

Received: 2004.11.10
Accepted: 2005.04.15
Published: 2005.05.16

Rola białkowej fosfatazy tyrozynowej 1B (PTP-1B) w rozwoju insulinooporności

The role of protein tyrosine phosphatase (PTP-1B) in insulin resistance

Andrzej Boduła, Michał Wdowczyk, Rajmund Adamiec

Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Zjawisko insulinooporności od dawna jest uznawane za czynnik patogenetyczny wielu chorób, takich jak upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, otyłość, dyslipidemie. Stale notuje się wzrost zachorowań, a ich powikłania, szczególnie choroby układu sercowo-naczyniowego, ciągle stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Odkrycie białkowej fosfatazy tyrozynowej (PTP-1B), która przez defosforylację reszt tyrozynowych deaktywuje białka kaskady pobudzenia receptora insulinowego wygaszając działanie insuliny, wydaje się poważnym krokiem ku wyjaśnieniu mechanizmów insulinooporności. W fundamentalnej pracy Elchebly'ego (1999) wykazano wybitny wzrost insulinooporności u myszy z nokautem względem genu PTP-1B. Opublikowano wiele wyników badań, również przeprowadzonych na ludziach, które potwierdzają hipotezę o związku między nadekspresją PTP-1B a insulinoopornością. Pomimo iż w wielu innych pracach nie znaleziono takiej korelacji, lub ich rezultaty były wręcz sprzeczne z postawioną tezą, powszechnie uznaje się białkowe fosfatazy tyrozynowe za potencjalny cel terapii przełamującej insulinooporność, a więc mogącej mieć zastosowanie w leczeniu wszystkich związanych z nią chorób. W pracy omówiono pokrótce strukturę i mechanizm działania PTP-1B, wyniki doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach i ludziach oraz podstawowe informacje o inhibitorach PTP jako potencjalnych lekach.

Słowa kluczowe:

insulinooporność • PTP-1B • białkowa fosfataza tyrozynowa

Summary

Insulin resistance plays an important role in the development of such abnormalities as impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, obesity, and hyperlipidemia. The rates of these diseases are increasing and their cardiovascular complications are among the most common causes of death worldwide. The discovery of protein tyrosine phosphatase (PTP-1B) seems to be a milestone in the investigation of insulin signaling transmission. PTP-1B is considered a negative regulator of insulin signaling, mainly through insulin receptor dephosphorylation. In animal model studies (Elchebly et al.) there was a significant increase in insulin sensitivity of PTP-1B knock-out mice. There is also evidence that higher expression of the PTP-1B gene causes insulin resistance in humans. PTP-1B inhibitors could thus be promising drugs for insulin resistance therapy. The object of this review is to present current evidence of PTP-1B's role in the pathophysiology of insulin resistance abnormalities and the potential treatment of these disorders.

Key words:

insulinresistance • PTP-1B • protein tyrosine phosphatase

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7432.pdf**Word count:** 2043**Tables:** –**Figures:** 2**References:** 42**Adres autorów:** Klinika Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM, ul. Poniatowskiego 2, 50-326 Wrocław;
e-mail: bodula@mp.pl; michal@wdowczyk.com

Insulinooporność, czyli osłabiona zdolność do reakcji tkanek na insulinę, jest głównym czynnikiem patogenetycznym wielu chorób, które z powodu rozpowszechnienia są uznawane za choroby cywilizacyjne. Należą do nich m.in. otyłość, dyslipidemie, upośledzona tolerancja glukozy i cukrzyca typu 2. Zaburzenia te często występują łącznie dając obraz zespołu metabolicznego [16,12,26]. Skutkują ciężkimi następstwami, wśród których choroby układu krążenia i ich powikłania (głównie udar mózgu, zawał mięśnia sercowego) są ciągle jedną z głównych przyczyn umieralności na świecie (dane WHO). W związku z powyższym od lat są prowadzone intensywne prace nad poznaniem mechanizmu działania insuliny na poziomie tkankowym i komórkowym oraz nad czynnikami zakłócającymi prawidłowe działanie insuliny. Odkrycie białek hamujących pobudzenie szlaku insulinowego rzuca nowe światło na problem insulinooporności i daje nadzieję na opracowanie metod leczniczych, które przez zwiększenie reaktywności komórek na insulinę ogranicząby następstwa schorzeń, będących wynikiem insulinooporności [29]. Do czynników osłabiających tkankowe działanie insuliny zaliczamy dużą rodzinę białkowych fosfataz tyrozynowych (protein tyrosine phosphatases – PTP) z ich najważniejszym przedstawicielem białkową fosfatazą tyrozynową 1B (PTP-1B) [33,24].

