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

ORIGINAL RESEARCH

Imagerie directe du recrutement et de la phosphorylation de S6K1 dans la voie mTORC1 dans des cellules vivantes - Examen des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment la protéine S6K1, un effecteur important des signaux de croissance cellulaire, est organisée et activée par le complexe mTORC1 dans des cellules vivantes. Grâce à la microscopie à fluorescence et à un biocapteur construit par les auteurs, la recherche a observé que S6K1 est distribuée à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme, mais qu'elle est principalement déplacée dans le cytoplasme lorsqu'elle est co-exprimée avec raptor, un composant organisationnel de mTORC1. Dans ces conditions, la phosphorylation de S6K1, c'est-à-dire l'ajout d'un groupe chimique qui favorise son activation, s'est avérée principalement localisée dans le cytoplasme.La publication contribue au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi selon lequel S6K1 doit être recruté à proximité de mTORC1 avant la phosphorylation. Des études indépendantes confirment que le motif TOS de S6K1 permet la reconnaissance par raptor et que la disponibilité de raptor conditionne la phosphorylation. Des données structurelles clarifient en outre le point de contact entre raptor et le motif TOS. Il existe toutefois une interprétation alternative, basée sur des expériences cellulaires, qui attribue à eIF4E un rôle direct dans l'interaction avec le motif TOS. Dans l'ensemble, le récit est confirmé surtout au niveau moléculaire et cellulaire.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24306634

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche consistait à comprendre où, au sein d'une cellule vivante, S6K1 est recrutée par le complexe mTORC1 et où se produit sa phosphorylation. mTORC1 (un complexe protéique qui intègre les signaux des nutriments et des facteurs de croissance) peut activer S6K1, une kinase, c'est-à-dire une protéine qui modifie d'autres protéines en ajoutant des groupes phosphate. Les auteurs ont émis l'hypothèse que raptor, un composant de mTORC1 agissant comme une plateforme organisationnelle, favorise le recrutement de S6K1 et sa localisation dans le cytoplasme.La pertinence par rapport au paragraphe 4.7 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est spécifique : le livre affirme qu'avant d'être phosphorylée, S6K1 doit être recrutée à proximité de mTORC1 grâce à une organisation précise des protéines de la plateforme de signalisation. L'étude analysée observe directement, dans des cellules vivantes, le segment cellulaire de cette chaîne : association fonctionnelle entre S6K1, raptor et mTORC1, redistribution de S6K1 dans le cytoplasme et phosphorylation principalement cytoplasmique.La recherche peut donc documenter des dynamiques moléculaires dans un modèle expérimental cellulaire. Elle ne peut pas établir que le même ordre d'événements se produit à l'identique dans tous les tissus humains, ni démontrer à elle seule des conséquences cliniques, métaboliques ou thérapeutiques.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude est expérimentale et a principalement utilisé des cellules HEK293, des cellules de rein embryonnaire humain cultivées en laboratoire. Des cellules HEK293T, HEK293F en suspension et des cellules d'insecte SF9 ont également été utilisées pour produire et purifier le biocapteur. Les cellules HEK293 ont été ensemencées à une densité de 1 × 105 ou 1,5 × 105 cellules par mL et transfectées, c'est-à-dire induites à produire des protéines introduites artificiellement, avec des plasmides codant pour S6K1, raptor, mTOR, Rheb et d'autres variantes fluorescentes.Pour visualiser les protéines et leurs interactions, la microscopie confocale et la technique FRET-FLIM ont été utilisées. Le FRET-FLIM (une méthode qui détecte si deux molécules fluorescentes sont suffisamment proches pour modifier la durée de leur émission lumineuse) permet d'estimer les interactions protéine-protéine dans les cellules vivantes. Les auteurs ont également réalisé des Western blot, une technique qui mesure la présence et l'état de phosphorylation des protéines, des expériences de pull-down pour isoler des complexes protéiques et de l'immunofluorescence sur des cellules fixées.Un biocapteur appelé SensOR, composé de mCherry-S6K1-EGFP, a été construit. Le capteur exploite le changement conformationnel de S6K1 après phosphorylation : une structure plus repliée rapproche les marqueurs fluorescents et raccourcit la durée de fluorescence. Pour modifier le signal mTORC1, les cellules ont été privées de sérum et d'acides aminés, puis exposées à de la leucine 1 mM ou à de la sérine 500 mM additionnée de leucine ; enfin, de la rapamycine 250 nM a été ajoutée. Dans une autre expérience, de la rapamycine 200 nM a été utilisée. Les résultats sont décrits comme représentatifs de trois expériences indépendantes, sauf indication contraire. Pour l'analyse SensOR à haute expression, plus de 40 cellules ont été examinées au cours de trois expériences indépendantes.Aucun critère d'inclusion ou d'exclusion, aucun plan de calcul de la taille de l'échantillon, aucun critère d'évaluation clinique ni aucun suivi ne sont rapportés, car il s'agit d'un travail portant sur des cellules et des protéines en laboratoire.

