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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Ruolo essenziale della proteina chinasi B (PKB) nell'inattivazione della glicogeno sintasi chinasi 3 indotta dall'insulina. Caratterizzazione di un mutante dominante negativo di PKB - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata ha valutato se AKT, detta anche proteina chinasi B o PKB, sia il collegamento necessario tra il segnale dell'insulina e l'inattivazione di GSK-3, una chinasi normalmente attiva che può frenare alcuni processi cellulari. Gli autori hanno utilizzato un mutante dominante negativo di PKB, cioè una versione modificata della proteina capace di ostacolare l'attivazione della PKB normale. Nel materiale disponibile, costituito dal solo abstract, non sono riportati il numero degli esperimenti, il tipo preciso di cellule impiegate né i dati quantitativi completi.Quando PKB veniva bloccata, l'insulina non inattivava più GSK-3; inoltre PKB e GSK-3 venivano rilevate nello stesso complesso molecolare. Lo studio contribuisce quindi al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi relativo al ruolo di AKT nella fosforilazione inibitoria di GSK-3b. Ricerche indipendenti confermano l'asse insulina–PI3K–AKT–GSK-3 in modelli biochimici, cellulari e nei tessuti sensibili all'insulina. Tuttavia, in contesti patologici specifici, GSK-3b può essere regolata anche da circuiti diversi da AKT. La conferma è quindi solida sul piano meccanicistico, ma non equivale a dimostrare che AKT sia l'unico regolatore possibile di GSK-3b in ogni tessuto o malattia.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24496999

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se la proteina chinasi B, oggi comunemente chiamata AKT, fosse realmente necessaria per spegnere GSK-3 dopo uno stimolo insulinico. GSK-3, abbreviazione di glicogeno sintasi chinasi 3, è un enzima che aggiunge gruppi fosfato ad altre proteine e che, in molte cellule, è attivo anche in condizioni basali. L'insulina attiva una sequenza di segnali intracellulari nella quale PI3K (fosfatidilinositolo 3-chinasi, enzima che produce lipidi-segnale di membrana) contribuisce all'attivazione di AKT.La pubblicazione è pertinente al paragrafo 4.12 perché affronta il segmento centrale della catena descritta nel libro: attivazione insulinica di PI3K e AKT, seguita dall'inattivazione di GSK-3b. In particolare, sostiene l'affermazione secondo cui AKT e GSK-3b possono trovarsi nello stesso complesso molecolare. Va però precisato che la co-immunoprecipitazione, tecnica che isola insieme proteine presenti nello stesso estratto cellulare, documenta un'associazione in complesso ma non dimostra da sola un contatto diretto, esclusivo e stabile tra due proteine purificate.Lo studio può quindi dimostrare, nel modello cellulare esaminato, che l'attività di PKB è necessaria per l'inattivazione insulinica di GSK-3 e che le due proteine sono associate in un complesso rilevabile sperimentalmente. Non può dimostrare che questo meccanismo sia identico in tutti i tessuti umani, né che AKT sia l'unica chinasi capace di modificare GSK-3b in ogni contesto biologico.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract della pubblicazione. Gli autori hanno costruito una variante di PKB chiamata PKB-CAAX, descritta come mutante dominante negativo. In termini semplici, si tratta di una versione alterata della proteina che interferisce con la normale attivazione di PKB indotta da fattori di crescita, pur essendo espressa a livelli simili alla PKB non modificata.Il mutante è stato espresso in cellule e impiegato per valutare l'effetto del blocco di PKB sulla regolazione di GSK-3 indotta dall'insulina. Gli autori hanno inoltre usato la co-immunoprecipitazione per verificare se PKB e GSK-3 fossero recuperabili nello stesso complesso proteico. È stata analizzata anche una forma oncogenica di PKB, denominata gagPKB, per osservare la distribuzione subcellulare di GSK-3.Il disegno dettagliato degli esperimenti, il tipo e il numero delle linee cellulari, il numero di repliche, le concentrazioni di insulina, la durata delle esposizioni, i controlli completi, i criteri statistici e i valori di significatività non sono riportati nel materiale disponibile. Non sono riportati neppure dati numerici completi sull'entità dell'inibizione di GSK-3 o sull'intensità dell'associazione fra le proteine.