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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Nup358 limite la connectivité entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries en modulant la signalisation mTORC2/Akt/GSK3b - Revue des preuves

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a examiné comment Nup358, une protéine connue principalement pour son rôle dans les complexes du pore nucléaire, contribue à réguler les points de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Les auteurs ont principalement utilisé des lignées cellulaires humaines, en combinant le silençage génétique, la microscopie, des analyses biochimiques et la restauration expérimentale de la fonction protéique. La réduction de Nup358 a augmenté les contacts entre les deux organites, a accru l'activation de mTORC2 et AKT, et a augmenté la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b.Dans le paragraphe 4.12, « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, cette recherche est citée pour soutenir que l'axe mTORC2-AKT-GSK-3b participe également à l'organisation physique de la cellule et à la communication entre les organites. Des études indépendantes confirment que mTORC2-AKT agit au niveau des contacts réticulum-mitochondrie, que le complexe VAPB-PTPIP51 influence le transfert de calcium et que GSK-3b peut réduire ces contacts. La convergence est mécanistique et cellulaire ; cependant, des démonstrations directes chez l'homme et des preuves cliniques sur les conséquences de cette régulation font encore défaut.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24367385

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si la Nup358 régulait les points de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Ces contacts ne sont pas des fusions entre organites : ce sont des zones où les deux membranes restent très proches et peuvent échanger des signaux, notamment du calcium et des lipides. La question est pertinente car la distance et le nombre de ces points influencent le métabolisme énergétique, la réponse au stress et certaines formes de mort cellulaire.L'hypothèse des auteurs était que la Nup358 agissait comme un frein de la voie mTORC2/AKT/GSK-3b. En termes simples, la Nup358 pourrait empêcher les contacts
réticulum-mitochondries d'augmenter excessivement lorsque des signaux de croissance, tels que ceux produits par l'insuline, surviennent. Sur le plan moléculaire, l'étude suggère que la Nup358 interagit avec le complexe VAPB-PTPIP51, un pont protéique entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries, limitant l'activation de mTORC2 et d'AKT tout en maintenant une activité plus élevée de GSK-3b.C'est la raison précise pour laquelle cette publication contribue au paragraphe 4.12 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi : elle documente un segment de la chaîne selon lequel mTORC2 et AKT, par l'inhibition de GSK-3b, peuvent modifier l'architecture intracellulaire et la communication entre les organites. L'étude ne démontre cependant pas que ce mécanisme produise des bénéfices ou des dommages cliniques chez l'homme, ni qu'il explique à lui seul toutes les conséquences métaboliques attribuées aux contacts entre organites.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Il s'agit d'une étude expérimentale préclinique, menée principalement sur des cellules humaines HeLa, HEK293T, U2OS et Huh7 cultivées en laboratoire. Les auteurs ont réduit Nup358 au moyen de petits ARN interférents, c'est-à-dire des molécules capables de diminuer sélectivement la production d'une protéine, ou par knockout avec CRISPR-Cas9, une technique de modification génétique. Ils ont également réintroduit Nup358 résistant au silençage et ont exprimé des fragments de la protéine ou GSK-3b pour vérifier si les phénomènes observés pouvaient être inversés.Les contacts entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries ont été évalués par plusieurs méthodes complémentaires : microscopie à fluorescence avec coefficients de superposition, essai de ligation de proximité ou PLA (méthode qui détecte des protéines très proches dans la cellule), co-immunoprécipitation (technique qui vérifie si des protéines appartenant au même complexe sont isolées ensemble), fractionnement cellulaire et microscopie électronique à transmission. Pour la microscopie électronique, les auteurs ont considéré comme contact une distance égale ou inférieure à 30 nanomètres entre les membranes.La signalisation a été évaluée principalement en mesurant par western blot la phosphorylation d'AKT sur la sérine 473, indicateur de l'activité de mTORC2, et la phosphorylation de GSK-3b sur la sérine 9, modification généralement associée à son inactivation. L'insuline et l'EGF, facteur de croissance épidermique, ont été utilisés pour activer les signaux de croissance. Le silençage par ARN interférent a été effectué à 40 nM pendant 72 heures. Les analyses quantitatives ont utilisé au moins trois expériences indépendantes pour de nombreuses expériences biochimiques ; pour plusieurs expériences de microscopie, environ 58 à 131 cellules par condition ont été analysées. Les valeurs P ponctuelles ne sont pas rapportées dans le texte fourni, qui indique cependant que les auteurs ont utilisé des tests t bilatéraux et ont considéré comme significatif $P \leq 0,05$.L'étude a également inclus une expérience sur des mouches *Drosophila*, dans laquelle la réduction de Nup358 dans le système nerveux a été associée à une augmentation de la phosphorylation d'AKT. Toutefois, aucun résultat fonctionnel, comportemental ou clinique des animaux lié aux contacts réticulum-mitochondrie n'est rapporté.

