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

ORIGINAL RESEARCH

La S6Kı nucléaire régule la transcription génique dépendante de l'élément de réponse à l'AMP cyclique par l'activation de la voie de signalisation mTOR - Revue des preuves

Dott. A. Conte[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné si S6K1, une protéine activée en aval du complexe mTORC1, exerce également des fonctions dans le noyau cellulaire, au-delà de son rôle déjà connu dans la synthèse protéique. Dans des cellules de cancer du col de l'utérus, les auteurs ont observé que la phosphorylation de S6K1 en position Thr389, favorisée par la présence de sérum, était associée à sa localisation nucléaire. Dans ces conditions, S6K1 interagissait avec CREB, un facteur qui contribue à activer des gènes spécifiques, et augmentait l'activité d'un promoteur régulé par des éléments CRE. La réduction expérimentale de S6K1 diminuait l'expression de c-JUN, un gène impliqué dans la réponse prolifératives.Au paragraphe 4.7, « mTORC1 - S6K1 », « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi utilise cette recherche pour soutenir un point précis : après son activation, S6K1 peut atteindre le noyau et participer à la régulation de l'expression génique. Des études indépendantes confirment que mTORC1 peut être actif dans le noyau et que l'activité des kinases S6 contribue à des programmes transcriptionnels liés à la croissance. Toutefois, il n'existe pas de réplication indépendante directe de l'interaction S6K1-CREB et de la régulation de c-JUN décrites dans l'étude analysée. De plus, un travail sur des cellules HeLa n'a pas détecté de S6K1 nucléaire avec ses propres méthodes. La conclusion la plus prudente est donc que le récit est soutenu principalement au niveau mécanistique et cellulaire.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24305818

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 était de savoir si S6Ki, une kinase (enzyme qui modifie d'autres protéines en ajoutant des groupes phosphate) connue surtout pour agir dans le cytoplasme, peut pénétrer dans le noyau et contribuer directement au contrôle des gènes. L'hypothèse était que l'activation de la voie mTOR, importante pour traduire la disponibilité des nutriments et des facteurs de croissance en signaux de croissance cellulaire, ne produisait pas seulement des effets sur la synthèse protéique, mais aussi sur la transcription génique.Cette question est pertinente par rapport au passage du livre, car le paragraphe n'attribue pas à S6Ki l'intégralité de la régulation génétique de la cellule. Il soutient plutôt qu'une fois phosphorylée, S6Ki peut transloquer dans le noyau et participer à la régulation de l'expression génique. L'étude analysée aborde précisément ce segment de la chaîne : activation de mTORCi, phosphorylation de S6Ki, distribution nucléaire et association avec des éléments régulant la transcription.S'agissant d'une recherche expérimentale menée sur des lignées cellulaires tumorales, elle peut documenter des phénomènes moléculaires dans le modèle étudié. Elle ne peut cependant pas établir que le même mécanisme se produit avec une intensité identique dans les tissus sains, dans toutes les tumeurs ou dans l'organisme humain.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au résumé de la publication. L'étude a utilisé des cellules humaines de cancer du col de l'utérus et des cellules HeLa, une lignée cellulaire dérivée d'un carcinome cervical. Les auteurs ont comparé des conditions avec sérum, qui fournit des facteurs de croissance aux cellules, et des conditions de privation de sérum. Ils ont également utilisé la rapamycine, un médicament qui inhibe sélectivement une partie de la signalisation de mTORCi.Les principales variables rapportées dans le résumé étaient la phosphorylation de S6Ki sur Thr389, sa distribution entre le cytoplasme et le noyau, son interaction avec CREB et l'activité d'un promoteur CRE via un test à la luciférase. Ce test utilise un signal lumineux pour estimer le niveau d'activité d'un promoteur. Le niveau de S6Ki a également été réduit expérimentalement, par knockdown, afin d'évaluer l'effet sur l'expression de c-JUN. Dans les cellules HeLa, 891 régions promotrices auxquelles S6Ki se liait directement ont été identifiées.Le nombre d'expériences biologiques indépendantes, les critères de sélection des lignées cellulaires, les concentrations et la durée des traitements, les détails des techniques de fractionnement cellulaire, les tests statistiques, les valeurs de significativité et les mesures quantitatives ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat principal indique que S6Ki n'était pas confinée de manière statique dans le cytoplasme. Dans les cellules tumorales cervicales, sa présence dans le noyau dépendait du sérum. Lorsque le sérum était retiré ou que les cellules étaient traitées avec de la rapamycine, la phosphorylation de S6Ki sur Thr389 diminuait et S6Ki était retenue dans le cytoplasme. En termes simples, les signaux de croissance et la voie mTOR étaient associés à la fois à l'activation de S6Ki et à sa capacité à atteindre le noyau.Les auteurs ont également détecté une interaction entre la S6Ki endogène, c'est-à-dire produite naturellement par les cellules, et CREB. S6Ki augmentait l'activité d'un promoteur contenant des éléments CRE, de courtes séquences d'ADN reconnues par CREB. Lorsque S6Ki était réduite par knockdown, l'expression de c-JUN diminuait. La direction de l'effet est donc claire : moins de S6Ki dans les cellules correspondait à une expression moindre de c-JUN dans le modèle expérimental.L'étude a également rapporté que la liaison de CREB et de S6Ki au promoteur de c-JUN changeait après une restimulation par le sérum et était associée à des marqueurs épigénétiques actifs. L'épigénétique comprend des modifications qui influencent l'accessibilité des gènes sans changer la séquence de l'ADN. Enfin, dans les cellules HeLa, 891 régions promotrices directement liées par S6Ki ont été identifiées. Le résumé ne fournit pas la liste complète des gènes, l'intensité des liaisons, les variations quantitatives, ni les valeurs P.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ces résultats est que S6Ki pourrait élargir la fonction du signal mTORCi. Au lieu de se limiter à modifier des protéines dans le cytoplasme et à favoriser la production de nouvelles

