



Title	Pib2 is a cysteine sensor involved in TORC1 activation in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Author(s)	Zeng, Qingzhong
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/93005
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 (Qingzhong Zeng)

Title

Pib2 is a cysteine sensor involved in TORC1 activation in *Saccharomyces cerevisiae*
 (出芽酵母においてTORC1活性化に関与するシステインセンサーPib2の研究)

Abstract of Thesis

TORC1 is a master regulator that integrates information from multiple upstream signals and phosphorylates substrates to promote anabolism and cell growth, upon amino acids were sufficient. In the absence of amino acids, TORC1 is inactive and autophagy is induced to degrade intracellular proteins for recycling amino acids. It is activated via two distinct upstream pathways, the Gtr pathway, which corresponds to mammalian Rag, and the Pib2 pathway. In mammals, it has been reported that several amino acid sensors regulate GATOR2-GATOR1-Rag GTPase axis to trigger TORC1 activity. However, how amino acids are sensed is poorly understood in *Saccharomyces cerevisiae*. Sch9, one of the TORC1 substrates, is phosphorylated via the Pib2 pathway and the Gtr pathway. Ser3, a novel TORC1 substrate, is phosphorylated by the Pib2 pathway and not by the Gtr pathway. In this study, using the phosphorylation state of Sch9 and Ser3 as indicators of TORC1 activity, I investigated which pathways were employed in TORC1 activation by individual amino acid. Different amino acids exhibited different dependencies on the Gtr and Pib2 pathways.

Cysteine was the amino acid most dependent on the Pib2 pathway. Cysteine induces a dose-dependent increase in the interaction between TOR1 and Pib2 *in vivo* and *in vitro*. Moreover, cysteine directly bound to Pib2 via W632 and F635, two critical residues in the T(ail) motif that are necessary to activate TORC1. These results indicate that Pib2 functioning as a sensor for cysteine in TORC1 regulation.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Qingzhong Zeng)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 野田 健司
	副 査	教授 深川 竜郎
	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

Qingzhong Zeng氏は、アミノ酸をはじめとする栄養情報を統合し、タンパク質合成など同化過程やオートファジーなど異化過程をコントロールするマスター制御因子TORC1の制御機構を研究した。出芽酵母Pib2タンパク質は、GTRタンパク質複合体と独立して共にTORC1を上流から制御する。二十種のアミノ酸がこれら上流の制御機構により、どの様に識別されるのかを解析した。そのなかで特にシステインがPib2依存のTORC1活性をもたらすことに着目し、システインが直接Pib2タンパク質に結合してTORC1を活性化するシステインセンサータンパク質として機能することを明らかにした。これらの内容はアミノ酸感知機構の実体を明らかにしたものとして高く評価され、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。