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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Réduction de la phosphorylation sur tyrosine et sérine-632 du substrat 1 du récepteur de l'insuline dans le muscle gastrocnémien du rat Zucker obèse - Revue des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment l'obésité modifie les premières étapes du signal insulinique dans le muscle gastrocnémien de rats Zucker obèses, un modèle animal génétiquement prédisposé à l'obésité, à l'hyperinsulinémie et à l'insulinorésistance. Par rapport aux rats maigres, les animaux obèses présentaient une moins bonne tolérance au glucose, des quantités plus faibles d'IRS-1 et une capacité réduite de l'insuline à augmenter certaines phosphorylations essentielles du récepteur de l'insuline et d'IRS-1.La recherche contribue au récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car elle documente qu'IRS-1 est une étape essentielle entre le récepteur de l'insuline et les signaux intracellulaires. Des études indépendantes chez l'homme confirment que, dans le diabète de type 2, la phosphorylation sur tyrosine d'IRS-1 et l'activation des voies en aval peuvent être réduites. Cependant, les phosphorylations sur sérine n'ont pas toutes la même signification : certaines sont associées à une réponse insulinique moindre, d'autres peuvent augmenter ou diminuer selon le site étudié et le contexte biologique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24471364

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 l'obésité et l'insulinorésistance altéraient les signaux initiaux transmis par le récepteur de l'insuline dans le muscle gastrocnémien. Dans des conditions normales, l'insuline se lie à son récepteur à la surface de la cellule musculaire. Le récepteur active ensuite IRS-1 (substrat 1 du récepteur de l'insuline), une protéine adaptatrice qui recueille le signal et permet le recrutement d'autres enzymes.Les auteurs ont évalué l'hypothèse selon laquelle, chez les rats Zucker obèses, la quantité d'IRS-1 ainsi que certaines de ses phosphorylations sont altérées. La phosphorylation est l'ajout d'un groupe phosphate à une protéine : selon la position concernée, elle peut favoriser, moduler ou entraver la transmission du signal. Le lien avec le paragraphe 4.2 du livre réside surtout dans le fait que l'étude montre IRS-1 comme une étape fonctionnelle entre le récepteur de l'insuline et les voies intracellulaires.La publication peut démontrer que des modifications spécifiques d'IRS-1 et du récepteur de l'insuline sont présentes dans le muscle de ce modèle animal et que la réponse aiguë à l'insuline est altérée. Elle ne peut pas démontrer, à elle seule, que les mêmes changements sont identiques chez l'homme, ni attribuer à une seule phosphorylation toutes les conséquences de l'insulinorésistance.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude a utilisé des rates Zucker obèses âgées de 8 à 10 semaines et des rates maigres du même âge comme témoins. Dans certaines expériences complémentaires, des souris KK-Ay/J, un modèle murin présentant une hyperglycémie, une hyperinsulinémie et une tolérance réduite au glucose, ont été utilisées, ainsi que des souris C57BL/6J témoins. Chaque groupe comprenait 4 à 6 animaux ; pour le test de tolérance au glucose, six rats par groupe ont été utilisés.Après un jeûne nocturne, les rats ont reçu du glucose par voie intrapéritonéale à la dose de 1,5 g/kg. La glycémie a été mesurée avant l'administration, puis 15, 30, 60 et 120 minutes après. Les auteurs ont également calculé l'aire sous la courbe, c'est-à-dire une mesure globale de l'augmentation de la glycémie au cours du temps.Pour étudier la réponse musculaire à l'insuline, certains animaux ont reçu de l'insuline par voie intrapéritonéale à la dose de 5 unités/kg. Cinq minutes plus tard, le muscle gastrocnémien a été prélevé. Les protéines musculaires ont été analysées par immunoprécipitation et immunoblot, des techniques permettant d'isoler une protéine et d'en mesurer la quantité ou les modifications chimiques. L'IRS-1, la sous-unité bêta du récepteur de l'insuline, la phosphorylation sur tyrosine des deux protéines et la phosphorylation de l'IRS-1 sur la sérine 632 ont été évaluées.Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne ± erreur type de la moyenne. La comparaison entre les groupes a été effectuée à l'aide d'une analyse de variance à deux facteurs et du test post hoc de Dunnett. Les auteurs ont considéré comme statistiquement significative une valeur de P inférieure à 0,05.

