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

ORIGINAL RESEARCH

Nukleäre S6K1 reguliert die von cAMP-Response-Elementen abhängige Gentranskription durch Aktivierung des mTOR-Signalwegs - Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24305824

1. ABSTRACT

Die untersuchte Studie hat geprüft, ob S6K1, ein Protein, das nachgeschaltet vom mTORC1-Komplex aktiviert wird, neben seiner bekannten Rolle bei der Proteinsynthese auch Funktionen im Zellkern ausübt. In Gebärmutterhalskrebszellen beobachteten die Autoren, dass die durch Serum begünstigte Phosphorylierung von S6K1 an der Position Thr389 mit dessen nuklearer Lokalisierung assoziiert war. Unter diesen Bedingungen interagierte S6K1 mit CREB, einem Faktor, der zur Aktivierung spezifischer Gene beiträgt, und steigerte die Aktivität eines durch CRE-Elemente regulierten Promotors. Die experimentelle Reduktion von S6K1 verringerte die Expression von c-JUN, einem Gen, das an der proliferativen Antwort beteiligt ist.Im Abschnitt 4.7 „mTORC1 - S6K1“ des Buches „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi wird diese Forschung herangezogen, um einen präzisen Punkt zu untermauern: Nach seiner Aktivierung kann S6K1 den Zellkern erreichen und an der Regulation der Genexpression teilnehmen. Unabhängige Studien bestätigen, dass mTORC1 im Zellkern aktiv sein kann und dass die Aktivität der S6-Kinasen zu wachstumsbezogenen Transkriptionsprogrammen beiträgt. Es gibt jedoch keine direkte unabhängige Replikation der in der untersuchten Studie beschriebenen S6K1-CREB-Interaktion und der c-JUN-Regulation. Zudem konnte eine Arbeit an HeLa-Zellen mit den dort verwendeten Methoden kein nukleares S6K1 nachweisen. Die vorsichtigste Schlussfolgerung lautet daher, dass die Darstellung vor allem auf mechanistischer und zellulärer Ebene gestützt ist.

