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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Verringerte Tyrosin- und Serin-632-Phosphorylierung des Insulinrezeptor-Substrats 1 im Gastrocnemius-Muskel bei adipösen Zucker-Ratten – Eine Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie Fettleibigkeit die frühen Schritte der Insulinsignalisierung im Gastrocnemius-Muskel von adipösen Zucker-Ratten verändert – einem Tiermodell, das genetisch für Adipositas, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz prädisponiert ist. Im Vergleich zu schlanken Ratten wiesen die adipösen Tiere eine schlechtere Glukosetoleranz, geringere Mengen an IRS-1 sowie eine verminderte Fähigkeit des Insulins auf, bestimmte essenzielle Phosphorylierungen des Insulinrezeptors und von IRS-1 zu steigern.Die Forschung trägt zur Darstellung in „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, da sie dokumentiert, dass IRS-1 ein wesentliches Bindeglied zwischen dem Insulinrezeptor und den intrazellulären Signalen darstellt. Unabhängige Studien am Menschen bestätigen, dass bei Typ-2-Diabetes die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und die Aktivierung nachgeschalteter Signalwege reduziert sein können. Allerdings haben Serin-Phosphorylierungen nicht alle dieselbe Bedeutung: Einige sind mit einer geringeren Insulinantwort assoziiert, während andere je nach untersuchter Stelle und biologischem Kontext zu- oder abnehmen können.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24471368

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 Fettleibigkeit und Insulinresistenz die anfänglichen Signale verändern, die vom Insulinrezeptor im Musculus gastrocnemius übertragen werden. Unter normalen Bedingungen bindet Insulin an seinen Rezeptor auf der Oberfläche der Muskelzelle. Der Rezeptor aktiviert daraufhin IRS-1 (Insulinrezeptor-Substrat 1), ein Adapterprotein, das das Signal aufnimmt und die Rekrutierung weiterer Enzyme ermöglicht.Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass bei fettleibigen Zucker-Ratten sowohl die Menge an IRS-1 als auch einige seiner Phosphorylierungen verändert sind. Die Phosphorylierung ist die Anlagerung einer Phosphatgruppe an ein Protein: Je nach betroffener Position kann sie die Signalübertragung fördern, modulieren oder behindern. Die Verbindung zu Abschnitt 4.2 des Buches besteht vor allem darin, dass die Studie IRS-1 als funktionelles Bindeglied zwischen dem Insulinrezeptor und den intrazellulären Signalwegen aufzeigt.Die Publikation kann nachweisen, dass spezifische Modifikationen von IRS-1 und dem Insulinrezeptor im Muskel dieses Tiermodells vorhanden sind und dass die akute Reaktion auf Insulin beeinträchtigt ist. Sie kann jedoch nicht allein belegen, dass die gleichen Veränderungen beim Menschen identisch sind, noch kann sie einer einzelnen Phosphorylierung alle Folgen der Insulinresistenz zuschreiben.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie verwendete 8–10 Wochen alte fettleibige weibliche Zucker-Ratten sowie schlanke Ratten gleichen Alters als Kontrollgruppe. In einigen ergänzenden Experimenten wurden KK-Ay/J-Mäuse, ein Mausmodell mit Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und verminderter Glukosetoleranz, zusammen mit C57BL/6J-Kontrollmäusen eingesetzt. Jede Gruppe umfasste 4–6 Tiere; für den Glukosetoleranztest wurden sechs Ratten pro Gruppe verwendet.Nach einer nächtlichen Fastenperiode erhielten die Ratten Glukose intraperitoneal in einer Dosis von 1,5 g/kg. Der Blutzuckerspiegel wurde vor der Verabreichung sowie nach 15, 30, 60 und 120 Minuten gemessen. Die Autoren berechneten zudem die Fläche unter der Kurve, also ein Gesamtmaß für den Anstieg des Blutzuckerspiegels im Zeitverlauf.Um die muskuläre Reaktion auf Insulin zu untersuchen, erhielten einige Tiere Insulin intraperitoneal in einer Dosis von 5 Einheiten/kg. Fünf Minuten später wurde der Musculus gastrocnemius entnommen. Die Muskelproteine wurden mittels Immunpräzipitation und Immunoblotting analysiert – Techniken, die es ermöglichen, ein Protein zu isolieren und dessen Menge oder chemische Modifikationen zu messen. Bewertet wurden IRS-1, die Beta-Untereinheit des Insulinrezeptors, die Tyrosin-Phosphorylierung beider Proteine sowie die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 632.Die Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts ausgedrückt. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mittels zweifaktorieller Varianzanalyse und Dunnett-Post-hoc-Tests. Die Autoren betrachteten einen P-Wert von unter 0,05 als statistisch signifikant.

