

研究計畫內容

(一)摘要：

利用 LigandFit、LibDock 及 CDOCKER 等生物計算方法，進行小分子與蛋白質激酶(protein kinase)的對接，找出合適的蛋白質激酶的探針，基本上我們採用三磷酸腺苷(ATP)的相似物作為探針設計的基礎，再用 Discovery Studio 生物計算軟體的計算方法作為設計分子的篩選，或嘗試使用 Discovery Studio 生物計算軟體的資料庫進行目標探針的預測與篩選。

(二)研究動機：

人體細胞中所進行的生化反應，有些會經由蛋白質激酶將某些特定的蛋白質進行磷酸化，而這個蛋白質就等同是上了標籤，而相關的酵素會去進行辨識接上磷酸的蛋白質，再進行下一步的反應，也就是說蛋白質激酶是調節生化反應的關鍵。例如有些蛋白質激酶是用來調控細胞週期的，如果該蛋白質激酶過度的表現會造成細胞無止盡的分裂，也就是細胞的癌化。

而我們想設計有選擇性的化學探針，可以在複雜的生物系統中和特定的蛋白質激酶的活性中心進行結合，有助於簡化系統的複雜度，有利於後續生化學家研究這些蛋白質激酶的生化活性，進而了解細胞老化、癌化的成因。

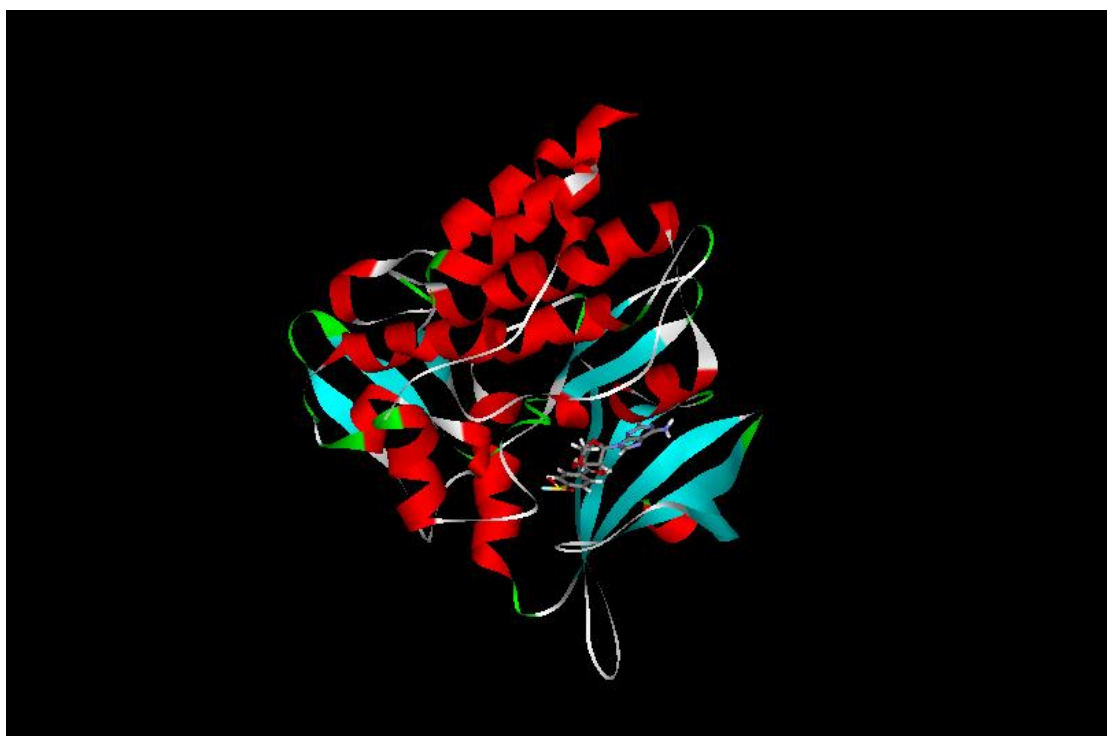
(三)研究方法與步驟：

根據上述的目的，我們會先採用 LigandFit 計算方法，先將目標蛋白質激酶進行結構最佳化，決定計算的力場函數，掃描表面的結構並觀察蛋白質激酶的凹陷區塊，再逐一將每個區塊與我們所設計的分

