



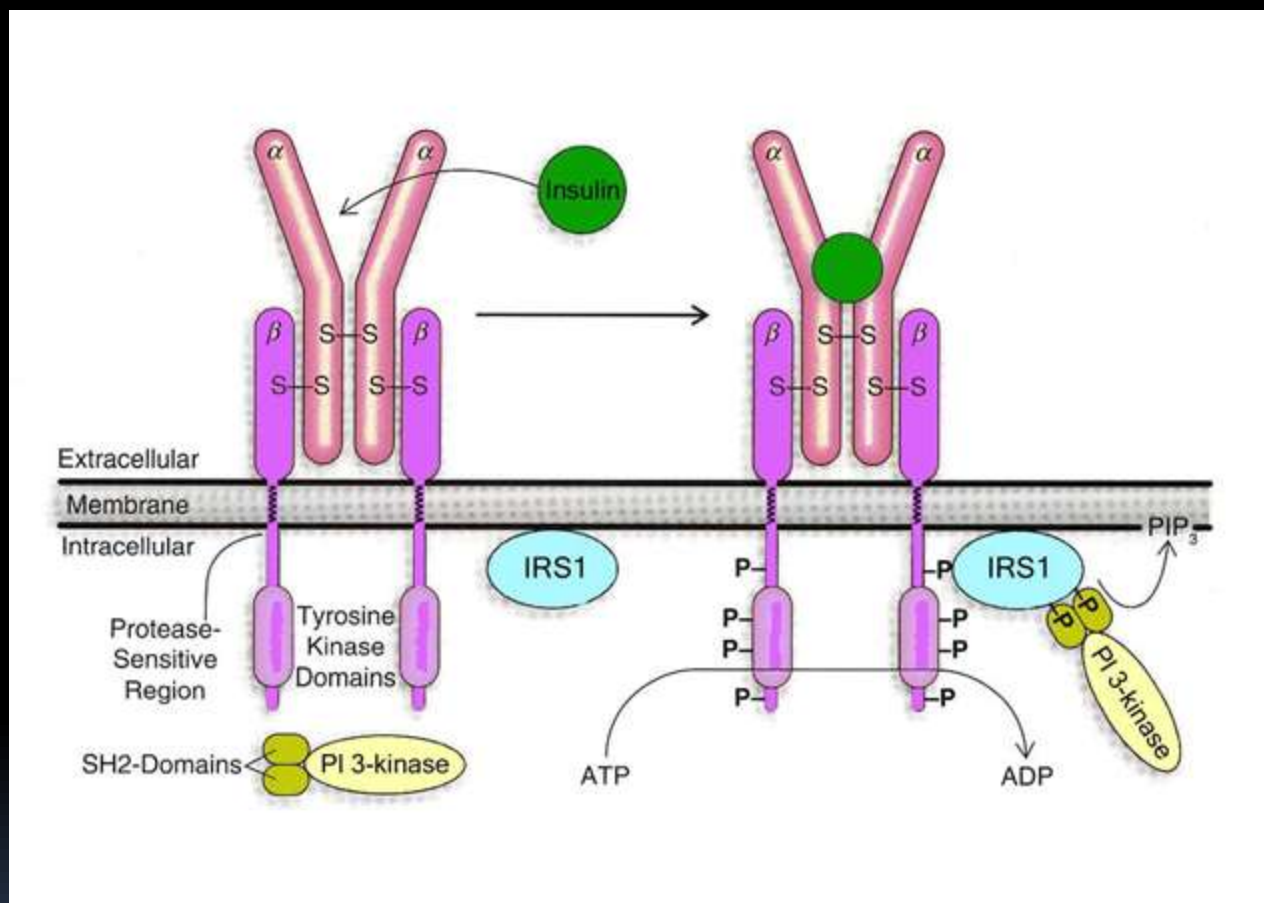
Δράσεις ινσουλίνης

(μετα-υποδοχεική μετάδοση μηνύματος-
δράσεις σε ιστούς -στόχους)



Εύα Ν.Κασσή
Ενδοκρινολόγος
Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας - Βιοχημείας
Ιατρική Σχολή Αθηνών

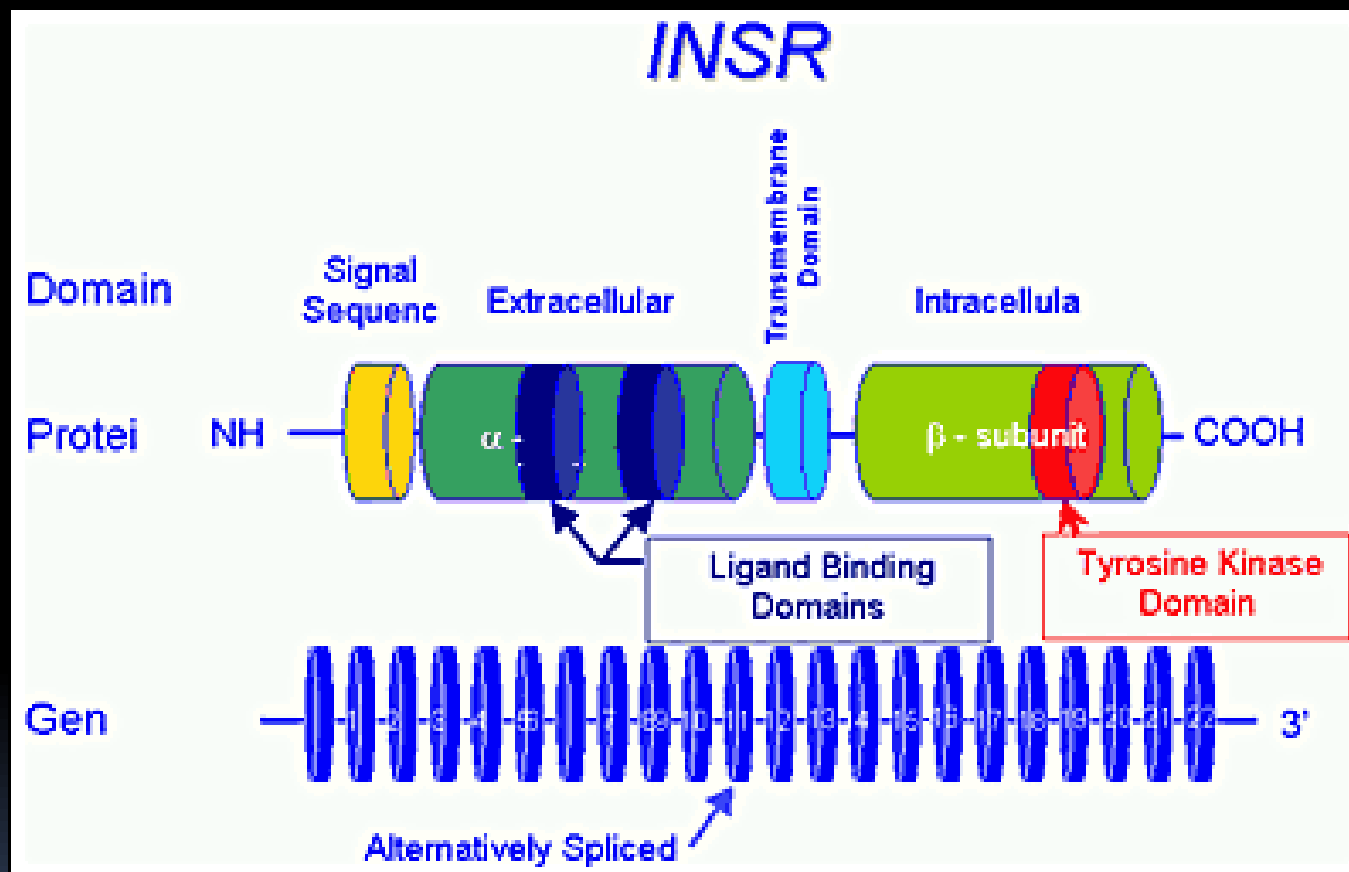
Υποδοχέας ινσουλίνης



Διαμεμβρανικός υποδοχέας

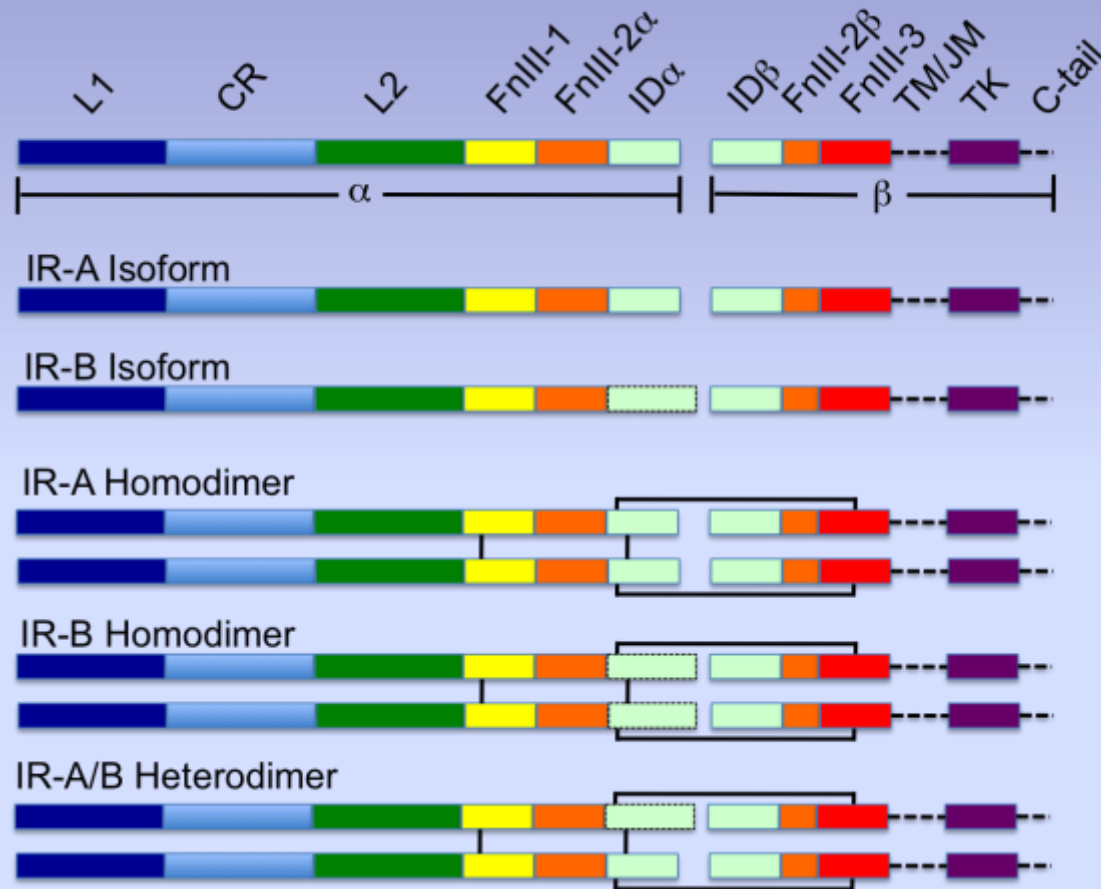
Ανήκει στην οικογένεια των υποδοχών με ενδογενή δραστηριότητα κινάσης της τυροσίνης

Υποδοχέας ινσουλίνης



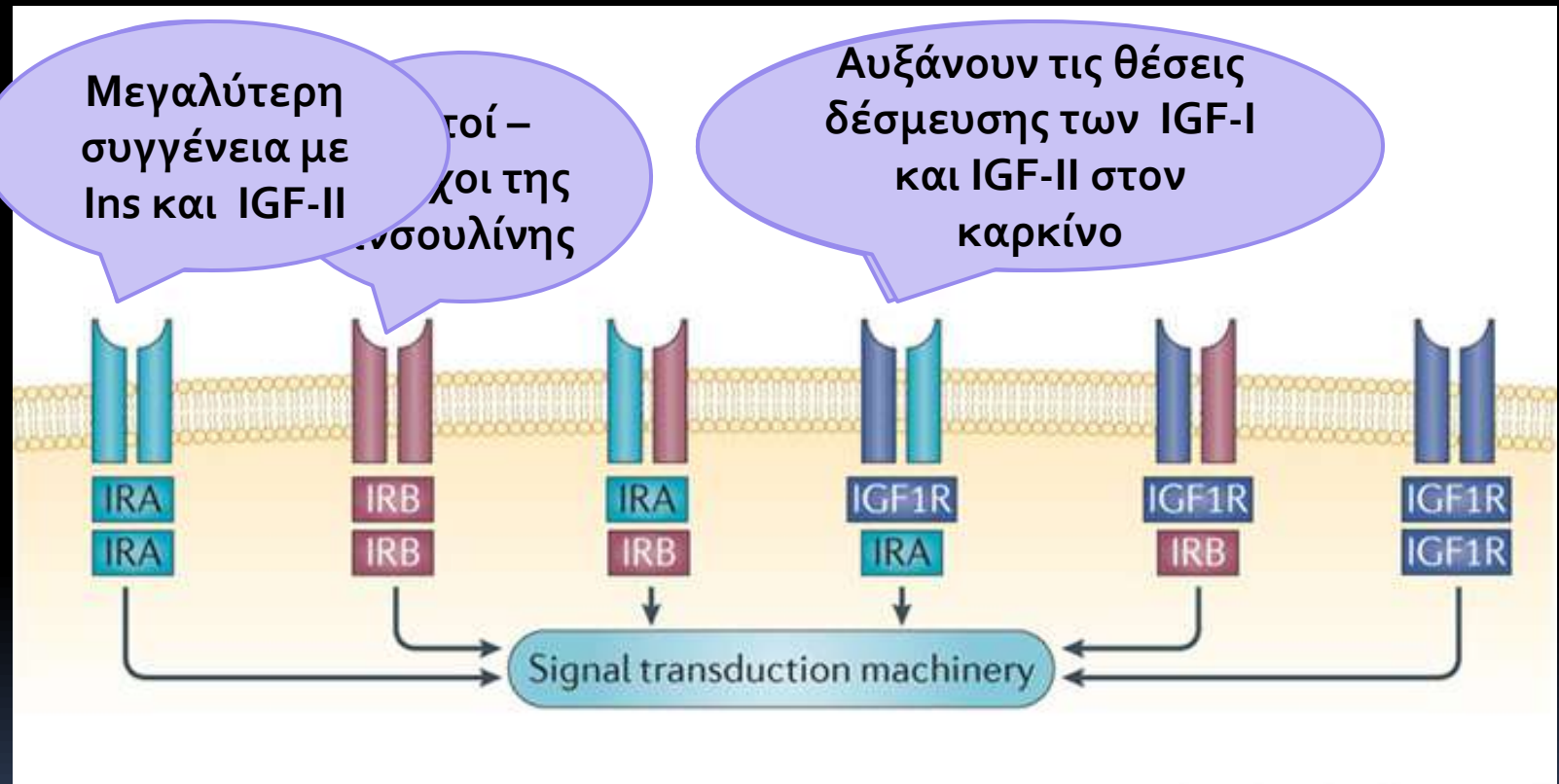
Οι δύο υπομονάδες α και β κωδικοποιούνται από ένα γονίδιο που δίνει γένεση σε ένα πρόδρομο μονήρες πολυπεπτίδιο (προ-υποδοχέας)

Υποδοχέας ινσουλίνης – Ισομορφές



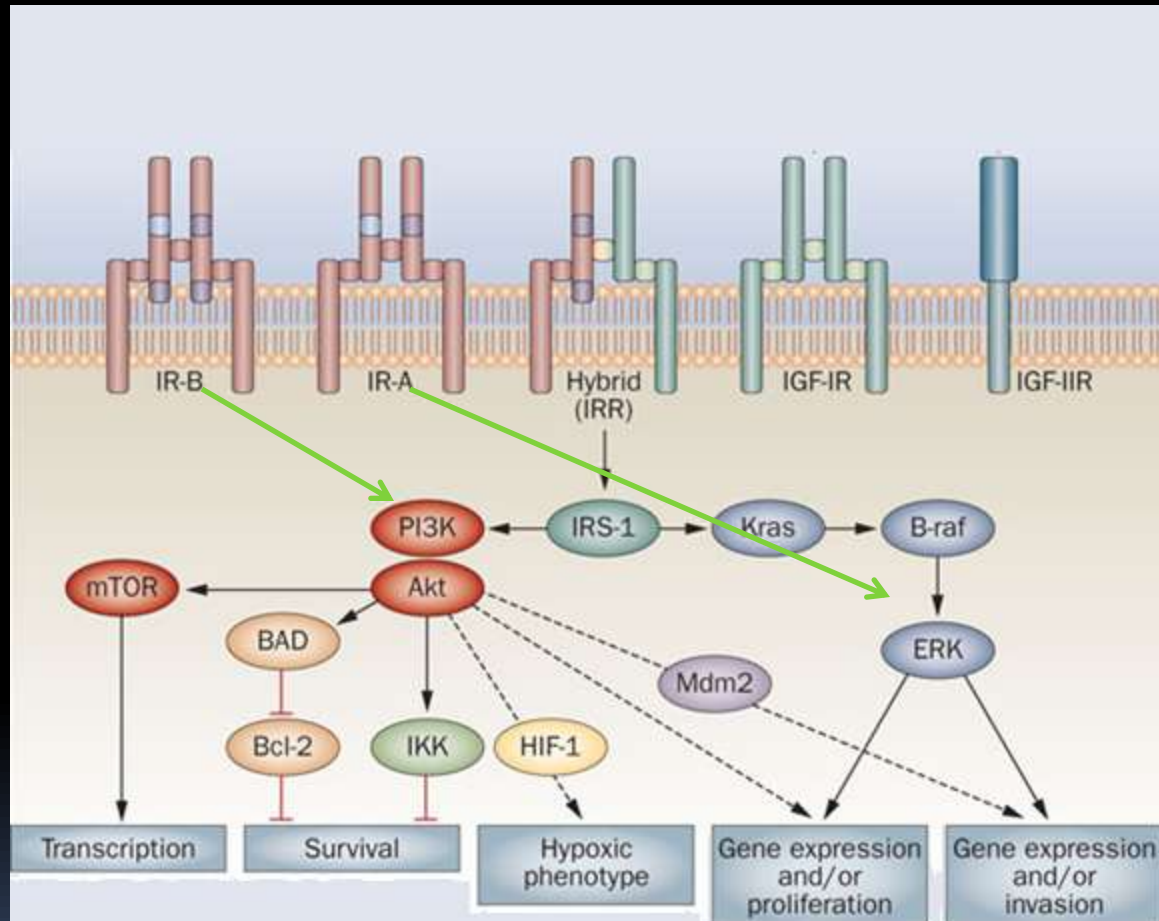
Οι ισομορφές μπορεί να ομοδιμεριστούν, ετεροδιμεριστούν

Υποδοχέας ινσουλίνης



.....ή μπορεί να σχηματίσουν υβριδικό σύμπλεγμα IR-IGF1-R

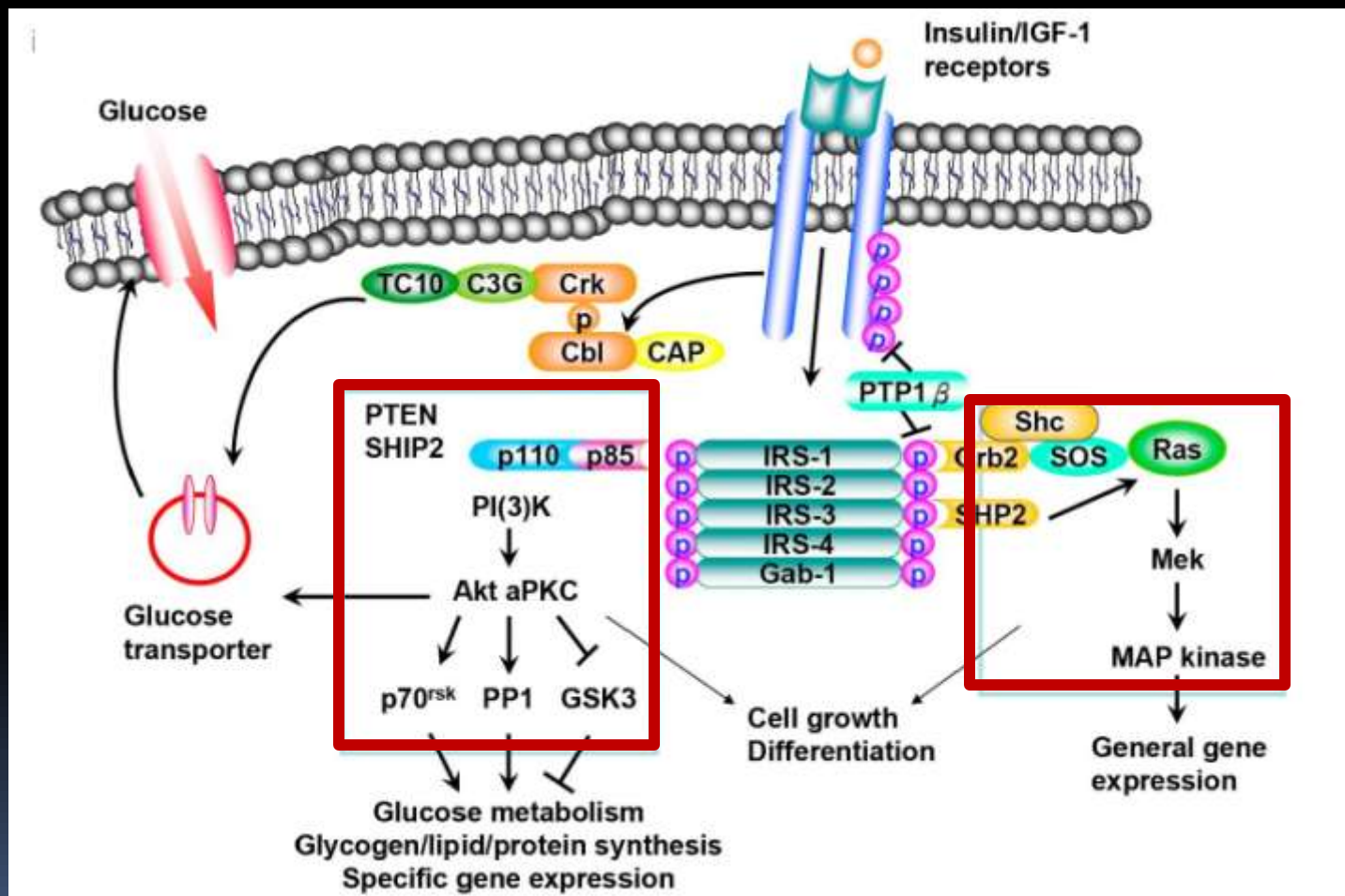
Υποδοχέας ινσουλίνης



Ο IR-A ασκεί περισσότερο τις μιτογόνες δράσεις

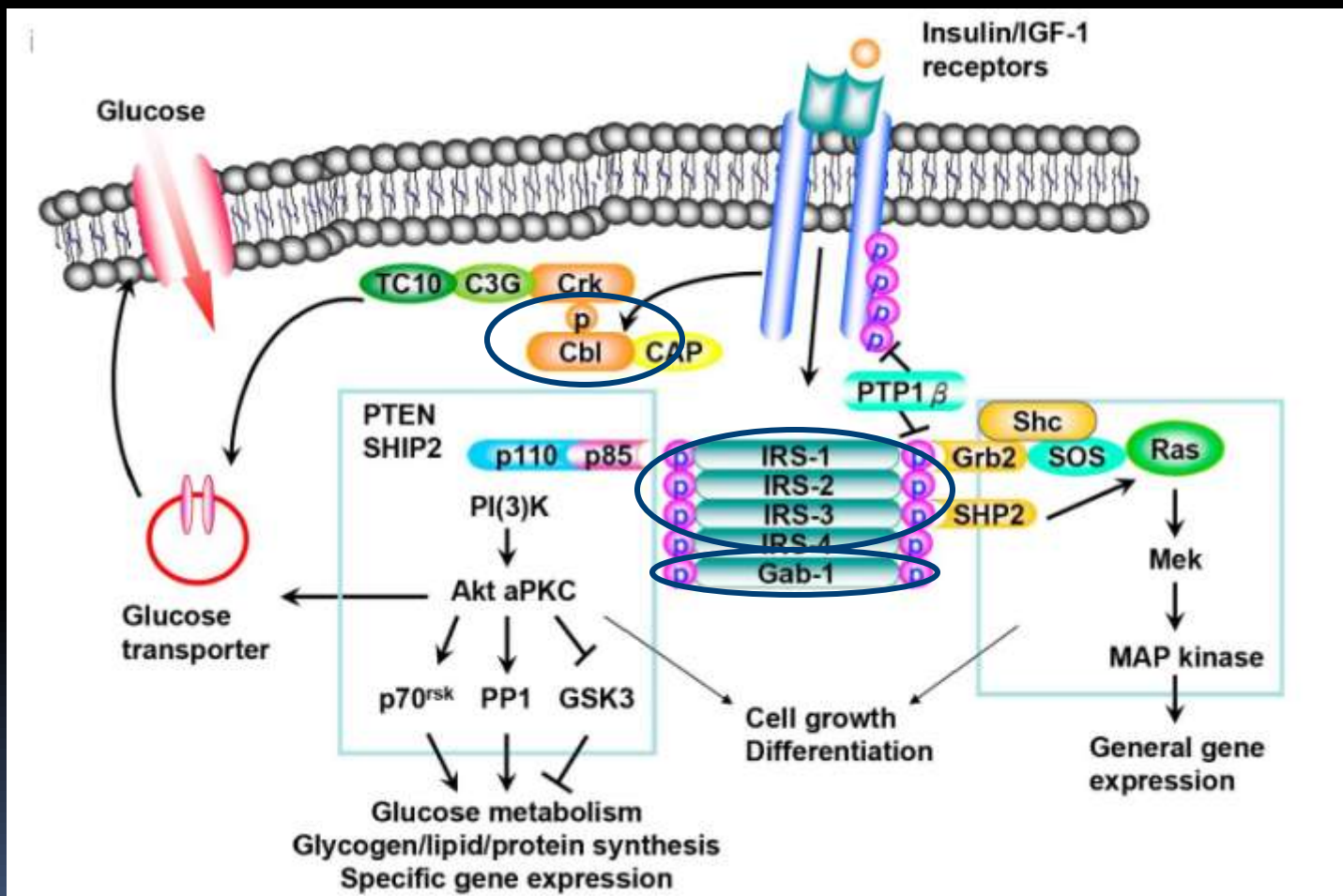
Ο IR-B ασκεί περισσότερο τις μεταβολικές δράσεις

