

Le rôle de la voie de mTOR dans la régulation centrale de la balance énergétique

Magalie Haissaguerre¹ et Daniela Cota^{2,3}

¹ Service Endocrinologie, Hôpital Haut Lévêque, CHU Bordeaux, 33600 Pessac, France

² INSERM, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U1215, 33000 Bordeaux, France

³ Université de Bordeaux, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U1215, 33000 Bordeaux, France

Auteur correspondant : Daniela Cota, daniela.cota@inserm.fr

Reçu le 27 février 2016

Résumé – La voie de la kinase cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) répond à différents signaux comme les nutriments et les hormones, et régule de nombreuses fonctions cellulaires fondamentales comme la synthèse de protéines et de lipides, mais aussi l'activité mitochondriale et l'organisation du cytosquelette. Au niveau cellulaire, mTOR forme deux types de complexes distincts : mTORC1 et mTORC2. Cette revue a pour but de résumer les différentes avancées récentes sur le rôle de ces deux complexes protéiques dans la régulation centrale de la balance énergétique. mTORC1 est particulièrement impliqué dans la régulation hypothalamique de la prise alimentaire et du poids corporel. Dans l'hypothalamus, l'activité de mTORC1 varie selon le type de stimulus et le type de neurone. Par contre, la fonction de mTORC2 dans la régulation centrale de la balance énergétique est moins connue. Une dérégulation de mTORC1 et de mTORC2 est décrite dans l'obésité et le diabète de type 2. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires qui sont engagés par mTOR dans la régulation de la balance énergétique pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de ces pathologies métaboliques.

Mots clés : mTOR / balance énergétique / nutriments / hormones / hypothalamus

Abstract – Role of the mTOR pathway in the central regulation of energy balance.

The pathway of the mammalian (or mechanistic) target of rapamycin kinase (mTOR) responds to different signals such as nutrients and hormones and regulates many cellular functions as the synthesis of proteins and lipids, mitochondrial activity and the organization of the cytoskeleton. At the cellular level, mTOR forms two distinct complexes: mTORC1 and mTORC2. This review intends to summarize the various recent advances on the role of these two protein complexes in the central regulation of energy balance. mTORC1 activity modulates energy balance and metabolic responses by regulating the activity of neuronal populations, such as those located in the arcuate nucleus of the hypothalamus. Recent studies have shown that activity of the hypothalamic mTORC1 pathway varies according to cell and stimulus types, and that this signaling cascade regulates food intake and body weight in response to nutrients, such as leucine, and hormones like leptin, ghrelin and triiodothyronine. On the other hand, mTORC2 seems to be involved in the regulation of neuronal morphology and synaptic activity. However, its function in the central regulation of the energy balance is less known. Dysregulation of mTORC1 and mTORC2 is described in obesity and type 2 diabetes. Therefore, a better understanding of the molecular mechanisms involved in the regulation of energy balance by mTOR may lead to the identification of new therapeutic targets for the treatment of these metabolic pathologies.

Key words: mTOR / energy balance / nutrients / hormones / hypothalamus

Abréviations

AgRP	<i>Agouti-related peptide</i>
Akt	protéine kinase B, régulateur positif de mTOR
AMPK	protéine kinase activée par l'AMP, régulateur négatif de mTORC1
ARC	noyau arqué
CART	<i>cocaine-and amphetamine-regulated transcript</i>
4E-BP1	<i>4E-Binding protein</i>
ICV	intracérébroventriculaire
mTOR	kinase cible de la rapamycine chez les mammifères
mTORC1 et mTORC2	complexe 1 et complexe 2 de mTOR
NPY	neuropeptide Y
PI3K	phosphoinositide 3-kinase
PKC α	protéine kinase C alpha
POMC	propiomélanocortine
Rheb	<i>Ras homolog enriched in brain</i>
S6K1	protéine kinase
SGK1	protéine kinase 1 induite par les glucocorticoïdes
TSC	<i>tuberous sclerosis complex</i>

1 Introduction

L'homéostasie énergétique résulte de l'équilibre dynamique entre les différents composants de la balance énergétique : apports d'énergie fournis par l'alimentation et les processus consommateurs d'énergie comme le métabolisme de base, la thermorégulation induite par la prise alimentaire et l'activité physique. En situation physiologique, de multiples mécanismes régulent de manière sophistiquée la prise alimentaire, le stockage et la mobilisation des réserves énergétiques en réponse aux besoins énergétiques de l'organisme.

La voie de la kinase cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) répond aux variations d'énergie intracellulaire résultant du changement des niveaux de nutriments, facteurs de croissance et hormones. Cette voie régule au niveau cellulaire la synthèse des protéines et des lipides, la biogénèse des lysosomes, l'autophagie, et même la morphologie et l'activité neuronale (Laplante & Sabatini, 2012; Costa-Mattioli & Monteggia, 2013).

La voie de mTOR est particulièrement impliquée au niveau du système nerveux central dans la régulation de la balance énergétique et du métabolisme. Elle agit sur les circuits neuronaux qui contrôlent la prise alimentaire et le poids corporel et régule ainsi le métabolisme périphérique du glucose et des lipides. Une dérégulation de la signalisation de mTOR est décrite en cas d'obésité, de diabète de type 2, de cancer et de pathologies neurodégénératives, témoignant de l'importance de cette voie dans le maintien de l'homéostasie métabolique (Laplante & Sabatini, 2012; Costa-Mattioli & Monteggia, 2013).

Cette revue résume les connaissances sur le rôle de mTOR dans la régulation centrale de la balance énergétique.

La voie de signalisation intracellulaire de mTOR

La protéine mTOR est une enzyme intracellulaire de 289 kDa à activité sérine-thréonine kinase. Cette enzyme, mise en évidence en 1991 dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*, possède une structure hautement conservée avec 95 % d'homologie de séquence entre la souris, le rat et l'Homme (Hay & Sonenberg, 2004). Chez la souris, l'inactivation du gène TOR est létale au stade embryonnaire (Janus *et al.*, 2005).

La partie N-terminale de la protéine mTOR contient 20 domaines HEAT (Huntington, EF3, *A subunit of PP2A*, TOR1) impliqués dans les interactions protéine-protéine (Andrade & Bork 1995). La partie C-terminale inclut le domaine catalytique de mTOR. Celui-ci comporte différents sites de phosphorylation qui sont les cibles de kinases localisées en amont comme AMPK (protéine kinase activée par l'AMP, régulateur négatif de mTOR) ou Akt (régulateur positif de mTOR) ou en aval, comme la protéine S6K1 (S6 kinase 1) (Laplante & Sabatini, 2012). L'activité kinase de mTOR est inhibée spécifiquement par la rapamycine, une lactone macrocyclique produite par la bactérie *Streptomyces hydropiscus*. La rapamycine inhibe mTOR en se liant au domaine FRB (*FKBP12-rapamycin binding domain*) (Hay & Sonenberg, 2004), à proximité du domaine catalytique de la kinase.

Chez les mammifères, la protéine mTOR s'exprime sous la forme de deux complexes multiprotéiques, mTORC1 et mTORC2, ayant des structures, des modes de régulation, des fonctions et une sensibilité différente à la rapamycine (Bhaskar & Hay, 2007).

- Le complexe mTORC1, est constitué de plusieurs protéines : mTOR, mLST8/GbL (*mammalian lethal with Sec13 protein 8*), PRAS40 (*prolin-rich Akt/PKB substrate 40 kD*), Deptor (*DEP domain containing mTOR interacting protein*) et Raptor.
- Le complexe mTORC2 comprend la protéine Rictor (*rapamycin-insensitive companion of TOR*), mSin1 (*mammalian stress-activated MAP kinase-interacting protein 1*), Deptor et Protor-1 et 2 (*protein observed with Rictor 1 and 2*).

L'invalidation génétique des différents composants de mTORC1 et mTORC2 a permis de d'estimer l'importance fonctionnelle des différents composants de ces complexes. Classiquement, mTORC1 est décrit comme sensible à la rapamycine tandis que mTORC2 est le plus souvent insensible à la rapamycine. Des études ont néanmoins montré que dans certaines conditions (exposition prolongée à la rapamycine) et dans certaines cellules, la rapamycine est aussi capable d'inhiber mTORC2 (Sarbasov *et al.*, 2006). La rapamycine inhibe l'activité de mTOR en formant un complexe avec la protéine FKBP12, ce qui entraîne une réduction de l'activité catalytique de la kinase (Choi *et al.*, 1996).

