

Obésité, Diabète et insulino-résistance. Altérations du message insulinique

par Yannick Le Marchand-Brustel, Philippe Gual, Myriam Aouadi, Thierry Grémeaux, Bernard Binétruy, Frédéric Bost & Jean-François Tanti

INSERM, U568, Faculté de Médecine ; Université de Nice Sophia Antipolis, Avenue de Valombrose, 06107 Nice Cedex 02, France. Tél : 04 93 37 77 99. Fax : 04 93 37 77 01. E-mail : lemarcha@unice.fr

Reçu le 13 février 2006

RÉSUMÉ

L'obésité est très souvent associée au diabète et à l'insulino-résistance. Cette revue résume les résultats, obtenus dans notre groupe, concernant le rôle de la phosphorylation sur sérine d'IRS1 dans l'inhibition

du signal insulinique. Nous présenterons également le rôle de l'isoforme ERK1 dans le développement du tissu adipeux et la sensibilité à l'insuline.

SUMMARY Obesity, diabetes and insulin resistance. Alterations of insulin signalling

Obesity is often associated with diabetes and insulin resistance. This review summarizes evidence obtained in our lab on the role of the serine phosphorylation of the insulin receptor substrate 1 in the down

regulation of insulin signalling. The role of the ERK1 isoform in the development of adipose tissue and insulin sensitivity is also presented.

L'insuline est la principale hormone impliquée dans l'homéostasie glucidique et la stimulation du transport de glucose dans les muscles et le tissu adipeux. L'insulino-résistance est un état pathologique fréquent dans lequel les tissus cibles de l'insuline, foie, tissu adipeux et muscle squelettique, ne répondent pas correctement à la stimulation hormonale. Du fait de l'épidémie actuelle d'obésité, l'insulino-résistance est en forte expansion, et participe à l'établissement du syndrome métabolique. Les premières anomalies constatées sont une diminution de la captation périphérique du glucose et une augmentation de la production hépatique de glucose. Dans un premier temps, la cellule β -pancréatique répond à l'hyperglycémie par une augmentation de la sécrétion d'insuline, permettant de maintenir une glycémie normale. L'hyperinsulinémie qui en résulte participe à l'augmentation de l'insulino-résistance. Puis le pancréas s'épuise progressivement, et un diabète franc (diabète de type 2) se développe. Après un bref rappel du mécanisme d'action de l'insuline, nous présenterons les évidences d'un mécanisme impliqué dans l'insulino-résistance, la sérine/thréonine phosphorylation d'IRS1. Dans une deuxième partie, nous résumerons nos travaux récents en faveur du rôle d'ERK1 (extracellular regulated kinase 1) dans l'insulino-résistance et le développement de l'obésité.

L'insuline circulante se lie à ses récepteurs membranaires, qui appartiennent à la famille des récepteurs à

activité tyrosine kinase. L'insuline se lie aux sous-unités α de ses récepteurs et induit l'autophosphorylation des sous-unités β sur des résidus tyrosines. Le récepteur ainsi activé phosphoryle sur des résidus tyrosines ses principaux substrats, dont les protéines de la famille IRS (pour *Insulin Receptor Substrates*). Ces substrats phosphorylés servent alors de molécules d'ancrage pour diverses protéines effectrices, qui vont activer les différentes voies métaboliques. La PI3-Kinase (Phosphatidylinositol 3-kinase) est préférentiellement impliquée dans les actions métaboliques de l'insuline. Ainsi, la PI3-Kinase active la protéine kinase PKB/AKT, qui intervient dans la stimulation du transport de glucose par l'intermédiaire probable de la protéine AS 160 (*AKT substrate* de 160 kD) (Le Marchand-Brustel *et al.*, 2003 ; Saliel & Pessin, 2002 ; Sano *et al.*, 2003 ; Taniguchi *et al.*, 2006). La stimulation du transport de glucose par l'insuline résulte d'une translocation de vésicules contenant le transporteur de glucose Glut 4 d'un compartiment intracellulaire à la membrane plasmique. Ce mécanisme de translocation complexe (Bryant *et al.*, 2002), qui fait lui-même intervenir de nombreux intermédiaires protéiques, ne sera pas abordé dans cette revue. Dans les situations d'insulino-résistance, le transport de glucose en réponse à l'insuline est altéré. Ceci est dû en partie à une diminution de la phosphorylation d'IRS1 sur ses résidus tyrosine, induisant de ce fait une moindre activation de la PI3-Kinase et la PKB/AKT, comme cela a été rapporté aussi bien