4. RÉSULTATS

Le premier résultat indique qu'une partie des structures contenant Nup358 est localisée à proximité des mitochondries. En microscopie confocale, environ 40 % des structures de lamelles annulées positives pour Nup358 se sont révélées associées aux points de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries ; dans une quantification de la figure principale, l'estimation était de 42,8 ± 6,6 % sur 20 cellules. Nup358, ainsi que d'autres nucléoporines, a

également été détectée dans la fraction cellulaire enrichie en membranes associées aux mitochondries.La réduction de Nup358 a augmenté la proximité entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries selon quatre mesures différentes. On observe une augmentation du chevauchement des marqueurs fluorescents des deux organites, une augmentation de l'interaction VAPB-PTPIP51 mesurée par co-immunoprécipitation et PLA, ainsi qu'une augmentation de la proportion du périmètre mitochondrial située à moins de 30 nanomètres du réticulum en microscopie électronique. Le résultat principal n'est donc pas seulement une variation d'un marqueur : plusieurs méthodes indiquent une augmentation des contacts physiques.Parallèlement, la perte de Nup358 a augmenté la phosphorylation d'AKT sur la sérine 473, ce qui est compatible avec une activité accrue de mTORC2. Le même signal a été observé aussi bien après silençage qu'au sein de cellules knockout. La réintroduction de Nup358 a réduit cette augmentation. La réduction de Nup358 dans le cerveau de *Drosophila* a également été associée à une augmentation de la phosphorylation d'AKT, suggérant que la régulation pourrait être conservée, bien que cela ne démontre pas que le mécanisme soit identique dans tous les tissus.Les expériences de sauvetage sont essentielles pour l'interprétation. La réduction simultanée de Rictor, composant spécifique de mTORC2, a réduit l'augmentation des contacts réticulum-mitochondrie induite par la perte de Nup358. À l'inverse, la réduction de Raptor, composant de mTORC1, n'a pas produit le même effet de sauvetage. Cela indique que, dans le modèle cellulaire étudié, l'augmentation des contacts dépend principalement de mTORC2 et non de mTORC1.La perte de Nup358 a également augmenté la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b sur la sérine 9. La réduction concomitante de Rictor a atténué cette modification. De plus, l'expression supplémentaire de GSK-3b a réduit l'augmentation des signaux VAPB-PTPIP51 observée dans les cellules dépourvues de Nup358. En termes pratiques, lorsque Nup358 diminue, la voie mTORC2-AKT est plus active, GSK-3b est moins active et les contacts entre les deux organites augmentent.Les auteurs ont enfin observé que l'insuline et d'autres signaux de croissance diminuent l'association entre Nup358 et VAPB, tout en augmentant l'association de VAPB avec mTOR, Rictor et Sin1, un autre composant de mTORC2. Le complexe VAPB-PTPIP51 s'est révélé nécessaire à la pleine activation de mTORC2-AKT induite par l'insuline dans les cellules utilisées. Ces données sont cohérentes avec un modèle dans lequel Nup358 et mTORC2 entrent en compétition ou alternent dans l'interaction avec le pont VAPB-PTPIP51 ; le caractère directement compétitif de cette relation n'est cependant pas démontré de manière définitive.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ces travaux est que la voie de l'insuline et des facteurs de croissance n'agit pas uniquement sur le métabolisme, la croissance et la survie cellulaire : elle peut également modifier la manière dont les différents organites communiquent entre eux. Le réticulum endoplasmique et les mitochondries doivent rester suffisamment proches pour transférer des signaux utiles, mais pas nécessairement le plus près possible. Une augmentation ou une réduction excessive des contacts peut en effet altérer le transfert de calcium, l'énergie produite par la mitochondrie et la réponse au stress.Le segment directement soutenu par la publication est le suivant : diminution de Nup358 activité accrue de mTORC2/AKT phosphorylation inhibitrice accrue de GSK-3b augmentation des contacts réticulum-mitochondrie. Cette donnée est renforcée par les expériences de sauvetage avec Rictor et GSK-3b, qui relient l'altération de Nup358 aux étapes ultérieures de la chaîne. L'interaction avec VAPB-PTPIP51 fournit en outre un support structurel possible au modèle.La recherche ne démontre pas que Nup358 contrôle de manière identique ces processus dans les neurones humains, les muscles, le foie ou d'autres organes. Elle ne mesure pas directement, dans les principales conditions expérimentales, le transfert de calcium, la respiration mitochondriale ou les conséquences à long terme sur la santé cellulaire. Elle ne démontre pas non plus que l'augmentation des contacts observée soit toujours favorable : la fonction des contacts réticulum-mitochondrie dépend du contexte, de la durée et de l'intensité du signal.Pour le récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la valeur de l'étude est donc mécanistique. Elle élargit la fonction de l'axe mTORC2-AKT-GSK-3b en montrant que cette séquence peut réguler la disposition

