

Les voies de transmission du signal insuline

Chez les mammifères, l'insuline joue un rôle primordial dans le contrôle de la glycémie. Ses actions biologiques sont nombreuses : elle favorise l'utilisation du glucose par le muscle et les adipocytes, inhibe la néoglucogénèse dans le foie, stimule la lipogénèse et inhibe la lipolyse, s'opposant ainsi aux voies dépendantes de l'AMPc activées par des hormones telles que le glucagon. De plus, l'insuline stimule la synthèse d'ADN et de protéines, contrôle la transcription de certains gènes et la traduction d'ARNm [1].

Pour exercer ses actions, l'insuline doit se lier à son récepteur membranaire. Particulièrement présent dans le foie, le muscle et le tissu adipeux, le récepteur reconnaît l'insuline parmi toutes les molécules circulantes et la lie avec un degré de spécificité élevé. Il transmet ensuite le signal à travers la membrane et déclenche une cascade d'événements qui, *in fine*, vont modifier l'état de phosphorylation d'enzymes du métabolisme ou le niveau de transcription de leur gène : pour devenir actives, certaines enzymes seront phosphorylées par des kinases, alors que d'autres seront déphosphorylées sous l'action de phosphatases, de phosphodiesterases, ou par inhibition de kinases [2] (voir *Tableau I*).

Depuis la mise en évidence en 1969 par Cuatrecasas d'une « protéine de liaison de l'insuline sur la surface des cellules » (presque 50 ans après la découverte de l'insuline !), les travaux visant à déterminer la structure exacte du récepteur, à préciser sa fonction et ses relations avec les protéines intracellulaires des voies de transmission du signal n'ont cessé de se multiplier. Ainsi, au début des années 1980, c'est la structure du

récepteur de l'insuline qui est déterminée. En 1982, Kasuga *et al.* montrent que le récepteur n'est pas une simple unité de liaison, mais qu'il participe activement à la transmission du signal « insuline » grâce à une activité enzymatique intrinsèque. La notion de « récepteur-enzyme » est née et s'applique à d'autres récepteurs tels que celui de l'IGF1 (*insulin like growth factor I*), de l'EGF (*epidermal growth factor*), du PDGF (*platelet derived growth factor*), formant ainsi la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. En 1985, deux équipes californiennes clonent et séquentent l'ADN complémentaire qui code pour le récepteur de l'insuline humaine, permettant ainsi d'en connaître la structure primaire. Dès lors, c'est la voie ouverte aux études portant sur les relations « structure-fonction » et à la recherche de mutations naturelles du récepteur dans des situations pathologiques telles que les insulino-résistances. Dans le même temps commencent à être découverts les acteurs de la transmission intracellulaire du signal qui s'avère à ce jour complexe, tant dans sa composition que par sa régulation.

Le récepteur de l'insuline : unité de liaison et de transmission du signal

Le récepteur de l'insuline est un hétérodimère de nature glycoprotéique, constitué de deux sous-unités α et de deux sous-unités β , associées par des ponts disulfures en oligomère de type $\alpha_2\beta_2$, de masse moléculaire apparente 350-450 kDa (*figure 1*). Les sous-unités α sont extracellulaires et comportent les domaines de liaison de l'insuline. Les sous-unités β présentent un domaine extracellu-

laire, un segment transmembranaire et une région intracellulaire, support d'une activité tyrosine kinase sensible à l'insuline. Ce domaine peut être subdivisé en trois régions : la région juxtamembranaire, impliquée dans la reconnaissance d'effecteurs intracellulaires, où se situent les tyrosines 972 (appartenant au motif NPXY*), 965 et 984. Elle est suivie du domaine tyrosine kinase, constitué d'un site de liaison de l'ATP (1003-1030) et d'un groupe de trois tyrosines (1158, 1162, 1163) qui forment le site majeur d'autophosphorylation. Le domaine carboxyterminal contient des sites d'autophosphorylation, ainsi que des sérines et une thréonine phosphorylables [3].

La liaison de l'insuline à son récepteur lève une inhibition structurale qu'exerce la sous-unité α inoccupée sur la sous-unité β . En réponse, le récepteur s'autophosphoryle sur les résidus 1158, 1162 et 1163 du domaine tyrosine kinase, sur les tyrosines du domaine juxtamembranaire et les tyrosines 1328 et 1334 de la région carboxyterminale. L'autophosphorylation du domaine tyrosine kinase permet l'activation maximale de l'enzyme et la rend indépendante de la présence d'insuline. La phosphorylation se poursuit, *in vivo* uniquement, par les sérines 1305 et 1306 et par la thréonine 1348 du domaine carboxyterminal, ce qui, en diminuant l'activité tyrosine kinase du récepteur, pourrait constituer un des systèmes de régulation de l'activité enzymatique.

