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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Rôle essentiel de la protéine kinase B (PKB) dans l'inactivation de la glycogène synthase kinase 3 induite par l'insuline. Caractérisation d'un mutant dominant négatif de la PKB - Revue des preuves

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 24, 2026
Updated: November 24, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24497005

1. ABSTRACT

La publication analysée a évalué si AKT, également appelée protéine kinase B ou PKB, constitue le lien nécessaire entre le signal de l'insuline et l'inactivation de GSK-3, une kinase normalement active capable de freiner certains processus cellulaires. Les auteurs ont utilisé un mutant dominant négatif de la PKB, c'est-à-dire une version modifiée de la protéine capable d'entraver l'activation de la PKB normale. Dans le matériel disponible, constitué uniquement du résumé, le nombre d'expériences, le type précis de cellules utilisées ainsi que les données quantitatives complètes ne sont pas rapportés.Lorsque la PKB était bloquée, l'insuline n'inactivait plus GSK-3 ; de plus, la PKB et GSK-3 ont été détectées au sein du même complexe moléculaire. L'étude contribue donc au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi relatif au rôle d'AKT dans la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b. Des recherches indépendantes confirment l'axe insuline–PI3K–AKT–GSK-3 dans des modèles biochimiques, cellulaires et dans les tissus sensibles à l'insuline. Toutefois, dans des contextes pathologiques spécifiques, GSK-3b peut également être régulée par des circuits autres qu'AKT. La confirmation est donc solide sur le plan mécanistique, mais ne revient pas à démontrer qu'AKT est l'unique régulateur possible de GSK-3b dans chaque tissu ou maladie.

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 la protéine kinase B, aujourd'hui communément appelée AKT, était réellement nécessaire pour désactiver GSK-3 après une stimulation insulinique. GSK-3, abréviation de glycogène synthase kinase 3, est une enzyme qui ajoute des groupes phosphate à d'autres protéines et qui, dans de nombreuses cellules, est active même dans des conditions basales. L'insuline active une séquence de signaux intracellulaires dans laquelle PI3K (phosphoinositide 3-kinase, enzyme qui produit des lipides-signaux membranaires) contribue à l'activation d'AKT.La publication est pertinente pour le paragraphe 4.12 car elle aborde le segment central de la chaîne décrite dans le livre : activation insulinique de PI3K et AKT, suivie de l'inactivation de GSK-3b. En particulier, elle soutient l'affirmation selon laquelle AKT et GSK-3b peuvent se trouver dans le même complexe moléculaire. Il convient toutefois de préciser que la co-immunoprécipitation, technique qui isole ensemble des protéines présentes dans le même extrait cellulaire, documente une association en complexe mais ne démontre pas à elle seule un contact direct, exclusif et stable entre deux protéines purifiées.L'étude peut donc démontrer, dans le modèle cellulaire examiné, que l'activité de PKB est nécessaire à l'inactivation insulinique de GSK-3 et que les deux protéines sont associées dans un complexe détectable expérimentalement. Elle ne peut pas démontrer que ce mécanisme soit identique dans tous les tissus humains, ni qu'AKT soit la seule kinase capable de modifier GSK-3b dans chaque contexte biologique.

3. MATÉRIEL ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le seul matériel disponible est le résumé de la publication. Les auteurs ont construit une variante de PKB appelée PKB-CAAX, décrite comme un mutant dominant négatif. En termes simples, il s'agit d'une version altérée de la protéine qui interfère avec l'activation normale de la PKB induite par les facteurs de croissance, tout en étant exprimée à des niveaux similaires à ceux de la PKB non modifiée.Le mutant a été exprimé dans des cellules et utilisé pour évaluer l'effet du blocage de la PKB sur la régulation de GSK-3 induite par l'insuline. Les auteurs ont également utilisé la co-immunoprécipitation pour vérifier si la PKB et la GSK-3 pouvaient être récupérées dans le même complexe protéique. Une forme oncogénique de PKB, appelée gagPKB, a également été analysée afin d'observer la distribution subcellulaire de la GSK-3.La conception détaillée des expériences, le type et le nombre de lignées cellulaires, le nombre de répliques, les concentrations d'insuline, la durée des expositions, les contrôles complets, les critères statistiques et les valeurs de significativité ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible. Aucune donnée numérique complète sur l'ampleur de l'inhibition de la GSK-3 ou sur l'intensité de l'association entre les protéines n'est non plus rapportée.

