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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

El complejo diana de la rapamicina 2 en mamíferos controla el plegamiento y la estabilidad de Akt y de la proteína quinasa C - Revisión de las pruebas

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Bióloga nutricionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24462418

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si mTORC2, uno de los dos complejos formados por la proteína mTOR, contribuye a la maduración de AKT además de a su activación. Los autores informan que la pérdida de componentes esenciales de mTORC2 reduce una fosforilación constitutiva de AKT en el denominado motivo de giro (turn motif), favoreciendo la inestabilidad y la degradación de la proteína recién sintetizada.Este resultado es pertinente al apartado 4.11 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, donde se afirma que mTORC2 garantiza la maduración estructural de AKT. Estudios independientes en células, fibroblastos murinos y sistemas bioquímicos confirman que mTORC2 es necesario para la fosforilación del motivo de giro y para aspectos de la maduración de AKT. Sin embargo, la relación entre las diferentes fosforilaciones de AKT, su actividad y su estabilidad depende del sitio modificado y del modelo experimental. Por tanto, la confirmación se refiere principalmente a un mecanismo celular, no a un efecto clínico demostrado en humanos.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si mTORC2 participaba únicamente en la regulación aguda de la actividad de AKT o también en su maduración mientras la proteína es producida. AKT es una quinasa, es decir, una proteína que transmite señales añadiendo grupos fosfato a otras proteínas; está involucrada en la respuesta a la insulina, en la supervivencia celular y en el metabolismo.La hipótesis evaluada era que mTORC2 favorece una fosforilación constitutiva del motivo de giro (turn motif) de AKT. Por fosforilación se entiende la adición de un grupo fosfato, una modificación que puede cambiar la forma, la estabilidad o la función de una proteína. En el caso específico, el paso relevante para el libro es que esta modificación contribuye a que AKT adquiera una conformación estable durante su maduración.La publicación objeto de la Revisión de las pruebas es pertinente al párrafo 4.11 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque distingue dos conceptos a menudo superpuestos: la activación enzimática de AKT y su maduración estructural. El estudio puede documentar mecanismos moleculares en modelos experimentales; no puede demostrar, por sí solo, que este mecanismo determine resultados clínicos específicos en humanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible consiste exclusivamente en el resumen. De este material se desprende que los autores evaluaron mTORC2 y sus componentes mTOR, SIN1 y Rictor, analizando la fosforilación de AKT y de la proteína quinasa C convencional, otra familia de quinasas regulada por modificaciones similares.Los experimentos incluyeron sistemas desde levadura hasta mamíferos, ensayos de fosforilación in vitro y evaluaciones de la degradación proteasomal. El proteasoma es el sistema celular que degrada las proteínas marcadas para su eliminación. También se informa sobre la participación de Hsp90, una proteína chaperona que ayuda a otras proteínas a mantener o recuperar una conformación adecuada.El tamaño de las muestras, las líneas celulares específicas, los criterios de inclusión, el periodo experimental, las dosis, el número de réplicas, los procedimientos estadísticos, los valores P y otros detalles técnicos no se mencionan en el material disponible. Al no estar accesible el texto completo en la entrada, estos elementos no pueden reconstruirse sin riesgo de atribuir al estudio datos no verificados.

4. RESULTADOS

El resultado central es que mTORC2 y sus componentes mTOR, SIN1 y Rictor eran necesarios para la fosforilación de AKT y de la proteína quinasa C en el motivo de giro (turn motif). Para AKT, el sitio indicado es Thr450: se trata de una posición de la proteína que, cuando está fosforilada, favorece el correcto plegamiento de la parte terminal de la molécula.En palabras sencillas, la proteína AKT recién producida no es inmediatamente una estructura definitiva y funcional. Según los autores, la fosforilación del motivo de giro mediada por mTORC2 ayuda a AKT a adoptar una forma más estable. En ausencia de esta modificación, la AKT recién sintetizada se vuelve más dependiente de Hsp90 y está protegida de la degradación mediada por ubiquitina y proteasoma. La ubiquitina es una señal molecular que puede dirigir una proteína hacia el proteasoma.Los autores informan además que mTORC2 controla por separado el motivo de giro y el motivo hidrofóbico de AKT, llamado hydrophobic motif. En experimentos in vitro, mTORC2 podía fosforilar ambos sitios. El resumen no reporta valores cuantitativos, porcentajes, intervalos de confianza o valores P; por lo tanto, dichos datos no se incluyen en el material disponible.El dato directamente pertinente al texto del libro no es la demostración de toda la respuesta insulínica. Es el segmento más inicial de la cadena: pérdida de mTORC2 o de sus componentes esenciales pérdida de la fosforilación constitutiva del motivo de giro menor estabilidad estructural de la AKT recién sintetizada mayor vulnerabilidad a la degradación.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del resultado es que mTORC2 puede actuar como un sistema de control de calidad durante la producción de AKT. Por lo tanto, no se limita a modificar una proteína ya formada para transmitir rápidamente una señal, sino que puede contribuir a hacerla estructuralmente adecuada antes de que desempeñe plenamente sus funciones.El detalle técnico se refiere principalmente a Thr450, el motivo de giro (turn motif) de AKT. La fosforilación de

