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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

REDD1 erhöht die durch Protein-Phosphatase 2A vermittelte Dephosphorylierung von Akt zur Unterdrückung der mTORC1-Signalübertragung – Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, wie REDD1, ein Protein, das unter verschiedenen zellulären Stressbedingungen induziert wird, die Aktivität von mTORC1 reduzieren kann – einem Proteinkomplex, der das Zellwachstum und die Proteinsynthese fördert, wenn Nährstoffe und Wachstumssignale verfügbar sind. Die Autoren verwendeten normale sowie REDD1-defiziente embryonale Mausfibroblasten und beobachteten, dass REDD1 die Wirkung der Protein-Phosphatase 2A begünstigt, wodurch die Aktivierung von AKT an der Stelle Thr308 verringert wird. Dieser Schritt vermindert die Hemmung des TSC-Komplexes und reduziert nachgeschaltet die Aktivierung von mTORC1.Im Abschnitt 4.10 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi wird die Publikation in der Beschreibung der Regulierung der REDD1-Stabilität durch mTOR erwähnt. Das einzige verfügbare Abstract der Originalstudie enthält keine Experimente zur Degradierung oder Proteinstabilität von REDD1; es dokumentiert stattdessen einen Mechanismus, durch den REDD1 mTORC1 unterdrückt. Unabhängige Studien zeigen, dass mTORC1 die Stabilität von REDD1 erhöhen kann und dass REDD1 mTOR über den TSC-Komplex steuert. Insgesamt ist die Darstellung auf mechanistischer Ebene konsistent, während die Auswirkungen auf die klinische Insulinresistenz direkte Nachweise am Menschen erfordern.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24461947

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, wie REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1, ein Protein, das an Stressreaktionen beteiligt ist) das Signal von mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, ein Komplex, der die Proteinsynthese und das Zellwachstum unterstützt) reduzieren kann. Die untersuchte Hypothese lautete, dass REDD1 nicht nur generisch auf den TSC1/TSC2-Komplex einwirkt, sondern direkt ein vorgeschaltetes Signal reduziert: die Aktivierung von AKT, einem Protein, das normalerweise dazu beiträgt, die vom TSC-Komplex auf mTORC1 ausgeübte Hemmung aufzuheben.Die Studie ist für den Abschnitt des Buches relevant, da sie REDD1 in einen Regelkreis zwischen Wachstumssignalen, AKT, TSC und mTORC1 einordnet. Ihr spezifischer Beitrag ist das Segment REDD1 PP2A geringere Phosphorylierung von AKT geringere Aktivierung von mTORC1. Auf der Grundlage des verfügbaren Materials kann jedoch nicht nachgewiesen werden, dass mTOR direkt die Stabilität oder den Abbau von REDD1 reguliert: Dieses spezifische Ergebnis erscheint nicht im bereitgestellten Abstract. Da es sich zudem um eine an Zellen durchgeführte Studie handelt, beweist sie nicht, dass derselbe Mechanismus beim Menschen eine Insulinresistenz verursacht.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract der Publikation. Die Autoren verglichen normale embryonale Mausfibroblasten mit embryonalen Mausfibroblasten, denen das Gen REDD1 fehlt. Zudem bewerteten sie die physikalische Assoziation zwischen REDD1, AKT und PP2A mittels Co-Immunpräzipitation, einer Technik, mit der überprüft werden kann, ob Proteine, die im selben Zellextrakt vorhanden sind, Teil desselben molekularen Komplexes sind.Die Hauptvariablen waren die Phosphorylierung von AKT an Thr308 und Ser473, die Phosphorylierung von TSC2 sowie der Aktivierungsstatus von Rheb, einem kleinen Protein, das die Aktivierung von mTORC1 fördert. Darüber hinaus wurden REDD1-Mutanten untersucht, die nicht in der Lage sind, AKT oder PP2A zu binden. Die Anzahl der Experimente, die Anzahl der biologischen Replikate, die Ein- und Ausschlusskriterien, statistische Details, P-Werte, Konfidenzintervalle, Konzentrationen der Behandlungen sowie die Dauer der Expositionen sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt fungierte REDD1 als ein Element, das die Fähigkeit von AKT verringert, das Wachstumssignal an mTORC1 weiterzuleiten. Im Detail begünstigte REDD1 die Dephosphorylierung von AKT an Thr308 durch PP2A (Protein-Phosphatase 2A, ein Enzym, das Phosphatgruppen von Proteinen entfernt), ohne die Phosphorylierung von AKT an Ser473 zu reduzieren. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die ein Protein je nach betroffener Stelle an- oder ausschalten kann.Da die Phosphorylierung von AKT an Thr308 notwendig ist, um TSC2 zu phosphorylieren, ging die Verringerung dieses Signals mit einer verringerten Phosphorylierung von TSC2 und einer geringeren Aktivierung von Rheb einher. Die von den Autoren vorgeschlagene biologische Bedeutung besteht darin, dass TSC2 besser in der Lage bleibt, Rheb und damit mTORC1 zu bremsen. REDD1 und PP2A wurden in normalen Fibroblasten mit AKT koimmunpräzipitiert, jedoch nicht in Fibroblasten, denen REDD1 fehlte. Zudem war die Bindung von REDD1 sowohl an AKT als auch an PP2A erforderlich, um das an mTORC1 gerichtete Signal zu unterdrücken.Das Abstract enthält keine numerischen Werte der beobachteten Veränderungen, P-Werte oder Effektstärken. Es werden auch keine Messungen zur Proteinstabilität, Ubiquitinierung oder zum Abbau von REDD1 berichtet. Daher bezieht sich das durch das verfügbare Material dokumentierte Ergebnis auf die Unterdrückung von mTORC1 durch AKT und nicht auf die Regulierung der Stabilität von REDD1 durch mTOR.

