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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Papel esencial de la proteína quinasa B (PKB) en la inactivación de la glucógeno sintasa quinasa 3 inducida por la insulina. Caracterización de un mutante dominante negativo de PKB - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24497001

1. ABSTRACT

La publicación analizada evaluó si AKT, también llamada proteína quinasa B o PKB, es el vínculo necesario entre la señal de la insulina y la inactivación de GSK-3, una quinasa normalmente activa que puede frenar algunos procesos celulares. Los autores utilizaron un mutante dominante negativo de PKB, es decir, una versión modificada de la proteína capaz de obstaculizar la activación de la PKB normal. En el material disponible, que consiste únicamente en el resumen, no se mencionan el número de experimentos, el tipo preciso de células empleadas ni los datos cuantitativos completos.Cuando se bloqueaba la PKB, la insulina ya no inactivaba la GSK-3; además, la PKB y la GSK-3 se detectaron en el mismo complejo molecular. Por tanto, el estudio contribuye al pasaje de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi relativo al papel de AKT en la fosforilación inhibitoria de GSK-3b. Investigaciones independientes confirman el eje insulina–PI3K–AKT–GSK-3 en modelos bioquímicos, celulares y en tejidos sensibles a la insulina. Sin embargo, en contextos patológicos específicos, la GSK-3b también puede ser regulada por circuitos distintos a AKT. La confirmación es, por tanto, sólida a nivel mecanístico, pero no equivale a demostrar que AKT sea el único regulador posible de GSK-3b en todos los tejidos o enfermedades.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la proteína quinasa B, hoy comúnmente llamada AKT, era realmente necesaria para desactivar la GSK-3 tras un estímulo insulínico. La GSK-3, abreviatura de glucógeno sintasa quinasa 3, es una enzima que añade grupos fosfato a otras proteínas y que, en muchas células, está activa incluso en condiciones basales. La insulina activa una secuencia de señales intracelulares en la que la PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa, enzima que produce lípidos señal de membrana) contribuye a la activación de AKT.La publicación es pertinente para el apartado 4.12 porque aborda el segmento central de la cadena descrita en el libro: activación insulínica de PI3K y AKT, seguida de la inactivación de GSK-3b. En particular, respalda la afirmación de que AKT y GSK-3b pueden encontrarse en el mismo complejo molecular. No obstante, cabe precisar que la co-inmunoprecipitación, técnica que aísla conjuntamente proteínas presentes en el mismo extracto celular, documenta una asociación en complejo, pero no demuestra por sí sola un contacto directo, exclusivo y estable entre dos proteínas purificadas.Por lo tanto, el estudio puede demostrar, en el modelo celular examinado, que la actividad de PKB es necesaria para la inactivación insulínica de GSK-3 y que ambas proteínas están asociadas en un complejo detectable experimentalmente. No puede demostrar que este mecanismo sea idéntico en todos los tejidos humanos, ni que AKT sea la única quinasa capaz de modificar GSK-3b en cualquier contexto biológico.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen de la publicación. Los autores crearon una variante de PKB llamada PKB-CAAX, descrita como un mutante dominante negativo. En términos sencillos, se trata de una versión alterada de la proteína que interfiere con la activación normal de la PKB inducida por factores de crecimiento, a pesar de expresarse en niveles similares a los de la PKB no modificada.El mutante se expresó en células y se utilizó para evaluar el efecto del bloqueo de la PKB sobre la regulación de GSK-3 inducida por la insulina. Los autores también utilizaron la co-inmunoprecipitación para verificar si la PKB y la GSK-3 podían recuperarse en el mismo complejo proteico. Asimismo, se analizó una forma oncogénica de PKB, denominada gagPKB, para observar la distribución subcelular de la GSK-3.El diseño detallado de los experimentos, el tipo y número de líneas celulares, el número de réplicas, las concentraciones de insulina, la duración de las exposiciones, los controles completos, los criterios estadísticos y los valores de significación no se mencionan en el material disponible. Tampoco se incluyen datos numéricos completos sobre la magnitud de la inhibición de la GSK-3 o sobre la intensidad de la asociación entre las proteínas.

