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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

# Bifurcation de la voie de signalisation de l'insuline dans le foie de rat : mTORC1 est nécessaire pour stimuler la lipogenèse, mais pas pour inhiber la gluconéogenèse - Examen des preuves

**Dott. A. Conte**[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

## 1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment l'insuline sépare deux fonctions importantes dans le foie : la réduction de la production de glucose et l'activation de la synthèse des graisses. Dans les hépatocytes de rat, l'insuline a augmenté de manière marquée l'ARN messager de SREBP-1c, un facteur de transcription qui active les gènes impliqués dans la production d'acides gras, et a réduit celui de la PEPCK, un gène de la gluconéogenèse. L'inhibition de mTORC1 a bloqué l'augmentation de SREBP-1c sans empêcher la réduction de la PEPCK.Ce résultat contribue au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi consacré à l'activation insulinique de SREBP-1c et au rôle sélectif de mTORC1 dans la lipogenèse. Des études indépendantes sur des hépatocytes, des souris et d'autres modèles cellulaires confirment que mTORC1 est nécessaire pour une part importante de l'activation de SREBP-1c et de la lipogenèse. Cependant, des preuves génétiques indiquent qu'une activation persistante de mTORC1, à elle seule, ne suffit pas à reproduire le programme lipogénique. La confirmation concerne donc surtout le niveau mécanistique et préclinique, et non les résultats cliniques chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 21, 2026
**Updated:** November 21, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24423347

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 l'insuline utilise la même voie moléculaire pour contrôler à la fois la production de glucose et la production de graisses dans le foie. Les auteurs ont évalué l'hypothèse d'une bifurcation de la signalisation insulinique : un segment initial commun, suivi de branches distinctes pour la gluconéogenèse et pour la lipogenèse.Le point central du paragraphe 5.3 est le suivant : l'insuline active SREBP-1c, une protéine qui pénètre dans le noyau et augmente l'activité des gènes nécessaires à la synthèse des acides gras et des triglycérides. L'étude a vérifié si cette réponse dépendait de PI3K et AKT, deux protéines qui transmettent le signal de l'insuline, et de mTORC1, un complexe protéique qui coordonne la croissance et la disponibilité des nutriments.La publication est pertinente pour « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi car elle documente directement le segment insuline PI3K/AKT mTORC1 augmentation de SREBP-1c. Elle ne peut cependant pas démontrer à elle seule que l'hyperinsulinémie chronique chez l'homme provoque une inflammation, une stéatose hépatique ou d'autres maladies métaboliques : l'étude utilise des cellules et des rongeurs et évalue principalement des signaux moléculaires à court terme.

## 3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au résumé. Les auteurs ont exposé des hépatocytes de rat, c'est-à-dire des cellules hépatiques cultivées en laboratoire, à de l'insuline et ont mesuré l'ARN messager de SREBP-1c et de PEPCK. L'ARN messager est la molécule qui transporte les instructions pour produire une protéine : sa variation signale donc un changement dans l'activation du gène.Pour isoler les différentes étapes de la signalisation, des inhibiteurs pharmacologiques de PI3K, AKT et mTORC1 ont été utilisés. La rapamycine, employée à des concentrations inférieures à un nanomolaire, a été utilisée comme inhibiteur de mTORC1. Un inhibiteur de la S6 kinase, une protéine située en aval de mTORC1, a également été utilisé.Les auteurs ont ensuite vérifié le phénomène dans le foie de rats et de souris soumis à un protocole de jeûne suivi d'une réalimentation, une condition qui provoque une augmentation de l'insuline. Le nombre d'animaux, les caractéristiques détaillées des cultures cellulaires, les temps précis d'exposition, les critères d'inclusion et d'exclusion, les critères d'évaluation secondaires et les analyses statistiques ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

