

【総説】

細胞の環境変化に応答するミトコンドリアダイナミクス

丸山 翔太、石原 孝也、石原 直忠
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

要約

ミトコンドリアは酸素呼吸によりエネルギー生産を行うのみならず、様々な物質の代謝・細胞シグナリングにも関与する、多機能なオルガネラである。内部に自身の遺伝子 mtDNA を含む、ミトコンドリアの特徴的な二重膜構造は、形態を経時的に大きく変化させる。この構造のダイナミクスが、ミトコンドリアの機能のみならず組織と個体の高次機能の制御にも重要な機能を持つことがわかっている。現在のミトコンドリアダイナミクス研究の観点から、個体機能の経年的劣化との関わりも踏まえて全容を概説する。

キーワード：ミトコンドリア、膜融合、オルガネラ形態、ミトコンドリア DNA

1. 多機能な細胞小器官（オルガネラ）、ミトコンドリア

二重膜構造からなるミトコンドリアは、酸素呼吸により細胞内の主要なエネルギー生産を担い、生命活動に必須な機能を持つ細胞小器官である。中学校の理科教科書の細胞のモデル図の中にも描かれているため、多くの方が一度は目にし、耳にしたことがあるはずだが、一般の方々にはミトコンドリアは微生物であるとの誤認も未だあるようで、社会的な認知は不十分である。ミトコンドリアが、当初説明されたエネルギー生産を担うという生存に必須の機能を持つのみならず、細胞内で様々な物質の合成と分解により多くの生体内必須分子の代謝に関わっており、さらに細胞死の制御や酸化ストレスの発生等を介して細胞のシグナリング制御にも重要な機能を持つことが明らかになっている^[1]。個体におけるミトコンドリアは、出生から成長・代謝そして死に至る全ライフコースを通じて多面的な機能を発揮している。ライフコースにおける各状況に応じてミトコンドリアの必須な機能の低下を防ぎ、またそれを活性化することで、様々な病態の治療に応用できる可能性も考えられている^[2, 3]。そのためには、ミトコンドリアのもつ多面的な機能の個別の分子機構を理解し、さらにそれらの関連性を理解し、制御法を構築する必要がある。

2. ミトコンドリアの構造と機能

ミトコンドリアは、酸素呼吸を行う α プロテオバクテリアの古細菌との共生を起源とするオルガネラである。ミトコンドリアは、折りたたまれ陥入したクリステ構造を持つ内膜と細胞質とのインターフェースを担う外膜の、二重膜構造からなっている（図 1 A）。外膜と内膜の間隙を膜間スペース（膜間腔）、内膜の内側をマトリックスと呼ぶ。ミトコンドリアのマトリックスには TCA 回路（クエン酸回路）が、また内膜には 4 つの呼吸鎖複合体と ATP 合成酵素による電子伝達系が存在しており、生体内エネルギー通貨である ATP がブドウ糖や脂質などを元にして酸素を用いて合成される。内膜には呼吸鎖複合体などの膜タンパク質を多く含んでおり、酸素呼吸の盛んなミトコンドリアは膜の面積を増やすため発達したクリステ構造が密に配置されている。細胞内のミトコンドリアを立体的に観察すると、ミトコンドリアはモデル図によく書かれるような短い豆状の構造体のみならず、細長く伸び、また枝分かれしたネットワークを形成したミトコンドリアが頻繁に観察される^[4]（図 1 B）。つまり、個々のミトコンドリアが定型の形態・大きさを持っているわけではなく、多様な不定形の構造を取ることができる。ミトコンドリアの形態は、組織分化や細胞応答に伴って大きく変化する。これまでの研究で、細胞応答に伴うミトコンドリア形態変化の分子機構が明らかになってきているが（後述、第 4 項を参照）、組織分化におけるミトコンドリア形態変化の分子機構の多くはまだよくわかっていない。

