

# 行政院原子能委員會

## 委託研究計畫研究報告

以結構為基礎來設計新穎的藥效基團模型於血清素轉運體  
抑制劑

**Structure-based pharmacophore modeling for the discovery  
of potential serotonin transporter inhibitors**

計畫編號：1012001INER060

受委託機關(構)：國立臺北科技大學

計畫主持人：劉宣良 教授

聯絡電話：(02)2771-2171 轉 2574

E-mail address：f10894@ntut.edu.tw

核研所聯絡人員：趙建華 博士

報告日期：101 年 12 月 5 日

## 目 錄

中文摘要.....	1
英文摘要.....	2
壹、計畫緣起與目的.....	5
貳、研究方法與過程.....	7
一、研究總流程.....	7
二、蒐集血清素轉運體抑制劑分子.....	8
三、架設血清素轉運體同源模型.....	9
四、進行分子嵌合計算以及評分函數分析.....	10
五、架設以結構為基礎的藥效基團模型.....	11
六、進行虛擬藥物篩選.....	12
七、分子動力學實驗.....	12
參、主要發現與結論.....	12
一、建立血清素轉運體同源模型與結合區之確立.....	13
二、進行抑制劑分子和血清素受體的分子嵌合實驗.....	13
三、建立以結構為基礎的血清素轉運體藥效基團並進行驗證..	15
四、虛擬篩選.....	19
五、分子動態模擬.....	21
六、進行新穎性研究.....	22

七、結論.....	23
肆、參考文獻.....	23

## 中文摘要

人類血清素轉運體之主要功能為回收神經中過多的血清素。近期研究顯示，抑制血清素轉運體可達到治療憂鬱症或精神疾病。為了開發出新型具潛力的血清素回收抑制劑，本計劃使用 Discovery Studio 3.0 軟體並根據人類血清素轉運體同源模型與其抑制劑的結合資訊來建構以結構為基礎的藥效基團模型，再以 Güner-Henry 評分法與接收者操作特徵曲線法來驗證其模型可信度。經過驗證後的藥效基團模型將作為篩選條件並從 NCI 分子資料庫進行虛擬篩選。接著，篩選所得化學分子將再以是否具藥物性質特色、分子嵌合與分子動態模擬實驗來進行進一步的挑選。最後，三個化學分子(代碼為 NSC175176、NSC705841 與 NSC705843)因具有藥物性質、良好的結合力和在分子動態模擬實驗中可穩定結合在受質結合區中，故被選為具潛力的前導藥物。本計劃所搜尋的化合物將可做為後續的生物活性測試以實際驗證其抑制效能。

關鍵字：憂鬱症、血清素、人類血清素轉運體、以結構為基礎的藥效基團模型、虛擬篩選

## **Abstract**

Human serotonin transport (hSERT) is the key enzyme responsible for recycling serotonin in neurons. It has been recently shown that the inhibition of hSERT has potential roles for the therapy of depression and psychiatric disorders. For discovering new potential serotonin reuptake inhibitors, the structure-based pharmacophore model (SBPM) was developed based on the homology model of hSERT in complex with selected inhibitors using Discovery Studio 3.0 program and the reliability of SBPM was validated by Güner-Henry (GH) scoring and receiver operating characteristic (ROC) curve methods. The validated SBPM was then used as 3D-query for virtual screening to retrieve potential hits from NCI database. Subsequently, the hit compounds were subjected to filter by applying the drug-like filters, molecular docking and 10-ns molecular dynamic (MD) simulations. Finally, 3 hits (NSC175176, s, NSC705841 and NSC705843) were suggested as potential leads based on the drug likeness, favorable binding interactions and stable binding in the binding site during simulation time. The obtained novel hits from this study may facilitate to identify and optimize new leads for hSERT inhibition.

Key words: depression; serotonin; human serotonin transport (hSERT);  
structure-based pharmacophore; virtual screening

**作者及所屬單位：**

周政利（國立臺北科技大學工程科技研究所）

廖晃聖（國立臺北科技大學工程科技研究所）

劉宣良（國立臺北科技大學化學工程與生物科技系）

## 壹、計畫緣起與目的

血清素是重要的一級胺神經傳導物質，負責神經傳導衝動等行為。研究指出，腦內血清素若無法維持正常濃度將會出現如憂鬱、情緒不穩及行為異常等症狀[1-4]。而位於神經元末端半透膜上的人類血清素轉運體功能為負責將血清素再吸收回突觸前神經元[5]，故在發展抗憂鬱藥物中，選擇抑制血清素轉運體之功能來維持腦中正常的血清素濃度，為治療憂鬱症或其他精神上疾病之主要目標。比較傳統藥物開發流程需要大量的研發時程與經費，電腦輔助藥物設計藉由高效能的電腦運算能力，可對具藥效潛力的化合物進行虛擬實驗亦或是預測配體和受體嵌合的可能構型，故能大幅縮短藥物研發時間與過多的經費支出。而在去年的計畫中，我們成功的以配體為基礎的設計方法，包含藥效基團模型的建立與虛擬篩選，獲得數個具有潛力的血清素轉運體抑制劑。而比較起以配體為基礎的藥物設計方針，若能考量到藥物與受體的結合力，即以藥物與受體其專一性的結合作用來進行藥物的設計，使藥物具特異吻合度，其設計的藥物會結構會更具可信度。但要得到蛋白質結構資訊有一定的困難度，截至目前為止，尚無人類血清素轉運體的結構資訊可供利用，但我們仍然可以利用同源模型法來架設具三度空間構型的目標蛋白結構。本計劃所架設同源模型中所採用的蛋白質模板為細菌的白胺



