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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die Selbstregulation der Integrität des Komplexes 2 des mechanistischen Ziels von Rapamycin (mTOR) wird durch einen ATP-abhängigen Mechanismus gesteuert – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob der energetische Zustand der Zelle, dargestellt durch die Verfügbarkeit von ATP (Adenosintriphosphat, die unmittelbare Quelle zellulärer Energie), den mTORC2-Komplex und die Reifung von AKT beeinflusst, einem Protein, das an der Insulinantwort und dem Zellüberleben beteiligt ist. In Zellexperimenten verhinderten Glukosemangel oder eine akute Reduktion von ATP die Phosphorylierung von SIN1 und AKT an einer strukturellen Stelle, was mit einer geringeren Integrität von mTORC2 einherging. Die Studie zeigte zudem, dass die optimale Aktivität des Komplexes ATP-Konzentrationen von über 1,2 mM erforderte.Diese Erkenntnis stützt die Ausführungen aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, wonach mTORC2 die Reifung von AKT mit dem metabolischen Zustand der Zelle verknüpft. Unabhängige Forschungen bestätigen, dass SIN1 für den Zusammenbau von mTORC2 und für spezifische Phosphorylierungen von AKT essenziell ist und dass Insulin den Komplex über den PI3K-AKT-Signalweg regulieren kann. Andere Studien zeigen jedoch, dass bestimmte Formen des Nährstoffmangels in spezifischen experimentellen Kontexten auch mTORC2 aktivieren können. Die Bestätigung ist daher primär mechanistischer Natur und belegt nicht direkt klinische Auswirkungen beim Menschen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24334460

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 Energieverfügbarkeit in der Zelle die Aktivität und Stabilität von mTORC2 reguliert, einem der beiden Komplexe, die durch das Protein mTOR gebildet werden. Die Hypothese war, dass ein Abfall von ATP eine basale Funktion von mTORC2 reduziert, die notwendig ist, um den Komplex intakt zu halten und AKT während seiner Reifung zu modifizieren.Der relevante Punkt für den Abschnitt 4.11 ist spezifisch: Die Publikation befasst sich nicht mit der gesamten metabolischen Reaktion des Organismus auf Insulin, sondern dokumentiert einen vorgelagerten Teil der Kette. Insbesondere zeigt sie, dass ein angemessener ATP-Spiegel die Phosphorylierung von SIN1, einer strukturellen Komponente von mTORC2, sowie die von AKT am Rest Thr-450 unterstützt. Die Phosphorylierung ist die Anfügung einer kleinen chemischen Gruppe, die Stabilität, Position oder Funktion eines Proteins verändern kann.Die Arbeit kann daher die Idee stützen, dass der zelluläre Energiezustand mTORC2 und die strukturelle Reifung von AKT moduliert. Sie kann jedoch nicht belegen, dass derselbe Mechanismus in allen menschlichen Geweben mit identischer Intensität abläuft, noch dass eine energetische Reduktion direkt zu einem klinischen Ergebnis oder einer Krankheit führt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie nutzte Zellmodelle und verglich Bedingungen mit normaler Glukoseverfügbarkeit mit Glukoseentzug oder einer akuten Reduktion von ATP. Die Autoren analysierten zudem Zellen mit SIN1-Varianten, einschließlich einer phosphomimetischen Variante, die darauf ausgelegt ist, ein permanent phosphoryliertes Protein zu imitieren.Die im Abstract aufgeführten Hauptvariablen waren die Aktivität von mTORC2, die Phosphorylierung von SIN1 am Rest Ser-260, die Phosphorylierung von AKT am Rest Thr-450, die Integrität des mTORC2-Komplexes sowie die Zellproliferation unter Glukosemangelbedingungen. Es wurde eine ATP-Titration durchgeführt, um die für die Aktivität des Komplexes erforderliche Konzentration zu bewerten.Die Anzahl der Experimente, die verwendeten Zelllinien, die Auswahlkriterien, die Anzahl der biologischen Replikate, die detaillierten analytischen Techniken, die statistischen Verfahren und die Signifikanzwerte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis ist, dass mTORC2 eine ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber der ATP-Verfügbarkeit zeigte. Die optimale Aktivität des Komplexes erforderte eine Konzentration von über 1,2 mM ATP. Einfach ausgedrückt: Wenn die unmittelbar verfügbare Energie der Zelle unter einen bestimmten Schwellenwert fiel, verlor der Komplex, der zur Reifung von AKT beiträgt, an Effizienz.Der Entzug von Glukose, nicht jedoch der von Aminosäuren, verhinderte die mTOR-abhängige Phosphorylierung von SIN1 am Rest Ser-260 und von AKT am Rest Thr-450. Dieser Befund weist in eine präzise Richtung: Der mit einer Verringerung des ATP einhergehende Glukosemangel verringerte zwei Proteinmodifikationen, die die Autoren mit der Aufrechterhaltung von mTORC2 und der Stabilität von AKT in Verbindung bringen.Die Autoren beobachteten zudem, dass eine phosphomimetische Variante von SIN1 in einem glukosearmen Medium mit einer höheren Menge an mTORC2, einer stärkeren Phosphorylierung von AKT und einer gesteigerten Zellproliferation assoziiert war, verglichen mit Zellen, die unverändertes SIN1 exprimierten. Das Abstract enthält keine absoluten Werte, Prozentsätze, Konfidenzintervalle oder P-Werte für diese Vergleiche.Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem Textabschnitt des Buches, da sie die Energieverfügbarkeit mit der Fähigkeit von mTORC2 verknüpfen, eine wesentliche Komponente des Komplexes, SIN1, sowie eine strukturelle Modifikation von AKT aufrechtzuerhalten. Es handelt sich jedoch weiterhin um Ergebnisse, die in Zellkulturen und nicht am Menschen gewonnen wurden.

