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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il complesso bersaglio della rapamicina 2 nei mammiferi controlla il ripiegamento e la stabilità di Akt e della protein-chinasi C - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se mTORC2, uno dei due complessi formati dalla proteina mTOR, contribuisca alla maturazione di AKT oltre che alla sua attivazione. Gli autori riportano che la perdita di componenti essenziali di mTORC2 riduce una fosforilazione costitutiva di AKT nel cosiddetto turn motif, favorendo instabilità e degradazione della proteina appena sintetizzata.Questo risultato è pertinente al paragrafo 4.11 di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, dove si afferma che mTORC2 garantisce la maturazione strutturale di AKT. Studi indipendenti in cellule, fibroblasti murini e sistemi biochimici confermano che mTORC2 è necessario per la fosforilazione del turn motif e per aspetti della maturazione di AKT. Tuttavia, il rapporto tra le diverse fosforilazioni di AKT, la sua attività e la sua stabilità è dipendente dal sito modificato e dal modello sperimentale. La conferma riguarda quindi soprattutto un meccanismo cellulare, non un effetto clinico dimostrato nell’uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24462415

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 mTORC2 partecipasse soltanto alla regolazione acuta dell'attività di AKT oppure anche alla sua maturazione mentre la proteina viene prodotta. AKT è una chinasi, cioè una proteina che trasmette segnali aggiungendo gruppi fosfato ad altre proteine; è coinvolta nella risposta a insulina, nella sopravvivenza cellulare e nel metabolismo.L'ipotesi valutata era che mTORC2 favorisca una fosforilazione costitutiva del turn motif di AKT. Per fosforilazione si intende l'aggiunta di un gruppo fosfato, una modifica che può cambiare la forma, la stabilità o la funzione di una proteina. Nel caso specifico, il passaggio rilevante per il libro è che questa modifica contribuisce a far acquisire ad AKT una conformazione stabile durante la maturazione.La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è pertinente al paragrafo 4.11 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché distingue due concetti spesso sovrapposti: l'attivazione enzimatica di AKT e la sua maturazione strutturale. Lo studio può documentare meccanismi molecolari in modelli sperimentali; non può dimostrare, da solo, che questo meccanismo determini specifici esiti clinici nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile consiste esclusivamente nell'abstract. Da questo materiale si ricava che gli autori hanno valutato mTORC2 e i suoi componenti mTOR, SIN1 e Rictor, analizzando la fosforilazione di AKT e della protein-chinasi C convenzionale, un'altra famiglia di chinasi regolata da modifiche simili.Gli esperimenti hanno incluso sistemi da lievito a mammifero, saggi in vitro di fosforilazione e valutazioni della degradazione proteasomiale. Il proteasoma è il sistema cellulare che degrada proteine segnate per l'eliminazione. È inoltre riportato il coinvolgimento di Hsp90, una proteina chaperone che aiuta altre proteine a mantenere o recuperare una conformazione adeguata.Numerosità dei campioni, linee cellulari specifiche, criteri di inclusione, periodo sperimentale, dosaggi, numero delle repliche, procedure statistiche, valori P e ulteriori dettagli tecnici non sono riportati nel materiale disponibile. Non essendo accessibile il testo completo nell'input, questi elementi non possono essere ricostruiti senza rischiare di attribuire allo studio dati non verificati.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che mTORC2 e i suoi componenti mTOR, SIN1 e Rictor erano necessari per la fosforilazione di AKT e della protein-chinasi C nel turn motif. Per AKT, il sito indicato è Thr450: si tratta di una posizione della proteina che, quando fosforilata, favorisce il corretto ripiegamento della parte terminale della molecola.In parole semplici, la proteina AKT appena prodotta non è subito una struttura definitiva e funzionale. Secondo gli autori, la fosforilazione del turn motif mediata da mTORC2 aiuta AKT ad assumere una forma più stabile. In assenza di questa modifica, AKT neo-sintetizzata diventa più dipendente da Hsp90 ed è protetta dalla degradazione mediata da ubiquitina e proteasoma. L'ubiquitina è un segnale molecolare che può indirizzare una proteina verso il proteasoma.Gli autori riferiscono inoltre che mTORC2 controlla separatamente il turn motif e il motivo idrofobico di AKT, chiamato hydrophobic motif. In esperimenti in vitro, mTORC2 poteva fosforilare entrambi i siti. L'abstract non riporta valori quantitativi, percentuali, intervalli di confidenza o valori P; tali dati sono quindi non riportati nel materiale disponibile.Il dato direttamente pertinente al testo del libro non è la dimostrazione dell'intera risposta insulinica. È il segmento più a monte della catena: perdita di mTORC2 o dei suoi componenti essenziali perdita della fosforilazione costitutiva del turn motif minore stabilità strutturale di AKT neo-sintetizzata maggiore vulnerabilità alla degradazione.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del risultato è che mTORC2 può agire come sistema di controllo della qualità durante la produzione di AKT. Non si limita quindi a modificare una proteina già formata per trasmettere rapidamente un segnale, ma può contribuire a renderla strutturalmente idonea prima che svolga pienamente le sue funzioni.Il dettaglio tecnico riguarda soprattutto Thr450, il turn motif di AKT. La fosforilazione di questo sito è descritta come costitutiva, cioè non dipendente in modo immediato da un singolo stimolo di crescita. Questa caratteristica è coerente con un ruolo nella maturazione della

