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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'activité de SREBP est régulée par mTORC1 et contribue à la croissance cellulaire dépendante d'Akt - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si la production de nouveaux lipides est nécessaire pour que le signal d'AKT, une protéine qui transmet des signaux de croissance, augmente la masse cellulaire. Dans des cellules épithéliales humaines modifiées et chez la drosophile, l'activation d'AKT a augmenté l'apport en nutriments, la synthèse des lipides et la taille cellulaire ; ces effets ont diminué ou ont été bloqués lorsque mTORC1 ou SREBP, un facteur de transcription qui active les gènes de la lipogenèse, étaient inhibés.Dans le paragraphe 5.3 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue à la thèse selon laquelle la lipogenèse n'est pas un effet accessoire du signal insulinique-anabolique, mais l'une de ses composantes fonctionnelles. Des études indépendantes sur des hépatocytes de rat, des rongeurs et des modèles cellulaires confirment que l'insuline, PI3K/AKT, mTORC1 et SREBP sont liés à la réponse lipogénique. Un modèle murin montre cependant que mTORC1 est nécessaire mais, dans le foie, pas toujours suffisant seul : un signal parallèle dépendant d'AKT est également requis. La confirmation est donc avant tout mécanistique et préclinique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24462186

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 la croissance induite par AKT nécessitait uniquement la synthèse protéique ou également la production de lipides. Les auteurs ont émis l'hypothèse que mTORC1, un complexe protéique qui intègre les signaux de nutriments et de croissance, active SREBP et donc les gènes nécessaires à la construction des acides gras et d'autres lipides membranaires.Cette question est pertinente par rapport au passage de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, qui décrit la lipogenèse comme une composante structurelle du programme anabolique insulinique. L'étude n'a pas examiné de personnes souffrant d'hyperinsulinémie chronique, ni mesuré l'inflammation ou les résultats cliniques. Elle documente en revanche un segment de la chaîne biologique : activation de AKT activité de mTORC1 et SREBP augmentation de la synthèse lipidique augmentation de la masse cellulaire.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les principales expériences ont utilisé des cellules épithéliales pigmentaires rétiniennes humaines immortalisées, dotées d'une forme d'AKT1 activable par le 4-hydroxytamoxifène. Les cellules ont été cultivées dans des conditions à faible teneur en lipoprotéines, afin de réduire l'apport externe en lipides. Des cellules U2OS, une lignée cellulaire humaine d'ostéosarcome, des cellules Kc167 de drosophile et des mouches transgéniques ont également été utilisées.Les auteurs ont mesuré le volume cellulaire à l'aide d'un compteur Coulter et par cytométrie en flux, la consommation de nutriments et certains métabolites par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, la synthèse des lipides par incorporation de glucose, de pyruvate ou d'acétate radiomarqués, et l'expression des protéines et de l'ARN par immunobuvardage et PCR quantitative. Pour bloquer mTORC1, ils ont utilisé la rapamycine ; pour réduire SREBP, mTOR, raptor ou rictor, ils ont eu recours à l'interférence par ARN, une technique qui diminue sélectivement l'expression d'un gène.Chez les mouches, la surface alaire, la taille des cellules et la croissance des compartiments de l'aile ont été analysées après réduction de dSREBP, la version de SREBP chez la drosophile. Les expériences cellulaires ont été répétées au moins trois fois pour les mesures de taille ; pour certaines analyses métaboliques, au moins six fois. Pour les ailes, au moins 20 individus par génotype ont été normalement analysés. Les auteurs ont utilisé des tests t bilatéraux ; les valeurs P ponctuelles, les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les effectifs complets pour chaque expérience ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

