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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Los nutrientes suprimen la señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa/Akt a través de la fosforilación de IRS-1 mediada por mTOR y dependiente de Raptor - Revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó cómo una elevada disponibilidad de nutrientes puede debilitar la respuesta celular a la insulina. Los autores demostraron que el complejo mTORC1, un sistema que integra las señales de nutrientes y crecimiento, puede fosforilar IRS-1, proteína necesaria para transmitir la señal desde el receptor de insulina a la PI3K y a AKT. Esta modificación redujo la activación de la PI3K asociada a IRS-1. En el material disponible no se reportan detalles completos sobre modelos experimentales, tamaño de la muestra ni resultados cuantitativos.En “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual la hiperactivación persistente de mTORC1/S6K1 puede comprometer IRS-1 y favorecer la resistencia a la insulina. Estudios independientes en humanos, células y ratones confirman segmentos importantes de esta cadena. Sin embargo, no todos los sitios de fosforilación de IRS-1 están regulados directamente por S6K1 y la inhibición crónica de mTORC1 puede tener consecuencias metabólicas desfavorables. La confirmación global es, por tanto, principalmente mecanística, con un importante respaldo humano a corto plazo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24348870

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 abundancia de nutrientes puede reducir la capacidad de la insulina para activar la vía PI3K/AKT a través de un mecanismo intracelular preciso. En términos sencillos, los autores estudiaron si un sistema normalmente útil para adaptar la célula a la disponibilidad energética puede, cuando está demasiado activo, frenar la señal de la insulina.La hipótesis evaluada era que mTOR, una quinasa (proteína que modifica otras proteínas mediante fosforilación) sensible a los nutrientes, actuaba junto con Raptor, componente estructural de mTORC1, para fosforilar IRS1. IRS1 es una proteína adaptadora: recibe la señal del receptor de insulina y ayuda a activar PI3K y AKT, pasos esenciales para muchas respuestas metabólicas de la hormona.La pertinencia con "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere, por tanto, al segmento de la cadena en el cual el exceso nutricional aumenta la actividad de mTORC1, modifica IRS1 y reduce la transmisión de la señal hacia PI3K/AKT. El estudio puede documentar un mecanismo molecular de atenuación de la señal de la insulina. No puede, por sí solo, demostrar que este mecanismo explique la totalidad de la resistencia a la insulina en personas con obesidad o diabetes tipo 2.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen de la publicación. El estudio utilizó experimentos bioquímicos y celulares para evaluar la relación entre los nutrientes, mTOR, Raptor, IRS-1 y la señalización PI3K/AKT.Los autores analizaron el vínculo directo entre Raptor e IRS-1 y evaluaron la fosforilación de IRS-1 en los residuos de serina 636 y 639. Un residuo de serina es una posición específica de la proteína que puede recibir un grupo fosfato; esta modificación puede cambiar el comportamiento de la proteína. Asimismo, se emplearon mutaciones fosfomiméticas, es decir, modificaciones artificiales que simulan una proteína ya fosforilada, para verificar el efecto funcional de la fosforilación.El estudio también utilizó el silenciamiento de Raptor, es decir, una reducción experimental de su producción celular, y activadores de la vía LKB1/AMPK, entre ellos la metformina. AMPK es un sensor del estado energético celular que, en muchos contextos, reduce la actividad de mTORC1. La cantidad de experimentos, las líneas celulares empleadas, los tiempos de exposición, las concentraciones de los nutrientes, los detalles de los análisis estadísticos y los valores cuantitativos no se mencionan en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado central es que los nutrientes redujeron la señalización PI3K/Akt dependiente de IRS-1. En términos sencillos, cuando la célula recibía una señal de abundancia nutricional, la transmisión de información desde la insulina hacia sus efectores internos se volvía menos eficiente.Según el resumen, Raptor se une directamente a IRS-1 y actúa como una plataforma para permitir que mTOR fosforile IRS-1 en las serinas 636 y 639. Estos sitios están cerca de una región de IRS-1 necesaria para interactuar con PI3K tras el estímulo insulínico. Las mutaciones que imitaban la fosforilación de las serinas 636 y 639 bloquearon la activación de la PI3K asociada a IRS-1 inducida por la insulina. El dato indica una reducción de la señal PI3K en este modelo, no una demostración directa de la reducción de la absorción de glucosa en el organismo humano.La reducción de Raptor mediante silenciamiento y la activación de la vía LKB1/AMPK disminuyeron la fosforilación de IRS-1 en las serinas 636/639 e invirtieron la inhibición de la vía PI3K/Akt atribuida a mTOR. El resumen cita la metformina como activador de la vía LKB1/AMPK, pero no indica dosis, duración del tratamiento ni datos cuantitativos sobre la magnitud de la recuperación.Los autores interpretaron estos resultados como un posible vínculo molecular entre la hiperglucemia relacionada con la diabetes, la hiperactivación de mTOR y la resistencia a la insulina. Sin embargo, en el material disponible no se reportan mediciones de la cantidad total de IRS-1, de su degradación, de GLUT4 o de la utilización de glucosa. Por lo tanto, la publicación disponible documenta directamente sobre todo la fosforilación de IRS-1 y la reducción de la señalización PI3K/Akt.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del estudio es que la célula posee un freno interno a la señalización insulínica. Si los nutrientes y la insulina están presentes después de una comida, un freno temporal puede contribuir a