proteina. Il risultato non equivale però a dire che ogni funzione di AKT, in ogni cellula e in ogni condizione, dipenda allo stesso modo da questo passaggio.Nel paragrafo 4.11 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione è utilizzata per sostenere che mTORC2 garantisce la maturazione strutturale di AKT. Questa formulazione è coerente con il meccanismo riportato nell'abstract. Sarebbe invece un'estensione non dimostrata attribuire al solo studio tutte le conseguenze metaboliche epatiche, farmacologiche o oncologiche trattate in altre parti del paragrafo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta e indipendente proviene da esperimenti genetici condotti su fibroblasti embrionali di topo privi di Rictor, SIN1 o mTOR. In queste cellule, l'ablazione dei componenti di mTORC2 ha abolito la fosforilazione del turn motif di AKT e ridotto anche la fosforilazione del motivo idrofobico. Il lavoro conferma quindi che l'integrità di mTORC2 è necessaria per la modificazione costitutiva del turn motif di AKT. Il principale limite è che il modello è cellulare e murino, non clinico [1].Un successivo studio strutturale e biochimico ha chiarito come mTORC2 riconosca AKT con interazioni tridimensionali distanti dal sito catalitico. Gli autori hanno mostrato la specificità di mTORC2 per AKT e altre chinasi della famiglia AGC e hanno confermato che Thr450 è una fosforilazione direttamente attribuibile a mTORC2. Questa evidenza rafforza il nesso meccanicistico tra il complesso e la maturazione di AKT, pur rimanendo basata su proteine ricostituite e sistemi sperimentali [2].Un ulteriore studio cellulare ha identificato un diverso sito regolatorio nella coda di AKT, il TOR-interaction motif. I risultati non annullano il ruolo del turn motif, ma mostrano che mTORC2 coordina più passaggi della maturazione delle chinasi AGC. Nelle cellule prive di mTORC2, l'aumento sperimentale di PDK1 recuperava la fosforilazione dell'anello di attivazione e del motivo idrofobico, ma non quella del turn motif. Questo dato sostiene in modo specifico l'idea che il turn motif mantenga una dipendenza peculiare da mTORC2 [3].Nel loro insieme, queste ricerche convergono sul passaggio rilevante per il libro: la funzione di mTORC2 non coincide esclusivamente con la modulazione acuta del segnale di AKT. Include anche modifiche che influenzano la conformazione, la stabilità e la maturazione della proteina. La convergenza è forte sul piano molecolare e cellulare, mentre non fornisce una misura diretta degli effetti nei pazienti.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti riguardo alla dipendenza del turn motif di AKT da mTORC2; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Esiste tuttavia una rilevante precisazione sperimentale. In ovociti di stella marina, la fosforilazione del turn motif dipendente da TORC2 ha contribuito alla stabilità di AKT, ma ha ridotto la fosforilazione dell'anello di attivazione e la sensibilità di AKT a PDK1. In quel modello, quindi, il turn motif non si è comportato come un semplice amplificatore lineare dell'attività enzimatica di AKT [4].Questa evidenza non contraddice il nucleo della narrazione del libro, cioè il contributo di mTORC2 alla maturazione strutturale di AKT. Indica però che stabilità della proteina e intensità del segnale catalitico non sono sinonimi: una modifica che aiuta AKT a maturare può avere conseguenze diverse su altri siti regolatori, a seconda della specie, del tipo cellulare e dello stimolo.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti usate per valutare il passaggio del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare, biochimico e comparativo	Modelli dal lievito ai mammiferi; dettagli completi non disponibili nell'abstract	mTORC2 favorisce la fosforilazione del turn motif di AKT e ne sostiene ripiegamento e stabilità	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e genetico	Fibroblasti embrionali murini con delezione di Rictor, SIN1 o mTOR	La perdita di componenti mTORC2 abolisce la fosforilazione del turn motif di AKT	conferma diretta	moderata
[2]	Strutturale e biochimico	mTORC2 e AKT ricostituiti; sistemi cellulari sperimentali	mTORC2 riconosce selettivamente AKT e fosforila direttamente siti regolatori, incluso Thr450	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e biochimico	Cellule con deficit di mTORC2, fibroblasti murini e saggi in vitro	Il recupero di altri siti di AKT non ripristina il turn motif senza mTORC2	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare in organismo modello	Ovociti di stella marina con AKT umano espresso sperimentalmente	Il turn motif stabilizza AKT ma riduce la fosforilazione dell'anello di attivazione nel modello studiato	evidenza discordante	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Il passaggio del libro secondo cui mTORC2 contribuisce alla maturazione strutturale di AKT è sostenuto a livello meccanicistico. Lo studio analizzato collega la perdita della fosforilazione del turn motif a instabilità e degradazione di AKT, mentre studi indipendenti confermano la dipendenza di questo sito dall'integrità di mTORC2.Le prove non autorizzano però a trasformare automaticamente questo meccanismo in una conclusione clinica sulla risposta insulinica, sulle malattie metaboliche o sui tumori. Le altre fosforilazioni di AKT hanno ruoli distinti e possono produrre effetti diversi secondo il contesto sperimentale. Sono necessarie ulteriori validazioni in tessuti umani e in condizioni fisiopatologiche definite.

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] **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