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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Aufspaltung des Insulin-Signalwegs in der Rattenleber: mTORC1 ist für die Stimulierung der Lipogenese erforderlich, nicht jedoch für die Hemmung der Glukoneogenese – Eine Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie Insulin zwei wichtige Funktionen in der Leber voneinander trennt: die Reduzierung der Glukoseproduktion und die Aktivierung der Fettsynthese. In Hepatozyten von Ratten erhöhte Insulin deutlich die Boten-RNA von SREBP-1c, einem Transkriptionsfaktor, der Gene aktiviert, die an der Produktion von Fettsäuren beteiligt sind, und reduzierte die von PEPCK, einem Gen der Glukoneogenese. Die Hemmung von mTORC1 blockierte den Anstieg von SREBP-1c, ohne die Reduzierung von PEPCK zu verhindern.Dieses Ergebnis trägt zum Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, der sich der Insulin-Aktivierung von SREBP-1c und der selektiven Rolle von mTORC1 bei der Lipogenese widmet. Unabhängige Studien an Hepatozyten, Mäusen und anderen Zellmodellen bestätigen, dass mTORC1 für einen relevanten Teil der Aktivierung von SREBP-1c und der Lipogenese notwendig ist. Genetische Nachweise deuten jedoch darauf hin, dass eine anhaltende Aktivierung von mTORC1 allein nicht ausreicht, um das lipogenetische Programm zu reproduzieren. Die Bestätigung bezieht sich daher vor allem auf die mechanistische und präklinische Ebene, nicht auf klinische Ergebnisse beim Menschen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 21, 2026
Updated: November 21, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24423349

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 Insulin denselben molekularen Signalweg nutzt, um sowohl die Glukoseproduktion als auch die Fettproduktion in der Leber zu steuern. Die Autoren untersuchten die Hypothese einer Aufspaltung der Insulinsignalisierung: ein gemeinsamer Anfangsabschnitt, gefolgt von unterschiedlichen Zweigen für die Glukoneogenese und die Lipogenese.Der zentrale Punkt für Abschnitt 5.3 ist folgender: Insulin aktiviert SREBP-1c, ein Protein, das in den Zellkern wandert und die Aktivität der für die Synthese von Fettsäuren und Triglyzeriden notwendigen Gene erhöht. Die Studie untersuchte, ob diese Reaktion von PI3K und AKT, zwei Proteinen, die das Insulinsignal übertragen, sowie von mTORC1, einem Proteinkomplex, der das Wachstum und die Verfügbarkeit von Nährstoffen koordiniert, abhängt.Die Veröffentlichung ist für „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie das Segment Insulin PI3K/AKT mTORC1 Anstieg von SREBP-1c direkt belegt. Sie kann jedoch nicht allein nachweisen, dass chronische Hyperinsulinämie beim Menschen Entzündungen, Fettleber oder andere Stoffwechselerkrankungen verursacht: Die Studie verwendet Zellen und Nagetiere und bewertet vor allem kurzfristige molekulare Signale.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract. Die Autoren setzten Ratten-Hepatozyten, also im Labor kultivierte Leberzellen, Insulin aus und maßen die Boten-RNA (mRNA) von SREBP-1c und PEPCK. Die Boten-RNA ist das Molekül, das die Anweisungen für die Produktion eines Proteins überträgt: Eine Veränderung ihrer Konzentration signalisiert daher eine Änderung der Genaktivierung.Um die verschiedenen Schritte der Signalübertragung voneinander zu trennen, wurden pharmakologische Inhibitoren von PI3K, AKT und mTORC1 eingesetzt. Rapamycin wurde in Konzentrationen von unter einem nanomolaren Bereich als Inhibitor von mTORC1 verwendet. Zudem wurde ein Inhibitor der S6-Kinase eingesetzt, einem Protein, das sich stromabwärts von mTORC1 befindet.Anschließend überprüften die Autoren das Phänomen in der Leber von Ratten und Mäusen, die einem Protokoll aus Fasten gefolgt von einer Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr unterzogen wurden – ein Zustand, der zu einem Anstieg des Insulinspiegels führt. Die Anzahl der Tiere, die detaillierten Merkmale der Zellkulturen, die genauen Expositionszeiten, die Ein- und Ausschlusskriterien, die sekundären Endpunkte sowie die statistischen Analysen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

