

29-0158

コンピュータドッキングおよびELISA法を用いたチロシンキナーゼ p60c-Src 阻害物質の検証

○寒原 裕登¹, 安藤 雅人¹, Dogu Nebioglu², Dogu Nebioglu², 赤穂 榮一¹ (¹神戸学院大薬,²アンカラ大薬)

【背景】内在性 protein tyrosine kinase(PTK)の活性化による、リン酸化チロシン残基は下方のシグナル伝達経路を活性化し、細胞増殖、血管再生等に関与するといわれている。そこで、チロシンリン酸化酵素 protein tyrosine kinase p60^{c-Src} と低分子化合物との相互作用、結合モード、阻害活性等を検証することとした。

【方法】阻害物質として、インドール誘導体、チロシンを含む化合物等を合成した。また、既存の化合物で活性があると予測されるものについてもその阻害モードを検証の対象とした。protein tyrosine kinase p60^{c-Src} はたんぱく質データベースからダウンロードし、Dock4.0, AutoDock3.0 等を用いて低分子化合物との相互作用、ドッキングモードを検証した。一方 ELISA 法によって低分子化合物の protein tyrosine kinase p60^{c-Src} に対する阻害活性を検証し、コンピュータドッキングとの相関性を検証した。

【結果・考察】インドール誘導体においては、R₁ = Cl, R₂ = Cl のものが比較的良好な IC₅₀ を示した。検証した既存の化合物では、いずれもドッキングエネルギーがマイナス 10 - 30 Kcal/mol 程度と良好であった。RMSD は、5 - 20 Å とバラツキがあった。protein tyrosine kinase p60^{c-Src} の活性残基は Lys295 と Glu310 で、それらは活性部位の中で突出していた。その両者に水素結合等の相互作用を有し、かつ立体構造的にその突起部分を包み込む化合物の阻害物質活性が高いといえる。