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

ORIGINAL RESEARCH

Imagen directa del reclutamiento y la fosforilación de S6K1 en la vía mTORC1 en células vivas: revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó cómo la proteína S6K1, un importante ejecutor de las señales de crecimiento celular, es organizada y activada por el complejo mTORC1 en células vivas. Mediante microscopía de fluorescencia y un biosensor construido por los autores, la investigación observó que S6K1 se distribuye tanto en el núcleo como en el citoplasma, pero se desplaza principalmente al citoplasma cuando se coexpresa con raptor, componente organizativo de mTORC1. En estas condiciones, la fosforilación de S6K1, es decir, la adición de un grupo químico que favorece su activación, resultó localizada principalmente en el citoplasma.La publicación contribuye al pasaje de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según el cual S6K1 debe ser reclutada cerca de mTORC1 antes de la fosforilación. Estudios independientes confirman que el motivo TOS de S6K1 permite el reconocimiento por parte de raptor y que la disponibilidad de raptor condiciona la fosforilación. Los datos estructurales aclaran, además, el punto de contacto entre raptor y el motivo TOS. Existe, sin embargo, una interpretación alternativa, basada en experimentos celulares, que atribuye a eIF4E un papel directo en la interacción con el motivo TOS. En conjunto, la narrativa se confirma sobre todo a nivel molecular y celular.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24306632

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 consistía en comprender dónde, dentro de una célula viva, S6K1 es reclutada por el complejo mTORC1 y dónde ocurre su fosforilación. mTORC1 (un complejo proteico que integra señales de nutrientes y factores de crecimiento) puede activar S6K1, una quinasa, es decir, una proteína que modifica otras proteínas añadiendo grupos fosfato. Los autores plantearon la hipótesis de que raptor, un componente de mTORC1 con función de plataforma organizativa, favorece el reclutamiento de S6K1 y su ubicación en el citoplasma.La pertinencia respecto al apartado 4.7 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es específica: el libro afirma que, antes de ser fosforilada, S6K1 debe ser reclutada cerca de mTORC1 a través de una organización precisa de las proteínas de la plataforma de señalización. El estudio analizado observa directamente, en células vivas, el segmento celular de esta cadena: asociación funcional entre S6K1, raptor y mTORC1, redistribución de S6K1 en el citoplasma y fosforilación predominantemente citoplasmática.La investigación puede, por tanto, documentar dinámicas moleculares en un modelo experimental celular. No puede establecer que el mismo orden de eventos ocurra de forma idéntica en todos los tejidos humanos, ni demostrar por sí sola consecuencias clínicas, metabólicas o terapéuticas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio es experimental y ha utilizado principalmente células HEK293, células de riñón embrionario humano cultivadas en laboratorio. También se emplearon células HEK293T, HEK293F en suspensión y células de insecto SF9 para producir y purificar el biosensor. Las células HEK293 se sembraron a una densidad de 1 × 105 o 1,5 × 105 células por mL y se transfectaron, es decir, se indujeron para producir proteínas introducidas artificialmente, con plásmidos que codificaban S6K1, raptor, mTOR, Rheb y otras variantes fluorescentes.Para visualizar proteínas e interacciones se utilizaron microscopía confocal y FRET-FLIM. FRET-FLIM (un método que detecta si dos moléculas fluorescentes están lo suficientemente cerca como para modificar la duración de su emisión luminosa) permite estimar interacciones proteína-proteína en células vivas. Los autores también realizaron Western blot, una técnica que mide la presencia y el estado de fosforilación de las proteínas, experimentos de pull-down para aislar complejos proteicos e inmunofluorescencia en células fijadas.Se construyó un biosensor llamado SensOR, formado por mCherry-S6K1-EGFP. El sensor aprovecha el cambio conformacional de S6K1 tras la fosforilación: una estructura más plegada acerca los marcadores fluorescentes y acorta la duración de la fluorescencia. Para modificar la señal de mTORC1, las células fueron privadas de suero y aminoácidos, luego expuestas a leucina 1 mM o a serina 500 mM más leucina; finalmente, se añadió rapamicina 250 nM. En otro experimento se utilizó rapamicina 200 nM. Los resultados se describen como representativos de tres experimentos independientes, salvo donde se indique lo contrario. Para el análisis SensOR de alta expresión se examinaron más de 40 células en tres experimentos independientes.No se reportan criterios de inclusión o exclusión, un plan de cálculo del tamaño muestral, un criterio de valoración clínico o un seguimiento, ya que se trata de un trabajo sobre células y proteínas en laboratorio.

