

行政院原子能委員會
委託研究計畫研究報告

分子模擬計算探討血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運
體的藥物選擇性之研究

**Investigation of the selectivity of drugs at the serotonin
transporter, norepinephrine transporter and dopamine
transporter by molecular modeling**

計畫編號：1022001INER046

受委託機關(構)：國立台北科技大學

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：謝易錚

報告日期：102 年 12 月 5 日

目 錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
壹、計畫緣起與目的.....	1
貳、研究方法.....	2
一、研究總流程.....	2
二、建立血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體同源 模型.....	3
三、驗證同源模型.....	5
四、分子嵌合.....	5
五、建立以結構為基礎的藥效基團模型並驗證.....	6
六、虛擬篩選.....	7
參、結果與討論.....	8
一、以血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體序列與 模板蛋白進行序列比對.....	8
二、建立血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體同源 模型與驗證.....	9
三、分子嵌合.....	11

(一)、血清素轉運體.....	11
(二)、正腎上腺素轉運體.....	12
(三)、多巴胺轉運體.....	14
四、建立以結構為基礎的藥效基團模型並驗證.....	15
五、虛擬篩選.....	16
六、進行新穎性研究	17
肆、結論.....	18
伍、參考文獻.....	19

中文摘要

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。除了血清素轉運體，腦中還額外存在兩種同屬一級胺轉運體的蛋白，為正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體，這三種蛋白質的結構極為相似，使開發新型且具選擇性對血清素轉運體的抑制劑受到阻礙。因此，本計劃將採用電腦輔助藥物設計方法中的分子嵌合與結合力計算模組來探討這三類神經傳導物質轉運體對於不同藥物的選擇度差異。並且，分子嵌合後的同源模型與配體結合資訊將建立以結構為基礎的藥效基團模型。所建立的藥效基團模型將套用到虛擬篩選，以求從美國癌症研究所分子資料庫中快速檢索出具藥效潛力與高度選擇性的血清素轉運體抑制劑。我們期望在將來以生物活性實驗來驗證所搜尋出的藥物其藥效活性。

關鍵字：血清素轉運體；正腎上腺素轉運體；多巴胺轉運體；電腦輔助藥物設計；分子嵌合；以結構為基礎的藥效基團；虛擬篩選

Abstract

Serotonin transport (SERT) is the key enzyme responsible for recycling serotonin in neurons. It has been recently shown that the inhibition of SERT has potential roles for the therapy of depression and psychiatric disorders. The other two monoamine transporters, the norepinephrine transporter (NET) and dopamine transporter (DAT), also exist in the human brain and have high structural similarity to SERT, resulting that is a major problem for designing novel and selective inhibitors of SERT. Hence, in this study, the computer-aided drug design approaches include molecular docking and interaction analysis protocols were used to investigate the selectivity of drugs at the SERT, NET and DAT. In addition, the structure-based pharmacophore model (SBPM) was developed based on the critical interactions between drugs and homology model of SERT, NET and DAT, respectively. Pharmacophore models were then used as 3D-query for virtual screening to retrieve potential hits that have high selectivity to SERT from National Cancer Institute (NCI) database. The selected number of potential compounds that can for future experimental studies in diseases associated SERT inhibition.

Key words: serotonin transporter (SERT), norepinephrine transporter (NET), dopamine transporter (DAT), computer-aided drug design, molecular docking, structure-based pharmacophore (SBPM), 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、計畫背景與目的

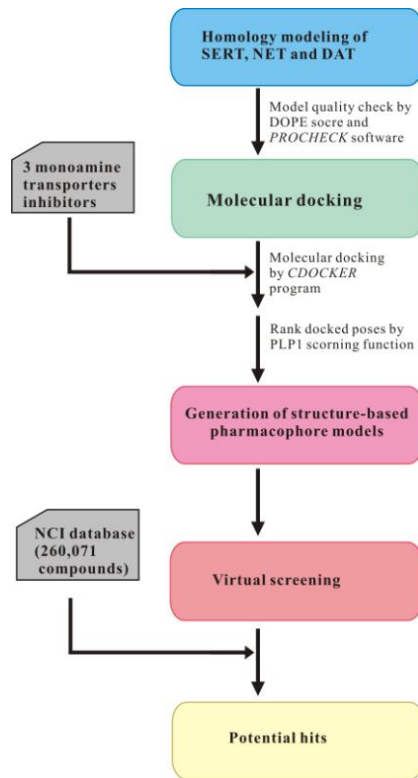
血清素(serotonin)是一種重要的一級胺神經傳導物質，負責神經傳導衝動等行為(1)。過去研究指出，腦內若無法維持正常濃度的血清素會出現憂鬱、情緒不穩及行為異常等症狀(2-5)。而位於神經元末端半透膜上的血清素轉運體(serotonin transporter, SERT)功能為將血清素再吸收回突觸前神經元，故在發展抗憂鬱藥物中，選擇將血清素轉運體功能抑制來維持腦中正常的血清素濃度為治療憂鬱症之主要目標。除了血清素轉運體，腦中還額外存在兩種同屬一級胺轉運體的蛋白質，為正腎上腺素轉運體(norepinephrine transporter, NET)與多巴胺轉運體(dopamine transporter, DAT)，這三類蛋白質在結構與功能上都極為相似，並且，目前尚缺乏這三類轉運體的三維結構，對於開發新型且具選擇性結合血清素轉運體之藥物(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)面臨到嚴重阻礙。因此，本計劃將先採用電腦輔助藥物設計模組中的同源模型法(homology modeling)架設出血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體的三維結構並作為分子嵌合(molecular docking)實驗中的受體(receptor)，再以各轉運體的配體(ligand)逐一進行分子嵌合與結合力評估(binding affinity analysis)，以求解釋各個轉運體對於不同受質的

