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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Mitotische Regulatoren und der SHP2-MAPK-Signalweg fördern die Endozytose des Insulinrezeptors und die Feedback-Regulierung der Insulinsignalisierung – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Colonnese[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24459162

1. ABSTRACT

Die analysierte Publikation untersuchte, wie die Zelle das durch Insulin aktivierte Signal im Laufe der Zeit unterbricht oder abschwächt. Die Autoren schlagen vor, dass ERK1/2 und SHP2 an einem Feedback-Kreislauf beteiligt sind: Nach der Aktivierung des Insulinrezeptors fördern sie dessen Endozytose, also den Transport des Rezeptors von der Zelloberfläche in das Zellinnere. Dieser Prozess würde vor allem die mit dem Zellwachstum verbundene Signalkomponente begrenzen, während die metabolische Komponente länger bestehen bleibt.Im Abschnitt 5.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Studie zu der Aussage bei, dass Mediatoren der MAPK-ERK-Kaskade an Feedback-Kreisläufen beteiligt sind, die die Aktivierung des Insulinrezeptors an der Plasmamembran modulieren. Unabhängige Nachweise zeigen, dass Insulin die Aktivierung von ERK über Netzwerke fördern kann, an denen IRS und SHP2 beteiligt sind, und dass die Reduktion von hepatischem SHP2 die Insulinsensitivität bei Mäusen erhöht. Andere Daten deuten jedoch darauf hin, dass die Art und Weise, wie der Rezeptor internalisiert wird, je nach Zelltyp variiert. Die Darstellung ist daher moderat gestützt: Das Prinzip des regulatorischen Feedbacks ist konsistent, während der genaue Mechanismus in verschiedenen menschlichen Geweben nicht einheitlich nachgewiesen ist.

