創薬困難標的の克服：先進的タンパク質ダイナミクスによる潜在的結合部位の解明

David LeBard and Neha Vithani

OpenEye, Cadence Molecular Sciences, 9 Bisbee Court Suite D, Santa Fe, NM 87508

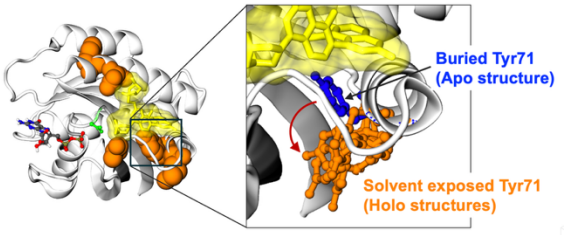
サマリー：

- 治療標的として重要な結合部位の多くは一過性で、静的なタンパク質構造では観測されない。
- 分子動力学シミュレーションの高度化により、多様なタンパク質運動にわたって潜在的結合部位を系統的に発見することが可能となる。
- 潜在的結合部位の検出は、既知の結合部位に依存しない創薬の可能性を大きく広げる。
- 潜在的結合部位の早期同定で、アロステリックあるいは代替的な創薬戦略の展開が可能となる。

製品キーワード: Target X、重み付きアンサンブル MD (WEMD)、潜在的結合部位、 Orion®

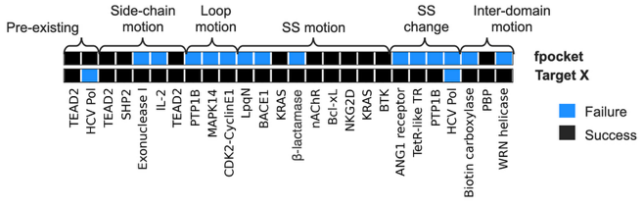
要旨：

潜在的結合部位の発見は、長らく困難と考えられてきた標的に対する創薬を大きく変革しました。これらの結合部位はしばしば稀なコンホメーション状態で生じ、多くの場合実験構造には現れません。このような状態を捉えるには、広範な運動および時間スケールにわたるタンパク質ダイナミクスのサンプリングが必要です。



Mirati Therapeutics との共同プロジェクトにおいて、Target X は K-Ras に存在する既知の潜在的結合部位を予測（黄色＝阻害剤、オレンジ＝結合部位構成残基）

OpenEye の Target X はノーマルモードにより駆動される重み付きアンサンブル MD (WEMD) を用い、がん関連タンパク質である K-Ras において既知の潜在的結合部位の予測に成功しています。本手法は、潜在的結合部位の形成につながり得る内在的な集団運動をサンプリングすることで、タンパク質のコンホメーション空間を効率的かつバイアスなく探索します。これには、ドメイン間の大規模な再配置から局所的な構造揺らぎに至るまでが含まれます。さらに、小さく非特異的なプローブを用いた混合溶媒シミュレーションにより、プローブ占有解析を通じて新たに出現する結合部位を見つけ出します。



21 種類のタンパク質由来の 26 個の結合部位からなるデータセットに適用した結果、Target X 法は fpocket を上回る性能を示し、アポ構造のみから出発しても 90%以上のケースで潜在的結合部位の同定に成功

Target X は様々なタンパク質群に適用することで、オルソステリック、アロステリック、代替的阻害など研究戦略に適した結合部位の同定をサポートします。潜在的結合部位に関する知見は、事後的な実験結果に依存するのではなく、新たな結合様式を先取りして探索することを可能にします。

参考文献: Vithani et. al. Preprints. Research Square. Feb 15, 2026. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-8854093/v1

©2026 OpenEye, Cadence Molecular Sciences (02-2026)
info@eyesopen.com
お問合せ先: oe_japan@cadence.com