

アロステリック阻害剤の誘導体化による mGlu1 変異体選択的な活性化

(名大院工) ○近藤 匠・長谷川 寛太・堂浦 智裕・清中 茂樹

Selective Activation of mGlu1 Mutants by Derivatization of Allosteric Inhibitors (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Takumi Kondo, Kanta Hasegawa, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

Metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1) belongs to class C GPCRs. mGlu1 is abundantly expressed in the cerebellum, thalamus, and olfactory bulb. mGlu1 is known to be involved in memory and learning. mGlu1 has an extracellular ligand-binding domain (LBD) in addition to the seven-transmembrane domain (7TMD). The endogenous ligand glutamate binds to the LBD, whereas the allosteric ligand is known to bind to the 7TMD. We have succeeded in developing mutant mGlu1-selective silent ligands by mutagenesis at the extracellular loop 2 (ECL2) near the allosteric ligand binding site and derivatization of FITM, a mGlu1-selective negative allosteric modulator.

Here, we found that a FITM derivative activates a kind of mutant mGlu1. Further derivatization of FITM and construction of more mGlu1 mutants led to the discovery of novel ligand-mutant mGlu1 pairs that allow to selective activation of mutant mGlu1. This system can be expanded to construct the mutant mGlu1-selective activation system.

Keywords : GPCR; mGlu1; activator; FITM; chemogenetics

代謝型グルタミン酸受容体 1 型(mGlu1)は class C GPCR の一種であり、小脳・視床・嗅球に多く発現し、記憶や学習に関与することが知られている。mGlu1 は 7 回膜貫通ドメイン(7TMD)の他に細胞外にリガンド結合ドメイン(LBD)を有する。内在リガンドであるグルタミン酸は LBD に結合するが、アロステリックリガンドは 7TMD に結合することが知られている。私達は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 選択的なネガティブアロステリックモジュレーターである FITM の誘導体化を行い、mGlu1 変異体選択的なサイレントリガンドの開発に成功している。

FITM は野生型 mGlu1 を阻害するが、ある種の FITM 誘導体は特定の mGlu1 変異体を活性化させることを見出した。さらなる FITM の誘導体化と mGlu1 変異体ライブラリーの作製より、変異体選択的な活性化を実現する新たなリガンド-変異体ペアを発見した。現在、この知見を利用した mGlu1 変異体選択的な活性化系の構築を進めている。