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, ob die Aktivierung des Insulinrezeptors nicht nur durch Signale reguliert wird, die vom Rezeptor ausgehen, sondern auch durch einen Rückkopplungsmechanismus, der dessen Verbleib an der Zelloberfläche steuern kann. Die untersuchte Hypothese war, dass die Proteine IRS1 und IRS2, die normalerweise an der Übertragung des Insulinsignals beteiligt sind, mit ERK1/2 und SHP2 zusammenarbeiten, um die Endozytose des Insulinrezeptors zu fördern.Das Thema ist für den entsprechenden Abschnitt des Buches relevant, da es die zwei großen Zweige des Insulinsignals unterscheidet. Der PI3K-AKT-Signalweg ist vor allem mit metabolischen Effekten verbunden, wie etwa der Glukoseverwertung. Der MAPK-ERK-Signalweg wird stärker mit Veränderungen der Genexpression und mit mitogenen Signalen in Verbindung gebracht, also Signalen, die die Zellvermehrung fördern. Die analysierte Studie legt nahe, dass MAPK-ERK nicht nur ein durch Insulin aktivierter Signalweg ist, sondern auch dazu beiträgt, die Dauer der Rezeptoraktivierung zu kontrollieren.Die Publikation kann einen experimentellen Mechanismus der Rezeptorregulation belegen und metabolische Folgen bei Mäusen beobachten. Sie kann jedoch nicht nachweisen, dass derselbe Schaltkreis in allen Organen mit identischer Intensität arbeitet, noch kann sie allein bestimmen, welches Gewicht er bei der Entwicklung der Insulinresistenz beim Menschen hat.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das Material umfasst eine experimentelle mechanistische Studie, die durch Beobachtungen an Mäusen ergänzt wurde. Die Autoren untersuchten die Beziehung zwischen IRS1/2, dem an der Clathrin-vermittelten Endozytose beteiligten Adapterkomplex AP2, ERK1/2 und SHP2. Zudem bewerteten sie die Auswirkungen einer SHP2-Hemmung auf die Regulation des Insulinsignals und die Insulinsensitivität bei Mäusen.Das Abstract berichtet, dass die Endozytose des Insulinrezeptors von der Rekrutierung von AP2 und einer koordinierten Veränderung der Phosphorylierung von IRS1/2 abhängt. Bei der Phosphorylierung handelt es sich um die Anlagerung von Phosphatgruppen an ein Protein, wodurch dessen Interaktionen und Funktionen verändert werden können. Diese Information spezifiziert nicht, welche Zelllinien verwendet wurden, wie viele Tiere untersucht wurden, welches Geschlecht oder Alter die Tiere hatten, welche Dosierungen des Inhibitors verabreicht wurden, wie lange die Behandlungen dauerten, welche Ein- und Ausschlusskriterien galten, welche quantitativen Endpunkte definiert wurden, welche statistischen Analysen durchgeführt wurden oder welche Signifikanzwerte vorliegen. Diese Informationen sind im verfügbaren Material nicht enthalten.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis ist, dass IRS1 und IRS2 mit Proteinen der mitotischen Kontrolle zusammenarbeiten, um die Endozytose des Insulinrezeptors zu fördern. Einfach ausgedrückt: Nachdem der Rezeptor das Insulinsignal empfangen hat, helfen bestimmte Proteine dabei, einen Teil davon selektiv von der Zellmembran zu entfernen. Den Autoren zufolge trägt dies dazu bei, zu verhindern, dass das Signal zu lange aktiv bleibt.Der vorgeschlagene molekulare Schritt ist ein Phosphorylierungsschalter an IRS1/2. ERK1/2, die Endkomponenten der MAPK-Kaskade, modifizieren IRS1/2; SHP2, eine Phosphatase – also ein Enzym, das Phosphatgruppen entfernt –, vervollständigt die Modifikation, die für die Interaktion mit AP2 erforderlich ist. AP2 begünstigt daraufhin den Transfer des Rezeptors in intrazelluläre Vesikel durch einen Clathrin-vermittelten Prozess.Das Abstract berichtet zudem, dass die Hemmung von SHP2 diese Feedback-Regulation sowie die mit dem Zellwachstum assoziierte Komponente des Rezeptorsignals blockierte. Gleichzeitig verlängerte sie die metabolische Wirkung von Insulin und verbesserte die Insulinsensitivität bei Mäusen. Die praktische Bedeutung liegt darin, dass dasselbe Regulationsnetzwerk die metabolischen und die mitogenen Funktionen von Insulin unterschiedlich beeinflussen könnte. Absolute Werte, Prozentsätze, Effektstärken, Konfidenzintervalle und P-Werte sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Arbeit liegt darin, dass Insulin nicht wie ein einfacher Ein-Aus-Schalter fungiert. Die Zelle verfügt über Systeme, die modulieren, wie lange der Rezeptor auf der Membran verfügbar bleibt und welche Signalwege vorherrschend bleiben. In der analysierten Studie sind ERK1/2 und SHP2 in einem dieser Feedback-Kontrollsysteme angesiedelt.Der tatsächlich dokumentierte Teil der Erzählung des Buches lautet: Aktivierung des Insulinsignals über MAPK-ERK und SHP2 Modifikation von IRS1/2 Rekrutierung von AP2 selektive Internalisierung des aktivierten Insulinrezeptors. Dies steht im Einklang mit der Aussage, dass Mediatoren der MAPK-ERK-Kaskade an Schaltkreisen beteiligt sind, die die Aktivierung des Insulinrezeptors an der Plasmamembran modulieren.Die Interpretation erfordert jedoch Vorsicht. Endozytose ist nicht automatisch mit einem vollständigen Abschalten des Signals gleichzusetzen: In einigen Kontexten kann der internalisierte Rezeptor weiterhin aus dem Zellinneren Signale senden. Zudem beweist der Effekt, der der Hemmung von SHP2 bei Mäusen zugeschrieben wird, nicht, dass ein analoger Eingriff beim Menschen wirksam oder sicher ist, da SHP2 an vielen biologischen Netzwerken jenseits der Insulinsignalisierung beteiligt ist.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung der Verbindung zwischen Insulin, IRS, SHP2 und der Aktivierung des MAPK-ERK-Signalwegs stammt aus einer experimentellen Studie an HEK293-Zellen, menschlichen Zellen, die häufig für Signalanalysen verwendet werden. Die Autoren kombinierten Labormessungen mit mathematischer Modellierung, um die Reaktion auf Insulin und den epidermalen Wachstumsfaktor zu untersuchen. Insulin allein aktivierte ERK in diesem Modell nur geringfügig, doch in Kombination mit niedrigen Konzentrationen des epidermalen Wachstumsfaktors stieg die ERK-Aktivierung über die Summe der Einzeleffekte hinaus an. Nach 1,5 Minuten war das kombinierte ERK-Signal 2,57 ± 0,44-mal höher als die vorhergesagte Summe; nach 15 Minuten war es 1,4 ± 0,1-mal höher. Das Modell und die Experimente deuteten auf eine Rolle von IRS und SHP2 bei der Verstärkung des Ras-ERK-Netzwerks hin. Dies bestätigt den vorgelagerten Teil der Hypothese, dass das Insulinsignal mit SHP2 und MAPK-ERK interagieren kann. Es beweist jedoch nicht die Endozytose des Insulinrezeptors oder den spezifischen Phosphorylierungsschalter, der in der ursprünglichen Studie beschrieben wurde [1].Eine zweite Studie, die an Mäusen mit selektiver Deletion von Shp2 in der Leber durchgeführt wurde, bestätigt, dass SHP2 als Bremse für die metabolische Reaktion der Leber auf Insulin fungieren kann. Sowohl die chronische als auch die akute Deletion von Shp2 erhöhten die Insulinsensitivität und verbesserten die Glukosetoleranz im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Diese Veränderungen waren mit einer verstärkten PI3K-AKT-Signalübertragung stromabwärts von IRS1/2 verbunden. Die Studie beobachtete jedoch auch eine starke Verringerung der durch Insulin induzierten ERK-Aktivierung. Sie stützt daher den funktionellen Teil der Hypothese, dass SHP2 zur Regulierung der Insulinsensitivität beiträgt, repliziert jedoch nicht direkt den Mechanismus der AP2-vermittelten Endozytose. Da es sich um ein Tiermodell handelt, das auf die Leber beschränkt ist, lassen sich die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf andere Organe oder den Menschen übertragen [2].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Es wurden keine hinreichend relevanten, direkt widersprüchlichen Belege dafür gefunden, dass MAPK-ERK und SHP2 an regulatorischen Schaltkreisen des Insulinsignals beteiligt sein könnten; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.Es gibt jedoch wichtige Belege für eine kontextabhängige Abhängigkeit beim Endozytose-Prozess. In primären Ratten-Adipozyten, also Zellen des Fettgewebes, wurde der aktivierte Insulinrezeptor zusammen mit phosphoryliertem Caveolin-1 schnell internalisiert, mit einer Halbwertszeit von weniger als drei Minuten. In diesem Modell reduzierte der Inhibitor der Clathrin-vermittelten Endozytose die Internalisierung des Rezeptors nicht, während er die Internalisierung des als Kontrolle verwendeten Transferrin-Rezeptors blockierte. Die Autoren schrieben den Prozess daher vor allem den Caveolae zu, kleinen, lipidreichen Einstülpungen der Membran, und nicht dem