STRUKTURA BIAŁKOWEJ FOSFATAZY TYROZYNOWEJ 1B

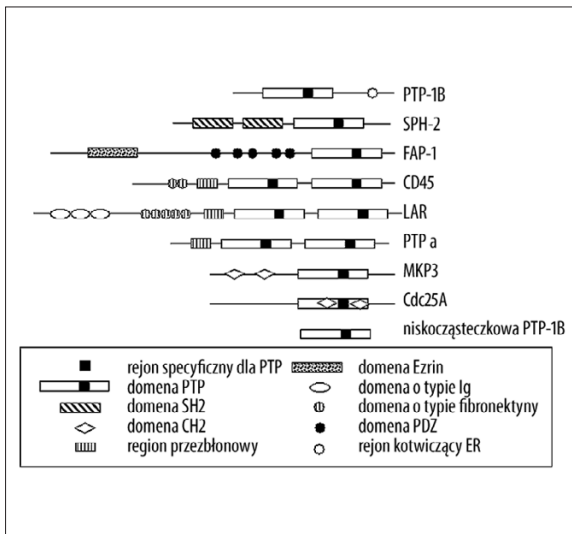
Białkowe fosfatazy tyrozynowe (PTP) stanowią liczną, heterogenną grupę enzymów (ryc. 1), są umiejscowione w różnych częściach komórki. Ich działanie jest przeciwstawne do działania białkowych kinaz tyrozynowych. Enzymy te odłączają reszty fosforanowe od reszt tyrozynowych innych białek enzymatycznych, powodując w ten sposób ich deaktywację. Unieczynnienie enzymów wchodzących w skład kaskady prowadzi do zahamowania przepływu informacji z receptora insulinowego (IR). Zidentyfikowano ponad 500 genów kodujących PTP [38]. Mimo swojej różnorodności ich rdzeń tworzący domenę katalityczną (około 250 aminokwasów), jest niemal identyczny u wszystkich przedstawicieli tej szerokiej rodziny [11].

Fosfatazy tyrozynowe można podzielić na przezbłonowe i nieprzezbłonowe, czyli cytoplazmatyczne [11]. Jedną z najpowszechniejszych i najlepiej poznanych jest fosfataza 1B (PTP-1B). Jest pierwszą PTP zidentyfikowaną w komórkach ssaków i uzyskaną w czystej postaci [37,14]. Gen PTP-1B jest umiejscowiony na ramieniu długim 20 chromosomu w rejonie q13.1 – q13.2 [23]. PTP-1B jest fosfatazą cytoplazmatyczną, występującą zazwyczaj na retikulum endoplazmatycznym (RE), w którym jest zakotwiczona przez bogaty w prolinę koniec C [37]. Pod wpływem uaktywnionego IR fosforylacji, a więc i aktywacji, ulega również PTP-1B [15], przyłączając reszty fosforanowe do tyrozyny w miej-

scach 66, 152 i 153 [11]. Aktywny PTP-1B wiąże się bezpośrednio z IR i defosforyluje jego reszty tyrozynowe (głównie w pozycji 1150 i 1151), prowadząc do jego inaktywacji [35]. Proces ten zachodzi w pęcherzykach endosomalnych tworzonych w przebiegu internalizacji z błony komórkowej zawierającej aktywne IR, które migrując w głąb cytoplazmy wchodzi w kontakt z PTP umiejscowionym na RE [34]. Po defosforylacji możliwy jest powrót receptorów insulinowych do błony komórkowej na zasadzie swobodnego recyklingu [8]. Badania wykazały, że defosforylacja IR przez PTP odbywa się nie tylko w pęcherzykach endosomalnych, lecz może być procesem zachodzącym również niezależnie od internalizacji [36]. Także substraty IR (np. IRS-1) są deaktywowane przez defosforylację przeprowadzoną przez PTP-1B [18]. Defosforylacja receptora insulinowego i jego substratów prowadzi do zahamowania kaskadowego szlaku pobudzonego przez aktywację IR, a więc do wytłumienia działań metabolicznych insuliny. Nadmierna aktywność białkowych fosfataz tyrozyny może być jedną z przyczyn insulinooporności postreceptorowej [10,42]. Zatem zablokowanie ich aktywności mogłoby prowadzić do potencjalizacji działania insuliny u chorych dotkniętych schorzeniami wynikającymi z insulinooporności (ryc. 2) [29].