4. RÉSULTATS

Dans les conditions basales, la protéine S6K1 marquée à l'EGFP était présente de manière quasi équivalente dans le cytoplasme et le noyau des cellules HEK293 : 54 % de l'intensité fluorescente était cytoplasmique et 46 % nucléaire, avec un écart-type de 10 %. Cette donnée indique que la protéine n'est pas confinée de manière stable dans un seul compartiment cellulaire dans le modèle étudié.Lorsque S6K1 était co-exprimée avec raptor marquée, S6K1 devenait majoritairement cytoplasmique. L'augmentation de la fraction cytoplasmique de S6K1 était proportionnelle au niveau de raptor dans le cytoplasme. La microscopie FRET-FLIM a également montré que la durée de fluorescence de l'EGFP-S6K1 passait de 2,6 ± 0,01 nanosecondes lorsque S6K1 était exprimée seule à 2,4 ± 0,05 nanosecondes en présence de raptor, avec une

réduction allant jusqu'à 2,3 ± 0,03 nanosecondes dans le cytoplasme. Une durée plus courte est compatible avec une plus grande proximité physique entre les deux marqueurs et confirme l'interaction directe entre S6K1 et raptor dans les cellules vivantes.La mutation F28A dans le motif TOS, une courte séquence de S6K1 impliquée dans la reconnaissance par mTORC1, a empêché la redistribution cytoplasmique induite par raptor. La co-expression de PRAS40 ou de 4E-BP1, des protéines pouvant entrer en compétition pour l'interaction avec raptor, a également réduit la translocation de S6K1. Ces résultats sont cohérents avec l'idée que le recrutement dépend de l'organisation de la plateforme protéique et non de la simple présence aléatoire de S6K1 dans le cytoplasme.Rheb, régulateur en amont de mTORC1, a multiplié par plus de deux la phosphorylation de S6K1. En présence de Rheb, le traitement à la rapamycine 200 nM a réduit cette phosphorylation d'environ 50 %. Les auteurs n'ont pas détecté d'interaction directe forte de S6K1 avec Rheb et ont observé seulement une légère réduction de la durée de fluorescence entre mTOR et S6K1 ; le résultat est compatible avec un contact faible ou dynamique, mais ne prouve pas une liaison directe stable.Avec le biocapteur SensOR, les cellules à forte expression ont montré une durée moyenne de 2,1 ± 0,06 nanosecondes dans le cytoplasme et 2,3 ± 0,01 nanosecondes dans le noyau. Après privation de sérum et d'acides aminés, la durée cytoplasmique était de 2,5 ± 0,03 nanosecondes ; l'ajout d'acides aminés l'a réduite à 2,3 ± 0,02 nanosecondes, tandis que la rapamycine l'a ramenée à 2,5 ± 0,04 nanosecondes. Dans une préparation purifiée, l'ajout d'ATP a réduit la durée de 2,6 ± 0,01 à 2,0 ± 0,08 nanosecondes et a multiplié par 4,7 la phosphorylation du biocapteur. Dans le modèle expérimental, ces données soutiennent l'association entre conformation repliée, phosphorylation et localisation cytoplasmique de S6K1.

