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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Konstitutive Aktivität der Glykogensynthase-Kinase-3b: Positive Regulation der stationären Spiegel der Insulinrezeptor-Substrate 1 und 2 in chromaffinen Nebennierenzellen – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob die Aktivität der GSK-3b, eines Proteins, das zahlreiche zelluläre Signale reguliert, dazu beiträgt, die Menge an IRS-1 und IRS-2 aufrechtzuerhalten – zwei Proteine, die für die Übertragung des Insulinsignals in das Zellinnere unerlässlich sind. In kultivierten bovinen chromaffinen Zellen führten die pharmakologische Hemmung der GSK-3b oder deren durch Insulin induzierte Inaktivierung zu einer Verringerung der Proteinspiegel von IRS-1 und IRS-2. Experimente mit Inhibitoren des Proteinabbaus deuteten auf eine maßgebliche Rolle des Proteasoms hin, dem zellulären System, das nicht mehr benötigte oder beschädigte Proteine eliminiert.Die Arbeit leistet einen Beitrag zum Narrativ von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, da sie die quantitative Seite der Beziehung zwischen GSK-3b und IRS-Proteinen dokumentiert: Die Kinase kann deren funktionelle Effizienz unter bestimmten Bedingungen verringern, trägt jedoch im untersuchten spezifischen Zellmodell auch dazu bei, einen übermäßigen Abbau zu verhindern. Unabhängige Studien bestätigen, dass eine erhöhte GSK-3-Aktivität das Insulinsignal behindern kann und dass deren Reduzierung einige post-rezeptorale Schritte in Tiermodellen verbessert. Die duale Funktion hinsichtlich der IRS-Spiegel ist jedoch vor allem in experimentellen Systemen nachgewiesen und stellt keinen direkten Beweis beim Menschen dar.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24370695

