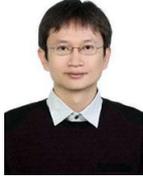


許凱程老師學術分享：以生化途徑為基礎的藥物篩選，可開發新型多標靶抑制

劑對抗複雜疾病



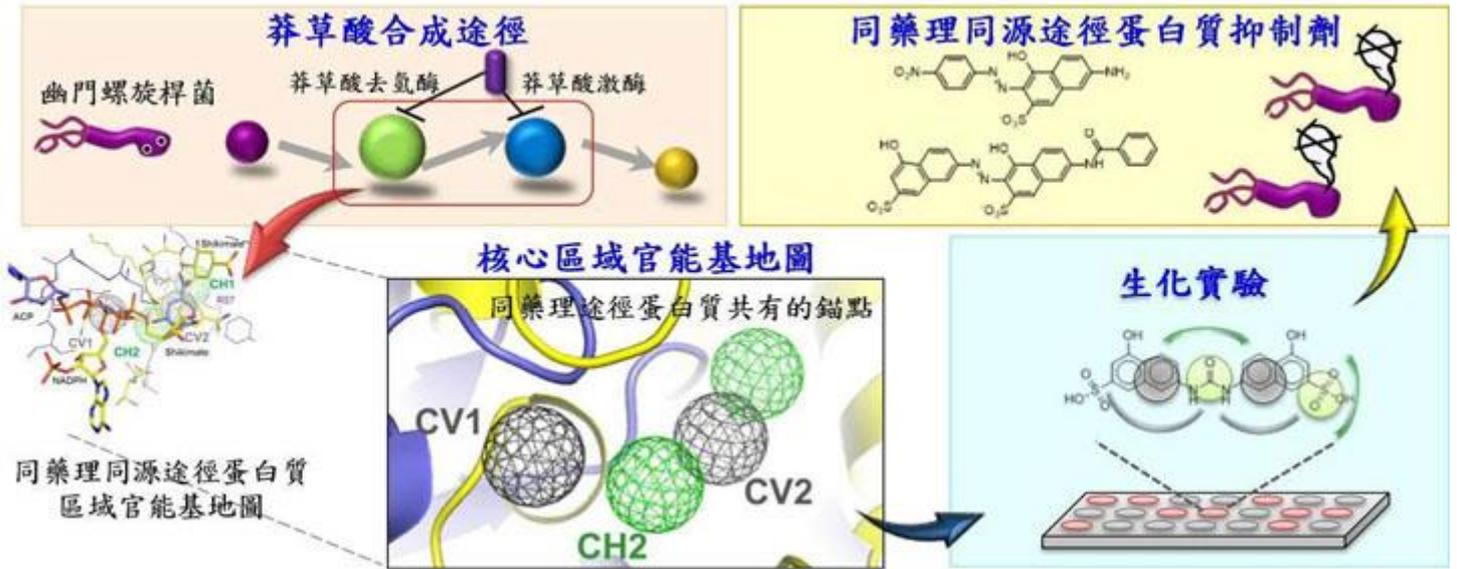
許凱程助理教授於交大生物資訊及系統生物研究所取得博士學歷，畢業後於交大楊進木教授實驗室擔任博士後研究員，隨後在交大生資中心擔任助理研究員。專長為計算藥物設計及生物資訊，致力於了解蛋白質與小分子間結合機制，應用於抗癌、抗菌與抗病毒的抑制劑開發。（編

按）

許老師與楊進木教授共同發展了臺灣第一個具使用者界面的分子嵌合藥物設計軟體「iGEMDOCK」，此軟體廣泛應用於藥物開發上，發展至今已被下載超過 10,000 次。此外，還發展一套藥效基團統計力學分析軟體「site-moiety map」，並應用此軟體成功開發一系列新穎抑制劑，目前有超過 1,400 位研究者使用此軟體，並建立超過 1,500 個不同蛋白質的區域官能基地圖，應用於藥物開發與藥物優化研發。



在藥物研發新策略方面，「單一藥物針對單一標靶，治療單一疾病」是以往藥物發展的主要概念，然而單一標靶藥物容易受到突變導致抗藥性的產生使藥物失效。因此，我們開發了以生化途徑為基礎的藥物篩選（PathSiMMap），藉由抑制同一生化途徑上多個標靶蛋白質，來降低抗藥性的產生及增加療效，並成功找出兩個能同時抑制幽門螺旋桿菌中的莽草酸激酶和莽草酸去氫酶的多標靶抑制劑（ $IC_{50} < 10.0 \mu M$ ），此研究將有助於開發新型多標靶抑制劑來對抗複雜疾病。【右圖：許凱程老師】【下圖：以生化途徑為基礎之藥物篩選案例，應用於研發同時抑制單一生化途徑上多個蛋白質之新型抗生素。】



在治療抗藥性肺癌的新型蛋白質激酶抑制劑開發方面，肺癌為國人惡性腫瘤死因第一位，其中蛋白質激酶常於腫瘤細胞中過度表現。我們建立了 51 個蛋白質激酶的區域官能基地圖，發現 C 末端鉸鏈區有兩個與專一性相關的區域，經由大量天然化合物分析後，篩選出「JMY30」和兒茶素 (EGCG) 這 2 個 C 型抑制劑，經過 64 個激酶酵素分析顯示 JMY30 和 EGCG 選擇性分別為抑制 3% (EGFR 和 SYK) 和 14%。此類 C 型抑制劑具有高選擇性，且能抑制抗藥性 EGFR 活性，達到抑制肺癌細胞生長及降低乳腺癌細胞的侵襲行為。相信此抑制劑將能提升肺癌病友的治療率及生活品質。(文/許凱程，醫學科技學院癌症生物學與藥物研發博士學位學助理教授)【下圖：開發新型蛋白質激酶抑制劑用於治療抗藥性肺癌】

