

行政院原子能委員會
委託研究計畫研究報告

模擬研究中樞神經相關疾病蛋白分子結構及藥物設計

**Molecular modeling to investigate the conformations of
disease-related proteins in neurodegenerative disorders and
drug design**

計畫編號：992001INER072

受委託機關(構)：國立台北科技大學

計畫主持人：劉宣良 教授

核研所聯絡人員：趙建華 博士

聯絡電話：(02)2771-2171 轉 2574

E-mail address：f10894@ntut.edu.tw

報告日期：99 年 11 月

目 錄

中文摘要.....	1
英文摘要.....	2
作者及所屬單位.....	4
壹、計畫緣起與目的.....	5
貳、研究方法與過程.....	6
一、同源模擬法.....	7
二、分子嵌合計算.....	8
參、主要發現與結論.....	9
一、血清素轉運體(hSERT)三維結構的建立.....	9
二、藥物分子與血清素轉運體的結合位置.....	12
三、ADAM 與血清素轉運體的結合模式.....	14
四、結論.....	18
肆、參考文獻.....	19

中文摘要

血清素轉運體的功能是負責將血清素再吸收回突觸前神經元，因此成為治療憂鬱症及焦慮的主要目標，而它是屬於在神經傳導鈉轉運體之下的一元氨轉運體次家族。迄今已有許多正電子發射斷層和單光子電腦斷層掃描示蹤劑被發展對大腦中血清素轉運體顯影。然而對於這些分子與血清素轉運體間結合模式的特定性及穩定性仍舊未知。顯而易見的是，為了解釋結合實驗及發展新型的示蹤劑以達臨床目的，獲得原子尺度下的結合訊息是有所必要的。分子嵌合計算為一種理論方法，能夠準確預測出當兩個分子結合並形成穩定錯合物時，其適當的結合位向。而所計算出的結合位向，將藉由計分函數來預測其相對的結合的能力或親和性。為了預測親和性以及小分子的活性，分子嵌合計算常被用以預測小分子藥物與其目標蛋白的結合位向。因此分子嵌合計算於藥物設計上扮演著非常重要的角色。在本研究中，我們將利用分子嵌合計算來預測示蹤劑 ADAM 與血清素轉運體的結合模式，這些研究結果將有助於日後發展新型的示蹤劑已達臨床目的。

關鍵字：血清素轉運體；一元氨轉運體；正電子發射斷層掃描；單光子電腦斷層掃描；分子嵌合計算

Abstract

The serotonin transporter (SERT), responsible for reuptake of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) into the presynaptic neuron, is the primary target for the treatment of anxiety and depression and belongs to the monoamine transporter subfamily of neurotransmitter sodium symporters (NSSs). Until now, several compounds have been developed for imaging of serotonin transporters in the brain by positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT). However, the specificity and the stabilities of the binding modes for these compounds still remain unclear. It is obvious that understanding of binding in atomic level is essential in order to interpret binding experiments as well as to design a better tracer for clinical purposes. Molecular docking is a theoretical method to predict the preferred orientation of two molecules bound to each other to form a stable complex. Knowledge of the preferred orientation may be used to predict the strength of association or binding affinity between two molecules using scoring functions. Thus, molecular docking is frequently used to predict the binding orientation of small-molecule drug candidates to their protein targets in order to predict the affinity

and activity of these candidates. Hence molecular docking plays an important role in the rational design of drugs. In this study, molecular docking will be applied to predict the binding models of ADAM to SERT. Our results may open a new channel to develop new tracers for clinical purposes.

Keywords: serotonin transporter ; monoamine transporter ; positron emission tomography ; single-photon emission computed tomography ; molecular docking

作者及所屬單位：

周政利 (國立台北科技大學工程科技研究所)

廖晃聖 (國立台北科技大學工程科技研究所)

劉宣良 (國立台北科技大學化學工程與生物科技系)

壹、計畫緣起與目的

人類血清素轉運體(Human serotonin transporter, 簡稱 hSERTs)位於血清素神經元末端的半透膜上, 扮演管制血清素含量的重要角色, 因此被視為是抗憂鬱藥物(antidepressants), 如選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors)的主要目標。研究顯示, 從中樞 SERT 可用率, 可以預測接受這類藥物治療的反應。擾亂中樞血清素系統也被認為與精神疾病, 憂鬱症或焦慮有關。此外, 有一些神經疾病(neuropsychiatric diseases)也與血清素功能喪失有關。例如, 巴金森氏症(Parkinson's disease)病人會喪失 SERT, 而且 SERT 結合降低與病況嚴重程度有關。在主要的生理過程與在不同的神經與精神疾病中, 都與血清素轉運體(SERT)有關。因此研究這個目標蛋白質可以提供我們對中樞神經系統(central nervous system)疾病的機制有更多的了解, 可以幫助這些疾病的診斷與治療 [1]。

