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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Der Säugetier-Zielkomplex von Rapamycin 2 steuert die Faltung und Stabilität von AKT und Proteinkinase C – Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob mTORC2, einer der beiden durch das Protein mTOR gebildeten Komplexe, neben der Aktivierung von AKT auch zu dessen Reifung beiträgt. Die Autoren berichten, dass der Verlust wesentlicher Komponenten von mTORC2 eine konstitutive Phosphorylierung von AKT im sogenannten Turn-Motiv reduziert, was die Instabilität und den Abbau des frisch synthetisierten Proteins begünstigt.Dieses Ergebnis ist relevant für Abschnitt 4.11 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, in dem dargelegt wird, dass mTORC2 die strukturelle Reifung von AKT gewährleistet. Unabhängige Studien an Zellen, Maus-Fibroblasten und biochemischen Systemen bestätigen, dass mTORC2 für die Phosphorylierung des Turn-Motivs und für Aspekte der AKT-Reifung notwendig ist. Das Verhältnis zwischen den verschiedenen Phosphorylierungen von AKT, seiner Aktivität und seiner Stabilität hängt jedoch von der modifizierten Stelle und dem experimentellen Modell ab. Die Bestätigung betrifft daher vor allem einen zellulären Mechanismus und keinen beim Menschen nachgewiesenen klinischen Effekt.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24462426

