



Title	Structure and Function of Two Hydrolases Involving in Deacylation of N $\alpha$ -acetylated Proteins
Author(s)	三田, 正範
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39395">https://hdl.handle.net/11094/39395</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	三 田 正 範
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 9 4 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Structure and Function of Two Hydrolases Involving in Deacylation of N <sup>ε</sup> -acetylated Proteins (N <sup>ε</sup> -アセチル化蛋白質の脱アシル化に関与する 2 つの加水分解酵素の構造と機能)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 崎 山 文 夫  (副査) 教 授 福 井 俊 郎    教 授 浅 野 朗

### 論 文 内 容 の 要 旨

蛋白質のN末端アセチル化は、最も一般的な翻訳後の修飾として広く見られる現象であり、真核生物の細胞内蛋白質はその60-80%でN末端アミノ酸がアセチル化されているといわれている。蛋白質のN末端アセチル化の生理的意義は、現在まで明確になってはいないが、蛋白質の安定性に深く関与していることが示唆されている。蛋白質のN末端アセチル化の生理的意義を解明する一端として、その分解に関与する酵素、アシルアミノ酸遊離酵素(AARE)の構造・機能相関を明らかにすることを目的とし、ブタ肝臓AAREの一次構造解析と必須残基の同定を行った。さらに、アセチル化蛋白質分解機構の中でAAREと密接に関連しながら作用するもう一つの鍵となる酵素、アミノアシラーゼ(ACY)についてもcDNAのクローニングを行い一次構造を推定した。

AAREの一次構造解析は、ブタ肝臓およびヒト肝臓AARE cDNAのクローニングを行い、その塩基配列を基に行った。これらAAREおよび他のプロテアーゼ群との一次構造上の相溶性より本酵素の触媒残基についての予測を行い、部位特異的変異の手法により、AARE活性に必須なアミノ酸残基を同定した。この結果、ブタ肝臓AAREはN末端がアセチル化された一本鎖ポリペプチドよりなる、732残基の同一サブユニットから構成された四量体酵素であることが明らかになった。また、ヒト肝臓AAREも同じ732残基のサブユニットから構成されていると推定され、ブタ酵素との一次構造上の相溶性は91.5%であった。さらに、各サブユニットのC末端部にあるSer<sup>587</sup>, Asp<sup>675</sup>, His<sup>707</sup>がAARE活性に必須な残基であることが明らかになった。これら必須残基を含むC末端部約230残基には、ジペプチジルペプチダーゼI VやプロリルエンドペプチダーゼのC末端部と一次構造上の相溶性があり、これら一群のプロテアーゼが、一次構造ではSer-Asp-Hisの順序でcatalytic triadをつくり、かつ触媒残基がC末端部に集中した新しいセリンプロテアーゼサブグループを形成していることがわかった。一方、ブタ腎臓および肝臓のACY-1はともに、開始Metが除去されて現われるアラニン残基がアセチル化された406残基の同一サブユニットから構成された二量体酵素であることが明らかになった。またヒトACY-1 cDNAは408残基をコードする読み取り枠を持っており、ブタ酵素との一次構造上の相溶性は87.7%であった。しかし、いずれもAAREとの塩基およびアミノ酸配列上の相溶性は見られなかった。

## 論文審査の結果の要旨

真核生物の細胞内蛋白質の多くは、N末端がアセチル化されている。本研究は、この修飾の生理的意義を解明する研究の一環として行われ、N末端アセチル基の除去と分解に関与する2つの酵素、アシルアミノ酸遊離酵素とアミノアシラーゼ、の構造と機能を明らかにした。得られた知見は重要であり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。