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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Le suppresseur de tumeur TSC1-2 contrôle la signalisation insuline-PI3K par la régulation des protéines IRS - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment la perte du complexe TSC1-TSC2, régulateur physiologique de la croissance cellulaire, modifie la réponse à l'insuline et à l'IGF-1 dans des fibroblastes embryonnaires murins. Les auteurs ont observé que l'absence de TSC2 maintient la voie mTOR-S6K excessivement active et réduit à la fois la quantité et la capacité fonctionnelle des protéines IRS, indispensables pour transférer le signal du récepteur insulinique à la PI3K.Cette preuve contribue au récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi : un rétrocontrôle physiologique médié par S6K1 peut devenir défavorable lorsqu'il reste durablement actif. Des études indépendantes confirment ce lien dans des cellules, des modèles animaux et chez des volontaires sains exposés expérimentalement à des concentrations élevées d'acides aminés. Cependant, une recherche génétique chez la souris indique que le seul site IRS-1 Ser302 ne suffit pas à expliquer à lui seul l'insulinorésistance. Le modèle général est donc bien étayé sur le plan mécanistique, mais chaque détail moléculaire n'est pas universellement valable dans tous les tissus.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24335050

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si le complexe TSC1-TSC2 participe uniquement au contrôle de la croissance cellulaire ou s'il est également nécessaire pour que l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) activent correctement PI3K, une protéine qui transmet des signaux métaboliques et de survie à l'intérieur de la cellule. L'hypothèse était que la perte de TSC2 augmentait durablement l'activité de S6K et, par cette augmentation, rendait moins efficaces les protéines IRS-1 et IRS-2, c'est-à-dire les adaptateurs qui relient le récepteur à l'insuline à PI3K.L'étude est pertinente par rapport aux paragraphes 4.8 et 14.10 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi car elle documente le segment cellulaire de la chaîne : perte de contrôle de TSC1-TSC2 excès de signal mTOR-S6K réduction de la fonction d'IRS moindre activation de PI3K et AKT. Elle n'évalue pas les personnes atteintes de diabète de type 2 et ne mesure pas directement la sensibilité à l'insuline de l'organisme entier. Elle démontre en revanche, dans un modèle cellulaire murin, que l'hyperactivation persistante de cette voie peut entraver l'étape initiale du signal insulinique.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont comparé des fibroblastes embryonnaires de souris (MEF, cellules obtenues à partir d'embryons murins) dotés de TSC2 fonctionnel et des MEF dépourvus de TSC2. Ils ont également réintroduit dans les cellules dépourvues de TSC2 une copie normale du gène ou une variante pathologique, créant ainsi des comparaisons génétiquement très proches. Les cellules ont été privées de sérum, puis exposées pendant 10 minutes à de l'insuline, de l'IGF-1 ou du facteur de croissance épidermique (EGF).La réponse de la voie insulinique a été évaluée en mesurant l'activité de PI3K, le lipide de signalisation PIP3 et la phosphorylation d'AKT/PKB et de GSK3. La phosphorylation est une modification chimique qui peut activer ou désactiver la fonction d'une protéine. Pour étudier IRS-1 et IRS-2, des techniques de microarray, Northern blot, PCR quantitative, Western blot, immunoprécipitation et des tests de liaison protéine-protéine ont été utilisés. Les auteurs ont inhibé mTOR avec de la rapamycine à 20 nM, inactivé S6K1 et S6K2 au moyen de petits ARN interférents et augmenté artificiellement l'expression d'IRS-1 ou d'IRS-2.Pour vérifier les effets fonctionnels, des tests de chimiotactisme, c'est-à-dire de migration cellulaire dirigée par un signal, et de survie après privation de sérum ont été menés. De nombreuses mesures ont été répétées en triplicat ; certaines données proviennent de trois expériences indépendantes. Le nombre total de lignées cellulaires biologiquement indépendantes et le plan statistique global ne sont pas rapportés de manière systématique dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal a été que les cellules dépourvues de TSC2 répondaient peu à l'insuline et à l'IGF-1, tout en conservant une réponse marquée à l'EGF. En d'autres termes, le défaut ne résidait pas dans une incapacité générique de la cellule à recevoir des signaux de croissance : il concernait sélectivement la liaison qui passe normalement par IRS et PI3K. Après stimulation par l'IGF-1, les MEF dépourvus de TSC2 n'augmentaient ni l'activité de PI3K ni le PIP3, tandis que la production de PIP3 induite par l'EGF restait similaire à celle des cellules témoins.Les cellules sans TSC2 présentaient une réduction de l'ARN messager et de la protéine IRS-1, sans diminution détectée d'IRS-2, du récepteur à l'insuline ou du récepteur à l'IGF-1. La rapamycine pendant environ 24 heures rétablissait l'abondance de l'ARN messager d'IRS-1 ; l'ajout d'actinomycine D, qui bloque la transcription des gènes, annulait ce rétablissement. Le silençage de S6K1 ou de S6K2 augmentait à nouveau l'ARN d'IRS-1, suggérant que les deux kinases contribuent à la répression de sa production.Un effet plus rapide concernait la fonction de la protéine déjà présente. Dans les cellules dépourvues de TSC2, IRS-1 et IRS-2 présentaient un profil compatible avec une phosphorylation accrue. Après une heure de rapamycine, avant que la quantité d'IRS-1 n'augmente sensiblement, la phosphorylation sur tyrosine d'IRS-1 et sa liaison avec la sous-unité p85 de PI3K s'amélioraient. Parallèlement, AKT ne récupérait que partiellement son activation ; après 24 heures de rapamycine, le rétablissement était complet dans le modèle expérimental.Les expériences biochimiques ont indiqué que S6K peut phosphoryler IRS-1 sur le résidu Ser302 murin. La phosphorylation de ce site