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 mTORC2 lediglich an der akuten Regulation der AKT-Aktivität beteiligt ist oder auch an deren Reifung während der Proteinbiosynthese. AKT ist eine Kinase, also ein Protein, das Signale durch das Hinzufügen von Phosphatgruppen an andere Proteine überträgt; es ist an der Insulinantwort, dem Zellüberleben und dem Stoffwechsel beteiligt.Die untersuchte Hypothese lautete, dass mTORC2 eine konstitutive Phosphorylierung des Turn-Motifs von AKT begünstigt. Unter Phosphorylierung versteht man das Hinzufügen einer Phosphatgruppe, eine Modifikation, die die Form, Stabilität oder Funktion eines Proteins verändern kann. Im konkreten Fall ist für das Buch der entscheidende Punkt, dass diese Modifikation dazu beiträgt, dass AKT während der Reifung eine stabile Konformation annimmt.Die Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, ist für den Abschnitt 4.11 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie zwei Konzepte unterscheidet, die oft vermischt werden: die enzymatische Aktivierung von AKT und seine strukturelle Reifung. Die Studie kann molekulare Mechanismen in experimentellen Modellen belegen; sie kann jedoch nicht allein nachweisen, dass dieser Mechanismus spezifische klinische Ergebnisse beim Menschen bestimmt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht ausschließlich aus dem Abstract. Daraus geht hervor, dass die Autoren mTORC2 und dessen Komponenten mTOR, SIN1 und Rictor untersucht haben, indem sie die Phosphorylierung von AKT und der konventionellen Proteinkinase C analysierten, einer weiteren Kinase-Familie, die durch ähnliche Modifikationen reguliert wird.Die Experimente umfassten Systeme von Hefen bis hin zu Säugetieren, In-vitro-Phosphorylierungsassays und Bewertungen des proteasomalen Abbaus. Das Proteasom ist das zelluläre System, das Proteine abbaut, die für die Eliminierung markiert wurden. Zudem wird die Beteiligung von Hsp90 berichtet, einem Chaperon-Protein, das anderen Proteinen dabei hilft, eine angemessene Konformation beizubehalten oder wiederzuerlangen.Stichprobengrößen, spezifische Zelllinien, Einschlusskriterien, Versuchszeitraum, Dosierungen, Anzahl der Replikate, statistische Verfahren, P-Werte und weitere technische Details sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt. Da der vollständige Text im Input nicht zugänglich ist, können diese Elemente nicht rekonstruiert werden, ohne das Risiko einzugehen, der Studie nicht verifizierte Daten zuzuschreiben.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis ist, dass mTORC2 und seine Komponenten mTOR, SIN1 und Rictor für die Phosphorylierung von AKT und der Proteinkinase C im sogenannten „Turn Motif“ erforderlich sind. Bei AKT handelt es sich um die Stelle Thr450: Dies ist eine Position im Protein, die bei Phosphorylierung die korrekte Faltung des Endbereichs des Moleküls begünstigt.Einfach ausgedrückt: Das gerade produzierte AKT-Protein ist nicht sofort eine endgültige und funktionelle Struktur. Den Autoren zufolge hilft die durch mTORC2 vermittelte Phosphorylierung des „Turn Motif“, AKT eine stabilere Form annehmen zu lassen. Ohne diese Modifikation wird das neu synthetisierte AKT abhängiger von Hsp90 und ist vor dem durch Ubiquitin und Proteasom vermittelten Abbau geschützt. Ubiquitin ist ein molekulares Signal, das ein Protein zum Proteasom leiten kann.Die Autoren berichten zudem, dass mTORC2 das „Turn Motif“ und das hydrophobe Motiv von AKT, das sogenannte „Hydrophobic Motif“, separat kontrolliert. In In-vitro-Experimenten konnte mTORC2 beide Stellen phosphorylieren. Das Abstract enthält keine quantitativen Werte, Prozentsätze, Konfidenzintervalle oder P-Werte; diese Daten sind daher im verfügbaren Material nicht enthalten.Die für den Text des Buches direkt relevante Erkenntnis ist nicht der Nachweis der gesamten Insulinantwort. Es ist das Segment ganz am Anfang der Kette: Verlust von mTORC2 oder seinen wesentlichen Komponenten Verlust der konstitutiven Phosphorylierung des „Turn Motif“ geringere strukturelle Stabilität des neu synthetisierten AKT höhere Anfälligkeit für den Abbau.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung dieses Ergebnisses liegt darin, dass mTORC2 als Qualitätskontrollsystem während der Produktion von AKT fungieren kann. Es beschränkt sich also nicht darauf, ein bereits gebildetes Protein zu modifizieren, um ein Signal schnell zu übertragen, sondern kann dazu beitragen, es strukturell funktionsfähig zu machen, bevor es seine Aufgaben vollständig erfüllt.Das technische Detail betrifft vor allem Thr450, das Turn-Motiv von AKT. Die Phosphorylierung an dieser Stelle wird als konstitutiv beschrieben, das heißt, sie hängt nicht unmittelbar von einem einzelnen Wachstumsreiz ab. Diese Eigenschaft steht im Einklang mit einer Rolle bei der Reifung des Proteins. Das Ergebnis bedeutet jedoch nicht, dass jede Funktion von AKT in jeder Zelle und unter allen Bedingungen in gleicher Weise von diesem Schritt abhängt.Im Abschnitt 4.11 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi wird die Publikation verwendet, um zu belegen, dass mTORC2 die strukturelle Reifung von AKT sicherstellt. Diese Formulierung ist konsistent mit dem im Abstract beschriebenen Mechanismus. Es wäre jedoch eine nicht belegte Schlussfolgerung, dieser einen Studie sämtliche metabolischen, hepatischen, pharmakologischen oder onkologischen Auswirkungen zuzuschreiben, die in anderen Teilen des Abschnitts behandelt werden.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine direkte und unabhängige Bestätigung liefern genetische Experimente an embryonalen Mausfibroblasten, denen Rictor, SIN1 oder mTOR fehlt. In diesen Zellen hob die Ablation der mTORC2-Komponenten die Phosphorylierung des Turn-Motifs von AKT auf und reduzierte zudem die Phosphorylierung des hydrophoben Motifs. Die Arbeit bestätigt somit, dass die Integrität von mTORC2 für die konstitutive Modifikation des Turn-Motifs von AKT erforderlich ist. Die Haupteinschränkung besteht darin, dass es sich um ein zelluläres und murines Modell handelt, nicht um ein klinisches [1].Eine nachfolgende strukturelle und biochemische Studie hat geklärt, wie mTORC2 AKT durch dreidimensionale Interaktionen erkennt, die vom katalytischen Zentrum entfernt liegen. Die Autoren zeigten die Spezifität von mTORC2 für AKT und andere Kinasen der AGC-Familie und bestätigten, dass Thr450 eine direkt auf mTORC2 zurückzuführende Phosphorylierung ist. Dieser Nachweis stärkt den mechanistischen Zusammenhang zwischen dem Komplex und der Reifung von AKT, basiert jedoch weiterhin auf rekonstituierten Proteinen und experimentellen Systemen [2].Eine weitere zelluläre Studie identifizierte eine andere regulatorische Stelle am Ende von AKT, das TOR-Interaktions-Motif. Die Ergebnisse heben die Rolle des Turn-Motifs nicht auf, zeigen aber, dass mTORC2 mehrere Schritte der Reifung von AGC-Kinasen koordiniert. In Zellen ohne mTORC2 konnte durch die experimentelle Erhöhung von PDK1 die Phosphorylierung des Aktivierungsrings und des hydrophoben Motifs wiederhergestellt werden, nicht jedoch die des Turn-Motifs. Dieser Befund stützt spezifisch die Annahme, dass das Turn-Motif eine besondere Abhängigkeit von mTORC2 aufweist [3].Zusammengenommen konvergieren diese Forschungsergebnisse auf den für das Buch relevanten Punkt: Die Funktion von mTORC2 beschränkt sich nicht ausschließlich auf die akute Modulation des AKT-Signals. Sie umfasst auch Modifikationen, die die Konformation, Stabilität und Reifung des Proteins beeinflussen. Die Übereinstimmung auf molekularer und zellulärer Ebene ist stark, liefert jedoch kein direktes Maß für die Auswirkungen bei Patienten.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine hinreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege hinsichtlich der Abhängigkeit des Turn-Motifs von AKT von mTORC2 identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.Es gibt jedoch eine relevante experimentelle Präzisierung. In Oozyten von Seesternen trug die von TORC2 abhängige Phosphorylierung des Turn-Motifs zur Stabilität von AKT bei, verringerte jedoch die Phosphorylierung des Aktivierungsrings und die Empfindlichkeit von AKT gegenüber PDK1. In diesem Modell verhielt sich das Turn-Motif also nicht wie ein einfacher linearer Verstärker der enzymatischen Aktivität von AKT [4].Dieser Beleg widerspricht nicht dem Kern der Darstellung im Buch, nämlich dem Beitrag von