選擇度差異性。進行完分子嵌合，各個轉運體與配體之最佳結合構型會分別用來建立以結構為基礎的藥效基團模型(structure-based pharmacophore model)，此模型代表了轉運體要與化合物結合時所必須擁有的官能基特性(pharmacophoric features)。計畫最後，我們會將所架設出的以結構為基礎的藥效基團模型運用到虛擬篩選(virtual screening)。本計畫所使用的分子資料庫為美國國家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)所提供的化學分子資料庫。若化合物可通過血清素轉運體與其配體之結合構型所架設出的藥效基團模型並無法通過另兩類的藥效基團模型，我們將認定這些化合物分子是對血清素轉運體具高度選擇性，可在將來的生物活型實驗來驗證其藥效能力。

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 3.0(DS 3.0)。其研究方法流程如圖一所示，並簡述如下：

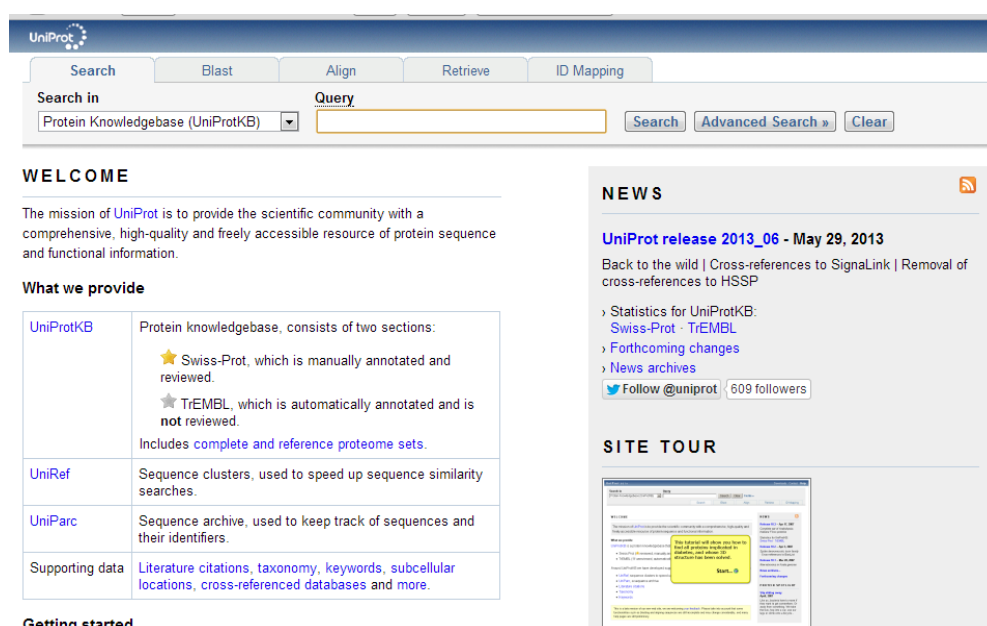


圖一、本計劃的進行流程示意圖。包含了建立同源模型、分子嵌合、建立以結構為基礎的藥效基團模型以及虛擬篩選。

二、建立血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體同源模型

本步驟將先下載目標蛋白的胺基酸序列。首先，我們從全球蛋白質資源數據庫網站（圖二）（UniProt website: <http://www.uniprot.org/>）中分別鍵入關鍵字“serotonin transporter”、“norepinephrine transporter”與“dopamine transporter”作搜尋，並且鎖定 organism 為“human”，最後，從網站中搜尋出各個轉運體

蛋白的序列代碼分別為：P31645、P23975 與 Q01959 將下載至 DS 3.0 準備後續的實驗。另外，本計劃所使用的模板蛋白為細菌的白胺酸轉運體(leucine transporter, LeuT) (6)，在蛋白質分子資料庫(Protein Data Bank, PDB)中的代號為 2Q72，蛋白質資源數據庫網站中的代號為 O67854。此蛋白的受質結合區胺基酸序列與目標蛋白的胺基酸序列相似度極高，並在國際上常被作為討論相關議題之用，故可供採信。我們會先以 DS 3.0 中的 *Align Sequences* 模組分別將目標蛋白的序列與模板蛋白的序列進行序列比對(sequence alignment)，而序列比對的結果再以 DS 3.0 中的 *Build Homology Models* 模組根據模板蛋白的三維結構分別架設出各目標蛋白的同源模型。初步設定為各個轉運體蛋白分別產生五個同源模型。



