

综述

蛋白磷酸酶 2A 对机体能量代谢影响的研究进展

吴若兰, 张 越, 俞润华, 丁泽宇, 黄 莺

上海交通大学基础医学院病理生理学系, 上海 200025

[摘要] 蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 是一种丝/苏氨酸磷酸酶, 由 A、B、C 共 3 种亚基组成。研究显示, PP2A 可通过催化蛋白质的去磷酸化反应, 参与多种酶及转录因子的调控, 在能量代谢、DNA 损伤与修复、蛋白质翻译、细胞周期调控和信号转导等方面发挥重要作用。该文就 PP2A 的结构与调控、对能量代谢的影响以及在相关疾病发生中的作用进行综述。

[关键词] 蛋白磷酸酶 2A; 能量代谢; 蛋白激酶 B; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物; 叉头转录因子 1

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.11.017 **[中图分类号]** R34 **[文献标志码]** A

Effect of protein phosphatase 2A on energy metabolism

WU Ruo-lan, ZHANG Yue, YU Run-hua, DING Ze-yu, HUANG Ying

Department of Pathophysiology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China

[Abstract] Protein phosphatase 2A (PP2A) is a serine/threonine phosphatase consisting of three subunits, namely A, B and C. Studies have shown that PP2A plays an important role in energy metabolism, DNA damage and repair, protein translation, cell cycle regulation and signal transduction by catalyzing the dephosphorylation of proteins and participating in the regulation of a variety of enzymes and transcription factors. This article reviews the structure and regulation of PP2A, its effect on energy metabolism and the occurrence of related diseases.

[Key words] protein phosphatase 2A (PP2A); energy metabolism; protein kinase B (PKB, Akt); mammalian target of rapamycin complex (mTORC); forkhead box O1 (FoxO1)

蛋白质的磷酸化与去磷酸化是信号转导调控的重要机制之一, 其平衡主要由蛋白激酶和蛋白磷酸酶进行调控; 其中, 前者主要包括酪氨酸蛋白激酶、丝/苏氨酸蛋白激酶等 (使底物分子磷酸化), 后者包括酪氨酸磷酸酶、丝/苏氨酸磷酸酶等 (使底物分子去磷酸化), 且蛋白质的磷酸化调控大部分是通过丝/苏氨酸残基的磷酸化或去磷酸化实现。蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 是一种丝/苏氨酸磷酸酶, 其与蛋白磷酸酶 1 (protein phosphatase 1, PP1) 共同构成了细胞中超过 90% 的丝/苏氨酸磷酸酶。PP2A 底物广泛, 大多涉及转录因子和蛋白激酶, 参与了多项细胞生物学功能, 可在能量代谢、DNA 损伤与修复、蛋白质翻译、细胞周期调控和信号转导等方面发挥重要作用。PP2A 的异常活化或失活均可导致多种疾病的发生, 因此, 精细调控 PP2A 的活性对于细胞正常功能的维持具有极为重要的意义。

1 PP2A 的结构与调控

PP2A 全酶通常以二聚体或三聚体的形式存在 (图 1)。PP2A 二聚体由具有脚手架结构的 A 亚基和起催化作用的 C 亚基构成。哺乳动物中, A 亚基和 C 亚基各由 2 组不同的基因编码, 分别形成 A α 和 A β 、C α 和 C β 2 种异构体。A 亚基与 C 亚基的 2 种异构体均具有不可替代性, 编码其中一种异构体的基因被敲除即会产生致死性影响^[1-2]。

当 A 亚基和 C 亚基组成的核心二聚体进一步与发挥调节作用的 B 亚基相结合, 可形成 PP2A 三聚体。哺乳动物中, B 亚基共由 16 组不同的基因编码, 形成 4 个不同的蛋白质家族, 包括 B/PR55/B55、B'/PR61/B56、B''/PR72 和 B'''/STRN。当 PP2A 发挥作用时, 核心二聚体首先与起调节作用的 B 亚基结合, 再与底物发生特异性结合催化 C 亚基, 使底物去磷酸化以实现其生理功能。其中, 调节 B 亚