Le substrat pour lequel la tyrosine kinase du récepteur a le plus d'affi-

* Asn-Pro-X-Tyr, où X représente n'importe quel acide aminé.

Tableau I			
LES PRINCIPALES ACTIONS DE L'INSULINE DANS LE FOIE (F), LE TISSU ADIPEUX (A) ET LE MUSCLE (M).			
Actions	Effet	Tissu	Site de régulation**
Transport de glucose	+	A, M	Transporteurs de glucose : translocation
Synthèse de glycogène	+	F, A, M	Glycogène synthase : déphosphorylation
Glycogénolyse	-	F, A, M	Phosphorylase kinase : déphosphorylation
Glycolyse/gluconéogenèse	+/-*	F	Fructose 2,6-bisphosphate et pyruvate kinase : déphosphorylation
Pyruvate → acide gras	+	F, A	Pyruvate déshydrogénase : déphosphorylation
Lipolyse (triglycérides)	-*	A	acétylCoA carboxylase : phosphorylation
Synthèse de protéines	+	F, A, M	Triacylglycérol lipase : déphosphorylation
Synthèse d'ARNm	+ et -	F, A, M	Début de la transcription

* Signifie qu'il s'agit d'une action visible après élévation du taux intracellulaire d'AMPc par une autre hormone. D'après [2].

** Les sites indiqués ne sont pas exhaustifs, mais présentés à titre d'exemple.

nité est le site d'autophosphorylation lui-même. Dès lors, on comprendra combien l'intégrité de ce site est cruciale. D'ailleurs, de très nombreuses études ont montré le rôle primordial dans la transmission du signal d'une activation normale de l'enzyme [3]. Aux données de laboratoire s'ajoutent des arguments provenant de la pathologie : des mutations qui abolissent l'activité kinase sont retrouvées chez des patients présentant un syndrome d'insulino-résistance extrême (*m/s n° 7, vol. 5, p. 517*) [4].

En aval du récepteur, le système effecteur (figure 2) Structure de l'IRS-1

Outre le récepteur, un des substrats de l'activité tyrosine kinase est l'IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*), une protéine cytosolique de 185 kDa (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1126*) [5]. Cette protéine de 1242 acides aminés possède au niveau aminoterminal des domaines fonctionnels impliqués dans sa reconnaissance par le récepteur. L'IRS-1 possède 21 sites de phosphorylation sur des tyrosines dont 6 surviennent sur des motifs

YMXM*, 3 sur des motifs YXXM et 12 sur des motifs hydrophobes. 8 de ces sites seraient phosphorylés en réponse à l'insuline [6]. De plus, l'IRS-1 présente une trentaine de sites de phosphorylation sur des sérines et des thréonines qui, une fois phosphorylés, pourraient régler négativement la phosphorylation sur les tyrosines et, de ce fait, diminuer les possibilités pour l'IRS-1 d'interagir avec des effecteurs en aval [7]. En effet, les tyrosines phosphorylées de l'IRS-1 constituent des points d'ancrage pour des protéines présentant des domaines SH2 (*Src homology domain 2*). Ces domaines sont des modules d'une centaine d'acides aminés organisés en poches, qui reconnaissent une tyrosine phosphorylée lorsqu'elle est située dans une séquence aminée particulière [8]. Par ce mécanisme, l'IRS-1 activé peut recruter la tyrosine phosphatase Syt (par les Tyr 1172 et 1222), l'adaptateur Grb2 (Tyr 895), la protéine adaptatrice Nck (interaction non déterminée) et la sous-unité régula-

* M = met.

trice p85 de la PtdIns3-kinase (Tyr 460, 608, 939,987) [9].

L'IRS-1 permet l'activation de la PtdIns3-kinase

Dans les cellules entières, l'insuline (de même que le PDGF et l'IL-4) stimule la phosphorylation des phosphatidylinositols, provoquant une augmentation des phosphatidylinositols bis- et trisphosphates (PtdInsP2 et PtdInsP3) dont le rôle n'est pas clairement déterminé. Cette augmentation est le fait de la PtdIns3-kinase dont l'activation dépend de son interaction avec l'IRS-1 [5]. La PtdIns3-kinase comporte une sous-unité régulatrice p85 présentant deux sites SH2, liée à une sous-unité catalytique p110. L'activation complète de la p110 résulte de changements conformationnels de la sous-unité p85 lorsque ses deux domaines SH2 sont engagés, comme c'est le cas avec l'IRS-1 [9]. Il semblerait que la PtdIns3-kinase puisse aussi être activée en interagissant directement avec la partie carboxyterminale du récepteur de l'insuline. Ce mode d'activation directe de la PtdIns3-kinase est utilisé par d'autres récepteurs, mais semble minoritaire dans le cas du récepteur de l'insuline. Néanmoins, cette interaction laisse la possibilité qu'un complexe trimérique se forme, la sous-unité p85 faisant le lien par ses domaines SH2, avec le récepteur d'une part et l'IRS-1 d'autre part, offrant ainsi l'opportunité d'une redondance dont la signification physiologique reste à définir [10].