Υποδοχέας ινσουλίνης

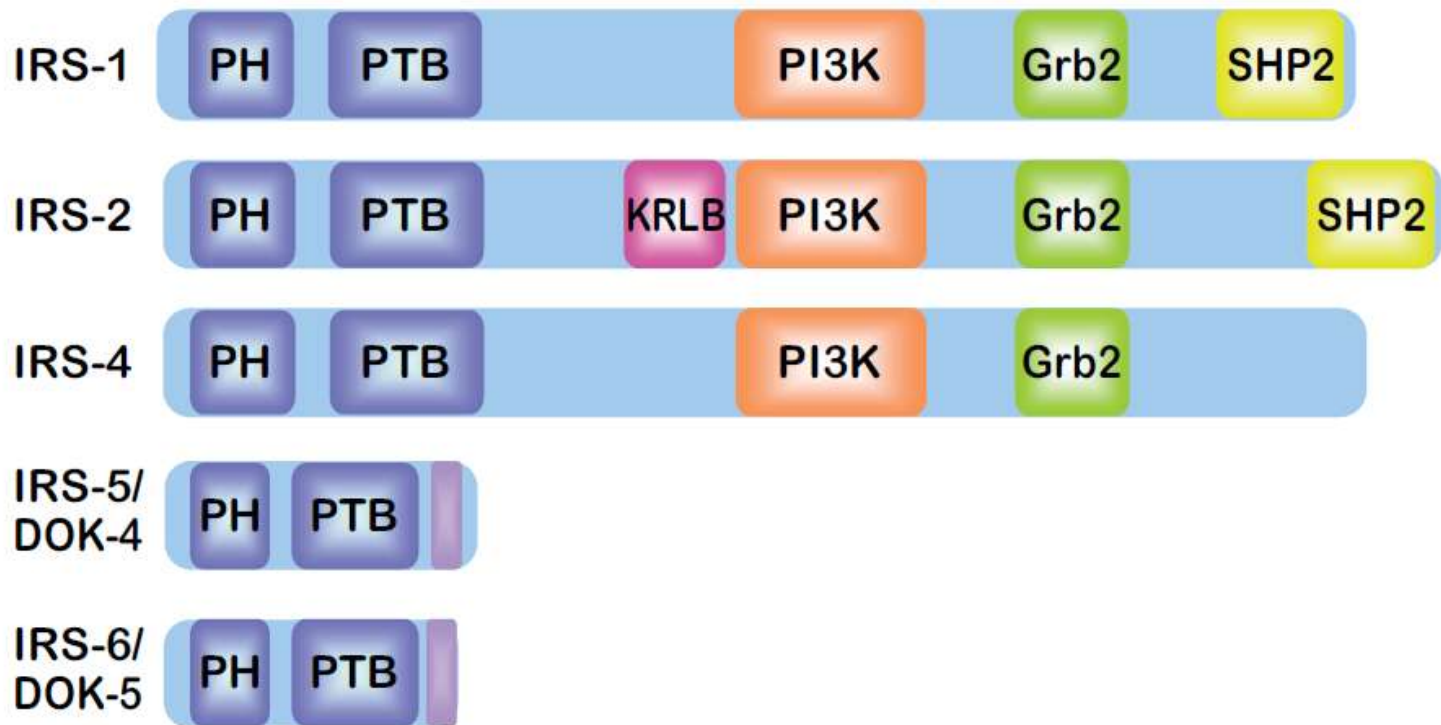


....σκυταλοδρομία φωσφορυλιώσεων

Υποδοχέας ινσουλίνης

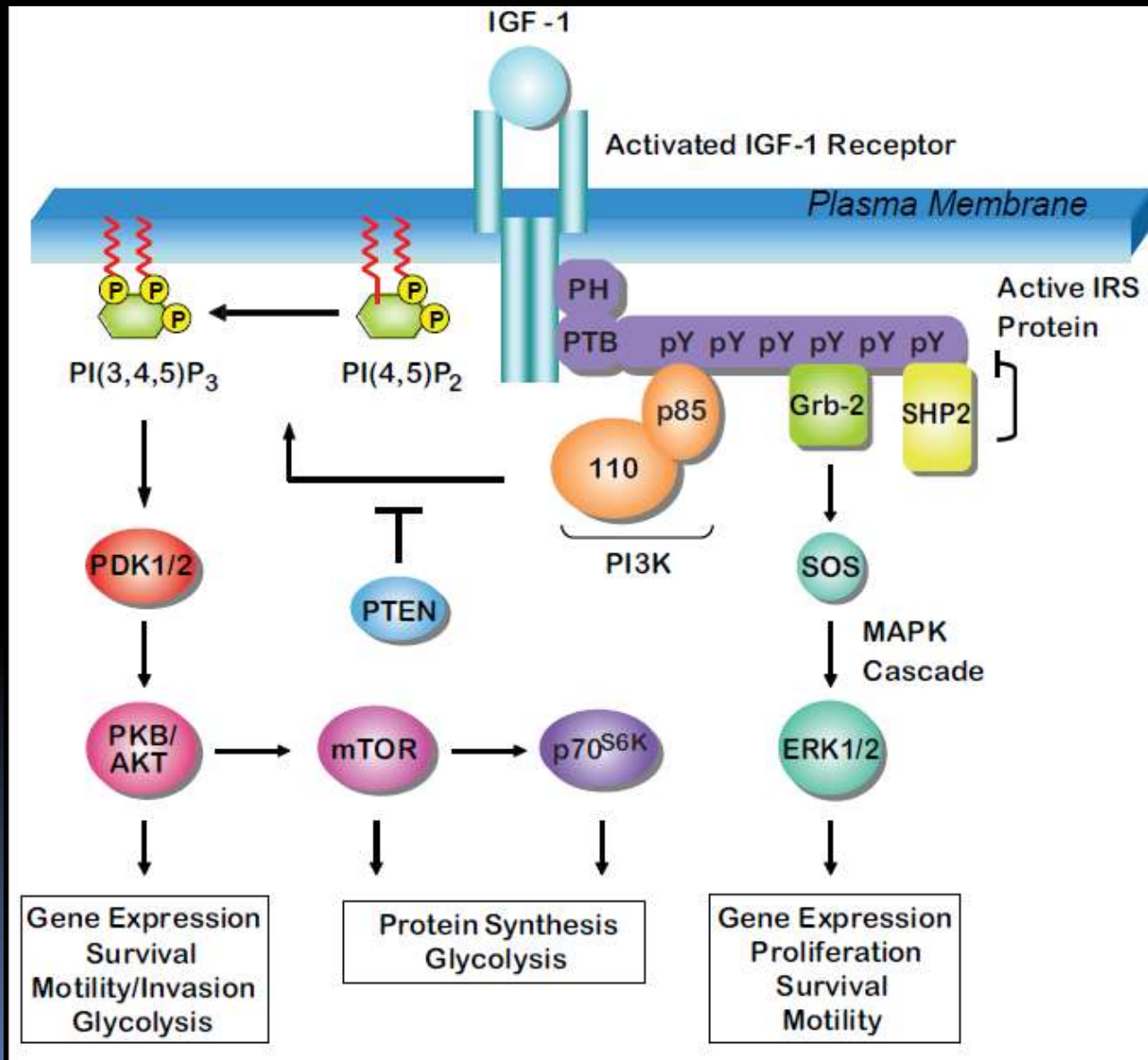


Insulin Receptors Substrates (IRSs)

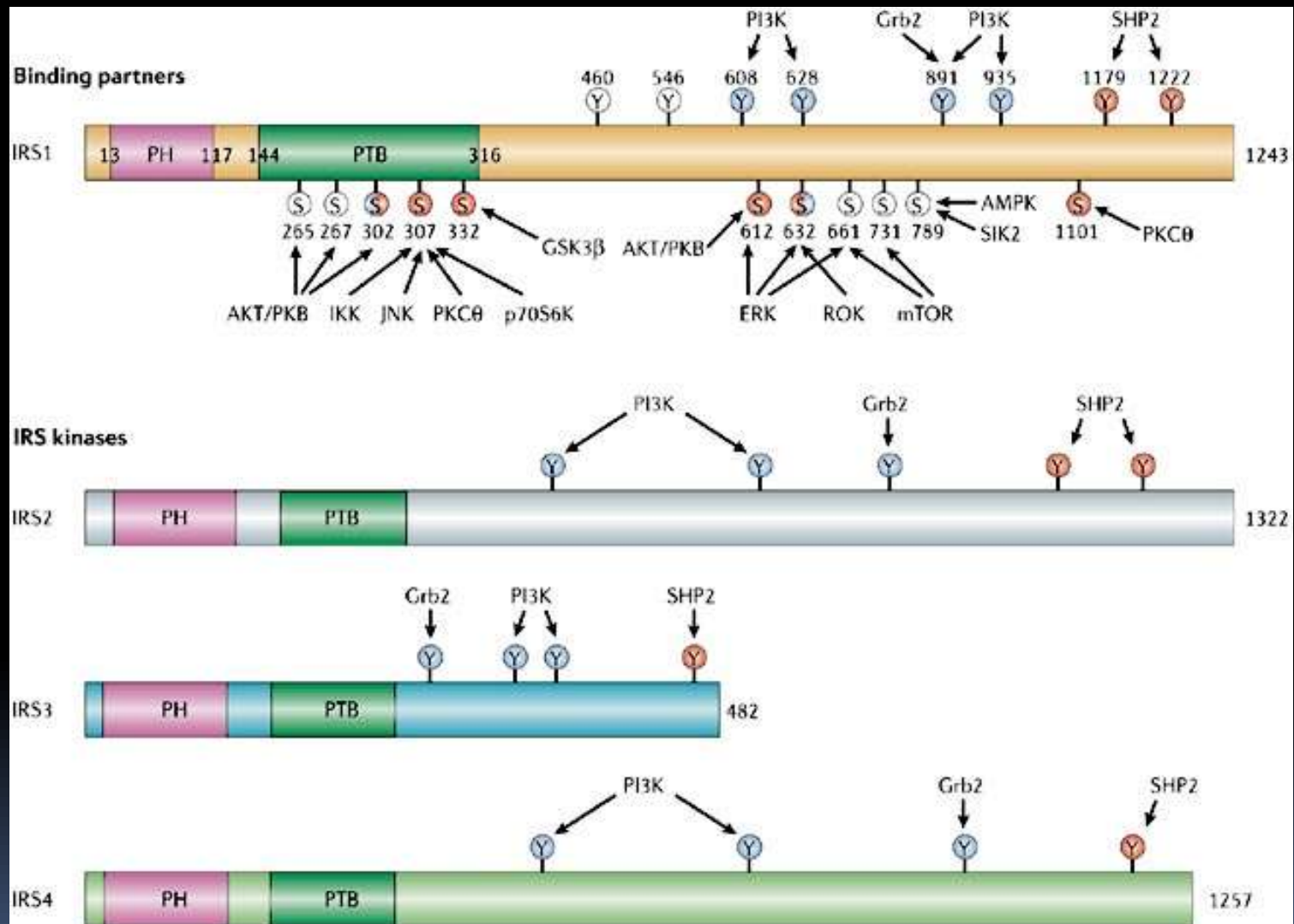


Τα IRS δεν έχουν ενδογενή ενζυμική δραστηριότητα αλλά συμμετέχουν στη μετάδοση του μηνύματος λειτουργώντας σαν αντάπτορες που οργανώνουν – στρατολογούν περαιτέρω σηματοδοτικά μόρια. Έχουν τη μεγαλύτερη ομολογία στο αμινοτελικό άκρο που περιέχει δύο πολύ συντηρημένες περιοχές, που είναι υπεύθυνες για την στρατολόγηση των IRS από τον ενεργοποιημένο υποδοχέα της ινσουλίνης

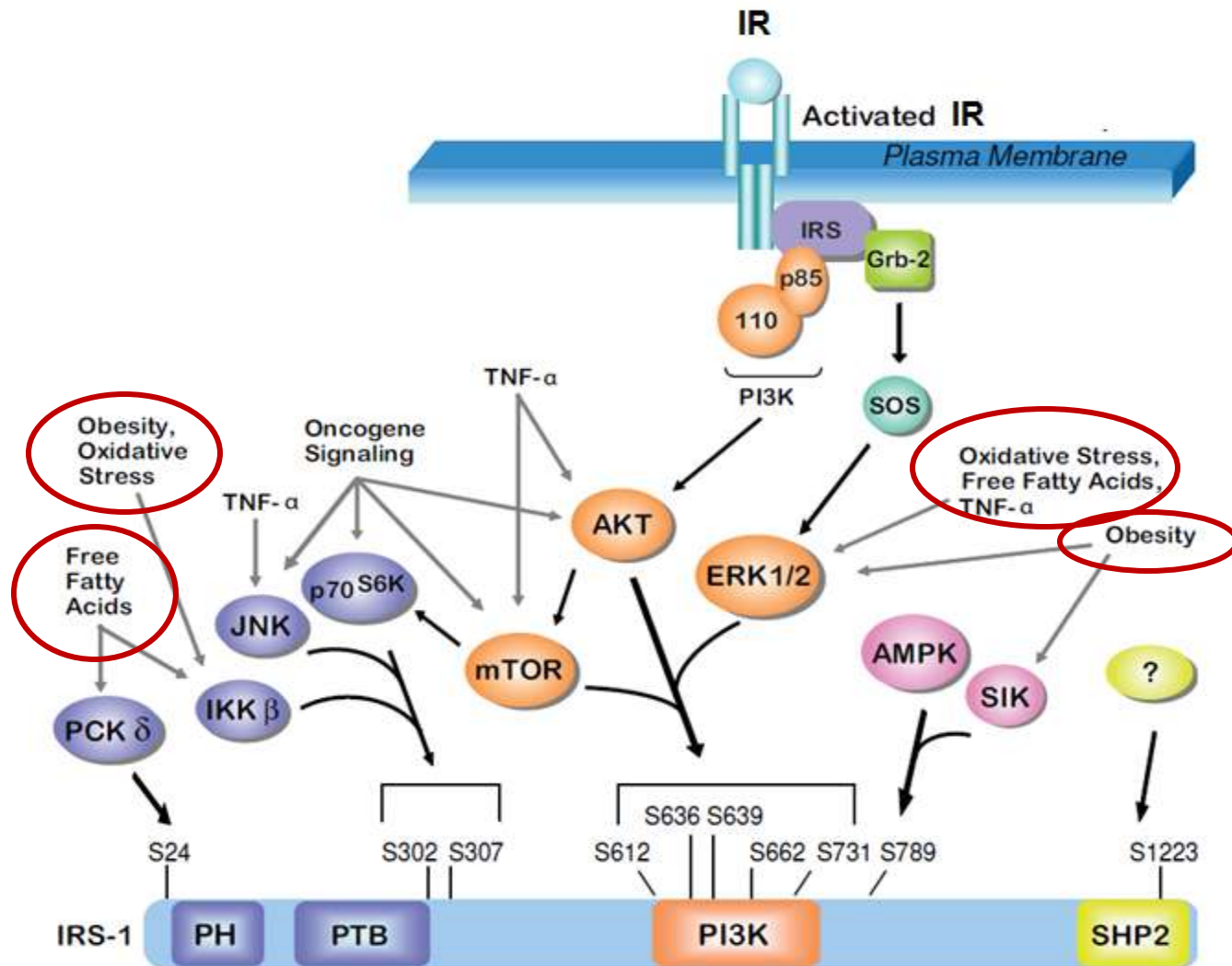
Insulin Receptors Substrates (IRSs)



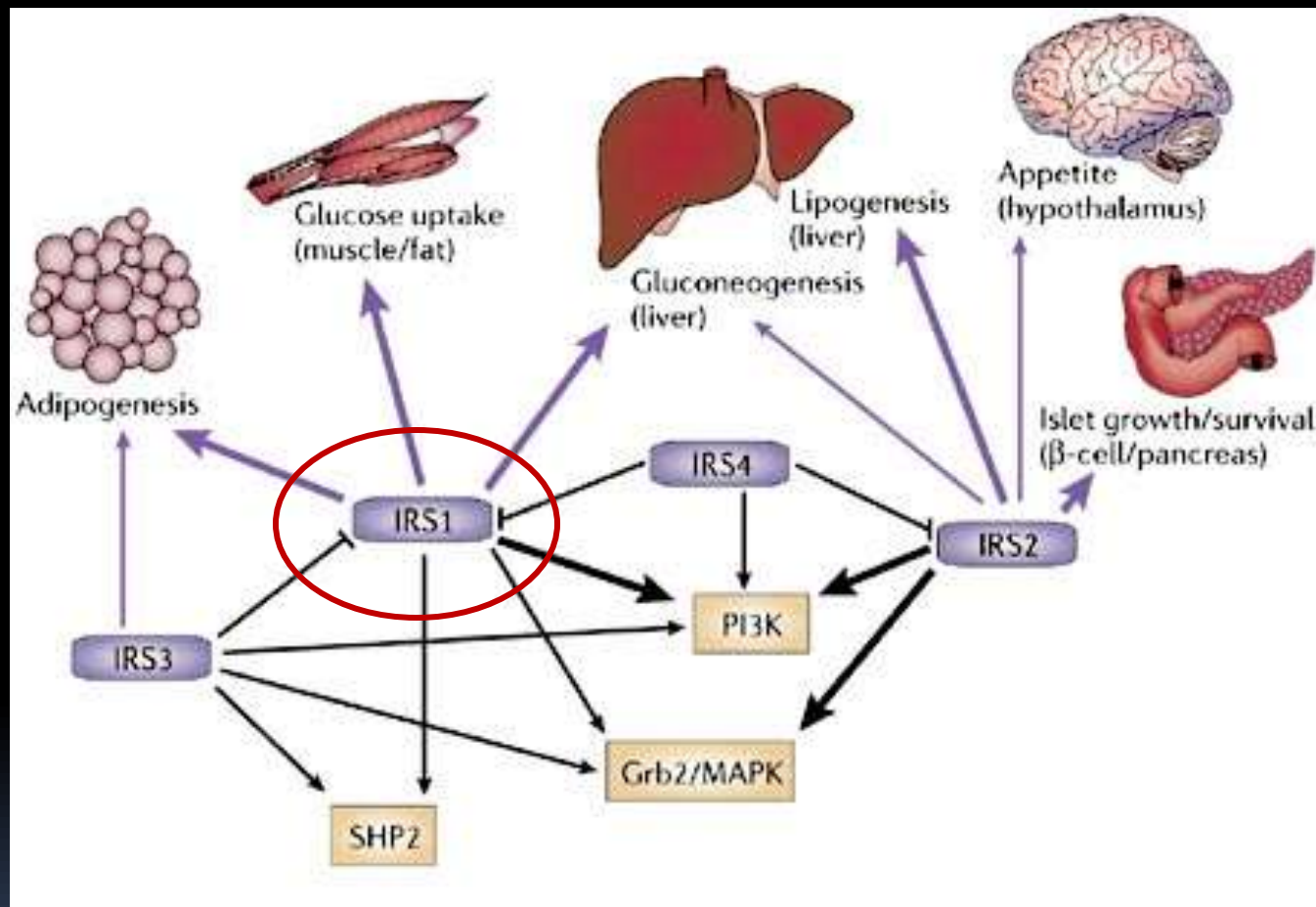
Insulin Receptors Substrates (IRSs)



Insulin Receptors Substrates (IRSs)

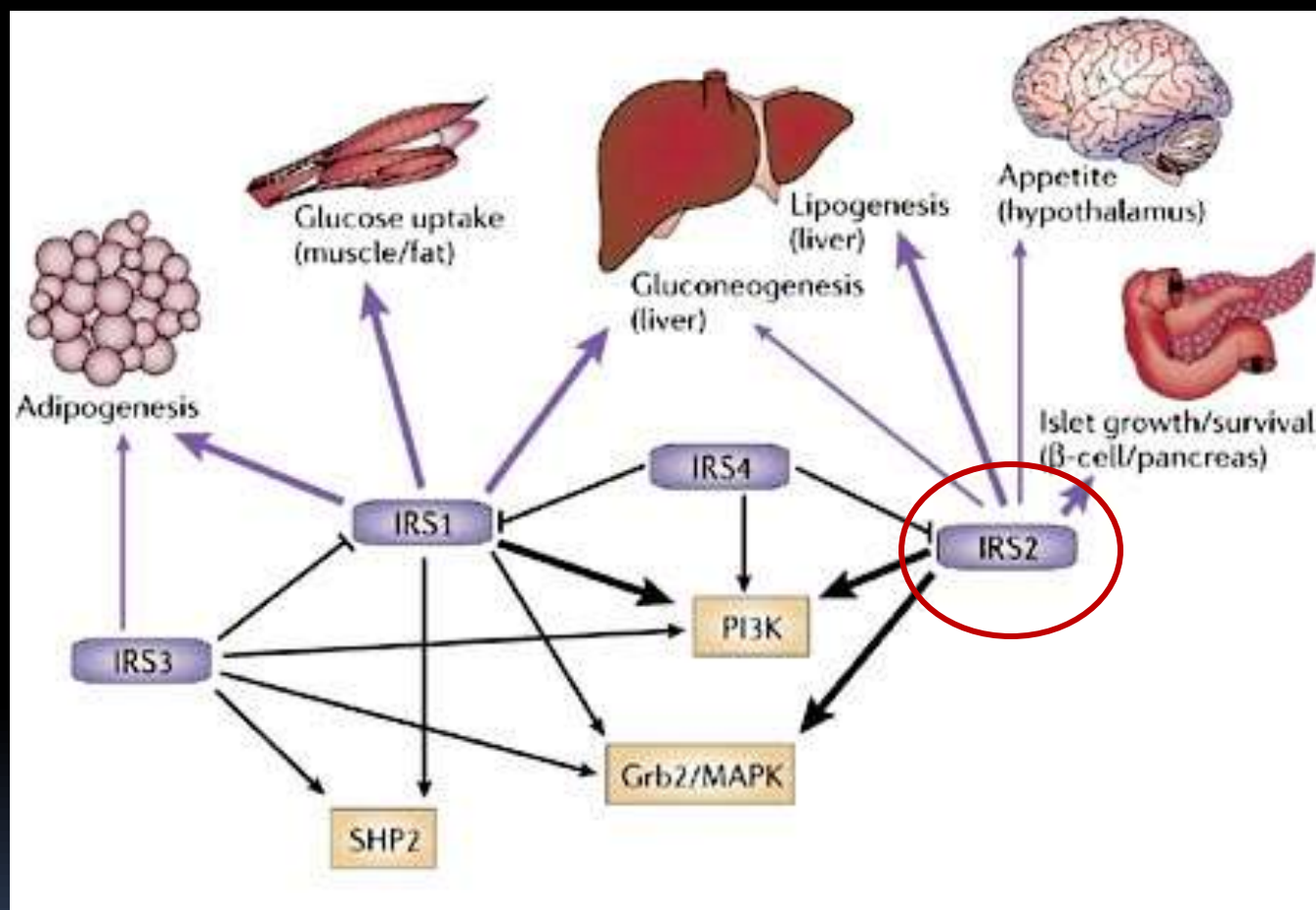


Insulin Receptors Substrates (IRSs)



