Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Molecular mechanisms of selective mitochondria degradation in the yeast, Saccharomyces cerevisiae |
| Author(s) | 英山, 明慶 |
| Citation | 大阪大学, 2016, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/56094 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

様式３

# 論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕

Molecular mechanisms of selective mitochondria degradation in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*

（出芽酵母における選択的ミトコンドリア分解の分子機構）

学位申請者　　英山　明慶

Mitophagy is an evolutionarily conserved autophagy pathway that selectively catabolizes mitochondria and contributes to mitochondrial quality and quantity control. Mitochondria generate most of ATP required for numerous cellular activities through oxidative phosphorylation, but concomitantly accumulate oxidative damage. Damaged mitochondria negatively affect cell homeostasis and are thought to induce various pathologies. Therefore, proper elimination of damaged mitochondria by mitophagy is critical for biological activity. In the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*, Atg32, a membrane-anchored receptor essential for mitophagy, is strongly expressed and localizes on the outer membrane of mitochondria to promote mitophagy under respiratory conditions. However, the underlying mechanisms of mitophagy remain largely unclear.

Based on previous studies, respiratory growth is thought to be necessary for inducing mitophagy. I here demonstrate that mitophagy occurs selectively under starvation conditions even without respiration and is detected much later than that of bulk autophagy. Although Atg32 is necessary for starvation-induced mitophagy, the protein levels are very low under starvation conditions. Moreover, I found that the bulk autophagy-specific proteins (Atg17, Atg29 and Atg31) are needed for starvation-induced mitophagy, but not essential for mitophagy during prolonged respiratory growth. These three Atg proteins form a complex and recruit the Atg1-Atg13 protein kinase complex to the site for autophagosome formation. Atg13, an Atg1 activator, is also required for starvation-induced mitophagy, but not mitophagy during prolonged respiratory growth. I propose that targeting of strongly activated Atg1 to mitochondria might compensate for low levels of Atg32 expression in starved cells, thereby ensuring mitophagy to be driven, and that the bulk autophagy machinery contributes to starvation-induced mitophagy.

Previous studies have revealed that Atg32 is induced in response to oxidative stress and facilitates mitophagy. However, how these initiation steps are regulated is poorly understood. In this study, I show that mitophagy, but not bulk autophagy, is strongly suppressed in cells lacking NatA, a protein N-terminal acetyltransferase that transfers an acetyl group from acetyl-CoA to the nascent polypeptide targets. Cells expressing an enzymatically inactive NatA variant are also defective in mitochondria degradation. Moreover, NatA-null cells exhibited defects in Atg32 induction and mitochondria-specific autophagosome formation. Notably, overexpression of Atg32 partially recovered mitochondria degradation in NatA-null cells, suggesting that this acetyltransferase participates in mitophagy at least in part via Atg32 induction.

In conclusion, my studies implicate the physiological condition inducing selective mitochondria degradation that depends on the bulk autophagy machinery, and protein N-terminal acetylation as a regulatory step critical for efficient mitophagy.

様式 7

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏　名　（英　山　明　慶） | | | |
|---|---|---|---|
| 論文審査担当者 | | （職） | 氏　名 |
| | 主 査 | 教授 | 吉　森　保 |
| | 副 査 | 教授 | 平　岡　泰 |
| | 副 査 | 教授 | 野　田　健　司 |
| | 副 査 | 准教授 | 岡　本　浩　二 |

## 論文審査の結果の要旨

申請者は、オートファジーを介した選択的ミトコンドリア分解（マイトファジー）の分子機構に関する研究を行い、学位論文としてまとめた。第一に、マイトファジーが誘導される新たな生理条件を見出した。これまで、マイトファジーを誘導するためには酵母細胞が非発酵条件下で増殖することが必要であると考えられてきた。申請者は、ミトコンドリア呼吸が細胞の増殖と生存に必須でない発酵条件から窒素源飢餓への移行によってもマイトファジーが誘導されること、非選択的オートファジーとは異なるタイミングで遅れて起こり、かつ非選択的オートファジーに特異的なオートファジー関連タンパク質が必須であることを明らかにした。第二に、マイトファジーの誘導に関与する細胞内経路として、タンパク質のN末端アセチル化を新たに同定した。具体的には、タンパク質N末端アセチル化酵素NatAが酵母のマイトファジーに重要であり、NatAの欠失はマイトファジーの初期段階を止めてしまうこと、その一因としてマイトファジーの鍵タンパク質Atg32の発現が抑制されていることがわかった。

以上の成果は、マイトファジーの分子機構を理解する上で重要な知見であり、博士の学位を授与するに値するものと認める。