este sitio se describe como constitutiva, es decir, no dependiente de forma inmediata de un único estímulo de crecimiento. Esta característica es coherente con un papel en la maduración de la proteína. Sin embargo, el resultado no equivale a decir que cada función de AKT, en cada célula y en cada condición, dependa de la misma manera de este paso.En el párrafo 4.11 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación se utiliza para sostener que mTORC2 garantiza la maduración estructural de AKT. Esta formulación es coherente con el mecanismo descrito en el resumen. Por el contrario, sería una extensión no demostrada atribuir únicamente a este estudio todas las consecuencias metabólicas hepáticas, farmacológicas u oncológicas tratadas en otras partes del párrafo.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación directa e independiente proviene de experimentos genéticos realizados en fibroblastos embrionarios de ratón carentes de Rictor, SIN1 o mTOR. En estas células, la ablación de los componentes de mTORC2 abolió la fosforilación del *turn motif* de AKT y redujo también la fosforilación del motivo hidrofóbico. El trabajo confirma, por tanto, que la integridad de mTORC2 es necesaria para la modificación constitutiva del *turn motif* de AKT. La principal limitación es que el modelo es celular y murino, no clínico [1].Un estudio estructural y bioquímico posterior aclaró cómo mTORC2 reconoce a AKT mediante interacciones tridimensionales distantes del sitio catalítico. Los autores mostraron la especificidad de mTORC2 para AKT y otras quinasas de la familia AGC, y confirmaron que Thr450 es una fosforilación directamente atribuible a mTORC2. Esta evidencia refuerza el vínculo mecanístico entre el complejo y la maduración de AKT, aunque sigue basándose en proteínas reconstituidas y sistemas experimentales [2].Un estudio celular adicional identificó un sitio regulador diferente en la cola de AKT, el *TOR-interaction motif*. Los resultados no anulan el papel del *turn motif*, pero muestran que mTORC2 coordina múltiples pasos de la maduración de las quinasas AGC. En células carentes de mTORC2, el aumento experimental de PDK1 recuperaba la fosforilación del bucle de activación y del motivo hidrofóbico, pero no la del *turn motif*. Este dato respalda específicamente la idea de que el *turn motif* mantiene una dependencia peculiar de mTORC2 [3].En conjunto, estas investigaciones convergen en el paso relevante para el libro: la función de mTORC2 no coincide exclusivamente con la modulación aguda de la señal de AKT. Incluye también modificaciones que influyen en la conformación, la estabilidad y la maduración de la proteína. La convergencia es sólida en el plano molecular y celular, mientras que no proporciona una medida directa de los efectos en los pacientes.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes sobre la dependencia del motivo de giro (turn motif) de AKT respecto a mTORC2; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.Existe, sin embargo, una precisión experimental relevante. En ovocitos de estrella de mar, la fosforilación del motivo de giro dependiente de TORC2 contribuyó a la estabilidad de AKT, pero redujo la fosforilación del bucle de activación y la sensibilidad de AKT a PDK1. En ese modelo, por tanto, el motivo de giro no se comportó como un simple amplificador lineal de la actividad enzimática de AKT [4].Esta evidencia no contradice el núcleo de la narrativa del libro, es decir, la contribución de mTORC2 a la maduración estructural de AKT. Indica, no obstante, que la estabilidad de la proteína y la intensidad de la señal catalítica no son sinónimos: una modificación que ayuda a AKT a madurar puede tener consecuencias diferentes en otros sitios reguladores, dependiendo de la especie, el tipo celular y el estímulo.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para evaluar el pasaje del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular, bioquímico y comparativo	Modelos desde levadura hasta mamíferos; detalles completos no disponibles en el resumen	mTORC2 favorece la fosforilación del motivo de giro (turn motif) de AKT y sostiene su plegamiento y estabilidad	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y genético	Fibroblastos embrionarios murinos con deleción de Rictor, SIN1 o mTOR	La pérdida de componentes de mTORC2 anula la fosforilación del motivo de giro de AKT	confirmación directa	moderada
[2]	Estructural y bioquímico	mTORC2 y AKT reconstituidos; sistemas celulares experimentales	mTORC2 reconoce selectivamente a AKT y fosforila directamente sitios reguladores, incluido Thr450	confirmación directa	moderada
[3]	Celular y bioquímico	Células con déficit de mTORC2, fibroblastos murinos y ensayos in vitro	La recuperación de otros sitios de AKT no restaura el motivo de giro sin mTORC2	confirmación indirecta	moderada
[4]	Celular en organismo modelo	Ovocitos de estrella de mar con AKT humano expresado experimentalmente	El motivo de giro estabiliza a AKT pero reduce la fosforilación del bucle de activación en el modelo estudiado	evidencia discordante	baja

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El pasaje del libro según el cual mTORC2 contribuye a la maduración estructural de AKT está respaldado a nivel mecanístico. El estudio analizado vincula la pérdida de la fosforilación del motivo de giro (turn motif) con la inestabilidad y degradación de AKT, mientras que estudios independientes confirman la dependencia de este sitio respecto a la integridad de mTORC2.Sin embargo, las pruebas no autorizan a transformar automáticamente este mecanismo en una conclusión clínica sobre la respuesta insulínica, las enfermedades metabólicas o los tumores. Las otras fosforilaciones de AKT tienen funciones distintas y pueden producir efectos diferentes según el contexto experimental. Son necesarias validaciones adicionales en tejidos humanos y en condiciones fisiopatológicas definidas.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Essential function of TORC2 in PKC and Akt turn motif phosphorylation, maturation and signalling**
Ikenoue et al., 2008
The EMBO Journal
DOI: https://doi.org/10.1038/emboj.2008.119

[2] **Structural basis for the recruitment and selective phosphorylation of Akt by mTORC2**
Taylor et al., 2026
Science
DOI: https://doi.org/10.1126/science.adv7111

[3] **mTORC2 controls the activity of PKC and Akt by phosphorylating a conserved TOR interaction motif**
Baffi et al., 2021
Science Signaling
DOI: https://doi.org/10.1126/scisignal.abe4509

[4] **Turn motif phosphorylation negatively regulates activation loop phosphorylation in Akt**
Hiraoka et al., 2011
Oncogene
DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2011.155