BADANIA EKSPERYMENTALNE BIAŁKOWEJ FOSFATAZY TYROZYNOWEJ 1B

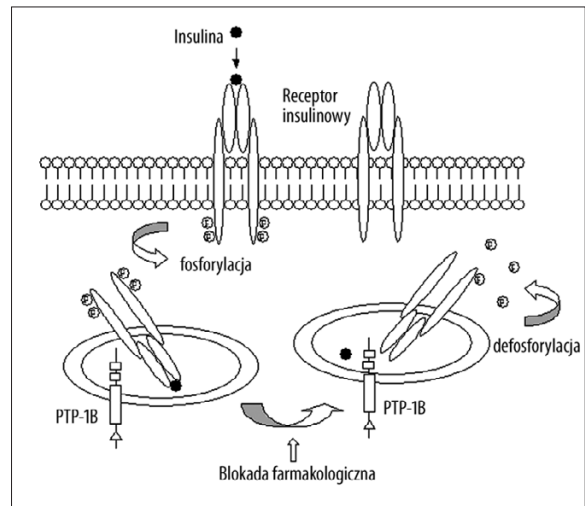
Powyższą tezę wydają się potwierdzać doświadczenia na zwierzętach. Elchebly z zespołem [17] wykazali, że myszy ze zmutowanym genem PTP-1B wykazują zwiększoną wrażliwość na działanie insuliny, co wiązało się z wyraźniej lepszą kontrolą glikemii po iniekcji bolusu glukozy. Myszy z nokautem genu PTP-1B, oprócz prawidłowego wskaźnika insulinooporności, nie zwiększały swojej masy ciała, mimo diety bogatej w tłuszcz, a w ich surowicy nie stwierdzono wzrostu stężenia trójglicerydów. Badane zwierzęta wykazywały identyczny fenotyp w porównaniu z myszami grupy kontrolnej, nie skróciła się ich długość życia, nie zaobserwowano również zwiększonej skłonności do powstawania zmian rozrostowych. Insulinę cechuje wybitne działanie anaboliczne, dziwić więc może brak otyłości u myszy z zahamowaną supresją działania tego hormonu. Autorzy wysunęli hipotezę o tkankowo zróżnicowanej insulinooporności u zmutowanych myszy, tzn. o wzroście wrażliwości na insulinę w mięśniach szkieletowych i w wątrobie tych zwierząt przy braku takiego efektu w tkance tłuszczowej. Do podobnych wniosków doszli również Klaman i wsp. [20], którzy wykazali wzrost wychwyty glukozy przez mięśnie szkieletowe przy braku zmian w wychwycie przez tkankę tłuszczową. Ponadto ustalono przyspieszoną podstawową przemianę materii i wzrost wydatku energetycznego u tych zwierząt. Postuluje się również korzystniejszą odpowiedź na insu-



Ryc. 1. Schemat struktury rodziny enzymów PTP. Według [42]

linę komórek nerwowych mózgu [19]. Z kolei Ahmad [5] zanotował wyraźny wzrost PTP w tkance mięśniowej myszy z genetycznie wyindukowaną otyłością i insulinoopornością oraz cukrzycą typu 2.

