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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Der Tumorsuppressor TSC1-2 kontrolliert die Insulin-PI3K-Signalübertragung durch die Regulierung von IRS-Proteinen – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie der Verlust des TSC1-TSC2-Komplexes, eines physiologischen Regulators des Zellwachstums, die Reaktion auf Insulin und IGF-1 in embryonalen Mausfibroblasten verändert. Die Autoren beobachteten, dass die Abwesenheit von TSC2 den mTOR-S6K-Signalweg übermäßig aktiv hält und sowohl die Menge als auch die funktionelle Kapazität der IRS-Proteine reduziert, die für die Signalübertragung vom Insulinrezeptor auf die PI3K unerlässlich sind.Diese Erkenntnis trägt zum Narrativ von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei: Ein durch S6K1 vermittelter physiologischer Feedback-Mechanismus kann ungünstig werden, wenn er dauerhaft aktiv bleibt. Unabhängige Studien bestätigen diesen Zusammenhang in Zellen, Tiermodellen und bei gesunden Freiwilligen, die experimentell hohen Aminosäurekonzentrationen ausgesetzt wurden. Eine genetische Untersuchung an Mäusen deutet jedoch darauf hin, dass die einzelne IRS-1 Ser302-Stelle allein nicht ausreicht, um die Insulinresistenz zu erklären. Das allgemeine Modell ist daher mechanistisch gut belegt, aber nicht jedes molekulare Detail ist universell in allen Geweben gültig.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24335052

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 der TSC1-TSC2-Komplex lediglich an der Kontrolle des Zellwachstums beteiligt ist oder auch notwendig ist, damit Insulin und der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) PI3K korrekt aktivieren – ein Protein, das Stoffwechsel- und Überlebenssignale in das Zellinnere überträgt. Die Hypothese war, dass der Verlust von TSC2 die Aktivität von S6K dauerhaft erhöht und durch diesen Anstieg die Proteine IRS-1 und IRS-2 weniger effektiv macht, also jene Adapter, die den Insulinrezeptor mit PI3K verbinden.Die Studie ist für die Abschnitte 4.8 und 14.10 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie das zelluläre Segment der Kette dokumentiert: Kontrollverlust von TSC1-TSC2 überschüssiges mTOR-S6K-Signal verringerte Funktion von IRS geringere Aktivierung von PI3K und AKT. Sie untersucht keine Personen mit Typ-2-Diabetes und misst nicht direkt die Insulinsensitivität des gesamten Organismus. Stattdessen zeigt sie an einem murinen Zellmodell, dass die anhaltende Überaktivierung dieses Signalwegs den anfänglichen Durchgang des Insulinsignals behindern kann.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verglichen embryonale Maus-Fibroblasten (MEF, Zellen aus Mausembryonen) mit funktionierendem TSC2 mit MEF, denen TSC2 fehlte. Zudem führten sie in die Zellen ohne TSC2 entweder eine normale Kopie des Gens oder eine pathologische Variante wieder ein, wodurch sehr eng verwandte genetische Vergleichsgruppen entstanden. Die Zellen wurden zunächst vom Serum entzogen und anschließend für 10 Minuten Insulin, IGF-1 oder dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) ausgesetzt.Die Reaktion des Insulin-Signalwegs wurde durch die Messung der PI3K-Aktivität, des Signal-Lipids PIP3 sowie der Phosphorylierung von AKT/PKB und GSK3 bewertet. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die die Funktion eines Proteins aktivieren oder deaktivieren kann. Zur Untersuchung von IRS-1 und IRS-2 wurden Microarrays, Northern Blots, quantitative PCR, Western Blots, Immunpräzipitation sowie Protein-Protein-Bindungsassays eingesetzt. Die Autoren hemmten mTOR mit Rapamycin bei 20 nM, schalteten S6K1 und S6K2 mittels kleiner interferierender RNA (siRNA) aus und erhöhten künstlich die Expression von IRS-1 oder IRS-2.Um funktionelle Auswirkungen zu überprüfen, wurden Chemotaxis-Assays – also die durch ein Signal gesteuerte Zellmigration – sowie Überlebensanalysen nach Entzug des Serums durchgeführt. Viele Messungen wurden in dreifacher Ausfertigung wiederholt; einige Ergebnisse basieren auf drei unabhängigen Experimenten. Die Gesamtzahl der biologisch unabhängigen Zelllinien sowie der allgemeine statistische Versuchsplan werden im verfügbaren Material nicht systematisch aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis war, dass Zellen ohne TSC2 kaum auf Insulin und IGF-1 reagierten, während sie eine ausgeprägte Reaktion auf EGF beibehielten. Mit anderen Worten: Der Defekt bestand nicht in einer generellen Unfähigkeit der Zelle, Wachstumssignale zu empfangen; er betraf selektiv die Verbindung, die normalerweise über IRS und PI3K verläuft. Nach der Stimulation mit IGF-1 zeigten die TSC2-defizienten MEF weder eine erhöhte PI3K-Aktivität noch einen Anstieg von PIP3, während die durch EGF induzierte PIP3-Produktion ähnlich wie bei den Kontrollzellen blieb.Die Zellen ohne TSC2 zeigten eine Verringerung der Boten-RNA (mRNA) und des IRS-1-Proteins, ohne dass eine Abnahme von IRS-2, des Insulinrezeptors oder des IGF-1-Rezeptors festgestellt wurde. Rapamycin stellte nach etwa 24 Stunden die Menge der IRS-1-mRNA wieder her; die Zugabe von Actinomycin D, das die Gentranskription blockiert, machte diese Erholung zunichte. Das Silencing von S6K1 oder S6K2 erhöhte die IRS-1-mRNA erneut, was darauf hindeutet, dass beide Kinasen zur Unterdrückung ihrer Produktion beitragen.Ein schnellerer Effekt betraf die Funktion des bereits vorhandenen Proteins. In den Zellen ohne TSC2 zeigten IRS-1 und IRS-2 ein Profil, das mit einer verstärkten Phosphorylierung vereinbar war. Nach einer Stunde Rapamycin-Behandlung, noch bevor die Menge an IRS-1 nennenswert anstieg, verbesserten sich die Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1 und seine Bindung an die p85-Untereinheit von PI3K.