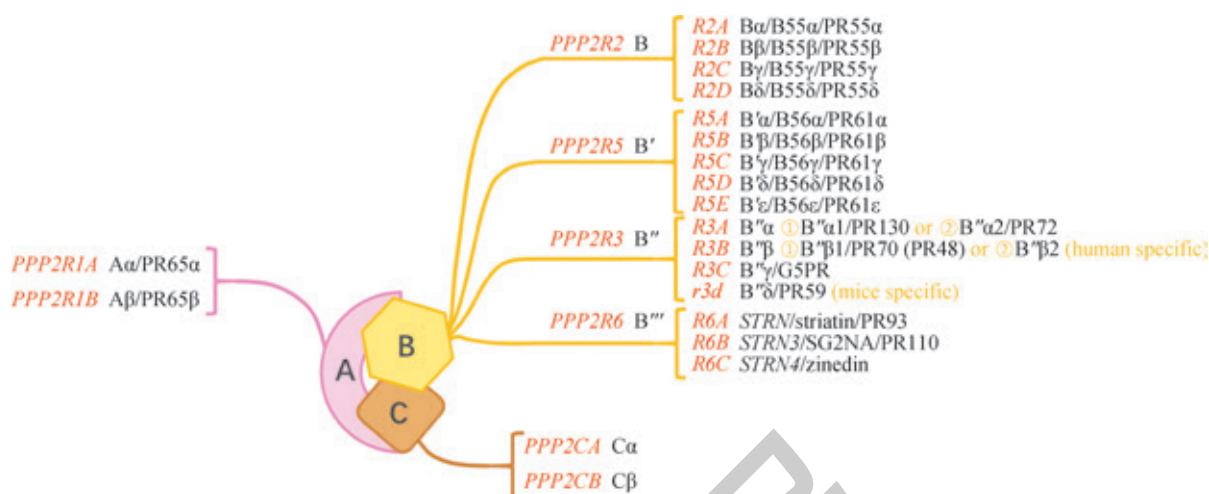
[基金项目] 国家自然科学基金 (81572290)。

[作者简介] 吴若兰 (1998—), 女, 本科生; 电子信箱: lanbeatrice@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 黄 莺, 电子信箱: huangying@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81572290).

[Corresponding Author] HUANG Ying, E-mail: huangying@shsmu.edu.cn.



Note: Red font—the genotype encoding the subunit isomer; Black font—the name of the subunit isomer (“/” connects different names of the same isomer). There are two isoforms of B” α and B” β, namely B” α1 and B” α2, B” β1 and B” β2.

图1 哺乳动物 PP2A 蛋白家族中各亚基基因型及结构组成

Fig 1 Genotypes and structural composition of subunits in mammalian PP2A protein family

基决定了 PP2A 的特异性、亚细胞定位以及全酶催化活性。

PP2A 的活性不仅取决于 B 亚基对底物的特异性识别和结合, 还取决于 PP2A 调节分子, 包括促进 PP2A 生物合成的因子和抑制 PP2A 活性的因子的调控。当 PP2A 的 C 亚基蛋白翻译完成时, 其尚不稳定且不具备活性, 需经历一系列构象改变及翻译后修饰再与 A 亚基相结合, 以构成具有生物学活性的核心二聚体。促进 PP2A 生物合成的因子包括由 *IGBP1* 编码的 α4 蛋白、由 *PPP2R4* 编码的 PP2A 磷酸酶活化因子 (PP2A phosphatase activator, PTPA) 以及 TOR 信号通路调节因子 1 (TOR signaling pathway regulator, TIPRL1) 等, 其中 α4 蛋白可通过结合 C 亚基的氨基端使尚未活化的 C 亚基结构稳定, 并促进其活化^[3], PTPA 可在 ATP/Mg²⁺ 的作用下介导 C 亚基的翻译后折叠^[4], 而 TIPRL1 则可通过特异性结合 C 亚基中未甲基化的尾端或未活化的磷酸酶活性位点以活化该亚基^[5]。抑制 PP2A 活性的因子包括酸性磷酸蛋白 32A (acidic nuclear phosphoprotein 32 family member A, ANP32A)、蛋白磷酸酶 2A 抑制剂 -2 (inhibitor of protein phosphatase 2A-2, I2PP2A) 和 PP2A 癌性抑制剂 (cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A) 等, 上述因子主要通过与 PP2A 催化亚基结合, 或对 PP2A 全酶发挥特异性靶向作用, 来抑制 PP2A 对底物的去磷酸化作用^[6]。