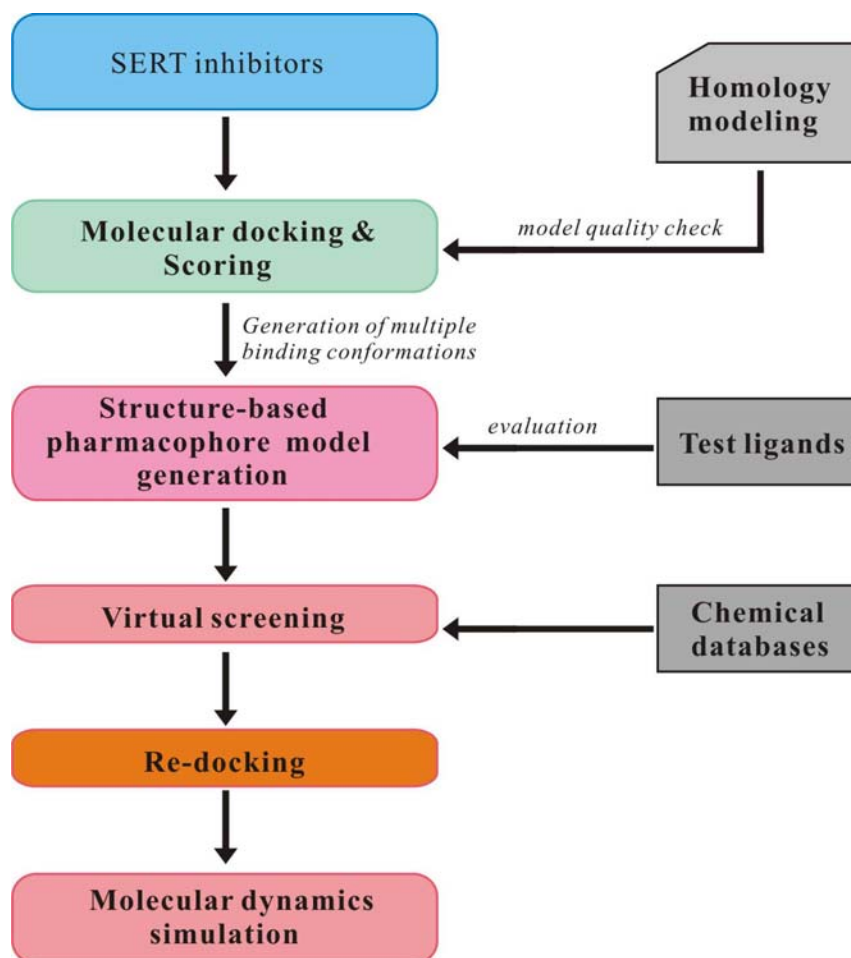
酸轉運體[6]，其受質結合區的胺基酸序列與目標蛋白序列相似度極高，故可作為比較標準。我們將以此同源模型作為分子嵌合實驗中之受體，並把蒐集來的化合物分子逐一進行分子嵌合與利用評分函數評估其結合構型。構型中若擁有最高的評分函數分數並擁有最好的作用力我們將會以此資訊來建立以結構為基礎的藥效基團模型，此模型代表了化合物要和血清素轉運體結合時所必須擁有的重要作用力。建立完之模型將會利用 Güner-Henry 評分法(GH score)[7]與接收者操作特徵曲線法(receiver operating characteristic curve; ROC curve)[8]來驗證其模型可信度。驗證後的藥效基團模型將會套用到虛擬篩選，並結合藥物分子特徵檢測、分子嵌合實驗與分子動態模擬實驗來評估化合物是否能穩定的結合在該結合區上，而最後保有高預測活性與高預測結合力的化合物分子將可供為後續的活體試驗用以測試其真正的藥效活性。相較於去年計畫，本次計畫納入數個以結構為基礎的電腦輔助藥物設計元件，包含了建立血清素轉運體的同源模型、進行化合物和血清素轉運體的分子嵌合實驗，並以其分子間作用力架設出其藥效基團模型，最後，我們也成功的篩選得到三個具潛力的藥效活性分子，在考慮到以結構性上的意義來進行藥物搜尋，本計畫提供更具準確性的搜尋結果。

## 貳、研究方法與過程

### 一、研究總流程

本研究計畫的理論計算將採用由美國 Accelrys 公司開發的生物分子模擬軟體 Discovery Studio 3.0 (DS 3.0)。其研究方法流程如圖一所示，並簡述如下。

- 一、建立血清素轉運體之同源模型(homology modeling)：以細菌白胺酸轉運體作為模板蛋白架設出血清素轉運體的三維結構並進行結構正確性驗證。
- 二、分子嵌合和結合構型評分(molecular docking & scoring)：通過驗證之血清素轉運體結構將與六個高活性選擇性血清素轉運體抑制劑進行分子嵌合實驗並進行結合構型評分。
- 三、架設以結構為基礎的藥效基團模型(structure-based pharmacophore model generation)：分子嵌合實驗後所分析出的重要結合作用力將作為架設藥效基團模型之依據，並以測試組化合物驗證模型的預測性。
- 四、虛擬篩選(virtual screening)：驗證後之藥效基團模型將套用至虛擬篩選。
- 五、再次進行分子嵌合實驗(re-docking)：所搜尋出的化合物分子將以分子嵌合實驗確定是否能結合入血清素轉運體的受質結合區。
- 六、分子動態模擬(molecular dynamics simulation)：以分子動態模擬評估各個化合物分子對於血清素轉運體之結合穩定性。

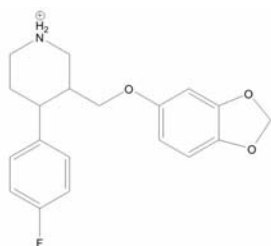


圖一、本計劃所設計之電腦輔助藥物篩選流程

## 二、蒐集血清素轉運體抑制劑分子

本計畫選擇六個已知具高度抑制活性的選擇性血清素轉運體抑制劑包含 Paroxetine (Seroxat<sup>®</sup>)、Sertraline (Zoloft<sup>®</sup>)、Citalopram (Celexa<sup>®</sup>)、Fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>)、Fluvoxamine (Luvox<sup>®</sup>)與 Zimelidine (Normud<sup>®</sup>)作為分子嵌合使用之配體，其化學結構如圖二所示。為了提供 DS 3.0 軟體各抑制劑分子的結構資訊，ChemDraw Ultra 軟體會先描繪出各分子的二維構型，再將其檔案讀取到 DS 3.0 中轉換成三維構型。進行分子嵌合實驗前，各抑制劑會再以 DS 3.0 軟體進行加

