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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Dynamische Modellierung und Analyse des Crosstalks zwischen den Insulin/AKT- und MAPK/ERK-Signalwegen – Überprüfung der Evidenz

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie erstellte ein mathematisches Modell der Interaktionen zwischen zwei Hauptzweigen des Insulinsignals: dem PI3K-AKT-Weg, der vorwiegend mit metabolischen Effekten in Verbindung gebracht wird, und dem MAPK-ERK-Weg, der auch an der Regulation der Genexpression und des Zellwachstums beteiligt ist. Ziel war es, Feedback-Schleifen zu identifizieren, die Dauer, Intensität und dynamisches Verhalten des Signals beeinflussen können. Da nur das Abstract vorliegt, werden im verfügbaren Material das Zellmodell, die quantitativen Parameter, die spezifischen Simulationen sowie der Umfang etwaiger Validierungsexperimente nicht aufgeführt.Im Abschnitt 5.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass Insulin den AKT-Zweig und den MAPK-ERK-Zweig koordiniert aktiviert. Unabhängige Studien bestätigen, dass Insulin ERK aktivieren kann und dass ERK an Feedback-Mechanismen auf die Substrate des Insulinrezeptors beteiligt sein kann. Diese Effekte hängen jedoch vom Zelltyp und den experimentellen Bedingungen ab. Die Bestätigung ist daher indirekt und vor allem mechanistischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24530285

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, wie sich die durch Insulin aktivierten Signalwege im Zeitverlauf gegenseitig beeinflussen. Die Hypothese war, dass Feedback-Schleifen, also Mechanismen, bei denen eine zelluläre Reaktion das Signal verändert, das sie ausgelöst hat, dazu beitragen, sowohl das physiologische Verhalten als auch die mit der Krankheit verbundenen Veränderungen zu bestimmen.Die Arbeit ist für Abschnitt 5.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie das Übersprechen (Cross-Talk) zwischen dem Insulin-AKT-Signalweg und dem MAPK-ERK-Signalweg analysiert. Die vertretene These ist daher die allgemeine Vorstellung, dass die beiden Zweige nicht isoliert sind, sondern durch regulatorische und zeitlich überlappende Interaktionen koordiniert werden.Die analysierte Studie kann durch Simulationen beschreiben, welche Interaktionen und Parameter mit verschiedenen Signalprofilen vereinbar sind. Auf der Grundlage des allein verfügbaren Abstracts kann sie jedoch nicht direkt nachweisen, dass die Phosphorylierung der IRS-Substrate der initiale Schritt der MAPK-ERK-Kaskade in einem spezifischen menschlichen Gewebe ist, noch kann sie klinische Konsequenzen festlegen.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Publikation beschreibt die Entwicklung eines dynamischen mathematischen Modells der Interaktionen zwischen den Insulin-AKT- und MAPK-ERK-Signalwegen. Ein dynamisches Modell stellt mittels Gleichungen dar, wie sich mehrere biologische Komponenten im Zeitverlauf verändern, was es ermöglicht, die Auswirkungen von Verbindungen, Rückkopplungen und Parameteränderungen zu simulieren.Das Abstract berichtet, dass sowohl das Verhalten im stationären Zustand, also nach Erreichen eines Gleichgewichts, als auch das dynamische Verhalten der beiden Signalwege untersucht wurden. Zudem wurden Simulationsszenarien erstellt, um Interaktionsparameter und Rückkopplungsschleifen zu identifizieren, die mit normalen oder pathologischen Phänotypen assoziiert sind.Folgende Informationen sind im verfügbaren Material nicht enthalten: vollständige Modellarchitektur, Anzahl der Variablen, verwendete Gleichungen, Parameterwerte, experimentelle Datenquellen, Zell- oder Tiermodelle, Fallzahlen, Auswahlkriterien, Labortechniken, statistische Tests, quantitative Endpunkte sowie numerische Ergebnisse der Simulationen.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis des Abstracts ist die Identifizierung von Feedback-Schleifen, die als entscheidend für den Austausch zwischen dem Insulin-AKT-Signalweg und dem MAPK-ERK-Signalweg angesehen werden. Vereinfacht ausgedrückt zeigt das Modell, dass sich die beiden Zweige des Insulinsignals gegenseitig beeinflussen können und dass diese Regulation dazu beiträgt, die Intensität und Dauer der zellulären Antwort zu bestimmen.Die Autoren berichten zudem, dass die Simulationen Interaktionsparameter identifiziert haben, die zwischen Verhaltensweisen unterscheiden können, die mit normalen Phänotypen und solchen mit Krankheitsphänotypen vereinbar sind. Der Abstract spezifiziert jedoch nicht, um welche Parameter es sich handelt, in welche Richtung sie variieren, welche Feedback-Schleifen sich als dominant erwiesen haben oder welche numerischen Werte den Schlussfolgerungen zugrunde liegen.Für den entsprechenden Abschnitt des Buches ist daher die qualitative Erkenntnis am relevantesten: AKT und MAPK-ERK werden als miteinander verbundene Netzwerke behandelt, die einer gegenseitigen Regulation unterliegen. Das verfügbare Material enthält keine direkte experimentelle Messung der Sequenz Insulinrezeptor IRS MAPK-ERK und auch keinen Nachweis beim Menschen.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung dieses Modells liegt darin, dass eine Zelle Insulin nicht über einen einzigen Schalter interpretiert. Das Signal verteilt sich auf mehrere Zweige und wird durch interne Bremsen und Anpassungsmechanismen reguliert. Der PI3K-AKT-Signalweg wird häufig mit der Steuerung von Glukose und Nährstoffen in Verbindung gebracht; der MAPK-ERK-Signalweg hingegen trägt auch zu Wachstumsreaktionen, Anpassungsprozessen