2 PP2A 在能量代谢中的作用

2.1 PP2A 对蛋白激酶 B 的抑制作用

在胰岛素信号通路中, PP2A 通过调控多种底物蛋白

的表达或活性参与胰岛素信号反应; 其中, 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB 或 Akt) 是该通路中的一个关键分子。研究^[7]显示, Akt 是 PP2A 的直接底物。正常情况下, Akt 经 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1) 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2) 共同催化得以完全激活^[8-9], 而后通过磷酸化 Akt 的底物蛋白 AS160 促使葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 转位至细胞膜, 促进糖吸收。

PP2A 能够抑制 Akt 的活性, 相关作用机制为 PP2A 直接通过 B55α 亚基作用于 Akt 的 Thr 308 位点^[7], 或通过 B56β 亚基作用于 Thr 308 或 Ser 403 位点^[10]。该 2 种机制均是通过去磷酸化作用实现对 Akt 活性的抑制, 从而干扰胰岛素信号通路, 对人体的糖代谢等能量代谢产生影响。

2.2 PP2A 与 mTORC1 的相互作用

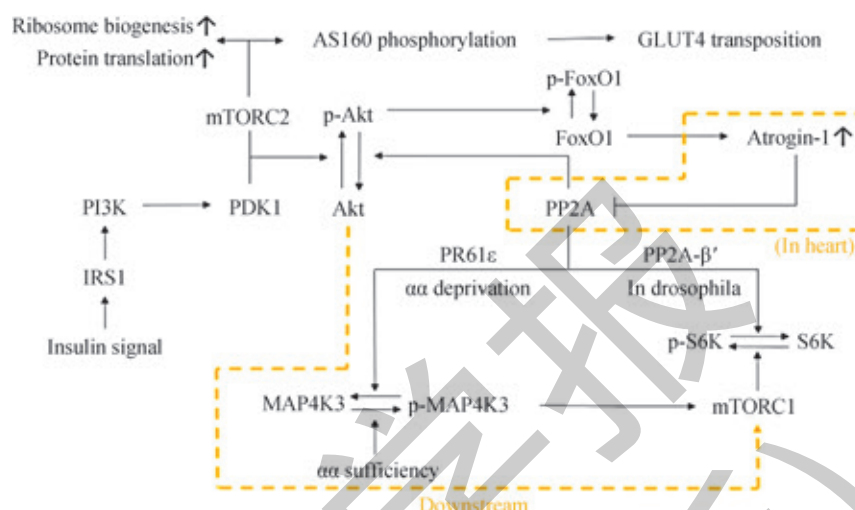
mTORC1 作为细胞内的丝 / 苏氨酸激酶, 可在肥胖诱导的 2 型糖尿病、心血管疾病及肿瘤等多种疾病中发挥重要作用^[11]。作为必需促发因素, 多类营养物质 (特别是葡萄糖和氨基酸) 可介导 mTORC1 的活化。而 mTORC1 作为 Akt/mTORC1 信号通路重要的下游分子之一, 可通过磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 1 (ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1) 及真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1) 控制细胞内蛋白质的合成。

同时, 丝裂原活化的蛋白激酶激酶激酶 3 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3, MAP4K3) 在氨基酸介导的 mTORC1 活化中也起到了关键

作用。在缺少氨基酸刺激条件下, PP2A 通过 PR61 ϵ 亚基与 MAP4K3 结合, 抑制其自身磷酸化; 而在氨基酸充足的条件下, PP2A 可与 MAP4K3 分离, 后者在其 Ser170 位点发生自身磷酸化, 将信号传至下游分子 mTORC1。因此, 在 mTORC1 信号通路中, PP2A 与 MAP4K3 可通过

结合-抑制、分离-活化的机制调控下游 mTORC1 的活性。

目前, PP2A 参与调控能量代谢的确切信号途径虽尚未被完全阐明, 但不难发现 PP2A 与 mTORC1 之间存在重要关联, 且在各类细胞的能量代谢活动中发挥着关键的调控作用 (图 2)。



Note: “ α deprivation” means the lack of amino acid. “ α sufficiency” means sufficient amino acid. “In drosophila” means that the PP2A-B’ subunit only exists in drosophila. IRS 1—insulin receptor substrate 1; PI3K—phosphoinositide 3-kinase.