4. ERGEBNISSE

Die ersten Daten zeigen, dass adipöse Ratten den Glukosestoffwechsel schlechter bewältigten. Der Nüchternblutzuckerspiegel war bei adipösen Zucker-Ratten im Vergleich zu schlanken Ratten höher (7,0 gegenüber 5,3 mmol/l). Nach der Glukosebelastung blieb der Blutzuckerspiegel der adipösen Tiere nach 15, 30, 60 und 120 Minuten signifikant höher. Auch die Fläche unter der Kurve war größer ($P < 0,01$), was auf eine verminderte Glukosetoleranz hindeutet.Im Musculus gastrocnemius der adipösen Ratten war die Menge an IRS-1 auf etwa 55 % des bei schlanken Ratten beobachteten Wertes reduziert ($P < 0,01$). Bei KK-Ay/J-Mäusen betrug die Menge an IRS-1 etwa 65 % derjenigen der Kontrollgruppe, ebenfalls mit $P < 0,01$. Die Gesamtmenge der Beta-Untereinheit des Insulinrezeptors unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen adipösen und schlanken Ratten. Praktisch bedeutet dies, dass der beobachtete Defekt nicht einfach die Anzahl der Rezeptoren betraf, sondern vor allem die Art und Weise, wie das Signal nach der Rezeptoraktivierung übertragen wurde.Bei schlanken Ratten erhöhte Insulin die Tyrosin-Phosphorylierung des Insulinrezeptors um mindestens das Vierfache. Bei adipösen Ratten war die basale Phosphorylierung des Rezeptors etwa doppelt so hoch wie bei den schlanken Tieren, aber die Insulininjektion steigerte sie nicht weiter signifikant.

