

蛋白磷酸酶2A影响胰岛素调节的研究进展

陈克乐 黄朴 徐立红*

(浙江大学医学院生物化学系, 杭州 310058)

摘要 胰岛素分泌以及胰岛素信号通路中涉及大量的蛋白磷酸化与去磷酸化, 蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)作为真核生物细胞内主要的丝氨酸/苏氨酸磷酸酶, 在代谢疾病发生中的作用越来越受到关注。截至目前的研究表明, PP2A可以影响胰岛素的分泌以及周边组织对胰岛素的应答, 胰岛素也能够影响PP2A的活性与蛋白水平, PP2A与胰岛素抵抗的关系近年来也成为研究的热点。该文对PP2A在机体胰岛素调节中的作用研究作一综述, 希望有助于研究者们对此有更好的认识。

关键词 蛋白磷酸酶2A; 胰岛素; 胰岛素抵抗

Progress on the Effects of Protein Phosphatase 2A on Insulin Regulation

Chen Kele, Huang Pu, Xu Lihong*

(Department of Biochemistry, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Numerous protein phosphorylation and dephosphorylation are involved in insulin secretion and insulin signaling pathway. Protein phosphatase 2A (PP2A) is one of the most abundant serine/threonine phosphatases in eukaryotic cells, and its role in metabolic disease is given more and more attention. So far, studies have shown that PP2A affects the secretion of insulin and the response of peripheral tissues to insulin, insulin also affects the activity and protein level of PP2A. The relationship between PP2A and insulin resistance has also become a hot topic in recent years. This article reviews the role of PP2A in insulin regulation, which might help to give researchers a further understanding of its important role in insulin regulation.

Keywords protein phosphatase 2A; insulin; insulin resistance

胰岛素调节紊乱造成的代谢性疾病威胁着越来越多人的健康, 机体的胰岛素功能体现既需要胰岛适时分泌又需要胰岛素应答组织恰当反应。不管是在胰岛素分泌阶段还是在胰岛素应答阶段, 信号的传导以及反应强度的调节都涉及蛋白信号分子的磷酸化以及去磷酸化。蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)作为细胞内主要的蛋白磷酸酶, 可以去磷酸化多种蛋白信号分子, 而这些分子中有许多参与了机体的胰岛素调节^[1-2]。本文归纳了迄今为

止对PP2A在机体胰岛素调节过程中主要作用的研究结果。

1 PP2A概述

PP2A属于磷酸化蛋白磷酸酶家族(phospho-protein phosphatases, PPPs), 是一类被真核细胞广泛表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶。人类细胞中已发现的PP2A全酶至少有96种, 其中约1/3是由PP2A/A亚基和PP2A/C亚基组成的异源二聚体, 也称为核心

收稿日期: 2018-06-29 接受日期: 2018-10-12

国家自然科学基金(批准号: 81172703)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88208265, E-mail: xulihong@zju.edu.cn

Received: June 29, 2018

Accepted: October 12, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81172703)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88208265, E-mail: xulihong@zju.edu.cn

网络出版时间: 2018-12-26 18:18:55

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181226.1818.002.html>

酶,而大多数以异源三聚体的形式存在,即核心酶与不同PP2A/B亚基构成多种PP2A全酶,PP2A/C亚基与PP2A/A亚基均分别由两种基因编码,PP2A/B亚基的种类则相对较多,分为四个家族,PP2A/B亚基与PP2A全酶的亚细胞定位以及全酶的底物特异性有关^[3-4]。PP2A/C亚基Tyr307位点的磷酸化与Leu309位点的甲基化对PP2A的活性有重要调节作用。PP2A活性还受内源性蛋白 $\alpha 4$ 、CIP2A(cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A)、SET(patient SE translocation)的调节;一些外源性毒素如冈田酸、花萼海绵诱癌素A、微囊藻毒素等也可以抑制PP2A的活性^[4]。