图 2 PP2A 在能量代谢中的作用

Fig 2 Effects of PP2A on energy metabolism

2.3 PP2A 对 S6K 的去磷酸化作用

S6K 是 PP2A 的底物之一, 能够调节机体的能量代谢平衡, 当发生去磷酸化时其将失活。IRS1 (胰岛素受体底物 1) 是胰岛素信号通路中 PI3K (磷酸肌醇 3-激酶) 的上游分子, 通过与 mTORC1 相互作用, 使 IRS1 磷酸化并促进其降解。w1118 型果蝇体内的 PP2A-B’ 亚基对 S6K 起去磷酸化作用, 在实验中 PP2A-B’ 基因的缺失和过表达均会引起果蝇组织发育程度减退以及营养物质存储的减少, 提示该亚基在细胞能量代谢中发挥了关键作用, 且人类体内的同源物 PPP2R5C 亚基存在相似的作用^[12]。综上提示, 在细胞能量代谢中 PP2A 和 S6K 共同起到维持代谢平衡的作用。

2.4 PP2A 对叉头转录因子 1 的间接调控

叉头转录因子 1 (forkhead box O1, FoxO1) 作为重要的转录调节因子, 可通过正向调控相关基因促进糖异生, 例如调节心肌细胞中萎缩素第一型基因 (Atrogin-1) 的转录水平^[13]。同时, Akt 可促进 FoxO1 的磷酸化抑制其活性, 而 PP2A 可对 Akt 产生抑制作用; 继而提示, PP2A 可间接促进 FoxO1 活性 (图 2)。

3 PP2A 参与调控的代谢类疾病

鉴于肿瘤细胞中的三大营养物质代谢模式与正常细胞间存在明显差异, 近年来肿瘤被认为是一种代谢性疾病。而在该疾病的发生与发展过程中, PP2A 主要发挥抑制功能。具有致癌作用的冈田酸 (okadaic acid, OA) 是 PP2A 的特异性抑制剂, 使用 OA 处理小鼠能够促进其皮肤肿瘤的形成。上述 2 个结论支持了 PP2A 具有肿瘤抑制效应的观点^[14-15]。且另有研究^[16-17]显示, 猴空泡病毒 40 (simian vacuolating virus 40, SV40) 小 T 抗原具有致癌性同样是由于其能够抑制 PP2A, 即当向 HEK TER 细胞 (该细胞为永生不致瘤地表达端粒酶催化亚基及 SV40 大 T 抗原的人类胚胎肾细胞) 中添加 SV40 小 T 抗原后, 细胞转变为锚定非依赖性生长。此外, 慢性粒细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML)、急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 和肺癌等众多肿瘤中均发现了 PP2A 的活性受到抑制^[18] (表 1)。PP2A 在肿瘤中的失活机制可归纳为体细胞突变、催化亚基的 C 末端磷酸化/甲基化, 以及一些基因突变使结构亚基难以与催化亚基/调节亚基相结合导致核心酶功能受到干扰等^[19]。在部分肿瘤中, 内源性 PP2A 抑制剂如 I2PP2A 的存在, 可以

干扰 PP2A 的肿瘤抑制功能; 而神经酰胺及合成鞘脂类似物 FTY720 能够抑制内源性抑制剂 SET (SE translocation, 即 I2PP2A) 使 PP2A 活化, 从而诱导肿瘤细胞的凋亡。因此, PP2A 可以作为临床潜在的治疗靶点。例如, FTY720 能够通过活化 PP2A 抑制 AML 细胞株 HL60 和 Kasumi-1 细胞的增殖, 同时诱导 2 种细胞发生凋亡^[20-21]; PP2A 的抑制剂 CIP2A 的靶向化合物能够通过降低 CIP2A 蛋白水平, 增强 PP2A 活性, 从而在子宫内膜癌中显现出抗肿瘤的潜能^[22]。

表 1 常见肿瘤中 PP2A 的异常变异情况
Tab 1 Abnormal variation of PP2A in common tumors

Tumor	Mutant subunit	Genotype	References
Breast cancer	Aα	PPP2R1A	[23-25]
	B55β	PPP2R2B	
	B55γ	PPP2R2C	
Melanoma	Aα	PPP2R1A	[23, 26-27]
	Aβ	PPP2R1B	
	B56α	PPP2R5A	
AML	B56γ	PPP2R5C	[28]
	Aβ	PPP2R1B	
	B55α	PPP2R2A	
Prostatic cancer	Cα	PPP2CA	[29-30]
	B55α	PPP2R2A	
	B55γ	PPP2R2C	
Lung cancer	Cα	PPP2CA	[31-32]
	Aα	PPP2R1A	
	B56γ	PPP2R5C	