圖二、UniProt website 網站首頁圖。

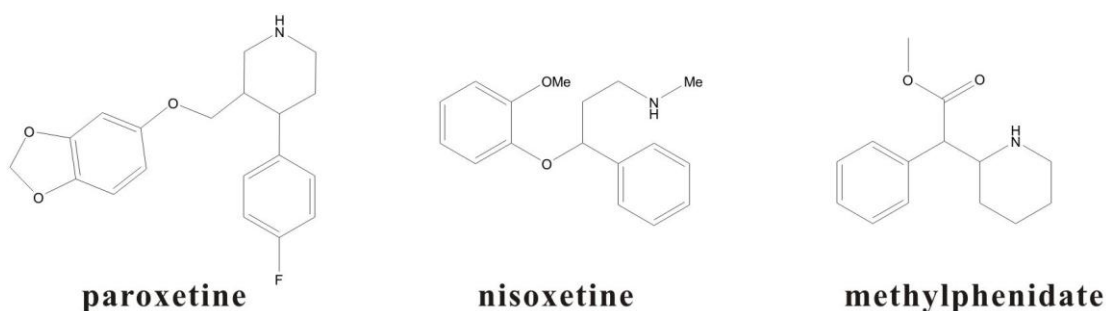
三、驗證同源模型

由上個步驟所架設出的同源模型會以DS 3.0軟體內建的discrete optimized potential energy (DOPE)分數值與額外的蛋白質結構驗證軟體“PROCHECK”(7)來做模型優劣度的評估。DOPE分數最低與PROCHECK驗證結果最好的模型會套用至分子嵌合實驗。

四、分子嵌合

為了探討各個轉運體對於不同受質間的選擇度差異，我們將搜集過去文獻對這三類轉運體擁有不同親和力的藥物作為分子嵌合實驗的配體，所選用的化合物包含：paroxetine、nisoxetine與methylphenidate(圖三)，我們將這三個化合物對不同類轉運體蛋白的IC50值(抑制50%蛋白活性所需要的藥物濃度)整理於表一。在本計劃中，分子嵌合計算是以DS 3.0的CDOCKER模組進行。進行分子嵌合計算前，步驟一所建設出的血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體同源模型會先進行能量最適化(energy minimization)並帶入CHARMm(8)函數來完成蛋白質的前處理。各個轉運體的受質結合區將依照過去文獻(9)所定義的胺基酸而選取，並將架設binding site sphere來含括整個受質結合區。分子嵌合實驗進行後，各抑制劑分別會產生30個結合構型，我們會以軟體中的piecewise linear

potential 1(PLP1)(10)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來討論這三類轉運體對於不同受質的選擇度差異。



圖三、Paroxetine、nisoxetine與methylphenidate的二維分子結構示意圖。

表一、Paroxetine、nisoxetine與methylphenidate對於三種轉運體蛋白之IC50值(單位：nM)整理表。

drug	SERT	NET	DAT
paroxetine	0.25	312	n/a
nisoxetine	400	5.3	497
methylphenidate	> 50,000	514	84

五、建立藥效基團模型並驗證

早期的藥物化學家將藥效基團定義為能使分子表現出活性的最基本官能基；在一系列或是擁有相同生物活性的分子中，通常可以找出共通的結構特徵，利用這些結構特徵去定義其化學特性)；

例如：氫鍵接合部位、親脂性部位、正負電荷部位等，用來描述相對可能結合受體活性部位的化學特性，推論出只要作用於相同活性部位的其他分子也將具有相同的化學特性。而本研究將利用DS 3.0內的*Receptor-Ligand Pharmacophore Generation*模組直接利用各個目標蛋白與配體的複合體結構來架設藥效基團模型。為了要確定模型的預測能力，我們會以接收操作特徵曲線（receiver operative characteristic curve, ROC curve）(11)做驗證。接收操作特徵曲線是可以針對模型的靈敏度進行描述，即真陽性率（true positive rate, TPR）與假陽性率（false positive rate, FPR）的值。真陽性率為在所有陽性樣本中能正確區分陽性的能力；而假陽性率為在所有陰性的樣本中有多少假陽性可被篩選出，最後分別以假陽性率為Y軸、真陽性率為X軸作出接收操作特徵曲線來評估此模型的預測能力值。因此，我們分別另外蒐集140個血清素轉運體抑制劑、100個正腎上腺素轉運體與75個多巴胺轉運體抑制劑來針對所架設的藥效基團模型進行驗證。

