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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Nup358 limita la connettività tra reticolo endoplasmatico e mitocondri modulando la segnalazione mTORC2/Akt/GSK3b - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato come Nup358, una proteina nota soprattutto per il suo ruolo nei complessi del poro nucleare, contribuisca a regolare i punti di contatto fra reticolo endoplasmatico e mitocondri. Gli autori hanno utilizzato prevalentemente linee cellulari umane, combinando silenziamento genetico, microscopia, analisi biochimiche e recupero sperimentale della funzione proteica. La riduzione di Nup358 ha aumentato i contatti tra i due organelli, ha incrementato l'attivazione di mTORC2 e AKT e ha aumentato la fosforilazione inibitoria di GSK-3b.Nel paragrafo 4.12, "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi richiama questa ricerca per sostenere che l'asse mTORC2-AKT-GSK-3b partecipa anche all'organizzazione fisica della cellula e alla comunicazione tra organelli. Studi indipendenti confermano che mTORC2-AKT agisce nei contatti reticolo-mitocondrio, che il complesso VAPB-PTPIP51 influenza il trasferimento di calcio e che GSK-3b può ridurre tali contatti. La convergenza è meccanicistica e cellulare; mancano però dimostrazioni dirette nell'uomo e prove cliniche sulle conseguenze di questa regolazione.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24367380

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se Nup358 regolasse i punti di contatto fra reticolo endoplasmatico e mitocondri. Questi contatti non sono fusioni tra organelli: sono zone nelle quali le due membrane rimangono molto vicine e possono scambiarsi segnali, soprattutto calcio e lipidi. Il quesito è rilevante perché la distanza e il numero di questi punti influenzano il metabolismo energetico, la risposta allo stress e alcune forme di morte cellulare.L'ipotesi degli autori era che Nup358 agisse come un freno della via mTORC2/AKT/GSK-3b. In termini semplici, Nup358 potrebbe impedire che i contatti reticolo-mitocondrio aumentino eccessivamente quando arrivano segnali di crescita, come quelli prodotti dall'insulina. Sul piano molecolare, lo studio propone che Nup358 interagisca con il complesso VAPB-PTPIP51, un ponte proteico fra reticolo endoplasmatico e mitocondri, limitando l'attivazione di mTORC2 e AKT e mantenendo più attiva GSK-3b.Questa è la ragione precisa per cui la pubblicazione contribuisce al paragrafo 4.12 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: documenta un segmento della catena secondo cui mTORC2 e AKT, attraverso l'inibizione di GSK-3b, possono modificare l'architettura intracellulare e la comunicazione fra organelli. Lo studio non dimostra invece che questo meccanismo produca benefici o danni clinici nell'uomo, né che spieghi da solo tutte le conseguenze metaboliche attribuite ai contatti tra organelli.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Si tratta di uno studio sperimentale preclinico, svolto soprattutto in cellule umane HeLa, HEK293T, U2OS e Huh7 coltivate in laboratorio. Gli autori hanno ridotto Nup358 mediante piccoli RNA interferenti, cioè molecole capaci di diminuire selettivamente la produzione di una proteina, oppure mediante knockout con CRISPR-Cas9, una tecnica di modifica genetica. Hanno inoltre reintrodotto Nup358 resistente al silenziamento e hanno espresso frammenti della proteina o GSK-3b per verificare se i fenomeni osservati potessero essere invertiti.I contatti fra reticolo endoplasmatico e mitocondri sono stati valutati con più metodi complementari: microscopia a fluorescenza con coefficienti di sovrapposizione, saggio di ligazione di prossimità o PLA (metodo che rileva proteine molto vicine nella cellula), co-immunoprecipitazione (tecnica che verifica se proteine appartenenti allo stesso complesso vengono isolate insieme), frazionamento cellulare e microscopia elettronica a trasmissione. Per la microscopia elettronica, gli autori hanno considerato come contatto una distanza uguale o inferiore a 30 nanometri fra le membrane.La segnalazione è stata valutata soprattutto misurando con western blot la fosforilazione di AKT in serina 473, indicatore dell'attività di mTORC2, e la fosforilazione di GSK-3b in serina 9, modifica generalmente associata alla sua inattivazione. Sono stati usati insulina ed EGF, fattore di crescita epidermico, per attivare segnali di crescita. Il silenziamento con RNA interferente è stato effettuato a 40 nM per 72 ore. Le analisi quantitative hanno utilizzato almeno tre esperimenti indipendenti per molti esperimenti biochimici; per diversi esperimenti di microscopia sono state analizzate da circa 58 a 131 cellule per condizione. I valori P puntuali non sono riportati nel testo fornito, che indica però che gli autori hanno usato test t bilaterali e hanno considerato significativo $P \leq 0{,}05$.Lo studio ha incluso anche un esperimento nei moscerini *Drosophila*, nel quale la riduzione di Nup358 nel sistema nervoso è stata associata a un aumento della fosforilazione di AKT. Tuttavia, non sono riportati esiti funzionali, comportamentali o clinici degli animali collegati ai contatti reticolo-mitocondrio.