ミトコンドリア内では、脂質、ステロイドホルモン、ヘム、鉄-硫黄クラスター、アミノ酸、ヌクレオチドなど、

連絡先：石原直忠

〒 560-0043 大阪府豊中市待兼山町 1-1

TEL：06-6850-6706

FAX：06-6850-6769

E-mail：naotada@bio.sci.osaka-u.ac.jp

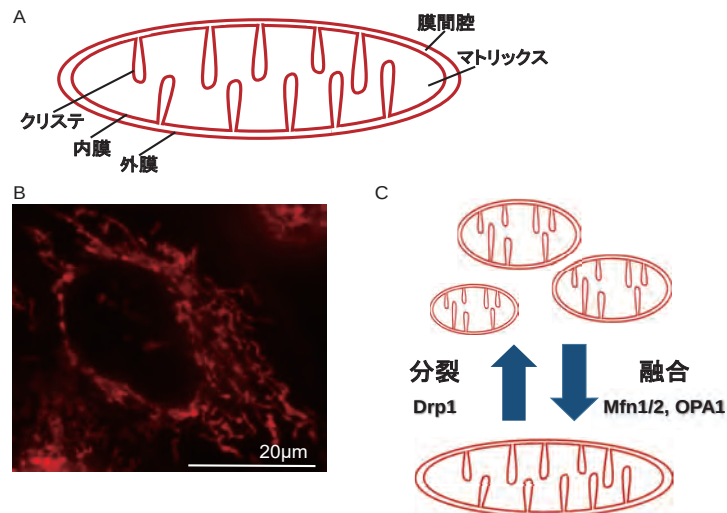


図1. ミトコンドリアのダイナミクス

A. ミトコンドリアの二重膜のモデル図。B. HeLa 細胞のミトコンドリアの生細胞観察。C. ミトコンドリアの融合と分裂因子による動的な形態制御。

様々な物質の合成と分解に関わる酵素が多数存在している。これらは、細胞の基本的な機能維持、あるいは細胞応答や環境変化に伴う動的な代謝変動を伴い、細胞機能に重要な役割を持つことがわかっている。また、ミトコンドリアは酸素を用いてエネルギー生産を行うが、その副産物として様々な活性酸素種を発生する、酸化ストレスの主要な発生源でもある^[1]。通常は電子伝達系の酵素が適切に連携し機能することで、活性酸素種の発生を抑制しているが、そのバランス不全により酸化ストレスが増大し、様々な病態や加齢関連疾患の要因となると考えられている。さらに、ミトコンドリアは、カルシウムストアとしての機能、シトクロム c を始めとする細胞死誘導因子の放出制御による細胞死制御、また活性酸素による細胞応答など、様々な機構で細胞シグナリングに関与している。また近年では、小胞体との接触部位において特異的な反応・応答が起きることにも大きな注目が集められており、オルガネラ間接触の制御の分子解析が大きく発展しつつある。脂質合成やカルシウム応答をはじめ、ミトコンドリアの多くの現象が小胞体との接触あるいは近接する場で起きている。ミトコンドリアはこのように多面的に細胞と組織機能を制御している。

3. ミトコンドリアの分裂と融合によるダイナミクス

哺乳動物由来の線維芽細胞等を生きたまま観察すると、ミトコンドリアが細胞内で活発に動きその形態を大きく変化させる様子を観察することができる。ミトコンドリアは細胞内で方向性のある移動とその停止を繰り返している。また長いミトコンドリアの一部がちぎれ、また別のミトコンドリアと繋がる、という分裂と融合を頻繁に観察することができる。ミトコンドリアの形態はこのような動的な動きの中で維持されている^[5]。

ミトコンドリアの分裂と融合の制御には、種を超えて広く保存された GTP 加水分解酵素 (GTPase) 群が機能している (図1C)。分裂には、細胞質のダイナミン様タ

ンパク質 Drp1 (dynamin-related protein) が必須の機能を持っており、ミトコンドリア上の Drp1 レセプタータンパク質群 (Mfn, MiD49, MiD51 等) を介してミトコンドリア外膜の分裂点に集合しミトコンドリアを分裂させる^[4]。この分裂過程には GTP の加水分解が必要であり、ミトコンドリア上で多量体を形成し GTP 加水分解に伴い構造変化を介してミトコンドリアを分裂させる。

