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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Les nutriments suppriment la signalisation de la phosphatidylinositol 3-kinase/Akt par la phosphorylation d'IRS-1 médiée par mTOR et dépendante de Raptor - Revue des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué comment une disponibilité élevée en nutriments peut affaiblir la réponse cellulaire à l'insuline. Les auteurs ont montré que le complexe mTORC1, un système qui intègre les signaux de nutriments et de croissance, peut phosphoryler IRS-1, une protéine nécessaire pour transmettre le signal du récepteur de l'insuline à PI3K et à AKT. Cette modification a réduit l'activation de PI3K associée à IRS-1. Les détails complets sur les modèles expérimentaux, la taille des échantillons et les résultats quantitatifs ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.Dans « 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 l'hyperactivation persistante de mTORC1/S6K1 peut compromettre IRS-1 et favoriser l'insulinorésistance. Des études indépendantes chez l'homme, sur des cellules et chez des souris confirment des segments importants de cette chaîne. Cependant, tous les sites de phosphorylation d'IRS-1 ne sont pas régulés directement par S6K1 et l'inhibition chronique de mTORC1 peut avoir des conséquences métaboliques défavorables. La confirmation globale est donc avant tout mécaniste, avec un soutien humain important à court terme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 18, 2026
Updated: November 18, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24348799

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'abondance de nutriments peut réduire la capacité de l'insuline à activer la voie PI3K/Akt par le biais d'un mécanisme intracellulaire précis. En termes simples, les auteurs ont étudié si un système normalement utile pour adapter la cellule à la disponibilité énergétique pouvait, lorsqu'il est trop actif, freiner le signal insulinique.L'hypothèse évaluée était que mTOR, une kinase (protéine qui modifie d'autres protéines par phosphorylation) sensible aux nutriments, agissait avec Raptor, composant structurel de mTORC1, pour phosphoryler IRS-1. IRS-1 est une protéine adaptatrice : elle reçoit le signal du récepteur de l'insuline et aide à activer PI3K et AKT, des étapes essentielles pour de nombreuses réponses métaboliques de l'hormone.La pertinence par rapport à « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi concerne donc le segment de la chaîne dans lequel l'excès nutritionnel augmente l'activité de mTORC1, modifie IRS-1 et réduit la transmission du signal vers PI3K/Akt. L'étude peut documenter un mécanisme moléculaire d'atténuation du signal insulinique. Elle ne peut pas, à elle seule, démontrer que ce mécanisme explique l'intégralité de l'insulinorésistance chez l'homme atteint d'obésité ou de diabète de type 2.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel disponible se limite au résumé de la publication. L'étude a utilisé des expériences biochimiques et cellulaires pour évaluer la relation entre les nutriments, mTOR, Raptor, IRS-1 et la signalisation PI3K/AKT.Les auteurs ont analysé le lien direct entre Raptor et IRS-1 et ont évalué la phosphorylation d'IRS-1 sur les résidus sérine 636 et 639. Un résidu sérine est une position spécifique de la protéine capable de recevoir un groupe phosphate ; cette modification peut altérer le comportement de la protéine. Des mutations phosphomimétiques, c'est-à-dire des modifications artificielles simulant une protéine déjà phosphorylée, ont également été utilisées pour vérifier l'effet fonctionnel de la phosphorylation.L'étude a aussi eu recours au silençage de Raptor, soit une réduction expérimentale de sa production cellulaire, ainsi qu'à des activateurs de la voie LKB1/AMPK, dont la metformine. L'AMPK est un capteur de l'état énergétique cellulaire qui, dans de nombreux contextes, réduit l'activité de mTORC1. Le nombre d'expériences, les lignées cellulaires utilisées, les temps d'exposition, les concentrations en nutriments, les détails des analyses statistiques et les valeurs quantitatives ne sont pas mentionnés dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat central est que les nutriments ont réduit la signalisation PI3K/Akt dépendante d'IRS-1. En termes simples, lorsque la cellule recevait un signal d'abondance nutritionnelle, la transmission de l'information de l'insuline vers ses effecteurs internes devenait moins efficace.Selon le résumé, Raptor se lie directement à IRS-1 et sert de plateforme pour permettre à mTOR de phosphoryler IRS-1 sur les sérines 636 et 639. Ces sites sont proches d'une région d'IRS-1 nécessaire pour interagir avec PI3K après une stimulation insulinique. Les mutations imitant la phosphorylation des sérines 636 et 639 ont bloqué l'activation de PI3K associée à IRS-1 induite par l'insuline. Cette donnée indique une réduction du signal PI3K dans ce modèle, et non une démonstration directe de la réduction de l'absorption du glucose dans l'organisme humain.La réduction de Raptor par silençage et l'activation de la voie LKB1/AMPK ont diminué la phosphorylation d'IRS-1 aux sérines 636/639 et ont inversé l'inhibition de la voie PI3K/Akt attribuée à mTOR. Le résumé cite la metformine comme activateur de la voie LKB1/AMPK, mais ne rapporte ni dosages, ni durée de traitement, ni données quantitatives sur l'ampleur du rétablissement.Les auteurs ont interprété ces résultats comme un lien moléculaire possible entre l'hyperglycémie liée au diabète, l'hyperactivation de mTOR et l'insulinorésistance. Cependant, le matériel disponible ne rapporte aucune mesure de la quantité totale d'IRS-1, de sa dégradation, de GLUT4 ou de l'utilisation du glucose. Par conséquent, la publication disponible documente directement surtout la phosphorylation d'IRS-1 et la réduction de la signalisation PI3K/Akt.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de cette étude est que la cellule possède un frein interne à la signalisation insulinique. Si des nutriments et de l'insuline sont présents après un repas, un frein temporaire peut contribuer à éviter une stimulation excessive. Cependant, si le circuit reste très actif, cette même régulation peut entraver la réponse à l'insuline.Le segment documenté par la recherche faisant l'objet de cet article est : nutriments élevés mTORC1 dépendant de Raptor phosphorylation d'IRS-1 aux sérines 636/639 moindre activation de la PI3K associée à IRS-1 moindre signalisation d'AKT. Ceci est cohérent avec les paragraphes 4.8 et 14.10 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, dans lesquels IRS-1 est présentée comme le maillon vulnérable entre le récepteur de l'insuline et la voie PI3K/AKT.Il est important de distinguer ce résultat de la chaîne plus large décrite dans l'ouvrage. Le résumé disponible ne démontre pas directement que S6K1 est responsable de la phosphorylation observée aux sérines 636/639, et ne démontre pas non plus directement la dégradation d'IRS-1. Il suggère en revanche que le complexe mTORC1, par l'intermédiaire de Raptor, pourrait phosphoryler IRS-1 et réduire le signal PI3K/AKT. Des preuves indépendantes sont donc nécessaires pour vérifier séparément le rôle de S6K1, la réduction de l'expression d'IRS-1 et les conséquences métaboliques.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

