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

ORIGINAL RESEARCH

Direkte Bildgebung der Rekrutierung und Phosphorylierung von S6K1 im mTORC1-Signalweg in lebenden Zellen – Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24306640

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie das Protein S6K1, ein wichtiger Ausführer von Zellwachstumssignalen, durch den mTORC1-Komplex in lebenden Zellen organisiert und aktiviert wird. Mittels Fluoreszenzmikroskopie und eines von den Autoren entwickelten Biosensors beobachtete die Forschung, dass S6K1 sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma verteilt ist, jedoch vorwiegend in das Zytoplasma verlagert wird, wenn es zusammen mit Raptor, einer organisatorischen Komponente von mTORC1, koexprimiert wird. Unter diesen Bedingungen war die Phosphorylierung von S6K1, also die Anfügung einer chemischen Gruppe, die dessen Aktivierung fördert, hauptsächlich im Zytoplasma lokalisiert.Die Publikation trägt zu dem Abschnitt „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, wonach S6K1 vor der Phosphorylierung in die Nähe von mTORC1 rekrutiert werden muss. Unabhängige Studien bestätigen, dass das TOS-Motiv von S6K1 die Erkennung durch Raptor ermöglicht und dass die Verfügbarkeit von Raptor die Phosphorylierung beeinflusst. Strukturdaten verdeutlichen zudem den Kontaktpunkt zwischen Raptor und dem TOS-Motiv. Es existiert jedoch eine alternative Interpretation, die auf Zellexperimenten basiert und eIF4E eine direkte Rolle bei der Interaktion mit dem TOS-Motiv zuschreibt. Insgesamt wird die Darstellung vor allem auf molekularer und zellulärer Ebene bestätigt.

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 zielte darauf ab zu verstehen, wo innerhalb einer lebenden Zelle S6K1 durch den mTORC1-Komplex rekrutiert wird und wo dessen Phosphorylierung stattfindet. mTORC1 (ein Proteinkomplex, der Signale von Nährstoffen und Wachstumsfaktoren integriert) kann S6K1 aktivieren, eine Kinase, also ein Protein, das andere Proteine durch das Hinzufügen von Phosphatgruppen modifiziert. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass Raptor, eine Komponente von mTORC1 mit der Funktion einer organisatorischen Plattform, die Rekrutierung von S6K1 und dessen Lokalisierung im Zytoplasma begünstigt.Die Relevanz in Bezug auf Abschnitt 4.7 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist spezifisch: Das Buch besagt, dass S6K1, bevor es phosphoryliert wird, durch eine präzise Organisation der Proteine der Signalplattform in die Nähe von mTORC1 rekrutiert werden muss. Die analysierte Studie beobachtet direkt in lebenden Zellen das zelluläre Segment dieser Kette: die funktionelle Assoziation zwischen S6K1, Raptor und mTORC1, die Umverteilung von S6K1 im Zytoplasma und die vorwiegend zytoplasmatische Phosphorylierung.Die Forschung kann somit molekulare Dynamiken in einem zellulären Versuchsmodell dokumentieren. Sie kann jedoch nicht feststellen, dass dieselbe Abfolge von Ereignissen identisch in allen menschlichen Geweben abläuft, noch kann sie allein klinische, metabolische oder therapeutische Konsequenzen belegen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Studie ist experimentell und verwendete hauptsächlich HEK293-Zellen, im Labor kultivierte menschliche embryonale Nierenzellen. Zudem wurden HEK293T-Zellen, HEK293F-Zellen in Suspension sowie SF9-Insektenzellen eingesetzt, um den Biosensor herzustellen und zu reinigen. Die HEK293-Zellen wurden mit einer Dichte von 1 × 105 oder 1,5 × 105 Zellen pro ml ausgesät und transfiziert, das heißt, sie wurden dazu gebracht, künstlich eingeführte Proteine zu produzieren, indem sie mit Plasmiden behandelt wurden, die für S6K1, Raptor, mTOR, Rheb und andere fluoreszierende Varianten kodierten.Zur Visualisierung von Proteinen und Interaktionen wurden konfokale Mikroskopie und FRET-FLIM eingesetzt. FRET-FLIM (ein Verfahren, das erkennt, ob zwei fluoreszierende Moleküle nah genug beieinander liegen, um die Dauer ihrer Lichtemission zu verändern) ermöglicht die Abschätzung von Protein-Protein-Interaktionen in lebenden Zellen. Die Autoren führten zudem Western-Blots durch, eine Technik zur Messung des Vorhandenseins und des Phosphorylierungsstatus von Proteinen, sowie Pull-down-Experimente zur Isolierung von Proteinkomplexen und Immunfluoreszenz an fixierten Zellen.Es wurde ein Biosensor namens SensOR konstruiert, der aus mCherry-S6K1-EGFP besteht. Der Sensor nutzt die Konformationsänderung von S6K1 nach der Phosphorylierung: Eine stärker gefaltete Struktur bringt die fluoreszierenden Marker näher zusammen und verkürzt die Fluoreszenzdauer. Um das mTORC1-Signal zu verändern, wurden die Zellen von Serum und Aminosäuren entzogen und anschließend 1 mM Leucin oder 500 mM Serin plus Leucin ausgesetzt; schließlich wurden 250 nM Rapamycin hinzugefügt. In einem weiteren Experiment wurden 200 nM Rapamycin verwendet. Die Ergebnisse werden als repräsentativ für drei unabhängige Experimente beschrieben, sofern nicht anders angegeben. Für die SensOR-Analyse bei hoher Expression wurden mehr als 40 Zellen in drei unabhängigen Experimenten untersucht.Es werden keine Ein- oder Ausschlusskriterien, kein Plan zur Fallzahlberechnung, kein klinischer Endpunkt und kein Follow-up berichtet, da es sich um eine Laborarbeit an Zellen und Proteinen handelt.

