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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die SREBP-Aktivität wird durch mTORC1 reguliert und trägt zum Akt-abhängigen Zellwachstum bei – Überprüfung der Nachweise

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob die Produktion neuer Lipide notwendig ist, damit das Signal von AKT, einem Protein, das Wachstumssignale überträgt, die Zellmasse erhöht. In modifizierten menschlichen Epithelzellen und in Drosophila steigerte die Aktivierung von AKT die Nährstoffaufnahme, die Lipidsynthese und die Zellgröße; diese Effekte verringerten sich oder wurden blockiert, wenn mTORC1 oder SREBP, ein Transkriptionsfaktor, der Gene der Lipogenese aktiviert, gehemmt wurden.Im Abschnitt 5.3 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der These bei, dass die Lipogenese kein Nebeneffekt des insulin-anabolen Signals ist, sondern eine funktionelle Komponente desselben. Unabhängige Studien an Rattenhepatozyten, Nagetieren und Zellmodellen bestätigen, dass Insulin, PI3K/AKT, mTORC1 und SREBP mit der lipogenen Antwort verknüpft sind. Ein Mausmodell zeigt jedoch, dass mTORC1 zwar notwendig, in der Leber aber nicht immer allein ausreichend ist: Es ist zusätzlich ein paralleles, von AKT abhängiges Signal erforderlich. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer und präklinischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24462173

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 das durch AKT induzierte Wachstum lediglich eine Proteinsynthese erfordert oder auch die Produktion von Lipiden. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass mTORC1, ein Proteinkomplex, der Nährstoff- und Wachstumssignale integriert, SREBP und damit die Gene aktiviert, die für den Aufbau von Fettsäuren und anderen Membranlipiden notwendig sind.Diese Frage ist relevant für den Abschnitt aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, der die Lipogenese als strukturelle Komponente des anabolen Insulinprogramms beschreibt. Die Studie untersuchte weder Personen mit chronischer Hyperinsulinämie, noch maß sie Entzündungen oder klinische Ergebnisse. Sie dokumentiert stattdessen einen Teil der biologischen Kette: Aktivierung von AKT Aktivität von mTORC1 und SREBP erhöhte Lipidsynthese Zunahme der Zellmasse.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die wichtigsten Experimente wurden mit immortalisierten menschlichen retinalen Pigmentepithelzellen durchgeführt, die mit einer durch 4-Hydroxytamoxifen aktivierbaren Form von AKT1 ausgestattet waren. Die Zellen wurden unter Bedingungen mit niedrigem Lipoproteingehalt kultiviert, um die externe Lipidaufnahme zu reduzieren. Zudem wurden U2OS-Zellen, eine menschliche Osteosarkom-Zelllinie, Kc167-Zellen aus Drosophila sowie transgene Fruchtfliegen verwendet.Die Autoren maßen das Zellvolumen mittels Coulter-Zähler und Durchflusszytometrie, den Nährstoffverbrauch sowie bestimmte Metaboliten mittels Kernspinresonanzspektroskopie, die Lipidsynthese durch den Einbau von radioaktiv markierter Glukose, Pyruvat oder Acetat sowie die Protein- und RNA-Expression mittels Immunoblot und quantitativer PCR. Zur Blockierung von mTORC1 wurde Rapamycin eingesetzt; zur Reduktion von SREBP, mTOR, Raptor oder Rictor wurde RNA-Interferenz verwendet, eine Technik, die die Expression eines Gens selektiv verringert.Bei den Fruchtfliegen wurden nach der Reduktion von dSREBP, der Drosophila-Version von SREBP, die Flügelfläche, die Zellgröße sowie das Wachstum der Flügelkompartimente analysiert. Die Zellexperimente wurden für die Größenmessungen mindestens dreimal wiederholt; für einige Stoffwechselanalysen mindestens sechsmal. Bei den Flügeln wurden normalerweise mindestens 20 Individuen pro Genotyp untersucht. Die Autoren verwendeten zweiseitige t-Tests; exakte P-Werte, Ein- und Ausschlusskriterien sowie die vollständigen Fallzahlen für jedes Experiment sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt: Die künstliche Aktivierung von AKT führte zu einer Zunahme der Zellmasse, doch dieses Ergebnis erforderte die Fähigkeit zur Lipidproduktion. In menschlichen Epithelzellen erhöhte AKT das mittlere Zellvolumen um 20–30 %. Rapamycin hob diesen Anstieg auf und reduzierte den durch AKT induzierten Zuwachs an Proteingehalt deutlich.AKT verdoppelte nahezu die Glukoseaufnahme und die Laktatproduktion, was auf einen aktiveren Stoffwechsel hindeutet; Rapamycin blockierte beide Effekte. Die Aktivierung von AKT steigerte zudem den Einbau von Glukose in neu synthetisierte Lipide. Auch dieser Anstieg wurde durch Rapamycin vollständig blockiert. Die Hemmung des Enzyms ACLY, das für die Bereitstellung von Ausgangsstoffen für die Fettsäuresynthese notwendig ist, schwächte die AKT-abhängige Zunahme des Zellvolumens ab.Der zentrale Abschnitt des Buches befasst sich mit SREBP. Innerhalb von zwei Stunden nach der Aktivierung von AKT nahm die reife Form von SREBP1 im Zellkern zu, also die Form, die in der Lage ist, Gene zu aktivieren. In der Folge stiegen die Mengen an RNA und dem Protein FASN, einem für die Fettsäuresynthese essenziellen Enzym, an. Rapamycin verhinderte die nukleäre Akkumulation von SREBP1 sowie den Anstieg von FASN und ACLY. Das Silencing von mTOR oder Raptor, einer spezifischen Komponente von mTORC1, blockierte die Induktion von SREBP1, FASN und ACLY; das Silencing von Rictor, das mit mTORC2 assoziiert ist, hatte diesen Effekt nicht.Durch die gleichzeitige Reduktion von SREBP1 und SREBP2 wurde die durch AKT induzierte Lipidsynthese blockiert und die Zunahme der Zellgröße verringerte sich in Abhängigkeit von der

