

mTOR

INTRODUCTION

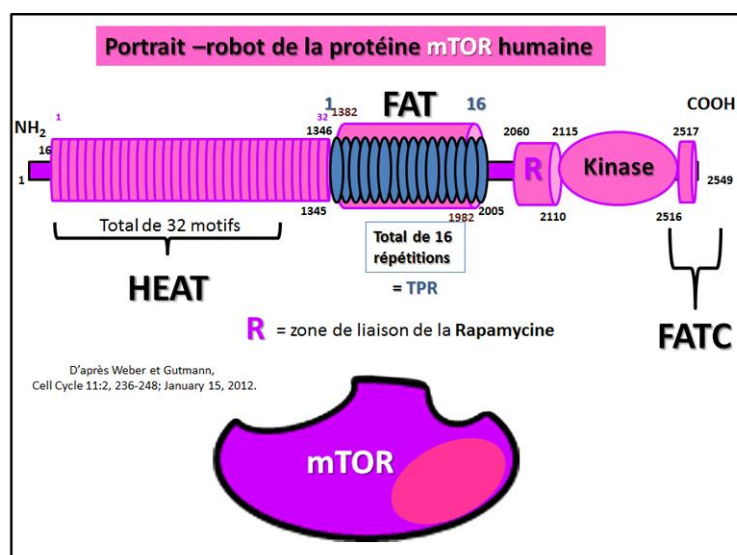
Les protéines mTOR ont d'abord été identifiées [chez *Saccharomyces cerevisiae*](#), où la [Rapamycine](#) qui est un antibiotique va se révéler être un puissant inhibiteur de la croissance. Les [protéines mTOR sont des polypeptides de 250 kDa](#) qui contiennent à leur extrémité C-terminale un domaine kinase qui est spécifique des protéines liées aux lipides membranaires sous la dépendance de l'action de la **Kinase dite «PI3K»**.

La Protéine mTOR

Les protéines de mammifères de la famille TOR, plus précisément la [protéine mTOR fut découverte en 1995](#). On parle alors de la **protéine mTOR** car en fait ce sigle correspond à l'abréviation pour le terme anglais de « **mechanistic Target Of Rapamycin** »

Tableau récapitulatif des séquences de la protéine mTOR			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
mTOR	289 kDa	1p36.2-q36.3	Muscle squelettique

Les données de séquences concernant la mTOR humaine, (également codifiée comme : « Rapamycin Target protein 1 », sont présentées ci-dessous dans un tableau.



Des recherches concomitantes vont cependant mettre en évidence d'autres protéines qui seront identifiées comme similaires à savoir les protéines « [FRAP](#), FRAP1, FRAP2". Le

tableau récapitulatif donne les informations de séquence sur la protéine mTOR humaine. On trouvera plus de détails un le lien SwissProt suivant : [P42345](#)

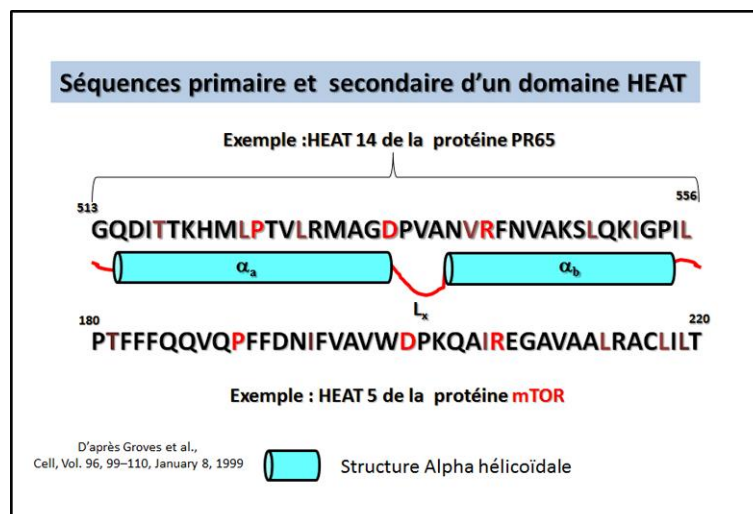
De même des données complémentaires sont également disponibles sur le lien suivant ([Atlas mTOR](#)). Avec l'ensemble des données figurant ci-dessus on va dresser un portrait-robot de cette protéine qui est présenté ci-contre.

L'anatomie de la protéine mTOR est décrite en détails [dans la revue ici indiquée](#). On peut ainsi identifier au sein de cette protéine différents domaines que l'on codifie comme suit : -32 domaines **HEAT** (portions répétitives de la protéine) -1 domaine **FAT** avec de manière chevauchante la présence de 16 répétition dites « **TPR** » et en relation avec ce domaine le domaine C-terminal **FATC**, le domaine dit **R** pour une liaison de plusieurs hélices de la protéine mTOR avec la **Rapamycine** et, le domaine concernant les informations pour l'activité **Kinase**.

Pour une plus large compréhension sur la structure de **la protéine mTOR** un chapitre est ouvert dans les lignes suivantes pour mieux identifier plus spécifiquement chaque motif dont le liste au-dessus fait état.

Le domaine HEAT

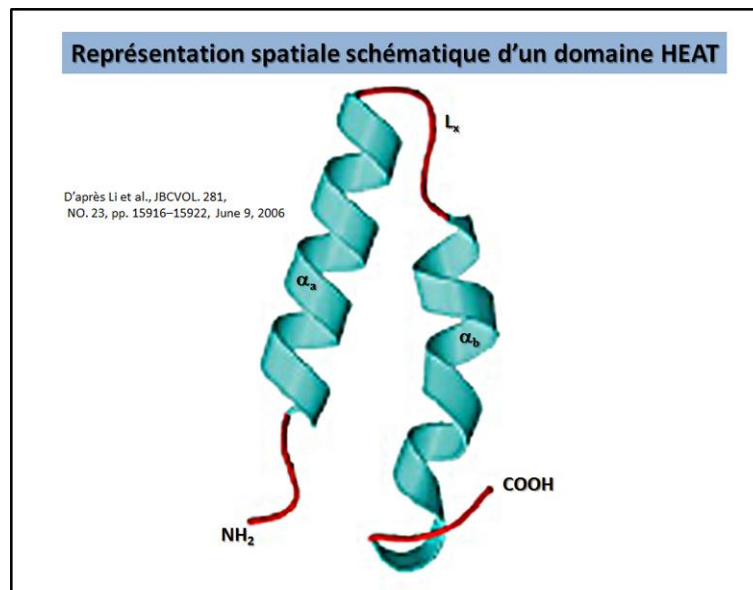
Le domaine HEAT correspond à des portions répétitives au sein d'une protéine. La terminologie qui détermina le sigle HEAT est en fait une abréviation pour **H**untingtin, **E**F3, **A** subunit of PP2A, **T**OR1), pour une structure présente dans ces diverses protéines et que l'on va également retrouver dans l'un [des constituant de la Phosphatase PP2A](#). Ce sont **des séquences répétitives** qui donnent **des domaines HEAT** bien structurés qui sont en général successifs (disposition en tandem) et qui facilitent les interactions protéine-protéine. Ces domaines furent trouvés relativement simultanément dans les protéines citées au-dessus ce qui justifient par la suite la dénomination de ces séquences comme des **domaines HEAT**.



On va les retrouver dans de nombreuses protéines qui possèdent en particuliers [une structure relativement flexible](#). Un exemple est présenté ici sous la forme de la séquence primaire de plusieurs **domaines HEAT** successifs au niveau de la protéine PR65 (voir fiche sur la Phosphatase PP2A). Une illustration du domaine HEAT 14 de la composante de conformation (« scaffolding subunit », dite PR65) de la phosphatase PP2A est présentée ci-dessous. Le

schéma ci-contre illustre un tel arrangement et la comparaison est faite pour le domaine HEAT n)5 de la protéine mTOR.

Ainsi un **domaine HEAT** est formé par environ **une quarantaine de résidus** et les positions conservées, avec souvent une (Proline=P), un résidu acide (Aspartique =D), et un résidu basique (Arginine = R) qui sont indiquées en rouge. Des positions d'acides aminés neutre (souvent, Leucine=L, Valine=V, Isoleucine=I et Thréonine=T) sont également indiqués en violet. Le **domaine HEAT** va former avec ses 2 hélices d'environ une quinzaine de résidus qui se trouvent séparées par quelques acides aminés (1 à 3) reliés par une courte connexion en forme de boucle de liaison (L) une structure stable.



Dans la structure d'une protéine on peut trouver successivement jusqu'à 50 domaines HEAT, avec chaque domaine adjacent qui est relié au suivant par une courte boucle ce qui va donner à l'ensemble l'allure empilées en deux couches qui ont tendance à donner **une forme solénoïdale incurvée** à la structure du **domaine HEAT**. Un arrangement spatial d'un **domaine HEAT** est présenté ci-dessous et provient directement de l'étude d'une des protéines dont ce domaine tire son sigle, il s'agit dans cette représentation de la protéine dite « Huntingtine » qui ne présente que **5 domaines HEAT consécutifs**, tandis qu'au niveau de la protéine mTOR c'est **un ensemble de 32 domaines consécutifs que l'on va identifier**.