Nie wszystkie jednak badania potwierdzają powyższe obserwacje. Meyerowitch [28] badał myszy z nokautem genu *ob* kodującego leptynę – hormon wydzielany przez komórki tłuszczowe, który działając na podwzgórze hamuje uczucie łaknienia. Myszy *ob-ob* cechują się olbrzymią otyłością. Na podstawie pomiaru defosforylacji receptora insulinowego znakowanego radioaktywnym fosforem, stwierdził zmniejszenie się aktywności PTP w wątrobie tych zwierząt, zamiast spodziewanego wzrostu. Zespół Olichon-Berthe'a [31] u otyłych myszy z wyraźną insulinoopornością wykazał spadek aktywności PTP-1B w mięśniach. Także insulinooporne szczury typu Zucker (z genetycznie uwarunkowaną otyłością i cukrzycą) wykazywały spadek stężenia PTP [39], choć wcześniej cytowany Ahmad [5] stwierdził wzrost PTP w tkance mięśniowej myszy z opornością na insulinę. Równie rozbieżne wyniki otrzymały zespoły badające zwierzęta z cukrzycą typu 2 wywołaną chemicznie (streptozotocyna, alloxan). U szczurów z wyindukowaną cukrzycą wykazano wzrost aktywności frakcji przezłonowej fosfataz z jednoczesnym spadkiem aktywności frakcji zawartej w cytosolu adipocytów. Zmiany te pogłębiały się wraz z czasem trwania choroby a ustępowały pod wpływem leczenia insuliną. Natomiast podczas tego samego badania w komórkach wątroby stwierdzono wzrost aktywności obydwu frakcji fosfataz, które jednak ulegały spontanicznej normalizacji przed upływem 30 dni trwania cukrzycy [7]. Inne wyniki uzyskał zespół Ahmada [4]: zarówno w komórkach wątroby, jak i mięśni szkieletowych zanotował wzrost aktywności cytosolowych fosfataz, które dodatkowo wzrastały po zastosowaniu insuliny. Natomiast frakcja błonowa początkowo spadała, by wzrosnąć po wprowadzeniu leczenia. Zespół Boylana [9] wykazał wzrost aktywności błonowych fosfataz w hepatocytach szczurów z cukrzycą wywołaną alloxanem, jednakże bez wyraźnych zmian w poziomie enzymów cytoplazmatycznych. Wykazane zmiany autorzy tłumaczą różnymi testami laboratoryjnymi używanymi w doświadczeniach, a także tym, że badane



Ryc. 2. Rola PTP-1B w przekazywaniu informacji z receptora insulinowego. Według [38]

zwierzęta nie były identyczne pod względem genetycznym. Sugeruje się również możliwość zafałszowania wyników badań przez zmiany poziomu aktywowanego receptora insulinowego wynikające z insulinooporności, a nie z powodu nasilonej aktywności PTP 1B [19].

BADANIA KLINICZNE BIAŁKOWEJ FOSFATAZY TYROZYNOWEJ 1B

Jak już wspomniano, białkowe fosfatazy tyrozynowe stanowią potencjalny cel terapii w „przełamywaniu” insulinooporności. Nie ustają więc badania obejmujące także organizm ludzki. Podobnie jak w przypadku badań na zwierzętach wyniki prac nad PTP w tkankach ludzkich są niejednoznaczne, a nieraz nawet wykluczające się. Zespół McGuire'a [27] wykazał wzmogoną aktywność PTP w mięśniach szkieletowych pacjentów ze stwierdzoną insulinoopornością, a zatem uzyskał podobny wynik do rezultatów badań na myszach z nokautem genu PTP-1B [17]. Natomiast Kusari [21] stwierdził supresję aktywności PTP w tkance mięśniowej pacjentów z cukrzycą typu 2, a także u osób ze stwierdzoną insulinoopornością bez cukrzycy. U tych osób spadek aktywności przezłonowej PTP sięgał 20% w zestawieniu z wynikami zdrowych ochotników. Analogiczny spadek samej PTP-1B wynosił 38%. Co więcej, u 5 chorych na cukrzycę zaobserwowano, że obniżenie masy ciała było związane nie tylko ze wzrostem zdolności do oczyszczania krwi z glukozy, ale także ze wzrostem aktywności białkowych fosfataz tyrozynowych. Potwierdzeniem odkryć Kusariego wydają się prace Worma [40], który ponadto wykazał wzrost aktywności PTP w tkance mięśniowej po 3-godzinym stanie hiperinsulinemii u zdrowych ochotników, jednak bez typowych zmian obserwowanych w mięśniach chorych na cukrzycę. Ahmad [1] wskazał co prawda na podwyższoną aktywność PTP-1B w mięśniach szkieletowych otyłych osób niechorujących na cukrzycę, ale u uczestniczących w badaniu pacjentów z cukrzycą typu 2 była ona obniżona.

