

PP2A Phosphatase

INTRODUCTION

Comme cela fut indiqué dans le cas de la Kinase AKT, toutes régulations de l'activité par le biais d'une phosphorylation impliquent la mise en place d'une procédure de contrôle qui va faire entrer en jeu des phosphatases dont le rôle est alors de retirer le résidu phosphate. Ainsi diverses recherches ont mises à jour l'intervention d'une phosphatase bien particulière la « protéin phosphatase 2A (=PP2A) » pour ce qui concerne [la régulation de cascade de signalisations impliquant la Kinase de type PDK1](#).

La Phosphatase 2A (PP2A)

La [structure de cette phosphatase](#) est connue depuis 1990. La [Découverte de la phosphatase PP2A est relativement ancienne](#) et déjà en 1989 on avait une bonne notion de son action et de son arrangement structural. On parlait déjà d'une famille relativement étendue de protéines capable de dé-phosphoryler diverses possédant un groupement phosphate sur un résidu Sérine/Thréonine.

On va rapidement constater que la [Phosphatase PP2A est une protéine fortement conservée](#) parmi les phosphatases spécifiques des résidus Sérine et Thréonine. La phosphatase PP2A est impliquée dans [environ 1% de l'activité phosphatase de la cellule](#).

De plus on va la découvrir dans toutes les facettes des [divers processus nécessaire à la vie de la cellule](#). De même elle va rapidement apparaître comme un agent susceptible de supprimer l'évolution d'une tumeur, et sa suppression va implacablement conduire à une prolifération de la pathologie

Cette phosphatase 2(PP2A) possède [un large spectre de spécificité](#) pour de nombreux substrats, et réalise son activité en l'absence de cations divalents. Cette protéine se compose d'une sous-unité catalytique de 36- à 38-kDa (appelée C) associée à deux sous-unités supplémentaires de 60- à 55-kDa, appelées la sous-unité d'aide à l'agencement spatial (= scaffolding subunit : PR65), (A) et la sous-unité dite régulatrice (B), respectivement

On va alors parler de cet ensemble comme d'un **complexe enzymatique hétérotrimérique**. On aura cependant une diversité de ces hétérotrimères car il est possible d'y trouver d'une part de l'existence de 2 types de sous-unité catalytique (C), mais également de la présence de 2 types de sous-unités (A) responsables de l'arrangement spatial et d'environ une quinzaine de sous-unités régulatrices (B) chez les mammifères.

L'ensemble d'un répertoire indiquant la liste de **ces diverses formes d'hétérotrimères** [figure dans l'article en référence](#).

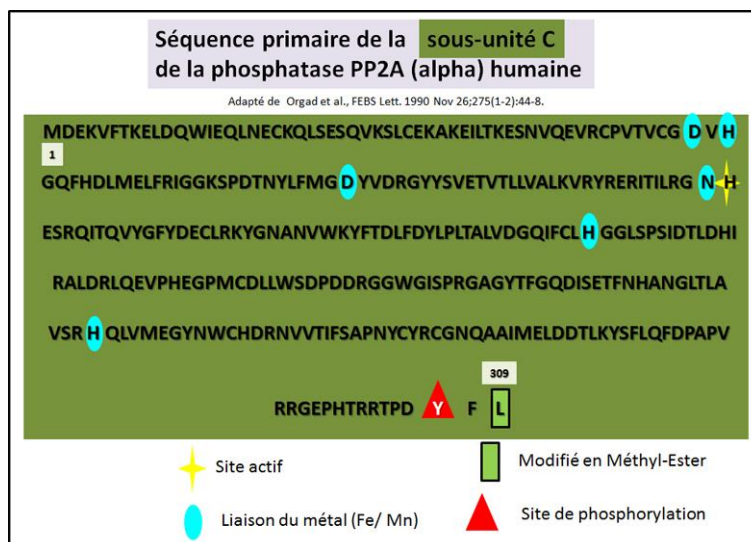
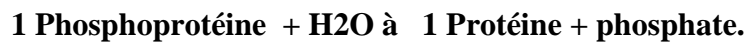
*****Les sous unités catalytiques (C) de la Phosphatase PP2A**

Tableau récapitulatif des séquences la Phosphatase PP2A (sous-Unité Catalytique)			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
PPP2CA	35,6 kDa	5q31.1	muscle
PPP2CB	35,6 kDa	8p11.2-p12	muscle

Les données chez l'homme il existe 2 séquences homologues **pour les sous unité catalytique (C)** qui sont référencées dans le tableau suivant avec selon les isoformes alpha et/ou bêta plus de détails sur le lien du site SwissProt suivant : [P67775](#) ; [P62714](#) ;

On va regrouper ces sous unités catalytiques sous le terme de famille des phosphatases PPP.

L'activité catalytique de cette sous-unité est établie selon l'équation suivante :



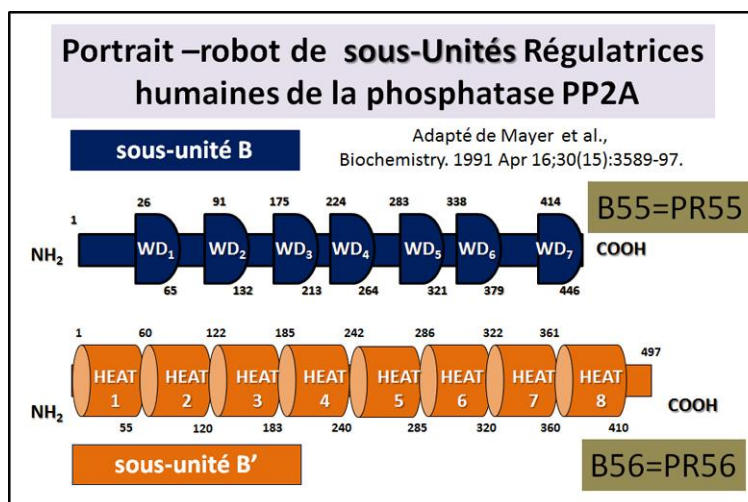
Un exemple de séquence primaire de la forme alpha de la **Phosphatase PP2A** permet d'illustrer l'arrangement linéaire de cette protéine. (Site actif et liaison potentielle d'un ion métallique).

***Les sous unités régulatrices de la Phosphatase PP2A

Tableau récapitulatif des séquences la Phosphatase PP2A (sous-Unité Régulatrice) = PR55 (B55)			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
PPP2R2A	51,70 kDa	8pter-p22	muscle
PPP2R2B	51,70 kDa	5q31-q32	muscle
PPP2R2C	51,50 kDa	4p16	muscle
PPP2R2D	52,10 kDa	10q26.3	muscle

Phosphatase PP2A (sous-Unité Régulatrice) = PR56 (B56)			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
PPP2R5B	57 kDa	11q12	muscle
PPP2R5C	61 kDa	14q32	muscle
PPP2R5D	70 kDa	6p21.1	muscle

Chez l'homme on trouve aussi une association pour chaque sous unité catalytique avec diverses versions homologues de **sous-unités régulatrices** (PR55) et/ou (PP56) dont le tableau ci-dessous indique les données de séquences. On trouvera également des détails supplémentaires sur le site SwissProt avec les liens suivants : [P63151](#) ; [Q00005](#) ; [Q9Y2T4](#) ; [Q66LE6](#) ; [Q14738](#) ; [Q13362](#) ; [Q15173](#) .



On note également une forme gamma qui est impliqué comme un inhibiteur sensible au stress [pour ce qui concerne la kinase c-SRC](#) en analysant des cultures (U2-OS) de cellules humaines comme cela est décrit dans l'article en référence. Un portrait-robot de cette sous unité dite régulatrice dans sa version B (PR55) est présentée ci-contre avec la présence de modules répétitifs dont le sigle est **WD**. Cependant dans l même illustration figure comme on va le voir ensuite la version B' de cette sous-unité régulatrice va présenter des zones dites **domaine HEAT** dont la description sera faite dans le chapitre sur sous-unité d'association dites « scaffolding », car la découverte de ses sous-unité régulatrice d'un autre type fut mise en évidence dès [1995](#) avec une meilleure identification en [1996](#) et actuellement un assemblage avec les 8 répétitions de domaines HEAT qui fut mise en évidence dès [2006](#) avec une mise à jour sur l'ensemble de cette famille en [2010](#). Le schéma ci-contre donne le portrait robot de ces version B et B' de la sous unité régulatrice de la phosphatase PP2A.

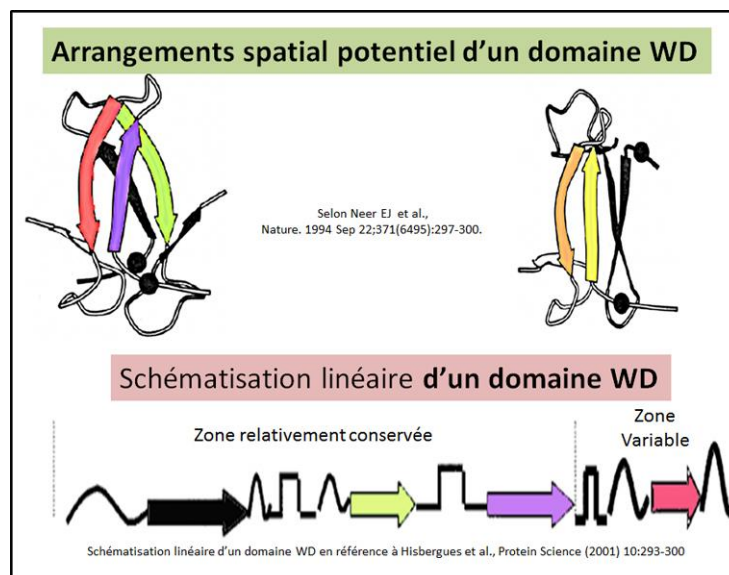
Mais ici une parenthèse, il apparaît dans la littérature que des protéines qui présentent des Répétitions dites « **WD** » forment une grande famille dont les [particularités sont résumées en 1994 dans un article de synthèse](#), et ce domaine est important pour la structure de la sous unité régulatrice de type B de la phosphatase PP2A. Ces zones sont bien souvent répétitives au sein des protéines de cette famille et progressivement la notion de **domaine WD** sera prise pour en identifier l'homologie au sein des séquences de protéines. Un rapide historique de ce **domaine WD** et des conséquences sur son rôle est introduite ci-dessous pour mieux comprendre ensuite la structure et la fonction de la phosphatase **PP2A**.

Le domaine WD.

Un **domaine WD** est constitué par environ 40 résidus formant souvent plusieurs séquences répétitives, qui **se terminent généralement par un Tryptophane (W) et un acide Aspartique (D), ce qui donne le motif C-terminal Trp-Asp**. La terminologie retenue sera donc de parler **du domaine WD**. Distribués dans la **séquence de la Titine** de telles **répétitions WD** vont également favoriser une structure en feuillet-Bêta. Cependant ces **répétitions WD** ont un rôle encore à décrypter mais qui apparaît proche de celui des zones dites **KELCH (= domaine KELCH, voir fiche)**. On va également identifier dans la zone N-terminale de ce domaine une relative conservation de **la séquence GH (Glycine-Histidine)**.

