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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die Assoziation von mSin1 mit mTORC2, Ras und Akt enthüllt eine entscheidende Domäne von mSin1, die an der Phosphorylierung von Akt beteiligt ist – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie mSin1, ein wesentlicher Bestandteil des mTORC2-Komplexes, mTOR und AKT in im Labor kultivierten HEK293T-Zellen miteinander in Beziehung setzt. Mithilfe von Proteinfragmenten, Immunpräzipitation und Western Blot identifizierten die Autoren Regionen von mSin1, die an der Bindung mit mTOR, Rictor und AKT beteiligt sind. Die Deletion einer Region, die die Bindungsstelle von AKT umfasst, reduzierte die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 deutlich – eine chemische Modifikation, die für dessen vollständige Aktivierung wichtig ist.In der Darstellung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation insbesondere zu dem Abschnitt bei, wonach Insulin über PI3K die funktionelle Verfügbarkeit von AKT gegenüber mTORC2 erhöht. Unabhängige Studien bestätigen, dass SIN1 für die Integrität und Aktivität von mTORC2 notwendig ist, und zeigen, dass das Insulinsignal SIN1 und mTORC2 regulieren kann. Die Mechanismen können jedoch je nach Zelltyp und Phosphorylierungsstatus von SIN1 variieren. Insgesamt ist die Bestätigung vor allem mechanistischer und zellulärer Natur, nicht klinischer.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24334665

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 mSin1, ein Strukturprotein des mTORC2-Komplexes, über spezifische Regionen verfügt, die mTOR, Rictor, Ras und AKT binden können. mTORC2 ist ein Proteinkomplex, der zur Regulierung des Stoffwechsels, der zellulären Organisation und des Überlebens beiträgt. AKT ist ein Signalprotein, das bei entsprechender Aktivierung Informationen, unter anderem von Insulin, an die Zellen weiterleitet.Die Hypothese der Autoren war, dass mSin1 als Montageplattform fungiert: ein Protein, das in der Lage ist, das Enzym mTOR und sein Zielmolekül AKT zusammenzubringen und so die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 zu begünstigen. Dieser Schritt ist für den Abschnitt des Buches relevant, da er eine mögliche molekulare Ebene verdeutlicht, durch die die Insulinstimulation und der PI3K-Signalweg die funktionelle Interaktion zwischen AKT und mTORC2 effizienter gestalten können.Die Studie kann Interaktionen und Veränderungen der Phosphorylierung in kultivierten und genetisch manipulierten Zellen nachweisen. Sie kann jedoch nicht belegen, dass derselbe Mechanismus mit identischer Intensität in menschlichem Gewebe abläuft, noch kann sie allein klinische oder metabolische Auswirkungen auf den gesamten Organismus feststellen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Experimente wurden hauptsächlich an im Labor kultivierten menschlichen HEK293T-Zellen durchgeführt. Die Autoren schleusten Plasmide in die Zellen ein, die in der Lage sind, mSin1, mTOR, Rictor, Ras und AKT entweder als vollständige Proteine oder in kleinere Regionen fragmentiert zu produzieren. Die produzierten Proteine waren mit molekularen Markern versehen, die dazu dienten, sie zu identifizieren und aus den Zelllysaten abzutrennen.Um zu bewerten, welche Proteine miteinander assoziiert waren, wurde die Immunpräzipitation verwendet – ein Verfahren, das es ermöglicht, ein Protein zu isolieren und zu überprüfen, ob andere Proteine daran gebunden bleiben. Die Proben wurden anschließend mittels Western Blot analysiert, einer Methode, die spezifische Proteine und in diesem Fall auch das an Serin 473 phosphorylierte AKT nachweist.Zudem reduzierten die Autoren die Expression von Rictor oder mSin1 mittels RNA-Interferenz, einem Verfahren, das die Produktion des Zielproteins verringert. Um die Regulation durch extrazelluläre Signale zu untersuchen, wurden die Zellen 16 Stunden lang serumfrei gehalten und anschließend kurzzeitig Insulin ausgesetzt. Des Weiteren wurden LY294002, ein Inhibitor des PI3K-Signalwegs, Rapamycin sowie U0126, ein Inhibitor des MAPK-Signalwegs, eingesetzt. Es werden keine formal definierte biologische Stichprobengröße, quantitativen statistischen Analysen, P-Werte oder Konfidenzintervalle angegeben. Die Immunblot-Bilder sind als repräsentativ für ein zweimal wiederholtes Experiment gekennzeichnet.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis ist, dass mSin1 verschiedene Bereiche enthält, um eine Verbindung zu den Komponenten des Systems herzustellen. mTOR und Rictor assoziierten vor allem mit der Region zwischen den Aminosäuren 100 und 240 von mSin1. AKT hingegen assoziierte mit einem teilweise überlappenden Bereich zwischen den Aminosäuren 220 und 260. Einfach ausgedrückt besitzt mSin1 benachbarte Bereiche, die dazu beitragen können, den mTORC2-Komplex und sein Substrat AKT zusammenzuhalten.Umgekehrt lokalisierten die Autoren die Bindungsstelle von mSin1 in der katalytischen Region von mTOR zwischen den Aminosäuren 2148 und 2300 sowie im terminalen Teil von Rictor. Die PH-Domäne von AKT, also die Region, die AKT bei der Interaktion mit Membranlipiden und anderen Proteinen unterstützt, war für die Assoziation mit mSin1 ausreichend.Wenn Zellen die mSin1-Mutante ohne die Aminosäuren 100-275 exprimierten, nahm die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 im Vergleich zu Bedingungen mit Fragmenten, die in ähnlichen Mengen exprimiert wurden, deutlich ab. Da diese Deletion sowohl die Bindungsregion für mTORC2 als auch die für AKT entfernt, deutet das Ergebnis darauf hin, dass dieser Bereich für die Aufrechterhaltung einer angemessenen AKT-Phosphorylierung im Zellmodell notwendig ist. Es zeigt jedoch nicht, welche einzelne Interaktion der verschiedenen durch die Mutante