5. INTERPRÉTATION

En termes simples, les résultats décrivent une séquence dans laquelle S6K1 ne semble pas s'activer de manière indistincte partout dans la cellule. Raptor apparaît plutôt comme une protéine qui aide à positionner S6K1 à proximité du complexe mTORC1, surtout dans le cytoplasme, rendant la phosphorylation plus probable. Le point spécifiquement documenté est donc le recrutement cellulaire de S6K1 en relation avec raptor et la structure fonctionnelle de mTORC1.Le détail moléculaire est que le motif TOS de S6K1 est nécessaire à la redistribution observée avec raptor et que la mutation F28A réduit ce phénomène. De plus, la réduction de la durée de fluorescence dans le FRET-FLIM est compatible avec la proximité entre S6K1 et raptor. Le biocapteur indique que la phosphorylation de S6K1 se produit principalement dans le cytoplasme dans les conditions utilisées.La principale limite interprétative est que l'étude utilise la surexpression de protéines fluorescentes dans des lignées cellulaires. Ce choix permet d'obtenir des images en temps réel, mais peut modifier les quantités, les rapports et la localisation des protéines par rapport aux cellules non manipulées. La translocation observée soutient un modèle de recrutement, mais ne démontre pas qu'elle soit obligatoire dans chaque type cellulaire ou dans tous les contextes physiologiques. La publication ne démontre pas l'intégralité de la chaîne décrite dans le livre, comme les effets ultérieurs sur la synthèse protéique, la croissance ou le métabolisme : elle documente l'étape initiale d'organisation et de rapprochement de S6K1 vers la plateforme mTORC1.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante provient d'une étude cellulaire et biochimique ayant analysé le motif TOS de S6K1. Les auteurs ont démontré que raptor se lie à S6K1 et 4E-BP1 par l'intermédiaire de leurs motifs TOS respectifs et qu'une mutation ponctuelle du motif élimine la composante de phosphorylation de S6K1 dépendante de raptor. Ce résultat confirme directement le passage du livre selon lequel le recrutement nécessite une organisation précise des protéines de la plateforme. La limite réside dans le fait que les preuves proviennent d'expériences in vitro et sur des cellules en culture, et non de mesures réalisées dans l'organisme humain [1].Un second travail a fourni une vérification structurelle. Par cristallographie et cryo-microscopie électronique, les auteurs ont obtenu des structures de raptor lié à des peptides contenant le motif TOS humain de S6K1, 4E-BP1 et PRAS40. Le peptide de S6K1 occupait une