In Ratten-Hepatozyten erhöhte Insulin die Boten-RNA (mRNA) von SREBP-1c um das 25-Fache. Praktisch ausgedrückt hat das Insulinsignal das genetische Programm, das die Lipidsynthese fördert, stark aktiviert. In denselben Zellen reduzierte Insulin die mRNA von PEPCK um 95 %; dies ist ein wichtiges Enzym für die Glukoneogenese, also die hepatische Glukoseproduktion.PI3K- und AKT-Inhibitoren blockierten sowohl den Anstieg von SREBP-1c als auch die Reduktion von PEPCK. Dies deutet darauf hin, dass PI3K und AKT für beide untersuchten Reaktionen erforderlich sind. Rapamycin hingegen blockierte selektiv die Induktion von SREBP-1c durch Insulin, veränderte jedoch nicht die Reduktion von PEPCK. Das Ergebnis legt daher nahe, dass sich das Signal nach AKT aufspaltet: mTORC1 wird für den lipogenen Zweig benötigt, nicht jedoch für den Zweig, der PEPCK unterdrückt.Ein analoger selektiver Effekt von Rapamycin wurde in der Leber von Ratten und Mäusen nach Fasten und anschließender Wiederernährung beobachtet. Der Inhibitor der S6-Kinase blockierte den durch Insulin induzierten Anstieg von SREBP-1c nicht. Dies deutet darauf hin, dass der Übergang von mTORC1 zu SREBP-1c bei dieser spezifischen transkriptionellen Kontrolle nicht notwendigerweise von der S6-Kinase abhängt. Das verfügbare Material enthält keine P-Werte, Konfidenzintervalle oder vollständige numerische Daten der Experimente.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass Insulin nicht als einzelner metabolischer Schalter fungiert. In Leberzellen kann es das Programm zur Förderung der Fettsynthese aktiv halten, selbst wenn eine andere

seiner Wirkungen, die Kontrolle der Glukoseproduktion, einer anderen Regulation unterliegt. Dies hilft, das Konzept der selektiven Insulinresistenz zu verstehen, das in Tiermodellen beobachtet wurde: Einige Insulinsignale können abgeschwächt sein, während die lipogenen Signale erhalten bleiben können.Der in der Publikation dokumentierte Signalweg lautet Insulin PI3K/AKT mTORC1 transkriptionelle Induktion von SREBP-1c. Der experimentelle Nachweis innerhalb der verwendeten Modelle ist stark, da Rapamycin die Induktion von SREBP-1c reduzierte, ohne die Repression von PEPCK aufzuheben. Ein pharmakologischer Inhibitor allein identifiziert jedoch nicht alle beteiligten molekularen Zielstrukturen und beweist nicht, dass mTORC1 der einzige Regulator von SREBP-1c ist.Im Vergleich zu den Ausführungen in „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi stützt die Studie genau die Vorstellung, dass die Lipogenese einen funktionell unterscheidbaren Zweig der Insulinsignalisierung darstellt und dass mTORC1 für die Insulin-induzierte SREBP-1c-Expression in der Nagetierleber unverzichtbar ist. Sie belegt jedoch nicht direkt den nachfolgenden Schritt hin zu entzündlichen Lipidmediatoren oder die Auswirkungen einer chronischen Insulinstimulation beim Menschen.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine besonders relevante unabhängige Überprüfung wurde an primären murinen Hepatozyten und an Mäusen durchgeführt. Yecies und Kollegen beobachteten, dass Rapamycin den durch Insulin induzierten Anstieg von Srebp1c und Fasn, einem für die Fettsäuresynthese essenziellen Gen, reduzierte, während es gleichzeitig einige Signale oberhalb von AKT verstärkte. Nach Fasten und anschließender Wiederaufnahme der Nahrungsaufnahme verringerte Rapamycin zudem die Aktivierung von SREBP-1 in der Leber. Diese Daten bestätigen direkt, dass mTORC1 für die normale Insulin-induzierte Induktion von SREBP-1c und die hepatische Lipogenese bei Nagetieren erforderlich ist [1].Dieselbe Studie verdeutlichte zudem eine wichtige Einschränkung der linearen Kette. Bei Mäusen mit einer hepatischen Deletion von Tsc1, einer genetischen Veränderung, die mTORC1 konstitutiv aktiv hält, waren SREBP-1c und die Lipogenese nicht in angemessener Weise aktiviert. Die Autoren schlugen vor, dass AKT auch durch die Reduktion von Insig2a, einem Regulator, der die Aktivierung von SREBP-1c behindert, einen Beitrag leistet. mTORC1 erscheint daher als notwendig, aber allein nicht als ausreichend [1].Owen und Kollegen untersuchten eine zweite Regulationsebene, nämlich die proteolytische Reifung von SREBP-1c. Diese Reifung ermöglicht es der aktiven Form des Proteins, den Zellkern zu erreichen. In transgenen Ratten-Hepatozyten benötigte Insulin mTORC1 und die S6-Kinase, um die Prozessierung von SREBP-1c zu steigern. Dies bestätigt, dass mTORC1 nicht nur die Menge der SREBP-1c-Messenger-RNA steuern kann, sondern auch die Verfügbarkeit des aktiven Proteins; der Mechanismus betrifft jedoch eine andere Ebene als die in der ursprünglichen Studie untersuchte transkriptionelle Ebene [2].In einem nicht-hepatischen Zellmodell sowie bei der Fruchtfliege zeigten Porstmann und Kollegen, dass die Aktivierung von AKT mTORC1 erfordert, um die SREBP-abhängige Lipogenese aufrechtzuerhalten. Das Silencing von SREBP reduzierte die durch AKT induzierte Lipogenese und schwächte die Zunahme der Zellgröße ab. Dieses Ergebnis beweist zwar keinen Effekt in der menschlichen Leber, stärkt jedoch die biologische Konsistenz der Sequenz AKT mTORC1 SREBP Lipidsynthese [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die vorliegenden Belege widersprechen nicht der Tatsache, dass mTORC1 für die akute Induktion von SREBP-1c durch Insulin in den untersuchten Modellen erforderlich ist. Sie zeigen jedoch, dass dieser Zusammenhang nicht linear ist und vom jeweiligen Kontext abhängt. Kenerson und Kollegen haben Tsc1 spezifisch in den Hepatozyten von Mäusen ausgeschaltet, was zu einer dauerhaften Aktivierung von mTORC1 führte. Entgegen der Hypothese, dass mehr mTORC1 automatisch zu mehr Fett in der Leber führt, zeigten diese Tiere eine geringere Neigung zur diätinduzierten Lipidakkumulation sowie eine leichte Verringerung der hepatischen SREBP-1c-Expression im Fastenzustand [4].Dieses Ergebnis ist biologisch konsistent mit der Existenz von Rückkopplungsschleifen: Ein künstlich dauerhaft aktives mTORC1-Signal kann AKT reduzieren und