En termes simples, l'activation artificielle d'AKT a entraîné une augmentation de la masse cellulaire, mais ce résultat nécessitait la capacité de produire des lipides. Dans les cellules épithéliales humaines, AKT a augmenté le volume cellulaire médian de 20 à 30 %. La rapamycine a annulé cette augmentation et a réduit de manière marquée l'accroissement du contenu protéique induit par AKT.AKT a presque doublé l'absorption de glucose et la production de lactate, signes d'un métabolisme plus actif ; la rapamycine a bloqué ces deux effets. L'activation d'AKT a également augmenté l'incorporation de glucose dans les lipides néosynthétisés. Cette augmentation a elle aussi été complètement bloquée par la rapamycine. L'inhibition de l'enzyme ACLY, nécessaire pour fournir les matériaux de base à la synthèse des acides gras, a atténué l'augmentation du volume cellulaire dépendante d'AKT.L'étape centrale pour le paragraphe du livre concerne SREBP. Dans les deux heures suivant l'activation d'AKT, la forme mature de SREBP1, c'est-à-dire la forme capable d'activer les gènes, a augmenté dans le noyau. Par la suite, l'ARN et la protéine FASN, une enzyme essentielle à la synthèse des acides gras, ont augmenté. La rapamycine a empêché l'accumulation nucléaire de SREBP1 ainsi que l'augmentation de FASN et d'ACLY. Le silençage de mTOR ou de raptor, composant spécifique de mTORC1, a bloqué l'induction de SREBP1, FASN et ACLY ; le silençage de rictor, associé à mTORC2, n'a pas produit le même effet.En réduisant simultanément SREBP1 et SREBP2, la synthèse lipidique induite par AKT a été bloquée et l'augmentation de la taille cellulaire a diminué de manière dépendante de la dose de petits ARN interférents. Chez la drosophile, la réduction de dSREBP a diminué la taille des cellules et de zones spécifiques de l'aile. De plus, la réduction de dSREBP

a atténué l'augmentation de la surface alaire, de l'ordre de 15 à 20 %, provoquée par l'expression de la PI3K chez le moucheron. Ces résultats indiquent que SREBP est fonctionnellement nécessaire à une part importante de la croissance induite par la voie PI3K/AKT dans les modèles étudiés.

5. INTERPRÉTATION

Les cellules en croissance doivent produire non seulement des protéines, mais aussi des membranes. Les lipides sont en effet des composants essentiels des membranes cellulaires ; sans une production adéquate de ces derniers, l'expansion de la masse cellulaire est limitée. L'étude montre que, dans les modèles utilisés, AKT n'augmente pas efficacement la croissance cellulaire si la voie mTORC1-SREBP de la lipogenèse est interrompue.La séquence documentée est donc la suivante : AKT activé mTORC1 actif présence nucléaire accrue de SREBP et expression accrue des gènes lipogéniques synthèse lipidique accrue taille cellulaire accrue. Ce résultat est cohérent avec la formulation de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car il soutient que la lipogenèse peut être une composante fonctionnelle du programme anabolique. Toutefois, l'activation d'AKT dans ces cellules était expérimentale et n'équivaut pas à une exposition chronique à l'insuline chez un organisme humain.Ces travaux ne démontrent pas que toute augmentation de la lipogenèse induite par l'insuline produit nécessairement une expansion cellulaire dans tous les tissus. Ils ne démontrent pas non plus que ce mécanisme soit, à lui seul, responsable des conséquences inflammatoires attribuées à l'hyperinsulinémie. Ils mettent en revanche en évidence un mécanisme causal dans des cellules et des mouches, grâce à des interventions directes sur mTORC1 et SREBP.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation particulièrement pertinente concerne le lien entre l'insuline, PI3K/AKT, mTORC1 et SREBP-1c dans le foie. Dans des hépatocytes primaires de rat, l'insuline a multiplié par 25 l'ARN messager de SREBP-1c et a réduit de 95 % celui de la PEPCK, un gène impliqué dans la production hépatique de glucose. Les inhibiteurs de PI3K et d'AKT ont bloqué ces deux effets. À l'inverse, la rapamycine a bloqué l'augmentation de SREBP-1c induite par l'insuline sans empêcher la réduction de la PEPCK. Le même effet sélectif de la rapamycine a été observé dans le foie de rats et de souris après un jeûne suivi d'une réalimentation. Cette étude confirme directement la voie insuline PI3K/AKT mTORC1 SREBP-1c/lipogenèse, mais il s'agit d'une preuve obtenue sur des modèles animaux et cellulaires [1].Un second travail indépendant a étudié des cellules murines dépourvues de TSC1 ou TSC2, des gènes qui freinent normalement mTORC1. Dans ces cellules, mTORC1 était actif même en l'absence de facteurs de croissance et a augmenté l'expression de gènes de la synthèse des lipides et des stérols. La réduction de SREBP1 et SREBP2 a diminué la lipogenèse de novo et a bloqué la prolifération dépendante de mTORC1. Ce résultat converge avec l'étude précédente : le programme régulé par SREBP n'est pas seulement associé à mTORC1, mais il contribue à la croissance cellulaire. La limite réside dans le fait qu'il s'agit de lignées cellulaires et d'un modèle génétique d'activation persistante de mTORC1, et non de la physiologie insulinique normale [2].

