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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

La phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline 1 par la glycogène synthase kinase 3 compromet l'action de l'insuline - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3, enzyme qui ajoute des groupes phosphate à d'autres protéines) peut réduire l'efficacité du signal insulinique en agissant sur IRS-1, une protéine qui transmet le signal du récepteur de l'insuline à l'intérieur de la cellule. Dans des expériences in vitro et sur des cellules ovariennes de hamster chinois modifiées pour produire IRS-1 et le récepteur de l'insuline, l'augmentation de l'activité de GSK-3 a accru la phosphorylation sur sérine d'IRS-1 et a réduit la phosphorylation induite par l'insuline d'IRS-1 et du récepteur.La recherche contribue au récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, selon lequel une activité persistante de GSK-3 peut affaiblir le signal insulinique via IRS-1. Des études indépendantes chez l'homme montrent une association entre une activité musculaire de GSK-3 plus élevée et une moindre utilisation du glucose ; des études chez des rats insulinorésistants indiquent que l'inhibition de l'enzyme améliore les signaux en aval d'IRS-1 et le transport du glucose. La démonstration causale complète chez l'homme reste toutefois limitée.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24363484

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 GSK-3 pouvait interférer directement avec IRS-1, le principal adaptateur initial du signal de l'insuline. Dans des conditions normales, le récepteur de l'insuline ajoute des groupes phosphate sur des résidus de tyrosine spécifiques d'IRS-1 ; cette modification permet à la cellule de transmettre le message de l'insuline vers les systèmes qui régulent l'utilisation du glucose. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine ou la thréonine par GSK-3 pourrait entraver ce processus.La pertinence avec le paragraphe 4.13 est précise : la publication documente le segment GSK-3 modification d'IRS-1 atténuation de la signalisation du récepteur de l'insuline. Elle n'évalue pas directement l'obésité, le diabète de type 2 ou la sensibilité à l'insuline chez l'être humain. De plus, dans le matériel disponible, GSK-3 est indiquée sans démonstration séparée de l'isoforme bêta ; l'attribution spécifique à GSK-3b dans le texte du livre est biologiquement cohérente avec la littérature ultérieure, mais n'est pas démontrée de manière autonome par le résumé disponible de l'étude originale.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude a inclus des expériences biochimiques in vitro et des cellules CHO, c'est-à-dire des cellules d'ovaire de hamster chinois cultivées en laboratoire, dans lesquelles IRS-1 et le récepteur de l'insuline étaient exprimés. Les auteurs ont évalué la capacité de GSK-3 à phosphoryler IRS-1 et ont comparé l'expression de la forme normale de l'enzyme avec celle d'un mutant S9A, décrit comme non régulé.Les principales variables observées étaient la phosphorylation d'IRS-1 sur la sérine, la phosphorylation d'IRS-1 induite par l'insuline sur la tyrosine et l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, c'est-à-dire la capacité du récepteur à initier le signal par phosphorylation. Le nombre d'expériences, les critères d'inclusion, le nombre de réplicats biologiques, les concentrations utilisées, les procédures analytiques détaillées et les analyses statistiques ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat central est que GSK-3 a phosphorylé IRS-1 in vitro. En termes simples, l'enzyme a modifié la protéine qui aide normalement le récepteur de l'insuline à transmettre son message. Après cette modification, IRS-1 est devenu capable d'inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline dans les expériences en éprouvette.Dans les cellules CHO exprimant IRS-1 et le récepteur de l'insuline, l'expression à la fois de la GSK-3 normale et du mutant S9A a augmenté la phosphorylation sur sérine d'IRS-1. Dans les mêmes conditions, la phosphorylation sur tyrosine d'IRS-1 et du récepteur induite par l'insuline s'est révélée nettement supprimée. Le résumé ne rapporte pas de pourcentages, de valeurs P, d'intervalles de confiance, d'effectifs ou de mesures absolues ; ces données ne peuvent donc pas être ajoutées.La donnée la plus pertinente pour le livre est directionnelle : une activité ou une expression expérimentale plus élevée de GSK-3 est associée à une activation moindre du récepteur de l'insuline et d'IRS-1 après une stimulation par l'insuline. Cela démontre un possible frein moléculaire au signal, mais ne prouve pas que ce même mécanisme soit la cause prédominante de l'insulinorésistance dans l'obésité ou le diabète de type 2.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est que l'IRS-1 n'est pas seulement un passage passif de la voie insulinique : certaines modifications chimiques peuvent le transformer en un obstacle à la propagation du signal. La chaîne proposée est simple : lorsque la GSK-3 ajoute des groupes phosphate sur des sites régulateurs de l'IRS-1, l'IRS-1 répond moins efficacement au récepteur et le signal de l'insuline diminue.D'un point de vue technique, l'étude relie la phosphorylation de l'IRS-1 sur sérine ou thréonine à une réduction de la phosphorylation sur tyrosine de l'IRS-1 et du récepteur insulinique. La phosphorylation sur tyrosine est ici le signal favorable à la transduction insulinique ; sa réduction indique un signal initial moins efficace. Les auteurs ont donc suggéré que la GSK-3 puisse contribuer à l'insulinorésistance.Cette interprétation est cohérente avec le passage du livre, mais elle appelle à la prudence. Les travaux démontrent un mécanisme cellulaire dans un modèle artificiel avec