4. RÉSULTATS

La première donnée indique que les rats obèses géraient moins bien le glucose. La glycémie basale était plus élevée chez les rats Zucker obèses par rapport aux rats maigres, 7,0 contre 5,3 mmol/L. Après la charge de glucose, la glycémie des animaux obèses est restée significativement plus élevée à 15, 30, 60 et 120 minutes. L'aire sous la courbe était également plus importante, avec $P < 0,01$, ce qui indique une tolérance réduite au glucose.Dans le muscle gastrocnémien des rats obèses, la quantité d'IRS-1 était réduite à environ 55 % de la valeur observée chez les rats maigres, avec $P < 0,01$. Chez les souris KK-Ay/J, la quantité d'IRS-1 représentait environ 65 % de celle des témoins, également avec $P < 0,01$. En revanche, la quantité totale de la sous-unité bêta du récepteur de l'insuline n'était pas significativement différente entre les rats obèses et les rats maigres. Concrètement, le défaut observé ne concernait pas simplement le nombre de récepteurs, mais surtout la manière dont le signal était transmis après l'activation du récepteur.Chez les rats maigres, l'insuline augmentait d'au moins quatre fois la phosphorylation sur tyrosine du récepteur de l'insuline. Chez les rats obèses, la phosphorylation basale du récepteur était environ deux fois plus élevée que chez les rats maigres, mais l'injection d'insuline ne l'augmentait pas davantage de manière significative. Les auteurs interprètent cette donnée comme une réponse réceptoriale déjà anormale et peu réactive à une stimulation insulinique supplémentaire.Pour

IRS-1, chez les rats maigres, l'insuline produisait une augmentation d'environ trois fois de la phosphorylation sur tyrosine. Chez les rats obèses, le rapport entre IRS-1 phosphorylé sur tyrosine et IRS-1 total apparaissait élevé dans les conditions basales, principalement parce que la quantité totale d'IRS-1 était diminuée. Après l'insuline, cependant, ce rapport s'avérait réduit par rapport aux rats maigres stimulés et par rapport aux rats obèses non stimulés. Il s'agit de la donnée la plus pertinente pour le paragraphe du livre : le signal insulinique ne parvenait pas à activer IRS-1 de la manière normalement observée dans le muscle maigre.La phosphorylation de la sérine 632 d'IRS-1 était trois fois plus faible dans le muscle des rats obèses par rapport aux rats maigres, avec P < 0,005. Chez les rats maigres, l'insuline l'augmentait au moins cinq fois. Chez les rats obèses, l'augmentation après l'insuline était légère et le niveau restait inférieur à celui des rats maigres stimulés. Ce résultat montre une régulation altérée du site Ser632 dans le modèle animal, mais ne démontre pas que toutes les phosphorylations sur sérine soient nécessairement inhibitrices.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique principale est que, dans le muscle obèse et insulinorésistant, le message de l'insuline peut s'affaiblir juste après le récepteur. IRS-1 agit comme une plateforme moléculaire : lorsqu'elle est correctement activée, elle permet l'ancrage de protéines qui poursuivent le signal vers l'utilisation du glucose. Si IRS-1 est moins abondante ou répond peu à l'insuline, l'ensemble de la chaîne peut devenir moins efficace.Dans le modèle étudié, le segment documenté est : insuline récepteur insulinique IRS-1 phosphorylation sur tyrosine d'IRS-1. La réduction de la réponse d'IRS-1 à la stimulation insulinique est cohérente avec une moindre capacité à activer les voies intracellulaires qui contribuent au transport du glucose. Cependant, les protéines en aval, telles que PI3K, AKT et GLUT4, n'ont pas été mesurées directement dans ce travail ; leur implication demeure donc une interprétation physiologiquement plausible, et non un résultat expérimental direct de l'étude.La donnée concernant la sérine 632 nécessite une prudence particulière. Le paragraphe de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi décrit correctement qu'une phosphorylation aberrante peut entraver le signal insulinique. Mais « aberrante » ne signifie pas seulement augmentée : elle peut être réduite, excessive, retardée ou située sur un site ayant une fonction différente. L'étude analysée a observé une réduction de la phosphorylation Ser632, tandis que d'autres études ont observé une augmentation d'autres sites sériniques associée à l'insulinorésistance.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation indépendante du rôle central de l'IRS-1 provient d'une étude sur le muscle squelettique isolé de personnes atteintes de diabète de type 2 et de témoins comparables. Dans le muscle des participants atteints de diabète de type 2, la phosphorylation de l'IRS-1, l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase ou PI3K (enzyme qui reçoit les signaux de l'IRS-1) et le transport du glucose étaient réduits après stimulation par l'insuline. La phosphorylation du récepteur de l'insuline, en revanche, n'était pas altérée. Ce résultat confirme chez l'homme l'étape selon laquelle l'IRS-1 n'est pas un élément passif : une activation insuffisante de celui-ci peut s'accompagner d'une transmission moindre du signal et d'une entrée réduite de glucose dans le muscle [1].Une deuxième étude a cultivé des myotubes, c'est-à-dire des cellules musculaires différenciées, obtenus à partir de personnes atteintes de diabète de type 2 et de témoins. Les cellules provenant de personnes diabétiques ont montré une phosphorylation sur tyrosine de l'IRS-1 plus faible après administration d'insuline, une association moindre entre l'IRS-1 et la PI3K, ainsi qu'une activation réduite de la PI3K. Les auteurs ont également relevé plus du double de la phosphorylation basale sur Ser636, correspondant chez l'homme au site proche de la Ser632 chez le rat. Ce résultat soutient la partie du récit relative à la possibilité que des modifications inappropriées de l'IRS-1 interfèrent avec la poursuite du signal ; il s'agit toutefois d'une étude cellulaire, qui ne peut pas séparer complètement les effets de l'histoire métabolique des donneurs de ceux intrinsèques aux cellules [2].Dans l'ensemble, ces études indépendantes convergent sur un point essentiel du paragraphe : l'IRS-1 fonctionne comme un nœud de liaison entre le récepteur de l'insuline et les voies intracellulaires. Lorsque l'activation sur tyrosine de l'IRS-1 diminue, le recrutement de la PI3K et la

