

(一)請列出申請截止日前5年內已出版最具代表性之學術著作(至多5項),並敘述其對學術研究發展之具體貢獻。

「單一藥物針對單一標靶,治療單一疾病」是過去數十年藥物發展的主要概念,然而這個概念逐漸不適用於治療疾病上,主要原因是單一標靶藥物容易受到蛋白質結合位上的突變之影響,而導致抗藥性的產生(如癌症、多重抗藥性細菌等),同時此策略也無法發展治療複雜疾病的藥物(如糖尿病、癌症等)。針對此重要議題,本團隊持續致力於計算藥物之研究,進而探討「分子網路(interactome)與細胞行為之關聯」及「致病機制與藥物開發原則」。

本團隊是全球第一提出「同藥理蛋白質(Pharmalogs):一群與同一藥物結合的蛋白質」、「蛋白質-蛋白質交互作用家族(PPI family)<sup>1</sup>及同源蛋白質複合體家族(complex family)<sup>2,3</sup>」。進而建立全面性(comprehensive)蛋白質網路及蛋白質模組網路<sup>4</sup>,開創了多標靶藥物<sup>5-7</sup>、老藥新用、天然藥物/中草藥開發、疫苗發展<sup>3,8,9</sup>、及治療複雜疾病(如癌症<sup>10,11</sup>)的新契機。持續發展的藥物篩選軟體 GEMDOCK 及 iGEMDOCK<sup>12</sup>是計算藥物篩選領域中常被使用的軟體之一,同時此軟體也獲得國家新創獎。本團隊已與超過 30 國內外實驗室進行合作研究,包含藥廠、5 個教學醫院/醫學中心等,共 15 個國家型機構(Table 1:如王惠鈞院士、龔行健院士、及 Professor Mark von Itzstein 第一個抗流感藥物瑞樂沙發明者),發表超過 12 篇論文<sup>5-7, 9-11, 13-19</sup>,並成功發現超過 45 個先導藥物(<10 $\mu$ M)(Table 2),並已取得一項美國專利,另有兩件專利正在申請中。其中一個天然藥申請美國專利中,也申請淡水馬偕醫院 IRB(人體試驗委員會)中,擬進行人體實驗第一、二期實驗。我近五年共發表 30 篇 SCI 論文(Impact Factor 總和超過 137),其中有 6 篇論文 Impact Factor 超過 8,我皆是通信作者。另外,根據 ISI,目前我的論文被引用數超過 900 次 (Fig. 1)。

1. 隨著基因體、蛋白質體、生化訊息及代謝學資料的快速增加,建立蛋白質交互作用網路將有助於探討生理及病理狀況的分子機制。針對此議題,我們提出一個新的概念「同源蛋白質-蛋白質交互作用家族(PPI family)<sup>1,20</sup>(代表作一: Nucleic Acids Research [IF=8.278])」、及同源蛋白質複合體家族<sup>2,3</sup>,進而建立全面性蛋白質網路及蛋白質模組網路<sup>4</sup>(代表作二: Nucleic Acids Research [IF=8.278]),進而探討細胞行為及疾病機制。在相同時間和空間尺度下,蛋白質間精確地聚集且協同作用對於生物程序是不可或缺的,透過分析PPI家族及模組家族的組成特性,探討模組在不同物種中演化的動態行為及蛋白質交互作用網路中不同的時間/空間下模組的動態協同作用。結果顯示,我們的策略可反映特定細胞、特定時期的細胞行為,同時也發現模組核心組成往往是由生物體生存所需的必需蛋白質,也經常是蛋白質交互作用網路中的樞紐(hubs),我們相信蛋白質-蛋白質交互作用家族、全面性蛋白質及模組交互作用網路對於探討疾病機制及細胞行為是十分有用。
2. 傳統「針對單一疾病標靶設計藥物」的思維與開發流程遇上了瓶頸。本團隊提出「同藥理蛋白質(pharmalog)」及「分子間藥理作用介面家族(molecular-interface family)」的概念,發展多標靶藥物、老藥新用、天然藥物/中草藥開發、降低抗藥性、及增加療效的新型抗生素及抗癌藥物(Table 2)。現在全球以分子立體結構為基礎的藥物設計工具通常難以找出蛋白質-配體結合介面上控制其生物功能的關鍵性位置(例如藥效基團位置)。針對這個問題,我們發展一套藥效基團統計力學分析軟體(即SiMMap<sup>7,21</sup>,是獲得美國專利NO. 8175860的關鍵)。結合iGEMDOCK<sup>12</sup>及SiMMap,落實分子間藥理作用介面家族,定出這些介面家族成員的藥效作用區域及機制(代表作三: PLoS ONE [IF=3.73]),此策略已成功應用多標靶藥物<sup>5-7</sup>、開發新藥及評估藥物副作用、及Lead optimization上<sup>13</sup>。我們也應用此策略找超過10個天然藥物及