4. RISULTATI

Il primo risultato indica che una parte delle strutture contenenti Nup358 è localizzata vicino ai mitocondri. In microscopia confocale, circa il 40% delle strutture di lamelle anulate positive per Nup358 risultava associato ai punti di contatto fra reticolo endoplasmatico e mitocondri; in una quantificazione della figura principale la stima era 42,8 ± 6,6% in 20 cellule. Nup358, insieme ad altre nucleoporine, è stata inoltre rilevata nella frazione cellulare arricchita in membrane associate ai mitocondri.Ridurre Nup358 ha aumentato la vicinanza fra reticolo endoplasmatico e mitocondri con quattro letture differenti. È aumentata la sovrapposizione dei marcatori fluorescenti dei due organelli, è aumentata l'interazione VAPB-PTPIP51 misurata con co-immunoprecipitazione e PLA, ed è aumentata la quota del perimetro mitocondriale

situata entro 30 nanometri dal reticolo in microscopia elettronica. Il risultato principale, quindi, non è soltanto una variazione di un marcatore: più metodi indicano un aumento dei contatti fisici.Parallelamente, la perdita di Nup358 ha aumentato la fosforilazione di AKT in serina 473, compatibile con una maggiore attività di mTORC2. Lo stesso segnale è stato osservato sia dopo silenziamento sia in cellule knockout. La reintroduzione di Nup358 ha ridotto questo aumento. Anche la riduzione di Nup358 nel cervello di *Drosophila* è stata associata a un aumento della fosforilazione di AKT, suggerendo che la regolazione possa essere conservata, pur senza dimostrare che il meccanismo sia identico in tutti i tessuti.Gli esperimenti di recupero sono centrali per l'interpretazione. La contemporanea riduzione di Rictor, componente specifico di mTORC2, ha ridotto l'aumento dei contatti reticolo-mitocondrio indotto dalla perdita di Nup358. Al contrario, la riduzione di Raptor, componente di mTORC1, non ha prodotto lo stesso recupero. Ciò indica che, nel modello cellulare studiato, l'aumento dei contatti dipende soprattutto da mTORC2 e non da mTORC1.La perdita di Nup358 ha anche aumentato la fosforilazione inibitoria di GSK-3b in serina 9. La riduzione concomitante di Rictor ha attenuato questa modifica. Inoltre, l'espressione aggiuntiva di GSK-3b ha ridotto l'aumento dei segnali VAPB-PTPIP51 osservato nelle cellule prive di Nup358. In termini pratici, quando Nup358 diminuisce, la via mTORC2-AKT risulta più attiva, GSK-3b risulta meno attiva e i contatti fra i due organelli aumentano.Gli autori hanno infine osservato che insulina e altri segnali di crescita diminuiscono l'associazione fra Nup358 e VAPB, mentre aumentano l'associazione di VAPB con mTOR, Rictor e Sin1, un'altra componente di mTORC2. Il complesso VAPB-PTPIP51 è risultato necessario per la piena attivazione di mTORC2-AKT indotta dall'insulina nelle cellule utilizzate. Questi dati sono coerenti con un modello nel quale Nup358 e mTORC2 competono o si alternano nell'interazione con il ponte VAPB-PTPIP51; il carattere direttamente competitivo di tale relazione non è però dimostrato in modo definitivo.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del lavoro è che la via insulinica e dei fattori di crescita non agisce soltanto su metabolismo, crescita e sopravvivenza cellulare: può anche modificare il modo in cui organelli diversi comunicano tra loro. Reticolo endoplasmatico e mitocondri devono restare abbastanza vicini da trasferire segnali utili, ma non necessariamente il più vicini possibile. Un aumento o una riduzione eccessivi dei contatti possono infatti alterare il trasferimento di calcio, l'energia prodotta dal mitocondrio e la risposta allo stress.Il segmento sostenuto direttamente dalla pubblicazione è: diminuzione di Nup358 maggiore attività di mTORC2/AKT maggiore fosforilazione inibitoria di GSK-3b aumento dei contatti reticolo-mitocondrio. Il dato è rafforzato dagli esperimenti di