était augmentée dans les cellules dépourvues de TSC2, diminuait avec la rapamycine et se réduisait surtout après le silençage de S6K1. In vitro, la phosphorylation du domaine d'IRS-1 qui interagit avec le récepteur à l'insuline réduisait la liaison avec le récepteur activé. Cela démontre un mécanisme direct possible de réduction de la fonction d'IRS-1, mais un essai in vitro ne prouve pas à lui seul que ce même site unique soit décisif dans tous les tissus d'un organisme.Enfin, les cellules TSC2-négatives montraient une migration moindre vers l'IGF-1 et tiraient peu profit de l'IGF-1 lors de la privation de sérum. Un prétraitement prolongé par la rapamycine rétablissait la migration induite par l'IGF-1. Ces données relient la réduction de l'activation de PI3K-AKT à des conséquences cellulaires mesurables, sans démontrer directement une maladie métabolique chez l'homme.

5. INTERPRÉTATION

En termes simples, l'étude décrit un frein automatique du signal insulinique. Lorsque mTOR-S6K reste très active, IRS-1 devient moins disponible et moins capable de se lier au récepteur de l'insuline. Par conséquent, PI3K produit moins de PIP3 et AKT est activée moins efficacement. Le récepteur peut donc être présent et lier l'insuline, mais le message est transmis avec une efficacité moindre.Le mécanisme directement documenté est le suivant : hyperactivation induite par la perte de TSC2 activité accrue de S6K réduction de la transcription d'IRS-1 et phosphorylation inhibitrice d'IRS-1/IRS-2 signal IRS-PI3K-AKT diminué. Cela correspond au passage des chapitres du livre qui attribue à S6K1 un contrôle négatif à la fois aigu, par phosphorylation, et plus prolongé, par diminution de la disponibilité d'IRS.La signification pour l'insulinorésistance doit toutefois être nuancée. TSC2 a été supprimé génétiquement dans des fibroblastes embryonnaires murins, une condition expérimentale plus extrême que l'exposition chronique courante aux nutriments chez l'homme. De plus, la rapamycine est utile pour étudier la voie de signalisation, mais elle ne démontre pas que l'inhibition pharmacologique chronique de mTORC1 améliore nécessairement le métabolisme humain : mTOR intervient également dans d'autres processus et les effets peuvent varier selon les tissus et la durée du traitement.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation chez l'homme provient d'une étude croisée menée sur sept hommes en bonne santé, soumis dans un ordre aléatoire à une perfusion d'acides aminés ou à une solution saline lors d'un clamp insulinique. L'augmentation des acides aminés a amplifié l'activation musculaire de S6K1 induite par l'insuline, passant d'environ 1,9 à environ 3,7 fois par rapport à la valeur basale. Dans le même contexte, les phosphorylations inhibitrices d'IRS-1 ont augmenté et l'activité de PI3K associée à IRS-1 a diminué. La disparition du glucose dans l'organisme entier s'est révélée environ 33 % plus faible pendant la perfusion d'acides aminés, soit 50 ± 4 contre 75 ± 6 micromoles par kilogramme et par minute, ce qui indique une réponse insulinique moindre. Cette donnée confirme chez l'homme le lien nutriment S6K1 IRS-1/PI3K, mais la petite taille de l'échantillon et l'exposition aiguë ne sont pas équivalentes au diabète de type 2 chronique [1].Une deuxième étude cellulaire indépendante a vérifié spécifiquement la partie quantitative du modèle. Dans des cellules de mammifères dépourvues de TSC1 ou TSC2, ou avec une surexpression de Rheb, l'activation continue de l'axe Rheb-mTOR-S6K a réduit IRS-1 et IRS-2. Pour cette raison, l'insuline et l'IGF-1 ne parvenaient plus à activer AKT, tandis qu'un signal indépendant des protéines IRS, activé par le PDGF, restait efficace. Cela renforce l'interprétation selon laquelle le défaut est localisé principalement entre le récepteur et PI3K, et non dans chaque composant de la cellule. Il s'agit d'une confirmation mécanistique obtenue en cultures cellulaires, et non d'une démonstration clinique [2].Un modèle animal a ajouté une cohérence physiopathologique. Des souris dépourvues de S6K1 se sont révélées protégées contre l'obésité liée à l'âge et à un régime riche en graisses, et ont conservé une meilleure sensibilité à l'insuline par rapport aux témoins. Chez les souris normales soumises à un régime riche en graisses, ainsi que dans deux modèles génétiques d'obésité, l'activité de S6K1 et la phosphorylation d'IRS-1 aux sites Ser307 et Ser636/639 ont augmenté ; ces augmentations n'apparaissaient pas chez les souris dépourvues de S6K1. Ces travaux soutiennent donc que S6K1 contribue causalement au rétrocontrôle négatif sur IRS-1 chez la souris, mais les modifications métaboliques globales des animaux knockout

