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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Ridotta fosforilazione su tirosina e serina-632 del substrato 1 del recettore dell'insulina nel muscolo gastrocnemio del ratto Zucker obeso - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come l'obesità modifichi i primi passaggi del segnale insulinico nel muscolo gastrocnemio di ratti Zucker obesi, un modello animale geneticamente predisposto a obesità, iperinsulinemia e insulino-resistenza. Rispetto ai ratti magri, gli animali obesi avevano una tolleranza al glucosio peggiore, minori quantità di IRS-1 e una minore capacità dell'insulina di aumentare alcune fosforilazioni essenziali del recettore insulinico e di IRS-1.La ricerca contribuisce alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta che IRS-1 è un passaggio essenziale tra il recettore dell'insulina e i segnali intracellulari. Studi indipendenti nell'uomo confermano che, nel diabete tipo 2, la fosforilazione su tirosina di IRS-1 e l'attivazione delle vie a valle possono essere ridotte. Tuttavia, le fosforilazioni su serina non hanno tutte lo stesso significato: alcune sono associate a minore risposta insulinica, altre possono aumentare o diminuire in base al sito studiato e al contesto biologico.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24471360

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se l'obesità e l'insulino-resistenza alterassero i segnali iniziali trasmessi dal recettore dell'insulina nel muscolo gastrocnemio. In condizioni normali, l'insulina si lega al proprio recettore sulla superficie della cellula muscolare. Il recettore attiva quindi IRS-1 (substrato 1 del recettore dell'insulina), una proteina adattatrice che raccoglie il segnale e permette il reclutamento di altri enzimi.Gli autori hanno valutato l'ipotesi che, nei ratti Zucker obesi, siano alterati sia la quantità di IRS-1 sia alcune sue fosforilazioni. La fosforilazione è l'aggiunta di un gruppo fosfato a una proteina: a seconda della posizione coinvolta, può favorire, modulare oppure ostacolare la trasmissione del segnale. Il collegamento con il paragrafo 4.2 del libro consiste soprattutto nel fatto che lo studio mostra IRS-1 come passaggio funzionale fra recettore insulinico e vie intracellulari.La pubblicazione può dimostrare che specifiche modificazioni di IRS-1 e del recettore insulinico sono presenti nel muscolo di questo modello animale e che la risposta acuta all'insulina risulta alterata. Non può dimostrare, da sola, che gli stessi cambiamenti siano identici nell'uomo, né attribuire a una singola fosforilazione tutte le conseguenze dell'insulino-resistenza.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha utilizzato ratti Zucker femmina obesi di 8–10 settimane e ratti magri della stessa età come controlli. In alcuni esperimenti supplementari sono stati utilizzati topi KK-Ay/J, modello murino con iperglicemia, iperinsulinemia e ridotta tolleranza al glucosio, insieme a topi C57BL/6J di controllo. Ciascun gruppo comprendeva 4–6 animali; per il test di tolleranza al glucosio sono stati usati sei ratti per gruppo.Dopo un digiuno notturno, i ratti hanno ricevuto glucosio per via intraperitoneale alla dose di 1,5 g/kg. La glicemia è stata misurata prima della somministrazione e dopo 15, 30, 60 e 120 minuti. Gli autori hanno calcolato anche l'area sotto la curva, cioè una misura complessiva dell'aumento della glicemia nel tempo.Per studiare la risposta muscolare all'insulina, alcuni animali hanno ricevuto insulina intraperitoneale alla dose di 5 unità/kg. Cinque minuti dopo è stato prelevato il muscolo gastrocnemio. Le proteine muscolari sono state analizzate con immunoprecipitazione e immunoblotting, tecniche che permettono di isolare una proteina e misurarne quantità o modificazioni chimiche. Sono stati valutati IRS-1, la subunità beta del recettore insulinico, la fosforilazione su tirosina di entrambe le proteine e la fosforilazione di IRS-1 sulla serina 632.I risultati sono stati espressi come media ± errore standard della media. Il confronto fra gruppi è stato effettuato con analisi della varianza a due vie e test post hoc di Dunnett. Gli autori hanno considerato statisticamente significativo un valore di P inferiore a 0,05.