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che PKB-CAAX ha inibito in modo efficiente l'attivazione di PKB provocata da fattori di crescita e, contemporaneamente, ha impedito la regolazione di GSK-3 indotta dall'insulina. In linguaggio semplice, quando gli autori hanno bloccato la capacità di AKT/PKB di attivarsi, l'insulina ha perso la capacità di spegnere GSK-3 nel loro modello cellulare. Gli autori hanno quindi concluso che l'attivazione di PKB era necessaria per l'inattivazione di GSK-3 indotta dall'insulina.Lo studio ha mostrato anche che PKB e GSK-3 co-immunoprecipitavano. Questo significa che, negli estratti cellulari, le due proteine venivano recuperate nello stesso complesso. Il dato è coerente con una vicinanza funzionale che potrebbe rendere efficiente la fosforilazione inibitoria di GSK-3. Tuttavia, l'abstract non riporta misure quantitative dell'associazione e la co-immunoprecipitazione non stabilisce da sola se l'interazione sia diretta oppure mediata da altre proteine.Infine, la forma trasformante gagPKB ha spostato GSK-3 dalla frazione citosolica, cioè la parte fluida interna della cellula, alla frazione di membrana. Questa osservazione indica che una PKB alterata e persistentemente attiva può modificare la localizzazione cellulare di GSK-3. Il significato fisiologico di questo spostamento non può essere definito con certezza dai dati disponibili, né può essere trasferito automaticamente alle normali cellule esposte all'insulina.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico principale è che AKT può funzionare come passaggio di collegamento fra il segnale ricevuto dall'insulina e la riduzione dell'attività di GSK-3. Quando GSK-3b viene fosforilata sul residuo Ser9, cioè su uno specifico

amminoacido della proteina, la sua attività diminuisce. In molte cellule questo aiuta a rimuovere un freno posto da GSK-3 su processi come l'attivazione della glicogeno sintasi, enzima coinvolto nell'accumulo di glucosio sotto forma di glicogeno.Rispetto al paragrafo del libro, il segmento specificamente documentato è: insulina attivazione di PKB/AKT inattivazione di GSK-3, con associazione di PKB e GSK-3 nello stesso complesso molecolare. Il lavoro non dimostra direttamente tutte le conseguenze più ampie attribuite nel paragrafo all'asse AKT–GSK-3b, come la sopravvivenza neuronale, il controllo della massa muscolare, la funzione piastrinica o gli effetti nelle malattie neurodegenerative e tumorali.La conclusione degli autori che PKB sia necessaria e sufficiente nel loro sistema sperimentale è coerente con il disegno basato su un mutante dominante negativo. Il limite principale è che il testo completo non è disponibile nel materiale fornito. Non è quindi possibile verificare direttamente la robustezza statistica, la riproducibilità fra diversi modelli o la precisione dei singoli esperimenti. Inoltre, la frase del libro secondo cui il complesso rende il processo "estremamente efficiente" rappresenta un'interpretazione plausibile, ma l'efficienza del trasferimento di fosfato non è quantificata nell'abstract disponibile.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente è stata fornita da Cross e colleghi in un lavoro precedente, condotto con approcci biochimici e cellulari. Gli autori hanno escluso che due candidate chinasi, p90RSK e p70S6K, spiegassero l'inibizione di GSK-3 indotta dall'insulina nelle condizioni esaminate. Hanno quindi identificato PKB/AKT come chinasi attivata dall'insulina capace di inattivare GSK-3, mentre gli inibitori della PI3K bloccavano sia l'attivazione di PKB sia l'inibizione di GSK-3. Questa ricerca conferma il tratto della narrazione del libro PI3K AKT riduzione dell'attività di GSK-3. È una conferma diretta del meccanismo in modelli sperimentali, ma non è uno studio clinico e non dimostra l'unicità assoluta di AKT in tutti i tipi cellulari [1].Un secondo studio indipendente ha esteso l'osservazione