de Rat » les chercheurs ont fabriqué une abréviation '**RA**t Sarcoma' (=RAS) qui va progressivement donner naissance à [une large famille de protéines](#) mais également à la notion d'un **domaine RAS qui est souvent aussi connu comme le domaine RA**. Les protéines de cette famille RAS appartiennent à une classe de petites protéines appelées « GTPases ». Elles sont impliquées dans la transmission de signaux cellulaires. La protéine RAS en est le prototype. Chez l'homme on identifiera la protéine de cette large famille sous [le terme de « GTPase KRas »](#) Suite à de nombreuses études sur 2 types de cancers provoqués par des virus on [va identifier 2 premiers gènes de cette famille de protéines](#) qui sont les protéines HRAS et KRAS en référence aux travaux de Harvey et Kirsten dans ce domaine.

Le terme RAS

Un troisième type de protéines classée comme [virus impliqué dans un sarcoma est la protéine NRAS](#) que l'on va identifier dans des cellules humaines neuroblastomatiques. Les protéines humaines [HRAS, KRAS et NRAS](#) sont très semblables comme le démontrent diverses études dans ce domaine. Ainsi l'étude de la protéine connue sous le sigle de [PHLPP](#) présente plus particulièrement dans sa [version PHLPP1 de type bêta ou de type 2](#) un **domaine d'association pour RAS**. On va alors parler de **domaine RAS** mais parfois plus spécifiquement du **domaine RA** (= RAS Associating domain).

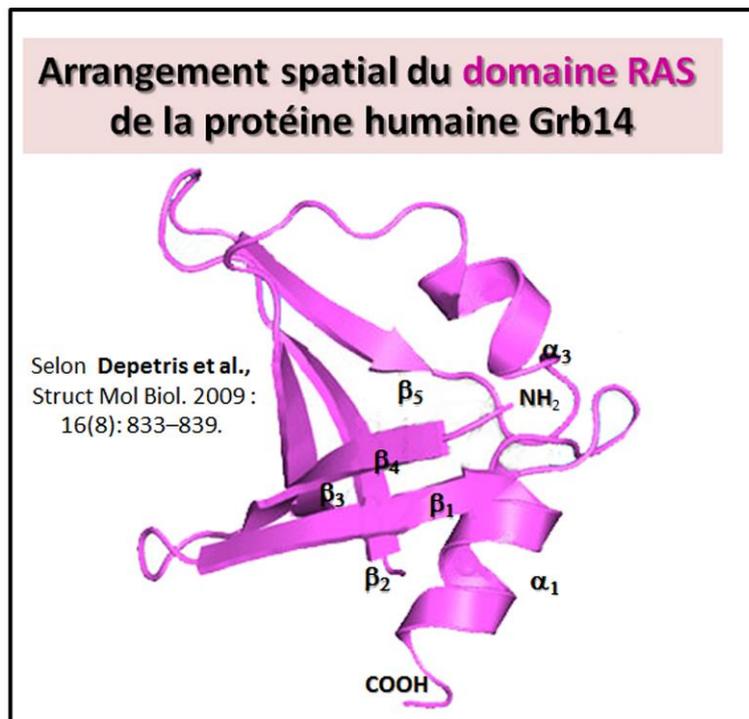
Le **domaine RAS** est donc situé en partie N-terminale de la **phosphatase PHLPP** de types 1 bêta, et 2 et se constitue d'environ 90 résidus. D'autres exemples d'un tel domaine RA existent dans la littérature comme c'est le cas pour la protéine RIAM (=Rap1-GTP Interacting

Adapter Molecule) parmi les plus [récentes protéines décrites en détails](#). Des travaux réunissent alors sous le concept d'une nouvelle famille de protéines = [les protéines contenant un domaine RA](#). On parle alors d'une nouvelle classe [de modulateurs spécifiques](#), et des comparaisons de séquences primaires montrent une relative homologie pour la protéine **grb14** avec les versions **PHLPP** de type 1 et de type 2 citées plus haut au niveau de ce **domaine RAS**



Un alignement des séquences primaires de ces 3 protéines permet d'identifier les résidus conservés dans ces différentes séquences comme cela est indiqué dans l'illustration ci-dessous. La position des feuillets Bêta et des hélices alpha est indiquée sur ce schéma par des flèches et des cylindres respectivement.

Par la suite l'analyse en détails de ce type de domaine RA a été faite sur des [versions similaires de protéines telles la protéine Grb14 et la protéine Grb10](#).



Avec une résolution de 2,6 Angström le domaine RA va se révéler capable d'adopter une conformation qui ressemble à celle de L'Ubiquitine (ubiquitin-like) et se trouver former par 5 structures en feuillet bêta et 3 hélices Alpha. On va donc les identifier et les numéroter en ordre croissant selon leur position dans la structure primaire indiquée au-dessus. Une cristallisation comparative des 2 protéines Grbs (=Grb 14 et Grb10) permet d'illustrer ci-dessous la conformation spatiale d'un domaine RA. On va trouver l'ensemble de ces structures sous la forme de flèches (feuillet bêta au nombre de 5) et d'hélices alpha (seulement 2 hélices, numérotées 1 et 3 par analogie avec l'Ubiquitine et selon leurs positions dans la séquence primaire de cette protéine Grb14 humaine.