已有研究表明,PP2A调节着多种细胞活动,如细胞周期、细胞生长、细胞发育、细胞信号转导、细胞骨架、细胞迁移以及细胞凋亡^[4]。虽然人们对PP2A功能及调节机制的认识还有限并尚在探索中,但是它与疾病发生的相关性已经得到证实。PP2A是一种肿瘤抑制因子,与多种肿瘤如肺癌、直肠癌、乳腺癌和白血病等的发生相关,也与神经退行性病变如阿尔茨海默症等的发生有关^[5]。目前越来越多的研究证实,PP2A与代谢疾病的发生、发展也有着密切关联^[6-9]。

2 PP2A影响胰岛 β 细胞功能

2.1 PP2A影响胰岛素分泌

研究发现,PP2A抑制剂冈田酸能够抑制糖刺激的胰岛素分泌,冈田酸能够阻断胰岛 β 细胞中由葡萄糖、甘油醛以及KCl刺激的胰岛 β 细胞的正常去极化及随后的L型钙离子通道的开启,影响胰岛素分泌^[10]。使用siRNA抑制胰岛细胞株INS-1 832/13的PP2A/C亚基的表达水平也严重影响了糖刺激的胰岛素分泌^[11]。环磷腺苷早期阻抑蛋白(inducible cAMP early repressor, ICER)是胰岛素表达的负调节因子,对ICER表达有促进作用的环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)可被PP2A所抑制^[12],PP2A可以通过拮抗ICER的作用而促进胰岛素的产生。

为获得正常的胰岛素分泌,PP2A活性还应适时处于被抑制的状态。在由葡萄糖代谢中间产物与钙离子内流刺激的胰岛素分泌过程中,PP2A/C亚基的甲基化被抑制而使得PP2A酶活性被抑制^[13]。糖刺激会造成细胞内肌醇己糖磷酸(inositol hexakisphos-

phate, InsP6)水平升高,升高的InsP6水平抑制了蛋白磷酸酶1(protein phosphatase 1, PP1)、PP2A以及蛋白磷酸酶3(PP3)的活性,并因此增加了电压门控的钙离子通道活性,进而促进胰岛素分泌^[14]。实验也证实,通过药物刺激PP2A的活性升高是不利于胰岛素分泌的,例如厄比内酯作为一种甲基酯酶抑制剂可以通过延迟PP2A/C亚基去甲基化而提高PP2A/C的活性,使用厄比内酯处理胰岛分泌细胞可抑制糖刺激的胰岛素分泌,这可能是因为抑制PP2A可以维持胰岛素分泌关键信号分子的磷酸化状态,而PP2A被激活不利于信号的维持^[15]。脂质代谢产物神经酰胺能够抑制胰岛素原基因的表达,也被认为是通过激活PP2A实现的^[16]。

2.2 PP2A参与对胰岛 β 细胞凋亡的调节

胰岛 β 细胞凋亡是I型糖尿病与II型糖尿病(type II Diabetes, T2D)中常见的病理现象。造成胰岛 β 细胞凋亡的因素有很多,其中神经酰胺水平异常和高血糖这两个引起胰岛分泌细胞凋亡的主要因素均能影响PP2A活性,PP2A活性异常能够引起胰岛 β 细胞凋亡。

神经酰胺水平异常能够导致胰岛 β 细胞的功能失调并促进细胞凋亡,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、胰岛淀粉样蛋白积累以及游离脂肪酸过多(脂毒性)等因素都会引起胰岛细胞内神经酰胺水平异常,神经酰胺的积累会导致细胞内的PP2A活性升高,过高的PP2A活性可能引起胰岛 β 细胞凋亡^[17]。

高血糖对胰岛 β 细胞造成的影响主要有两方面。一方面,促进胰岛 β 细胞中内质网应激及氧化应激的发生,导致细胞色素C的释放。另一方面,通过调节PP2A活性影响细胞内的蛋白磷酸化与去磷酸化的平衡。两者均能导致胰岛 β 细胞凋亡。研究发现,高血糖能够促进细胞内LCMT1(leucine carboxyl methyltransferase 1, LCMT1)活性的升高,促进PP2A/C亚基Leu309位点的甲基化而使得PP2A/C亚基的催化活性升高。高血糖还能增加PP2A/B55 α 亚基的表达^[18]。然而也有研究发现,长期高血糖会导致大鼠胰腺中PP2A的活性被抑制^[12]。因此,高血糖对胰岛 β 细胞中PP2A所造成的影响及其效应还需进一步研究。