PP2A 还参与调控糖、脂代谢, 在 2 型糖尿病和肥胖中起到重要的调控作用, 并在其他代谢性疾病中也起到关键作用, 同时冠状动脉粥样硬化也与 PP2A 的异常变异有关。研究^[33]表明, 与代谢疾病关联性较高的主要是 B (B55/PR55) 亚基和 B' (B56/PR61) 亚基。全身性敲除 *Ppp2r5c* (B56γ) 基因的小鼠相对肥胖, 其体质量比正常小鼠平均增加了 30%, 并伴有白色脂肪组织的增加。肝脏特异性敲除 *Ppp2r5c* 基因的小鼠, 其肝脏三酰甘油水平上升, 同时伴有肝质量增加、极低密度脂蛋白分泌量增加, 以及喂食后糖原降解水平下降。上述结果均提示, *Ppp2r5c* 敲除对小鼠脂代谢造成不利影响, 极易发生脂肪堆积。有研究^[34]发现, 人类中也存在类似的现象, 即在 2 型糖尿病患者的肝脏中, *PPP2R5C* 表达量显著增加, 提示其对糖代谢有正反馈作用, 而在非 2 型糖尿病的人群中, 内脏脂肪堆积和 B56γ 亚基低表达紧密相关。

长期慢性胰岛素血症会导致 B' 亚基中的 B56β 上调, 而编码该亚基的基因为 *PPP2R5B*。在 B 亚基的 4 个蛋白质家族中, B' 的 B56β 异构体对 Akt 去磷酸化作用最大。B56β 通过对 Akt 的 Thr 308 和 Ser 473 位点作用抑制其磷酸化^[33], 进而降低胰岛素信号通路的活性, 导致胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的发生。IR 和 2 型糖尿病的发生密切相关。研究^[35]显示, B56β 对胰岛素信号通路的抑制作用可能引起 IR 并进一步转变为 2 型糖尿病, 因此该亚基的失调具有导致代谢性疾病的能力, 提示 *PPP2R5B* 或 B56β 可能是 IR 和 2 型糖尿病的潜在治疗靶点。此外, B56δ 与 Aα 2 个亚基异构体的错译突变与先天性脑功能障碍有关, 该障碍的严重程度与生化代谢紊乱程度呈正相关^[36]。

高糖可诱导实验性糖尿病相关心肌病 (diabetes mellitus-related cardiomyopathy, DMCMP) 的发生, 促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成, 增强核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 的表达和核易位, 抑制 Akt 参与的信号通路, 上调细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的表达并激活心肌细胞自噬。研究^[37]显示, PP2A 在 DMCMP 中的活性或表达程度均有所增强, 同时还可上调 Nrf2 表达并促进心肌细胞自噬和凋亡; 继而提示, 高血糖诱导的实验性 DMCMP 可能通过 PP2A/Nrf2 途径上调 Nrf2 的表达。

此外, 有研究^[38-39]发现, PP2A 在高脂饮食小鼠的脂肪组织中高表达, 且在该组织中伴有 Akt 去磷酸化及 IRS1 表达量下降, 故脂肪组织对胰岛素敏感性下降, 使肥胖更易发生。

随着对 PP2A 研究的逐渐深入, 其对糖、脂代谢失调以外的其他疾病的调节作用也得到了关注, 如糖尿病视网膜病变、动脉粥样硬化等疾病。在血管重构和动脉粥样硬化过程中血管壁的纤连蛋白可促进内皮细胞炎症活化, 在动脉急弯或分支部位血流亦会造成局部的动脉内皮细胞炎症激活, 而这些区域在高血脂、高血糖等代谢失调情况下均易产生动脉粥样硬化斑块。近期研究^[40-41]发现, 纤连蛋白和整合素 α5β1 能激活磷酸二酯酶 4D5 (phosphodiesterase 4D5, PDE4D5), 从而介导对抗炎症环腺苷酸的水解, 激活局部内皮细胞的炎症信号。而 PDE4D5 的活化则由 PP2A 直接介导完成, 即 PP2A 的 B55α 亚基与 PDE4D5 的 N 端结构域 (S651) 结合使 PDE4D5 发生去磷酸化而被活化。由此可见, PP2A 间接参与了代谢性疾病的发展进程。值得注意的是, 纤连蛋白和 PDE4D5 能帮助 PP2A 和亚基 B55α 结合成为全酶, 即 PP2A-B55α 和 PDE4D5 是第一对由催化底物调