La confirmation la plus proche du récit de l'ouvrage provient d'une étude croisée chez l'homme menée sur sept hommes en bonne santé. Lors de la perfusion d'acides aminés, par rapport à la perfusion saline, la disponibilité plasmatique totale en acides aminés était environ trois fois supérieure. Dans le muscle squelettique, l'insuline a augmenté davantage l'activité de S6K1, tandis que les phosphorylations inhibitrices d'IRS-1 aux sérines 312 et 636/639 ont augmenté et que l'activité de PI3K induite par l'insuline a diminué. Sur le plan fonctionnel, la vitesse de disparition du glucose était environ 33 % plus faible pendant la perfusion d'acides aminés, 50 ± 4 contre 75 ± 6 micromoles par kilogramme par minute, avec P = 0,002. Cette étude confirme chez l'homme, dans des conditions aiguës et expérimentales, la séquence acides aminés élevés activité mTOR/S6K1 accrue phosphorylation accrue d'IRS-1 activité PI3K réduite et utilisation du glucose moindre [1]. La limite principale réside dans le très faible effectif, la courte durée d'exposition et le fait que les participants étaient des hommes en bonne santé, et non des personnes atteintes de diabète de type 2.Un deuxième travail indépendant a approfondi le passage relatif à la réduction fonctionnelle et quantitative d'IRS-1. Dans des fibroblastes embryonnaires murins dépourvus de TSC2, une condition qui maintient une activité élevée de mTOR/S6K, les auteurs ont observé une signalisation insulinique réduite vers PI3K. Le mécanisme comprenait à la fois la répression de l'expression du gène IRS-1 et la phosphorylation directe d'IRS-1 par S6K1. La rapamycine et le silençage de S6K1 ont réduit la phosphorylation d'IRS-1 et rétabli une partie de la signalisation. Cette preuve confirme directement, mais dans des cellules murines, le passage mTOR/S6K1 élevé disponibilité ou fonction réduite d'IRS-1 signal PI3K moindre [2]. La limite est qu'une perte génétique de TSC2 ne reproduit pas intégralement l'excès nutritionnel humain.Une troisième étude a fourni une vérification causale au niveau de l'organisme animal entier. Des souris dépourvues de S6K1 ont montré une protection contre l'obésité induite par l'âge ou par un régime riche en graisses, ainsi qu'une sensibilité accrue à l'insuline. Cette donnée soutient l'idée que S6K1 n'est pas seulement un indicateur de l'abondance nutritionnelle, mais qu'elle contribue aux conséquences métaboliques de l'hyperactivation de mTORC1 [3]. Cette confirmation est importante pour la direction causale de la chaîne, mais ne permet pas de transférer automatiquement l'effet génétique permanent de la souris à la physiologie ou au traitement chez l'homme.