A côté d'une activité lipide kinase, la p110 possède une activité sérine kinase dont les substrats sont la sous-unité p85 et l'IRS-1, créant ainsi probablement un système de contrôle ou de désactivation de cette voie de transmission du signal.

La PtdIns3-kinase est un important régulateur de la p70 S6-kinase, une sérine/thréonine kinase impliquée dans la transmission du signal mitogénique [11] et dont un des substrats est la protéine ribosomique S6. L'isolement récent de la PKB (*protéine kinase B*), son comportement en réponse à l'insuline et à des inhibiteurs de la PtdIns3-kinase permettent de supposer une étape intermédiaire

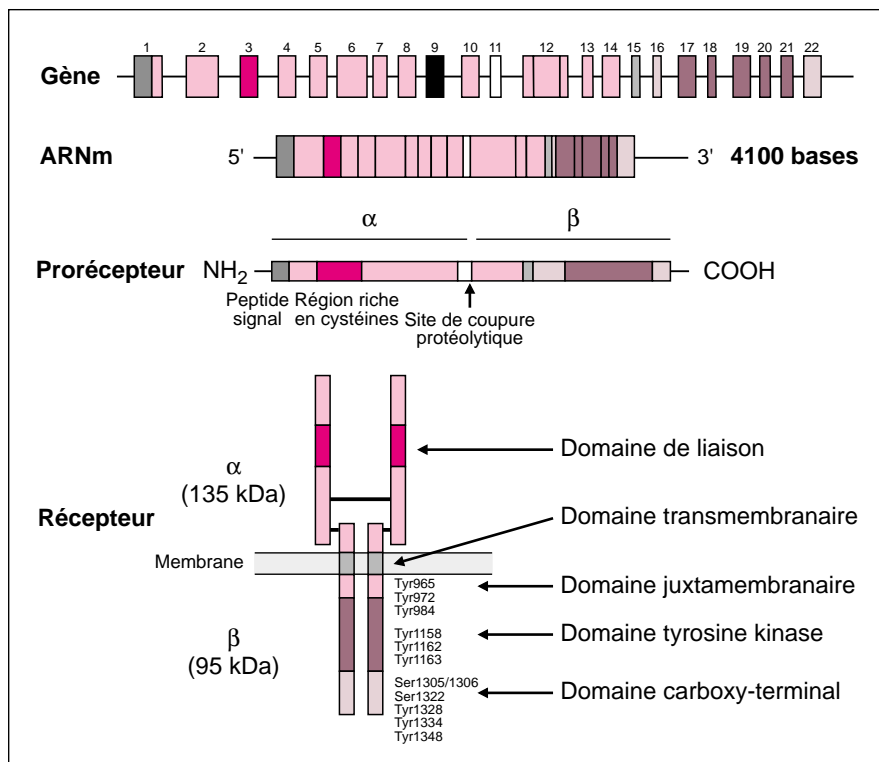


Figure 1. **Synthèse et structure du récepteur de l'insuline.** Le gène humain du récepteur de l'insuline est situé sur le bras court du chromosome 19. Il est constitué de plus de 150 kpb organisées en 21 introns et 22 exons qui codent pour un ARNm d'environ 4000 bases. Le récepteur est d'abord synthétisé sous forme de prorrécepteur dont la chaîne unique a un poids moléculaire de 190 000. La séquence débute par un peptide signal de 27 acides aminés essentiellement hydrophobes. La chaîne α suit immédiatement: elle est représentée par 735 ou 723 acides aminés, selon que l'exon 9 a été épissé ou non. Le clivage entre les chaînes α et β se fait au niveau d'une séquence Arg-Lys-Arg-Arg (732-735). La chaîne β comporte un court domaine extracellulaire (180 acides aminés), suivi d'un domaine transmembranaire de 23 acides aminés hydrophobes, puis de 3 acides aminés basiques. La partie intracellulaire de la sous-unité β possède un domaine tyrosine, présentant un site de liaison de l'ATP (Gly1003-Lys1030). Les tyrosines 1162 et 1163 du domaine régulateur sont retrouvées dans d'autres récepteurs où elles représentent le site préférentiel de phosphorylation. Cette région est suivie du domaine carboxy-terminal, composé essentiellement d'acides aminés hydrophiles.