rainure de raptor ; des mutations au niveau de résidus clés réduisaient la liaison. Ce résultat n'observe pas la translocation dans des cellules vivantes, mais confirme de manière indépendante le fondement physique de la reconnaissance entre raptor et le motif TOS de S6K1 [2].Une troisième étude a montré que le recrutement est également régulé par la compétition entre substrats. Dans le foie de souris et les fibroblastes embryonnaires murins dépourvus de 4E-BP1 et 4E-BP2, la phosphorylation de p70S6K1 sur Thr389 après alimentation était multipliée par 22, contre sept fois chez les témoins ; dans les fibroblastes, la phosphorylation induite par l'IGF-1 était presque doublée. L'augmentation était associée à une interaction accrue entre S6K1 et raptor. Étant donné que 4E-BP1 entre en compétition pour raptor, l'étude montre que le recrutement de S6K1 dépend de la composition dynamique de la plateforme mTORC1 et non exclusivement de la quantité totale de mTOR [3].Dans leur ensemble, ces études soutiennent une chaîne convergente : le motif TOS permet la reconnaissance, raptor offre un site d'ancrage et la disponibilité d'autres substrats peut moduler la quantité de S6K1 atteignant le complexe actif. Il s'agit de confirmations indépendantes du mécanisme cellulaire décrit par la publication faisant l'objet de la Révision des preuves, mais il reste principalement question de preuves moléculaires, cellulaires et animales.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une étude publiée en 2021 propose une interprétation alternative du rôle du motif TOS. Dans des cellules HEK293 et des lignées tumorales, les auteurs ont observé que l'eIF4E phosphorylée, une protéine impliquée dans l'initiation de la traduction des ARN messagers, peut interagir avec le motif TOS de S6K1. Selon ce modèle, l'interaction avec l'eIF4E réduirait l'autoinhibition de S6K1 et favoriserait son activation ; les auteurs soutiennent que la liaison attribuée directement à raptor pourrait être, au moins en partie, la conséquence de cette étape [4].Cette preuve ne nie pas que raptor soit un composant essentiel de mTORC1 et n'exclut pas les interactions documentées par des études biochimiques et structurelles. Elle suggère toutefois que le processus pourrait être plus complexe et dépendant du contexte expérimental, avec l'eIF4E comme intermédiaire ou régulateur supplémentaire possible. Ce travail repose sur des modèles cellulaires, des mutants et le silençage génique ; il nécessite donc des confirmations par des groupes indépendants et ne démontre pas une substitution généralisée du rôle de raptor dans les tissus humains.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des preuves indépendantes utilisées pour confirmer ou délimiter le passage du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et biophysique	Cellules HEK293 vivantes ; protéines fluorescentes et biocapteur SensOR	Raptor favorise la localisation cytoplasmique de S6K1 ; la phosphorylation du biocapteur est principalement cytoplasmique.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et biochimique	Cellules cultivées et dosages in vitro	Raptor lie S6K1 via le motif TOS ; la mutation du motif réduit la phosphorylation dépendante de raptor.	confirmation directe	modérée
[2]	Structurelle et biochimique	Complexes protéiques purifiés ; peptides TOS humains	La structure de raptor reconnaît directement le motif TOS de S6K1.	confirmation directe	modérée
[3]	Animale et cellulaire	Foie de souris et fibroblastes embryonnaires murins	L'absence de 4E-BP1/2 augmente l'interaction S6K1-raptor et accélère la phosphorylation de S6K1.	confirmation indirecte	modérée
[4]	Cellulaire et moléculaire	Cellules HEK293 et lignées cellulaires tumorales	Propose que eIF4E phosphorylée interagisse avec le motif TOS de S6K1 et contribue à son activation.	preuve discordante	préliminaire

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient spécifiquement que S6K1 n'est pas phosphorylée en tant que protéine isolée, mais qu'elle est organisée à proximité de mTORC1 par le biais de composants de la plateforme, notamment raptor. Des preuves indépendantes confirment que le motif TOS est important pour la reconnaissance de S6K1 et que la disponibilité de raptor et de substrats concurrents influence la phosphorylation. La conclusion est bien étayée sur le plan mécanistique, mais nécessite une validation directe dans les tissus humains et dans des conditions physiologiques ne reposant pas sur la surexpression protéique. L'hypothèse alternative impliquant eIF4E suggère en outre que le recrutement pourrait inclure des régulateurs supplémentaires.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **The Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Partner, Raptor, Binds the mTOR Substrates p70 S6 Kinase and 4E-BP1 through Their TOR Signaling (TOS) Motif**
Nojima et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.C200665200

[2] **Mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40**
Yang et al., 2017
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature25023

[3] **Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1)-mediated Phosphorylation Is Governed by Competition between Substrates for Interaction with Raptor**
Dennis et al., 2013
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M112.402461

[4] **mTORC1 induces eukaryotic translation initiation factor 4E interaction with TOS-S6 kinase 1 and its activation**
Majeed et al., 2021
Cell Cycle
DOI: https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1901038