mTORC2 zur strukturellen Reifung von AKT. Er zeigt jedoch, dass Proteinstabilität und die Intensität des katalytischen Signals nicht synonym sind: Eine Modifikation, die AKT bei der Reifung hilft, kann je nach Spezies, Zelltyp und Stimulus unterschiedliche Auswirkungen auf andere regulatorische Stellen haben.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Überprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bewertung der Buchpassage herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär, biochemisch und vergleichend	Modelle von Hefe bis Säugetieren; vollständige Details im Abstract nicht verfügbar	mTORC2 fördert die Phosphorylierung des Turn-Motifs von AKT und unterstützt dessen Faltung und Stabilität	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und genetisch	Embryonale Maus-Fibroblasten mit Deletion von Rictor, SIN1 oder mTOR	Der Verlust von mTORC2-Komponenten hebt die Phosphorylierung des Turn-Motifs von AKT auf	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Strukturell und biochemisch	Rekonstituiertes mTORC2 und AKT; experimentelle Zellsysteme	mTORC2 erkennt AKT selektiv und phosphoryliert direkt regulatorische Stellen, einschließlich Thr450	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär und biochemisch	mTORC2-defiziente Zellen, Maus-Fibroblasten und In-vitro-Assays	Die Wiederherstellung anderer AKT-Stellen stellt das Turn-Motif ohne mTORC2 nicht wieder her	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Zellulär in einem Modellorganismus	Seestern-Oozyten mit experimentell exprimiertem menschlichem AKT	Das Turn-Motif stabilisiert AKT, reduziert jedoch die Phosphorylierung des Aktivierungsrings im untersuchten Modell	widersprüchliche Evidenz	gering

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Passage im Buch, wonach mTORC2 zur strukturellen Reifung von AKT beiträgt, ist mechanistisch fundiert. Die analysierte Studie bringt den Verlust der Phosphorylierung des Turn-Motivs mit Instabilität und dem Abbau von AKT in Verbindung, während unabhängige Studien die Abhängigkeit dieser Stelle von der Integrität von mTORC2 bestätigen.Die Belege erlauben es jedoch nicht, diesen Mechanismus automatisch in eine klinische Schlussfolgerung bezüglich der Insulinantwort, Stoffwechselerkrankungen oder Tumoren umzuwandeln. Die anderen Phosphorylierungen von AKT haben unterschiedliche Funktionen und können je nach experimentellem Kontext verschiedene Wirkungen hervorrufen. Weitere Validierungen in menschlichem Gewebe und unter definierten pathophysiologischen Bedingungen sind erforderlich.

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] **Essential function of TORC2 in PKC and Akt turn motif phosphorylation, maturation and signalling**
Ikenoue et al., 2008
The EMBO Journal
DOI: https://doi.org/10.1038/emboj.2008.119

[2] **Structural basis for the recruitment and selective phosphorylation of Akt by mTORC2**
Taylor et al., 2026
Science
DOI: https://doi.org/10.1126/science.adv7111

[3] **mTORC2 controls the activity of PKC and Akt by phosphorylating a conserved TOR interaction motif**
Baffi et al., 2021
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.abe4509

[4] **Turn motif phosphorylation negatively regulates activation loop phosphorylation in Akt**
Hiraoka et al., 2011
Oncogene
DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2011.155