六、虛擬篩選

本研究中所採用的虛擬藥物分子資料庫為NCI，而這些分子的結構可從網站上下載，並可直接進行虛擬藥物篩選。首先，我們

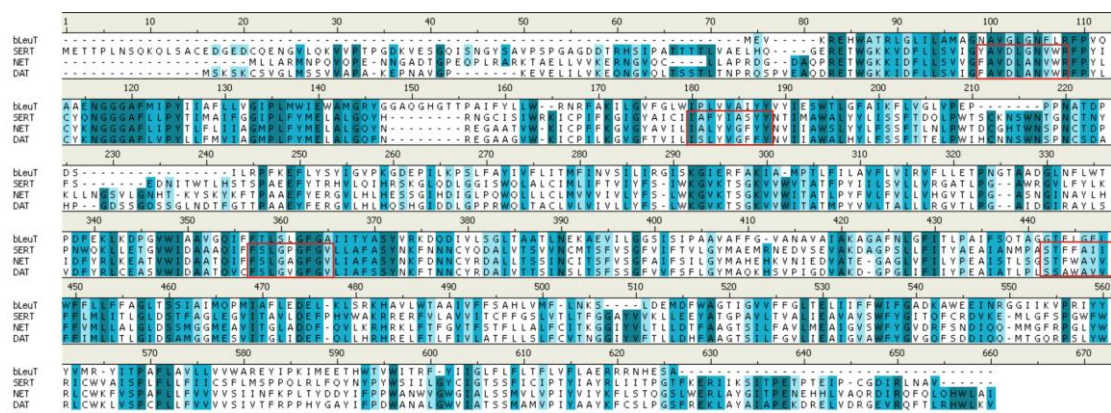
會以Lipinski's rules of five (12)進行篩選，確保找出的化合物分子帶有藥物特性。為了要進一步的搜尋出對血清素轉運體具高選擇性的抑制劑，我們會先利用所架設出的藥效基團模型進行下一步的藥物篩選，以獲得理論上具親合性的新型分子。若化合物能通過以血清素轉運體和其配體之複合體為基準所架設出的藥效基團模型且不能通過另兩者轉運體蛋白與其配體之複合體為基準所架設出的藥效基團模型，我們將挑選出並作為具潛力的藥物。

參、主要發現與結論

一、以血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體與模板蛋白進行序列比對

由於截至目前為止，血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體的三維結構並未被決定，因此我們必須利用同源模型的方法建構其結構，我們選用細菌的白胺酸轉運體蛋白質結構作為模板，並進行序列比對以架構出血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體的三維結構。結果顯示，血清素轉運體對於白胺酸轉運體蛋白質的 sequence identity 為 20.8%，而 sequence similarity 為 41.1%；正腎上腺素轉運體對於白胺酸轉運體蛋白質的 sequence identity 為 20.0%，sequence similarity 為 41.6%；多巴胺轉運體對於

白胺酸轉運體蛋白質的 sequence identity 和 sequence similarity 分別為 12.1% 與 31.7%。另外，序列比對的結果顯示（圖五），各個轉運體蛋白的受質結合區相似度極高（圖中方框紅色處），證實他們確實具有高度的同源性，並且與過去文獻相符合(13)。我們將以此序列比對的結果來架設各個轉運體蛋白的同源模型。

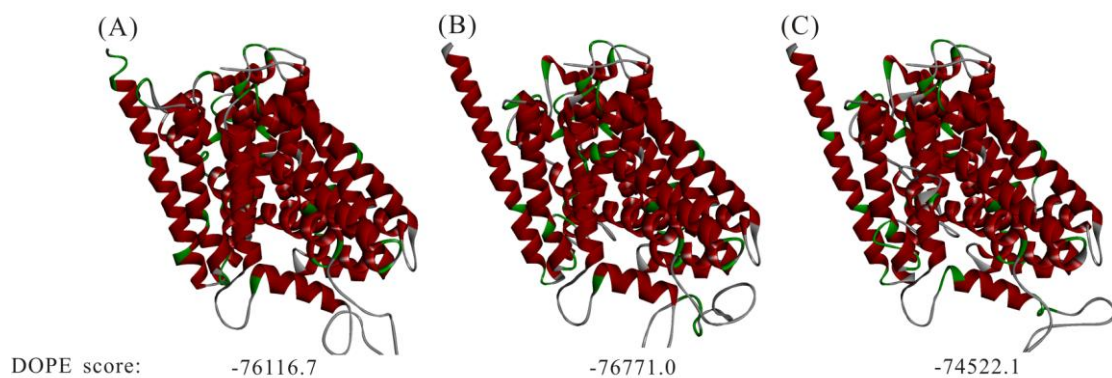


圖五、以血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體序列與模板蛋白進行序列比對之結果。胺基酸背景顏色為深靛青色代表序列相似度極高；靛青色代表序列相似度中；淺靛青色代表序列相似度低。紅色框起的部份為受質結合區。

