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

ORIGINAL RESEARCH

Insulin-Signalweg und GLUT4-Translokation zur Membran in aus hiPSC gewonnenen Kardiomyozyten – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Kardiomyozyten, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnen wurden, ähnlich auf Insulin reagieren wie reife Herzzellen. Nach einer 30-minütigen Stimulation erhöhte Insulin die Phosphorylierung von AKT und AS160 und steigerte das Vorkommen von GLUT4 in der Membranfraktion, ohne die Gesamtmenge an GLUT4 signifikant zu verändern. Das Ergebnis deutet somit auf eine intrazelluläre Verlagerung des Transporters hin und nicht auf eine Neuproduktion.Im Rahmen der Darstellung „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie zur Erklärung bei, dass die Menge des auf der Membran exponierten GLUT4 – mehr als die gesamte zelluläre Menge – der relevante Faktor für die Glukoseaufnahme ist. Unabhängige Studien an Adipozyten, Muskel- und adulten Kardiomyozyten stützen die Rolle der AKT-AS160-GLUT4-Achse. Eine frühere Studie an anderen aus Stammzellen gewonnenen Kardiomyozyten konnte jedoch keine funktionelle Insulinantwort beobachten, was darauf hindeutet, dass das Phänomen auch vom Reifegrad und der verwendeten Zelllinie abhängt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24300228

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 Kardiomyozyten, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnen wurden, sogenannte hiPSC-CM, über eine Insulinantwort verfügen, die in der Lage ist, GLUT4 zu mobilisieren. GLUT4 ist ein Transporter: ein Protein, das es Glukose ermöglicht, die Zellmembran zu durchqueren. In insulinempfindlichen Zellen wird der Transporter größtenteils in internen Kompartimenten gespeichert und bei Eintreffen des hormonellen Signals an die Oberfläche transportiert.Die Hypothese war, dass Insulin die AKT-AS160-Sequenz aktiviert und einen Anstieg von GLUT4 in der Plasmamembran bewirkt. AKT ist ein Protein, das Signale innerhalb der Zelle überträgt. AS160, auch TBC1D4 genannt, ist ein Protein, das den Transport der GLUT4-haltigen Vesikel reguliert. Die Arbeit ist für Abschnitt 4.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie direkt dokumentiert, dass die Gesamtmenge an GLUT4 unverändert bleiben kann, während der an der Membran lokalisierte Anteil zunimmt.Die Studie zeigt eine molekulare Antwort und eine Lokalisierung von GLUT4 in einem im Labor kultivierten menschlichen Zellmodell. Sie misst nicht direkt die Glukoseaufnahme, beweist nicht, dass alle hiPSC-CM-Linien auf die gleiche Weise reagieren, und kann nicht feststellen, wie das Phänomen im intakten menschlichen Herzen abläuft.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Forscher verwendeten eine einzelne Linie induzierter pluripotenter menschlicher Stammzellen, UKBi015-B, die von gesunden Spendern gewonnen und zu Kardiomyozyten differenziert wurden. Die Zellen begannen etwa am achten Tag der Differenzierung spontan zu kontrahieren. Zwischen dem elften und vierzehnten Tag wurden sie in einem Medium gehalten, das Laktat als einzige Energiequelle enthielt – ein Verfahren, das angewandt wird, um die Präparation mit Kardiomyozyten anzureichern.Am vierzehnten Tag wurde ein Teil der Zellen für 30 Minuten einer Insulinkonzentration von 100 nM ausgesetzt; die unbehandelten Zellen dienten als Kontrolle. Die Autoren führten Western-Blots durch, eine Technik zur Messung spezifischer Proteine, sowohl an den gesamten Zelllysaten als auch an den durch Zentrifugation abgetrennten Membranfraktionen. Sie maßen phosphoryliertes AKT an Ser473, phosphoryliertes AS160 an Thr642, GLUT4 und GLUT1. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die häufig mit der Aktivierung oder Regulierung eines Proteins assoziiert ist.Die Lokalisierung von GLUT4 wurde zudem mittels Immunfluoreszenz bewertet, einer Technik, die mit Fluoreszenzsignalen markierte Proteine sichtbar macht. Die Daten der Western-Blots stammten aus drei unabhängigen Experimenten. Die Immunfluoreszenzanalyse umfasste 34 Alpha-Actinin-positive Zellen für jede Bedingung. Die Daten wurden als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts ausgedrückt und mittels ungepaartem t-Test oder Varianzanalyse ausgewertet. Informationen zu biologischen Replikaten aus verschiedenen Zelllinien oder Spendern werden über die Verwendung der alleinigen Linie UKBi015-B hinaus nicht berichtet.