dans des modèles animaux d'obésité et insulinorésistance que chez l'Homme (Saltiel & Kahn, 2001 ; Taniguchi *et al.*, 2006 ; White, 2002). Bien que les mécanismes responsables de la diminution de la tyrosine phosphorylation d'IRS1 n'aient pas été totalement élucidés, des données de plus en plus nombreuses sont en faveur d'un rôle délétère de la phosphorylation d'IRS1 sur des résidus sérines.

RÔLE NÉGATIF DE LA SÉRINE PHOSPHORYLATION D'IRS1 DANS LA TRANSMISSION DU MESSAGE INSULINIQUE

Ce concept émane de travaux pionniers de notre laboratoire qui, en 1994, avait observé que le traitement de cellules par l'acide okadaïque, un inhibiteur pharmacologique de la protéine phosphatase 2A, entraînait une hyperphosphorylation d'IRS1 sur des résidus sérine/thréonine et une diminution de sa tyrosine phosphorylation en réponse à l'insuline (Tanti *et al.*, 1994). Ceci s'accompagnait d'une diminution de la capacité des cellules musculaires ou adipocytaires à répondre à l'insuline pour le transport de glucose. En effet, IRS1 hyperphosphorylé sur des résidus sérines devient un mauvais substrat pour la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline (Tanti *et al.*, 1994). L'importance de cette observation a été renforcée par l'utilisation du PDGF (*platelet derived growth factor*) (Ricort *et al.*, 1997). En effet, des cellules adipocytaires traitées au PDGF répondent moins bien à l'insuline car le PDGF induit une phosphorylation de la protéine IRS1 sur des résidus sérines. Cela nous a conduit à proposer qu'une balance fine entre sérine et tyrosine phosphorylation d'IRS1 puisse réguler la fonction d'IRS1. Dans la suite de cette revue, nous allons montrer que la rétrorégulation de la réponse insulinaire par ce mécanisme de sérine phosphorylation joue probablement un rôle important dans la cessation du message insulinaire et dans l'insulinorésistance.

L'INSULINE INDUIT LA PHOSPHORYLATION D'IRS1 SUR DES RÉSIDUS SÉRINE

A court terme, l'insuline induit la phosphorylation d'IRS1 non seulement sur des résidus tyrosines, mais également sur des résidus sérines. La protéine IRS1 est une protéine contenant un domaine PH (pour *plekstrin homology*) et un domaine PTB (*phosphotyrosine binding*) dans sa partie N terminale, qui couple IRS1 au récepteur de l'insuline phosphorylé. IRS1 contient aussi plusieurs sites potentiels de phosphorylation sur tyrosine dont les tyrosines 608 et 628 (numérotation de la protéine de Rat) sites de liaison de la PI 3-kinase, et une multitude (environ 50) de sites potentiels de sérine phosphorylation. Il a été décrit que les sérines 302 et 789 pouvaient être phosphorylées et que cette modification avait un effet positif (pour revue voir Gual *et al.*, 2005). Par contre la plupart des autres phosphorylations de résidus

