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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Hepatisches mTORC2 aktiviert Glykolyse und Lipogenese durch AKT, Glucokinase und SREBPıc – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, was mit dem Stoffwechsel geschieht, wenn Rictor, ein wesentlicher Bestandteil des Proteinkomplexes mTORC2, selektiv in der Leber ausgeschaltet wird. Bei genetisch veränderten Mäusen führte der Verlust von mTORC2 zu einer verringerten Phosphorylierung von AKT – einer chemischen Modifikation, die für die volle Aktivität dieses Proteins erforderlich ist – und beeinträchtigte die Glykolyse, die Fettsynthese sowie die Unterdrückung der hepatischen Glukoseproduktion. Die experimentelle Expression von konstitutiv aktivem AKT2 korrigierte laut dem verfügbaren Abstract den Glukosefluss und die Lipogenese.Die Forschung trägt zur Darstellung von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi bei, wonach mTORC2 die metabolische Reaktion auf Insulin durch AKT unterstützt. Unabhängige Studien an Mäusen bestätigen, dass hepatisches Rictor für eine korrekte AKT-Signalübertragung und zur Begrenzung der Glukoseproduktion durch die Leber notwendig ist. Eine unabhängige Arbeit weist jedoch darauf hin, dass aktiviertes AKT den Glukosedefekt korrigieren kann, ohne die Lipogenese vollständig wiederherzustellen. Die Bestätigung ist daher moderat, vor allem mechanistischer und tierbasierter Natur, nicht klinisch.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24340787

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 mTORC2 in der Leber direkt an der Insulinantwort beteiligt ist und insbesondere, ob es über AKT agiert, um den Glukose- und Lipidstoffwechsel zu regulieren. mTORC2 ist einer der beiden Komplexe, die durch das Protein mTOR gebildet werden; Rictor ist ein unverzichtbarer Bestandteil davon. AKT ist ein Protein, das das Insulinsignal empfängt und dazu beiträgt zu entscheiden, ob die Leber Glukose produzieren, verbrauchen oder einen Teil davon in Energiereserven umwandeln soll.Die Publikation ist für die Abschnitte 4.11 und 22.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie genau das Segment der Kette mTORC2 AKT Leberstoffwechsel untersucht. Insbesondere stützt sie die Aussage, dass der Verlust von Rictor die Phosphorylierung von AKT beeinträchtigt und den normalen Übergang der Leber in den postprandialen Stoffwechsel behindert.Die Studie kann einen kausalen Zusammenhang im Mausmodell nachweisen, da Rictor selektiv in der Leber ausgeschaltet wurde und einige Effekte durch Experimente mit aktiver AKT2 wiederhergestellt werden konnten. Sie kann jedoch nicht belegen, dass die gleiche Intensität des Effekts beim Menschen auftritt, noch nachweisen, dass alle metabolischen Wirkungen von mTORC2 ausschließlich von AKT abhängen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract; der Volltext ist nicht zugänglich. Die Autoren haben Mäuse mit einer selektiven Deletion von Rictor in der Leber erzeugt, die als LiRiKO bezeichnet werden, und diese mit Kontrolltieren verglichen. Das Studiendesign umfasste die Analyse gefütterter Mäuse, die Bewertung molekularer Signale in der Leber sowie experimentelle Eingriffe in Leberzellen, denen mTORC2 fehlt.Die im Abstract berichteten Hauptvariablen waren die Phosphorylierung von AKT an Serin 473, die Glucokinase-Aktivität, die SREBP1c-Aktivität, die Gluconeogenese, die Glykolyse, die Lipogenese sowie einige systemische Indikatoren wie Blutzuckerspiegel, Insulinspiegel und Lipidkonzentrationen im Blut. Die Glucokinase ist ein Enzym, das der Leber hilft, Glukose zu speichern und zu verwerten; SREBP1c ist ein Regulator der Genexpression für Gene, die an der Fettproduktion beteiligt sind.Die Autoren exprimierten zudem eine konstitutiv aktive Form von AKT2 in den Leberzellen, also eine Version, die experimentell auch ohne das normale vorgeschaltete Signal aktiviert wurde. Sie erhöhten außerdem die Expression der Glucokinase. Die Gruppengrößen, das Alter und Geschlecht der Tiere, Ein- und Ausschlusskriterien, Dauer der Verfahren, statistische Tests, Signifikanzwerte sowie einzelne quantitative Werte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Bei gefütterten LiRiKO-Mäusen führte die Ausschaltung von Rictor dazu, dass die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 in der Leber aufgehoben wurde. Einfach ausgedrückt: Das Insulinsignal konnte einen wichtigen Schritt der AKT-Aktivierung nicht mehr abschließen. Im selben Gewebe waren die Aktivität der Glucokinase sowie die von SREBP1c reduziert.Diese Veränderungen waren mit einer präzisen metabolischen Ausrichtung verbunden: Die Leber produzierte auch im gefütterten Zustand weiterhin Glukose durch Gluconeogenese, während sowohl die Glykolyse – also die Nutzung von Glukose zur Energiegewinnung – als auch die Lipogenese – die Synthese von Fetten aus verfügbaren Nährstoffen – reduziert waren. Auf Ebene des gesamten Organismus berichtet das Abstract von einem Anstieg des Blutzuckerspiegels und der Insulinwerte sowie einer Verringerung der zirkulierenden Lipide.Das Rescue-Experiment ist das für das Buch relevanteste Ergebnis. Die Expression von konstitutiv aktivem AKT2 in Leberzellen mit mTORC2-Mangel stellte laut Abstract den Glukosefluss und die Lipogenese wieder her. Der Anstieg der Glucokinase hingegen stellte zwar den Glukosefluss wieder her, nicht jedoch die Lipogenese. Dies deutet darauf hin, dass die Glucokinase vor allem zur Glukoseverarbeitung beiträgt, während für das lipogenetische Programm weitere durch mTORC2 regulierte Signale erforderlich sind.Da nur das Abstract vorliegt, ist es nicht möglich, absolute Werte, prozentuale Unterschiede, Konfidenzintervalle, P-Werte oder Gruppengrößen für diese Ergebnisse anzugeben. Daher ist es nicht möglich, das