Le comportement potentiel de chaque **domaine HEAT** est d'être élastique comme cela est suggéré par la forme évocatrice d'un **solénoïde de type ressort** (on parle parfois de «Slinky-like Ressort»). On déterminera cependant une origine commune avec le **domaine ARM** dont les différences et convergences sont indiquées dans l'article en référence. Un **domaine HEAT** participe dans les phases où il y a des réactions impliquant un contact DNA et membrane, et cela va se rencontrer dans de nombreux cas, interaction qui par exemple fait intervenir la Cohésine, et la Condensine. La séquence et la structure du **domaine HEAT numéro 10** de l'Importine est consultable sur le lien indiqué. Cela suggère que les **domaines HEAT** doivent jouer un rôle important dans la **dynamique de la conformation des chromosomes**.

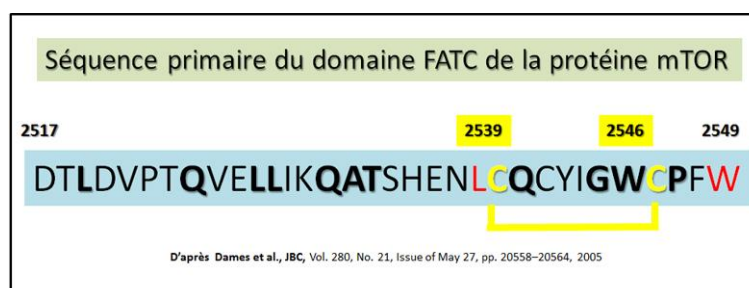
Le domaine FAT

Attention le **domaine FAT** fait bien souvent référence à une large séquence que l'on va associer avec la possibilité de réaliser une adhésion focale avec l'abréviation spécifique suivante de « Focal Adhesion Targeting » pour figurer sous le terme de **domaine FAT***, et que l'on va associer avec la kinase spécifique de cette zone [la FAK \(Focale Adhesion Kinase\)](#)).

Ainsi , ici dans notre cas, Le **domaine FAT** correspond à un **domaine spécifique** dont le sigle signifie « FRAP, ATM, TRRAP » car on le retrouva principalement dans un premier temps au niveau de ces 3 groupes de protéines. On ne le retrouve pas dans d'autres types de protéines. Il se présente souvent sous la forme d'une séquence d'environ 500 résidus plus ou moins conservé que l'on va ensuite retrouver dans de nombreuses protéines de la famille des PIK (=Phosphatidylinositol Kinases), des protéines de types proche (PIK-like) et des TRRAP (Transformation/transcription domain-Associated Protein). Il existe par ailleurs une variante relativement homologue par sa séquence qui est plus courte allant jusqu'à environ une centaine de résidus, mais qui se situe toujours très proche de l'extrémité C-terminal de la protéine. Cette zone est alors répertoriée sous le sigle ce « **FATC** » pour indiquer qu'il se trouve en position C-terminal. Cette petite séquence peut parfois se limiter à seulement **une trentaine de résidus**. Ce domaine est donc nettement **moins long**, mais il se trouve beaucoup plus conservé et pourrait avoir un rôle plus important pour l'activité catalytique de ces protéines.

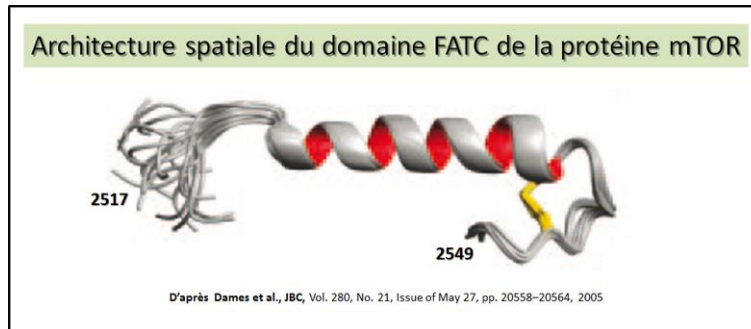
Les [domaines FAT et FATC ont été étudiés en détails](#) dans les familles de protéines notées ci-dessus et auraient un rôle dans l'architecture du domaine lui-même et une fonction de participation dans la relation protéine-protéine. Les [domaines FAT et FATC existent sous la forme de structures alpha-hélicoïdales relativement flexibles](#) qui seraient capables de réguler la conformation de la partie catalytique des protéines les possédant. Les domaines FAT et FATC se trouvent en fait [autour de la partie catalytique des kinases de type PIK](#). Situées en N-terminal de nombreuses structures hélicoïdales réalisent avec le domaine FATC qui est lui situé en C-terminal, un arrangement de deux zones qui sont [essentielles à la bonne conformation du domaine kinase](#) de ces protéines de type PIK.

On observe cependant une assez large divergence entre les divers domaines FAT si on les compare dans les diverses protéines ou on l'identifie. Ce n'est pas le cas du **domaine FATC** qui est certes plus petit mais possède de ce fait [une grande conservation de séquence](#) selon l'origine de la protéine observée. Ceci implique un rôle certainement majeur de ce domaine dans la régulation de l'activité de ces kinases.



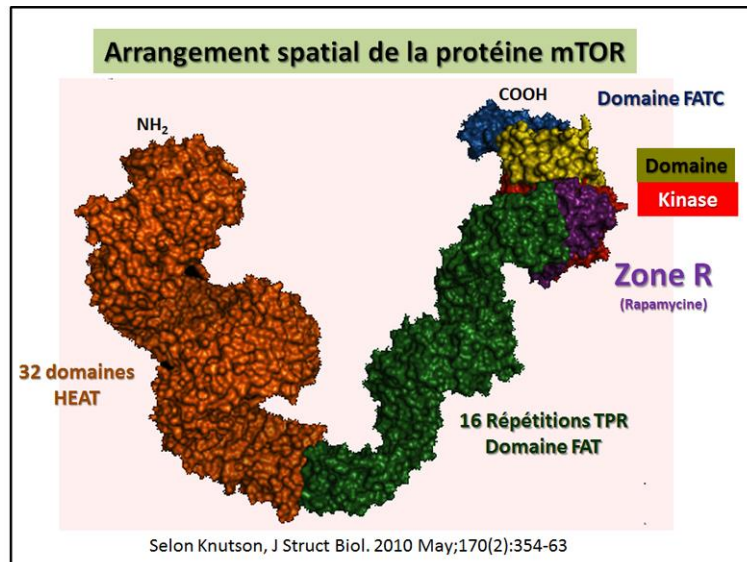
Toujours situé en position C-terminale dans la protéine ce domaine est identifié dans de nombreuses protéines. Ainsi l'étude du [domaine FATC](#) (le plus conservé de ces 2 domaines) est décrit en détail dans une analyse de la protéine TOR (= Target Of Rapamycin). On peut constater en comparant **divers domaines FATC** au sein des protéines TOR de différentes

origines animales que l'on y trouve de nombreux résidus qui sont conservés comme l'indique **les acides aminés en gras** dans la séquence de 33 résidus correspondant à la séquence de la protéine **mTOR humaine** (consulter également la fiche sur les protéines mTOR), qui illustre ainsi **un domaine FATC**. On constate également que les 2 résidus cystéines « C » indiqués en Jaune sont susceptibles de former un pont dissulfure comme cela est schématisé dans l'illustration du **domaine FATC de la protéine mTOR humaine**.



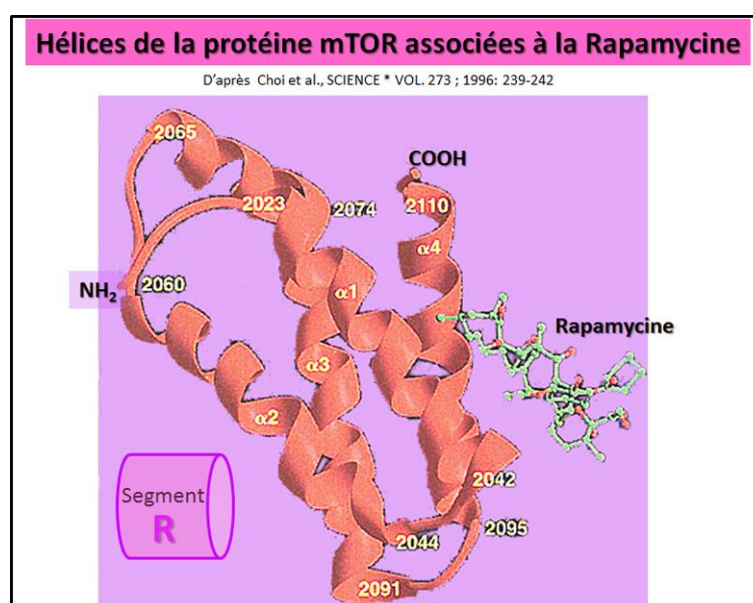
Une comparaison plus large des séquences de domaines FATC parmi toutes les protéines mTOR connue dans différents organismes permet d'en aligner la séquence et d'en avoir une représentation tridimensionnelle. Cette structure correspond à une longue hélice alpha stabilisée en partie C-terminale par le pont dissulfure déjà indiqué dans la séquence primaire. Seules les extrémités N-terminale et C-terminale des différentes séquences de domaine FATC montrent de légère variation dans l'orientation de la conformation de chacune de ces zones. Un schéma est présenté ci-dessous pour **cette structure du domaine FATC** et les détails sont indiqué en consultant la référence indiquée dans la figure présentée ci-contre