7. PREUVES DISCORDANTES

La chaîne mTORC1/S6K1 IRS-1 ne doit pas être interprétée comme si chaque sérine d'IRS-1 était régulée de la même manière et dans chaque tissu. Dans des adipocytes humains primaires isolés chez six sujets, une étude a examiné la sérine 307 d'IRS-1, correspondant à la sérine 302 chez la souris. Bien que la phosphorylation de ce site soit sensible à la rapamycine, une construction de S6K1 inactive et l'inhibiteur sélectif PF-4708671 ont réduit la

phosphorylation de S6 sans réduire celle d'IRS-1 à la sérine 307. Les auteurs ont donc conclu que S6K1 n'est probablement pas la kinase physiologique de ce site particulier dans les adipocytes humains [4].Cette preuve ne contredit pas directement l'étude originale, qui concerne les sérines 636/639 et un mécanisme dépendant de Raptor. Elle nuance toutefois l'affirmation générale selon laquelle S6K1 serait nécessairement responsable de chaque phosphorylation inhibitrice d'IRS-1. Le contrôle d'IRS-1 dépend du site, du type cellulaire et du contexte expérimental. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente concernant la phosphorylation d'IRS-1 aux sérines 636/639 médiée par mTORC1 dépendant de Raptor n'a été identifiée ; 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 révision des preuves indépendantes sélectionnées en fonction des passages spécifiques des paragraphes du volume.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et biochimique	Modèle cellulaire non mentionné dans le matériel disponible	Raptor/mTOR phosphoryle IRS-1 aux sérines 636/639 ; cette modification réduit l'activation de PI3K associée à IRS-1.	confirmation directe	modérée
[1]	Expérimentale chez l'homme, croisée	Sept hommes en bonne santé soumis à une perfusion d'acides aminés ou de solution saline	Les acides aminés ont augmenté S6K1 et la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1, réduit l'activité PI3K et diminué de 33 % la disparition du glucose.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et moléculaire	Fibroblastes embryonnaires murins avec perte de TSC2	L'hyperactivation de mTOR/S6K a réduit l'expression et la fonction d'IRS-1, compromettant la signalisation insulinique vers PI3K.	confirmation directe	modérée
[3]	Animal génétique	Souris dépourvues de S6K1	L'absence de S6K1 a augmenté la sensibilité à l'insuline et protégé contre l'obésité induite par l'âge ou un régime riche en graisses.	confirmation indirecte	modérée

[4]	Cellulaire sur tissu humain	Adipocytes primaires humains isolés de six sujets	S6K1 ne s'est pas révélée responsable de la phosphorylation d'IRS-1 à la sérine 307, bien que ce site soit régulé de manière sensible à la rapamycine.	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient directement que les nutriments peuvent réduire la signalisation insulinique par le biais de la phosphorylation d'IRS-1 médiée par mTORC1 dépendant de Raptor. Des preuves indépendantes confirment qu'une augmentation de la signalisation mTOR/S6K1 peut être associée à une phosphorylation accrue d'IRS-1, une activité PI3K moindre et une action métabolique réduite de l'insuline.Le récit de l'ouvrage est bien étayé sur le plan mécanistique et bénéficie également d'un soutien expérimental chez l'homme. Il reste nécessaire d'éviter les simplifications : IRS-1 possède de nombreux sites régulateurs, qui ne dépendent pas tous directement de S6K1, et les effets métaboliques dépendent de la durée de l'activation, du tissu et du modèle étudié. Le lien avec l'insulinorésistance chronique chez l'homme nécessite donc des validations longitudinales et cliniques 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] **Overactivation of S6 Kinase 1 as a Cause of Human Insulin Resistance During Increased Amino Acid Availability**
Tremblay et al., 2005
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2674

[2] **The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin–PI3K signaling via regulation of IRS proteins**
Harrington et al., 2004
The Journal of Cell Biology
DOI: https://doi.org/10.1083/jcb.200403069

[3] **Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity**
Um et al., 2004
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/nature02866

[4] **Phosphorylation of IRS1 at Serine 307 in Response to Insulin in Human Adipocytes Is Not Likely to be Catalyzed by p70 Ribosomal S6 Kinase**
Rajan et al., 2013
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059725