

Protein S-nitrosylation: 一例として GAPDH によるアポトーシス促進機構

清水史郎

リン酸化、糖鎖修飾、ユビキチン化、およびジスルフィド結合など、種々あるタンパク質翻訳後修飾は、修飾を受けたタンパク質の活性、局在、安定性、さらに他の分子との結合能などに影響を及ぼす。タンパク質のニトロシル化 (*S*-nitrosylation) は主にアルギニン由来の一酸化窒素 (NO) が、タンパク質中のシステイン残基に付加する (Cys-S-NO) 反応であり、これまでに様々な分子 (procaspase-3, caspase-9, PTP1B, ASK1, JNK, HIF1 α など) がニトロシル化されている報告がある。今回はタンパク質のニトロシル化について概説し、続いて、GAPDH がニトロシル化されることでアポトーシス感受性が変化する報告がなされたので紹介する。

紹介論文

S-nitrosylated GAPDH initiates apoptotic cell death by nuclear translocation following Siah1 binding.

Hara, M. R., et al. & Snyder, S. H.* & Sawa, A.* (Johns Hopkins University, MD)
Nature Cell Biol., 7, 665-674 (2005)

要旨

Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)はアポトーシス誘導時に核へ移行し、細胞感受性に寄与している。我々はこのたび、一酸化窒素 (NO) 生成が、GAPDH の *S*-nitrosylation を誘導し、これが E3 ユビキチンリガーゼである Siah1 との結合のトリガーとなって、引き続き、核内移行とアポトーシスが誘導されるシグナル伝達機構を報告する。*S*-nitrosylation された GAPDH は Siah1 との結合が強まり、この結合により Siah1 の核内移行シグナルを介して GAPDH の核内移行が成立する。エンドトキシン刺激したマクロファージやグルタミン酸刺激した神経細胞では GAPDH と Siah1 の結合が誘導され、引き続き核移行、アポトーシスが誘導された。また、これらは NO の除去で抑制された。よって、*S*-nitrosylation された GAPDH と Siah1 の複合体経路が重要な薬剤感受性規定因子である可能性が示唆された。

参考論文

Protein *S*-nitrosylation: purview and parameters.

Hess, D. T., et al. & Stamler, J. S. (Duke University, NC)
Nature Rev. Mol. Cell. Biol., 6, 150-166 (2005)