On pourra également trouver des données supplémentaires au sujet de la phosphatase humaine PHLPP1 dont la forme alpha est seulement de 133kDa et la forme bêta de 185 kDa suite à un épissage différent sur le même locus pour l'exon N°1. Voir sur les liens indiqués ([Atlas PHLPP1](#)) et ([Atlas PHLPP2](#))

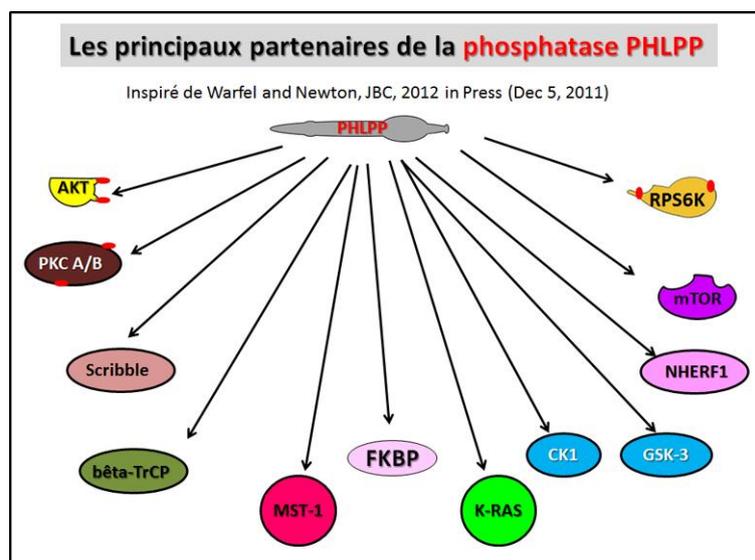
Les partenaires de la phosphatase PHLPP

Cette phosphatase va enlever le motif phosphate de plusieurs Sérines contenues dans des protéines telles :

- La kinase AKT en particulier sur [AKT1 \(Ser-473\)](#), mais également une influence au niveau des Sérines présentes sur [formes AKT2 et AKT3](#).
- La kinase [PRKCB](#) et plus particulièrement son isoforme bêta-II (Ser-660)
- La kinase [PRKCA](#) pour son résidu (Ser-657).
- La kinase [S6K pour 2 sites \(Thr-389 et Thr 229\)](#)

Par ailleurs il existe une association [avec le complexe mTOR](#) pour contrôler son action de déphosphorylation. Mais il existe aussi des influences par diverses autres protéines pour stimuler l'action de la phosphatase PHLPP comme :

- La protéine »FK506-binding protein 51» ([FKBP51](#))
- La [protéine Scribble](#)
- Le facteur de régulation de d'échange Na⁺/H⁺ ([NHERF1](#))



Ainsi que par ailleurs des protéines qui seront capable de cliver et /ou phosphoryler cette phosphatase PHLPP pour que cette dernière soit plus facile à dégrader par la machinerie cellulaire comme d'une part le clivage par [une E3 ligase nommée bêta-TrCP](#), et d'autre part la phosphorylation spécifique par l'action directe [concertée de la caséine kinase 1 \(CK1\) et de la glycogène synthase kinase 3 \(GSK-3\)](#). De plus il est à noter que les formes PHLPP1 bêta et PHLPP2 comportent avant leur domaine PH une zone spécifique codifiée domaine RAS, pour une association avec [la protéine K-RAS](#) Sous l'effet d'inhibiteur spécifique dirigé contre la communication cellulaire entre mTOR et PI3K/Akt, une déficience en PHLPP conduira à une stimulation de la cascade de signalisation impliquée dans la survie cellulaire via [Mst-1](#). Une illustration présentée ci-contre permet de récapituler de manière schématique l'ensemble des partenaires potentiels de ces phosphatases PHLPP.

Rôle de la PHLPP

Le processus de déphosphorylation spécifique est opérée par **la phosphatase dite « PHLPP »**. Ce processus ne concerne uniquement que des résidus Sérines phosphorylés. C'est le cas pour la [Protéine kinase C](#), mais également le cas avec [la kinase AKT](#) et cela fait participer soit la [forme PHLPP1](#), soit la [forme PHLPP2](#). Ainsi les phosphatases PHLPP sont-ils de nouveaux acteurs [au sein de la cascade de signalisations qui régule l'activité d'une cellule](#).

Le bilan est donc validé comme quoi déphosphoryler la kinase AKT va [favoriser l'apoptose et supprimer la croissance des tumeurs](#). De même on va observer que cette régulation négative de la phosphatase PHLPP sur AKT permet [la survie du muscle cardiaque](#). Mais par ailleurs il semble que le rôle de la phosphatase PHLPP est aussi important en ce qui concerne [l'horloge biologique de l'organisme entier](#). On va donc considérer principalement que la phosphatase PHLPP est susceptible de jouer le rôle de régulateur négatif de la kinase AKT en [réduisant la quantité de Kinase active dans la cellule](#).