## 4. RÉSULTATS

Dans les hépatocytes de rat, l'insuline a multiplié par 25 l'ARN messager de SREBP-1c. Concrètement, le signal insulinique a fortement activé le programme génétique favorisant la synthèse des lipides. Dans ces mêmes cellules, l'insuline a réduit de 95 % l'ARN messager de la PEPCK, une enzyme importante pour la gluconéogenèse, c'est-à-dire la production hépatique de glucose.Les inhibiteurs de PI3K et d'AKT ont bloqué à la fois l'augmentation de SREBP-1c et la réduction de la PEPCK. Cela indique que PI3K et AKT sont nécessaires pour les deux réponses étudiées. La rapamycine, en revanche, a bloqué sélectivement l'induction de SREBP-1c par l'insuline, mais n'a pas modifié la réduction de la PEPCK. Ce résultat suggère donc qu'après AKT, le signal se sépare : mTORC1 est requis pour la voie lipogénique, mais pas pour la voie qui supprime la PEPCK.Un effet sélectif analogue de la rapamycine a été observé dans le foie de rats et de souris après un jeûne suivi d'une réalimentation. L'inhibiteur de la S6 kinase n'a pas bloqué l'augmentation de SREBP-1c induite par l'insuline. Cela suggère que le passage de mTORC1 à SREBP-1c ne dépend pas nécessairement de la S6 kinase dans ce contrôle transcriptionnel spécifique. Le matériel disponible ne rapporte pas de valeurs de p, d'intervalles de confiance ou de données numériques complètes sur les expériences.

## 5. INTERPRÉTATION

La signification biologique est que l'insuline n'agit pas comme un interrupteur métabolique unique. Dans les cellules hépatiques, elle peut maintenir actif le programme favorisant la synthèse des graisses, même lorsqu'un autre de ses effets, le contrôle de la production de glucose, suit une régulation différente. Cela aide à comprendre le concept d'insulinorésistance sélective observé dans les modèles animaux : certains signaux de l'insuline peuvent être atténués, tandis que les signaux

lipogéniques peuvent être préservés.Le segment documenté par la publication est insuline PI3K/AKT mTORC1 induction transcriptionnelle de SREBP-1c. La démonstration expérimentale est solide au sein des modèles utilisés, car la rapamycine a réduit l'induction de SREBP-1c sans éliminer la répression de la PEPCK. Toutefois, un inhibiteur pharmacologique ne permet pas à lui seul d'identifier toutes les cibles moléculaires impliquées et ne démontre pas que mTORC1 soit l'unique régulateur de SREBP-1c.Par rapport au récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude soutient précisément l'idée que la lipogenèse représente une branche fonctionnellement distincte de la signalisation insulinique et que mTORC1 est indispensable à l'induction insulinique de SREBP-1c dans le foie de rongeur. Elle ne démontre pas directement le passage ultérieur vers des médiateurs lipidiques inflammatoires, ni les effets d'une stimulation insulinique chronique chez l'homme.

## 6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une vérification indépendante particulièrement pertinente a été obtenue dans des hépatocytes murins primaires et chez des souris. Yecies et ses collègues ont observé que la rapamycine réduisait l'augmentation induite par l'insuline de Srebp1c et de Fasn, un gène essentiel à la synthèse des acides gras, tout en augmentant certains signaux en amont d'AKT. Après un jeûne suivi d'une réalimentation, la rapamycine a également réduit l'activation de SREBP-1 dans le foie. Ces données confirment directement que mTORC1 est nécessaire à l'induction normale par l'insuline de SREBP-1c et de la lipogenèse hépatique chez les rongeurs [1].La même étude a également précisé une limite importante de la chaîne linéaire. Chez les souris présentant une délétion hépatique de Tsc1, une modification génétique qui maintient mTORC1 constitutivement actif, SREBP-1c et la lipogenèse n'étaient pas correctement activés. Les auteurs ont suggéré qu'AKT contribue également par la réduction d'Insig2a, un régulateur qui entrave l'activation de SREBP-1c. mTORC1 apparaît donc nécessaire, mais pas suffisant à lui seul [1].Owen et ses collègues ont approfondi un second niveau de régulation, à savoir la maturation protéolytique de SREBP-1c. Cette maturation permet à la forme active de la protéine d'atteindre le noyau. Dans des hépatocytes de rat transgéniques, l'insuline a nécessité mTORC1 et la S6 kinase pour augmenter le traitement de SREBP-1c. Cela confirme que mTORC1 peut contrôler non seulement la quantité d'ARN messager de SREBP-1c, mais aussi la disponibilité de la protéine active ; le mécanisme concerne toutefois un niveau différent de celui transcriptionnel examiné dans l'étude originale [2].Dans un modèle cellulaire non hépatique et chez la mouche du vinaigre, Porstmann et ses collègues ont montré que l'activation d'AKT nécessite mTORC1 pour soutenir la lipogenèse dépendante de SREBP. Le silençage de SREBP a réduit la lipogenèse induite par AKT et a atténué l'augmentation de la taille cellulaire. Ce résultat ne démontre pas un effet dans le foie humain, mais renforce la cohérence biologique de la séquence AKT mTORC1 SREBP synthèse lipidique [3].

