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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

GSK-3 im Phosphatidylinositol-3-Kinase/Akt-Signalweg des Zellüberlebens

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob die Glykogensynthase-Kinase-3 (GSK-3), ein Protein, das viele Zellfunktionen beeinflussen kann, am Überleben beteiligt ist, das durch den PI3K/Akt-Signalweg gesteuert wird. Im verfügbaren Material, das lediglich aus dem Abstract besteht, berichten die Autoren, dass eine künstliche Erhöhung der GSK-3-Aktivität in Rat-1- und PC12-Zellen Apoptose induzierte, während eine inaktive Form des Proteins die Zellen vor dem durch PI3K-Hemmung verursachten Zelltod schützte.Der Beitrag zur Erzählung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft daher den Teil der Kette, in dem AKT das Zellüberleben auch dadurch fördert, dass es GSK-3b inaktiv hält. Unabhängige Studien an neuronalen und zellulären Modellen haben bestätigt, dass die Aktivierung von GSK-3b die Apoptose fördern kann und dass ihre Hemmung den durch die Blockade von PI3K/Akt verursachten Zelltod abschwächen kann. Andere Belege zeigen jedoch, dass GSK-3b nicht bei jeder Form des Zelltods unverzichtbar ist: Der Mechanismus ist biologisch konsistent, hängt jedoch vom Zelltyp und dem schädigenden Reiz ab.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24446822

