



Title	Maintaining nuclear membrane homeostasis via degradation of the inner nuclear membrane protein Bqt4 by a ubiquitin-proteasome pathway
Author(s)	Le, Khanh Toan
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92134
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (LE TOAN KHANH)

Title

Maintaining nuclear membrane homeostasis via degradation of the inner nuclear membrane protein Bqt4 by a ubiquitin-proteasome pathway
 (核膜恒常性維持における核膜内膜タンパク質Bqt4のユビキチン-プロテアソーム依存的分解の意義)

Abstract of Thesis

Inner nuclear membrane (INM) proteins play important roles in maintaining the structural integrity and function of the nuclear envelope, the double membrane surrounding the nucleus. Aberrant accumulation of INM proteins has been linked to deformed nuclear morphology and certain diseases in mammals. However, the mechanisms by which INM homeostasis is maintained remain poorly understood. In this study, I used the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* to investigate the degradation mechanisms of the INM protein Bqt4. Previous work in our laboratory has shown that Bqt4 interacts with the transmembrane protein Bqt3 at the INM and is degraded in the absence of Bqt3. In this study, I found that excess Bqt4 that is not associated with Bqt3 is targeted for degradation by the ubiquitin-proteasome system localized in the nucleus, and that Bqt3 antagonizes this process. The degradation process involves the Doa10 E3 ligase complex at the INM. In addition, I proved that Bqt4 is a tail-anchored protein and extraction from the membrane by the Cdc48 complex is required for its degradation. I also found that the C-terminal transmembrane domain of Bqt4 is necessary and sufficient for proteasome-dependent protein degradation. Remarkably, accumulation of excess Bqt4 at the INM impaired cell viability and caused nuclear envelope deformation, suggesting that proper control of Bqt4 levels is important for maintaining nuclear membrane homeostasis. These findings provide new insights into the mechanisms that regulate INM protein homeostasis and may have implications for understanding the role of INM proteins in diseases.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (LE TOAN KHANH)			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	深川 竜郎
	副 査	教授	廣瀬 哲郎
	副 査	教授	池田 史代
	副 査	准教授	岡本 浩二

論文審査の結果の要旨

申請者Toan Khanh Leは、分裂酵母の核膜タンパク質Bqt4の分解の仕組みを研究してきた。Bqt4は別の核膜タンパク質Bqt3と相互作用し、Bqt3を欠失するとBqt4が分解される。申請者は、Bqt3非存在下においてもBqt4が分解されない条件を検索することにより分子メカニズムの解明を試みた。分裂酵母の分子遺伝学、蛍光顕微鏡イメージング、生化学により解析した結果、Bqt4がユビキチン化された後、核膜から引き抜かれ、核内のプロテアソームで分解されることを明らかにした。さらに、核膜タンパク質が分解されないと核膜の変形と増殖阻害を起こすことを示した。これは、核膜タンパク質の量を適正なレベルに保つことの意義とその仕組みを明らかにした初めての報告であり、核膜の恒常性維持の生物学的意義の理解を深めるものであり、細胞生物学の研究分野に大きく寄与する。

よって、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。