Le rôle de ce domaine FATC semble être celui d'un **site de liaison pour un potentiel partenaire comme dans l'exemple décrit** dans l'article en référence. Ce domaine FATC a été caractérisé en **RMN du proton et interagit spécifiquement avec un environnement de type membranaire**, mais ne semble pas reconnaître un type de lipides spécifiques. Des études de mutations dirigées au sein du domaine FATC indiquent que **chez *Saccharomyces Cerevisiae*** une mutation affectant les changements suivants, L3733A et F3744A, sont susceptibles de provoquer un changement de phénotype. (La correspondance avec de tels résidus a été indiquée en rouge sur la **séquence primaire du domaine FATC de la protéine MTOR humaine**). Chez la ***Drosophile***, ce domaine FATC montre que le dernier résidu Leucine du domaine FATC de la protéine ATM s'il était muté selon le changement indiqué (L2768F), cela conférerait au domaine une sensibilité à la température. Par ailleurs il est à noter que pour la protéine TOR, divers types d'insertion d'ADN-T, peuvent affecter le **domaine FATC** tout en s'accompagnant d'un développement normal de l'embryon indiquant que le **domaine FATC n'était pas indispensable chez *Arabidopsis***.



De plus le **domaine FAT** est lui-même composé de **16 répétition en tandem de 30 à 40 parfois jusqu'à 60 résidus** qui sont identifié sous le terme de « **TPR** » (= [Tetratricopeptide Repeat](#)), qui en général se replie en un arrangement de **deux hélices alpha antiparallèles** formant une superstructure hélicoïdale analogue à celle décrite pour le **domaine HEAT** . On parle alors plutôt d'une conformation prenant la forme d'une épingle à cheveux , et ce motif va favoriser les interactions protéine-protéine. Avec cependant comme il est noté dans la référence indiquée parfois une [configuration selon 3 hélices successives et antiparallèles](#). Une analyse de l'ensemble de ces structures permet en 2011 d'établir [l'allure générale de la protéine mTOR](#) et un schéma récapitulatif déduit des analyses précises de l'article en référence permet d'illustré cette conformation générale de la protéine comme cela est présenté ci-contre.

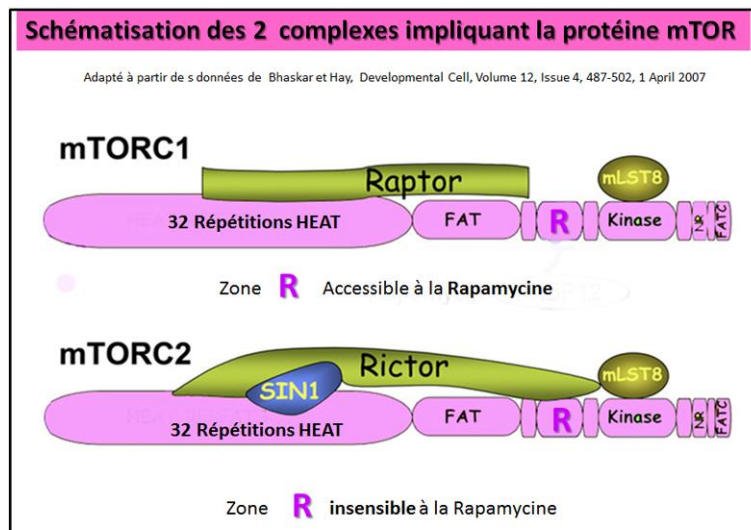
Le domaine pour la Rapamycine



La structure du complexe avec la Rapamycine a pu être étudiée, ce qui permet de mieux identifier chaque hélice de la protéine mTOR en rapport avec cet antibiotique comme cela est illustré ci-dessous en référence avec [le travail initial dans lequel figure](#) plus de détails.

Les Partenaires de mTOR

Tout d'abord il apparaît dans la littérature 2 types de complexes protéiques avec la kinase mTOR. [Il s'agit de mTORC1 et de mTORC2](#). Cette terminologie fut faite suite à la découverte chez de 2 gènes « tor » distincts : tor1 et tor2 chez *Saccharomyces cerevisiae*. Un travail rapporte une inhibition de la [forme mTORC1 par FOXO](#). Par contre un autre travail plus récent a établi une cascade d'évènement en liaison directe avec [une hyperactivité de mTORC1](#). Puis l'on a mis en évidence une interaction spécifique « mTOR/p70s6k » qui intervient dans les mécanismes de [contrôle du cycle cellulaire des mégacaryocytes polyplœides](#). (Voir pour plus de détail la fiche concernant la protéine p70s6K et plus généralement les kinases de type SGK et S6K)



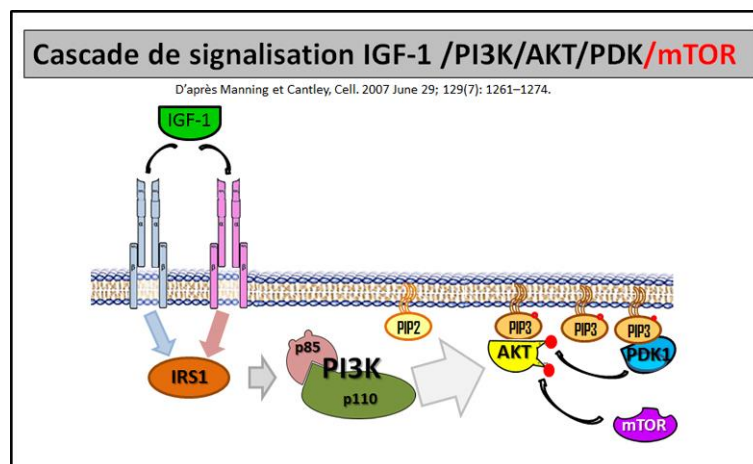
Mais si [les 2 formes de TOR](#) sont en association avec AKT, certains travaux vont clairement identifier chacun des 2 types de complexes autour de mTOR. On indiquera alors par la lettre C le fait que ces derniers forment un complexe protéique que 'on note comme l'entité mTORC1 et/ou mTORC2. Un schéma permet de concrétiser ces 2 complexes comme cela est présenté ci-dessous.

Ces 2 entités sont différentes entre-elles, car les associations au sein du complexe protéique fait intervenir des partenaires communs et des partenaires spécifiques comme cela est indiqué dans ce qui suit : **** Dans le complexe mTORC1 :** Il y a la liaison avec la protéine dite « **Raptor** » pour « Rapamycin-sensitive Adaptor protein of mTOR » Avec aussi un site d'association pour la protéine dite « **mLST8** » qui est l'équivalent de la protéine de levure nommée « **LST8** », au niveau de la zone dévolue à l'activité Kinase de la protéine. On retrouvera cependant cette protéine avec l'abréviation suivante « G bêta L » = G protein beta subunit-Like. ****Dans le complexe mTORC2 :** Il y a liaison avec la protéine dite « **Rictor** » pour « Rapamycin-Insensitive companion of mTOR ». Mais également une sous-unité unique du nom de « **SIN1** » pour « SAPK-interacting protein » qui fut découverte dans un premier

temps sur la base de son interaction avec la kinase activée au cours d'un stress « stress-activated protein kinase = SAPK ». Comme dans le cas du complexe mTORC1 il y a une association avec la protéine dite « **mLST8** » également rapportée comme **GβL**. Par ailleurs un autre travail va rapporter une interaction entre la **protéine TOR** et l'entité **KOG1** comme cela est décrit en détail [dans la référence indiquée](#). L'ensemble de ces résultats sont indiqués [avec plus de détails dans l'article en référence](#), avec plusieurs diagrammes permettant de suivre les protocoles des l'extraction protéiques selon le compartiment cellulaire analysé. Pour autant on notera que pour le contrôle de la croissance cellulaire, il y a au-dessus de la régulation dirigée par la protéine mTOR un commutateur général impliquant [le complexe protéique TSC1-TSC2](#), avec comme [signal supérieur l'action de la kinase AKT](#). Une telle cascade de signalisations va se retrouver dans cas de l'adipogénèse avec un signal primaire donné par [l'action de l'insuline sur son récepteur](#).

Par ailleurs on découvrira progressivement qu'il existe aussi des contrôles pour la formation des complexes autour de mTOR avec par exemple des **phosphorylations spécifiques** qui concernent la [protéine RICTOR](#) .