entre la PtdIns3-kinase et la p70 S6-kinase [12]. Par ailleurs, la PtdIns3-kinase joue un rôle central dans le transport du glucose: la wortmannine et le LY294002, des inhibiteurs de la PtdIns3-kinase, abolissent la translocation vers la membrane plasmique des transporteurs de glucose GLUT4 dans les adipocytes. Cette action ne requiert pas l'intervention de la p70 S6-kinase puisque son inhibition par la rapamycine ne modifie pas le transport de glucose [11]. En

revanche, la micro-injection de phosphopeptides mimant l'interaction IRS-1/PtdIns3-kinase suggère que la seule activation de la PtdIns3-kinase ne suffit pas à la translocation de GLUT4. Il est donc possible qu'une autre voie de transmission du signal y participe, ou que l'insuline soit seule capable de recruter la PtdIns3-kinase dans une localisation subcellulaire qui conviendra à son activation optimale [13]. De même, la PtdIns3-kinase ne suffit pas aux effets mitogènes: la contribution d'une autre

voie dépendante de l'IRS-1 semble importante [5].

IRS-1 et Shc: deux points d'origine d'une voie commune

Grb2 (*growth receptor bound 2*) est une petite protéine adaptatrice présentant un domaine SH2 et deux domaines SH3. Ces derniers sont des modules d'une soixantaine d'acides aminés dans lesquels s'insèrent des régions riches en prolines [8]. C'est ainsi que Grb2 est liée de manière constitutive à Sos (*son of sevenless*), une protéine cytosolique d'échange des nucléotides guanine de p21^{ras}. Par son domaine SH2, Grb2 peut se lier à l'IRS-1 ou à Shc (*Src homology 2/ α -collagen*) phosphorylés sur tyrosine. Shc est une protéine de 52 kDa, également substrat de la kinase du récepteur, qui présente un domaine SH2, une région centrale homologue de la chaîne α du collagène et une région aminotermine PTB (*phosphotyrosine binding*) commune à l'IRS-1. Par cette région, IRS-1 et Shc interagissent, selon des propriétés différentes, avec la région NPXY⁹⁷² du récepteur [14], ce qui pourrait constituer une étape de recrutement du complexe formé (Shc/Grb2/Sos ou IRS-1/Grb2/Sos) vers la membrane plasmique où se situe Ras [15]. En effet, la liaison de l'IRS-1 ou de Shc à Grb2/Sos va permettre de réactualiser le lien entre le récepteur en amont et les effets mitogènes de l'insuline relayés par Ras. Ras est une protéine G de petite masse moléculaire dont l'état varie entre une forme inactive, liée au GDP, et active liée au GTP, sous le contrôle de p120 GAP (qui hydrolyse le GTP) et de Sos (qui favorise le relargage du GDP) [1, 16]. La protéine p21^{ras} activée déclenche une cascade de phosphorylations dans laquelle les MAP kinases (*mitogen-activated proteins*) ou ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) relayent le signal mitogène de l'insuline (ainsi que d'autres facteurs de croissance). En effet, Ras-GTP active la sérine/thréonine kinase Raf-1 en provoquant sa translocation vers la membrane plasmique. Raf-1 phosphoryle alors MEK (MEK/ERK kinase), une kinase à double spécificité