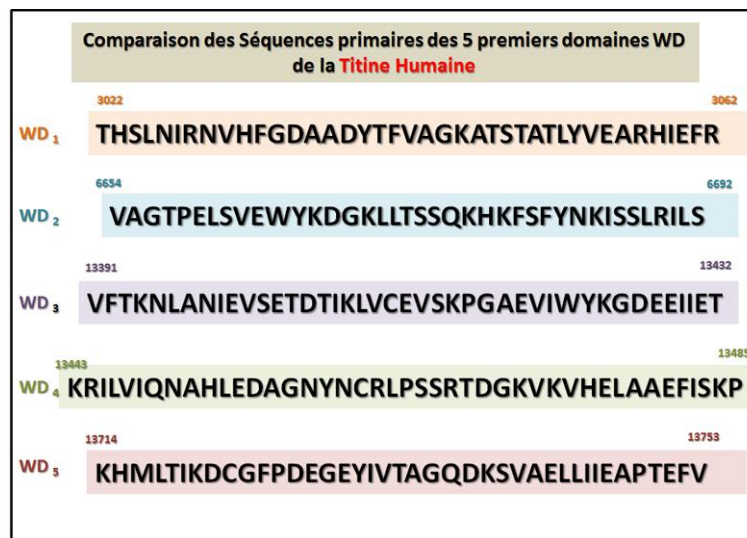
Cela fut repéré au sein de la sous-unité Bêta des protéines dites G-protéine on va rencontrer par exemple la succession de **12 répétitions de domaine WD** et comme on y trouve 40 résidus dans chaque domaine on parle [parfois de domaine WD40](#).

Progressivement plus de zones ayant un arrangement spatial comme un véritable domaine WD (dit forme canonique) on va identifier plus de 150 domaines WD qui vont avoir des séquences non-canoniques.



Cependant ce **domaine WD** dit non-canonique, tout en gardant cette terminologie va [se trouver légèrement différent](#) avec en particulier absence des 2 résidus C-terminaux WD qui en firent son originalité primaire. Pour autant on va avoir une organisation spatiale identique avec toujours une partie centrale comprenant 4 hélices alpha et une dernière hélice relativement moins homologue comme **illustré ci-dessous de façon linéaire**

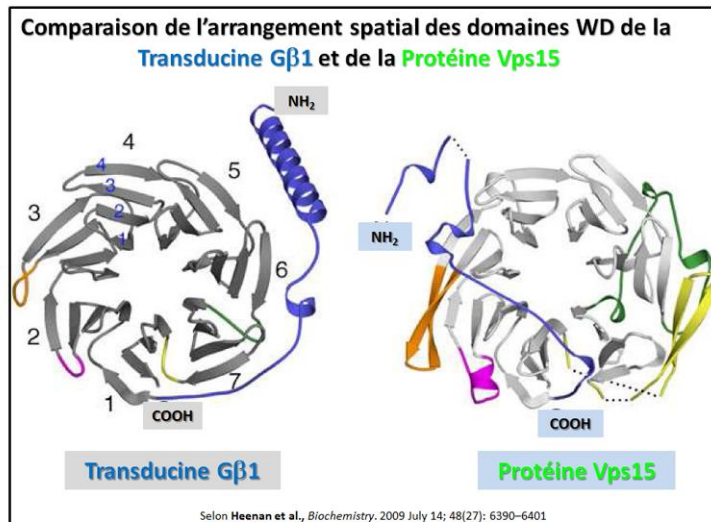
comparativement à [la première détermination spatiale](#) d'un **domaine WD** qui fut proposé **selon 2 arrangements** différents. Une illustration donne une idée de cette organisation spatiale d'un domaine WD au sens large comme cela est illustré ci-contre..



C'est ainsi que dans bon nombre de protéines le **domaine WD** va se retrouver sans la séquence **attendue WD en C-terminal**. **Au sein de la Titine par exemple on va identifier un total de de 15 domaines WD** et dans la représentation ci-dessous la séquence primaire **des 5 premières séquences de domaine WD** est donnée en exemple et confirme ces absences.



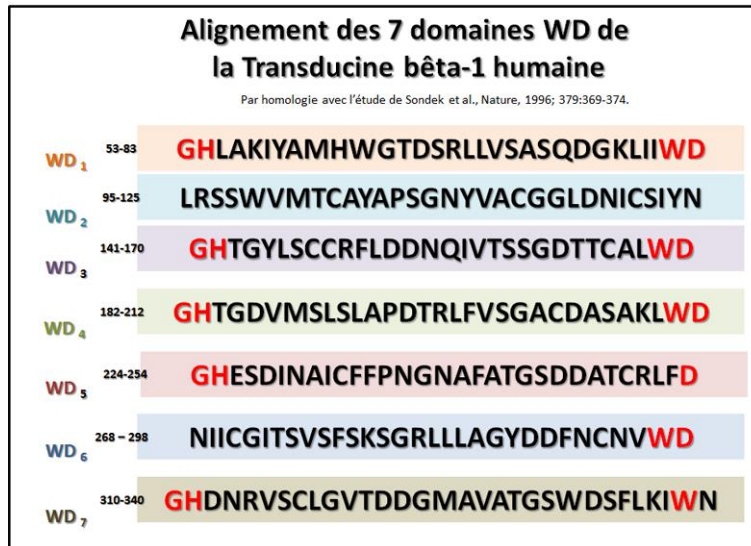
Au niveau de la Transducine de forme bêta1 (=Guanine nucleotide-binding protein [G\(I\)/G\(S\)/G\(T\) subunit beta-1](#)) isolée à partir du Homard va identifier **7 domaines WD** consécutifs dont le profil est comme attendu selon les premières identifications d'un tel domaine. Pour autant chez l'homme une séquence relativement identique montre également la présence conservée pour une extrémité C-terminale avec le tandem -Tryptophane-Aspartique-(=WD) et une relative conservation d'un début du domaine WD avec les résidus -Glycine-Histidine (=GH). ([voir la référence indiquée](#)). Une illustration signale les conservations de ces tandems N- et C-terminaux dans la représentation ci-contre.



En comparaison on va découvrir que [l'arrangement spatial au niveau de cette protéine, la Transducine](#), va se trouver fortement similaire à l'arrangement spatial d'une autre protéine, l'entité baptisée Vps15 qui fait partie de la famille des protéines kinases. On va en effet identifier 6 domaines WD et dans ces derniers il n'y aura ni la séquence N-terminale GH ni la fin du domaine avec la séquence WD. Pourtant comme le montre l'illustration ci-dessous l'arrangement spatial des [séquences comparées Transducine et Vps15](#) montre une très forte similarité (voir détail dans l'article en référence).

Domaine WD et pathologies associées

La protéine dite « Fbw7 » (= [WD repeat domain-containing 7](#)) apparait comme efficace pour conduire à une suppression de tumeur (haploinsufficient tumor suppressor). Cette protéine apparait cependant [avoir une double face](#). Et son rôle dans le développement et **la suppression d'un cancer** est [largement illustré en couleur](#) dans **l'article en référence** Une mutation au niveau de la protéine « WD repeat domain 62 » (= [WDR62](#)) est associée avec une microcephalie primaire chez une famille Pakistanaise. La protéine nommée “WD repeat-containing protein 81” (= [WDR81](#)) [a récemment été décrite comme responsable](#) de la maladie dans une famille consanguine qui souffre d'ataxie cérébelleuse, retard mental, et le syndrome de locomotion quadrupède (CAMRQ2). Son rôle parait important pour la survie des cellules de Purkinje et celles des photorécepteurs



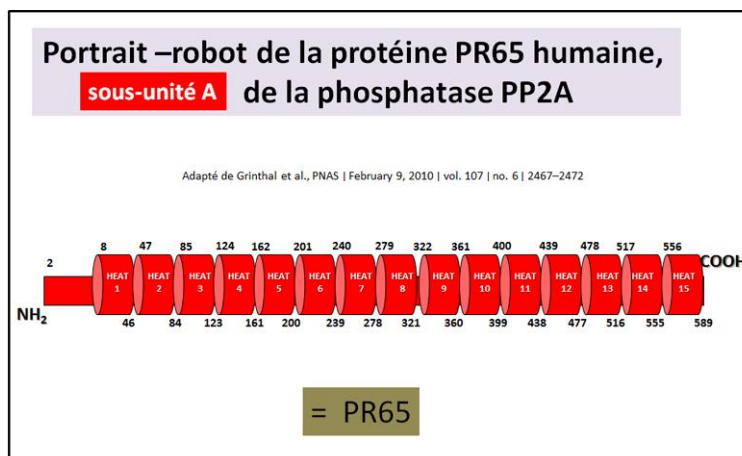
Pour conclure sur les domaines WD de la phosphatase PP2A au niveau de sa sous unité régulatrice, les séquences primaires des 7 séquences répétitives sont reprises sur une seule illustration pour indiquer leur degré d'homologies entre eux et vis-à-vis des autres domaines WD présentés au dessus dans cette parenthèse sur ce sujet.

Les sous unités dites d'associations spatiales (scaffolding subunit) de la Phosphatase PP2A

Tableau récapitulatif de séquences la Phosphatase PP2A (sous-Unité D'Assemblage) = PR65

Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
PPP2R1A	65,31 kDa	19q13.4	muscle
PPP2R1B	66,21 kDa	11q23	muscle

Par ailleurs il y a aussi une association pour chaque sous unité catalytique avec deux versions homologues de sous-unité d'association dites « scaffolding ; PR65 », dont le tableau chez l'homme résume les données de séquences. On trouvera d'autres informations sur le lien SwissProt suivant : [P30153](#) ; [P30154](#).

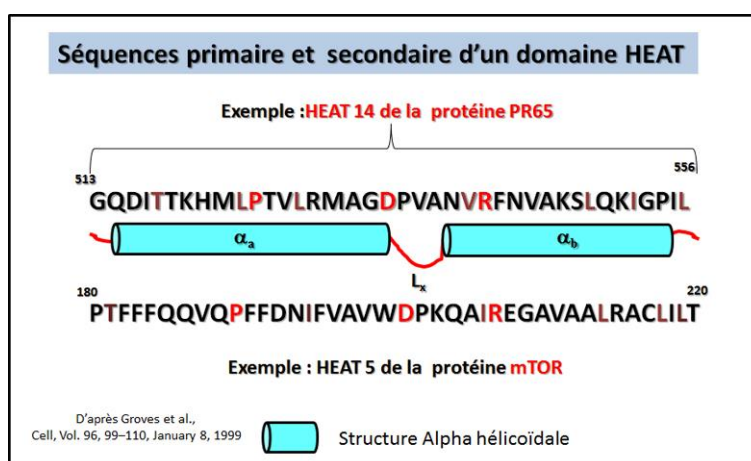


Un portrait –robot illustre l’arrangement d’une telle sous unité d’assemblage qui possèdent chacune 15 domaines répétitifs dénommé les domaines « HEAT » comme présenté ci-contre.

C’est [cet agencement de la protéine elle-même qui grâce à ces domaines HEAT](#) confère à l’ensemble un rôle de connecteur élastique qui permet d’associer force et catalyse. (Illustration dans l’article en référence).