為此, 正電子發射斷層掃描(Positron Emission Tomography, PET)則提供了一個相當有效的方法來追蹤疾病。正子發射斷層造影是利用解剖型態方式進行功能、代謝和受體顯像的核醫學技術, 具有高度靈敏性及特定性。它可以從體外無創傷、定量和動態地測定正電子放射性核素標記的藥物或其代謝產物在體內的空間分佈、數量及時間變化, 進而從分子水準上反映體內的生理、生化變化[2]。至今, PET 在腫瘤診斷、病情預測、治療藥物研究及神經遞質系統功能評價多方面的研究中均發揮了重要的功能。然而核醫藥物放射分子影像的缺點, 是必須取得適當的放射性示蹤劑(radiotracers)。此外, 臨

床上使用 PET 還有半衰期短(C-11 半衰期、F-18 半衰期)、製備程序複雜、價格昂貴(需要迴旋加速器)、大部分核子醫學部門沒有 PET 掃描儀等缺點，為此單光子電腦斷層掃描(Single-photon emission computed tomography；SPECT)則提供了另外一個可利用的選擇，因此發展其示蹤劑比 PET 示蹤劑更具臨床應用性[3,4]。利用 PET 或 SPECT 研究 SERTs 活體影像，是研究活人大腦 SERTs 有效性的重要工具。

迄今，已有許多 PET 及 SPECT 示蹤劑已被發展來結合 SERT 已達臨床的目的，如： $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{DASB}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{nor-}\beta\text{-CIT}$ 、 $[^{18}\text{F}] \text{paroxetine}$ 、 $[^{18}\text{F}] \text{fluoxetine}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{cyanoimipramine}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{citalopram}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{sertraline}$ 與 $[^{11}\text{C}] \text{fluoxetine}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{MADAM}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{AFM}$ 、 $[^{11}\text{C}] \text{DAPA}$ 、 $[^{18}\text{F}] \text{ACF}$ 、 $[^{18}\text{C}] \text{AFM}$ 、 $[^{123}\text{I}]5\text{-iodo-6-nitroquipazine}$ 、 $[^{123}\text{I}] \text{IDAM}$ 、 $[^{123}\text{I}] \text{ODAM}$ 、 $[^{123}\text{I}] \beta\text{-CIT}$ 、 $[^{123}\text{I}] \text{nor-}\beta\text{-CIT}$ 、 $[^{123}\text{I}] \text{INQUIP}$ 及 $[^{123}\text{I}]\text{-ADAM}$ 等。然而對於這些分子在原子尺度下如何結合於 hSERT 及其確切的位置等資訊仍尚未釐清。

分子模擬計算為一個重要的研究工具，它能準確地為我們提供分子結構、能量變化、以及配體與受體結合等方面的訊息，進而可檢驗實驗結果及補充其不足，這將有助於我們能更看清分子結合的本質，並更進一步提供設計新型藥物的線索。雖然目前高解析度的人類血清素運轉體的三維結構仍未知，但 Yamashita A 等人於 2005 年已決定與 hSERT 屬於同源型的細菌體一元氨運轉體白胺酸轉運體 (Leucine transporter) 的蛋白質結構[5]，因此可藉由模擬的方法將此結構作為模板(template)以架構出人類血清素運轉體的三維結構。因此

本研究中，將利用同源模擬法(homology modeling)、分子嵌合(molecular docking)、分數函式(scoring function)、分子動力學模擬(molecular dynamics simulations)及結合自由能(binding free energy)計算探討示蹤劑分子與 hSERT 的結合模式，以作為日後進行以蛋白質結構為基礎的虛擬藥物篩選的依據。

貳、研究方法與過程

本研究計畫的理論計算將採用由美國 Accelrys 公司開發及台灣分子視算股份有限公司代理的生物分子模擬軟體 Discovery studio 2.1 (簡稱 DS 2.1)；進行流程詳述如下：

一、同源模擬(Homology modeling)：

由於人類血清素運轉體的蛋白質三維結構仍舊未知，因此我們必須轉而利用同源模擬法架構其蛋白質結構。同源模擬法的基本假設在於：若具有相類似胺基酸序列的蛋白質，應具有類似的三維結構；其具體步驟為：

(一)於蛋白質序列資料庫 Swiss prot 下載目標蛋白(人類血清素運轉體)的胺基酸序列(ID：P31645)並收尋序列相似度高的蛋白質序列。

(二)將所收尋到的多條同源蛋白質序列(具有基本的序列相似度)與目標蛋白進行序列比對。

(三)選擇具有高解析度三維結構的同源蛋白作為模板蛋白(template)。

(四)從模板蛋白上擷取與目標蛋白序列相似度高的三維結構骨幹以架構目標蛋白的三維結構。

(五)利用環形結構模擬(loop modeling)架構目標蛋白上序列相似度低的骨幹結構。

(六)置入胺基酸側鏈並進行調整。

(七)進行蛋白三維結構的品質評估及結構修正。

二、分子嵌合計算(Molecular docking)及分數函式評估(Scoring function)：

分子嵌合的主要目的在於計算配體(通常為化合物分子)與受體(通常為蛋白質)於空間上的幾何對接位向，並透過分數函式預測出最佳的結合模式。在 DS 2.1 中，我們將使用內建模組的 CDOEKER 進行本研究的分子嵌合計算，其主要的計算步驟如下：