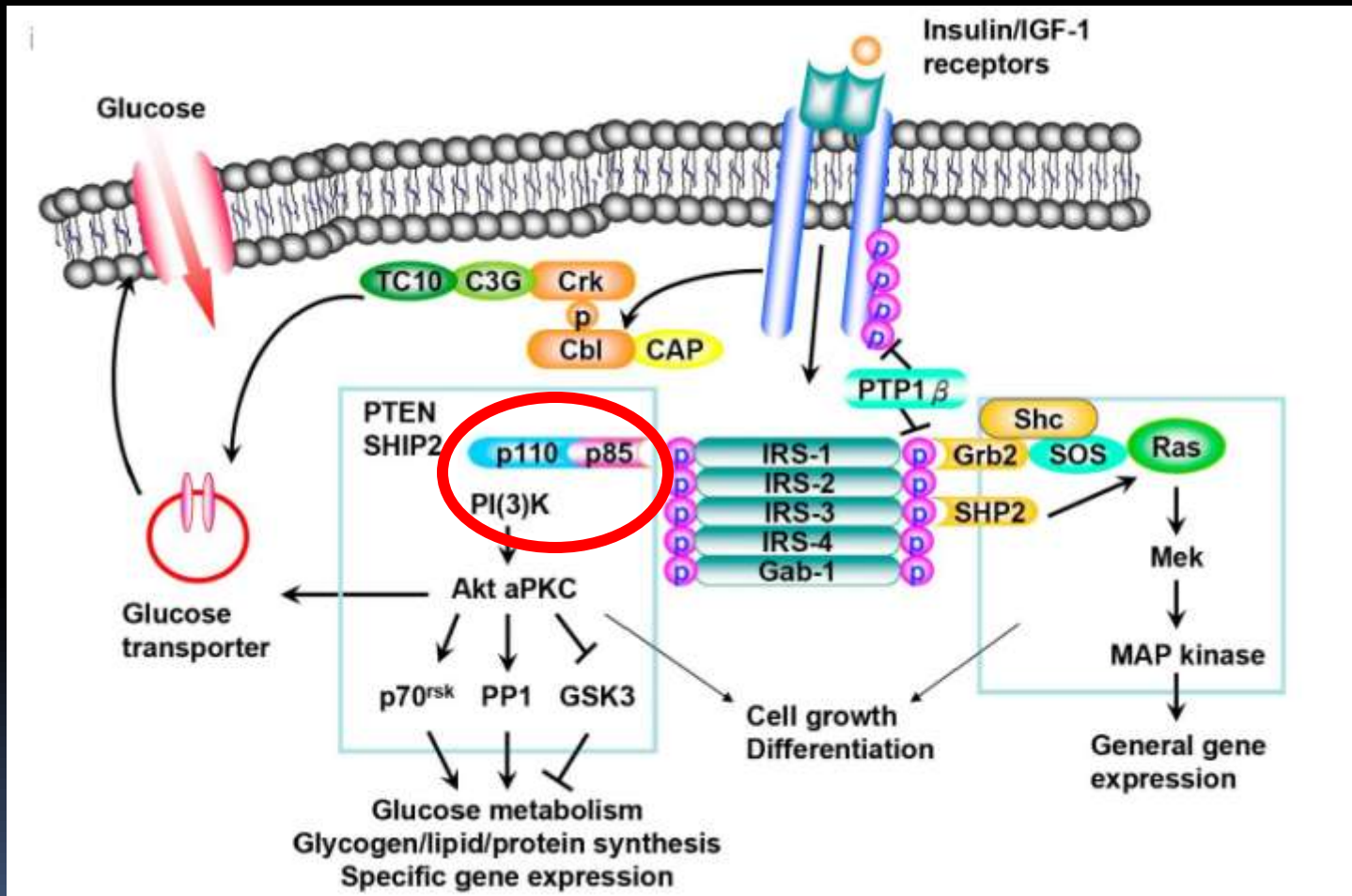
Τα IRSs έχουν διακριτούς και σε κάποιες περιπτώσεις συμπληρωματικούς ρόλους
Απάλειψη του γονιδίου του IRS-1 → διαταραχή της ανάπτυξης, ινσουλινοαντίσταση
→ αναστολή της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων

Insulin Receptors Substrates (IRSs)

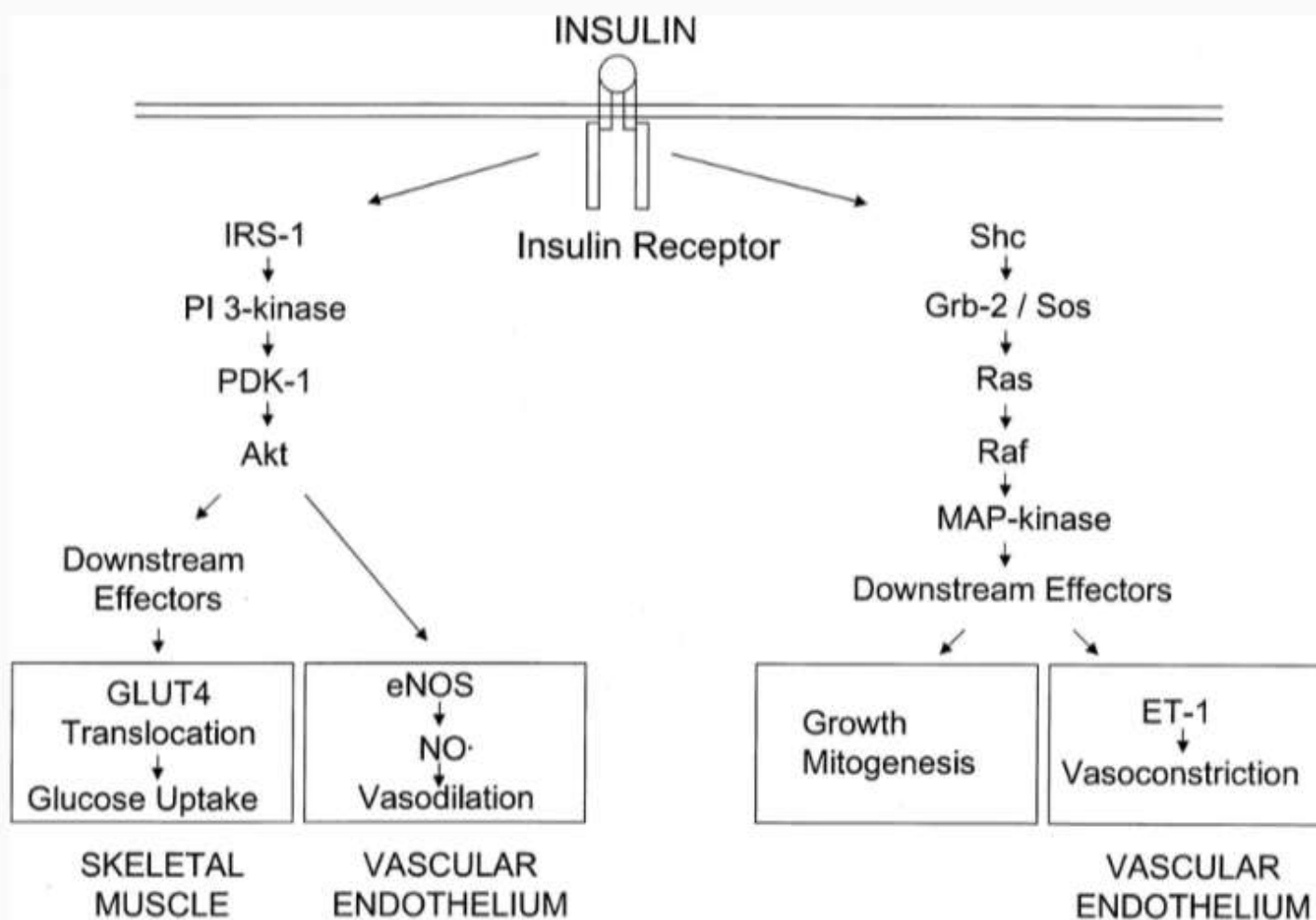


Τα IRSs έχουν διακριτούς και σε κάποιες περιπτώσεις συμπληρωματικούς ρόλους
Απάλειψη του γονιδίου του IRS-2 → ΣΔ (λόγω απώλειας των β-κυττάρων + ινσουλινοατίσταση)

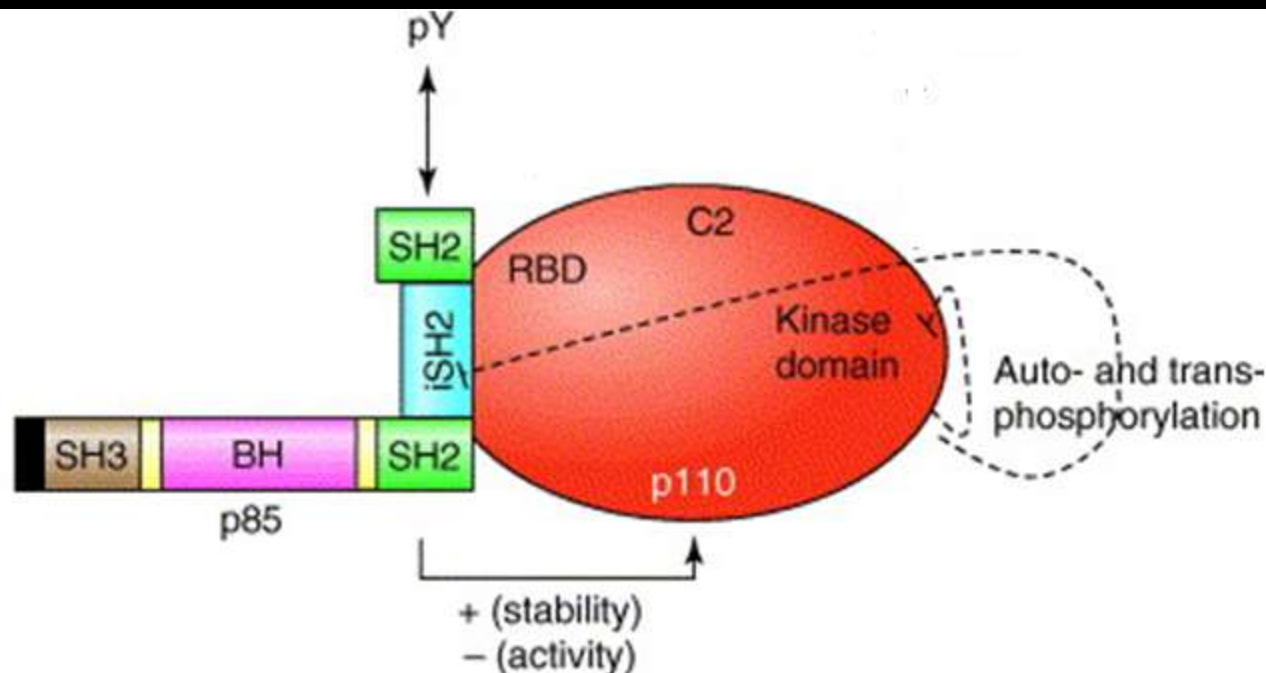
PI3K : διαβιβαστής του σήματος των IRSs



PI3K : διαβιβαστής του σήματος των IRSs



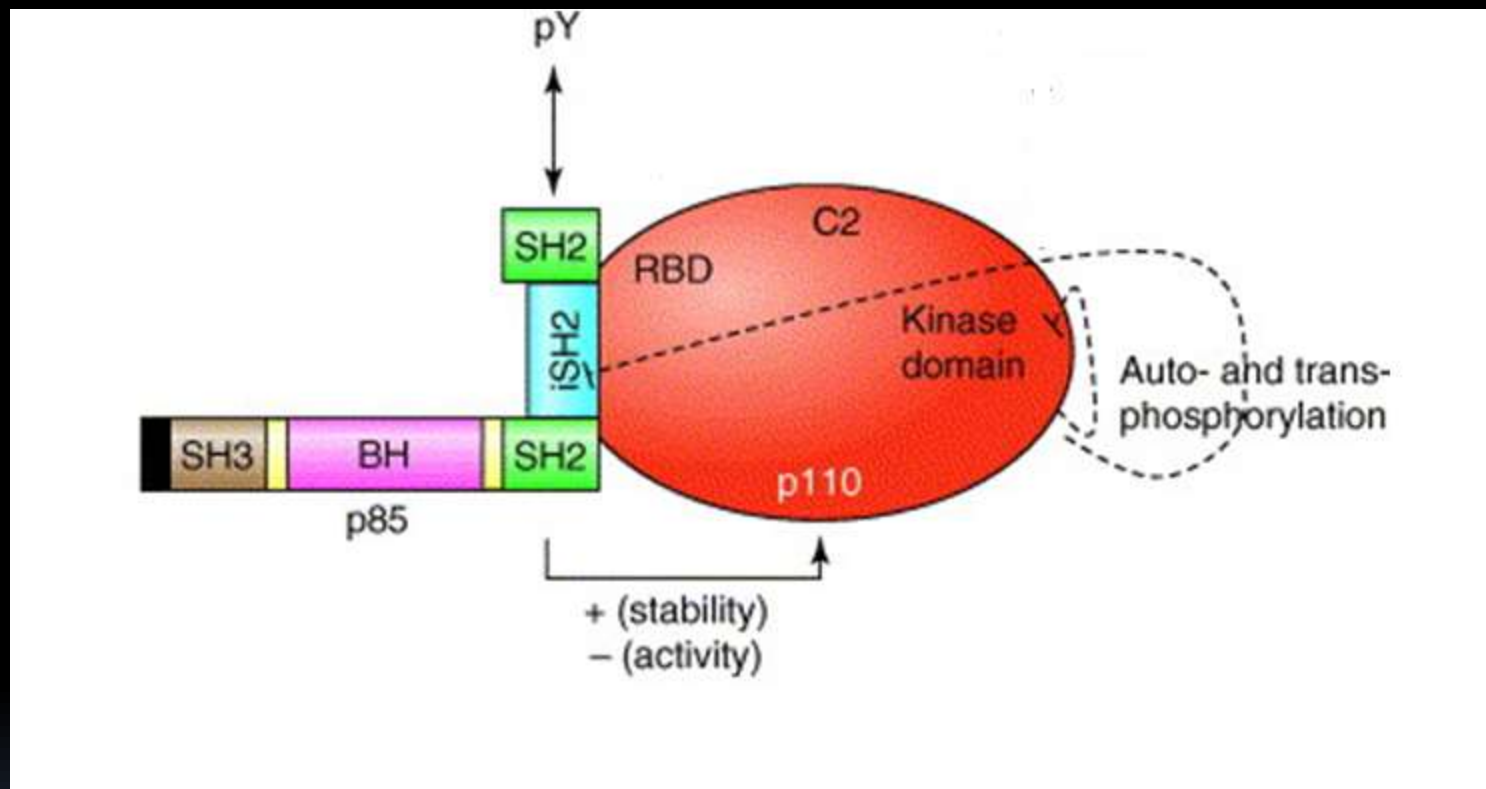
PI3K : διαβιβαστής του σήματος των IRSs



Μόλις το ετεροδιμερές προσδεθεί σε φωσφοτυροσίνη, ενεργοποιείται.

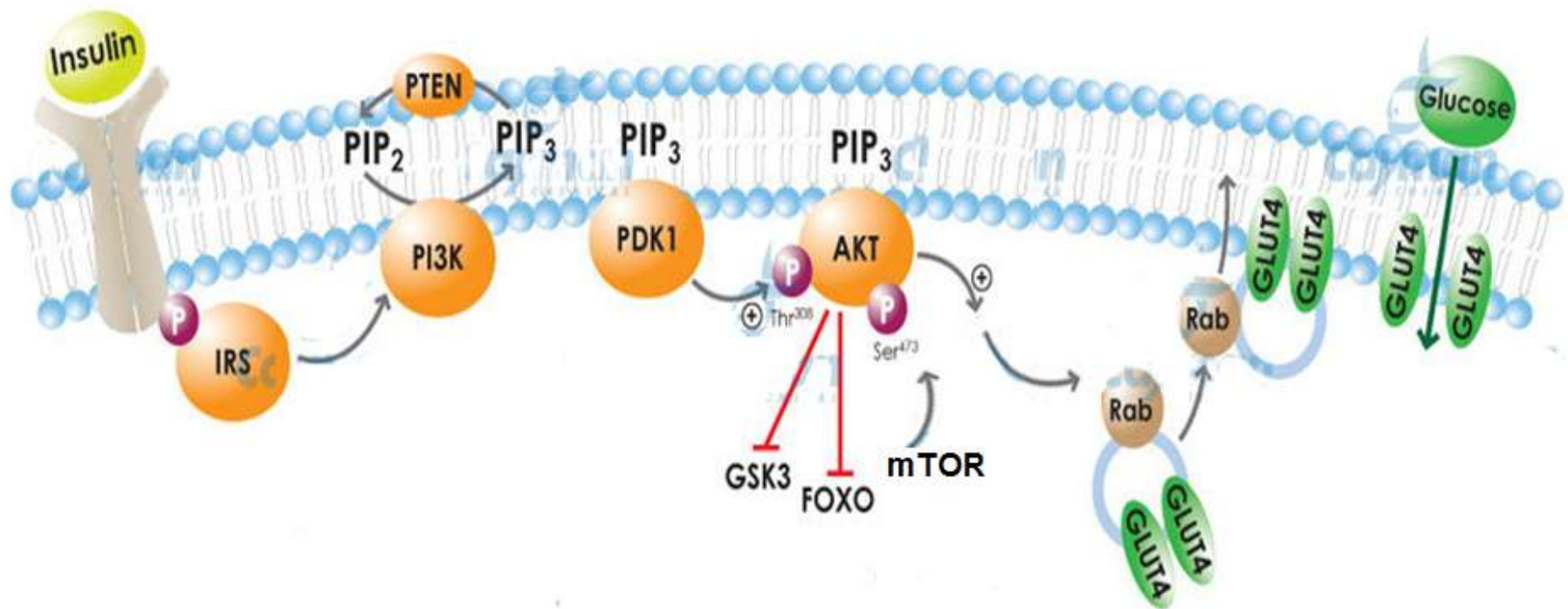
Υπερέκφραση της ρυθμιστικής υπομονάδας οδηγεί σε ανταγωνισμό με το διμερές για τις θέσεις φωσφοτυροσίνης → αύξηση ινσουλινοαντίστασης

PI3K : διαβιβαστής του σήματος των IRSs



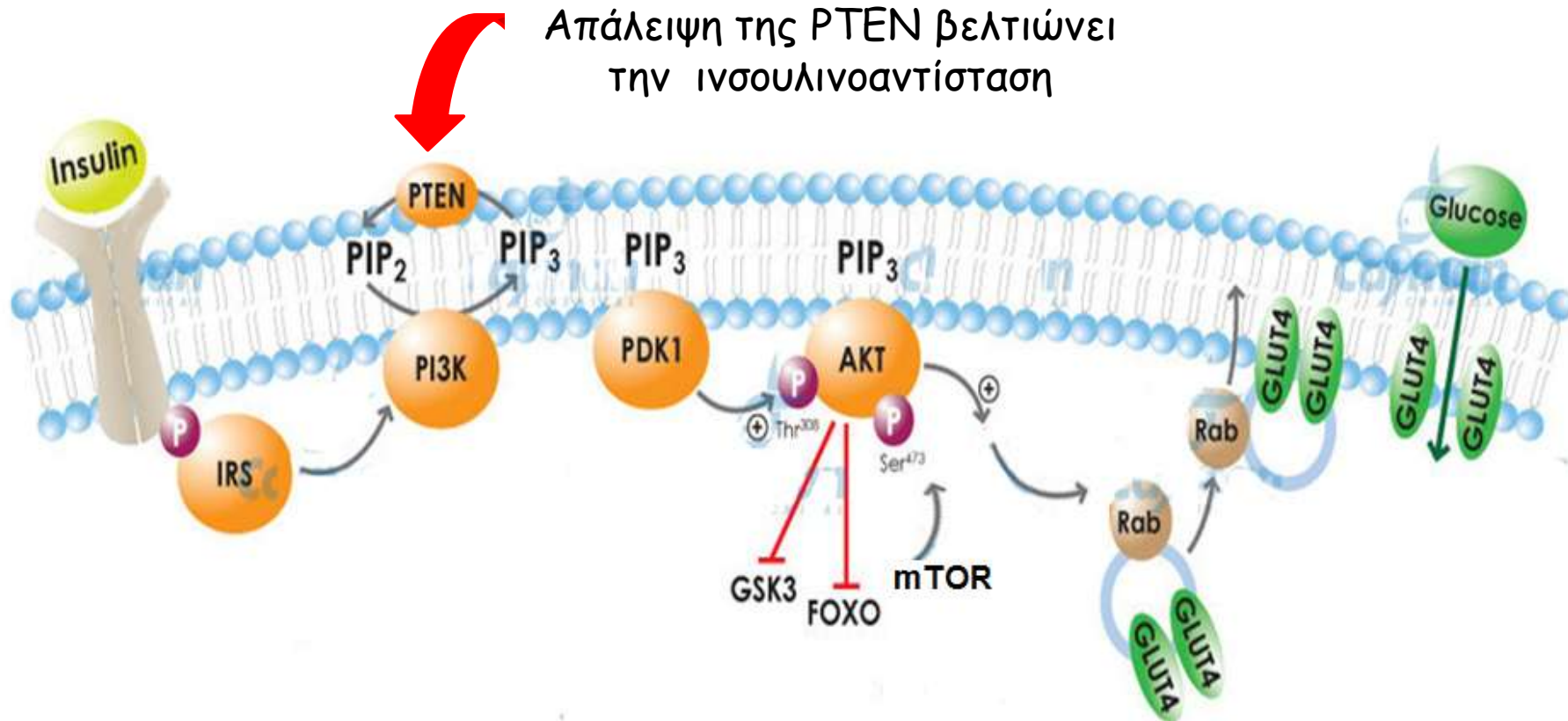
Κύηση → πλακουντιακή αυξητική ορμόνη → αύξηση της έκφρασης της ρυθμιστικής υπομονάδας

PI3K : διαβιβαστής του σήματος των IRSs



PI3K : διαβιβαστής του σήματος των IRSs

Απάλειψη της PTEN βελτιώνει
την ινσουλινοαντίσταση



Review

PTEN Inhibition in Human Disease Therapy

Rafael Pulido ^{1,2}

¹ Biomarkers in Cancer Unit, Biocruces Health Research Institute, 48903 Barakaldo, Spain;

rpulidomurillo@gmail.com

² IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, 48013 Bilbao, Spain

Received: 10 January 2018; Accepted: 28 January 2018; Published: 30 January 2018

Abstract: The tumor suppressor PTEN is a major homeostatic regulator, by virtue of its lipid phosphatase activity against phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate [PI(3,4,5)P₃], which downregulates the PI3K/AKT/mTOR prosurvival signaling, as well as by its protein phosphatase activity towards specific protein targets. PTEN catalytic activity is crucial to control cell growth under physiologic and pathologic situations, and it impacts not only in preventing tumor cell survival and proliferation, but also in restraining several cellular regeneration processes, such as those associated with nerve injury recovery, cardiac ischemia, or wound healing. In these conditions, inhibition of PTEN catalysis is being explored as a potentially beneficial therapeutic intervention. Here, an overview of human diseases and conditions in which PTEN inhibition could be beneficial is presented, together with an update on the current status of specific small molecule inhibitors of PTEN enzymatic activity, their use in experimental models, and their limitations as research or therapeutic drugs.

