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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Modélisation dynamique et analyse du dialogue croisé entre les voies de signalisation insuline/AKT et MAPK/ERK - Revue des preuves

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a construit un modèle mathématique des interactions entre deux branches principales du signal insulinique : la voie PI3K-AKT, principalement liée aux effets métaboliques, et la voie MAPK-ERK, impliquée également dans la régulation de l'expression génique et de la croissance cellulaire. L'objectif était d'identifier les circuits de rétroaction capables d'influencer la durée, l'intensité et le comportement dynamique du signal. Étant donné que seul l'abstract est disponible, le modèle cellulaire, les paramètres quantitatifs, les simulations spécifiques et les dimensions des éventuelles expériences de validation ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.Dans le paragraphe 5.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue à la thèse selon laquelle l'insuline active de manière coordonnée la branche AKT et la branche MAPK-ERK. Des études indépendantes confirment que l'insuline peut activer ERK et qu'ERK peut participer à des rétroactions sur les substrats du récepteur de l'insuline. Cependant, ces effets dépendent du type cellulaire et des conditions expérimentales. La confirmation est donc indirecte et surtout mécanistique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24530281

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 portait sur la manière dont les voies de signalisation activées par l'insuline s'influencent mutuellement au fil du temps. L'hypothèse était que des circuits de rétroaction, c'est-à-dire des mécanismes dans lesquels une réponse cellulaire modifie le signal qui l'a générée, contribuent à déterminer à la fois le comportement physiologique et les altérations associées à la maladie.Ce travail est pertinent par rapport au paragraphe 5.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car il analyse le dialogue croisé entre la voie insuline-AKT et la voie MAPK-ERK. L'argument soutenu est donc l'idée générale que les deux branches ne sont pas isolées, mais coordonnées par des interactions régulatrices et temporellement superposées.L'étude analysée peut décrire, par le biais de simulations, quelles interactions et quels paramètres sont compatibles avec différents profils de signalisation. Elle ne peut cependant pas, sur la base du seul résumé disponible, démontrer directement que la phosphorylation des substrats IRS est l'étape initiale de la cascade MAPK-ERK dans un tissu humain spécifique, ni établir de conséquences cliniques.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

La publication décrit le développement d'un modèle mathématique dynamique des interactions entre les voies de signalisation insuline-AKT et MAPK-ERK. Un modèle dynamique représente, au moyen d'équations, la manière dont plusieurs composants biologiques évoluent dans le temps, permettant ainsi de simuler l'effet des connexions, des rétroactions et des variations des paramètres.Le résumé indique que le comportement à l'état stationnaire, c'est-à-dire après l'atteinte d'un équilibre, ainsi que le comportement dynamique des deux voies ont été étudiés. Des cas de simulation ont également été réalisés afin d'identifier les paramètres d'interaction et les circuits de rétroaction associés à des phénotypes normaux ou pathologiques.Les informations suivantes ne sont pas mentionnées dans le matériel disponible : architecture complète du modèle, nombre de variables, équations utilisées, valeurs des paramètres, sources expérimentales des données, modèles cellulaires ou animaux, effectifs, critères de sélection, techniques de laboratoire, tests statistiques, critères d'évaluation quantitatifs et résultats numériques des simulations.

4. RÉSULTATS

Le résultat central présenté dans le résumé est l'identification de boucles de rétroaction considérées comme essentielles au dialogue entre la voie insuline-AKT et la voie MAPK-ERK. En termes simples, le modèle indique que les deux branches du signal insulinique peuvent se modifier mutuellement et que cette régulation contribue à définir l'intensité et la durée de la réponse cellulaire.Les auteurs rapportent également que les simulations ont permis d'identifier des paramètres d'interaction capables de distinguer les comportements compatibles avec des phénotypes normaux de ceux associés à des phénotypes pathologiques. Toutefois, le résumé ne précise pas quels sont ces paramètres, dans quelle direction ils varient, quelles boucles de rétroaction se sont révélées dominantes, ni quelles valeurs numériques ont étayé ces conclusions.Pour le passage du livre, la donnée la plus pertinente est donc qualitative : AKT et MAPK-ERK sont traitées comme des réseaux connectés et soumis à une régulation réciproque. Le matériel disponible ne rapporte pas de mesure expérimentale directe de la séquence récepteur insulinique IRS MAPK-ERK, ni de démonstration chez l'homme.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ce modèle est qu'une cellule n'interprète pas l'insuline via un interrupteur unique. Le signal se distribue en plusieurs branches et est régulé par des freins et des ajustements internes. La voie PI3K-AKT est souvent associée à la gestion du glucose et des nutriments ; la voie MAPK-ERK contribue quant à elle également aux réponses de croissance, d'adaptation et de transcription génique.Dans le paragraphe 5.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication soutient surtout le segment relatif à l'activation coordonnée et temporellement superposée des branches AKT et MAPK-ERK. Le modèle rend biologiquement plausible le fait que des rétroactions entre ces branches régulent le signal insulinique.Il s'agit cependant d'une interprétation au niveau du réseau.