andere für SREBP-1c unerlässliche Faktoren beeinträchtigen. Die widersprüchlichen Belege schränken daher die Interpretation ein, dass die Aktivierung von mTORC1 allein ausreicht, um Lipogenese oder Steatose zu verursachen. Sie heben jedoch nicht die wissenschaftliche Übereinstimmung zwischen der ursprünglichen Studie und dem Textabschnitt des Buches auf, da sich dieser auf die Notwendigkeit von mTORC1 bei der akuten Reaktion auf Insulin bezieht.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Studie, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, und unabhängigen Publikationen, die die Aussage des Textes bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und tierisch	Ratten-Hepatozyten; Leber von Ratten und Mäusen	Rapamycin blockiert die Insulin-Induktion von SREBP-1c, jedoch nicht die Repression von PEPCK.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Tierisch und zellulär	Primäre murine Hepatozyten und Mäuse mit hepatischen Tsc1-Veränderungen	mTORC1 ist für die Insulin-Induktion von SREBP-1c erforderlich, aber seine isolierte Aktivierung ist nicht ausreichend.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und tierisch	Transgene Ratten-Hepatozyten	mTORC1 und S6-Kinase sind für die Insulin-vermittelte Prozessierung von SREBP-1c erforderlich.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär und tierisch	Kultivierte Zellen und Drosophila	mTORC1 und SREBP unterstützen die AKT-abhängige Lipogenese und das Wachstum.	biologisch konsistente Evidenz	niedrig
[4]	Tierisch	Mäuse mit hepatischer Tsc1-Deletion und fettreiche Ernährung	Eine anhaltende mTORC1-Aktivierung führt nicht automatisch zu einer Erhöhung von SREBP-1c oder einer hepatischen Lipidakkumulation.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt eindeutig, dass sich das Insulinsignal in der Leber von Nagetieren nach PI3K und AKT aufspaltet: mTORC1 ist für den Anstieg von SREBP-1c und das lipogene Programm erforderlich, jedoch nicht für die Unterdrückung von PEPCK. Diese Schlussfolgerung wird durch unabhängige Experimente an Zellen und Tieren bestätigt.Die mechanistischen Belege sind solide, müssen jedoch in ihrem Kontext interpretiert werden. SREBP-1c hängt auch von parallelen Signalwegen und Rückkopplungsschleifen ab; daher reicht die Aktivierung von mTORC1 allein nicht aus, um die Fettansammlung in der Leber zu erklären. Der Zusammenhang mit chronischer Hyperinsulinämie und klinischen Ergebnissen beim Menschen erfordert weitere Validierungen.

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] **Akt Stimulates Hepatic SREBP1c and Lipogenesis through Parallel mTORC1-Dependent and Independent Pathways**
Yecies et al., 2011
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.002

[2] **Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase**
Owen et al., 2012
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1213343109

[3] **SREBP Activity Is Regulated by mTORC1 and Contributes to Akt-Dependent Cell Growth**
Porstmann et al., 2008
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.007

[4] **Tuberous Sclerosis Complex-1 Deficiency Attenuates Diet-Induced Hepatic Lipid Accumulation**
Kenerson et al., 2011
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018075