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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Nährstoffe unterdrücken die Phosphatidylinositol-3-Kinase/Akt-Signalübertragung durch eine mTOR-vermittelte und Raptor-abhängige Phosphorylierung von IRS-1 – Überprüfung der Nachweise

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie eine hohe Nährstoffverfügbarkeit die zelluläre Reaktion auf Insulin abschwächen kann. Die Autoren zeigten, dass der mTORC1-Komplex, ein System, das Nährstoff- und Wachstumssignale integriert, IRS-1 phosphorylieren kann – ein Protein, das für die Signalübertragung vom Insulinrezeptor an PI3K und AKT erforderlich ist. Diese Modifikation verringerte die mit IRS-1 assoziierte Aktivierung von PI3K. Im verfügbaren Material sind keine vollständigen Details zu experimentellen Modellen, Fallzahlen und quantitativen Ergebnissen aufgeführt.In „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass eine anhaltende Überaktivierung von mTORC1/S6K1 IRS-1 beeinträchtigen und eine Insulinresistenz begünstigen kann. Unabhängige Studien am Menschen, an Zellen und an Mäusen bestätigen wichtige Teile dieser Kette. Allerdings werden nicht alle Phosphorylierungsstellen von IRS-1 direkt durch S6K1 reguliert, und eine chronische Hemmung von mTORC1 kann ungünstige metabolische Folgen haben. Die allgemeine Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer Natur, mit einer wichtigen kurzfristigen Unterstützung durch Studien am Menschen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24348849

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 ein Überangebot an Nährstoffen die Fähigkeit von Insulin, den PI3K/Akt-Signalweg zu aktivieren, über einen präzisen intrazellulären Mechanismus verringern kann. Einfach ausgedrückt untersuchten die Autoren, ob ein System, das normalerweise dazu dient, die Zelle an die Energieverfügbarkeit anzupassen, bei Überaktivität das Insulinsignal bremsen kann.Die geprüfte Hypothese war, dass mTOR, eine Nährstoff-sensitive Kinase (ein Protein, das andere Proteine durch Phosphorylierung modifiziert), zusammen mit Raptor, einem strukturellen Bestandteil von mTORC1, IRS-1 phosphoryliert. IRS-1 ist ein Adapterprotein: Es empfängt das Signal vom Insulinrezeptor und hilft bei der Aktivierung von PI3K und AKT, was für viele metabolische Reaktionen des Hormons essenzielle Schritte sind.Die Relevanz für „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft daher den Teil der Kette, in dem ein Übermaß an Nährstoffen die Aktivität von mTORC1 erhöht, IRS-1 modifiziert und die Signalübertragung an PI3K/Akt reduziert. Die Studie kann einen molekularen Mechanismus der Abschwächung des Insulinsignals belegen. Sie kann jedoch nicht allein nachweisen, dass dieser Mechanismus die gesamte Insulinresistenz bei Menschen mit Adipositas oder Typ-2-Diabetes erklärt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract der Publikation. Die Studie nutzte biochemische und zelluläre Experimente, um das Verhältnis zwischen Nährstoffen, mTOR, Raptor, IRS-1 und der PI3K/AKT-Signalübertragung zu bewerten.Die Autoren analysierten die direkte Bindung zwischen Raptor und IRS-1 und untersuchten die Phosphorylierung von IRS-1 an den Serinresten 636 und 639. Ein Serinrest ist eine spezifische Position innerhalb eines Proteins, die eine Phosphatgruppe aufnehmen kann; diese Modifikation kann das Verhalten des Proteins verändern. Zudem wurden phosphomimetische Mutationen eingesetzt – also künstliche Veränderungen, die ein bereits phosphoryliertes Protein simulieren –, um die funktionellen Auswirkungen der Phosphorylierung zu überprüfen.Die Studie nutzte außerdem das Silencing von Raptor, also eine experimentelle Reduktion seiner zellulären Produktion, sowie Aktivatoren des LKB1/AMPK-Signalwegs, darunter Metformin. AMPK ist ein Sensor für den zellulären Energiestatus, der in vielen Kontexten die Aktivität von mTORC1 reduziert. Die Anzahl der Experimente, die verwendeten Zelllinien, die Expositionszeiten, die Nährstoffkonzentrationen, die Details der statistischen Analysen sowie die quantitativen Werte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis ist, dass Nährstoffe die IRS-1-abhängige PI3K/AKT-Signalübertragung reduzierten. Einfach ausgedrückt: Wenn die Zelle ein Signal für ein Überangebot an Nährstoffen erhielt, wurde die Informationsübertragung vom Insulin an seine internen Effektoren weniger effizient.Laut dem Abstract bindet Raptor direkt an IRS-1 und fungiert als Plattform, die es mTOR ermöglicht, IRS-1 an den Serinen 636 und 639 zu phosphorylieren. Diese Stellen befinden sich in der Nähe einer Region von IRS-1, die für die Interaktion mit PI3K nach einem Insulinstimulus erforderlich ist. Mutationen, die eine Phosphorylierung der Serine 636 und 639 imitierten, blockierten die durch Insulin induzierte, mit IRS-1 assoziierte PI3K-Aktivierung. Dieser Befund deutet auf eine Verringerung des PI3K-Signals in diesem Modell hin, ist jedoch kein direkter Nachweis für eine verringerte Glukoseaufnahme im menschlichen Körper.Die Reduzierung von Raptor durch Silencing sowie die Aktivierung des LKB1/AMPK-Signalwegs verringerten die Phosphorylierung von IRS-1 an den Serinen 636/639 und machten die mTOR-bedingte Hemmung des PI3K/AKT-Signalwegs rückgängig. Das Abstract nennt Metformin als Aktivator des LKB1/AMPK-Signalwegs, macht jedoch keine Angaben zu Dosierungen, Behandlungsdauer oder quantitativen Daten zum Ausmaß der Wiederherstellung.Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse als eine mögliche molekulare Verbindung zwischen diabetesbedingter Hyperglykämie, mTOR-Hyperaktivierung und Insulinresistenz. Im verfügbaren Material werden jedoch keine Messungen der Gesamtmenge an IRS-1, dessen Abbau, GLUT4 oder der Glukoseverwertung aufgeführt. Daher dokumentiert die vorliegende

