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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

mTORC2 e fosforilazione cotraduzionale del polipeptide AKT nascente

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se mTORC2, un complesso proteico che regola importanti segnali cellulari, agisca soltanto su AKT già formata oppure anche durante la sua sintesi. Nel materiale disponibile, costituito dal solo abstract, gli autori riportano che mTORC2 può associarsi ai ribosomi impegnati nella traduzione e favorire la fosforilazione di AKT nascente nel sito Thr450. Questa modifica è associata a una minore ubiquitinazione cotraduzionale, processo che può indirizzare una proteina verso la degradazione.Il risultato contribuisce alla narrazione del paragrafo 4.11 di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: mTORC2 collegherebbe la produzione delle proteine al loro controllo di qualità, aiutando AKT a raggiungere una conformazione stabile. Studi indipendenti confermano che mTORC2 e i suoi componenti sono necessari per la fosforilazione del motivo turn di AKT e per processi di maturazione proteica; altri lavori sostengono l’associazione fra mTORC2 e ribosomi. Rimane tuttavia limitata la prova indipendente che l’intero processo avvenga cotraduzionalmente nell’organismo umano.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 22, 2026
Updated: November 22, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24446434

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, uno dei due principali complessi formati dalla proteina mTOR, abbia una funzione durante la costruzione di AKT. AKT è una proteina-segnale che partecipa, fra l'altro, alle risposte cellulari a insulina e fattori di crescita. L'ipotesi era che mTORC2 non agisse solo sulla proteina AKT completa, ma potesse modificare AKT mentre questa emerge dal ribosoma, la struttura cellulare che produce le proteine.La pertinenza con il paragrafo 4.11 è precisa: la pubblicazione esamina il passaggio secondo cui mTORC2 collega la sintesi proteica al controllo di qualità, favorendo la stabilità strutturale di AKT durante la sua formazione. Lo studio può documentare un meccanismo molecolare in sistemi sperimentali; non può dimostrare che questo meccanismo determini da solo la risposta insulinica dell'intero organismo né stabilire conseguenze cliniche nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract; pertanto, molti dettagli metodologici non sono riportati nel materiale disponibile. Gli autori indicano di avere studiato la localizzazione di mTORC2 rispetto ai ribosomi che stanno traducendo proteine e la sua interazione con rpL23a, una proteina della subunità maggiore del ribosoma situata vicino al punto da cui fuoriesce la catena proteica nascente.L'abstract riferisce inoltre analisi della fosforilazione di AKT durante la traduzione proteica e della sua ubiquitinazione. La fosforilazione è l'aggiunta di un gruppo fosfato che può cambiare comportamento, stabilità o attività di una proteina. L'ubiquitinazione è l'aggiunta di piccole proteine chiamate ubiquitine, spesso utilizzate dalla cellula come segnale per inviare proteine danneggiate o non correttamente ripiegate alla degradazione. Numerosità degli esperimenti, linee cellulari, criteri di selezione, controlli completi, metodi statistici, valori di significatività e numero di repliche non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che mTORC2 può localizzarsi insieme ai ribosomi attivamente impegnati nella sintesi proteica e interagire stabilmente con rpL23a. In termini semplici, il complesso sarebbe posizionato vicino al luogo in cui una nuova proteina esce dalla macchina cellulare che la produce.Secondo l'abstract, durante la traduzione di AKT mTORC2 favorisce la fosforilazione del residuo Thr450, chiamato motivo turn. Questa modifica è stata associata alla riduzione dell'ubiquitinazione cotraduzionale di AKT, cioè dell'apposizione del segnale di degradazione mentre la proteina è ancora in formazione. Gli autori propongono quindi che la fosforilazione di Thr450 aiuti AKT ad acquisire una conformazione più stabile.L'abstract distingue Thr450 dal residuo Ser473, chiamato motivo idrofobico. Thr450 risulterebbe accessibile durante la traduzione, mentre Ser473 sarebbe inizialmente nascosto nel tunnel del ribosoma. Non sono riportati nel materiale disponibile valori assoluti, percentuali, concentrazioni, intervalli di confidenza o valori P. Di conseguenza, il risultato indica una relazione sperimentale coerente con un ruolo di controllo qualità, ma non consente di quantificare l'entità dell'effetto.