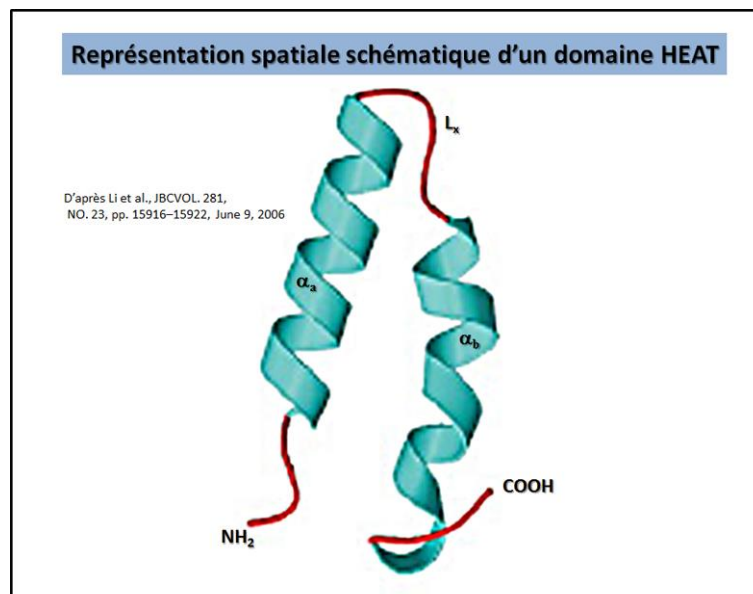
Pour autant nos connaissances actuelle sur le domaine HEAT montrent qu’il correspond à des portions répétitives au sein d’une protéine. La terminologie qui détermina le sigle HEAT est en fait une abréviation pour Huntingtin, EF3, A subunit of PP2A, TOR1), pour une structure présente dans ces diverses protéines et que l’on va également retrouver dans l’un [des constituant de la Phosphatase PP2A](#). Juste ici quelques lignes formant une courte parenthèse sur de plus ample information sur un tel **domaine HEAT**

Le domaine HEAT



Ce sont **des séquences répétitives** qui donnent **des domaines HEAT** bien structurés qui sont en général successifs (disposition en tandem) et qui facilitent les interactions protéine-protéine. Ces domaines furent trouvés relativement simultanément dans les protéines citées au-dessus ce qui justifie par la suite la dénomination de ces séquences comme des **domaines HEAT**. On va les retrouver dans de nombreuses protéines qui possèdent en particuliers [une structure relativement flexible](#). Un exemple est présenté ici sous la forme de la séquence primaire de plusieurs **domaines HEAT** successifs au niveau de la protéine PR65

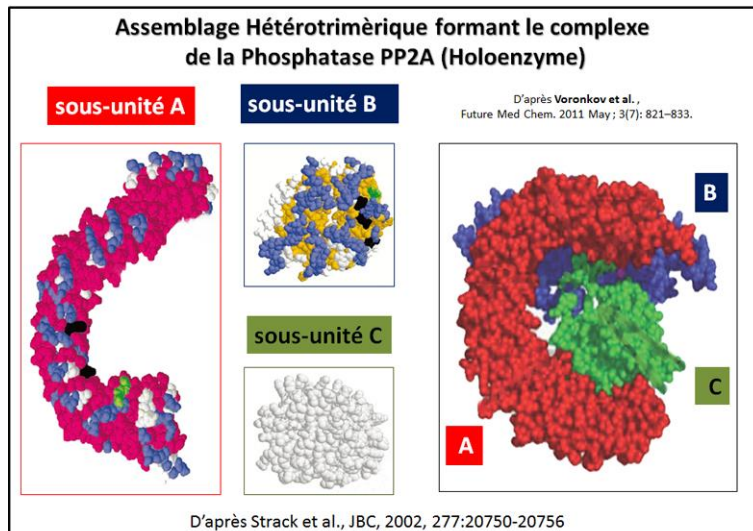
(voir fiche sur la Phosphatase PP2A). Une illustration du domaine HEAT 14 de la composante de conformation (« scaffolding subunit », dite PR65) de la phosphatase PP2A est présentée ci-dessous.



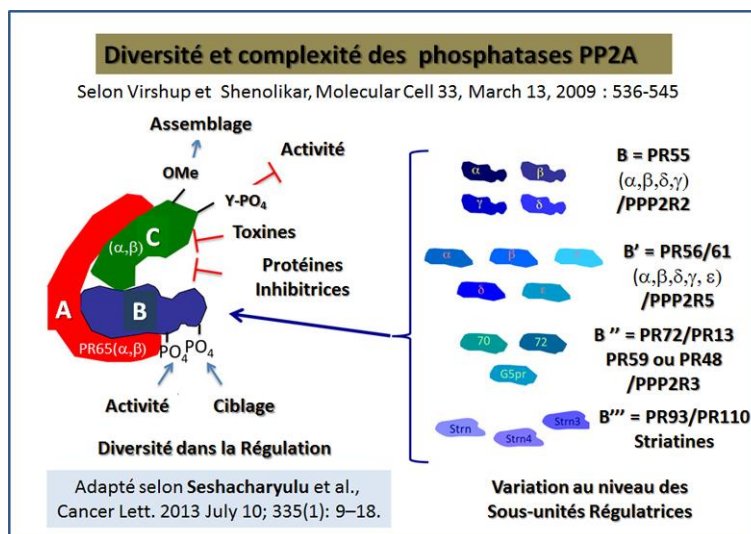
Ainsi un **domaine HEAT** est formé par environ **une quarantaine de résidus** et les positions conservées, 11 (Proline=P), 19 (Aspartique =D), et 25 (Arginine = R) sont indiquées en rouge. Des positions d'acides aminés neutre (souvent, Leucine=L, Valine=V, Isoleucine=I et Thréonine=T) sont également indiqués en violet. Le **domaine HEAT** est formé par **2 hélices d'environ une quinzaine de résidus qui se trouvent séparées par quelques acides aminés (1 à 3)** formant une courte connexion en forme de boucle de liaison (L). Dans la structure d'une protéine on peut trouver successivement jusqu'à **50 domaines HEAT**, avec chaque domaine adjacent qui est relié au suivant par une courte boucle ce qui va donner à l'ensemble l'allure empilées en deux couches qui ont tendance à donner une forme solénoïdale incurvée à la structure du **domaine HEAT**. Un arrangement spatial d'un **domaine HEAT** est présenté ci-dessous et provient directement de **l'étude d'une des protéines dont ce domaine tire son sigle**, il s'agit dans cette représentation de la protéine dite « **Huntingtine** » qui ne présente que **5 domaines HEAT consécutifs**.

Le comportement potentiel de chaque **domaine HEAT** est d'être élastique comme cela est suggéré par la forme évocatrice d'un **solénoïde de type ressort** (on parle parfois de «Slinky-like Ressort»). On déterminera cependant une origine commune avec le **domaine ARM** dont les différences et convergences sont **indiquées dans l'article en référence**. Un **domaine HEAT** participe dans les phases où il y a des réactions impliquant un contact DNA et membrane, et cela va se **rencontrer dans de nombreux cas**, interaction qui par exemple fait intervenir la **Cohésine**, et la **Condensine**. Par ailleurs la séquence et la structure du **domaine HEAT numéro 10 de l'Importine** est consultable **sur le lien indiqué**. Cela suggère que les **domaines HEAT** doivent jouer un rôle important dans la **dynamique de la conformation des chromosomes**.

Arrangement spatial des diverses sous-unités A, B et C constituent la phosphatase PP2A



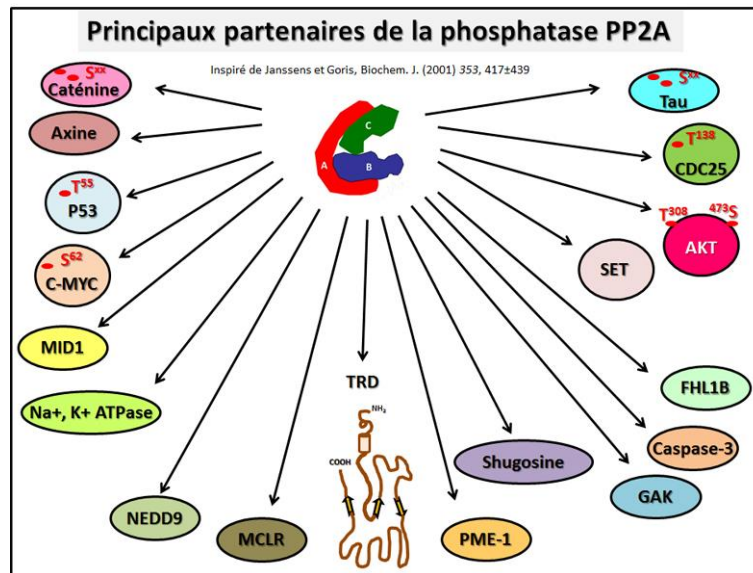
C'est l'analyse du cristal de l'holoenzyme hétérotrimérique que réalisent les [3 sous-unités A, B et C de la phosphatase de type PP2A](#) qui permet d'avoir une image dans l'espace de l'arrangement architectural que ces protéines réalisent. On trouve des [informations supplémentaires](#) sur l'assemblage formant le complexe dit phosphatase PP2A dans l'article en référence. Un schéma, présenté ci-dessous, illustre la conformation spatiale de chaque sous-unité.



On parle alors d'un [message à trois pour un tel complexe](#) formant la phosphatase PP2A. Avec cependant une grande variété d'associations entre le domaine de structure A et un large éventail de domaines régulateurs comme cela est [rapporté dans l'article en référence](#). Une illustration très schématique, présente ci-dessous cette grande variété dans le types de sous-unité B (dite régulatrice) que l'on rencontre dans les diverses cellules, comme cela est d'ailleurs indiqué dans [un autre travail ici indiqué](#). De nombreuses données furent le résultat de l'[utilisation de protéines recombinantes](#) pour analyser la modulation de l'activité enzymatique de la Phosphatase PP2A par certains types de sous-unités régulatrices. C'est avec un [anticorps monoclonal spécifiquement dirigés contre la partie régulatrice](#) que la séparation des entités constituantes de cet holoenzyme fut mise à jour Il est également possible de consulter le [mécanisme d'action de cette phosphatase PP2A](#) au travers de sa

structure et en comparaison avec les protéines de cette grande famille (voir l'arbre évolutif de cette famille dans l'article en référence).

