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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Scylla und Charybdis: Wachstumshemmung durch den S6K-TSC-Signalweg bei Drosophila

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* zwei Gene namens *scylla* und *charybdis*. Die Autoren beobachteten, dass diese Gene unter Hypoxie-Bedingungen, also bei verringerter Sauerstoffverfügbarkeit, induziert werden und dass ihre erhöhte Aktivität das Wachstum reduziert. Das mit der Proteinsynthese assoziierte Signal, das durch S6K vermittelt wird, nimmt ab, während die Aktivität von PKB/AKT im verfügbaren Material unverändert bleibt.Im Abschnitt 4.6 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass die Insulinsignalisierung über AKT, den TSC1/TSC2-Komplex und mTORC1 verläuft. Unabhängige Studien an Säugetierzellen bestätigen, dass AKT TSC2 phosphorylieren und dessen Aktivität reduzieren kann, wodurch die nachgeschalteten Signale von mTORC1 begünstigt werden. Genetische Studien an der Fruchtfliege deuten jedoch darauf hin, dass diese Phosphorylierung für ein normales Wachstum nicht unerlässlich ist. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer Natur und vom experimentellen Modell abhängig.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24438206

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, wie ein sich entwickelnder Organismus das Wachstum mit der Sauerstoffverfügbarkeit koordinieren kann. Die untersuchte Hypothese war, dass *scylla* und *charybdis*, zwei homologe Gene der Taufliege, als Wachstumsbremsen fungieren, wenn Sauerstoff knapp ist.Die Relevanz für Abschnitt 4.6 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft den Teil des Netzwerks, der AKT, TSC und das über S6K gemessene Wachstumssignal verbindet. S6K ist ein Protein, das die Produktion von Zellkomponenten fördert und einen Indikator für die Aktivität des mTORC1-Signalwegs darstellt. Die Studie ordnet Scylla und Charybdis nach PKB/AKT und vor dem TSC-Komplex ein, also an einer Position, die mit einer Kontrolle der durch TSC ausgeübten Wachstumsbremse vereinbar ist.Die Publikation beweist nicht direkt, dass Insulin mTORC1 beim Menschen aktiviert, noch belegt sie allein, dass AKT in jedem Gewebe TSC1/TSC2 hemmt. Sie dokumentiert jedoch bei *Drosophila* ein Segment der Wachstumsregulation: Hypoxie induziert zwei Regulatoren, die das S6K-Signal reduzieren, ohne die Aktivität von PKB/AKT zu verringern.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material besteht lediglich aus dem Abstract; daher können Informationen, die nicht im Abstract enthalten sind, nicht rekonstruiert werden. Die Autoren identifizierten *scylla* und *charybdis* ursprünglich durch ein EP-Überexpressions-Screening, eine genetische Strategie, die es ermöglicht, die Aktivität ausgewählter Gene zu erhöhen und die Auswirkungen auf das Wachstum zu beobachten.Die Studie verglich Fruchtfliegen mit einem gleichzeitigen Verlust beider Gene mit Fliegen, bei denen die Aktivität eines der beiden Gene erhöht wurde. Zudem wurden Hypoxie-Bedingungen, die Genexpression sowie die Aktivität von Proteinen des Wachstumspfads, insbesondere S6K und PKB/AKT, bewertet. Die genetische und biochemische Analyse ermöglichte es, Scylla und Charybdis zwischen PKB/AKT und TSC einzuordnen.Die Gruppengrößen, Sauerstoffkonzentrationen, Expositionsdauern, Auswahlkriterien der Tiere, Details zu den biochemischen Experimenten, statistische Verfahren sowie Signifikanzwerte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt: Wenn beide Gene fehlten, vertrugen die Fruchtfliegen eine Verringerung des Sauerstoffgehalts schlechter und zeigten ein leichtes Überwachstum. Umgekehrt führte eine Steigerung der Aktivität von *scylla* oder *charybdis* zu einem verringerten Wachstum. Diese Daten deuten darauf hin, dass die beiden Gene normalerweise als Wachstumsbegrenzer fungieren.Das für den Buchabschnitt relevanteste Ergebnis betrifft das intrazelluläre Signal. Die Wachstumshemmung war mit einer verringerten Aktivität von S6K assoziiert, einem Protein, das sich stromabwärts des mTOR-Netzwerks befindet und an der Proteinsynthese beteiligt ist. Die Aktivität von PKB/AKT war hingegen nicht reduziert. Die Autoren ordneten Scylla und Charybdis daher stromabwärts von PKB/AKT und stromaufwärts von TSC ein.Diese Position bedeutet, dass Scylla und Charybdis im experimentellen Modell ein Wachstumssignal abschwächen können, ohne PKB/AKT auszuschalten. Im Abstract werden keine absoluten Werte, prozentualen Veränderungen, Fallzahlen, Konfidenzintervalle oder P-Werte angegeben. Zudem berichtet das Abstract nicht über eine direkte Messung der mTORC1-Aktivität.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung liegt darin, dass die Zelle Wachstumsprogramme reduzieren kann, wenn Sauerstoff nur begrenzt verfügbar ist. Vereinfacht ausgedrückt überträgt AKT wachstumsfördernde Signale; der TSC1/TSC2-Komplex kann als Bremse fungieren; mTORC1 koordiniert anschließend Prozesse wie die Proteinsynthese, unter anderem über S6K. Die analysierte Studie legt nahe, dass Scylla und Charybdis in den Bereich des Netzwerks zwischen AKT und TSC eingreifen und dazu beitragen, das Signal an S6K zu reduzieren.Der am besten belegte Teil der Kette lautet daher: Hypoxie Induktion von *scylla*/*charybdis* Reduktion der S6K-Aktivität verringertes Wachstum. Die genetische Einordnung

