

New roles for Parkin-mediated ubiquitylation on damaged mitochondria

Noriyuki Matsuda, Ph.D.

**Project Leader, Ubiquitin Project, Basic Medical Sciences,
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science**

Friday, November 13th, 2020

16:00 ~ 17:30

Venue: IMCR Gunma Univ. 1F Conference Room and Zoom

(SEE BELOW FOR DETAILS - registration required)

ミトコンドリアは呼吸によるATP産生など、多くの機能を担う重要なオルガネラである。一方でミトコンドリアは活性酸素種の産生源でもあり、諸刃の剣としての性質を持っている。そこで生体にはミトコンドリアの品質を識別し、ダメージを負ったミトコンドリアを選択的に排除する機構が備わっている。

PINK1とParkinは遺伝性潜性（劣性）パーキンソン症候群の原因遺伝子産物である。我々は、PINK1とParkinが「膜電位の低下した損傷ミトコンドリア」で特異的に活性化するセリンスレオニンキナーゼ（PINK1）とユビキチン連結酵素（Parkin）であることを明らかにした(1,2)。両者は協調して損傷ミトコンドリアにユビキチンを付加しており、それがシグナルとなって損傷ミトコンドリアは分解に導かれる。我々はPINK1/Parkinによるユビキチン化の分子メカニズムの研究を進めて、PINK1がユビキチンをリン酸化することでParkinを活性型に変換すること(3,4)や、Parkinの形成するミトコンドリア上のユビキチン鎖がPINK1によってリン酸化されると、それが細胞質のParkinをリクルートする受容体となり、最終的に異常ミトコンドリアのユビキチン化が一気に促進されること(5)などを解明した。

最終的に、PINK1とParkinの付加したユビキチン鎖が選択的オートファジーのシグナルとなって、損傷ミトコンドリアはマイトファジーによって除去される(6)。しかしながら、ユビキチン鎖がどのように『読み出される（decodingされる）』のかについては未解明な点も残されていた。我々は、Parkinの触媒したユビキチンが損傷ミトコンドリアからペルオキシソームへの移行シグナルという予期せぬ機能を持つ(7)ことを発見した。さらに、ユビキチンと結合したOPTN(optineurin)がATG9（オートファゴソーム形成時に膜を供給する重要なオートファジー関連因子）と結合し、ユビキチン - OPTN - ATG9 という経路を介してマイトファジーを誘導することを解明した(8)。本発表では演者らの最新の知見を紹介しながら、『Parkinによって損傷ミトコンドリアに付加されたユビキチンの機能』について考察したい。

(1) Matsuda *et al.*, JCB 2010; (2) Okatsu *et al.*, Nature Commun. 2012; (3) Koyano *et al.*, Nature 2014; (4) Yamano *et al.*, JBC 2015; (5) Okatsu *et al.*, JCB 2015; (6) Yamano *et al.*, eLife 2018; (7) Koyano *et al.*, EMBO Rep 2019; (8) Yamano *et al.*, JCB 2020.

松田憲之先生は遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物の解析により、Parkin や PINK1 の機能が「ユビキチンを介したミトコンドリアの品質管理」であることを明らかにされている大変著明な研究者です。皆様のご参加お待ちしております。

Please email mseto@gunma-u.ac.jp with your name, affiliation and seminar date **by Wednesday, Nov. 11th at noon**. We will inform you of the URL of Zoom meeting (IMCR members do not need registration). If you would like to attend the seminar at the conference room, please let us know.

Contact: Lab of Molecular Traffic, IMCR, Seto (8843)

Email: mseto@gunma-u.ac.jp