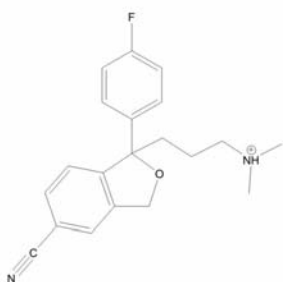
氫、結構最適化及帶入 CHARMM 函數[9]。



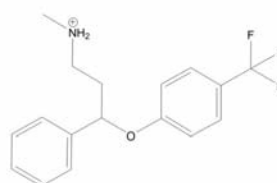
**Paroxetine (Ki = 0.1)**



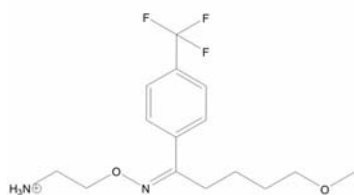
**Sertraline (Ki = 0.3)**



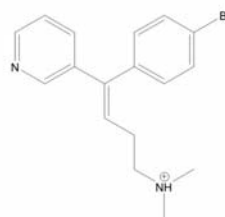
**Citalopram (Ki = 1)**



**Fluoxetine (Ki = 1)**



**Fluvoxamine (Ki = 2)**



**Zimelidine (Ki = 152)**

圖二、本計畫所使用的六個選擇性血清素轉運體抑制劑，其抑制常數(Ki值)單位為nM

### 三、架設血清素轉運體同源模型

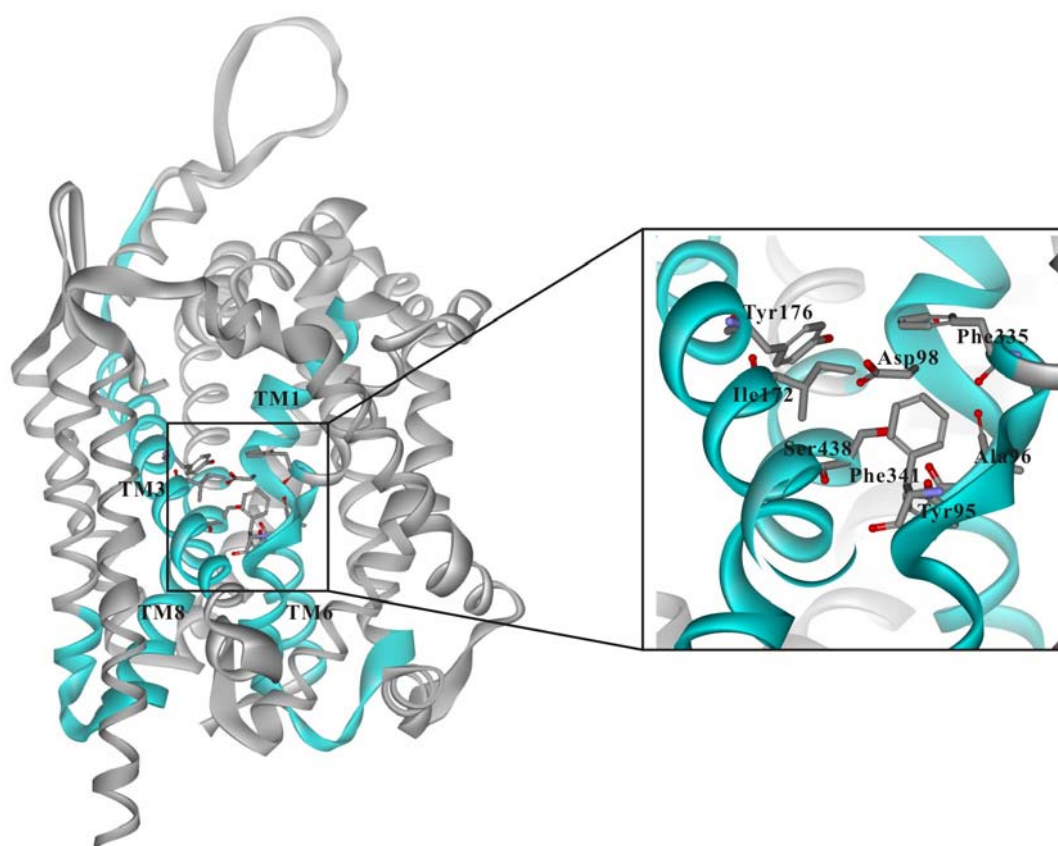
至今，尚未有人類血清素轉運體的結構資訊可供利用，因此，我們利用同源模型法來架設具三度空間構型的血清素轉運體結構。我們採用 2005 年所被發表的細菌白胺酸轉運體作為模板蛋白 (PDB ID : 2A65)，並以 DS 3.0 軟體中的 *Align Sequence to Templates*

模組將模板蛋白序列與人類血清素轉運體序列(UniProt ID : P31645)作序列比對；序列比對之結果會以 DS 3.0 軟體中的 *Build Homology Models* 模組架構出人類血清素轉運體的三維結構。結構的正確性會以 discrete optimized potential energy (DOPE)值與 *PROCHECK* 模組 [10]進行估算。驗證後符合標準的人類血清素轉運體結構將套用至分子嵌合實驗。

#### 四、進行分子嵌合計算以及評分函數分析

分子嵌合計算是以 DS 3.0 軟體中的 *CDOCKER* 模組[11]進行。進行分子嵌合計算之前，步驟三所建設出的血清素同源模型會先進行能量最適化並帶入 CHARMM 函數[9]，進行蛋白質分子的前處理。受質結合區是以過去文獻所定義之 S1 pocket 為基準[6]，如圖三所示，與受質結合區相關的穿膜結構(transmembrane; TM)包含了 TM1、3、6 和 8，重要之胺基酸包含了 Tyr95、Ala96、Asp98、Ile172、Tyr176、Phe335 與 Ser438。我們以受質結合區為中心建立活性中心範圍(site sphere)，並將步驟一所有的抑制劑分子帶入此活性中心範圍進行分子嵌合實驗。各抑制劑分別會產生 30 個結合構型，我們接著以 DS 3.0 軟體中的 Piecewise Linear Potential 1(PLP1)[12]評分法進行構型挑選。分數最高者之構型我們再以視覺檢測法(visual section)確認此構型是否與過去文獻相符(即必須與重要之胺基酸如 Tyr95、Ile172、Tyr176、Phe335 形成疏水或 $\pi$ - $\pi$ 作用力；與 Asp98 形成鹽橋

作用力)。



圖三、血清素轉運體的受質結合區(S1 pocket)示意圖

#### 五、架設以結構為基礎的藥效基團模型

分子嵌合後所產生的各個抑制劑構型將利用 DS 3.0 軟體中的 *Receptor-Ligand Pharmacophore Generation* 模組建立藥效基團模型。基團種類包含氫鍵接受者(hydrogen-bond acceptor; HBA)、氫鍵捐贈者 (hydrogen-bond donor; HBD)、苯環-芳香族(ring aromatic; RA)、疏水性(hydrophobic; HY)、負電離子(negative ion; NI)與正電離子(positive ionizable; PI)。架設完成之模型我們會再以 GH score 與 ROC curve 驗證法進行驗證。通過驗證之模型將套用至虛擬篩選。

## 六、進行虛擬藥物篩選

本計畫所使用之分子資料庫為 National Cancer Institute (NCI)所建置之資料庫。我們會先以所架設的藥效基團模型將作為搜尋資料庫之依據，篩選出的化合物分子再分別以 Lipinski's rules of five[13]和 ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity)[14]預測模組來判讀是否具藥效分子特性。最後，為了評估這些化合物分子是否有良好結合能力，我們將再進行分子嵌合與分子動態模擬實驗。