5. INTERPRETATION

Vereinfacht ausgedrückt kann mTORC2 als Proteinstruktur betrachtet werden, die AKT dabei hilft, eine stabile und funktionelle Form zu erreichen. Die Studie legt nahe, dass diese Struktur ausreichend Energie benötigt, um stabil zusammengefügt zu bleiben. Sinkt der ATP-Spiegel, verliert SIN1 eine

Phosphorylierung an der Stelle Ser-260, mTORC2 ist weniger intakt und AKT verliert die Phosphorylierung an der Stelle Thr-450.Die dokumentierte Kette lautet daher: ATP-Verfügbarkeit Phosphorylierung von SIN1 Integrität von mTORC2 strukturelle Phosphorylierung von AKT. Diese Phosphorylierung entspricht nicht zwangsläufig der akuten Aktivierung von AKT durch Insulin. Thr-450 wird als Stelle des „Turn-Motifs“ beschrieben, einer Region, die zur korrekten Konformation und Stabilität des Proteins beiträgt, während andere Stellen, wie Ser-473, häufiger verwendet werden, um die Aktivierung von AKT als Reaktion auf externe Signale zu bewerten.Die Interpretation, dass der Komplex anabole Programme bei unzureichender Energieversorgung unterdrückt, ist biologisch plausibel, sollte jedoch als interpretatives Modell betrachtet werden. Die Studie misst nicht direkt alle anabolen Programme, bewertet nicht den Organismus als Ganzes und beweist nicht, dass diese Reaktion einen universellen Mechanismus in menschlichem Gewebe darstellt.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung betrifft die strukturelle Rolle von SIN1. In SIN1-defizienten Zellen beobachteten Jacinto und Kollegen den Verlust der Interaktion zwischen Rictor und mTOR, beides notwendige Komponenten für mTORC2, sowie die Aufhebung der Phosphorylierung von AKT an der Ser-473-Stelle. Die Arbeit bestätigt somit den zentralen Punkt, dass die Integrität des Komplexes von SIN1 abhängt und spezifische Modifikationen von AKT bedingt. Sie bewertet weder ATP noch die Ser-260-Stelle und stützt daher das Segment mTORC2 intakt Regulation von AKT, nicht die vollständige Energiekette [1].Eine zweite Studie, die an 3T3-L1-Adipozyten und HEK293-Zellen durchgeführt wurde, analysierte die Reaktion auf Insulin mittels quantitativer Proteomik und Funktionstests. Die Autoren identifizierten die Phosphorylierung von SIN1 am Thr-86-Rest durch AKT. Der Austausch dieses Rests durch eine nicht-phosphorylierbare Variante reduzierte die Reaktion von mTORC2 und die Phosphorylierung von AKT, während eine phosphomimetische Variante die Aktivität des Komplexes erhöhte. Dieser Beleg bestätigt, dass SIN1 nicht nur eine passive Komponente ist: Selektive Modifikationen von SIN1 können mTORC2 und nachgeschaltet AKT regulieren. Die untersuchte Stelle unterscheidet sich von Ser-260 und das Modell bleibt zellulär, aber das Ergebnis stärkt die biologische Konsistenz der Beziehung SIN1–mTORC2–AKT [2].Eine weitere Studie zeigte, dass das Produkt der PI3K, das Lipid PtdIns(3,4,5)P3, an die PH-Domäne von SIN1 bindet und eine interne Bremse der mTORC2-Aktivität löst. Mutationen, die diese Bindung verhinderten, verringerten die mTORC2-Aktivität und die Phosphorylierung von AKT an der Ser-473-Stelle. Diese Daten vervollständigen den im Buchabschnitt beschriebenen Kontext: Neben dem Energiestatus kann auch das Insulinsignal über PI3K mTORC2 dazu befähigen, AKT zu phosphorylieren. Sie testet nicht die Abhängigkeit von ATP und weist keine metabolischen Effekte beim Menschen nach [3].Zusammengenommen replizieren diese unabhängigen Arbeiten zwar nicht exakt das ATP-Experiment, bilden jedoch eine konvergente Kette: SIN1 ist für die Struktur von mTORC2 notwendig; Modifikationen von SIN1 verändern die Aktivität des Komplexes; mTORC2 reguliert funktionelle Stellen von AKT; die von PI3K produzierten Signale können den Komplex aktivieren. Die Bestätigung bleibt experimenteller und zellulärer Natur.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Es gibt Ergebnisse, die bei der Interpretation von Nährstoffmangel als eindeutiges Signal für die Abschaltung von mTORC2 zur Vorsicht mahnen. Moloughney und Kollegen beobachteten in Zellmodellen, die einer Verringerung von Glutamin-Kataboliten ausgesetzt waren, eine erhöhte mTORC2-Aktivität, die mit einer metabolischen Anpassung zur Unterstützung des Hexosamin-Biosynthesewegs einherging. In diesem Kontext hat eine Nährstoffbegrenzung also eine Funktion von mTORC2 aktiviert, anstatt sie zu reduzieren [4].Diese Erkenntnis entkräftet das Ergebnis der ursprünglichen Studie nicht, da sie sich vor allem auf Glutamin-Kataboliten, andere nachgeschaltete Zielmoleküle und ein anderes experimentelles Design bezieht. Sie zeigt jedoch, dass die Reaktion von mTORC2 von der Art des Stresses, seiner Dauer, dem Zelltyp, der Verfügbarkeit von