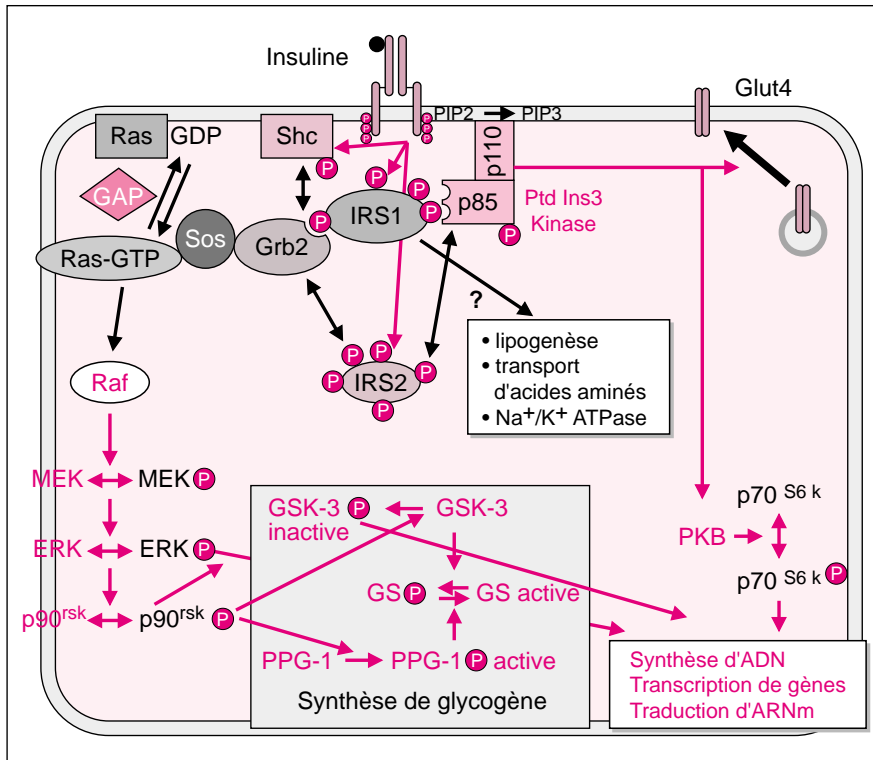


Figure 2. **Les principales voies de transmission du signal insuline.** La liaison de l'insuline à la sous-unité α du récepteur stimule l'activité tyrosine kinase intrinsèque de la sous-unité β , ce qui provoque une autophosphorylation du récepteur ainsi que la phosphorylation sur des résidus tyrosines de l'IRS-1, IRS-2 et Shc. Ces substrats interagissent alors avec des effecteurs intracellulaires possédant des domaines SH2. IRS-1 et IRS-2 se lient à la PtdIns3-kinase, impliquée dans les effets prolifératifs de l'insuline et dans le transport de glucose. IRS-1, IRS-2 et Shc peuvent recruter Grb2/Sos, activant ainsi la cascade de kinases Raf/MEK/ERK responsable de la croissance cellulaire et de la synthèse de glycogène. Il existe une interaction directe (non montrée sur la figure) entre la sous-unité p85 de la PtdIns3-kinase et Grb2, et entre la sous-unité p110 de la PtdIns3-kinase et Ras-GTP. PPG-1 = protéine phosphatase 1; GS = glycogène synthase; GSK-3 = glycogène synthase kinase-3; PIP2: PtdIns3,5P2; PIP3: PtdIns3,4,5P3.

cité thréonine/tyrosine, dont les substrats sont les MAP kinases. Ainsi activées, elles vont à leur tour phosphoryler pp90^{rsk} (ou protéine ribosomique S6-kinase). Cette phosphorylation est associée à une augmentation de la synthèse protéique et à l'activation des proto-oncogènes nucléaires *c-fos* et *c-jun*. La cascade p21^{ras}/MEK/ERK n'est pas uniquement la voie principale de contrôle des effets prolifératifs de l'insuline: elle est également impliquée dans la stimulation de la glycogénogenèse [17]. En réponse à l'insuline, la glycogène synthase (GS) est activée par déphosphorylation sous le contrôle de la

protéine phosphatase-1 (PPG-1), activée par pp90^{rsk}, et de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3), inactivée par pp90^{rsk}. L'inactivation de GSK-3 entraîne d'autre part l'activation d'eIF-2B, un facteur d'initiation de la traduction, établissant ainsi une voie de contrôle de l'expression de certains ARNm [2].

Quelle est la contribution individuelle de Shc et d'IRS-1 dans les effets de croissance? L'importance d'IRS-1 dans la transmission du signal mitogénique de l'insuline (mais aussi de l'IGF-1 et de l'IL-4) est bien documentée: par exemple, la surexpression d'IRS-1 dans des cel-

lules CHO double la synthèse d'ADN tandis que son blocage par l'expression d'un ARNm antisens provoque une diminution des effets mitogènes [5]. Une étude montre que Shc et IRS-1 entrent en compétition pour se lier à Grb2 et que la formation de Shc/Grb2, plutôt que celle d'IRS-1/Grb2, assure la stimulation par l'insuline des MAP kinases et de la transcription du gène *c-fos* [1, 18]. D'autres données suggèrent qu'IRS-1 et Shc doivent agir en synergie pour provoquer l'activation maximale de Ras [19]. Pourtant, l'activation de Ras en réponse à l'insuline a été démontrée dans des cellules dépourvues d'IRS-1, ou pour lesquelles l'IRS-1 muté ne se lie plus à Grb2: ce serait donc plutôt par Shc que passerait la voie majeure d'activation de Ras, et si l'IRS-1 détient un rôle important dans les effets de croissance, ce serait non pas en se liant à Grb2, mais plutôt en réalisant un couplage avec une voie d'activation ne passant pas par Ras [5]. Le fait que la phosphorylation de la protéine ribosomique S6 par l'IRS-1 passe par p70^{S6K} alors que Shc utiliserait plus volontiers p90^{rsk} s'intégrerait bien dans ce schéma [20].