5. INTERPRETATION

Für eine Zelle deutet das Ergebnis auf ein Aufmerksamkeitssystem hin: Wenn REDD1 vorhanden ist, schwächt es eines der Signale ab, die das Wachstum und die Synthese neuer Proteine fördern. Das molekulare Detail lautet: REDD1 PP2A Dephosphorylierung von AKT an Thr308 geringere Phosphorylierung von TSC2 geringere Aktivierung

von Rheb schwächeres Signal von mTORC1. Diese Sequenz entspricht eher einer regulatorischen Bremse als einer absoluten und dauerhaften Blockade der Insulinantwort.Der in der analysierten Studie direkt belegte Schritt ist somit die Unterdrückung von mTORC1 durch REDD1 über PP2A und AKT. Der Abschnitt im Buch enthält zudem einen weiteren Punkt, nämlich dass mTOR die Stabilität und den Abbau von REDD1 moduliert. Dieser Punkt ist im Abstract der Originalstudie nicht verifizierbar, wurde jedoch durch unabhängige Nachweise bewertet. Diese Unterscheidung ist wichtig: Ein biologischer Regelkreis kann aus mehreren realen Beziehungen bestehen, ohne dass eine einzige Publikation alle davon belegen muss.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Die direkteste Bestätigung der Aussage des Buches zur Proteinstabilität stammt aus einer unabhängigen Zellstudie von Tan und Hagen. In kultivierten Zellen verringerte die Hemmung von mTORC1 mit Rapamycin oder PP242 die Stabilität und Häufigkeit von REDD1; umgekehrt erhöhte die Aktivierung von mTORC1 die REDD1-Spiegel. Die Autoren schlugen einen Rückkopplungskreis vor, in dem aktives mTORC1 den proteasomalen Abbau von REDD1 begrenzt. Dies bestätigt direkt die Vorstellung, dass mTORC1 zur Regulierung der Stabilität von REDD1 beitragen kann, auch wenn dies nicht beweist, welche Konsequenzen der Kreislauf im menschlichen Organismus hat [1].Eine zweite unabhängige Studie untersuchte das funktionelle Segment REDD1 TSC1/TSC2 mTOR. In murinen Fibroblasten und Zelllinien mit induzierbarem REDD1 war REDD1 notwendig, um die Phosphorylierung von S6K und 4E-BP1 zu reduzieren – zwei Zielmoleküle von mTORC1, die ein geringeres Wachstumssignal widerspiegeln. Der Effekt erforderte TSC2 und wurde durch die Überexpression von Rheb gehemmt; die Induktion von REDD1 verringerte zudem die durchschnittliche Zellgröße. Die Studie bestätigt somit, dass REDD1 im TSC-Rheb-mTOR-Kreislauf agiert, es bleibt jedoch ein zellulärer experimenteller Nachweis [2].Der im Abschnitt beschriebene Insulin-Kontext wird durch eine Studie an murinen und menschlichen Adipozyten gestützt. Insulin erhöhte die Expression von REDD1 über HIF-1α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, ein Transkriptionsfaktor, der als Reaktion auf Bedingungen mit verringerter Sauerstoffverfügbarkeit und andere Reize aktiviert wird). Das Silencing von HIF-1α oder dessen Hemmung verhinderte den durch Insulin induzierten Anstieg von REDD1. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer zellulären Gegenregulation des anabolen Signals, beweist jedoch nicht, dass eine solche Reaktion beim Menschen zwangsläufig schädlich oder für Diabetes verantwortlich ist [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Eine unabhängige Arbeit bestätigt, dass REDD1 ein sehr instabiles Protein ist und dass sein Abbau das mTORC1-Signal verändert, schlägt jedoch einen teilweise anderen Mechanismus vor. In mehreren Zelllinien führten Katiyar und Kollegen den Abbau von REDD1 auf einen Ubiquitinierungskomplex zurück, der CUL4A-DDB1 