Partenaires de la Phosphatase PP2A



Ci- dessous sont répertoriés un ensemble de protéines qui sont toutes des cibles et/ou des partenaires de la phosphatase PP2A, on y trouve : **a)** Des [travaux qui démontrent](#) que la PR55 alpha régule la fonction de la phosphatase PP2A en particulier dans le cas de la déphosphorylation de la **bêta-Caténine.**, **b)** La [formation directe d'un complexe](#) entre la phosphatase PP2A et **l'Axine.**, **c)** Une large participation de la phosphatase PP2A dans le processus de la [déphosphorylation de la protéine Tau](#) , comme cela est aussi rapporté [dans l'article en référence](#), **d)** Une [implication d'un complexe](#) entre **SET** et PP2A dans le cadre d'une phosphorylation anormale de Tau, **e)** Une implication de la phosphatase PP2A dans les [voies de signalisations concernant la cascade AKT / PKB](#) au sein des zone riche en lipides (lipid raft); **f)** Une participation de cette phosphatase PP2A dans [l'activation de la protéine P53](#); **g)** Un contrôle sur [la CDC25 durant la mitose](#) qui est exercé par la phosphatase PP2A, **h)** Une relation entre la [phosphatase PP2A et c-Myc](#) dont l'expression est favorisée dans le cancer du colon suite à l'utilisation d'un inhibiteur spécifique de la phosphatase, le CIP2A, **i)** Une interaction avec la partie catalytique de la phosphatase PP2A avec le domaine dit LIM de la protéine dont le sigle est **FHL1B** (F**o**ur-and-a-H**a**lf **L**IM domain protein **1B**). Ceci en fait [représente une nouvelle voie de régulation](#) dans le processus du cycle cellulaire, **j)** Une relation de protection de la [Cohésine](#) qui fait [intervenir une collaboration](#) entre la phosphatase PP2A et le **Shugosine**, **k)** Une association de la phosphatase PP2A avec un nouveau partenaire d'une autre protéine, elle-même à la fois phosphatase et méthylstérase, [la PME-1](#) (P**h**osphatase **M**ethyl**E**sterase 1) , **l)** Un partenariat entre la phosphatase PP2A [et une ATPase](#), la Na,K-ATPase ce qui permet via une inhibition de son association avec [l'Arrestine](#) de limiter son activité, **m)** Un contact entre [la phosphatase PP2A](#) et la protéine qui a pour sigle MID1 ([microtubule-associated ubiquitin E3 ligase](#)) dont l'analyse a été le sujet d'une étude détaillée selon la technique de la RMN du proton. (L'[action de cette ligase spécifique MID1](#) est également un régulateur pour le contrôle de la 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 = PDPK-1; **n)** Chez l'homme, au niveau des cellules épithéliales amniotiques, un

travail de recherche rapporte un effet de [la « microcystin-LR »](#), un heptapeptide monocyclique virulent (MCLR), qui a une forte action sur l'activité de la phosphatase PP2A., o) Une suppression par l'action de la phosphatase PP2A de [la fonction d'une protéine régulatrice de l'invasion mésenchymateuse](#) la NEDD9 (=Neural precursor cell Expressed Developmentally Down-regulated protein 9), p) Une [interaction entre la zone d'oligomérisation de la Triadine](#) (voir fiche la Triadine) et la Phosphatase PP2A permet de réguler la phosphorylation et l'activation de la kinase [MST3](#) (=Mammalian STE20-like protein kinase 3. Ci-contre, un schéma simplifié résume l'ensemble de ces contacts protéines-protéines impliquant la phosphatase PP2A

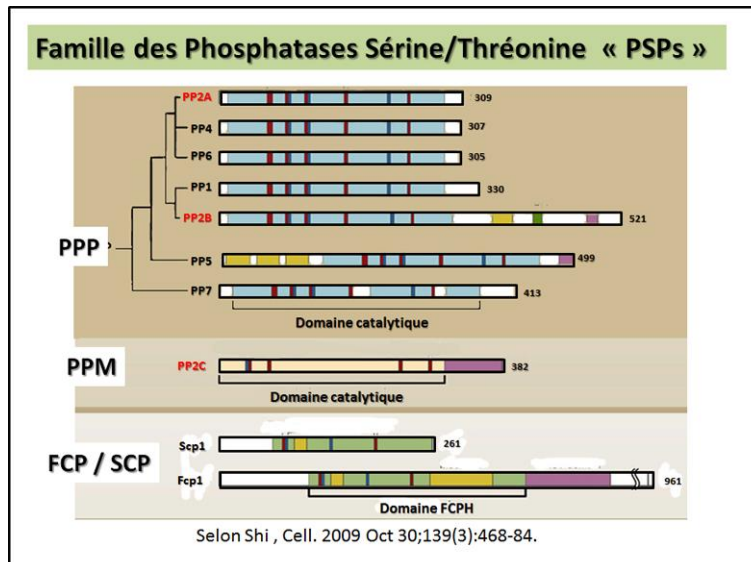
Régulation de la Phosphatase PP2A.

On va rapporter dans la littérature de nombreux partenaire régulateur qui se comporte comme des sous-unités B régulatrices de la phosphatase PP2A comme cela a été illustré plus haut. Dans ce court chapitre sur la régulation on justifier certaines informations de la précédente illustration récapitulative par des données supplémentaires qui sont consultables plus particulièrement pour quelques exemples cités ci-dessous : 1) Cas de la [kinase associée à la cycline-G](#) (GAK) , ce qui correspond à un nouveau rôle pour la [GAK](#), 2) Cas de la modulation de l'activité de la Phosphatase PP2A suite à [son association avec les microtubules](#) , 3) Cas particulier durant la [phase de l'apoptose](#), une régulation par la [Caspase-3](#) de l'action de la Phosphatase PP2A . Enfin, une phosphorylation spécifique sur des résidus Tyrosine de la Phosphatase PP2A ce qui va provoquer une [régulation impliquant une signalisation HER-2](#) dans le cas de la progression du cancer du poumon.

Rôle de la Phosphatase PP2A

La phosphatase a été impliquée dans de nombreux processus cellulaires. On va ainsi trouver dans la littérature un rôle pour : Le contrôle de la mitose ([régulation de l'étape du relargage entre Cdc25 et la protéine de sigle 14-3-3](#)). Mais également des données de recherches suggèrent un rôle de PP2A dans la transformation cellulaire par [certains virus comme le virus simien 40](#). Ainsi la phosphatase PP2A joue un rôle dans la signalisation cellulaire en général avec une action similaire à celle d'un [cheval de Troie= Trojan Horse](#). Progressivement il apparait que la [phosphatase PP2A joue un rôle général de modulateur](#) dans la cellule. Tout cela avec la phosphatase PP2A qui serait [un peu une « tour de contrôle » de la dynamique cellulaire](#) et des différentes transitions constitutives du cycle cellulaire. La phosphatase PP2A va cependant être susceptible d'[affecter la qualité de la contraction d'un muscle cardiaque](#) dans des conditions bien spécifiques. La phosphatase PP2A va donc être définie comme une [enzyme capable de réguler la motilité et l'invasion cellulaire](#). En addition on va également définir la phosphatase PP2A comme un acteur important comme [régulateur endogène du processus d'inflammation cellulaire](#)

[Par ailleurs il est démontré que](#) le domaine codifié HEAT-1 qui joue un rôle majeur dans la fonction suppressive d'une tumeur cancéreuse. **Ainsi des** détails sur l'assemblage des sous unités constitutives du complexe correspondant à la phosphatase PP2A sont consultables [dans l'article en référence](#). Comme indiqué au début, [il existe bien plusieurs types de sous-unités catalytiques](#) mais au final l'activité de la phosphatase PP2A en est indépendante. Un bilan sur l'évolution et sur l'expression et les divers types d'interactions au sein de l' holoenzyme constituant la phosphatase PP2A est disponible [dans la référence indiquée](#).



En 2009, un premier bilan est réalisé et indique qu'il est désormais évident que la phosphorylation réversible des protéines est effectuée par des protéines dont l'activité est opposée à celles des kinases. Mais pourtant il existe relativement peu de protéines de type phosphatases sérine / thréonine (PSP) qui contrôlent une déphosphorylation spécifique de milliers de substrats ayant déjà des phosphatases. Pour autant ces diverses phosphatases dites « PSP », représentées par les entités PP2C et FCP / SCP, contiennent également la présence de domaines catalytiques et régulateurs au sein de leur structure sur la même chaîne polypeptidique. On parle alors de la famille des protéines formant les PPP, la PPM et l'entité FCP/SCP. Ainsi un [schéma récapitulatif directement issu de l'article en référence](#) permet d'illustrer ces diverses formes de phosphatases répertoriées sous le sigle de la famille des « PSPs ». De plus, le large éventail de [fonctions cellulaires en relation avec l'activité de la phosphatase PP2A](#) donna sans surprise une recherche sur les qualités requises pour qu'un produit soit un potentiel substrat de cette enzyme.

La Phosphatase PP2A et les pathologies

Dans la [pathologie d'Alzheimer](#) l'étude en référence implique une altération de l'activité de la phosphatase PP2A. D'autre part une déficience en Phosphatase PP2A provoque une [situation asthmatique sévère](#). Une mutation spécifique concernant la sous-unité A de la Phosphatase PP2A provoque une [rupture de la formation du complexe holoenzymatique](#). Dans des [cas de carcinomes humains](#) au niveau du colon et du poumon, on a identifié des mutations au niveau de la sous unité A de la phosphatase PP2A.

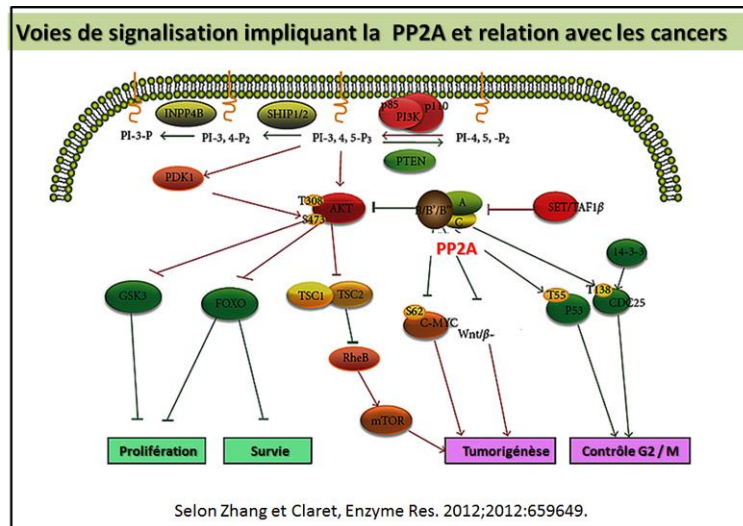
Des cas de la [pathologie dite « Tautopathie »](#), impliquent la protéine Tau et sa relation avec la phosphatase PP2A. Mais on aura le cas d'une [hyperphosphorylation de la protéine Tau](#) qui va provoquer un mécanisme d'inhibition de la phosphatase PP2A. Ainsi la [phosphatase PP2A se présente comme une cible idéale](#) pour être un axe de thérapie pour les cancers du poumon. C'est pourquoi [la thérapie anticancéreuse](#) considère la phosphatase PP2A comme une bonne cible

et la phosphatase PP2A est de plus en plus assimilée à un partenaire jouant le rôle d'un [acteur capable de supprimer les cancers](#).

Mais certains auteurs suggèrent même que cela [pourrait concerner toutes les Phosphatases](#) en général, comme candidats à jouer le rôle de frein aux développements des cancers humains.

Ainsi, en [2011 un travail fait un bilan sur le rôle et le potentiel thérapeutiques](#) ciblé sur la phosphatase PP2A et les voies de signalisations impliquées dans l'apoptose. Cependant, il reste que la cible qu'est la phosphatase PP2A reste aussi valable pour [les thérapies visant à soigner la maladie Alzheimer](#).