Publikation primär die Phosphorylierung von IRS-1 und die Verringerung der PI3K/AKT-Signalübertragung.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Studie liegt darin, dass die Zelle über eine interne Bremse für die Insulinsignalisierung verfügt. Wenn nach einer Mahlzeit Nährstoffe und Insulin vorhanden sind, kann eine vorübergehende Hemmung dazu beitragen, eine übermäßige Stimulation zu vermeiden. Bleibt der Signalweg jedoch dauerhaft stark aktiv, kann derselbe Regulationsmechanismus die Reaktion auf Insulin behindern.Der in der Forschungsarbeit des Artikels dokumentierte Ablauf lautet: erhöhte Nährstoffzufuhr Raptor-abhängiges mTORC1 Phosphorylierung von IRS-1 an den Serinen 636/639 verringerte Aktivierung der mit IRS-1 assoziierten PI3K schwächere AKT-Signalisierung. Dies steht im Einklang mit den Abschnitten 4.8 und 14.10 des Buches „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi, in denen IRS-1 als das anfällige Bindeglied zwischen dem Insulinrezeptor und dem PI3K/AKT-Signalweg dargestellt wird.Es ist wichtig, dieses Ergebnis von der umfassenderen Kette zu unterscheiden, die im Buch beschrieben wird. Das verfügbare Abstract belegt nicht direkt, dass S6K1 für die beobachtete Phosphorylierung an den Serinen 636/639 verantwortlich ist, noch weist es direkt den Abbau von IRS-1 nach. Es legt stattdessen nahe, dass der mTORC1-Komplex über Raptor IRS-1 phosphorylieren und das PI3K/AKT-Signal reduzieren kann. Unabhängige Belege sind daher erforderlich, um die Rolle von S6K1, die Verringerung der IRS-1-Expression und die metabolischen Folgen separat zu verifizieren.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Die Bestätigung, die der Darstellung in diesem Band am nächsten kommt, stammt aus einer Crossover-Studie am Menschen, die an sieben gesunden Männern durchgeführt wurde. Während der Aminosäureinfusion war die gesamte Verfügbarkeit von Aminosäuren im Plasma im Vergleich zur Kochsalzinfusion etwa dreimal so hoch. Im Skelettmuskel steigerte Insulin die Aktivität von S6K1 stärker, während die inhibitorischen Phosphorylierungen von IRS-1 an den Serinen 312 und 636/639 zunahmen und die insulininduzierte Aktivität der PI3K abnahm. Auf funktioneller Ebene war die Glukoseverschwindensrate während der Aminosäureinfusion um etwa 33 % niedriger (50 ± 4 gegenüber 75 ± 6 Mikromol pro Kilogramm pro Minute, mit P = 0,002). Diese Studie bestätigt beim Menschen unter akuten, experimentellen Bedingungen die Sequenz: erhöhte Aminosäuren gesteigerte mTOR/S6K1-Aktivität verstärkte Phosphorylierung von IRS-1 verringerte PI3K-Aktivität und verminderte Glukoseverwertung [1]. Die Haupteinschränkungen sind die sehr geringe Teilnehmerzahl, die kurze Expositionsdauer und die Tatsache, dass es sich bei den Teilnehmern um gesunde Männer handelte und nicht um Personen mit Typ-2-Diabetes.Eine zweite, unabhängige Arbeit untersuchte den Schritt der funktionellen und quantitativen Reduktion von IRS-1 genauer. In embryonalen Mausfibroblasten ohne TSC2 – ein Zustand, der die mTOR/S6K-Aktivität dauerhaft erhöht hält – beobachteten die Autoren eine reduzierte Insulinsignalisierung in Richtung PI3K. Der Mechanismus umfasste sowohl die Unterdrückung der IRS-1-Genexpression als auch die direkte Phosphorylierung von IRS-1 durch S6K1. Rapamycin und das Silencing von S6K1 reduzierten die Phosphorylierung von IRS-1 und stellten einen Teil der Signalübertragung wieder her. Dieser Nachweis bestätigt direkt, wenn auch in Mauszellen, den Ablauf: erhöhte mTOR/S6K1 geringere Verfügbarkeit oder Funktion von IRS-1 schwächeres PI3K-Signal [2]. Die Einschränkung besteht darin, dass ein genetischer Verlust von TSC2 den menschlichen Ernährungsüberschuss nicht vollständig abbildet.Eine dritte Studie lieferte einen kausalen Nachweis auf Ebene des gesamten tierischen Organismus. Mäuse, denen S6K1 fehlte, zeigten einen Schutz vor altersbedingter oder durch fettreiche Ernährung induzierter Adipositas sowie eine erhöhte Insulinsensitivität. Dieser Befund stützt die Vorstellung, dass S6K1 nicht nur ein Indikator für ein Überangebot an Nährstoffen ist, sondern auch zu den metabolischen Folgen einer mTORC1-Überaktivierung beiträgt [3]. Diese Bestätigung ist wichtig für die kausale Richtung der Kette, erlaubt jedoch nicht, den permanenten genetischen Effekt bei der Maus automatisch auf die

