

ストレス応答での eIF2 のリン酸化には Gcn2 の二量体が必要である

風見紗弥香

eIF2 α (eukaryotic initiation factor-2 α) は真核生物のタンパク質合成の初期制御に重要なタンパク質であると同時に、ER ストレス、ウイルス感染など様々なストレスによってリン酸化され、メカニズム不明の経路により NF κ B 活性化を介したアポトーシスを誘導することが報告されている。動物細胞においては eIF2 α をリン酸化する酵素は Gcn2p, Perk, PEK などが知られているが、出芽酵母では Gcn2p が唯一の eIF2 α リン酸化酵素である。

出芽酵母ではアミノ酸欠乏下、多くのアミノ酸合成系遺伝子が転写因子 Gcn4p により転写される。GCN4 自身の発現は翻訳レベルで制御されており、これには GCN4 mRNA 上流の4つの短い ORF と Gcn2p kinase による eIF2 α リン酸化が重要な役割を果たしている。またアミノ酸飢餓条件下に限らず様々なストレスに応答して、Gcn2p 活性が上昇し、eIF2 α のリン酸化を引き起こす。今回、Gcn2p による eIF2 α のリン酸化には Gcn2p の二量体形成が必要であることを明らかとした論文があったため、報告する。

紹介論文

Dimerization is required for activation of eIF2 kinase Gcn2 in response to diverse environmental stress conditions. Narasimhan, J., Staschke, K.A., and Wek, W.C. (Indiana University School of Medicine, IN) *J. Biol. Chem.*, in press (2004)

要旨

Saccharomyces cerevisiae において、Gcn4p は多くのアミノ酸合成系遺伝子の転写を活性化する転写因子であり、Gcn2p によって制御されている。Gcn2p は C 末側に histidyl-tRNA 合成酵素に似た配列 (HisRS-related) があり、アミノ酸を持たない tRNA が結合することにより活性化し、eIF2 α をリン酸化する。C 末の 162 残基 (Gcn2-Cp) が eIF2 α リン酸化活性に重要である、という特徴を持っている。今回、Gcn2-Cp の組み換えタンパクを作成し、ゲルろ過と架橋による解析を行ったところ、Gcn2p は高塩濃度においても安定した二量体を形成し、その二量体形成には Gcn2-Cp にある 3 ヲ所の疎水領域、および両親媒性 α -helix が重要であることが明らかとなった。二量体形成能が低下した Gcn2p 変異株では、アミノ酸飢餓、免疫抑制剤ラパマイシン処理、高濃度の NaCl 存在下などの様々なストレスで見られるはずの eIF2 α リン酸化、および Gcn4p 発現が抑えられた。しかし、高濃度の NaCl 存在下に K⁺を加えると加えた K⁺の濃度に応じてストレス応答を示さなくなることから、Na⁺/K⁺のバランスがストレス誘導を制御していることが示された。これらの結果から、様々なストレスに応答して Gcn2p が活性化するためには Gcn2-Cp の疎水領域が関与した Gcn2p の二量体形成が必要であることが明らかとなった。