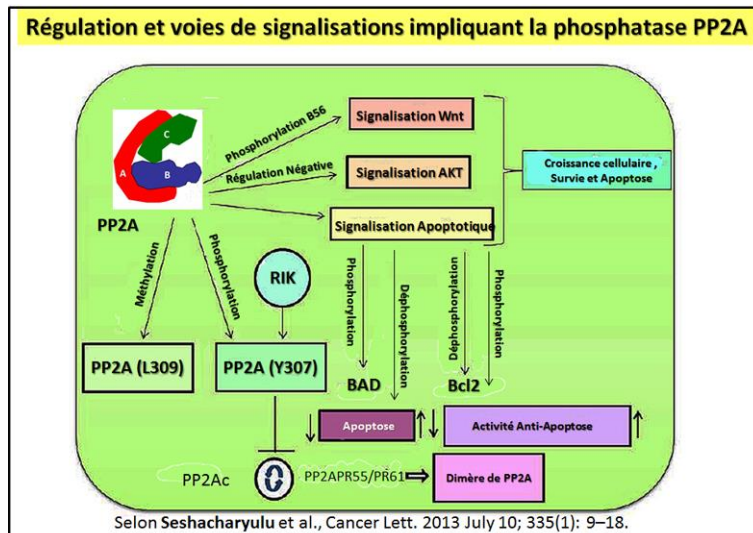
Avancées depuis 2012



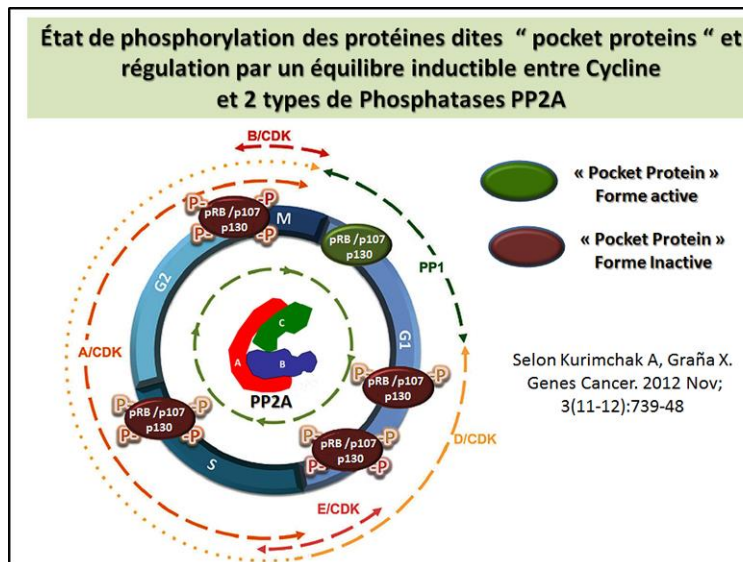
Dès 2012, les Phosphatases, telle la phosphatase PP2A, apparaissent comme des cibles susceptible de fournir les nouveaux freins pour lutter contre le développement du cancer. Des études montrent en particulier que selon 2 processus distincts on va [favoriser soit la survie et la prolifération cellulaires soit initier les conditions favorables pour le développement d'un processus tumorigène](#) comme cela est illustré dans le schéma présenté ci-contre.

Ainsi il serait possible de concevoir un rôle à **potentiel thérapeutique la phosphatase PP2A** au niveau des réseaux de [signalisation apoptotiques dans les cellules cancéreuses](#) humaines. Par ailleurs des études proposent **un rôle de ce type de Phosphatase PP2A dans le développement de la maladie d'Alzheimer**. (= Alzheimer's Disease (AD)). La capacité de [réguler positivement et négativement la progression du cycle cellulaire](#) via la phosphorylation des protéines semble bien le **rôle de la Phosphatase PP2A** et son étude détaillée ainsi que l'analyse de divers inhibiteurs spécifiques est présenté dans le travail en référence. La [biogenèse des holoenzymes actifs des phosphatases de type PP2A](#) actifs est un processus étroitement régulé qui est **responsable de la spécificité** de la phosphatase résultante. On trouvera ainsi, dans le travail référencé ci-dessus, de nombreuses informations sur les [protéines phosphatases PP2A](#) et leur régulation dans le **contrôle de la mitose**.

L'étude [détaillée du processus d'hyperactivation](#) de la protéine phosphatase 2A dans **les modèles de glucolipotoxicité et dans le cas du diabète** permet de mieux comprendre les mécanismes potentiels et les conséquences fonctionnelles de telle phosphatase. La [protéine phosphatase 2A est susceptible de moduler efficacement](#) le courant de calcium basal de type L en réalisant une dé-phosphorylation du canal Ca (v) 1,2 au **niveau de la Sérine 1866** dans les myocytes cardiaques de souris.



En 2013, le [rôle de leader de la phosphatase PP2A](#) est fortement à considérer dans le cas de la maladie d'Alzheimer et du rôle de la [protéine Tau](#). L'exploitation de [divers inhibiteurs de la phosphatase PP2A](#) qui sont à la base des analogues de la [Cantharidine](#) sont utilisés dans ce travail pour la découverte de futurs médicaments contre le cancer. La [Phosphatase PP2A est analysée dans cette nouvelle étude](#) quant à son importance structurale, sa **régulation** et son expression aberrante dans le cas d'un développement de cancer. Dans un schéma récapitulatif directement issu de l'article en référence les **voies de signalisation et les processus de régulations** sont indiqués avec plus de détails dans la légende de la figure originale pour ce qui concerne les différentes étapes impliquant la **phosphatase PP2A** dans la cellule.



La phosphatase PP2A contrebalance la phosphorylation des protéines dites « [Pocket proteins](#) », (ensemble de 3 protéines comprenant la **pRB**, mais aussi la p107 et la p130), ce qui va avoir des implications potentielles pour la [perturbation cellulaire entraînée dans le cas du développement d'un cancer](#). Sous la forme d'un schéma récapitulatif on place au centre d'un cycle 2 types majeurs de phosphatases PP2A susceptible de former un complexe inductible avec la Cycline/**CDK** et la potentielle régulation est illustrée dans le schéma proposé ci-contre.

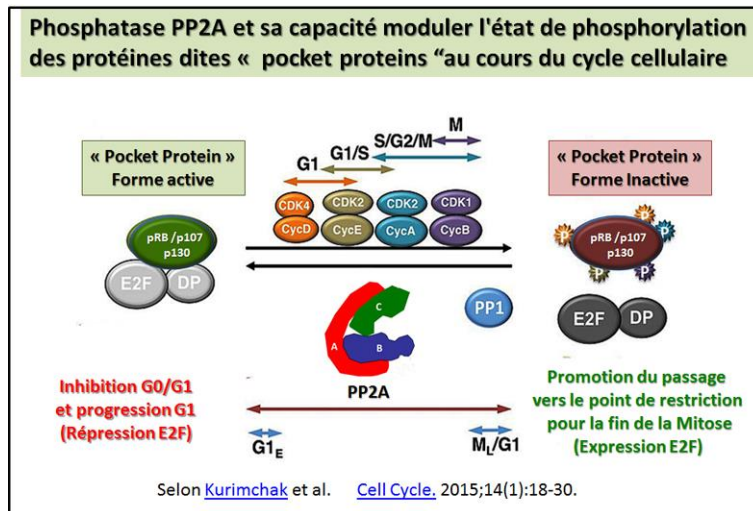
Ainsi de nombreux travaux identifient alors cette phosphatase PP2A: comme une cible pour la thérapie anticancéreuse. On va alors identifier les voies de signalisation directement en rapport avec la phosphatase PP2A ainsi que les voies totalement opposées sur lesquelles agissent d'une part la phosphatase PP2A par rapport à l'expression de « BCR-ABL1 dans le cas d'une pathologie cancéreuse dite CML (=Chronic Myelogenous Leukemia) comme cela est illustré dans [la figure N°2 de l'article en référence](#). D'autres travaux portent plus particulièrement sur la **régulation de cette phosphatase PP2A** et sur son rôle dans le [contrôle de l'entrée et la sortie de la mitose](#), et de sa fonction au cours [du cycle cellulaire](#).

Citons ici en 2013, un revue fait **le bilan de la rencontre** entre la [protéine TAU et la phosphatase PP2A](#). Une Oncoprotéine humaine émergente (CIP2A= cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A) est une [arme potentielle pour la thérapie du cancer](#), et c'est dans ce travail que l'on confirme pour la première fois le rôle d'un **inhibiteur anticancéreux pour la phosphatase PP2A**. Le [Pyruvate restaure la sensibilité β-adrénergique des canaux calciques de type L](#) dans un cœur défaillant chez le rat, et une telle étude met en avant le **rôle de la phosphatase PP2A** dans ce processus.

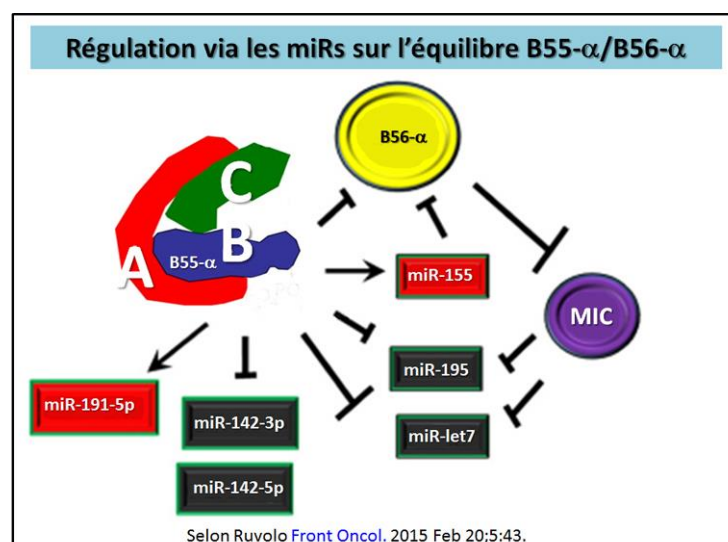
L'[activité de l'AMPK est régulée](#) par l'**activité de la phosphatase 2A** sous la dépendance du calcium. Une nouvelle revue fait le point plus particulièrement sur les mécanismes moléculaires de régulation de la [phosphatase PP 2A cardiaque dans le cas du cœur](#). Puis la [voie de signalisation Notch](#) et son inhibition semble nécessiter une participation de la [sous unité régulatrice de la phosphatase PP2A](#) comme cela est mis en évidence dans ce travail.

En 2014, un accent particulier est mis en avant pour une [dysfonction de la Phosphatase PP2A](#) dans le développement de la **maladie d'Alzheimer**. De nouveau en 2014, c'est l'Oncoprotéine dénommée [CIP2A](#) qui est confirmée comme un bon inhibiteur cancéreux de la phosphatase PP2A et [qui va former un «lien oncogénique»](#), en vertu de son pouvoir de contrôle sur l'activité de la phosphatase PP2A et la stabilisation de [MYC](#) dans les cellules cancéreuses. Des détails sur cet inhibiteur spécifique nommé CIP2A est disponible dans une fiche qui lui est propre.

