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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'autoregolazione dell'integrità del complesso 2 del bersaglio meccanicistico della rapamicina (mTOR) è controllata da un meccanismo dipendente dall'ATP - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se lo stato energetico della cellula, rappresentato dalla disponibilità di ATP (adenosina trifosfato, fonte immediata di energia cellulare), influenzi il complesso mTORC2 e la maturazione di AKT, una proteina che partecipa alla risposta all'insulina e alla sopravvivenza cellulare. In esperimenti cellulari, la privazione di glucosio o la riduzione acuta dell'ATP hanno impedito la fosforilazione di SIN1 e di AKT in un sito strutturale, associandosi a una minore integrità di mTORC2. Lo studio ha inoltre indicato che l'attività ottimale del complesso richiedeva concentrazioni di ATP superiori a 1,2 mM.Questa evidenza contribuisce al passaggio di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui mTORC2 collega la maturazione di AKT allo stato metabolico cellulare. Ricerche indipendenti confermano che SIN1 è essenziale per l'assemblaggio di mTORC2 e per specifiche fosforilazioni di AKT, e che l'insulina può regolare il complesso attraverso la via PI3K-AKT. Tuttavia, altri studi mostrano che alcune forme di privazione nutritiva possono anche attivare mTORC2 in specifici contesti sperimentali. La conferma è quindi principalmente meccanicistica e non dimostra direttamente effetti clinici nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24334450

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 la disponibilità di energia nella cellula regolasse l'attività e la stabilità di mTORC2, uno dei due complessi formati dalla proteina mTOR. L'ipotesi era che un calo dell'ATP riducesse una funzione basale di mTORC2 necessaria per mantenere integro il complesso e per modificare AKT durante la sua maturazione.Il punto rilevante per il paragrafo 4.11 è specifico: la pubblicazione non affronta l'intera risposta metabolica dell'organismo all'insulina, ma documenta un segmento a monte della catena. In particolare, mostra che un adeguato livello di ATP sostiene la fosforilazione di SIN1, componente strutturale di mTORC2, e quella di AKT nel residuo Thr-450. La fosforilazione è l'aggiunta di un piccolo gruppo chimico che può cambiare stabilità, posizione o funzione di una proteina.Il lavoro può quindi sostenere l'idea che lo stato energetico cellulare moduli mTORC2 e la maturazione strutturale di AKT. Non può invece dimostrare che lo stesso meccanismo avvenga con identica intensità in tutti i tessuti umani, né che una riduzione energetica determini direttamente un esito clinico o una malattia.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha utilizzato modelli cellulari e ha confrontato condizioni di normale disponibilità di glucosio con privazione di glucosio o riduzione acuta dell'ATP. Gli autori hanno inoltre analizzato cellule con varianti di SIN1, inclusa una variante fosfomimetica, cioè progettata per imitare una proteina permanentemente fosforilata.Le variabili principali riportate nell'abstract erano l'attività di mTORC2, la fosforilazione di SIN1 nel residuo Ser-260, la fosforilazione di AKT nel residuo Thr-450, l'integrità del complesso mTORC2 e la proliferazione cellulare in condizioni di basso glucosio. È stata effettuata una titolazione dell'ATP per valutare la concentrazione necessaria all'attività del complesso.La numerosità degli esperimenti, le linee cellulari impiegate, i criteri di selezione, il numero di repliche biologiche, le tecniche analitiche dettagliate, le procedure statistiche e i valori di significatività non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che mTORC2 ha mostrato una sensibilità marcata alla disponibilità di ATP. L'attività ottimale del complesso richiedeva una concentrazione superiore a 1,2 mM di ATP. In termini semplici, quando l'energia immediatamente utilizzabile dalla cellula scendeva sotto una certa soglia, il complesso che contribuisce alla maturazione di AKT perdeva efficienza.La privazione di glucosio, ma non quella di amminoacidi, ha impedito la fosforilazione dipendente da mTOR di SIN1 nel residuo Ser-260 e di AKT nel residuo Thr-450. Questo dato indica una direzione precisa: la carenza di glucosio associata a riduzione dell'ATP ha diminuito due modifiche proteiche che gli autori collegano al mantenimento di mTORC2 e alla stabilità di AKT.Gli autori hanno inoltre osservato che una variante fosfomimetica di SIN1, in terreno a basso glucosio, era associata a una maggiore abbondanza di mTORC2, a una maggiore fosforilazione di AKT e a una maggiore proliferazione cellulare rispetto alle cellule che esprimevano SIN1 non modificata. L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali, intervalli di confidenza o valori P per questi confronti.Questi risultati sono coerenti con il passaggio del libro perché collegano la disponibilità energetica alla capacità di mTORC2 di mantenere una componente essenziale del complesso, SIN1, e una modifica strutturale di AKT. Restano però risultati ottenuti in cellule coltivate, non in persone.