Les MAP kinases seraient capables de réaliser un rétrocontrôle négatif de la voie qui les active: ERK phosphorylerait Sos sur des résidus sérines/thréonines, ce qui dissocierait le complexe Grb2/Sos, donc désactiverait p21^{ras} et, par voie de conséquence, interromprait la transmission du signal. La réassociation de Sos à Grb2 nécessiterait la déphosphorylation préalable de Sos [21].

La cascade Ras/Raf/MAP kinases se situe à un point de convergence de nombreux signaux, parfois complètement antagonistes. Par exemple, les récepteurs couplés aux protéines Gi activent cette voie en favorisant la formation de Ras-GTP (*m/s n° 5, vol. 12, p. 671*). En revanche, les facteurs qui activent l'adénylyl cyclase ou inhibent les phosphodiésterases bloquent cette voie: ils provoquent une élévation du taux intracellulaire d'AMPC, une activation de la protéine kinase dépendante de l'AMPC responsable d'une phosphorylation de Raf, l'empêchant ainsi de se lier à Ras. Ce mécanisme pourrait expli-

quer les effets antagonistes de l'insuline et de l'AMPc dans les tissus-cibles de l'hormone [22].

La transmission du signal insuline semble se faire selon un réseau de voies différentes mais interconnectées. Les exemples qui suivent renforcent ce concept. Une interaction directe de la sous-unité p110 de la PtdIns3-kinase avec Ras-GTP a été démontrée [23]. En revanche, il n'a pas encore été clairement établi si la PtdIns3-kinase relaye les effets de Ras ou si Ras est un effecteur de la PtdIns3-kinase. L'expression dans les œufs de xénope ou dans les cellules NIH3T3 d'un mutant constitutivement activé de la PtdIns3-kinase qui stimule des voies dépendantes de Ras positionne la PtdIns3-kinase en amont de Ras [24]. A l'inverse, l'expression d'un dominant négatif de *Ras* inhibe la production de PtdInsP3 dans les cellules PC12, et la transfection de *Ras* dans les cellules COS entraîne une forte augmentation du taux de ces lipides [23]. Ces ambiguïtés laissent présager l'existence de rapports très étroits entre Ras et la PtdIns3-kinase.

Dans une faible proportion, la sous-unité p85 de la PtdIns3-kinase peut interagir avec Grb2: dans ce type d'interaction, les domaines SH3 de Grb2 se lient non pas à Sos mais à la région riche en prolines de la sous-unité p85. Là encore, même si elle est minoritaire, on peut s'interroger sur la signification physiologique de cette redondance: le fait qu'un domaine SH3 suffise à cette interaction laisse à Grb2 la possibilité d'engager son deuxième domaine SH3 dans une liaison avec une autre protéine, connectant ainsi la PtdIns3-kinase à d'autres voies [25].

Récemment, deux équipes ont produit, de manière indépendante, des souris dont les deux allèles du gène de l'IRS-1 ont été invalidés par recombinaison homologue. Ces souris sont viables, ne présentent qu'un retard de croissance intra-utérine et une légère insulino-résistance [26]. L'analyse de leur foie a montré que l'insuline demeure capable d'activer la PtdIns3-kinase ainsi que la cascade Ras/MAP kinases. Cette transmission du signal, indépendante de l'IRS-1, fait intervenir la phosphorylation de

Shc par le récepteur ou un nouveau substrat appelé IRS-2. Cette protéine de 190 kDa, phosphorylée sur des tyrosines en réponse à l'insuline, est retrouvée associée à Grb2 et à la PtdIns3-kinase [6]. Appelée IRS-2 en raison de ses similitudes structurales et fonctionnelles avec IRS-1, cette protéine a été très récemment identifiée comme étant 4PS, un substrat de l'activité tyrosine kinase associé au récepteur de l'IL-4 des cellules myéloïdes [27]. Par la suite, il est apparu que IRS-1 et 2 participent à la transmission des signaux relayés par les récepteurs des cytokines. Ces récepteurs ne possèdent pas d'activité tyrosine kinase intrinsèque mais assurent la propagation du signal en s'associant avec des tyrosines kinases cytoplasmiques de la famille des Janus kinases (JAK), capables de phosphoryler, en dehors de IRS-1 et 2, les protéines STAT (*signal transducers and activators of transcription*) (*m/s n° 6, vol. 11, p. 916*) [6]. IRS-1 et 2 relayant plusieurs signaux, comment la spécificité du signal peut-elle être maintenue? En fait, si les deux IRS sont *a priori* capables d'interagir avec les mêmes effecteurs, il est possible qu'ils subissent, en fonction du signal, des phosphorylations différentes qui détermineront en aval, le recrutement préférentiel d'un effecteur. De plus, le contexte cellulaire pourrait jouer un rôle, par exemple en privilégiant certaines combinaisons d'effecteurs. Par ailleurs, il ne faut sans doute pas voir en IRS-2 le « double » d'IRS-1: des arguments suggèrent qu'ils relayent des voies de transmission de signaux bien distinctes mais superposées par endroit [6]. Ce pourrait être en utilisant une de ces superpositions que l'IRS-2 aurait compensé un déficit en IRS-1 chez les souris *Irs-1*^{-/-}.