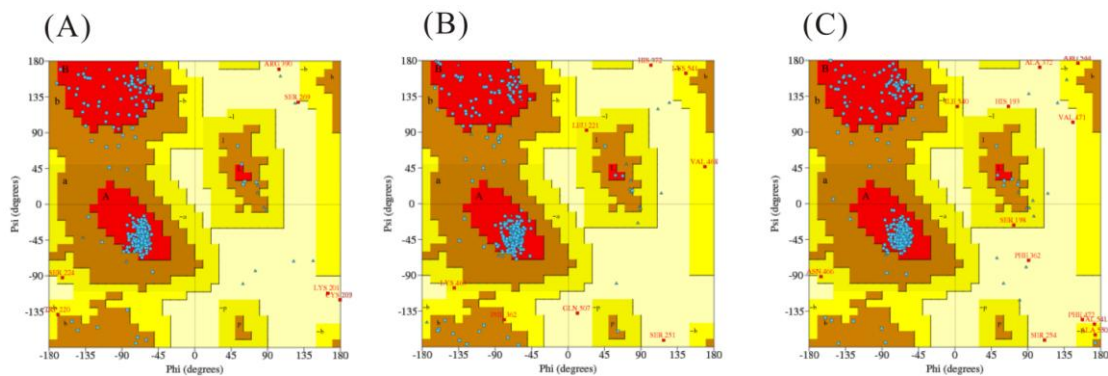
二、建立血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體同源模型與驗證

步驟一所產生的序列比對資訊將由 DS 3.0 中的 *Build Homology Models* 模組分別產生五個血清素轉運體、正腎上腺素轉運

體與多巴胺轉運體蛋白的三維結構，並經由 DOPE 分數進行評估。DOPE 分數最優者其三維構形將呈現在圖六，顯示出三個轉運體蛋白在外觀上並無明顯差異。另外，我們再以 *PROCHEK* 軟體進行模型的驗證並將結果顯示在圖七。圖七(A)指出所架設的血清素轉運體同源模型其 527 個胺基酸中，有 430 個坐落在 most favoured regions (佔 92.9%)；圖七(B)指出所架設的正腎上腺素轉運體同源模型其 538 個胺基酸中，有 431 個坐落在 most favoured regions (佔 91.3%)；而圖七(C)指出所架設的多巴胺轉運體其 537 個胺基酸中，有 425 個坐落在 most favoured regions (佔 91.4%)。總結以上驗證結果，指出我們所架設出的同源模型都已達到進行模擬實驗之標準，可套用至下一階段的分子嵌合實驗。



圖六、(A)血清素轉運體、(B)正腎上腺素轉運體與(C)多巴胺轉運體蛋白其最佳同源模型之三維結構圖與 DOPE 分數值。



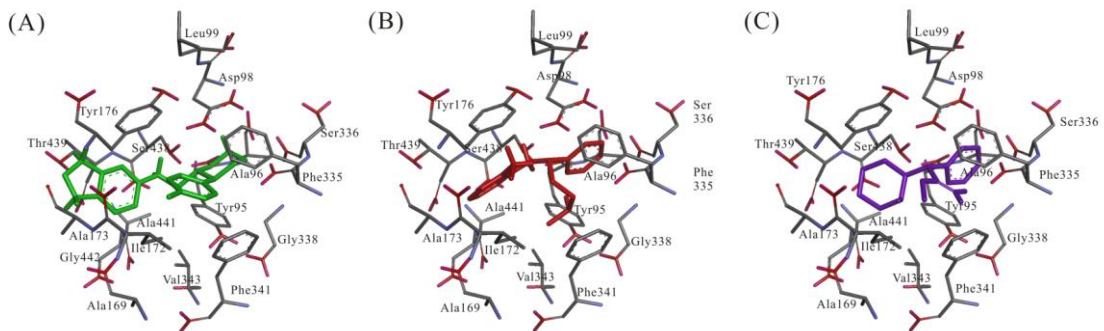
圖七、(A)血清素轉運體、(B)正腎上腺素轉運體與(C)多巴胺轉運體其最佳同源模型經由 *PROCHECK* 軟體(Ramachandran plot) 驗證之結果。

三、分子嵌合

(一)、血清素轉運體

由上個步驟所決定出的最佳血清素轉運體同源模型將作為分子嵌合的受體，並將 paroxetine、nisoxetine 與 methylphenidate 利用 DS 3.0 內的 *CDOCKER* 模組進行分子嵌合實驗，實驗後經由 PLP1 評分函數計算後分數最高者將挑選出並呈現在圖八。圖八顯示，三個化合物都能嵌合入血清素轉運體同源模型的受質結合區中。為了要進一步分析三個化合物對於血清素轉運體的結合能力差異性，我們利用 DS 3.0 內的 *Analyze Ligand Poses* 模組來計算這三個化合物對於血清素轉運體受質結合區之重要胺基酸所形成的氫鍵與凡德瓦爾力鍵結的數目。結果顯示，paroxetine 與血清素轉運體受質結