## 七、分子動態模擬實驗

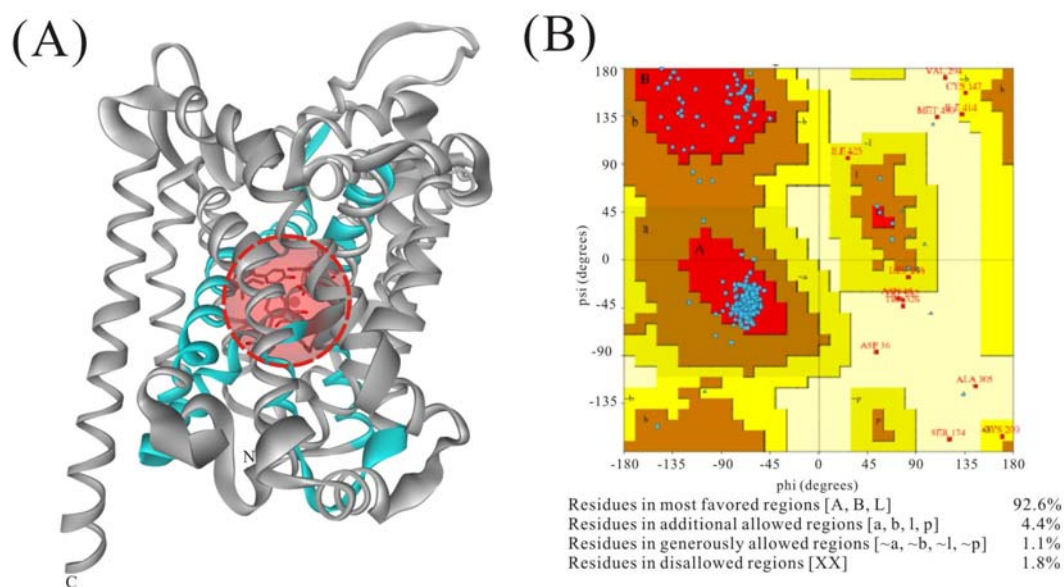
各個具潛力化合物與人類血清素轉運體之複合體結構將以 DS 3.0 軟體中的 *Standard dynamics cascade* 模組進行 10 ns 的分子動態模擬實驗。所使用模擬力場為 CHARMM[9]，溶劑方法為顯式溶劑法(Explicit salvation model)，溫度為 300K，運算的時間間隔(time step)為 0.001 ns。化合物結合力之優劣將以結合構形隨模擬時間變化之均方根偏差值(root mean square deviation; RMSD)作為判斷之指標。

## 參、主要發現與結論

### 一、建立血清素轉運體同源模型與結合區之確立

本計劃所建立之血清素轉運體結構是以細菌白胺酸轉運體作為模板蛋白，系統會根據其結構資訊初步架設出五組模型。在這

五組模型中，DOPE 值最高者(DOPE score = -76727.89)我們將其選出並呈現在圖四(A)，發現其受質結合區都位於結構的正中央(以紅色圓型區塊表示)。我們再以 *PROCHECK* 模組驗證此組模型，結果如圖四(B)所示，顯示該蛋白質結構有 97%的胺基酸都坐落在允許區域，代表此結構是具合理性並可供後續分子嵌合實驗使用。



圖四、(A)實驗所架設出的血清素轉運體結構。蛋白質二及結構中標示藍色為與受質結合區相關的穿膜螺旋；標示為紅色圓型區塊為血清素轉運體的受質結合區。(B)架設出的血清素轉運體結構以 *PROCHECK* 模組驗證之結果

## 二、進行抑制劑分子和血清素受體的分子嵌合實驗

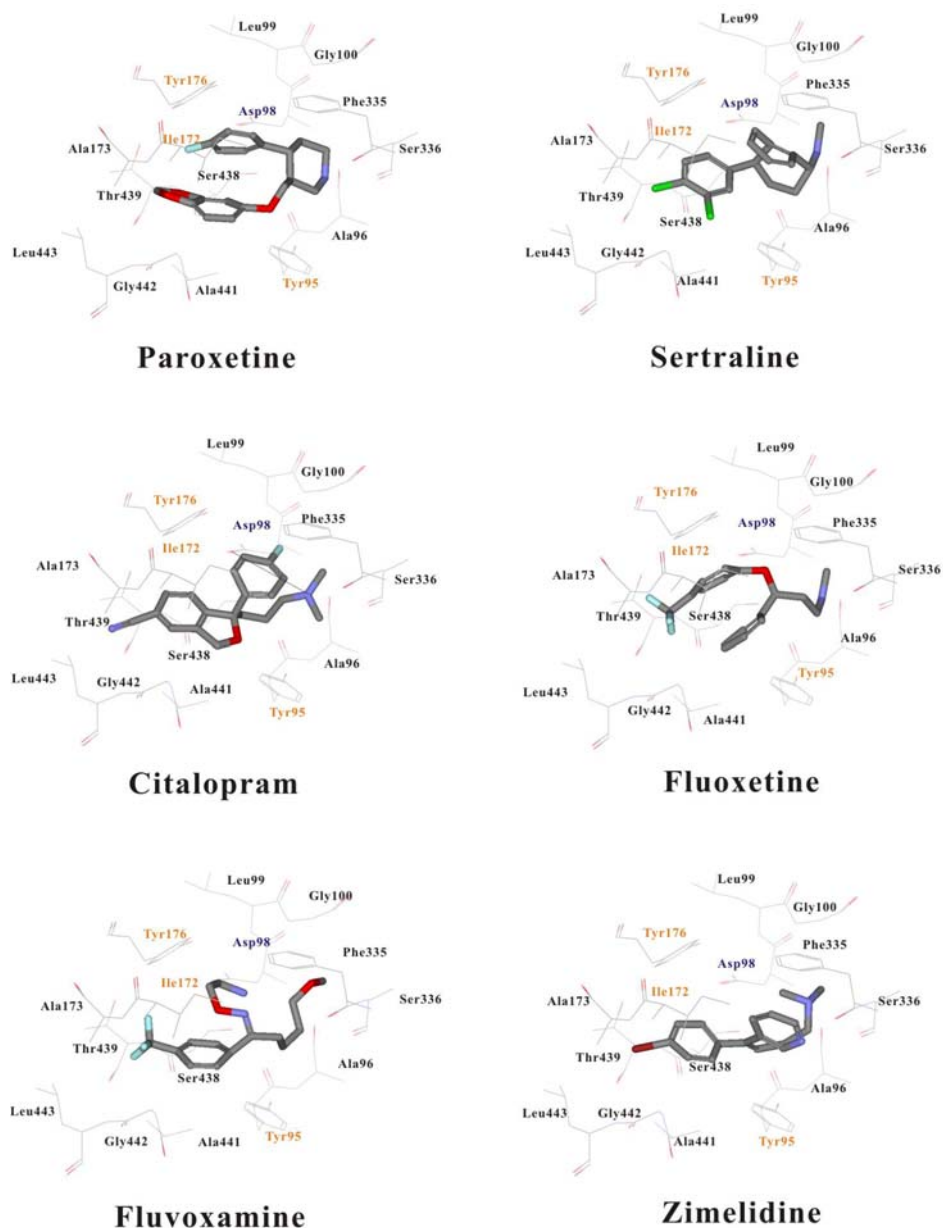
通過驗證之血清素轉運體結構將與六個高活性選擇性血清素轉運體抑制劑進行分子嵌合實驗，結果如圖五示，顯示所有的抑制劑都能成功的結合至受質結合區中。以下分別針對六個抑制劑的