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. UNTERSUCHTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob S6K1, eine Kinase (ein Enzym, das andere Proteine durch das Hinzufügen von Phosphatgruppen modifiziert), die vor allem für ihre Wirkung im Zytoplasma bekannt ist, in den Zellkern gelangen und direkt zur Kontrolle von Genen beitragen kann. Die Hypothese war, dass die Aktivierung des mTOR-Signalwegs, der wichtig für die Umsetzung der Verfügbarkeit von Nährstoffen und Wachstumsfaktoren in Zellwachstumssignale ist, nicht nur Auswirkungen auf die Proteinsynthese, sondern auch auf die Gentranskription hat.Diese Frage ist für die Textstelle im Buch relevant, da der Absatz S6K1 nicht die gesamte genetische Regulation der Zelle zuschreibt. Er argumentiert stattdessen, dass S6K1 nach der Phosphorylierung in den Zellkern translozieren kann und an der Regulation der Genexpression teilnimmt. Die analysierte Studie befasst sich genau mit diesem Teil der Kette: Aktivierung von mTORC1, Phosphorylierung von S6K1, nukleäre Verteilung und Assoziation mit Elementen, die die Transkription regulieren.Da es sich um eine experimentelle Forschung handelt, die an Tumorzelllinien durchgeführt wurde, kann sie molekulare Phänomene im untersuchten Modell dokumentieren. Sie kann jedoch nicht feststellen, ob derselbe Mechanismus mit identischer Intensität in gesundem Gewebe, in allen Tumoren oder im menschlichen Organismus abläuft.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract der Publikation. Die Studie verwendete menschliche Gebärmutterhalskrebszellen sowie HeLa-Zellen, eine von einem Zervixkarzinom abgeleitete Zelllinie. Die Autoren verglichen Bedingungen mit Serum, das den Zellen Wachstumsfaktoren liefert, mit Bedingungen unter Serumentzug. Zudem setzten sie Rapamycin ein, ein Medikament, das selektiv einen Teil der mTORC1-Signalübertragung hemmt.Die im Abstract berichteten Hauptvariablen waren die Phosphorylierung von S6K1 an Thr389, dessen Verteilung zwischen Zytoplasma und Zellkern, seine Interaktion mit CREB sowie die Aktivität eines CRE-Promotors mittels eines Luziferase-Assays. Dieser Test nutzt ein Lichtsignal, um die Aktivität eines Promotors abzuschätzen. Zudem wurde der S6K1-Spiegel experimentell durch Knockdown reduziert, um den Effekt auf die Expression von c-JUN zu bewerten. In HeLa-Zellen wurden 891 Promotorregionen identifiziert, an die S6K1 direkt band.Die Anzahl der unabhängigen biologischen Experimente, die Auswahlkriterien für die Zelllinien, die Konzentrationen und Dauer der Behandlungen, die Details der Zellfraktionierungstechniken, die statistischen Tests, die Signifikanzwerte sowie die quantitativen Messungen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Das Hauptergebnis zeigt, dass S6K1 nicht statisch im Zytoplasma verblieb. In Gebärmutterhalskrebszellen hing ihr Vorkommen im Zellkern vom Serum ab. Wurde das Serum entfernt oder wurden die Zellen mit Rapamycin behandelt, nahm die Phosphorylierung von S6K1 an Thr389 ab und S6K1 wurde im Zytoplasma zurückgehalten. Einfach ausgedrückt: Wachstumssignale und der mTOR-Signalweg waren sowohl mit der Aktivierung von S6K1 als auch mit dessen Fähigkeit, den Zellkern zu erreichen, verbunden.Die Autoren stellten zudem eine Interaktion zwischen endogenem S6K1, also dem von den Zellen natürlich produzierten S6K1, und CREB fest. S6K1 steigerte die Aktivität eines Promotors, der CRE-Elemente enthielt – kurze DNA-Sequenzen, die von CREB erkannt werden. Wurde S6K1 mittels Knockdown reduziert, nahm die Expression von c-JUN ab. Die Wirkungsrichtung ist somit eindeutig: Weniger S6K1 in den Zellen entsprach im experimentellen Modell einer geringeren Expression von c-JUN.Die Arbeit berichtete zudem, dass sich die Bindung von CREB und S6K1 an den c-JUN-Promotor nach der Restimulation mit Serum veränderte und mit aktiven epigenetischen Markern assoziiert war. Die Epigenetik umfasst Modifikationen, die die Zugänglichkeit von Genen beeinflussen, ohne die DNA-Sequenz zu verändern. Schließlich wurden in HeLa-Zellen 891 Promotorregionen identifiziert, an die S6K1 direkt bindet. Das Abstract enthält weder die vollständige Liste der Gene, die Bindungsintensität, quantitative Variationen noch P-Werte.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Ergebnisse liegt darin, dass S6K1 die Funktion des mTORC1-Signals erweitern könnte. Anstatt nur Proteine im Zytoplasma zu modifizieren und die Produktion neuer Proteine zu fördern, könnte ein aktivierter Anteil von S6K1 im Zellkern dazu beitragen, bestimmte Gene für die Zelle besser oder schlechter nutzbar zu machen.Der in der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, dokumentierte Ablauf lautet: Wachstumssignale und mTORC1-Aktivität in Verbindung mit der Phosphorylierung von S6K1 an Thr389 verstärkte nukleäre Lokalisierung von S6K1 Assoziation mit CREB, Aktivität von CRE-Promotoren und Regulation von c-JUN. Dies steht im Einklang mit der Aussage im Buch, dass S6K1 nach seiner Phosphorylierung direkt an der Regulation der Genexpression beteiligt sein kann.Es muss jedoch zwischen Beobachtung und Interpretation unterschieden werden. Die Beobachtung betrifft die zelluläre Verteilung von S6K1, die Interaktion mit CREB, die Veränderung der Promotoraktivität und die Reduktion von c-JUN nach einem Knockdown. Die Hypothese der Autoren lautet, dass S6K1 über epigenetische Mechanismen oder durch die Rekrutierung von Transkriptionsfaktoren auf die DNA einwirken kann. Die Studie belegt weder, dass S6K1 direkt alle 891 identifizierten Promotoren reguliert, noch zeigt sie, dass diese nukleäre Aktivität für die menschliche Physiologie oder eine spezifische Erkrankung notwendig ist.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste Bestätigung betrifft den vorgelagerten Schritt der Darstellung: die Existenz von mTORC1-Aktivität im Zellkern. Zhou und Kollegen untersuchten NIH3T3-Zellen, murine Fibroblasten, die häufig in Modellen der Zellsignalisierung verwendet werden, mit fluoreszierenden Biosensoren, die im Zellkern lokalisiert waren, sowie mit einer Form von S6K1, die experimentell im Zellkern zurückgehalten wurde. Die Stimulation mit PDGF, einem Wachstumsfaktor, erhöhte die Phosphorylierung der nukleären S6K1 um das 34 ± 4-fache; Rapamycin und Torin1 hemmten diese Reaktion. Die Autoren beobachteten zudem eine nukleäre Reaktion auf Insulinsignale in 3T3L1-Fettzellen. Die Arbeit beweist zwar nicht die spontane Translokation von S6K1 oder deren Interaktion mit CREB, bestätigt jedoch direkt, dass das nukleäre Kompartiment eine mTORC1-Signalisierung beherbergen kann, die in der Lage ist, S6K1 zu phosphorylieren [1].Eine zweite, unabhängige Untersuchung stützt die Verbindung zwischen der mTOR-S6K1-Achse und der transkriptionellen Regulation. Hannan und Kollegen untersuchten die Transkription ribosomaler Gene in murinen Zellen und in Kernextrakten. Die Hemmung von mTOR mit Rapamycin reduzierte die Transkription der ribosomalen RNA, während aktive S6K1 – jedoch nicht eine inaktive Form des Enzyms – die transkriptionelle Aktivität in Extrakten aus Rapamycin-behandelten Zellen wiederherstellte. Das untersuchte Endziel war UBF, ein Faktor, der den Start der Transkription für ribosomale RNA-Gene unterstützt. Das Ergebnis betrifft zwar nicht CREB oder c-JUN, bestätigt jedoch, dass S6K1 zu einem durch mTOR regulierten Transkriptionsprogramm beitragen kann [2].Ein dritter Beleg erweitert das Bild auf einen lebenden Organismus. Chauvin und Kollegen verglichen die Leber von normalen Mäusen mit der von Mäusen, denen nach der Fütterung beide Kinasen, S6K1 und S6K2, fehlten. Das Fehlen der Kinasen war mit einem Defekt im Transkriptionsprogramm der Ribosomenbiogenese assoziiert, also der Produktion der Komponenten, die für den Aufbau von Ribosomen notwendig sind. Über 75 % der Faktoren dieses Programms wurden durch S6K kontrolliert. Auch Mutationen, die die Phosphorylierung des ribosomalen Proteins S6 verhinderten, reduzierten die Aktivität dieser Promotoren. Dieser Beleg beweist zwar keine spezifische nukleäre Funktion von S6K1 in Gebärmutterhalszellen, ist jedoch biologisch konsistent mit der Vorstellung, dass die Aktivität der S6-Kinasen die Expression von Genclustern beeinflusst, die mit dem Wachstum in Verbindung stehen [3].Insgesamt bestätigen die unabhängigen Forschungsarbeiten drei Ebenen der Darstellung: mTORC1 kann im Zellkern aktiv sein; die S6K-Aktivität kann zu transkriptionellen Prozessen beitragen; das Fehlen von S6K verändert genetische Programme in vivo. Keine dieser Arbeiten repliziert autonom und vollständig die im analysierten Studium beobachtete S6K1-CREB-c-JUN-Sequenz. Daher ist die Bestätigung der allgemeinen Formulierung des