5. INTERPRETAZIONE

In linguaggio comune, mTORC2 può essere visto come una struttura proteica che aiuta AKT a raggiungere una forma stabile e funzionale. Lo studio suggerisce che questa struttura richieda energia sufficiente per restare ben assemblata. Se l'ATP diminuisce, SIN1 perde una fosforilazione nel sito Ser-260, mTORC2 risulta meno integro e AKT perde la fosforilazione nel sito Thr-450.Il segmento documentato è quindi: disponibilità di ATP fosforilazione di SIN1 integrità di mTORC2 fosforilazione strutturale di AKT. Questa fosforilazione non coincide necessariamente con l'attivazione acuta di AKT da parte dell'insulina. Thr-450 è descritto come un sito del turn motif, una regione che contribuisce alla corretta conformazione e stabilità della proteina, mentre altri siti, come Ser-473,

sono più spesso usati per valutare l'attivazione di AKT in risposta a segnali esterni.L'interpretazione secondo cui il complesso eviterebbe programmi anabolici quando l'energia è insufficiente è biologicamente plausibile, ma va considerata un modello interpretativo. Lo studio non misura direttamente tutti i programmi anabolici, non valuta l'organismo nel suo insieme e non dimostra che questa risposta costituisca un meccanismo universale nei tessuti umani.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente riguarda il ruolo strutturale di SIN1. In cellule prive di SIN1, Jacinto e colleghi hanno osservato la perdita dell'interazione tra Rictor e mTOR, componenti necessari per mTORC2, e l'abolizione della fosforilazione di AKT nel sito Ser-473. Il lavoro conferma quindi il passaggio centrale secondo cui l'integrità del complesso dipende da SIN1 e condiziona specifiche modifiche di AKT. Non valuta l'ATP né il sito Ser-260, perciò sostiene il segmento mTORC2 integro regolazione di AKT, non la catena energetica completa [1].Un secondo studio, condotto in adipociti 3T3-L1 e in cellule HEK293, ha analizzato la risposta all'insulina mediante proteomica quantitativa e test funzionali. Gli autori hanno identificato la fosforilazione di SIN1 nel residuo Thr-86 da parte di AKT. La sostituzione di questo residuo con una variante non fosforilabile ha ridotto la risposta di mTORC2 e la fosforilazione di AKT, mentre una variante fosfomimetica ha aumentato l'attività del complesso. Questa evidenza conferma che SIN1 non è soltanto una componente passiva: modifiche selettive di SIN1 possono regolare mTORC2 e, a valle, AKT. Il sito studiato è diverso da Ser-260 e il modello resta cellulare, ma il risultato rafforza la coerenza biologica della relazione SIN1–mTORC2–AKT [2].Un ulteriore studio ha mostrato che il prodotto della PI3K, il lipide PtdIns(3,4,5)P3, si lega al dominio PH di SIN1 e rimuove un freno interno all'attività di mTORC2. Mutazioni che impedivano questo legame hanno diminuito l'attività di mTORC2 e la fosforilazione di AKT nel sito Ser-473. Il dato completa il contesto descritto nel paragrafo del libro: oltre allo stato energetico, anche il segnale insulinico attraverso PI3K può rendere mTORC2 capace di fosforilare AKT. Non testa la dipendenza da ATP e non dimostra effetti metabolici nell'uomo [3].Nel loro insieme, questi lavori indipendenti non replicano esattamente l'esperimento dell'ATP, ma costruiscono una catena convergente: SIN1 è necessaria per la struttura di mTORC2; modifiche di SIN1 cambiano l'attività del complesso; mTORC2 regola siti funzionali di AKT; i segnali prodotti dalla PI3K possono attivare il complesso. La conferma resta sperimentale e cellulare.