Dosis der kleinen interferierenden RNAs. Bei Drosophila führte die Reduktion von dSREBP zu einer Verringerung der Zellgröße und spezifischer Flügelbereiche. Zudem schwächte die Reduktion von dSREBP die durch die Expression der PI3K der Fruchtfliege verursachte Zunahme der Flügelfläche um 15–20 % ab. Diese Ergebnisse zeigen, dass SREBP für einen wesentlichen Teil des durch den PI3K/AKT-Signalweg induzierten Wachstums in den untersuchten Modellen funktionell notwendig ist.

5. INTERPRETATION

Wachsende Zellen müssen nicht nur Proteine, sondern auch Membranen produzieren. Lipide sind essenzielle Bestandteile von Zellmembranen; ohne ihre ausreichende Produktion ist die Zunahme der Zellmasse begrenzt. Die Studie zeigt, dass AKT in den verwendeten Modellen das Zellwachstum nicht effektiv steigern kann, wenn der mTORC1-SREBP-Zweig der Lipogenese unterbrochen wird.Der dokumentierte Ablauf ist somit: AKT aktiviert mTORC1 aktiv verstärkte nukleäre Präsenz von SREBP und erhöhte Expression lipogener Gene gesteigerte Lipidsynthese größere Zellgröße. Das Ergebnis steht im Einklang mit der Formulierung aus „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, da es stützt, dass die Lipogenese eine funktionelle Komponente des anabolen Programms sein kann. Die Aktivierung von AKT in diesen Zellen war jedoch experimentell und entspricht nicht einer chronischen Insulinexposition in einem menschlichen Organismus.Die Arbeit belegt nicht, dass jeder Anstieg der Lipogenese durch Insulin zwangsläufig zu einer Zellexpansion in allen Geweben führt. Sie beweist auch nicht, dass dieser Mechanismus allein für die entzündlichen Folgen verantwortlich ist, die einer Hyperinsulinämie zugeschrieben werden. Sie zeigt jedoch einen kausalen Mechanismus in Zellen und Fruchtfliegen auf, bei dem direkt in mTORC1 und SREBP eingegriffen wurde.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine besonders relevante Bestätigung betrifft den Zusammenhang zwischen Insulin, PI3K/AKT, mTORC1 und SREBP-1c in der Leber. In primären Ratten-Hepatozyten erhöhte Insulin die Boten-RNA von SREBP-1c um das 25-Fache und reduzierte die von PEPCK, einem Gen für die hepatische Glukoseproduktion, um 95 %. Inhibitoren von PI3K und AKT blockierten beide Effekte. Im Gegensatz dazu blockierte Rapamycin den durch Insulin induzierten Anstieg von SREBP-1c, ohne die Reduktion von PEPCK zu verhindern. Derselbe selektive Effekt von Rapamycin wurde in der Leber von Ratten und Mäusen nach Fasten und anschließender Wiederfütterung beobachtet. Diese Studie bestätigt direkt den Signalweg Insulin PI3K/AKT mTORC1 SREBP-1c/Lipogenese, bleibt jedoch ein Nachweis aus Tier- und Zellmodellen [1].Eine zweite, unabhängige Arbeit untersuchte Mäusezellen, denen TSC1 oder TSC2 fehlten – Gene, die normalerweise mTORC1 bremsen. In diesen Zellen war mTORC1 auch ohne Wachstumsfaktoren aktiv und steigerte die Expression von Genen für die Lipid- und Sterolsynthese. Die Reduktion von SREBP1 und SREBP2 verringerte die De-novo-Lipogenese und blockierte die von mTORC1 abhängige Proliferation. Das Ergebnis deckt sich mit der analysierten Studie: Das durch SREBP regulierte Programm ist nicht nur mit mTORC1 assoziiert, sondern trägt auch zum Zellwachstum bei. Die Einschränkung besteht darin, dass es sich um Zelllinien und ein genetisches Modell einer dauerhaften mTORC1-Aktivierung handelt, nicht um eine normale Insulinfysiologie [2].

