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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Aktivierung von TSC/Rheb/mTOR/S6K, Insulinresistenz und IRS1/2-Depletion

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob eine konstante Aktivierung des TSC/Rheb/mTOR/S6K-Signalwegs ausreicht, um die zelluläre Reaktion auf Insulin zu verringern. In den im Abstract beschriebenen Zellmodellen führte der Verlust von TSC1 oder TSC2 oder die künstliche Erhöhung von Rheb zu einer Verringerung der IRS1- und IRS2-Proteine, die für die Signalübertragung vom Insulinrezeptor auf die PI3K erforderlich sind. Infolgedessen konnten Insulin und IGF-I AKT, ein wichtiges Protein für Stoffwechselreaktionen und das Zellüberleben, nicht mehr angemessen aktivieren.Die Forschung trägt zur Darstellung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, da sie ein präzises Segment der Kette dokumentiert: Die Überaktivierung von mTOR/S6K kann die Zelle an IRS verarmen lassen und die Verbindung zwischen Insulinrezeptor, PI3K und AKT unterbrechen. Unabhängige Belege bestätigen diesen negativen Rückkopplungsmechanismus in Zellen, Tieren und in einigen Schritten auch im menschlichen Muskel. Es bleibt jedoch notwendig, diesen experimentellen Mechanismus von den klinischen Folgen bei Fettleibigkeit, Diabetes und neurodegenerativen Erkrankungen zu unterscheiden.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446341

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 anhaltende Aktivierung der Kaskade aus TSC, Rheb, mTOR und S6K allein ausreicht, um Zellen resistent gegen Insulin zu machen. TSC1 und TSC2 bilden einen Komplex, der normalerweise Rheb begrenzt, ein Protein, das die Aktivierung von mTOR fördert. mTOR wiederum aktiviert S6K, eine Kinase (ein Enzym, das andere Proteine durch das Hinzufügen von Phosphatgruppen modifiziert), die am Zellwachstum und der Proteinsynthese beteiligt ist.Die Hypothese der Autoren lautete, dass die Überaktivierung dieses Signalwegs nicht nur Wachstumssignale erzeugt, sondern auch eine interne Bremse für die Übertragung des Insulinsignals aktiviert. Der entscheidende Punkt sind IRS1 und IRS2, Adapterproteine, die das Signal vom Insulinrezeptor empfangen und an die PI3K
(Phosphoinositid-3-Kinase) weiterleiten, von der auch die Aktivierung von AKT abhängt.Dies ist der Grund für die Relevanz in Bezug auf die Abschnitte 4.8, 14.10 und 15.9 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi: Die Publikation dokumentiert, dass der Verlust der durch TSC1/TSC2 ausgeübten Kontrolle IRS1/2 reduzieren und den Teil der Kaskade zwischen dem Insulinrezeptor und AKT ineffizient machen kann. Die Studie kann daher einen selektiven zellulären Mechanismus aufzeigen. Sie kann jedoch nicht allein feststellen, inwieweit dieser Mechanismus die Insulinresistenz im gesamten menschlichen Organismus erklärt, noch eine direkte Rolle bei der Alzheimer-Krankheit belegen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Es ist lediglich das Abstract der Publikation verfügbar. Die Autoren verglichen Zellen mit einem genetischen Verlust von TSC1 oder TSC2 mit Modellen, in denen Rheb künstlich exprimiert wurde. Zudem bewerteten sie die Fähigkeit von IRS-abhängigen Signalen, also Insulin und IGF-I (insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1), AKT zu aktivieren; als Vergleich dienten ihnen PDGF, ein Wachstumsfaktor, der AKT über IRS-unabhängige Signalwege aktivieren kann.Das Abstract gibt an, dass die Spiegel von IRS1 und IRS2, die Aktivierung von AKT sowie die durch IGF-I oder PDGF induzierte antiapoptotische Reaktion gemessen wurden. Apoptose ist eine regulierte Form des Zelltods. Die Anzahl der Experimente, die verwendeten Zelllinien, die Auswahlkriterien, die Expositionszeiten, die Konzentrationen der Behandlungen, die Details der Labortechniken, die statistischen Analysen und die numerischen Werte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass der Verlust von TSC1 oder TSC2 oder die erhöhte Expression von Rheb ausreichte, um eine zelluläre Insulinresistenz zu erzeugen. Einfach ausgedrückt: Die Zellen besaßen zwar weiterhin den Insulinrezeptor, leiteten dessen Signal jedoch deutlich weniger effizient in das Zellinnere weiter.Laut dem Abstract führte die konstitutive, also kontinuierliche und nicht mehr regulierte Aktivierung der Rheb/mTOR/S6K-Achse zu einer Reduktion von IRS1 und IRS2. Da diese Proteine limitierend wirkten, nahm die Signalübertragung vom Insulinrezeptor zur PI3K ab. Stromabwärts der PI3K war AKT in Zellen ohne TSC1 oder TSC2 gegenüber einer durch Insulin oder IGF-I induzierten Aktivierung völlig refraktär. Im Gegensatz dazu konnte AKT weiterhin durch PDGF aktiviert werden, da dieses für die Signalübertragung kein IRS benötigt.Dieser Vergleich ist besonders aufschlussreich: Er zeigt, dass AKT nicht zwangsläufig fehlte oder funktionsunfähig war, sondern dass der Defekt weiter oben lokalisiert war, nämlich in der von IRS abhängigen Verbindung zwischen Insulinrezeptor und PI3K. Darüber hinaus war in Zellen ohne TSC2 das durch IGF-I induzierte antiapoptotische Programm schwer beeinträchtigt, während dies bei dem durch PDGF induzierten Programm nicht der Fall war. Das Abstract enthält keine absoluten Werte, Prozentsätze, Konfidenzintervalle oder P-Werte; diese Daten sind daher im verfügbaren Material nicht enthalten.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass ein Signalweg, der normalerweise dazu dient, die Nährstoffverfügbarkeit und das Wachstum zu koordinieren, bei dauerhafter Aktivierung genau das Insulinsignal schwächen kann, das zu seiner eigenen Regulierung beiträgt. Vereinfacht ausgedrückt

