

細胞外ループ工学による GPCR 化学遺伝学(3): アロステリックサイトに着目した代謝型グルタミン酸受容体の活性制御

(名大院工) ○堂浦 智裕・長谷川 寛太・清中 茂樹

Extra-cellular loop (ECL) engineering for GPCR-chemogenetics (3): Allosteric control of metabotropic glutamate receptor signaling (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Tomohiro Doura, Kanta Hasegawa, Shigeki Kiyonaka

Metabotropic glutamate receptors belong to class C GPCRs that mediate excitatory neurotransmission in the central nervous system. Class C GPCRs contain 7 transmembrane (7TM) domain and extracellular ligand-binding domain (LBD). Endogenous ligands such as glutamate bind the LBD, while some subtype-selective allosteric modulators bind the 7TM domain.

The aim of this research is the regulation of metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1) having essential roles in motor learning. We implemented mutagenesis at the extracellular loop 2 (ECL2) near the allosteric ligand binding site, and derivatization of FITM, a mGlu1-selective allosteric modulator. Screening assays led to the identification of a combination of mGlu1 mutant and FITM derivative, which allowed chemogenetic control of mGlu1. In addition, binding assays of FITM derivatives to mGlu1 provided knowledge relevant to the mechanism of the chemogenetic regulation. In this presentation, we report the results of this chemogenetic research.

Keywords: GPCR; Chemogenetics; Neurotransmitter receptor; Allosteric control

代謝型グルタミン酸受容体は中枢神経系において興奮性神経伝達に関わる class C に属する GPCR である。Class C GPCR には7回膜貫通 (7TM) ドメインに加えて細胞外にリガンド結合ドメイン (LBD) が存在する。グルタミン酸のような内在リガンドは LBD に結合するが、7TM ドメインに結合するサブタイプ選択的なアロステリックリガンドも知られている。

本研究では運動学習に関与する代謝型グルタミン酸受容体 1 (mGlu1) の活性制御を目標に、アロステリックリガンド結合部位近傍の細胞外ループ 2 (ECL2) への変異導入と mGlu1 選択的アロステリックリガンド FITM の誘導体化を行い、スクリーニングより mGlu1 の活性制御を可能にする変異体と FITM 誘導体の組み合わせを見出した。また、mGlu1 と FITM 誘導体の結合実験より、当該誘導体の mGlu1 活性制御のメカニズムに関する知見を得た。本発表ではこれらの知見について報告する。

