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

ORIGINAL RESEARCH

Propriétés de signalisation distinctes d'IRS-1 et d'IRS-2 dans la médiation de l'action de l'insuline/IGF-1 - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24307080

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné si IRS-1 et IRS-2, deux protéines qui transmettent les signaux de l'insuline et du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), produisent des réponses intracellulaires différentes. Dans des cellules précurseurs du tissu adipeux brun obtenues à partir de souris, les auteurs ont comparé des cellules normales avec des cellules dépourvues d'IRS-1 ou d'IRS-2, en mesurant des milliers de modifications chimiques des protéines après stimulation par l'IGF-1. Environ 10 % des 6 262 sites de phosphorylation détectés se sont révélés être régulés par l'IGF-1, avec des profils préférentiels associés à la présence de chaque isoforme.Dans le paragraphe 4.2 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue à la thèse selon laquelle IRS-1 et IRS-2 ne sont pas totalement interchangeables et que leur équilibre correct soutient l'efficacité du signal insulinique. Des études indépendantes chez la souris confirment un rôle particulièrement important d'IRS-1 dans le muscle squelettique et d'IRS-2 dans le foie et le système nerveux central. Cependant, les fonctions des deux protéines se chevauchent en partie et les preuves directes chez l'homme restent limitées.

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 IRS-1 et IRS-2, des protéines adaptatrices qui relient le récepteur de l'insuline et de l'IGF-1 à d'autres signaux intracellulaires, transmettent des instructions biologiques identiques ou partiellement différentes. L'hypothèse était que la forte similitude structurelle entre les deux isoformes n'impliquait pas une équivalence fonctionnelle complète.La pertinence pour le paragraphe 4.2 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi réside précisément dans ce point : l'efficacité du signal insulinique ne dépend pas seulement de la présence générique de protéines IRS, mais aussi de l'isoforme spécifique disponible et de sa capacité à activer certaines voies intracellulaires.L'étude peut démontrer que, dans un modèle cellulaire murin stimulé par l'IGF-1, la perte d'IRS-1 ou d'IRS-2 est associée à des profils de phosphorylation différents. Elle ne peut en revanche pas démontrer directement qu'IRS-1 est prédominant dans le muscle humain, qu'IRS-2 est prédominant dans le foie ou dans le système nerveux central humain, ni établir de conséquences cliniques telles que le risque individuel de diabète.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude a utilisé des lignées de préadipocytes bruns murins, c'est-à-dire des cellules précurseurs du tissu adipeux brun, obtenues à partir de souris normales et de souris génétiquement dépourvues d'IRS-1 ou d'IRS-2. Les cellules ont été évaluées dans des conditions basales et après stimulation par l'IGF-1, une molécule qui utilise en partie les mêmes médiateurs intracellulaires que l'insuline.Les auteurs ont appliqué la technique SILAC, qui marque les protéines avec des acides aminés distinguables par spectrométrie de masse, afin de quantifier avec précision les variations de phosphorylation. La phosphorylation est l'ajout d'un groupe phosphate à une protéine ; elle peut modifier l'activité de la protéine et donc l'orientation du signal cellulaire.Un profilage phosphoprotéomique basé sur la spectrométrie de masse a été réalisé, c'est-à-dire une analyse étendue des protéines phosphorylées présentes dans les cellules. Les auteurs ont également utilisé des prédictions informatiques pour identifier les kinases potentiellement responsables des modifications observées. Le nombre de cultures biologiques, les critères d'exclusion, les concentrations d'IGF-1, les temps d'exposition détaillés et les méthodes statistiques complètes ne sont pas rapportés dans le matériel disponible, qui se limite au seul résumé.