4. ERGEBNISSE

Unter basalen Bedingungen war mit EGFP markierte S6K1 in HEK293-Zellen nahezu gleichmäßig im Zytoplasma und im Zellkern verteilt: 54 % der Fluoreszenzintensität entfielen auf das Zytoplasma und 46 % auf den Zellkern, bei einer Standardabweichung von 10 %. Dieser Wert deutet darauf hin, dass das Protein im untersuchten Modell nicht stabil auf ein einziges Zellkompartiment beschränkt ist.Wenn S6K1 zusammen mit markiertem Raptor koexprimiert wurde, war S6K1 überwiegend zytoplasmatisch lokalisiert. Der Anstieg des zytoplasmatischen Anteils von S6K1 war proportional

zum Raptor-Spiegel im Zytoplasma. Die FRET-FLIM-Mikroskopie zeigte zudem, dass die Fluoreszenzlebensdauer von EGFP-S6K1 von 2,6 ± 0,01 Nanosekunden bei alleiniger Expression von S6K1 auf 2,4 ± 0,05 Nanosekunden in Anwesenheit von Raptor sank, mit einer weiteren Reduktion auf bis zu 2,3 ± 0,03 Nanosekunden im Zytoplasma. Eine kürzere Lebensdauer ist mit einer größeren physischen Nähe zwischen den beiden Markern vereinbar und stützt die direkte Interaktion zwischen S6K1 und Raptor in lebenden Zellen.Die F28A-Mutation im TOS-Motiv, einer kurzen Sequenz von S6K1, die an der Erkennung durch mTORC1 beteiligt ist, verhinderte die durch Raptor induzierte zytoplasmatische Umverteilung. Auch die Koexpression von PRAS40 oder 4E-BP1, Proteinen, die um die Interaktion mit Raptor konkurrieren können, reduzierte die Translokation von S6K1. Diese Ergebnisse stimmen mit der Vorstellung überein, dass die Rekrutierung von der Organisation der Proteinplattform abhängt und nicht von einer bloßen zufälligen Anwesenheit von S6K1 im Zytoplasma.Rheb, ein Regulator stromaufwärts von mTORC1, steigerte die Phosphorylierung von S6K1 um mehr als das Doppelte. In Anwesenheit von Rheb reduzierte eine Behandlung mit 200 nM Rapamycin diese Phosphorylierung um etwa 50 %. Die Autoren konnten keine starke direkte Interaktion von S6K1 mit Rheb feststellen und beobachteten nur eine leichte Verringerung der Fluoreszenzlebensdauer zwischen mTOR und S6K1; das Ergebnis ist mit einem schwachen oder dynamischen Kontakt vereinbar, beweist jedoch keine stabile direkte Bindung.Mit dem SensOR-Biosensor zeigten Zellen mit hoher Expression eine durchschnittliche Lebensdauer von 2,1 ± 0,06 Nanosekunden im Zytoplasma und 2,3 ± 0,01 Nanosekunden im Zellkern. Nach Entzug von Serum und Aminosäuren betrug die zytoplasmatische Lebensdauer 2,5 ± 0,03 Nanosekunden; die Zugabe von Aminosäuren reduzierte sie auf 2,3 ± 0,02 Nanosekunden, während Rapamycin sie wieder auf 2,5 ± 0,04 Nanosekunden anhob. In einem gereinigten Präparat reduzierte die Zugabe von ATP die Lebensdauer von 2,6 ± 0,01 auf 2,0 ± 0,08 Nanosekunden und erhöhte die Phosphorylierung des Biosensors um das 4,7-Fache. Im experimentellen Modell stützen diese Daten den Zusammenhang zwischen der gefalteten Konformation, der Phosphorylierung und der zytoplasmatischen Lokalisierung von S6K1.