- Le rôle de la protéine Raptor est de recruter les substrats de mTOR (Hara *et al.*, 2002) et de stabiliser le complexe mTORC1 (Bhaskar & Hay, 2007). Dans des conditions de privation en nutriments (milieu pauvre en acides aminés ou en glucose), Raptor se lie avec une haute affinité à mTOR, ce qui le maintient dans une conformation inactive, tandis qu'en milieu riche en nutriments (leucine ou glucose), cette interaction est moins forte, permettant ainsi à mTOR de phosphoryler ses cibles (Kim *et al.*, 2002). La protéine Raptor n'a pas d'activité catalytique propre, mais son intégrité est indispensable à la fonction du complexe mTORC1 (Guertin *et al.*, 2006).
- PRAS40 et Deptor régulent la capacité de mTORC1 à phosphoryler les cibles en amont de sa liaison à Raptor (Oshiro *et al.*, 2007) et constituent des régulateurs négatifs de mTORC1 (Peterson *et al.*, 2009). L'activation de mTOR induit la phosphorylation de ces deux protéines, ce qui inhibe leur association avec mTOR et permet l'activation de mTORC1 (Wang *et al.*, 2007).
- mLST8/GbL est une protéine qui interagit directement avec mTOR et augmente son activité kinase. Sa délétion n'affecte pas l'activité de mTORC1 de manière significative (Guertin *et al.*, 2006).

La figure 1 résume les voies de signalisations les mieux caractérisées en amont et en aval de mTORC1 et mTORC2.

Les voies de signalisation qui activent mTORC1

mTORC1 appartient à la voie PI3K/Akt/mTOR qui est activée par le biais d'un récepteur membranaire à tyrosine-kinase et provoque à son tour l'activation d'une cascade de phosphorylations de différentes protéines intracellulaires (Laplanche & Sabatini, 2012).

- La PI3K (phosphoinositide 3-kinase) est un hétérodimère à activité kinase constitué d'une sous-unité régulatrice p85 et d'une sous-unité catalytique p110. Elle peut être activée directement par un récepteur à tyrosine-kinase ou par l'intermédiaire de la protéine Ras. PI3K peut être inhibée par PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog*). PI3K forme un composé lipidique membranaire qui recrute la sérine thréonine kinase Akt à proximité de la membrane plasmique où elle est phosphorylée et activée par la PDK1 (*phosphatidylinositol 3 dependent kinase 1*) (Alessi *et al.*, 1996) sous le contrôle de mTORC2 (Sarbasov *et al.*, 2005).
- La protéine Akt ou protéine kinase B (PKB) existe sous plusieurs formes (famille de kinases comprenant Akt 1, Akt 2 et Akt 3). Elle contient un domaine PH qui lui permet d'interagir avec PI3K et de s'accrocher à la membrane et un domaine catalytique qui active mTOR en inhibant par phosphorylation son régulateur négatif TSC (Wulschleger *et al.*, 2006).
- Le complexe TSC (*tuberous sclerosis complex*) composé de TSC1 et TSC2 (Cheadle *et al.*, 2000) inhibe mTOR en agissant sur une protéine intermédiaire Rheb (*Ras homolog enriched in brain*) qui est l'activateur direct de mTOR dans cette cascade de signalisation intracellulaire. La protéine Rheb est une GTPase qui active mTORC1 en cas de liaison au GTP. Elle est régulée par l'activité GAP (*GTPase-activating protein*) de TSC2, qui est stabilisé par TSC1 (Huang & Manning, 2008). La phosphorylation du complexe TSC1/TSC2 inhibe l'activité GAP et permet l'activation de Rheb et donc de mTORC1.
- L'AMPK, un hétérotrimère composé d'une sous-unité catalytique α et de deux sous-unités régulatrices β et γ , constitue un régulateur négatif bien connu de mTORC1, soit par le biais de l'activation de TSC2 (Inoki *et al.*, 2003), soit par phosphorylation directe d'un site de mTOR (Cheng & Russell, 2004). L'AMPK est également capable

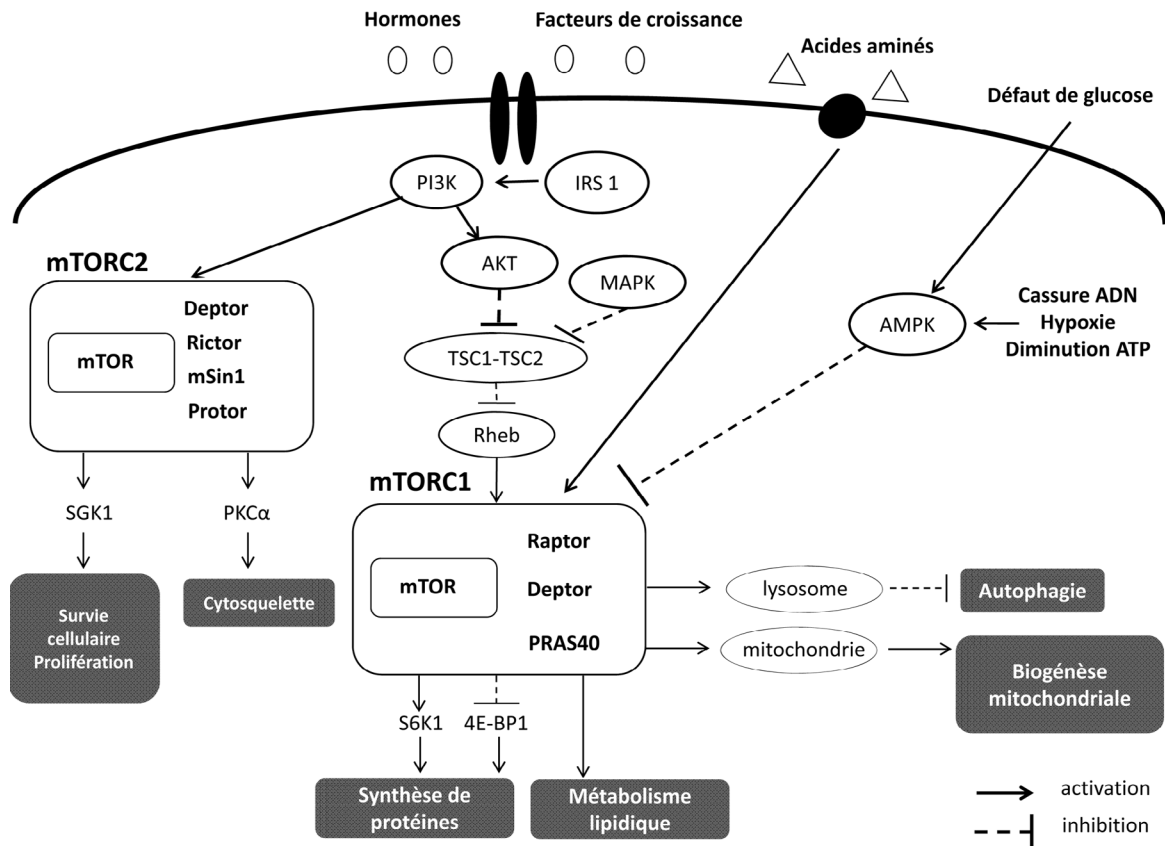


Fig. 1. Régulation de la voie mTOR. La voie de signalisation de mTORC1 est activée par les nutriments, les hormones et les facteurs de croissance par le biais de la voie PI3K/Akt ou de la voie des MAPK. L'activation de mTORC1 nécessite l'inhibition de TSC1/TSC2. L'AMPK inhibe mTORC1 dans des conditions de déficit en énergie. Les protéines S6K1 et 4E-BP1 sont les principales protéines effectrices de mTORC1. L'activation de la voie mTORC1 régule la survie cellulaire, la prolifération, la synthèse protéique, le métabolisme des lipides, l'autophagie et la biosynthèse mitochondriale. La voie de signalisation mTORC2 peut être activée par l'insuline et les facteurs de croissance par le biais de PI3K. mTORC2 peut à son tour activer Akt, facilitant ainsi l'activation de mTORC1. mTORC2 peut également activer la protéine SGK1 qui module la survie cellulaire et la prolifération ainsi que la protéine PKC α qui régule l'organisation du cytosquelette.

de diminuer la phosphorylation de S6K1 (Kimura *et al.*, 2003).