7. WIDERSPRÜCHLICHE NACHWEISE

Eine wichtige Erkenntnis stammt von Mäusen mit einer selektiven Deletion von TSC1 in der Leber. In diesem Modell ist mTORC1 konstitutiv aktiv, dennoch zeigten die Tiere eine verringerte Aktivierung von SREBP1c und der Lipogenese sowie einen Schutz vor alters- und ernährungsbedingter Fettleber. Der Grund hierfür war eine durch negative Rückkopplung bedingte Abschwächung des AKT-Signals. Durch die Wiederherstellung von AKT oder die Reduzierung von INSIG2a, einem Inhibitor von SREBP1c, konnte die Reaktion wiederhergestellt werden.Diese Erkenntnis widerspricht nicht der Tatsache, dass mTORC1 für die Induktion von SREBP1c durch Insulin erforderlich ist. Sie zeigt jedoch, dass in der Leber die Aktivierung von mTORC1 allein nicht ausreicht: Es ist zusätzlich ein paralleler, von AKT abhängiger Signalweg erforderlich, der die Reduzierung von INSIG2a umfasst. Die biologische

Kette ist somit kontextabhängig und kann nicht auf die Formel „mehr mTORC1 bedeutet immer mehr Lipogenese“ vereinfacht werden [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Studie, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, und den unabhängigen Publikationen, die ausgewählt wurden, um den narrativen Verlauf des Buches zu bestätigen oder einzugrenzen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und tierisch	Humane Zellen, Drosophila-Zellen und transgene Fruchtfliegen	Die Blockade von mTORC1 oder SREBP reduziert die Lipogenese und begrenzt das durch AKT/PI3K induzierte Wachstum.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und tierisch	Primäre Ratten-Hepatozyten; Leber von Ratten und Mäusen	Insulin erhöht SREBP-1c über PI3K/AKT; Rapamycin blockiert diese Induktion selektiv.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär	Murine Tsc1-/- und Tsc2-/- Zellen; modifizierte humane Zelllinien	SREBP1/2 unterstützt die mTORC1-abhängige Lipogenese und Proliferation.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Tierisch und zellulär	Mäuse mit hepatischer Tsc1-Deletion und isolierte Hepatozyten	mTORC1 ist notwendig, aber nicht hinreichend: Es wird zusätzlich ein paralleler, AKT-abhängiger Signalweg benötigt.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, sowohl in Zellmodellen als auch in Drosophila, dass die durch SREBP regulierte Lipidsynthese zum Wachstum beiträgt, das durch den AKT-mTORC1-Signalweg induziert wird. Unabhängige Belege bestätigen, dass Insulin SREBP-1c über PI3K/AKT und mTORC1 aktivieren kann und dass SREBP zur Lipogenese und Proliferation beiträgt, die von mTORC1 abhängen.Die plausibelste Schlussfolgerung ist, dass die Lipogenese als Bestandteil des zellulären anabolen Programms in experimentellen Modellen gut belegt ist. Es ist hingegen nicht erwiesen, dass dieselbe Kette mit identischer Intensität und identischen Folgen in jedem menschlichen Gewebe bei chronischer Hyperinsulinämie abläuft. Die Rolle von mTORC1 erfordert zudem eine kontextbezogene Betrachtung, da in der Leber die vollständige Reaktion von SREBP1c auch von parallelen AKT-Signalen abhängt.

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] **Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis**
Li et al., 2010
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107

[2] **Activation of a Metabolic Gene Regulatory Network Downstream of mTOR Complex 1**
Düvel et al., 2010
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.022

[3] **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