4. ERGEBNISSE

Insulin hat zelluläre Signalwege aktiviert, die mit dem Beginn des GLUT4-Transports vereinbar sind. Nach der Behandlung stieg das Verhältnis von phosphorylierter AKT zu gesamter AKT von 100,00 in der Kontrolle auf 136,86 ± 9,80 in den behandelten Zellen. Auch das Verhältnis von phosphoryliertem AS160 zu gesamtem AS160 nahm zu, von 100,00 auf 137,93 ± 8,12. Die Autoren berichten von einer statistischen Signifikanz mit $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$. Diese Daten deuten auf einen relativen Anstieg der phosphorylierten Form der beiden Proteine hin, nicht auf eine Zunahme ihrer Gesamtmenge.Das für das Buch relevanteste Ergebnis betrifft GLUT4. In den gesamten Zelllysaten führte Insulin zu keinem nachweisbaren Anstieg von GLUT4: Der normalisierte Wert lag bei 100,00 in der Kontrolle und bei 97,33 ± 14,33 nach Insulingabe. Auch GLUT1, ein Transporter, der weitgehend unabhängig von Insulin ist, veränderte sich nicht signifikant. Dieser Befund legt nahe, dass Insulin innerhalb von 30 Minuten keine insgesamt höhere Produktion von GLUT4 induziert hat.Anders stellte sich die Situation bei der Analyse der Membranfraktion dar. Hier stieg GLUT4 von 100,00 in der Kontrolle auf 150,34 ± 5,49 nach

Insulingabe, mit $p < 0,05$. GLUT1 blieb im Wesentlichen stabil und veränderte sich von 57,26 ± 14,42 auf 61,04 ± 17,60. Die Immunfluoreszenz zeigte einen Anstieg des peripheren Signals, das GLUT4 zugeschrieben wird, von 1,00 ± 0,13 auf das 2,31 ± 0,28-fache der Kontrolle, mit $p < 0,001$.Die praktische Bedeutung besteht darin, dass GLUT4 offenbar aus internen Speichern an die Zelloberfläche umverteilt wurde. Der Vergleich zwischen dem Gesamtlysat und der Membranfraktion zeigt, warum allein aus der Gesamtmenge eines Proteins nicht automatisch auf dessen Position oder funktionelle Verfügbarkeit an der Membran geschlossen werden kann.