Régulation de la Phosphatase PHLPP

Comme de bien entendu on va voir le rôle exact sur la prolifération cellulaire de la phosphatase PHLPP, mais il existe une régulation propre de cette phosphatase qui permet de contrôler son action. Pour cela c'est [le complexe mTOR](#) (voir fiche correspondante), qui va jouer un rôle essentiel. En 2010, un [travail illustré récent](#) donne la clé du processus de survie de la cellule cardiaque en décrivant l'intervention dans la mitochondrie de la phosphatase PHLPP-1 sur la kinase AKT

Pathologies et phosphatase PHLPP

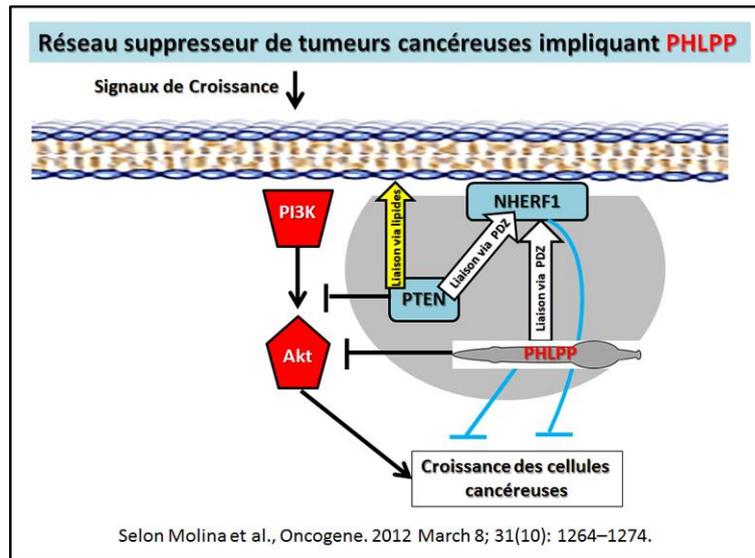
Il y a [perte de l'expression de la phosphatase PHLPP dans les cas de cancer du colon](#) Un [polymorphisme au sein de la séquence de la phosphatase PHLPP2](#) va affecter son efficacité à déphosphoryler aussi bien AKT que PKC. On observe une altération de la phosphatase PHLPP1 suite à une mauvaise localisation de la protéine [β-TrCP1 \(cas du «glioblastoma»\)](#).

Par ailleurs, une augmentation de la présence de cette phosphatase PHLPP est observée [chez les patients obèses](#). Une [absence de mTORC2](#) va complètement faire écrouler l'action de la phosphatase PHLPP sur la kinase AKT. **Ainsi comme la phosphatase PHLPP** semble avoir

toutes les propriétés nécessaires pour en faire un nouvel acteur important dans le bon déroulement des processus vitaux de la cellule,

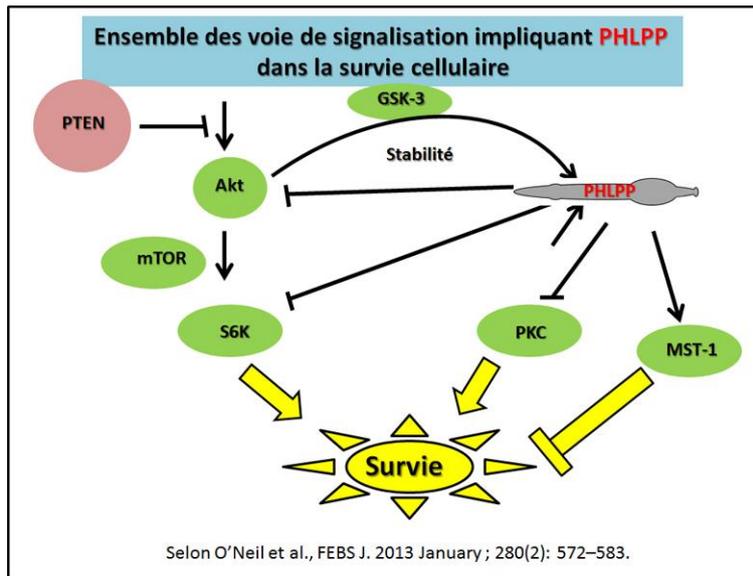
Des perspectives originales sont à découvrir avec de nouveaux inhibiteurs spécifiques pour mieux maîtriser l'action de cette phosphatase. Dans cette axe de recherche en 2012, on peut consulter l'article en référence comme un guide pour mieux déterminer sur la phosphatase PHLPP vis-à-vis de la kinase AKT l'effet de différents produits chimiques à visées thérapeutiques.