7個抑制劑，可抑制多個磷酸化酵素(Kinases)，達到治療癌症<sup>10, 11</sup> (如肺癌、乳癌等)的效果 (部份結果發表在代表作四: **Nucleic Acids Research [IF=8.278]**)。另外，我們也應用此策略發展幽門螺旋桿菌之抑制劑，成功找出三個多標靶抑制劑 ( $IC_{50} < 10.0 \mu M$ ) 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 (代表作五: **PLOS Computational Biology [IF=4.867]**)。這些結果顯示我們的pharmalog及molecular-interface family對於藥物研究開發、多標靶藥物<sup>5-7</sup>、及老藥新用具有極大價值。

3. 結合計算系統生物與藥物設計，我們提出「跨多物種藥物—蛋白質同源網路」計算模型，整合molecular-interface family、PPI family、module family 建立藥物-蛋白質-生化路徑-細胞行為間的關係，深入探討疾病(如癌症及神經系統失調)之機制與藥物開發原則。我們已成功建立磷酸化酵素(kinase)-藥物-生化路徑-疾病關聯性網絡，並發現kinase選擇性機制，及數個在動物及生物實驗具kinase selectivity的新型抑制劑 (代表作四: **Nucleic Acids Research [IF=8.278]**)。開創了多標靶藥物<sup>5-7</sup>、老藥新用、疫苗發展<sup>3, 8, 9</sup>、及治療複雜疾病(如癌症<sup>10, 11</sup>)的新契機。
4. 我們整合上述計算藥物設計的軟體及新概念，積極與生物、物理、及化學等研究學者、醫學中心、及業界合作，建立藥物開發團隊，證實我們創新策略的可行性及實用性。本團隊已與超過30國內外實驗室(Table 1)進行合作研究，發表超過12篇論文<sup>5-7, 9-11, 13-19</sup>，並成功發現超過45個先導藥物(<10uM) (Table 2)。目前合作中的團隊：如王惠鈞院士(中央研究院, 抗菌藥物與機制了解)、蔡明道所長(中央研究院, 抗病毒藥物)、方俊民教授(台大, 藥物合成)、徐祖安教授(國衛院, 抗病毒藥物<sup>16</sup>)、王雯靜教授(清大, 抗菌藥物<sup>7</sup>)、毛仁淡教授(交大, 機制了解<sup>18, 19</sup>)、楊昶良教授(交大, 抗病毒藥物<sup>22</sup>)、趙瑞益教授(交大, 抗癌藥物<sup>11</sup>)、梁博煌教授(中央研究院, 蛋白質-蛋白質介面藥物)、李桂楨教授(台師大, 老藥及天然藥新用途)、周三和教授(中興大學, 機制了解<sup>23</sup>)。同時也和業界(藥華藥廠)、醫學中心(何元順、李嘉華: 台北醫學大學; 袁行修: 高雄醫學大學<sup>10</sup>等)、醫院中心(黃文傑: 馬偕; 李日清: 三軍總醫院等)合作。

(二)請略述申請截止日前5年內發表之其他學術著作、專利技轉或其他研究成果在社會、學術與經濟面之貢獻

1. 我們積極和醫學中心、及業界合作: 在我們發現的數十天然藥中，一個天然藥具有對受損中樞神經及肺癌的療效，我們目前正申請美國專利中，也已經申請淡水馬偕醫院 IRB(人體試驗委員會)中，擬進行人體實驗第一、二期實驗。同時也 and 多家廠商洽談此天然藥的合作。
2. **建立藥物開發團隊:** 利用我們創新的計算藥物設計的軟體及策略，積極與生物、物理、及化學等研究學者、醫學中心、及業界合作，建立藥物開發團隊，進行合作研究(Table 1)，目前共同合作發表超過12篇論文<sup>5-7, 9-11, 13-19</sup>、獲得一美國專利、同時有二項美國專利申請中。在這些合作計畫，本團隊大部份能將能提供藥物-標靶蛋白的作用機制、標靶蛋白藥效作用區域，並成功發現超過45個先導藥物(<10uM) 對15個標靶蛋白(Table 2)。這些新發現先導藥物及標靶蛋白對於合作者有莫大幫忙。我同時擔任國家型及跨領域整合性計畫的總計畫主持人: 如 (a) 2005/8-2014/7: 國科會生物資訊跨領域研究計畫總計畫主持人(共9年)。(b) 2011/1~2015/12: 國衛院創新研究計畫主持人 (五年期計畫)。(c) 2008/5-2014/4: 國科會國家型基因體醫學計畫及NRPB主持人(共6年)。