Conclusion et perspectives

Il y a quelques années, on pouvait penser que le signal insulinaire était transmis par des voies linéaires et parallèles, connectées en un ou deux points en amont. Désormais, les connaissances acquises obligent à une vision beaucoup plus complexe: le signal emprunte plusieurs voies, interconnectées et redondantes à

plusieurs niveaux, et certains effecteurs semblent pouvoir interagir les uns avec les autres selon différentes combinaisons, multipliant ainsi les possibilités d'assurer la propagation d'un signal. Même si l'existence de certaines de ces voies mérite d'être confirmée dans des tissus-cibles de l'insuline, il est devenu probable qu'un effet physiologique donné ne résulte pas d'une seule voie de transmission du signal: les connexions et les redondances laissent penser qu'à côté d'une voie prédominante évoluent une ou plusieurs voies qui potentialiseraient la voie principale. Expérimentalement, ces voies mineures prennent toute leur importance lorsqu'elles compensent des déficiences de la voie prédominante, permettant ainsi au signal d'aboutir. Par ailleurs, la transmission du signal insulinaire recrute des molécules qui ne lui sont pas spécifiques, ce qui pose le problème de la fidélité du signal. Il est probable que le contexte cellulaire, l'environnement subcellulaire dans lequel un effecteur est recruté participent à la spécificité du signal. Les cinétiques d'activation et de désactivation, peu documentées, pourraient également contribuer à propager un signal fidèle à celui de départ. Les travaux ultérieurs s'attacheront certainement à élucider cet aspect de la transmission du signal. La réponse aux questions qui demeurent pourrait trouver une application en physiopathologie et thérapie du diabète lorsque des défauts en aval du récepteur sont impliqués. D'ailleurs, une étude récente a clairement associé une diminution de l'efficacité de l'insuline à des altérations des voies de transmission du signal dans le muscle de patients présentant une obésité [28]. De même, le TNF α , dont l'expression est augmentée chez les patients obèses, inhibe le signal « insuline » en provoquant une phosphorylation de l'IRS-1 sur des résidus sérines (*m/s n° 4, vol. 12, p. 508*) [29]. Une meilleure connaissance des différents éléments de la transmission du signal, de leur régulation et leur intégration dans un schéma général pourraient, en fournissant de nouvelles cibles pharmacologiques, permettre d'évoluer vers des solutions thérapeutiques novatrices et plus adaptées ■