ミトコンドリアの融合には、外膜の2つの mitofusin のアイソフォームである Mfn1 と Mfn2、内膜の OPA1 (optic atrophy 1) が必要である。融合に先立って、Mfn1/2 からなる複合体の形成により2つのミトコンドリア外膜同士が繋留され、GTP 加水分解に伴い外膜を融合させる。Mfn1 と Mfn2 は組織によって異なる発現様式を示し、これらは部分的に機能重複しながら協調的に外膜の融合を促進する。特に Mfn2 はミトコンドリア外膜と小胞体との接触の制御に関与しており、また様々な細胞応答にも関わると考えられている^[6]。

OPA1 は膜貫通ドメインを持ち、そこで内膜を貫通した「L-OPA1」が融合を促進させるが、膜結合ドメインの切断により形成される「S-OPA1」では融合活性が抑制される^[7]。L-OPA1 が内膜に多く存在する脂質カルジオリピンと結合することで近接する2つの内膜が結合し、その後の GTP 加水分解により内膜融合が誘導される^[8]。また OPA1 はクリステ構造の形成にも機能している。内膜のクリステ構造は外膜とも関連しながら、MICOS (mitochondrial contact site and cristae organizing system) 複合体と呼ばれる Mitofilin や Mic19 を含む複合体などの様々なミトコンドリア内タンパク質と結合・協調しながら制御されていると考えられている^[4]。

4. 細胞エネルギー環境によるミトコンドリアダイナミクスの制御

ミトコンドリアの形態は、様々な細胞応答や細胞内外

環境に伴い制御され変化している。このミトコンドリアの形態の応答が起きること自体は古くから知られていたが、その制御、すなわち、何を検知して、ミトコンドリアにどのような変化が起きるか、その分子機能は長らく理解されていなかった。

我々はミトコンドリアのダイナミクスの研究を行う上で、哺乳動物細胞ミトコンドリアの形態制御因子群を自らの手で遺伝子を取得し、またそのタンパク質から抗体を作製することで、細胞・遺伝子・タンパク質を詳細に観察・解析してきた。その過程でミトコンドリアの環境に対する応答の中心的な分子機構を見出してきた（図2）。

我々は、ミトコンドリア分裂因子 Drp1 の cDNA を単離し、またそのタンパク質から特異的抗体を作製し観察を続けていたところ、細胞分裂期に Drp1 が電気泳動上でごく僅かな分子量変化を起こすことに気が付いた。詳細に観察したところ、細胞分裂期には、細胞周期の制御に機能する MPF（M-phase promoting factor）である Cdc2/サイクリン B 複合体により Drp1 の特定の Ser 残基が特異的なリン酸化を受けること、またこのリン酸化によりミトコンドリア分裂が活性化されることを見出した。この部位の非リン酸化型変異を導入すると、細胞分裂期の Drp1 リン酸化、さらにそれに伴うミトコンドリアの断片化が観察されなくなることから、細胞分裂期にリン酸化を介したミトコンドリア形態変化が起こることを明らかにした^[9]。この発見はミトコンドリアの形態がリン酸化により制御されることを初めて見出したものであり、またこのリン酸化特異的抗体を用いることで細胞内におけるミトコンドリア分裂の活性状態を検出できるようになったことから、後の極めて多くの関連研究で利用され、本研究分野の革新・発展に大きく貢献している。その後、別のリン酸化部位も同定され、現在もこれらの Drp1 リン酸化がミトコンドリア分裂活性の主要なマーカーとして利用されている。しかし未だに Drp1 を制御する上流の主要なシグナル経路の解析があまり進

んでおらず、ミトコンドリアの分裂制御の本質に関してはほとんど理解されていない。この研究がミトコンドリアそのものの本質理解に大きく貢献するものであると期待されている。

我々はミトコンドリアの融合因子群についても同様に、cDNA 単離から特異的抗体を作製し分子詳細解析を進めてきた。それらに並行して、生細胞内でミトコンドリア融合を解析する実験系を構築した。様々な薬剤によるミトコンドリア形態と融合活性への影響を観察したところ、酸素呼吸の阻害剤は広くミトコンドリア融合を抑制することを見出した。そこで「ミトコンドリア呼吸能低下時に融合が停止する機構」の解析を試みた。当時まだほとんど解析されていなかった OPA1 の抗体を用いて免疫ブロッティングを行うと、電気泳動上で複数の移動度のバンドが検出されたが、当初その意義を理解することができなかった。その後の解析、およびデータベース解析から、OPA1 にはスプライスバリエントが複数存在することがわかってきた。さらに、呼吸阻害剤を添加した細胞では、OPA1 の複数のバンドの中から、呼吸阻害剤添加により増加するバンドと減少するバンドがあることを見出した。この発見を契機として詳細な解析を進め、細胞のプルダウン実験やタンパク質切断点の同定等と組み合わせることで、「OPA1 がミトコンドリア活性低下時に膜貫通領域を切断され、融合活性が低下する」とのミトコンドリア活性と形態の関連性を世界で初めて明らかにした（図2、「内膜」^[8]）。

