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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Activité constitutive de la glycogène synthase kinase-3b : régulation positive des niveaux stationnaires des substrats du récepteur de l'insuline 1 et 2 dans les cellules chromaffines surrénaliennes - Revue des preuves

Dott. A. Conte[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si l'activité de la GSK-3b, une protéine qui régule de nombreux signaux cellulaires, contribue à maintenir la quantité d'IRS-1 et d'IRS-2, deux protéines indispensables pour transmettre le signal de l'insuline à l'intérieur de la cellule. Dans des cellules chromaffines bovines cultivées, l'inhibition pharmacologique de la GSK-3b ou son inactivation induite par l'insuline ont réduit les niveaux protéiques d'IRS-1 et d'IRS-2. Les expériences avec des inhibiteurs de la dégradation protéique ont indiqué un rôle prédominant du protéasome, le système cellulaire qui élimine les protéines inutiles ou endommagées.Ce travail contribue au récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi car il documente l'aspect quantitatif de la relation entre la GSK-3b et les protéines IRS : la kinase peut réduire leur efficacité fonctionnelle dans certaines conditions, mais dans le modèle cellulaire spécifique examiné, elle contribue également à éviter leur diminution excessive. Des études indépendantes confirment qu'une activité accrue de la GSK-3 peut entraver le signal insulinique et que sa réduction améliore certaines étapes post-réceptoriales dans des modèles animaux. Toutefois, la double fonction sur les niveaux d'IRS reste démontrée surtout dans des systèmes expérimentaux et ne constitue pas une preuve directe chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24370693

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'activité basale de GSK-3b, c'est-à-dire son activité présente même en l'absence de stimulation immédiate, régulait la quantité disponible d'IRS-1 et d'IRS-2 dans les cellules chromaffines de la glande surrénale bovine. IRS-1 et IRS-2 sont des protéines adaptatrices : elles recueillent le signal provenant du récepteur de l'insuline et le transmettent aux voies intracellulaires qui régulent le métabolisme, la croissance et la survie cellulaire.L'hypothèse des auteurs était que GSK-3b n'agissait pas seulement comme un frein à certaines étapes de la signalisation insulinique, mais contribuait également à la stabilité des protéines IRS. Cette distinction est pertinente pour le paragraphe 4.13 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi : le livre décrit en effet un paradoxe apparent, dans lequel GSK-3b peut réduire l'efficacité fonctionnelle d'IRS-1 mais, dans des conditions spécifiques, contribuer à maintenir la quantité cellulaire d'IRS-1 et d'IRS-2.L'étude peut démontrer des variations moléculaires dans des cellules cultivées et suggérer les mécanismes impliqués. Elle ne peut en revanche pas établir que le même équilibre se produit à l'identique dans le muscle, le foie, le tissu adipeux ou chez les personnes atteintes d'insulinorésistance. Elle ne peut pas non plus démontrer que modifier pharmacologiquement GSK-3b représente un traitement efficace ou sûr chez l'homme.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont utilisé des cellules chromaffines provenant de la médullosurrénale bovine et maintenues en culture. Le nombre de préparations biologiques et les critères de sélection du matériel ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible, qui se limite au seul résumé.Pour réduire l'activité de GSK-3, du chlorure de lithium a été utilisé à des concentrations comprises entre 1 et 20 millimolaires pendant 12 heures, ainsi que du SB216763, décrit par les auteurs comme un inhibiteur sélectif de GSK-3, à des concentrations comprises entre 0,1 et 30 micromolaires pendant 12 heures. L'exposition à l'insuline, à 100 nanomolaires pendant 24 heures, a également été évaluée. La phosphorylation de la sérine 9 de GSK-3b a été utilisée comme indicateur de son inactivation : une phosphorylation accrue à ce niveau est généralement associée à une activité moindre de la kinase.Pour clarifier la manière dont IRS-1 et IRS-2 diminuaient, les auteurs ont utilisé des inhibiteurs du protéasome, c'est-à-dire du système qui dégrade sélectivement les protéines marquées pour l'élimination, ainsi que des inhibiteurs de la calpaïne et des lysosomes, d'autres voies cellulaires de dégradation. Ils ont également mesuré les niveaux d'ARN messager d'IRS-1 et d'IRS-2, la molécule qui porte l'information nécessaire à la production d'une protéine. Les techniques de laboratoire et les analyses statistiques détaillées ne sont pas rapportées dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes simples, la réduction pharmacologique de l'activité de GSK-3b a entraîné une diminution de la quantité d'IRS-1 et d'IRS-2 dans les cellules. Avec du chlorure de lithium pendant 12 heures, la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b sur la sérine 9 a augmenté d'environ 44 %. Dans le même intervalle, IRS-1 a diminué d'environ 38 % et IRS-2 d'environ 62 %, avec un effet dépendant de la concentration.Le résultat a également été observé avec le SB216763. Après 12 heures, IRS-1 a diminué d'environ 38 % et IRS-2 d'environ 48 % ; simultanément, la bêta-caténine, une protéine normalement dégradée également sous le contrôle de GSK-3, a augmenté d'environ 47 %. Cette dernière donnée est cohérente avec une inhibition effective de GSK-3, mais n'élimine pas complètement la possibilité que les médicaments aient eu des effets cellulaires supplémentaires.L'insuline, administrée pendant 24 heures, a augmenté d'environ 104 % la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b. Parallèlement, IRS-1 a diminué d'environ 41 % et IRS-2 d'environ 72 %. Après le lavage des cellules précédemment exposées à l'insuline pendant 12 heures, la phosphorylation de GSK-3b ainsi que les niveaux des protéines IRS sont revenus aux niveaux des cellules non traitées en 24 heures. Cette tendance indique une réversibilité dans le modèle étudié, et non un dommage cellulaire permanent.Les inhibiteurs du protéasome ont empêché presque totalement la diminution d'IRS-1 et ont contré celle d'IRS-2 induite par le lithium ou le SB216763, respectivement