5. INTERPRETAZIONE

Per una cellula, produrre una proteina non significa soltanto assemblare una sequenza di aminoacidi: la nuova molecola deve anche ripiegarsi nella forma corretta per funzionare e non essere eliminata prematuramente. Lo studio analizzato propone che mTORC2 partecipi a questa fase per AKT, intervenendo prima che la proteina sia pienamente completata.Il segmento della catena documentato dalla pubblicazione è: associazione di mTORC2 con ribosomi attivi fosforilazione di AKT nascente in Thr450 riduzione dell'ubiquitinazione durante la traduzione maggiore stabilità potenziale della proteina. L'interpretazione secondo cui questo costituisca un sistema generale di controllo qualità deriva dai risultati ma resta un'estensione concettuale: l'abstract descrive direttamente AKT e non dimostra che tutte le proteine siano controllate nello stesso modo.Il significato per il paragrafo del libro è quindi meccanicistico. La ricerca non dimostra direttamente l'intera rete metabolica regolata da AKT, né dimostra un effetto clinico; sostiene invece il passaggio iniziale secondo cui mTORC2 contribuisce alla maturazione strutturale di AKT durante la sua sintesi.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente pertinente proviene da uno studio cellulare indipendente che ha esaminato mTORC2, Sin1 e Rictor, componenti essenziali del complesso. Gli autori hanno osservato che la loro assenza riduceva la fosforilazione del motivo turn di AKT e che tale fosforilazione favoriva il corretto ripiegamento della porzione terminale della proteina, associandosi a una maggiore stabilità delle molecole AKT appena sintetizzate [1]. Questo lavoro conferma direttamente il tratto della narrazione relativo a maturazione e stabilità di AKT, anche se non dimostra da solo l'associazione con il ribosoma durante ogni fase della traduzione.Un secondo studio, condotto in modelli cellulari con inattivazione di Rictor, Sin1 o mTOR, ha rilevato l'abolizione della fosforilazione del motivo turn di AKT e la riduzione della fosforilazione di altri siti regolatori. Il lavoro ha inoltre collegato mTORC2 alla maturazione di chinasi della stessa famiglia di AKT, soprattutto PKC. Per AKT, il dato sostiene con buona coerenza che mTORC2 sia necessario alla modifica del motivo turn; la stabilità di AKT viene però inferita soprattutto per analogia con le altre chinasi studiate [2].Un terzo studio ha fornito una conferma del passaggio a monte: in un sistema comprendente lievito e cellule di mammifero, mTORC2 attivo risultava fisicamente associato ai ribosomi. Inoltre, la segnalazione indotta dall'insulina attraverso PI3K aumentava il legame fra mTORC2 e ribosomi [3]. Questo risultato non misura la fosforilazione cotraduzionale di Thr450, ma rende biologicamente più plausibile che il complesso possa agire vicino alle proteine in formazione.Nel loro insieme, queste evidenze indipendenti sostengono tre livelli della stessa catena: necessità di mTORC2 per la fosforilazione di AKT, collegamento della fosforilazione del motivo turn alla maturazione proteica e associazione fisica fra mTORC2 e ribosomi. Sono però studi sperimentali in cellule o sistemi modellistici; non costituiscono una dimostrazione diretta nell'uomo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. Esiste tuttavia una limitazione meccanicistica rilevante. Lo studio di Ikenoue e colleghi ha mostrato che la perdita di componenti di mTORC2 elimina la fosforilazione del motivo turn di AKT, ma nei loro saggi in vitro mTOR immunoprecipitata non ha fosforilato direttamente quel sito [2]. Gli autori hanno indicato possibili spiegazioni tecniche, come la perdita di un componente necessario del complesso o caratteristiche non conservate del substrato sperimentale.Questa osservazione non contraddice il fatto che mTORC2 sia necessario per la fosforilazione di Thr450 nelle cellule. Riduce però la certezza sul dettaglio più stretto della catena, cioè se mTORC2 sia sempre l'enzima che aggiunge direttamente il fosfato a Thr450 oppure se contribuisca anche attraverso un passaggio intermedio dipendente dal contesto sperimentale.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio oggetto della Revisione delle prove dalle pubblicazioni indipendenti utilizzate per confermare i singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e biochimico	Sistemi sperimentali non dettagliati nel solo abstract disponibile	mTORC2 associato a ribosomi attivi favorisce la fosforilazione di AKT Thr450 e riduce l'ubiquitinazione cotraduzionale	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e biochimico	Linee cellulari e fibroblasti embrionali murini	mTORC2 e i suoi componenti sono necessari alla fosforilazione del motivo turn e alla stabilità di AKT appena sintetizzata	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e biochimico	Cellule con inattivazione di Rictor, Sin1 o mTOR	La perdita di mTORC2 elimina la fosforilazione del motivo turn di AKT; il ruolo nella maturazione è dimostrato soprattutto per PKC	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3]	Cellulare e genetico	Lievito e cellule di mammifero, incluse cellule tumorali	mTORC2 attivo è associato ai ribosomi e la segnalazione PI3K indotta dall'insulina aumenta tale associazione	conferma indiretta	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo specifico che mTORC2 può partecipare alla maturazione di AKT mentre la proteina viene sintetizzata. Il dato centrale è la fosforilazione di Thr450, associata a una riduzione dell'ubiquitinazione cotraduzionale e quindi a una maggiore stabilità potenziale di AKT.Le evidenze indipendenti confermano abbastanza bene che mTORC2 è necessario per la fosforilazione del motivo turn di AKT e che questa modifica è collegata a processi di ripiegamento e stabilità proteica. L'associazione fra mTORC2 e ribosomi è inoltre confermata in modelli sperimentali. La conclusione resta soprattutto meccanicistica: richiede validazione in tessuti umani e non deve essere interpretata come prova diretta di un effetto terapeutico o metabolico nell'uomo.

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] **The mammalian target of rapamycin complex 2 controls folding and stability of Akt and protein kinase C**
Facchinetti et al., 2008
The EMBO Journal
DOI: https://doi.org/10.1038/emboj.2008.120

[2] **Activation of mTORC2 by Association with the Ribosome**
Zinzalla et al., 2011
Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.014

[3] **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