Des données expérimentales indépendantes sont nécessaires pour établir quels passages se produisent réellement dans chaque tissu, avec quelle intensité et dans quel contexte. En particulier, le seul résumé ne démontre pas directement que IRS soit toujours le lien causal initial vers ERK, ni qu'une activation prolongée d'ERK seule produise une résistance à l'insuline chez l'homme.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation expérimentale du principe de rétroaction provient d'une étude sur des cellules hépatiques de rat, des cellules HEK293 et du tissu hépatique murin. Après stimulation par l'insuline, la phosphorylation de la sérine 907 d'IRS-2, une protéine adaptatrice qui transfère le signal du récepteur vers d'autres voies, s'est révélée dépendante d'ERK1/2. L'inhibition pharmacologique et le silençage d'ERK1/2 ont réduit cette phosphorylation. Cette donnée confirme que la branche ERK peut revenir moduler IRS-2, c'est-à-dire un composant situé à proximité du récepteur de l'insuline, mais ne démontre pas que ce site unique détermine l'intégralité de la réponse insulinique [1].Dans des adipocytes primaires de rat, l'insuline a augmenté au fil du temps la phosphorylation d'IRS-1 sur les sérines 312 et 616. L'inhibition de PI3K et d'ERK1/2 a réduit ces deux modifications. Cette expérience soutient l'existence d'un lien fonctionnel entre le signal insulinique, ERK et IRS-1. Cependant, le blocage d'ERK1/2 n'a pas augmenté la phosphorylation tyrosine d'IRS-1, alors que l'inhibition de PI3K l'a fait. Les auteurs ont donc conclu que ces deux sites n'expliquent pas à eux seuls la rétroaction négative de PI3K sur IRS-1 [2].Une étude supplémentaire a combiné modélisation et expériences sur des adipocytes 3T3-L1 pour analyser une rétroaction rapide dans la branche AKT. L'AKT activée par l'insuline a phosphorylé IRS-1 et IRS-2, réduisant leur présence dans la membrane cellulaire et limitant ainsi le recrutement de PI3K. Ce résultat ne concerne pas directement ERK, mais confirme de manière indépendante l'idée centrale de l'étude analysée : les branches du signal insulinique comprennent des rétroactions qui régulent la disponibilité d'IRS et empêchent une réponse excessive ou trop prolongée [3].Dans l'ensemble, ces recherches soutiennent une chaîne mécanistique prudente : l'insuline active plusieurs branches de signalisation ; ERK et AKT peuvent modifier IRS par le biais de circuits de rétroaction ; ces circuits contribuent à réguler l'amplitude et la durée du signal. Les preuves disponibles sont principalement cellulaires ou animales et ne constituent pas la démonstration d'un même mécanisme dans tous les tissus humains.

7. PREUVES DISCORDANTES

Une analyse sur des adipocytes humains montre à quel point le contexte est important. Dans les cellules obtenues immédiatement après une chirurgie ou à partir de fragments de tissu adipeux frais, ERK1/2 était déjà fortement phosphorylée et l'ajout d'insuline n'augmentait pas davantage sa phosphorylation. Après une nuit de récupération en culture, en revanche, l'insuline augmentait la phosphorylation d'ERK1/2 d'environ 2,3 fois. Les auteurs ont interprété l'activation initiale d'ERK comme une réponse au stress chirurgical, et non comme un effet de l'insuline [4].Ce résultat ne nie pas que l'insuline puisse activer MAPK-ERK, mais il indique que la réponse observée dépend de l'état initial de la cellule, du tissu et des conditions de préparation expérimentale. Il réduit donc la possibilité d'étendre automatiquement les données obtenues sur des lignées cellulaires ou des modèles animaux au tissu humain dans toutes les conditions physiologiques ou pathologiques.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes utilisées pour vérifier le passage narratif du paragraphe.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Modèle mathématique dynamique	Réseaux insuline-AKT et MAPK-ERK ; modèle biologique expérimental non mentionné dans le matériel disponible	Identifie les rétroactions et les paramètres pouvant réguler le dialogue entre les deux voies	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Cellulaire et animal	Cellules hépatiques Fao de rat, cellules HEK293, foie de souris	L'insuline induit une phosphorylation d'IRS-2 dépendante d'ERK1/2 au site Ser907	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et animal	Adipocytes primaires de rat	L'insuline augmente les phosphorylations d'IRS-1 dépendantes de PI3K et d'ERK1/2	confirmation directe	modérée
[3]	Cellulaire et modélisation	Adipocytes 3T3-L1 et modèle dynamique du signal insulinique	AKT phosphoryle IRS-1/2 et limite une rétroaction qui régule l'intensité du signal	confirmation indirecte	modérée
[4]	Observationnelle avec expériences ex vivo	Adipocytes et tissu adipeux de personnes avec ou sans diabète de type 2	L'effet de l'insuline sur ERK1/2 varie selon le stress chirurgical et la récupération cellulaire	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière cohérente, bien que sous forme de modèle, que les voies AKT et MAPK-ERK peuvent dialoguer par le biais de rétroactions capables de moduler le signal de l'insuline. Des preuves indépendantes confirment qu'ERK et AKT peuvent agir sur les substrats IRS, contribuant ainsi à la régulation de la réponse cellulaire.Le récit du paragraphe est donc soutenu sur le plan mécanistique et indirectement confirmé. Il reste nécessaire de distinguer les résultats obtenus sur des cellules et des animaux de ceux démontrés dans les tissus humains. La réponse MAPK-ERK à l'insuline n'est pas uniforme, mais dépend du type cellulaire, de l'état métabolique et des conditions expérimentales.

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. 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] **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