Physiologie oder Behandlung beim Menschen zu übertragen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die Kette mTORC1/S6K1 IRS-1 darf nicht so interpretiert werden, als ob jedes Serin von IRS-1 auf die gleiche Weise und in jedem Gewebe reguliert würde. In primären menschlichen Adipozyten, die von sechs Probanden isoliert wurden, untersuchte eine Studie das Serin 307 von IRS-1, das dem Serin 302 bei der Maus entspricht. Obwohl die Phosphorylierung dieser Stelle rapamycinempfindlich war, reduzierten ein inaktives S6K1-Konstrukt sowie der selektive Inhibitor PF-4708671 die Phosphorylierung von S6, ohne jedoch die von IRS-1 am Serin 307 zu verringern. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass S6K1 wahrscheinlich nicht die physiologische Kinase für diese spezifische Stelle in menschlichen Adipozyten ist [4].Dieser Befund widerspricht nicht direkt der ursprünglichen Studie, die sich auf die Serine 636/639 und einen Raptor-abhängigen Mechanismus bezieht. Er relativiert jedoch die allgemeine Aussage, dass S6K1 notwendigerweise für jede inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1 verantwortlich sei. Die Kontrolle von IRS-1 ist abhängig von der jeweiligen Stelle, dem Zelltyp und dem experimentellen Kontext. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die durch Raptor-abhängiges mTORC1 vermittelte Phosphorylierung von IRS-1 an den Serinen 636/639 hinreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der untersuchten Publikation und den unabhängigen Belegen, die auf Grundlage der spezifischen Abschnitte des Bandes ausgewählt wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und biochemisch	Zellmodell im verfügbaren Material nicht angegeben	Raptor/mTOR phosphoryliert IRS-1 an den Serinen 636/639; diese Modifikation reduziert die mit IRS-1 assoziierte PI3K-Aktivierung.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Experimentell am Menschen, Crossover	Sieben gesunde Männer, die einer Infusion von Aminosäuren oder Kochsalzlösung unterzogen wurden	Aminosäuren erhöhten S6K1 und die inhibitorische Phosphorylierung von IRS-1, reduzierten die PI3K-Aktivität und verringerten die Glukoseaufnahme um 33 %.	direkte Bestätigung	moderat