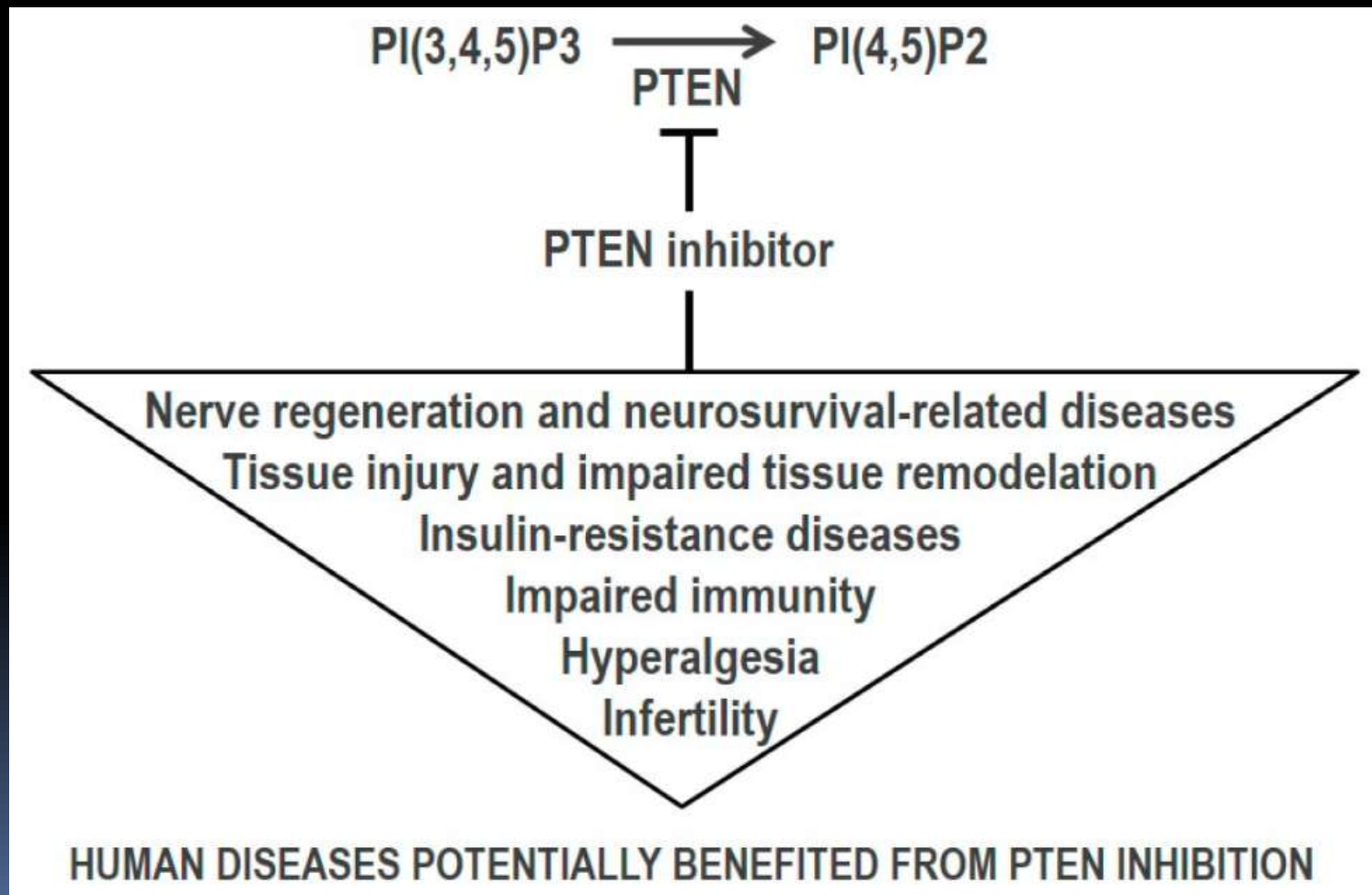
Keywords: small molecule PTEN inhibitor; neuroregeneration; tissue injury; wound healing; response to infection; infertility; stem-cells; cancer; diabetes; pain relief

1. Introduction

PTEN is a highly conserved dual-specificity protein tyrosine phosphatase (PTP) of ubiquitous expression, with capacity to dephosphorylate both inositol lipids and proteins (Figure 1). PTEN protein presents an N-terminal PTP catalytic domain followed by a C2-lipid-binding domain, which are essential for the stability and function of the enzyme and for the association of PTEN to membranes. At the C-terminus, PTEN possesses a disordered C-terminal tail with regulatory functions. Several lipid- and protein-binding motifs, distributed at different PTEN regions, facilitate PTEN recruitment to the proximity of substrates at several subcellular compartments [1,2]. Recently, PTEN isoforms with extended N-termini and common PTP and C-terminal domains, which distribute at different intracellular and extracellular locations, have been described, and their physiologic expression and function are under scrutiny [3].

A distinctive feature of PTEN, in comparison with other PTPs, is the presence of a wider and negatively charged catalytic pocket with capability to accommodate both phospho-inositol lipids and phospho-amino acids, which explains in part PTEN substrate specificity [4]. PTEN dephosphorylates *in vivo* the lipid second messengers phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate [PI(3,4,5)P₃] and phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate [PI(3,4)P₂] to produce phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate [PI(4,5)P₂] and phosphatidylinositol 4-phosphate [PI(4)P], opposing the action of the class I PI3Ks [5–7]. This unique activity makes PTEN a major homeostatic regulator and tumor suppressor protein, whose function is absent or defective in a wide variety of tumors as a result of somatic alterations.

PTEN :Phosphatase and tensin homolog is a phosphatase



RESEARCH ARTICLE

Open Access



PTEN inhibitor improves vascular remodeling and cardiac function after myocardial infarction through PI3k/Akt/VEGF signaling pathway

Qiuting Feng^{1†}, Xing Li^{1†}, Xian Qin¹, Cheng Yu¹, Yan Jin¹ and Xiaojun Qian^{2*} 

Abstract

Background: Myocardial infarction (MI) is the leading cause of death from cardiovascular disease (CVD). Currently, the efficacy for MI treatment remains unsatisfactory. Therefore, it is urgent to develop a novel therapeutic strategy.

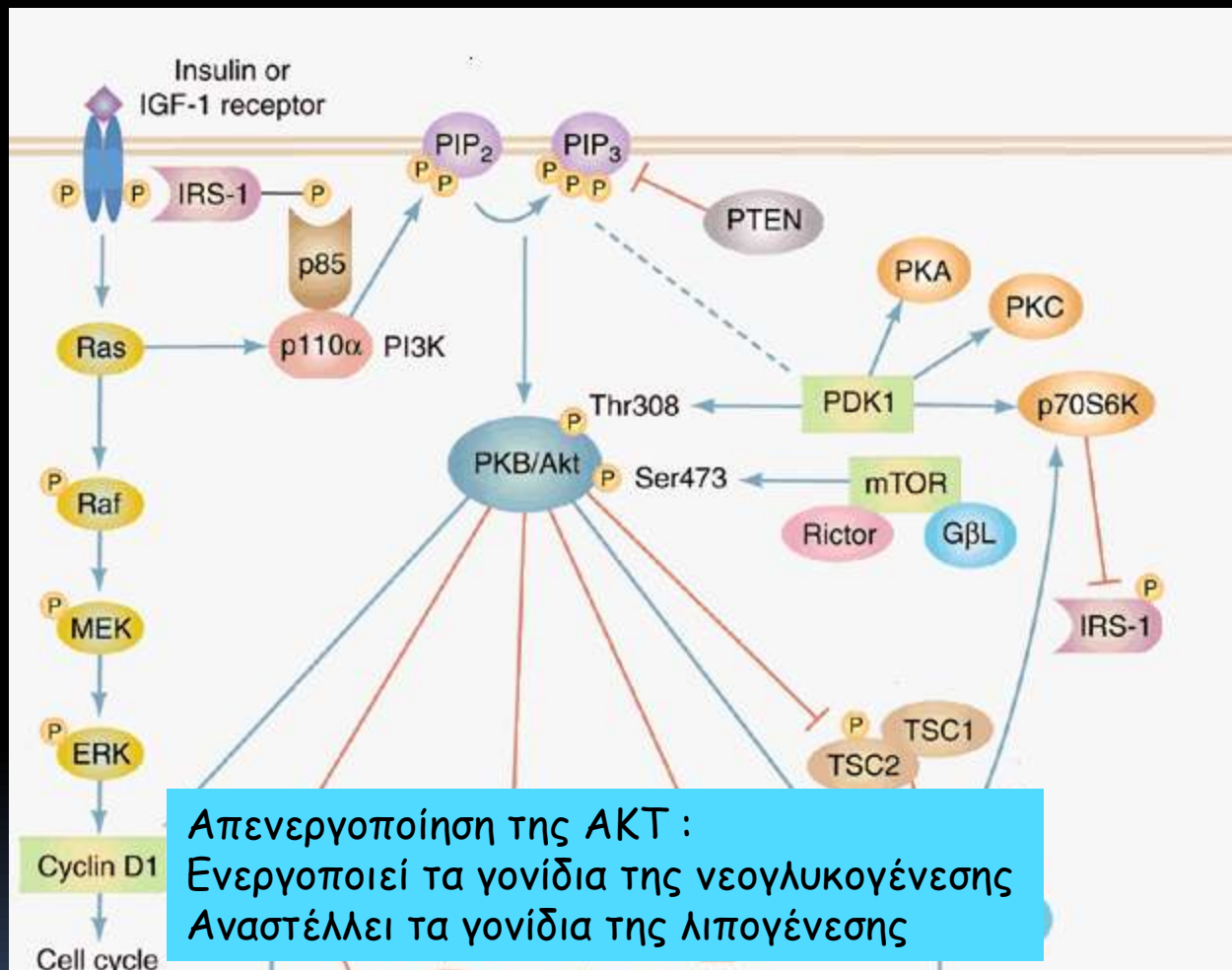
Methods: Left anterior descending arteries (LAD) of mice were ligated to induce MI. Another set of mice were intravenously injected with PTEN inhibitor BPV (1 mg/kg) 1 h after LAD ligation and continued to receive BPV injection daily for the following 6 days. Mice were performed echocardiography 14 days after surgery.

Results: Mice in MI group displayed an increased expression of PTEN with impaired cardiac function, enhanced cardiomyocyte apoptosis and decreased angiogenesis. BPV treatment significantly improved cardiac function, with reduced cardiomyocyte apoptosis, promoted angiogenesis, and activated PI3K/Akt/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway.

Conclusion: PTEN inhibitor BPV could effectively prevent myocardial infarction in mice, highlighting its potential as a candidate therapeutic drug.

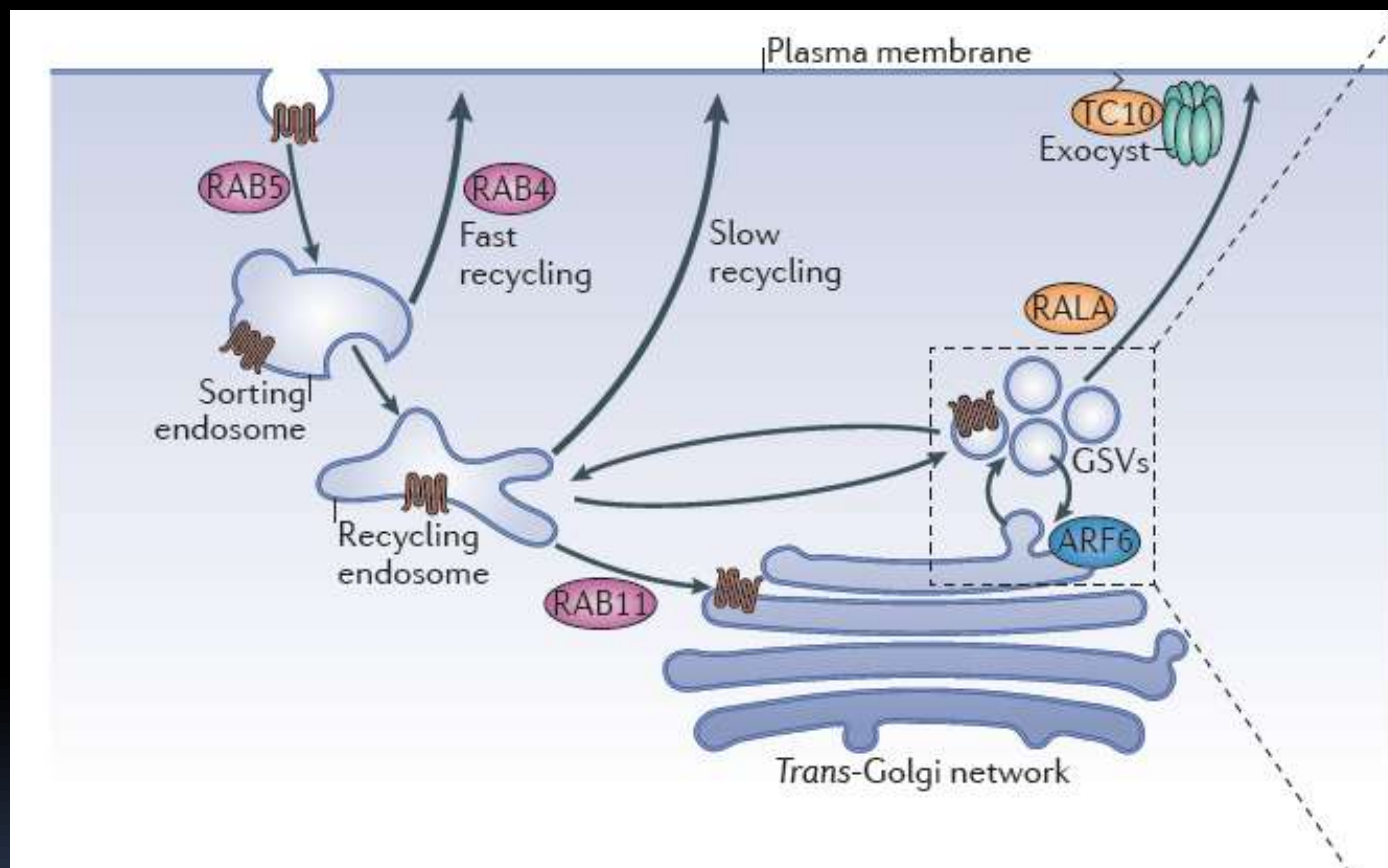
Keywords: PTEN inhibitor, Angiogenesis, Cardiac function, PI3K, Akt, VEGF, Apoptosis

ΑΚΤ/PKB : διαβιβαστής του σήματος της PI3-K



Απάλειψη της ΑΚΤ-1 οδηγεί σε καθυστέρηση της ανάπτυξης
Απάλειψη της ΑΚΤ-2 οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη

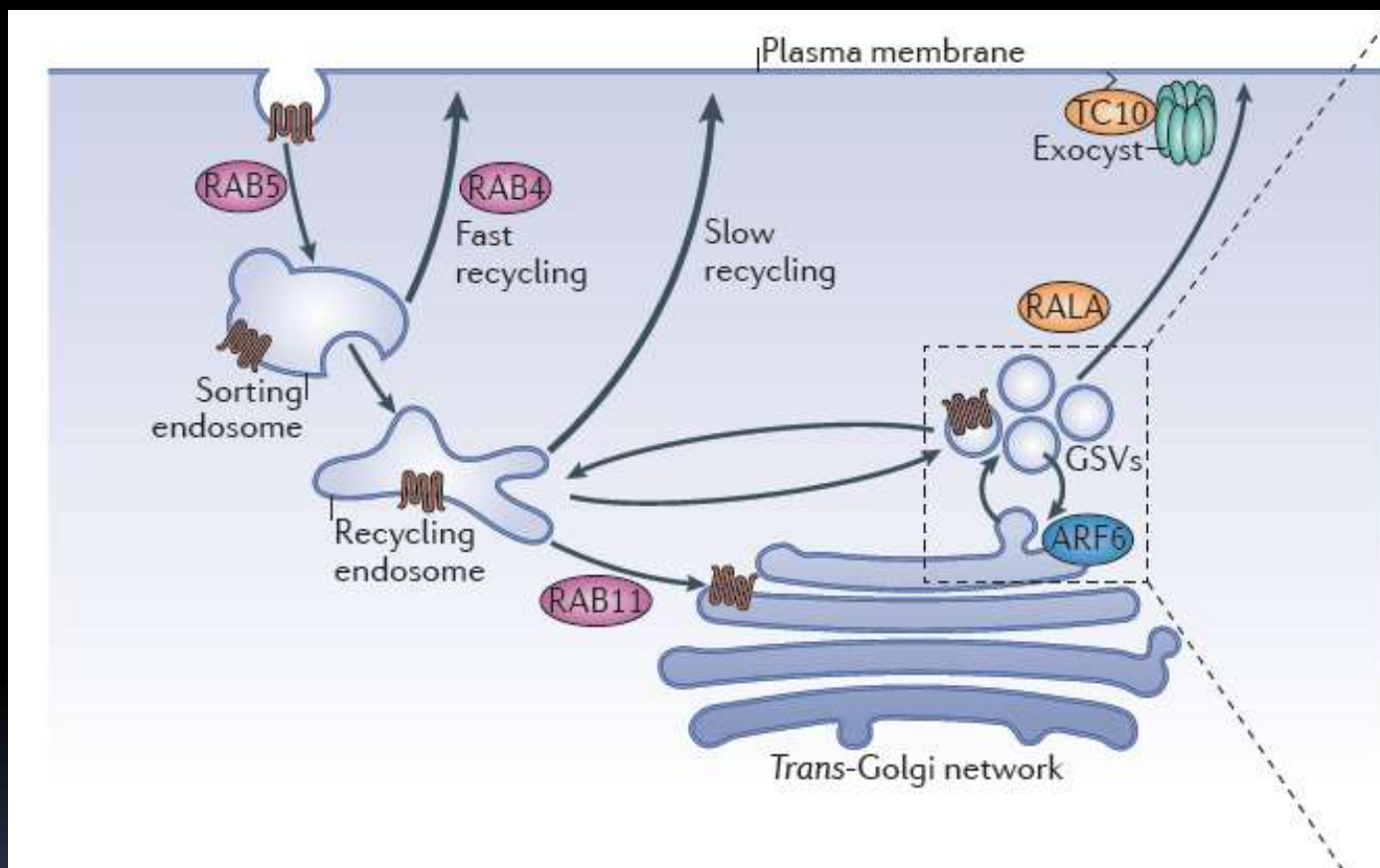
Ινσουλίνη : ρυθμίζει την κυκλοφορία του Glut-4



Απουσία ινσουλίνης μόνο το 5% των Glut-4 βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και το υπόλοιπο βρίσκεται μέσα σε ενδοκυττάρια μεμβρανικά διαμερίσματα

Η παρουσία ινσουλίνης και η άσκηση αυξάνει κατά 10 φορές την πρόσληψη γλυκόζης μέσω των Glut-4 που μετατοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη

Ινσουλίνη : ρυθμίζει την κυκλοφορία του Glut-4



- Ο αριθμός των Glut-4 που βρίσκεται στην επιφάνεια των μυικών και λιπωδών κυττάρων καθορίζεται από το ρυθμό της ΕΝΔΟΚΥΤΩΣΗΣ και της ΕΞΩΚΥΤΤΩΣΗΣ των Glut-4

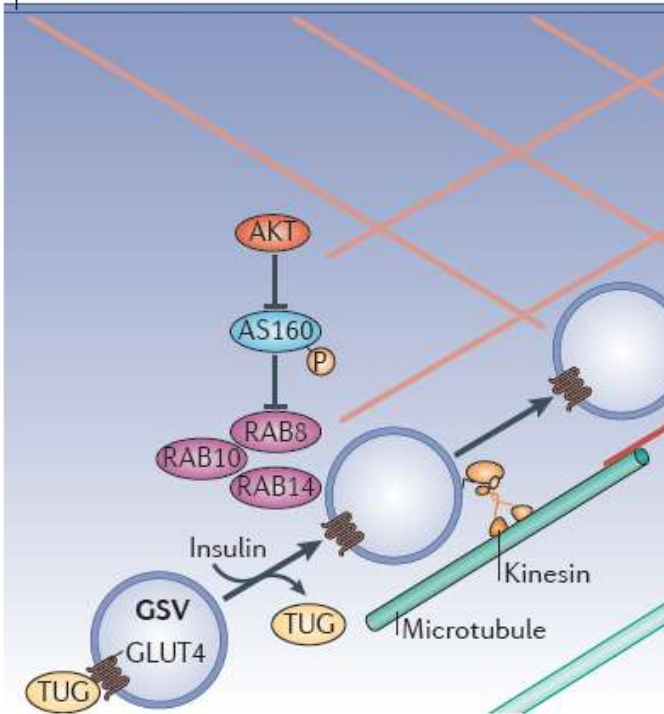
Ινσουλίνη : ρυθμίζει την κυκλοφορία του Glut-4

- Ο αριθμός των Glut-4 που βρίσκεται στην επιφάνεια των μυικών και λιπωδών κυττάρων καθορίζεται από το ρυθμό της ΕΝΔΟΚΥΤΩΣΗΣ και της ΕΞΩΚΥΤΤΩΣΗΣ των Glut-4
- Κι ενώ είναι γνωστό ότι **το μεγαλύτερο μέρος της δράσης της ινσουλίνης ασκείται μέσω αύξησης του ρυθμού της εξωκύττωσης**, το πώς ακριβώς η ινσουλίνη επιδρά και στην διαδικασία της ενδοκύττωσης παραμένει υπό μελέτη

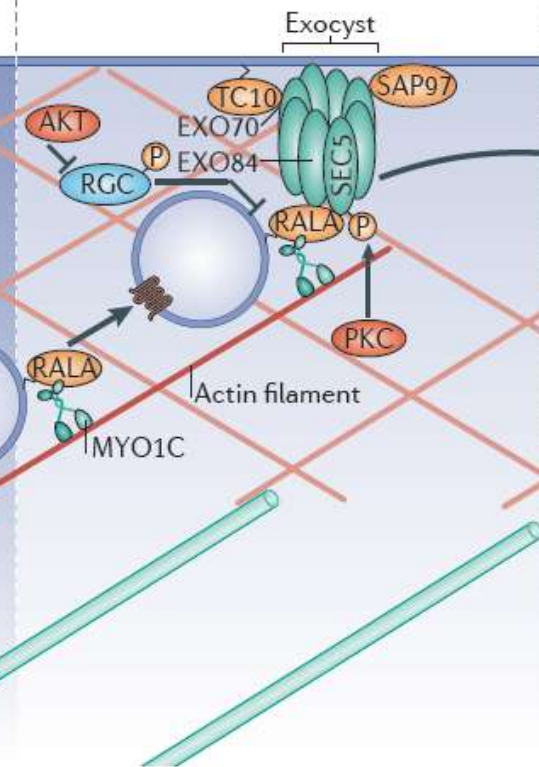
Ινσουλίνη : ρυθμίζει την κυκλοφορία του Glut-4

