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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

I nutrienti sopprimono la segnalazione della fosfatidilinositolo 3-chinasi/Akt attraverso la fosforilazione di IRS-1 mediata da mTOR e dipendente da Raptor - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato come un'elevata disponibilità di nutrienti possa indebolire la risposta cellulare all'insulina. Gli autori hanno mostrato che il complesso mTORC1, un sistema che integra i segnali di nutrienti e crescita, può fosforilare IRS-1, proteina necessaria per trasmettere il segnale dal recettore dell'insulina alla PI3K e ad AKT. Questa modifica ha ridotto l'attivazione della PI3K associata a IRS-1. Nel materiale disponibile non sono riportati dettagli completi su modelli sperimentali, numerosità e risultati quantitativi.In "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui l'iperattivazione persistente di mTORC1/S6K1 può compromettere IRS-1 e favorire insulino-resistenza. Studi indipendenti nell'uomo, in cellule e in topi confermano segmenti importanti di questa catena. Tuttavia, non tutti i siti di fosforilazione di IRS-1 sono regolati direttamente da S6K1 e l'inibizione cronica di mTORC1 può avere conseguenze metaboliche sfavorevoli. La conferma complessiva è quindi soprattutto meccanicistica, con un importante supporto umano a breve termine.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24348732

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se l'abbondanza di nutrienti possa ridurre la capacità dell'insulina di attivare la via PI3K/Akt attraverso un meccanismo intracellulare preciso. In termini semplici, gli autori hanno studiato se un sistema normalmente utile per adattare la cellula alla disponibilità energetica possa, quando troppo attivo, frenare il segnale insulinico.L'ipotesi valutata era che mTOR, una chinasi (proteina che modifica altre proteine mediante fosforilazione) sensibile ai nutrienti, agisse insieme a Raptor, componente strutturale di mTORC1, per fosforilare IRS-1. IRS-1 è una proteina adattatrice: riceve il segnale dal recettore dell'insulina e aiuta ad attivare PI3K e AKT, passaggi essenziali per molte risposte metaboliche dell'ormone.La pertinenza con "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda quindi il segmento della catena nel quale l'eccesso nutrizionale aumenta l'attività di mTORC1, modifica IRS-1 e riduce la trasmissione del segnale verso PI3K/Akt. Lo studio può documentare un meccanismo molecolare di attenuazione del segnale insulinico. Non può, da solo, dimostrare che questo meccanismo spieghi l'intera insulino-resistenza nell'uomo con obesità o diabete di tipo 2.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract della pubblicazione. Lo studio ha utilizzato esperimenti biochimici e cellulari per valutare il rapporto tra nutrienti, mTOR, Raptor, IRS-1 e segnalazione PI3K/Akt.Gli autori hanno analizzato il legame diretto tra Raptor e IRS-1 e hanno valutato la fosforilazione di IRS-1 sui residui di serina 636 e 639. Un residuo di serina è una specifica posizione della proteina che può ricevere un gruppo fosfato; questa modifica può cambiare il comportamento della proteina. Sono state inoltre impiegate mutazioni fosfomimetiche, cioè modifiche artificiali che simulano una proteina già fosforilata, per verificare l'effetto funzionale della fosforilazione.Lo studio ha anche utilizzato il silenziamento di Raptor, cioè una riduzione sperimentale della sua produzione cellulare, e attivatori della via LKB1/AMPK, tra cui metformina. AMPK è un sensore dello stato energetico cellulare che, in molti contesti, riduce l'attività di mTORC1. La numerosità degli esperimenti, le linee cellulari impiegate, i tempi di esposizione, le concentrazioni dei nutrienti, i dettagli delle analisi statistiche e i valori quantitativi non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che i nutrienti hanno ridotto la segnalazione PI3K/Akt dipendente da IRS-1. In parole comuni, quando la cellula riceveva un segnale di abbondanza nutrizionale, la trasmissione dell'informazione dall'insulina ai suoi effettori interni diventava meno efficiente.Secondo l'abstract, Raptor si lega direttamente a IRS-1 e funge da piattaforma per consentire a mTOR di fosforilare IRS-1 sulle serine 636 e 639. Questi siti sono vicini a una regione di IRS-1 necessaria per interagire con PI3K dopo lo stimolo insulinico. Le mutazioni che imitavano la fosforilazione delle serine 636 e 639 hanno bloccato l'attivazione della PI3K associata a IRS-1 indotta dall'insulina. Il dato indica una riduzione del segnale PI3K in questo modello, non una dimostrazione diretta della riduzione dell'assorbimento di glucosio nell'organismo umano.La riduzione di Raptor mediante silenziamento e l'attivazione della via LKB1/AMPK hanno diminuito la fosforilazione di IRS-1 alle serine 636/639 e hanno invertito l'inibizione della via PI3K/Akt attribuita a mTOR. L'abstract cita la metformina come attivatore della via LKB1/AMPK, ma non riporta dosaggi, durata del trattamento né dati quantitativi sull'entità del recupero.Gli autori hanno interpretato questi risultati come un possibile collegamento molecolare tra iperglicemia correlata al diabete, iperattivazione di mTOR e insulino-resistenza. Tuttavia, nel materiale disponibile non sono riportate misure della quantità totale di IRS-1, della sua degradazione, di GLUT4 o dell'utilizzo del glucosio. Pertanto, la pubblicazione disponibile documenta direttamente soprattutto la fosforilazione di IRS-1 e la riduzione della segnalazione PI3K/Akt.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico dello studio è che la cellula possiede un freno interno alla segnalazione insulinica. Se nutrienti e insulina sono presenti dopo un pasto, un freno temporaneo può contribuire a evitare una stimolazione eccessiva. Se però il circuito rimane