stromabwärts von PKB/AKT und stromaufwärts von TSC macht die Studie konsistent mit der Darstellung im Buch, stellt jedoch keinen direkten Beweis dafür dar, dass AKT TSC1/TSC2 über Insulin inaktiviert.Unabhängige Studien an Säugetierzellen haben eine direktere Grundlage für diesen Teil des Netzwerks geliefert: AKT phosphoryliert TSC2 und reduziert dessen hemmende Funktion auf die mTOR-Signalübertragung; Mutationen an den Phosphorylierungsstellen von TSC2 können die durch den PI3K-AKT-Signalweg induzierte Aktivierung von S6K1 einschränken [1,2]. Dieser Schritt bleibt jedoch abhängig vom Zelltyp, der Spezies und den experimentellen Bedingungen.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Die erste unabhängige Bestätigung betrifft genau die Aussage im Buch, dass AKT die durch TSC1/TSC2 repräsentierte Bremse hemmt. Inoki und Kollegen untersuchten Säugetierzellen und beobachteten, dass TSC2 direkt durch AKT phosphoryliert wird. Die Phosphorylierung verringerte die Stabilität von TSC2 und beeinträchtigte dessen Interaktion mit TSC1, was zu einer verstärkten mTOR-Signalgebung führte. Einfach ausgedrückt: Ein Wachstumssignal kann die TSC-Bremse schwächen und die Aktivierung des anabolen Signalwegs erleichtern. Dies ist eine direkte Bestätigung des Segments AKT funktionelle Hemmung von TSC2 verstärkte mTOR-Signalgebung, stammt jedoch aus Zellexperimenten und nicht aus einer klinischen Intervention am Menschen [1].Eine zweite unabhängige Forschungsarbeit identifizierte TSC2 als Zielmolekül des PI3K-AKT-Signalwegs. Die Autoren zeigten, dass AKT TSC2 sowohl im Reagenzglas als auch in Zellen phosphorylieren kann und dass eine Form von TSC2, der die wichtigsten durch den PI3K-Signalweg regulierten Stellen fehlten, die Aktivierung von S6K1 verhinderte. Dieser Befund vervollständigt die Verbindung zwischen AKT, TSC2 und S6K: Wenn TSC2 das regulatorische Signal nicht korrekt empfangen kann, nimmt das Signal in Richtung S6K ab [2]. Auch dies ist ein mechanistischer Nachweis, der in Zellsystemen gewonnen wurde, und kein Beweis dafür, dass die gesamte Sequenz metabolische oder klinische Ergebnisse in der Allgemeinbevölkerung bestimmt.Zusammengenommen stützen diese unabhängigen Studien die Richtung der im Absatz beschriebenen Kette: Das Insulinsignal kann PI3K und AKT durchlaufen, die von TSC2 ausgeübte Bremse lösen und die nachgeschaltete Aktivität von mTORC1 und S6K fördern. Die ursprüngliche Studie ergänzt dieses Netzwerk um das Thema der Hypoxie-Anpassung bei der Fruchtfliege und zeigt, dass ein durch Sauerstoffmangel induziertes Signal S6K reduzieren kann, ohne PKB/AKT zu verringern.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein direkt relevanter Beleg mahnt zur Vorsicht bei der Übertragung des linearen Modells AKT TSC2 TORC1 auf alle biologischen Bedingungen. In *Drosophila* haben Dong und Pan die Tsc2-Stellen genetisch verändert, die normalerweise durch AKT phosphoryliert werden. Sowohl die nicht phosphorylierbaren Varianten als auch diejenigen, die eine Phosphorylierung imitierten, korrigierten dennoch die Letalität und die Wachstumsdefekte der Tiere, denen Tsc2 fehlte. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass Tsc2 während der normalen Entwicklung der Fruchtfliege kein kritisches Ziel von AKT war [3].Dieses Ergebnis bestreitet nicht, dass AKT TSC2 phosphorylieren kann, noch widerspricht es zellulären Experimenten bei Säugetieren. Es weist jedoch darauf hin, dass die funktionelle Notwendigkeit dieses Schrittes je nach Spezies, Gewebe, Entwicklungsstadium und dem Vorhandensein paralleler regulatorischer Signalwege variieren kann. Im Kontext des Buchkapitels ist die Kette als Signalmechanismus biologisch gut fundiert, sollte jedoch nicht als einziger obligatorischer Wachstumsweg in allen Organismen verstanden werden.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersichtsarbeit behandelten Publikation und den unabhängigen Studien, die zur Bestätigung oder Eingrenzung des Signalwegs AKT–TSC–mTOR/S6K herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Genetisch und biochemisch	Drosophila melanogaster	Hypoxie-induziertes Scylla und Charybdis reduziert S6K und das Wachstum; sie sind zwischen PKB/AKT und TSC lokalisiert.	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[1]	Zellulär und molekular	Säugetierzellen	AKT phosphoryliert und reduziert die Aktivität von TSC2, was die mTOR-Signalübertragung fördert.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und molekular	Säugetierzelllinien	TSC2 ist ein Ziel von PI3K-AKT; Mutationen der regulatorischen Stellen von TSC2 reduzieren die Aktivierung von S6K1.	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Tiergenetisch	Drosophila melanogaster	Die Phosphorylierung von Tsc2 durch AKT erwies sich als nicht kritisch für die normale Entwicklung und das Wachstum.	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt in relevanter Weise den Teil der Darstellung, der sich mit der Wachstumskontrolle im Bereich zwischen AKT, TSC und S6K befasst. Bei Fruchtfliegen induziert Hypoxie Scylla und Charybdis, was das S6K-Signal reduziert und das Wachstum einschränkt, ohne PKB/AKT zu verringern.Unabhängige Untersuchungen bestätigen auf mechanistischer Ebene, dass AKT die Funktion von TSC2 reduzieren und mTOR/S6K-Signale fördern kann. Dieser Schritt erscheint jedoch nicht in jedem Kontext der Fliegenentwicklung zwingend erforderlich. Die Formulierung im Buch ist daher als allgemeines biologisches Schema gut belegt, erfordert jedoch Vorsicht, wenn sie auf alle Gewebe, Organismen oder klinischen Ergebnisse übertragen wird.

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] **TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling**
Inoki et al., 2002
Nature Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1038/ncb839

[2] **Identification of the Tuberous Sclerosis Complex-2 Tumor Suppressor Gene Product Tuberin as a Target of the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Pathway**
Manning et al., 2002
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00568-3

[3] **Tsc2 is not a critical target of Akt during normal Drosophila development**
Dong et al., 2004
Genes & Development
DOI: https://doi.org/10.1101/gad.1240504