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 GSK-3 eine tatsächliche Rolle beim Überleben der Zellen spielt, das durch die Phosphoinositid-3-Kinase, kurz PI3K (ein Enzym, das intrazelluläre Wachstums- und Überlebenssignale einleitet), und durch AKT (ein Protein, das einen Teil dieser Signale überträgt) reguliert wird. Die Hypothese war, dass AKT das Überleben nicht nur durch eine allgemeine Assoziation mit PI3K fördert, sondern auch durch die Verringerung der Aktivität von GSK-3, einer Kinase, also einem Protein, das andere Proteine durch Phosphorylierung verändern kann.Diese Frage ist für Abschnitt 4.12 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da das Buch GSK-3b als molekulares Ziel beschreibt, dessen Inaktivierung zur Überlebensfunktion von AKT beiträgt. Die Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, befasst sich genau mit dem Segment PI3K/AKT GSK-3 Apoptose. Sie bewertet jedoch weder die gesamte Insulinkaskade im Organismus, noch weist sie klinische, metabolische oder therapeutische Wirkungen beim Menschen nach.Da nur das Abstract verfügbar ist, muss sich die Beschreibung auf die von den Autoren gemachten Angaben beschränken. Das Abstract verwendet die Bezeichnung GSK-3; es enthält nicht genügend Details, um alle experimentellen Merkmale der untersuchten Isoform, der genetischen Konstrukte oder der einzelnen Labortests mit Sicherheit zu rekonstruieren.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Bei der Studie handelt es sich um ein präklinisches Experiment, das in Zellkulturen durchgeführt wurde. Die Autoren verwendeten Rat-1- und PC12-Zellen. Rat-1-Zellen sind Rattenfibroblasten, also Bindegewebszellen, die an die Kultivierung angepasst wurden; PC12-Zellen stammen von einem Phäochromozytom der Ratte und werden häufig als Zellmodell mit neuronalen Eigenschaften eingesetzt.Die Autoren erhöhten künstlich die Expression einer katalytisch aktiven Form von GSK-3, also einer Form, die ihre enzymatische Funktion beibehalten kann. Zudem exprimierten sie eine dominant-negative Form von GSK-3, die darauf ausgelegt ist, die Funktion des in der Zelle vorhandenen endogenen Proteins zu hemmen. Um den Zusammenhang mit PI3K zu überprüfen, hemmten sie diesen Signalweg und beobachteten die Auswirkungen auf den programmierten Zelltod.Der primäre Endpunkt, der im verfügbaren Material genannt wird, ist die Apoptose, also ein geordneter Prozess der Zelleliminierung. Das Abstract enthält keine Angaben zur Stichprobengröße, zur Anzahl der unabhängigen Experimente, zu quantitativen Bewertungskriterien der Apoptose, zu Dosierungen und Dauer der PI3K-Hemmung, zur Art des verwendeten Inhibitors, zu statistischen Methoden, P-Werten oder Konfidenzintervallen. Diese Informationen sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass eine künstlich erhöhte Aktivität von GSK-3 sowohl in Rat-1-Zellen als auch in PC12-Zellen Apoptose induzierte. Einfach ausgedrückt: Wenn diese Kinase in einen Zustand hoher Aktivität versetzt wurde, nahm der programmierte Zelltod in den beiden untersuchten Modellen zu.Umgekehrt verhinderte die Expression einer dominant-negativen Form von GSK-3 die Apoptose nach einer PI3K-Hemmung. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der Verlust des PI3K-Signals unter den gewählten experimentellen Bedingungen nicht völlig unabhängig von GSK-3 zum Zelltod führte: Eine Verringerung der GSK-3-Funktion schwächte den pro-apoptotischen Effekt der PI3K-Blockade ab.Die für das Buch relevanteste Erkenntnis ist somit richtungsweisend und funktionell: Eine höhere GSK-3-Aktivität ist experimentell mit einer Zunahme der Apoptose assoziiert, während eine Beeinflussung von GSK-3 die durch PI3K-Hemmung induzierte Apoptose reduziert. Das Abstract enthält keine Angaben zu Prozentsätzen apoptotischer Zellen, Absolutwerten, quantitativen Vergleichen zwischen Rat-1 und PC12, P-Werten oder direkten Messungen der Phosphorylierung von AKT und GSK-3. Diese Daten sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Arbeit liegt darin, dass AKT das Zellüberleben nicht nur durch die Aktivierung schützender Signale fördern kann, sondern auch durch die Begrenzung der Wirkung eines Proteins, das in diesen Modellen bei anhaltender Aktivität die Apoptose begünstigt. In dieser Lesart stellt GSK-3 eine mögliche Bremse für das Überleben dar: Wenn PI3K und AKT funktionieren, wird diese Bremse gelockert; wenn PI3K blockiert ist, kann GSK-3 stärker zum Zelltod beitragen.Das wissenschaftliche Detail besteht darin, dass AKT GSK-3 an inhibitorischen Stellen phosphorylieren kann. Die Phosphorylierung ist die Anfügung einer kleinen chemischen Gruppe an ein Protein; im Fall von GSK-3b kann diese Modifikation dessen Aktivität verringern. Die von der Publikation unterstützte Kette lautet daher: PI3K/AKT funktionelle Inaktivierung von GSK-3 geringere Neigung zur Apoptose.Dies ist nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis, dass GSK-3b der einzige Mechanismus ist, mit dem AKT Zellen schützt. AKT wirkt auf viele Zielstrukturen, und die Apoptose hängt vom Zelltyp, den verfügbaren Wachstumssignalen, dem erlittenen Stress und dem Beobachtungszeitraum ab. Die Verbindung zu „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist daher auf zellulärer und mechanistischer Ebene gut erkennbar, jedoch nicht als direkter Beweis für klinische Auswirkungen oder die Krankheitsprävention beim Menschen zu verstehen.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Ein erster notwendiger Schritt der Darstellung besteht darin, zu überprüfen, ob AKT als Reaktion auf Insulin tatsächlich GSK-3 inaktivieren kann. In einer früheren, unabhängigen experimentellen Arbeit aktivierte Insulin die Proteinkinase B, auch PKB oder AKT genannt, und diese Aktivierung war mit einer inhibitorischen Phosphorylierung von GSK-3 assoziiert. PI3K-Inhibitoren verhinderten sowohl die Aktivierung von AKT als auch die Hemmung von GSK-3. Die Studie liefert somit eine direkte Bestätigung der vorgeschalteten Verbindung PI3K AKT Hemmung von GSK-3, auch wenn das Zellüberleben nicht direkt als primärer Endpunkt gemessen wurde [1].Der Zusammenhang zwischen der Aktivität von GSK-3b und dem programmierten Zelltod wurde anschließend in kultivierten kortikalen Neuronen von Ratten bewertet. Der Entzug trophischer Faktoren, also externer Signale, die für das neuronale Überleben notwendig sind, oder die Behandlung mit PI3K-Inhibitoren erhöhten die Aktivität von GSK-3b vor der Apoptose. Im Gegensatz dazu reduzierten ein GSK-3b-hemmendes Protein oder eine dominant-negative Form der Kinase die Apoptose; zudem erhöhte die Überexpression von GSK-3b diese. Diese Ergebnisse bestätigen in einem anderen neuronalen Modell die im ursprünglichen Studium beschriebene Wirkungsrichtung: Mehr GSK-3b-Aktivität geht mit mehr Apoptose einher, während deren Hemmung die Apoptose unter spezifischen experimentellen Bedingungen reduziert [2].Eine weitere Studie an sympathischen Neuronen von Ratten untersuchte die Beziehung zu PI3K und AKT besonders genau. Der Nervenwachstumsfaktor führte zu einer PI3K-abhängigen Phosphorylierung von GSK-3b und reduzierte dessen Aktivität. Wenn PI3K oder AKT gehemmt wurden, reduzierten ein biologischer Inhibitor von GSK-3b, genannt Frat1, oder eine enzymatisch inaktive Form von GSK-3b das neuronale Absterben. Das Ergebnis stützt somit die Annahme, dass GSK-3b an dem durch die künstliche Unterbrechung des PI3K/AKT-Signals verursachten Zelltod beteiligt ist [3].Insgesamt bilden die unabhängigen Nachweise eine konvergente Kette: Insulin oder andere Überlebenssignale können PI3K und AKT aktivieren; AKT kann GSK-3 hemmen; in verschiedenen Zellmodellen schwächt die Verringerung der GSK-3b-Aktivität bestimmte Formen der Apoptose ab. Alle diese Daten sind jedoch präklinisch: Sie stammen aus biochemischen Systemen und Zellkulturen, nicht aus klinischen Studien.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Dieselbe Forschung an sympathischen Neuronen identifizierte eine wichtige Einschränkung. Obwohl die funktionelle Blockade von GSK-3b den durch die Hemmung von PI3K oder AKT verursachten Zelltod reduzierte, verhinderte sie nicht den Tod, der durch den Entzug des Nervenwachstumsfaktors induziert wurde. Mit anderen Worten: GSK-3b war relevant, wenn der PI3K/AKT-Signalweg direkt blockiert

