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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

REDD1 augmente la déphosphorylation d'Akt médiée par la protéine phosphatase 2A pour réprimer la signalisation de mTORC1 - Examen des preuves

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment REDD1, une protéine induite dans diverses conditions de stress cellulaire, peut réduire l'activité de mTORC1, un complexe protéique qui favorise la croissance et la synthèse cellulaires lorsque les nutriments et les signaux de croissance sont disponibles. Les auteurs ont utilisé des fibroblastes embryonnaires murins normaux et dépourvus de REDD1 et ont observé que REDD1 favorise l'action de la protéine phosphatase 2A, réduisant l'activation d'AKT au niveau du site Thr308. Cette étape diminue l'inhibition du complexe TSC et réduit, en aval, l'activation de mTORC1.Dans le paragraphe 4.10 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication est mentionnée dans la description de la régulation de la stabilité de REDD1 par mTOR. Le seul résumé disponible de l'étude originale ne rapporte pas d'expériences sur la dégradation ou la stabilité protéique de REDD1 ; il documente en revanche un mécanisme par lequel REDD1 réprime mTORC1. Des études indépendantes montrent que mTORC1 peut augmenter la stabilité de REDD1 et que REDD1 contrôle mTOR par l'intermédiaire du complexe TSC. Dans l'ensemble, le récit est cohérent sur le plan mécanistique, tandis que les implications pour l'insulinorésistance clinique nécessitent des preuves directes chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24461945

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 visait à comprendre comment REDD1 (regulated in development and DNA damage responses 1, protéine impliquée dans les réponses au stress) parvient à réduire le signal de mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, complexe qui soutient la synthèse protéique et la croissance cellulaire). L'hypothèse évaluée était que REDD1 n'agissait pas seulement de manière générique sur le complexe TSC1/TSC2, mais réduisait directement un signal en amont : l'activation d'AKT, protéine qui contribue normalement à lever le frein exercé par le complexe TSC sur mTORC1.L'étude est pertinente par rapport au paragraphe du livre car elle place REDD1 au sein d'un circuit de régulation entre les signaux de croissance, AKT, TSC et mTORC1. Sa contribution spécifique est le segment REDD1 PP2A moindre phosphorylation d'AKT moindre activation de mTORC1. En revanche, sur la base du matériel disponible, elle ne peut pas démontrer que mTOR régule directement la stabilité ou la dégradation de REDD1 : ce résultat particulier n'apparaît pas dans le résumé fourni. De plus, s'agissant d'une étude menée sur des cellules, elle ne démontre pas que le même mécanisme provoque une insulinorésistance chez l'être humain.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au seul résumé de la publication. Les auteurs ont comparé des fibroblastes embryonnaires murins normaux avec des fibroblastes embryonnaires murins dépourvus du gène REDD1. Ils ont également évalué l'association physique entre REDD1, AKT et PP2A par co-immunoprécipitation, une technique qui permet de vérifier si des protéines présentes dans le même extrait cellulaire font partie du même complexe moléculaire.Les variables principales étaient la phosphorylation d'AKT sur Thr308 et Ser473, la phosphorylation de TSC2 et l'état d'activation de Rheb, une petite protéine qui favorise l'activation de mTORC1. Des mutants de REDD1 incapables de se lier à AKT ou à PP2A ont également été évalués. Le nombre d'expériences, le nombre de réplicats biologiques, les critères d'inclusion et d'exclusion, les détails statistiques, les valeurs P, les intervalles de confiance, les concentrations des traitements et la durée des expositions ne sont pas indiqués dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes simples, REDD1 a agi comme un élément réduisant la capacité d'AKT à transmettre le signal de croissance vers mTORC1. Plus précisément, REDD1 a favorisé la déphosphorylation d'AKT sur le résidu Thr308 par PP2A (protéine phosphatase 2A, une enzyme qui élimine les groupes phosphate des protéines), sans pour autant réduire la phosphorylation d'AKT sur le résidu Ser473. La phosphorylation est une modification chimique qui peut activer ou désactiver une protéine selon le site impliqué.Étant donné que la phosphorylation d'AKT sur Thr308 est nécessaire pour phosphoryler TSC2, la réduction de ce signal a été accompagnée d'une diminution de la phosphorylation de TSC2 et d'une activation moindre de Rheb. La signification biologique proposée par les auteurs est que TSC2 reste plus à même de freiner Rheb et, par conséquent, mTORC1. REDD1 et PP2A ont été co-immunoprécipités avec AKT dans des fibroblastes normaux, mais pas dans des fibroblastes dépourvus de REDD1. De plus, la liaison de REDD1 à la fois avec AKT et avec PP2A était nécessaire pour réprimer le signal dirigé vers mTORC1.Le résumé ne mentionne pas de valeurs numériques concernant les variations observées, de valeurs P ou de tailles d'effet. Il ne rapporte pas non plus de mesures de la stabilité protéique, de l'ubiquitination ou de la dégradation de REDD1. Par conséquent, le résultat documenté par le matériel disponible concerne la répression de mTORC1 via AKT, et non la régulation de la stabilité de REDD1 par mTOR.