4. RÉSULTATS

Le résultat central est que PKB-CAAX a inhibé de manière efficace l'activation de PKB provoquée par des facteurs de croissance et, simultanément, a empêché la régulation de GSK-3 induite par l'insuline. En termes simples, lorsque les auteurs ont bloqué la capacité d'AKT/PKB à s'activer, l'insuline a perdu sa capacité à désactiver GSK-3 dans leur modèle cellulaire. Les auteurs ont donc conclu que l'activation de PKB était nécessaire à l'inactivation de GSK-3 induite par l'insuline.L'étude a également montré que PKB et GSK-3 co-immunoprécipitaient. Cela signifie que, dans les extraits cellulaires, les deux protéines étaient récupérées dans le même complexe. Cette donnée est cohérente avec une proximité fonctionnelle qui pourrait rendre efficace la phosphorylation inhibitrice de GSK-3. Toutefois, le résumé ne rapporte pas de mesures quantitatives de l'association et la co-immunoprécipitation ne permet pas d'établir à elle seule si l'interaction est directe ou médiée par d'autres protéines.Enfin, la forme transformante gagPKB a déplacé GSK-3 de la fraction cytosolique, c'est-à-dire la partie fluide interne de la cellule, vers la fraction membranaire. Cette observation indique qu'une PKB altérée et persistante peut modifier la localisation cellulaire de GSK-3. La signification physiologique de ce déplacement ne peut être définie avec certitude à partir des données disponibles, et ne peut pas non plus être transférée automatiquement aux cellules normales exposées à l'insuline.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique principale est qu'AKT peut fonctionner comme un relais entre le signal reçu par l'insuline et la réduction de l'activité de GSK-3. Lorsque GSK-3b est phosphorylée sur le résidu Ser9, c'est-à-dire sur un acide aminé spécifique de la protéine, son activité diminue. Dans de nombreuses cellules, cela aide à lever un frein imposé par GSK-3 sur des processus tels que l'activation de la glycogène synthase, une enzyme impliquée dans l'accumulation de glucose sous forme de glycogène.Par rapport au paragraphe du livre, le segment spécifiquement documenté est : insuline activation de PKB/AKT inactivation de GSK-3, avec association de PKB et GSK-3 dans le même complexe moléculaire. L'étude ne démontre pas directement toutes les conséquences plus larges attribuées dans le paragraphe à l'axe AKT–GSK-3b, telles que la survie neuronale, le contrôle de la masse musculaire, la fonction plaquettaire ou les effets dans les maladies neurodégénératives et tumorales.La conclusion des auteurs selon laquelle PKB est nécessaire et suffisante dans leur système expérimental est cohérente avec la conception basée sur un mutant dominant négatif. La limite principale est que le texte complet n'est pas disponible dans le matériel fourni. Il n'est donc pas possible de vérifier directement la robustesse statistique, la reproductibilité entre différents modèles ou la précision des expériences individuelles. De plus, la phrase du livre selon laquelle le complexe rend le processus « extrêmement efficace » représente une interprétation plausible, mais l'efficacité du transfert de phosphate n'est pas quantifiée dans le résumé disponible.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante a été fournie par Cross et ses collègues dans un travail précédent, mené à l'aide d'approches biochimiques et cellulaires. Les auteurs ont exclu que deux kinases candidates, p90RSK et p70S6K, puissent expliquer l'inhibition de GSK-3 induite par l'insuline dans les conditions examinées. Ils ont ensuite identifié PKB/AKT comme la kinase activée par l'insuline capable d'inactiver GSK-3, tandis que les inhibiteurs de la PI3K bloquaient à la fois l'activation de PKB et l'inhibition de GSK-3. Cette recherche confirme le volet du récit du livre PI3K AKT réduction de l'activité de GSK-3. Il s'agit d'une confirmation directe du mécanisme dans des modèles expérimentaux, mais ce n'est pas une étude clinique et elle ne démontre pas l'unicité absolue d'AKT dans tous les types cellulaires [1].Une deuxième étude indépendante a étendu l'observation à deux tissus particulièrement pertinents pour la réponse insulinique : le muscle squelettique et le tissu adipeux. Après stimulation par l'insuline, l'activité de PKBa a augmenté de plus de dix fois et l'activité de GSK-3 a diminué de 50 ± 10 %. La rapamycine n'a empêché, dans les cinq premières minutes, ni l'activation de PKB ni la diminution de GSK-3. En termes pratiques, la donnée montre que la relation temporelle entre l'augmentation d'AKT et la diminution de GSK-3 est également observable dans des tissus métaboliquement importants et ne dépend pas, dans ces conditions aiguës, de la voie bloquée par la rapamycine. La limite est que l'association temporelle et pharmacologique renforce le modèle, mais ne constitue pas en soi une démonstration d'interaction physique directe entre AKT et GSK-3 [2].Dans l'ensemble, ces études sont indépendantes de la publication analysée et convergent sur le fait que l'insuline peut activer AKT et réduire l'activité de GSK-3 par une voie PI3K-dépendante. Elles soutiennent donc le cœur mécanistique du paragraphe : AKT est un régulateur important de l'inactivation de GSK-3 dans la signalisation insulinique.