我々の研究成果によるこの一連の分子理解は、その後の「ミトコンドリアの品質管理」の理解に大きく貢献することになった。定常状態ではミトコンドリアの融合と分裂の両方が観察されるが、細胞内の一部のミトコンドリアが機能を失うと、融合活性を失ったミトコンドリアが細胞内のミトコンドリアネットワークから隔離されることになる。その後、活性低下し孤立したミトコンドリアは、当時急速に理解が進められていた家族性パーキンソン病の病因因子であるユビキチンリガーゼ Parkin と

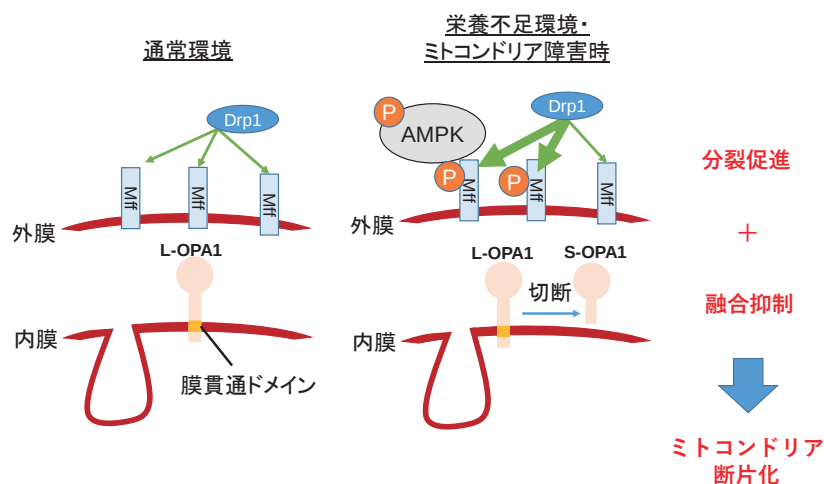


図2. エネルギー代謝によるミトコンドリア形態制御のモデル図

左：高栄養状態、右：栄養低下状態。上：分裂因子の挙動（Mff のリン酸化による制御）、下：融合因子の挙動（L-OPA1 の切断による制御）。

キナーゼ PINK1 により標識され、その後にオートファジーにより分解されることで、機能低下ミトコンドリアのみが選択的に分解・排除される、との「ミトコンドリア品質管理」モデルが提唱された。このモデルには今も検討すべき多くの疑問が残されているが、しかしミトコンドリアの融合と分裂の意義を極めてわかりやすく示したのみならず、オートファジーが細胞内の機能低下物をまるごと分解し組織機能低下から保護するとの概念につながり、オートファジーの重要性が広く知られる上でも重要な役割を果たした。

また近年では代謝とミトコンドリア機能の関連について大きく注目されるようになってきている。この栄養および細胞内エネルギー環境によるミトコンドリア分裂制御に関して、新たな研究が進められている。外膜タンパク質である Mff (mitochondrial fission factor) は、Drp1 を細胞質からミトコンドリア分裂点へ局在化させる機能を持つ。Mff には細胞内の ATP 枯渇時に活性化される、AMP 依存性キナーゼ (AMPK) によりリン酸化されるモチーフを持つことが見出され、その Ser 残基の特異的なリン酸化により Drp1 のミトコンドリアへの局在化とミトコンドリア分裂が促進されることが報告された (図 2, 「外膜」)^[10]。