L'AMPK régule la balance énergétique aux niveaux de la cellule et de l'organisme en répondant aux signaux hormonaux et nutritionnels à l'étage central et périphérique (Kahn *et al.*, 2005; Hardie *et al.*, 2016). L'AMPK est exprimée dans la majorité des tissus et est notamment impliquée dans l'homéostasie glucidique (Rutter *et al.*, 2003). En particulier, cette kinase est activée dans les situations de déplétion énergétique cellulaire (diminution du ratio AMP/ATP), en cas de diminution du taux d'ATP (Kemp *et al.*, 1999), de déplétion en glucose (Viollet *et al.*, 2003) et en cas d'hypoxie ou de stress oxydant. Au niveau hypothalamique, l'activation de l'AMPK favorise la prise alimentaire (Minokoshi *et al.*, 2004).

- Les facteurs de croissance, les hormones et les cytokines peuvent également activer mTORC1 en recrutant la kinase ERK (*extracellular-signal-regulated kinase*) et donc la voie des MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*) qui peut inactiver par phosphorylation le complexe TSC1/TSC2 et ainsi activer mTORC1 (Ma *et al.*, 2005).
- La voie Wnt est une voie de signalisation constituée de glycoprotéines qui peuvent activer la voie mTORC1 en inhibant la GSK3 (glycogène synthase kinase 3) qui, à son tour, inhibe mTORC1 en activant TSC2 (Inoki *et al.*, 2006).
- Le rôle de la voie mTORC1 est d'intégrer les signaux énergétiques véhiculés par les facteurs de croissance, les nutriments, l'ATP et l'oxygène afin de répondre de manière adaptée aux besoins

- de l'organisme en modulant le métabolisme, la croissance et la différenciation cellulaire par un mécanisme impliquant notamment la synthèse de protéines et de lipides (Laplante & Sabatini, 2009).
- Les facteurs de croissance et l'insuline stimulent mTORC1 par l'activation de la voie PI3K qui augmente la phosphorylation de TSC2 par Akt (Inoki *et al.*, 2002). Ils peuvent également activer la voie mTORC1 en recrutant d'autres voies de signalisation telles que Ras-Erk et Wnt (Ma *et al.*, 2005). Les protéines composant ces voies sont codées par des oncogènes ou par des gènes suppresseurs de tumeurs, et peuvent activer mTORC1 dans près de 80 % des cancers. Les protéines kinases Akt et Erk favorisent l'accumulation de Rheb GTP en phosphorylant et en inhibant le complexe TSC2, permettant l'activation de mTORC1. Akt semble également capable de phosphoryler PRAS40, un des composants du complexe mTORC1, et Erk peut phosphoryler Raptor (Albert & Hall, 2015). Les acides aminés régulent positivement la voie mTORC1 (Guertin *et al.*, 2006). Des études de culture cellulaire suggèrent que la voie mTORC1 est particulièrement sensible à la baisse de la leucine, de l'arginine et de la glutamine. mTORC1 pourrait détecter un acide aminé en particulier ou bien le pool intracellulaire global d'acides aminés. Les mécanismes intracellulaires par lesquels les acides aminés activent mTORC1 semblent impliquer le complexe Ragulator et les protéines Rag (Sancak *et al.*, 2010), mais aussi potentiellement les facteurs de croissance (Dibble & Manning, 2013).
 - La disponibilité du glucose semble également moduler l'activité de mTORC1. L'inhibition chimique du métabolisme du glucose par du 2-déoxyglucose (un analogue du glucose non métabolisable qui empêche l'utilisation du glucose au niveau intracellulaire) (Dennis *et al.*, 2001) et l'activation de l'AMPK par la diminution des niveaux de glucose inhibent l'activité de mTORC1.
 - Les lipides sont capables d'activer la voie mTORC1 selon des mécanismes intracellulaires qui dépendent de la β -oxydation des acides gras ou de la signalisation impliquant des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) (Castañeda *et al.*, 2012; Arous *et al.*, 2011; Mordier & Iynedjian, 2007).
 - Le statut énergétique cellulaire module la voie mTORC1 par le biais de l'AMPK (Laplante & Sabatini, 2009). En réponse à une déplétion énergétique (ratio ATP/ADP bas), l'AMPK est activée et phosphoryle TSC2, ce qui augmente l'activité GAP de TSC2 *via* Rheb et diminue l'activité mTORC1 (Inoki *et al.*, 2003). L'AMPK peut également abaisser l'activité de mTORC1 en réponse à la déplétion en énergie en inhibant direc-

tement Raptor par phosphorylation (Gwinn *et al.*, 2008).

- La teneur en O₂ module également l'activité de mTORC1 par différentes voies (Wouters & Koritzinsky, 2008). En cas d'hypoxie modérée, la réduction des niveaux d'ATP active AMPK qui promeut l'activation de TSC1/2 et inhibe la voie mTORC1 (Arsham *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006). L'hypoxie peut également activer TSC1/2 par la régulation transcriptionnelle de REDD1 (*DNA Damage response 1*). REDD1 bloque la voie mTORC1 en libérant TSC2 de son association induite par les facteurs de croissance avec certaines protéines (Reiling & Hafen, 2004).

Les protéines effectrices de la voie mTORC1

Parmi les nombreux effecteurs de mTORC1, les cibles d'aval les mieux caractérisées sont la protéine kinase S6K1 et la protéine 4E-BP1 (*4E-Binding protein 1*).

Chez l'Homme et la souris, il existe deux gènes S6K : S6K1 et S6K2, produisant chacun deux isoformes par épissage alternatif (Avruch *et al.*, 2001). L'isoforme la plus courte p70S6K migre à 70 kDa et présente une localisation cytoplasmique. L'isoforme la plus longue p85S6K migrant à 85 kDa est retrouvée majoritairement dans le noyau. L'activation de S6K1 nécessite la phosphorylation d'au moins 7 sites par de multiples kinases, dont mTOR (Saitoh *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2002).

L'AMPK régule négativement mTOR et peut également induire une diminution de la phosphorylation de S6K1 (Kimura *et al.*, 2003). En cas d'activation chronique de la voie mTORC1, S6K1 peut exercer un effet feedback inhibiteur sur l'activation de la voie PI3K/Akt induite par exemple par l'insuline (Um *et al.*, 2004) et favoriser ainsi le développement d'insulino-résistance dans les tissus cibles de cet hormone.

Une fois activée, S6K1 phosphoryle la protéine ribosomale S6 localisée dans la petite sous-unité ribosomale 40S (Averous & Proud, 2006). L'activation de S6 par S6K1 entraîne une augmentation de la biogénèse des ARNm et régule la taille et la croissance cellulaire (Laplante & Sabatini, 2009).

mTORC1 phosphoryle également 4EBP1, une protéine régulatrice négative de la traduction (Poulin *et al.*, 1998) qui se fixe sur la protéine eIF4E empêchant l'initiation de la traduction des ARNm. La phosphorylation de 4EBP1 crée une répulsion électrostatique entre 4EBP1 et eIF4E, permettant la libération d'eIF4E et donc l'initiation de la traduction (Gross *et al.*, 2003).

L'état de phosphorylation de S6K1, S6 et 4EBP1 est souvent utilisé comme un marqueur de l'activation de mTORC1 dans les cellules et les tissus.

Les voies de signalisation qui activent mTORC2

À la différence de mTORC1, les voies de signalisation intracellulaires qui activent et qui sont activées par mTORC2 sont moins bien connues. mTORC2 paraît insensible aux nutriments et aux conditions énergétiques, mais semble répondre aux facteurs de croissance et à l'insuline par un mécanisme lié à la PI3K (Dalle Pezze *et al.*, 2012). Les effets intracellulaires de mTORC2 nécessitent également son association avec le ribosome et l'insuline permet la liaison mTORC2-ribosome selon un mécanisme également dépendant de PI3K (Zinzalla *et al.*, 2011). Le complexe TSC1/TSC2 peut réguler mTORC2 dans différents types cellulaires en interagissant directement avec mTORC2 et en activant la fonction de mTORC2 indépendamment de sa GTPase Rheb (Huang & Manning, 2008). L'activation de mTORC2 peut également être médiée par la phospholipase D (Jaafar *et al.*, 2011). D'autres études *in vitro* ont montré que la kinase inhibitrice du facteur nucléaire kappa-B (IKK) pouvait réguler négativement l'activité de mTORC2 en interagissant avec Rictor et en empêchant sa liaison activatrice à la protéine mTOR (Xu *et al.*, 2013).