Parallel dazu erholte sich die AKT-Aktivierung nur teilweise; nach 24 Stunden Rapamycin-Behandlung war die Erholung im experimentellen Modell vollständig.Biochemische Experimente deuteten darauf hin, dass S6K IRS-1 am murinen Ser302-Rest phosphorylieren kann. Die Phosphorylierung an dieser Stelle war in Zellen ohne TSC2 erhöht, nahm unter Rapamycin ab und reduzierte sich vor allem nach dem Silencing von S6K1. In vitro verringerte die Phosphorylierung der Domäne von IRS-1, die mit dem Insulinrezeptor interagiert, die Bindung an den aktivierten Rezeptor. Dies zeigt einen möglichen direkten Mechanismus für die Verringerung der IRS-1-Funktion auf, doch ein In-vitro-Assay beweist allein noch nicht, dass dieselbe einzelne Stelle in allen Geweben eines Organismus entscheidend ist.Schließlich zeigten die TSC2-negativen Zellen eine geringere Migration in Richtung IGF-1 und profitierten während des Serum-Entzugs kaum von IGF-1. Eine längere Vorbehandlung mit Rapamycin stellte die durch IGF-1 induzierte Migration wieder her. Diese Daten verknüpfen die reduzierte PI3K-AKT-Aktivierung mit messbaren zellulären Konsequenzen, ohne jedoch direkt eine Stoffwechselerkrankung beim Menschen zu belegen.