Avancées plus récentes



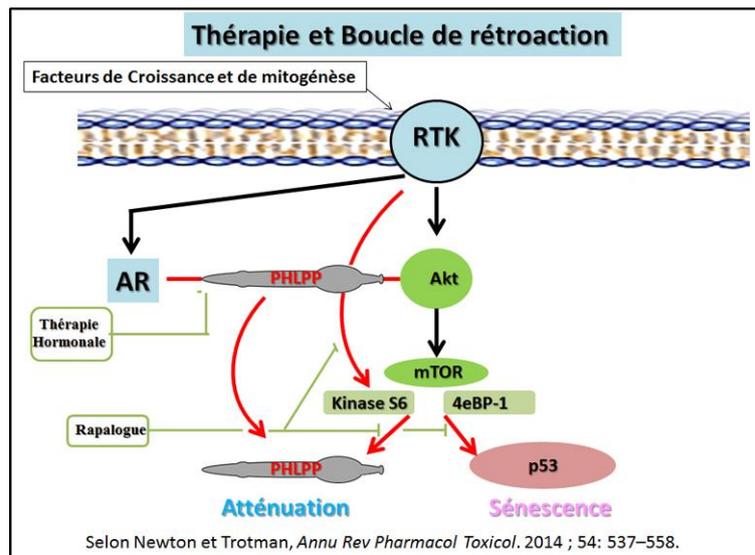
Depuis 2012, un travail démontre qu'il existe un réseau suppresseur de tumeur qui est désactivé dans le cas du glioblastome et qui concerne plus particulièrement l'ensemble PTEN, NHERF1 et PHLPP. Un tel ensemble forme une voie de signalisation qui est schématisée comme indiqué ci-contre et dont une plus large légende peut être consultée dans l'article original indiqué en référence.

Un autre travail indique que la phosphatase PHLPP1 régule la kinase Akt2, du pancréas ce qui va favoriser la mort des cellules cancéreuses et inhiber la formation de tumeurs.



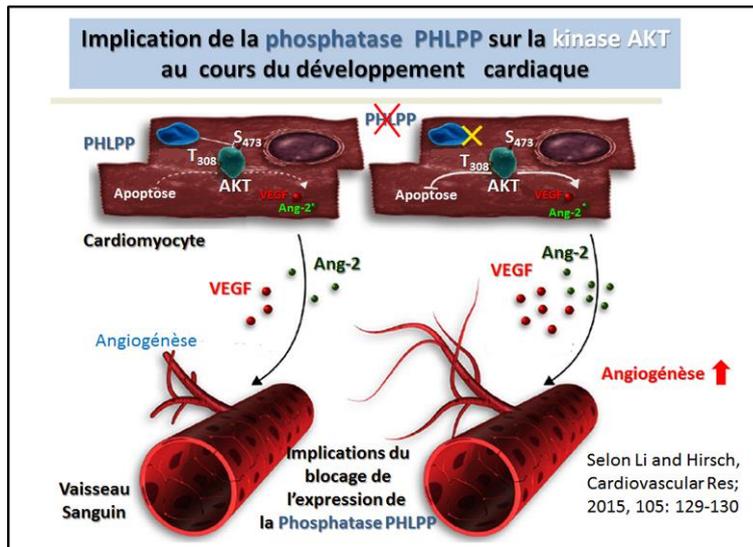
En 2013, c'est la possibilité de Suppression de la survie cellulaire par des [voies de signalisation impliquant la PHLPP phosphatase qui est mise en lumière](#). Un schéma récapitulatif montre alors que la phosphatase PHLPP va supprimer la voie de signalisation Akt/PI3K. Lors de l'activation de récepteurs de facteurs de croissance, la PI3K est recruté par récepteur de l'insuline substrat-1 (IRS-1) et d'autres protéines réceptrices, où elle est activée par phosphorylation, ce qui entraîne la production du second messenger PIP3 à la membrane plasmique. Lors de ce stimulus, il y a translocation de la kinase Akt vers la membrane plasmique où elle est activée par phosphorylation au niveau de la boucle d'activation (T308) et le motif hydrophobe (S473). L'illustration ci-contre résume l'ensemble de ce processus avec des indications supplémentaires disponibles dans l'article original.

L'enzyme de désubiquitination [USP46](#) agit en tant que suppresseur de tumeur en contrôlant la voie de signalisation qui permet [via la phosphatase PHLPP d'atténuer la kinase Akt](#) dans le cancer du côlon. Une délétion programmée de la [phosphatase PHLPP1](#) protège le cerveau des lésions ischémiques. La [kinase de type delta du diacylglycerol](#) permet de [moduler la phosphorylation de Akt](#) via le domaine PH de la phosphatase de type 2 (PHLPP2). La suppression de l'[Histone déacétylase de type 3](#) l'expression de la phosphatase PHLPP 1 [au niveau des chondrocytes](#) pour finalement supprimer la signalisation Akt. Le micro ARN dit « [miR-205](#) » cible [les produits PTEN et PHLPP2](#) pour augmenter la signalisation AKT et conduire à des phénotypes malins que l'on rencontre dans le cancer du poumon déficient en petites cellules. La **régulation négative de l'expression de la phosphatase PHLPP** contribue [à la résistance contre la chimiothérapie](#) induite par l'hypoxie dans les cellules atteintes du cancer du côlon.