Μετατόπιση

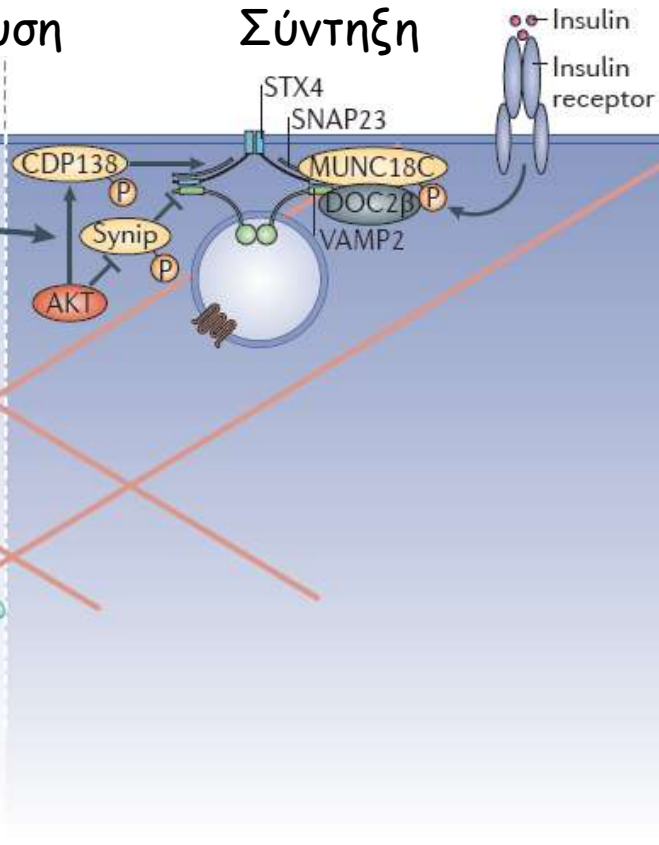
Plasma membrane



Στόχευση και απαγκίστρωση



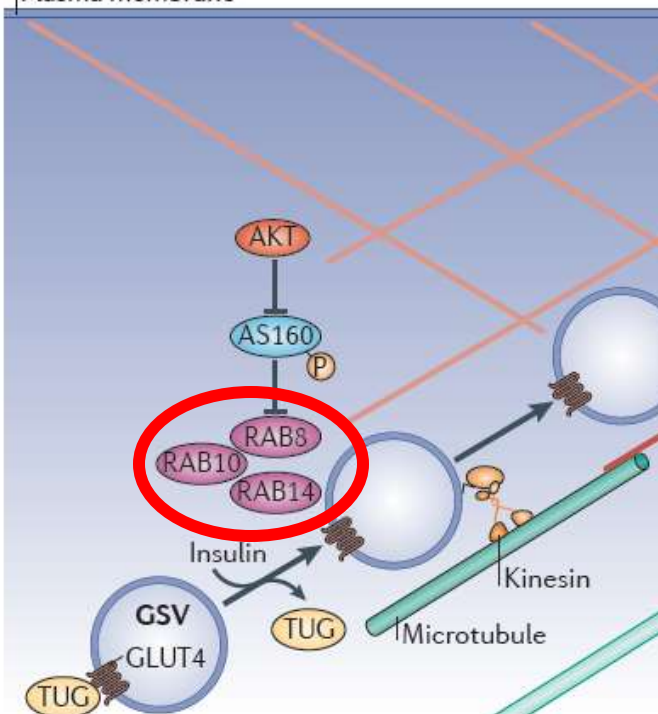
Σύντηξη



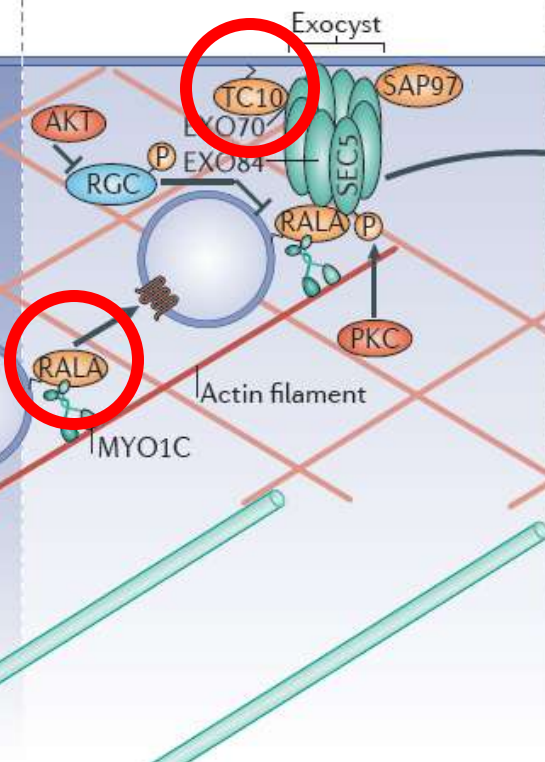
Ινσουλίνη : ρυθμίζει την κυκλοφορία του Glut-4

Μετατόπιση

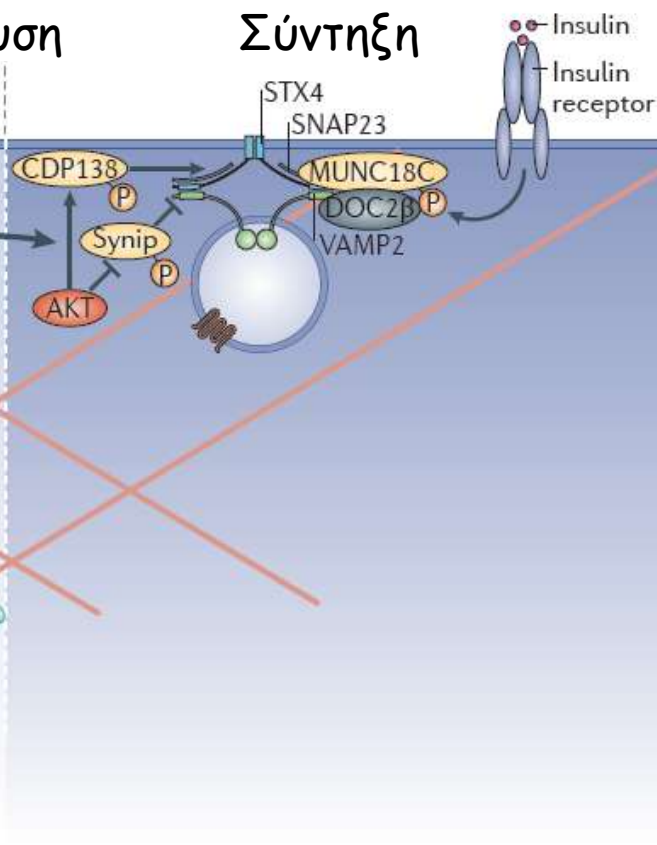
Plasma membrane



Στόχευση και απαγκίστρωση



Σύντηξη



Η ινσουλίνη ενεργοποιεί μικρές GTPάσες που συμμετέχουν στη διαμόρφωση του κυτταροσκελετού

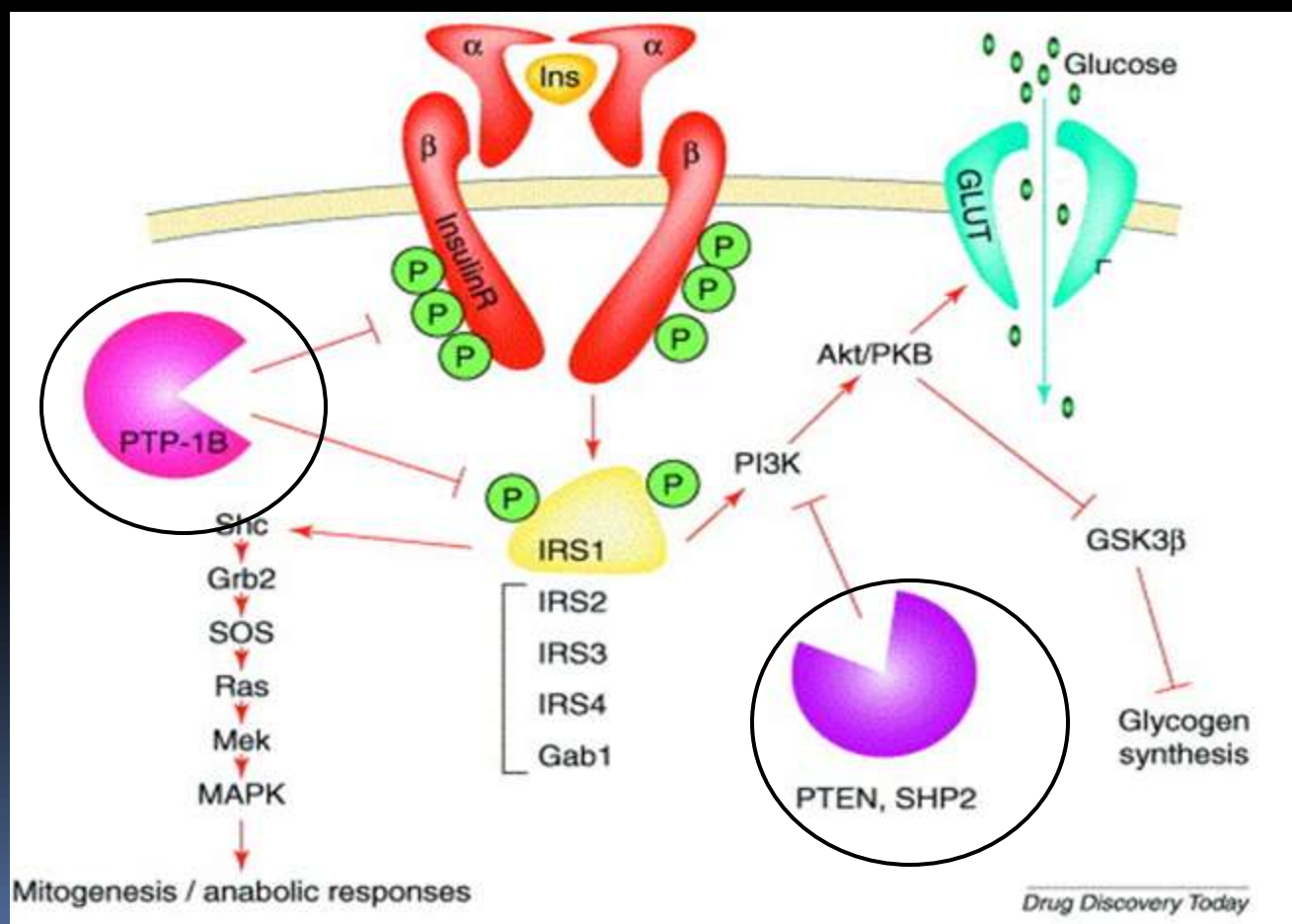


Ρύθμιση της δραστικότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Δράση φωσφατασών του αποφωσφορυλιώνουν τις φωσφορυλιωμένες τυροσίνες του IR και των IRSs
 - Downregulation του υποδοχέα IR από την ίδια την ινσουλίνη
 - Downregulation των IRS-1 και IRS-2
 - Φωσφορυλίωση σε θέσεις σερίνης
 - Δράση των SOCS
- 

Ρύθμιση της δραστικότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Δράση φωσφατασών του αποφωσφορυλιώνουν τις φωσφορυλιωμένες τυροσίνες του IR και των IRSs



Ρύθμιση της δραστικότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Δράση φωσφατασών του αποφωσφορυλιώνουν τις φωσφορυλιωμένες τυροσίνες του IR και των IRSs



Current Research in
Diabetes & Obesity Journal
ISSN: 2476-1435



Research Article

Volume 14 Issue 1 - December 2020
DOI: 10.19080/CRDOJ.2020.14.555876

Curr Res Diabetes Obes J

Copyright © All rights are reserved by Ronny Priefer

PTP1B Inhibitors as Potential Target for Type II Diabetes



Tanvi A Deshpande, Martina Isshak and Ronny Priefer*

Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences University, Boston, USA

Submission: November 11, 2020; **Published:** December 07, 2020

***Corresponding author:** Ronny Priefer, Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences University, 179 Longwood Avenue, Boston, MA, USA

Ρύθμιση της δραστικότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Δράση φωσφατασών του αποφωσφορυλιώνουν τις φωσφορυλιωμένες τυροσίνες του IR και των IRSs

Acta Pharmacologica Sinica (2012) 33: 1217–1245
© 2012 CPS and SIMM All rights reserved 1671-4083/12 \$32.00
www.nature.com/aps



Review

Natural products possessing protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity found in the last decades

Cheng-shi JIANG[#], Lin-fu LIANG[#], Yue-wei GUO^{*}

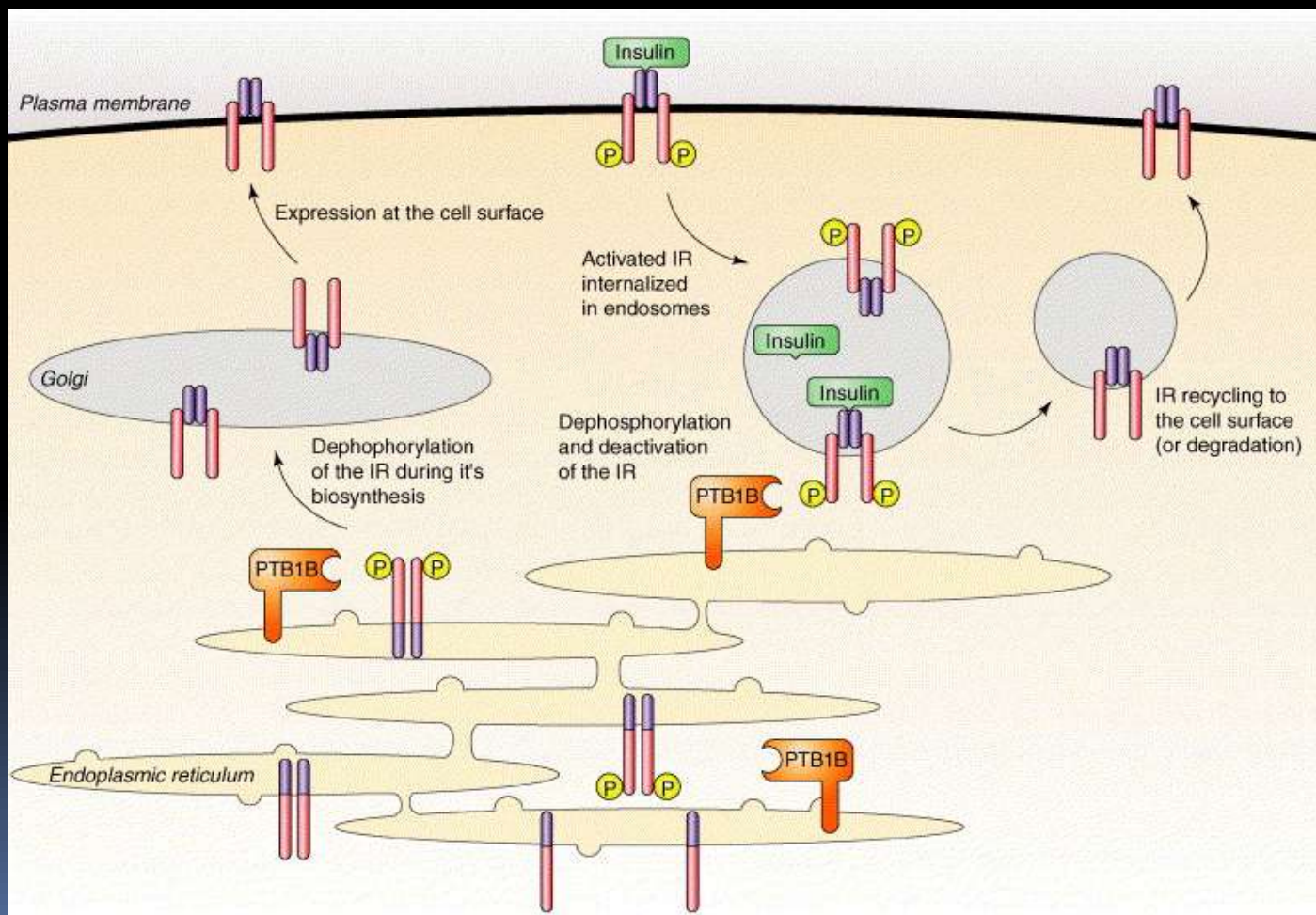
State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

This article provides an overview of approximately 300 secondary metabolites with inhibitory activity against protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), which were isolated from various natural sources or derived from synthetic process in the last decades. The structure-activity relationship and the selectivity of some compounds against other protein phosphatases were also discussed. Potential pharmaceutical applications of several PTP1B inhibitors were presented.

Keywords: natural products; phytochemistry; protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B); inhibitor; structure-activity relationship (SAR); type 2 diabetes; obesity

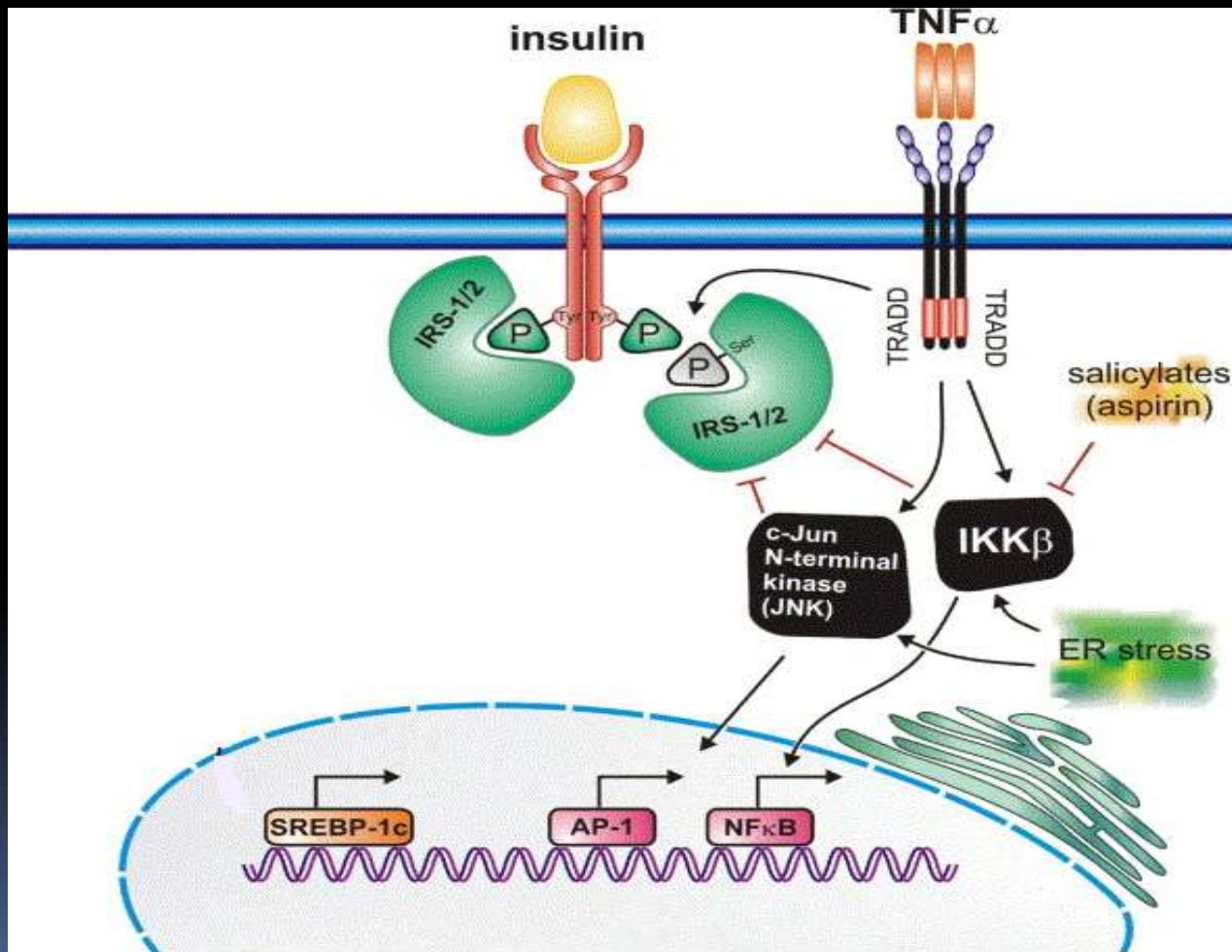
Ρύθμιση της δραστηριότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Downregulation του υποδοχέα από την ίδια την ινσουλίνη



Ρύθμιση της δραστηριότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

- Φωσφορυλίωση σε θέσεις σερίνης



Ρύθμιση της δραστικότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

Low-dose aspirin improves glucose uptake and attenuates inflammation in rats fed high-fat diet

Ahmed Abdelsadik^a, Mohamed M. Amin^b

^aDepartment of Zoology, Faculty of Science,

^bDepartment of Microbiology and Immunology,
Faculty of Medicine, Aswan University, Aswan,
Egypt

Correspondence to Ahmed Abdelsadik, PhD,
Department of Zoology, Faculty of Science,
Aswan University, Aswan, 81528, Egypt.
Tel: +20 103 333 6675; fax: 0973480447;
e-mail: aabdelsadik@aswu.edu.eg

Received 9 April 2018

Accepted 1 August 2018

Egyptian Pharmaceutical Journal 2018,
17:171–179

Background

Type 2 diabetes (T2D) is hallmarked by insulin resistance and pancreatic gradual islet β -cell dysfunction and hyperglycemia. Consumption of large quantities of high-fat diet (HFD) activates the caspase-pathway. This leads to apoptotic degradation of pancreatic β -cell and eventually progression to T2D or worsening of diabetes.

Aims

We aimed to assess the antidiabetic effects of aspirin when administered at low doses on insulin sensitivity and glucose uptake.

Materials and methods

A rat model fed HFD has been reported as an approved model of T2D. A total of 40 animals were assigned into four groups: controlled diet, HFD, controlled diet with aspirin, and HFD with aspirin. Hyperglycemia was confirmed by estimating the blood glucose levels. The diabetic rats were orally treated with low dose of aspirin 20 mg/kg body weight, for 70 days. At the end of the experiment, some biochemical parameters, the oxidative stress, and gene expression levels were quantified.

Results

Current data indicated that aspirin improved different physiological and immunological parameters. These include reduction of low-density lipoprotein and total cholesterol and improved glucose uptake via up-regulation of GLUT4 expression. Moreover, aspirin reduced fat peroxidation and obliterated hemeoxygenase-1-dependent fat down-regulation and reestablished the expression of LUT4 and hemeoxygenase-1 to the basal level.

Conclusions

In conclusion, this study confirmed the anti-inflammatory effect of aspirin and suggested that low-dose aspirin enhanced the metabolism of glucose and increased insulin sensitivity by suppression of inflammation and oxidative stress.

Ρύθμιση της δραστηριότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Prevention of Clinical Type 2 Diabetes in Women

Volume 32, Issue 1

January 2009

Diabetes Care 2009;32(1):3–8

<https://doi.org/10.2337/dc08-1206>

Article history

[< Previous Article](#)

[Next Article >](#)

Article Contents

RESEARCH DESIGN AND METHODS—

RESULTS—

CONCLUSIONS—

Article Information

References

Supplementary data

OBJECTIVE—Subclinical inflammation is linked with the development of type 2 diabetes, and epidemiologic data suggest that this association may be stronger in women. Although small clinical studies have shown a prominent hypoglycemic effect of short-term high-dose aspirin, no randomized trials have directly evaluated the efficacy of aspirin in diabetes prevention at doses acceptable for use in routine clinical practice. We evaluated whether chronic low-dose aspirin prevents the development of clinical diabetes among initially healthy American women.