結合情形作詳細的描述。Paroxetine 所具有之 methylenedioxyphenyl 官能基與 Ile172、Phe341 形成疏水作用力；fluorophenyl 官能基與 Tyr176 形成 $\pi$ - $\pi$ 作用力；帶電的 N 原子則與 Asp98 形成鹽橋作用力。Sertraline 所具有之疏水官能基如 dichlorophenyl 與 naphthalenamine 與 Tyr95、Ile172 和 Ala173 形成疏水作用力且 naphthalenamine 官能基同時與 Phe335 形成 $\pi$ - $\pi$ 作用力；帶電的 N 原子也與 Asp98 形成鹽橋作用力。Citalopram 所具有之 isobenzofuran、dimethylaminopropyl 官能基可和多個胺基酸如 Tyr95、Ile172、Ala173、Tyr176、Phe335 與 Phe341 形成疏水作用力；fluorophenyl 官能基和帶電的 N 原子則分別和 Phe335 和 Asp98 形成 $\pi$ - $\pi$ 作用力與鹽橋作用力。Fluoxetine 與 Fluvoxamine 兩者化學結構類似，其具有的 trifluoromethylphenoxy 官能基可和 Ile173、Ala173 與 Phe341 形成疏水作用力；帶電的 N 原子也與 Asp98 形成鹽橋作用力；Zimelidine 雖然也以具有之 bromophenyl 和 pyridiny 官能基與 Ile172、Tyr176 和 Tyr95 形成疏水作用力與 $\pi$ - $\pi$ 作用力，但並無形成重要的鹽橋作用力。

總結，我們的分子嵌合虛擬實驗結果顯示，若抑制劑要達到高的抑制活性，化合物必須和結合區的疏水胺基酸如 Ile172、Phe346 形成疏水作用力，與芳香族胺基酸如 Tyr95、Tyr176 形成 $\pi$ - $\pi$ 作用力，並且與 Asp98 形成鹽橋作用力。我們的分子嵌合實驗結果與過去類似的實驗相符[15-17]，指出疏水作用力、 $\pi$ - $\pi$ 作用力與鹽橋作用力