und der Gentranskription bei.In Abschnitt 5.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi stützt die Publikation insbesondere das Segment, das sich auf die koordinierte und zeitlich überlappende Aktivierung der AKT- und MAPK-ERK-Zweige bezieht. Das Modell macht es biologisch plausibel, dass Rückkopplungen zwischen diesen Zweigen das Insulinsignal regulieren.Dies ist jedoch eine Interpretation auf Netzwerkebene. Unabhängige experimentelle Daten sind erforderlich, um festzustellen, welche Schritte tatsächlich in jedem Gewebe ablaufen, mit welcher Intensität und in welchem Kontext. Insbesondere beweist das Abstract allein nicht direkt, dass IRS immer das ursächliche Bindeglied zu ERK darstellt, noch dass eine verlängerte Aktivierung von ERK allein beim Menschen eine Insulinresistenz hervorruft.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine experimentelle Bestätigung des Feedback-Prinzips stammt aus einer Studie an Rattenleberzellen, HEK293-Zellen und murinem Lebergewebe. Nach einer Insulin-Stimulation erwies sich die Phosphorylierung von Serin 907 an IRS-2, einem Adapterprotein, das das Signal vom Rezeptor auf andere Signalwege überträgt, als abhängig von ERK1/2. Die pharmakologische Hemmung und das Silencing von ERK1/2 reduzierten diese Phosphorylierung. Die Daten bestätigen, dass der ERK-Zweig zurückkehren kann, um IRS-2 zu modulieren – also eine Komponente, die sich in der Nähe des Insulinrezeptors befindet –, belegen jedoch nicht, dass diese einzelne Stelle die gesamte Insulinantwort bestimmt [1].In primären Ratten-Adipozyten erhöhte Insulin im Zeitverlauf die Phosphorylierung von IRS-1 an den Serinen 312 und 616. Die Hemmung von PI3K und ERK1/2 reduzierte beide Modifikationen. Dieses Experiment stützt die Existenz einer funktionellen Verbindung zwischen dem Insulinsignal, ERK und IRS-1. Die Blockade von ERK1/2 erhöhte jedoch nicht die
Tyrosin-Phosphorylierung von IRS-1, während die Hemmung von PI3K dies tat. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass diese beiden Stellen allein das negative Feedback von PI3K auf IRS-1 nicht erklären [2].Eine weitere Studie kombinierte Modellierung und Experimente an 3T3-L1-Adipozyten, um ein schnelles Feedback im AKT-Zweig zu analysieren. Durch Insulin aktiviertes AKT phosphorylierte IRS-1 und IRS-2, was deren Präsenz in der Zellmembran verringerte und somit die Rekrutierung von PI3K einschränkte. Dieses Ergebnis betrifft nicht direkt ERK, bestätigt aber unabhängig die zentrale Idee der untersuchten Studie: Die Zweige des Insulinsignals umfassen Feedback-Mechanismen, die die Verfügbarkeit von IRS regulieren und eine übermäßige oder zu lang anhaltende Antwort verhindern [3].Zusammengenommen stützen diese Untersuchungen eine vorsichtige mechanistische Kette: Insulin aktiviert mehrere Signalwege; ERK und AKT können IRS über Feedback-Schleifen modifizieren; diese Schleifen tragen dazu bei, die Amplitude und Dauer des Signals zu regulieren. Die verfügbaren Belege stammen hauptsächlich aus Zell- oder Tierversuchen und entsprechen nicht dem Nachweis desselben Mechanismus in allen menschlichen Geweben.