4. RESULTADOS

En condiciones basales, la S6K1 marcada con EGFP estaba presente de forma casi equivalente en el citoplasma y en el núcleo de las células HEK293: el 54 % de la intensidad fluorescente era citoplasmática y el 46 % nuclear, con una desviación estándar del 10 %. Este dato indica que la proteína no está confinada de forma estable en un solo compartimento celular en el modelo estudiado.Cuando la S6K1 se coexpresaba con raptor marcada, la S6K1 se volvía predominantemente citoplasmática. El aumento de la proporción citoplasmática de S6K1 era proporcional al nivel de raptor en el citoplasma. La microscopía FRET-FLIM mostró, además, que la duración de la fluorescencia de EGFP-S6K1 pasaba de 2,6 ± 0,01 nanosegundos cuando la S6K1 se expresaba sola a 2,4 ± 0,05 nanosegundos en presencia de raptor, con una reducción de hasta 2,3 ± 0,03 nanosegundos en el citoplasma. Una duración más breve es compatible con una mayor proximidad física entre los dos marcadores y respalda la interacción directa entre S6K1 y raptor en células vivas.La mutación F28A en el motivo TOS, una breve secuencia de S6K1 implicada en el reconocimiento por

parte de mTORC1, impidió la redistribución citoplasmática inducida por raptor. Asimismo, la coexpresión de PRAS40 o 4E-BP1, proteínas que pueden competir por la interacción con raptor, redujo la translocación de S6K1. Estos resultados son coherentes con la idea de que el reclutamiento depende de la organización de la plataforma proteica y no de la simple presencia aleatoria de S6K1 en el citoplasma.Rheb, regulador ascendente de mTORC1, aumentó más del doble la fosforilación de S6K1. En presencia de Rheb, el tratamiento con rapamicina 200 nM redujo dicha fosforilación en aproximadamente un 50 %. Los autores no detectaron una fuerte interacción directa de S6K1 con Rheb y observaron solo una leve reducción de la duración de la fluorescencia entre mTOR y S6K1; el resultado es compatible con un contacto débil o dinámico, pero no prueba un enlace directo estable.Con el biosensor SensOR, las células con alta expresión mostraron una duración media de 2,1 ± 0,06 nanosegundos en el citoplasma y 2,3 ± 0,01 nanosegundos en el núcleo. Tras la privación de suero y aminoácidos, la duración citoplasmática fue de 2,5 ± 0,03 nanosegundos; la adición de aminoácidos la redujo a 2,3 ± 0,02 nanosegundos, mientras que la rapamicina la devolvió a 2,5 ± 0,04 nanosegundos. En una preparación purificada, la adición de ATP redujo la duración de 2,6 ± 0,01 a 2,0 ± 0,08 nanosegundos y aumentó 4,7 veces la fosforilación del biosensor. En el modelo experimental, estos datos respaldan la asociación entre la conformación plegada, la fosforilación y la localización citoplasmática de S6K1.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, los resultados describen una secuencia en la que S6K1 no parece activarse de forma indistinta en cualquier parte de la célula. Raptor aparece, en cambio, como una proteína que ayuda a posicionar a S6K1 cerca del complejo mTORC1, sobre todo en el citoplasma, lo que hace más probable la fosforilación. El punto documentado específicamente es, por tanto, el reclutamiento celular de S6K1 en relación con raptor y la estructura funcional de mTORC1.El detalle molecular es que el motivo TOS de S6K1 es necesario para la redistribución observada con raptor y que la mutación F28A reduce dicho fenómeno. Además, la reducción de la duración de la fluorescencia en la FRET-FLIM es compatible con la proximidad entre S6K1 y raptor. El biosensor indica que la fosforilación de S6K1 ocurre principalmente en el citoplasma bajo las condiciones utilizadas.El principal límite interpretativo es que el estudio utiliza la sobreexpresión de proteínas fluorescentes en líneas celulares. Esta elección permite obtener imágenes en tiempo real, pero puede alterar las cantidades, las proporciones y la localización de las proteínas en comparación con las células no manipuladas. La translocación observada respalda un modelo de reclutamiento, pero no demuestra que sea obligatoria en todos los tipos celulares o en todos los contextos fisiológicos. La publicación no demuestra toda la cadena descrita en el libro, como los efectos posteriores en la síntesis proteica, el crecimiento o el metabolismo: documenta el paso inicial de organización y acercamiento de S6K1 a la plataforma mTORC1.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente proviene de un estudio celular y bioquímico que analizó el motivo TOS de S6K1. Los autores demostraron que raptor se une a S6K1 y 4E-BP1 a través de sus respectivos motivos TOS y que una mutación puntual del motivo elimina el componente de fosforilación de S6K1 dependiente de raptor. El resultado confirma directamente el pasaje del libro según el cual el reclutamiento requiere una organización precisa de las proteínas de la plataforma. La limitación es que las pruebas derivan de experimentos in vitro y en células cultivadas, no de mediciones en el organismo humano [1].Un segundo trabajo proporcionó una verificación estructural. Mediante cristalografía y microscopía electrónica criogénica, los autores obtuvieron estructuras de raptor unido a péptidos que contienen el motivo TOS humano de S6K1, 4E-BP1 y PRAS40. El péptido de S6K1 ocupaba una ranura de raptor; las mutaciones en residuos clave reducían la unión. Este resultado no observa la translocación en células vivas, pero confirma de forma independiente el fundamento físico del reconocimiento entre raptor y el motivo TOS de S6K1 [2].Un tercer estudio mostró que el reclutamiento también está regulado por la competencia entre sustratos. En hígado de ratón y fibroblastos embrionarios murinos carentes de 4E-BP1 y 4E-BP2, la fosforilación de p70S6K1 en Thr389 tras la

