LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH

Unterschiedliche Signaleigenschaften von IRS-1 und IRS-2 bei der Vermittlung der Insulin-/IGF-1-Wirkung – Eine Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob IRS-1 und IRS-2, zwei Proteine, die Signale von Insulin und dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) übertragen, unterschiedliche intrazelluläre Reaktionen hervorrufen. In Vorläuferzellen des braunen Fettgewebes von Mäusen verglichen die Autoren normale Zellen mit Zellen, denen IRS-1 oder IRS-2 fehlte, und maßen Tausende von chemischen Proteinveränderungen nach einer Stimulation mit IGF-1. Etwa 10 % der 6.262 nachgewiesenen Phosphorylierungsstellen wurden durch IGF-1 reguliert, wobei präferenzielle Profile mit dem Vorhandensein der jeweiligen Isoform assoziiert waren.Im Abschnitt 4.2 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Erkenntnis bei, dass IRS-1 und IRS-2 nicht vollständig austauschbar sind und ihr korrektes Gleichgewicht die Effizienz des Insulinsignals unterstützt. Unabhängige Studien an Mäusen bestätigen eine besonders relevante Rolle von IRS-1 in der Skelettmuskulatur und von IRS-2 in der Leber sowie im zentralen Nervensystem. Die Funktionen der beiden Proteine überschneiden sich jedoch teilweise, und direkte Nachweise beim Menschen bleiben begrenzt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24307082

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob IRS-1 und IRS-2, Adapterproteine, die den Insulin- und IGF-1-Rezeptor mit anderen intrazellulären Signalen verbinden, gleiche oder teilweise unterschiedliche biologische Anweisungen übertragen. Die Hypothese war, dass die starke strukturelle Ähnlichkeit zwischen den beiden Isoformen keine vollständige funktionelle Gleichwertigkeit impliziert.Die Relevanz für Abschnitt 4.2 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi liegt genau in diesem Punkt: Die Effizienz des Insulinsignals hängt nicht nur von der generischen Präsenz von IRS-Proteinen ab, sondern auch von der spezifischen verfügbaren Isoform und ihrer Fähigkeit, bestimmte intrazelluläre Signalwege zu aktivieren.Die Studie kann zeigen, dass in einem mit IGF-1 stimulierten murinen Zellmodell der Verlust von IRS-1 oder IRS-2 mit unterschiedlichen Phosphorylierungsprofilen assoziiert ist. Sie kann jedoch nicht direkt belegen, dass IRS-1 im menschlichen Muskel vorherrschend ist, dass IRS-2 in der menschlichen Leber oder im zentralen Nervensystem überwiegt, noch kann sie klinische Konsequenzen wie das individuelle Diabetesrisiko feststellen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie verwendete Linien von murinen braunen Präadipozyten, also Vorläuferzellen des braunen Fettgewebes, die von normalen Mäusen sowie von Mäusen gewonnen wurden, denen genetisch IRS-1 oder IRS-2 fehlte. Die Zellen wurden unter basalen Bedingungen sowie nach Stimulation mit IGF-1 untersucht, einem Molekül, das teilweise dieselben intrazellulären Mediatoren wie Insulin nutzt.Die Autoren wandten SILAC an, eine Technik, bei der Proteine mit Aminosäuren markiert werden, die mittels Massenspektrometrie unterscheidbar sind, um Veränderungen der Phosphorylierung präzise zu quantifizieren. Die Phosphorylierung ist die Anfügung einer Phosphatgruppe an ein Protein; sie kann die Aktivität des Proteins und damit die Richtung des zellulären Signals verändern.Es wurde eine auf Massenspektrometrie basierende phosphoproteomische Profilierung durchgeführt, also eine umfassende Analyse der in den Zellen vorhandenen phosphorylierten Proteine. Zudem nutzten die Autoren computergestützte Vorhersagen, um die Kinasen zu identifizieren, die potenziell für die beobachteten Modifikationen verantwortlich sind. Die Anzahl der biologischen Kulturen, die Ausschlusskriterien, die IGF-1-Konzentrationen, die detaillierten Expositionszeiten sowie die vollständigen statistischen Methoden sind in dem verfügbaren Material, das lediglich aus dem Abstract besteht, nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das allgemeine Ergebnis ist, dass IGF-1 keine undifferenzierte Reaktion ausgelöst hat. Es hat selektiv viele Proteine verändert, die an der Signalübertragung beteiligt sind, wobei einige Veränderungen stärker von IRS-1 und andere stärker von IRS-2 abhingen.Die Autoren identifizierten 6.262 einzigartige Phosphorylierungsstellen. Davon erwiesen sich etwa 10 % als durch die Stimulation mit IGF-1 reguliert. Es wurden sowohl bereits bekannte Ziele der Insulin/IGF-1-Signalübertragung als auch Ziele beobachtet, die bisher nicht im Kontext der Studie beschrieben wurden, darunter Nuclear Factor I X und Semaphorin-4B.Bioinformatische Analysen deuteten auf die Proteinkinase B, auch AKT genannt, die Proteinkinase C sowie Cyclin-abhängige Kinasen als wahrscheinliche Mediatoren eines Teils der Phosphorylierungsereignisse hin. Vor allem war das Vorhandensein von IRS-1 bevorzugt mit Signalen assoziiert, an denen PDHK1, MAPK3 und PKD1 beteiligt waren; das Vorhandensein von IRS-2 war bevorzugt mit Signalen assoziiert, an denen PIN1 und die Proteinkinase C-beta beteiligt waren.Einfach ausgedrückt fungierten die beiden IRS-Proteine als ähnliche, aber nicht identische Plattformen: Nach demselben Stimulus begünstigten sie teilweise unterschiedliche Sätze intrazellulärer Botschaften. Das Abstract enthält keine P-Werte, Konfidenzintervalle, prozentualen Veränderungen für jede einzelne Stelle oder unabhängige funktionelle Validierungen für alle identifizierten Ziele.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass die Zelle IRS-1 und IRS-2 nicht zwangsläufig als zwei äquivalente Kopien desselben Bausteins verwendet.