PP2A活性异常能够引起胰岛 β 细胞凋亡。研究发现,由PP2A/B55 α 亚基参与组成的PP2A全酶

能够去磷酸化Forkhead转录因子O1(forkhead box protein O1, FoxO1)并使其激活,该转录因子控制着许多关键细胞活动,包括细胞代谢、增殖和凋亡^[19]。过度激活的PP2A还会抑制AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)进而抑制过氧化物酶增殖激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptors alpha, PPAR α)的基因表达,这导致胰岛 β 细胞中与脂肪酸氧化有关的基因的表达被抑制,加剧了胰岛 β 细胞的脂毒性^[20]。激活的PP2A还抑制延伸因子-2(elongation factor-2, EF-2)的正常磷酸化从而影响胰岛 β 细胞内的蛋白质合成^[21]。PP2A还能够调节胰岛 β 细胞中与细胞存活有关的关键分子如蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)、B淋巴细胞瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)家族蛋白^[22]。

3 PP2A影响细胞对胰岛素应答

胰岛素信号通路中的若干重要分子是PP2A的底物,通过这些分子,PP2A对胰岛素信号通路造成直接或间接的影响。胰岛素刺激主要影响两条通路:物质与能量代谢通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路^[2,23]。近年有综述详细介绍了PP2A对MAPK通路的影响^[1]。本文主要介绍PP2A对胰岛素应答细胞中受胰岛素调节的物质与能量代谢通路即磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路的影响。

Akt是胰岛素信号通路中的核心分子,尤其Akt2在胰岛素调节的机体糖代谢中具有重要作用,正常情况下,胰岛素刺激使细胞内Akt分子被聚集至质膜,随后在Thr308及Ser473位点发生磷酸化,这两个位点的磷酸化分别由磷脂酰肌醇依赖蛋白激酶1(phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2(mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)催化,研究认为,两位点的同时磷酸化对于Akt发挥完全活性是必需的^[23-24]。Akt是PP2A的直接底物,目前的研究普遍认为,PP2A作用于Akt的Thr308位点,PP2A/B55 α 亚基能够促进PP2A全酶在Akt上的组装,从而抑制其活性^[25]。也有证据显示,PP2A可能参与Akt的Ser473位点的去磷酸化,研究发现,直接早期反应基因X-1(immediate early response gene X-1, IEX-1)

能够通过PP2A/B56 β 控制Akt的Thr308位点和Ser473位点的磷酸化以控制其活性^[26]。最近的一项利用大鼠肾脏进行的研究还发现,Akt的Thr308位点的磷酸化能够影响Ser473位点的磷酸化状态,使用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)下调细胞内的PP2A/B55 α 亚基水平使得Akt的Thr308位点的磷酸化水平显著升高,而Ser473位点的磷酸化被显著抑制^[27],这可能与Thr308位点的磷酸化会改变Akt的构象从而影响它与细胞膜的结合有关,具体机制仍有待研究。综合来看,PP2A是Akt的负调节因子,能通过调节Akt而作用于胰岛素信号通路。

在Akt的下游也有许多分子受PP2A直接或间接调节。正常情况下,受胰岛素刺激而激活的Akt可以继续磷酸化其下游分子,如Akt底物蛋白160(Akt substrate of 160 kDa, AS160)、糖原合酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)、FoxO1和mTORC1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)。激活的Akt通过磷酸化AS160促进葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)转位至细胞膜而促进糖吸收^[23],因此,PP2A通过Akt间接影响糖转运。Akt能够磷酸化GSK3,从而抑制其催化糖原合酶(glycogen synthase, GS)磷酸化的活性,使GS激活,促进糖原合成^[23],因此,理论上PP2A可以通过抑制Akt间接抑制糖转运和GS活性。此外,有研究报道,在PP2A活性受抑制、Akt2被激活的情况下,仍然发现肝糖原合成减少的现象,表明PP2A不仅作用于Akt2,还可能直接去磷酸化GS以激活其酶活性^[28],其具体机制有待进一步研究。FoxO1在Ser256位点被Akt以直接磷酸化的方式调节,磷酸化的FoxO1从细胞核转位至细胞质,转位后的FoxO1会被泛素化并降解^[29],因此,PP2A可以通过抑制Akt,从而降低Akt对FoxO1的抑制,间接调节FoxO1。在胰岛 β 细胞中PP2A/B55 α 亚基组成的PP2A全酶可以去磷酸化FoxO1^[19],而在其他种类细胞中尚无FoxO1作为PP2A直接底物的实验证据。mTORC1是Akt的另一个重要的下游分子,它能够磷酸化核糖体蛋白S6激酶1(ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)以及真核细胞翻译起始因子4E结合蛋白1(eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1, 4EBP1),控制细胞内蛋白质的合成^[2,30]。有研究表明,S6K1也是PP2A的底物,会因为被PP2A去磷酸化而失活^[31]。mTORC1以及S6K1还能够磷酸化胰岛素信号通路中PI3K上游的