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Esistono risultati che richiedono prudenza nell'interpretare la privazione nutritiva come un segnale univoco di spegnimento di mTORC2. Moloughney e colleghi hanno osservato, in modelli cellulari sottoposti a diminuzione dei cataboliti della glutammina, un aumento dell'attività di mTORC2 associato a un adattamento metabolico volto a sostenere la via di biosintesi delle esosammine. In quel contesto, quindi, una limitazione di nutrienti ha attivato anziché ridotto una funzione di mTORC2 [4].Questa evidenza non annulla il risultato dello studio originale, perché riguarda soprattutto cataboliti della glutammina, altri bersagli a valle e un diverso disegno sperimentale. Mostra però che la risposta di mTORC2 dipende dalla natura dello stress, dalla sua durata, dal tipo cellulare, dalla disponibilità di segnali di crescita e dal sito di fosforilazione misurato. In particolare, non è corretto equiparare automaticamente la riduzione della fosforilazione strutturale di AKT nel sito Thr-450 a una diminuzione di ogni forma di segnalazione di mTORC2.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti. Tutte le evidenze disponibili sono prevalentemente cellulari o molecolari; non sono studi clinici sull'uomo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e biochimico	Cellule coltivate; dettagli non riportati nel materiale disponibile	La riduzione di glucosio o ATP diminuisce la fosforilazione di SIN1 Ser-260 e AKT Thr-450; ATP superiore a 1,2 mM richiesto per attività ottimale.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e genetico	Cellule con delezione di SIN1	L'assenza di SIN1 interrompe l'interazione Rictor-mTOR e abolisce la fosforilazione di AKT Ser-473.	conferma indiretta	moderata
[2]	Cellulare, proteomico e funzionale	Adipociti 3T3-L1, cellule HEK293 e fibroblasti embrionali murini	La fosforilazione di SIN1 Thr-86 da parte di AKT aumenta l'attività di mTORC2 e sostiene la fosforilazione di AKT.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3]	Cellulare e biochimico	Linee cellulari umane, fibroblasti murini e xenotrapianti murini	PtdIns(3,4,5)P3 legato a SIN1 attiva mTORC2; mutazioni di SIN1 riducono la fosforilazione di AKT Ser-473.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare e metabolico	Cellule HeLa, fibroblasti embrionali murini e modello murino di linfoma	La riduzione dei cataboliti della glutammina aumenta la segnalazione di mTORC2 in specifiche condizioni di limitazione nutritiva.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che, nelle cellule esaminate, una riduzione dell'ATP compromette una funzione basale di mTORC2 e diminuisce la fosforilazione di SIN1 e di AKT nel sito Thr-450. Questo risultato è coerente con la narrazione secondo cui mTORC2 collega la maturazione di AKT allo stato energetico cellulare.Le evidenze indipendenti confermano in modo convincente il ruolo di SIN1 nell'integrità e nella regolazione di mTORC2, nonché il rapporto funzionale tra mTORC2 e AKT. Tuttavia, la risposta del complesso alle limitazioni nutritive non è uniforme: dipende dal nutriente coinvolto, dal tipo cellulare, dalla durata dello stress e dal sito molecolare osservato. La narrazione è quindi sostenuta a livello meccanicistico, ma richiede validazione diretta in tessuti umani e in condizioni fisiologiche.

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] **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