4. RESULTADOS

El resultado central es que PKB-CAAX inhibió de manera eficiente la activación de PKB provocada por factores de crecimiento y, simultáneamente, impidió la regulación de GSK-3 inducida por la insulina. En términos sencillos, cuando los autores bloquearon la capacidad de AKT/PKB para activarse, la insulina perdió la capacidad de desactivar GSK-3 en su modelo celular. Por lo tanto, los autores concluyeron que la activación de PKB era necesaria para la inactivación de GSK-3 inducida por la insulina.El estudio también mostró que PKB y GSK-3 co-inmunoprecipitaban. Esto significa que, en los extractos celulares, las dos proteínas se recuperaban en el mismo complejo. El dato es coherente con una proximidad funcional que podría hacer eficiente la fosforilación inhibitoria de GSK-3. Sin embargo, el resumen no aporta medidas cuantitativas de la asociación y la co-inmunoprecipitación no establece por sí sola si la interacción es directa o mediada por otras proteínas.Por último, la forma transformante gagPKB desplazó a GSK-3 de la fracción citosólica, es decir, la parte fluida interna de la célula, a la fracción de membrana. Esta observación indica que una PKB alterada y persistentemente activa puede modificar la localización celular de GSK-3. El significado fisiológico de este desplazamiento no puede definirse con certeza a partir de los datos disponibles, ni puede trasladarse automáticamente a las células normales expuestas a la insulina.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico principal es que AKT puede funcionar como un punto de conexión entre la señal recibida por la insulina y la reducción de la actividad de GSK-3. Cuando GSK-3b se fosforila en el residuo Ser9, es decir, en un aminoácido específico de la proteína, su actividad disminuye. En muchas células, esto ayuda a eliminar un freno impuesto por GSK-3 sobre procesos como la activación de la glucógeno sintasa, enzima implicada en la acumulación de glucosa en forma de glucógeno.Con respecto al párrafo del libro, el segmento específicamente documentado es: insulina activación de PKB/AKT inactivación de GSK-3, con asociación de PKB y GSK-3 en el mismo complejo molecular. El trabajo no demuestra directamente todas las consecuencias más amplias atribuidas en el párrafo al eje AKT–GSK-3b, como la supervivencia neuronal, el control de la masa muscular, la función plaquetaria o los efectos en enfermedades neurodegenerativas y tumorales.La conclusión de los autores de que PKB es necesaria y suficiente en su sistema experimental es coherente con el diseño basado en un mutante dominante negativo. La limitación principal es que el texto completo no está disponible en el material proporcionado. Por lo tanto, no es posible verificar directamente la robustez estadística, la reproducibilidad entre diferentes modelos o la precisión de los experimentos individuales. Además, la frase del libro según la cual el complejo hace que el proceso sea “extremadamente eficiente” representa una interpretación plausible, pero la eficiencia de la transferencia de fosfato no está cuantificada en el resumen disponible.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente fue proporcionada por Cross y sus colegas en un trabajo anterior, realizado con enfoques bioquímicos y celulares. Los autores descartaron que dos quinasas candidatas, p90RSK y p70S6K, explicaran la inhibición de GSK-3 inducida por la insulina en las condiciones examinadas. Identificaron entonces a PKB/AKT como la quinasa activada por la insulina capaz de inactivar GSK-3, mientras que los inhibidores de la PI3K bloqueaban tanto la activación de PKB como la inhibición de GSK-3. Esta investigación confirma el hilo narrativo del libro PI3K AKT reducción de la actividad de GSK-3. Es una confirmación directa del mecanismo en modelos experimentales, pero no es un estudio clínico y no demuestra la unicidad absoluta de AKT en todos los tipos celulares [1].Un segundo estudio independiente extendió la observación a dos tejidos particularmente relevantes para la respuesta insulínica: el músculo esquelético y el tejido adiposo. Tras la estimulación con insulina, la actividad de PKBa aumentó más de diez veces y la actividad de GSK-3 disminuyó un 50 ± 10%. La rapamicina no impidió, en los primeros cinco minutos, ni la activación de PKB ni la disminución de GSK-3. En términos prácticos, el dato muestra que la relación temporal de aumento de AKT y disminución de GSK-3 también es observable en tejidos metabólicamente importantes y no depende, en esas condiciones agudas, de la vía bloqueada por la rapamicina. La limitación es que la asociación temporal y farmacológica refuerza el modelo, pero no equivale por sí sola a una demostración de interacción física directa entre AKT y GSK-3 [2].En conjunto, estos estudios son independientes de la publicación analizada y convergen en el hecho de que la insulina puede activar AKT y reducir la actividad de GSK-3 a través de una vía dependiente de PI3K. Por lo tanto, respaldan el núcleo mecanístico del párrafo: AKT es un regulador importante de la inactivación de GSK-3 en la señalización insulínica.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto al hecho de que AKT pueda inactivar GSK-3 tras la estimulación insulínica; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios. Sin embargo, existen datos que limitan la generalización de la idea de que AKT sea siempre la única vía relevante.En un modelo de esclerosis tuberosa, una afección genética asociada a una regulación alterada de mTORC1, Pal y sus colegas observaron que la insulina podía favorecer la fosforilación y la inactivación de GSK-3b a través de ERK1/2, una familia de quinasas diferente, sin una reducción medible de la actividad de AKT o de mTORC1. La inhibición de ERK1/2 restableció la actividad de GSK-3b y redujo la síntesis proteica en el modelo experimental. Este resultado no niega el papel