5. INTERPRÉTATION

Pour une cellule, ce résultat suggère un système d'attention : lorsque REDD1 est présent, il rend moins efficace l'un des signaux favorisant la croissance et la synthèse de nouvelles protéines. Le détail moléculaire est le suivant : REDD1 PP2A déphosphorylation d'AKT sur Thr308 moindre phosphorylation de TSC2 moindre activation de Rheb moindre signal de mTORC1. Cette séquence est cohérente avec un frein régulateur, et non avec un blocage absolu et permanent de la réponse insulinique.L'étape directement documentée par l'étude analysée est donc

la répression de mTORC1 par REDD1 via PP2A et AKT. Le paragraphe du livre contient également un autre passage, à savoir que mTOR module la stabilité et la dégradation de REDD1. Ce passage n'est pas vérifiable dans le résumé de l'étude originale, mais a été évalué par des preuves indépendantes. La distinction est importante : un circuit biologique peut être composé de plusieurs relations réelles, sans qu'une seule publication ne les démontre toutes.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

La confirmation la plus directe de l'affirmation du livre sur la stabilité protéique provient d'une étude cellulaire indépendante menée par Tan et Hagen. Dans des cellules en culture, l'inhibition de mTORC1 par la rapamycine ou le PP242 a réduit la stabilité et l'abondance de REDD1 ; à l'inverse, l'activation de mTORC1 a augmenté les niveaux de REDD1. Les auteurs ont proposé un circuit de rétroaction dans lequel mTORC1 actif limite la dégradation protéasomale de REDD1. Cela confirme directement l'idée que mTORC1 peut contribuer à réguler la stabilité de REDD1, bien que cela ne démontre pas les conséquences de ce circuit dans l'organisme humain [1].Une deuxième étude indépendante a vérifié le segment fonctionnel REDD1 TSC1/TSC2 mTOR. Dans des fibroblastes murins et des lignées cellulaires à REDD1 inductible, REDD1 s'est avéré nécessaire pour réduire la phosphorylation de S6K et 4E-BP1, deux cibles de mTORC1 qui reflètent une diminution du signal de croissance. L'effet nécessitait TSC2 et était entravé par la surexpression de Rheb ; l'induction de REDD1 a par ailleurs réduit la taille cellulaire moyenne. L'étude confirme donc que REDD1 agit dans le circuit TSC-Rheb-mTOR, mais il s'agit là encore d'une preuve expérimentale cellulaire [2].Le contexte insulinique décrit dans le paragraphe est soutenu par une étude sur des adipocytes murins et humains. L'insuline a augmenté l'expression de REDD1 par l'intermédiaire de HIF-1α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, facteur de transcription activé en réponse à des conditions de disponibilité réduite en oxygène et à d'autres stimuli). Le silençage de HIF-1α ou son inhibition ont empêché l'augmentation de REDD1 induite par l'insuline. Ce résultat est cohérent avec une contre-régulation cellulaire du signal anabolique, mais ne démontre pas que cette réponse soit nécessairement nocive ou responsable du diabète chez l'homme [3].