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 basale Aktivität der GSK-3b, also ihre auch ohne unmittelbare Stimulation vorhandene Aktivität, die verfügbare Menge an IRS-1 und IRS-2 in den chromaffinen Zellen der Rindernebenniere reguliert. IRS-1 und IRS-2 sind Adapterproteine: Sie nehmen das Signal des Insulinrezeptors auf und leiten es an intrazelluläre Signalwege weiter, die den Stoffwechsel, das Zellwachstum und das Überleben der Zelle steuern.Die Hypothese der Autoren war, dass GSK-3b nicht nur als Bremse für bestimmte Schritte der Insulinsignalisierung fungiert, sondern auch zur Stabilität der IRS-Proteine beiträgt. Diese Unterscheidung ist für Abschnitt 4.13 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant: Das Buch beschreibt nämlich ein scheinbares Paradoxon, bei dem GSK-3b zwar die funktionelle Effizienz von IRS-1 verringern kann, unter bestimmten Bedingungen jedoch dazu beiträgt, die zelluläre Menge an IRS-1 und IRS-2 aufrechtzuerhalten.Die Studie kann molekulare Veränderungen in kultivierten Zellen nachweisen und die beteiligten Mechanismen nahelegen. Sie kann jedoch nicht belegen, dass dasselbe Gleichgewicht identisch in Muskeln, Leber, Fettgewebe oder bei Menschen mit Insulinresistenz auftritt. Zudem kann sie nicht nachweisen, dass eine pharmakologische Beeinflussung von GSK-3b eine wirksame oder sichere Behandlung beim Menschen darstellt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten kultivierte chromaffine Zellen aus dem Nebennierenmark von Rindern. Die Anzahl der biologischen Präparate sowie die Auswahlkriterien für das Material sind in den verfügbaren Unterlagen, die lediglich aus dem Abstract bestehen, nicht aufgeführt.Um die Aktivität von GSK-3 zu reduzieren, wurden Lithiumchlorid in Konzentrationen zwischen 1 und 20 Millimolar für 12 Stunden sowie SB216763, das von den Autoren als selektiver GSK-3-Inhibitor beschrieben wird, in Konzentrationen zwischen 0,1 und 30 Mikromolar für 12 Stunden eingesetzt. Zudem wurde eine 24-stündige Exposition gegenüber 100 Nanomolar Insulin untersucht. Die Phosphorylierung von Serin 9 an GSK-3b wurde als Indikator für dessen Inaktivierung verwendet: Eine stärkere Phosphorylierung an dieser Stelle ist im Allgemeinen mit einer geringeren Aktivität der Kinase assoziiert.Um zu klären, wie IRS-1 und IRS-2 abnahmen, verwendeten die Autoren Proteasom-Inhibitoren – also Inhibitoren des Systems, das Proteine, die für den Abbau markiert sind, selektiv abbaut – sowie Inhibitoren von Calpain und Lysosomen, die weitere zelluläre Abbauwege darstellen. Darüber hinaus maßen sie die Spiegel der Boten-RNA (mRNA) von IRS-1 und IRS-2, dem Molekül, das die für die Proteinproduktion notwendigen Informationen trägt. Die Labortechniken und detaillierten statistischen Analysen sind in den verfügbaren Unterlagen nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt führte die pharmakologische Reduzierung der GSK-3b-Aktivität zu einer Verringerung der Menge an IRS-1 und IRS-2 in den Zellen. Durch die Behandlung mit Lithiumchlorid für 12 Stunden stieg die inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3b an Serin 9 um etwa 44 % an. Im gleichen Zeitraum sank IRS-1 um etwa 38 % und IRS-2 um etwa 62 %, wobei dieser Effekt konzentrationsabhängig war.Das Ergebnis wurde auch mit SB216763 beobachtet. Nach 12 Stunden war IRS-1 um etwa 38 % und IRS-2 um etwa 48 % zurückgegangen; gleichzeitig stieg Beta-Catenin, ein Protein, das normalerweise ebenfalls unter der Kontrolle von GSK-3 abgebaut wird, um etwa 47 % an. Letzterer Befund steht im Einklang mit einer tatsächlichen Hemmung von GSK-3, schließt jedoch nicht vollständig aus, dass die Medikamente weitere zelluläre Effekte hatten.Insulin, das über 24 Stunden verabreicht wurde, erhöhte die inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3b um etwa 104 %. Parallel dazu sank IRS-1 um etwa 41 % und IRS-2 um etwa 72 %. Nach dem Auswaschen der Zellen, die zuvor 12 Stunden lang Insulin ausgesetzt waren, kehrten sowohl die Phosphorylierung von GSK-3b als auch die IRS-Proteinwerte innerhalb von 24 Stunden auf das Niveau der unbehandelten Zellen zurück. Dieser Verlauf deutet auf eine Reversibilität im untersuchten Modell hin und nicht auf einen dauerhaften Zellschaden.Proteasom-Inhibitoren verhinderten den Rückgang von IRS-1 fast vollständig und wirkten dem durch Lithium oder SB216763

induzierten Rückgang von IRS-2 zu etwa 100 % bzw. 69 % entgegen. Im Gegensatz dazu verhinderten Inhibitoren von Calpain und Lysosomen die Reduzierung der IRS-Proteine nicht. Für IRS-2, jedoch nicht für IRS-1, reduzierten Lithium und SB216763 zudem die entsprechende messenger-RNA. Das beobachtete Bild legt daher nahe, dass die Hemmung von GSK-3b IRS-1 vor allem durch die Förderung des proteasomalen Abbaus reduziert und IRS-2 sowohl durch den Proteinabbau als auch durch eine geringere Verfügbarkeit von messenger-RNA verringert.