重要分子胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS1)的Ser265、Ser307、Ser522、Ser636位点并促进其降解^[32]。因此, PP2A通过Akt、mTORC1、S6K1间接影响IRS1。例如, Kim等^[33]发现, PP2A抑制剂冈田酸能够引起神经细胞内的IRS1降解增加。本实验室近期也在研究中发现, PP2A抑制剂微囊藻毒素能够引起HL7702人肝细胞系中IRS1的Ser磷酸化升高并促进其降解^[34]。

PP2A参与胰岛素信号转导过程中反馈通路的形成。研究发现, Akt能够磷酸化并激活下游的CDC类激酶2(Cdc2-like kinase 2, Clk2), 被激活的Clk2继而磷酸化PP2A/B56 β 亚基, 促进含有PP2A/B56 β 亚基的PP2A全酶在Akt上的组装继而抑制Akt活性, 形成Akt活性调节的负反馈通路^[35]。在心肌细胞中, Akt抑制会使得FoxO转录因子处于激活状态, 激活的FoxO能够转录肌肉萎缩盒F基因(muscle atrophy F-box, *MAFbx*), *MAFbx*表达产物可以发挥其对PP2A以及钙调磷酸酶的抑制作用, 从而促进Akt的激活, 激活的Akt可以抑制FoxO活性, PP2A参与形成了这样的负反馈通路^[36]。

4 PP2A与胰岛素抵抗相关

胰岛素抵抗常伴随着PP2A活性及蛋白水平的异常。研究发现, 高脂喂养的大鼠骨骼肌中的PP2A表达量与对照组相比较高^[37]; 胰岛素抵抗的Zucker肥胖(zucker diabetic fatty, ZFD)大鼠的肝脏和肌肉组织中的PP2A/A α 亚基、PP2A/B56 β 亚基、PP2A/B55 α 亚基以及PPP2R4亚基的表达也相对较高^[9]; 在高脂饮食诱导发生胰岛素抵抗小鼠的白色脂肪组织中, PP2A/B56 β 亚基的表达量也较高^[8]。此外, 通过对细胞内总的酶活力的分析发现, 在TNF α 诱导产生胰岛素抵抗的大鼠骨骼肌细胞质中, PP2A的活性较高^[38]; 在糖脂毒性的实验模型以及糖尿病模型中, 也可以检测到较高的PP2A活性^[7]。以上研究结果表明, 胰岛素抵抗与PP2A活性异常存在相关性。

PP2A酶活性的改变会影响胰岛素应答细胞的胰岛素敏感性。使用冈田酸抑制肝脏细胞中的PP2A增加了细胞的胰岛素敏感性^[9]; 特异性敲除肝脏PP2A/C α 亚基显著改善了小鼠的葡萄糖代谢和胰岛素敏感性^[39]; 特异性敲除肝脏的PPP2R5C使得小鼠的糖摄入以及脂质合成增加, 糖耐力更好, 胰岛素敏感性提高^[40]。然而, 最近也有研究发现, 抑制