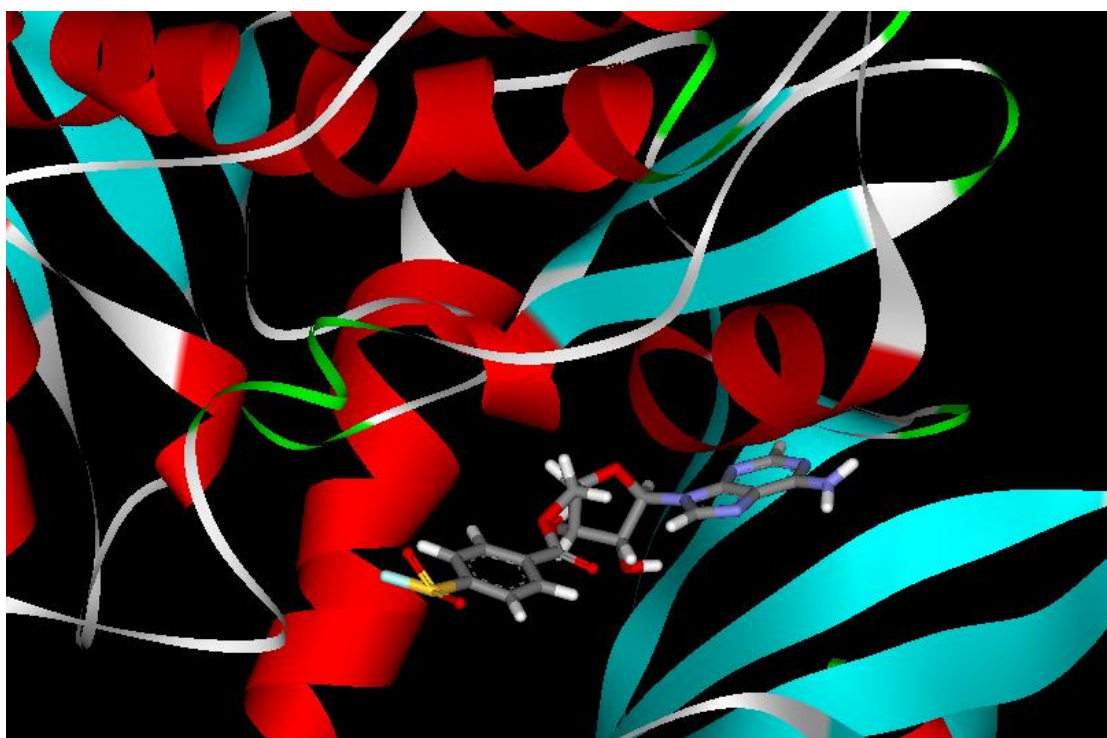
子進行對接篩選，以確定反應的活性中心，最後找出數個可能的分子結構後，進一步用更好的計算方法，也就是 LibDock 及 CDOCKER 做更精準的計算工作，以求得更正確的分子結構。

(四)預期結果：

我們將會計算出各種不同自由能的評估數據，說明該分子與蛋白質激酶的作用力，以及結合速率，再由這些數據建立目標探針，提供實驗學家研究蛋白質激酶的新方向。



圖一



圖二

圖一：以 Discovery Studio 生物計算軟體最佳化後的 CDK2(蛋白質激酶)，再用 LigandFit 方法和 ATP 的類似物 5`-FSBA 做分子對接的結果。圖二：為局部放大圖。

(五)參考文獻：

1. Druker, B. J. and Lydon, N. B. *J. Clin. Invest.* **2000**, *105*, 3.
2. Druker B. J.; Tamura, S.; Buchdunger, E.; Ohno, S.; Segal, G. M.; Fanning, S.; Zimmermann, J. and Lydon, N. B. *Nat. Med.* **1996**, *2*, 561.
3. Gehlhaar, D. K.; Verkhivker, G. M.; Rejto, P. A.; Sherman, C; J. and Fogel, D. B. *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 317.
4. Hanke, J. H.; Gardner, J. P.; Dow, R. L.; Changelian, P. S.; Brissette, W. H.; et al. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 695.
5. Laskowski, R. A.; Luscombe, N. M.; Swindells, M. B. and Thornton, J. M. *Prot. Sci.* **1996**, *5*, 2438.
6. Liang, J.; Edelsbrunner, H. and Woodward, C. *Protein Sci.* **1998**, *7*, 1884.
7. Nagar, B.; Bornmann, W. G.; Pellicena, P.; Schindler, T. Veach, D. R.; et al. *Cancer Res.* **2002**,*62*, 4236.
8. Pendergase, A. M.; Gishizky, M. L.; Havlink, M. H. and Witte, O. N. *Mol. Cell. Biol.* **1993**, *13*, 1728.

9. Tatton, L.; Morley, G. M.; Chopra, R. and Khwaja, A. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 4847.
10. Venkatachalam, C. M.; Jiang, X.; Oldfield, T. and Waldman, M. *J. Mol. Graph. Mod.* **2003**, 21, 289.