3. **美國專利NO. 8175860:** 現在全球以分子立體結構為基礎的藥物設計工具通常難以找出蛋白質-配體結合介面上控制其生物功能的關鍵性位置(例如藥效基團位置)。針對這個問題，我們發展一套藥效基團統計力學分析軟體(即SiMMap<sup>7, 21</sup>，是獲得**美國專利NO. 8175860**的關鍵)，結合iGEMDOCK<sup>12</sup>及SiMMap，落實分子間藥理作用介面家族，定出這些介面家族成員的藥效作用區域及機制，此策略已成功應用多標靶藥物<sup>5-7</sup>、開發新藥及評估藥物副作用、及Lead optimization上<sup>13</sup>。如我們應用此策略找超過10個天然藥物及7個抑制劑，可抑制多個磷酸化酵素(Kinases)，達到治療癌症<sup>10, 11</sup> (如肺癌、乳癌等)的效果。
4. 持續發展的軟體 GEMDOCK 及 iGEMDOCK<sup>12</sup>是計算藥物篩選領域中常使用的軟體之一。此軟體發展已被下載超過 13,000 次，被國家衛生研究院的基因體醫學生技研發生物資訊核心(GMBD)，列為推廣教育課程的重要課程之一。
5. 2009/2~迄今: 台灣生物資訊與系統生物學會常務理事
6. **Editorial Board:**
  - 1) Editorial Board of Frontiers in Bioinformatics and Computational Biology (2011~now)
  - 2) Editorial Board of Computational Biology Journal (2011~now)
  - 3) Editorial Board of The Open Access Journal of Science and Technology (2011~now)

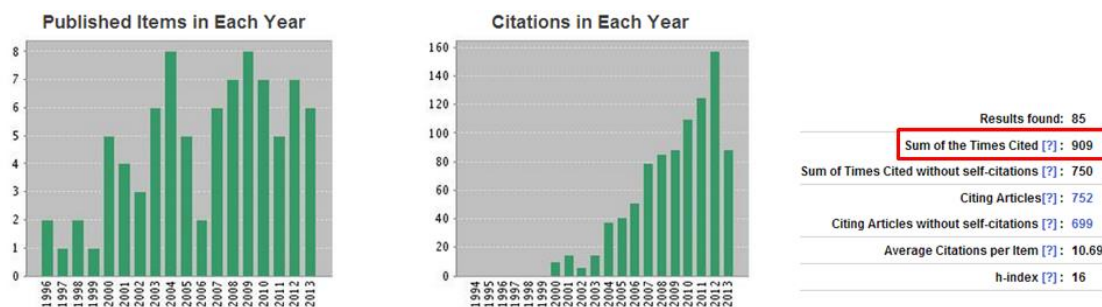


Figure 1: Total citations according to ISI.

Table 1. 本團隊的合作對象及單位

合作對象單位	合作對象
澳洲抗流感藥物-瑞樂沙發明人	Mark von Itzstein
中央研究院	王惠鈞、蔡明道、梁博煌
藥廠-藥華	何愈
哈佛教學醫院-美國布萊根婦女醫院	Bruce S. Kristal
醫學中心-台北醫學大學	何元順、李嘉華
醫學中心-三軍總醫院	李日清
醫學中心-台北馬偕	黃文傑
教學醫院-醫學中心義守大學	袁行修
美國紐約復旦大學	D. Frank Hsu
國家衛生研究院	龔行健、徐祖安
交通大學	楊昶良、王雲銘、彭慧玲、趙瑞益、孫仲銘、黃兆祺
清華大學	林俊成、王雯靜
陽明大學	張智芬
中興大學	周三和
台灣師範大學	李桂楨