Baczej uwadze poddano także aktywność PTP w tkance tłuszczowej. Ahmad [3,2] w swoich wiodących pracach z tego zakresu zasygnalizował średnio 1,74-krotny wzrost aktywności PTP w podskórnej tkance tłuszczowej otyłych pacjentów w porównaniu ze szczupłymi ochotnikami, która dodatkowo

korelowała ze wskaźnikiem masy ciała [3]. Ponadto stwierdził, że spadek masy ciała wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem insulinooporności, ale także ze spadkiem poziomu fosfatyz tyrozynowych. W jego doświadczeniu redukcji masy ciała o 10% towarzyszył spadek aktywności PTP w tkance tłuszczowej o 18,5%, a pod koniec 4-tygodniowej stabilizacji masy ciała zwiększał się do 22,3%. Podwyższona insulinooporność wyrażała się obniżeniem glikemii na czczo o 26% i była również ściśle związana ze spadkiem poziomu fosfatyz (PTP-1B i LAR) [2]. Wu i wsp. [41] wykazali zróżnicowaną aktywność PTP w tkance tłuszczowej zależną od jej umiejscowienia. Aktywność białkowych fosfatyz tyrozynowych była ponad 2-krotnie wyższa w tkance tłuszczowej trzewnej w porównaniu z tkanką podskórną, natomiast aktywność samej PTP-1B była wyższa w tkance trzewnej o 41%. Nie wykazano istotnych różnic między całkowitą zawartością badanych białek w poszczególnych przedziałach tkanki tłuszczowej (podjednostki beta receptora insulinowego, PTP-1B, LAR). Może to być sygnałem, że PTP stanowi jedną z głównych przyczyn insulinooporności w tkance tłuszczowej trzewnej, która jest uznawana za silniej związaną z ryzykiem wystąpienia powikłań niż tkanka tłuszczowa innych obszarów ciała. Interesująco przedstawiają się wyniki zaplanowanych przez Cheunga i wsp. [13] badań, które obejmowały 3 grupy osób: zdrowe, szczupłe osoby, otyłe osoby niechorujące na cukrzycę, oraz otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Zgodnie z oczekiwaniami stwierdzono podwyższony poziom PTP-1B w trzewnej tkance tłuszczowej zarówno u otyłych pacjentów z grupy kontrolnej (3-krotny wzrost), jak i u otyłych chorych na cukrzycę (wzrost 5,5-krotny). Paradoksalnie jednak aktywność PTP-1B, mierzona defosforylacją syntetycznego peptydu oraz receptora insulinowego, znakowanego radioaktywnym fosforem, po przeliczeniu na jednostkę PTP-1B, była u tych osób wyraźnie mniejsza (odpowiednio o 71 i 88%). Stężenie badanego białka było wprost proporcjonalne do BMI, ale jego aktywność pozostawała w korelacji ujemnej z BMI. Autorzy zauważyli, że insulinooporność u otyłych osób oraz u chorych na cukrzycę była związana z podwyższonym poziomem PTP-1B o upośledzonej funkcji. Na tej podstawie wysunęli wniosek, że funkcjonalna niewydolność PTP-1B jest w większym stopniu odpowiedzialna za wytworzenie się insulinooporności niż sam wzrost jej stężenia w tkance tłuszczowej. Sugerują, że powyższa sytuacja może być spowodowana zaburzeniem recyklingu receptorów insulinowych, czyli powrotu pęcherzyków endosomalnych zawierających IR z macierzy komórkowej na powierzchnię błony komórkowej.

IMPLIKACJE KLINICZNE BLOKADY AKTYWNOŚCI BIAŁKOWEJ FOSFATYZ TYROZYNOWEJ 1B

Opierając się na przesłankach, że osłabienie aktywności PTP-1B może zmniejszać insulinooporność, podjęto pró-