de AKT demostrado por el estudio original; muestra, en cambio, que en células con alteraciones de TSC2 y en otros contextos experimentales examinados por los autores, la regulación de GSK-3b puede depender de circuitos alternativos. El límite es relevante: se trata principalmente de modelos celulares y animales de enfermedad, no de la respuesta insulínica normal en humanos [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio objeto de la Revisión de las pruebas de las publicaciones independientes que confirman o delimitan el paso de la narración del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y molecular	Modelo celular no especificado en el resumen disponible	El bloqueo de PKB impidió la inactivación de GSK-3 inducida por la insulina; PKB y GSK-3 co-inmunoprecipitaro	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y bioquímico	Modelos experimentales con células y músculo	La PI3K y PKB/AKT resultaron necesarias para la fosforilación y la inhibición insulínica de GSK-3 en las condiciones estudiadas.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal y tisular ex vivo	Músculo esquelético y adipocitos	La insulina aumentó PKBa más de diez veces y redujo la actividad de GSK-3 en un 50 ± 10%.	confirmación directa	moderada
[3]	Celular y animal	Células Tsc2−/−, células HEK y modelo de esclerosis tuberosa	En un contexto patológico, ERK1/2 contribuyó a la fosforilación inhibitoria de GSK-3b independientemente de AKT.	evidencia discordante	preliminar

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado respalda de forma específica el paso según el cual AKT/PKB es un mediador esencial de la inactivación de GSK-3 inducida por la insulina en el modelo experimental examinado. La asociación de PKB y GSK-3 en el mismo complejo molecular es coherente con una regulación funcional estrecha, pero no demuestra por sí sola un vínculo directo entre proteínas purificadas.Las evidencias independientes confirman que el eje PI3K–AKT–GSK-3 opera en modelos experimentales y en tejidos metabólicamente sensibles a la insulina. Por tanto, la narrativa del libro está bien respaldada a nivel mecanístico. Sigue siendo necesario evitar una generalización excesiva: otras vías de señalización pueden contribuir a la regulación de GSK-3b en contextos celulares o patológicos específicos.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

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