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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Essenzielle Rolle der Proteinkinase B (PKB) bei der insulininduzierten Inaktivierung der Glykogensynthase-Kinase 3. Charakterisierung einer dominant-negativen PKB-Mutante – Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation untersuchte, ob AKT, auch bekannt als Proteinkinase B oder PKB, das notwendige Bindeglied zwischen dem Insulinsignal und der Inaktivierung von GSK-3 darstellt, einer normalerweise aktiven Kinase, die bestimmte zelluläre Prozesse hemmen kann. Die Autoren verwendeten eine dominant-negative PKB-Mutante, also eine modifizierte Version des Proteins, die in der Lage ist, die Aktivierung der normalen PKB zu blockieren. Im verfügbaren Material, das lediglich aus dem Abstract besteht, werden weder die Anzahl der Experimente noch der genaue Zelltyp oder vollständige quantitative Daten genannt.Wenn PKB blockiert wurde, inaktivierte Insulin GSK-3 nicht mehr; zudem wurden PKB und GSK-3 im selben molekularen Komplex nachgewiesen. Die Studie leistet somit einen Beitrag zu dem Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bezüglich der Rolle von AKT bei der inhibitorischen Phosphorylierung von GSK-3b. Unabhängige Forschungen bestätigen die Insulin-PI3K-AKT-GSK-3-Achse in biochemischen und zellulären Modellen sowie in insulinempfindlichen Geweben. In spezifischen pathologischen Kontexten kann GSK-3b jedoch auch durch andere Schaltkreise als AKT reguliert werden. Die Bestätigung ist daher auf mechanistischer Ebene solide, bedeutet jedoch nicht, dass AKT der einzige mögliche Regulator von GSK-3b in jedem Gewebe oder jeder Krankheit ist.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24497007

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob die Proteinkinase B, heute allgemein als AKT bezeichnet, tatsächlich erforderlich ist, um GSK-3 nach einem Insulinstimulus abzuschalten. GSK-3, die Abkürzung für Glykogensynthase-Kinase 3, ist ein Enzym, das anderen Proteinen Phosphatgruppen hinzufügt und in vielen Zellen auch unter basalen Bedingungen aktiv ist. Insulin aktiviert eine Sequenz intrazellulärer Signale, bei der PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase, ein Enzym, das Signal-Lipide in der Membran produziert) zur Aktivierung von AKT beiträgt.Die Publikation ist für Abschnitt 4.12 relevant, da sie das zentrale Segment der im Buch beschriebenen Kette behandelt: die Insulin-Aktivierung von PI3K und AKT, gefolgt von der Inaktivierung von GSK-3b. Insbesondere stützt sie die Aussage, dass AKT und GSK-3b im selben molekularen Komplex vorkommen können. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Co-Immunpräzipitation – eine Technik, die Proteine isoliert, die gemeinsam in demselben Zellextrakt vorhanden sind – zwar eine Assoziation in einem Komplex dokumentiert, aber für sich allein keinen direkten, exklusiven und stabilen Kontakt zwischen zwei gereinigten Proteinen beweist.Die Studie kann daher im untersuchten Zellmodell zeigen, dass die Aktivität von PKB für die Insulin-Inaktivierung von GSK-3 notwendig ist und dass die beiden Proteine in einem experimentell nachweisbaren Komplex assoziiert sind. Sie kann jedoch nicht belegen, dass dieser Mechanismus in allen menschlichen Geweben identisch ist, noch dass AKT in jedem biologischen Kontext die einzige Kinase ist, die in der Lage ist, GSK-3b zu modifizieren.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material beschränkt sich auf das Abstract der Publikation. Die Autoren erstellten eine Variante von PKB namens PKB-CAAX, die als dominant-negativer Mutant beschrieben wird. Einfach ausgedrückt handelt es sich um eine veränderte Version des Proteins, die die normale, durch Wachstumsfaktoren induzierte Aktivierung von PKB stört, obwohl sie in ähnlichen Mengen wie die unveränderte PKB exprimiert wird.Der Mutant wurde in Zellen exprimiert und verwendet, um die Auswirkungen der PKB-Blockade auf die durch Insulin induzierte Regulation von GSK-3 zu bewerten. Die Autoren nutzten zudem die Co-Immunpräzipitation, um zu prüfen, ob PKB und GSK-3 im selben Proteinkomplex nachweisbar waren. Es wurde auch eine onkogene Form von PKB, genannt gagPKB, analysiert, um die subzelluläre Verteilung von GSK-3 zu beobachten.Das detaillierte Versuchsdesign, die Art und Anzahl der Zelllinien, die Anzahl der Replikate, die Insulinkonzentrationen, die Dauer der Exposition, die vollständigen Kontrollen, die statistischen Kriterien sowie die Signifikanzwerte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt. Ebenso fehlen vollständige numerische Daten zum Ausmaß der GSK-3-Hemmung oder zur Intensität der Assoziation zwischen den Proteinen.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis ist, dass PKB-CAAX die durch Wachstumsfaktoren ausgelöste Aktivierung von PKB effizient gehemmt und gleichzeitig die durch Insulin induzierte Regulation von GSK-3 verhindert hat. Einfach ausgedrückt: Als die Autoren die Fähigkeit von AKT/PKB blockierten, sich zu aktivieren, verlor Insulin in ihrem Zellmodell die Fähigkeit, GSK-3 abzuschalten. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die Aktivierung von PKB für die durch Insulin induzierte Inaktivierung von GSK-3 notwendig ist.Die Studie zeigte zudem, dass PKB und GSK-3 ko-immunpräzipitierten. Dies bedeutet, dass die beiden Proteine in den Zellextrakten im selben Komplex wiedergefunden wurden. Dieser Befund steht im Einklang mit einer funktionellen Nähe, die eine effiziente inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3 ermöglichen könnte. Das Abstract enthält jedoch keine quantitativen Messungen der Assoziation, und die Ko-Immunpräzipitation allein belegt nicht, ob die Interaktion direkt erfolgt oder durch andere Proteine vermittelt wird.Schließlich verlagerte die transformierende Form gagPKB das GSK-3 aus der zytosolischen Fraktion, also dem flüssigen Teil im Zellinneren, in die Membranfraktion. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass eine veränderte und dauerhaft aktive PKB die zelluläre Lokalisation von GSK-3 verändern kann. Die physiologische Bedeutung dieser Verschiebung lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht mit Sicherheit bestimmen und kann auch nicht