(一)先利用高溫的分子動力學模擬計算(high-temperature molecular dynamics)以獲得一系列配體的三維結構。

(二)在活性區域內藉由位移和旋轉改變每個配體結構的空間位向。

(三)將活性區域內的配體進行升溫退火法的模擬計算(simulated annealing molecular dynamics)，目的在於透過提高溫度讓配體得以獲得動能來進行結合位向的重新修正，並獲得更佳的結合方式。

(四)針對活性區域內的配體分子進行能量最適化，並獲得能量最低

點的結合結構。

(五)最後，這些一系列的結合模式將透過分子作用力場 CHARMM 的能量計算進行評估，並由能量相對低者(具有較好佳的結合力)排至高者(具有較好差的結合力)

分子嵌合計算後並可得到一系列配體與受體的結合模式。為取得其最佳嵌合位向，我們進一步採用 10 個分數函式來評估配體與受體的結合位向的好壞，這 10 個分數函式為 LigScore-1、LigScore-2、Jain、Ludi-1、Ludi-2、Ludi-3、PLP-1、PLP-2、PMF 和 PMF04。

參、 主要發現與結論

一、血清素轉運體(hSERT)三維結構的建立:

由於截至目前為止，hSERT 的三維結構並未被決定，因此我們必須利用同源比對(homology modeling)的方法建構其結構，在此步驟中，我們選用細菌體一元氨運轉體白胺酸轉運體(Leucine transporter，簡稱 LeuT)的蛋白質結構(PDB: 3GWU)作為模板[5]，並進行序列比對以架構出 hSERT 的三維結構，其結果分別如圖一、二所示。其結果顯示 hSERT 與 LeuT 具有相類似的三維結構，證實他們確實具有高度的同源性。

```

1
Consensus METTPLNSQKQLSACEDGEDCQENGVLQKVVPTPGDKVESGQISNGYS AV 50
Ic|Sci_2|3GMU -----
Ic|Sci_3|P31645 M T T P L N S Q K Q L S A C E D G E D C Q E N G V L Q K V V P T P G D K V E S G Q I S N G Y S A V

51
Consensus P S P G A G D D T R H S I P A T T T T L V A E L H Q G E R E H W A K K L D F I L A M A G N A V D L G 100
Ic|Sci_2|3GMU ----- R H W A T R L G L I L A M A G N A V G L G
Ic|Sci_3|P31645 P S P G A G D D T R H S I P A T T T L V A E L H Q G E R E H W G K K V H F L L S V I G Y A V D L G

101
Consensus N F L R F P V I A A E N G G G A F L I P Y I I A A I F G G I P L F W I E L A L G Q Y G G A G C H G I 150
Ic|Sci_2|3GMU N F L R F P V Q A A N G G G A F M I P Y I I A F L L V G I P L M W I L W A M G R Y G G A Q G H G T
Ic|Sci_3|P31645 N V R R F P V I C Y Q N G G G A F L L P Y T I M A I F G G I P L F Y M E L A L G Q Y H R N G C I S I

151
Consensus T P A I C P L L W R N R F A K G I G V A G C I I A F V I A I Y Y N T I E A W A L G F A I K F F T D L 200