protéines, une fraction activée de S6K1 pourrait contribuer, dans le noyau, à rendre certains gènes plus ou moins utilisables par la cellule.Le segment documenté par la publication faisant l'objet de la revue des preuves est le suivant : signaux de croissance et activité mTORC1 associés à la phosphorylation de S6K1 sur Thr389 augmentation de la localisation nucléaire de S6K1 association avec CREB, activité des promoteurs CRE et régulation de c-JUN. Ceci est cohérent avec l'affirmation du livre selon laquelle S6K1 peut participer directement à la régulation de l'expression génique après avoir été phosphorylée.Il convient toutefois de distinguer l'observation de l'interprétation. L'observation concerne la distribution cellulaire de S6K1, l'interaction avec CREB, la variation de l'activité du promoteur et la réduction de c-JUN après knockdown. L'hypothèse des auteurs est que S6K1 pourrait agir sur l'ADN par le biais de mécanismes épigénétiques ou en recrutant des facteurs de transcription. L'étude ne démontre pas que S6K1 régule directement l'ensemble des 891 promoteurs identifiés, et ne prouve pas non plus que cette activité nucléaire soit nécessaire à la physiologie humaine ou à une maladie spécifique.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation concerne l'étape en amont du récit : l'existence d'une activité mTORC1 dans le noyau. Zhou et ses collègues ont étudié des cellules NIH3T3, des fibroblastes murins fréquemment utilisés dans les modèles de signalisation cellulaire, à l'aide de biocapteurs fluorescents localisés dans le noyau et d'une forme de S6K1 expérimentalement retenue dans le noyau. La stimulation par le PDGF, un facteur de croissance, a multiplié la phosphorylation de la S6K1 nucléaire par 34 ± 4 ; la rapamycine et la Torin1 ont inhibé cette réponse. Les auteurs ont également observé une réponse nucléaire aux signaux insuliniques dans les cellules adipeuses 3T3L1. Ces travaux ne démontrent pas la translocation spontanée de S6K1 ou son interaction avec CREB, mais confirment directement que le compartiment nucléaire peut héberger une signalisation mTORC1 capable de phosphoryler S6K1 [1].Une deuxième ligne indépendante soutient le lien entre l'axe mTOR-S6K1 et la régulation transcriptionnelle. Hannan et ses collègues ont étudié la transcription des gènes ribosomiques dans des cellules murines et des extraits nucléaires. L'inhibition de mTOR par la rapamycine a réduit la transcription de l'ARN ribosomique, tandis que la S6K1 active, mais pas une forme inactive de l'enzyme, a rétabli l'activité transcriptionnelle dans des extraits provenant de cellules traitées à la rapamycine. La cible finale examinée était UBF, un facteur qui aide à initier la transcription des gènes de l'ARN ribosomique. Le résultat ne concerne pas CREB ou c-JUN, mais confirme que S6K1 peut contribuer à un programme transcriptionnel régulé par mTOR [2].Une troisième preuve élargit le cadre à un organisme vivant. Chauvin et ses collègues ont comparé le foie de souris normales et de souris dépourvues des deux kinases S6K1 et S6K2 après alimentation. L'absence des kinases était associée à un défaut du programme transcriptionnel de la biogenèse des ribosomes, c'est-à-dire de la production des composants nécessaires à la construction des ribosomes. Plus de 75 % des facteurs de ce programme étaient contrôlés par les S6K. Même des mutations empêchant la phosphorylation de la protéine ribosomique S6 réduisaient l'activité de ces promoteurs. Cette preuve ne prouve pas une fonction nucléaire spécifique de S6K1 dans les cellules cervicales, mais elle est biologiquement cohérente avec l'idée que l'activité des S6 kinases influence l'expression de groupes de gènes liés à la croissance [3].Dans l'ensemble, les recherches indépendantes confirment trois niveaux du récit : mTORC1 peut être actif dans le noyau ; l'activité de S6K peut contribuer aux processus transcriptionnels ; l'absence de S6K altère les programmes génétiques in vivo. Aucune d'entre elles ne reproduit de manière autonome et complète la séquence S6K1-CREB-c-JUN observée dans l'étude analysée. C'est pourquoi la confirmation de la formulation générale du livre est plus solide que la confirmation du mécanisme spécifique proposé par les auteurs.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une preuve directement pertinente invite à la prudence. Iadevaia et ses collègues ont étudié des cellules HeLa et, bien qu'ils aient détecté mTORC1 et son composant Raptor dans le noyau et le nucléole, ils n'ont pas réussi à détecter S6K1 dans le noyau ou le nucléole avec les méthodes de fractionnement et d'immunobuvardage utilisées. Les mêmes auteurs ont observé que cette donnée contrastait avec des travaux