控酶复合物结合的例子^[42]；且该研究发现，纤连蛋白可通过整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的相互反应促进 PP2A 全酶的组装，但该反馈调节关系还需加以验证。因此，上述结果也为 PP2A 作为治疗靶点在临床上的应用带来新的机会。

在血管内皮细胞中，神经酰胺介导 PP2A 和内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)/Akt/热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 复合物的直接结合，可导致 eNOS 去磷酸化。该机制能够引起内皮依赖性血管收缩功能障碍，调节与肥胖有关的血管功能障碍^[43]。此外，PP2A 可通过去磷酸化 eNOS 来降低糖尿病小鼠模型中视网膜病变的血管通透性以抑制视网膜病变。在人体正常细胞中，血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可增加血管通透性，介导心血管的生成；而在糖尿病内环境下，VEGF 浓度将会升高并引发视网膜病变。有研究^[44]发现，VEGF 在 eNOS^{+/+}小鼠中不能发挥血管通透性调节作用，证明 eNOS 是 VEGF 的下游因子。eNOS 通过 PI3K/Akt 通路磷酸化 eNOS 的 Ser 1179 位点而被激活。而 PP2A 在 PI3K/Akt 通路中起到去磷酸化的作用，因此 PP2A 可能是抑制糖尿病视网膜病变的潜在靶点。另有研究^[43]显示，血管抑制素能通过 PP2A 诱导的 eNOS 去磷酸化，来阻止 VEGF 对内皮血管通透性的刺激；且该研究在 PP2A 的特异性抑制剂 OA 和一氧化氮抑制剂 N^o-硝基-L-精氨酸甲酯 (N^o-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME) 中均验证 PP2A 可参与该调节过程，但血管抑制素对 PP2A 的调控机制尚未明确。因此，PP2A 在糖尿病视网膜病变中的作用还有待进一步的探索。

此外，除上述由 PP2A 直接影响下游效应分子而致病的情况外，还存在其他调控 PP2A 的蛋白，其异常表达会间接影响 PP2A 的活性，引发代谢性疾病。例如，缺少

了 CDC 样激酶 2 (CDC-like kinase 2, CLK2) 无法抑制 PP2A 的去磷酸化作用，继而使解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 非正常表达，从而导致肥胖的发生^[45]。综上，无论是传统的糖、脂、蛋白代谢异常还是肿瘤等代谢性疾病均与 PP2A 的参与密切相关，而其不同的亚基结构变化以及生理环境的改变均可使病种更加多样，相关具体机制还值得深入研究。

4 总结与展望

PP2A 是调控蛋白质磷酸化修饰的重要分子。由于其具有肿瘤抑制功能，PP2A 还可作为临床潜在的治疗靶点。同时，PP2A 参与了生物体内的多种代谢活动，调控体内包括 Akt、mTORC、S6K 及 FoxO1 在内的多种酶及转录调节因子的活性。然而，PP2A 功能异常会导致糖尿病、肥胖等的发生。例如，在非患 2 型糖尿病的人群中，内脏脂肪堆积与 *PPP2R5C* 对应的 B56 γ 低表达密切相关，因此对于人体内 PP2A 及其相关通路上其他蛋白基因的研究有望为控制肥胖提供新思路。在胰岛素信号通路中 *PPP2R5B* 可发挥抑制作用，其功能失调则可促进 2 型糖尿病的发生，故 *PPP2R5B* 活性的正确调控在 2 型糖尿病中可能具有潜在的治疗价值。此外，PP2A 还参与了视网膜病变及心肌病等继发性病理过程。虽然近年来关于 PP2A 与生物代谢相关的研究越来越多，但 PP2A 在每一种特殊病理过程中参与的调控网络尚不明确。未来随着相关工作的开展，我们将进一步加深对糖尿病、肥胖和肿瘤等代谢性疾病的发病原因、致病机制及并发症的认识和理解；同时，以 PP2A 为靶点设计小分子调变化合物，发现相应的 PP2A 内源性调变分子，寻找与 PP2A 异常调变相关的生物标志物等，或将为治疗代谢性疾病提供新的思路 and 实验依据。