5. INTERPRETATION

Die zentrale Bedeutung der Arbeit liegt darin, dass die Beziehung zwischen GSK-3b und IRS nicht unidirektional ist. Wenn GSK-3b spezifische Stellen von IRS-1 phosphoryliert, kann dies die Übertragung des Insulinsignals behindern. In den in dieser Studie untersuchten bovinen chromaffinen Zellen trägt das Vorhandensein einer basalen GSK-3b-Aktivität jedoch auch dazu bei, die Spiegel von IRS-1 und IRS-2 aufrechtzuerhalten und deren Abbau durch das Proteasom zu verhindern.Der durch die Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, direkt belegte Zusammenhang lautet daher: Inaktivierung von GSK-3b Verringerung der zellulären Spiegel von IRS-1 und IRS-2 überwiegende Beteiligung des proteasomalen Abbaus; bei IRS-2 kommt eine Verringerung der Boten-RNA-Expression hinzu. Dies ist die experimentelle Grundlage für den Abschnitt im Buch, der sich mit der Aufrechterhaltung des quantitativen Gleichgewichts der IRS-Proteine befasst.Dieser Befund widerspricht nicht zwangsläufig Studien, die GSK-3 eine negative Rolle bei der Insulinsensitivität zuschreiben. Ein Protein kann je nach Zielstruktur, Gewebe, Dauer des Reizes und Stoffwechselzustand der Zelle unterschiedliche Funktionen haben. Die Studie misst jedoch nicht direkt den Glukosetransport, die Insulinresistenz oder das klinische Ergebnis; daher beweist sie nicht, dass die durch GSK-3b-Inhibitoren induzierte Verringerung von IRS im Organismus zu einer Stoffwechselerkrankung führt.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE EVIDENZ

Eine erste Bestätigung für die funktionelle Seite dieser Darstellung ergibt sich aus einem In-vitro-Experiment an Zellen von Chinesischen Hamster-Ovarien, die den Insulinrezeptor und IRS-1 exprimierten. Die Phosphorylierung von IRS-1 durch GSK-3 verringerte die durch Insulin induzierte Phosphorylierung von IRS-1 und dem Insulinrezeptor. Einfach ausgedrückt: Wenn GSK-3 IRS-1 an bestimmten Stellen modifiziert, überträgt das Adaptermolekül das Signal schlechter und kann auch den vorgeschalteten Rezeptor behindern. Diese Untersuchung bestätigt den Teil der Kette, in dem GSK-3 die funktionelle Effizienz von IRS-1 einschränkt, bewertet jedoch nicht die quantitative Stabilität von IRS-1 und IRS-2, wie sie in der ursprünglichen Studie beobachtet wurde [1].Eine zweite Studie untersuchte isolierte Muskeln von adipösen Zucker-Ratten, einem Modell für prädiabetische Insulinresistenz. Die selektive Hemmung von GSK-3 steigerte den insulininduzierten Glukosetransport um 24 % im Musculus epitrochlearis und um 20 % im Musculus soleus. Im Musculus soleus erhöhte sie zudem die Phosphorylierung von IRS-1 um 45 %, die Assoziation von IRS-1 mit der p85-Untereinheit der PI3K um 72 % und die Phosphorylierung von AKT um 30 %. Der Insulinrezeptor hingegen blieb unverändert. Diese Ergebnisse stützen die Aussage des Buches, dass eine Hyperaktivität von GSK-3 vor allem die Ereignisse nach dem Rezeptor beeinträchtigen kann, jedoch handelt es sich um ein Tiermodell und die Medikamentenexposition war nur von kurzer Dauer [2].Eine Bestätigung auf genetischer Ebene stammt von Mäusen mit verringerter Verfügbarkeit von GSK-3b. Bei Mäusen mit nur einer funktionierenden Kopie des Insulinrezeptors verbesserte die genetische Reduktion von GSK-3b den Glukoseabbau im Körper und verringerte die Insulinresistenz. Bei Mäusen ohne IRS-2, die durch eine etwa viermal höhere GSK-3b-Aktivität in den Pankreasinseln gekennzeichnet sind, bewahrte die Reduktion von GSK-3b die Betazellen und verhinderte das Auftreten von Diabetes. Dieser Befund steht im Einklang mit der pathophysiologischen Relevanz der IRS–AKT–GSK-3b-Achse, beweist jedoch nicht direkt, dass GSK-3b die Proteinspiegel von IRS in menschlichen Zellen aufrechterhält [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege von ausreichender Relevanz identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse. Die