sérines ont un effet négatif (Gual *et al.*, 2005). L'étude de ces phosphorylations implique le plus souvent l'obtention d'anticorps antiphosphopeptides reconnaissant spécifiquement les séquences peptidiques phosphorylées, et l'utilisation de protéines IRS1 dans lequel un résidu sérine est remplacé par une alanine. En utilisant des anticorps reconnaissant IRS1 seulement lorsqu'il est phosphorylé sur des résidus sérines 307, 612 ou 632, nous avons pu montrer que l'insuline augmente cette phosphorylation dans des cellules adipocytaires en culture (Gual *et al.*, 2003b). Cette phosphorylation se produit également *in vivo*, dans le muscle squelettique, après injection d'insuline à l'animal. L'utilisation d'inhibiteurs chimiques de différentes kinases a permis de montrer que la wortmanine, un inhibiteur de la PI3-kinase, et la rapamycine, un inhibiteur de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) empêchaient cette phosphorylation (Gual *et al.*, 2003b). Il est à noter que non seulement l'insuline mais de nombreux agents induisant une insulinorésistance comme le choc hyperosmotique (Gual *et al.*, 2003a) ou le TNF α (Hotamisligil, 1999 ; Kanety *et al.*, 1995) entraînent cette phosphorylation d'IRS1 par un mécanisme dépendant de mTOR (Gual *et al.*, 2005). Ces résultats montrent que mTOR a une place centrale dans l'inhibition des fonctions d'IRS1. La sérine 307 est localisée à la fin du domaine PTB d'IRS1, impliqué dans son interaction avec le récepteur de l'insuline phosphorylé sur tyrosine. Le groupe de M. White a montré que la phosphorylation de ce résidu réduit l'interaction entre IRS1 et le récepteur (Aguirre *et al.*, 2002). En effet, la mutation de cette sérine en alanine prévient l'effet inducteur de l'insulinorésistance du TNF α . La phosphorylation de la sérine 307 induirait un changement de conformation d'IRS1 la rendant moins apte à interagir avec le récepteur. Les sérines 612 et 632 sont situées à proximité des résidus tyrosine d'IRS1 qui après phosphorylation sont des sites d'ancrage pour la PI3-Kinase. Même si le rôle exact de la phosphorylation de ces deux sites n'a pas encore été totalement démontré, il est suggéré qu'elle pourrait empêcher cette interaction. Les kinases impliquées seraient mTOR, mais aussi les S6 kinases, ERKs, JNK, PKC θ et IKK β .

Plusieurs séries de résultats renforcent l'importance de la sérine phosphorylation comme mécanisme de rétrocontrôle de l'insuline. Ainsi, dans des muscles squelettiques isolés et incubés avec de l'insuline dans des conditions normales, la PI3-kinase est rapidement activée. Cependant cette stimulation est transitoire, quelle que soit la durée de l'incubation avec l'insuline. L'inhibition de mTOR par la rapamycine permet de maintenir un niveau élevé d'activation de la PI3-Kinase (Gual *et al.*, 2003b). Un deuxième argument expérimental a été obtenu dans des myocytes préparés à partir de patients diabétiques (Bouzakri *et al.*, 2003). Ces myocytes conservent, même après plusieurs passages en culture, une insulinorésistance marquée pour le transport de glucose, la phosphorylation d'IRS1 sur tyrosine, et la stimulation de la PI3-Kinase. Nous avons pu montrer, en collaboration avec le groupe d'H. Vidal à Lyon, que la protéine IRS1 était hyperphosphorylée sur la sérine 632 à l'état basal,

et que cette phosphorylation augmentait encore après stimulation par l'insuline. De façon intéressante, cette phosphorylation d'IRS1 s'accompagnait d'une augmentation de l'activité ERK dans ces myocytes. De façon analogue, toutes les activités des kinases de la famille MAPK (*MAP kinases*) sont augmentées dans les adipocytes de patients diabétiques (Carlson *et al.*, 2003). Cette phosphorylation basale est réduite par l'addition d'inhibiteur des ERK (Bouzakri *et al.*, 2003).