為穩定抑制劑結合至血清素轉運體結合區所必須的重要作用力。

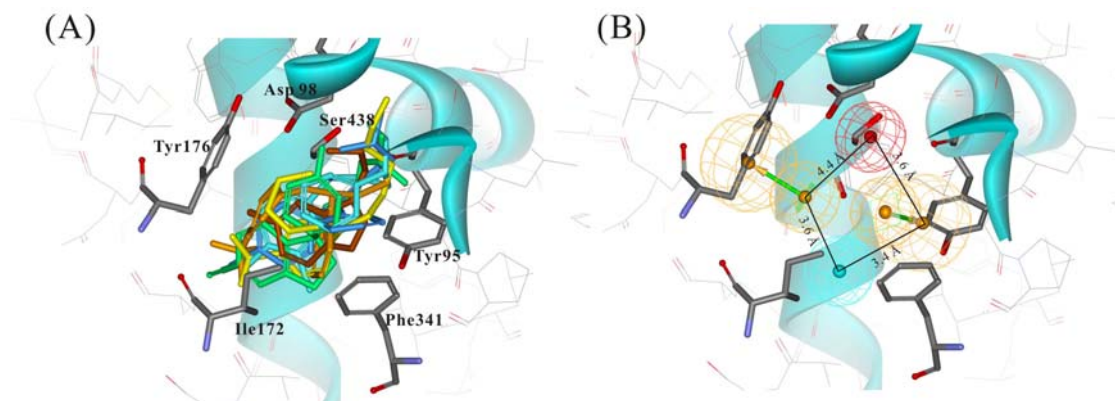


圖五、本計畫所使用的六個選擇性血清素轉運體抑制劑在進行分子嵌合後之結果示意圖。圖中標示橘色和紫色為過去文獻提到重要參與疏水作用力與鹽橋作用力之胺基酸

### 三、建立以結構為基礎的血清素轉運體藥效基團並進行驗證

各個抑制劑所產生的最佳分子嵌合構形(圖六 A)將作為產生

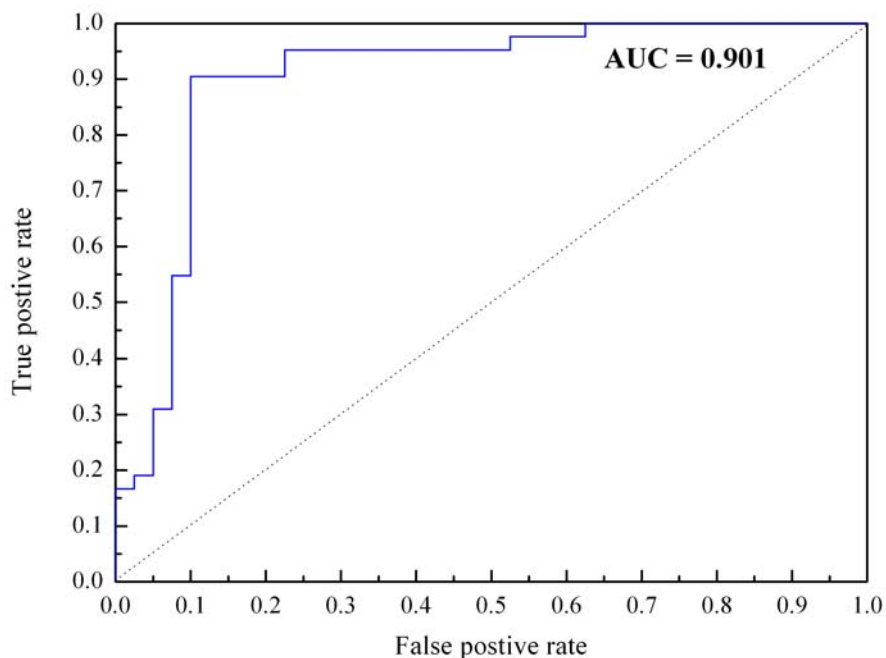
藥效基團模型之依據，結果如圖六(B)所示，共產生了兩個 RA、一個 HY 與一個 PI 化學基團。兩個 RA 基團分別對應到 Tyr95 與 Tyr176，代表需與其形成 $\pi$ - $\pi$ 作用力；HY 基團對應到疏水胺基酸之 Ile172 的側鏈；PI 基團則對應到 Asp98，代表需與其形成鹽橋作用力。為了驗證我們藥效基團模型的靈敏度(即判別真正有活性抑制劑之能力)，我們從過去已發表之文獻蒐集[18-23]出 26 個已知活性和 190 個已知無活性的血清素轉運體抑制劑建立起小型的分子資料庫 (small database)，並將所建立之藥效基團模型針對此資料庫進行篩選，再以 GH score 與 ROC curve 法判讀我們模型的靈敏度有多高。GH score 法的測定結果如表一所示，顯示出我們的藥效基團模型在搜尋過後共搜尋出 34 個化合物(Ht)，其中包含了 24 個已知活性化合物(Ha)，並且，我們所計算出的 Goodness of Hit Score 值為 0.75，已達過去所發表文獻所認可之優良模型之標準[24]；另一方面，以真陽性率(true positive rate; TPR)與假陽性率(false positive rate; FPR)所做出的 ROC curve 圖呈現在圖七，顯示出其模型在篩選過程中所計算出的曲線下面積(area under curve; AUC)值高達 0.901。兩者的驗證結果都證實了此模型具有高預測能力，可以將此模型套用至後續的虛擬篩選實驗。



圖六、(A)本計畫所使用的六個選擇性血清素轉運體抑制劑所產生之最佳結合構型於受質結合區之示意圖。(B)參考圖(A)之結合構型所建立出的藥效基團模型，模型包含了兩個橘色的 RA 基團，一個淺藍色的 HY 基團與一個紅色的 PI 基團。RA 基團分別對應到 Tyr95 與 Tyr176，代表抑制劑須與這兩個胺基酸形成  $\pi$ - $\pi$ 作用力；HY 基團對應到疏水胺基酸包含 Ile172 與 Phe341，代表抑制劑須與這兩個胺基酸產生疏水作用力；PI 基團對應到 Asp98，代表抑制劑須與此胺基酸產生鹽橋作用力

表一、以 GH 評分法驗證藥效基團模型之結果。表中顯示其 goodness of hit score 值有達到 0.75

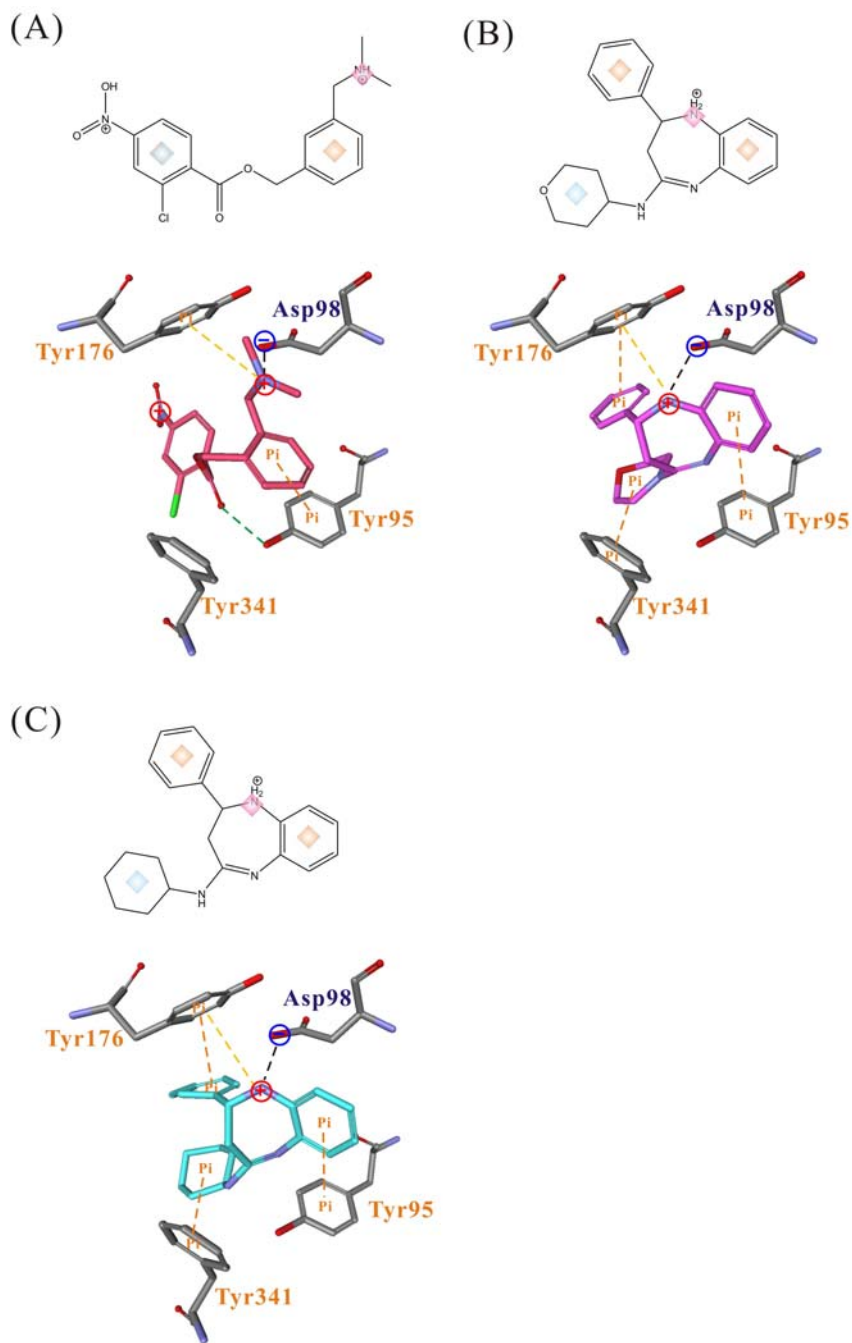
Parameter	
Total molecules in database (D)	216
Total number of actives in database (A)	26
Total Hits (Ht)	34
Active Hits (Ha)	24
% Yield of actives $[(Ha/Ht)*100]$	70
% Ratio of actives $[(Ha/A) *100]$	92
Enrichment factor (EF) $[(Ha*D)/(Ht*A)]$	5.86
False Negatives [A-Ha]	2
False Positives [Ht-Ha]	10
Goodness of Hit Score (GH) <sup>a</sup>	0.75