by opracowania syntetycznych inhibitorów fosfatyz, w nadziei ich wykorzystania w przełamaniu insulinooporności u chorych dotkniętych otyłością i/lub cukrzycą typu 2. Zastosowanie takich preparatów powinno wyzwoleć zauważalne klinicznie efekty terapii, takie jak wzrost zdolności organizmu do spalania glukozy, zmniejszenie skłonności do lipolizy i ketogenezy, a przede wszystkim powinno doprowadzić do istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań związanych z insulinoopornością. Za kandydatów na takie leki uważa się związki wanadu [32]. Dokładne badania wykazały jednak, że są one niewybiórcze, to znaczy hamują aktywność nie tylko PTP-1B, lecz również inne białkowe fosfatazy tyrozyny. Wiele zastrzeżeń budzi także bezpieczeństwo terapii [19]. Trwają próby z użyciem analogów substratów PTP o strukturze tak dobranej, aby blokowały centrum katalityczne białka. Podjęto próbę zastąpienia hydrolizowanego przez fosfatazy wiązania fosfotyrozyny O-P przez połączenia nierozszczepialne: O-S, O-P-S, C-P, O-C [19]. Analogi substratów fosfatyz można też stworzyć przez zmianę sekwencji aminokwasów znajdujących się w pobliżu fosfotyrozyny. W ten sposób uzyskano kilka wybiórczych inhibitorów, których jednak główną wadą jest to, że są peptydami, co w zasadzie uniemożliwia zastosowanie całej tej grupy jako ogólnie dostępnych leków [38]. Trudno jest również wyobrazić sobie program wdrożenia do terapii przeciwciał skierowanych przeciw PTP-1B [6]. Trwają prace nad zaprojektowaniem niepeptydowych inhibitorów fosfatyz. Do tej pory uzyskano kilka substancji o wysokiej wybiórczości, takich jak fosforany związków arylowych, np. fenylu czy naftalenu [22]. Wykazano, że związki zawierające 2 reszty fosforanowe są mocniejszymi inhibitorami, niż te zawierające jedną resztę. Jest to prawdopodobnie spowodowane wiązaniem drugiej reszty przez pewien fragment PTP-1B wiążący fosforany, a niebędący centrum katalitycznym [30]. Dalsze badania trwają, jakkolwiek do tej pory nie udało się zsyntetyzować skutecznego i bezpiecznego leku, chociaż dopuszczone niedawno do terapii tiazolidynodiony – wybór czy agonści receptora PPAR gamma – opracowywane były początkowo jako inhibitory fosfatyz [25].

Wraz z upływem czasu poznajemy coraz więcej faktów związanych z białkowymi fosfatyzami tyrozynowymi, a w szczególności z PTP-1B, aczkolwiek wciąż nie dają one pełnego wyjaśnienia zagadnień związanych z funkcją analizowanych enzymów regulatorowych. Większość prac wskazuje na istotny udział fosfatyz w szlaku aktywacji receptora insulinowego i rozwoju insulinooporności. Konieczne są dalsze badania, które ostatecznie powinny doprowadzić do otrzymania nowego, cennego leku „przełamującego” upośledzoną reaktywność tkanek na działanie insuliny, a tym samym wydatnie zwalniającego rozwój powikłań narządowych wynikających z insulinooporności.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmad F., Azevedo J.L., Cortright R., Dohm G.L., Goldstein B.J.: Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 449–458
- [2] Ahmad F., Considine R.V., Bauer T.L., Ohannesian J.P., Marco C.C., Goldstein B.J.: Improved sensitivity to insulin in obese subjects following weight loss is accompanied by reduced protein-tyrosine phosphatases in adipose tissue. *Metabolism*, 1997; 46: 1140–1145
- [3] Ahmad F., Considine R.V., Goldstein B.J.: Increased abundance of the receptor-type protein-tyrosine phosphatase LAR accounts for the elevated insulin receptor dephosphorylating activity in adipose tissue of obese human subjects. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95: 2806–2812
- [4] Ahmad F., Goldstein B.J.: Alterations in specific protein-tyrosine phosphatases accompany insulin resistance of streptozotocin diabetes. *Am. J. Physiol.*, 1995; 268: E932–E940