De nombreux autres arguments en faveur du rôle important de la sérine phosphorylation d'IRS1 dans la rétrorégulation du message insulinaire ont été rapportés dans la littérature et sont présentés en détail dans la revue de Gual *et al.*, 2005 (Fig. 1). Pour ne citer qu'un exemple, un rôle important de la sérine phosphorylation d'IRS1 a été proposé en réponse à l'élévation des acides gras circulants observée dans l'obésité et le diabète de type 2 et accompagnée d'une diminution de la captation musculaire de glucose. P. Randle avait postulé dans les

années 60 que les acides gras entraient en compétition avec le glucose et que l'augmentation de l'oxydation des acides gras était responsable de l'insulinorésistance (Randle *et al.*, 1963 ; Randle, 1998). Plus récemment, les travaux du groupe de G. Shulman ont montré que l'élévation des acides gras entraînait une altération du message insulinaire, au niveau de la phosphorylation d'IRS1 sur des résidus tyrosine et de l'activation de la PI3-kinase (Shulman 2000). L'augmentation des acides gras s'accompagne d'une augmentation de l'activité d'une PKC- θ , induisant une phosphorylation d'IRS1 sur des résidus sérines. Enfin, des travaux très récents de ce même groupe montrent que l'augmentation de sérine phosphorylation d'IRS1 est un phénomène très précoce, puisqu'il est détecté chez des apparentés insulinorésistants de patients diabétiques (Morino *et al.*, 2005).

En conclusion, la régulation de la phosphorylation d'IRS1 sur ses résidus tyrosines et sérines est un phénomène complexe, impliquant de très nombreuses kinases