quantitative Ausmaß der Effekte oder die statistische Präzision der einzelnen Schätzungen direkt zu bewerten.

5. INTERPRETATION

Die zentrale biologische Bedeutung liegt darin, dass mTORC2 der Leber offenbar dabei hilft, den Sättigungszustand zu erkennen. Nach einer Mahlzeit sollte Insulin die Glukoseproduktion der Leber drosseln und deren Verwertung oder Speicherung fördern. Im untersuchten Modell unterbrach das Fehlen von Rictor diese Anpassung: Die Leber behielt Programme bei, die typisch für den Fastenzustand sind, und reduzierte jene, die Glukose verwerten oder Lipide produzieren.Der in der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, direkt dokumentierte Signalweg ist: hepatisches mTORC2 Phosphorylierung von AKT Regulation des Glukose- und Lipidstoffwechsels. Die experimentelle Wiederherstellung durch aktives AKT2 untermauert die Interpretation, dass AKT ein relevanter Effektor von mTORC2 für die Glukosekontrolle ist. Das Ausbleiben der Wiederherstellung der Lipogenese allein durch Glukokinase zeigt hingegen, dass die Glukoseverwertung und die Fettsynthese nicht deckungsgleich sind und nicht von denselben Schritten abhängen.Die Daten belegen nicht, dass jede mit mTORC2 assoziierte Stoffwechselveränderung ausschließlich durch AKT vermittelt wird. Zudem beschreibt die Studie genetisch veränderte Mäuse und Leberzellen, nicht Menschen mit Insulinresistenz oder Diabetes. Die Aussage im Buch, dass AKT der wichtigste metabolische Effektor von mTORC2 sei, ist mit dem Ergebnis zur Glukosekontrolle konsistent, erfordert jedoch Vorsicht, wenn sie auf die gesamte Lipogenese übertragen wird.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE EVIDENZ

Eine erste unabhängige Bestätigung stammt aus einer Studie an Mäusen, die chronisch mit Rapamycin behandelt wurden – einem Medikament, das mit der Zeit auch die Bildung von mTORC2 beeinträchtigen kann. Die Autoren beobachteten, dass der Verlust der mTORC2-Funktion mit einer hepatischen Insulinresistenz einherging, also einer verringerten Fähigkeit des Insulins, die Glukoseproduktion der Leber zu unterdrücken. Die Deletion von Rictor reproduzierte diesen Stoffwechseldefekt, während die Reduktion von mTORC1 dies nicht in gleicher Weise erklärte. Dies bestätigt die Passage im Buch, wonach mTORC2 für die Aufrechterhaltung der Insulinsensitivität über AKT sowie für die Kontrolle der Glukoneogenese erforderlich ist [1]. Die Einschränkung besteht darin, dass die pharmakologische Behandlung systemische Effekte hervorrufen kann und es sich weiterhin um ein Mausmodell handelt.Eine zweite Studie verwendete Mäuse mit einer leberspezifischen Ausschaltung von Rictor und bestätigte, dass das Fehlen dieses Proteins die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 reduziert, die Phosphorylierung nachgeschalteter Ziele verringert und mit einer Glukoseintoleranz assoziiert ist. Während des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamps, einer Technik zur Messung der Insulinmenge, die zur Aufrechterhaltung eines stabilen Blutzuckerspiegels erforderlich ist, zeigte sich die Wirkung eines Glukagonrezeptor-Agonisten zur Verbesserung der Insulinsensitivität bei den Kontrolltieren, blieb jedoch bei den Mäusen ohne hepatisches Rictor aus [2]. Das Ergebnis bestätigt direkt in einem anderen Mausmodell, dass hepatisches mTORC2 die Insulinantwort und die Aktivierung von AKT unterstützt. Es bewertet jedoch weder eine genetische Korrektur mit aktivem AKT2, noch belegt es einen klinischen Effekt beim Menschen.Zusammengenommen stützen diese unabhängigen Studien ein kohärentes Netzwerk: Rictor erhält die Funktion von mTORC2 aufrecht; mTORC2 fördert die Phosphorylierung von AKT; AKT und seine Zielmoleküle unterstützen das Insulin dabei, die Glukoseabgabe der Leber zu reduzieren. Der Teil der Darstellung, der sich auf die Lipogenese bezieht, ist biologisch plausibel und in der Originalstudie enthalten, erfordert jedoch eine sorgfältigere Differenzierung, da nicht alle unabhängigen Daten die lipogenetische Erholung allein AKT zuschreiben.