surexpression de protéines. Ils ne permettent pas d'établir le poids de ce mécanisme dans les différents tissus humains, ni de démontrer que l'inhibition de la GSK-3 constitue un traitement efficace ou sûr contre le diabète.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation du contexte physiopathologique provient d'une étude sur des biopsies du muscle vaste latéral de personnes atteintes de diabète de type 2, de personnes minces sans diabète et de personnes souffrant d'obésité sans diabète. Dans le muscle des personnes atteintes de diabète de type 2, les quantités d'isoformes alpha et bêta de GSK-3 étaient environ 30 % plus élevées et l'activité totale de l'enzyme était environ deux fois supérieure à celle des groupes sans diabète. De plus, des niveaux plus élevés de GSK-3 étaient associés à une moindre élimination du glucose stimulée par l'insuline. Il s'agit d'une association observationnelle : elle confirme que GSK-3 est liée à une réponse insulinique réduite chez l'homme, mais ne démontre pas qu'elle en soit la cause [1].Une deuxième ligne de preuve provient des rats Zucker Diabetic Fatty, un modèle animal d'obésité et de diabète de type 2. L'inhibition sélective de GSK-3 a augmenté le transport du glucose stimulé par l'insuline dans les muscles soléaire et épitrocléaire de respectivement 43 % et 26 % après un traitement oral aigu, tandis que la réponse glycémique et insulinique au test oral de tolérance au glucose a diminué de 26 % et 34 %. L'effet a été accompagné d'une augmentation de GLUT4 à la surface cellulaire, le transporteur qui permet au glucose de pénétrer dans le muscle. Cette étude confirme que réduire l'activité de GSK-3 peut améliorer l'action de l'insuline dans un organisme insulinorésistant, bien qu'il s'agisse d'un modèle animal [2].Une troisième étude, menée sur du muscle isolé de rats Zucker obèses en phase prédiabétique, approfondit le segment post-récepteur de la chaîne. L'inhibition aiguë et sélective de GSK-3 a augmenté la phosphorylation d'IRS-1 sur la tyrosine, l'association d'IRS-1 avec PI3K et la phosphorylation d'AKT, une protéine qui participe à la réponse métabolique à l'insuline. Elle n'a en revanche pas augmenté la phosphorylation du récepteur de l'insuline. Ce résultat est particulièrement cohérent avec l'idée que GSK-3 conditionne surtout l'efficacité d'IRS-1 et des signaux ultérieurs, et non nécessairement l'activation initiale du récepteur [3].Dans leur ensemble, ces études indépendantes construisent une chaîne convergente : une quantité plus élevée de GSK-3 dans le muscle humain est associée à une réponse insulinique moindre ; chez les rongeurs insulinorésistants, l'inhibition de GSK-3 améliore les signaux dépendants d'IRS-1 et l'entrée du glucose dans le muscle. La confirmation la plus directe de la phosphorylation spécifique d'IRS-1 par GSK-3 reste cependant principalement expérimentale et cellulaire.

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires.Il existe toutefois des limites qui réduisent la généralisation de ce récit. Les études d'inhibition disponibles concernent principalement le muscle squelettique de rongeurs et des composés expérimentaux ; les effets peuvent varier selon le tissu, l'isoforme de l'enzyme, la durée de l'exposition et l'état métabolique. De plus, dans l'étude observationnelle humaine, l'activité accrue de GSK-3 pourrait être une conséquence de l'insulinorésistance, plutôt que son facteur causal initial. Ces éléments imposent de ne pas transférer automatiquement au patient humain les résultats obtenus sur des cellules ou des animaux.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue le mécanisme démontré dans l'étude originale des preuves indépendantes disponibles dans les modèles humains et animaux.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et biochimique	Expériences in vitro et cellules CHO avec IRS-1 et récepteur à l'insuline	GSK-3 a augmenté la phosphorylation sur sérine de IRS-1 et réduit la phosphorylation induite par l'insuline de IRS-1 et du récepteur.	confirmation directe	préliminaire
[1]	Observationnelle sur tissu humain	Biopsies du muscle vaste latéral chez des personnes atteintes de diabète de type 2 et des témoins	GSK-3 était plus abondante et plus active dans le diabète de type 2 ; des niveaux plus élevés étaient associés à une moindre élimination du glucose stimulée par l'insuline.	confirmation indirecte	modérée
[2]	Animal expérimental	Rats Zucker Diabetic Fatty avec insulinorésistance	L'inhibition sélective de GSK-3 a augmenté le transport musculaire de glucose stimulé par l'insuline et réduit les réponses glycémique et insulinique à la charge orale.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[3]	Animal expérimental ex vivo	Muscle isolé de rats obèses Zucker prédiabétiques	L'inhibition de GSK-3 a augmenté la phosphorylation de IRS-1, l'association IRS-1/PI3K et la phosphorylation de AKT sans augmenter la phosphorylation du récepteur.	confirmation indirecte	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement un mécanisme cellulaire : GSK-3 peut phosphoryler IRS-1 et réduire l'efficacité du signal insulinique. Les preuves indépendantes rendent ce récit assez bien étayé dans les modèles animaux et biologiquement cohérent avec les observations réalisées sur le muscle humain. Il reste toutefois nécessaire de procéder à une validation chez l'homme afin de clarifier la causalité, la pertinence des différentes isoformes et les effets possibles dans les divers tissus.

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] **Modulation of muscle insulin resistance by selective inhibition of GSK-3 in Zucker diabetic fatty rats**
Henriksen et al., 2003
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00346.2002

[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] **Potential role of glycogen synthase kinase-3 in skeletal muscle insulin resistance of type 2 diabetes.**
Nikoulina et al., 2000
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.49.2.263