合區之重要胺基酸 Ala96、Tyr175、Asn177、Ser438、Thr439 與 Thr497 共形成 6 個氫鍵，與胺基酸 Ile172、Ala173、Asn177、Ser438 與 Thr439 共形成 12 個凡德瓦爾力鍵結；nisoxetine 與血清素轉運體受質結合區之重要胺基酸 Tyr95 與 Ser438 只形成了 2 個氫鍵，與胺基酸 Ala96、Asp98、Ile172、Tyr175、Tyr176 與 Ser438 共形成 9 個凡德瓦爾力鍵結；而 methylphenidate 與血清素轉運體受質結合區之重要胺基酸無形成任何氫鍵，只與胺基酸 Asp98、Ile172 與 Ser438 共形成 3 個凡德瓦爾力鍵結。

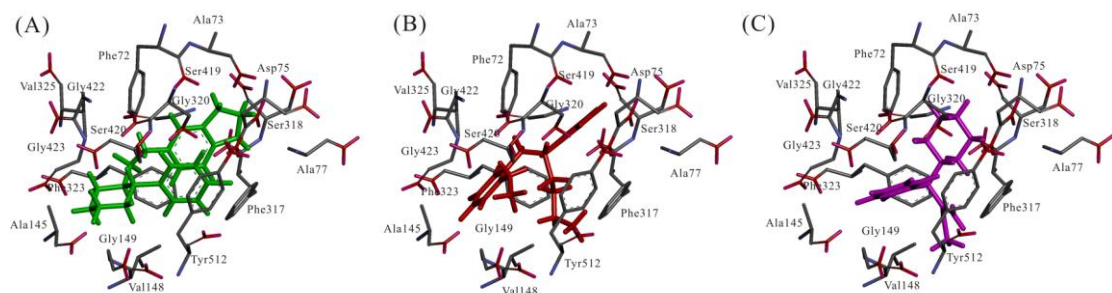


圖八、(A) paroxetine、(B) nisoxetine 與(C) methylphenidate 嵌合回血清素轉運體受質結合區之最佳結合構型。

(二)、正腎上腺素轉運體

如同上個段落實驗，最佳正腎上腺素轉運體同源模型同樣將作為分子嵌合的受體，並以 paroxetine、nisoxetine 與 methylphenidate 作為配體，利用 DS 3.0 內的 *CDOCKER* 模組進行分

子嵌合實驗，實驗後經由 PLP1 評分函數計算後分數最高者將挑選出並呈現在圖九。圖九顯示，三個化合物也都能嵌合入正腎上腺素轉運體同源模型的受質結合區中。為了要進一步分析三個化合物對於正腎上腺素轉運體的結合差異性，我們利用 DS 3.0 內的 *Analyze Ligand Poses* 模組來計算這三個化合物對於正腎上腺素轉運體受質結合區之重要胺基酸所形成的氫鍵與凡德瓦爾力鍵結的數目。結果顯示，paroxetine 只與胺基酸 Phe72、Asp75、Ala145、Val148、Tyr152、Phe317、Ser318、Val325、Ser419 與 Gly423 共形成 10 個凡德瓦爾力鍵結；nisoxetine 與正腎上腺素轉運體受質結合區之重要胺基酸 Ala145 形成 1 個氫鍵並與 Ala145、Val148、Phe317、Gly320、Ser419 與 Gly520 形成 15 個凡德瓦爾力鍵結；而 methylphenidate 與正腎上腺素轉運體受質結合區之重要胺基酸無形成任何氫鍵，只與胺基酸 Phe317 與 Ser419 共形成 5 個凡德瓦爾力鍵結。