recupero con Rictor e GSK-3b, che collegano l'alterazione di Nup358 ai passaggi successivi della catena. L'interazione con VAPB-PTPIP51 fornisce inoltre un possibile supporto strutturale al modello.La ricerca non dimostra che Nup358 controlli in modo identico questi processi nei neuroni umani, nel muscolo, nel fegato o in altri organi. Non misura direttamente, nelle principali condizioni sperimentali, il trasferimento di calcio, la respirazione mitocondriale o conseguenze a lungo termine sulla salute cellulare. Non dimostra neppure che l'aumento dei contatti osservato sia sempre favorevole: la funzione dei contatti reticolo-mitocondrio dipende dal contesto, dalla durata e dall'intensità del segnale.Per la narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, il valore dello studio è quindi meccanicistico. Esso amplia la funzione dell'asse mTORC2-AKT-GSK-3b mostrando che questa sequenza può regolare la disposizione fisica di strutture cellulari e, indirettamente, processi come omeostasi del calcio e metabolismo energetico. Non autorizza però a trasformare tale osservazione cellulare in una conclusione clinica o terapeutica.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente riguarda il collegamento fra mTORC2-AKT e i contatti reticolo-mitocondrio. Betz e colleghi hanno studiato cellule di mammifero e fibroblasti embrionali murini privi di Rictor. Hanno rilevato mTORC2 nelle membrane associate ai mitocondri dopo stimolazione con fattori di crescita e hanno osservato che la carenza di mTORC2 altera l'integrità di questi contatti. AKT ha fosforilato proteine localizzate in questa sede, incluse IP3R, PACS2 ed esochinasi 2, coinvolte

rispettivamente nella regolazione del calcio, dell'organizzazione dei contatti e del metabolismo del glucosio. Lo studio conferma direttamente che mTORC2-AKT è parte di una piattaforma di segnalazione nei contatti reticolo-mitocondrio, anche se utilizza un insieme di proteine ponte diverso da VAPB-PTPIP51 e non valuta Nup358 [1].Un secondo passaggio della narrazione riguarda la funzione del ponte VAPB-PTPIP51. De Vos e colleghi, in modelli cellulari umani, hanno dimostrato che VAPB, proteina del reticolo endoplasmatico, interagisce con PTPIP51, proteina della membrana esterna del mitocondrio. La riduzione di una delle due proteine ha diminuito e ritardato l'ingresso del calcio nei mitocondri dopo il rilascio del calcio dai depositi del reticolo. Questo risultato sostiene che la comunicazione fisica fra i due organelli può avere conseguenze funzionali sul trasferimento di calcio; non dimostra però che ogni variazione del numero di contatti produca necessariamente lo stesso effetto in ogni cellula [2].Stoica e colleghi hanno poi collegato più direttamente GSK-3b alla stabilità del ponte VAPB-PTPIP51. In cellule neuronali NSC34 e HEK293, l'inibizione farmacologica di GSK-3b ha aumentato l'interazione VAPB-PTPIP51 e i contatti reticolo-mitocondrio, mentre la sovraespressione di GSK-3b ha ridotto il legame fra le due proteine. In un modello cellulare e murino di alterazione di TDP-43, l'attivazione di GSK-3b è stata associata a una riduzione dei contatti, a minore calcio mitocondriale e a maggiore calcio citosolico dopo il rilascio dal reticolo. Questa evidenza conferma la direzione proposta nello studio analizzato: GSK-3b più attiva tende a ridurre la stabilità del ponte VAPB-PTPIP51 [3].Un'ulteriore ricerca dello stesso filone, ma indipendente dalla pubblicazione oggetto della revisione, ha studiato modelli cellulari di FUS, proteina associata a sclerosi laterale amiotrofica e demenza frontotemporale. L'espressione di FUS ha attivato GSK-3b e ha ridotto sia l'interazione VAPB-PTPIP51 sia i contatti fra reticolo e mitocondri. Gli autori hanno inoltre rilevato una riduzione dell'ingresso mitocondriale di calcio e della produzione di ATP. Questo lavoro rafforza la coerenza biologica della sequenza GSK-3b attiva minore connessione reticolo-mitocondrio alterazioni della comunicazione calcio-energia. Il limite è che si tratta di modelli sperimentali di malattia neurodegenerativa, non di fisiologia umana generale [4].