5. INTERPRETATION

Die Publikation beschreibt einen präzisen Teilbereich der Insulinantwort: Insulin erhöht die Phosphorylierung von AKT und AS160 und steigert im selben Zellmodell den Anteil von GLUT4, der in der Membran nachgewiesen wird. Vereinfacht ausgedrückt scheint das Insulinsignal keine neuen „Türen“ für Glukose erzeugt zu haben; stattdessen scheint es bereits in der Zelle vorhandene Türen nach außen verlagert zu haben.Die durch die Studie gestützte Sequenz lautet daher: Insulin phosphoryliertes AKT und AS160 erhöhte Präsenz von GLUT4 an der Membran. Diese Abfolge steht im Einklang mit der bekannten Rolle von AS160 bei der Kontrolle von Rab-Proteinen, die die Bewegung und Fusion von Vesikeln regulieren. Das experimentelle Design beweist jedoch allein nicht, dass AKT oder AS160 für den beobachteten Anstieg von GLUT4 unerlässlich sind, da keine selektiven Inhibitoren, AS160-Mutationen oder andere Experimente zur kausalen Blockade eingesetzt wurden.Die Studie misst zudem nicht direkt die Glukoseaufnahme. Es ist biologisch plausibel, dass mehr GLUT4 in der Membran den Glukoseeintritt begünstigt, doch erfordert diese funktionelle Konsequenz eine gezielte Messung. Der Hauptnutzen der Arbeit ist daher methodischer und mechanistischer Natur: Sie zeigt, dass die Analyse von Membranfraktionen zur Untersuchung der Translokation aussagekräftiger ist als die Messung von GLUT4 im Gesamtlysat.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Der erste Schritt der Darstellung im Buch, d. h. die Verbindung zwischen der Phosphorylierung von AS160 und der Translokation von GLUT4, wird durch ein unabhängiges Experiment an murinen 3T3-L1-Adipozyten gestützt. Sano und Kollegen identifizierten durch Insulin verstärkte Phosphorylierungsstellen von AS160 und zeigten, dass Mutationen, die diese Phosphorylierung verhinderten, die insulininduzierte Translokation von GLUT4 deutlich reduzierten. Wenn zudem die GAP-Funktion von AS160 inaktiviert wurde, verschwand die hemmende Wirkung der Mutante. Dies ist ein kausaler Beleg in einem Zellmodell: Er stützt die Rolle von AS160 als funktionelles Bindeglied zwischen AKT und dem GLUT4-Transport, stellt jedoch keinen direkten Nachweis in menschlichen Kardiomyozyten dar [1].Eine zweite Studie untersuchte denselben Mechanismus in Fettzellen und in Zellsystemen, die den Insulinrezeptor exprimieren, genauer. Die Phosphorylierung von TBC1D4/AS160 erwies sich als notwendig, damit GLUT4 die Membran erreichen konnte; die bloße Dissoziation von AS160 von den Membranen erschien hingegen nicht ausreichend. Die Arbeit bestärkt die Auffassung, dass nicht die Gesamtmenge an GLUT4 das entscheidende Signal ist, sondern die regulierte Kontrolle seines Transports und seiner Exposition an der Zelloberfläche [2].Die Bestätigung, die dem untersuchten Gewebe am nächsten kommt, stammt aus isolierten ventrikulären Kardiomyozyten erwachsener Ratten. In diesem Modell erhöhte Insulin den GLUT4-Anteil in der Plasmamembranfraktion um etwa das Achtfache, was mit einer Verringerung des Anteils in den intrazellulären Membranen um 60–65 % einherging. Das Design dokumentiert somit direkt eine subzelluläre Umverteilung von GLUT4 im Herzen: Der Anteil an der Oberfläche nimmt zu, während der in den internen Speichern abnimmt. Obwohl es sich um ein Tiermodell und nicht um ein menschliches Modell handelt, ist dieses Ergebnis besonders konsistent mit der Interpretation der analysierten Arbeit [3].Zusammengenommen bilden diese unabhängigen Publikationen eine konvergente Kette. Die Studien an Adipozyten verdeutlichen die kausale Rolle der AS160-Phosphorylierung beim GLUT4-Transport; die Studie an adulten