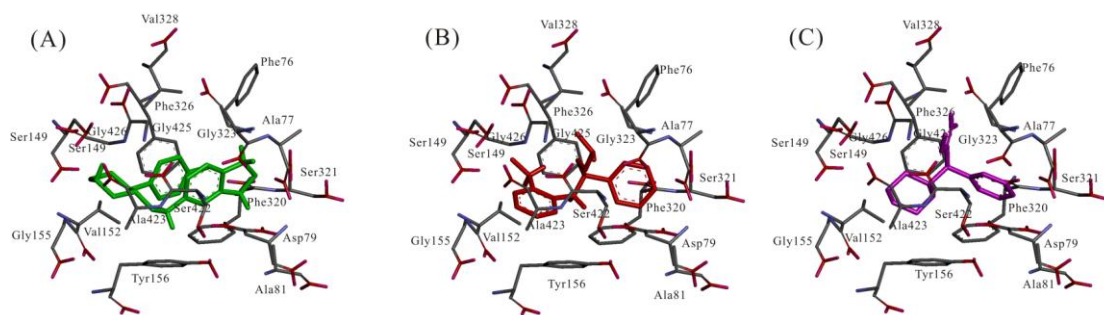


圖九、(A) paroxetine、(B) nisoxetine 與(C) methylphenidate 嵌合回

正腎上腺素轉運體受質結合區之最佳結合構型。

(三)、多巴胺轉運體

最後，最佳多巴胺轉運體同源模型同樣將作為分子嵌合的受體，並以 paroxetine、nisoxetine 與 methylphenidate 作為配體並利用 DS 3.0 內的 *CDOCKER* 模組進行分子嵌合實驗，實驗後經由 PLP1 評分函數計算後分數最高者將挑選出並呈現在圖十。圖十顯示，三個化合物都能嵌合入多巴胺轉運體同源模型的受質結合區中。我們也利用 DS 3.0 內的 *Analyze Ligand Poses* 模組來計算這三個化合物對於多巴胺轉運體受質結合區之重要胺基酸所形成的氫鍵與凡德瓦爾力鍵結的數目。結果顯示，paroxetine 並無與多巴胺轉運體形成任何氫鍵，只與胺基酸 Ala77、Val152、Phe320 與 Ala423 共形成 7 個凡德瓦爾力鍵結；nisoxetine 與多巴胺轉運體受質結合區之重要胺基酸 Phe76 形成 1 個氫鍵並與 Ser149 與 Gly425 形成 5 個凡德瓦爾力鍵結；而 methylphenidate 與多巴胺轉運體形成 2 個氫鍵並與 Phe76 與 Val328 共形成 4 個凡德瓦爾力鍵結。



圖十、(A) paroxetine、(B) nisoxetine 與 (C) methylphenidate 嵌合回

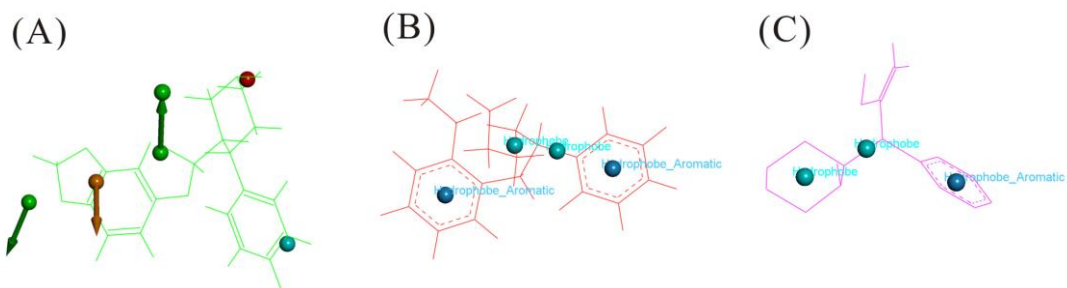
多巴胺轉運體受質結合區之最佳結合構型。

總結分子嵌合的結果，雖然 paroxetine、nisoxetine 與 methylphenidate 藥物都能結合上血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體的受質結合區上，但是所形成的結合作用力有若干差異，此情形可能為這三個化合物對於不同類轉運體蛋白有不同的 IC50 值。

四、建立以結構為基礎的藥效基團模型並驗證

進行完分子嵌合實驗，各個轉運體蛋白與配體的最佳複合體結構將利用 DS 3.0 內的 *Receptor-Ligand Pharmacophore Generation* 模組藥效基團模型。圖十一(A)顯示血清素轉運體和 paroxetine 的複合體結構產生了五個化學基團，包含了兩個氫鍵接受者 (hydrogen-bond acceptor)、一個苯環 (ring_aromatic)、一個疏水性 (hydrophobe)、和一個正電基團 (positive ion)；圖十一(B)顯示正腎上腺素轉運體和 nisoxetine 的複合體結構產生了四個化學基團；包含了兩個疏水_苯環 (hydrophobic_aromatic) 和兩個疏水性；而圖十一(C)顯示多巴胺轉運體和 methylphenidate 的複合體結構產生了三個化學基團，包含了一個疏水_苯環與兩個疏水性。在藥效基團模型的驗證結果顯示，所架設的所有化學基團模型都符合了驗證的標準。因此，

