

リガンド指向性化学によるドパミン受容体の選択的ラベル化

(京都大学工学部¹・京都大学大学院工学研究科²・JSTERATO³) ○武士 拓磨¹・白岩和樹²・石川 守³・坂本 清志^{2,3}・野中 洋^{2,3}・浜地 格^{2,3}

Selective labeling of dopamine receptors by Ligand-directed chemistry (¹Faculty of Engineering, Kyoto Univ., ²Graduate School of Engineering, Kyoto Univ., ³ERATO, JST)

○ Takuma Takeshi¹, Kazuki Shiraiwa², Mamoru Ishikawa³, Seiji Sakamoto^{2,3}, Hiroshi Nonaka^{2,3}, Itaru Hamachi^{2,3}

Dopamine and its receptors are implicated in psychiatric disorders and are attracting attention as drug targets. In particular, D2-type dopamine receptor (DRD2) is strongly associated with Parkinson's disease and schizophrenia, and its function and dynamics are expected to be analyzed. We had developed a method for selective labeling of target proteins using "Ligand-directed acyl imidazole (LDAI) chemistry", which utilizes protein-ligand interaction and the proximity effect of chemical reactions (Figure 1). In this study, we designed and synthesized a new labeling reagent for DRD2, and succeeded in selective labeling of DRD2. In this talk, we will report on the details.

Keywords : *Ligand-directed chemistry, Proteins, Receptors, Labeling, Chemical modification*

神経伝達物質の一つであるドパミンおよびその受容体は、精神疾患と大きな関連があり、創薬標的として注目されている。特に D2 型ドパミン受容体 (DRD2) はパーキンソン病や統合失調症との関わりが強く、その機能・動態の解析が期待されている。当研究室では、これまでにタンパク質の選択的化学修飾法であるリガンド指向性化学の開発を行ってきた¹⁾。アシルイミダゾール基を解離性求電子剤とするリガンド指向性化学(LDAI 化学, Figure 1)を用いて、初代培養神経細胞や急性脳スライスなどの脳組織における内在性神経伝達物質受容体の選択的なケミカルラベルに成功している。今回新たに DRD2 を標的とするラベル化剤を設計・合成した。DRD2 を強制発現させた HEK293T 細胞にラベル化剤を処置した後、電気泳動およびウェスタンブロッティング解析した結果、DRD2 選択的なラベル化が観測された。本講演では、開発した DRD2 ラベル化剤のラベル化能の詳細に関して報告する。

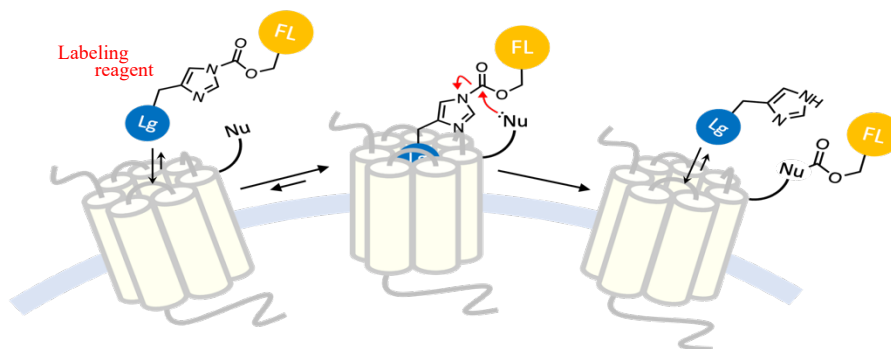


Figure 1. Ligand-directed acyl imidazole (LDAI) chemistry. Lg=Ligand, FL=Fluorophore.

1) T. Tamura *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 2782 (2019).