

# 21PO-am103

## アデニンバイオアイソスターとキナーゼ選択性に関する大規模解析

○山乙 教之<sup>1</sup>, 広野 修一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北里大薬)

【目的】キナーゼ阻害薬は、標的以外のキナーゼにも結合し副作用を示しやすい。これは、ATP 結合部位がキナーゼ間で保存されているためである。しかし、標的キナーゼに特徴的な結合部位構造を利用し選択性を高めた例も知られている。以前の研究において、我々は 96 種のキナーゼについて阻害剤との複合体 X 線構造 442 個を取集し、それらのアデニンポケット同士をアミノ酸残基の原子団特性球表現により 3 次元的に重ね合わせ、重なり得点に基づいて立体形状を分類した[1]。その結果、これらのアデニンポケットは 20 タイプに分類され、タイプに応じたアデニンバイオアイソスターが結合していた。今回、得られた 113 個のアデニンバイオアイソスターのいずれかを有する非常に多数の活性既知キナーゼ阻害剤について、キナーゼ選択性とバイオアイソスターとの関連性を調べた。

【方法】複合体 X 線構造から得られたアデニンバイオアイソスター 113 個について、活性既知化合物データベース Binding DB (2018m8) 中のキナーゼを標的とした 25 万 1254 化合物を対象として UNITY (SYBYL-X 1.3, Tripos, L.P., 2011) を用いて部分構造検索を行い、ヒットした化合物の標的キナーゼを調査した。

【結果・考察】アデニンバイオアイソスター 113 個の内 96 個について、全部で 536 種のキナーゼに対する結合データが Binding DB 中に存在していた。その中には、非常に少ない種類のキナーゼにしか結合しないアデニンバイオアイソスターから、ほぼ全てのキナーゼに結合するものまで含まれていた。詳細については、当日報告する。

1. 山乙教之, 広野修一, 第 46 回構造活性相関シンポジウム講演要旨集 (2018).