参·考·文·献

- [1] Götz J, Probst A, Mistl C, et al. Distinct role of protein phosphatase 2A subunit C α in the regulation of E-cadherin and β -catenin during development[J]. Mech Dev, 2000, 93(1/2): 83-93.
- [2] Ruediger R, Ruiz J, Walter G. Human cancer-associated mutations in the A α subunit of protein phosphatase 2A increase lung cancer incidence in A α knock-in and knockout mice[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(18): 3832-3844.
- [3] Jiang L, Stanevich V, Satyshur KA, et al. Structural basis of protein phosphatase 2A stable latency[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1699.
- [4] Guo F, Stanevich V, Wlodarchak N, et al. Structural basis of PP2A activation by PTPA, an ATP-dependent activation chaperone[J]. Cell Res, 2014, 24(2): 190-203.
- [5] Wu CG, Zheng AP, Jiang L, et al. Methylation-regulated decommissioning of multimeric PP2A complexes[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 2272.
- [6] Haesen D, Sents W, Ivanova E, et al. Cellular inhibitors of protein phosphatase PP2A in cancer[J]. Biomed Res, 2012, 23: 197-211.
- [7] Kuo YC, Huang KY, Yang CH, et al. Regulation of phosphorylation of Thr-308 of Akt, cell proliferation, and survival by the B55 α regulatory subunit targeting of the protein phosphatase 2A holoenzyme to Akt[J]. J Biol Chem, 2008, 283(4): 1882-1892.
- [8] Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(2): 85-96.
- [9] Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex[J]. Science, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [10] Rocher G, Letourneux C, Lenormand P, et al. Inhibition of B56-containing protein phosphatase 2As by the early response gene *IERX-1* leads to control of Akt activity[J]. J Biol Chem, 2007, 282(8): 5468-5477.
- [11] Selvaraj A, Thomas G. Phosphatase 2A puts the brakes on mTORC1 nutrient