5. INTERPRETATION

Einfach ausgedrückt beschreiben die Ergebnisse eine Abfolge, bei der S6K1 nicht wahllos überall in der Zelle aktiviert zu werden scheint. Raptor fungiert stattdessen als Protein, das dabei hilft, S6K1 in die Nähe des mTORC1-Komplexes zu bringen, vor allem im Zytoplasma, wodurch die Phosphorylierung wahrscheinlicher wird. Der spezifisch dokumentierte Punkt ist somit die zelluläre Rekrutierung von S6K1 in Bezug auf Raptor und die funktionelle Struktur von mTORC1.Das molekulare Detail besteht darin, dass das TOS-Motiv von S6K1 für die mit Raptor beobachtete Umverteilung notwendig ist und dass die F28A-Mutation dieses Phänomen reduziert. Zudem ist die Verringerung der Fluoreszenzlebensdauer bei der FRET-FLIM mit der räumlichen Nähe zwischen S6K1 und Raptor vereinbar. Der Biosensor zeigt an, dass die Phosphorylierung von S6K1 unter den verwendeten Bedingungen hauptsächlich im Zytoplasma stattfindet.Die wesentliche Einschränkung bei der Interpretation besteht darin, dass die Studie die Überexpression fluoreszierender Proteine in Zelllinien nutzt. Diese Wahl ermöglicht zwar Echtzeitaufnahmen, kann jedoch die Mengen, Verhältnisse und die Lokalisierung der Proteine im Vergleich zu nicht manipulierten Zellen verändern. Die beobachtete Translokation stützt ein Rekrutierungsmodell, beweist jedoch nicht, dass sie in jedem Zelltyp oder in allen physiologischen Kontexten zwingend erforderlich ist. Die Publikation belegt nicht die gesamte im Buch beschriebene Kette, wie etwa die nachfolgenden Auswirkungen auf die Proteinsynthese, das Wachstum oder den Stoffwechsel: Sie dokumentiert den anfänglichen Schritt der Organisation und Annäherung von S6K1 an die mTORC1-Plattform.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung stammt aus einer zellulären und biochemischen Studie, in der das TOS-Motiv von S6K1 analysiert wurde. Die Autoren zeigten, dass Raptor S6K1 und 4E-BP1 über ihre jeweiligen TOS-Motive bindet und dass eine Punktmutation des Motivs die Raptor-abhängige Phosphorylierungskomponente von S6K1 eliminiert.