5. INTERPRETATION

Einfach ausgedrückt beschreibt die Studie eine automatische Bremse des Insulinsignals. Wenn mTOR-S6K sehr aktiv bleibt, wird IRS-1 weniger verfügbar und weniger fähig, sich an den Insulinrezeptor zu binden. Infolgedessen produziert PI3K weniger PIP3 und AKT wird weniger effektiv aktiviert. Der Rezeptor kann also vorhanden sein und Insulin binden, aber die Botschaft wird weniger effizient übertragen.Der direkt dokumentierte Ablauf ist: durch TSC2-Verlust induzierte Hyperaktivierung erhöhte S6K-Aktivität verringerte Transkription von IRS-1 und inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1/IRS-2 schwächeres IRS-PI3K-AKT-Signal. Dies entspricht dem Abschnitt des Buches, der S6K1 eine negative Kontrolle zuschreibt, sowohl akut durch Phosphorylierung als auch längerfristig durch eine Verringerung der IRS-Verfügbarkeit.Die Bedeutung für die Insulinresistenz muss jedoch eingegrenzt werden. TSC2 wurde in embryonalen Mausfibroblasten genetisch ausgeschaltet, eine experimentelle Bedingung, die extremer ist als die übliche chronische Nährstoffexposition beim Menschen. Zudem ist Rapamycin nützlich, um den Signalweg zu untersuchen, beweist jedoch nicht, dass die chronische pharmakologische Hemmung von mTORC1 den menschlichen Stoffwechsel zwangsläufig verbessert: mTOR greift auch in andere Prozesse ein, und die Auswirkungen können je nach Gewebe und Behandlungsdauer variieren.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine Bestätigung beim Menschen liefert eine Crossover-Studie an sieben gesunden Männern, denen in zufälliger Reihenfolge während eines Insulin-Clamps entweder Aminosäuren oder eine Kochsalzlösung infundiert wurden. Die Erhöhung der Aminosäuren verstärkte die durch Insulin induzierte Muskelaktivierung von S6K1 um das etwa 1,9- bis 3,7-Fache gegenüber dem Ausgangswert. Im gleichen Kontext nahmen die inhibitorischen Phosphorylierungen von IRS-1 zu und die mit IRS-1 assoziierte PI3K-Aktivität verringerte sich. Die Glukoseaufnahme des gesamten Organismus war während der Aminosäureinfusion um etwa 33 % niedriger (50 ± 4 gegenüber 75 ± 6 Mikromol pro Kilogramm pro Minute), was auf eine geringere Insulinantwort hindeutet. Diese Daten bestätigen beim Menschen die Verbindung Nährstoff S6K1 IRS-1/PI3K, jedoch entsprechen die kleine Stichprobengröße und die akute Exposition nicht einem chronischen Typ-2-Diabetes [1].Eine zweite, unabhängige Zellstudie untersuchte spezifisch den quantitativen Teil des Modells. In Säugetierzellen, denen TSC1 oder TSC2 fehlte oder in denen Rheb überexprimiert wurde, reduzierte die kontinuierliche Aktivierung der Rheb-mTOR-S6K-Achse IRS-1 und IRS-2. Aus diesem Grund konnten Insulin und IGF-1 AKT nicht mehr aktivieren, während ein von IRS-Proteinen unabhängiges, durch PDGF aktiviertes Signal weiterhin wirksam blieb. Dies stützt die Interpretation, dass der Defekt vor allem zwischen dem Rezeptor und PI3K lokalisiert ist und nicht in jeder Zellkomponente vorliegt. Es bleibt eine mechanistische Bestätigung aus Zellkulturen, kein klinischer Nachweis [2].Ein Tiermodell lieferte zusätzliche pathophysiologische Konsistenz. Mäuse, denen S6K1 fehlte, waren vor altersbedingter und fettreich ernährungsbedingter Adipositas geschützt

und behielten eine höhere Insulinsensitivität als die Kontrolltiere bei. Bei normalen Mäusen, die mit einer fettreichen Diät gefüttert wurden, sowie in zwei genetischen Adipositas-Modellen nahmen die S6K1-Aktivität und die Phosphorylierung von IRS-1 an den Stellen Ser307 und Ser636/639 zu; diese Anstiege traten bei den S6K1-defizienten Mäusen nicht auf. Die Arbeit legt daher nahe, dass S6K1 kausal zum negativen Feedback auf IRS-1 bei der Maus beiträgt, wobei die globalen metabolischen Veränderungen der Knockout-Tiere es jedoch erschweren, jeden Effekt einem einzelnen zellulären Mechanismus zuzuschreiben [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BEFUNDE