4. RISULTATI

Il primo dato indica che i ratti obesi gestivano peggio il glucosio. La glicemia basale era più alta nei ratti Zucker obesi rispetto ai ratti magri, 7,0 contro 5,3 mmol/L. Dopo il carico di glucosio, la glicemia degli animali obesi è rimasta significativamente più elevata a 15, 30, 60 e 120 minuti. Anche l'area sotto la curva era maggiore, con $P < 0,01$, indicando una ridotta tolleranza al glucosio.Nel muscolo gastrocnemio dei ratti obesi, la quantità di IRS-1 era ridotta a circa il 55% del valore osservato nei ratti magri, con $P < 0,01$. Nei topi KK-Ay/J la quantità di IRS-1 era circa il 65% di quella dei controlli, anch'essa con $P < 0,01$. Invece, la quantità totale della subunità beta del recettore insulinico non era significativamente diversa tra ratti obesi e magri. In termini pratici, il difetto osservato non riguardava semplicemente il numero di recettori, ma soprattutto il modo in cui il segnale veniva trasmesso dopo l'attivazione del recettore.Nei ratti magri, l'insulina aumentava di almeno quattro volte la fosforilazione su tirosina del recettore insulinico. Nei ratti obesi, la fosforilazione basale del recettore era circa doppia rispetto ai magri, ma l'iniezione di insulina non la aumentava ulteriormente in modo significativo. Gli autori interpretano questo dato come una risposta recettoriale già anomala e poco reattiva all'ulteriore stimolo insulinico.Per IRS-1, nei ratti magri l'insulina produceva un aumento di circa tre volte della fosforilazione su tirosina. Nei ratti obesi, il rapporto tra IRS-1 fosforilato su tirosina e IRS-1 totale appariva elevato in condizioni basali soprattutto perché la quantità totale di IRS-1 era diminuita. Dopo insulina, tuttavia, questo rapporto risultava ridotto rispetto ai ratti magri stimolati e rispetto agli obesi non stimolati. Questo è il dato più pertinente al paragrafo

del libro: il segnale insulinico non riusciva ad attivare IRS-1 nel modo normalmente osservato nel muscolo magro.La fosforilazione della serina 632 di IRS-1 era tre volte più bassa nel muscolo dei ratti obesi rispetto ai magri, con P < 0,005. Nei ratti magri, l'insulina la aumentava almeno cinque volte. Nei ratti obesi, l'aumento dopo insulina era lieve e il livello restava inferiore a quello dei magri stimolati. Questo risultato mostra una regolazione alterata del sito Ser632 nel modello animale, ma non dimostra che tutte le fosforilazioni su serina siano necessariamente inibitorie.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che, nel muscolo obeso e insulino-resistente, il messaggio dell'insulina può indebolirsi subito dopo il recettore. IRS-1 agisce come una piattaforma molecolare: quando viene adeguatamente attivato, consente l'aggancio di proteine che proseguono il segnale verso l'utilizzo del glucosio. Se IRS-1 è meno abbondante o risponde poco all'insulina, l'intera catena può diventare meno efficiente.Nel modello studiato, il segmento documentato è: insulina recettore insulinico IRS-1 fosforilazione su tirosina di IRS-1. La riduzione della risposta di IRS-1 alla stimolazione insulinica è coerente con una minore capacità di attivare le vie intracellulari che contribuiscono al trasporto di glucosio. Tuttavia, le proteine a valle, come PI3K, AKT e GLUT4, non sono state misurate direttamente in questo lavoro; il loro coinvolgimento rimane quindi un'interpretazione fisiologicamente plausibile, non un risultato sperimentale diretto dello studio.Il dato sulla serina 632 richiede particolare prudenza. Il paragrafo di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi descrive correttamente che una fosforilazione aberrante può ostacolare il segnale insulinico. Ma "aberrante" non significa soltanto aumentata: può essere ridotta, eccessiva, ritardata o collocata in un sito con funzione diversa. Lo studio analizzato ha osservato una riduzione della fosforilazione Ser632, mentre altri studi hanno osservato un aumento di altri siti serinici associato a insulino-resistenza.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente della funzione centrale di IRS-1 proviene da uno studio su muscolo scheletrico isolato di persone con diabete tipo 2 e controlli ben comparabili. Nel muscolo dei partecipanti con diabete tipo 2, la fosforilazione di IRS-1, l'attività della fosfatidilinositolo 3-chinasi o PI3K (enzima che riceve segnali da IRS-1) e il trasporto di glucosio erano ridotti dopo stimolazione insulinica. La fosforilazione del recettore insulinico, invece, non risultava alterata. Questo risultato conferma nell'uomo il passaggio secondo cui IRS-1 non è un elemento passivo: una sua attivazione insufficiente può accompagnarsi a una minore trasmissione del segnale e a minore ingresso di glucosio nel muscolo [1].Un secondo studio ha coltivato miotubi, cioè cellule muscolari differenziate, ottenuti da persone con diabete tipo 2 e da controlli. Le cellule provenienti da persone con diabete hanno mostrato minore fosforilazione su tirosina di IRS-1 dopo insulina, minore associazione tra IRS-1 e PI3K e minore attivazione di PI3K. Gli autori hanno inoltre rilevato più del doppio della fosforilazione basale su Ser636, corrispondente nell'uomo al sito vicino alla Ser632 del ratto. Questo risultato sostiene la parte della narrazione relativa alla possibilità che modificazioni inappropriate di IRS-1 interferiscano con la prosecuzione del segnale; rimane però uno studio cellulare, che non può separare completamente gli effetti della storia metabolica dei donatori da quelli intrinseci alle cellule [2].Nel loro insieme, questi studi indipendenti convergono su un punto essenziale del paragrafo: IRS-1 funziona come nodo di collegamento tra recettore insulinico e vie intracellulari. Quando l'attivazione su tirosina di IRS-1 diminuisce, diminuiscono anche il reclutamento di PI3K e la risposta metabolica del muscolo. La convergenza è particolarmente rilevante perché include sia muscolo umano esaminato direttamente sia cellule muscolari primarie umane [1,2].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Le evidenze discordanti non negano il ruolo di IRS-1, ma mostrano che la regolazione delle fosforilazioni su serina e treonina è più complessa di una semplice distinzione tra siti "buoni" e "cattivi". In uno studio di spettrometria di massa su biopsie del muscolo vasto laterale di persone magre, persone obese senza