我們將把所架設的藥效基團模型套用至虛擬篩選，以求快速的篩選出對血清素轉運體具有高選擇度的抑制劑。

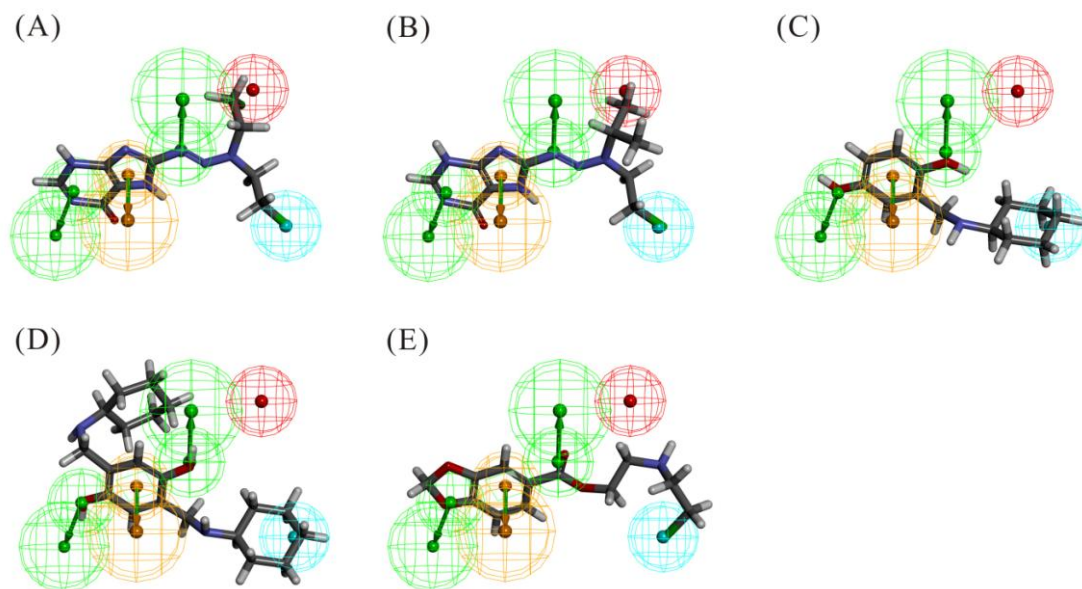


圖十一、(A)血清素轉運體與 paroxetine、(B)正腎上腺素轉運體與 nisoxetine 與(C)多巴胺轉運體與 methylphenidate 複合體所架設之以結構為基礎的藥效基團模型。

五、虛擬篩選

實驗最後，我們將進行虛擬篩選實驗。首先，來自 NCI 分子資料庫的化合物將以 Lipinski's rules of five 進行初篩，確保找出的化合物分子帶有藥物特性。能通過 Lipinski's rules of five 篩選條件的化合物將以上個步驟所建立的藥效基團模型繼續進行篩選。若化合物能通過以血清素轉運體與 paroxetine 所建立的藥效基團模型且無法通過以腎上腺素轉運體與 nisoxetine 與多巴胺轉運體與 methylphenidate 複合體所架設的藥效基團模型將視為對血清素轉運體有高選擇度的化合物。最後，我們篩選出五個對血清素轉運體具有高預測抑制活性的化合物，名為 NSC48843、NSC48427、

NSC46607、NSC50865 與 NSC50865，並呈現在圖十二，顯示大部分的化合物官能基都能成功疊合回我們所建立的藥效基團模型。



圖十二、(A)NSC48843、(B)NSC48427、(C)NSC46607、(D)NSC50865 與(E)NSC50865 與血清素轉運體與 paroxetine 所建立之藥效基團模型之疊合成果。

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)，本計畫搜尋出的五個化合物將以 *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五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。

肆、結論

本計劃主要為運用電腦輔助藥物設計方法中的分子嵌合與結合力計算模組來探討這三類神經傳導物質轉運體對於不同藥物的選擇度差異。截至目前為止，所有的一級胺轉運體都尚無結構資訊可供利用，因此，我們使用了同源模型模組建立出了血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體的同源模型。所建立出各個轉運體的最佳同源模型將作為分子嵌合實驗之受體，並以三個已知藥物作為配體來進行分子嵌合實驗。結果顯示，不同藥物對於不同的一級胺轉運體其形成的作用力有差異，可能為造就對轉運體選擇度不相同的主因。三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 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。我們從 NCI 化學分子資料庫篩選出 5 個化合物分子，並在新穎性研究上發現這些化合物都無抑制人類血清素轉運體的記錄。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。

伍、參考文獻

1. Andersen J., Kristensen A. S., Bang-Andersen B. and Strømgaard K. *Chem Commun*, 2009, 3677-3692
2. Simoni D., Rossi M., Bertolasi V., Roberti M., Pizzirani D., Rondanin R., Baruchello R., Invidiata F. P., Tolomeo M., Grimaudo S., Merighi S., Varani K., Gessi S., Borea P. A., Marino S., Cavallini S., Bianchi C. and Siniscalchi, A. *J Med Chem*, 2005, 3347-3343
3. 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. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 1434-1439
4. 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. Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 3099-3104
5. Mente S., Gallaschun R., Schmidt A., Lebel L., Vanase-Frawley M. and Fliri A. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 6088-6092
6. 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. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 4031-4033
7. 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. *J Med Chem*, 2009, 6599-6605
8. Brooks B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson B. D., Swaminathan S., Karplus M., States D. J., Swaminathan S. and M. Karplus. *J Comput Chem* 1983, 4, 87-217.
 9. Paczkowski, F. A., Sharpe, I. A., Dutertre, S. and Lewis R. J. *J Biol Chem*, 2007, 282, 17837-17844.
 10. Gehlhaar D. K., Verkhivker G. M., Rejto P. A., Sherman C. J., Fogel D. B., Fogel L. J. and Freer S. T. *Chem Biol*, 1995, 2, 317-324.
 11. Triballeau N., Acher F., Brabet I., Pin J. P. and Bertrand, H.O. *J Med Chem*, 2005, 48, 2534-2547.
 12. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W. and Feeney, P. J. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46, 3-26.
 13. Ravna A. W., Sylte I. and Dahl S. G. *J Mol Model* 2009, 15, 1155-1164.