Ic|Sci_2|3GMU T P A I F Y L L W R N R F A K I L G V F G L W I P L V V A I Y Y V Y I E S W T L G F A I K F L V G L
Ic|Sci_3|P31645 W R K I C R - - - - - I F K G I G Y A I C I I A F Y I A S Y Y N T I M A W A L Y Y L I S S F T D Q

201
Consensus L P E P P C K N S W N T I G N C I N Y F S E D ? ? ? ? ? N I T D P D H I L R P A E E F L T R H I G Q 250
Ic|Sci_2|3GMU V P P F F H - - - - - P L S I L R F F K F F L Y S Y I G V
Ic|Sci_3|P31645 L P V I S C K N S W N T I G N C I N Y F S E D - - - - - N I T V T L H S T S P A L L F Y T R H V L Q

251
Consensus I H G S K G D E D I G G I S L F A A I C F L I I F F I I V F I I K G I K K G I E K F A K I A A P F 300
Ic|Sci_2|3GMU F K G - - - R H I L K E S L F A I V L I T M F I N V S I L I R G I S K G I F R F A K I A M F T
Ic|Sci_3|P31645 I H R S K G L Q G L G G I S W Q L A L C I M L I F T V I Y F S I W K G V K T - S G K V V W V H A I F

301
Consensus L F I I A S F L L I R G A L L E T P N G G A A D G L L F L L K P D F E K L K D P G V W I A A A A Q I 350
Ic|Sci_2|3GMU L F I L A V L V I K V F L L E T P N G T A A D G L N F L W T P D F E K L K D P G V W I A A V G Q I
Ic|Sci_3|P31645 F Y I I L S V L L V R G A T L P - - - - G A W R G V L F Y L K P N W Q K L L E T G V W I T A A A Q I

351
Consensus F F S L G L G F G A I I A F A S Y N K F D N D C V L D A L T A A T L N C K A E F I L G F S I F I P A 400
Ic|Sci_2|3GMU F F T L S L G F G A I I I Y A S Y V R K Q Q I V L S G L T A A T L N K A A V I L G G S I S I P A
Ic|Sci_3|P31645 F F S L G F G F G V L L A F A S Y N K F N M N C Y Q D A L V T S V V N C M T S F V S G F V I F T V L

401
Consensus A V A A F G E A N A E A I A E A A K D A A F N L G F I T L A A A F A N M A A G T F F A F I F F L L 450