automatisch auf normale, Insulin ausgesetzte Zellen übertragen werden.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass AKT als Bindeglied zwischen dem durch Insulin empfangenen Signal und der Verringerung der GSK-3-Aktivität fungieren kann. Wenn GSK-3b am Ser9-Rest, also an einer spezifischen Aminosäure des Proteins, phosphoryliert wird, nimmt seine Aktivität ab. In vielen Zellen trägt dies dazu bei, eine durch GSK-3 gesetzte Hemmung von Prozessen aufzuheben, wie etwa die Aktivierung der Glykogensynthase, eines Enzyms, das an der Speicherung von Glukose in Form von Glykogen beteiligt ist.Im Vergleich zum Buchabschnitt ist das spezifisch belegte Segment: Insulin Aktivierung von PKB/AKT Inaktivierung von GSK-3, wobei PKB und GSK-3 im selben molekularen Komplex assoziiert sind. Die Arbeit weist nicht direkt alle weiterreichenden Konsequenzen nach, die im Abschnitt der AKT–GSK-3b-Achse zugeschrieben werden, wie etwa das neuronale Überleben, die Kontrolle der Muskelmasse, die Thrombozytenfunktion oder Auswirkungen bei neurodegenerativen Erkrankungen und Tumoren.Die Schlussfolgerung der Autoren, dass PKB in ihrem experimentellen System notwendig und hinreichend ist, steht im Einklang mit dem auf einer dominant-negativen Mutante basierenden Versuchsaufbau. Die Haupteinschränkung besteht darin, dass der vollständige Text im bereitgestellten Material nicht verfügbar ist. Daher ist es nicht möglich, die statistische Robustheit, die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Modellen oder die Präzision der einzelnen Experimente direkt zu überprüfen. Zudem stellt der Satz im Buch, wonach der Komplex den Prozess „äußerst effizient“ mache, eine plausible Interpretation dar, doch die Effizienz des Phosphattransfers wird im verfügbaren Abstract nicht quantifiziert.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung wurde von Cross und Kollegen in einer früheren Arbeit geliefert, die mit biochemischen und zellulären Ansätzen durchgeführt wurde. Die Autoren schlossen aus, dass zwei infrage kommende Kinasen, p90RSK und p70S6K, die durch Insulin induzierte Hemmung von GSK-3 unter den untersuchten Bedingungen erklären könnten. Sie identifizierten daraufhin PKB/AKT als eine durch Insulin aktivierte Kinase, die in der Lage ist, GSK-3 zu inaktivieren, während PI3K-Inhibitoren sowohl die Aktivierung von PKB als auch die Hemmung von GSK-3 blockierten. Diese Forschung bestätigt den Erzählstrang des Buches: PI3K AKT Verringerung der GSK-3-Aktivität. Es handelt sich um eine direkte Bestätigung des Mechanismus in experimentellen Modellen, jedoch ist dies keine klinische Studie und sie beweist nicht die absolute Einzigartigkeit von AKT in allen Zelltypen [1].Eine zweite unabhängige Studie weitete die Beobachtung auf zwei für die Insulinantwort besonders relevante Gewebe aus: Skelettmuskulatur und Fettgewebe. Nach Stimulation mit Insulin stieg die Aktivität von PKBa um mehr als das Zehnfache an und die Aktivität von GSK-3 nahm um 50 ± 10 % ab. Rapamycin verhinderte in den ersten fünf Minuten weder die Aktivierung von PKB noch die Abnahme von GSK-3. Praktisch gesehen zeigen die Daten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen steigendem AKT und sinkendem GSK-3 auch in metabolisch wichtigen Geweben beobachtbar ist und unter diesen akuten Bedingungen nicht von dem durch Rapamycin blockierten Signalweg abhängt. Die Einschränkung besteht darin, dass die zeitliche und pharmakologische Assoziation das Modell zwar stärkt, aber allein noch keinen Beweis für eine direkte physikalische Interaktion zwischen AKT und GSK-3 darstellt [2].Zusammengenommen sind diese Studien unabhängig von der analysierten Publikation und stimmen darin überein, dass Insulin AKT aktivieren und die Aktivität von GSK-3 über einen PI3K-abhängigen Signalweg reduzieren kann. Sie stützen somit den mechanistischen Kern des Abschnitts: AKT ist ein wichtiger Regulator der GSK-3-Inaktivierung bei der Insulinsignalisierung.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die hinreichend relevant für die Tatsache sind, dass AKT nach einer Insulinstimulation GSK-3 inaktivieren kann; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse. Es gibt jedoch Daten, die die Verallgemeinerung der Vorstellung einschränken, dass AKT immer der einzige relevante