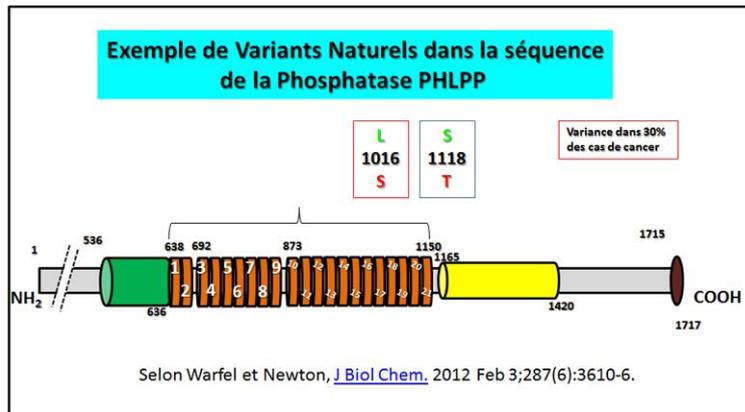
En 2014 une **régulation négative de la phosphatase PHLPP1** via le micro ARN dit « **miR-190** » va favoriser la traduction de la protéine p53 en impliquant la [fonction biologique de NF κB1](#) Une nouvelle méthode pour obtenir la [désactivation de la kinase AKT](#) serait selon le travail indiqué en référence de choisir comme une cible en tant que médicament la Phosphatase PHLPP. En effet l'évolution d'une tumeur cancéreuse dans le cas du cancer de la prostate semble pouvoir être bloquée par 2 voies distinctes : 1) l'utilisation de la voie hormonale 2) l'utilisation d'inhibition par des analogues de la Rapamycine (= Rapalogue) schématisé par des lignes vertes sur le schéma récapitulatif tandis que les voies en rouges représentent les axes d'activations. (consulter le schéma original pour plus de détails dans l'article en référence).

Ainsi au fur et à mesure de la [meilleure connaissance sur ce sujet la phosphatase PHLPP](#) est considéré un régulateur négatif de [RAF1](#), ce qui réduit une motilité des cellules cancéreuses du côlon et empêche la progression de la tumeur chez les souris. La protéine [PTEN](#) et la phosphatase PHLPP communiquent [des informations dans les cellules cancéreuses](#) et agissent comme des facteurs de croissance bêta dans la transformation de cellules souches, ce qui va faciliter l'invasion par de nouvelles cellules cancéreuses. Les taux de la Protéine [SRPK1](#) à la hausse et/ou à la baisse vont favoriser le cancer en interférant avec [la déphosphorylation de la kinase AKT via la phosphatase PHLPP](#). La formation du complexe FKBP51-PHLPP2-AKT dans la voie de signalisation cérébral au niveau des lésions d'ischémie / reperfusion **chez le rat** a été analysée en détail dans ce travail original. En fin d'article [un schéma récapitulatif résume la situation](#) selon les auteurs de ce travail. Une sérieuse caractérisation biochimique [des divers domaines de la Phosphatase PHLPP](#) est présentée dans ce travail avec un tableau récapitulatif des diverses séquences homologues que l'on rencontre dans diverses protéines analogues Le domaine PH de la phosphatase PHLPP permet de supprimer la voie de signalisation impliquant le récepteur tyrosine kinase (RTK) par un [mécanisme épigénétique précédemment non identifié](#) sans rapport avec sa fonction déjà connue et décrite comme la phosphatase du motif hydrophobe de la protéine kinase AKT, de la protéine kinase C, et de la kinase S6. Il est alors défini un rôle crucial pour la phosphorylation du pro-oncogène [c-Jun](#) au niveau des résidus Sérine Ser63 / 73 ce qui implique **la phosphatase PHLPP** la dégradation des protéines. Dans ce travail il est utilisé la Cheliensisine A (Chel A) un nouvel styryl-lactone isolée à partir *Goniothalamus cheliensis Hu*, qui a déjà été démontré comme ayant une [activité chimio-préventive](#).



En 2015, une étude propose une technique d'[activation de la kinase Akt par ablation de la phosphatase PHLPP1](#) ce qui provoque alors un empêchement du développement de l'hypertrophie pathologique en favorisant la promotion de l'angiogenèse. L'ensemble de ces étapes qui impliquent l'action de la phosphatase PHLPP sur la kinase AKT au cours du processus du développement cardiaque est résumé sur un schéma récapitulatif où les résidus Sérine 473 et Thréonine 308 sont indiqués sur la kinase AKT ainsi que le processus qui va conduire à l'apoptose qui sera donc limité en relation avec l'augmentation de l'angiogenèse qui résulte de la déficience en phosphatase PHLPP. Par ailleurs il existe également une [protection contre l'hypertrophie pathologique](#) si l'activation de la kinase Akt est obtenue par délétion de la phosphatase PHLPP.