fungiert mTOR/S6K auch als Bremse: Wenn diese Bremse nur vorübergehend betätigt wird, trägt sie zum Gleichgewicht bei; bleibt sie jedoch zu lange aktiviert, schränkt sie die Reaktion auf Insulin ein.Der in der analysierten Studie dokumentierte Abschnitt umfasst inaktives TSC1/TSC2 oder erhöhtes Rheb Hyperaktivierung von Rheb/mTOR/S6K Reduktion von IRS1/2 verminderte IRS-abhängiges Signal an PI3K und AKT. Dies entspricht direkt den Ausführungen in den entsprechenden Buchkapiteln über den Verlust von IRS-Proteinen und die selektive Beeinträchtigung der AKT-Aktivierung durch Insulin.Das verfügbare Material erlaubt es jedoch nicht, einige zusätzliche im Buch erwähnte Elemente im Detail zu überprüfen, wie etwa die Wiederherstellung der IRS1/2-Spiegel durch Rapamycin, die Reduktion der IRS-mRNA oder die experimentelle Überexpression von IRS1. Diese Aspekte sollten auf der alleinigen Grundlage des verfügbaren Abstracts nicht mit Sicherheit der analysierten Studie zugeschrieben werden. Zudem bezieht sich der Nachweis auf Zellmodelle: Dies ist nicht gleichbedeutend mit dem Beweis, dass jede Form der menschlichen Insulinresistenz hauptsächlich durch diesen einen Schaltkreis beeinflusst wird.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine Bestätigung, die dem beschriebenen Mechanismus sehr nahekommt, stammt aus einer unabhängigen Zellstudie zum TSC1/TSC2-Komplex. Die Autoren zeigten, dass TSC1/TSC2 das Insulinsignal in Richtung PI3K begünstigt, indem es ein negatives Feedback von mTOR/S6K auf IRS1 unterdrückt. Mit anderen Worten: Wenn die Kontrolle durch TSC1/TSC2 nachlässt, kann das Wachstumssignal die Verfügbarkeit oder Funktionalität des IRS-Adapters verringern und die Kommunikation zwischen Insulinrezeptor und PI3K schwächen. Das Modell ist experimentell und zellbasiert, bestätigt jedoch direkt den zentralen molekularen Schritt der Darstellung [1].Eine zweite Studie identifizierte eine spezifische Stelle von IRS1, das Serin 1101, das direkt durch S6K1 phosphoryliert werden kann. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die die Aktivität eines Proteins verändern kann. In Zellen und bei Mäusen, die mit einer fettreichen Diät ernährt wurden, war die erhöhte S6K1-Aktivität mit einer stärkeren Phosphorylierung von IRS1 und einer geringeren Funktionalität des Insulinsignals verbunden. Der für die Darstellung im Buch relevanteste Teil ist, dass bei Menschen, denen Aminosäuren infundiert wurden, die Aktivierung von S6K1 mit einer Phosphorylierung von IRS1, einer verringerten IRS1-Funktion und einer Insulinresistenz im Skelettmuskel einherging. Diese Daten stützen beim Menschen den Zusammenhang zwischen Nährstoffüberfluss, S6K1 und der Schwächung des Insulinsignals, auch wenn sie die in der ursprünglichen Studie beobachtete quantitative Depletion von IRS1/2 nicht belegen [2].Ein Tiermodell für chronische Hyperinsulinämie zeigte, dass eine längere Exposition gegenüber hohen Insulinspiegeln mit einer erhöhten Aktivität von mTOR und p70 S6K, einer Serin-Phosphorylierung von IRS1/2 und einer reduzierten Insulinsignalisierung in Leber und Muskel verbunden sein kann. In diesem Modell verhinderte Rapamycin die durch Hyperinsulinämie induzierte Insulinresistenz in beiden Geweben. Das Ergebnis stärkt die kausale Plausibilität des mTOR/S6K–IRS-Schaltkreises, bleibt jedoch ein an Tieren gewonnener Befund mit einem Medikament, das umfassendere Wirkungen haben kann als nur die Hemmung von S6K1 [3].Insgesamt konvergieren die unabhängigen Belege auf einer biologisch konsistenten Sequenz: Nährstoffe oder anhaltende anabole Signale können mTOR/S6K1 aktiv halten; S6K1 kann IRS1 auf inhibitorische Weise modifizieren; die geringere Effizienz von IRS begrenzt die Signalübertragung in Richtung PI3K und AKT. Der Nachweis des quantitativen Verlusts von IRS1/2 ist in Zellmodellen robuster als in Studien am Menschen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Der heikelste Teil der Darstellung betrifft die Interpretation von Rapamycin als Mittel zur dauerhaften Wiederherstellung der Insulinsensitivität. Bei Mäusen, die chronisch mit Rapamycin, einem mTOR-Inhibitor, behandelt wurden, wurde hingegen eine verringerte Glukosetoleranz und Insulinwirkung beobachtet. Die Autoren führten diesen Effekt vor allem auf die Beeinträchtigung von mTORC2 zurück, einem zweiten mTOR-Komplex, der unter anderem für eine normale Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion durch Insulin erforderlich ist