evitar una estimulación excesiva. Sin embargo, si el circuito permanece muy activo, la misma regulación puede obstaculizar la respuesta a la insulina.El segmento documentado por la investigación objeto del artículo es: nutrientes elevados mTORC1 dependiente de Raptor fosforilación de IRS-1 en las serinas 636/639 menor activación de la PI3K asociada a IRS-1 menor señalización de AKT. Esto es coherente con los párrafos 4.8 y 14.10 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, en los cuales IRS-1 se presenta como el eslabón vulnerable entre el receptor insulínico y la vía PI3K/AKT.Es importante distinguir este resultado de la cadena más amplia descrita en el volumen. El resumen disponible no demuestra directamente que S6K1 sea responsable de la fosforilación observada en las serinas 636/639, ni demuestra directamente la degradación de IRS-1. Sugiere, en cambio, que el complejo mTORC1, a través de Raptor, puede fosforilar IRS-1 y reducir la señal PI3K/AKT. Por lo tanto, se requieren evidencias independientes para verificar por separado el papel de S6K1, la reducción de la expresión de IRS-1 y las consecuencias metabólicas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

La confirmación más cercana a la narrativa del volumen proviene de un estudio cruzado en humanos realizado en siete hombres sanos. Durante la infusión de aminoácidos, en comparación con la infusión salina, la disponibilidad plasmática total de aminoácidos fue aproximadamente el triple. En el músculo esquelético, la insulina aumentó en mayor medida la actividad de S6K1, mientras que aumentaron las fosforilaciones inhibitorias de IRS-1 en las serinas 312 y 636/639 y disminuyó la actividad de la PI3K inducida por la insulina. A nivel funcional, la velocidad de desaparición de la glucosa resultó ser aproximadamente un 33% más baja durante la infusión de aminoácidos, 50 ± 4 frente a 75 ± 6 micromoles por kilogramo por minuto, con P = 0,002. Este estudio confirma en humanos, en condiciones agudas y experimentales, la secuencia aminoácidos elevados mayor actividad mTOR/S6K1 mayor fosforilación de IRS-1 menor actividad PI3K y menor utilización de glucosa [1]. La limitación principal es el tamaño muestral muy pequeño, la exposición breve y el hecho de que los participantes eran hombres sanos, no personas con diabetes de tipo 2.Un segundo trabajo independiente profundizó en el paso relativo a la reducción funcional y cuantitativa de IRS-1. En fibroblastos embrionarios murinos carentes de TSC2, una condición que mantiene elevada la actividad de mTOR/S6K, los autores observaron una señalización insulínica reducida hacia PI3K. El mecanismo comprendía tanto la represión de la expresión del gen IRS-1 como la fosforilación directa de IRS-1 por parte de S6K1. La rapamicina y el silenciamiento de S6K1 redujeron la fosforilación de IRS-1 y recuperaron parte de la señalización. Esta evidencia confirma de forma directa, aunque en células murinas, el paso mTOR/S6K1 elevado menor disponibilidad o función de IRS-1 menor señal PI3K [2]. La limitación es que una pérdida genética de TSC2 no reproduce integralmente el exceso nutricional humano.Un tercer estudio proporcionó una verificación causal a nivel del organismo animal completo. Los ratones carentes de S6K1 mostraron protección frente a la obesidad inducida por la edad o por una dieta rica en grasas y una mayor sensibilidad a la insulina. El dato respalda la idea de que S6K1 no es solo un indicador de la abundancia nutricional, sino que contribuye a las consecuencias metabólicas de la hiperactivación de mTORC1 [3]. Esta confirmación es importante para la dirección causal de la cadena, pero no permite trasladar automáticamente el efecto genético permanente del ratón a la fisiología o al tratamiento del ser humano.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La cadena mTORC1/S6K1 IRS-1 no debe interpretarse como si cada serina de IRS-1 estuviera regulada de la misma manera y en todos los tejidos. En adipocitos primarios humanos aislados de seis sujetos, un estudio examinó la serina 307 de IRS-1, correspondiente a la serina 302 en el ratón. Aunque la fosforilación de este sitio era sensible a la rapamicina, una construcción de S6K1 inactiva y el inhibidor selectivo PF-4708671 redujeron la fosforilación de S6 sin reducir la de IRS-1 en la serina 307. Por lo tanto, los autores concluyeron que S6K1 probablemente no sea la quinasa fisiológica de ese sitio en particular en los adipocitos humanos [4].Esta evidencia no contradice directamente el estudio original, que se refiere a las serinas 636/639 y a un mecanismo dependiente de Raptor. Sin embargo,