Rôle de mTOR



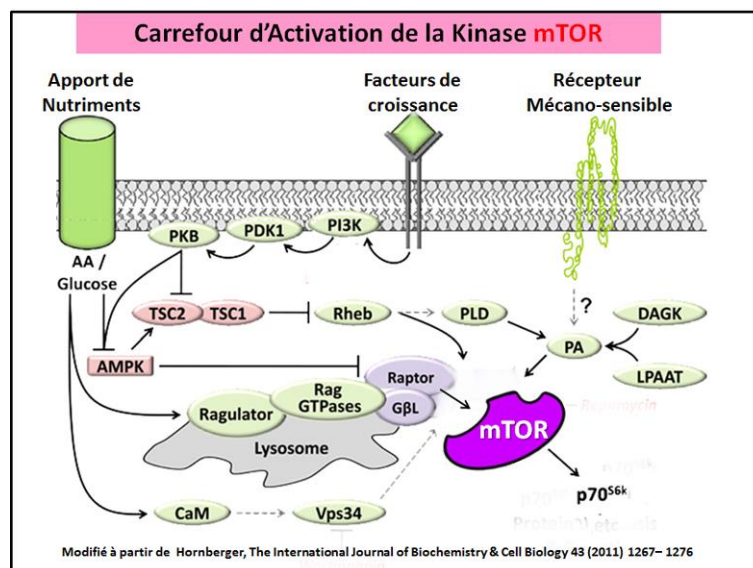
Au niveau du muscle on aura donc la cascade de signalisation suivante (voir illustration ci-dessous avec une phosphorylation bien spécifique de mTOR sur la kinase AKT. C'est en fait dans le muscle [le complexe mTORC2 qui va phosphoryler le motif](#) contenant la **Sérim 473 sur AKT**.

Ainsi, cette cascade de signalisations « [Phosphoinositide-3-kinase/AKT/mTORC1/2](#) » est fortement impliquée dans la survie des cellules en général. Un rapport de recherche montre que GLUT-1 participe à la synthèse des protéines dans [les cellules via la stimulation par l'insuline](#). Ce processus implique le complexe « mTOR-p70 S6 kinase, une voie de signalisations particulièrement sensible à l'action de la Rapamycine. Cela fait bien sûr intervenir des [mécanismes dépendent et indépendants de PI3K / AKT](#).

La stimulation de la synthèse des protéines dans le muscle, suite à l'alimentation, [fait intervenir la participation de la kinase mTOR](#). Cet aspect du rôle de mTOR est repris au début des années 2000, dans une [première revue sur l'action de mTOR](#) dans la synthèse des protéines musculaires. De plus, on peut dire que la [régulation de l'hypertrophie musculaire](#), et par là même une manière d'intervenir sur l'atrophie musculaire, sont des processus qui passent par la voie AKT/mTOR. Par ailleurs, on va rapporter par ailleurs l'importance [des](#)

[cascades de signalisations PI3K/AKT et mTOR/P70S6-kinase](#) dans la prolifération et l'apoptose de différents myélomes. Le rôle de mTOR dans le cas du muscle cardiaque a été évalué dans le travail suivant, où cette kinase semble être capable de [réguler la fonction cardiaque chez la souris](#). L'action de mTOR apparaît évidente dans le [processus inflammatoire du muscle cardiaque](#). Cela est également valable pour le [muscle squelettique au cours d'une inflammation](#). Une revue de synthèse résume le rôle et [les stades de contrôle que réalise mTOR au niveau du Cœur](#). La kinase mTOR est requise pour une prolifération vasculaire de la musculature lisse des [cellules artérielles pulmonaires en hypoxie chronique](#).

L'activation des complexes autour de mTORC1 and mTORC2 via la Phospholipase D conduit à [une régulation de la différenciation myogénique](#). On retrouvera l'action de ces 2 complexes pour une phosphorylation importante qui va d'une part concerner la kinase SGK, et d'autre part la kinase S6K respectivement (consulter la fiche sur ces 2 kinases). Un bilan fait état du rôle de la [protéine mTOR dans la Mécano transduction et la régulation de la signalisation](#) au niveau du muscle squelettique. Une récente revue compile le rôle de mTOR dans le muscle squelettique et la régulation de sa croissance suite à [des conditions de charges mécaniques](#). La protéine mTOR est fortement impliquée dans les [processus d'activation et de différenciation des cellules T](#). Ainsi les données actuelles impliquent que la protéine mTOR joue un rôle majeur dans la régulation de [la réponse immunitaire](#).

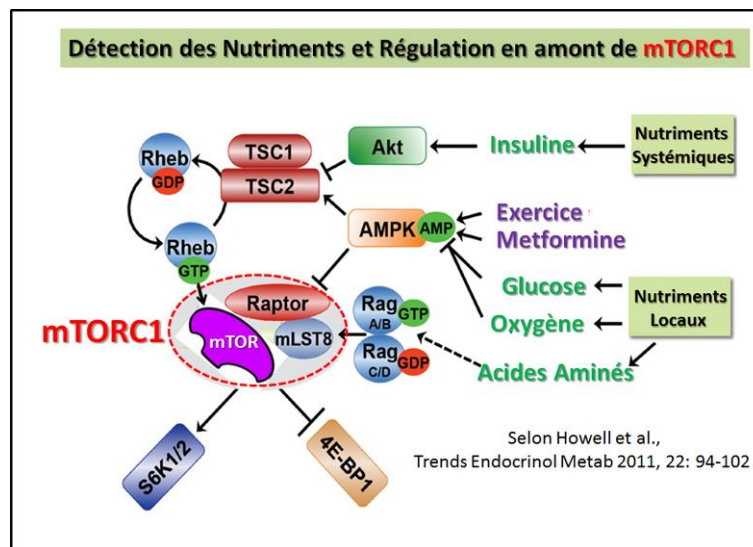


On peut donc conclure que la kinase mTOR se trouve au centre d'un réseau important conduisant à diverses voies de signalisations. L'activation de la kinase mTOR au sein de la cellule musculaire peut être schématisée comme indiqué ci-contre en référence à l'article indiqué ([voir détail sur ce lien](#))

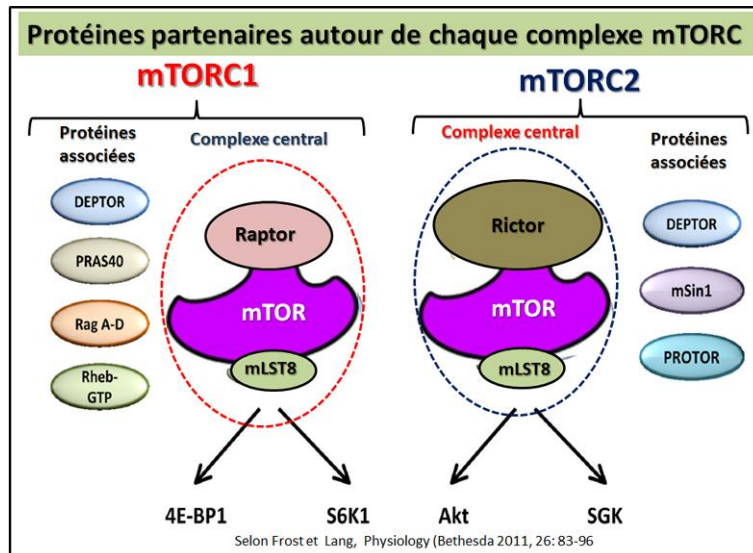
On ajoutera cependant que la kinase mTOR si elle peut-être considérer par certain comme un puissant régulateur de l'activité cellulaire elle est elle-même puissamment régulée ([voir article en référence](#)) L'ensemble des travaux compilé dans cette fiche révèle que dans un cas de « Chronic mechanical loading (CML) », c.a.d. de surcharge musculaire de type chronique, il y a activation de plusieurs voies de signalisations mais seulement quelques une, comme l'hypertrophie par exemple, sont entièrement tributaires de l'[action de la kinase mTOR dans les cellules musculaires squelettiques](#). Un bilan sur la fonction de mTOR dans les processus de croissance et dans le métabolisme des cellules et les réponses à la question : [Que fait exactement mTOR ?](#), se trouve en partie dans l'article indiqué. Dernièrement un [rapport sur](#)

[les évolutions autour des voies de signalisations](#) qui concernent plus particulièrement la protéine mTOR viennent étoffer l'état de nos connaissances sur ce sujet.

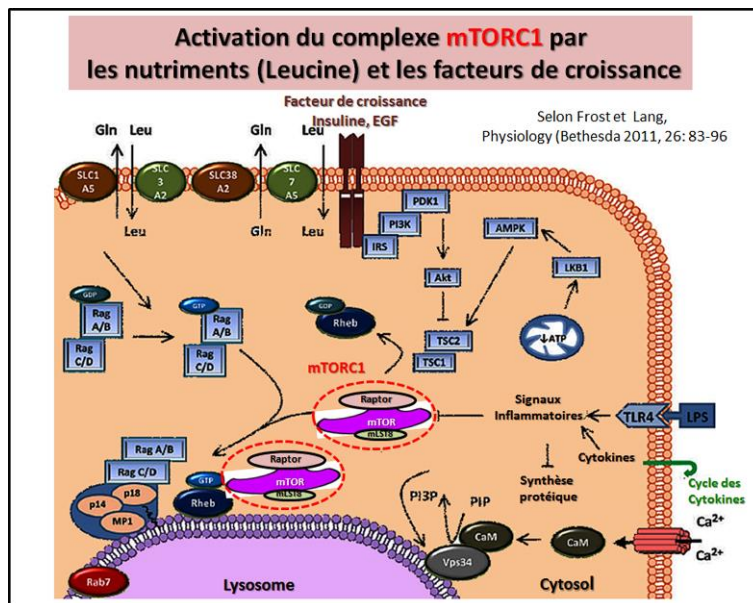
En 2011, les analyses conduisent à une [meilleure compréhension du rôle de mTOR](#) au niveau du muscle squelettique pour ce qui concerne plus particulièrement la régulation de la croissance induite par la charge mécanique. Il est connu que la Charge mécanique chronique du muscle squelettique (Chronic Mechanical Loading =CML) induit une croissance compensatrice et que la Rapamycine est une drogue qui a été rapporté pour bloquer cet effet. Ainsi ce travail démontrent que si la Charge mécanique chronique du muscle active bien plusieurs événements régulateurs de la croissance, seuls quelques-uns (par exemple, l'hypertrophie) sont entièrement dépendants de la signalisation impliquant la protéine mTOR dans les cellules du muscle squelettique.