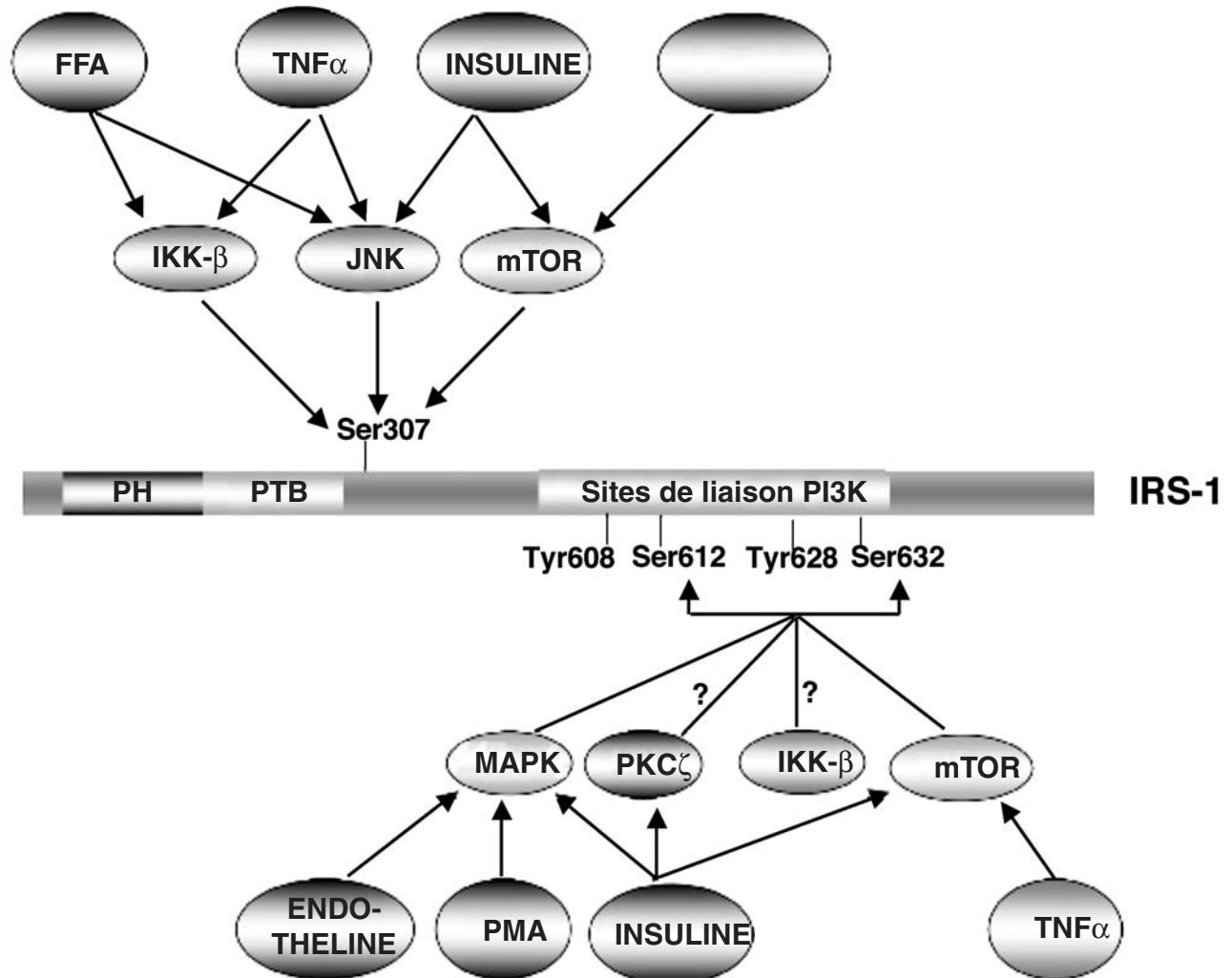


Fig. 1. – Représentation schématique de la phosphorylation d'IRS1 sur des résidus sérines, et des kinases impliquées. (Adapté de Gual P., Le Marchand-Brustel Y. & Tanti J.-F., Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*, 2005, 87, 99-109).

(Gual *et al.*, 2005 ; Le Marchand-Brustel *et al.*, 2003 ; Tanti *et al.*, 2004). L'action normale de l'insuline requiert une balance très précise de ces réactions. De nombreux facteurs impliqués dans l'insulinorésistance semblent agir en induisant une exacerbation de la phosphorylation d'IRS1 sur ses résidus sérines. De nombreuses études seront encore nécessaires pour déterminer l'importance exacte de ces processus de dérégulation et proposer des traitements visant à prévenir cette dérégulation.

RÔLE DE LA KINASE ERK1 DANS L'INSULINO-RÉSISTANCE ET LE DÉVELOPPEMENT DU TISSU ADIPEUX

Nos observations faites dans les myocytes de patients diabétiques semblaient impliquer un rôle de la voie ERK1/2. De plus, une augmentation de l'expression génique de ERK1 a été observée dans le tissu adipeux de patients sévèrement obèses par rapport aux sujets minces (Gomez-Ambrosi *et al.*, 2004). D'autre part, des études antérieures réalisées au laboratoire avaient montré que la différenciation adipocytaire semblait requérir une activation des protéines ERK1/2. En effet, l'activation de la voie ERK est nécessaire à la différenciation des cellules souches embryonnaires de souris en adipocytes (Bost *et al.*, 2005a ; Bost *et al.*, 2002). Ceci nous a conduit à utiliser des souris déficientes en l'isoforme ERK1 pour mieux comprendre le rôle de cette kinase.

La protéine ERK existe sous deux isoformes: ERK1 et ERK2. Alors que l'inactivation d'ERK2 est létale à l'état embryonnaire (en partie à cause d'un défaut de développement trophoblastique et mésodermique), les souris ERK1^{-/-} sont viables et fertiles. D'autre part, elles présentent un défaut de maturation des thymocytes (Pages *et al.*, 1999). En collaboration avec G. Pagès et J. Pouyssegur, nous avons voulu déterminer si l'absence de cette isoforme avait des répercussions sur le développement du tissu adipeux et de l'insulinorésistance. Nous avons soumis ces souris à un régime enrichi en graisses et avons observé que le développement de l'obésité induit par un tel régime était partiellement bloqué chez les souris ERK1^{-/-} (Bost *et al.*, 2005b). Nous avons alors cherché à savoir l'origine de cette résistance au développement de l'obésité. Nous avons pu montrer que ceci résultait de plusieurs phénomènes dont les effets étaient probablement additifs : un défaut d'adipogenèse, une augmentation de la thermogenèse en période postprandiale et, de ce fait, une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Nous avons pu mettre en évidence une altération de l'adipogenèse de plusieurs façons. Nous avons observé que même sous régime normal les souris ERK1^{-/-} étaient un peu plus minces que leurs souris contrôles. En effet, leur masse adipeuse était réduite (diminution de l'épaisseur de la couche adipeuse sous-cutanée et de la taille des coussinets adipeux épидidymaires), sans altération du tissu adipeux brun. De plus, les fibroblastes embryonnaires ou les préadipocytes de souris adultes isolés à partir des souris ERK1^{-/-} présentaient une capacité plus