Table 2. 本團隊發現的 45 個前導藥物 ( $IC_{50} < 10$ ) 對 15 個標靶蛋白

Pathogen/disease	Target	Number of leads
Influenza virus	Neuraminidase	10
	Shikimate kinase	6
	Shikimate dehydrogenase	5
<i>Helicobacter pylori</i>	3-dehydroquinate synthase	1
	Shikimate kinase	6
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Shikimate kinase	6
Rheumatoid arthritis	SYK	2
	$\beta$ -tubulin	1
	C-Met	2
	Aurora A	2
	JMJD2A	2
	LIMK1	1
	JAK3	1
Cancer	EGFR	3
	C-kit	1
	IGF1R	1
	INSR	1

## 部分近五年本人及合作團隊發表之論文及專利 (2008~2013)

1. Chen, C. C.; Lin, C. Y.; Lo, Y. S.; **Yang, J. M.**, PPIsearch: a web server for searching homologous protein-protein interactions across multiple species. *Nucleic Acids Research* 2009, 37, W369-W375.
2. Lo, Y. S.; Lin, C. Y.; **Yang, J. M.**, PCFamily: a web server for searching homologous protein complexes. *Nucleic Acids Research* 2010, 38, W516-W522.
3. Liu, I. H.; Lo, Y. S.; **Yang, J. M.**, PAComplex: a web server to infer peptide antigen families and binding models from TCR-pMHC complexes. *Nucleic Acids Research* 2011, 39, W254-W260.
4. Lin, C. Y.; Lin, Y. W.; Yu, S. W.; Lo, Y. S.; **Yang, J. M.**, MoNetFamily: a web server to infer homologous modules and module-module interaction networks in vertebrates. *Nucleic Acids Research* 2012, 40, W263-W270.
5. Hsu, K. C.; Hung, H. C.; Horng, J. T.; Fang, M. Y.; Chang, C. Y.; Li, L. T.; Chen, I. J.; Chen, Y. C.; Chou, D. L.; Chang, C. W.; Hsieh, H. P.; **Yang, J. M.**; J.T., H., Parallel screening of wild-type and drug-resistant targets for anti-resistance neuraminidase inhibitors. *PLoS ONE* 2013, 8, e56704.
6. Hsu, K. C.; Cheng, W. C.; Chen, Y. F.; Wang, W. C.; **Yang, J. M.**, Pathway-based screening strategy for multitarget inhibitors of diverse proteins in metabolic pathways. *PLOS Computational Biology* 2013, 9, (7), e1003127.
7. Hsu, K. C.; Cheng, W. C.; Chen, Y. F.; Wang, H. J.; Li, L. T.; Wang, W. C.; **Yang, J. M.**, Core site-moiety maps reveal inhibitors and binding mechanisms of orthologous proteins by screening compound libraries. *PLoS ONE* 2012, 7, e32142.
8. Huang, J. W.; Lin, W. F.; **Yang, J. M.**, Antigenic sites of H1N1 influenza virus hemagglutinin revealed by natural isolates and inhibition assays. *Vaccine* 2012, 30, 6327-6337.
9. Hsu, S. C.; Chang, C. P.; Tsai, C. Y.; Hsieh, S. H.; Wu-Hsieh, B. A.; Lo, Y. S.; **Yang, J. M.**, Steric recognition of T-cell receptor contact residues is required to map mutant epitopes by immunoinformatical programmes. *Immunology* 2012, 136, (2), 139-52.
10. Chen, Y. J.; Kay, N.; **Yang, J. M.**; Lin, C. T.; Chang, H. L.; Wu, Y. C.; Fu, C. F.; Chang, Y.; Lo, S.; Hou, M. F.; Lee, Y. C.; Hsieh, Y. C.; Yuan, S. S., Total Synthetic Protoapigenone WYC02 Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation and Tumour Growth through PI3K Signaling Pathway. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2013, doi: 10.1111/bcpt.12057.
11. Tsai, C. C.; Liu, H. F.; Hsu, K. C.; **Yang, J. M.**; Chen, C. P.; Liu, K. K.; Hsu, T. S.; Chao, J. I., 7-Chloro-6-piperidin-1-yl-quinoline-5,8-dione (PT-262), a novel ROCK inhibitor blocks cytoskeleton function and cell migration. *Biochemical Pharmacology* 2011, 81, 856-865.
12. Hsu, K. C.; Chen, Y. F.; Lin, S. R.; **Yang, J. M.**, iGEMDOCK: a graphical environment of enhancing GEMDOCK using pharmacological interactions and post-screening analysis. *BMC Bioinformatics* 2011, 12.