La **protéine mTOR** est susceptible de [coupler les apports nutritifs cellulaires avec l'homéostasie métabolique](#) d'un organisme. En effet, dans cette revue de l'état actuel des connaissances sur les fonctions physiologiques du **complexe mTORC1** dans le contrôle du métabolisme systémique est illustré et un schéma général présente les voies de signalisation ainsi que les interférences avec les nutriments et diverses autres influences (exercice, metformine...etc).

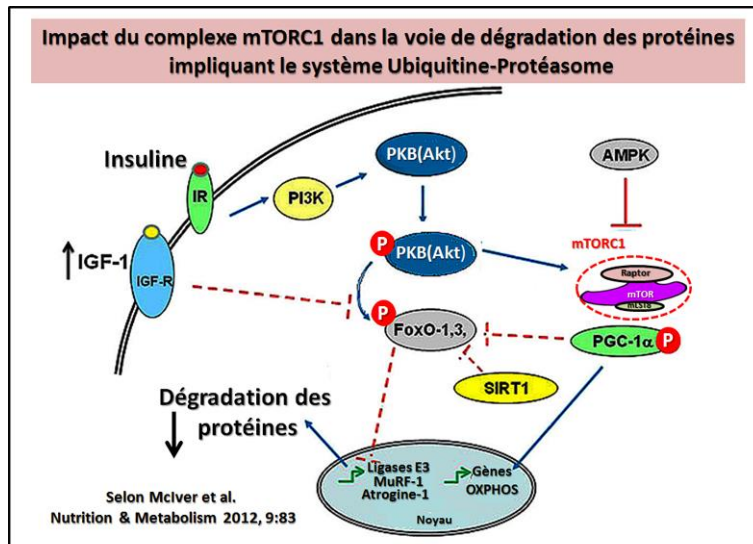


Pour autant comme le montre maintenant de nombreuses études il est mieux connu l'organisation des 2 complexes que forment les entités mTORC1 et mTORC2 et en particulier l'environnement de leurs partenaires respectifs qui sont spécifiques et bien différents selon le complexe.

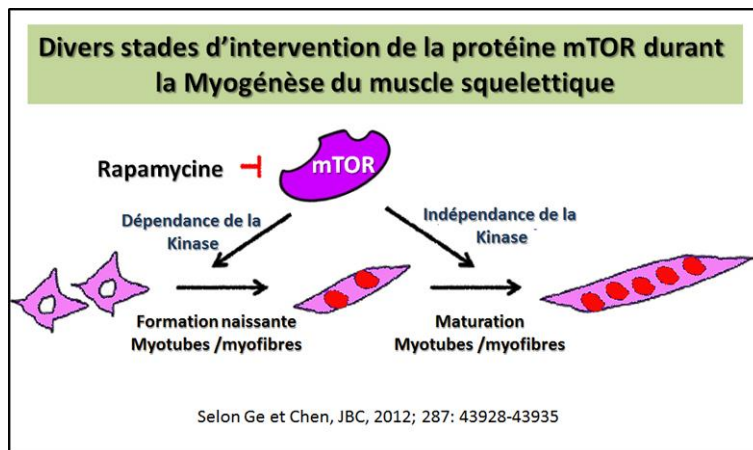


Ceci est résumé dans le schéma suivant qui est présenté ci-contre

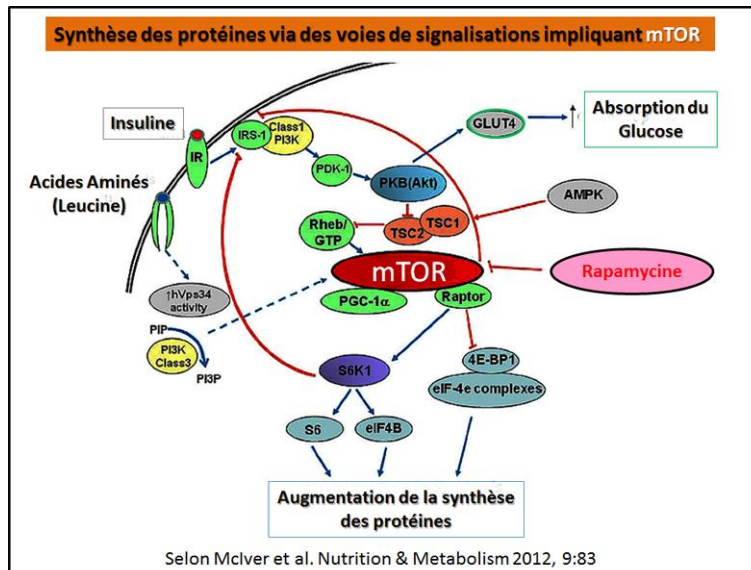
La signalisation dans le muscle squelettique **autour de la protéine mTOR** met en jeu le complexe mTORC1 sous l'influence de la régulation par à la fois des nutriments mais également de différents facteurs de croissance comme l'insuline et/ou le facteur IGF-1. Cela est résumé sur un diagramme complet présenté ci-contre.



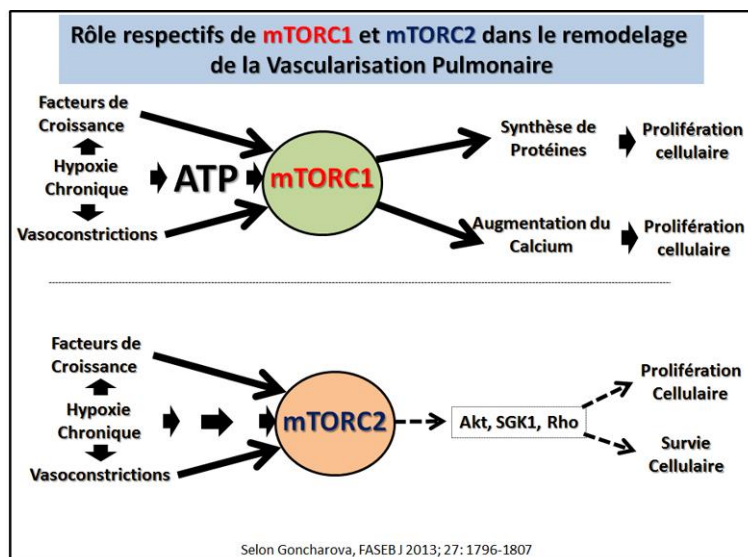
La **signalisation de mTOR** et l'**expression du gène de l'ubiquitine-protéasome** sont évaluées dans la préservation de la masse non grasse correspondant à une haute teneur en protéines. Le complexe mTORC1 qui est impliqué dans la voie de synthèse des protéines va être aussi participant dans le cycle de dégradation des protéines et le schéma suivant permet de bien illustrer les voies de signalisation et en particulier [l'impact sur le système Ubiquitine-Protéasome](#) qui peuvent conduire à une telle situation



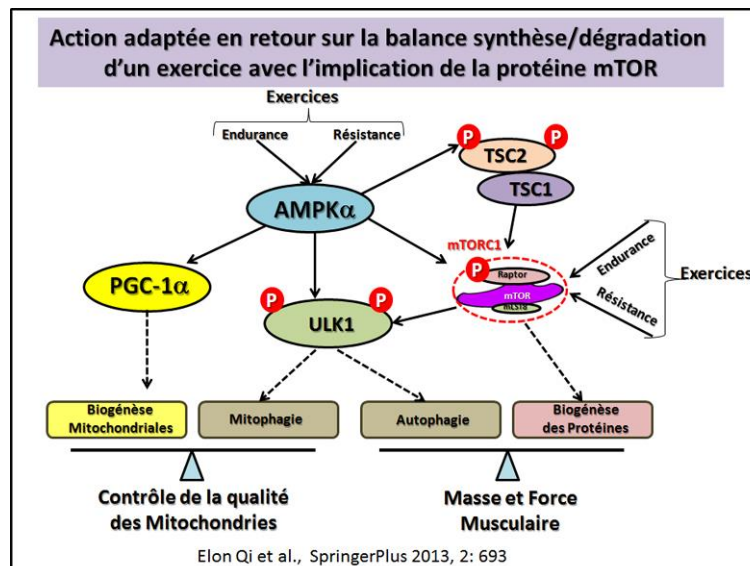
Une nouvelle étude se focus sur la cible mammalienne de la Rapamycine qu'est en particulier la **protéine mTOR** et le **réseau de signalisation** au cours de la myogénèse squelettique. En particulier dans cette mini-revue la signalisation impliquant la [participation de la protéine de mTOR contrôle](#) de manière sensible versus la présence de la Rapamycine des étapes bien distinctes de la myogénèse squelettique. Il y a d'une part la formation de myotubes naissants in vitro et d'autre part l'étape de formation des myofibres in vivo qui est régulée par la protéine mTOR d'une manière indépendante de la kinase, tandis que le stade maturation des myotubes /et des myofibres exige une activité de la kinase via la protéine mTOR. Un simple schéma résume ces 2 voies de signalisation bien distinctes.