antérieurs rapportant la présence de S6K1 nucléaire après phosphorylation sur Thr389, suggérant comme explications possibles la différence de lignée cellulaire ou des niveaux nucléaires trop faibles pour être mesurés [4].Ce résultat n'élimine pas la correspondance scientifique entre l'étude analysée et le paragraphe du livre. Il montre cependant que la localisation nucléaire de S6K1 n'est pas nécessairement identique dans toutes les cellules, dans toutes les conditions de croissance ou avec toutes les méthodes expérimentales. La fonction nucléaire de S6K1 semble donc dépendre du contexte biologique et de la sensibilité des techniques employées. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente concernant l'interaction spécifique S6K1-CREB ou la réduction de c-JUN après knockdown n'a été identifiée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la Revue des preuves des publications indépendantes utilisées pour évaluer la même narration du paragraphe 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 moléculaire	Cellules de cancer du col de l'utérus humain et cellules HeLa	Sérum et activité mTOR associés à la phosphorylation, localisation nucléaire de S6K1 et régulation des promoteurs CRE.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire avec biocapteurs et manipulations ciblées	Fibroblastes NIH3T3 et adipocytes 3T3L1	Les facteurs de croissance et l'insuline augmentent l'activité nucléaire de mTORC1 ; mTORC1 phosphoryle S6K1 localisée dans le noyau.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et biochimique	Cellules murines NIH3T3 et FM3A, extraits nucléaires	L'inhibition de mTOR réduit la transcription ribosomique ; S6K1 active restaure l'activité transcriptionnelle dans les extraits traités à la rapamycine.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Animal et transcriptomique	Foie de souris avec délétion de S6K1 et S6K2	L'absence des S6 kinases réduit le programme transcriptionnel de la biogenèse des ribosomes après l'alimentation.	preuve biologiquement cohérente	modérée

[4]	Cellulaire	Cellules HeLa	mTORC1 est détecté dans le noyau et le nucléole, tandis que S6K1 nucléaire n'est pas détectée avec les méthodes adoptées.	preuve discordante	faible

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement, dans son modèle cellulaire, l'idée que la S6K1 activée peut se localiser dans le noyau et s'associer à des mécanismes de régulation génique. La littérature indépendante confirme que mTORC1 possède des activités nucléaires et que les kinases S6 contribuent aux programmes transcriptionnels de la croissance. La preuve spécifique concernant CREB et c-JUN nécessite toutefois des validations indépendantes supplémentaires. Le récit du livre est donc soutenu sur le plan mécanistique, sans pouvoir être étendu automatiquement à la physiologie ou à la maladie chez l'homme.

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] **Location-specific inhibition of Akt reveals regulation of mTORC1 activity in the nucleus**
Zhou et al., 2020
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-19937-w

[2] **mTOR-Dependent Regulation of Ribosomal Gene Transcription Requires S6K1 and Is Mediated by Phosphorylation of the Carboxy-Terminal Activation Domain of the Nucleolar Transcription Factor UBF†**
Hannan et al., 2003
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.23.23.8862-8877.2003

[3] **Ribosomal protein S6 kinase activity controls the ribosome biogenesis transcriptional program**
Chauvin et al., 2014
Oncogene
DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2012.606

[4] **mTOR signaling regulates the processing of pre-rRNA in human cells**
Iadevaia et al., 2012
Nucleic Acids Research
DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkr1040