physique des structures cellulaires et, indirectement, des processus tels que l'homéostasie du calcium et le métabolisme énergétique. Elle n'autorise cependant pas à transformer cette observation cellulaire en une conclusion clinique ou thérapeutique.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante concerne le lien entre mTORC2-AKT et les contacts réticulum-mitochondries. Betz et ses collègues ont étudié des cellules de mammifères et des fibroblastes embryonnaires murins dépourvus de Rictor. Ils ont détecté mTORC2 dans les membranes associées aux mitochondries après stimulation par des facteurs de croissance et ont observé que la carence en mTORC2 altère l'intégrité de ces contacts. AKT a phosphorylé des protéines localisées à cet endroit, notamment IP3R, PACS2 et l'hexokinase 2, impliquées respectivement dans la régulation du calcium, l'organisation des contacts et le métabolisme du glucose. L'étude confirme directement que mTORC2-AKT fait partie d'une plateforme de signalisation au niveau des contacts réticulum-mitochondries, bien qu'elle utilise un ensemble de protéines pont différentes de VAPB-PTPIP51 et n'évalue pas Nup358 [1].Une deuxième étape du récit concerne la fonction du pont VAPB-PTPIP51. De Vos et ses collègues, dans des modèles cellulaires humains, ont démontré que VAPB, une protéine du réticulum endoplasmique, interagit avec PTPIP51, une protéine de la membrane externe de la mitochondrie. La réduction de l'une des deux protéines a diminué et retardé l'entrée du calcium dans les mitochondries après la libération du calcium depuis les stocks du réticulum. Ce résultat soutient que la communication physique entre les deux organites peut avoir des conséquences fonctionnelles sur le transfert de calcium ; cela ne démontre cependant pas que chaque variation du nombre de contacts produit nécessairement le même effet dans chaque cellule [2].Stoica et ses collègues ont ensuite lié plus directement GSK-3b à la stabilité du pont VAPB-PTPIP51. Dans des cellules neuronales NSC34 et HEK293, l'inhibition pharmacologique de GSK-3b a augmenté l'interaction VAPB-PTPIP51 et les contacts réticulum-mitochondries, tandis que la surexpression de GSK-3b a réduit la liaison entre les deux protéines. Dans un modèle cellulaire et murin d'altération de TDP-43, l'activation de GSK-3b a été associée à une réduction des contacts, à un calcium mitochondrial plus faible et à un calcium cytosolique plus élevé après la libération depuis le réticulum. Cette preuve confirme la direction proposée dans l'étude analysée : une GSK-3b plus active tend à réduire la stabilité du pont VAPB-PTPIP51 [3].Une recherche supplémentaire issue de la même lignée, mais indépendante de la publication faisant l'objet de la révision, a étudié des modèles cellulaires de FUS, une protéine associée à la sclérose latérale amyotrophique et à la démence frontotemporale. L'expression de FUS a activé GSK-3b et a réduit à la fois l'interaction VAPB-PTPIP51 et les contacts entre le réticulum et les mitochondries. Les auteurs ont également détecté une réduction de l'entrée mitochondriale de calcium et de la production d'ATP. Ce travail renforce la cohérence biologique de la séquence GSK-3b active moindre connexion réticulum-mitochondrie altérations de la communication calcium-énergie. La limite est qu'il s'agit de modèles expérimentaux de maladie neurodégénérative, et non de physiologie humaine générale [4].