[4].Dieser Befund widerspricht nicht dem in der Originalstudie beschriebenen negativen Feedback von mTORC1/S6K1 auf IRS. Er zeigt jedoch, dass die Gesamtwirkung der pharmakologischen mTOR-Hemmung von der Dauer der Behandlung, dem Gewebe, der Dosis und der Beteiligung von mTORC2 abhängt. Folglich kann die in einigen experimentellen Modellen beobachtete Erholung des IRS/PI3K/AKT-Signals nicht automatisch in eine allgemeine klinische Prognose übertragen werden. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die durch den Verlust von TSC1/TSC2 induzierte Reduktion von IRS1/2 ausreichend relevant 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 Übersicht ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bewertung der Darstellung im Buch herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär	Zellen mit Verlust von TSC1 oder TSC2 oder erhöhter Rheb-Expression	Die Rheb/mTOR/S6K-Hyperaktivierung reduzierte IRS1/2 und machte AKT resistent gegenüber Insulin und IGF-I, jedoch nicht gegenüber PDGF	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und molekular	Experimentelle Modelle mit Regulation von TSC1/TSC2, IRS und PI3K	TSC1/TSC2 begrenzt das mTOR/S6K-Feedback auf IRS und fördert das Insulinsignal an PI3K.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär, tierisch und menschlich experimentell	Zellen; adipöse Mäuse oder Mäuse mit fettreicher Ernährung; menschliche Skelettmuskulatur nach Aminosäureinfusion	Die Aktivierung von S6K1 erhöhte die inhibitorische Phosphorylierung von IRS1 und reduzierte die IRS1-Funktion; beim Menschen war dies mit einer muskulären Insulinresistenz assoziiert.	direkte Bestätigung	moderat

[3]	Tierisch	Ratten mit chronischer Hyperinsulinämie; Leber und Muskel	Die Hyperinsulinämie erhöhte die mTOR/S6K-Aktivität und die Phosphorylierung von IRS1/2; Rapamycin verhinderte die Insulinresistenz in diesem Modell.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Tierisch	Chronisch mit Rapamycin behandelte Mäuse	Chronische Rapamycin-Gabe beeinträchtigte die Glukosetoleranz und Insulinwirkung durch Funktionsverlust von mTORC2.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt direkt einen spezifischen Teil der wissenschaftlichen Annahme: Eine unregulierte Aktivierung der TSC/Rheb/mTOR/S6K-Achse kann IRS1 und IRS2 reduzieren und die Reaktion von AKT auf Insulin und IGF-I beeinträchtigen. Unabhängige Belege machen diesen Signalweg auf mechanistischer Ebene recht plausibel und zeigen, dass der Zusammenhang zwischen S6K1, IRS1 und Insulinresistenz unter experimentellen Bedingungen auch im menschlichen Muskel nachweisbar ist.Die Aussagekraft dieser Schlussfolgerung nimmt ab, wenn man das Modell auf alle Formen von Typ-2-Diabetes, den gesamten Organismus oder die Alzheimer-Krankheit ausweitet. Insbesondere ist die Reaktion auf Medikamente, die mTOR hemmen, nicht einheitlich und hängt von der Expositionsdauer sowie der Beteiligung von mTORC2 ab. Der Mechanismus ist daher als Bestandteil der Pathophysiologie der Insulinresistenz gut belegt, erfordert jedoch für jeden pathologischen Kontext eine spezifische klinische Validierung.

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] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

ISSN 2845-7471

[2] **Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient- and obesity-induced insulin resistance**
Tremblay et al., 2007
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0706517104

[3] **Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway**
Ueno et al., 2005
Diabetologia
DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-004-1662-6

[4] **Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity**
Lamming et al., 2012
Science
DOI: https://doi.org/10.1126/science.1215135