Die relative Verfügbarkeit der beiden Isoformen kann beeinflussen, welche Signale nach der Aktivierung des Insulin- oder IGF-1-Rezeptors bevorzugt werden.Dies stützt den Erzählstrang aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, wonach das korrekte Gleichgewicht, die gewebespezifische Expression und die funktionelle Integrität der IRS-Isoformen zur Effizienz der Insulinsignalisierung beitragen. Die in der Überprüfung der Nachweise behandelte Publikation dokumentiert vor allem die Nicht-Äquivalenz der nachgeschalteten Signale der beiden Proteine, nicht jedoch deren Verteilung in den verschiedenen Organen.Der beobachtete Unterschied betrifft braune Fettzellen von Mäusen und eine Stimulation mit IGF-1. Es handelt sich somit um einen mechanistischen Beleg, der nützlich ist, um zu verstehen, wie unterschiedliche Funktionen entstehen können, jedoch nicht um einen klinischen Nachweis beim Menschen. Zudem sind die Vorhersagen zu den Kinasen computergenerierte Hinweise, die gezielte experimentelle Bestätigungen erfordern.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung betrifft die Skelettmuskulatur. Bei Mäusen ohne IRS-1 führte eine Insulinstimulation zu einer verringerten Aktivierung der PI3-Kinase, des Glukosetransports und der Proteinsynthese im Muskel. In der Leber derselben Tiere war die Aktivierung der PI3-Kinase und des MAPK-Signalwegs hingegen nicht signifikant reduziert. Die Autoren stellten zudem fest, dass die Phosphorylierung von IRS-2 in der Leber in etwa der von IRS-1 bei normalen Mäusen entsprach, während das IRS-2-Signal im Muskel nur 20–30 % des IRS-1-Signals betrug. Diese Tierstudie stützt direkt die Aussage, dass IRS-1 eine Hauptrolle bei der Insulinsignalisierung im Muskel spielt, und zeigt, dass die Kompensation durch IRS-2 gewebespezifisch ist [1].Eine zweite Studie an Mäusen untersuchte das Fehlen von IRS-2. Die Tiere ohne IRS-2 entwickelten fortschreitend einen Typ-2-Diabetes und zeigten eine Insulinresistenz mit einem Defekt der insulininduzierten Signalübertragung in der Leber, jedoch nicht in der Skelettmuskulatur. Nach sechs Wochen war die Masse der pankreatischen Betazellen auf 83 % im Vergleich zu normalen Mäusen reduziert. Dieser Befund bestätigt, dass IRS-2 physiologische Funktionen hat, die nicht mit denen von IRS-1 deckungsgleich sind, und verknüpft seine hepatische Aktivität mit der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase [2].Der Bezug zum zentralen Nervensystem wird durch ein Mausmodell mit selektiver Reduktion von IRS-2 in den pankreatischen Betazellen und in Gehirnregionen, einschließlich des Hypothalamus, gestützt. Die Expression von Irs2 war in den pankreatischen Inseln um etwa 90 % reduziert und im Nucleus arcuatus des Hypothalamus deutlich verringert, ohne dass Unterschiede in Leber, Muskel oder Fettgewebe festgestellt wurden. Die Tiere entwickelten Fettleibigkeit, periphere Insulinresistenz und Diabetes. Die Studie beweist zwar nicht, dass IRS-2 das einzige wichtige Protein im zentralen Nervensystem ist, bestätigt jedoch, dass seine Veränderung an dieser Stelle systemische metabolische Folgen haben kann [3].Zusammengenommen sind diese Studien unabhängig von der analysierten Publikation und bilden eine kohärente Kette: unterschiedliche Signalprofile in den Zellen, eine größere Rolle von IRS-1 im Muskel, eine relevante Rolle von IRS-2 in der Leber und spezifische Funktionen von IRS-2 in der Achse zwischen Gehirn und Bauchspeicheldrüse. Die wichtigste gemeinsame Einschränkung besteht darin, dass es sich vorwiegend um Experimente an Nagetieren oder Zellen handelt, bei denen biologische Kompensationsmechanismen auftreten können, die die menschliche Physiologie nicht vollständig widerspiegeln.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die Unterscheidung zwischen muskulärem IRS-1 und hepatischem IRS-2 darf nicht als absolute Trennung interpretiert werden. In einem Experiment mit dem hyperinsulinämisch-euglykämischen
Clamp-Verfahren – einem Verfahren, das den Blutzuckerspiegel stabil hält, während die Reaktion auf Insulin gemessen wird – zeigten sowohl IRS-1-defiziente als auch IRS-2-defiziente Mäuse eine verringerte insulin-stimulierte Glukoseaufnahme des Körpers. Bei den IRS-2-defizienten Mäusen waren zudem die periphere Glukoseverwertung, die Unterdrückung der endogenen Glukoseproduktion sowie die Glykogensynthese in der Leber reduziert [4].Diese Ergebnisse widerlegen nicht die Existenz