umfasst, mit einer geschätzten Halbwertszeit von etwa 5–7 Minuten nach hypoxischer Induktion. Die Studie von Tan und Hagen hingegen konnte keine Rolle von CUL4A bei der beobachteten Regulierung der REDD1-Stabilität feststellen [4].Dieser Unterschied bestreitet weder, dass REDD1 durch Proteinabbau reguliert wird, noch dass mTORC1 dessen Stabilität beeinflussen kann. Er deutet jedoch darauf hin, dass die molekularen Details von der Zelllinie, der Art des Stresses und den experimentellen Bedingungen abhängen können. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die allgemeine Ausrichtung des mTORC1-REDD1-Schaltkreises hinreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Übersicht ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bewertung der spezifischen Darstellung im Buchabschnitt herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und molekular	Normale und REDD1-defiziente murine embryonale Fibroblasten	REDD1 fördert PP2A, reduziert die Phosphorylierung von AKT an Thr308 und unterdrückt das Signal an mTORC1.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Zellulär	Kultivierte Zelllinien	Die Hemmung von mTORC1 reduziert die Stabilität von REDD1; die Aktivierung von mTORC1 erhöht dessen Spiegel.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und genetisch	Murine Fibroblasten und Linien mit induzierbarem REDD1	REDD1 benötigt TSC2, um Signale stromabwärts von mTORC1 zu reduzieren, und verringert die Zellgröße.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär	Murine 3T3-L1-Adipozyten und humane Adipozyten	Insulin erhöht REDD1 über HIF-1α.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Zellulär	HEK293-, HCT-116-, MCF-7- und U2OS-Zellen	REDD1 wird schnell abgebaut; eine Beteiligung von CUL4A-DDB1 wird vorgeschlagen.	diskordante Evidenz	niedrig

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt eindeutig, dass REDD1 das mTORC1-Signal reduzieren kann, indem es die Dephosphorylierung von AKT durch PP2A begünstigt. Dieser Mechanismus fügt sich gut in die im Abschnitt beschriebene REDD1-TSC-Rheb-mTORC1-Kette ein. Die spezifische Aussage zur Stabilität und zum Abbau von REDD1 ist jedoch nicht im allein verfügbaren Abstract der Originalstudie enthalten.Unabhängige Belege bestätigen, dass mTORC1 die Stabilität von REDD1 beeinflussen kann und dass REDD1 unter Stressbedingungen oder bei Insulinstimulation als Regulator von mTORC1 fungiert. Die Bestätigung ist vor allem mechanistischer und zellulärer Natur. Der Zusammenhang mit Insulinresistenz und Stoffwechselerkrankungen beim Menschen bleibt plausibel, erfordert jedoch eine direkte klinische Validierung und kann nicht automatisch aus zellulären Experimenten abgeleitet werden.

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] **mTORC1 Dependent Regulation of REDD1 Protein Stability**
Tan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063970

[2] **Regulation of mTOR and Cell Growth in Response to Energy Stress by REDD1**
Sofer et al., 2005
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005

[3] **REDD1, an inhibitor of mTOR signalling, is regulated by the CUL4A–DDB1 ubiquitin ligase**
Katiyar et al., 2009
The EMBO Reports
DOI: https://doi.org/10.1038/embor.2009.93

[4] **Insulin Induces REDD1 Expression through Hypoxia-inducible Factor 1 Activation in Adipocytes**
Regazzetti et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M109.047688