## 7. PREUVES DISCORDANTES

Les preuves ne contredisent pas le fait que mTORC1 soit nécessaire à l'induction aiguë de SREBP-1c par l'insuline dans les modèles étudiés. Elles montrent cependant que la relation n'est pas linéaire et dépend du contexte. Kenerson et ses collègues ont supprimé Tsc1 spécifiquement dans les hépatocytes de souris, provoquant une activation persistante de mTORC1. Contrairement à l'hypothèse selon laquelle davantage de mTORC1 entraînerait automatiquement une accumulation accrue de graisses dans le foie, ces animaux ont montré une moindre tendance à l'accumulation lipidique induite par le régime alimentaire et une légère réduction de l'expression hépatique de SREBP-1c à jeun [4].Ce résultat est biologiquement cohérent avec l'existence de boucles de rétroaction : un signal mTORC1 maintenu artificiellement actif peut réduire AKT et altérer d'autres facteurs indispensables à SREBP-1c. Cette preuve discordante limite donc l'interprétation selon laquelle l'activation de mTORC1 serait, à elle seule, suffisante pour produire une lipogenèse ou une stéatose. Elle n'élimine pas la correspondance scientifique entre l'étude originale et le paragraphe du livre, qui concerne plutôt la nécessité de mTORC1 dans la réponse aiguë à l'insuline.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la Révision des preuves des publications indépendantes qui confirment ou délimitent le passage de la narration.

### Quadro comparativo

| Référence | Type d'étude | Population ou modèle | Résultat principal | Direction de la preuve | Force de la preuve |
|---|---|---|---|---|---|
| Étude originale | Cellulaire et animale | Hépatocytes de rat ; foie de rats et de souris | La rapamycine bloque l'induction insulinique de SREBP-1c, mais pas la répression de PEPCK. | confirmation directe | modérée |
| [1] | Animale et cellulaire | Hépatocytes murins primaires et souris avec altérations hépatiques de Tsc1 | mTORC1 est nécessaire à l'induction insulinique de SREBP-1c, mais son activation isolée n'est pas suffisante. | confirmation directe | modérée |
| [2] | Cellulaire et animale | Hépatocytes transgéniques de rat | mTORC1 et la S6 kinase sont requis pour le traitement insulinique de SREBP-1c. | confirmation indirecte | modérée |
| [3] | Cellulaire et animale | Cellules cultivées et drosophile | mTORC1 et SREBP soutiennent la lipogenèse et la croissance dépendantes d'AKT. | preuve biologiquement cohérente | faible |
| [4] | Animale | Souris avec délétion hépatique de Tsc1 et régime riche en graisses | L'activation persistante de mTORC1 n'augmente pas automatiquement SREBP-1c ou l'accumulation lipidique hépatique. | preuve discordante | modérée |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient clairement que, dans le foie des rongeurs, le signal de l'insuline se divise après PI3K et AKT : mTORC1 est nécessaire à l'augmentation de SREBP-1c et au programme lipogénique, mais pas à la répression de PEPCK. Cette conclusion est confirmée par des expériences indépendantes sur des cellules et des animaux.Les preuves sont solides sur le plan mécanistique, mais doivent être interprétées dans leur contexte. SREBP-1c dépend également de voies parallèles et de circuits de rétroaction ; par conséquent, l'activation de mTORC1 ne suffit pas à elle seule à expliquer l'accumulation de graisses dans le foie. Le lien avec l'hyperinsulinémie chronique et les résultats cliniques chez l'homme nécessite des validations supplémentaires.

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] **Akt Stimulates Hepatic SREBP1c and Lipogenesis through Parallel mTORC1-Dependent and Independent Pathways**
Yecies et al., 2011
*Cell Metabolism*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.002

[2] **Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase**
Owen et al., 2012
*Proceedings of the National Academy of Sciences*
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1213343109

[3] **SREBP Activity Is Regulated by mTORC1 and Contributes to Akt-Dependent Cell Growth**
Porstmann et al., 2008
*Cell Metabolism*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.007

[4] **Tuberous Sclerosis Complex-1 Deficiency Attenuates Diet-Induced Hepatic Lipid Accumulation**
Kenerson et al., 2011
*PLoS ONE*
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018075