matiza la afirmación general de que S6K1 sería necesariamente responsable de cada fosforilación inhibitoria de IRS-1. El control de IRS-1 depende del sitio, del tipo celular y del contexto experimental. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre la fosforilación de IRS-1 en las serinas 636/639 mediada por mTORC1 dependiente de Raptor; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes seleccionadas en función de los pasos específicos de los párrafos del volumen.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y bioquímico	Modelo celular no indicado en el material disponible	Raptor/mTOR fosforila IRS-1 en las serinas 636/639; esta modificación reduce la activación de PI3K asociada a IRS-1.	confirmación directa	moderada
[1]	Experimental en humanos, cruzado	Siete hombres sanos sometidos a infusión de aminoácidos o solución salina	Los aminoácidos aumentaron S6K1 y la fosforilación inhibitoria de IRS-1, redujeron la actividad de PI3K y disminuyeron en un 33 % la desaparición de glucosa.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y molecular	Fibroblastos embrionarios murinos con pérdida de TSC2	La hiperactivación de mTOR/S6K redujo la expresión y la función de IRS-1, comprometiendo la señalización de insulina hacia PI3K.	confirmación directa	moderada
[3]	Animal genético	Ratones carentes de S6K1	La ausencia de S6K1 aumentó la sensibilidad a la insulina y protegió contra la obesidad inducida por la edad o por una dieta rica en grasas.	confirmación indirecta	moderada

[4]	Celular en tejido humano	Adipocitos primarios humanos aislados de seis sujetos	S6K1 no resultó ser responsable de la fosforilación de IRS-1 en la serina 307, a pesar de que este sitio está regulado de forma sensible a la rapamicina.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada sostiene de forma directa que los nutrientes pueden reducir la señalización insulínica a través de la fosforilación de IRS-1 mediada por mTORC1 dependiente de Raptor. Las evidencias independientes confirman que el aumento de la señalización mTOR/S6K1 puede asociarse a una mayor fosforilación de IRS-1, una menor actividad PI3K y una reducida acción metabólica de la insulina.La narrativa del volumen está bien respaldada a nivel mecanístico y cuenta también con apoyo experimental en humanos. Sigue siendo necesario evitar simplificaciones: IRS-1 posee muchos sitios reguladores, no todos dependen directamente de S6K1, y los efectos metabólicos dependen de la duración de la activación, del tejido y del modelo estudiado. Por tanto, la conexión con la insulinorresistencia crónica en humanos requiere de más validaciones longitudinales y clínicas.

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] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[2] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[3] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866

[4] **Phosphorylation of IRS1 at Serine 307 in Response to Insulin in Human Adipocytes Is Not Likely to be Catalyzed by p70 Ribosomal S6 Kinase**
Rajan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059725