Les voies de signalisation activées par mTORC2

Une fois activé, mTORC2 peut phosphoryler Akt, mais aussi la protéine kinase I induite par les glucocorticoïdes (SGK1) et la protéine kinase C alpha (PKC α). Akt est phosphorylé par mTORC2 au niveau de la sérine Ser473 et cette phosphorylation est nécessaire à l'activation complète d'Akt (Sarbasov *et al.*, 2005). Cette phosphorylation constitue également un index d'activité de mTORC2. mTORC2 peut activer SGK1, qui contrôle le transport des ions et la croissance cellulaire (García-Martínez & Alessi, 2008), ainsi que PKC α qui régule la structure cellulaire en modulant l'actine du cytosquelette (Laplante & Sabatini, 2012).

mTORC2 pourrait également faciliter l'activité de mTORC1 et favoriser la synthèse de protéines en interagissant directement avec la sous-unité large du ribosome 60S (Oh & Jacinto, 2011). Des travaux ont également montré que mTORC2 participe à la régulation de la voie de signalisation de l'insuline en contrôlant la dégradation d'IRS-1, le substrat du récepteur à l'insuline (Destefano & Jacinto, 2013).

Le rôle de mTOR dans la régulation centrale de la balance énergétique

L'hypothalamus constitue une structure clé dans la régulation de la balance énergétique.

Il intègre les différents signaux d'origine périphérique tels que les nutriments (glucose, lipides, acides aminés) et les hormones (leptine, insuline, ghréline, *etc.*) et y répond en élaborant d'autres signaux complexes agissant sur le système nerveux autonome et les organes périphériques impliqués dans la balance énergétique (estomac, intestin, foie, pancréas, muscle et tissu adipeux). L'hypothalamus contrôle ainsi la prise alimentaire, le métabolisme lipidique et glucidique et la dépense énergétique (Cota *et al.*, 2007; Zheng & Berthoud, 2008). L'hypothalamus comprend plusieurs groupements de neurones qui sont interconnectés de manière précise et spécifique. Les noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire incluent notamment le noyau arqué (ARC) situé dans l'hypothalamus médiobasal, à proximité de l'éminence médiane (Belgardt *et al.*, 2009). Parmi les neurones de l'ARC, deux populations neuronales aux actions antagonistes sont particulièrement étudiées pour la balance énergétique (Elmqvist, 2001) : les neurones AgRP/NPY (*Agouti-related peptide et neuropeptide Y*) qui augmentent la prise alimentaire et l'adiposité et les neurones POMC/CART (*propiomelanocortine et cocaine-and amphetamine-regulated transcript*) qui favorisent au contraire la satiété, diminuant la prise alimentaire et l'adiposité. Selon l'état énergétique de l'individu, ces deux populations neuronales vont réagir différemment et de manière complémentaire et coordonnée en réponse aux signaux périphériques; l'AgRP et les peptides dérivés de POMC sont antagonistes au niveau des récepteurs à la mélanocortine, formant ainsi le système de la mélanocortine (Cone, 2005).

Lors de la prise alimentaire, l'activité électrique des neurones anorexigènes et l'expression de POMC/CART augmentent, tandis que l'activité électrique des neurones orexigènes ainsi que l'expression du NPY/AgRP diminuent. À l'inverse, lors d'un jeûne, l'activité des neurones anorexigènes diminue et celle des neurones orexigènes s'élève, ce qui aboutit à une augmentation de l'appétit, de la prise alimentaire et une diminution de la dépense énergétique (Cone, 2005).

Ces neurones émettent des projections vers les autres noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la balance énergétique, comme les noyaux ventromédians, paraventriculaires, dorsomédians, suprachiasmatiques et l'aire latérale hypothalamique, ainsi que vers le tronc cérébral (Morton *et al.*, 2006). Ces activations neuronales

entraînent une cascade de signalisations intracellulaires complexes.

Activation physiologique de la voie mTORC1 hypothalamique

De nombreuses études ont investigué le rôle de la voie mTORC1 hypothalamique dans le contrôle de la prise alimentaire.

Lors du jeûne (situation de faible disponibilité des substrats énergétiques, associée à une diminution de la leptine et de l'insuline et à une augmentation de la ghréline), les taux de phosphorylation de mTORC1, S6K1 et S6 diminuent au niveau hypothalamique tandis que l'AMPK hypothalamique est au contraire activée (Minokoshi *et al.*, 2004; Cota *et al.*, 2006).

Lors de la reprise alimentaire après un jeûne (*refeeding*, situation associée à une augmentation de la disponibilité des nutriments, des acides aminés, du glucose, et à une élévation de la leptine et de l'insuline), la voie de signalisation mTORC1 est activée alors que l'activité de l'AMPK est inhibée au niveau hypothalamique (Minokoshi *et al.*, 2004; Cota *et al.*, 2006).

Ainsi, l'état d'activation de la voie mTORC1 hypothalamique dépend du statut énergétique de l'organisme et notamment de la disponibilité des nutriments.

L'administration aiguë intracérébroventriculaire (ICV) de rapamycine entraîne une augmentation de la prise alimentaire à court terme chez des rats qui ont un accès libre à la nourriture et sont exposés à une nourriture agréable au goût (Cota *et al.*, 2006). Au contraire, l'activation constitutive de S6K1, protéine cible de mTORC1, au niveau de l'hypothalamus médiobasal par injection d'un adénovirus, diminue la prise alimentaire et le poids corporel en inhibant l'expression de l'ARNm d'AgRP et du NPY (Blouet *et al.*, 2008); elle améliore la sensibilité à la leptine (hormone anorexigène sécrétée par le tissu adipeux) et protège contre l'obésité induite par un régime riche en graisses, mais favorise la résistance à l'insuline au niveau hépatique (Blouet *et al.*, 2008; Ono *et al.*, 2008). Par contre, la délétion systémique de S6K1 protège contre l'obésité induite par l'alimentation et améliore l'insulino-sensibilité périphérique (Um *et al.*, 2004).

Ainsi, le contrôle central de la prise alimentaire et la régulation de l'homéostasie glucidique induits par la voie mTORC1 dans l'hypothalamus médiobasal semble impliquer la protéine S6K1 de manière différentielle. D'après ces études, l'activation de S6K1 à ce niveau de l'hypothalamus favoriserait d'une part une diminution de la prise alimentaire, mais altérerait d'autre part la sensibilité hépatique à l'insuline.

Leptine et mTORC1 dans l'hypothalamus

La leptine est une hormone anorexigène sécrétée par le tissu adipeux. La leptine augmente la phosphorylation de S6K1 et S6 (Cota *et al.*, 2006; Blouet *et al.*, 2008; Ropelle *et al.*, 2008) dans l'ARC et inhibe l'activité de l'AMPK dans l'ARC, le noyau ventromédian et le noyau paraventriculaire (Minokoshi *et al.*, 2004; Dagon *et al.*, 2012). Cette hormone ne module pas mTORC1 au niveau de l'hippocampe, du cortex ou du tronc cérébral (Harlan *et al.*, 2013). Dans l'ARC, la leptine active la voie PI3K/Akt pour inhiber les neurones NPY/AgRP et activer les neurones POMC hypothalamiques (Cowley *et al.*, 2003; Hill *et al.*, 2008). L'administration ICV de rapamycine bloque l'effet anorexigène de la leptine en inactivant mTORC1 au niveau hypothalamique (Cota *et al.*, 2006).

Les souris S6K1-KO sont résistantes à l'effet anorexigène de la leptine, ce qui suggère que la protéine S6K1 est particulièrement impliquée dans l'effet de la leptine sur la prise alimentaire (Cota *et al.*, 2008).

