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

ORIGINAL RESEARCH

Voie de signalisation activée par l'insuline et translocation de GLUT4 vers la membrane dans les cardiomyocytes dérivés de hiPSC - Revue des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines répondaient à l'insuline de manière similaire aux cellules cardiaques matures. Après une stimulation de 30 minutes, l'insuline a augmenté la phosphorylation d'AKT et d'AS160 et a accru la présence de GLUT4 dans la fraction membranaire, sans modifier significativement la quantité totale de GLUT4. Le résultat indique donc un déplacement intracellulaire du transporteur, et non une nouvelle production de celui-ci.Dans le récit « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue à expliquer que la quantité de GLUT4 exposée sur la membrane, plus que la quantité cellulaire totale, est la donnée pertinente pour l'entrée du glucose. Des études indépendantes sur les adipocytes, les muscles et les cardiomyocytes adultes soutiennent le rôle de l'axe AKT-AS160-GLUT4. Cependant, une étude précédente sur d'autres cardiomyocytes dérivés de cellules souches n'a pas observé de réponse insulinique fonctionnelle, ce qui indique que le phénomène dépend également de la maturation et de la lignée cellulaire utilisée.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24300226

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 les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines, appelés hiPSC-CM, possédaient une réponse à l'insuline capable de mobiliser GLUT4. GLUT4 est un transporteur : une protéine qui permet au glucose de traverser la membrane cellulaire. Dans les cellules sensibles à l'insuline, le transporteur est en grande partie conservé dans des compartiments internes et est acheminé vers la surface lorsque le signal hormonal est reçu.L'hypothèse était que l'insuline active la séquence AKT-AS160 et provoque une augmentation de GLUT4 dans la membrane plasmique. AKT est une protéine qui transmet des signaux à l'intérieur de la cellule. AS160, également appelée TBC1D4, est une protéine qui régule le trafic des vésicules contenant GLUT4. Ce travail est pertinent par rapport au paragraphe 4.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car il documente directement que la quantité totale de GLUT4 peut rester inchangée alors que la proportion localisée au niveau de la membrane augmente.L'étude démontre une réponse moléculaire et de localisation de GLUT4 dans un modèle cellulaire humain cultivé en laboratoire. Elle ne mesure pas directement l'entrée du glucose, ne démontre pas que toutes les lignées de hiPSC-CM répondent de la même manière et ne peut pas établir comment le phénomène se produit dans le cœur humain intact.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les chercheurs ont utilisé une lignée unique de cellules souches pluripotentes induites humaines, UKBi015-B, obtenue à partir de donneurs sains et différenciée en cardiomyocytes. Les cellules ont commencé à se contracter spontanément vers le huitième jour de différenciation. Entre le onzième et le quatorzième jour, elles ont été maintenues dans un milieu contenant du lactate comme seule source d'énergie, une procédure utilisée pour enrichir la préparation en cardiomyocytes.Au quatorzième jour, une partie des cellules a été exposée à de l'insuline à une concentration de 100 nM pendant 30 minutes ; les cellules non traitées ont constitué le groupe témoin. Les auteurs ont effectué des Western blot, une technique qui mesure des protéines spécifiques, à la fois sur les lysats cellulaires totaux et sur les fractions membranaires séparées par centrifugation. Ils ont mesuré l'AKT phosphorylée sur Ser473, l'AS160 phosphorylée sur Thr642, GLUT4 et GLUT1. La phosphorylation est une modification chimique souvent associée à l'activation ou à la régulation d'une protéine.La localisation de GLUT4 a également été évaluée par immunofluorescence, une technique qui rend visibles des protéines marquées avec des signaux fluorescents. Les données de Western blot provenaient de trois expériences indépendantes. L'analyse par immunofluorescence comprenait 34 cellules positives pour l'alpha-actinine pour chaque condition. Les données ont été exprimées sous forme de moyenne ± erreur type de la moyenne et analysées par un test t non apparié ou une analyse de la variance. Aucune information sur des réplicats biologiques provenant de différentes lignées cellulaires ou de différents donneurs n'est rapportée, au-delà de l'utilisation de la seule lignée UKBi015-B.