eliminierten Interaktionen unverzichtbar ist.Die Autoren beobachteten zudem, dass AKT, das an ein Köderprotein gebunden war, endogenes mTOR zurückgewinnen konnte. Diese Assoziation nahm nach Serumentzug ab und stieg nach der Zugabe von Insulin wieder an. LY294002 reduzierte die Assoziation zwischen AKT und mTOR, während Rapamycin und U0126 sie unter den gewählten experimentellen Bedingungen nicht verringerten. Die Daten stützen daher eine Regulation, die empfindlich auf Insulinsignale und PI3K reagiert, quantifizieren jedoch nicht das Ausmaß des Anstiegs und belegen auch keine direkte Interaktion zwischen allen beteiligten Molekülen.

5. INTERPRETATION

Für eine Zelle kann die räumliche Nähe von AKT zu mTORC2 die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass AKT die für seine volle Aktivität erforderliche Phosphorylierung erhält. Die Studie legt nahe, dass mSin1 diese organisatorische Aufgabe übernimmt: Es ist nicht nur eine passive Komponente von mTORC2, sondern kann dazu beitragen, AKT innerhalb des Komplexes zu positionieren.Der am direktesten belegte Zusammenhang ist: Vorhandensein der mSin1-Regionen, die eine Assoziation mit mTORC2 und AKT ermöglichen verstärkte Phosphorylierung von AKT an Serin 473. Der zweite Zusammenhang, der durch Pull-down-Experimente beobachtet wurde, lautet: Serum-Deprivation verringerte Assoziation zwischen AKT und mTOR; Zugabe von Insulin Wiederherstellung der Assoziation; Hemmung von PI3K Verringerung der Assoziation.Dies ist die Ebene, auf der die Publikation den Absatz des Buches stützt. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der Vorstellung, dass die Verfügbarkeit und die korrekte Positionierung von AKT eine zusätzliche Regulationsebene der Insulinantwort darstellen. Es handelt sich jedoch um eine Interpretation, die auf HEK293T-Zellen und häufig künstlich exprimierten Proteinen basiert. Dies ist nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis, dass Insulin die physikalische Interaktion zwischen AKT und mTORC2 in allen Geweben des menschlichen Körpers auf die gleiche Weise verstärkt.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung betrifft die Notwendigkeit von SIN1 für die Funktion von mTORC2. In Säugetierzellen identifizierten Frias und Mitarbeiter mSin1 als Bestandteil von mTORC2 und zeigten, dass dessen Reduktion den Zusammenbau des Komplexes sowie die Fähigkeit zur Phosphorylierung von AKT beeinträchtigt. Dies bestätigt den strukturellen Teil der Darstellung: Ohne SIN1 kann mTORC2 seine normale Funktion gegenüber AKT nicht aufrechterhalten. Es handelt sich um eine direkte Bestätigung der allgemeinen Rolle von mSin1, die jedoch aus Zellversuchen stammt und keine Insulinantwort beim Menschen misst [1].Eine zweite Studie untersuchte umfassend das Insulinsignal in 3T3-L1-Adipozyten, murinen Zellen, die als Modell für Fettgewebe dienen. Nach Stimulation mit Insulin nahm die Phosphorylierung von SIN1 an Threonin 86 rasch zu; dieser Anstieg wurde durch AKT-Inhibitoren blockiert. Die Autoren beobachteten zudem, dass die Aktivität von aus Zellen isoliertem mTORC2 nach Insulingabe zunahm und nach AKT-Hemmung abnahm. Die Arbeit bestätigt somit, dass das Insulinsignal SIN1 modifizieren und die Aktivität von mTORC2 regulieren kann, wenngleich sie einen AKT-SIN1-mTORC2-Schaltkreis beschreibt und nicht exakt dieselbe physikalische AKT-mTOR-Assoziation misst, die in der ursprünglichen Studie analysiert wurde [2].Eine weitere Bestätigung der PI3K-mTORC2-Verbindung stammt aus Experimenten an menschlichen und murinen Zellen, bei denen das von PI3K produzierte Lipid PtdIns(3,4,5)P3 an die PH-Domäne von SIN1 band. Diese Bindung löste eine von SIN1 ausgeübte Hemmung der katalytischen Region von mTOR, was die Aktivierung von mTORC2 und die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 begünstigte. Insulin erhöhte zudem die Lokalisierung von SIN1 in der Nähe der Zellmembran auf eine von PtdIns(3,4,5)P3 abhängige Weise. Dieser Nachweis bestätigt mechanistisch den im Buch beschriebenen Pfad PI3K SIN1/mTORC2 AKT [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es gibt relevante Belege, die dazu anregen, die Beziehung zwischen SIN1, mTORC2 und AKT nicht