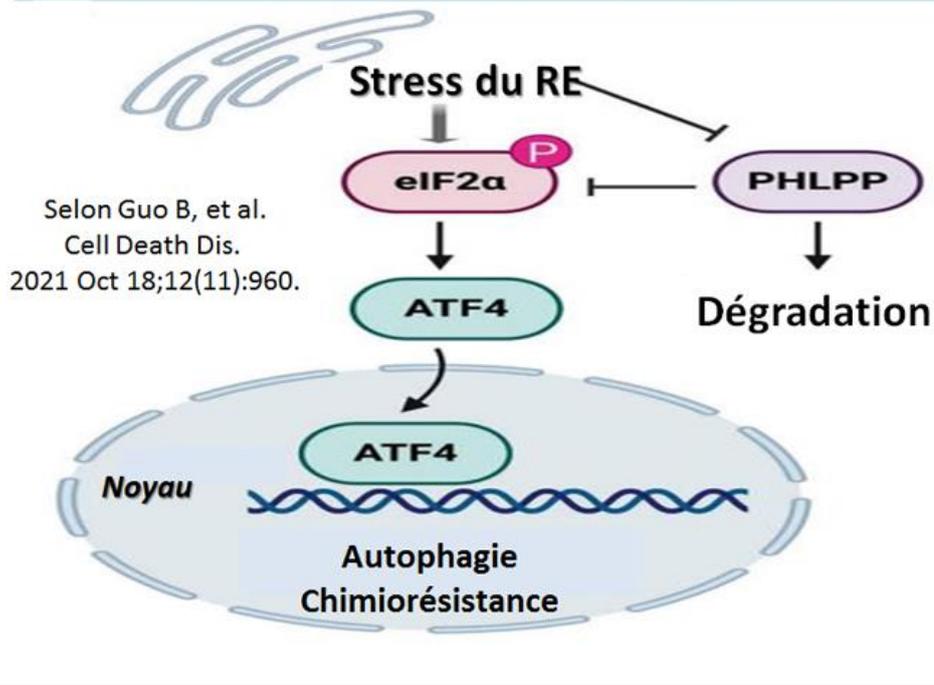
Une nouvelle étude se penche sur l'[axe PHLPP-Ras-ERK-p90RSK](#) et les conséquences que cette voie de signalisation entraîne sur la traduction de la protéine [HIF-1 \$\alpha\$](#) . On va décrire dans ce travail original une [expression aberrante des phosphatases PHLPP1 et PHLPP2](#) corrélée à un **mauvais pronostic chez les patients** avec un carcinome épidermoïde de l'hypopharynx. La phosphatase PHLPP induit l'[apoptose cellulaire et exerce une activité anticancéreuse](#) en inhibant la phosphorylation de la protéine nommée Survivine ([BIRC5](#)), et de son exportation nucléaire dans le cas d'un cancer de la vésicule biliaire. Une [suppression programmée de la phosphatase PHLPP](#) va augmenter le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) de type 18 et son expression va favoriser la prolifération des chondrocytes. (dans ce travail il s'agit d'études sur une culture ex vivo de cellules de type PHLPP1 (-/-)). L'[axe lysosomal impliquant mTORC2/PHLPP1/Akt](#) pourrait selon ce récent travail être une cible pour tenter de **restaurer la dysfonction autophagique** (CMA =Chaperone-mediated autophagy) que l'on observe chez les sujets âgés et/ou malades. La [perte programmée des phosphatases PHLPP](#), (délétion des gènes correspondants), protège contre la colite en inhibant l'apoptose intestinale des cellules épithéliales.



Une nouvelle étude analyse clairement l'[ensemble des actions des phosphatase PHLPP1 et PHLPP2](#) sur les résidus **Sérine et thréonine de la Kinase AKT**. Par contre [une expression élevée](#) de la phosphatase PHLPP est associée à **un meilleur pronostic chez les patients atteints** d'un adénocarcinome du poumon. Si aucune mutation n'est encore dépistée au niveau de la séquence primaire de la phosphatase PHLPP il existe cependant [quelques indications sur de possible variance ponctuelle](#) dans cette séquence et en particulier retrouvée avec un taux de 30% chez des patients atteints de cancer une variance concernant le résidu leucine 1016. une illustration présentée ci-contre indique cette information.

