



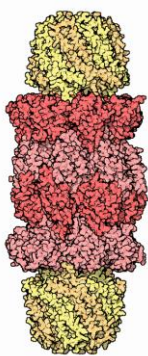
# リソソーム系オートファジーとユビキチン・プロテアソーム系 若年性パーキンソン病との関連

<https://l-hospitalier.github.io>

2020.1

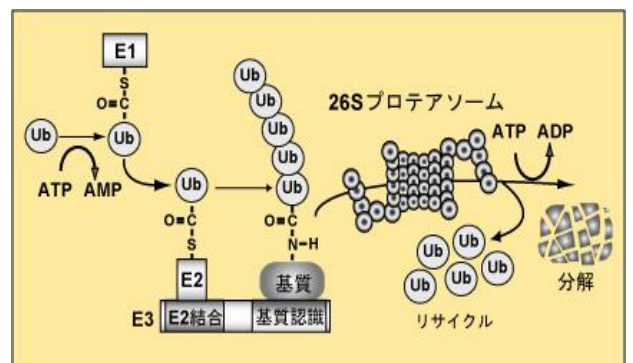
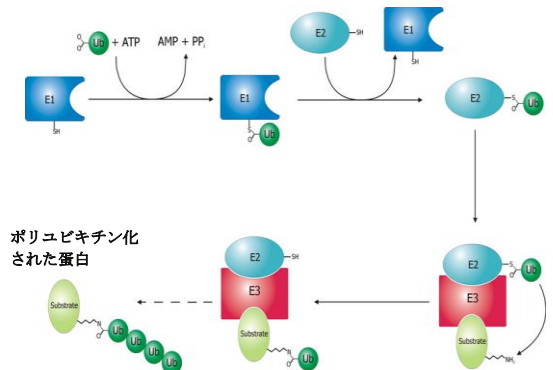
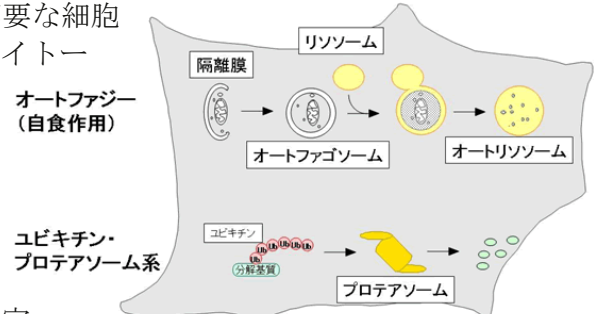
## 感染対策の基礎知識

#224



プロテアソームの分子模型

【オートファジー】蛋白はDNA→mRNA→リボソームで合成され、アミノ酸1次配列が高次構造を決定。折り畳みに失敗した蛋白や、ほどけてしまった蛋白はどう処理されるのか？蛋白の寿命は細胞分裂時のサイクリンの数分から目の角膜の一生まであり、寿命は分解で制御される。細胞表面の異物や内部の不要な細胞成分（壊れたミトコンドリア等）はエンド/ファゴサイトーシスで取り込まれ**オートファゴソーム**になる（右図）。オートファジー（自食作用）動物細胞内には**リソソーム**という区域があり、内部に分解酵素（ヌクレアーゼ（核酸）、プロテアーゼ（蛋白）、ホスファターゼ（リン脂質）を持つ。**オートファゴソーム**は**リソソーム**と融合して**オートリソソーム**になり非選択的に蛋白を分解処理する。これが**オートファジー**と呼ばれる（無差別な）細胞内器官の材料の再生処理過程。【ユビキチン修飾】新生蛋白の30%といわれる折り畳みがうまくいかなかった失敗作の処理はオートファジーとは異なる選択的な排除が行われる。種によらず酵母から哺乳類まで良く保存された**ユビキチン**<sup>\*1</sup>（ubiquitin、ubiquitousは至る所にあるという意）という76アミノ酸からなる**熱ショック蛋白（HSP）**が分子シャペロンで修復されなかった蛋白を選別して結合し、標識する。ユビキチンの結合はATP依存性のE1~E3の3種の酵素による。**ユビキチン活性化酵素（E1）**はユビキチンとチオエステル結合しユビキチンと**ユビキチン結合酵素（E2）**の結合を可能にする。さらにユビキチンのC末端と基質タンパク質（図の薄緑の楕円）のリジン残基との間にイソペプチド結合を形成。後者の結合は**ユビキチンリガーゼ（E3）= Parkin**を必要としE3リガーゼは単量体サブユニット酵素にも多量体サブユニット酵素にもなることができる。E3リガーゼには多くの種類があり各E3リガーゼはある種の基質タンパク質のサブセットのみを修飾する特異性があり更に特異性を発揮する。**モノユビキチン化**は、エンドサイトーシスとDNA損傷に関係し、細胞内タンパクの局在および輸送も変える。複数回ユビキチン化された**ポリユビキチン鎖**は結合した標的タンパク質を**プロテアソーム**で分解する。ユビキチンは**脱ユビキチン化酵素（DUB; Deubiquitinating Enzyme）**で切り離されて再利用される。【ユビキチン-プロテアソーム系】**プロテアソーム（Proteasome）**は26S<sup>2</sup>の円筒形で19Sの蓋をもつシャペロニンに似た蛋白分解装置で、処理する蛋白質に付加されたポリユビキチン鎖を認識しATP依存的に迅速に不可逆分解する。真核細胞では細胞周期調節蛋白が適切な期間存在することで細胞分裂を制御するので、**ユビキチン・プロテアソーム系**の異常は癌などの発生にかかわると予想される。また適切に折りたたまれなかった蛋白も標識して分解する。この系は不要蛋白質の分解、抗原提示、細胞周期調節など重要な役割を果たし、破綻して膜電位を喪失したミトコンドリア上の**PINK1（PTEN<sup>\*3</sup>-induced kinase 1）**がユビキチン連結酵素Parkin（E3）を活性化、プロテアソームでミトコンドリアを分解する。この失敗が**家族性パーキンソン病**の原因と考えられている<sup>\*4</sup>。



<sup>\*1</sup>ユビキチンによる蛋白分解でAチカノーバ、Aローズ、Aハーシュがノーベル化学賞（2004）。ユビキノンは同語源でCoQ10のこと。AHAは2005年心不全に推奨できないと。<sup>\*2</sup>Sはスヴェドヴェリの沈降係数。<sup>\*3</sup>PTEN:phosphate and tensin homolog deleted on chromosome ten。PTENホスファターゼ異常はヒトの癌でみられる。<sup>\*4</sup>Tanaka K et al. Clin Neurol 2010;50:2010.