differenzierter Rollen. Sie deuten jedoch darauf hin, dass IRS-2 auch Muskel- und Fettgewebe beeinflusst und dass seine Funktion vom untersuchten physiologischen Kontext abhängt. Folglich ist die Aussage im Buch vertretbar, wenn sie als relative Dominanz der Funktionen verstanden wird und nicht als absolute Exklusivität von IRS-1 im Muskel oder von IRS-2 in der Leber und im zentralen Nervensystem.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Originalstudie, die differenzierte intrazelluläre Signale dokumentiert, und unabhängigen Forschungsarbeiten, die deren Bedeutung in verschiedenen Geweben kontextualisieren.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und phosphoproteomisch	Normale braune Präadipozyten der Maus, IRS-1- oder IRS-2-defizient	IGF-1 regulierte etwa 10 % von 6.262 Phosphorylierungsstellen, mit präferenziellen Profilen in Abhängigkeit von	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Tier mit genetischem Knockout	IRS-1-defiziente Mäuse; Analyse von Muskel und Leber	Das Fehlen von IRS-1 reduzierte den Glukosetransport und andere Insulinsignale im Muskel, mit stärkerer Kompensation durch IRS-2 in der Leber.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tier mit genetischem Knockout	IRS-2-defiziente Mäuse	Das Fehlen von IRS-2 verursachte einen Defekt der hepatischen Insulinsignalisierung, eine Verringerung der Betazellmasse und fortschreitenden Diabetes.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Tier mit gewebespezifischer Veränderung	Mäuse mit reduziertem IRS-2 in Betazellen und Hypothalamus	Die Reduktion von IRS-2 in der Gehirn-Pankreas-Achse wurde mit Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes in Verbindung gebracht.	indirekte Bestätigung	moderat

[4]	Tier mit genetischem Knockout und metabolischem Clamp	IRS-1- oder IRS-2-defiziente Mäuse	Das Fehlen von IRS-2 reduzierte auch die periphere Glukoseverwertung und beeinträchtigte zudem die Leberfunktionen.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt auf zellulärer Ebene eindeutig, dass IRS-1 und IRS-2 nach einer Stimulation mit IGF-1 unterschiedliche Signale weiterleiten können. Dies steht im Einklang mit ihrer Rolle als Plattformen, die der Zelle helfen, die Reaktion auf Insulin zu steuern.Unabhängige Nachweise bei Nagetieren bestätigen, dass IRS-1 eine besonders wichtige Rolle im Skelettmuskel spielt und dass IRS-2 relevante Funktionen in der Leber, den pankreatischen Betazellen und dem zentralen Nervensystem hat. Diese Unterscheidung ist nicht absolut, da beide Isoformen teilweise zu mehreren Geweben und Stoffwechselprozessen beitragen.Die Darstellung im Buch ist somit auf mechanistischer und tierischer Ebene gut belegt, erfordert jedoch weitere direkte Validierungen am Menschen, um zu bestimmen, inwieweit die Unterschiede zwischen IRS-1 und IRS-2 zur individuellen Stoffwechselgesundheit und zu Stoffwechselerkrankungen beitragen.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Insulin Signalling and Insulin Actions in the Muscles and Livers of Insulin-Resistant, Insulin Receptor Substrate 1-Deficient Mice**
Yamauchi et al., 1996
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.16.6.3074

[2] **Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia.**
Kubota et al., 2000
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1880

[3] **Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in b cells and brain causes obesity and diabetes**
Lin et al., 2004
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI22217

[4] **Contrasting Effects of IRS-1 Versus IRS-2 Gene Disruption on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Vivo**
Previs et al., 2000
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M006490200