a due tessuti particolarmente rilevanti per la risposta insulinica: muscolo scheletrico e tessuto adiposo. Dopo stimolazione con insulina, l'attività di PKBa è aumentata di oltre dieci volte e l'attività di GSK-3 è diminuita del 50 ± 10%. La rapamicina non ha impedito, nei primi cinque minuti, né l'attivazione di PKB né la diminuzione di GSK-3. In termini pratici, il dato mostra che la relazione temporale AKT in aumento e GSK-3 in diminuzione è osservabile anche in tessuti metabolicamente importanti e non dipende, in quelle condizioni acute, dalla via bloccata dalla rapamicina. Il limite è che l'associazione temporale e farmacologica rafforza il modello, ma non equivale da sola a una dimostrazione di interazione fisica diretta tra AKT e GSK-3 [2].Nel loro insieme, questi studi sono indipendenti dalla pubblicazione analizzata e convergono sul fatto che l'insulina può attivare AKT e ridurre l'attività di GSK-3 attraverso una via PI3K-dipendente. Essi sostengono quindi il nucleo meccanicistico del paragrafo: AKT è un regolatore importante dell'inattivazione di GSK-3 nella segnalazione insulinica.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto al fatto che AKT possa inattivare GSK-3 dopo stimolazione insulinica; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. Esistono tuttavia dati che limitano la generalizzazione dell'idea secondo cui AKT sia sempre l'unica via rilevante.In un modello di sclerosi tuberosa, una condizione genetica associata a un'alterata regolazione di mTORC1, Pal e colleghi hanno osservato che l'insulina poteva favorire la fosforilazione e l'inattivazione di GSK-3b attraverso ERK1/2, una diversa famiglia di chinasi, senza una riduzione misurabile dell'attività di AKT o di mTORC1. L'inibizione di ERK1/2 ha ripristinato l'attività di GSK-3b e ridotto la sintesi proteica nel modello sperimentale. Questo risultato non nega il ruolo di AKT dimostrato dallo studio originale; mostra invece che, in cellule con alterazioni di TSC2 e in altri contesti sperimentali esaminati dagli autori, la regolazione di GSK-3b può dipendere da circuiti alternativi. Il limite è rilevante: si tratta soprattutto di modelli cellulari e animali di malattia, non della normale risposta insulinica nell'uomo [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti che confermano o delimitano il passaggio della narrazione del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e molecolare	Modello cellulare non specificato nell'abstract disponibile	Il blocco di PKB ha impedito l'inattivazione di GSK-3 indotta dall'insulina; PKB e GSK-3 co-immunoprecipitav	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e biochimico	Modelli sperimentali con cellule e muscolo	La PI3K e PKB/AKT sono risultate necessarie per la fosforilazione e l'inibizione insulinica di GSK-3 nelle condizioni studiate.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale e tissutale ex vivo	Muscolo scheletrico e adipociti	L'insulina ha aumentato PKBa oltre dieci volte e ridotto l'attività di GSK-3 del 50 ± 10%.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Cellule Tsc2−/−, cellule HEK e modello di sclerosi tuberosa	In un contesto patologico, ERK1/2 ha contribuito alla fosforilazione inibitoria di GSK-3b indipendentemente da AKT.	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo mirato il passaggio secondo cui AKT/PKB è un mediatore essenziale dell'inattivazione di GSK-3 indotta dall'insulina nel modello sperimentale esaminato. L'associazione di PKB e GSK-3 nello stesso complesso molecolare è coerente con una regolazione funzionale ravvicinata, ma non prova da sola un legame diretto tra proteine purificate.Le evidenze indipendenti confermano che l'asse PI3K–AKT–GSK-3 opera in modelli sperimentali e in tessuti metabolicamente sensibili all'insulina. La narrazione del libro è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico. Resta necessario evitare una generalizzazione eccessiva: altre vie di segnalazione possono contribuire alla regolazione di GSK-3b in specifici contesti cellulari o patologici.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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