En 2012 une étude met en lumière les principale étapes de l'inhibition de mTOR : cas de la [Sclérose tubéreuse complexe](#), (Tuberous sclerosis complex =TSC). La signalisation de mTOR et l'expression du gène de l'ubiquitine-protéasome jouent un rôle dans [la préservation de la masse musculaire](#) non grasseuse : Analyse de l'implication des voies de signalisation dans l'expression d'une haute teneur en protéines. Une illustration permet de faire le bilan des divers processus permettant d'obtenir une augmentation significative de la teneur en protéine de la cellule musculaire.



La **protéine mTOR** et le [remodelage vasculaire dans les maladies pulmonaires](#) sont rapportés en détails dans ce travail qui indique par ailleurs quels sont les défis actuels et les perspectives de thérapeutiques actuellement disponibles. Voir les détails sur le rôle respectif des complexes mTORC1 et mTORC2 et les nombreuses illustrations dans ce cas particulier



La balance synthèse/dégradation autant au niveau de la mitochondrie que des protéines est sensible à l'activité musculaire et les exercices vont provoquer soit par la voie AMPK soit par la voie mTOR un contrôle en retour que le schéma hypothétique suivant, issu [du travail en référence](#), est présenté ci(contre pour en donner un aperçu simplifié. Cela conduit à mieux repenser la reconstruction d'un muscle sur la base des actions conjuguées de l'AMPK et de la signalisation de mTOR.

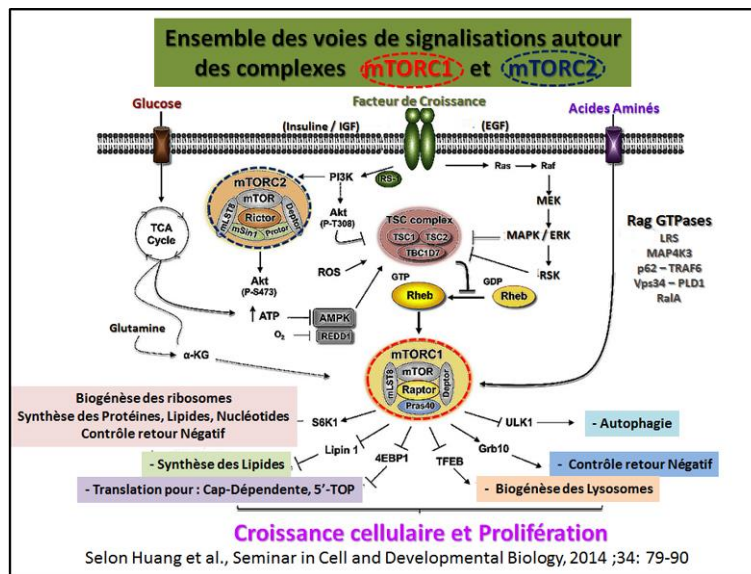
En 2013, Comment expliquer le [phénotype induit par l'exercice à partir de données moléculaires](#) ? Comment repenser le processus de reconstruction musculaire sur la base de l'AMPK et de la signalisation de mTOR ? Telles sont les questions analysées dans le travail en référence. Un autre travail présente le rôle de la [protéine mTOR et le remodelage vasculaire](#) dans les maladies pulmonaires: Bilan des défis actuels et des perspectives de thérapeutiques. Un schéma récapitulatif montre clairement les différences entre le complexe mTORC1 et mTORC2 dans le processus de mise en place de la revascularisation pulmonaire (voir détails dans l'article en référence).

Une autre étude va indiquer un couplage entre l'action [du complexe mTORC1 et des signaux immunitaires](#) . Le complexe mTORC1 agit comme un 'rhéostat' sur la cellule dite « regulatory T cell » (**Treg**) pour relier des signaux immunologiques du récepteur **TCR** (=T cell receptor) et de **l'IL-2** à la voie lipogénique et met en évidence un rôle central de la programmation métabolique de l'activité suppressive des **Treg** dans l'homéostasie immunitaire et dans la tolérance.

Ce nouveau travail confirme que **système LEL** (Late Endosome/Lysosomal) est [impliquée dans la régulation](#) de la **protéine mTOR** par divers facteurs tels les entrée de nutriments comme les acides aminés, les facteurs de croissance et des stimuli mécaniques. Cette nouvelle approche démontre et confirme le rôle du **complexe mTORC1** dans la **régulation de la synthèse des protéines** et dans la [régulation de la masse musculaire](#) squelettique en réponse à divers stimuli mécaniques.

Il existe **une cardioprotection** via [PI3K qui met en jeu la voie de signalisation](#) impliquant l'insuline / Akt / et la **protéine mTOR**. Par ailleurs, plus généralement il est maintenant admis que la **protéine mTOR** [apporte des bienfaits](#) durant l'exercice musculaire.

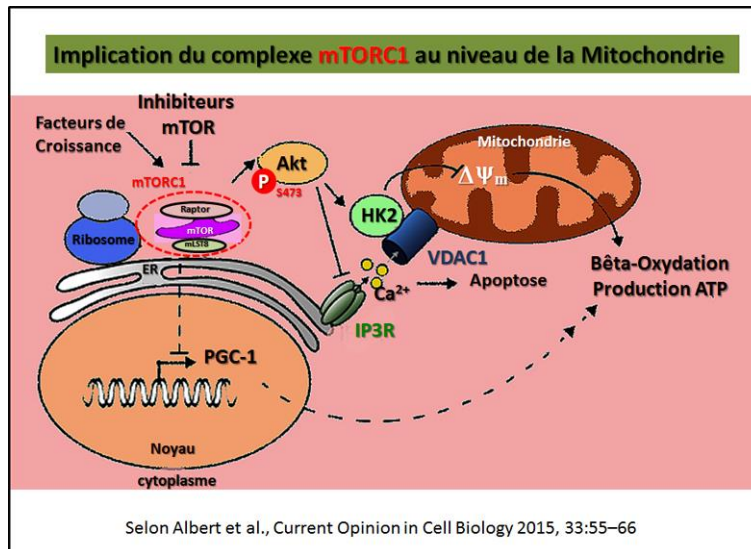
Ainsi on considère que **la protéine mTOR** est importante dans la réponse adaptative qui nous rend plus grand, plus fort et plus sain à la suite d'un exercice musculaire.



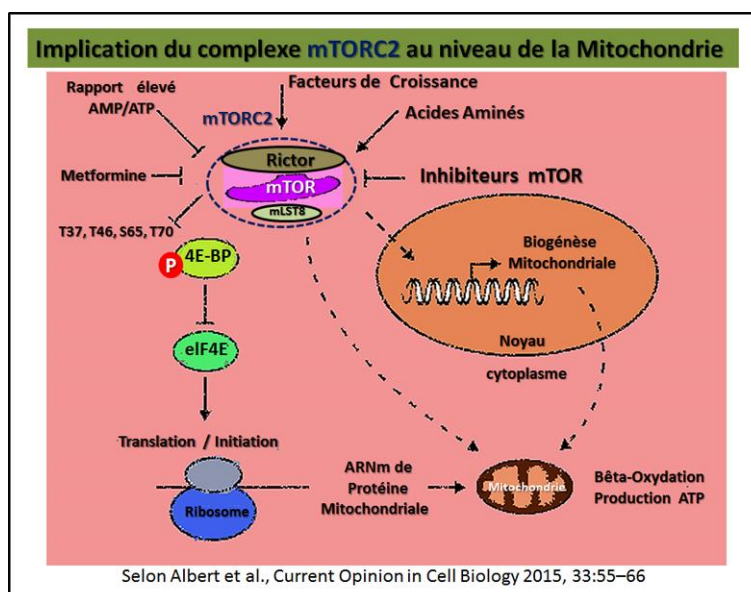
En 2014 il est abordé en détails avec les données acquises ces dernières années, [le rôle de mTORC1](#) dans la régulation de la synthèse des protéines et de la masse musculaire squelettique en réponse à divers stimuli mécaniques. Ainsi on définit mieux le [mécanisme d'activation de la signalisation de mTOR](#), ce qui permet de donner un nouveau rôle ciblé sur l'équilibre endosome / lysosome. La cardioprotection de la voie PI3K médiée par [la cascade signalétique](#) de l'insuline / Akt / mTOR. Une large revue fait le bilan sur la protéine mTOR et [les bienfaits de l'exercice](#). Les informations sont relativement très importantes sur l'ensemble des voies de signalisations autour des complexes mTORCs. Une illustration résume ces voies de signalisation et figure ci-contre.