réponse métabolique du muscle diminuent également. Cette convergence est particulièrement pertinente car elle inclut à la fois du muscle humain examiné directement et des cellules musculaires primaires humaines [1,2].

7. PREUVES DISCORDANTES

Les preuves discordantes ne nient pas le rôle d'IRS-1, mais montrent que la régulation des phosphorylations sur sérine et thréonine est plus complexe qu'une simple distinction entre sites « bons » et « mauvais ». Dans une étude de spectrométrie de masse sur des biopsies du muscle vaste latéral de personnes minces, de personnes obèses sans diabète et de personnes atteintes de diabète de type 2, certains sites d'IRS-1 s'avéraient plus phosphorylés dans le diabète, tandis que d'autres l'étaient moins. De plus, l'insuline conservait la capacité d'augmenter ou de réduire certaines phosphorylations, même en conditions d'insulinorésistance [3].Ce tableau est pertinent au regard du résultat de l'étude analysée sur la Ser632 : la diminution d'un site sérinique unique chez le rat Zucker obèse ne contredit pas automatiquement les études observant des augmentations d'autres sites sériniques chez l'homme. Les conséquences dépendent de la position précise du site, des kinases actives, du type de muscle, de l'espèce, de la durée de l'exposition à l'insuline et du contexte métabolique. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant la réduction de la Ser632 spécifique dans le gastrocnémien du rat Zucker ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la révision des recherches indépendantes utilisées pour évaluer la narration du paragraphe du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Animale, expérimentale	Rats Zucker obèses et maigres ; expériences supplémentaires sur des souris KK-Ay/J	L'IRS-1 était réduit et la réponse insulinique de l'IRS-1 et du récepteur de l'insuline était altérée dans le muscle gastrocnémien obèse.	confirmation directe	modérée
[1]	Étude expérimentale ex vivo chez l'homme	Muscle squelettique isolé de personnes atteintes de diabète de type 2 et témoins	La phosphorylation de l'IRS-1, l'activité PI3K et le transport du glucose induits par l'insuline étaient réduits dans le diabète de type 2.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire humain	Myotubes primaires issus de personnes atteintes de diabète de type 2 et témoins	Réduction de la phosphorylation sur tyrosine de l'IRS-1 et de l'activation de PI3K ; augmentation de la phosphorylation basale Ser636.	confirmation indirecte	modérée

[3]	Observationnelle physiologique avec biopsies musculaires	Personnes maigres, obèses sans diabète et atteintes de diabète de type 2	Les phosphorylations de l'IRS-1 augmentaient ou diminuaient selon le site ; certaines réponses à l'insuline étaient conservées.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière convaincante, dans le modèle du rat Zucker obèse, qu'IRS-1 représente un point vulnérable du signal insulinique dans le muscle squelettique. La réduction de la quantité d'IRS-1 et la réponse insulinique moindre de sa phosphorylation sur tyrosine sont cohérentes avec une transmission moins efficace du signal.Les preuves indépendantes confirment que, dans le muscle humain atteint de diabète de type 2, l'activation réduite d'IRS-1 peut être associée à une moindre activation des voies intracellulaires et à un transport du glucose réduit. Il est en revanche nécessaire d'éviter une lecture simpliste des phosphorylations sur sérine : certaines sont associées à une inhibition du signal, mais leur direction et leur fonction dépendent du site étudié et des conditions métaboliques. La narration du livre s'avère modérément étayée et bien délimitée sur le plan mécanistique.

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] **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