Clathrin-vermittelten Weg [3].Dieses Ergebnis hebt den in der ursprünglichen Studie vorgeschlagenen Mechanismus, der in einem anderen experimentellen Kontext gewonnen wurde, nicht auf, schränkt aber seine Verallgemeinerbarkeit ein. Die Tatsache, dass der Insulinrezeptor über verschiedene Wege internalisiert werden kann, deutet darauf hin, dass die Modulation durch MAPK-ERK, SHP2 und AP2 vom Zelltyp, dem Organ und dem Stoffwechselzustand abhängen könnte.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Übersicht ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Bestätigung oder Abgrenzung des narrativen Abschnitts des Buches herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell-mechanistisch mit Beobachtungen an Mäusen	Zellmodelle (im Abstract nicht spezifiziert) und Mäuse	ERK1/2 und SHP2 regulieren IRS1/2, AP2 und die selektive Endozytose des Insulinrezeptors; die Hemmung von SHP2 verbessert die Insulinsensitivität bei Mäusen	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär mit Systemmodellierung	HEK293-Zellen	Insulin und epidermaler Wachstumsfaktor steigern synergistisch die Ras-ERK-Aktivierung; IRS und SHP2 tragen zum Netzwerk bei	indirekte Bestätigung	moderat
[2]	Genetisches Tiermodell	Mäuse mit chronischer oder akuter hepatischer Shp2-Deletion	Der Verlust von Shp2 erhöht die Insulinsensitivität, verbessert die Glukosetoleranz und verstärkt das hepatische PI3K-AKT-Signal	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[3]	Ex-vivo-Zellstudie	Primäre Ratten-Adipozyten	Der Insulinrezeptor wird schnell über Caveolae internalisiert; die Blockade von Clathrin reduziert dessen Endozytose nicht	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt direkt, dass der MAPK-ERK-Signalweg und SHP2 an einem Feedback-Mechanismus beteiligt sind, der die Endozytose des aktivierten Insulinrezeptors begünstigt. Dies ist der spezifische Punkt, an dem die Publikation mit dem entsprechenden Abschnitt des Buches übereinstimmt. Unabhängige Untersuchungen bestätigen, dass SHP2, IRS und MAPK-ERK an der Regulation der Insulinantwort beteiligt sind und dass SHP2 die Insulinsensitivität in der Leber von Mäusen beeinflussen kann.Die Darstellung ist moderat gestützt, jedoch darf der detaillierte Mechanismus nicht in allen Geweben als identisch betrachtet werden. In Adipozyten kann die Internalisierung des Rezeptors beispielsweise einem Caveolae-abhängigen Weg folgen. Weitere Validierungen in menschlichem Gewebe sind erforderlich, um zu bestimmen, inwieweit der MAPK-ERK/SHP2/AP2-Schaltkreis zur physiologischen und pathologischen Regulation des Insulinrezeptors beiträgt.

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. 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] **Systems level interactions between insulin–EGF networks amplify mitogenic signaling**
Borisov et al., 2009
Molecular Systems Biology
DOI: https://doi.org/10.1038/msb.2009.19

[2] **Altered Glucose Homeostasis in Mice with Liver-specific Deletion of Src Homology Phosphatase 2**
Matsuo et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M110.153734

[3] **Rapid Insulin-Dependent Endocytosis of the Insulin Receptor by Caveolae in Primary Adipocytes**
Fagerholm et al., 2009
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005985