Cette approche confirme un [rôle pour la phosphorylation](#) de l'entité **Raptor** dans l'activation mécanique de la signalisation via le complexe avec la **protéine mTOR**. Ce nouveau travail fait le point sur La [régulation coordonnée de la synthèse des protéines](#) et de leurs dégradations qui implique **le complexe mTORC1**.

Un large résumé **concerne en 2015**, la [signalisation de mTOR dans l'énergétique cellulaire](#) et concernant les divers organelles cytoplasmiques. On trouvera dans cette revue de nombreux schéma didactiques et en particulier des informations qui soulignent l'importance de la signalisation de mTOR au niveau cellulaire et au sein de l'homéostasie énergétique de l'organisme dans sa totalité.



Cette revue précise les voies de signalisations impliquant mTOR et leurs impacts sur l'énergétique cellulaire au niveau de la régulation des protéines, des lipides et de la synthèse des nucléotides, des mitochondries de l'homéostasie, ainsi que dans d'autres processus métaboliques. D'important détails figurent dans ce travail en particulier la voie de signalisation impliquant la protéine mTOR joue un rôle important dans l'énergétique cellulaire et plus largement dans tout l'organisme. La Cible mammalienne de la Rapamycine que représente **la protéine mTOR** joue un rôle essentiel au niveau **des mitochondries**. En 2015, le bilan est clairement établi pour **chacun des complexes mTORC1 et mTORC2**. Il se forme le **complexe mTORC1** qui va favoriser la transition des ARN messager codant pour des protéines de la mitochondrie et suite à une inhibition du facteur d'initiation de la traduction 4E (= Eukariyotic Elf-4E) via la liaison avec la protéine (4E-BO), le complexe mTORC1 stimule la production au niveau de la mitochondrie de la protéine TP et favorise une bêta-oxydation en induisant la biogenèse mitochondriale. Cette cascade d'évènements est schématisée par une illustration présentée ci-contre et directement issue du travail en référence (Voir détail dans l'article original).



Par ailleurs le **complexe mTORC2** est quant à lui capable d'inhiber la transcription du facteur PGC-1 (Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1 alpha, ce qui va affecter négativement l'activité des mitochondries. Ainsi lors de la stimulation du facteur de croissance associés avec membrane mitochondriale (MAM) et au réticulum Endoplasmique (ER), on constate que la fonction de la mitochondrie est altérée en particulier l'étape d'activation de Akt par une étape de phosphorylation sur le résidu Sérine 473. L'état phosphorylé de Akt va inactiver le récepteur IP3 (Inositol Phosphate) ce qui finalement conduit à l'inhibition de la libération du calcium au niveau du Réticulum ER, ce qui bloque l'apoptose. La protéine Akt phosphoryle et active l'Hexokinase-2 (HK2), alors cette HK2 va diminuer le potentiel interne de la membrane mitochondriale, inhibant ainsi l'activité mitochondriale. (VDAC1 correspond à un canal anionique =Voltage Dependent Anion dependent Canal 1). Une illustration compile l'ensemble de cette cascade de signalisation comme le montre l'illustration ci-contre (Détails complémentaires dans l'article original).

Pathologies associées avec mTOR

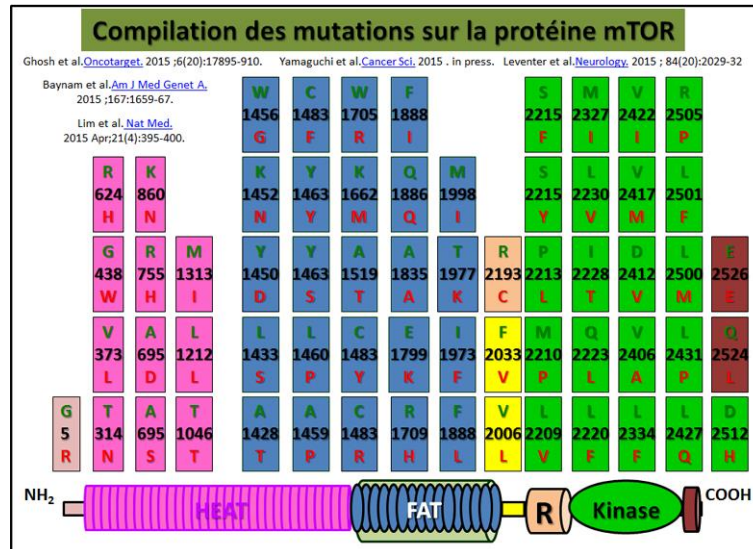
Rapidement dans la littérature on trouve des informations sur des mutations [concernant la protéine mTOR et ses implications](#). On va ainsi constater que si une inactivation de la kinase mTOR est provoquée, [via l'action de la Rapamycine par exemple](#), cela va provoquer une sévère myopathie avec des altérations en particulier au niveau de la Dystrophine.

Ainsi provoquer une [absence de l'expression de la kinase mTOR](#) chez l'embryon à des stades précoces, va induire la mort de l'embryon en bloquant le développement des cellules souches embryonnaires. Le bilan est clairement établi pour une nécessité absolue de l'[expression de mTOR pour un développement normal de l'embryon](#). Les résultats cliniques sur le cancer de la vessie et les observations dans ce muscle des îlots invasifs et métastatiques semblent être en corrélation avec [un défaut génétique](#) dans la voie de signalisations impliquant « PI3K–AKT–mTOR ».

De nombreux travaux rapportent en fait une corruption du réseau mTOR [dans les cas de tumeurs chez l'homme](#). Et les informations s'accumulent sur le fait que les complexes avec mTOR sont directement impliqués dans [la croissance cellulaire des cellules tumorales](#). Par ailleurs, la protéine MTOR est également impliquée dans [la maladie d'Alzheimer](#). Une autre revue indique que MTOR joue un rôle crucial dans l'angiogénèse liée [au développement de certains cancers](#). Mais, il est connu par ailleurs que les voies de signalisations PI3K/AKT/MTOR participent au [processus de l'angiogénèse en général](#).

Ainsi le bilan actuel fait état d'un contrôle du métabolisme cellulaire par les [voies de signalisations impliquant les complexes protéiques réalisés avec la protéine mTOR](#). On trouvera dans l'étude suivante une recherche pionnière sur les éléments pouvant influencer la phosphorylation des protéines humaines. En particulier des renseignements utiles concernant la voie PI3K/Akt/mTOR. Toutes ces données devraient servir de preuve valable pour valider le concept suivant : Il est nécessaire actuellement de lancer des [études intégrant les résultats de la génomique et de la protéomique humaine](#). Bien évidemment, l'ensemble des données présentées ci-dessus, font que les inhibiteurs dirigés contre la protéine mTOR sont aujourd'hui de [nouvelles cibles de développement pour la lutte contre les cancers](#). Mais par ailleurs cette kinase est également [une cible pour le diabète de type-2](#) comme pouvant agir sur la régulation de la masse pancréatique.

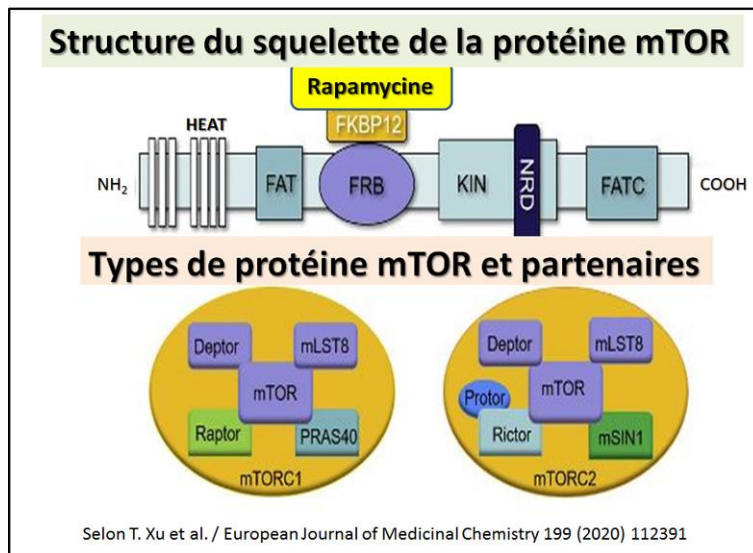
Un bilan fait le : focus **sur l'inhibition de mTOR** en ce qui concerne plus spécifiquement la Sclérose tubéreuse et le complexe angiomyolipomes-associé. Le Séquençage de l' Exome révèle une mutation de novo ((p.Cys1483Phe) de la lignée germinale de la cible mammalienne de la Rapamycine (mTOR) chez un patient avec mégalencéphalie et de crises indécélables.



Puis en 2015, on va rencontrer des travaux sur la kinase mTOR et des mutations somatiques (mTOR(L2209V) en rapport avec le développement d'un cancer chez l'homme Par ailleurs une autre publication révèle que des mutations ponctuelles de la voie mTOR-RHEB ont été détectée dans le carcinome rénal. Une compilation avec les données de la littérature permet de visualiser sur le portrait-robot de la protéine mTOR l'ensemble des mutations connues affectant cette entité.