Die Autoren interpretieren dies als eine bereits anomale Rezeptorreaktion, die kaum noch auf einen weiteren Insulinstimulus anspricht.Bei IRS-1 führte Insulin bei schlanken Ratten zu einer etwa dreifachen Zunahme der Tyrosin-Phosphorylierung. Bei adipösen Ratten erschien das Verhältnis von tyrosinphosphoryliertem IRS-1 zu Gesamt-IRS-1 unter basalen Bedingungen erhöht, vor allem weil die Gesamtmenge an IRS-1 verringert war. Nach Insulingabe war dieses Verhältnis jedoch im Vergleich zu stimulierten schlanken Ratten und nicht stimulierten adipösen Ratten reduziert. Dies ist der für den Buchabschnitt relevanteste Befund: Das Insulinsignal konnte IRS-1 nicht in der Weise aktivieren, wie es normalerweise im schlanken Muskel beobachtet wird.Die Phosphorylierung von Serin 632 an IRS-1 war im Muskel adipöser Ratten dreimal niedriger als bei schlanken Ratten ($P < 0{,}005$). Bei schlanken Ratten erhöhte Insulin diesen Wert um mindestens das Fünffache. Bei adipösen Ratten war der Anstieg nach Insulingabe gering, und der Wert blieb unter dem der stimulierten schlanken Tiere. Dieses Ergebnis zeigt eine gestörte Regulation der Ser632-Stelle im Tiermodell, beweist jedoch nicht, dass alle Serin-Phosphorylierungen notwendigerweise inhibitorisch sind.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass im adipösen und insulinresistenten Muskel das Insulinsignal unmittelbar nach dem Rezeptor abgeschwächt sein kann. IRS-1 fungiert als molekulare Plattform: Wenn es korrekt aktiviert wird, ermöglicht es das Andocken von Proteinen, die das Signal in Richtung Glukoseverwertung weiterleiten. Wenn IRS-1 weniger vorhanden ist oder nur schwach auf Insulin reagiert, kann die gesamte Signalkette an Effizienz verlieren.Im untersuchten Modell wurde folgender Abschnitt dokumentiert: Insulin Insulinrezeptor IRS-1 Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1. Die verringerte Reaktion von IRS-1 auf die Insulinstimulation steht im Einklang mit einer verminderten Fähigkeit, die intrazellulären Signalwege zu aktivieren, die zum Glukosetransport beitragen. Da jedoch nachgeschaltete Proteine wie PI3K, AKT und GLUT4 in dieser Arbeit nicht direkt gemessen wurden, bleibt deren Beteiligung eine physiologisch plausible Interpretation und kein direktes experimentelles Ergebnis der Studie.Der Befund zur Serin-632-Stelle erfordert besondere Vorsicht. Der Abschnitt aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi beschreibt korrekt, dass eine aberrante Phosphorylierung das Insulinsignal behindern kann. Doch „aberrant“ bedeutet nicht nur „erhöht“: Sie kann auch vermindert, übermäßig, verzögert oder an einer Stelle mit anderer Funktion lokalisiert sein. Die analysierte Studie beobachtete eine Verringerung der Ser632-Phosphorylierung, während andere Studien eine Zunahme an anderen Serin-Stellen im Zusammenhang mit Insulinresistenz feststellten.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung der zentralen Funktion von IRS-1 stammt aus einer Studie an isoliertem Skelettmuskelgewebe von Menschen mit Typ-2-Diabetes und gut vergleichbaren Kontrollpersonen. Im Muskel der Teilnehmer mit Typ-2-Diabetes waren die Phosphorylierung von IRS-1, die Aktivität der Phosphoinositid-3-Kinase oder PI3K (ein Enzym, das Signale von IRS-1 empfängt) sowie der Glukosetransport nach Insulinstimulation reduziert. Die Phosphorylierung des Insulinrezeptors hingegen war nicht verändert. Dieses Ergebnis bestätigt beim Menschen den Schritt, dass IRS-1 kein passives Element ist: Eine unzureichende Aktivierung kann mit einer geringeren Signalübertragung und einer verminderten Glukoseaufnahme in den Muskel einhergehen [1].Eine zweite Studie untersuchte kultivierte Myotuben, also differenzierte Muskelzellen, die von Menschen mit Typ-2-Diabetes und Kontrollpersonen gewonnen wurden. Die Zellen von Personen mit Diabetes zeigten nach Insulingabe eine geringere Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1, eine schwächere Assoziation zwischen IRS-1 und PI3K sowie eine geringere Aktivierung von PI3K. Die Autoren stellten zudem eine mehr als doppelt so hohe basale Phosphorylierung an Ser636 fest, was beim Menschen der Stelle nahe Ser632 bei der Ratte entspricht. Dieses Ergebnis stützt die Annahme, dass unangemessene Modifikationen von IRS-1 die Signalweiterleitung stören können; es bleibt jedoch eine Zellstudie, die die Auswirkungen der metabolischen Vorgeschichte der Spender nicht