[2]	Zellulär und molekular	Embryonale Maus-Fibroblasten mit TSC2-Verlust	Die mTOR/S6K-Hyperaktivierung reduzierte die Expression und Funktion von IRS-1, was die Insulinsignalisierung an PI3K beeinträchtigte.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Genetisches Tiermodell	S6K1-defiziente Mäuse	Das Fehlen von S6K1 erhöhte die Insulinsensitivität und schützte vor alters- oder ernährungsbedingter Adipositas.	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Zellulär an menschlichem Gewebe	Primäre menschliche Adipozyten, isoliert von sechs Probanden	S6K1 erwies sich nicht als verantwortlich für die Phosphorylierung von IRS-1 an Serin 307, obwohl diese Stelle rapamycin-sensitiv reguliert wird.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation legt direkt nahe, dass Nährstoffe die Insulinsignalisierung durch eine Raptor-abhängige, mTORC1-vermittelte Phosphorylierung von IRS-1 reduzieren können. Unabhängige Belege bestätigen, dass eine verstärkte mTOR/S6K1-Signalisierung mit einer erhöhten Phosphorylierung von IRS-1, einer geringeren PI3K-Aktivität und einer reduzierten metabolischen Wirkung von Insulin assoziiert sein kann.Die Darstellung im Band ist mechanistisch gut fundiert und wird zudem durch experimentelle Daten am Menschen gestützt. Vereinfachungen sollten jedoch vermieden werden: IRS-1 besitzt zahlreiche regulatorische Stellen, von denen nicht alle direkt von S6K1 abhängen, und die metabolischen Effekte hängen von der Dauer der Aktivierung, dem Gewebe und dem untersuchten Modell ab. Der Zusammenhang mit chronischer Insulinresistenz beim Menschen erfordert daher weitere longitudinale und klinische Validierungen.

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] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[2] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[3] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866

[4] **Phosphorylation of IRS1 at Serine 307 in Response to Insulin in Human Adipocytes Is Not Likely to be Catalyzed by p70 Ribosomal S6 Kinase**
Rajan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059725