Signalweg ist.In einem Modell der tuberösen Sklerose, einer genetischen Erkrankung, die mit einer gestörten Regulation von mTORC1 assoziiert ist, beobachteten Pal und Kollegen, dass Insulin die Phosphorylierung und Inaktivierung von GSK-3b über ERK1/2, eine andere Kinase-Familie, fördern konnte, ohne dass eine messbare Verringerung der Aktivität von AKT oder mTORC1 auftrat. Die Hemmung von ERK1/2 stellte die Aktivität von GSK-3b wieder her und reduzierte die Proteinsynthese im experimentellen Modell. Dieses Ergebnis widerlegt nicht die Rolle von AKT, die in der ursprünglichen Studie nachgewiesen wurde; es zeigt vielmehr, dass die Regulation von GSK-3b in Zellen mit TSC2-Veränderungen und in anderen von den Autoren untersuchten experimentellen Kontexten von alternativen Schaltkreisen abhängen kann. Die Einschränkung ist relevant: Es handelt sich dabei vor allem um zelluläre und tierische Krankheitsmodelle, nicht um die normale Insulinantwort beim Menschen [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Studie, die Gegenstand der Überprüfung der Nachweise ist, und unabhängigen Publikationen, die den Erzählstrang des Buches bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär und molekular	Zellmodell im verfügbaren Abstract nicht spezifiziert	Die Blockade von PKB verhinderte die durch Insulin induzierte Inaktivierung von GSK-3; PKB und GSK-3 ko-immunpräzipitiert	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und biochemisch	Experimentelle Modelle mit Zellen und Muskelgewebe	PI3K und PKB/AKT erwiesen sich unter den untersuchten Bedingungen als notwendig für die Phosphorylierung und die insulinbedingte Hemmung von GSK-3.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tierisch und Gewebe ex vivo	Skelettmuskulatur und Adipozyten	Insulin erhöhte PKBa um mehr als das Zehnfache und reduzierte die Aktivität von GSK-3 um 50 ± 10 %.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär und tierisch	Tsc2−/−-Zellen, HEK-Zellen und Modell der tuberösen Sklerose	In einem pathologischen Kontext trug ERK1/2 unabhängig von AKT zur inhibitorischen Phosphorylierung von GSK-3b bei.	widersprüchliche Evidenz	vorläufig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt gezielt die Schlussfolgerung, dass AKT/PKB ein wesentlicher Mediator der insulininduzierten Inaktivierung von GSK-3 im untersuchten experimentellen Modell ist. Die Assoziation von PKB und GSK-3 im selben molekularen Komplex steht im Einklang mit einer engen funktionellen Regulation, beweist jedoch für sich allein noch keine direkte Bindung zwischen den gereinigten Proteinen.Unabhängige Belege bestätigen, dass die PI3K–AKT–GSK-3-Achse in experimentellen Modellen und in insulinempfindlichen Geweben aktiv ist. Die Darstellung im Buch ist somit mechanistisch gut fundiert. Es bleibt jedoch wichtig, eine übermäßige Verallgemeinerung zu vermeiden: Andere Signalwege können in spezifischen zellulären oder pathologischen Kontexten zur Regulation von GSK-3b beitragen.

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. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

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