Buches solider als die Bestätigung des spezifischen, von den Autoren vorgeschlagenen Mechanismus.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein direkt relevanter Beleg mahnt zur Vorsicht. Iadevaia und Kollegen untersuchten HeLa-Zellen und konnten zwar mTORC1 und dessen Komponente Raptor im Zellkern und im Nukleolus nachweisen, jedoch gelang es ihnen mit den verwendeten Fraktionierungs- und Immunoblotting-Methoden nicht, S6K1 im Zellkern oder Nukleolus zu detektieren. Die Autoren selbst stellten fest, dass dieser Befund im Widerspruch zu früheren Arbeiten stand, die über nukleäres S6K1 nach Phosphorylierung an Thr389 berichteten. Als mögliche Erklärungen schlugen sie die unterschiedliche Zelllinie oder zu niedrige nukleäre Konzentrationen vor, die unter der Nachweisgrenze lagen [4].Dieses Ergebnis entkräftet nicht die wissenschaftliche Übereinstimmung zwischen der analysierten Studie und dem Absatz im Buch. Es zeigt jedoch, dass die nukleäre Lokalisation von S6K1 nicht zwangsläufig in allen Zellen, unter allen Wachstumsbedingungen oder mit allen experimentellen Methoden identisch ist. Die nukleäre Funktion von S6K1 scheint daher vom biologischen Kontext und der Empfindlichkeit der eingesetzten Techniken abzuhängen. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die hinreichend relevant für die spezifische S6K1-CREB-Interaktion oder die Reduktion von c-JUN nach einem Knockdown wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Studie, die Gegenstand der Beweisprüfung ist, und den unabhängigen Publikationen, die zur Bewertung derselben Darstellung im Buchkapitel herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Zellulär und molekular	Humane Gebärmutterhalskrebszellen und HeLa-Zellen	Serum- und mTOR-Aktivität in Verbindung mit Phosphorylierung, nuklearer Lokalisierung von S6K1 und Regulation von CRE-Promotoren.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär mit Biosensoren und gezielten Manipulationen	NIH3T3-Fibroblasten und 3T3L1-Adipozyten	Wachstumsfaktoren und Insulin erhöhen die nukleare mTORC1-Aktivität; mTORC1 phosphoryliert im Zellkern lokalisiertes S6K1.	direkte Bestätigung	moderat