PP2A会加重胰岛素抵抗^[28], 敲降与PP2A活性密切相关的LCMT1也引起了小鼠胰岛素抵抗^[41]。

PP2A参与后天因素导致的胰岛素抵抗。营养过剩是导致胰岛素抵抗的主要因素之一, 营养过剩常导致肥胖, 而伴随肥胖发生的高血脂常引起严重异位脂肪堆积, 异位脂肪堆积造成机体细胞的脂毒性, 导致胰岛素抵抗的发生。在所有脂质代谢产物中, 目前认为神经酰胺对胰岛素信号的干扰最大, 神经酰胺能够激活PP2A, 激活的PP2A去磷酸化Akt使其失活从而抑制胰岛素信号^[42]。在大鼠肝脏中, 神经酰胺可以激活PP2A从而抑制Akt介导的糖代谢调节, 但却不影响胰岛素对肝脏中aPKC的激活, aPKC继续激活固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding proteins-1c, SREBP-1c)从而促进肝脏脂质生成; 研究中发现, 神经酰胺破坏了肝脏调节血糖的功能使得机体血糖升高, 但却并没有影响其合成脂质, 升高的血糖进一步刺激胰岛素分泌, 过高的胰岛素刺激肝脏的脂质合成增加, 进一步增加机体组织脂毒性, 机体的能量与物质代谢通过神经酰胺的介导而陷入恶性循环^[9]。除了营养过剩, 过多糖皮质激素也诱导胰岛素抵抗发生, 其机制也是增加肝脏神经酰胺浓度诱导胰岛素抵抗^[43]。慢性C型肝炎感染导致胰岛素抵抗的过程中也有PP2A的参与^[44]。

5 胰岛素影响PP2A的活性及蛋白水平

胰岛素刺激会改变细胞内PP2A活性, 而PP2A受胰岛素刺激后被调节的方式与细胞种类有关。Begum等^[45-47]的系列研究发现, 胰岛素刺激能够提高鸡神经元细胞中PP1以及PP2A的活性, 提高大鼠肌肉细胞中的PP1活性, 抑制大鼠肌肉细胞中的PP2A活性, 抑制大鼠脂肪细胞中的PP2A活性, 而对患有II型糖尿病的大鼠脂肪细胞中的PP2A没有明显抑制作用, 这些结果进一步体现了PP2A在由胰岛素调节的代谢活动中的重要性, 胰岛素调节PP2A的机制失灵可能与胰岛素抵抗以及T2D有关。

胰岛素对不同亚细胞定位的PP2A作用不同。Reusch等^[48]发现, 胰岛素对大鼠附睾脂肪细胞核内的PP2A有强烈的抑制作用, 从而激活CREB和转录因子-1(activating transcription factor-1, ATF-1)。但与此矛盾的是, Dylla等^[49]在对分离自同品系大鼠的附睾脂肪组织研究时发现, 胰岛素刺激抑制细胞质中的PP2A, 对核粗提取物中的PP2A活性有显著激

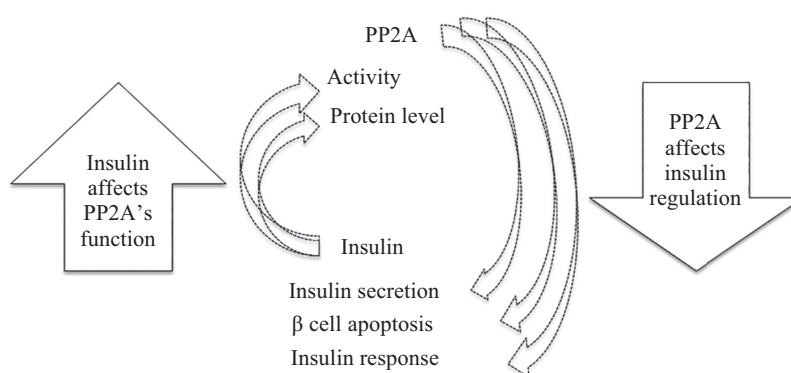


图1 PP2A与机体胰岛素调节紊乱

Fig.1 The relationship between PP2A and insulin dysregulation

活作用。这两个研究虽然还存在目前尚未被解释的矛盾, 但已经说明亚细胞定位不同的PP2A全酶受胰岛素的影响可能是不同的。

胰岛素还对细胞内PP2A蛋白水平产生影响。Hojlund等^[6]在由志愿者知情同意情况下参与的研究中发现, 来自正常个体的肌肉组织在受到胰岛素刺激后PP2A/C的表达量下降, 而在来自II型糖尿病个体的组织中, 该现象消失。这说明, 肌肉组织中正常的胰岛素信号传导可能需要PP2A在蛋白水平上对胰岛素刺激作出反应。该机制的损坏可能导致胰岛素抵抗, 并最终导致II型糖尿病。