molto attivo, la stessa regolazione può ostacolare la risposta all'insulina.Il segmento documentato dalla ricerca oggetto dell'articolo è: nutrienti elevati mTORC1 dipendente da Raptor fosforilazione di IRS-1 alle serine 636/639 minore attivazione della PI3K associata a IRS-1 minore segnalazione di AKT. Questo è coerente con i paragrafi 4.8 e 14.10 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, nei quali IRS-1 è presentata come il collegamento vulnerabile tra il recettore insulinico e la via PI3K/AKT.È importante distinguere questo risultato dalla catena più ampia descritta nel volume. L'abstract disponibile non dimostra direttamente che S6K1 sia responsabile della fosforilazione osservata alle serine 636/639, né dimostra direttamente la degradazione di IRS-1. Suggerisce invece che il complesso mTORC1, attraverso Raptor, possa fosforilare IRS-1 e ridurre il segnale PI3K/Akt. Le evidenze indipendenti servono quindi a verificare separatamente il ruolo di S6K1, la riduzione dell'espressione di IRS-1 e le conseguenze metaboliche.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

La conferma più vicina alla narrazione del volume proviene da uno studio crossover nell'uomo condotto in sette uomini sani. Durante l'infusione di aminoacidi, rispetto all'infusione salina, la disponibilità plasmatica totale di aminoacidi era circa tripla. Nel muscolo scheletrico, l'insulina ha aumentato maggiormente l'attività di S6K1, mentre sono aumentate le fosforilazioni inibitorie di IRS-1 alle serine 312 e 636/639 ed è diminuita l'attività della PI3K indotta dall'insulina. Sul piano funzionale, la velocità di scomparsa del glucosio è risultata circa il 33% più bassa durante l'infusione di aminoacidi, 50 ± 4 contro 75 ± 6 micromoli per chilogrammo al minuto, con P = 0,002. Questo studio conferma nell'uomo, in condizioni acute e sperimentali, la sequenza aminoacidi elevati maggiore attività mTOR/S6K1 maggiore fosforilazione di IRS-1 minore attività PI3K e minore utilizzazione del glucosio [1]. Il limite principale è la numerosità molto piccola, l'esposizione breve e il fatto che i partecipanti erano uomini sani, non persone con diabete di tipo 2.Un secondo lavoro indipendente ha approfondito il passaggio relativo alla riduzione funzionale e quantitativa di IRS-1. In fibroblasti embrionali murini privi di TSC2, una condizione che mantiene elevata l'attività di mTOR/S6K, gli autori hanno osservato una ridotta segnalazione insulinica verso PI3K. Il meccanismo comprendeva sia la repressione dell'espressione del gene IRS-1 sia la fosforilazione diretta di IRS-1 da parte di S6K1. La rapamicina e il silenziamento di S6K1 hanno ridotto la fosforilazione di IRS-1 e recuperato parte della segnalazione. Questa evidenza conferma in modo diretto, ma in cellule murine, il passaggio mTOR/S6K1 elevato minore disponibilità o funzione di IRS-1 minore segnale PI3K [2]. Il limite è che una perdita genetica di TSC2 non riproduce integralmente l'eccesso nutrizionale umano.Un terzo studio ha fornito una verifica causale a livello dell'intero organismo animale. Topi privi di S6K1 hanno mostrato protezione dall'obesità indotta dall'età o da una dieta ricca di grassi e una maggiore sensibilità all'insulina. Il dato sostiene l'idea che S6K1 non sia soltanto un indicatore dell'abbondanza nutrizionale, ma contribuisca alle conseguenze metaboliche dell'iperattivazione di mTORC1 [3]. Questa conferma è importante per la direzione causale della catena, ma non permette di trasferire automaticamente l'effetto genetico permanente del topo alla fisiologia o