

Ligand directed chemistry in live mouse brain (2): 様々な神経伝達物質受容体への拡張と寿命解析

(京大院工¹・名大院工²・JST ERATO³) ○坂本 清志^{1,3}・白岩 和樹¹・清中 茂樹^{2,3}・野中 洋^{1,3}・浜地 格^{1,3}

Ligand directed chemistry in live mouse brain (2): Application to other endogenous receptors and their life-time analysis. (¹*Graduate School of Engineering, Kyoto University*, ²*Graduate School of Engineering, Nagoya University*, ³*JST ERATO*) ○Seiji Sakamoto,^{1,3} Kazuki Shiraiwa,¹ Shigeki Kiyonaka,^{2,3} Hiroshi Nonaka,^{1,3} Itaru Hamachi^{1,3}

Ligand-directed acyl imidazole (LDAI) chemistry developed by Hamachi and co-workers allows the chemical labeling of endogenous proteins in a ligand recognition manner. By employing the LDAI method, we have succeeded in the chemical labeling of endogenous AMPA receptors in live mouse brain. Given the modular feature of the acyl transfer reagent, we further applied the LDAI chemistry for other endogenous receptors by replacing the ligand part with an appropriate small molecule to each target, that is two other glutamate receptors (mGlu1 and NMDAR) or an ionotropic GABA receptor (GABA_AR). Western blot analysis and CLSM imaging confirmed the selective labeling of target receptor was achieved in mouse brain. Moreover, in gel fluorescence analysis of brain tissue lysates provided the kinetic parameters for acyl transfer reaction and degradation of labeled receptors.

Keywords : Chemical Labeling of Protein; Neurotransmitter Receptor; Ligand-directed Chemistry; Acyl Transfer Reaction; Endogenous Proteins

リガンド指向性アシルイミダゾール (LDAI) 化学は、リガンド認識駆動に基づき内在性タンパク質のケミカルラベルを可能とする。先の講演で報告したように、LDAI 化学を用いて、生きたマウス脳内における内在性 AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA) のラベル化とイメージングに成功している。本研究では、LDAI 化学の様々な神経伝達物質受容体への拡張とマウス脳内における受容体の寿命解析への応用を試みた。具体的には、LDAI 試薬のリガンド部分を適切な小分子に置換することで、AMPA とは異なる二種類のグルタミン酸受容体 (mGlu1 および NMDAR) ならびに抑制性 GABA 受容体 (GABA_AR) の生きたマウス脳内におけるラベル化を行った。さらに、LDAI 試薬投与後の時間経過に伴うラベル化受容体量の変化を調べることで、マウス脳内における受容体寿命解析にも成功したのでその詳細を報告する。