d'environ 100 % et 69 %. À l'inverse, les inhibiteurs de la calpaïne et des lysosomes n'ont pas empêché la réduction des protéines IRS. Pour IRS-2, mais pas pour IRS-1, le lithium et le SB216763 ont en outre réduit l'ARN messager correspondant. Le tableau observé suggère donc que l'inhibition de GSK-3b réduit IRS-1 principalement en favorisant sa dégradation protéasomale et réduit IRS-2 à la fois par la dégradation protéique et par une moindre disponibilité de l'ARN messager.

5. INTERPRÉTATION

La signification principale de ce travail est que la relation entre GSK-3b et IRS n'est pas unidirectionnelle. Lorsque GSK-3b phosphoryle des sites spécifiques d'IRS-1, elle peut entraver la transmission du signal de l'insuline. Dans les cellules chromaffines bovines examinées dans cette étude, cependant, la présence d'une activité basale de GSK-3b contribue également à maintenir les niveaux d'IRS-1 et d'IRS-2, en évitant qu'ils ne diminuent par le biais du protéasome.Le segment documenté directement par la publication faisant l'objet de la revue des preuves est donc : inactivation de GSK-3b réduction des niveaux cellulaires d'IRS-1 et d'IRS-2 implication prédominante de la dégradation protéasomale ; pour IRS-2, s'ajoute une réduction de l'expression de l'ARN messager. Il s'agit de la base expérimentale du passage du livre relatif au maintien de l'équilibre quantitatif des protéines IRS.Cette donnée ne contredit pas nécessairement les études qui attribuent à GSK-3 un rôle négatif dans la sensibilité à l'insuline. Une protéine peut en effet avoir des fonctions différentes selon la cible, le tissu, la durée du stimulus et l'état métabolique de la cellule. Toutefois, l'étude ne mesure pas directement le transport du glucose, l'insulinorésistance ou l'issue clinique ; elle ne démontre donc pas que la réduction d'IRS induite par les inhibiteurs de GSK-3b provoque une maladie métabolique dans l'organisme.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation de l'aspect fonctionnel de ce mécanisme provient d'une expérience in vitro réalisée sur des cellules d'ovaire de hamster chinois exprimant le récepteur à l'insuline et IRS-1. La phosphorylation d'IRS-1 par GSK-3 a réduit la phosphorylation d'IRS-1 et du récepteur à l'insuline induite par l'insuline. En termes simples, lorsque GSK-3 modifie IRS-1 sur certains sites, l'adaptateur transmet moins bien le signal et peut également entraver le récepteur en amont. Cette recherche confirme le maillon de la chaîne où GSK-3 limite l'efficacité fonctionnelle d'IRS-1, mais elle n'évalue pas la stabilité quantitative d'IRS-1 et d'IRS-2 observée dans l'étude originale [1].Une deuxième étude a examiné des muscles isolés de rats Zucker obèses, un modèle d'insulinorésistance prédiabétique. L'inhibition sélective de GSK-3 a augmenté le transport du glucose stimulé par l'insuline de 24 % dans le muscle épitrochléaire et de 20 % dans le soléaire. Dans le soléaire, elle a également augmenté la phosphorylation d'IRS-1 de 45 %, l'association d'IRS-1 avec la sous-unité p85 de PI3K de 72 % et la phosphorylation d'AKT de 30 %. Le récepteur à l'insuline, en revanche, n'a pas changé. Ces résultats soutiennent le passage du livre selon lequel l'hyperactivité de GSK-3 peut compromettre surtout les événements en aval du récepteur, mais le modèle est animal et l'exposition au médicament a été brève [2].Une confirmation sur le plan génétique provient de souris présentant une disponibilité réduite de GSK-3b. Chez les souris ne possédant qu'une seule copie fonctionnelle du récepteur à l'insuline, la réduction génétique de GSK-3b a amélioré l'élimination corporelle du glucose et réduit l'insulinorésistance. Chez les souris dépourvues d'IRS-2, caractérisées par une activité de GSK-3b dans les îlots pancréatiques environ quatre fois supérieure, la réduction de GSK-3b a préservé les cellules bêta et prévenu l'apparition du diabète. Cette donnée est cohérente avec la pertinence physiopathologique de l'axe IRS–AKT–GSK-3b, mais elle ne démontre pas directement que GSK-3b maintient les niveaux protéiques d'IRS dans les cellules humaines [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires. La principale réserve découle de la dépendance au contexte : dans l'étude originale, l'inhibition de GSK-3b a réduit IRS-1 et IRS-2 dans des cellules chromaffines bovines, tandis que dans les études sur le muscle insulinorésistant, la réduction de l'activité de

