

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**

<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7432.pdf">http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7432.pdf</a>
<b>Word count:</b>	2043
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	2
<b>References:</b>	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].

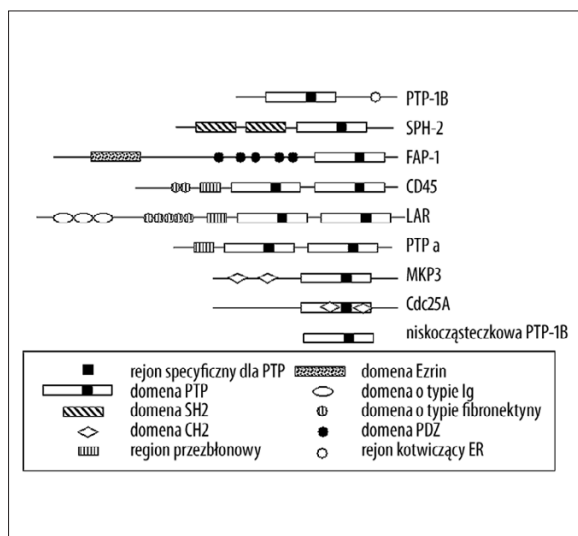
Fosfatazy tyrozynowe można podzielić na przezbłonowe i nieprzezbłonowe, czyli cytoplazmatyczne [11]. Jedną z najpowszechniejszych i najlepiej poznanych jest fosfataza 1B (PTP-1B). Jest pierwszą PTP zidentyfikowaną w komórkach ssaków i uzyskaną w czystej postaci [37,14]. Gen PTP-1B jest umiejscowiony 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-

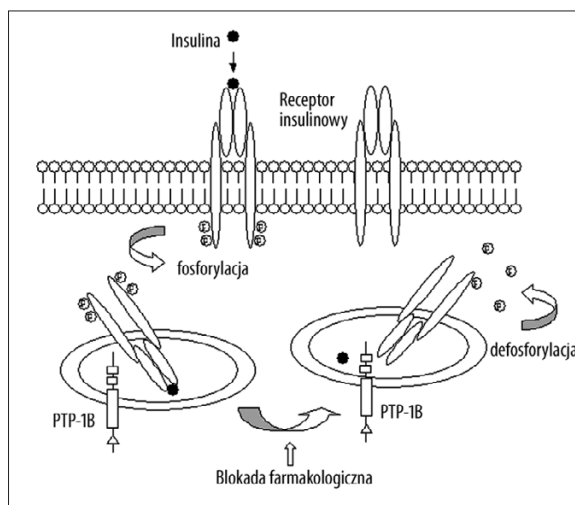




Ryc. 1. Schemat struktury rodziny enzymów PTP. Według [42]

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 dodatnio

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 wywolnić 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] Klamon 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., Lusis 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 (VO<sub>4</sub>) 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