Ein wichtiger Kontextfaktor betrifft den Ser302-Rest von IRS-1, der in der ursprünglichen Studie als mögliches Ziel von S6K1 identifiziert wurde. Bei Mäusen, die genetisch so verändert wurden, dass IRS-1 nicht an Ser302 phosphoryliert werden konnte, waren die Glukosehomöostase und die Insulinsignalisierung im Muskel ähnlich wie bei den Kontrolltieren. Zudem verringerte die akute Deletion von Tsc1 in der Leber die Assoziation von IRS-1/PI3K und die Phosphorylierung von AKT moderat, führte jedoch weder zu einer Glukoseintoleranz noch zu Hyperinsulinämie. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass mTORC1-S6K in der murinen Leber AKT auch über Mechanismen beeinflussen kann, die weitgehend unabhängig von IRS-1 Ser302 sind [4].Dieser Befund widerlegt nicht den allgemeinen mTOR-S6K-IRS-Schaltkreis, der in der ursprünglichen Studie beobachtet wurde. Er deutet jedoch darauf hin, dass Ser302 nicht zwangsläufig die einzige oder dominante Determinante der physiologischen Insulinsensitivität ist. Die Rückkopplung kann von der Kombination mehrerer Phosphorylierungsstellen, der Gesamtmenge an IRS-1 und IRS-2, dem untersuchten Gewebe, der Dauer der mTORC1-Aktivierung und anderen Signalwegen abhängen. Daher wurden keine direkt widersprüchlichen Beweise gefunden, die für die allgemeine Richtung der negativen Rückkopplung hinreichend relevant wären; es besteht jedoch eine relevante Diskrepanz hinsichtlich der universellen zentralen Bedeutung der einzelnen Ser302-Stelle.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der zellulären Studie, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, und unabhängigen Publikationen, die dieselbe Darstellung bestätigen oder eingrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär und molekular	Embryonale Maus-Fibroblasten mit oder ohne TSC2	Der Verlust von TSC2 verstärkt das mTOR-S6K-Signal, reduziert IRS-1 und beeinträchtigt die insulinabhängige Aktivierung von PI3K und AKT.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Metabolische Crossover-Interventionsstudie am Menschen	Sieben gesunde Männer nach Infusion von Aminosäuren oder Kochsalzlösung	Aminosäuren erhöhen S6K1 und inhibitorische Phosphorylierungen von IRS-1, reduzieren PI3K und verringern die Glukoseaufnahme um 33 %.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und molekular	Säugetierzellen ohne TSC1 oder TSC2 oder mit überexprimiertem Rheb	Die konstitutive Rheb-mTOR-S6K-Aktivierung reduziert IRS-1 und IRS-2 und blockiert die Aktivierung von AKT durch Insulin und	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Genetisches Tiermodell	S6K1-Knockout-Mäuse und Mausmodelle für Adipositas	Das Fehlen von S6K1 bewahrt die Insulinsensitivität und verhindert den Anstieg bestimmter inhibitorischer Phosphorylierungen von IRS-1.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Genetisches Tiermodell und Primärzellen	IRS-1 Ser302A-Knock-in-Mäuse, Leber- und Maus-Hepatozyten	Die Blockade von Ser302 verändert die physiologische Insulinsensitivität nicht; die hepatischen Effekte von Tsc1 hängen nicht primär von dieser Stelle ab.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie liefert einen gut strukturierten zellulären Nachweis dafür, dass eine Hyperaktivierung von mTOR-S6K die Insulinsignalisierung durch Einwirkung auf IRS-Proteine schwächen kann. Der Mechanismus umfasst einen schnellen Effekt auf die Funktion von IRS-1 sowie einen langsameren Effekt auf dessen Verfügbarkeit.

Unabhängige Belege bestätigen die gleiche Richtung des Phänomens in Zellmodellen, Tiermodellen und in einem kleinen Stoffwechselexperiment am Menschen. Der Zusammenhang zwischen der anhaltenden Aktivierung von S6K1, einer reduzierten IRS-PI3K-Funktion und einer geringeren Insulinantwort ist daher gut belegt. Es bleibt jedoch notwendig, den allgemeinen Regelkreis von den einzelnen Phosphorylierungsstellen sowie möglichen Unterschieden zwischen Leber, Muskel, Fettgewebe und klinischen Kontexten zu unterscheiden.

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] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[2] **Inappropriate Activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K Cassette Induces IRS1/2 Depletion, Insulin Resistance, and Cell Survival Deficiencies**
Shah et al., 2004
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.08.026

[3] **Serine 302 Phosphorylation of Mouse Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) Is Dispensable for Normal Insulin Signaling and Feedback Regulation by Hepatic S6 Kinase**
Copps et al., 2016
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M116.714915

[4] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866