一方で、アミノ酸欠乏等の飢餓によるオートファジーの誘導条件下には、ミトコンドリアが長く伸長し、結果としてオートファジー分解を免れることが知られている。その時、Drp1 のリン酸化が変動してミトコンドリア形態が変化するが、栄養センサー mTOR とミトコンドリア形態制御との関連はまだよく理解されていない^[11]。また細胞質でのタンパク質翻訳阻害 (シクロヘキシミド) や UV 処理など比較的弱いストレスをミトコンドリアに与えることでもミトコンドリアの伸長が観察される (ストレス応答性ミトコンドリア過剰融合) が^[12]、

これらと飢餓時の応答との関連もまた詳細は不明である。

上述したように、Mff はエネルギーの枯渇やミトコンドリアの呼吸機能の低下を検知してリン酸化されるが、その生理的な意義はよく理解されていなかった。ところが我々は最近、Mff の遺伝子欠損細胞を機能解析することにより、ミトコンドリアの新しい機能を見出しつつある。Mff は Drp1 の他にもミトコンドリア上の他のシグナル伝達システムのコア因子の複合体形成および活性制御に関与しているため、細胞内エネルギー環境・ミトコンドリア活性に伴い、その応答を調整し得ることを明らかにしつつある (未報告データ)。細胞が様々な応答・変化を起こす上で、エネルギー生産の場であるミトコンドリア上でエネルギー状態を速やかに検知して下流の応答の強さを調整することは極めて合理的な反応と思われる。ミトコンドリア上での細胞シグナリング機構のさらなる理解を進めることで、医学・生命科学に大きな貢献をもたらす可能性をも期待できるため、研究を進めたい。

5. ミトコンドリア DNA のダイナミクス

ミトコンドリアは細菌の共生を起源とするオルガネラであり、その名残として内部に自身の遺伝子であるミトコンドリア DNA (mtDNA) を保持している。mtDNA は哺乳動物では約 16~17 kbp の環状 DNA であり、呼吸活性に必須である。タンパク質としては 13 種類の呼吸鎖複合体のサブユニットを、またミトコンドリア内のタンパク質合成に働くリボソーム RNA や tRNA をコードしている。この mtDNA の変異や発現低下は、呼吸鎖複合体 I, III, IV および ATP 合成酵素の複合体形成不全を導き呼吸活性を低下させる (図 3 A)。

多くの細胞では、mtDNA は細胞あたり数百~数千コ

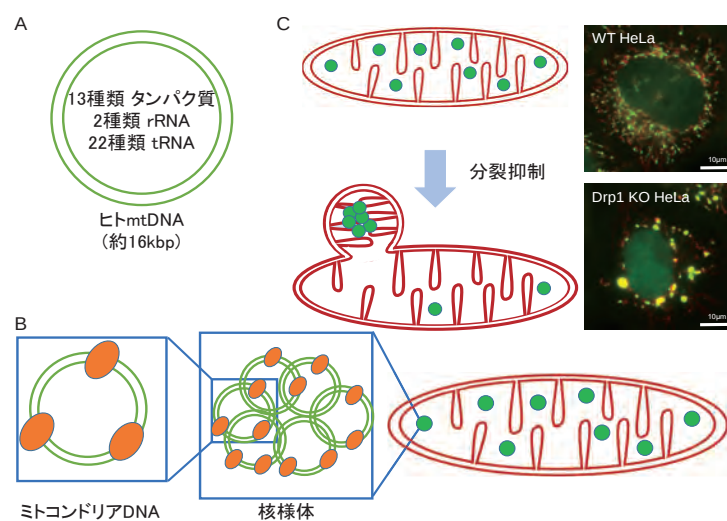


図3. ミトコンドリアのゲノム (mtDNA) の核様体構造

A. 哺乳類の環状の mtDNA とその遺伝子。B. mtDNA の核様体構造。TFAM 等の DNA 結合タンパク質を介して複数コピーの mtDNA が集合し核様体構造を形成する。C. 核様体の構造は膜のダイナミクスにより制御される。野生型 HeLa 細胞 (右上) と Drp1 KO HeLa 細胞 (右下) のミトコンドリア (赤) と mtDNA (緑)。