6 结语

综上所述, 由于PP2A多层次影响胰岛素分泌及胰岛素应答, 其与胰岛素抵抗以及相关的疾病存在高度相关性; 胰岛素也同时对PP2A的活性及其在细胞内的蛋白水平产生着影响。两者之间存在着错综复杂的双向作用(图1), 也表明在由胰岛素调节的紊乱导致的系列相关疾病中, PP2A有着十分重要的作用。因此, 在有关糖尿病及代谢综合征发生机制的探讨中, PP2A所起的作用应受到高度重视, 而在此基础上的研究也必然加深研究者们对于PP2A功能的认识。

参考文献 (References)

- 1 Wlodarchak N, Xing Y. PP2A as a master regulator of the cell cycle. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2016; 51(3): 162-84.
- 2 Bevan P. Insulin signalling. *J Cell Sci* 2001; 114(Pt 8): 1429-30.
- 3 Sents W, Ivanova E, Lambrecht C, Haesen D, Janssens V. The biogenesis of active protein phosphatase 2A holoenzymes: a tightly regulated process creating phosphatase specificity. *FEBS J* 2013; 280(2): 644-61.
- 4 Seshacharyulu P, Pandey P, Datta K, Batra SK. Phosphatase:

PP2A structural importance, regulation and its aberrant expression in cancer. *Cancer Lett* 2013; 335(1): 9-18.

- 5 Perrotti D, Neviani P. Protein phosphatase 2A: a target for anti-cancer therapy. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): e229-38.
- 6 Hojlund K, Poulsen M, Staehr P, Brusgaard K, Beck-Nielsen H. Effect of insulin on protein phosphatase 2A expression in muscle in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(12): 918-23.
- 7 Kowluru A, Matti A. Hyperactivation of protein phosphatase 2A in models of glucolipotoxicity and diabetes: potential mechanisms and functional consequences. *Biochem Pharmacol* 2012; 84(5): 591-7.
- 8 Beg M, Srivastava A, Shankar K, Varshney S, Rajan S, Gupta A, *et al.* PPP2R5B, a regulatory subunit of PP2A, contributes to adipocyte insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 437: 97-107.
- 9 Galbo T, Olsen GS, Quistorff B, Nishimura E. Free fatty acid-induced PP2A hyperactivity selectively impairs hepatic insulin action on glucose metabolism. *PLoS One* 2011; 6(11): e27424.
- 10 Ammon HP, Heurich RO, Kolb HA, Lang F, Schaich R, Drews G, *et al.* The phosphatase inhibitor okadaic acid blocks KCl-depolarization-induced rise of cytosolic calcium of rat insulinoma cells (RINm5F). *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1996; 354(2): 95-101.
- 11 Jangati GR, Veluthakal R, Susick L, Gruber SA, Kowluru A. Depletion of the catalytic subunit of protein phosphatase-2A (PP2Ac) markedly attenuates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Endocrine* 2007; 31(3): 248-53.
- 12 Cho IS, Jung M, Kwon KS, Moon E, Cho JH, Yoon KH, *et al.* Deregulation of CREB signaling pathway induced by chronic hyperglycemia downregulates NeuroD transcription. *PLoS One* 2012; 7(4): e34860.
- 13 Palanivel R, Veluthakal R, Kowluru A. Regulation by glucose and calcium of the carboxymethylation of the catalytic subunit of protein phosphatase 2A in insulin-secreting INS-1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(6): E1032-41.
- 14 Lehtihet M, Honkanen RE, Sjöholm A. Inositol hexakisphosphate and sulfonylureas regulate beta-cell protein phosphatases. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316(3): 893-7.
- 15 Kowluru A, Seavey SE, Rabaglia ME, Neshier R, Metz SA. Carboxymethylation of the catalytic subunit of protein phosphatase 2A in insulin-secreting cells: evidence for functional consequences