7. PREUVES DISCORDANTES

Une précision importante provient de souris présentant une délétion sélective de TSC1 dans le foie. Dans ce modèle, mTORC1 est constitutivement actif, mais les animaux ont montré une activation réduite de SREBP1c et de la lipogenèse, ainsi qu'une protection contre la stéatose hépatique associée à l'âge et au régime alimentaire. La raison en était une réduction du signal AKT due à une rétroaction négative. En rétablissant AKT, ou en réduisant INSIG2a, un inhibiteur de SREBP1c, la réponse était rétablie.Cette preuve ne contredit pas le fait que mTORC1 soit nécessaire à l'induction de SREBP1c par l'insuline. Elle montre cependant que, dans le foie, l'activation de mTORC1 seule n'est pas suffisante : une branche parallèle dépendante d'AKT, qui inclut la réduction d'INSIG2a, est également nécessaire. La chaîne biologique dépend donc du contexte et ne peut être simplifiée par « plus de mTORC1 équivaut toujours à plus de lipogenèse » [3].

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude faisant l'objet de la revue des preuves des publications indépendantes sélectionnées pour confirmer ou délimiter le passage narratif 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 animale	Cellules humaines, cellules de Drosophila et mouches transgéniques	Le blocage de mTORC1 ou SREBP réduit la lipogenèse et limite la croissance induite par AKT/PI3K.	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire et animale	Hépatocytes primaires de rat ; foie de rats et de souris	L'insuline augmente SREBP-1c via PI3K/AKT ; la rapamycine bloque sélectivement cette induction.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Cellules murines Tsc1-/- et Tsc2-/- ; lignées humaines modifiées	SREBP1/2 soutient la lipogenèse et la prolifération dépendantes de mTORC1.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Animale et cellulaire	Souris avec délétion hépatique de Tsc1 et hépatocytes isolés	mTORC1 est nécessaire mais non suffisant : une branche parallèle dépendante d'AKT est également requise.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée démontre directement, dans des modèles cellulaires et chez la drosophile, que la synthèse lipidique régulée par SREBP contribue à la croissance induite par la voie AKT-mTORC1. Des preuves indépendantes confirment que l'insuline peut activer SREBP-1c via PI3K/AKT et mTORC1, et que SREBP contribue à la lipogenèse et à la prolifération dépendantes de mTORC1.La conclusion la plus nuancée est que la lipogenèse est bien établie comme composante du programme anabolique cellulaire dans les modèles expérimentaux. En revanche, il n'est pas démontré que cette même chaîne, avec une intensité et des conséquences identiques, opère dans tous les tissus humains lors d'une hyperinsulinémie chronique. Le rôle de mTORC1 nécessite également une lecture contextuelle, car dans le foie, la réponse complète de SREBP1c dépend aussi de signaux parallèles d'AKT.

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] **Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis**
Li et al., 2010
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0914798107

[2] **Activation of a Metabolic Gene Regulatory Network Downstream of mTOR Complex 1**
Düvel et al., 2010
Molecular Cell
DOI: https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.022

[3] **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