diabete e persone con diabete tipo 2, alcuni siti di IRS-1 risultavano più fosforilati nel diabete, mentre altri erano meno fosforilati. Inoltre, l'insulina conservava la capacità di aumentare o ridurre alcune fosforilazioni anche in condizioni di insulino-resistenza [3].Questo quadro è pertinente al risultato dello studio analizzato sulla Ser632: la diminuzione di un singolo sito serinico nel ratto Zucker obeso non contraddice automaticamente gli studi che osservano aumenti di altri siti serinici nell'uomo. Le conseguenze dipendono dalla posizione precisa del sito, dalle chinasi attive, dal tipo di muscolo, dalla specie, dalla durata dell'esposizione all'insulina e dal contesto metabolico. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti riguardo alla riduzione della specifica Ser632 nel gastrocnemio del ratto Zucker; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle ricerche indipendenti utilizzate per valutare la narrazione del paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Animale, sperimentale	Ratti Zucker obesi e magri; esperimenti supplementari in topi KK-Ay/J	IRS-1 era ridotto e la risposta insulinica di IRS-1 e del recettore insulinico era alterata nel gastrocnemio obeso.	conferma diretta	moderata
[1]	Studio sperimentale ex vivo sull'uomo	Muscolo scheletrico isolato di persone con diabete tipo 2 e controlli	La fosforilazione di IRS-1, l'attività PI3K e il trasporto di glucosio indotti dall'insulina erano ridotti nel diabete tipo 2.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare umano	Miotubi primari da persone con diabete tipo 2 e controlli	Ridotte fosforilazione su tirosina di IRS-1 e attivazione di PI3K; aumentata fosforilazione basale Ser636.	conferma indiretta	moderata
[3]	Osservazionale fisiologico con biopsie muscolari	Persone magre, obese senza diabete e con diabete tipo 2	Le fosforilazioni di IRS-1 aumentavano o diminuivano secondo il sito; alcune risposte all'insulina erano conservate.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nel modello del ratto Zucker obeso, che IRS-1 rappresenta un punto vulnerabile del segnale insulinico nel muscolo scheletrico. La riduzione della quantità di IRS-1 e la minore risposta insulinica della sua fosforilazione su tirosina sono coerenti con una trasmissione meno efficiente del segnale.Le evidenze indipendenti confermano che nel muscolo umano con diabete tipo 2 la ridotta attivazione di IRS-1 può associarsi a minore attivazione delle vie intracellulari e a minore trasporto di glucosio. È invece necessario evitare una lettura semplicistica delle fosforilazioni su serina: alcune sono associate a inibizione del segnale, ma la loro direzione e funzione dipendono dal sito studiato e dalle condizioni metaboliche. La narrazione del libro risulta moderatamente sostenuta e ben delimitata a livello meccanicistico.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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