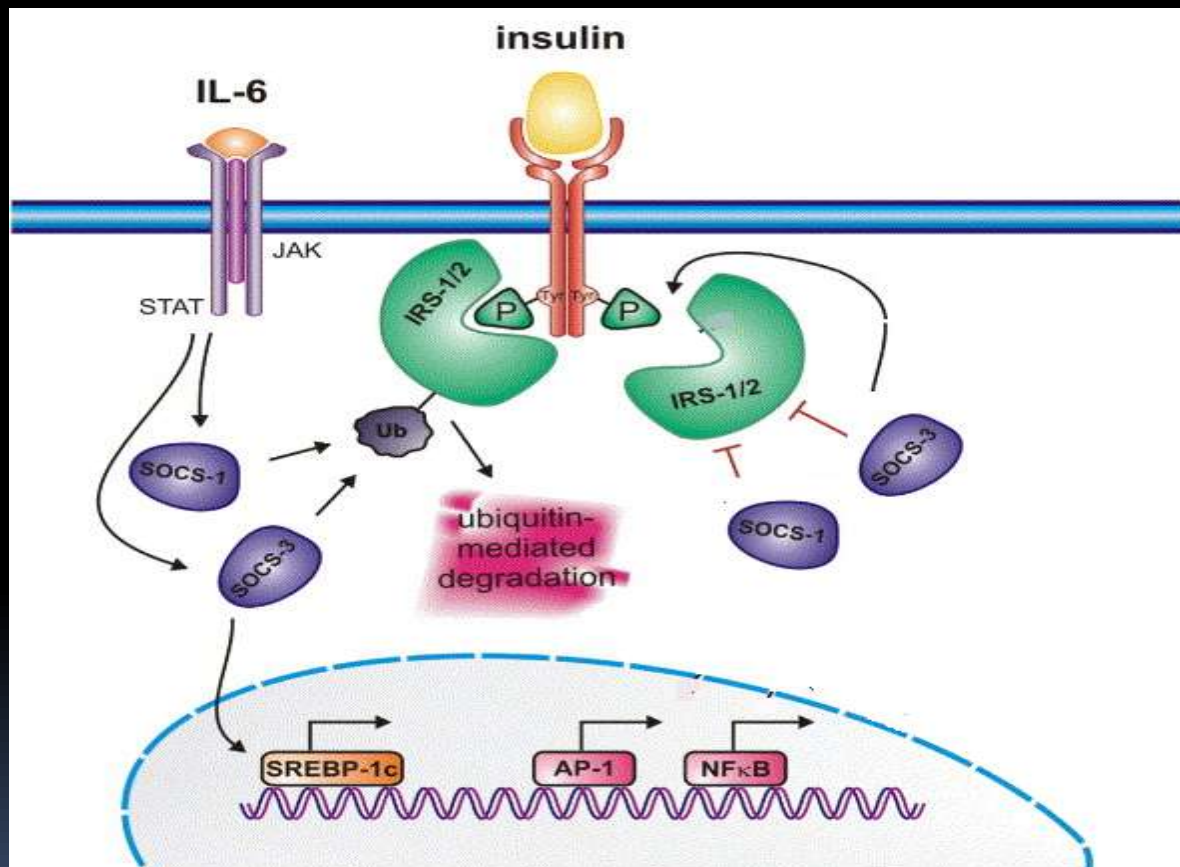
RESEARCH DESIGN AND METHODS—Subjects were enrolled in the Women's Health Study, a 10-year randomized double-blind, placebo-controlled trial of aspirin and vitamin E for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. Between 1992 and 1995, 38,716 women aged ≥ 45 years and free of clinical diabetes were randomly assigned to either low-dose aspirin or placebo (median follow-up 10.2 years). Documented clinical type 2 diabetes was prospectively evaluated throughout the trial.

RESULTS—Among women randomly assigned to receive aspirin ($n = 19,326$) or placebo ($n = 19,390$), there was no statistically significant difference in the incidence of type 2 diabetes. There were 849 cases of diabetes in the aspirin group and 847 in the placebo group (rate ratio 1.01 [95% CI 0.91–1.11]). Stratification by diabetes risk factors including age, BMI, family history of diabetes, physical activity, A1C, and high-sensitivity C-reactive protein did not support a modulating effect of these variables. Analyses accounting for treatment duration and adherence similarly found no beneficial effects.

CONCLUSIONS—These data suggest that long-term low-dose aspirin does not prevent the development of clinical type 2 diabetes in initially healthy women.

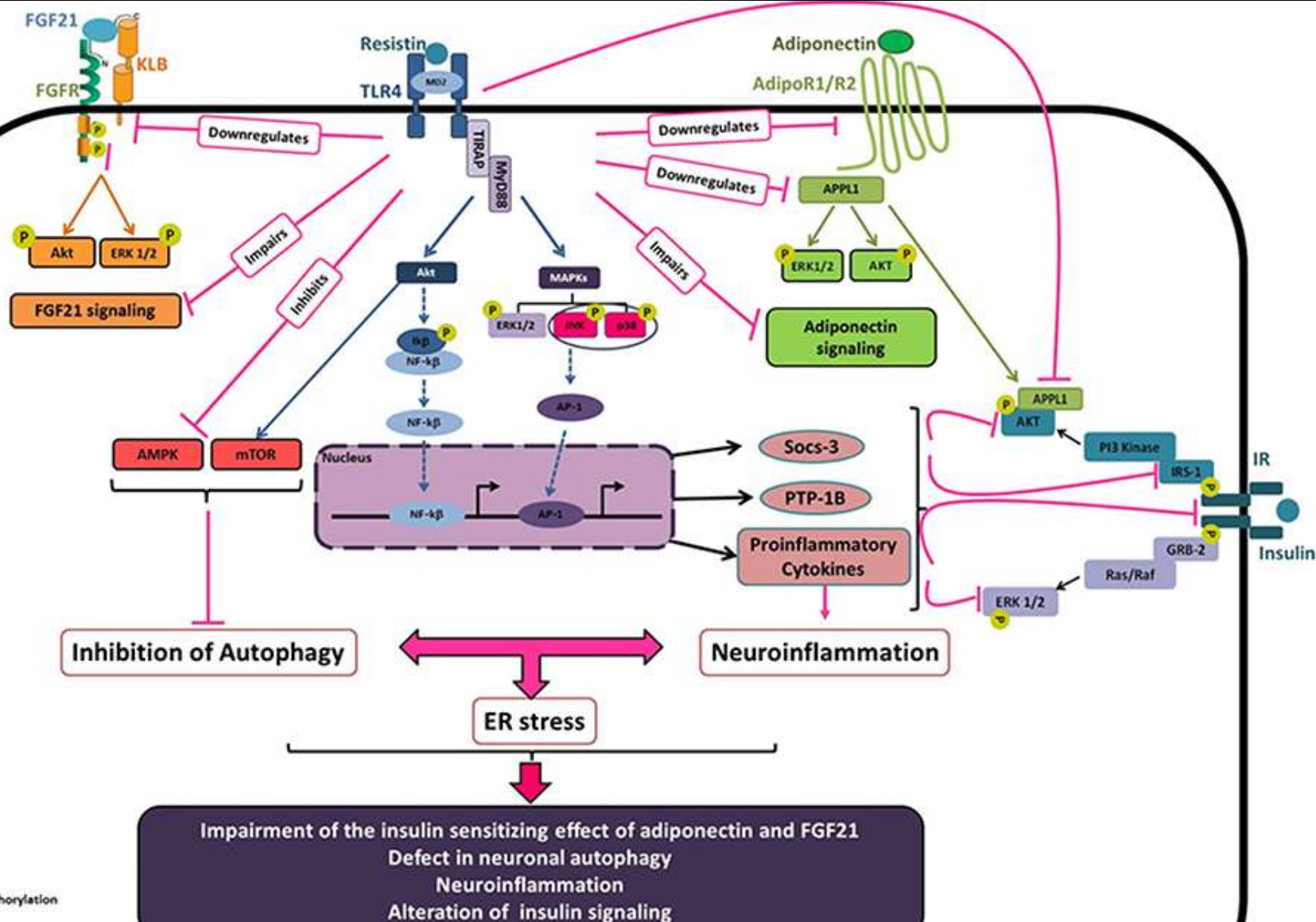
Ρύθμιση της δραστηριότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης

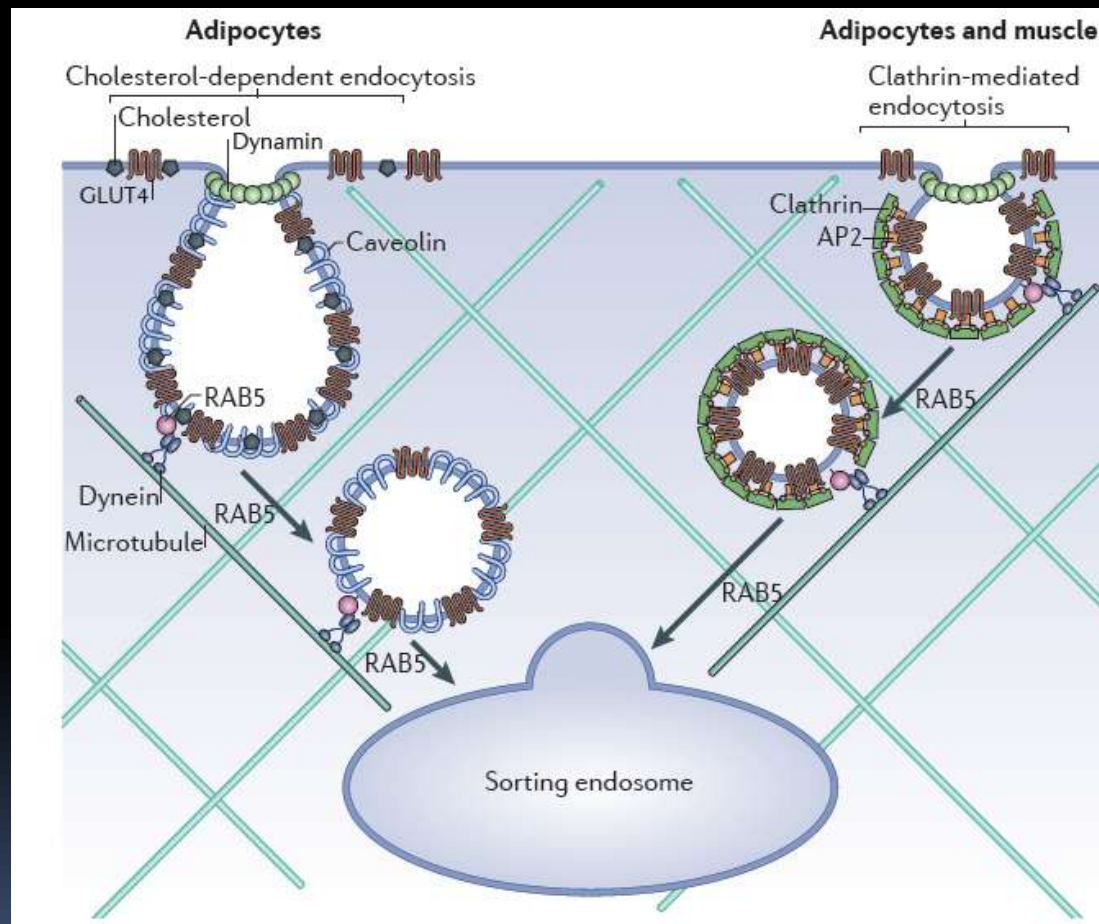
- Δράση των SOCS (Suppressor of cytokine signalling)



Η παχυσαρκία που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα IL-6 και ρεζιστίνης αυξάνει την ινσουλινοαντίσταση μέσω και αυτού του μηχανισμού

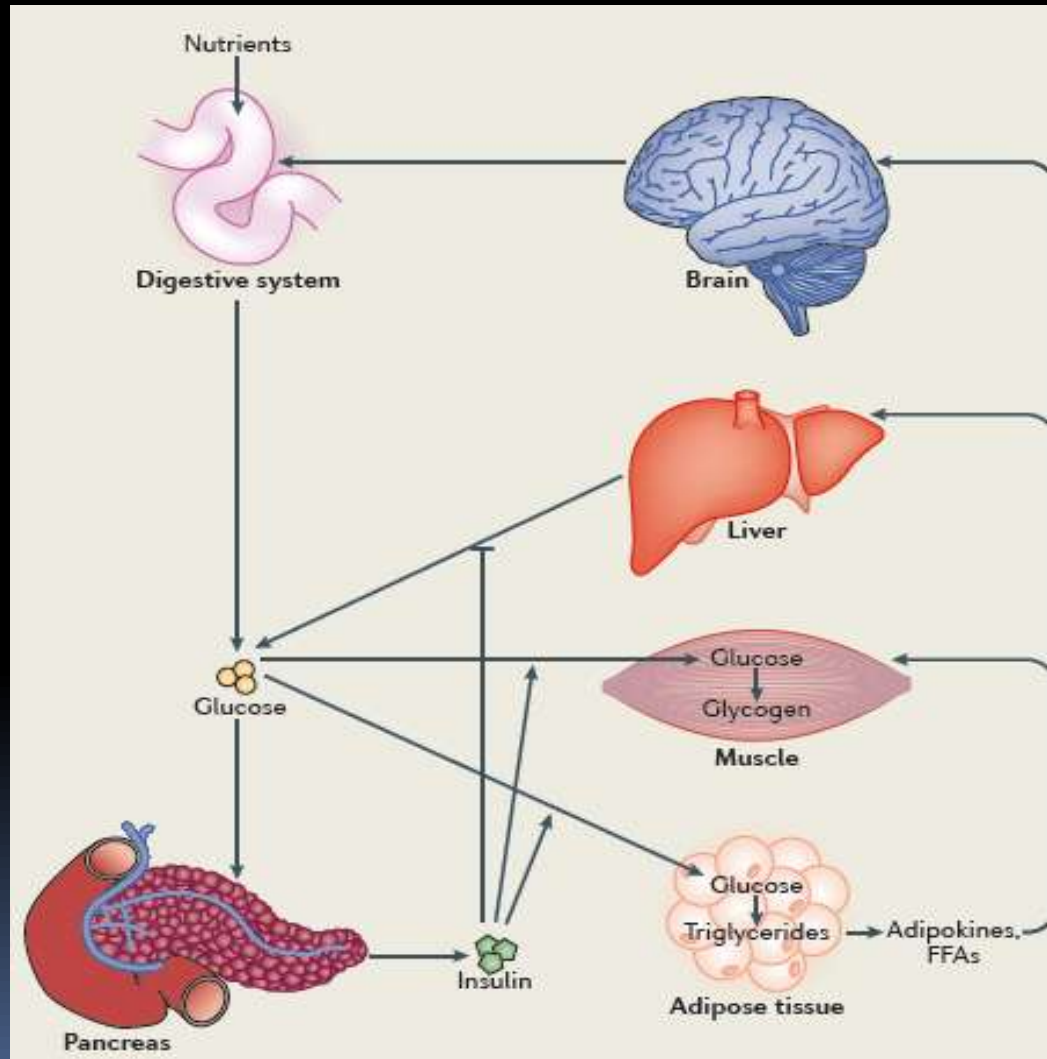
Ρύθμιση της δραστηριότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης



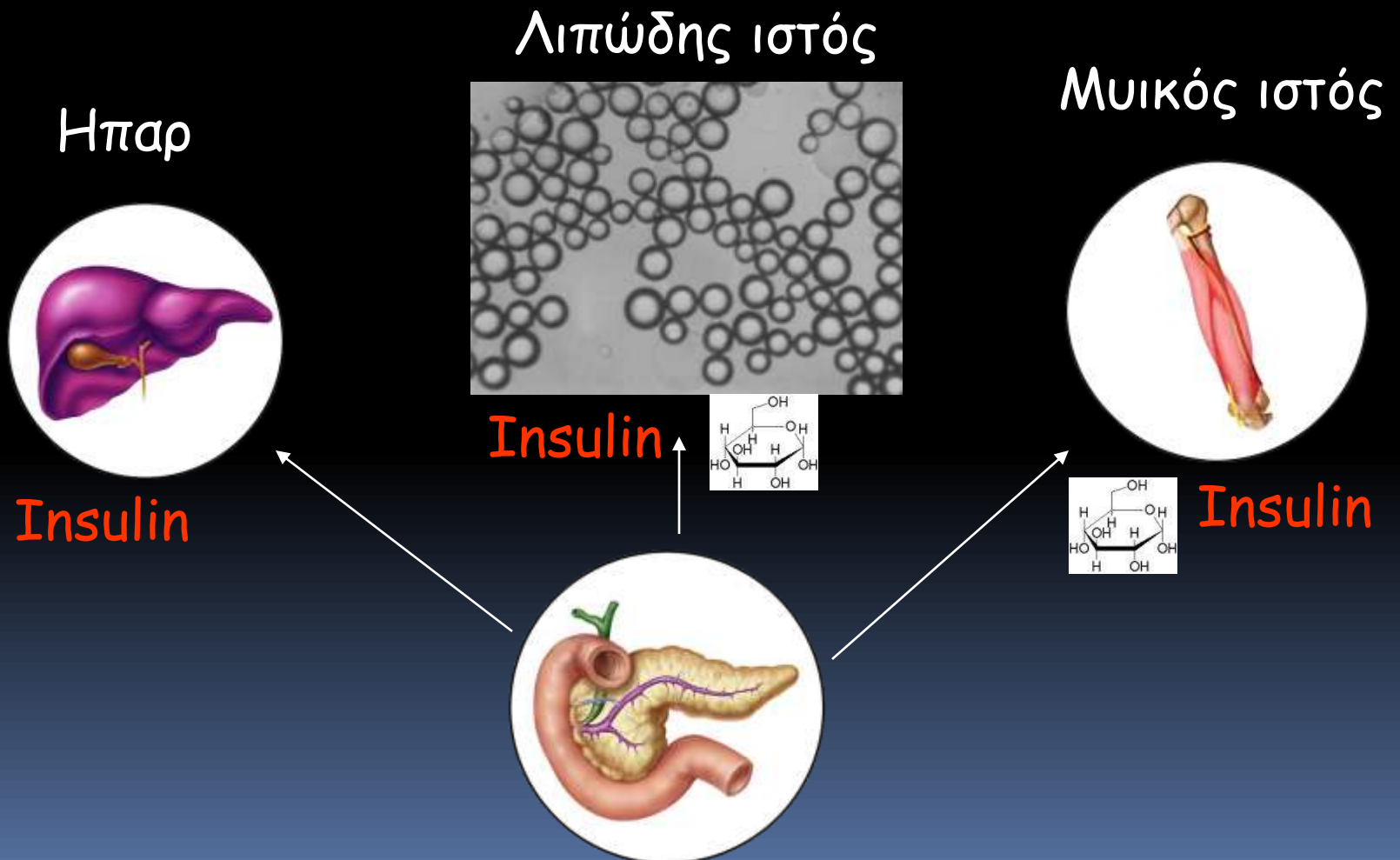


Απουσία ινσουλίνης η υπογλυκαιμία αποτρέπεται επειδή αυξάνει ο ρυθμός την ενδοκύττωσης των Glut-4.

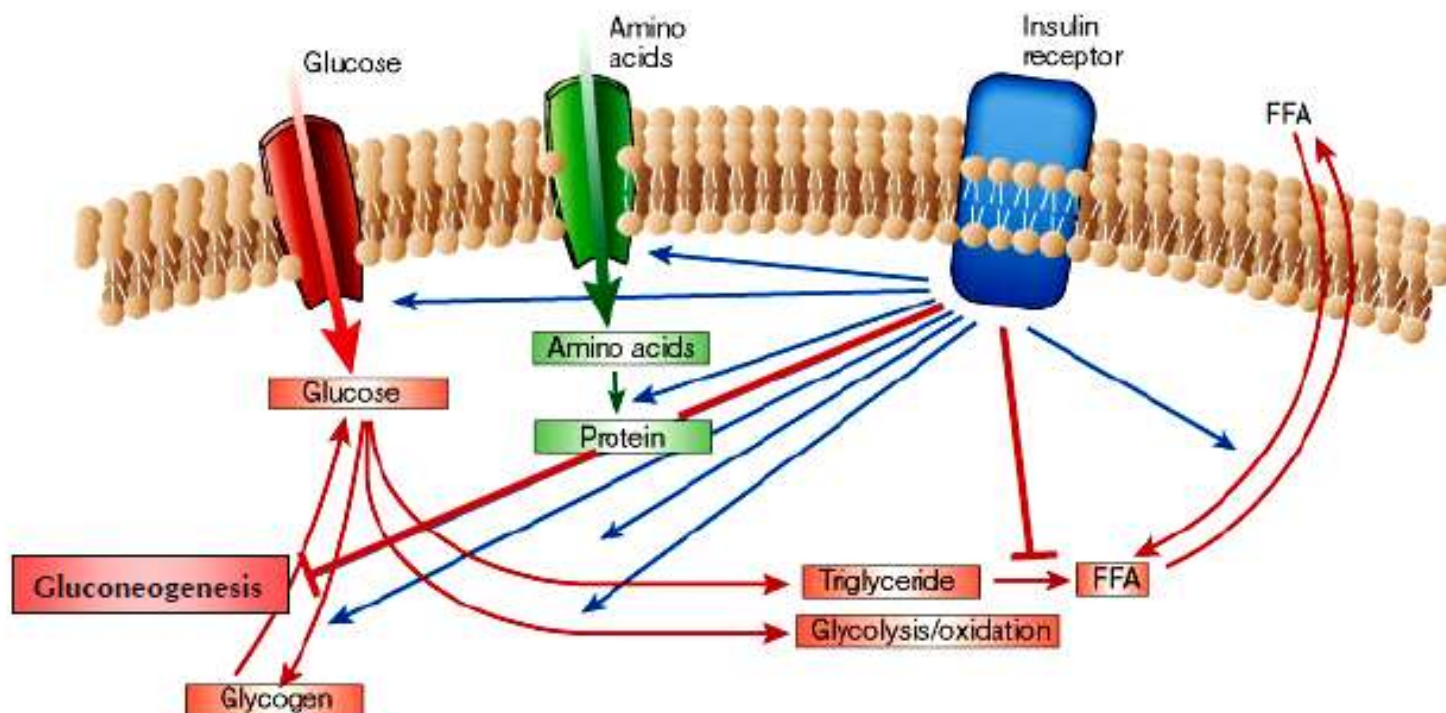
Ινσουλίνη : διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης



Δράσεις ινσουλίνης - Κύριοι ιστοί/στόχοι

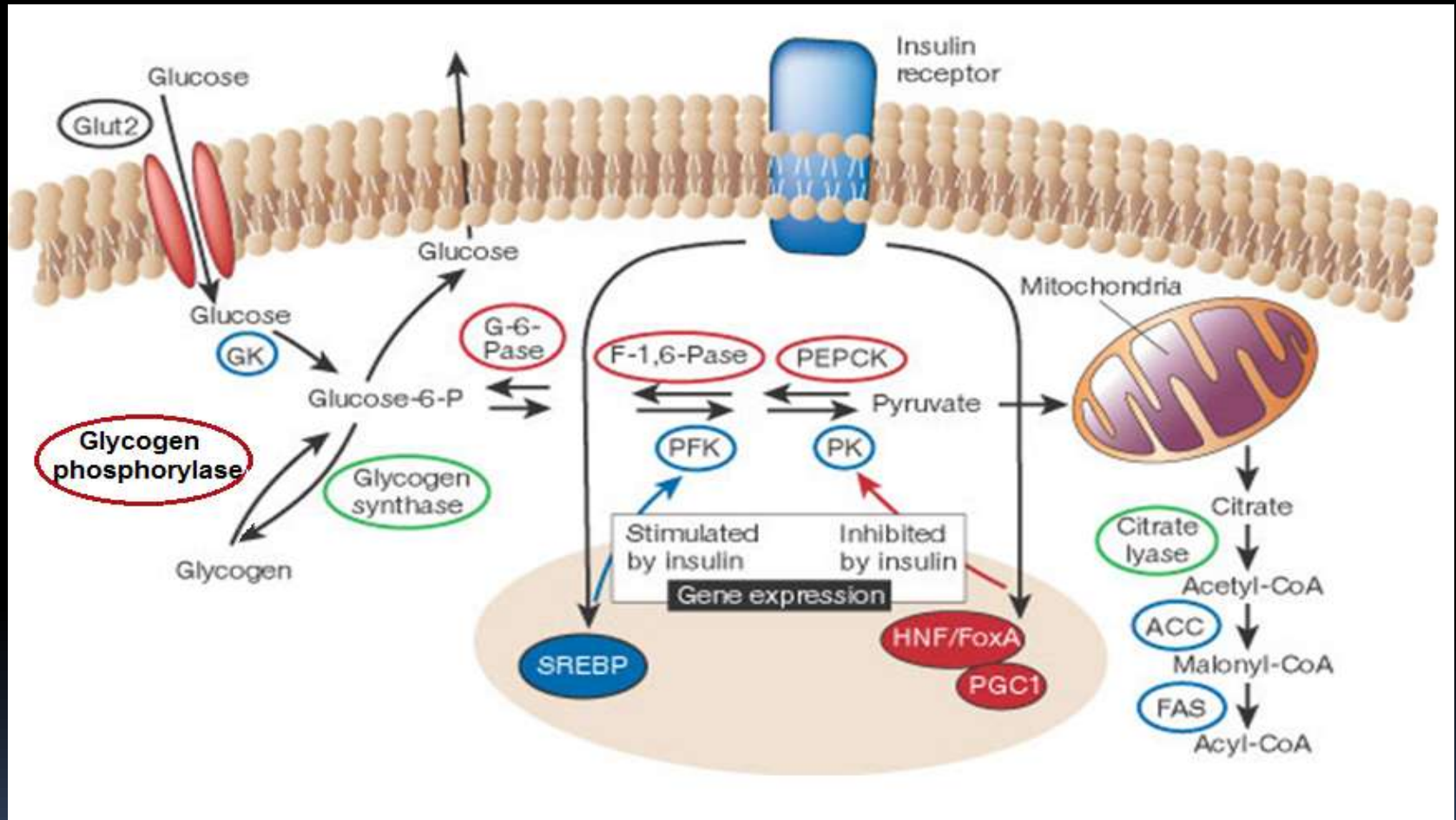


Δράσεις της ινσουλίνης



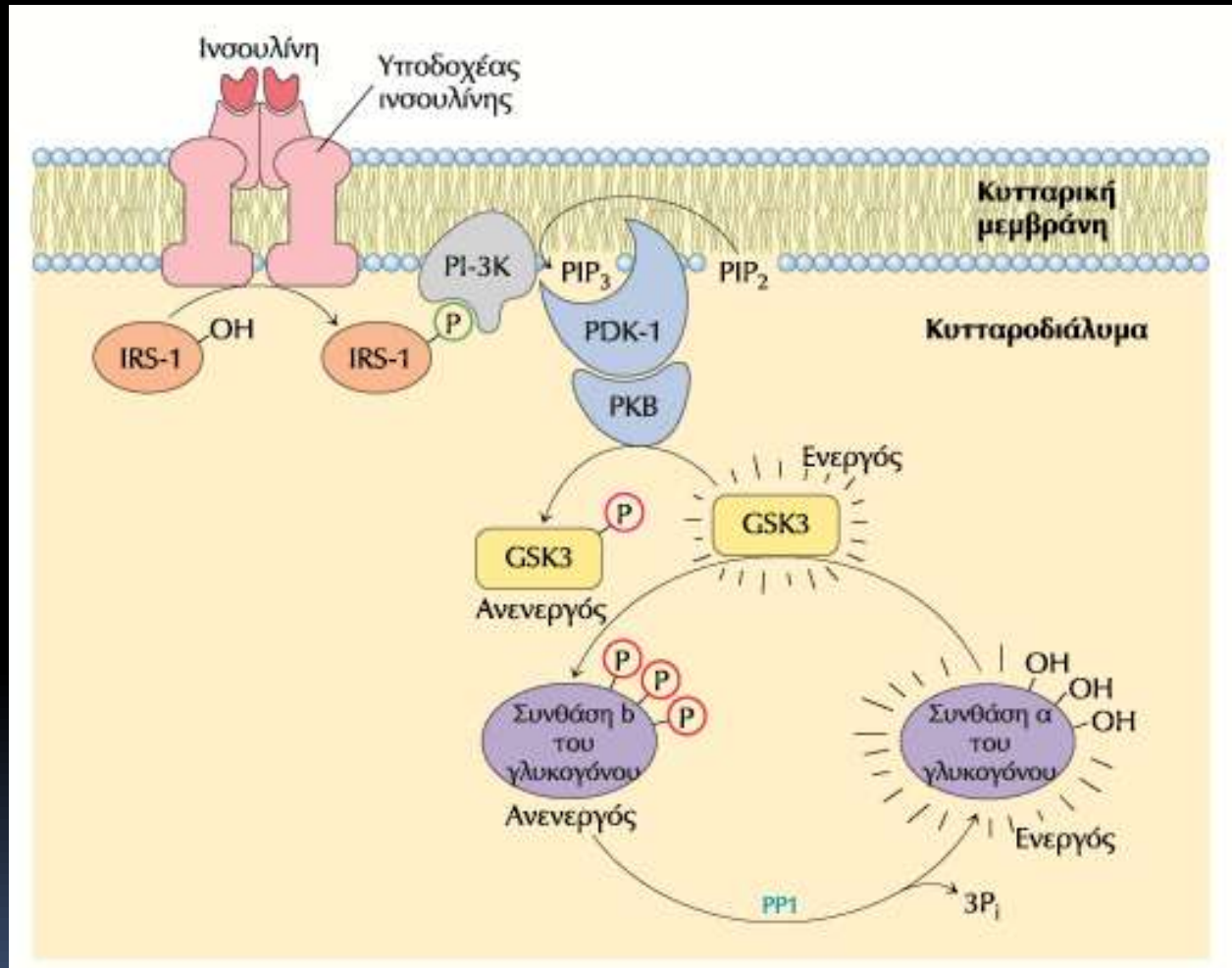
Η ινσουλίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό όχι μόνο των υδατανθράκων αλλά και των πρωτεϊνών και των λιπών

Δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ



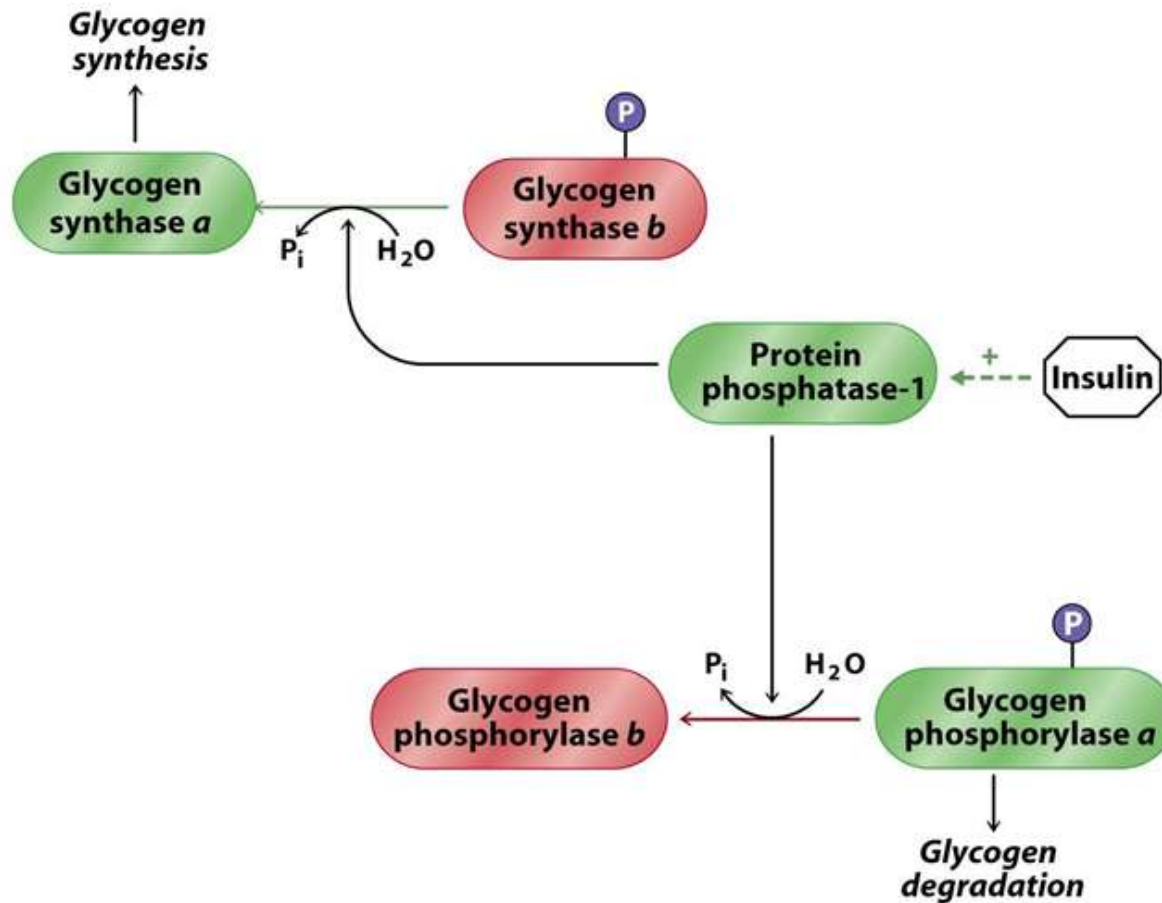
Επάγει την γλυκόλυση, τη λιπογένεση, την γλυκογονοσύνθεση
Αναστέλλει την νεογλυκογένεση, την γλυκογονόλυση

Δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ



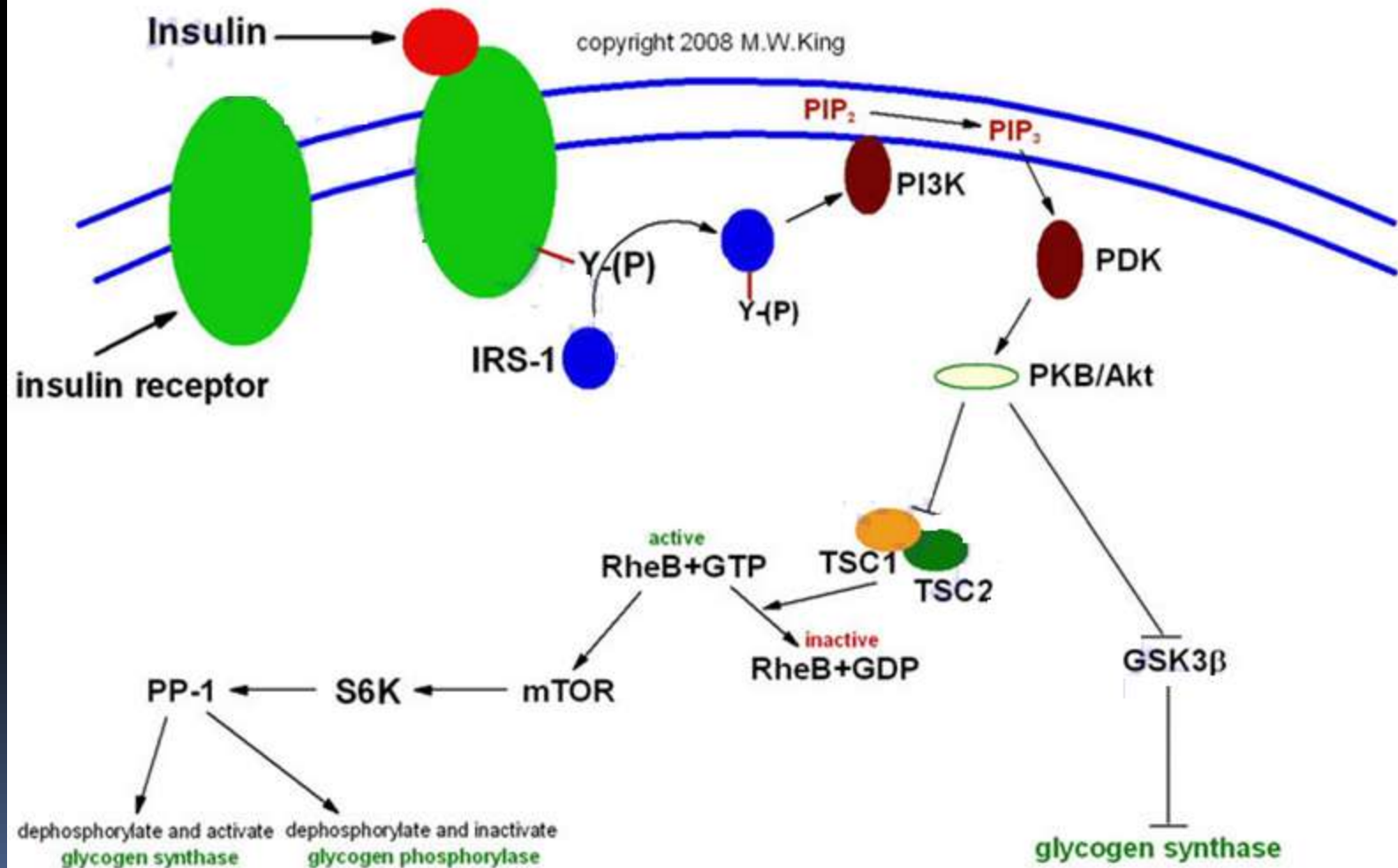
Η ινσουλίνη φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί την GSK3 ενεργοποιώντας τη συνθάση του γλυκογόνου

Δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ

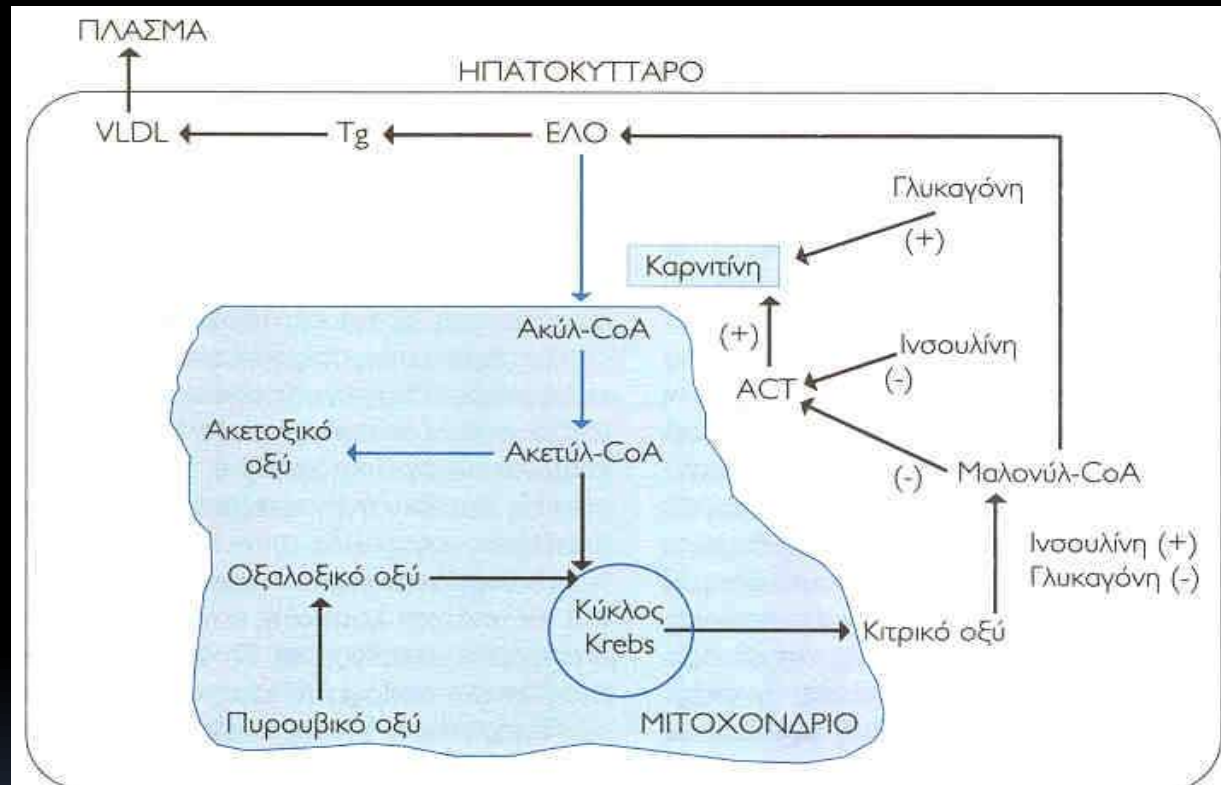


Δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ

Insulin Signaling to Glycogen Metabolism



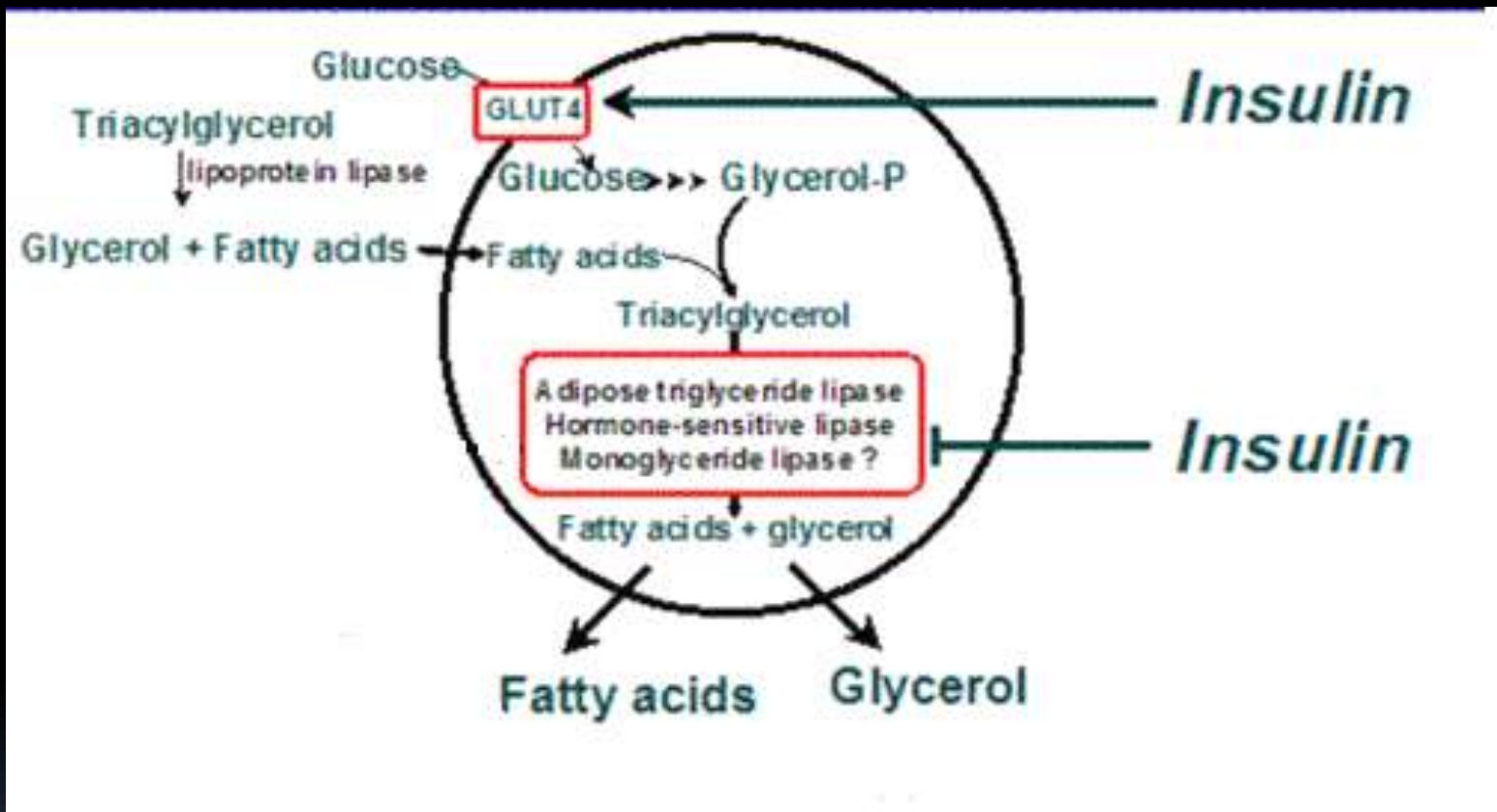
Δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ



Αναστέλλει την κετογένεση μέσω :

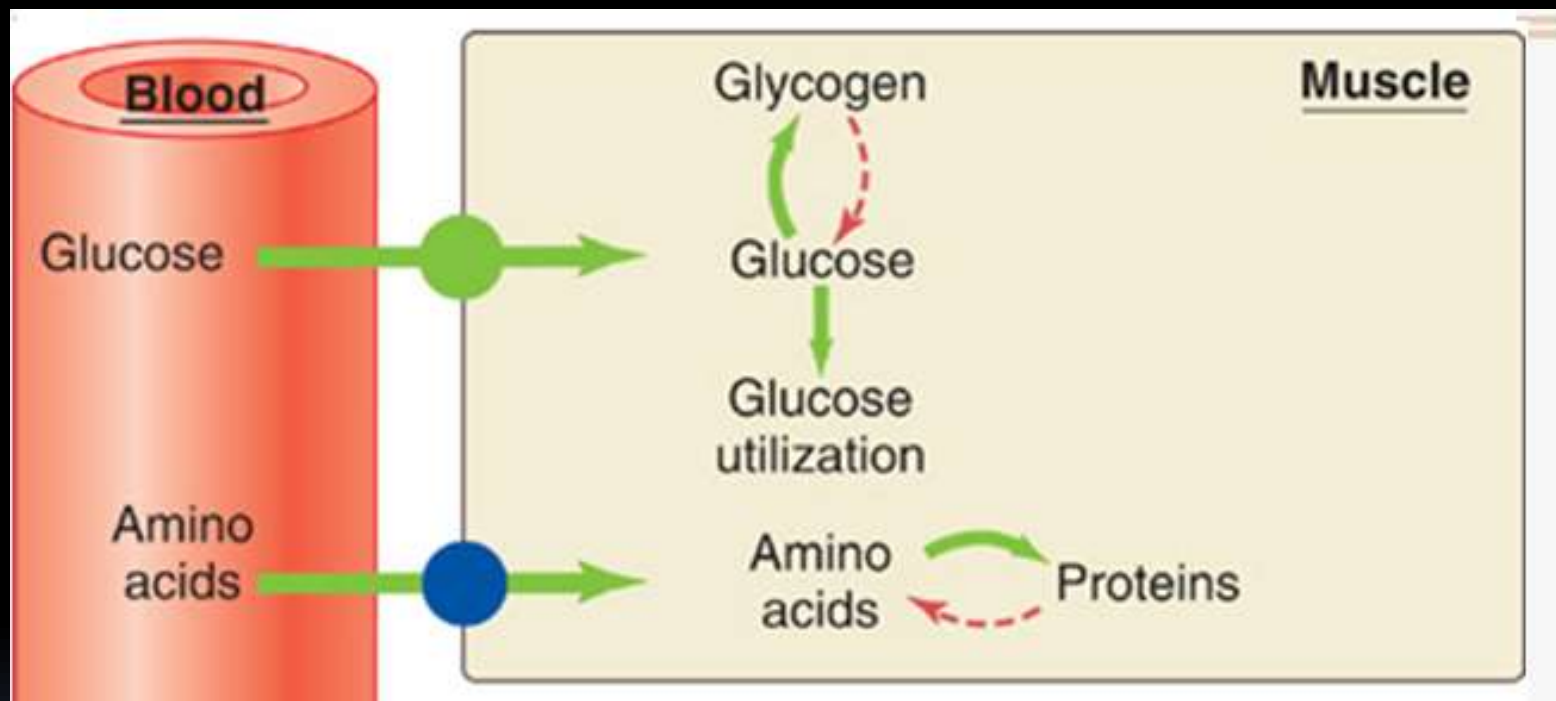
- Αναστολής της λιπόλυσης
- Αναστολής της ακετυλ-τρανφεράσης της καρνιτίνης

