



Title	Proteome-wide Distribution of Lysine Acylations in Bacterial Proteins
Author(s)	岡西, 広樹
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56047
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 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

論文内容の要旨

氏 名 (岡 西 広 樹)

論文題名

Proteome-wide Distribution of Lysine Acylations in Bacterial Proteins
(細菌タンパク質に広く存在するLys残基のアシル化修飾)

論文内容の要旨

タンパク質は、その広範な働きを果たすために、多様な化学的性質を備えている必要がある。そこで、金属イオンや補酵素を使用したり、分子内変換を行ったりすることで、必要な化学的性質を獲得していることが知られている。さらに、近年、真核生物、原核生物を問わず、多くのタンパク質に様々な翻訳後修飾が存在し、同様に化学的多様性が付与されていることが明らかになってきた。しかし現状では、翻訳後修飾による“細胞全体”の調節機構を解明することは非常に困難である。

そこで、全ゲノムが解読されており、発現タンパク質を質量分析技術で網羅的に同定することが可能であるとともに、タンパク質の立体構造情報が豊富な高度好熱菌 *Thermus thermophilus* をモデル生物として、研究を開始した。細胞全体の翻訳後修飾の役割を解明するためには、(1) まず細胞全体での修飾部位を包括的に同定し、(2) 次に、各修飾によるタンパク質の立体構造と機能の変化の解析や、それらの修飾・脱修飾を行う酵素群の同定を行った後、(3) 細胞全体での調節機構について解明することが必要となるが、本研究では、これらの研究に必須な、(1) の細胞内全体での翻訳後修飾部位の包括的な同定を、Lys残基のアシル化を対象に行った。

多くの翻訳後修飾の中で、Lys残基のアシル化は、正電荷を持つLys残基に、電荷状態や大きさの異なる様々なアシル基が結合することで、タンパク質の機能を調節している。本研究では、図1で示したLys残基の (A) 正電荷を失わせるアセチル化、(B) アセチル化によく似た化学構造を持つプロピオニル化、(C) 負電荷を持ち、体積が大きいスクシニル化の3種類のアシル化を対象として解析を行った。

(A) アセチル化：生体内における修飾部位を網羅的に明らかにした。その結果、酵素の活性部位など、機能に重要な位置に多くの修飾部位が見られた。さらに、それらの修飾部位をアセチル化・脱アセチル化する酵素群の配列特異性に関する情報が得られた。

(B) プロピオニル化：アセチル化によく似たアシル化修飾のプロピオニル化について調べたところ、生体内で非常に多くのタンパク質が修飾を受けていることが、本研究で初めて明らかになった。これによって、アシル化修飾による細胞全体の制御機構が、これまで考えられてきたよりもさらに複雑であることがわかった。

さらに、同定されたプロピオニル化とアセチル化の修飾部位には、共通なものと異なるものがあつた。この結果から、これら2種類のアシル化は、協同的に、あるいは、独立して、タンパク質の機能を調節していることが示唆された。

さらに、本研究において、高度好熱菌で広範に存在することが示されたプロピオニル化という現象の一般性を確かめるため、異なる特徴を持つ5種類の細菌を調べたところ、その全てにプロピオニル化が見られ、タンパク質の機能に重要なLys残基で修飾が発見された。そのなかには、アシルCoA合成酵素の活性部位など、生物種間で保存されたプロピオニル化による制御を示唆するものがあつた。

(C) スクシニル化：アセチル化やプロピオニル化がLys残基の電荷を $+1 \rightarrow 0$ に変化させるのに対して、スクシニル化は $+1 \rightarrow -1$ に大きく変化させる。この興味深い性質を持つアシル化についてもプロピオニル化と同様に5種類の細菌を対象として調べたところ、スクシニル化の修飾は、生物種間で大きく異なることがわかった。その修飾は、生物間の遺伝的距離や生育温度とは関係なく、培地組成に依存したことから、栄養状態に応じた調節機構が示唆された。

さらに、同定されたタンパク質のスクシニル化は、機能に重要な部位に多く見られ、Lys残基にスクシニル基が導入されることにより、電荷の $+1 \rightarrow -1$ の変化、および立体障害が生じ、分子間相互作用を阻害していることが示唆された。その顕著な例として、rRNAの近傍にあるLys残基に多くのスクシニル化が存在した。

本研究によって、Lys残基のアシル化が生体内に広く存在し、どのように生体機能を制御に寄与しているのかを示唆する結果が得られた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (岡 西 広 樹)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	松野 健治
	副 査	教授	梶原 康宏
	副 査	教授	高尾 敏文
	副 査	教授	豊田 岐聡

論文審査の結果の要旨

真核生物・原核生物のいずれにも、多くのタンパク質に様々な翻訳後修飾が存在することが、近年、明らかになってきた。しかし現状では、各翻訳後修飾による“細胞全体”の調節機構を解明することは、非常に困難である。そこで、全ゲノムが解読されていることから、質量分析技術で発現タンパク質の網羅的な同定が可能であり、タンパク質の立体構造情報が豊富な高度好熱菌 *Thermus thermophilus* をモデル生物として、細胞全体のタンパク質について、Lys 残基のアシル化修飾部位の同定を行なった。

翻訳後修飾の中でも、正電荷を持つ Lys 残基のアシル化は、(A) 正電荷の無いアセチル化、(B) 正電荷が無く、アセチル化と類似した化学構造を持つプロピオニル化、(C) 負電荷を持ち、体積が大きいスクシニル化などのように、アミノ酸側鎖の性質を大きく変化させることができる特異な翻訳後修飾であるので、これら 3 種類の Lys 残基のアシル化を対象に、翻訳後修飾された Lys 残基の同定を行った。その結果、申請者は、これまでに知られていなかったプロピオニル化された Lys 残基を多数同定するとともに、アセチル化やスクシニル化された Lys 残基も数多く同定した。それらの翻訳後修飾 Lys 残基を比較することによって、細胞は、わずかな化学的性質の違いであるアセチル化とプロピオニル化とを区別してタンパク質の機能調節に利用していることや、分子間相互作用を強く阻害する場合には、それらの翻訳後修飾よりもスクシニル化を利用していることなどが、明らかになった。

上記のように、申請者は、高度好熱菌の細胞全体のタンパク質について、Lys 残基の修飾部位を同定した。これらの成果は、将来の学問領域として、(1) 各修飾によるタンパク質の立体構造と機能の変化の解析や、それらの修飾・脱修飾を行う酵素群の同定、さらに、(2) 細胞全体での反応調節に対する「翻訳後修飾の役割」の解明などへ繋がる可能性があり、高く評価される。

申請者の研究によって、Lys 残基のアシル化が生物種間に広く存在し、生体反応を制御していることを示唆する結果が得られた。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。