

Extracellular Loop-Engineered Chemogenetics (eLEC) [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 1 の活性制御

(名大院工) ○鶴畑 祐貴・堂浦 智裕・清中 茂樹

Extracellular Loop-Engineered Chemogenetics (eLEC) [3]: Allosteric control of metabotropic glutamate receptor subtype 1 signaling (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*)

○Yuki Tsuruhata, Tomohiro Doura, Shigeki Kiyonaka

Metabotropic glutamate receptors belong to class C GPCRs which are involved in excitatory neurotransmission in the central nervous system. Class C GPCRs contain 7 transmembrane (7TM) domain and extracellular ligand-binding domain (LBD). The endogenous ligand, glutamate, binds to LBD, whereas the subtype-selective allosteric ligands bind to the 7TM domain. Our purpose is regulation of metabotropic glutamate receptor 1 (mGlu1) having essential roles in motor learning. We have recently succeeded in the chemogenetic regulation of mGlu1 based on the inhibition. In our strategy, we prepared mGlu1 mutants having mutations at the extracellular loop 2 (ECL2) near the allosteric ligand binding site, and synthesized derivatives of FITM, a mGlu1-selective negative allosteric modulator.

In this presentation, we report the chemogenetic control of mGlu1 based on the activation. We constructed ECL2 mutants of mGlu1 and synthesized the derivatives of the mGlu1 positive allosteric modulator VU0486321. Cell-based screening led to the identification of a combination of mGlu1 mutant and VU0486321 derivative, which allowed chemogenetic control of mGlu1.

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 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。内在リガンドであるグルタミン酸は LBD に結合するが、サブタイプ選択的なアロステリックリガンドは 7TM ドメインに結合する。我々は、運動学習に関与する代謝型グルタミン酸受容体 1 (mGlu1) の活性制御を目指しており、mGlu1 の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 の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、受容体の活性阻害に基づく mGlu1 のケモジェネティクスによる活性制御に成功している。

本発表では、受容体の活性化に基づく mGlu1 のケモジェネティクスによる活性制御について報告する。mGlu1 の ECL2 への変異導入と mGlu1 のポジティブアロステリックモジュレーターである VU0486321 の誘導体化を行い、それらのスクリーニングから mGlu1 のケモジェネティクスによる活性制御を可能にする変異体と VU0486321 誘導体の組み合わせを見出した。