Δράση της ινσουλίνης στο λιποκύτταρο



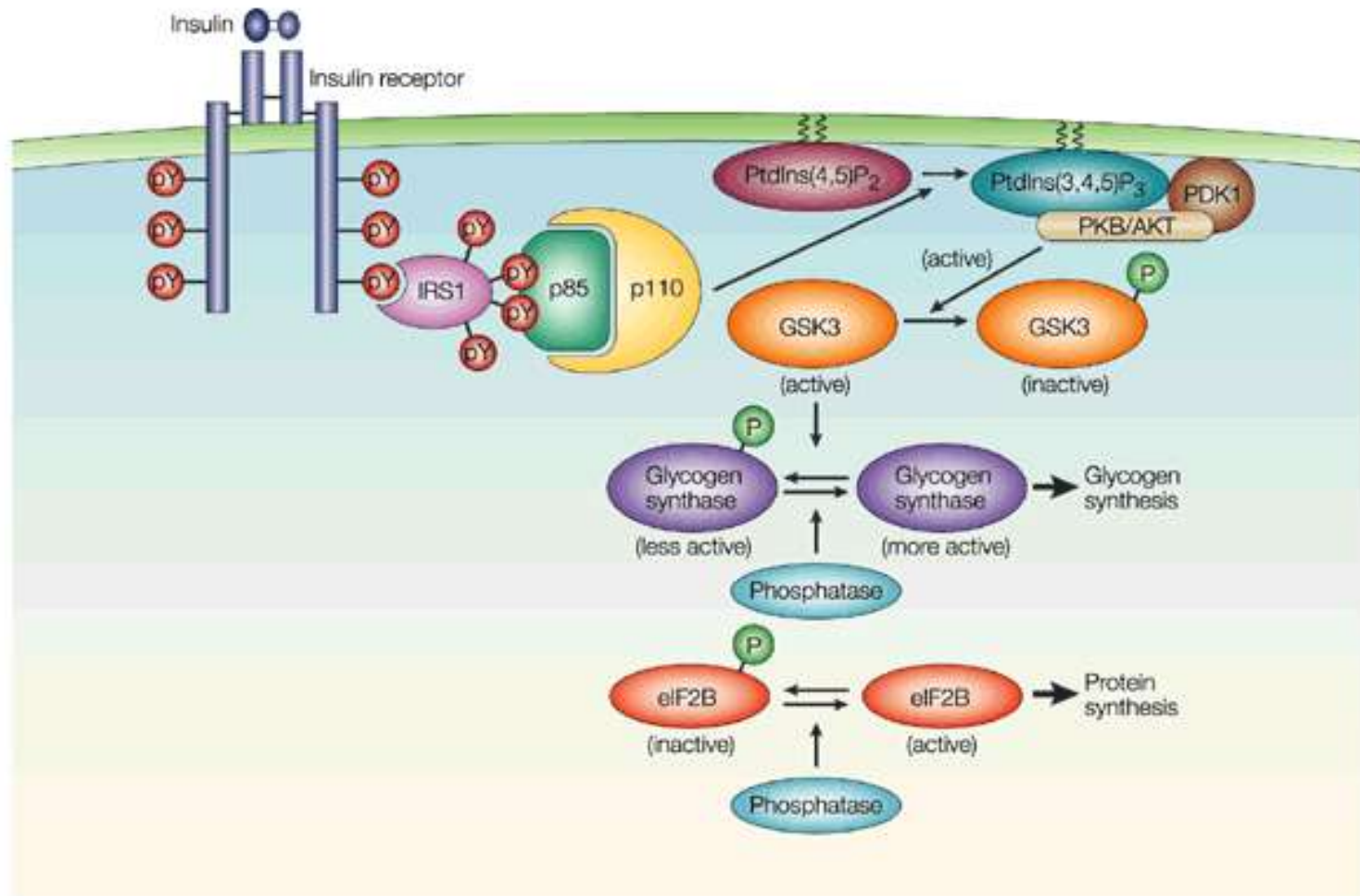
- Προάγει την είσοδο της γλυκόζης μέσω των Glut-4 και τη γλυκόλυση
- Αναστέλλει τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων
- Προάγει τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων

Δράση της ινσουλίνης στο μυϊκό κύτταρο

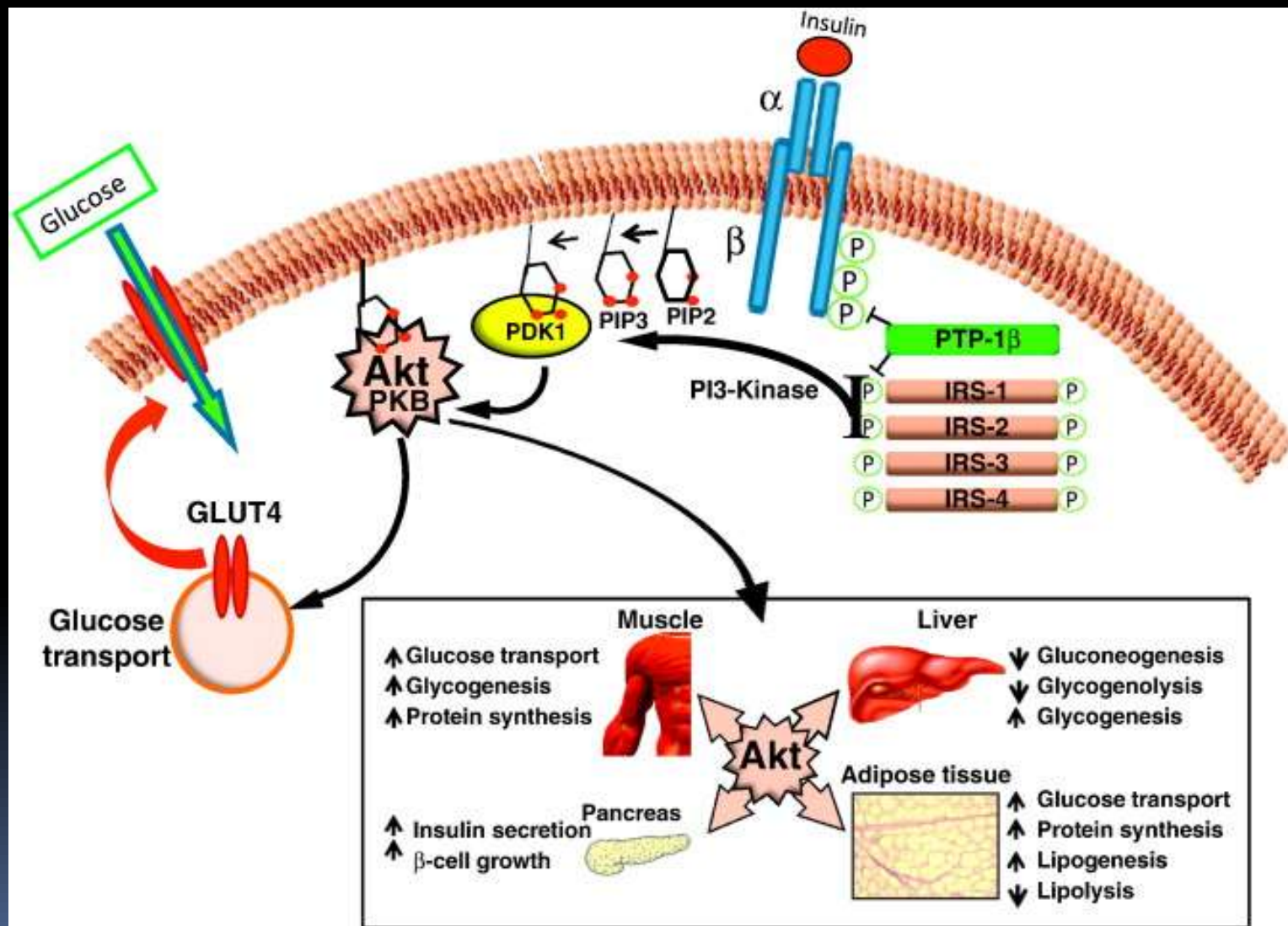


- Προάγει την είσοδο της γλυκόζης μέσω των Glut-4 και τη γλυκόλυση
- Προάγει την γλυκογονοσύνθεση – αναστέλλει την γλυκογονόλυση
- Προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση – αναστέλλει την πρωτεϊνόλυση

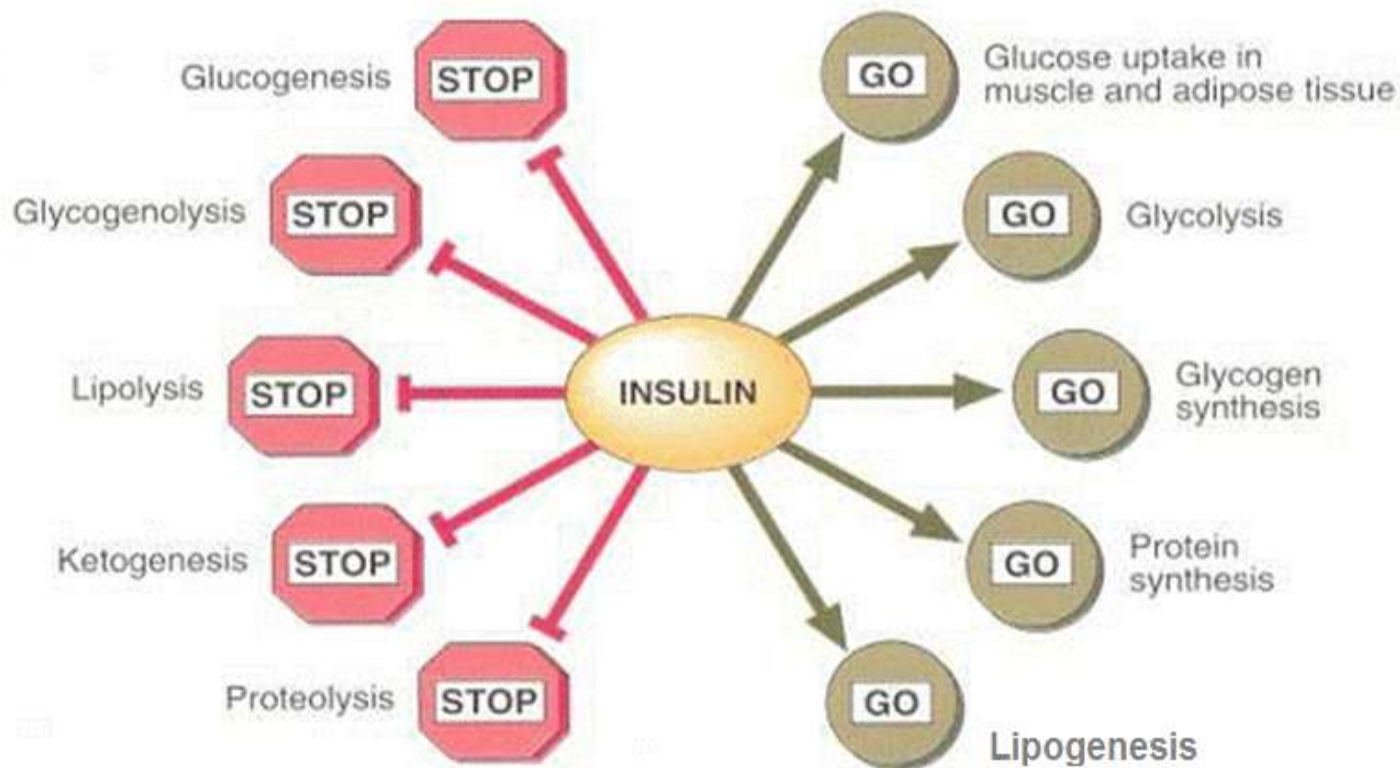
Δράση της ινσουλίνης στο μυικό κύτταρο



Μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης



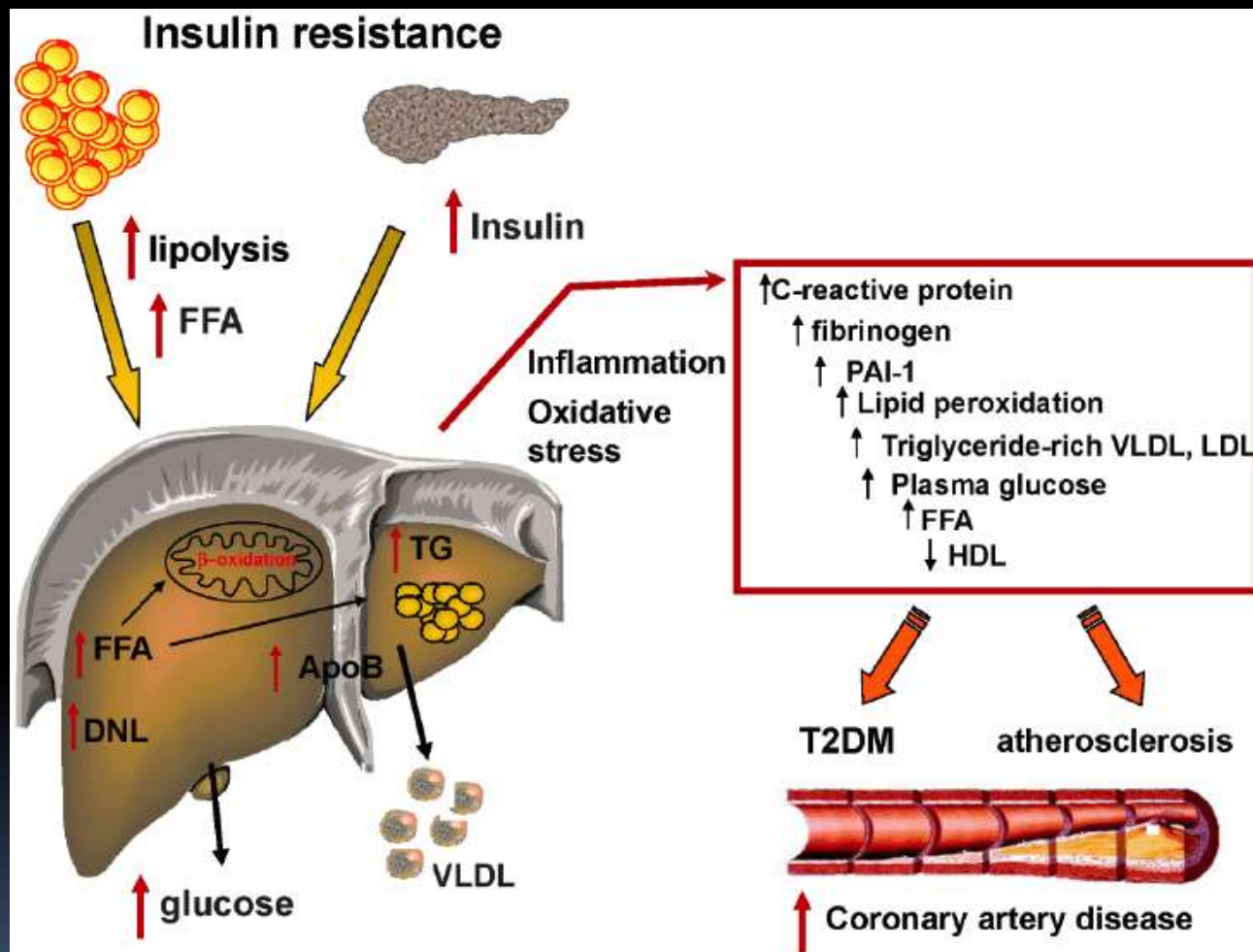
Μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης



Επάγει αναβολικές διαδικασίες

Αναστέλλει καταβολικές διαδικασίες

Μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης



Ινσουλινοαντίσταση και αντιρροπτική υπερινσουλαιμία

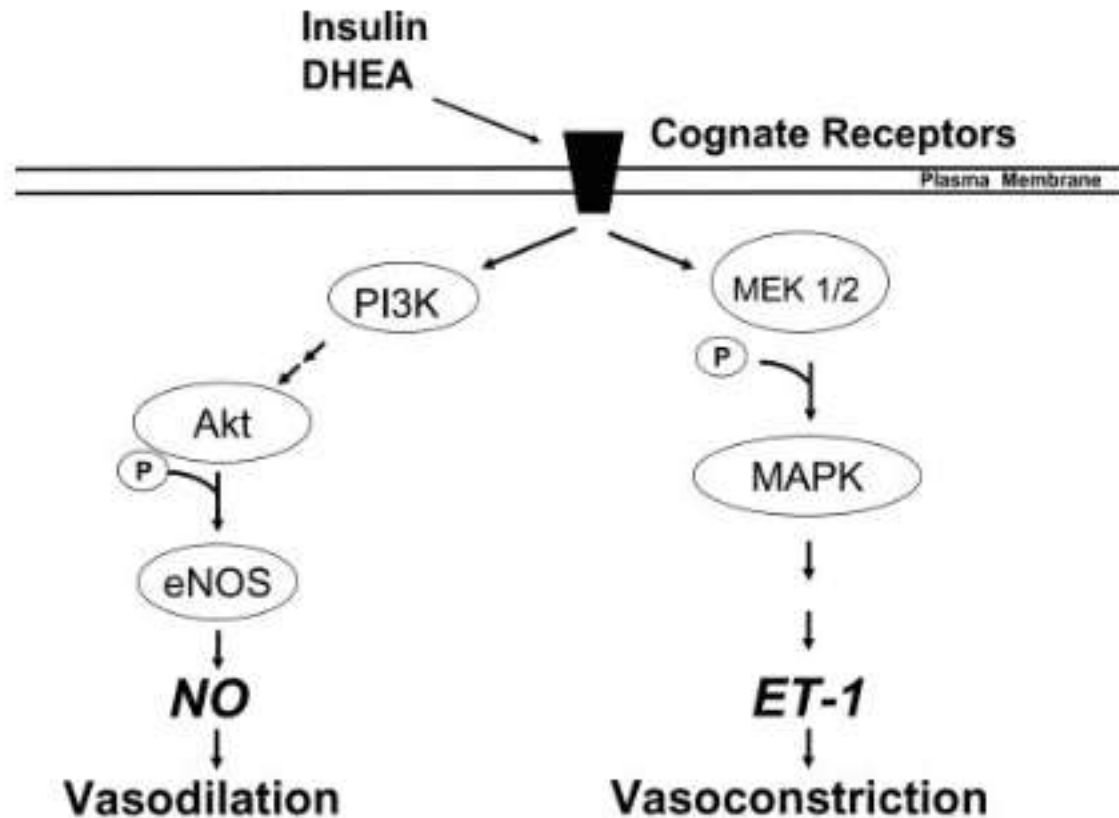


Figure 6. Vasodilator actions of insulin and DHEA mediated by NO are regulated by PI 3-kinase (PI3K)-dependent signaling pathways. Vasoconstrictor actions are regulated by MAPK-dependent signaling pathways.²⁵ P indicates phosphorylation.

Ινσουλινοαντίσταση και αντιρροπτική υπερινσουλιναιμία

Hemodynamic Actions of Insulin

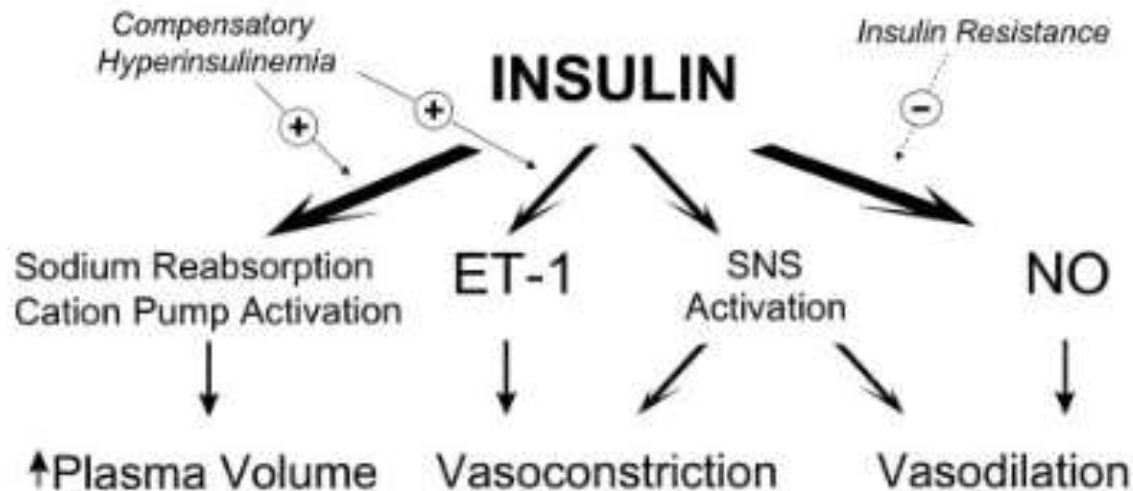


Figure 5. Pathway-specific insulin resistance creates imbalance between prohypertensive and antihypertensive vascular actions of insulin exacerbated by compensatory hyperinsulinemia.⁵ SNS indicates sympathetic nervous system.

Ινσουλινοαντίσταση και αντιρροπιστική υπερινσουλιναιμία

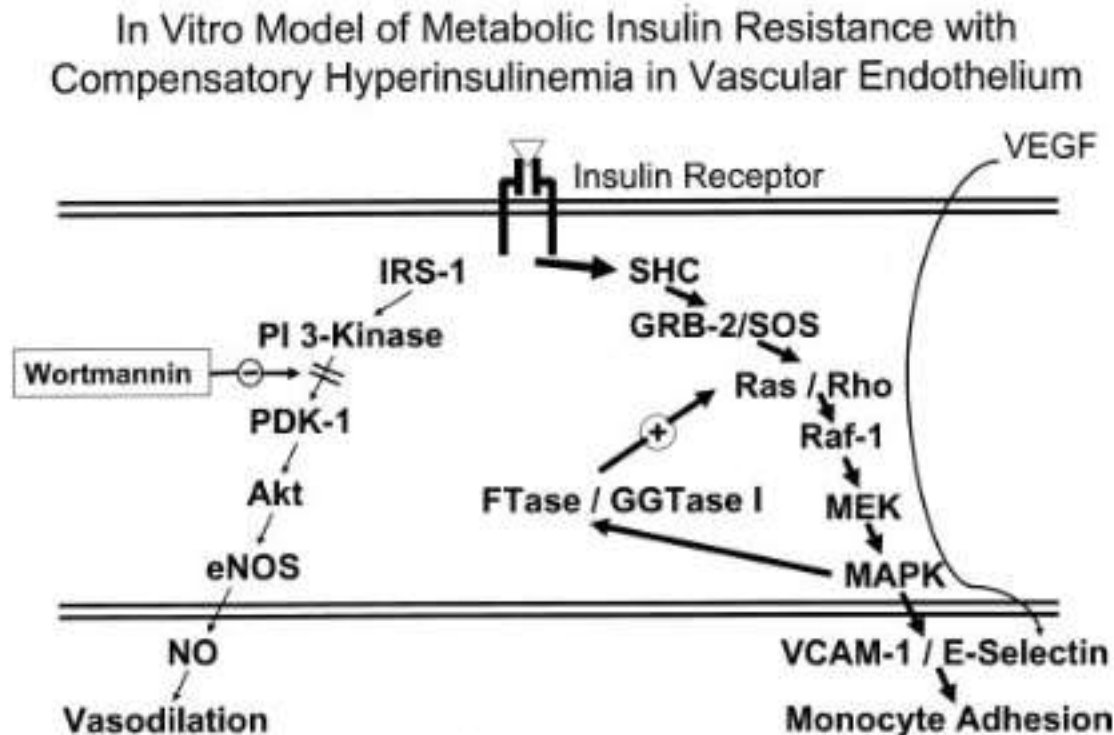


Figure 7. In vitro model of metabolic insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia in vascular endothelium. Pathway-specific impairment in PI 3-kinase-dependent signaling decreases expression and activity of eNOS, whereas augmenting MAPK pathways increases expression of VCAM-1 and E-selectin and increases monocyte adhesion to endothelium.¹⁹