Ic|Sci_2|3GMU A V A F F G V A N A V A I A K A G - - - A F N L G F I T L P A I F S Q T A G G T F L G F L W F F L L
Ic|Sci_3|P31645 G Y M A - - - M K N S L V S A V A K H A G P S L L F I T Y A F A I A N M P A S T F F A I I F F L M L

451
Consensus F F A G L D S S F A G L E G M I A A L E D E F K H V W A K R R E H A V L A T A A I C F F G A H L T L 500
Ic|Sci_2|3GMU F F A G L T S S I A I M O P M I A F L E D E L K L - - - S R K H A V L W T A A I V F F S A H L V M
Ic|Sci_3|P31645 I T L G L S T F A G L E G V I T A V L D E F F P H V W A K R R E R F V L A V V I T C F F G S L V T L

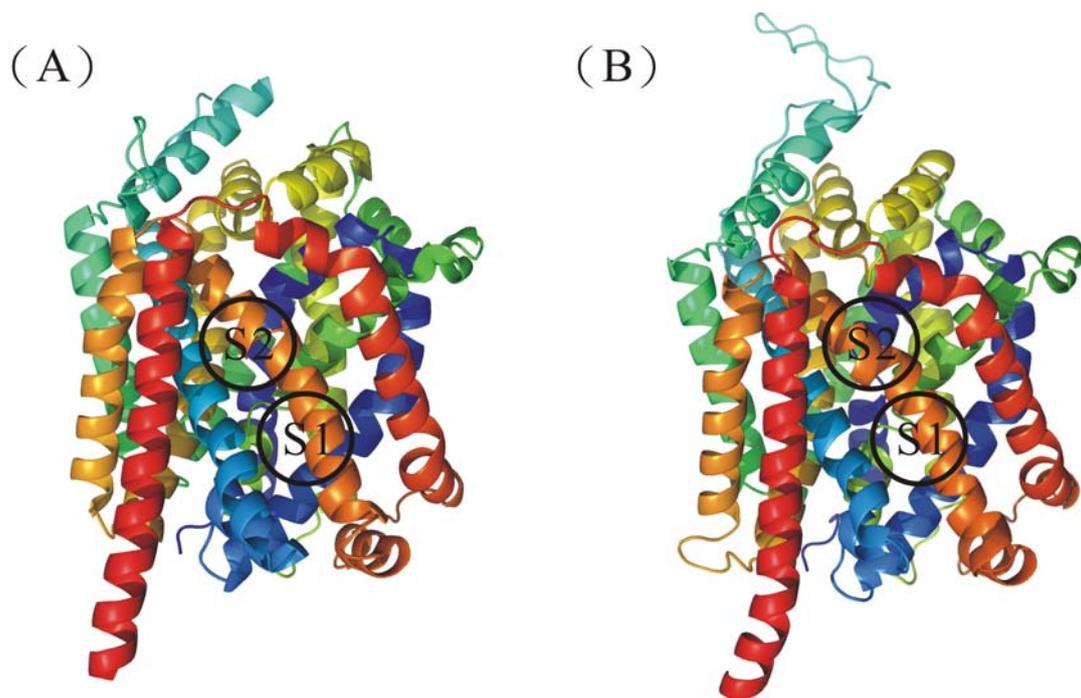
501
Consensus F F G G A K S L D E L D E W A G G I A V L F F A L I E A I A F F W F F G A D K A C E D I K E G G G F 550
Ic|Sci_2|3GMU F L - - N K S L R M F W A G T I G V V F F G L T G L I I F F W I F G A L K A V E E I N R G G I I
Ic|Sci_3|P31645 T F G G A Y V V K L L E R Y A T G P A V L T V A L I E A V A V S W F Y G I T Q F C R D V K E M L G F

551
Consensus K P G R F W R I C M R A I S P A F L A F I I C S F A M E P I P K I L E E T H Y P Y W S I I I G R C I 600
Ic|Sci_2|3GMU K V P R I Y Y Y V M R Y I T P A F L A V L L V V W A R E Y I P K I M E E T H - - W I V W I T R F Y
Ic|Sci_3|P31645 S F G W F W R I C W V A I S P L F L L F I I C S F L M S P P Q L R L F O Y N Y P Y W S I I L G Y C I

601
Consensus G I G L F I C I P F L I A L A E I I R N G E F A E R ? I I K S I T P E T P T E I P C G D I R L N A V 650
Ic|Sci_2|3GMU I I G L F L R L T F L V F L A R R R N H S A G T - - L X X X - - - - -
Ic|Sci_3|P31645 G T S S F I C I P T Y I A Y R L I I T P G T P K R R - I I K S I T P P T P T E I P C G D I R L N A V

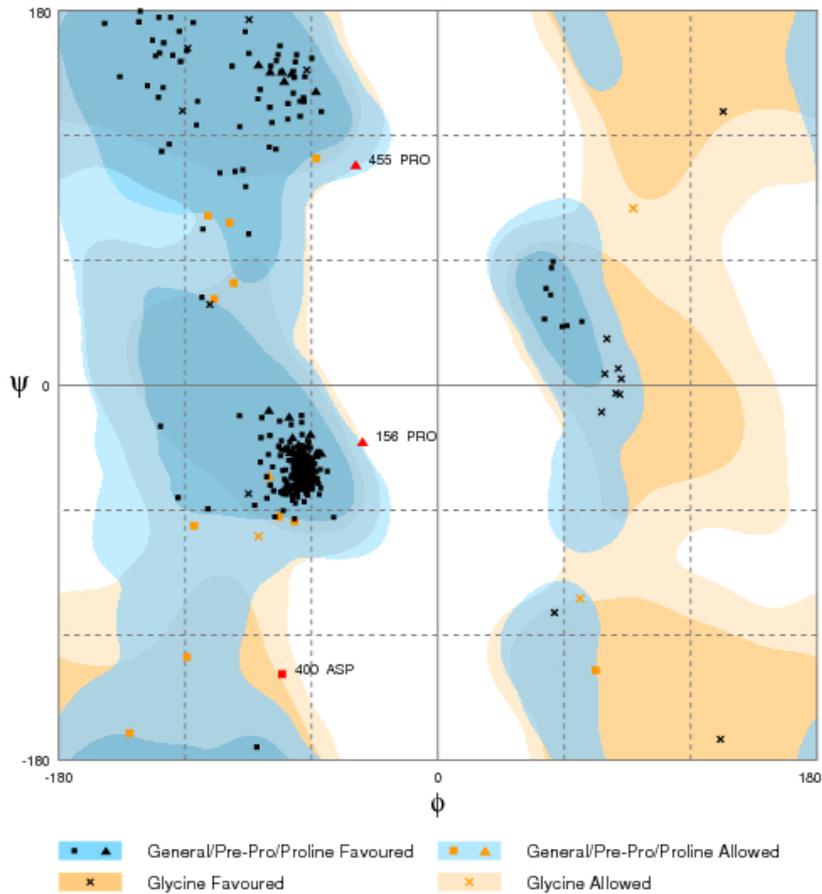
```