Une exposition brève à un régime riche en graisses entraîne une diminution de la phosphorylation basale de S6K1 au niveau de l'hypothalamus et bloque l'effet anorexigène et l'augmentation de l'activation de mTORC1 hypothalamique induits par la leptine ICV (Cota *et al.*, 2008). La résistance à la leptine décrite dans l'obésité induite par l'alimentation dépend donc en partie d'une diminution de l'activation de la voie mTORC1 hypothalamique (Cota *et al.*, 2008; Reed *et al.*, 2010).

L'inhibition de l'AMPK hypothalamique est nécessaire à l'effet anorexigène de la leptine et dépend de S6K1 qui est capable d'exercer un rétrocontrôle négatif sur l'AMPK (Dagon *et al.*, 2012). Au contraire, l'activation constitutive de l'AMPK bloque l'effet de la leptine sur la prise alimentaire (Minokoshi *et al.*, 2004). Comme observé pour mTORC1, dans le cas d'une exposition à un régime riche en graisses, la leptine n'est plus capable d'inhiber l'activité d'AMPK dans l'hypothalamus (Martin *et al.*, 2006).

Insuline et mTORC1 dans l'hypothalamus

L'insuline active la voie PI3K/Akt hypothalamique, en particulier dans l'ARC, pour exercer ses effets centraux sur la balance énergétique, favorisant la diminution de la prise alimentaire et du poids corporel et modulant la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (Belgardt *et al.*, 2009). L'administration ICV d'insuline augmente la phosphorylation de S6 aux niveaux de l'ARC et du noyau ventromédian, indépendamment de l'activité neuronale, comme le montre la mesure de l'expression de c-fos hypothalamique (Villanueva *et al.*, 2009). De plus, l'insuline,

comme la leptine, est capable d'inhiber l'activité de l'AMPK dans certains noyaux hypothalamiques dont l'ARC et le noyau ventromédian (Minokoshi *et al.*, 2004). L'administration conjointe ICV d'insuline et de rapamycine, inhibiteur de mTOR, bloque l'effet anorexigène de l'insuline (Muta *et al.*, 2015). Ainsi l'effet anorexigène de l'insuline implique la voie mTORC1 hypothalamique.

Par contre, en cas d'hyperactivation prolongée, la voie mTORC1 hypothalamique semble être impliquée dans le développement de la résistance à l'insuline au niveau hépatique (Ono *et al.*, 2008).

Ghréline et mTORC1 dans l'hypothalamus

La ghréline est une hormone digestive, sécrétée par l'estomac, qui stimule l'appétit (Tschöp *et al.*, 2000). L'administration ICV de ghréline entraîne une augmentation de l'activité mTORC1 au niveau de l'ARC des rats non obèses. La ghréline induit la phosphorylation de S6 dans les neurones AgRP/NPY, un phénomène associé à l'activation de cette population neuronale et à l'augmentation de la prise alimentaire (Villanueva *et al.*, 2009). La rapamycine ICV bloque l'effet orexigène de la ghréline et l'augmentation de l'expression de l'ARNm de l'AgRP et du NPY induite par la ghréline (Martins *et al.*, 2012). De plus, l'administration chronique périphérique de ghréline augmente le poids corporel et l'adiposité chez les souris S6K1-WT, mais pas chez les S6K1-KO (Stevanovic *et al.*, 2013).

Hormones thyroïdiennes et mTORC1 dans l'hypothalamus

La voie mTORC1 est également impliquée dans l'effet orexigène induit par la triiodothyronine (T3) chez les rats en hyperthyroïdie ou après injection ICV de T3 (Varela *et al.*, 2012). L'inhibition centrale de mTORC1 par administration ICV de rapamycine chez les rats en hyperthyroïdie normalise la prise alimentaire et l'expression de l'AgRP et du NPY au niveau de l'ARC (Varela *et al.*, 2012). En dehors de l'hyperphagie, l'hyperthyroïdie est également caractérisée par une augmentation de la dépense énergétique, qui favorise la perte de poids, malgré une augmentation de l'appétit et de la prise alimentaire. La T3 est capable d'inhiber l'AMPK et d'augmenter la synthèse de lipides dans le noyau ventromédian hypothalamique selon un mécanisme qui pourrait nécessiter une augmentation de l'activité de mTORC1 et qui pourrait participer à l'augmentation de la dépense énergétique (Lopez *et al.*, 2010).

Ces données récentes, reliant les effets de la ghréline et de la T3 (deux hormones qui augmentent la prise alimentaire) à l'activité de mTORC1 dans l'hypothalamus, suggèrent donc que cette voie est activée d'une manière spécifique au signal et au type cellulaire, plutôt que de répondre d'une manière uniforme aux perturbations nutritionnelles et hormonales.

Leucine et mTORC1 dans l'hypothalamus

L'activité de mTORC1 n'est pas seulement régulée par les hormones, mais aussi par les nutriments dont les acides aminés. L'activation centrale de la voie mTORC1 par une injection ICV aiguë de leucine entraîne une diminution de la prise alimentaire associée à l'augmentation de la phosphorylation de S6K1 et S6 et l'inhibition de l'AMPK au niveau de l'hypothalamus médiobasal (Cota *et al.*, 2006). La rapamycine ICV est capable de bloquer l'effet anorexigène de la leucine (Cota *et al.*, 2006; Ropelle *et al.*, 2008). La leucine ICV diminue l'expression de l'ARNm du NPY et augmente l'expression de l'ARNm de POMC, la dépolarisation et l'expression de c-fos dans les neurones POMC de l'ARC (Ropelle *et al.*, 2008; Blouet *et al.*, 2009). L'administration de leucine dans l'hypothalamus médiobasal entraîne une diminution de la taille et du nombre des repas en recrutant des circuits neuronaux qui activent les neurones POMC dans l'ARC, les neurones à oxytocine du noyau paraventriculaire et les neurones du tractus solitaire (Blouet *et al.*, 2009).

mTORC1 dans les neurones POMC

La leptine et l'insuline nécessitent l'intégrité de la voie PI3K/mTOR au niveau neurones POMC et des neurones NPY/AgRP pour exercer leurs effets sur la prise alimentaire (Belgardt *et al.*, 2009). Néanmoins, les connaissances sur l'implication de mTORC1 dans la régulation de la prise alimentaire induite par les neurones POMC restent limitées.

L'effet potentiel de la voie mTORC1 sur l'activation électrique des neurones POMC a été récemment étudié (Smith *et al.*, 2015). La délétion de la protéine S6K1 dans les neurones POMC en utilisant une approche génétique conditionnelle de type cre/loxP entraîne une altération de l'excitabilité des neurones POMC avec notamment une diminution du potentiel membranaire de repos et de la fréquence de décharge des neurones POMC en conditions de stimulation par le glucose. Néanmoins, l'effet de la leptine sur la dépolarisation des neurones POMC et sur la prise alimentaire est conservé et les souris mutées n'ont pas non plus d'altération du poids corporel ou de la prise

alimentaire (Smith *et al.*, 2015), ce qui suggère que l'effet de la leptine sur l'activité électrique des neurones POMC et la prise alimentaire ne nécessiterait pas une protéine S6K1 fonctionnelle au niveau des neurones POMC.

De manière intéressante, chez les souris âgées, la voie mTORC1 est hyperactivée dans les neurones POMC (Yang *et al.*, 2012) par rapport aux souris jeunes. Cet excès d'activation de mTORC1 inhibe l'activité électrique des neurones POMC en activant des canaux potassiques ATP dépendants. L'administration de rapamycine par voie générale ou par voie ICV normalise l'activité de mTOR, entraîne une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel et restaure l'excitabilité des neurones POMC chez les souris âgées (Yang *et al.*, 2012). D'autre part, l'hyperactivité de la voie mTORC1 dans les neurones POMC, induite génétiquement par délétion de TSC1, la protéine inhibitrice de mTORC1, provoque dans ce groupe neuronal une augmentation de la taille du corps des neurones, une diminution des projections axonales vers le noyau paraventriculaire et une hyperphagie menant à une obésité (Mori *et al.*, 2009).