vollständig von den zellinhärenten Effekten trennen kann [2].Zusammengenommen konvergieren diese unabhängigen Studien auf einen wesentlichen Punkt dieses Abschnitts: IRS-1 fungiert als Verbindungsknoten zwischen dem Insulinrezeptor und den intrazellulären Signalwegen. Wenn die Tyrosin-Aktivierung von IRS-1 abnimmt, verringern sich auch die Rekrutierung von PI3K und die metabolische Reaktion des Muskels. Diese Übereinstimmung ist besonders relevant, da sie sowohl direkt untersuchten menschlichen Muskel als auch primäre menschliche Muskelzellen umfasst [1,2].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Widersprüchliche Belege stellen die Rolle von IRS-1 nicht infrage, zeigen jedoch, dass die Regulierung der Phosphorylierungen an Serin- und Threoninresten komplexer ist als eine einfache Unterscheidung zwischen „guten“ und „schlechten“ Stellen. In einer massenspektrometrischen Studie an Biopsien des Musculus vastus lateralis von schlanken Personen, adipösen Personen ohne Diabetes und Personen mit Typ-2-Diabetes waren einige Stellen von IRS-1 bei Diabetes stärker phosphoryliert, während andere weniger stark phosphoryliert waren. Zudem behielt Insulin auch unter Bedingungen der Insulinresistenz die Fähigkeit bei, bestimmte Phosphorylierungen zu erhöhen oder zu verringern [3].Dieses Bild ist für das Ergebnis der analysierten Studie zu Ser632 relevant: Die Abnahme einer einzelnen Serinstelle bei der Zucker-Ratte widerspricht nicht automatisch Studien, die bei Menschen Zunahmen an anderen Serinstellen beobachten. Die Konsequenzen hängen von der genauen Position der Stelle, den aktiven Kinasen, dem Muskeltyp, der Spezies, der Dauer der Insulineinwirkung und dem metabolischen Kontext ab. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die Reduktion der spezifischen Ser632 im Gastrocnemius der Zucker-Ratte ausreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet die Publikation, die Gegenstand der Überprüfung ist, von den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bewertung der Darstellung im Buchkapitel herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Tierversuch, experimentell	Adipöse und schlanke Zucker-Ratten; ergänzende Experimente an KK-Ay/J-Mäusen	IRS-1 war reduziert und die Insulinantwort von IRS-1 sowie des Insulinrezeptors war im Musculus gastrocnemius adipöser Tiere beeinträchtigt.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentelle Ex-vivo-Studie am Menschen	Isolierte Skelettmuskulatur von Personen mit Typ-2-Diabetes und Kontrollgruppe	Die insulininduzierte Phosphorylierung von IRS-1, die PI3K-Aktivität und der Glukosetransport waren bei Typ-2-Diabetes reduziert.	direkte Bestätigung	moderat

[2]	Humanes Zellmodell	Primäre Myotuben von Personen mit Typ-2-Diabetes und Kontrollgruppe	Reduzierte Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und PI3K-Aktivierung; erhöhte basale Ser636-Phosphorylier	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Physiologische Beobachtungsstudie mit Muskelbiopsien	Schlanke Personen, adipöse Personen ohne Diabetes und Personen mit Typ-2-Diabetes	Die IRS-1-Phosphorylierungen nahmen je nach Stelle zu oder ab; einige Insulinantworten blieben erhalten.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt überzeugend am Modell der adipösen Zucker-Ratte, dass IRS-1 einen Schwachpunkt in der Insulinsignalkette des Skelettmuskels darstellt. Die verringerte Menge an IRS-1 sowie die schwächere Insulinantwort bei dessen Tyrosin-Phosphorylierung stehen im Einklang mit einer weniger effizienten Signalübertragung.Unabhängige Belege bestätigen, dass bei menschlichem Muskelgewebe mit Typ-2-Diabetes eine reduzierte Aktivierung von IRS-1 mit einer geringeren Aktivierung intrazellulärer Signalwege und einem verminderten Glukosetransport einhergehen kann. Eine zu einfache Interpretation der Serin-Phosphorylierungen sollte jedoch vermieden werden: Einige sind zwar mit einer Signalhemmung assoziiert, ihre Richtung und Funktion hängen jedoch von der untersuchten Stelle und den metabolischen Bedingungen ab. Die Darstellung im Buch ist mechanistisch fundiert und gut eingegrenzt.

Aggiornato al 24/11/2026. 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] **Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients.**
Krook et al., 2000
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.49.2.284

[2] **Reduced Activation of Phosphatidylinositol-3 Kinase and Increased Serine 636 Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 in Primary Culture of Skeletal Muscle Cells From Patients With Type 2 Diabetes**
Bouzakri et al., 2003
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.52.6.1319

[3] **Global IRS-1 phosphorylation analysis in insulin resistance**
Langlais et al., 2011
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-011-2271-9