Le Syndrome myélodysplasique ([Myelodysplastic syndromes =MDS](#)) caractérisé par une délétion isolée au niveau du bras q du chromosome 5 est rapporté comme pouvant conduire à une amélioration si [on cible une inhibition](#) sur la phosphatase PP2A. La [protéine phosphatase 2A et sa sous unité régulatrice B56γ](#) sont nécessaires pour le développement du cœur. De plus, la fonction cardiaque de la phosphatase [PP2A est régulée par le ciblage de la sous unité régulatrice B56α](#) associé à des substrats pertinents.

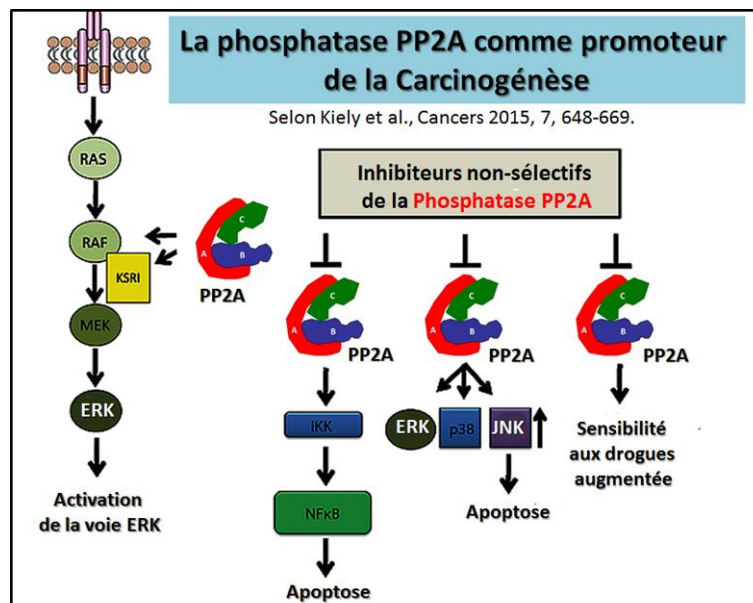


En 2015, il est rapporté dans ce travail que la Phosphatase joue en fait [plus qu'un rôle de commutateur de la réinitialisation](#) pour activer les protéines pRB au cours du cycle cellulaire et, en réponse à des signaux de signalisation. Dans cette revue c'est la description d'un équilibre dynamique inductible entre les cyclines et des phosphatases de type PP2A qui vont permettre de moduler l'état de phosphorylation des protéines dites « Pocket proteins » au cours du cycle cellulaire. Ainsi les protéines dites « Pocket proteins » sont actives dans leur état hypo phosphorylé, mais elles sont seulement hypo au début de la phase dite mi G1 et/ou G0, quand elles se trouvent associées avec E2F / DP et formant des complexes avec d'autres protéines. Par contre les protéines dites « Pocket proteins » sont inactivées par une hyper phosphorylation dépendante de la Cycline D1 / CDK en phase G1 (voir les détails dans le texte de l'article en référence). Cette activité est régulée par une variété de signaux qui vont impliquer au cours du cycle cellulaire alternativement une kinase ou une phosphatase de type PP2A. UN schéma récapitulatif dont l'original est dans [l'article en référence](#) permet d'illustrer ces diverses alternatives.

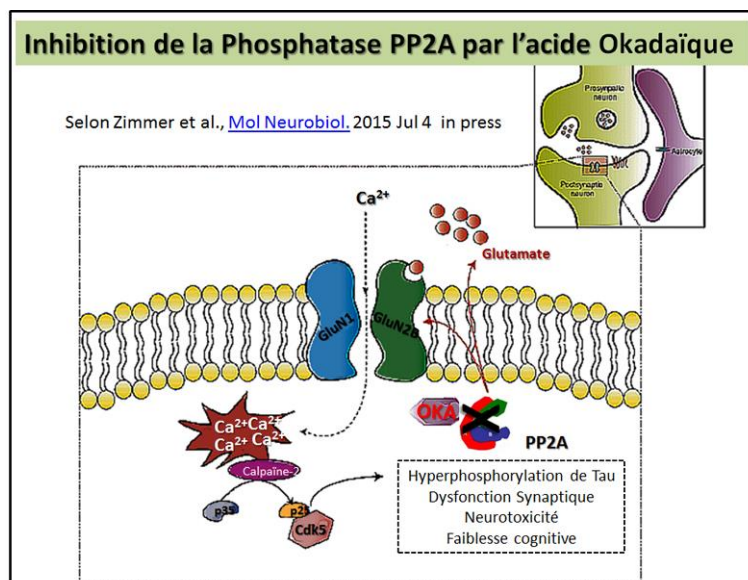


De nombreuses études sont orientées sur le potentiel thérapeutique de la cible qu'est la Phosphatase PP2A comme dans le cas suivant qui consiste en une description des effets [thérapeutique de réactivation de la phosphatase PP2A](#) dans la leucémie myéloïde aiguë. Mais il y a aussi le cas de l'utilisation des [micros ARN dans le cas de la Leucémie](#). Cela est indiqué

par un schéma récapitulatif dans lequel diverses versions de Micro ARN sont compilés dans une illustration directement issue de l'article en référence et qui indique leur cible respective au sein du complexe des 3 entités formant la phosphatase PP2A.

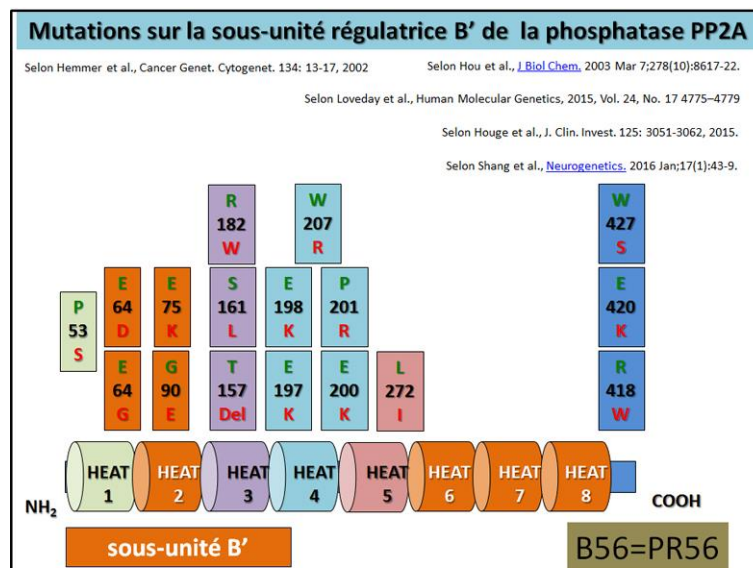


Une meilleure compréhension du développement de la carcinogénèse entraîne que la va aussi considérer la phosphatase PP2A comme un candidat promoteur de son développement et une illustration présentée ci-contre indique que par différentes voies de signalisation on va aboutir bien souvent à une accélération du processus d'apoptose. Ceci est indiqué clairement dans le travail en référence qui pose la question en parlant de la Phosphatase PP2A s'agit-il d'un agneau ou d'un loup déguisé en agneau ?

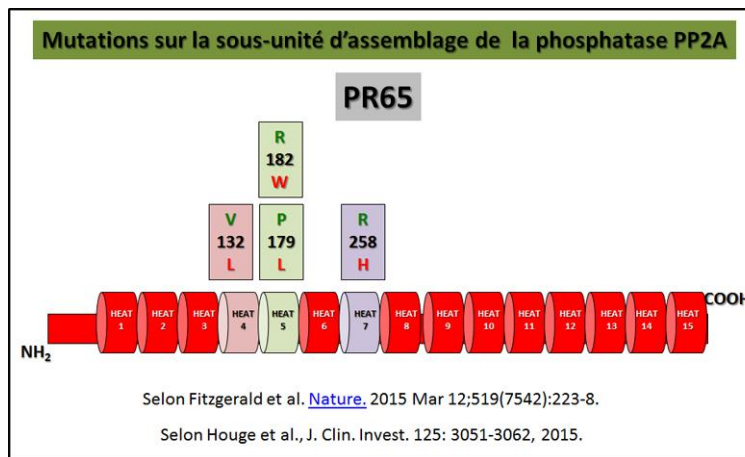


Ce travail décrit le processus d'inhibition de la phosphatase PP2A: Focus sur le système glutamatergique. En fait, l'inhibition de la phosphatase PP2A est possible en utilisant de l'acide Okadaïque qui va agir sur la neurotoxicité induite au niveau du récepteur

glutamatergique dit « NMDAR » (= [N-Methyl-D-Aspartate Receptor](#)). En fait une administration intracérébrale de cet acide « OKA » va augmenter le taux de glutamate aux niveaux extracellulaires, conduisant à une augmentation du clivage par la Calpaïne de p35 qui sera converti ce qui s'accompagne d'une augmentation du calcium intracellulaire. La protéine p25 est alors un puissant activateur de CDK5, et va provoquer une hyperphosphorylation de la protéine Tau, conduisant finalement à une forte neurotoxicité associée à une dysfonction synaptique du récepteur NMDAR. Il existe comme un mécanisme de protection. la possibilité d'administrer des antagonistes du récepteur NMDAR dits non compétitifs, comme la [Memantine](#) (MN) et/ou le produit MK-801 (INN=[Dizocilpine](#)) ce qui régule l'influx de calcium intracellulaire et va permettre de réduire le clivage par la Calpaïne de l'entité p35 et ainsi aider à restaurer une homéostasie du glutamate normale. Une illustration présentée ci-contre permet de documenter ce processus.



Tous les chemins mènent à la phosphatase PP2A, ainsi est la conclusion de cette étude qui indique [plusieurs possibilités d'exploiter le potentiel thérapeutique](#) de cette phosphatase PP2A. Un effet [inhibiteur spécifique ayant pour cible la phosphatase PP2A](#) semble être capable de moduler la force musculaire au niveau des muscles ciliaire chez les bovins r Ce travail démontre un [inhibition de la kinase AMP via la phosphatase PP2A](#) de type hétérotrimérique, sous la forme PP2A Ppp2r2d. Par ailleurs cet autre travail reprend ses mutations au niveau des [gènes codant pour les sous-unités régulatrices de la Phosphatase PP2A](#) et indique que des membres de cette de gènes PPP2R5B, PPP2R5C et PPP2R5D sont susceptible de provoquer une prolifération cellulaire chez l'Homme. Dans une récapitulation sur les différentes mutations qui affectent plus précisément la sous-unité régulatrice de forme B' de cette phosphatase le portrait-robot de la forme B56 (type B) en particulier la version [PPP2R5D](#) a été reprise pour donner une illustration des différentes parties de la séquences qui sont impactée par une telle altération et un schéma est présenté ci-contre.



