



Title	ARV1 acts as a component of the initiating enzyme of GPI biosynthesis
Author(s)	Lu, Tiantian
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96355">https://hdl.handle.net/11094/96355</a>
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</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

## Abstract of Thesis

Name ( Lu TianTian )

## Title

ARV1 acts as a component of the initiating enzyme of GPI biosynthesis

(ARV1はGPI生合成の開始酵素の成分として働く)

## Abstract of Thesis

Glycosylphosphatidylinositol (GPI) is a glycolipid that serves as a membrane anchor of a group of cell surface proteins. GPI is synthesized in the endoplasmic reticulum (ER) from phosphatidylinositol (PI) by stepwise reactions and transferred to the protein. Defects in genes involved in GPI biosynthesis affect cell surface expression of GPI-anchored proteins and, in humans, cause neurological disorders, termed inherited GPI deficiency (IGD). ARV1, an ER membrane protein, regulates homeostasis of wide range of lipids, such as sterols, sphingolipids, phospholipids, and GPI. Recently, several cases of ARV1 deficiency were reported to exhibit symptoms similar to IGD, however, how ARV1 regulates GPI biosynthesis is not well understood. Here, we show that ARV1 acts as a component of the first enzyme in GPI biosynthesis, GPI N-acetylglucosaminyltransferase (GPI-GnT) complex. In human cells, ARV1 associates with PIGQ, one of the seven components of GPI-GnT complex. In the absence of ARV1, GPI-GnT activity is greatly decreased. ARV1 mutants defective in association with PIGQ lose their abilities to enhance GPI-GnT activity, showing that physical association with PIGQ is critical for ARV1's role in GPI-GnT. Isolated ARV1-containing GPI-GnT complex, but not ARV1-less GPI-GnT complex, carries PI. ARV1-containing GPI-GnT complex uses PI more efficiently than ARV1-less GPI-GnT complex in an in vitro enzyme assay. It seems that ARV1 facilitates recruitment of PI to GPI-GnT and is critical for regulation of GPI-anchored protein expression in human body.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Lu TianTian)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	特任教授	木下 タロウ
	副 査	教授	石井 優
	副 査	教授	原田 彰宏
	副 査	教授	堀口 安彦
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>小胞体の膜タンパク質であるARV1は、様々な脂質（ステロール、スフィンゴ脂質、リン脂質）のホメオスタシスに関与することや、グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)の生合成にも関係していることが報告されていたが、作用機序は不明であった。Lu氏は、ARV1がGPI生合成の開始酵素である GPI-GnTの活性を増強することによってGPI生合成を高めることを始めて明確にした。すなわち、ARV1はGPI-GnTのサブユニットであるPIGQに結合し、生合成の出発材料であるホスファチジルイノシトールをGPI-GnTに効率よくリクルートすることを明らかにした。この成果はARV1がGPI生合成に関わる重要因子であることを示し、その機能を明らかにしたもので博士（理学）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。</p>			