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Esistono tuttavia elementi che richiedono prudenza. Nello studio su mTORC2 nelle membrane associate ai mitocondri, la perdita di mTORC2 ha alterato i contatti e si è accompagnata a un aumento del potenziale di membrana mitocondriale, della produzione di ATP e dell'ingresso di calcio nei mitocondri [1]. Questo mostra che il rapporto fra quantità dei contatti e funzione mitocondriale non è lineare. I contatti possono essere numericamente più numerosi ma non necessariamente più efficienti, oppure meno numerosi ma associati a risposte compensatorie.Inoltre, gli studi disponibili utilizzano proteine ponte differenti, linee cellulari diverse e condizioni sperimentali eterogenee. Il lavoro analizzato esamina soprattutto il complesso VAPB-PTPIP51 e Nup358; lo studio su mTORC2 valuta anche il complesso IP3R-GRP75-VDAC1. Questi dati sono compatibili con l'idea che esistano più piattaforme di contatto, ciascuna regolata in modo parzialmente distinto. Di conseguenza, non è possibile dedurre che la stessa direzione dell'effetto valga in tutti i tessuti, in tutte le malattie o per ogni tipo di contatto reticolo-mitocondrio.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle evidenze indipendenti utilizzate per verificare i singoli passaggi della narrazione.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e animale sperimentale	Cellule umane HeLa, HEK293T, U2OS e Huh7; cervello di Drosophila	La riduzione di Nup358 aumenta mTORC2/AKT, inibisce GSK-3b e aumenta i contatti reticolo-mitocondrio.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Cellulare e animale sperimentale	Cellule di mammifero e fibroblasti embrionali murini con carenza di Rictor	mTORC2-AKT localizzato nelle membrane associate ai mitocondri regola integrità dei contatti, calcio e metabolismo mitocondriale.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare	Cellule HEK293 e CV1	VAPB e PTPIP51 formano un ponte reticolo-mitocondrio; la loro riduzione diminuisce e ritarda l'ingresso di calcio nei mitocondri.	conferma indiretta	moderata
[3]	Cellulare e animale sperimentale	Cellule NSC34 e HEK293; topi transgenici TDP-43	L'attivazione di GSK-3b riduce il legame VAPB-PTPIP51 e i contatti reticolo-mitocondrio; l'inibizione di GSK-3b produce l'effetto opposto.	conferma diretta	moderata
[4]	Cellulare	Cellule con espressione di FUS associata ad ALS/FTD	FUS attiva GSK-3b e riduce VAPB-PTPIP51, contatti reticolo-mitocondrio, ingresso mitocondriale di calcio e produzione di ATP.	conferma indiretta	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo convincente, nel proprio modello sperimentale, che Nup358 agisce come regolatore negativo dei contatti fra reticolo endoplasmatico e mitocondri attraverso l'asse mTORC2-AKT-GSK-3b. Il punto più rilevante per il lettore è che le vie di segnalazione dei fattori di crescita possono influenzare non solo l'attività delle proteine, ma anche la disposizione e il dialogo fisico tra organelli.Le evidenze indipendenti confermano che mTORC2-AKT è attivo nelle membrane associate ai mitocondri, che VAPB-PTPIP51 contribuisce allo scambio di calcio e che GSK-3b attiva può ridurre la stabilità di questo ponte. La narrazione è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico. Richiede tuttavia validazione in tessuti umani, studi fisiologici più complessi e ricerche che definiscano se un aumento o una riduzione dei contatti sia utile o dannoso nelle diverse condizioni biologiche.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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