Cependant par ailleurs plusieurs mutations sont également répertoriées sur la sous unité d'assemblage et ont été compilées dans un schéma récapitulatif et leur position sur le portrait-robot de la protéine dite PR65 y sont indiquée comme illustré ci-contre. Cela concerne la version [PPP2R1A](#) dans une première étude complétée par une seconde analyse [indiquée dans la référence indiquée.](#)

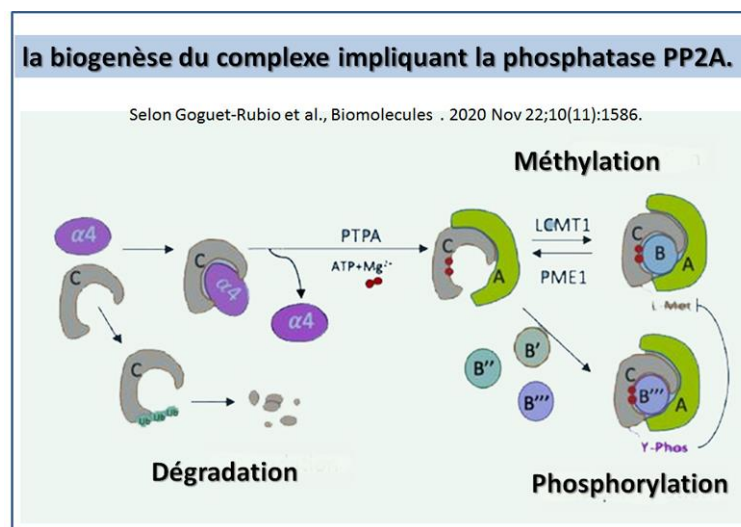
En 2016, c'est une étude sur une [application clinique de l'inhibiteur de la phosphatase PP2A](#) qui est largement analysée dans les cancers humains.

La même année, cette étude porte sur [les rôles et régulation de la protéine phosphatase 2A \(PP2A\) dans le cœur](#). Alors que les voies de kinases liées à une signalisation adrénérergique élevée ont été un objectif majeur pour le domaine cardiovasculaire au cours du dernier demi-siècle, de nouvelles découvertes soutiennent le rôle critique des protéines phosphatases à la fois dans la santé et la maladie. **La protéine phosphatase 2A (PP2A) est une phosphatase cardiaque centrale** qui régule diverses fonctions myocytaires grâce à une multitude de molécules cibles. Notamment, de multiples mécanismes ont évolué pour régler dynamiquement la fonction PP2A, y compris la modulation de la composition, la phosphorylation, la méthylation et la localisation des populations d'holoenzymes PP2A. En outre, des aberrations dans cette régulation de la fonction PP2A peuvent contribuer à la physiopathologie cardiaque. En résumé, **la phosphatase PP2A est une molécule régulatrice critique à la fois pour la santé et la maladie**, avec une myriade de cibles dans le cœur. Sur la base de leur structure unique, de leur localisation et de leurs propriétés régulatrices, les sous-unités PP2A représentent des cibles thérapeutiques passionnantes pour moduler la signalisation adrénérergique modifiée dans les maladies cardiovasculaires.

En 2018, cette autre analyse [concerne les protéines phosphatases 1 et 2A et leurs inhibiteurs naturels](#). Cela représente une information mise à jour sur la physiologie des muscles lisses et les processus de biologie chimique au sein de tels muscles. Les **protéines phosphatases 1 et 2A (PP1 et PP2A) sont les sérine / thréonine phosphatases** qui sont les plus omniprésentes et les plus abondantes dans les cellules eucaryotes. Elles jouent un rôle fondamental dans la régulation de diverses fonctions cellulaires. Cette revue se concentre sur les progrès récents dans les études fonctionnelles de ces enzymes dans le domaine de la physiologie des muscles lisses. De nombreux inhibiteurs naturels de la protéine phosphatase avec différentes affinités relatives PP1A / PP2A ont été découverts et sont largement utilisés comme outils de recherche puissants. Les sujets actuels de la biologie chimique des inhibiteurs de PP1A / PP2A sont présentés et **discutés, mettant en évidence l'identification du groupe de gènes**

responsable de la biosynthèse de la calyculine A dans un microorganisme symbiote d'une éponge marine.

En 2019, le travail présenté indique de nouveau que [la protéine connue sous le terme de phosphatase 2A \(PP2A\): une phosphatase clé dans la progression de la maladie pulmonaire obstructive chronique](#) (BPCO) vers le cancer du poumon. Dans cette revue, il est mis à jour l'importance de l'holoenzyme PP2A fonctionnelle et active dans le contexte des deux maladies. La description de l'inactivation de PP2A est révélée par des moyens directs et indirects. De c'est une exploration des actions de deux inhibiteurs endogènes clés de PP2A, l'inhibiteur cancéreux de PP2A (CIP2A) et l'inhibiteur 2 de PP2A (SET), ainsi que le rôle qu'ils jouent dans la BPCO et la LC. Une possible explication pour le processus de la dérégulation de PP2A est présentée dans la BPCO crée un micro-environnement inflammatoire favorable qui favorise l'initiation et la progression de la pathogenèse tumorale. Enfin, il est ainsi mis en évidence que la protéine PP2A serait à considérer comme une cible médicamenteuse dans le traitement de la BPCO et de la LC. Cela démontre le potentiel de la réactivation de PP2A en tant que stratégie pour arrêter la progression de la BPCO vers la LC. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour élucider si l'activité de PP2A dans la BPCO est un lien de causalité pour la progression de la CL, des études axées sur le potentiel des agents de réactivation de PP2A à réduire le risque de formation de CL chez les patients atteints de BPCO seront essentielles pour améliorer les résultats cliniques de la BPCO et la qualité de vie chez les patients LC dans le futur

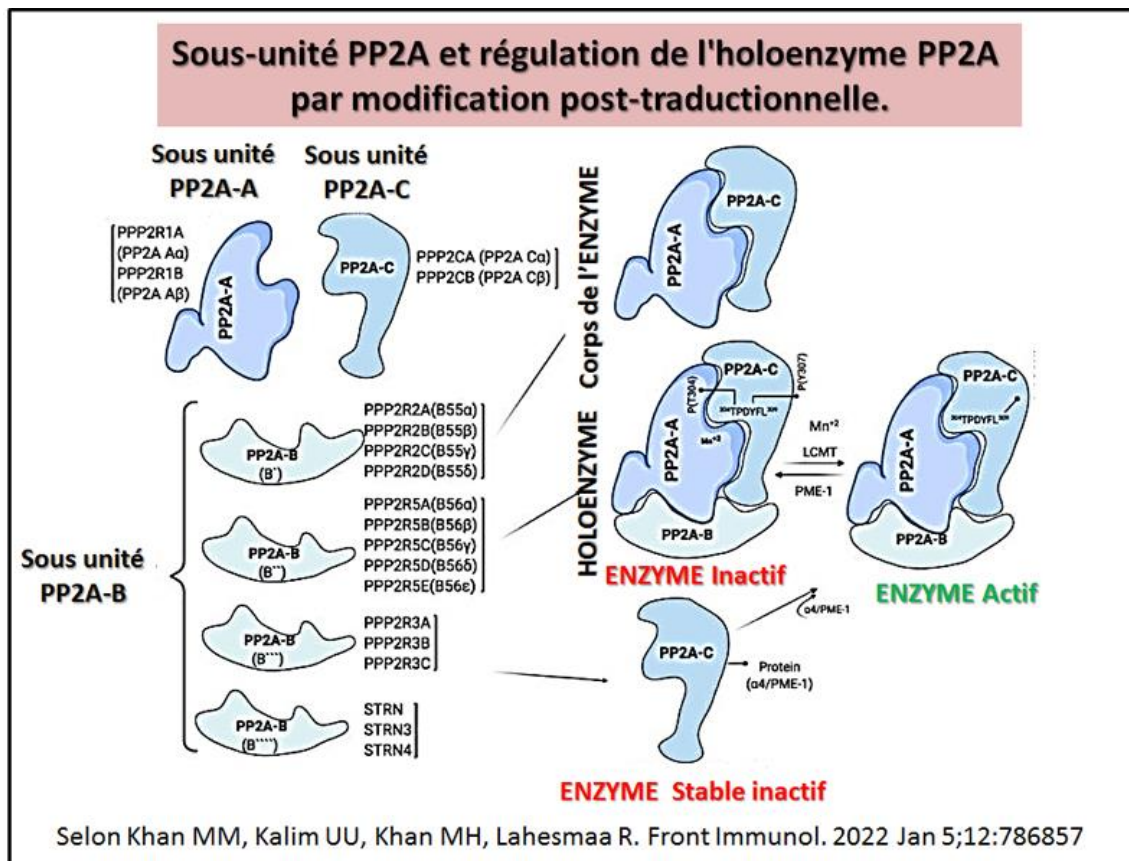


En 2020, l'étude présente la [régulation de l'holoenzyme PP2A-B55 et sa relation avec le cancer](#). La modification protéique qui résulte d'un équilibre finement réglé entre les kinases et les phosphatases. PP2A est l'une des principales phosphatases à sérine / thréonine impliquées dans le contrôle d'une myriade de cascades qui concernent diverses voies de signalisation. Cette enzyme, souvent mal régulée dans le cancer, est considérée comme un suppresseur de tumeur. Dans cette revue, l'accent est mis sur la PP2A-B55, une holoenzyme particulière de la famille des phosphatases PP2A dont le rôle spécifique dans le développement et la progression du cancer n'a été mis en évidence que récemment. **La découverte de la cascade Greatwall (Gwl) / Arpp19-ENSA, une nouvelle voie contrôlant spécifiquement l'activité de PP2A-B55**, s'est avérée fréquemment modifiée dans le cancer. Ici, figure une revue des connaissances actuelles sur les mécanismes contrôlant la formation et la régulation de l'activité de cette phosphatase et sa dérégulation dans le cancer. Un schéma didactique

provenant de l'article original en référence indique la biogenèse du complexe PP2A. Les **sous-unités C monomères se lient à la protéine $\alpha 4$ ou sont directement ubiquitinées et dégradées. La formation du complexe C / $\alpha 4$ implique l'association A / C qui sera ensuite activée par le PTPA par l'introduction d'ions Mg^{2+} (cercles rouges)**. Cette activation permettra la méthylation ou la phosphorylation de la sous-unité C et la formation de PP2A-B55 ou des autres holoenzymes respectivement.