- on enzyme activity and insulin secretion. *Endocrinology* 1996; 137(6): 2315-23.
- 16 Guo J, Qian Y, Xi X, Hu X, Zhu J, Han X. Blockage of ceramide metabolism exacerbates palmitate inhibition of pro-insulin gene expression in pancreatic beta-cells. *Mol Cell Biochem* 2010; 338(1/2): 283-90.
- 17 Lang F, Ullrich S, Gulbins E. Ceramide formation as a target in beta-cell survival and function. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15(9): 1061-71.
- 18 Arora DK, Machhadieh B, Matti A, Wadzinski BE, Ramanadham S, Kowluru A. High glucose exposure promotes activation of protein phosphatase 2A in rodent islets and INS-1 832/13 beta-cells by increasing the posttranslational carboxylmethylation of its catalytic subunit. *Endocrinology* 2014; 155(2): 380-91.
- 19 Yan L, Guo S, Brault M, Harmon J, Robertson RP, Hamid R, *et al.* The B55alpha-containing PP2A holoenzyme dephosphorylates FOXO1 in islet beta-cells under oxidative stress. *Biochem J* 2012; 444(2): 239-47.
- 20 Ravnskjaer K, Boergesen M, Dalgaard LT, Mandrup S. Glucose-induced repression of PPARalpha gene expression in pancreatic beta-cells involves PP2A activation and AMPK inactivation. *J Mol Endocrinol* 2006; 36(2): 289-99.
- 21 Yan L, Nairn AC, Palfrey HC, Brady MJ. Glucose regulates EF-2 phosphorylation and protein translation by a protein phosphatase-2A-dependent mechanism in INS-1-derived 832/13 cells. *J Biol Chem* 2003; 278(20): 18177-83.
- 22 Kowluru A. Novel regulatory roles for protein phosphatase-2A in the islet beta cell. *Biochem Pharmacol* 2005; 69(12): 1681-91.
- 23 Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(2): 85-96.
- 24 Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307(5712): 1098-101.
- 25 Kuo YC, Huang KY, Yang CH, Yang YS, Lee WY, Chiang CW. Regulation of phosphorylation of Thr-308 of Akt, cell proliferation, and survival by the B55alpha regulatory subunit targeting of the protein phosphatase 2A holoenzyme to Akt. *J Biol Chem* 2008; 283(4): 1882-92.
- 26 Rocher G, Letourneux C, Lenormand P, Porteu F. Inhibition of B56-containing protein phosphatase 2As by the early response gene IEX-1 leads to control of Akt activity. *J Biol Chem* 2007; 282(8): 5468-77.
- 27 Tobisawa T, Yano T, Tanno M, Miki T, Kuno A, Kimura Y, *et al.* Insufficient activation of Akt upon reperfusion because of its novel modification by reduced PP2A-B55alpha contributes to enlargement of infarct size by chronic kidney disease. *Basic Res Cardiol* 2017; 112(3): 31.
- 28 Galbo T, Perry RJ, Nishimura E, Samuel VT, Quistorff B, Shulman GI. PP2A inhibition results in hepatic insulin resistance despite Akt2 activation. *Aging* 2013; 5(10): 770-81.
- 29 van der Horst A, Burgering BM. Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(6): 440-50.
- 30 Nho RS, Peterson M. Eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1 (4EBP-1) function is suppressed by Src and protein phosphatase 2A (PP2A) on extracellular matrix. *J Biol Chem* 2011; 286(37): 31953-65.
- 31 Hahn K, Miranda M, Francis VA, Vendrell J, Zorzano A, Terman AA. PP2A regulatory subunit PP2A-B' counteracts S6K phosphorylation. *Cell Metab* 2010; 11(5): 438-44.
- 32 Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia* 2012; 55(10): 2565-82.