als einen Schalter mit nur einer Richtung zu betrachten. In Zellen, die verschiedenen Reizen ausgesetzt waren, beobachteten Liu und Mitarbeiter, dass die Phosphorylierung von SIN1 an Threonin 86 und Threonin 398 die Integrität von mTORC2 schwächen und die durch Insulin oder IGF-1, aber auch durch PDGF und EGF induzierte Phosphorylierung von AKT verringern konnte. In ihrem Modell stellten bestimmte Modifikationen von SIN1 daher eine Rückkopplungsbremse für mTORC2 dar [4].Dieser Befund widerspricht nicht direkt dem Ergebnis der ursprünglichen Studie, wonach Insulin und PI3K die Assoziation zwischen AKT und mTOR regulieren. Er zeigt vielmehr, dass das Ergebnis der SIN1-Regulation vom phosphorylierten Rest, dem Zelltyp, der Signalintensität und dem aktiven Rückkopplungsnetzwerk abhängen kann. Die unabhängige Literatur stützt daher die zentrale Rolle von SIN1, rechtfertigt jedoch keine lineare und universelle Darstellung des Insulinsignals in Richtung mTORC2.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die dazu herangezogen wurden, die spezifische Darstellung des Buches zu bestätigen oder deren Grenzen aufzuzeigen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und biochemisch	HEK293T-Zellen mit intakten Proteinen, Fragmenten und Mutanten	mSin1 assoziiert mit mTORC2 und AKT; Insulin stellt die AKT-mTOR-Assoziation wieder her und LY294002 reduziert sie.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und molekular	Säugetierzellen mit mSin1-Depletion	mSin1 ist für die Assemblierung von mTORC2 und die Phosphorylierung von AKT erforderlich.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär, phosphoproteomisch und biochemisch	Murine 3T3-L1-Adipozyten, HEK293 und murine embryonale Fibroblasten	Insulin erhöht die Phosphorylierung von SIN1 und die mTORC2-Aktivität in einem AKT-abhängigen Kreislauf.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär und biochemisch	Humane und murine Zellen, isolierte mTORC2-Komplexe	Das PI3K-Produkt PtdIns(3,4,5)P3 aktiviert mTORC2 über SIN1 und fördert AKT-S473.	biologisch konsistente Evidenz	moderat

[4]	Zellulär und molekular	Zelllinien in verschiedenen Wachstumsfaktorkontexten	Bestimmte SIN1-Phosphorylierungen reduzieren die Integrität von mTORC2 und die Phosphorylierung von AKT.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt auf plausible und experimentelle Weise die Annahme, dass mSin1 dazu beiträgt, die Beziehung zwischen mTORC2 und AKT zu organisieren. Im Zellmodell ist das Vorhandensein der mSin1-Regionen, die mit dem Komplex und mit AKT interagieren, mit einer verstärkten Phosphorylierung von AKT an Serin 473 assoziiert. Insulin stellt die beobachtete Assoziation zwischen AKT und mTOR nach Serumentzug wieder her, während die Hemmung von PI3K diese reduziert.

Unabhängige Untersuchungen bestätigen, dass SIN1 für die Aktivität von mTORC2 essenziell ist und dass der Insulin-PI3K-Signalweg diesen molekularen Knotenpunkt regulieren kann. Das Bild ist auf mechanistischer Ebene gut belegt, bleibt jedoch vom zellulären Kontext abhängig: Bestimmte Modifikationen von SIN1 können die Aktivität von mTORC2 eher verringern als erhöhen. Weitere Validierungen in menschlichem Gewebe und unter physiologischen Bedingungen sind erforderlich, um diese Ergebnisse auf metabolische Auswirkungen im Organismus zu übertragen.

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] **mSin1 Is Necessary for Akt/PKB Phosphorylation, and Its Isoforms Define Three Distinct mTORC2s**
Frias et al., 2006
Current Biology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.08.001

[2] **Dynamic Adipocyte Phosphoproteome Reveals that Akt Directly Regulates mTORC2**
Humphrey et al., 2013
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.010

[3] **PtdIns(3,4,5)**
P
3-Dependent Activation of the mTORC2 Kinase Complex
Liu et al., 2015
Cancer Discovery
DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0460

[4] **Sin1 phosphorylation impairs mTORC2 complex integrity and inhibits downstream Akt signalling to suppress tumorigenesis**
Liu et al., 2013
Nature Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1038/ncb2860