Néanmoins, l'implication de la voie mTORC1 dans les neurones POMC reste à préciser ultérieurement. Son effet sur la prise alimentaire semble varier selon les conditions d'activation (aiguë *vs* chronique; stimulation par la leptine ou inhibition par la rapamycine; rôle potentiellement différent de mTORC1 et de S6K1; possible existence de différentes sous-populations de neurones POMC).

mTORC1 dans les neurones AgRP

Les souris portant une délétion de Raptor au niveau des neurones AgRP présentent une diminution de l'expression d'AgRP et NPY avec disparition du cycle circadien physiologique, mais ont un phénotype métabolique strictement normal dans des conditions d'alimentation standard, et aussi en cas d'alimentation riche en graisses (Albert & Hall, 2015). Ces résultats suggèrent que l'intégrité de mTORC1 des neurones orexigènes AgRP/NPY n'est pas indispensable pour la régulation de la prise alimentaire et du poids corporel. De manière similaire, les souris avec une délétion de S6K1, protéine effectrice de mTORC1, des neurones AgRP ne présentent pas de variations du poids ou de la prise alimentaire. En revanche, une altération de l'homéostasie glucidique est observée avec diminution de la sensibilité au glucose au niveau musculaire (Smith *et al.*, 2015).

Au total, la voie mTORC1 constitue une des voies intracellulaires clés de régulation hypothalamique de la balance énergétique. Les effets de l'activation de mTORC1 au niveau hypothalamique varient selon

le signal périphérique, selon le statut nutritionnel et le type de nourriture, mais aussi selon le type des neurones, l'âge et aussi probablement selon la durée et l'intensité de l'activation. Les mécanismes moléculaires exacts de la régulation de la balance énergétique induite par mTORC1 ne sont pas encore parfaitement connus et nécessitent des explorations complémentaires.

mTORC2 et la régulation centrale de la balance énergétique

Contrairement à mTORC1, peu d'études ont investigué le rôle de mTORC2 dans la régulation centrale de la balance énergétique. Ce complexe protéique est également impliqué dans la régulation de la morphologie et de l'activité synaptique neuronale (Thomanetz *et al.*, 2013; Costa-Mattioli & Monteggia, 2013). Une seule étude (Kocalis *et al.*, 2014) a exploré le rôle de mTORC2 dans la régulation hypothalamique de la balance énergétique. Les souris qui n'expriment pas Rictor, un des principaux composés de mTORC2, dans les neurones POMC présentent une obésité et un excès de glucocorticoïdes qui favorisent une accumulation de la masse grasse, une diminution de la masse maigre et des désordres métaboliques (Kocalis *et al.*, 2014). De plus, les souris portant une délétion de Rictor dans les neurones POMC présentent une obésité de survenue tardive et une intolérance au glucose alors que les souris ayant une délétion de Rictor dans les neurones AgRP n'ont pas de phénotype métabolique particulier (Kocalis *et al.*, 2014). Les mécanismes exacts qui expliquent le rôle différentiel de Rictor selon le type de neurone ne sont pas encore bien précisés. Il a été montré que la délétion conditionnelle de Rictor dans des cellules positives pour la nestine a des conséquences majeures sur le développement et la fonction des neurones de l'hippocampe et du cervelet (Thomanetz *et al.*, 2013). Ces anomalies neuronales pourraient expliquer le phénotype métabolique modifié observé chez les souris avec une altération de mTORC2 au niveau des neurones POMC. Etant donné que l'insuline active mTORC2 dans des modèles cellulaires et que mTORC2 peut activer la protéine Akt et donc mTORC1 (Oh & Jacinto, 2011), il serait particulièrement intéressant d'explorer le rôle potentiel de la voie mTORC2 hypothalamique dans la modulation de la prise alimentaire induite par la leptine et l'insuline.

Conclusion

La voie de signalisation mTOR est impliquée dans la régulation de différentes fonctions cellulaires et joue

un rôle clé dans la régulation centrale de la balance énergétique et dans le métabolisme périphérique. Au niveau hypothalamique, mTORC1 module les effets hormonaux et nutritionnels sur la balance énergétique. La modulation de la prise alimentaire, du poids corporel et des réponses métaboliques périphériques induites par la voie mTORC1 hypothalamique dépend du type de signal initial, mais aussi de la population neuronale concernée.

D'autre part, le rôle de mTORC2 dans la régulation de la balance énergétique au niveau hypothalamique a récemment été décrit. Des études sont en cours afin de préciser le rôle distinct de chaque complexe mTOR et de leurs différents substrats dans la régulation de la fonction neuronale et de la balance énergétique. La création de modèles génétiques spécifiques associée à l'utilisation de l'optogénétique (méthode qui permet de rendre des neurones sensibles à la lumière en combinant la génétique et l'optique), de la pharmacogénétique et de l'électrophysiologie pourra permettre de mieux comprendre les mécanismes intracellulaires impliqués dans ces processus fondamentaux, en particulier étant donné la pandémie d'obésité actuellement décrite dans les pays industrialisés.

Références

- Albert, V., and Hall, M.N. (2010). mTOR signaling in cellular and organismal energetics. *Curr Opin Cell Biol*, 33, 55-66.
- Alessi, D.R., Andjelkovic, M., Caudwell, B., Cron, P., Morrice, N., Cohen, P., and Hemmings, B.A. (1996). Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *EMBO J*, 15, 6541-6551.
- Arous, C., Naïmi, M., and Van Obberghen, E. (2011). Oleate-mediated activation of phospholipase D and mammalian target of rapamycin (mTOR) regulates proliferation and rapamycin sensitivity of hepatocarcinoma cells. *Diabetologia*, 54, 954-964.
- Arsham, A.M., Howell, J.J., and Simon, M.C. (2003). A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. *J Biol Chem*, 278, 29655-29660.
- Averous, J., and Proud, C.G. (2006). When translation meets transformation : the mTOR story. *Oncogene*, 25, 6423-6435.
- Avruch, J., Belham, C., Weng, Q., Hara, K., and Yonezawa, K. (2001). The p70 S6 kinase integrates nutrient and growth signals to control translational capacity. *Prog Mol Subcell Biol*, 26, 115-154.
- Belgardt, B.F., Okamura, T., and Brüning, J.C. (2009). Hormone and glucose signalling in POMC and AgRP neurons. *J Physiol*, 587, 5305-5314.
- Bhaskar, P.T., and Hay, N. (2007). The two TORCs and Akt. *Dev Cell*, 12, 487-502.
- Blouet, C., Ono, H., and Schwartz, G.J. (2008). Mediobasal hypothalamic p70 S6 kinase 1 modulates the control of energy homeostasis. *Cell Metab*, 8, 459-467.
- Blouet, C., Jo, Y.-H., Li, X., and Schwartz, G.J. (2009). Mediobasal hypothalamic leucine sensing regulates food intake through activation of a hypothalamus-brainstem circuit. *J Neurosci*, 29, 8302-8311.
- Castañeda, T.R., Abplanalp, W., Um, S.H., Pfluger, P.T., Schrott, B., Brown K., Grant, E., Carnevalli, L., Benoit, S.C., Morgan, D.A., Gilham, D., Hui, D.Y., Rahmouni, K., Thomas, G., Kozma, S.C., Clegg, D.J., and Tschöp, M.H. (2012). Metabolic control by S6 kinases depends on dietary lipids. *PLoS One*, 7, e32631.
- Cheadle, J.P., Reeve, M.P., Sampson, J.R., and Kwiatkowski, D.J. (2000). Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet*, 107, 97-114.
- Cheng, J.B., and Russell, D.W. (2004). Mammalian wax biosynthesis., I. Identification of two fatty acyl-Coenzyme A reductases with different substrate specificities and tissue distributions. *J Biol Chem*, 279, 37789-37797.
- Choi, J., Chen, J., Schreiber, S.L., and Clardy, J. (1996). Structure of the FKBP12-rapamycin complex interacting with the binding domain of human FRAP. *Science*, 273, 239-242.
- Cone, R.D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*, 8, 571-578.
- Costa-Mattioli, M., and Monteggia, L.M. (2013). mTOR complexes in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 16, 1537-1543.
- Cota, D., Proulx, K., Smith, K.A.B., Kozma, S.C., Thomas, G., Woods, S.C., and Seeley, R.J. (2006). Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*, 312, 927-930.
- Cota, D., Proulx, K., and Seeley, R.J. (2007). The role of CNS fuel sensing in energy and glucose regulation. *Gastroenterology*, 132, 2158-2168.
- Cota, D., Matter, E.K., Woods, S.C., and Seeley, R.J. (2008). The role of hypothalamic mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in diet-induced obesity. *J Neurosci*, 28, 7202-7208.
- Cowley, M.A., Cone, R.D., Enriori, P., Louiselle, I., Williams, S.M., and Evans A.E. (2003). Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. *Ann New York Acad Sci*, 994, 175-186.
- Dagon, Y., Hur, E., Zheng, B., Wellenstein, K., Cantley, L.C., and Kahn, B.B. (2012). p70S6 kinase phosphorylates AMPK on serine 491 to mediate leptin's effect on food intake. *Cell Metab*, 16, 104-112.
- Dalle Pezze, P., Sonntag, A.G., Thien, A., Prentzell, M.T., Gödel, M., Fischer, S., Neumann-Haefelin, E., Huber, T.B., Baumeister, R., Shanley, D.P., and Thedieck, K. (2012). A dynamic network model of mTOR signaling reveals TSC-independent mTORC2 regulation. *Sci Signal*, 5, ra25.
- Dennis, P.B., Jaeschke, A., Saitoh, M., Fowler, B., Kozma, S.C., and Thomas, G. (2001). Mammalian TOR : a homeostatic ATP sensor. *Science*, 294, 1102-1105.