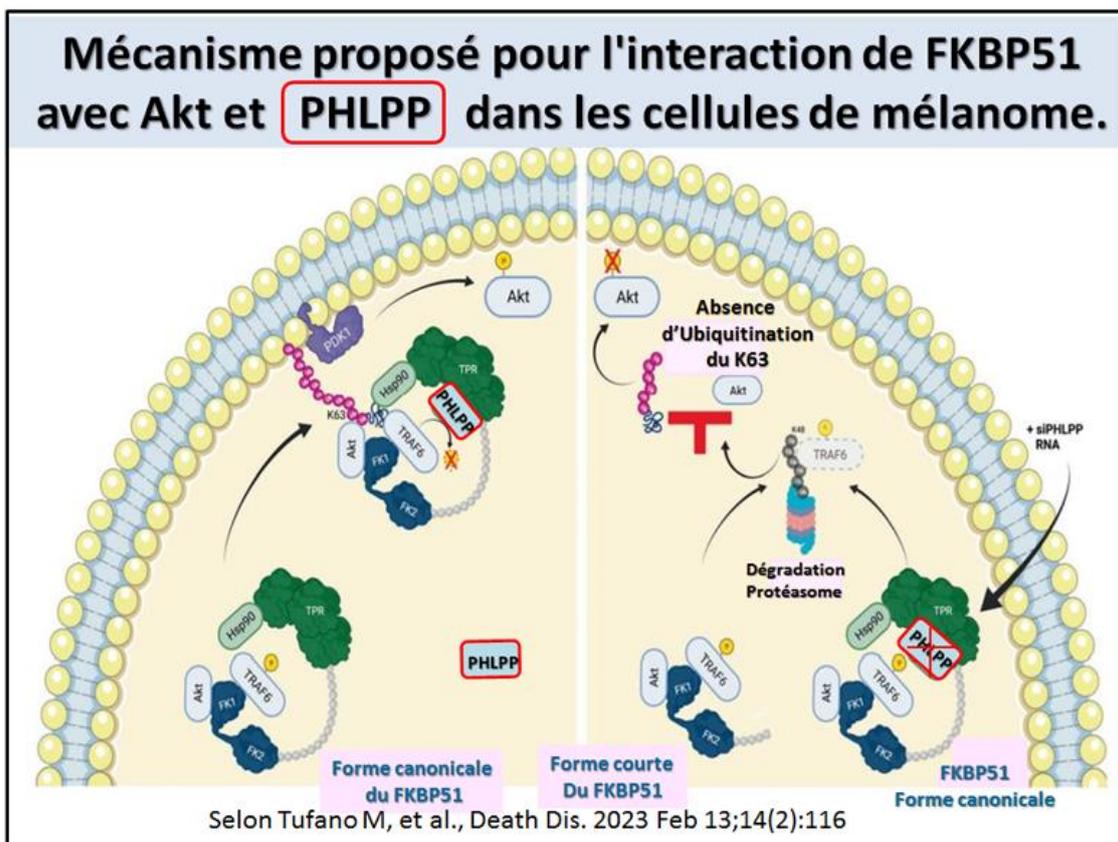
En 2020, Cet article rapporte qu' Initialement caractérisé pour sa fonction suppressive de tumeur dans la désactivation de la kinase Akt, **PHLPP** peut avoir un rôle opposé dans la promotion de la survie, comme le suggèrent des preuves récentes. En outre, l'identification du facteur de transcription STAT1 en tant que substrat révèle un rôle pour PHLPP comme médiateur critique des programmes de transcription dans le cancer et la réponse inflammatoire. [Cette revue résume les connaissances actuelles de PHLPP en tant que suppresseur de tumeur et oncogène](#) et **met en évidence les fonctions émergentes dans la régulation de l'expression des gènes et du système immunitaire**. Comprendre les fonctions dépendant du contexte du PHLPP est essentiel pour une intervention thérapeutique appropriée. Pour une illustration didactique de synthèse consulter la figure N°2 de l'article en référence.

Le stress du RE stimule la dégradation de la PHLPP par un mécanisme dépendant du protéasome.



En 2021, il existe selon [ce travail une régulation négative de PHLPP induite par le stress du réticulum endoplasmique ce qui favorise la phosphorylation de l'eIF2α et la chimiorésistance dans le cancer du côlon](#). Des études précédentes ont montré que la régulation à la baisse de PHLPP, une nouvelle famille de phosphatases de protéines Ser/Thr, favorise l'initiation et la progression des tumeurs. Il fut étudié ici l'interaction fonctionnelle entre le stress du RE et l'expression de la PHLPP dans le cancer du côlon. Il a été constaté que l'induction du stress du RE diminuait de manière significative l'expression des protéines PHLPP par le biais d'un mécanisme dépendant du protéasome. L'inhibition de la PHLPP a augmenté la phosphorylation de l'eIF2α ainsi que l'expression des gènes associés à l'autophagie en aval de la voie de signalisation eIF2α/ATF4. **En outre, les résultats des expériences d'immunoprécipitation ont montré que PHLPP interagissait avec eIF2α et que cette interaction était renforcée par le stress du RE.** D'un point de vue fonctionnel, la désactivation de PHLPP a amélioré la survie cellulaire dans des conditions de stress ER, tandis que la surexpression d'un mutant de PHLPP1 résistant à la dégradation a eu l'effet inverse. Dans l'ensemble, nos études ont identifié le stress du RE comme un nouveau mécanisme qui déclenche la régulation négative de PHLPP ; et la perte de PHLPP favorise la chimiorésistance en régulant à la hausse l'axe de signalisation eIF2α/ATF4 dans les cellules cancéreuses du côlon. Une illustration issue de l'article en référence montre une surexpression de la PHLPP qui diminue la survie des cellules cancéreuses du côlon. Un diagramme montre que **le stress du RE stimule la dégradation de la PHLPP par un mécanisme dépendant du protéasome**. Cette régulation négative de la PHLPP favorise la réponse intégrée au stress en augmentant la phosphorylation de l'eIF2α et l'activation de l'autophagie médiée par l'ATF4. Ainsi, la perte de PHLPP représente un nouveau mécanisme sous-jacent à la chimiorésistance dans le cancer du côlon.

