

Extracellular Loop-Engineered Chemogenetics (eLEC) [2]: π - π 相互作用に基づく変異アデノシン A_{2A} 受容体の選択的阻害

(名大院工) ○松岡 佑真・杓野 拓光・堂浦 智裕・清中 茂樹

Extracellular Loop-Engineered Chemogenetics (eLEC) [2]: Selective inhibition of mutant adenosine A_{2A} receptor based on π - π interaction

(Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Yuma Matsuoka, Takumitsu Shakuno, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

G protein-coupled receptors (GPCRs), which regulate a wide range of physiological processes, are regarded as drug targets. Although GPCRs are expressed in various tissues or cells, their roles in each cell type remain unclear. We here develop a novel method termed Extracellular Loop-Engineered Chemogenetics (eLEC), which allows regulation of GPCRs in target cells without affecting binding affinity of endogenous ligands. In this presentation, we report regulation of adenosine A_{2A} receptor (A_{2A}R), a class A GPCR, using eLEC. Incorporation of aromatic group at the ECL region increased the binding affinity of derivatives of ZM241385, an A_{2A}R selective inverse agonist.

Keywords: GPCR, Adenosine receptor, Chemogenetics, π - π interaction, eLEC

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は広範な生理学的プロセスに関与し、創薬標的として注目される。しかし、細胞種選択的な GPCR の制御は困難であり、個々の GPCR の詳細な機能解明には未だ至っていない。そこで我々は特定細胞における GPCR の活性制御を可能にする手法として Extracellular Loop-Engineered Chemogenetics (eLEC) を提唱している。この手法では内在リガンドが結合する 7 回膜貫通(7TM)ドメインから離れた細胞外ループ(ECL)にアミノ酸変異を導入することで受容体機能を維持しつつ、ECL と相互作用する人工リガンドを用いて変異受容体選択的な制御を達成する。本研究では class A GPCR に属するアデノシン A_{2A} 受容体(A_{2A}R)へ eLEC を適用した。 π - π 相互作用を意図し芳香族性のアミノ酸を導入した変異型 A_{2A}R と芳香族性を高めた A_{2A}R 選択的阻害剤(ZM241385)誘導体のペアにおいて、変異受容体選択的な阻害に成功した。