Kardiomyozyten zeigt, dass Insulin GLUT4 im Herzgewebe tatsächlich zur Membran verlagern kann. Die analysierte Arbeit ordnet diese Reaktion in ein Modell menschlicher, aus Stammzellen gewonnener Kardiomyozyten ein, wobei der Nachweis noch als vorläufig zu betrachten ist, da er auf einer einzigen Zelllinie und wenigen unabhängigen Experimenten basiert.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein direkt relevanter, aber widersprüchlicher Beleg betrifft andere Kardiomyozyten, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnen wurden. Bowman und Kollegen untersuchten Zellen von zwei kommerziellen Anbietern und beobachteten, dass Insulin zwar AKT aktivierte, die Glukoseaufnahme jedoch nicht signifikant steigerte. In diesen Zellen war GLUT4 weitaus weniger vorhanden als in adulten Kardiomyozyten, während GLUT1 in höherer Konzentration vorlag [4].Dieses Ergebnis widerspricht nicht dem allgemeinen AKT-AS160-GLUT4-Mechanismus. Es zeigt vielmehr, dass das Vorhandensein von vorgeschalteten Insulinsignalen, wie phosphoryliertem AKT, nicht zwangsläufig eine vollständige funktionelle Antwort garantiert, wenn GLUT4 nur in geringem Maße vorhanden ist oder die metabolische Reifung der Zellen unvollständig ist. Die Unterschiede können von der Zelllinie, dem Differenzierungsprotokoll, der Dauer der Reifung, den Kulturbedingungen und der zur Messung der Reaktion verwendeten Methode abhängen.Der Kontrast zwischen den beiden Studien zu hiPSC-CM mahnt daher zur Vorsicht. Die in der Beweisprüfung behandelte Publikation zeigt, dass eine spezifische Zellpräparation nach Insulingabe eine GLUT4-Translokation aufweisen kann; sie belegt jedoch nicht, dass dieses Verhalten bei allen aus Stammzellen gewonnenen Kardiomyozyten universell ist oder dass es dem metabolischen Phänotyp des adulten Kardiomyozyten vollumfänglich entspricht.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen dem in der Originalstudie beobachteten Ergebnis und unabhängigen Publikationen, die die Darstellung im Buchkapitel bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Experimentelle Zellstudie	Eine humane hiPSC-CM-Linie	Insulin erhöht die phosphorylierten AKT und AS160 und steigert GLUT4 in der Membranfraktion, nicht jedoch im Gesamtlysat.	direkte Bestätigung	vorläufig
[1]	Zellstudie mit genetischer Manipulation	Murine 3T3-L1-Adipozyten	Nicht-phosphorylierbare AS160-Mutationen reduzieren die insulininduzierte Translokation von GLUT4 deutlich.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Molekularbiologische Zellstudie	Adipozyten und Zellen mit Insulinrezeptor	Die Phosphorylierung von AS160/TBC1D4 ist für die Translokation von GLUT4 zur Membran erforderlich.	indirekte Bestätigung	moderat

[3]	Tierische Zellstudie	Isolierte ventrikuläre Kardiomyozyten von Ratten	Insulin und Kontraktion erhöhen GLUT4 in der Plasmamembran und reduzieren es in den intrazellulären Membranen.	direkte Bestätigung	moderat
[4]	Experimentelle Zellstudie	Humane hiPSC-CM aus zwei kommerziellen Quellen	AKT reagiert auf Insulin, aber GLUT4 ist nur in geringem Maße vorhanden und es wird kein signifikanter Anstieg der Glukoseaufnahme beobachtet.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass Insulin in einer spezifischen Linie von aus Stammzellen abgeleiteten menschlichen Kardiomyozyten das Vorhandensein von GLUT4 an der Membran erhöht, ohne dessen zelluläre Gesamtmenge zu steigern. Dieser Befund steht im Einklang mit der Rolle der AKT-AS160-GLUT4-Achse bei der Steuerung des intrazellulären Transports.Unabhängige Belege stützen den biologischen Mechanismus recht gut, insbesondere im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen der Phosphorylierung von AS160 und der Translokation von GLUT4. In Kardiomyozyten ist die Umverteilung zur Membran in adulten Tiermodellen dokumentiert. Es bleibt jedoch umfassender zu validieren, ob alle hiPSC-CM-Präparate beim Menschen eine vollständige Insulinantwort und eine tatsächliche Steigerung der Glukoseaufnahme zeigen.

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. 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] **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