4. RÉSULTATS

Le résultat général est que l'IGF-1 n'a pas activé une réponse indistincte. Il a modifié sélectivement de nombreuses protéines impliquées dans la transmission du signal, et certaines modifications dépendaient davantage d'IRS-1 tandis que d'autres dépendaient davantage d'IRS-2.Les auteurs ont identifié 6 262 sites uniques de phosphorylation. Parmi ceux-ci, environ 10 % se sont révélés régulés par la stimulation avec l'IGF-1. Des cibles déjà connues de la signalisation insuline/IGF-1 ainsi que des cibles non décrites précédemment dans le contexte de l'étude ont été observées, notamment Nuclear Factor I X et Semaphorin-4B.Les analyses informatiques ont indiqué la protéine kinase B, également appelée AKT, la protéine kinase C et les kinases dépendantes des cyclines comme médiateurs probables d'une partie des événements de phosphorylation. Surtout, la présence d'IRS-1 a été associée préférentiellement à des signaux impliquant PDHK1, MAPK3 et PKD1 ; la présence d'IRS-2 a été associée préférentiellement à des signaux impliquant PIN1 et la protéine kinase C bêta.En termes simples, les deux protéines IRS ont fonctionné comme des plateformes similaires mais non identiques : après le même stimulus, elles ont favorisé des ensembles en partie différents de messages intracellulaires. Le résumé ne rapporte pas de valeurs P, d'intervalles de confiance, de variations en pourcentage pour chaque site individuel, ni de validations fonctionnelles indépendantes pour toutes les cibles identifiées.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est que la cellule n'utilise pas nécessairement IRS-1 et IRS-2 comme deux copies équivalentes du même composant. La disponibilité relative des deux isoformes peut modifier les signaux privilégiés après l'activation du récepteur de l'insuline ou de l'IGF-1.Cela soutient le segment du récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, selon lequel

l'équilibre correct, l'expression tissu-spécifique et l'intégrité fonctionnelle des isoformes IRS contribuent à l'efficacité de la signalisation insulinique. La publication faisant l'objet de la révision des preuves documente principalement la non-équivalence des signaux en aval des deux protéines, et non leur distribution dans les différents organes.La différence observée concerne des cellules adipeuses brunes murines et une stimulation par l'IGF-1. Il s'agit donc d'une preuve mécanistique, utile pour comprendre comment des fonctions différentes peuvent émerger, mais pas d'une démonstration clinique chez l'homme. De plus, les prédictions sur les kinases sont des indications générées par ordinateur qui nécessitent des confirmations expérimentales ciblées.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante concerne le muscle squelettique. Chez des souris dépourvues d'IRS-1, la stimulation insulinique a entraîné une réduction de l'activation de la PI3-kinase, du transport du glucose et de la synthèse protéique dans le muscle. Dans le foie des mêmes animaux, en revanche, l'activation de la PI3-kinase et de la voie MAPK n'était pas réduite de manière significative. Les auteurs ont également détecté dans le foie une phosphorylation d'IRS-2 approximativement égale à celle d'IRS-1 chez les souris normales, tandis que dans le muscle, le signal d'IRS-2 ne représentait que 20 à 30 % de celui d'IRS-1. Cette étude animale soutient directement l'affirmation selon laquelle IRS-1 joue un rôle principal dans la signalisation insulinique musculaire et montre que la compensation par IRS-2 dépend du tissu [1].Une deuxième étude chez la souris a évalué l'absence d'IRS-2. Les animaux dépourvus d'IRS-2 ont progressivement développé un diabète de type 2 et ont présenté une résistance à l'insuline avec un défaut de signalisation induite par l'insuline dans le foie, mais pas dans le muscle squelettique. À six semaines, la masse des cellules bêta pancréatiques était réduite à 83 % par rapport aux souris normales. Cette preuve confirme qu'IRS-2 possède des fonctions physiologiques non superposables à celles d'IRS-1 et lie son activité hépatique au maintien de l'homéostasie du glucose [2].La référence au système nerveux central trouve un soutien dans un modèle murin avec une réduction sélective d'IRS-2 dans les cellules bêta pancréatiques et dans des régions cérébrales incluant l'hypothalamus. L'expression d'Irs2 était réduite d'environ 90 % dans les îlots pancréatiques et nettement réduite dans le noyau arqué hypothalamique, sans différence détectée dans le foie, le muscle et le tissu adipeux. Les animaux ont développé une obésité, une résistance à l'insuline périphérique et un diabète. L'étude ne démontre pas qu'IRS-2 soit la seule protéine importante dans le système nerveux central, mais confirme que son altération à ce niveau peut avoir des conséquences métaboliques systémiques [3].Dans l'ensemble, ces études sont indépendantes de la publication analysée et constituent une chaîne cohérente : profils de signalisation distincts dans les cellules, rôle majeur d'IRS-1 dans le muscle, rôle pertinent d'IRS-2 dans le foie et fonctions spécifiques d'IRS-2 dans l'axe cerveau-pancréas. La principale limite commune est qu'il s'agit essentiellement d'expériences sur des rongeurs ou des cellules, avec des possibilités de compensations biologiques qui ne reproduisent pas complètement la physiologie humaine.