Un récent séquençage des Exomes pour les lymphomes de trois races de chiens révèle des tendances pour de nouvelles mutations somatiques reflétant le fond génétique spécifiquement différent. Des analyses protéomiques à l'aide de biopuces permettent de mieux comprendre les syndromes myéloprolifératifs avec en particulier une mise à jour sur les données portant sur la **voie de signalisation de la protéine mTOR**. Une nouvelle mutation somatique en mosaïque dans la **séquence de la protéine mTOR** se révèle corrélée avec une Dysplasie corticale continentale secondaire. Une mutation de la lignée germinale (c.5395G>A; p.Glu1799Lys) concernant **la protéine mTOR** est récemment trouvée dans **une fratrie d'aborigènes d'Australie** avec une déficience intellectuelle, une dysmorphie, une macrocéphalie et chez individus une particularité morphologique consistant en de petits thorax. La présence dans le cerveau de **mutations somatiques** au niveau **de la protéine mTOR** provoque une dysplasie focal cortical de type II conduisant à une épilepsie réfractaire. Toutes ces nouvelles données se trouvent intégrées dans le schéma de compilation des mutations sur le **profil du portrait-robot de la protéine mTOR** présenté plus haut.

En 2020, cette nouvelle revue porte sur les progrès de la recherche sur les inhibiteurs de mTOR. Les inhibiteurs de mTOR bloquent la voie de signalisation de mTOR, produisant des effets d'induction anti-inflammatoires, anti-prolifératifs, d'autophagie et d'apoptose, ainsi les inhibiteurs de mTOR sont principalement utilisés dans le traitement du cancer. À l'heure actuelle, les inhibiteurs de mTOR sont divisés en quatre catégories comme cela est présenté dans l'article en référence.



De plus, une nouvelle revue indique comment [mieux cibler mTOR pour lutter contre les maladies](#): une revue revisitée des inhibiteurs de mTOR. Un schéma didactique figure dans cette étude et résume d'une part dans la partie haute de l'illustration, la structure du squelette mTOR qui se compose de six régions HEAT, FAT (domaine focal adhésion ciblant le domaine), FRB (FKBP12 rapamycin binding), KIN (kinase, la cible des inhibiteurs compétitifs de l'ATP), NRD et FATC (domaine de ciblage d'adhérence focale du C-terminal). Dans la partie base de l'illustration est représenté comparativement la structures des 2 types de mTORC (complexe mTOR) 1/2. Pour la forme mTORC1 elle contient des squelette mTOR, Raptor, Deptor, mLST8, PRAS40 et pour la forme mTORC2, elle contient le squelette mTOR, Protor, Rictor, Deptor, mSIN1 et mLST8.

En 2021, dans cette analyse [on trouve des données nouvelles sur la signalisation mTOR dans les maladies vasculaires pulmonaires : Rôle pathogène et cible thérapeutique](#) L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie progressive et mortelle incurable. Les mécanismes pathogéniques exacts de l'HTAP sont complexes et mal compris, mais un certain nombre de gènes et de voies de régulation anormalement exprimés contribuent à une vasoconstriction soutenue et à un remodelage vasculaire des artères pulmonaires distales. La cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) est l'une des principales voies de signalisation impliquées dans la régulation de la prolifération cellulaire, de la migration, de la différenciation et de la synthèse des protéines. Il est décrit ici la voie canonique de la mTOR, les différences structurelles et fonctionnelles entre les complexes mTOR 1 et 2, ainsi que la diaphonie avec d'autres cascades de signalisation importantes dans le développement de l'HTAP. **Le rôle pathogène de mTOR dans le remodelage vasculaire pulmonaire et la vasoconstriction soutenue, dû à sa contribution à la prolifération, à la migration, à la transition phénotypique et à la régulation des gènes dans les cellules musculaires lisses et endothéliales de l'artère pulmonaire, sera discuté.** Malgré les progrès réalisés dans l'élucidation de l'étiologie et de la pathogénie de l'HTAP au cours des deux dernières décennies, il n'existe pas d'agents thérapeutiques efficaces pour traiter les patients atteints d'HTAP, ce qui représente un important besoin clinique non satisfait. Dans cette revue, nous explorerons la possibilité et le potentiel thérapeutique d'utiliser des inhibiteurs de la cascade de signalisation mTOR pour traiter l'HTAP. Voir fig. 1 de l'article en référence pour un résumé de la situation.

En 2022, il est présenté ici des [données sur la périphérie des fibres musculaires squelettiques](#). L'anabolisme des muscles squelettiques est stimulé par de nombreux stimuli tels que les facteurs de croissance, les nutriments (c'est-à-dire les acides aminés, le glucose) et le stress mécanique. Ces stimuli sont intégrés par la cascade de transduction du signal du complexe 1 de la cible mécaniste de la rapamycine (mTOR) (mTORC1). Ces dernières années, des travaux menés dans notre laboratoire et ailleurs ont cherché à élucider les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'activation de la synthèse des protéines musculaires (SPM) liée à mTOR, ainsi que la régulation spatiale de ces mécanismes à l'intérieur de la cellule musculaire squelettique. Ces études ont suggéré que la périphérie des fibres musculaires squelettiques est une région d'importance centrale dans l'anabolisme (c.-à-d. croissance/synthèse protéique). En effet, la périphérie de la fibre regorge de substrats, de machines moléculaires et d'appareils de traduction nécessaires pour faciliter la PMS. Cette revue présente un résumé des mécanismes qui sous-tendent l'activation de la MPS associée à la mTOR à partir d'études sur les cellules, les rongeurs et les humains. **Elle présente également une vue d'ensemble de la régulation spatiale de mTORC1 en réponse à des stimuli anabolisants et souligne les facteurs qui font de la périphérie de la cellule une région très importante du muscle squelettique pour l'induction de la MPS.** Les recherches futures devraient chercher à explorer davantage l'activation de mTORC1 induite par les nutriments à la périphérie des fibres musculaires squelettiques.

En 2023, ce travail présente une [analyse multi-organes du rôle de mTOR dans les troubles causés par l'alcoolisation fœtale](#). L'exposition à l'alcool pendant la gestation peut entraîner des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF), un ensemble de déficiences du développement cognitif et physique. Au cours des deux dernières décennies et demie, la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) est apparue au carrefour de nombreux domaines d'étude et a récemment été impliquée dans l'étiologie de l'ETCAF. mTOR joue un rôle intégral dans la modulation des activités anaboliques et cataboliques, y compris la synthèse des protéines et l'autophagie. Ces processus sont essentiels au bon développement et peuvent avoir des effets durables après l'exposition à l'alcool, tels qu'une altération de la formation de l'hippocampe et des synapses, une réduction de la taille du cerveau, ainsi que des troubles cognitifs, comportementaux et de la mémoire. Il est souligné les avancées récentes dans le domaine de l'ETCAF, principalement en ce qui concerne les découvertes de modèles animaux, et **il est discuté de l'interaction entre l'alcool et mTOR dans le contexte de divers tissus, y compris le cerveau, le placenta, les os et les muscles, en ce qui concerne les paradigmes d'exposition à l'alcool au cours du développement.** La présente analyse se concentre sur les nouvelles recherches sur l'ETCAF dans le contexte de la signalisation mTOR et met en lumière les étiologies mécanistes à différents niveaux biologiques, y compris moléculaire, cellulaire et fonctionnel, à travers de multiples stades de développement et éclaire la dichotomie entre les différents complexes mTOR et leurs rôles de signalisation uniques.

En 2024, cet [article porte sur le rôle de mTOR dans le métabolisme cardiaque altéré par la doxorubicine](#) : **Une cible thérapeutique prometteuse pour les composés naturels.** La doxorubicine (DOX) est couramment utilisée pour le traitement de divers types de cancer, mais elle peut entraîner de graves effets secondaires, notamment une cardiotoxicité. Les mécanismes impliqués dans les lésions cardiaques induites par la DOX sont complexes et ne sont pas encore totalement compris. L'un d'entre eux est la perturbation du métabolisme cardiaque, qui peut altérer la fonction cardiaque. La cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) est un régulateur clé du métabolisme

énergétique cardiaque, et la dysrégulation de la signalisation mTOR a été impliquée dans le dysfonctionnement cardiaque induit par la DOX. **Il a été démontré que les composés naturels (CN) améliorent la fonction cardiaque dans des modèles in vivo et in vitro de cardiotoxicité induite par la DOX.** Cet article de synthèse explore les effets protecteurs des CN contre les lésions cardiaques induites par la DOX, en mettant l'accent sur leur régulation des voies de signalisation mTOR. D'une manière générale, la modulation de la signalisation mTOR par les CN représente une stratégie prometteuse pour réduire les effets cardiotoxiques de la DOX.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La protéine mTOR** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La protéine mTOR** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine: MECHANISTIC TARGET OF RAPAMYCIN; [mTOR](#)

Pathologies associées: pas encore de fiche identifiée en (2015)