4. RÉSULTATS

L'insuline a activé des signaux cellulaires compatibles avec le déclenchement du trafic de GLUT4. Après le traitement, le rapport entre l'AKT phosphorylée et l'AKT totale est passé de 100,00 dans le groupe témoin à 136,86 ± 9,80 dans les cellules traitées. Le rapport entre l'AS160 phosphorylée et l'AS160 totale a également augmenté, passant de 100,00 à 137,93 ± 8,12. Les auteurs rapportent une significativité statistique avec $p < 0,05$ et $p < 0,01$ respectivement. Ces données indiquent une augmentation relative de la forme phosphorylée des deux protéines, et non une augmentation de leur quantité totale.Le résultat le plus pertinent pour le livre concerne GLUT4. Dans les lysats cellulaires totaux, l'insuline n'a pas entraîné d'augmentation détectable de GLUT4 : la valeur normalisée était de 100,00 dans le groupe témoin et de 97,33 ± 14,33 après l'insuline. GLUT1, un transporteur principalement indépendant de l'insuline, n'a pas non plus changé de manière significative. Cette donnée suggère que l'insuline n'a pas induit une production globale accrue de GLUT4 en l'espace de 30 minutes.La situation était différente lors de l'analyse de la fraction membranaire. Ici, GLUT4 a augmenté, passant de 100,00 dans le groupe témoin à 150,34 ± 5,49 après l'insuline, avec $p < 0,05$. GLUT1 est resté sensiblement

stable, passant de 57,26 ± 14,42 à 61,04 ± 17,60. L'immunofluorescence a montré une augmentation du signal périphérique attribué à GLUT4, passant de 1,00 ± 0,13 à 2,31 ± 0,28 fois le témoin, avec p < 0,001.La signification pratique est que GLUT4 semble s'être redistribué des réserves internes vers la surface cellulaire. La comparaison entre le lysat total et la fraction membranaire montre pourquoi la seule quantité globale d'une protéine ne permet pas d'en déduire automatiquement la position ni sa disponibilité fonctionnelle sur la membrane.

5. INTERPRÉTATION

La publication décrit un segment précis de la réponse insulinique : l'insuline augmente la phosphorylation d'AKT et d'AS160 et, dans le même modèle cellulaire, augmente la proportion de GLUT4 détectée dans la membrane. Pour le dire simplement, le signal de l'insuline ne semble pas avoir créé de nouvelles « portes » pour le glucose ; il semble plutôt avoir déplacé vers l'extérieur des portes déjà présentes dans la cellule.Le segment soutenu par l'étude est donc : insuline AKT et AS160 phosphorylées présence accrue de GLUT4 au niveau de la membrane. Cette séquence est cohérente avec le rôle connu d'AS160 dans le contrôle des protéines Rab, régulatrices du mouvement et de la fusion des vésicules. Toutefois, le plan expérimental ne démontre pas à lui seul qu'AKT ou AS160 sont indispensables à l'augmentation de GLUT4 observée, car aucun inhibiteur sélectif, aucune mutation d'AS160 ni aucune autre expérience de blocage causal n'ont été utilisés.L'étude ne mesure pas non plus directement l'absorption du glucose. Il est biologiquement plausible qu'une quantité plus importante de GLUT4 dans la membrane favorise l'entrée du glucose, mais cette conséquence fonctionnelle nécessite une mesure dédiée. L'utilité principale de ce travail est donc méthodologique et mécanistique : il montre que, pour étudier la translocation, l'analyse des fractions membranaires est plus informative que la mesure de GLUT4 dans le lysat total.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