7. PREUVES DISCORDANTES

La distinction entre IRS-1 musculaire et IRS-2 hépatique ne doit pas être interprétée comme une séparation absolue. Dans une expérience utilisant un clamp hyperinsulinémique-euglycémique, une procédure qui maintient la glycémie stable tout en mesurant la réponse à l'insuline, des souris dépourvues d'IRS-1 et des souris dépourvues d'IRS-2 ont toutes deux montré une réduction de l'utilisation corporelle du glucose stimulée par l'insuline. Chez les souris dépourvues d'IRS-2, l'utilisation périphérique du glucose, la suppression de la production endogène de glucose et la synthèse de glycogène dans le foie se sont également révélées réduites [4].Ces résultats ne nient pas l'existence de rôles différenciés. Ils indiquent cependant que l'IRS-2 influence également le muscle et le tissu adipeux et que sa fonction dépend du contexte physiologique étudié. Par conséquent, la phrase du livre est soutenable si elle est lue comme une prédominance relative des fonctions, et non comme une exclusivité absolue de l'IRS-1 dans le muscle ou de l'IRS-2 dans le foie et le système nerveux central.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude originale, qui documente des signaux intracellulaires différenciés, des recherches indépendantes qui en contextualisent la signification dans les différents tissus.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et phosphoprotéomique	Préadipocytes bruns de souris normaux, dépourvus d'IRS-1 ou dépourvus d'IRS-2	L'IGF-1 a régulé environ 10 % des 6 262 sites de phosphorylation, avec des profils préférentiels dépendants d'IRS-1 ou d'IRS-2.	confirmation directe	modérée
[1]	Animal avec knockout génétique	Souris dépourvues d'IRS-1 ; analyse du muscle et du foie	L'absence d'IRS-1 a réduit le transport du glucose et d'autres signaux insuliniques dans le muscle, avec une compensation majeure d'IRS-2 dans le foie.	confirmation directe	modérée
[2]	Animal avec knockout génétique	Souris dépourvues d'IRS-2	L'absence d'IRS-2 a causé un défaut de signalisation insulinique hépatique, une réduction de la masse bêta-cellulaire et un diabète progressif.	confirmation directe	modérée
[3]	Animal avec altération tissu-spécifique	Souris avec réduction d'IRS-2 dans les cellules bêta et l'hypothalamus	La réduction d'IRS-2 dans l'axe cerveau-pancréas a été associée à l'obésité, à la résistance à l'insuline et au diabète.	confirmation indirecte	modérée
[4]	Animal avec knockout génétique et clamp métabolique	Souris dépourvues d'IRS-1 ou d'IRS-2	L'absence d'IRS-2 a également réduit l'utilisation périphérique du glucose, en plus de compromettre les fonctions hépatiques.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée démontre clairement, au niveau cellulaire, que IRS-1 et IRS-2 peuvent orienter des signaux différents après une stimulation par l'IGF-1. Cela est cohérent avec leur rôle de plateformes aidant la cellule à sélectionner la réponse à l'insuline.Les preuves indépendantes chez les rongeurs confirment que IRS-1 joue un rôle particulièrement important dans le muscle squelettique et que IRS-2 exerce des fonctions significatives dans le foie, les cellules bêta pancréatiques et le système nerveux central. Cette distinction n'est pas absolue, car les deux isoformes contribuent en partie à plusieurs tissus et processus métaboliques.Le récit du livre est donc bien étayé sur le plan mécanistique et animal, mais nécessite des validations directes supplémentaires chez l'homme pour définir dans quelle mesure les différences entre IRS-1 et IRS-2 contribuent à la santé métabolique individuelle et aux maladies métaboliques.

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. 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] **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