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant le fait qu'AKT puisse inactiver GSK-3 après une stimulation insulinique ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires. Il existe toutefois des données qui limitent la généralisation de l'idée selon laquelle AKT serait toujours la seule voie pertinente.Dans un modèle de sclérose tubéreuse, une pathologie génétique associée à une régulation altérée de mTORC1, Pal et ses collègues ont observé que l'insuline pouvait favoriser la phosphorylation et l'inactivation de GSK-3b via ERK1/2, une famille de kinases différente, sans réduction mesurable de l'activité d'AKT ou de mTORC1. L'inhibition d'ERK1/2 a rétabli l'activité de GSK-3b et réduit la synthèse

protéique dans le modèle expérimental. Ce résultat ne nie pas le rôle d'AKT démontré par l'étude originale ; il montre en revanche que, dans des cellules présentant des altérations de TSC2 et dans d'autres contextes expérimentaux examinés par les auteurs, la régulation de GSK-3b peut dépendre de circuits alternatifs. La limite est importante : il s'agit principalement de modèles cellulaires et animaux de la maladie, et non de la réponse insulinique normale chez l'homme [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la revue des preuves des publications indépendantes qui confirment ou délimitent le passage de la narration du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et moléculaire	Modèle cellulaire non spécifié dans le résumé disponible	Le blocage de PKB a empêché l'inactivation de GSK-3 induite par l'insuline ; PKB et GSK-3 co-immunoprécipitai	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et biochimique	Modèles expérimentaux avec cellules et muscle	La PI3K et PKB/AKT se sont révélées nécessaires à la phosphorylation et à l'inhibition insulinique de GSK-3 dans les conditions étudiées.	confirmation directe	modérée
[2]	Animal et tissulaire ex vivo	Muscle squelettique et adipocytes	L'insuline a augmenté PKBa de plus de dix fois et réduit l'activité de GSK-3 de 50 ± 10 %.	confirmation directe	modérée
[3]	Cellulaire et animal	Cellules Tsc2−/−, cellules HEK et modèle de sclérose tubéreuse	Dans un contexte pathologique, ERK1/2 a contribué à la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b indépendamment d'AKT.	preuve discordante	préliminaire

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière ciblée le passage selon lequel AKT/PKB est un médiateur essentiel de l'inactivation de GSK-3 induite par l'insuline dans le modèle expérimental examiné. L'association de PKB et de GSK-3 au sein du même complexe moléculaire est cohérente avec une régulation fonctionnelle étroite, mais ne prouve pas à elle seule un lien direct entre les protéines purifiées.Les preuves indépendantes confirment que l'axe PI3K–AKT–GSK-3 opère dans des modèles expérimentaux et dans des tissus métaboliquement sensibles à l'insuline. Le récit du livre est donc bien étayé sur le plan mécanistique. Il reste nécessaire d'éviter une généralisation excessive : d'autres voies de signalisation peuvent contribuer à la régulation de GSK-3b dans des contextes cellulaires ou pathologiques spécifiques.

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] **Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B**
Cross et al., 1995
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/378785a0

[2] **Insulin activates protein kinase B, inhibits glycogen synthase kinase 3 and activates glycogen synthase by rapamycin insensitive pathways in skeletal muscle and adipose tissue**
Cross et al., 1997
FEBS Letters
DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00240-8

[3] **Inhibition of ERK1/2 Restores GSK3b Activity and Protein Synthesis Levels in a Model of Tuberous Sclerosis**
Pal et al., 2017
Scientific Reports
DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-017-04528-5