圖一、hSERT 與 LeuT 的胺基酸序列比對。



圖二、(A) LeuT 與(B) hSERT 的三維結構。其中蛋白質二級結構 α -螺旋(α -helix)以緞帶顯示，並以不同顏色代表不同的 α -螺旋位置。在 LeuT 中 S1 與 S2 分別代表於基質結合位置(substrate binding site)和抑制劑結合位置(inhibitor binding site)。經由序列比對定義 hSERT 中的 S1 及 S2 的位置亦表示於圖中。

除此之外，架構出的 hSERT 透過胺基酸二面角分析，指出其結構上分別有 96.6%、2.9%和 0.5%的胺基酸坐落於合理、允許及不合理區域(如圖三所示)，這些結果顯示，透過同源模擬法所建構出的 hSERT，其胺基酸絕大多數具有合理的摺疊結構，因此可應用以後續的理論計算。

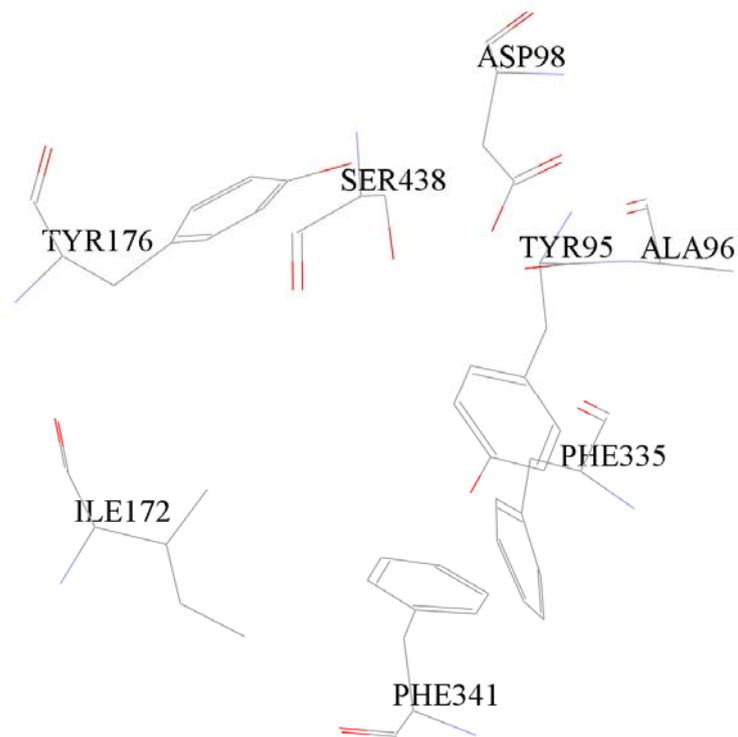


圖三、hSERT 三維結構中各個胺基酸的二面角分析。

二、藥物分子與血清素轉運體的結合位置:

早期由於缺乏對於 hSERT 結構的了解，也因此對於藥物分子與其結合位置的相關資訊無從得知。直到 2005 年，Yamashita 及其工作團隊利用 X 射線晶體繞射解析一同為一元胺轉運體家族且來自於細菌體的白胺酸轉運體(LeuT)結構[5]，結構中則明確定義了基質-白胺酸的結合位置(substrate binding site，簡稱 S1)，隨後許多研究則

繼續透過 X 射線晶體繞射實驗解析白胺酸轉運體與選擇性血清素再吸收抑制劑(Selective serotonin reuptake inhibitor, 簡稱 SSRI)的共結晶結構, 如: tricyclic antidepressant (TCA) clomipramine [6]、(R,S)-fluoxetine [7]、sertraline [7]。而這些研究都顯示 SSRI 並不會結合在 S1, 而是距離 S1 外 11 Å 的位置(inhibitor binding site, 簡稱 S2)。因此這些結果暗示, 經由同源模擬法所架構出 hSERT 模型中相對應的 S2 位置, 則很有可能同樣為這些 SSRI 或抗憂鬱症藥物的結合位置。但此一結果, 卻在最近的研究中被推翻, Andersen 及其工作團隊結合電腦模擬計算以及定點突變實驗推論血清素轉運體與其抑制劑的結合位置[8]。其研究結果顯示當位於 S2 位置的胺基酸發生突變時, 其對於抑制劑的親合性並不會造成明顯的變化。相對之下, 若胺基酸的突變位置發生於 S1 位置, 則會對於與抑制劑的結合發生明顯的影響, 因此推論血清素轉運體與化學分子結合的位置應為 S1。隨後相關的研究亦支持此一結果, 並且紛紛發表 hSERT 與其它 SSRI 於 S1 結合的相關研究[9-11]。有鑒於這些 SSRI 分子與本研究所針對的示蹤劑分子於結構上具有高度的相似性, 因此我們推斷這些示蹤劑分子應同樣結合於 S1 的位置, 因此本研究將針對 hSERT 的 S1 進行後續的分嵌合計算。而血清素轉運體蛋白質的 S1 是由 8 個重要的胺基酸所組成: Tyr95、Ala96、Asp98、Ile172、Tyr176、Phe335、Phe341、Ser438, 如圖四所示。