[2]	Zellulär und biochemisch	Murine NIH3T3- und FM3A-Zellen, nukleare Extrakte	Die Hemmung von mTOR reduziert die ribosomale Transkription; aktive S6K1 stellt die Transkriptionsaktivität in mit Rapamycin behandelten Extrakten wieder her.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Tierstudie und transkriptomisch	Leber von Mäusen mit Deletion von S6K1 und S6K2	Das Fehlen der S6-Kinasen reduziert das transkriptionelle Programm der Ribosomenbiogenese nach der Nahrungsaufnahme.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Zellulär	HeLa-Zellen	mTORC1 wird im Zellkern und Nukleolus nachgewiesen, während nukleares S6K1 mit den angewandten Methoden nicht detektiert wurde.	diskordante Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt in ihrem Zellmodell direkt die Annahme, dass aktiviertes S6K1 im Zellkern lokalisiert sein und sich an Mechanismen der Genregulation beteiligen kann. Unabhängige Literatur bestätigt, dass mTORC1 nukleäre Aktivitäten aufweist und dass S6-Kinasen zu transkriptionellen Wachstumsprogrammen beitragen. Der spezifische Nachweis bezüglich CREB und c-JUN erfordert jedoch weitere unabhängige Validierungen. Die Darstellung im Buch ist somit auf mechanistischer Ebene gestützt, kann jedoch nicht automatisch auf die Physiologie oder Krankheitsbilder beim Menschen übertragen werden.

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] **Location-specific inhibition of Akt reveals regulation of mTORC1 activity in the nucleus**
Zhou et al., 2020
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-19937-w

[2] **mTOR-Dependent Regulation of Ribosomal Gene Transcription Requires S6K1 and Is Mediated by Phosphorylation of the Carboxy-Terminal Activation Domain of the Nucleolar Transcription Factor UBF†**
Hannan et al., 2003
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.23.23.8862-8877.2003

[3] **Ribosomal protein S6 kinase activity controls the ribosome biogenesis transcriptional program**
Chauvin et al., 2014
Oncogene
DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2012.606

[4] **mTOR signaling regulates the processing of pre-rRNA in human cells**
Iadevaia et al., 2012
Nucleic Acids Research
DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkr1040