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas pour autant l'absence de résultats contraires.Il existe toutefois des éléments qui appellent à la prudence. Dans l'étude sur mTORC2 au niveau des membranes associées aux mitochondries, la perte de mTORC2 a altéré les contacts et s'est accompagnée d'une augmentation du potentiel de membrane mitochondriale, de la production d'ATP et de l'entrée de calcium dans les mitochondries [1]. Cela montre que la relation entre la quantité de contacts et la fonction mitochondriale n'est pas linéaire. Les contacts peuvent être numériquement plus nombreux mais pas nécessairement plus efficaces, ou bien moins nombreux mais associés à des réponses compensatoires.Par ailleurs, les études disponibles utilisent des protéines de pontage différentes, des lignées cellulaires variées et des conditions expérimentales hétérogènes. Les travaux analysés examinent principalement le complexe VAPB-PTPIP51 et Nup358 ; l'étude sur mTORC2 évalue également le complexe IP3R-GRP75-VDAC1. Ces

données sont compatibles avec l'idée qu'il existe plusieurs plateformes de contact, chacune régulée de manière partiellement distincte. Par conséquent, il n'est pas possible de déduire que la même direction de l'effet s'applique à tous les tissus, à toutes les maladies ou à chaque type de contact réticulum-mitochondrie.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la révision des preuves indépendantes utilisées pour vérifier les différentes étapes de la narration.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire et animal expérimental	Cellules humaines HeLa, HEK293T, U2OS et Huh7 ; cerveau de drosophile	La réduction de Nup358 augmente mTORC2/AKT, inhibe GSK-3b et accroît les contacts réticulum-mitochond	preuve biologiquement cohérente	modérée
[1]	Cellulaire et animal expérimental	Cellules de mammifères et fibroblastes embryonnaires murins avec carence en Rictor	mTORC2-AKT localisé dans les membranes associées aux mitochondries régule l'intégrité des contacts, le calcium et le métabolisme mitochondrial.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire	Cellules HEK293 et CV1	VAPB et PTPIP51 forment un pont réticulum-mitochond rie ; leur réduction diminue et retarde l'entrée de calcium dans les mitochondries.	confirmation indirecte	modérée
[3]	Cellulaire et animal expérimental	Cellules NSC34 et HEK293 ; souris transgéniques TDP-43	L'activation de GSK-3b réduit la liaison VAPB-PTPIP51 et les contacts réticulum-mitochond ries ; l'inhibition de GSK-3b produit l'effet inverse.	confirmation directe	modérée

[4]	Cellulaire	Cellules avec expression de FUS associée à la SLA/DFT	FUS active GSK-3b et réduit VAPB-PTPIP51, les contacts réticulum-mitochondries, l'entrée mitochondriale de calcium et la production d'ATP.	confirmation indirecte	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient de manière convaincante, dans son modèle expérimental, que Nup358 agit comme un régulateur négatif des contacts entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries par le biais de l'axe mTORC2-AKT-GSK-3b. Le point le plus pertinent pour le lecteur est que les voies de signalisation des facteurs de croissance peuvent influencer non seulement l'activité des protéines, mais aussi la disposition et le dialogue physique entre les organites.Les preuves indépendantes confirment que mTORC2-AKT est actif dans les membranes associées aux mitochondries, que VAPB-PTPIP51 contribue à l'échange de calcium et que GSK-3b active peut réduire la stabilité de ce pont. Le récit est donc bien étayé sur le plan mécanistique. Il nécessite toutefois une validation dans des tissus humains, des études physiologiques plus complexes et des recherches visant à définir si une augmentation ou une réduction des contacts est bénéfique ou néfaste dans différentes conditions biologiques.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **mTOR complex 2-Akt signaling at mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) regulates mitochondrial physiology**
Betz et al., 2013
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1302455110

[2] **VAPB interacts with the mitochondrial protein PTPIP51 to regulate calcium homeostasis**
De Vos et al., 2012
Human Molecular Genetics
DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddr559

[3] **ER–mitochondria associations are regulated by the VAPB–PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43**
Stoica et al., 2014
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms4996

[4] **ALS/FTD associated FUS activates GSK 3b to disrupt the VAPB–PTPIP51 interaction and ER–mitochondria associations**
Stoica et al., 2016
The EMBO Reports
DOI: https://doi.org/10.15252/embr.201541726