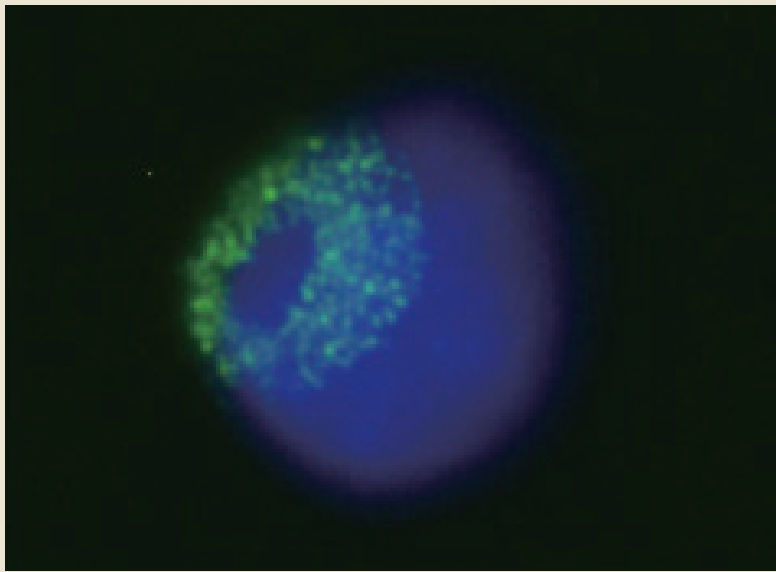




九州大学

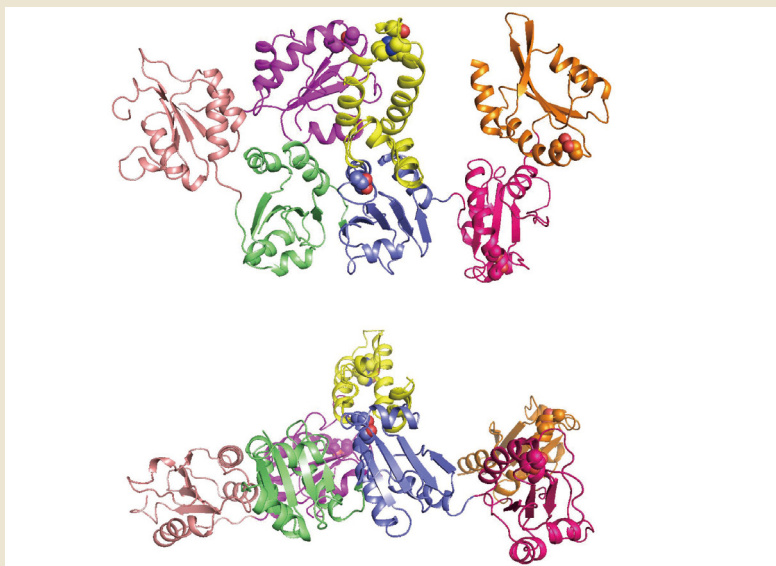
*Annual Report
of the
Medical Institute of
Bioregulation
Kyushu University*



九州大学
生体防御
医学研究所

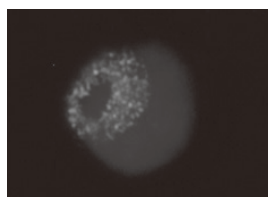
Vol.25 年報 2010

第25号



九州大学
生体防御医学研究所

〈表紙イラスト解説〉



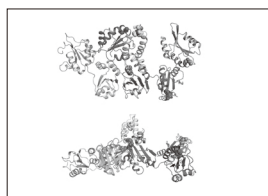
"生殖細胞のミトコンドリア膜とpiRNA合成の不思議なリンク"

動物の生殖細胞は核付近にヌアージュとよばれる構造物を持ち、これが配偶子形成とpiRNA合成に必要である。佐々木研究室はミトコンドリア膜に存在する脂質代謝酵素MITOPLDがヌアージュ形成に必須であることを発見した。MITOPLDをノックアウトしたマウスでは、ヌアージュ構成成分とミトコンドリアが中心小体の周りに偏在する異常が観察された(写真、緑がヌアージュ構成成分のMILI、青は核内DNA。ドーナツの中心には中心小体がある(この染色では見えない))。中心小体は微小管の形成に関わることから、MITOPLDが産生する脂質分子がヌアージュの成分やミトコンドリアの微小管依存的な輸送を制御することが示唆された。MITOPLDノックアウトマウスの精巣はpiRNAを欠損しており、トランスポゾン活性化と不妊を呈する。

Watanabe T, Chuma S, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Totoki Y, Toyoda A, Hoki Y, Fujiyama A, Shibata T, Sado T, Noce T, Nakano T, Nakatsuji N, Lin H, and Sasaki H.

MITOPLD is a mitochondrial protein essential for nuage formation and piRNA biogenesis in the mouse germline.

Developmental Cell, 20, 364-375 (2011)



"小胞体品質管理を担うジスルフィド結合還元酵素ERdj5の
結晶構造と作用機序を解明"

小胞体には、そこで合成される分泌タンパク質の高次構造形成を促す補助因子が存在する一方で、ミスフォールドすることにより機能不全に陥ったタンパク質を速やかに分解するシステムも存在する。この機構は小胞体関連分解と呼ばれ、小胞体におけるタンパク質品質管理において不可欠な役割を担う。小胞体関連分解の過程において、まずEDEM1がミスフォールドタンパク質を認識し、次にERdj5がその中の誤ったジスルフィド結合を還元する。その結果構造が解きほぐされたポリペプチド鎖は、BiPによって逆輸送チャンネルに運ばれ、最終的にはサイトゾルに存在するユビキチン-プロテアソームシステムにより分解される。

図は、蛋白質化学分野によって最近解かれたマウス由来ERdj5の結晶構造を二つの角度から眺めたものである。ERdj5は、BiPとの結合能を有するJドメイン(黄色)と酸化還元に関わる6つのタンデムに並んだチオレドキシンドメイン(うち2つは酸化還元活性部位をもたない)から成る。構造情報に基づく系統的な機能解析により、EDEM1との結合およびジスルフィド結合の還元は主としてC末端側(右側)に存在する二つのチオレドキシンドメイン(赤色と橙色)が担い、その結果還元された基質はJドメインに結合するBiPによって捕獲される。本研究により、ERdj5が促進する小胞体関連分解経路の分子基盤が確立された。

Hagiwara M., Maegawa K., Suzuki M., Ushioda R., Araki K., Matsumoto Y., Hoseki J., Nagata K. and Inaba K.

Structural basis of an ERAD pathway mediated by the ER-resident protein disulfide reductase ERdj5

Molecular Cell 41, 432-44 (2011)