- signaling[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(4): 245-247.
- [12] Hahn K, Miranda M, Francis VA, et al. PP2A regulatory subunit PP2A-B' counteracts S6K phosphorylation[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(5): 438-444.
- [13] Tremblay ML, Giguère V. Phosphatases at the heart of FoxO metabolic control[J]. *Cell Metab*, 2008, 7(2): 101-103.
- [14] Bialojan C, Takai A. Inhibitory effect of a marine-sponge toxin, okadaic acid, on protein phosphatases. Specificity and kinetics[J]. *Biochem J*, 1988, 256(1): 283-290.
- [15] Fujiki H, Suganuma M, Yoshizawa S, et al. Mechanisms of action of okadaic acid class tumor promoters on mouse skin[J]. *Environ Health Perspect*, 1991, 93: 211-214.
- [16] Seshacharyulu P, Pandey P, Datta K, et al. Phosphatase: PP2A structural importance, regulation and its aberrant expression in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 9-18.
- [17] Chen W, Possemato R, Campbell KT, et al. Identification of specific PP2A complexes involved in human cell transformation[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(2): 127-136.
- [18] Janssens V, Goris J. Protein phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signalling[J]. *Biochem J*, 2001, 353(Pt 3): 417-439.
- [19] Sangodkar J, Farrington CC, McClinch K, et al. All roads lead to PP2A: exploiting the therapeutic potential of this phosphatase[J]. *FEBS J*, 2016, 283(6): 1004-1024.
- [20] Yang Y, Huang Q, Lu YJ, et al. Reactivating PP2A by FTY720 as a novel therapy for AML with C-KIT tyrosine kinase domain mutation[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(4): 1314-1322.
- [21] O'Connor CM, Perl A, Leonard D, et al. Therapeutic targeting of PP2A[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96: 182-193.
- [22] Remmerie M, Janssens V. PP2A: a promising biomarker and therapeutic target in endometrial cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 462.
- [23] Calin GA, di Iasio MG, Caprini E, et al. Low frequency of alterations of the α (PPP2R1A) and β (PPP2R1B) isoforms of the subunit A of the serine-threonine phosphatase 2A in human neoplasms[J]. *Oncogene*, 2000, 19(9): 1191-1195.
- [24] Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2 000 breast tumours reveals novel subgroups[J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 346-352.
- [25] Spencer ES, Bluemn EG, Johnston R, et al. Association of decreased expression of protein phosphatase 2A subunit PR55 γ (PPP2R2C) with an increased risk of metastases and prostate cancer-specific mortality[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15 suppl): 4669.
- [26] Mannava S, Omilian AR, Wawrzyniak JA, et al. PP2A-B56 α controls oncogene-induced senescence in normal and tumor human melanocytic cells[J]. *Oncogene*, 2012, 31(12): 1484-1492.
- [27] Deichmann M, Thome M, Benner A, et al. PTEN/MMAC1 expression in melanoma resection specimens[J]. *Br J Cancer*, 2002, 87(12): 1431-1436.
- [28] Arriazu E, Pippa R, Odero MD. Protein phosphatase 2A as a therapeutic target in acute myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 78.
- [29] Cheng Y, Liu WN, Kim ST, et al. Evaluation of PPP2R2A as a prostate cancer susceptibility gene: a comprehensive germline and somatic study[J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(7): 375-381.
- [30] Fan YL, Chen L, Wang J, et al. Over expression of PPP2R2C inhibits human glioma cells growth through the suppression of mTOR pathway[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(24): 3892-3897.
- [31] Ruediger R, Pham HT, Walter G. Alterations in protein phosphatase 2A subunit interaction in human carcinomas of the lung and colon with mutations in the A β subunit gene[J]. *Oncogene*, 2001, 20(15): 1892-1899.
- [32] Shouse GP, Nobumori Y, Liu X. A B56 $\beta\gamma$ mutation in lung cancer disrupts the p53-dependent tumor-suppressor function of protein phosphatase 2A[J]. *Oncogene*, 2010, 29(27): 3933-3941.
- [33] Reynhout S, Janssens V. Physiologic functions of PP2A: lessons from genetically modified mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(1): 31-50.
- [34] Cheng YS, Seibert O, Klötting N, et al. PPP2R5C couples hepatic glucose and lipid homeostasis[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(10): E1005561.
- [35] Winzell MS, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 3): S215-S219.
- [36] Houge G, Haesen D, Vissers LE, et al. B56 δ -related protein phosphatase 2A dysfunction identified in patients with intellectual disability[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3051-3062.
- [37] Guan YH, Zhou LC, Zhang Y, et al. Effects of PP2A/Nrf2 on experimental diabetes mellitus-related cardiomyopathy by regulation of autophagy and apoptosis through ROS dependent pathway[J]. *Cell Signal*, 2019, 62: 109339.
- [38] Højlund K, Poulsen M, Staehr P, et al. Effect of insulin on protein phosphatase 2A expression in muscle in type 2 diabetes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(12): 918-923.
- [39] Jun HS, Hwang K, Kim Y, et al. High-fat diet alters PP2A, TC10, and CIP, expression in visceral adipose tissue of rats[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(6): 1226-1231.
- [40] Feaver RE, Gelfand BD, Wang C, et al. Atheroprone hemodynamics regulate fibronectin deposition to create positive feedback that sustains endothelial inflammation[J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1703-1711.
- [41] Gelfand BD, Meller J, Pryor AW, et al. Hemodynamic activation of β -catenin and T-cell-specific transcription factor signaling in vascular endothelium regulates fibronectin expression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(7): 1625-1633.
- [42] Yun S, Hu R, Schwaemmle ME, et al. Integrin $\alpha 5\beta 1$ regulates PP2A complex assembly through PDE4D in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4863-4874.
- [43] Zhang QJ, Holland WL, Wilson L, et al. Ceramide mediates vascular dysfunction in diet-induced obesity by PP2A-mediated dephosphorylation of the eNOS-Akt complex[J]. *Diabetes*, 2012, 61(7): 1848-1859.
- [44] García C, Aranda J, Arnold E, et al. Vasoinhibins prevent retinal vasopermeability associated with diabetic retinopathy in rats via protein phosphatase 2A-dependent eNOS inactivation[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2291-2300.
- [45] Hatting M, Rines AK, Luo C, et al. Adipose tissue CLK2 promotes energy expenditure during high-fat diet intermittent fasting[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 428-437.

[收稿日期] 2019-09-19

[本文编辑] 邢宇洋