wurde, reichte jedoch nicht aus, um die gesamte Apoptose zu erklären, die auf den Verlust des natürlichen trophischen Signals folgte [3].Dieser Befund widerspricht nicht der im ursprünglichen Studienergebnis vertretenen These. Er definiert vielmehr deren Rahmen: GSK-3b kann ein wichtiger Vermittler des durch PI3K/AKT gesteuerten Überlebens sein, ohne dabei einen universellen Schalter für den Zelltod darzustellen. Parallele Signalwege, andere Zielmoleküle von AKT und spezifische Eigenschaften der Neuronen können das Ergebnis beeinflussen. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die über diese Kontextabhängigkeit hinaus von ausreichender Relevanz wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Überprüfung des Segments PI3K/AKT → GSK-3b → Apoptose herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell (Zellkultur)	Rat-1- und PC12-Zellen	Aktives GSK-3 induzierte Apoptose; die dominant-negative Form reduzierte die Apoptose nach PI3K-Hemmung.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentell (Zellkultur und biochemisch)	Insulin-stimulierte Zellmodelle	Insulin aktivierte AKT und reduzierte die GSK-3-Aktivität; PI3K-Inhibitoren blockierten beide Schritte.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentell (Zellkultur)	Kultivierte kortikale Neuronen der Ratte	Eine erhöhte GSK-3b-Aktivität ging der Apoptose voraus oder verstärkte sie; ihre Hemmung reduzierte sie.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Experimentell (Zellkultur)	Kultivierte sympathische Neuronen der Ratte	Die Hemmung von GSK-3b reduzierte den Zelltod durch PI3K/Akt-Blockade, jedoch nicht durch NGF-Entzug.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt in den untersuchten Zellmodellen direkt, dass die Aktivität von GSK-3 zur Apoptose beiträgt und dass ihre Reduzierung vor dem durch eine PI3K-Blockade verursachten Zelltod schützen kann. Unabhängige Nachweise stützen diesen Mechanismus auf zellulärer und molekularer Ebene hinreichend.Die vorsichtigste Schlussfolgerung ist, dass AKT das Zellüberleben auch durch die Inaktivierung von GSK-3b fördern kann, wobei die relative Bedeutung dieses Schrittes jedoch je nach Zelltyp und dem den Zelltod auslösenden Stimulus variiert. Es ist nicht möglich, diese Ergebnisse automatisch auf klinische Wirkungen, Behandlungen oder alle menschlichen Krankheiten zu übertragen.

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] **Role of Glycogen Synthase Kinase-3b in Neuronal Apoptosis Induced by Trophic Withdrawal**
Hetman et al., 2000
The Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-07-02567.2000

[2] **Glycogen Synthase Kinase-3b Activity Is Critical for Neuronal Death Caused by Inhibiting Phosphatidylinositol 3-Kinase or Akt but Not for Death Caused by Nerve Growth Factor Withdrawal**
Crowder et al., 2000
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M006160200

[3] **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