Wachstumssignalen und der gemessenen Phosphorylierungsstelle abhängt. Insbesondere ist es nicht korrekt, die Verringerung der strukturellen Phosphorylierung von AKT an der Stelle Thr-450 automatisch mit einer Abnahme jeder Form der mTORC2-Signalübertragung gleichzusetzen.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersichtsarbeit behandelten Publikation und unabhängigen Forschungsarbeiten. Alle verfügbaren Erkenntnisse stammen überwiegend aus Zell- oder Molekularstudien; es handelt sich nicht um klinische Studien am Menschen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär und biochemisch	Kultivierte Zellen; Details im verfügbaren Material nicht angegeben	Die Reduktion von Glukose oder ATP verringert die Phosphorylierung von SIN1 Ser-260 und AKT Thr-450; für eine optimale Aktivität ist ein ATP-Wert von über 1,2 mM erforderlich.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und genetisch	Zellen mit SIN1-Deletion	Das Fehlen von SIN1 unterbricht die Rictor-mTOR-Interaktion und hebt die Phosphorylierung von AKT Ser-473 auf.	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär, proteomisch und funktionell	3T3-L1-Adipozyten, HEK293-Zellen und murine embryonale Fibroblasten	Die Phosphorylierung von SIN1 Thr-86 durch AKT erhöht die Aktivität von mTORC2 und unterstützt die Phosphorylierung von AKT.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[3]	Zellulär und biochemisch	Humane Zelllinien, murine Fibroblasten und murine Xenotransplantate	An SIN1 gebundenes PtdIns(3,4,5)P3 aktiviert mTORC2; SIN1-Mutationen reduzieren die Phosphorylierung von AKT Ser-473.	indirekte Bestätigung	moderat

[4]	Zellulär und metabolisch	HeLa-Zellen, murine embryonale Fibroblasten und murines Lymphom-Modell	Die Reduktion von Glutamin-Kataboliten erhöht die mTORC2-Signalgebung unter spezifischen Bedingungen der Nährstofflimitierung.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass eine Verringerung von ATP in den untersuchten Zellen eine grundlegende Funktion von mTORC2 beeinträchtigt und die Phosphorylierung von SIN1 sowie von AKT an der Stelle Thr-450 verringert. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Annahme, dass mTORC2 die Reifung von AKT mit dem zellulären Energiestatus verknüpft.Unabhängige Belege bestätigen überzeugend die Rolle von SIN1 für die Integrität und Regulation von mTORC2 sowie die funktionelle Beziehung zwischen mTORC2 und AKT. Die Reaktion des Komplexes auf Nährstoffmangel ist jedoch nicht einheitlich: Sie hängt vom betroffenen Nährstoff, dem Zelltyp, der Dauer des Stresses und der beobachteten molekularen Stelle ab. Die Hypothese ist somit auf mechanistischer Ebene gestützt, erfordert jedoch eine direkte Validierung in menschlichem Gewebe und unter physiologischen Bedingungen.

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] **SIN1/MIP1 Maintains rictor-mTOR Complex Integrity and Regulates Akt Phosphorylation and Substrate Specificity**
Jacinto et al., 2006
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.033

[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] **mTORC2 Responds to Glutamine Catabolite Levels to Modulate the Hexosamine Biosynthesis Enzyme GFAT1**
Moloughney et al., 2016
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.07.015