- 33 Kim B, Oh S, van Golen CM, Feldman EL. Differential regulation of insulin receptor substrate-1 degradation during mannitol and okadaic acid induced apoptosis in human neuroblastoma cells. *Cell Signal* 2005; 17(6): 769-75.
- 34 Liu J, Xu C, Zhang S, Li H, Chen K, Huang P, *et al.* Microcystin-LR disrupts insulin signaling by hyperphosphorylating insulin receptor substrate 1 and glycogen synthase. *Environ Toxicol* 2018; 33(1): 16-22.
- 35 Rodgers JT, Vogel RO, Puigserver P. Clk2 and B56beta mediate insulin-regulated assembly of the PP2A phosphatase holoenzyme complex on Akt. *Mol Cell* 2011; 41(4): 471-9.
- 36 Tremblay ML, Giguere V. Phosphatases at the heart of FoxO metabolic control. *Cell Metab* 2008; 7(2): 101-3.
- 37 Jun HS, Hwang K, Kim Y, Park T. High-fat diet alters PP2A, TC10, and CIP4 expression in visceral adipose tissue of rats. *Obesity* 2008; 16(6): 1226-31.
- 38 Begum N, Ragolia L, Srinivasan M. Effect of tumor necrosis factor-alpha on insulin-stimulated mitogen-activated protein kinase cascade in cultured rat skeletal muscle cells. *Eur J Biochem* 1996; 238(1): 214-20.
- 39 Xian L, Hou S, Huang Z, Tang A, Shi P, Wang Q, *et al.* Liver-specific deletion of Ppp2calpha enhances glucose metabolism and insulin sensitivity. *Aging* 2015; 7(4): 223-32.
- 40 Cheng YS, Seibert O, Kloting N, Dietrich A, Strassburger K, Fernandez-Veledo S, *et al.* PPP2R5C Couples Hepatic Glucose and Lipid Homeostasis. *PLoS Genet* 2015; 11(10): e1005561.
- 41 MacKay KB, Tu Y, Young SG, Clarke SG. Circumventing embryonic lethality with Lcmt1 deficiency: generation of hypomorphic Lcmt1 mice with reduced protein phosphatase 2A methyltransferase expression and defects in insulin signaling. *PLoS One* 2013; 8(6): e65967.
- 42 Obanda DN, Ribnicky D, Yu Y, Stephens J, Cefalu WT. An extract of *Urtica dioica* L. mitigates obesity induced insulin resistance in mice skeletal muscle via protein phosphatase 2A (PP2A). *Sci Rep* 2016; 6: 22222.
- 43 Chen TC, Benjamin DI, Kuo T, Lee RA, Li ML, Mar DJ, *et al.* The glucocorticoid-Angptl4-ceramide axis induces insulin resistance through PP2A and PKCzeta. *Sci Signal* 2017; 10(489): pii: eaai7905.
- 44 Bernsmeier C, Calabrese D, Heim MH, Duong HT. Hepatitis C virus dysregulates glucose homeostasis by a dual mechanism involving induction of PGC1alpha and dephosphorylation of FoxO1. *J Viral Hepat* 2014; 21(1): 9-18.
- 45 Begum N, Ragolia L. Altered regulation of insulin signaling components in adipocytes of insulin-resistant type II diabetic Goto-Kakizaki rats. *Metabolism* 1998; 47(1): 54-62.
- 46 Begum N, Robinson LJ, Draznin B, Heidenreich KA. Protein phosphatase-1 and -2a activities in cultured fetal chick neurons: differential regulation by insulin and insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1993; 133(5): 2085-90.

- 47 Srinivasan M, Begum N. Regulation of protein phosphatase 1 and 2A activities by insulin during myogenesis in rat skeletal muscle cells in culture. *J Biol Chem* 1994; 269(17): 12514-20.
- 48 Reusch JE, Hsieh P, Klemm D, Hoeffler J, Draznin B. Insulin inhibits dephosphorylation of adenosine 3',5'-monophosphate response element-binding protein/activating transcription factor-1: effect on nuclear phosphoserine phosphatase-2a. *Endocrinology* 1994; 135(6): 2418-22.
- 49 Dylla SJ, Williams JP, Williford J, Hardy RW. Phosphatase activity in rat adipocytes: effects of insulin and insulin resistance. *J Cell Biochem* 2000; 77(3): 445-54.

中国细胞生物学学报