empêchent d'attribuer chaque effet à un mécanisme cellulaire unique [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve contextuelle importante concerne le résidu Ser302 d'IRS-1, identifié dans l'étude originale comme une cible possible de S6K1. Chez des souris génétiquement modifiées pour qu'IRS-1 ne puisse pas être phosphorylée au niveau de la Ser302, l'homéostasie du glucose et la signalisation insulinique musculaire étaient similaires à celles des témoins. De plus, la délétion aiguë de Tsc1 dans le foie réduisait modérément l'association IRS-1/PI3K et la phosphorylation d'AKT, mais ne provoquait ni intolérance au glucose ni hyperinsulinémie. Les auteurs ont donc conclu que, dans le foie murin, mTORC1-S6K peut influencer AKT également par des mécanismes largement indépendants d'IRS-1 Ser302 [4].Cette preuve ne dément pas le circuit général mTOR-S6K-IRS observé dans l'étude originale. Elle indique cependant que la Ser302 n'est pas nécessairement le déterminant unique, ou dominant, de la sensibilité insulinique physiologique. Le rétrocontrôle peut dépendre de la combinaison de plusieurs sites de phosphorylation, de la quantité totale d'IRS-1 et d'IRS-2, du tissu examiné, de la durée de l'activation de mTORC1 et d'autres voies de signalisation. Par conséquent, aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente par rapport à la direction générale du rétrocontrôle négatif n'a été identifiée ; il existe en revanche une discordance significative sur la centralité universelle du site unique Ser302.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude cellulaire faisant l'objet de la revue des preuves des publications indépendantes qui confirment ou délimitent la même narration.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et moléculaire	Fibroblastes embryonnaires murins avec ou sans TSC2	La perte de TSC2 augmente le signal mTOR-S6K, réduit IRS-1 et compromet l'activation insulinique de PI3K et AKT.	confirmation directe	modérée
[1]	Intervention métabolique croisée chez l'homme	Sept hommes sains soumis à une perfusion d'acides aminés ou de solution saline	Les acides aminés augmentent S6K1 et les phosphorylations inhibitrices d'IRS-1, réduisent PI3K et diminuent de 33 % la disparition du glucose.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et moléculaire	Cellules de mammifères dépourvues de TSC1 ou TSC2 ou avec surexpression de Rheb	L'activation constitutive Rheb-mTOR-S6K réduit IRS-1 et IRS-2 et bloque l'activation d'AKT par l'insuline et l'IGF-1.	confirmation directe	modérée

[3]	Animal génétique	Souris S6K1 knockout et modèles murins d'obésité	L'absence de S6K1 préserve la sensibilité insulinique et empêche l'augmentation de certaines phosphorylations inhibitrices d'IRS-1.	confirmation indirecte	modérée
[4]	Animal génétique et cellules primaires	Souris knock-in IRS-1 Ser302A, foie et hépatocytes murins	Le blocage de Ser302 ne modifie pas la sensibilité insulinique physiologique ; les effets hépatiques de Tsc1 ne dépendent pas principalement de ce site.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI CONCLUSIONS

L'étude analysée fournit une démonstration cellulaire bien structurée du fait que l'hyperactivation de mTOR-S6K peut affaiblir la signalisation de l'insuline en agissant sur les protéines IRS. Le mécanisme comprend un effet rapide sur la fonction d'IRS-1 et un effet plus lent sur sa disponibilité.

Les preuves indépendantes confirment la même direction du phénomène dans des modèles cellulaires, animaux et dans une petite expérience métabolique chez l'homme. Le lien entre l'activation persistante de S6K1, la fonction réduite d'IRS-PI3K et une réponse insulinique moindre est donc bien étayé. Il reste cependant nécessaire de distinguer le circuit général des sites de phosphorylation individuels et des différences possibles entre le foie, le muscle, le tissu adipeux et les contextes cliniques.

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. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[2] **Inappropriate Activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K Cassette Induces IRS1/2 Depletion, Insulin Resistance, and Cell Survival Deficiencies**
Shah et al., 2004
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.08.026

[3] **Serine 302 Phosphorylation of Mouse Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) Is Dispensable for Normal Insulin Signaling and Feedback Regulation by Hepatic S6 Kinase**
Copps et al., 2016
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M116.714915

[4] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866