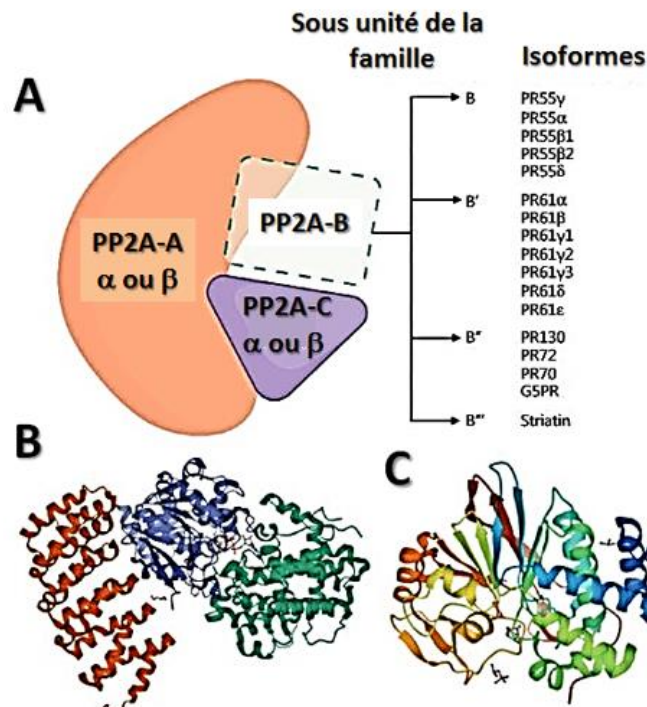
Cette nouvelle revue met en lumière [la phosphatase PP2A et la radiothérapie tumorale](#). La protéine phosphatase 2A (PP2A) est une sérine / thréonine phosphatase qui sert de régulateur clé de la physiologie cellulaire **dans le contexte de l'apoptose, de la mitose et des réponses aux dommages à l'ADN**. Canoniquement, PP2A fonctionne comme un gène suppresseur de tumeur. Cependant, des preuves récentes suggèrent que l'inhibition de l'activité PP2A dans les cellules tumorales peut représenter une approche viable pour améliorer la sensibilité de la tumeur à la chimioradiothérapie car une telle inhibition peut amener les cellules à entrer dans un état mitotique désordonné qui les rend plus sensibles à la mort cellulaire. En effet, **il existe des preuves que l'inhibition de PP2A peut ralentir la croissance tumorale après radiothérapie dans une gamme de types de cancer**, y compris le cancer de l'ovaire, le cancer du foie, le gliome malin, le cancer du pancréas et le carcinome du nasopharynx. Dans la présente revue, la discussion porte sur la compréhension actuelle du rôle de PP2A dans la radiothérapie tumorale et les mécanismes potentiels par lesquels il peut influencer ce processus.

En 2021, récemment une analyse présente la [protéine phosphatase PP2A comme une protéine qui joue plusieurs rôles dans le développement des plantes](#) en participant à la régulation du trafic des vésicules. Ainsi la régulation de l'activité de la phosphatase entraîne des changements dans l'organisation des microtubules, ce qui affecte le trafic des vésicules vers la plaque cellulaire et la fusion des vésicules pour construire la nouvelle paroi cellulaire entre les cellules en division. De plus l'inhibition médiée par PP2A de la cible des voies de signalisation dépendant du complexe de rapamycine (TORC) contribue à l'autophagie et cela a des connexions possibles à la voie de signalisation des brassinostéroïdes. Par ailleurs la Transcytose de vésicules transportant des porteurs d'efflux auxine PIN. PP2A régule la localisation des vésicules et le recyclage des PIN liés aux voies médiées par GNOM (un facteur d'échange GTP-PIB). En conclusion le bon trafic intracellulaire des PIN est essentiel pour la distribution de l'auxine dans le corps de la plante, donc dans le développement de la plante entière. Dans l'ensemble, PP2A joue un rôle essentiel dans les interactions membranaires des cellules végétales et il est crucial pour le développement des plantes et les réponses au stress.



En 2022, cet article présente [la protéine PP2A et ses inhibiteurs dans la différenciation des cellules T auxiliaires et l'auto-immunité](#). La protéine phosphatase 2A (PP2A) est une phosphatase Ser/Thr hétérotrimérique très complexe qui régule de nombreux processus cellulaires. Le rôle de la PP2A en tant que suppresseur de tumeurs a été largement étudié et analysé. Cependant, de nouvelles preuves suggèrent que la PP2A limite les réponses inflammatoires et joue un rôle important dans les maladies auto-immunes et neuro-inflammatoires. **Il est passé en revue la littérature existante sur le rôle de PP2A dans la différenciation des lymphocytes T et l'auto-immunité.** Il est également abordé la modulation de l'activité de la PP2A par des inhibiteurs endogènes et ses activateurs à petites molécules en tant qu'approches thérapeutiques potentielles contre l'auto-immunité. Une représentation ci-dessous donne la composition de la sous-unité PP2A et régulation de l'holoenzyme PP2A par modification post-traductionnelle.

Structure de PP2A holoenzyme



Selon Ronk H, et al., Cancer Biol Med. 2022 Nov 1;19(10):1428-39.

Cette autre analyse permet de [cibler PP2A pour la modulation thérapeutique du cancer](#). Les protéines phosphatases jouent un rôle essentiel en tant que régulateurs négatifs des kinases et des cascades de signalisation impliquées dans l'organisation du cytosquelette. La protéine phosphatase 2A (PP2A) est très conservée et est la sérine/thréonine phosphatase prédominante dans le système nerveux, constituant plus de 70 % de toutes les phosphatases neuronales. La PP2A est impliquée dans diverses fonctions de régulation, notamment la progression du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. Bien que la PP2A ait été historiquement identifiée comme un suppresseur de tumeurs, l'inhibition de la PP2A a paradoxalement démontré son potentiel en tant que cible thérapeutique pour divers cancers. Le LB100, une petite molécule soluble dans l'eau et inhibitrice compétitive de la PP2A, s'est révélée particulièrement prometteuse en tant qu'agent chimiosensibilisant et radiosensibilisant. Le succès préclinique a conduit à une profusion d'essais cliniques sur les thérapies adjuvantes du LB100, y compris un essai de phase I dans le cancer du poumon à petites cellules à un stade avancé, un essai de phase I/II dans le syndrome myélodysplasique, un essai de phase II dans le glioblastome récurrent, et un essai de phase I achevé évaluant la sécurité du LB100 et du docétaxel dans diverses tumeurs solides récidivantes. Il est passé ici en revue le développement du LB100, le rôle de la PP2A dans la biologie du cancer et les avancées récentes dans le ciblage de l'inhibition de la PP2A dans l'immunothérapie. **Une illustration montre PP2A holoenzyme.** (A) Représentation schématique de l'holoenzyme PP2A, qui se compose de trois sous-unités : un échafaudage de dimère central (Asubunit), une sous-unité régulatrice (B) et une sous-unité catalytique (C). Les sous-unités d'échafaudage A et catalytique C sont codées par deux gènes distincts, α et β . Les sous-unités B régulatrices sont classées en deux catégories : α et β . Les sous-unités B régulatrices sont classées en 4 familles non apparentées, chacune codée par plusieurs gènes : B (PR55), B' (PR56/61), B'' (PR48/59/72/130), et B''' (PR93/110 ou striatine). Les informations génétiques ont été

obtenues à partir de la base de données de séquences protéiques UniProt [<https://www.uniprot.org/>](consulté le 1er mai 2022)]. (B) Structure cristalline de PP2A liée à l'activateur de phosphatase PP2A et à l'ATPγS (PDB 4LAC)10 , PP2A-A étant représentée en orange, PP2A-B étant représentée en bleu. (C) Structure cristalline de la PP5 liée à la LB100, montrant la coordination de la LB100 avec les ions métalliques et les résidus clés du site catalytique de la PP5 (PDB 5WG8). Les PP2A-C et PP5-C partagent un mécanisme catalytique commun. Ainsi, l'interaction entre la PPP5 et la LB100 peut donner un aperçu de l'interaction entre la PP2A et la LB100.

En 2024, selon cet article [il y a modulation de la protéine phosphatase 2A et lien avec les miARN et les produits naturels](#). La protéine phosphatase 2A (PP2A), une holoenzyme hétérotrimérique (sous-unités d'échafaudage, catalytique et régulatrice), régule la déphosphorylation de plus de la moitié des phosphosites sérine/thréonine et présente diverses fonctions cellulaires. Bien que plusieurs études sur les produits naturels et les miARN aient souligné leur impact sur la régulation de la PP2A, leurs connexions manquent d'organisation systémique. De plus, seule une partie de la famille PP2A a été étudiée. **Cette revue se concentre sur les effets modulateurs de la PP2A des produits naturels et les interactions des miARN avec les cibles potentielles de la PP2A dans les cellules cancéreuses et non cancéreuses. Les produits naturels et les miARN modulant la PP2A ont été recherchés dans la littérature.** La base de données miRDB a permis d'identifier les cibles potentielles de ces miARN modulant la PP2A pour l'ensemble de la famille PP2A (17 membres). Enfin, une recherche bibliographique a permis d'établir un lien entre les produits naturels et les miARN modulant la PP2A. Cette étude fournit des orientations systémiques pour l'évaluation des produits naturels et des miARN liés aux fonctions de modulation de la PP2A dans le traitement du cancer et des maladies.

En 2025 cet article révèle que [La PP2A atténue l'anévrisme thoracique et la dissection dans les modèles murins du syndrome de Marfan](#). L'activité de la PP2A a diminué, tandis que l'activité de la mTOR a augmenté dans les aortes humaines et de souris atteintes du syndrome de Marfan. Parallèlement, l'administration orale de DT-061 a augmenté l'activation de la PP2A, réduisant ainsi l'expansion aortique chez les souris Marfan. Le traitement par DT-061 a également atténué l'hypertrophie médiane, la dégradation de l'élastine et la détérioration de la matrice extracellulaire dans l'aorte ascendante, tout en diminuant l'activité des métalloprotéinases. **Les études mécanistiques suggèrent que le DT-061 supprime la signalisation mTOR et la dédifférenciation des cellules musculaires lisses, contribuant ainsi à ses effets sur la progression de l'anévrisme de l'aorte thoracique et de la dissection.** Conclusions : Ces études démontrent le rôle pathologique de la perte d'activité de la PP2A dans la cause de la MFS et impliquent que l'activation de la PP2A peut servir de nouvelle stratégie thérapeutique pour limiter la progression de la MFS, y compris la formation d'anévrisme aortique.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la grande famille **des Phosphatases de type PP2A** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme de **PP2A** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, CATALYTIC SUBUNIT, ALPHA ISOFORM;
[PPP2CA](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B (B56), DELTA;
[PPP2R5D](#)

Pathologies associées: MENTAL RETARDATION, AUTOSOMAL DOMINANT 35;
[MRD35](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B, DELTA;
[PPP2R2D](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B (B56), GAMMA;
[PPP2R5C](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, STRUCTURAL/REGULATORY SUBUNIT A, BETA; [PPP2R1B](#)

Pathologies associées: [LUNG CANCER](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B-PRIME; [PPP2R4](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, CATALYTIC SUBUNIT, BETA ISOFORM;
[PPP2CB](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B-DOUBLE PRIME, BETA; [PPP2R3B](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B, BETA; [PPP2R2B](#)

Pathologies associées: SPINOCEREBELLAR ATAXIA 12; [SCA12](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, STRUCTURAL/REGULATORY SUBUNIT A, ALPHA; [PPP2R1A](#)

Pathologies associées: MENTAL RETARDATION, AUTOSOMAL DOMINANT 36;
[MRD36](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B, ALPHA;
[PPP2R2A](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B (B56), ALPHA;
[PPP2R5A](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B (B56), BETA;
[PPP2R5B](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B (B56), EPSILON;
[PPP2R5E](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B-DOUBLE PRIME,
ALPHA; [PPP2R3A](#)

Protéine : PROTEIN PHOSPHATASE 2, REGULATORY SUBUNIT B, GAMMA
ISOFORM; [PPP2R2C](#)