圖七、以 ROC 曲線來驗證藥效基團模型之結果。圖中顯示其 AUC 值有達到 0.901

#### 四、虛擬篩選

本計劃所採用之 NCI 分子資料庫約有 26 萬個化合物，我們先以 Lipinski's rules 和 ADMET 預測模組來屏除不具藥效特性之分子，約有 12 萬個化合物通過此門檻；接著，我們以架設出的藥效基團模型作為篩選依據，共有 459 個化合物能完全疊合我們所架設出的藥效基團模型中；這些化合物分子我們嘗試再嵌合回血清素轉運體模型中的受質結合區，共有 95 個化合物能成功的結合上，但在視覺檢測法後只有 3 個化合物符合過去文獻所擁有之結合作用力。所搜尋出的 3 個化合物其二維結構與疊合上藥效基團的示意圖呈現在圖八(A)~(C)上半段，顯示出我們所搜尋出的化合物都能符合所建立之藥效基團之特性。而分子嵌合實驗後的三維結合位向示意圖呈現在圖八(A)~(C)下半段，顯示出這三個化合物都能和 Tyr95 與 Tyr176 形成 $\pi$ - $\pi$ 作用力，並且都與 Asp98 形成鹽橋作用力以及和 Tyr176 形成特殊的 cation- $\pi$ 作用力。



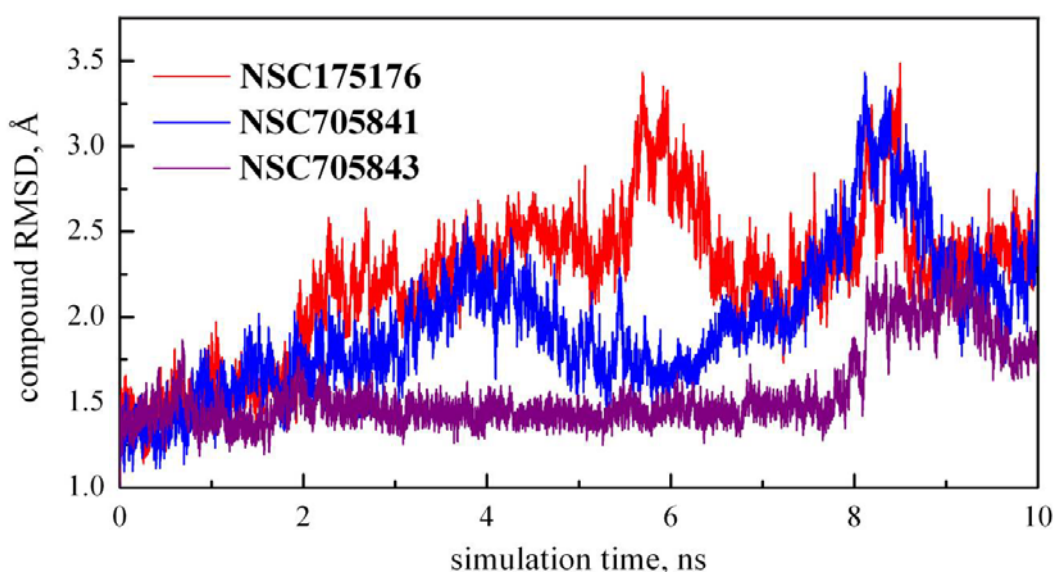
圖八、圖上半段為搜尋出的三個化合物(A)NSC175176、(B) NSC705841 和(C)NSC705843 其 2D 結構構型，並把相對應的化學基團呈現在化合物官能基上。圖下半段為各個化合物的結合構型和其相關的作用力示意圖，橘色虛線為  $\pi$ - $\pi$  作用力，

黃色虛線為 cation- $\pi$  作用力，綠色虛線為氫鍵作用力，黑色虛線為離子鍵作用力

## 五、分子動態模擬

我們所找出的化合物群將分別以分子動態模擬在一定的模擬時間下評估配體-受體的結合力強弱，並且以化合物均方根值偏差值當做評估之依據。結果如圖九所示，各個化合物在模擬時間後其 RMSD 值都小於先前文獻所訂定之穩定之依據 ( $\text{RMSD} < 3 \text{ \AA}$ ) [25]，代表各化合物都能穩定的結合在受質結合區內。同時，為了確定先前所提到之氫鍵、cation- $\pi$ 、 $\pi$ - $\pi$  與鹽橋作用力對於穩定血清素轉運體與抑制劑的複合體結構是否為必需的，我們也將各化合物與血清素轉運體受質結合區之胺基酸所存在之作用力隨模擬時間變化作平均存在頻率之分析，結果如表二所示，顯示各個所搜尋出的化合物其所擁有之作用力在模擬過程中都能維持 50% 以上，代表這些作用力的存在的確為穩定結合在血清素轉運體中所必須的。





圖九、三個所搜尋出的抑制劑在10 ns下的compound RMSD變化圖

表二、各個抑制劑與血清素轉運體受質結合區之胺基酸間的作用力在模擬過程後的平均存在頻率

interactions	interaction residues	hit compounds					
		NSC175176		NSC705841		NSC705843	
		avg. distance (Å)	occupancy (%)	avg. distance (Å)	occupancy (%)	avg. distance (Å)	occupancy (%)
<i>H-bond interactions</i>	Tyr95	2.57	75				
<i>Salt bridge interactions</i>	Asp98	2.31	70	2.53	69	2.44	68
<i><math>\pi</math>-<math>\pi</math> interactions</i>	Tyr95	3.9	85	3.7	85	3.68	81
	Tyr176			3.51	72	3.22	75
	Tyr341			3.12	66	3.42	60
<i>Cation-<math>\pi</math> interactions</i>	Tyr176	3.8	62	3.95	61	3.51	62

## 六、進行新穎性研究

為了確保所搜尋出之化合物具新穎性(無抑制血清素轉運體之相關研究紀錄)，本計畫搜尋出的三個化合物將以 *SciFinder Scholar* 與 *PubChem structure search* 模組進行線上搜尋。結果顯示，這些化合物都無抑制血清素轉運體之相關研究紀錄，代表本計畫所搜尋出的三個化合物都是為具藥效潛力之分子，可在將來生物

