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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

La autorregulación de la integridad del complejo 2 del objetivo mecanístico de la rapamicina (mTOR) está controlada por un mecanismo dependiente de ATP - Revisión de las pruebas

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si el estado energético de la célula, representado por la disponibilidad de ATP (adenosín trifosfato, fuente inmediata de energía celular), influye en el complejo mTORC2 y en la maduración de AKT, una proteína que participa en la respuesta a la insulina y en la supervivencia celular. En experimentos celulares, la privación de glucosa o la reducción aguda de ATP impidieron la fosforilación de SIN1 y de AKT en un sitio estructural, asociándose a una menor integridad de mTORC2. El estudio indicó además que la actividad óptima del complejo requería concentraciones de ATP superiores a 1,2 mM.Esta evidencia 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 mTORC2 vincula la maduración de AKT al estado metabólico celular. Investigaciones independientes confirman que SIN1 es esencial para el ensamblaje de mTORC2 y para fosforilaciones específicas de AKT, y que la insulina puede regular el complejo a través de la vía PI3K-AKT. Sin embargo, otros estudios muestran que algunas formas de privación nutricional también pueden activar mTORC2 en contextos experimentales específicos. La confirmación es, por tanto, principalmente mecanística y no demuestra directamente efectos clínicos en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24334454

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 la disponibilidad de energía en la célula regulaba la actividad y la estabilidad de mTORC2, uno de los dos complejos formados por la proteína mTOR. La hipótesis era que una caída del ATP reducía una función basal de mTORC2 necesaria para mantener íntegro el complejo y para modificar AKT durante su maduración.El punto relevante para el apartado 4.11 es específico: la publicación no aborda toda la respuesta metabólica del organismo a la insulina, sino que documenta un segmento anterior de la cadena. En particular, muestra que un nivel adecuado de ATP sostiene la fosforilación de SIN1, componente estructural de mTORC2, y la de AKT en el residuo Thr-450. La fosforilación es la adición de un pequeño grupo químico que puede cambiar la estabilidad, la posición o la función de una proteína.El trabajo puede, por tanto, respaldar la idea de que el estado energético celular modula mTORC2 y la maduración estructural de AKT. Sin embargo, no puede demostrar que el mismo mecanismo ocurra con idéntica intensidad en todos los tejidos humanos, ni que una reducción energética determine directamente un resultado clínico o una enfermedad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio utilizó modelos celulares y comparó condiciones de disponibilidad normal de glucosa con privación de glucosa o reducción aguda de ATP. Los autores también analizaron células con variantes de SIN1, incluida una variante fosfomimética, es decir, diseñada para imitar una proteína permanentemente fosforilada.Las variables principales reportadas en el resumen fueron la actividad de mTORC2, la fosforilación de SIN1 en el residuo Ser-260, la fosforilación de AKT en el residuo Thr-450, la integridad del complejo mTORC2 y la proliferación celular en condiciones de baja glucosa. Se realizó una titulación de ATP para evaluar la concentración necesaria para la actividad del complejo.El número de experimentos, las líneas celulares empleadas, los criterios de selección, el número de réplicas biológicas, las técnicas analíticas detalladas, los procedimientos estadísticos y los valores de significación no se detallan en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que mTORC2 mostró una sensibilidad marcada a la disponibilidad de ATP. La actividad óptima del complejo requería una concentración superior a 1,2 mM de ATP. En términos sencillos, cuando la energía inmediatamente utilizable por la célula descendía por debajo de cierto umbral, el complejo que contribuye a la maduración de AKT perdía eficiencia.La privación de glucosa, pero no la de aminoácidos, impidió la fosforilación dependiente de mTOR de SIN1 en el residuo Ser-260 y de AKT en el residuo Thr-450. Este dato indica una dirección precisa: la carencia de glucosa asociada a la reducción del ATP disminuyó dos modificaciones proteicas que los autores vinculan al mantenimiento de mTORC2 y a la estabilidad de AKT.Los autores observaron además que una variante fosfomimética de SIN1, en un medio con bajo contenido de glucosa, estaba asociada a una mayor abundancia de mTORC2, a una mayor fosforilación de AKT y a una mayor proliferación celular en comparación con las células que expresaban SIN1 no modificada. El resumen no reporta valores absolutos, porcentajes, intervalos de confianza o valores P para estas comparaciones.Estos resultados son coherentes con el pasaje del libro porque vinculan la disponibilidad energética con la capacidad de mTORC2 para mantener un componente esencial del complejo, SIN1, y una modificación estructural de AKT. Sin embargo, siguen siendo resultados obtenidos en células cultivadas, no en personas.