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Eine Analyse an menschlichen Adipozyten zeigt, wie wichtig der Kontext ist. In Zellen, die unmittelbar nach einem chirurgischen Eingriff oder aus frischen Fettgewebsfragmenten gewonnen wurden, war ERK1/2 bereits stark phosphoryliert, und die Zugabe von Insulin steigerte die Phosphorylierung nicht weiter. Nach einer Erholungsphase über Nacht in Kultur hingegen erhöhte Insulin die Phosphorylierung von ERK1/2 um das etwa 2,3-Fache. Die Autoren interpretierten die anfängliche Aktivierung von ERK als Reaktion auf den chirurgischen Stress und nicht als Effekt des Insulins [4].Dieses Ergebnis bestreitet nicht, dass Insulin MAPK-ERK aktivieren kann, weist jedoch darauf hin, dass die beobachtete Reaktion vom Ausgangszustand der Zelle, dem Gewebe und den Bedingungen der experimentellen Vorbereitung abhängt. Dies schränkt die Möglichkeit ein, Daten aus Zelllinien oder Tiermodellen automatisch auf menschliches Gewebe unter allen physiologischen oder pathologischen Bedingungen zu übertragen.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersichtsarbeit behandelten Publikation und den unabhängigen Untersuchungen, die zur Überprüfung des narrativen Abschnitts herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Dynamisches mathematisches Modell	Insulin-AKT- und MAPK-ERK-Netzwerke ; biologisches Versuchsmodell im verfügbaren Material nicht angegeben	Identifiziert Rückkopplungen und Parameter, die den Austausch zwischen den beiden Signalwegen regulieren können	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Zellulär und tierisch	Fao-Rattenleberzellen, HEK293-Zellen, Mäuseleber	Insulin induziert eine ERK1/2-abhängige Phosphorylierung von IRS-2 an der Stelle Ser907	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär und tierisch	Primäre Ratten-Adipozyten	Insulin erhöht PI3K- und ERK1/2-abhängige Phosphorylierungen von IRS-1	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Zellulär und modellbasiert	3T3-L1-Adipozyten und dynamisches Modell des Insulinsignals	AKT phosphoryliert IRS-1/2 und begrenzt eine Rückkopplung, die die Signalintensität reguliert	indirekte Bestätigung	moderat
[4]	Beobachtungsstudie mit Ex-vivo-Experimenten	Adipozyten und Fettgewebe von Personen mit oder ohne Typ-2-Diabetes	Die Wirkung von Insulin auf ERK1/2 variiert je nach chirurgischem Stress und zellulärer Erholung	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt auf konsistente, wenn auch modellbasierte Weise die Annahme, dass die AKT- und MAPK-ERK-Signalwege über Rückkopplungsmechanismen kommunizieren können, die das Insulinsignal modulieren. Unabhängige Belege bestätigen, dass ERK und AKT auf IRS-Substrate einwirken und so zur Regulierung der zellulären Antwort beitragen können.Die Darstellung im Textabschnitt ist somit mechanistisch fundiert und indirekt bestätigt. Es bleibt jedoch notwendig, zwischen den Ergebnissen aus Zell- und Tierversuchen und den in menschlichem Gewebe nachgewiesenen Effekten zu unterscheiden. Die MAPK-ERK-Antwort auf Insulin ist nicht einheitlich, sondern hängt vom Zelltyp, dem Stoffwechselzustand und den experimentellen Bedingungen ab.

Aggiornato al 25/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Insulin-induced serine phosphorylation of IRS-2 via ERK1/2 and mTOR: studies on the function of Ser675and Ser907**
Fritsche et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00409.2010

[2] **Mechanism of feedback regulation of insulin receptor substrate-1 phosphorylation in primary adipocytes**
HERS et al., 2005
Biochemical Journal
DOI: https://doi.org/10.1042/BJ20041531

[3] **Akt phosphorylates insulin receptor substrate to limit PI3K-mediated PIP3 synthesis**
Kearney et al., 2021
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.66942

[4] **Insulin resistance in human adipocytes occurs downstream of IRS1 after surgical cell isolation but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes**
Danielsson et al., 2005
The FEBS Journal
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04396.x