alimentación aumentó 22 veces, frente a siete veces en los controles; en los fibroblastos, la fosforilación inducida por IGF-1 fue casi el doble. El aumento estaba asociado a una mayor interacción entre S6K1 y raptor. Dado que 4E-BP1 compite por raptor, el estudio muestra que el reclutamiento de S6K1 depende de la composición dinámica de la plataforma mTORC1 y no exclusivamente de la cantidad total de mTOR [3].En conjunto, estos estudios respaldan una cadena convergente: el motivo TOS permite el reconocimiento, raptor ofrece un sitio de anclaje y la disponibilidad de otros sustratos puede modular cuánto S6K1 llega al complejo activo. Son confirmaciones independientes del mecanismo celular descrito por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas, pero siguen siendo principalmente evidencias moleculares, celulares y animales.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Un trabajo publicado en 2021 propone una interpretación alternativa del papel del motivo TOS. En células HEK293 y líneas tumorales, los autores observaron que eIF4E fosforilada, una proteína involucrada en el inicio de la traducción de los ARN mensajeros, puede interactuar con el motivo TOS de S6K1. Según este modelo, la interacción con eIF4E reduciría la autoinhibición de S6K1 y favorecería su activación; los autores sostienen que la unión atribuida directamente a raptor podría ser, al menos en parte, consecuencia de este paso [4].Esta evidencia no niega que raptor sea un componente esencial de mTORC1 ni excluye las interacciones documentadas por estudios bioquímicos y estructurales. Sin embargo, propone que el proceso podría ser más complejo y dependiente del contexto experimental, con eIF4E como posible intermediario o regulador adicional. El trabajo se basa en modelos celulares, mutantes y silenciamiento génico; por lo tanto, requiere confirmaciones por parte de grupos independientes y no demuestra una sustitución generalizada del papel de raptor en los tejidos humanos.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes utilizadas para confirmar o delimitar 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 y biofísico	Células HEK293 vivas; proteínas fluorescentes y biosensor SensOR	Raptor favorece la localización citoplasmática de S6K1; la fosforilación del biosensor es principalmente citoplasmática.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y bioquímico	Células cultivadas y ensayos in vitro	Raptor se une a S6K1 a través del motivo TOS; la mutación del motivo reduce la fosforilación dependiente de raptor.	confirmación directa	moderada
[2]	Estructural y bioquímico	Complejos proteicos purificados; péptidos TOS humanos	La estructura de raptor reconoce directamente el motivo TOS de S6K1.	confirmación directa	moderada

[3]	Animal y celular	Hígado de ratón y fibroblastos embrionarios murinos	La ausencia de 4E-BP1/2 aumenta la interacción S6K1-raptor y acelera la fosforilación de S6K1.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Celular y molecular	Células HEK293 y líneas celulares tumorales	Propone que eIF4E fosforilada interactúa con el motivo TOS de S6K1 y contribuye a su activación.	evidencia discordante	preliminar

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de manera específica que S6K1 no se fosforila como una proteína aislada, sino que se organiza cerca de mTORC1 a través de componentes de la plataforma, especialmente raptor. Las evidencias independientes confirman que el motivo TOS es importante para el reconocimiento de S6K1 y que la disponibilidad de raptor y de sustratos competidores influye en la fosforilación. La conclusión está bien respaldada a nivel mecanístico, pero requiere validación directa en tejidos humanos y en condiciones fisiológicas que no se basen en la sobreexpresión proteica. La hipótesis alternativa que involucra a eIF4E sugiere, además, que el reclutamiento podría incluir reguladores adicionales.

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. 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] **The Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Partner, Raptor, Binds the mTOR Substrates p70 S6 Kinase and 4E-BP1 through Their TOR Signaling (TOS) Motif**
Nojima et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.C200665200

[2] **Mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40**
Yang et al., 2017
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature25023

[3] **Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1)-mediated Phosphorylation Is Governed by Competition between Substrates for Interaction with Raptor**
Dennis et al., 2013
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M112.402461

[4] **mTORC1 induces eukaryotic translation initiation factor 4E interaction with TOS-S6 kinase 1 and its activation**
Majeed et al., 2021
Cell Cycle
DOI: https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1901038