5. INTERPRETACIÓN

En lenguaje común, mTORC2 puede verse como una estructura proteica que ayuda a AKT a alcanzar una forma estable y funcional. El estudio sugiere que esta estructura requiere energía suficiente para mantenerse bien ensamblada. Si el ATP disminuye, SIN1 pierde una fosforilación en el sitio Ser-260, mTORC2 resulta menos íntegro y AKT pierde la fosforilación en el sitio Thr-450.El segmento documentado es, por tanto: disponibilidad de ATP fosforilación de SIN1 integridad de mTORC2 fosforilación estructural de AKT. Esta fosforilación no coincide necesariamente con la activación aguda de AKT por parte de la insulina. Thr-450 se describe como un sitio del *turn motif*, una región que contribuye

a la correcta conformación y estabilidad de la proteína, mientras que otros sitios, como Ser-473, se utilizan más a menudo para evaluar la activación de AKT en respuesta a señales externas.La interpretación según la cual el complejo evitaría programas anabólicos cuando la energía es insuficiente es biológicamente plausible, pero debe considerarse un modelo interpretativo. El estudio no mide directamente todos los programas anabólicos, no evalúa el organismo en su conjunto y no demuestra que esta respuesta constituya un mecanismo universal en los tejidos humanos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente se refiere al papel estructural de SIN1. En células carentes de SIN1, Jacinto y sus colegas observaron la pérdida de la interacción entre Rictor y mTOR, componentes necesarios para mTORC2, y la abolición de la fosforilación de AKT en el sitio Ser-473. El trabajo confirma, por tanto, el paso central según el cual la integridad del complejo depende de SIN1 y condiciona modificaciones específicas de AKT. No evalúa el ATP ni el sitio Ser-260, por lo que respalda el segmento mTORC2 íntegro regulación de AKT, no la cadena energética completa [1].Un segundo estudio, realizado en adipocitos 3T3-L1 y en células HEK293, analizó la respuesta a la insulina mediante proteómica cuantitativa y pruebas funcionales. Los autores identificaron la fosforilación de SIN1 en el residuo Thr-86 por parte de AKT. La sustitución de este residuo por una variante no fosforilable redujo la respuesta de mTORC2 y la fosforilación de AKT, mientras que una variante fosfomimética aumentó la actividad del complejo. Esta evidencia confirma que SIN1 no es solo un componente pasivo: modificaciones selectivas de SIN1 pueden regular mTORC2 y, a continuación, AKT. El sitio estudiado es diferente al Ser-260 y el modelo sigue siendo celular, pero el resultado refuerza la coherencia biológica de la relación SIN1–mTORC2–AKT [2].Un estudio adicional mostró que el producto de la PI3K, el lípido PtdIns(3,4,5)P3, se une al dominio PH de SIN1 y elimina un freno interno a la actividad de mTORC2. Las mutaciones que impedían esta unión disminuyeron la actividad de mTORC2 y la fosforilación de AKT en el sitio Ser-473. El dato completa el contexto descrito en el párrafo del libro: además del estado energético, también la señal insulínica a través de la PI3K puede hacer que mTORC2 sea capaz de fosforilar AKT. No prueba la dependencia del ATP ni demuestra efectos metabólicos en humanos [3].En conjunto, estos trabajos independientes no replican exactamente el experimento del ATP, pero construyen una cadena convergente: SIN1 es necesaria para la estructura de mTORC2; las modificaciones de SIN1 cambian la actividad del complejo; mTORC2 regula sitios funcionales de AKT; las señales producidas por la PI3K pueden activar el complejo. La confirmación sigue siendo experimental y celular.