活性測試實際驗證是否具有抑制人類血清素轉運體之活性。

## 七、結論

本計劃主要為運用以結構為基礎的電腦輔助藥物元件來搜尋具潛力的人類血清素轉運體抑制劑，我們主要使用了同源模型、分子嵌合、藥效基團與虛擬篩選。計畫的前半段，我們架設出合理的血清素轉運體結構並作為分子嵌合實驗之受體，並以六個已知高抑制活性的選擇型血清素轉運體抑制劑作為配體來進行分子嵌合實驗。各個抑制劑最佳的結合構形我們作為架設藥效基團模型之依據，並以 GH score 與 ROC curve 進行模型驗證。通過驗證後之模型我們套用至虛擬篩選實驗中。計畫的後半段，我們從 NCI 化學分子資料庫篩選出三個化合物分子，並在分子動態模擬實驗中發現這些化合物都持有良好的結合能力。我們期盼在將來可以把所搜尋出的化合物分子都進行體外生物活性實驗，實際驗證其生物活性。而本計劃所設計的一系列電腦輔助藥物搜尋方法除了可運用在本計劃之研究目標，將來也可以相同的策略套用在其他的藥物開發上。

## 肆、參考文獻

1. Coccaro, E.F.; Siever, L.J.; Klar, H.M.; Maurer, G.; Cochrane, K.; Cooper, T.B.; Mohs, R.C. and Davis, K.L. (1989) *Arch. Gen. Psychiatry.*, 46(7), 587-599.
2. Delgado, P.L.; Charney, D.S.; Price, L.H.; Aghajanian, G.K.; Landis, H. and

- Heninger, G.R. (1990) *Arch. Gen. Psychiatry.*, 47(5), 411-418.
3. Kahn, R.S.; van Praag, H.M.; Wetzler, S.; Asnis, G.M. and Barr, G. (1988) *Biol. Psychiatry.*, 23(2), 189-208.
  4. Schildkraut, J.J. (1995) *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.*, 7(4), 524-533.
  5. Murphy, D.L.; Lerner, A.; Rudnick, G. and Lesch, K.P. (2004) *Mol. Interv.*, 4(2), 109-123.
  6. Yamashita, A.; Singh, S.K.; Kawate, T.; Jin, Y. and Gouaux, E. (2005) *Nature*, 437(7056), 215–223.
  7. Gunner, O.F. and Henry, D.R. (2000) *International Univ Line*, 2,193-231.
  8. Triballeau, N.; Acher, F.; Brabet, I.; Pin, J.P. and Bertrand, H.O. (2005) *J. Med. Chem.*, 48(7), 2534-2547.
  9. Brooks, B.R.; Bruccoleri, R.E.; Olafson, B.D.; Swaminathan, S. and Karplus, M. (1983) *J. Comput. Chem.*, 4, 187-217.
  10. Laskowski, R.A.; MacArthur, M.W.; Moss, D.S. and Thornton, J.M. (1993) *J. Appl. Crystallogr.*, 26(2), 282-291.
  11. Wu, G.; Robertson, D.H.; Brooks, C.L.<sup>3rd</sup> and Vieth, M. (2003) *J. Comput. Chem.*, 24(13):1549-1562.
  12. Gehlhaar, D.K.; Verkhivker, G.M.; Rejto, P.A.; Sherman, C.J.; Fogel, D.B, Fogel, L.J. and Freer, S.T. (1995) *Chem. Biol.*, 2(5), 317-324.
  13. Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W. and Feeney, P.J. (2011) *Adv. Drug.*

- Deliv. Rev.*, 46(1-3), 3-26.
14. Van de Waterbeemd, H. and Gifford, E. (2003) *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2, 192-204.
15. Celik, L.; Sinning, S.; Severinsen, K.; Hansen, C.G.; Moller, M.S.; Bols, M.; Wiborg, O. and Schiott, B. (2008) *J. Am. Chem. Soc.*, 130(12), 3853-3865.
16. Forrest, L.R.; Tavoulari, S.; Zhang, Y.W.; Rudnick, G. and Honig B. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 104(31), 12761-12766.
17. Kaufmann, K. W.; Dawson, E. S.; Henry, L. K.; Field, J. R.; Blakely, R. D. and Meiler, J. (2008) *Proteins*, 74(3), 630-642.
18. Denhart, D.J.; Deskus, J.A.; Ditta, J.L.; Gao, Q.; Dalton King, H.; Kozlowski, E.S.; Meng, Z.; LaPaglia, M.A.; Mattson, G.K.; Molski, T.F.; Taber, M.T.; Lodge, N.J.; Mattson, R.J. and Macor, J.E. (2009) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(15), 4031-4033.
19. Deskus, J.A.; Epperson, J.R.; Sloan, C.P.; Cipollina, J.A.; Dextraze, P.; Qian-Cutrone, J.; Gao, Q.; Ma, B.; Beno, B.R.; Mattson, G.K.; Molski, T.F.; Krause, R.G.; Taber, M.T.; Lodge, N.J. and Mattson, R.J. (2007) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(11), 3099-3014.
20. Marquis, R.W.; Lago, A.M.; Callahan, J.F.; Rahman, A.; Dong, X.; Stroup, G.B.; Hoffman, S.; Gowen, M.; DelMar, E.G.; Van Wagenen, B.C.; Logan, S.; Shimizu, S.; Fox, J.; Nemeth, E.F.; Roethke, T.; Smith, B.R.; Ward, K.W. and Bhatnagar,

- P. (2009) *J. Med. Chem.*, 52(21), 6599-6605.
21. Marcin, L.R.; Mattson, R.J.; Gao, Q.; Wu, D.; Molski, T.F.; Mattson, G.K. and Lodge, N.J. (2010) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(3), 1027-1030.
22. Mente, S.; Gallaschun, R.; Schmidt, A.; Lebel, L.; Vanase-Frawley, M. and Fliri, A. (2008) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(23), 6088-6092.
23. Middleton, D.S.; Andrews, M.; Glossop, P.; Gymer, G.; Jessiman, A.; Johnson, P.S.; Mackenny, M.; Pitcher, M.J.; Rooker, T.; Stobie, A.; Tang, K. and Morgan, P. (2006) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(5), 1434-1439.
24. Vadivelan, S.; Sinha, B.N.; Rambabu, G.; Boppana, K. and Jagarlapudi, S.A. (2008) *J. Mol. Graph. Model.*, 26(6), 935-946.
25. He, S.; Wu, Y.; Yu, D. and Lai, L. (2011) *Biochem. J.*, 440:13-21.