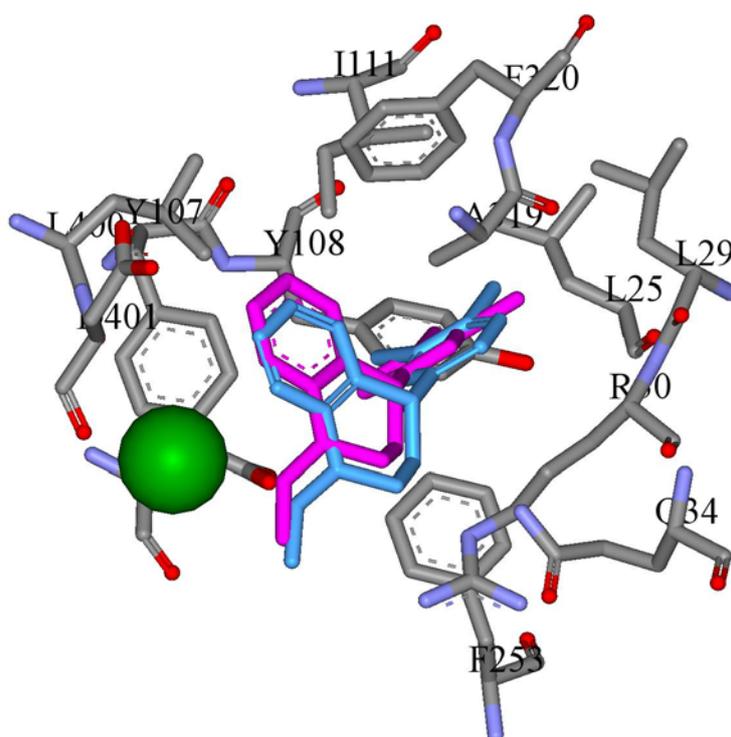
圖四、hSERT 結合位置 S1 的三維結構型態。

三、ADAM 與血清素轉運體的結合模式:

(一)、分子嵌合計算的驗證:

在進行示蹤劑分子與 hSERT 蛋白的分子嵌合計算之前，其計算的準確度必須先進行驗證。我們選用 LeuT 與 sertraline 分子的共結晶結構(PDB: 3GWU)進行驗證的計算。作法上，我們將 sertraline 於 LeuT 活性區域中取出，並將 sertraline 分子透過計算將其重新對接回其原來的活性區域。本步驟中，我們利用 DS 2.1 版中的模擬方法 CDOCKER 以及十個分數函式進行其最佳的結合模式預測，其結果

如圖五所示。結果顯示模擬所預測出 sertraline 分子的結合模式與共結晶中其原來的結合模式幾乎一致(均方根偏差值 $< 1.5 \text{ \AA}$)，這些結果驗證 CDOCKER 的計算可以有效預測出藥物分子與 LeuT 蛋白結構的結合模擬，換言之，我們可繼續利用此方法進行示蹤劑分子與 hSERT 結合模式的預測。



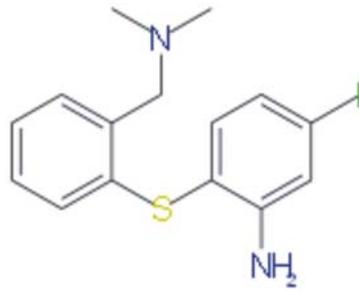
圖五、sertraline 分子於 LeuT 蛋白活性區域內的結合模式。其中藍色和粉紅色的 sertraline 分子分別代表模擬預測與共晶體結構中的結合模式，其結構上的均方根偏差值 $<1.5 \text{ \AA}$

(二)、示蹤劑 ADAM 與 hSERT 蛋白的嵌合計算:

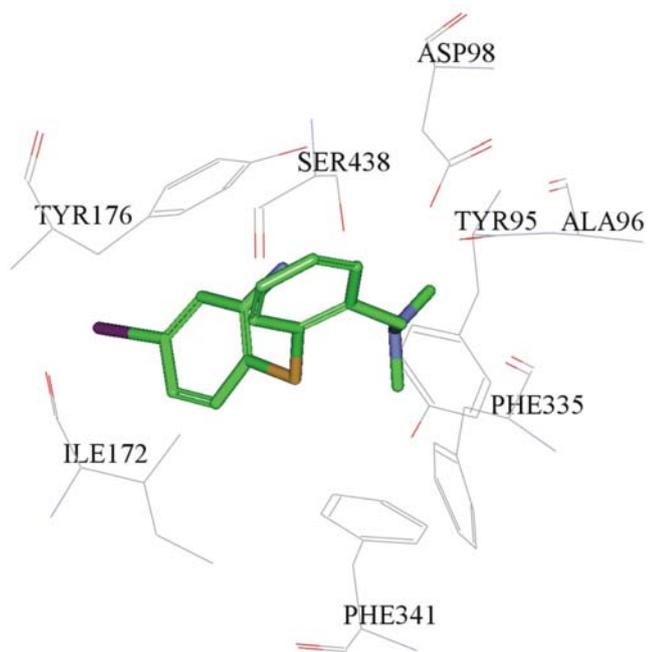
本研究中，我們利用 CDOCKER 計算模組預測 ADAM 與 hSERT

於 S1 中的結合模式，其結果如圖六所示。ADAM 分子的結構可分為兩個部分: dimethylamino phenyl 基團和 5-iodophenyl-amine 基團。結果中顯示 ADAM 分子上的 dimethylamino 基團會指向 hSERT 的 Asp98 胺基酸，與其相連接的 phenyl 基團則會與 Phe335、Phe341 的側鏈接觸形成疏水作用力，除此之外，帶有鹵素碘的 5-iodophenyl-amine 基團則會與 Ile172 和 Tyr176 的側鏈接觸，此一結果與最近探討 hSERT 與血清素 5-HT 和 SSRI (如:TCAs、S-citalopram)的相關研究結果相符[8-11]。Andersen 及其研究團隊利用電腦模擬計算以及定點突變實驗探討 TCA、S-citalopram 與 hSERT 的結合模式。S-citalopram 是由 cyano-substituted phtalane skeleton, fluorophenyl, dimethyl aminopropyl 三個部分所組成的，而其結果指出， S-citalopram 上的 dimethyl aminopropyl 會與 Asp98 和 Tyr95 作用， cyano-substituted phtalane 會與 Phe341、Phe335 作用，而 fluorophenyl 基團則會 Ile172、Ala173、Asn177 及 Thr439 作用[8-9]。這些結果顯示，ADAM 分子與 S-citalopram 分子因在結構上具有高度的相似性，透過本研究證明其應具有類似的結合模式，而這些藥物分子的共通性，將可於未來在預測其他 SSRI 與 hSERT 的結合模式，並進一步提供新藥設計的依據。

(A)



(B)



圖六、(A)ADAM 分子的化學結構。(B)ADAM 分子於 hSERT 蛋白
活性區域 S1 內的結合模式。其中 ADAM 分子的碳、氮、硫
及碘原子分別以綠色、藍色、黃色及紫色代表。

四、結論:

本研究利用電腦模擬計算探討示蹤劑分子 ADAM 與 hSERT 的結合模式，而其結果如下:

- (1) 所建構的 hSERT 同源模型於理論上具有高度的合理性，且可應用於後續探討其他相關的理論計算。
- (2) 本研究中所採用的分子嵌合計算預測 LeuT 與 SSRI sertraline 分子的結合模式，其結果與 X 射線晶體繞射中的共結晶結構的結果一致，說明本研究的分子嵌合計算亦具有合理性。
- (3) 結果顯示 ADAM 的結合模式為其 dimethylamino 基團會指向 hSERT 的 Asp98 胺基酸，與其相連接的 phenyl 基團則會與 Phe335、Phe341 的側鏈接觸形成疏水作用力，而帶有碘原子的 5-iodophenyl-amine 基團則會與 Ile172 和 Tyr176 的側鏈接觸，此一結果也與最近的相關研究結果一致。

綜合以上結果，均顯示示蹤劑分子 ADAM 及 S-citalopram 分子上的 dimethylamino 基團在結構上除了是 SSRI 分子的共通特色之外，研究亦顯示其與 hSERT 上的 Asp98 具有高度的辨識性，而此一結果可提供未來預測其他 SSRI 分子與 hSERT 的結合模式。

肆、參考文獻

1. Andersen, J.; Kristensen, A. S.; Bang-Andersen, B.; Strømgaard K. *Chem. Commun.*, 2009, 3677-3692
2. Wahl, R. L., Eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Lippincott Williams and Wilkins:Philadelphia, 2003
3. Lin, K.-J.; Ye, X.-X.; Yen, T.-C.; Wey, S.-P.; Tzen, K.-Y.; Ting, G.; Hwang, J.-J. *Nucl. Med. Biol.* 2002, 29, 643-650.
4. Ye, X.-X.; Hwang, J.-J.; Hsieh, J.-F.; Chen, J.-C.; Chou, Y.-T.; Tu, K.-Y.; Wey, S.-P.; Ting, G. *Nucl. Med. Biol.*, 2004, 31, 995-1003.
5. Yamashita, A.; Singh, S. K.; Kawate, T.; Jin, Y.; Gouaux, E. *Nature*, 2005, 437, 215-223.
6. Singh, S. K.; Yamashita A.; Gouaux, E. *Nature*, 2007, 448, 952-956
7. Zhou, Z.; Zhen, J.; Karpowich, N. K.; Law, C. J.; Reith, M. E.; Wang, D. N. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2009 16, 652-7.
8. Andersen, J.; Taboureau, O.; Hansen, K. B.; Olsen, L.; Egebjerg, J.; Strømgaard, K.; Kristensen, A. S. *J. Biol. Chem.* 2009 284, 10276-84.
9. Andersen, J.; Olsen, L.; Hansen, K. B.; Taboureau, O.; Jørgensen, F. S.; Jørgensen, A. M.; Bang-Andersen, B.; Egebjerg, J.; Strømgaard,

- K.; Kristensen, A. S. *J Biol Chem.* 2010, 285, 2051-2063.
10. Sinning, S.; Musgaard, M.; Jensen, M.; Severinsen, K.; Celik, L.; Koldsø, H.; Meyer, T.; Bols, M.; Jensen, H. H.; Schiøtt, B.; Wiborg, O. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 8363-8374.
11. Koldsø, H.; Severinsen, K.; Tran, T. T.; Celik, L.; Jensen, H. H.; Wiborg, O.; Schiøtt, B.; Sinning, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 1311-1322.