Das Ergebnis bestätigt direkt die Passage im Buch, wonach die Rekrutierung eine präzise Organisation der Plattformproteine erfordert. Die Einschränkung besteht darin, dass die Belege aus In-vitro-Experimenten und kultivierten Zellen stammen, nicht aus Messungen am menschlichen Organismus [1].Eine zweite Arbeit lieferte eine strukturelle Überprüfung. Mittels Kristallographie und Kryo-Elektronenmikroskopie erhielten die Autoren Strukturen von Raptor, das an Peptide gebunden war, welche das menschliche TOS-Motiv von S6K1, 4E-BP1 und PRAS40 enthielten. Das S6K1-Peptid besetzte eine Furche von Raptor; Mutationen an Schlüsselresten reduzierten die Bindung. Dieses Ergebnis beobachtet zwar nicht die Translokation in lebenden Zellen, bestätigt jedoch unabhängig die physikalische Grundlage der Erkennung zwischen Raptor und dem TOS-Motiv von S6K1 [2].Eine dritte Studie zeigte, dass die Rekrutierung auch durch die Konkurrenz zwischen Substraten reguliert wird. In der Leber von Mäusen sowie in embryonalen Mausfibroblasten, denen 4E-BP1 und 4E-BP2 fehlten, war die Phosphorylierung von p70S6K1 an Thr389 nach der Nahrungsaufnahme um das 22-Fache erhöht, gegenüber dem Siebenfachen bei den Kontrollen; in den Fibroblasten war die durch IGF-1 induzierte Phosphorylierung fast doppelt so hoch. Der Anstieg war mit einer stärkeren Interaktion zwischen S6K1 und Raptor verbunden. Da 4E-BP1 um Raptor konkurriert, zeigt die Studie, dass die Rekrutierung von S6K1 von der dynamischen Zusammensetzung der mTORC1-Plattform abhängt und nicht ausschließlich von der Gesamtmenge an mTOR [3].Zusammengenommen stützen diese Studien eine konvergente Kette: Das TOS-Motiv ermöglicht die Erkennung, Raptor bietet eine Andockstelle, und die Verfügbarkeit anderer Substrate kann modulieren, wie viel S6K1 den aktiven Komplex erreicht. Dies sind unabhängige Bestätigungen des zellulären Mechanismus, der in der Publikation beschrieben wird, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, doch es bleibt primär bei molekularen, zellulären und tierischen Nachweisen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Eine 2021 veröffentlichte Arbeit schlägt eine alternative Interpretation der Rolle des TOS-Motivs vor. In HEK293-Zellen und Tumorzelllinien beobachteten die Autoren, dass phosphoryliertes eIF4E, ein Protein, das an der Initiierung der mRNA-Translation beteiligt ist, mit dem TOS-Motiv von S6K1 interagieren kann. Diesem Modell zufolge würde die Interaktion mit eIF4E die Autoinhibition von S6K1 verringern und dessen Aktivierung fördern; die Autoren argumentieren, dass die Bindung, die direkt raptor zugeschrieben wird, zumindest teilweise eine Folge dieses Schrittes sein könnte [4].Diese Erkenntnis bestreitet nicht, dass raptor ein wesentlicher Bestandteil von mTORC1 ist, noch schließt sie die durch biochemische und strukturelle Studien belegten Interaktionen aus. Sie legt jedoch nahe, dass der Prozess komplexer sein und vom experimentellen Kontext abhängen könnte, wobei eIF4E als möglicher Vermittler oder zusätzlicher Regulator fungiert. Die Arbeit basiert auf Zellmodellen, Mutanten und Gen-Silencing; sie erfordert daher Bestätigungen durch unabhängige Forschungsgruppen und belegt keinen allgemeinen Ersatz der Rolle von raptor in menschlichem Gewebe.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersicht behandelten Publikation und den unabhängigen Erkenntnissen, die zur Bestätigung oder Abgrenzung der Buchpassage herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und biophysikalisch	Lebende HEK293-Zellen; fluoreszierende Proteine und SensOR-Biosensor	Raptor fördert die zytoplasmatische Lokalisierung von S6K1; die Phosphorylierung des Biosensors erfolgt hauptsächlich zytoplasmatisch.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und biochemisch	Kultivierte Zellen und In-vitro-Assays	Raptor bindet S6K1 über das TOS-Motiv; die Mutation des Motivs reduziert die Raptor-abhängige Phosphorylierung.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Strukturell und biochemisch	Aufgereinigte Proteinkomplexe; humane TOS-Peptide	Die Struktur von Raptor erkennt das TOS-Motiv von S6K1 direkt.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Tierisch und zellulär	Mausleber und murine embryonale Fibroblasten	Das Fehlen von 4E-BP1/2 verstärkt die S6K1-Raptor-Interaktion und beschleunigt die Phosphorylierung von S6K1.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Zellulär und molekular	HEK293-Zellen und Tumorzelllinien	Schlägt vor, dass phosphoryliertes eIF4E mit dem TOS-Motiv von S6K1 interagiert und zu dessen Aktivierung beiträgt.	widersprüchliche Evidenz	vorläufig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie legt spezifisch dar, dass S6K1 nicht als isoliertes Protein phosphoryliert wird, sondern durch Plattformkomponenten, insbesondere Raptor, in die Nähe von mTORC1 gebracht wird. Unabhängige Belege bestätigen, dass das TOS-Motiv für die Erkennung von S6K1 wichtig ist und dass die Verfügbarkeit von Raptor sowie konkurrierenden Substraten die Phosphorylierung beeinflusst. Die Schlussfolgerung ist mechanistisch gut untermauert, erfordert jedoch eine direkte Validierung in menschlichem Gewebe sowie unter physiologischen Bedingungen, die nicht auf einer Überexpression von Proteinen basieren. Die alternative Hypothese unter Einbeziehung von eIF4E deutet zudem darauf hin, dass an der Rekrutierung weitere Regulatoren beteiligt sein könnten.

Aggiornato al 17/11/2026. 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] **The Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Partner, Raptor, Binds the mTOR Substrates p70 S6 Kinase and 4E-BP1 through Their TOR Signaling (TOS) Motif**
Nojima et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.C200665200

[2] **Mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40**
Yang et al., 2017
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature25023

[3] **Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1)-mediated Phosphorylation Is Governed by Competition between Substrates for Interaction with Raptor**
Dennis et al., 2013
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M112.402461

[4] **mTORC1 induces eukaryotic translation initiation factor 4E interaction with TOS-S6 kinase 1 and its activation**
Majeed et al., 2021
Cell Cycle
DOI: https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1901038