ピー存在しており、顕微鏡下に mtDNA を観察すると、複数コピーの mtDNA が DNA 結合タンパク質である TFAM (mitochondrial transcriptional factor A) に結合し集合した「核様体」と呼ばれるドット状の構造体が細胞内に多く観察される (図 3B)。生細胞観察を行うと、核様体がミトコンドリア内を活発に動く様子を観察できる。mtDNA は TFAM と結合することで安定化することが知られているが、一方、複数コピーが集まった核様体構造を形成する分子機構の詳細と、ミトコンドリア機能や細胞機能における核様体構造の意義に関しては、現時点ではまだ十分に理解されておらず今後の研究が必要である。

細胞内でのミトコンドリア分裂の意義を解析する目的で、我々は Drp1 の発現及び機能を抑制した細胞を観察し、ミトコンドリアが長く繋がるのみならず、多くの核様体がさらに集合し巨大な核様体構造を形成している様子を観察した (図 3C)。この時、集合した核様体を含むミトコンドリアのバルブ状構造が形成されており、この部分では内膜のクリステ構造が発達していた。生細胞観察によりミトコンドリアの分裂と核様体の位置に関連性が認められた。また Drp1 遺伝子を欠損した HeLa 細胞、さらには Drp1 を欠損した心筋においてもこの巨大化核様体が観察され、これらの細胞で呼吸活性の低下が観察された^[13, 14, 15]。これらの結果から、ミトコンドリアの膜と mtDNA の配置・動態が関連して制御されていることが明らかとなり、我々は「mtDNA の配置を制御することで、ミトコンドリアの活性や様々な特性を変動させられるのではないか」との仮説を持つに至った。現時点ではまだ核様体の形成と制御に関わる分子理解は極めて限られている。現在我々は mtDNA の生細胞観察を指標にした遺伝子スクリーニングを進めており、関連分子の同定をもとにした分子理解を進めたい。

6. 経年的なミトコンドリア DNA への変異蓄積と機能低下

加齢に伴い、ミトコンドリア活性が低下すること、また酸化ストレスが老化に関与することが良く知られているが、老化とミトコンドリアの関連に関しては不明な点が多く残されている。上述のように細胞内に mtDNA は多コピー存在しており、その一部に変異が含まれた場合は「ヘテロプラズミー」状態と呼ばれる。mtDNA の変異に起因するミトコンドリア病では、母親由来の変異型 mtDNA が卵子を経由して母系遺伝し、加齢に伴って変異型 mtDNA の存在比率 (変異率) が増加することで病態が進行すると考えられている。母系遺伝に関して、卵子形成過程で一時的に mtDNA のコピー数が減少し、その後 mtDNA が複製・増加する過程で一部の mtDNA が優先的に増加することで、同じ母親から変異率が大きく異なる卵子が形成されるとの、「ボトルネック」仮説が提唱されているが、まだ様々な議論が残されている。酸化ストレス等により mtDNA が障害され突然変異が導入される可能性も考えられ、また加齢に伴って mtDNA の変異が増加するとの報告もされている。mtDNA に変

異を蓄積するモデルマウス、「mutator マウス」では早期老化様の表現型が見られることが知られており、このモデルを用いて哺乳動物の個体レベルでも mtDNA 変異と老化に関連した研究が進められている^[16]。

このような状況を鑑みると、細胞内に多コピー存在する mtDNA の中で、「変異型 mtDNA はどのようにして選ばれ、増殖・遺伝するか」、すなわち mtDNA の細胞質遺伝の分子機構の理解が重要であると考えられる。ミトコンドリア病患者およびモデルマウス由来の細胞を用いた解析から、変異型 mtDNA の存在比は細胞培養に伴い大きく変動することは知られている。しかし変異型 mtDNA の存在比変化がどのように起こるか、特に哺乳動物細胞においては細胞生物学的な分子知見は極めて限られている。Parkin や PINK1 を中心としたミトコンドリアのオートファジーの研究から得られたモデルに従うと、変異型 mtDNA を高頻度を持つミトコンドリアは選択的に分解されると考えられるが、オートファジーも含めたミトコンドリアの品質管理システムが、本当に mtDNA の遺伝様式に関与するか、詳細な解析はまだ行われていない。今後は、細胞内のミトコンドリアの融合・分裂、mtDNA の核様体構造やミトコンドリア内配置の制御など、ミトコンドリアのダイナミックな特性を踏まえた上で、「ヘテロプラズミーの中から、どの mtDNA が優先的に増加し遺伝するのか」、その分子機構の解析の理解が重要だと考えている。その分子理解を元に、変異型 mtDNA の細胞内での増殖を抑える技術を構築できれば、ミトコンドリア病のみならず、経年的なミトコンドリア機能低下を伴う多くの疾患や老化に応用可能な重要な技術となると考えている。