- Destefano, M.A., and Jacinto, E. (2013). Regulation of insulin receptor substrate-1 by mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2). *Biochem Soc Trans*, 41, 896-901.
- Dibble, C.C., and Manning, B.D. (2013). Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output. *Nat Cell Biol*, 15, 555-564.
- Elmqvist, J.K. (2001). Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Physiol Behav*, 74, 703-708.
- García-Martínez, J.M., and Alessi, D.R. (2008). mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem J*, 416, 375-385.
- Gross, J.D., Moerke, N.J., von der Haar, T., Lugovskoy, A.A., Sachs, A.B., McCarthy, J.E.G., and Wagner, G. (2003). Ribosome loading onto the mRNA cap is driven by conformational coupling between eIF4G and eIF4E. *Cell*, 115, 739-750.
- Guertin, D.A., Stevens, D.M., Thoreen, C.C., Burds, A.A., Kalaany, N.Y., Moffat J., Brown, M., Fitzgerald, K.J., and Sabatini, D.M. (2006). Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC α , but not S6K1. *Dev Cell*, 11, 859-871.
- Gwinn, D.M., Shackelford, D.B., Egan, D.F., Mihaylova, M.M., Mery, A., Vasquez D.S., Turk, B.E., and Shaw, R.J. (2008). AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 30, 214-226.
- Hara, K., Maruki, Y., Long, X., Yoshino, K., Oshiro, N., Hidayat, S., Tokunaga, C., Avruch, J., and Yonezawa, K. (2002). Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action. *Cell*, 110, 177-189.
- Hardie, D.G., Schaffer, B.E., and Brunet, A. (2016). AMPK : An Energy-Sensing Pathway with Multiple Inputs and Outputs. *Trends Cell Biol*, 26, 190-201.
- Harlan, S.M., Guo, D.-F., Morgan, D.A., Fernandes-Santos, C., and Rahmouni, K. (2013). Hypothalamic mTORC1 signaling controls sympathetic nerve activity and arterial pressure and mediates leptin effects. *Cell Metab*, 17, 599-606.
- Hay, N., and Sonenberg, N. (2004). Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*, 18, 1926-1945.
- Hill, J.W., Williams, K.W., Ye, C., Luo, J., Balthasar, N., Coppari, R., Cowley M.A., Cantley, L.C., Lowell, B.B., and Elmquist, J.K. (2008). Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J Clin Invest*, 118, 1796-1805.
- Huang, J., and Manning, B.D. (2008). The TSC1-TSC2 complex : a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J*, 412, 179-190.
- Inoki, K., Li, Y., Zhu, T., Wu, J., and Guan, K.-L. (2002). TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol*, 4, 648-657.
- Inoki, K., Zhu, T., and Guan, K.-L. (2003). TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 115, 577-590.
- Inoki, K., Ouyang, H., Zhu, T., Lindvall, C., Wang, Y., Zhang, X., Yang, Q., Bennett, C., Harada, Y., Stankunas, K., Wang, C.Y., He, X., MacDougald, O.A., You M., Williams, B.O., and Guan, K.L. (2006). TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell*, 126, 955-968.
- Jaafar, R., Zeiller, C., Pirola, L., Di Grazia, A., Naro, F., Vidal, H., Lefai, E., and Néméz, G. (2011). Phospholipase D regulates myogenic differentiation through the activation of both mTORC1 and mTORC2 complexes. *J Biol Chem*, 286, 22609-22621.
- Janus, A., Robak, T., and Smolewski, P. (2005). The mammalian target of the rapamycin (mTOR) kinase pathway : its role in tumorigenesis and targeted antitumour therapy. *Cell Mol Biol Lett*, 10, 479-498.
- Kahn, B.B., Alquier, T., Carling, D., and Hardie, D.G. (2005). AMP-activated protein kinase : ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*, 1, 15-25.
- Kemp, B.E., Mitchelhill, K.I., Stapleton, D., Michell, B.J., Chen, Z.P., and Witters, L.A. (1999). Dealing with energy demand : the AMP-activated protein kinase. *Trends Biochem Sci*, 24, 22-25.
- Kim, D.-H., Sarbassov, D.D., Ali, S.M., King, J.E., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., and Sabatini, D.M. (2002). mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell*, 110, 163-175.
- Kimura, N., Tokunaga, C., Dalal, S., Richardson, C., Yoshino, K., Hara, K., Kemp, B.E., Witters, L.A., Mimura, O., and Yonezawa, K. (2003). A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. *Genes Cells*, 8, 65-79.
- Kocalis, H.E., Hagan, S.L., George, L., Turney, M.K., Siuta, M.A., Laryea, G.N., Morris, L.C., Muglia, L.J., Printz, R.L., Stanwood, G.D., and Niswender, K.D. (2014). Rictor/mTORC2 facilitates central regulation of energy and glucose homeostasis. *Mol Metab*, 3, 394-407.
- Laplante, M., and Sabatini, D.M. (2009). mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*, 122, 3589-3594.
- Laplante, M., and Sabatini, D.M. (2012). mTOR Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4.
- Liu, L., Cash, T.P., Jones, R.G., Keith, B., Thompson, C.B., and Simon, M.C. (2006). Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth. *Mol Cell*, 21, 521-531.
- Lopez, L., Varela, L., Vazquez, M.J., Rodriguez-Cuenca, S., Gonzalez, C.R., and Vidal-Puig, A. (2010). Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med*, 16, 1001-1009.