- [5] Ahmad F., Goldstein B.J.: Increased abundance of specific skeletal muscle protein-tyrosine phosphatases in a genetic model of insulin-resistant obesity and diabetes mellitus. *Metabolism*, 1995; 44: 1175–1184
- [6] Ahmad F., Li P.M., Meyerovitch J., Goldstein B.J.: Osmotic loading of neutralizing antibodies demonstrates a role for protein-tyrosine phosphatase 1B in negative regulation of the insulin action pathway. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 20503–20508
- [7] Begum N., Sussman K.E., Draznin B.: Differential effects of diabetes on adipocyte and liver phosphotyrosine and phosphoserine phosphatase activities. *Diabetes*, 1991; 40: 1620–1629
- [8] Bevan P.: Insulin signalling. *J. Cell. Sci.*, 2001; 114: 1429–1430
- [9] Boylan J.M., Brautigam D.L., Madden J., Raven T., Ellis L., Gruppuso P.A.: Differential regulation of multiple hepatic protein tyrosine phosphatases in alloxan diabetic rats. *J. Clin. Invest.*, 1992; 90: 174–179
- [10] Byon J.C., Kusari A.B., Kusari J.: Protein-tyrosine phosphatase-1B acts as a negative regulator of insulin signal transduction. *Mol. Cell. Biochem.*, 1998; 182: 101–108
- [11] Cheng A., Dubé N., Gu F., Tremblay M.L.: Coordinated action of protein tyrosine phosphatases in insulin signal transduction. *Eur. J. Biochem.*, 2002; 269: 1050–1059
- [12] Cheng T.O.: The metabolic syndrome, formerly called metabolic „syndrome X”. *Am. J. Cardiol.*, 2004; 94: 148–149
- [13] Cheung A., Kusari J., Jansen D., Bandyopadhyay D., Kusari A., Bryer-Ash M.: Marked impairment of protein tyrosine phosphatase 1B activity in adipose tissue of obese subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.*, 1999; 134: 115–123
- [14] Dadke S., Chernoff J.: Protein-tyrosine phosphatase 1B as a potential drug target for obesity. *Curr. Drug. Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, 2003; 3: 299–304
- [15] Dadke S., Kusari A., Kusari J.: Phosphorylation and activation of protein tyrosine phosphatase (PTP) 1B by insulin receptor. *Mol. Cell Biochem.*, 2001; 221: 147–154
- [16] Doelle G.C.: The clinical picture of metabolic syndrome. An update on this complex of conditions and risk factors. *Postgrad. Med.*, 2004; 116: 30–32, 35–38
- [17] Elchebly M., Payette P., Michaliszyn E., Cromlish W., Collins S., Loy A.L., Normandin D., Cheng A., Himms-Hagen J., Chan C.C., Ramachandran C., Gresser M.J., Tremblay M.L., Kennedy B.P.: Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science*, 1999; 283: 1544–1548
- [18] Goldstein, B.J., Bittner-Kowalczyk A., White M.F., Harbeck M.: Tyrosine dephosphorylation and deactivation of insulin receptor substrate-1 by protein-tyrosine phosphatase 1B. Possible facilitation by the formation of a ternary complex with the Grb2 adaptor protein. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 4283–4289
- [19] Kennedy B.P., Ramachandran C.: Protein tyrosine phosphatase-1B in diabetes. *Biochem. Pharmacol.*, 2000; 60: 877–883
- [20] Klamann L.D., Boss O., Peroni O.D., Kim J.K., Martino J.L., Zabolotny J.M., Moghal N., Lubkin M., Kim Y.B., Sharpe A.H., Stricker-Krongrad A., Shulman G.I., Neel B.G., Kahn B.B.: Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol. Cell Biol.*, 2000; 20: 5479–5489
- [21] Kusari J., Kenner K.A., Suh K.I., Hill D.E., Henry R.R.: Skeletal muscle protein tyrosine phosphatase activity and tyrosine phosphatase 1B protein content are associated with insulin action and resistance. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93: 1156–1162
- [22] Lau C.K., Bayly C.I., Gauthier J.Y., Li C.S., Therien M., Asante-Appiah E., Cromlish W., Boie Y., Forghani F., Desmarais S., Wang Q., Skorey K., Waddleton D., Payette P., Ramachandran C., Kennedy B.P., Scapin G.: Structure based design of a series of potent and selective non peptidic PTP-1B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004; 14: 1043–1048
- [23] Lembertas A.V., Perusse L., Chagnon Y.C., Fislis J.S., Warden C.H., Purcell-Huynh D.A., Dionne F.T., Gagnon J., Nadeau A., Lusia A.J., Bouchard C.: Identification of an obesity quantitative trait locus on mouse chromosome 2 and evidence of linkage to body fat and insulin on the human homologous region 20q. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 1240–1247