La première étape du récit du livre, à savoir le lien entre la phosphorylation d'AS160 et la translocation de GLUT4, est étayée par une expérience indépendante menée sur des adipocytes murins 3T3-L1. Sano et ses collègues ont identifié des sites de phosphorylation d'AS160 augmentés par l'insuline et ont montré que des mutations empêchant cette phosphorylation réduisaient de manière marquée la translocation de GLUT4 induite par l'insuline. Lorsque la fonction GAP d'AS160 était également inactivée, l'effet inhibiteur du mutant disparaissait. Il s'agit d'une donnée causale dans un modèle cellulaire : elle soutient le rôle d'AS160 en tant que lien fonctionnel entre AKT et le trafic de GLUT4, mais ne constitue pas une démonstration directe dans les cardiomyocytes humains [1].Une deuxième étude a approfondi le même mécanisme dans des cellules adipeuses et dans des systèmes cellulaires exprimant le récepteur de l'insuline. La phosphorylation de TBC1D4/AS160 s'est avérée nécessaire pour que GLUT4 atteigne la membrane ; la simple dissociation d'AS160 des membranes n'est en revanche pas apparue suffisante. Ces travaux renforcent l'idée que le signal important n'est pas la quantité totale de GLUT4, mais le contrôle régulé de son trafic et de son exposition à la surface cellulaire [2].La confirmation la plus proche du tissu étudié provient de cardiomyocytes ventriculaires adultes isolés de rat. Dans ce modèle, l'insuline a multiplié par environ huit la présence de GLUT4 dans la fraction de la membrane plasmique, s'accompagnant d'une réduction de 60 à 65 % dans la fraction des membranes intracellulaires. L'étude documente donc directement une redistribution subcellulaire de GLUT4 dans le cœur : la part présente à la surface augmente tandis que celle située dans les réserves internes diminue. Bien qu'il s'agisse d'un modèle animal et non humain, ce résultat est particulièrement cohérent avec l'interprétation des travaux analysés [3].Dans leur ensemble, ces publications indépendantes forment une chaîne convergente. Les études sur les adipocytes clarifient le rôle causal de la phosphorylation d'AS160 dans le trafic de GLUT4 ; l'étude sur les cardiomyocytes adultes démontre que l'insuline peut effectivement déplacer GLUT4 vers la membrane dans le tissu cardiaque. Le travail analysé place cette réponse dans un modèle de cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches, avec une démonstration encore préliminaire car basée sur une seule lignée cellulaire et sur peu d'expériences indépendantes.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve directement pertinente mais discordante concerne d'autres cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines. Bowman et ses collègues ont étudié des cellules provenant de deux fournisseurs commerciaux et ont observé que l'insuline activait AKT, mais n'augmentait pas significativement l'entrée de glucose. Dans ces cellules, GLUT4 était beaucoup moins abondant que dans les cardiomyocytes adultes, tandis que GLUT1 était plus élevé [4].Ce résultat ne contredit pas le mécanisme général AKT-AS160-GLUT4. Il montre plutôt que la présence de signaux insuliniques en amont, comme AKT phosphorylée, ne garantit pas nécessairement une réponse fonctionnelle complète si GLUT4 est rare ou si la maturation métabolique des cellules est incomplète. Les différences peuvent dépendre de la lignée cellulaire, du protocole de différenciation, de la durée de la maturation, des conditions de culture et de la méthode utilisée pour mesurer la réponse.Le contraste entre les deux études sur les hiPSC-CM impose donc la prudence. La publication faisant l'objet de la revue des preuves démontre qu'une préparation cellulaire spécifique peut montrer une translocation de GLUT4 après administration d'insuline ; elle n'établit pas que ce comportement soit universel chez tous les cardiomyocytes dérivés de cellules souches, ni qu'il équivaille pleinement au phénotype métabolique du cardiomyocyte adulte.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue le résultat observé dans l'étude originale des publications indépendantes qui confirment ou nuancent le récit du paragraphe du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimental	Une lignée de hiPSC-CM humaines	L'insuline augmente la phosphorylation d'AKT et d'AS160 et augmente GLUT4 dans la fraction membranaire, mais pas dans le lysat total.	confirmation directe	préliminaire
[1]	Cellulaire avec manipulation génétique	Adipocytes murins 3T3-L1	Les mutations non phosphorylables d'AS160 réduisent nettement la translocation insulinique de GLUT4.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire moléculaire	Adipocytes et cellules avec récepteur à l'insuline	La phosphorylation d'AS160/TBC1D4 est nécessaire à la translocation de GLUT4 vers la membrane.	confirmation indirecte	modérée

[3]	Cellulaire animal	Cardiomyocytes ventriculaires adultes isolés de rat	L'insuline et la contraction augmentent GLUT4 dans la membrane plasmique et le réduisent dans les membranes intracellulaires.	confirmation directe	modérée
[4]	Cellulaire expérimental	hiPSC-CM humaines issues de deux sources commerciales	AKT répond à l'insuline, mais GLUT4 est rare et aucune augmentation significative de la captation de glucose n'est observée.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement que, dans une lignée spécifique de cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches, l'insuline augmente la présence de GLUT4 sur la membrane sans augmenter sa quantité cellulaire totale. Cette donnée est cohérente avec le rôle de l'axe AKT-AS160-GLUT4 dans le contrôle du trafic intracellulaire.Les preuves indépendantes rendent le mécanisme biologique assez bien étayé, notamment en ce qui concerne le lien entre la phosphorylation d'AS160 et la translocation de GLUT4. Dans les cardiomyocytes, la redistribution vers la membrane est documentée dans des modèles animaux adultes. Il reste cependant à valider de manière plus étendue si toutes les préparations de hiPSC-CM humaines présentent une réponse insulinique complète et une augmentation effective de la captation du glucose.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **Insulin-stimulated Phosphorylation of a Rab GTPase-activating Protein Regulates GLUT4 Translocation**
Sano et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.C300063200

[2] **Regulation of Glucose Transporter 4 Translocation by the Rab Guanosine Triphosphatase-Activating Protein AS160/TBC1D4: Role of Phosphorylation and Membrane Association**
Stöckli et al., 2008
Molecular Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.1210/me.2008-0111

[3] **Contraction-induced translocation of the glucose transporter Glut4 in isolated ventricular cardiomyocytes**
Kolter et al., 1992
Biochemical and Biophysical Research Communications
DOI: https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)92333-S

[4] **GLUT4 expression and glucose transport in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes**
Bowman et al., 2019
PLOS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217885