7. PREUVES DISCORDANTES

Un travail indépendant confirme que REDD1 est une protéine très instable et que sa dégradation modifie le signal de mTORC1, mais il propose un mécanisme partiellement différent. Dans plusieurs lignées cellulaires, Katiyar et ses collègues ont attribué la dégradation de REDD1 à un complexe d'ubiquitination comprenant CUL4A-DDB1, avec une demi-vie estimée à environ 5–7 minutes après induction hypoxique. L'étude de Tan et Hagen, en revanche, n'a pas révélé de rôle pour CUL4A dans la régulation observée de la stabilité de REDD1 [4].Cette différence ne nie pas que REDD1 soit régulée par dégradation protéique, ni que mTORC1 puisse en influencer la stabilité. Elle indique toutefois que le détail moléculaire peut dépendre de la lignée cellulaire, du type de stress et des conditions expérimentales. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant la direction générale du circuit mTORC1-REDD1 ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes utilisées pour évaluer la narration spécifique 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	Fibroblastes embryonnaires murins normaux et dépourvus de REDD1	REDD1 favorise PP2A, réduit la phosphorylation d'AKT sur Thr308 et réprime le signal vers mTORC1.	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Cellulaire	Lignées cellulaires cultivées	L'inhibition de mTORC1 réduit la stabilité de REDD1 ; l'activation de mTORC1 en augmente les niveaux.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et génétique	Fibroblastes murins et lignées avec REDD1 inductible	REDD1 nécessite TSC2 pour réduire les signaux en aval de mTORC1 et réduit la taille cellulaire.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Cellulaire	Adipocytes murins 3T3-L1 et adipocytes humains	L'insuline augmente REDD1 via HIF-1α.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[4]	Cellulaire	Cellules HEK293, HCT-116, MCF-7 et U2OS	REDD1 est rapidement dégradé ; l'implication de CUL4A-DDB1 est proposée.	preuve discordante	faible

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient clairement que REDD1 peut réduire le signal de mTORC1 en favorisant la déphosphorylation d'AKT par PP2A. Ce mécanisme s'inscrit parfaitement dans la chaîne REDD1-TSC-Rheb-mTORC1 décrite dans le paragraphe. Toutefois, l'affirmation spécifique concernant la stabilité et la dégradation de REDD1 n'est pas mentionnée dans le seul résumé (abstract) disponible de l'étude originale.Des preuves indépendantes confirment que mTORC1 peut influencer la stabilité de REDD1 et que REDD1 agit comme un régulateur de mTORC1 dans des conditions de stress ou de stimulation insulinique. La confirmation est avant tout mécanistique et cellulaire. Le lien avec l'insulinorésistance et les maladies métaboliques chez l'homme reste plausible, mais nécessite une validation clinique directe et ne peut être déduit automatiquement des expériences cellulaires.

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. 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] **mTORC1 Dependent Regulation of REDD1 Protein Stability**
Tan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063970

[2] **Regulation of mTOR and Cell Growth in Response to Energy Stress by REDD1**
Sofer et al., 2005
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005

[3] **REDD1, an inhibitor of mTOR signalling, is regulated by the CUL4A–DDB1 ubiquitin ligase**
Katiyar et al., 2009
The EMBO Reports
DOI: https://doi.org/10.1038/embor.2009.93

[4] **Insulin Induces REDD1 Expression through Hypoxia-inducible Factor 1 Activation in Adipocytes**
Regazzetti et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M109.047688