faible à se différencier en adipocytes (Bost *et al.*, 2005b). En dehors du défaut d'adipogenèse, nous avons pu également observer que les souris ERK1^{-/-} soumises à un régime enrichi en graisses présentaient une augmentation de leur coefficient respiratoire en période postprandiale, alors que le métabolisme de base était inchangé. Ces résultats sont en faveur d'une augmentation de l'oxydation des glucides, contribuant à la moindre prise de poids chez les souris ERK1^{-/-} sous régime enrichi en graisses (Bost *et al.*, 2005b). Ceci s'accompagnait d'une augmentation de leur sensibilité à l'insuline et d'une meilleure tolérance glucidique (Bost *et al.*, 2005b). Il est difficile actuellement de savoir si cette amélioration d'insulinosensibilité est due au fait que les souris ont pris moins de poids ou à l'absence d'ERK1^{-/-} qui pourrait entraîner une modification de certains mécanismes de rétrorégulation du signal insulinique (en empêchant par exemple la sérine phosphorylation d'IRS1). Pour répondre à cette question des études supplémentaires devront être réalisées au niveau des tissus cibles de l'insuline et en croisant ces souris avec des souris *ob/ob*.

En conclusion, l'isoforme ERK1 semble jouer un rôle important dans le développement du tissu adipeux et dans l'insulinosensibilité. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de cette isoforme pourrait ainsi représenter une nouvelle approche thérapeutique de l'obésité et de l'insulinorésistance.

Remerciements. – Les études résumées dans cet article ont reçu le support financier de l'INSERM, l'Université de Nice Sophia Antipolis, le Conseil général des Alpes Maritimes, le Conseil Régional de la Région Provence Alpes-Côte d'Azur, l'ALFEDIAM, la Fondation Bettencourt-Schueller, l'Association de la Recherche contre le Cancer.

Ces travaux ont bénéficié des collaborations suivantes : Drs H. VIDAL, K. BOUZAKRI, (U449, Lyon), C. DANI, G. PAGES, J. POUYSSEUR (CNRS 6543, Nice), P. HOFMAN (Laboratoire de Pathologie, Hôpital de Nice), P. EVEN (UMR Physiologie de la Nutrition et du Comportement, Paris).