größte Vorsicht ist aufgrund der Kontextabhängigkeit geboten: In der Originalstudie reduzierte die Hemmung von GSK-3b IRS-1 und IRS-2 in bovinen chromaffinen Zellen, während in Studien an insulinresistentem Muskelgewebe die Verringerung der GSK-3-Aktivität die nachgeschaltete Signalübertragung von IRS-1 und den Glukosetransport verbesserte [2].Dieser Unterschied kommt keinem klaren experimentellen Widerspruch gleich. Die Modelle beziehen sich auf unterschiedliche Zellen und Gewebe, verwenden verschiedene Expositionszeiten und messen unterschiedliche Ergebnisse: die Menge der IRS-Proteine im ersten Fall, die Insulinansprechbarkeit im zweiten. Die verfügbare Literatur deutet daher darauf hin, dass GSK-3b nicht ausschließlich als negativer Regulator oder ausschließlich als Stabilitätsfaktor für IRS-Proteine beschrieben werden kann; beide Funktionen können unter verschiedenen biologischen Bedingungen auftreten.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Originalstudie, die die quantitative Aufrechterhaltung von IRS-1 und IRS-2 in einem spezifischen Zellmodell verdeutlicht, und unabhängigen Publikationen, die andere Segmente desselben biologischen Narrativs bestätigen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell zellulär	Kultivierte bovine Nebennierenmarkzellen	Die Hemmung von GSK-3b reduzierte IRS-1 und IRS-2; das Proteasom vermittelte einen Großteil der Proteinreduktion.	direkte Bestätigung	vorläufig
[1]	Zellulär und biochemisch	Rekombinante Proteine und Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters mit IRS-1 und Insulinrezeptor	Die Phosphorylierung von IRS-1 durch GSK-3 verringerte die Tyrosinkinase-Reaktion des Insulinrezeptors.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tierisch ex vivo	Soleus- und Epitrochlearis-Muskeln von prädiabetischen, adipösen Zucker-Ratten	Die Hemmung von GSK-3 steigerte die IRS-1–PI3K–AKT-Signalübertragung und den insulininduzierten	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Genetisches Tiermodell	Mausmodelle für Insulinresistenz mit reduzierter GSK-3b-Expression	Die genetische Reduktion von GSK-3b verbesserte die glykämische Kontrolle und verhinderte Diabetes im IRS-2-defizienten Modell.	biologisch konsistente Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie zeigt, dass die basale Aktivität von GSK-3b in kultivierten bovinen chromaffinen Zellen dazu beiträgt, die Menge an IRS-1 und IRS-2 aufrechtzuerhalten. Wenn die Kinase gehemmt wird, nehmen beide Proteine ab; der Abbau über das Proteasom erklärt einen Großteil dieses Effekts, und bei IRS-2 kommt es zusätzlich zu einer Abnahme auf Ebene der messenger-RNA.Die Darstellung im Buch wird mechanistisch gestützt: GSK-3b kann die Effizienz von IRS-1 in bestimmten Kontexten verringern, kann aber auch an der Kontrolle seiner Menge sowie der von IRS-2 beteiligt sein. Unabhängige Studien untermauern die Rolle von GSK-3 als Bremse der post-rezeptoriellen Insulinsignalisierung in Zell- und Tiermodellen. Eine Validierung in menschlichem Stoffwechselgewebe sowie klinische Studien sind weiterhin erforderlich, bevor diesem Mechanismus eine direkte therapeutische Bedeutung zugeschrieben werden kann.

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] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Acute selective glycogen synthase kinase-3 inhibition enhances insulin signaling in prediabetic insulin-resistant rat skeletal muscle**
Dokken et al., 2005
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00547.2004

[3] **Genetic Deficiency of Glycogen Synthase Kinase-3b Corrects Diabetes in Mouse Models of Insulin Resistance**
Tanabe et al., 2008
PLoS Biology
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060037