al trattamento dell'uomo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La catena mTORC1/S6K1 IRS-1 non deve essere interpretata come se ogni serina di IRS-1 fosse regolata nello stesso modo e in ogni tessuto. In adipociti primari umani isolati da sei soggetti, uno studio ha esaminato la serina 307 di IRS-1, corrispondente alla serina 302 nel topo. Sebbene la fosforilazione di questo sito fosse sensibile alla rapamicina, un costrutto di S6K1 inattiva e l'inibitore selettivo PF-4708671 hanno ridotto la fosforilazione di S6 senza ridurre quella di IRS-1 alla serina 307. Gli autori hanno quindi concluso che S6K1 non è probabilmente la chinasi fisiologica di quel particolare sito negli adipociti umani [4].Questa evidenza non contraddice direttamente lo studio originale, che riguarda le serine 636/639 e un meccanismo dipendente da Raptor. Ridimensiona però l'affermazione generale secondo cui S6K1 sarebbe necessariamente responsabile di ogni fosforilazione inibitoria di IRS-1. Il controllo di IRS-1 è dipendente dal sito, dal tipo cellulare e dal contesto sperimentale. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti

sulla fosforilazione di IRS-1 alle serine 636/639 mediata da mTORC1 dipendente da Raptor; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle evidenze indipendenti selezionate in base ai passaggi specifici dei paragrafi del volume.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e biochimico	Modello cellulare non riportato nel materiale disponibile	Raptor/mTOR fosforila IRS-1 alle serine 636/639; questa modifica riduce l'attivazione PI3K associata a IRS-1.	conferma diretta	moderata
[1]	Sperimentale nell'uomo, crossover	Sette uomini sani sottoposti a infusione di aminoacidi o soluzione salina	Gli aminoacidi hanno aumentato S6K1 e la fosforilazione inibitoria di IRS-1, ridotto l'attività PI3K e diminuito del 33% la scomparsa del glucosio.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e molecolare	Fibroblasti embrionali murini con perdita di TSC2	L'iperattivazione mTOR/S6K ha ridotto l'espressione e la funzione di IRS-1, compromettendo la segnalazione insulinica verso PI3K.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale genetico	Topi privi di S6K1	L'assenza di S6K1 ha aumentato la sensibilità insulinica e protetto dall'obesità indotta da età o dieta ricca di grassi.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare su tessuto umano	Adipociti primari umani isolati da sei soggetti	S6K1 non è risultata responsabile della fosforilazione di IRS-1 alla serina 307, pur essendo questo sito regolato in modo sensibile a rapamicina.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo diretto che i nutrienti possono ridurre la segnalazione insulinica attraverso fosforilazione di IRS-1 mediata da mTORC1 dipendente da Raptor. Le evidenze indipendenti confermano che l'aumento della segnalazione mTOR/S6K1 può associarsi a maggiore fosforilazione di IRS-1, minore attività PI3K e ridotta azione metabolica dell'insulina.La narrazione del volume è ben sostenuta a livello meccanicistico e dispone anche di un supporto sperimentale nell'uomo. Rimane necessario evitare semplificazioni: IRS-1 possiede molti siti regolatori, non tutti dipendono direttamente da S6K1, e gli effetti metabolici dipendono dalla durata dell'attivazione, dal tessuto e dal modello studiato. Il collegamento con l'insulino-resistenza cronica nell'uomo richiede quindi ulteriori validazioni longitudinali e cliniche.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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