En 2022, une méta-analyse [des études d'association à l'échelle du génome permet de découvrir des gènes candidats communs à toutes les races pour le caractère d'adiposité des porcs](#). Il a été détecté 40 SNP significatifs à l'échelle du génome ($P < 0,05$ corrigé par Bonferroni) et défini cinq QTL (=quantitative trait loci) partagés par les races dans le métaGWAS inter-races. Les marqueurs dans les cinq régions QTL ont expliqué 7 ~ 9% de variance génétique additive et ont montré un fort enrichissement de l'héritabilité. En outre, en intégrant des informations provenant de plusieurs bases de données bioinformatiques, nous avons annoté 46 gènes candidats situés dans les cinq QTL. **Parmi eux, trois gènes candidats importants (MC4R, PPARD et SLC27A1) et sept gènes candidats suggestifs (PHLPP1, NUDT3, ILRUN, RELCH, KCNQ5, ITPR3 et U3) ont été identifiés.** Les QTL et les gènes candidats qui sous-tendent l'épaisseur de la graisse dorsale (BFT) dans les différentes races ont été identifiés par le biais de métaGWAS à partir de plusieurs populations. Nos résultats contribuent à la compréhension de l'architecture génétique de l'épaisseur de la graisse dorsale et du mécanisme de régulation qui sous-tend le dépôt de graisse chez les porcs.



En 2023, avec cet article il est présenté [comment FKBP51 joue un rôle essentiel dans l'ubiquitination d'Akt qui nécessite Hsp90 et PHLPP](#). FKBP51 joue un rôle important dans le maintien des cellules cancéreuses, en particulier le mélanome. Cette cochaperone participe à plusieurs voies de signalisation. FKBP51 forme un complexe avec Akt et PHLPP, qui déphosphorylerait Akt. Compte tenu de la découverte récente d'une isoforme épissée de FKBP51, il est étudié dans cet article les isoformes canoniques et épissées dans la régulation de l'activation de l'Akt. Il est montré que le domaine TPR de FKBP51 assure la médiation de l'ubiquitination d'Akt au niveau de K63, étape essentielle pour l'activation d'Akt. Le FKBP51 épissé, dépourvu de ce domaine, ne peut pas lier les résidus K63-Ub à Akt. **De manière inattendue, l'inhibition de la PHLPP ne favorise pas la phosphorylation de l'Akt, et sa surexpression induit même la phosphorylation de l'Akt. La PHLPP stabilise les niveaux de l'E3-ubiquitine ligase TRAF6 et soutient l'ubiquitination K63 de l'Akt.** Le profil d'interaction de FKBP51 dans les cellules de mélanome met en évidence le rôle

important de PHLPP dans l'amélioration des caractéristiques oncogéniques, en particulier la prolifération cellulaire. Une illustration présente le **mécanisme proposé pour l'interaction de FKBP51 avec Akt et PHLPP dans les cellules de mélanome**. À gauche, FKBP51 se lie à PHLPP, stabilisant ainsi TRAF6 et permettant la formation d'une chaîne de polyubiquitine K63 et l'activation complète d'Akt. À droite, la PHLPP n'est pas maintenue dans le complexe par les FKBP51, ce qui entrave l'ubiquitination et la phosphorylation de l'Akt. Il en va de même lorsque la PHLPP est soustraite du complexe FKBP51

En 2024, cet article porte sur [l'inhibition de Phlpp1 préserve l'intégrité mécanique du cartilage articulaire dans un modèle murin d'arthrose post-traumatique](#). -Les souris mâles WT ont montré une activité réduite et des signes histologiques de lésions du cartilage 12 semaines après la DMM, mais pas 6 semaines après. Les souris femelles ont montré une réponse moins sévère à la DMM en comparaison, avec aucun changement histologique observé à n'importe quel point de temps. Chez les deux sexes, le module élastique du cartilage condylien médian a diminué chez les souris WT mais pas chez les souris Phlpp1^{-/-} après la DMM, comme mesuré par AFM. À 6 semaines, le module du cartilage avait diminué de 2 MPa à 1 MPa chez les souris WT. Les souris Phlpp1^{-/-} n'ont montré aucun changement dans le module à 6 semaines et seulement une diminution de 25% à 12 semaines. L'inhibiteur de la PHLPP, NSC117079, a protégé la structure du cartilage et prévenu les signes d'arthrose 6 semaines après la blessure. **Conclusions : L'AFM est une méthode sensible pour détecter les changements précoces dans le cartilage articulaire après une blessure**. La suppression de Phlpp1, que ce soit par délétion génétique ou par inhibition pharmacologique, protège la dégradation du cartilage dans un modèle de PTOA, validant Phlpp1 comme cible thérapeutique pour la PTOA.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **les Phosphatases PHLPP** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1. A) **les Phosphatases PHLPP** avec son lot de références historiques.
2. B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : PH DOMAIN AND LEUCINE-RICH REPEAT PROTEIN PHOSPHATASE;
[PHLPP](#)

Pathologies associées: pas encore identifiée en 2015