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Existen resultados que exigen prudencia al interpretar la privación nutricional como una señal unívoca de desactivación de mTORC2. Moloughney y sus colegas observaron, en modelos celulares sometidos a una disminución de los catabolitos de la glutamina, un aumento de la actividad de mTORC2 asociado a una adaptación metabólica destinada a respaldar la vía de biosíntesis de las hexosaminas. En ese contexto, por tanto, una limitación de nutrientes activó en lugar de reducir una función de mTORC2 [4].Esta evidencia no anula el resultado del estudio original, porque se refiere principalmente a catabolitos de la glutamina, a otras dianas posteriores y a un diseño experimental diferente. Sin embargo, demuestra que la respuesta de mTORC2 depende de la naturaleza del estrés, de su duración, del tipo celular, de la disponibilidad de señales de crecimiento y del sitio de fosforilación medido. En particular, no es correcto equiparar automáticamente la reducción de la fosforilación estructural de AKT en el sitio Thr-450 con una disminución de toda forma de señalización de mTORC2.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes. Todas las evidencias disponibles son predominantemente celulares o moleculares; no se trata de estudios clínicos en humanos.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y bioquímico	Células cultivadas; detalles no reportados en el material disponible	La reducción de glucosa o ATP disminuye la fosforilación de SIN1 Ser-260 y AKT Thr-450; se requiere ATP superior a 1,2 mM para una actividad óptima.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y genético	Células con deleción de SIN1	La ausencia de SIN1 interrumpe la interacción Rictor-mTOR y abole la fosforilación de AKT Ser-473.	confirmación indirecta	moderada
[2]	Celular, proteómico y funcional	Adipocitos 3T3-L1, células HEK293 y fibroblastos embrionarios murinos	La fosforilación de SIN1 Thr-86 por parte de AKT aumenta la actividad de mTORC2 y sostiene la fosforilación de AKT.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[3]	Celular y bioquímico	Líneas celulares humanas, fibroblastos murinos y xenoinjertos murinos	PtdIns(3,4,5)P3 unido a SIN1 activa mTORC2; las mutaciones de SIN1 reducen la fosforilación de AKT Ser-473.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Celular y metabólico	Células HeLa, fibroblastos embrionarios murinos y modelo murino de linfoma	La reducción de los catabolitos de la glutamina aumenta la señalización de mTORC2 en condiciones específicas de limitación nutricional.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que, en las células examinadas, una reducción del ATP compromete una función basal de mTORC2 y disminuye la fosforilación de SIN1 y de AKT en el sitio Thr-450. Este resultado es coherente con la narrativa según la cual mTORC2 vincula la maduración de AKT al estado energético celular.Las evidencias independientes confirman de manera convincente el papel de SIN1 en la integridad y la regulación de mTORC2, así como la relación funcional entre mTORC2 y AKT. Sin embargo, la respuesta del complejo a las limitaciones nutricionales no es uniforme: depende del nutriente involucrado, del tipo celular, de la duración del estrés y del sitio molecular observado. Por tanto, la narrativa está respaldada a nivel mecanístico, pero requiere validación directa en tejidos humanos y en condiciones fisiológicas.

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] **SIN1/MIP1 Maintains rictor-mTOR Complex Integrity and Regulates Akt Phosphorylation and Substrate Specificity**
Jacinto et al., 2006
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.033

[2] **Dynamic Adipocyte Phosphoproteome Reveals that Akt Directly Regulates mTORC2**
Humphrey et al., 2013
Cell Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.010

[3] **PtdIns(3,4,5)**
P
3-Dependent Activation of the mTORC2 Kinase Complex
Liu et al., 2015
Cancer Discovery
DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0460

[4] **mTORC2 Responds to Glutamine Catabolite Levels to Modulate the Hexosamine Biosynthesis Enzyme GFAT1**
Moloughney et al., 2016
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.07.015