BIBLIOGRAPHIE

- Aguirre V., Werner E. D., Giraud J., Lee Y. H., Shoelson S. E. & White M. F., Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 1531-1537.
- Bost F., Aouadi M., Caron L. & Binétruy B., The role of MAPKs in adipocyte differentiation and obesity. *Biochimie*, 2005a, 87, 51-56.
- Bost F., Aouadi M., Caron L., Even P., Belmonte N., Prot M., Dani C., Hofman P., Pages G., Pouyssegur J., Le Marchand-Brustel Y. & Binétruy B., The extracellular Signal-regulated kinase isoform ERK1 is specifically required for *in vitro* and *in vivo* adipogenesis. *Diabetes*, 2005b, 54, 402-411.
- Bost F., Caron L., Marchetti I., Dani C., Le Marchand-Brustel Y. & Binétruy B., Retinoic acid activation of the ERK pathway is required for embryonic stem cell commitment into the adipocyte lineage. *Biochem. J.*, 2002, 361, 621-627.
- Bouzakri K., Roques M., Gual P., Espinosa S., Guebre-Egziabher F., Riou J.-P., Laville M., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.-F. & Vidal H., 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. *Diabetes*, 2003, 52, 1319-1325.
- Bryant N. J., Govers R. & James D. E., Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, 3, 267-277.
- Carlson C. J., Koterski S., Sciotti R. J., Poccard G. B. & Rondinone C. M., Enhanced basal activation of mitogen-activated protein kinases in adipocytes from type 2 diabetes: potential role of p38 in the downregulation of GLUT4 expression. *Diabetes*, 2003, 52, 634-641.
- Gomez-Ambrosi J., Catalan V., Diez-Caballero A., Martinez-Cruz L. A., Gil M. J., Garcia-Foncillas J., Cienfuegos J. A., Salvador J., Mato J. M. & Fruhbeck G., Gene expression profile of omental adipose tissue in human obesity. *FASEB J.*, 2004, 18, 215-217.
- Gual P., Gonzalez T., Grémeaux T., Barrès R., Le Marchand-Brustel Y. & Tanti J.-F., Hyperosmotic stress inhibits IRS-1 function by distinct mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2003a, 278, 26550-26557.
- Gual P., Grémeaux T., Gonzalez T., Le Marchand-Brustel Y. & Tanti J. F., MAP Kinase and mTOR mediate insulin-induced phosphorylation of insulin receptor substrate on serine residues 307, 612 and 632. *Diabetologia*, 2003b, 46, 1532-1542.
- Gual P., Le Marchand-Brustel Y. & Tanti J.-F., Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*, 2005, 87, 99-109.
- Hotamisligil G. S., The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.*, 1999, 245, 621-625.
- Kanety H., Feinstein R., Papa M. Z., Hemi R. & Karasik A., Tumor necrosis factor α -induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 23780-23784.
- Le Marchand-Brustel Y., Gual P., Grémeaux T., Gonzalez T., Barrès R. & Tanti J.-F., Fatty acid-induced insulin resistance. Role of IRS-1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1152-1156.
- Morino K., Petersen K. F., Dufour S., Befroy D., Frattini J., Shatzkes N., Neschen S., White M. F., Bilz S., Sono S., Pypaert M. & Shulman G. I., Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 3587-3593.
- Pages G., Guerin S., Grall D., Bonino F., Smith A., Anjuere F., Auberger P. & Pouyssegur J., Defective thymocyte maturation in p44 MAP kinase (Erk 1) knockout mice. *Science*, 1999, 286, 1374-1377.
- Randle P. J., Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab. Rev.*, 1998, 14, 263-283.
- Randle P. J., Garland P. B., Hales C. N. & Newsholme E. A., The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963, i, 785-789.
- Ricort J. M., Tanti J. F., Van Obberghen E. & Le Marchand-Brustel Y., Cross-talk between the Platelet-derived growth factor and the insulin signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 19814-19818.
- Saltiel A. & Kahn C., Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001, 414, 799-806.
- Saltiel A. R. & Pessin J. E., Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol.*, 2002, 12, 65-71.
- Sano H., Kane S., Sano E., Miinea C. P., Asara J. M., Lane W. S., Garner C. W. & Lienhard G. E., Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 14599-14602.
- Shulman G. I., Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106, 171-176.
- Taniguchi C. M., Emanuelli B. & Kahn C. R., Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2006, 7, 85-96.
- Tanti J.-F., Grémeaux T., Van Obberghen E. & Le Marchand-Brustel Y., Serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 modulates insulin receptor signaling. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 6051-6057.
- Tanti J.-F., Gual P., Grémeaux T., Gonzalez T., Barrès R. & Le Marchand-Brustel Y., Alteration in insulin action: role of IRS-1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling. *Ann. Endocrinol.*, 2004, 64, 43-48.
- White M. F., IRS proteins and the common path to diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002, 283, E413-E422.