おわりに

本稿では、ミトコンドリアのダイナミクスによる細胞、組織、そして個体レベルでの機能制御の可能性を議論した。ミトコンドリアは極めて多彩な機能を持ち、分化・応答・加齢に伴って機能と形態を大きく変化させる。それぞれの状況・環境の中でのミトコンドリアの機能を多面的かつ詳細に検討する必要がある。さらに多くの関連研究者が、ミトコンドリアに着目し研究が大きく発展することを期待している。

参考文献

1. 太田成男 著: ここまでわかった ミトコンドリア研究の新展開, 別冊 医学のあゆみ, 医歯薬出版, 2011
2. 柳茂 編, ミトコンドリアと疾患・老化, 実験医学増刊, Vol37, No.2, 羊土社 2019
3. 村山圭, 小坂仁, 三牧正和 編, ミトコンドリアと病氣, 遺伝子医学 MOOK 35号, 2020
4. Ishihara N & Jacobs H, JB Special Issue-Dynamics Regulation of Mitochondria J. Biochem. 167 (3), 2020
5. 石原 直忠, 融合と分裂によるミトコンドリアの形態制御の分子機構と生理機能. 生化学83: 365-373, 2011
6. Schrepfer E, Scorrano L. Mitofusins, from

- Mitochondria to Metabolism. *Mol. Cell* 61 (5) : 683-694, 2016
7. Ishihara N, Fujita Y, Oka T, et al. Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *EMBO J.* 25 (13) :2966-77, 2006
 8. Ban T, Ishihara T, Kohno H, et al. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin. *Nature. Cell Biol.* 19 (7) : 856-863, 2017
 9. Taguchi N, Ishihara N, Jofuku A, et al. Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. *J. Biol. Chem.* 282 (15) :11521-11529, 2007
 10. Toyama EQ, Herzig S, Courchet J, et al. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. *Science* 351 (6270) :275-281, 2016
 11. Gomes LC, Di Benedetto G, Scorrano L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat. Cell Biol.* 13 (5) : 589–598, 2011
 12. Tondera D, Grandemange S, Jourdain A, et al. SLP-2 is required for stress-induced mitochondrial hyperfusion. *EMBO J.* 28 (11) :1589-1600, 2009
 13. Ban-Ishihara R, Ishihara T, Sasaki N, et al. Dynamics of nucleoid structure regulated by mitochondrial fission contributes to cristae reformation and release of cytochrome c. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110 (29) :11863-11868, 2013
 14. Ishihara T, Ban-Ishihara R, Maeda M, et al. Dynamics of mitochondrial DNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously active mitochondria during neonatal heart development. *Mol. Cell. Biol.* 35 (1) :211–223, 2015
 15. Ota A, Ishihara T, Ishihara N. Mitochondrial nucleoid morphology and respiratory function are altered in Drp1-deficient HeLa cells. *J. Biochem.* 167 (3) :287-294, 2020
 16. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429 (6990) :417-23, 2004

Mitochondrial dynamics in response to change of cellular environment

Shota Maruyama, Takaya Ishihara, Naotada Ishihara

Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, Osaka university

Abstract

Mitochondria are multifunctional organelles, not only produce energy by oxidative phosphorylation, but also regulate various metabolism and cellular signaling. The double membrane mitochondria are highly dynamic organelle, changes their morphology by active fusion and fission. Mitochondria also have their own genome, mtDNA inside mitochondrial matrix, that is essential for the respiratory functions. The dynamic features of mitochondrial double membranes and genome are believed to be related to the various physiological and pathological functions in vivo. Here we reviewed the molecular mechanism and the roles of mitochondrial dynamics, in the aspect of age-related disorders.

Keywords : Mitochondria, Membrane fusion, Organelle morphology, Mitochondrial DNA