- Ma, L., Chen, Z., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., and Pandolfi, P.P. (2005). Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis. *Cell*, 121, 179-193.
- Martin, T.L., Alquier, T., Asakura, K., Furukawa, N., Preitner, F., and Kahn, B.B. (2006). Diet-induced obesity alters AMP kinase activity in hypothalamus and skeletal muscle. *J Biol Chem*, 281, 18933-18941.
- Martins, L., Fernández-Mallo, D., Novelle, M.G., Vázquez, M.J., Tena-Sempere, M., Nogueiras, R., López, M., and Diéguez, C. (2012). Hypothalamic mTOR signaling mediates the orexigenic action of ghrelin. *PLoS One*, 7, e46923.
- Minokoshi, Y., Alquier, T., Furukawa, N., Kim, Y.-B., Lee, A., Xue, B., Mu, J., Foulfelle, F., Ferré, P., Birnbaum, M.J., Stuck, B.J., and Kahn, B.B. (2004). AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 428, 569-574.
- Mordier, S., and Iynedjian, P.B. (2007). Activation of mammalian target of rapamycin complex 1 and insulin resistance induced by palmitate in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 362, 206-211.
- Mori, H., Inoki, K., Münzberg, H., Opland, D., Faouzi, M., Villanueva, E.C., Ikenoue, T., Kwiatkowski, D., MacDougald, O.A., Myers, M.G., and Guan K.L. (2009). Critical role for hypothalamic mTOR activity in energy balance. *Cell Metab*, 9, 362-374.
- Morton, G.J., Cummings, D.E., Baskin, D.G., Barsh, G.S., and Schwartz, M.W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443, 289-295.
- Muta, K., Morgan, D.A., and Rahmouni, K. (2015). The role of hypothalamic mTORC1 signaling in insulin regulation of food intake, body weight, and sympathetic nerve activity in male mice. *Endocrinology*, 156, 1398-1407.
- Oh, W.J., and Jacinto, E. (2011). mTOR complex 2 signaling and functions. *Cell Cycle*, 10, 2305-2316.
- Ono, H., Pocai, A., Wang, Y., Sakoda, H., Asano, T., Backer, J.M., Schwartz, G.J., and Rossetti, L. (2008). Activation of hypothalamic S6 kinase mediates diet-induced hepatic insulin resistance in rats. *J Clin Invest*, 118, 2959-2968.
- Oshiro, N., Takahashi, R., Yoshino, K., Tanimura, K., Nakashima, A., Eguchi, S., Miyamoto, T., Hara, K., Takehana, K., Avruch, J., Kikkawa, U., and Yonezawa, K. (2007). The proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) is a physiological substrate of mammalian target of rapamycin complex 1. *J Biol Chem*, 282, 20329-20339.
- Peterson R.T., Desai B.N., Hardwick J.S., and Schreiber, S.L. (1999). Protein phosphatase 2A interacts with the 70-kDa S6 kinase and is activated by inhibition of FKBP12-rapamycin-associated protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 4438-4442.
- Peterson, T.R., Laplante, M., Thoreen, C.C., Sancak, Y., Kang, S.A., Kuehl, W.M., Gray, N.S., and Sabatini, D.M. (2009). DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival. *Cell*, 137, 873-886.
- Poulin, F., Gingras, A.C., Olsen, H., Chevalier, S., and Sonenberg, N. (1998). 4E-BP3, a new member of the eukaryotic initiation factor 4E-binding protein family. *J Biol Chem*, 273, 14002-14007.
- Reed, A.S., Unger, E.K., Olofsson, L.E., Piper, M.L., Myers, M.G., and Xu, A.W. (2010). Functional role of suppressor of cytokine signaling 3 upregulation in hypothalamic leptin resistance and long-term energy homeostasis. *Diabetes*, 59, 894-906.
- Reiling, J.H., and Hafen, E. (2004). The hypoxia-induced paralogs Scylla and Charybdis inhibit growth by down-regulating S6K activity upstream of TSC in *Drosophila*. *Genes Dev*, 18, 2879-2892.
- Ropelle, E.R., Pauli, J.R., Fernandes, M.F.A., Rocco, S.A., Marin, R.M., Morari J., Souza, K.K., Dias, M.M., Gomes-Marcondes, M.C., Gontijo, J.A.R., Franchini K.G., Velloso, L.A., Saad, M.J., and Carnevali, J.B. (2008). A central role for neuronal AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. *Diabetes*, 57, 594-605.
- Rutter, G.A., Da Silva Xavier, G., and Leclerc, I. (2003). Roles of 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) in mammalian glucose homeostasis. *Biochem J*, 375, 1-16.
- Saitoh, M., Pullen, N., Brennan, P., Cantrell, D., Dennis, P.B., and Thomas, G. (2002). Regulation of an activated S6 kinase 1 variant reveals a novel mammalian target of rapamycin phosphorylation site. *J Biol Chem*, 277, 20104-20112.
- Sancak, Y., Bar-Peled, L., Zoncu, R., Markhard, A.L., Nada, S., and Sabatini, D.M. (2010). Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell*, 141, 290-303.
- Sarbassov, D.D., Guertin, D.A., Ali, S.M., and Sabatini, D.M. (2005). Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*, 307, 1098-1101.
- Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Sengupta, S., Sheen, J.-H., Hsu, P.P., Bagley, A.F., Markhard, A.L., and Sabatini, D.M. (2006). Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell*, 22, 159-168.
- Smith, M.A., Katsouri, L., Irvine, E.E., Hankir, M.K., Pedroni, S.M.A., Voshol P.J., Gordon, M.W., Choudhury, A.I., Woods, A., Vidal-Puig, A., Carling, D., and Withers, D. (2015). Ribosomal S6K1 in POMC and AgRP Neurons Regulates Glucose Homeostasis but Not Feeding Behavior in Mice. *Cell Rep*, 11, 335-343.
- Stevanovic, D., Trajkovic, V., Müller-Lüthloff, S., Brandt, E., Abplanalp, W., Bumke-Vogt, C., Liehl, B., Wiedmer, P., Janjetovic, K., Starcevic V., Pfeiffer, A.F., Al-Hasani, H., Tschöp, M.H., and Castañeda, T.R. (2013). Ghrelin-induced food intake and adiposity depend on central mTORC1/S6K1 signaling. *Mol Cell Endocrinol*, 381, 280-290.

- Thomanetz, V., Angliker, N., Cloëtta, D., Lustenberger, R.M., Schweighauser M., Oliveri, F., Suzuki, N., and Rüegg, M.A. (2013). Ablation of the mTORC2 component rictor in brain or Purkinje cells affects size and neuron morphology. *J Cell Biol*, 201, 293-308.
- Tschöp, M., Smiley, D.L., and Heiman, M.L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407, 908-913.
- Um, S.H., Frigerio, F., Watanabe, M., Picard, F., Joaquin, M., Sticker, M., Fumagalli, S., Allegrini, P.R., Kozma, S.C., Auwerx, J., and Thomas, G. (2004). Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature*, 431, 200-205.
- Varela, L., Martínez-Sánchez, N., Gallego, R., Vázquez, M.J., Roa J., Gándara, M., Schoenmakers, E., Nogueiras, R., Chatterjee, K., Tena-Sempere, M., Diéguez, C., and López, M. (2012). Hypothalamic mTOR pathway mediates thyroid hormone-induced hyperphagia in hyperthyroidism. *J Pathol*, 227, 209-222.
- Villanueva, E.C., Münzberg, H., Cota, D., Leshan, R.L., Kopp, K., Ishida-Takahashi, R., Jones, J.C., Fingar, D.C., Seeley, R.J., and Myers, M.G. (2009). Complex regulation of mammalian target of rapamycin complex 1 in the basomedial hypothalamus by leptin and nutritional status. *Endocrinology*, 150, 4541-4551.
- Viollet, B., Andreelli, F., Jørgensen, S.B., Perrin, C., Geloën, A., Flamez D., Mu, J., Lenzner, C., Baud, O., Bennoun, M., Gomas, E., Nicolas, G., Wojtaszewski, J.F., Kahn, A., Carling, D., Schuit, F.C., Birnbaum, M.J., Richter E.A., Burcelin, R., and Vaulont, S. (2003). The AMP-activated protein kinase alpha2 catalytic subunit controls whole-body insulin sensitivity. *J Clin Invest*, 111, 91-98.
- Wang, L., Harris, T.E., Roth, R.A., and Lawrence, J.C. (2007). PRAS40 regulates mTORC1 kinase activity by functioning as a direct inhibitor of substrate binding. *J Biol Chem*, 282, 20036-20044.
- Wouters, B.G., and Koritzinsky, M. (2008). Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nat Rev Cancer*, 8, 851-864.
- Wullschlegel, S., Loewith, R., and Hall, M.N. (2006). TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 124, 471-484.
- Xu, Y., Lai, E., Liu, J., Lin, J., Yang, C., Jia, C., Li, Y., Bai, X., and Li, M. (2013). IKK interacts with rictor and regulates mTORC2. *Cell Signal*, 25, 2239-2245.
- Yang, S.-B., Tien, A.-C., Boddupalli, G., Xu, A.W., Ja, Y.N., and Jan, L.Y. (2012). Rapamycin ameliorates age-dependent obesity associated with increased mTOR signaling in hypothalamic POMC neurons. *Neuron*, 75, 425-436.
- Zheng, H., and Berthoud, H.-R. (2008). Neural systems controlling the drive to eat : mind versus metabolism. *Physiology (Bethesda)*, 23, 75-83.
- Zinzalla, V., Stracka, D., Oppliger, W., and Hall, M.N. (2011). Activation of mTORC2 by association with the ribosome. *Cell*, 144, 757-768.