

抑制性グルタミン酸受容体の選択的スプライシングによる 機能的受容体発現量の調節

古谷章悟

抑制性グルタミン酸受容体(GluCl_s)は無脊椎動物に特有に存在し、神経中枢や筋節接合部等で発現し、 γ -アミノ酪酸受容体(GABAR)と共同して昆虫の抑制性神経伝達を担う。一般的に昆虫では、*GluCl* 遺伝子は1つしか存在しないが、複数のスプライシングバリエントを生じることが知られている。しかし、その多様性の意味について知られていない。そこで今回(本人の論文であるが)、GluClの機能制御のメカニズムを明らかにし、バリエントの機能特性をもたらすアミノ酸を同定したので紹介する。

紹介論文

“Exon 3 Splicing and Mutagenesis Identify Residues Influencing Cell Surface Density of Heterogously expressed Silkworm (*Bombyx mori*) Glutamate gated Chloride Channels.”

S.Furutani *et al.*, (Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture, Kinki University, JAPAN)

Molecular Pharmacology 86 / 6 / 686 (2014)

要旨

抑制性グルタミン酸受容体 (GluCl_s) は、無脊椎動物の神経系における速い抑制性神経伝達を伝えることが知られている。昆虫の GluCl_s は選択的スプライシングを示すことから、我々はカイコガの幼虫から GluCl の cDNAs を単離し、受容体の機能や薬理活性の影響について検討を行った。カイコガ GluCl(BmGluCl)で exon 3, exon 9 で選択的スプライシングが生じ、終齢幼虫の脳と胸部第3神経節では exon 3b と、完全長の exon 9 から転写されるバリエントが最も多く発現していることが明らかとなった。アフリカツメガエルに GluCl を発現させたとき、全ての exon 3 バリエントで L-グルタミン酸(Glu)とイベルメクチン(IVM)の EC₅₀ は同様な値を示した。しかし、I_{max} (チャンネルの Glu と IVM によって誘起される応答の最大値)は 3c バリエントと他のバリエントの間で著しく異なっていた。これとは対照的に exon 9 で検出された部分欠損は Glu と IVM の作用に小さな影響を与えた。³H-IVM を使用した Binding assay によって、³H-IVM の K_d 値ではなく B_{max} に影響を与えたことから細胞膜上に存在する受容体数の違いが IVM の応答に影響を与えると示唆された。また、exon 3 の領域交換及び部位特異的変異によって exon 3 内の 4 個のアミノ酸が Glu と IVM の最大応答に影響するホットスポットであることが示唆され、その 4 個のアミノ酸が TM2-TM3 リンカーや隣接するサブユニットとの相互作用に参与していることが GluCl 3a 及び 3c バリエントのモデリングによって示唆された。