RÉFÉRENCES

1. Gingras A, Donzé O. Régulation par l'insuline de la synthèse protéique. *médecine/sciences* 1995; 11: 866-72.
2. Denton RM, Tavaré JM. Does Mitogen-activated-protein kinase have a role in insulin action? The case for and against. *Eur J Biochem* 1995; 227: 597-611.
3. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem* 1994; 269: 1-4.
4. Clauser E. Le récepteur de l'insuline, second messenger de l'hormone. *médecine/sciences* 1988; 4: 72-82.
5. Myers MG, Sun XJ, White MF. The IRS-1 signaling system. *Trends Biochem Sci* 1994; 289-93.
6. Waters SB, Pessin JE. Insulin receptor substrate 1 and 2 (IRS1 and IRS2): what a tangled web we weave. *Trends Cell Biol* 1996; 6: 1-4.
7. Tanti JF, Grémeaux T, Van Obberghen E, Le Marchand-Brustel Y. Serine/thréonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 modulates insulin receptor signaling. *J Biol Chem* 1994; 269: 6051-7.
8. Chardin P. Domaines SH2 et SH3: un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994; 10: 709-12.
9. Rodorf-Nikolic T, Van Horn DJ, Chen D, White MF, Backer JM. Regulation of phosphatidylinositol 3'-kinase by tyrosyl phosphoproteins. *J Biol Chem* 1995; 270: 3662-6.
10. Levy-Toledano R, Taouis M, Blaettler DH, Gorden P, Taylor SI. Insulin-induced activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 1994; 269: 31178-82.
11. Cheatham B, Vlahos CJ, Cheatham L, Wang L, Blenis J, Kahn CR. Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin stimulation of pp70 S6 kinase, DNA synthesis, and glucose transporter translocation. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 4902-11.
12. Burgering BMT, Coffey PJ. Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH kinase signal transduction. *Nature* 1995; 376: 599-602.
13. Herbst JJ, Andrews GC, Contillo LG, Singleton DH, Genereux PE, Gibbs EM, Lienhard GE. Effect of the activation of phosphatidylinositol 3-kinase by a thiophosphotyrosine peptide on glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26000-5.
14. Paz K, Voliovitch H, Hadari YR, Roberts CT, LeRoith D, Zick Y. Interaction between the insulin receptor and its downstream effectors. *J Biol Chem* 1996; 271: 6998-7003.
15. Tartare-Deckert S, Swaka-Verhelle D, Murdaca J, Van Obberghen E. Evidence for a differential interaction of SHC and the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) with the insulin-like growth factor I (IGF-1) receptor in the yeast two-hybrid system. *J Biol Chem* 1995; 270: 23456-60.
16. Chardin P. Protéines Ras et transmission des signaux mitogènes. *médecine/sciences* 1994; 10: 657-64.
17. Reusch JEB, Bhuripanyo P, Carel K, Leitner JW, Hsieh P, DePaolo D, Draznin B. Differential requirement for p21^{ras} activation in the metabolic signaling by insulin. *J Biol Chem* 1995; 270: 2036-40.
18. Yamauchi K, Pessin JE. Insulin receptor substrate-1 (IRS1) and Shc compete for a limited pool of Grb2 in mediating insulin downstream signaling. *J Biol Chem* 1994; 269: 31107-14.
19. Yonezawa K, Ando A, Kaburagi Y, Yamamoto-Honda R, Kitamura T, Hara K, Nakafuku M, Okabayashi Y, Kadowaki T, Kaziro Y, Kasuga M. Signal transduction pathways from insulin receptors to Ras. *J Biol Chem* 1994; 269: 4634-40.
20. Seger R, Biener Y, Feinstein R, Hanoch T, Gazit A, Zick Y. Differential activation of mitogen-activated protein kinase and S6 kinase signaling pathway by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) and insulin. *J Biol Chem* 1995; 270: 28325-30.
21. Langlois WJ, Sasaoka T, Saltiel AR, Olefsky JM. Negative feedback regulation and desensitization of insulin- and epidermal growth factor-stimulated p21^{ras} activation. *J Biol Chem* 1995; 270: 25320-3.
22. Burgering BM, Bos JL. Regulation of Ras-mediated signalling: more than one way to skin a cat. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 18-22.
23. Rodriguez-Viciano P, Warne PH, Dhand R, Vanhaesebroeck B, Gout I, Fry MJ, Waterfield MD, Downward J. Phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras. *Nature* 1994; 370: 527-32.
24. Hu Q, Klippel A, Muslin AJ, Fantl WJ, Williams LT. Ras-dependent induction of cellular responses by constitutively active phosphatidylinositol-3 kinase. *Science* 1995; 268: 100-2.
25. Wang J, Auger KR, Jarvis L, Shi Y, Roberts TM. Direct association of Grb2 with the p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 1995; 270: 12774-80.
26. Joshi R, Jami J. Invalidation chez la souris de gènes susceptibles d'être impliqués dans les diabètes non insulinodépendants. *médecine/sciences* 1996; 12: 620-3.
27. Patti ME, Sun XJ, Bruening JC, Araki E, Lipes MA, White MF, Kahn CR. 4PS/Insulin receptor substrate (IRS)-2 is the alternative substrate of the insulin receptor in IRS-1-deficient mice. *J Biol Chem* 1995; 270: 24670-3.
28. Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, Carey J, Smith RJ, Dohm GL. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 1995; 95: 2195-204.
29. Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, White MF, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor (TNF)- α inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J Biol Chem* 1996; 271: 13018-22.

Marina Roques

Chercheur post-doctorant.

Michel Pinget

Professeur des Universités/Praticien Hospitalier. Chef du service d'Endocrinologie des Hospices Civils de Strasbourg. Jeune Équipe Médicale de l'Université Louis-Pasteur, Centre Européen pour l'Étude du Diabète, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France.

TIRÉS À PART

M. Pinget.

A l'initiative de

INSTITUT



En partenariat avec :

- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- François-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights Harvard School of Public Health, Cambridge University (USA)
- Département d'Enseignement « Santé et Action Humanitaire » UFR Saint-Antoine, Université Paris VI
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm)
- Médecins du Monde
- Unesco

Tél. : 33 (0) 1 44 92 15 50
Fax : 33 (0) 1 44 92 00 18

e.mail : instithu@ext.jussieu.fr
<http://idf.ext.jussieu.fr/instithu>

Institut de l'Humanitaire, 27, rue de Chaligny, 75012 Paris, France

CONFÉRENCE INTERNATIONALE Santé, Précarité et Vulnérabilité en Europe
Vendredi 15 et samedi 16 novembre 1996, Unesco, Paris, France