

Title	Gtr/Ego-independent TORC1 activation is achieved through a glutamine sensitive interaction with Pib2 on the vacuolar membrane
Author(s)	鵜飼, 洋史
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69654
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

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (鵜 飼 洋 史)

論文題名

Gtr/Ego-independent TORC1 activation is achieved through a glutamine sensitive interaction with Pib2 on the vacuolar membrane

(グルタミン依存性のPib2複合体によるGtr/Ego経路非依存的なTORC1活性化経路)

論文内容の要旨

TORC1 is a central regulator of cell growth in response to amino acids. The role of the evolutionarily conserved Gtr/Rag pathway in the regulation of TORC1 is well-established. Recent genetic studies suggest that an additional regulatory pathway, depending on the activity of Pib2, plays a role in TORC1 activation independently of the Gtr/Rag pathway. However, the interplay between the Pib2 pathway and the Gtr/Rag pathway remains unclear. In this study, I show that Pib2 and Gtr/Ego form distinct complexes with TORC1 in a mutually exclusive manner, implying dedicated functional relationships between TORC1 and Pib2 or Gtr/Rag in response to specific amino acids. Furthermore, simultaneous depletion of Pib2 and the Gtr/Ego system abolishes TORC1 activity and completely compromises the vacuolar localization of TORC1. Thus, the amino acid-dependent activation of TORC1 is achieved through the Pib2 and Gtr/Ego pathways alone. Finally, I show that glutamine induces a dose-dependent increase in Pib2-TORC1 complex formation, and that glutamine binds directly to the Pib2 complex. These data provide strong preliminary evidence for Pib2 function as a putative glutamine sensor in the regulation of TORC1.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (鶴飼 洋史)			
論文審査担当者	主査	(職)	氏名
		副査	教授 教授 教授 准教授
論文審査の結果の要旨			
<p>本論文は、栄養環境に呼応してオートファジーや細胞成長を制御するプロテインキナーゼ複合体TORC1に、どのようにアミノ酸量の情報が入力されるのか、その分子機構を解明したものである。哺乳類細胞においてTORC1を制御するRag/Ragulator系の出芽酵母ホモログGtr/Ego系は、同様にTORC1の制御に関わるものの、それのみでTORC1が制御されていないことが示唆されてきた。今回その解析がほぼされていなかったタンパク質Pib2に注目し解析を行った。その結果、Pib2がGtrと独立にTORC1に結合し、平行してTORC1を制御することを明らかにした。Pib2とTORC1の結合はグルタミンの存在下に増強され、さらにPib2を含む複合体はグルタミンに直接結合することを証明した。</p> <p>これらの成果は全く未知であるグルタミンを感知するセンサーの実態に迫るものとして高く評価され、博士の学位授与に相応しいものと考えられる。</p>			