7. WIDERSPRÜCHLICHE ERKENNTNISSE

Eine unabhängige Arbeit untersuchte Mäuse mit einer leberspezifischen Deletion von Rictor und bestätigte einige Kernelemente der Darstellung: eine verringerte Insulinantwort, eine geringere Phosphorylierung von AKT, die Unfähigkeit, die Glukoseproduktion der Leber normal zu unterdrücken, sowie eine reduzierte

Expression von Genen, die an der Fettsynthese beteiligt sind [3]. Sie lieferte jedoch ein relevantes Ergebnis zur Eingrenzung der Interpretation: Die hepatische Expression von aktivem AKT2 korrigierte die Glukoseintoleranz und die Insulinresistenz, stellte jedoch in Abwesenheit von mTORC2 die Lipogenese nicht wieder her.Dieser Befund widerspricht nicht der Rolle von AKT bei der Kontrolle der Glukoseproduktion. Er relativiert jedoch die Vorstellung, dass AKT allein die lipogene Komponente der mTORC2-Funktion vollständig erklärt. Die Autoren schlugen die Existenz eines weiteren Zweiges vor, der parallel oder komplementär zu AKT verläuft und notwendig ist, um das Programm der Lipidsynthese vollständig zu aktivieren. Es handelt sich hierbei jedoch um einen Vergleich zwischen verschiedenen Tiermodellen und experimentellen Strategien; er klärt nicht, welcher Mechanismus in der menschlichen Leber überwiegt.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersicht behandelten Publikation und den unabhängigen Überprüfungen und gibt an, inwieweit jede Studie die Darstellung des Buches stützt.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Tier- und Zellmodell	Mäuse mit hepatischer Rictor-Deletion und Leberzellen	Der Verlust von mTORC2 reduziert AKT Ser473, Glykolyse und Lipogenese; die Aktivierung von AKT2 stellt laut Abstract den Glukosefluss und die Lipogenese wieder her.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Tier- und pharmakologisches Modell	Mäuse mit chronischer Rapamycin-Behandlung und Rictor-Defizienz-Modelle	Die mTORC2-Dysfunktion ist mit hepatischer Insulinresistenz und einer verringerten Unterdrückung der Glukoneogenese assoziiert.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tier- und Zellmodell	Mäuse mit hepatischer Rictor-Deletion, primäre Hepatozyten und euglykämisch-hyperinsulinämischer Cl	Der Rictor-Verlust reduziert AKT Ser473, beeinträchtigt nachgeschaltete Signale und verschlechtert die Glukosekontrolle.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Tier- und Zellmodell	Mäuse mit hepatischer Rictor-Deletion, Standard- oder fettreiche Ernährung, Hepatozyten	Aktives AKT2 korrigiert den Glukosedefekt, reaktiviert jedoch ohne mTORC2 nicht die Lipogenese.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt direkt die Annahme, dass hepatisches mTORC2 über Rictor für die vollständige Aktivierung von AKT und die korrekte Anpassung der Leber an Insulinsignale erforderlich ist. Unabhängige Belege bestätigen den Teilbereich bezüglich der Verringerung der hepatischen Glukoseproduktion und der Insulinsensitivität in Mausmodellen recht gut. Die Rolle von AKT bei der Regulierung der Lipogenese ist hingegen komplexer: Sie erscheint zwar wichtig, scheint aber nicht in jedem experimentellen Modell ausreichend zu sein. Die wissenschaftliche Darstellung ist daher mechanistisch moderat gestützt und erfordert eine Validierung am Menschen.

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] **Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity**
Lamming et al., 2012
Science
DOI: https://doi.org/10.1126/science.1215135

[2] **Hepatic TORC2 Signaling Facilitates Acute Glucagon-Receptor Enhancement of Insulin-Stimulated Glucose Homeostasis in Mice**
Kim et al., 2022
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/db21-1018

[3] **Identification of Akt-independent Regulation of Hepatic Lipogenesis by Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Complex 2**
Yuan et al., 2012
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M112.386854