- [24] Li L., Dixon J.E.: Form, function, and regulation of protein tyrosine phosphatases and their involvement in human diseases. *Semin. Immunol.*, 2000; 12: 75–84
- [25] Malamas M.S., Sredy J., Gunawan I., Mihan B., Sawicki D.R., Seestaller L., Sullivan D., Flam B.R.: New azolidinediones as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B with antihyperglycemic properties. *J. Med. Chem.*, 2000; 43: 995–1010
- [26] Malik S., Wong N.D., Franklin S.S., Kamath T.V., L'Italien G.J., Pio J.R., Williams G.R.: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, 2004; 110: 1245–1250
- [27] McGuire M.C., Fields R.M., Nyomba B.L., Raz I., Bogardus C., Tonks N.K., Sommercorn J.: Abnormal regulation of protein tyrosine phosphatase activities in skeletal muscle of insulin-resistant humans. *Diabetes*, 1991; 40: 939–942
- [28] Meyerovitch J., Rothenberg P., Shechter Y., Bonner-Weir S., Kahn C.R.: Vanadate normalizes hyperglycemia in two mouse models of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 1991; 87: 1286–1294
- [29] Moller D.E.: New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*, 2001; 13: 821–827
- [30] Ockey D.A., Gadek T.R.: Discovery of novel PTP1b inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004; 14: 389–391
- [31] Olichon-Berthe C., Hauguel-De Mouzon S., Peraldi P., Van Obberghen E., Le Marchand-Brustel Y.: Insulin receptor dephosphorylation by phosphotyrosine phosphatases obtained from insulin-resistant obese mice. *Diabetologia*, 1994; 37: 56–60
- [32] Peters K.G., Davis M.G., Howard B.W., Pokross M., Rastogi V., Diven C., Greis K.D., Eby-Wilkins E., Maier M., Evdokimov A., Soper S., Genbauffe F.: Mechanism of insulin sensitization by BMOV (bis maltoato oxo vanadium); unliganded vanadium (VO₄) as the active component. *J. Inorg. Biochem.*, 2003; 96: 321–330
- [33] Ragolia L., Begum N.: Protein phosphatase-1 and insulin action. *Mol. Cell Biochem.*, 1998; 182: 49–58
- [34] Romsicki Y., Reece M., Gauthier J.Y., Asante-Appiah E., Kennedy B.P.: Protein tyrosine phosphatase-1B dephosphorylation of the insulin receptor occurs in a perinuclear endosome compartment in human embryonic kidney 293 cells. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 12868–12875
- [35] Salmeen A., Andersen J.N., Myers M.P., Tonks N.K., Barford D.: Molecular basis for the dephosphorylation of the activation segment of the insulin receptor by protein tyrosine phosphatase 1B. *Mol. Cell.*, 2000; 6: 1401–1412
- [36] Shi K., Egawa K., Maegawa H., Nakamura T., Ugi S., Nishio Y., Kashiwagi A.: Protein-tyrosine phosphatase 1B associates with insulin receptor and negatively regulates insulin signaling without receptor internalization. *J. Biochem. (Tokyo)*, 2004; 136: 89–96
- [37] Tonks N. K.: PTP1B: From the sidelines to the front lines! *FEBS Letters*, 2003; 546: 140–148
- [38] Ukkola O., Santaniemi M.: Protein tyrosine phosphatase 1B: a new target for the treatment of obesity and associated co-morbidities. *J. Intern. Med.*, 2002; 251: 467–475
- [39] Worm D., Handberg A., Hoppe E., Vinten J., Beck-Nielsen H.: Decreased skeletal muscle phosphotyrosine phosphatase (PTPase) activity towards insulin receptors in insulin-resistant Zucker rats measured by delayed Europium fluorescence. *Diabetologia*, 1996; 39: 142–148
- [40] Worm D., Vinten J., Staehr P., Henriksen J.E., Handberg A., Beck-Nielsen H.: Altered basal and insulin-stimulated phosphotyrosine phosphatase (PTPase) activity in skeletal muscle from NIDDM patients compared with control subjects. *Diabetologia*, 1996; 39: 1208–1214
- [41] Wu X., Hoffstedt J., Deeb W., Singh R., Sedkova N., Zilbering A., Zhu L., Park P.K., Arner P., Goldstein B.J.: Depot-specific variation in protein-tyrosine phosphatase activities in human omental and subcutaneous adipose tissue: a potential contribution to differential insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 5973–5980
- [42] Zhang Z.Y.: Protein tyrosine phosphatases: prospects for therapeutics. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2001; 5: 416–423