13. Lin, C. H.; Chang, T. C.; Das, A.; Fang, M. Y.; Hung, H. C.; Hsu, K. C.; **Yang, J. M.**; M, v. I.; Mong, K. K.; Hsu, T. A.; Lin, C. C., Synthesis of acylguanidine zanamivir derivatives as neuraminidase inhibitors and the evaluation of their bio-activities. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2013, 11, 3943-3948.
14. Cheng, W. C.; Chen, Y. F.; Wang, H. J.; Hsu, K. C.; Lin, S. C.; Chen, T. J.; **Yang, J. M.**; Wang, W. C., Structures of Helicobacter pylori shikimate kinase reveal a selective inhibitor-induced-fit mechanism. *PLoS ONE* 2012, 7, e33481.
15. Chang, K. M.; Chen, S. H.; Kuo, C. J.; Chang, C. K.; Guo, R. T.; **Yang, J. M.**; Liang, P. H., Roles of amino acids in the Escherichia coli octaprenyl diphosphate synthase active site probed by structure-guided site-directed mutagenesis. *Biochemistry* 2012, 51, 3412-3419.
16. Hung, H. C.; Tseng, C. P.; **Yang, J. M.**; Ju, Y. W.; Tseng, S. N.; Chen, Y. F.; Chao, Y. S.; Hsieh, H. P.; Shih, S. R.; Hsu, J. T. A., Aurintricarboxylic acid inhibits influenza virus neuraminidase. *Antiviral Research* 2009, 81, 123-131.
17. Yao, Y. Y.; Shrestha, K. L.; Wu, Y. J.; Tasi, H. J.; Chen, C. C.; **Yang, J. M.**; Ando, A.; Cheng, C. Y.; Li, Y. K., Structural simulation and protein engineering to convert an endo-chitinase to an exo-chitinase. *Protein Engineering Design & Selection* 2008, 21, 561-566.
18. Yang, M. C.; Guan, H. H.; **Yang, J. M.**; Ko, C. N.; Liu, M. Y.; Lin, Y. H.; Huang, Y. C.; Chen, C. J.; Mao, S. J. T., Rational design for crystallization of beta-lactoglobulin and Vitamin D(3) complex: revealing a secondary binding site. *Crystal Growth & Design* 2008, 8, 4268-4276.
19. Yang, M. C.; Guan, H. H.; Liu, M. Y.; Lin, Y. H.; **Yang, J. M.**; Chen, W. L.; Chen, C. J.; Mao, S. J. T., Crystal structure of a secondary vitamin D(3) binding site of milk beta-lactoglobulin. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* 2008, 71, 1197-1210.
20. Lo, Y. S.; Chen, Y. C.; **Yang, J. M.**, 3D-interologs: an evolution database of physical protein-protein interactions across multiple genomes. *BMC Genomics* 2010, 11, Suppl 3:S7.
21. Chen, Y. F.; Hsu, K. C.; Lin, S. R.; Wang, W. C.; Huang, Y. C.; **Yang, J. M.**, SiMMap: a web server for inferring site-moiety map to recognize interaction preferences between protein pockets and compound moieties. *Nucleic Acids Research* 2010, 38, W424-W430.
22. Chiu, Y. Y.; Lin, C. T.; Huang, J. W.; Hsu, K. C.; Tseng, J. H.; You, S. R.; **Yang, J. M.**, KIDFamMap: a database of kinase-inhibitor-disease family maps for kinase inhibitor selectivity and binding mechanisms. *Nucleic Acids Research* 2013, D430-D440.
23. Chin, K. H.; Lee, Y. C.; Tu, Z. L.; Chen, C. H.; Tseng, Y. H.; **Yang, J. M.**; Ryan, R. P.; McCarthy, Y.; Dow, J. M.; Wang, A. H. J.; Chou, S. H., The c-AMP receptor-like protein clp is a novel c-di-gmp receptor linking cell-cell signaling to virulence gene expression in xanthomonas campestris. *Journal of Molecular Biology* 2010, 396, 646-662.

## Patents

1. Wang, W.C., Cheng, W.C., and **Yang, J.M.** Method of inhibiting the growth of Helicobacter pylori. US patent 8175860, 2012/5/8
2. **Yang, J.M.** and Hsu, K.C. Parallel screening method of wild-type and drug-resistant targets for anti-resistance neuraminidase inhibitors. US patent 872456. (in application)
3. **Yang, J.M.**, Hus, K.C., Hwang, E., Chen, W.L., Chao, J.I, Huang, W.C. Rosmarinic acid for cancer treatment and nerve regeneration by selectively inhibiting EGFR. (in application)