GSK-3 a amélioré la signalisation en aval d'IRS-1 et le transport du glucose [2].Cette différence ne constitue pas une contradiction expérimentale nette. Les modèles impliquent des cellules et des tissus différents, utilisent des temps d'exposition distincts et mesurent des résultats différents : l'abondance des protéines IRS dans le premier cas, la capacité de réponse à l'insuline dans le second. La littérature disponible indique donc que GSK-3b ne peut être décrite uniquement comme un régulateur négatif ou uniquement comme un facteur de stabilité des protéines IRS ; les deux fonctions peuvent émerger dans des conditions biologiques différentes.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude originale, qui clarifie le maintien quantitatif d'IRS-1 et IRS-2 dans un modèle cellulaire spécifique, des publications indépendantes qui confirment d'autres segments de la même narration biologique.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Cellules chromaffines surrénaliennes bovines cultivées	L'inhibition de GSK-3b a réduit IRS-1 et IRS-2 ; le protéasome a médié une grande partie de la réduction protéique.	confirmation directe	préliminaire
[1]	Cellulaire et biochimique	Protéines recombinantes et cellules d'ovaire de hamster chinois avec IRS-1 et récepteur insulinique	La phosphorylation d'IRS-1 par GSK-3 a réduit la réponse tyrosine-kinase du récepteur insulinique.	confirmation directe	modérée
[2]	Animal ex vivo	Muscles soléaire et épitrochléaire de rats Zucker obèses prédiabétiques	L'inhibition de GSK-3 a augmenté la signalisation IRS-1–PI3K–AKT et le transport du glucose stimulé par l'insuline.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Animal génétique	Modèles murins d'insulinorésistance avec expression réduite de GSK-3b	La réduction génétique de GSK-3b a amélioré le contrôle glycémique et a prévenu le diabète dans le modèle dépourvu d'IRS-2.	preuve biologiquement cohérente	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée montre que, dans les cellules chromaffines bovines en culture, l'activité basale de GSK-3b contribue à maintenir la quantité d'IRS-1 et d'IRS-2. Lorsque la kinase est inhibée, les deux protéines diminuent ; la dégradation par le protéasome explique une grande partie de cet effet et l'IRS-2 diminue également au niveau de l'ARN messager.Le récit du livre est soutenu sur le plan mécanistique : GSK-3b peut réduire l'efficacité d'IRS-1 dans certains contextes, mais peut également participer au contrôle de sa quantité et de celle d'IRS-2. Des études indépendantes renforcent le rôle de GSK-3 en tant que frein de la signalisation insulinique post-récepteur dans des modèles cellulaires et animaux. Une validation dans les tissus métaboliques humains et dans des études cliniques reste nécessaire avant d'attribuer à ce mécanisme une signification thérapeutique directe.

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] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Acute selective glycogen synthase kinase-3 inhibition enhances insulin signaling in prediabetic insulin-resistant rat skeletal muscle**
Dokken et al., 2005
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00547.2004

[3] **Genetic Deficiency of Glycogen Synthase Kinase-3b Corrects Diabetes in Mouse Models of Insulin Resistance**
Tanabe et al., 2008
PLoS Biology
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060037