

新たな配位ケモジェネティクス(1): タンパク質構造変化の干渉に基づくグルタミン酸受容体の活性制御法開発

(名大院工¹・京大院工²・JSTERATO³) ○三浦 裕太¹・小島 憲人²・浜地 格^{2,3}・清中 茂樹¹

Novel Coordination Chemogenetics (1): Development of a New Method to Control Glutamate Receptor Activity by Interfering with the Conformational Changes (¹Graduate School of Engineering, Nagoya University, ²Graduate School of Engineering, Kyoto University, ³ERATO JST) ○Yuta Deen Miura,¹ Kento Ojima,² Itaru Hamachi,^{2,3} Shigeki Kiyonaka¹

AMPA receptors (AMPARs) mediate fast excitatory neurotransmission in the central nervous system and play vital roles such as synaptic plasticity. Four subunits, GluA1-4, assemble into tetramers to make up the core functional cation channel, with different combinations conferring unique trafficking behaviors and biophysical characteristics. However, subtype-specific regulation is difficult, due to its high homology. Activation of AMPARs is triggered by structural changes in the ligand binding domain from open to closed-form. We previously reported novel activation methods for AMPARs termed coordination chemogenetics, in which artificial coordination sites were introduced near the ligand-binding site for artificial activation by Pd(II) complex. Here, we developed a new method for chemogenetic inhibition of AMPARs. We utilized coordination of Pd(II) complex to two of neighboring His residues in the vicinity of the ligand-binding site for interfering with the structural change upon activation.

Keywords : Chemogenetics; Glutamate Receptor; Palladium; Coordination Chemistry; AMPAR

AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA)は、中枢神経系での速い興奮性神経伝達を担う 4 量体カチオンチャネルであり、その発現様式が記憶や学習に大きく関連している。AMPA には GluA1-4 と呼ばれる 4 種のサブタイプが存在し、それぞれ異なる機能を有するとされるが、構造的相同性の高さからサブタイプ選択的活性制御が難しい。これまでに我々は、遺伝子工学と配位化学を融合させた配位ケモジェネティクスを開発した。AMPA は、活性化の際にリガンド結合部位が開から閉構造へと変化する事が知られている。我々は、リガンド結合部位近傍に配位性アミノ酸である His の変異導入を行い、Pd 錯体との配位結合によって人為的に閉構造へと変化させて受容体の選択的活性化に成功した¹⁾。

本研究では、活性化の先行研究とは異なり、錯体の嵩高さに着目した受容体選択的な阻害を行った。具体的には、2 つの His 残基をリガンド結合部位近傍に変異導入し、そこへ立体障害となる嵩高い Pd 錯体を配位させる事で、閉構造への変化を妨げて受容体の活性を阻害する新たな「ケモジェネティック活性阻害」を開発した。

1) S. Kiyonaka *et al.* *Nat. Chem.* (2016)

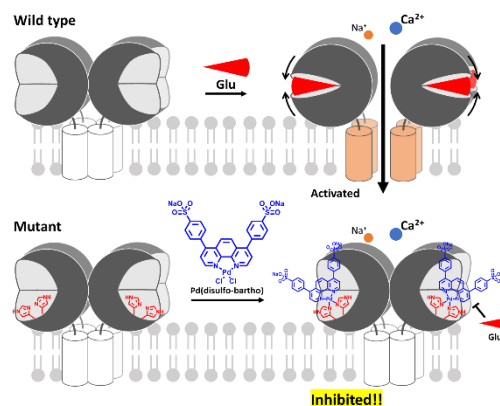


Fig. 1 Chemogenetic inhibition of AMPARs.