

# 臺灣大學藥學系學生2012年美國南加大 暑期遊學成果報告書

研習機構：University of Southern California School of Pharmacy

系級：藥學系三年級

學號：B99403053

姓名：謝佩妤

研習期間：2012年6月30日至7月31日止

報告書提送日期：2012年9月4日



## 研習單位簡介

美國南加州大學(University of Southern California,簡稱 USC)成立於西元1880年，為美國西部歷史最悠久的私立大學，是美國大學聯盟Association of Pacific Rim Universities的一員，位於美國第二大城加州西南部的洛杉磯(Los Angeles)。

USC是一個典型的國際化的學校，其國際學生的數量在全美國排名第二，僅次於紐約大學。它擁有豐富的設備、教學資源與師資，是一所研究型的大學。最主要的校區位於洛杉磯市區，交通十分便利，有巴士、地鐵和火車，是南加州文化、商業、觀光的所在地。

USC在商學、理工及傳播學院等方面都相當著名，其藥學院(School of Pharmacy)在1950年創立臨床藥學博士學位(Pharm. D.)，是美國第一個創立六年制藥學的學校。

## 誌謝辭

首先感謝系上提供了這次參加南加大暑期遊學的機會，感謝沈麗娟老師在繁忙的教學與研究中撥空跟我討論一些關於課程與行前的事項，感謝何雨蓁助教一直幫我處理一些瑣碎的事宜，提醒我有關簽證與機票、幫忙聯絡其他學校的負責老師與出國前的小叮嚀等等，讓接下來的一切行程都很完美。

在美國的這段時間，感謝Dr. Wincor對大家的教導與關心，還幫我們安排了很多有趣的課外活動，感謝Dr. Ian Haworth與Bryan助教在課堂中的細心指導，感謝Grace、Amy和Oni不僅帶著我們體驗了美國生活還幫我們解決了一些大大小小的瑣事，使我們在課業與生活上都十分順利。另外也要特別感謝中國醫藥大學的吳介信主任對我這位唯一台大學生十分照顧，還

有謝謝所有北醫、中國醫、高醫以及嘉南藥學系的同學們對我的關心並讓我融入他們的團體裡，使我的暑期遊學不只是在上課而已。

最後最感謝的是爸媽，他們不僅鼓勵我參加這次遊學活動，在經濟與心靈上都提供我最大協助，讓我可以開心順利地完成這次的課程。

## 目錄

研習動機-----1

研習科目簡介

## 一、 課程內容與小組成果

整體介紹與第一週-----2~3

第二週 : Structure-Based Drug Design-----4~5

第三週 : Biopharmaceutics-----6~9

第四週-----9

二、 上課軟體介紹-----10

參考資料-----10

## 研習動機

我知道學校本身就有提供一些國外學習的暑期學分班，之前就一直告訴自己一定要找機會參加，因此今年在收到助教的信並得知有美國南加大暑期遊學課程，而且又是可以學習有關藥物研發課程時，我便告訴自己一定要好好把握住這個機會！因此在與爸媽溝通之後，他們終於答應讓我參加這個難得的活動。

南加大是第一所建立六年制專業醫院藥師學制的學校，它同時也擁有自己的醫院，而藥學生的臨床與實習課程都會在那裡進行，這一點真的跟台大很類似，雖然台大目前並沒有推行全面的六年制課程，但是感覺也正在往那個方向邁進，因此我十分希望可以藉由這次機會接觸國外的學制，並藉此瞭解一下他們的上課方式、內容……等等。

這次的課程分成兩種有藥物研發相關課程及臨床藥學課程，大二的我如果有機會參加的話，參加的應該是藥物研發課程。雖然我也很想進一步地更深入瞭解真正的臨床藥學，但其實我對於研究方面的興趣比較濃厚，現在的我只是大二的學生，對於未來的各種出路雖然有一些瞭解但並沒有很深入，目前的我喜歡作實驗，因此我認為或許研究或是研發類型的工作

可能會比較適合我，而且我希望可以透過參加這次的課程，讓我在獲得知識與各種多彩多姿的經驗的同時，可以幫助我更加認清自己的興趣以及對未來方向的規劃。

我上網搜尋了一下過去別的學校藥學系學生參加這個課程的心得，感覺真的學到很多很多知識呢！有些是關於藥物設計的機制，有些是關於藥物在體內的機轉等等，而且老師是以小組討論的方式來進行，同時課程當中也有安排與當地學生的一些接觸，讓他們能夠更加瞭解當地藥學生在學習些甚麼。這些都是我目前很少有機會體驗到的學習經驗，真的很希望今年暑假可以有機會體驗一番。

對我而言，出國遊、留學一直都是我的夢想，我覺得這次機會一定可以讓我學習到很多。明年的暑假就要升大四了，就要開始一連串的實習了，可以出國增廣見聞的時間就會相對減少了，因此我希望可以把握住今年暑假的這段空檔去學習一些平常在學校裡面學不到的特別經驗！

## 研習科目簡介

### 一、課程內容與小組成果



藥物使用時我們需要考慮到很多不同的因素，在這次的藥物設計課程中，我們主要考慮的因素是藥物到底如何與蛋白質結合，今年我們討論的是 HMG-CoA reductase 與 Statin 的結合。HMG-CoA reductase 是膽固醇合成步

## 驟 當 中 十 分 重 要 的 Hydroxymethylglutarate CoenzymeA (HMG-CoA) Reductase as a Drug Target

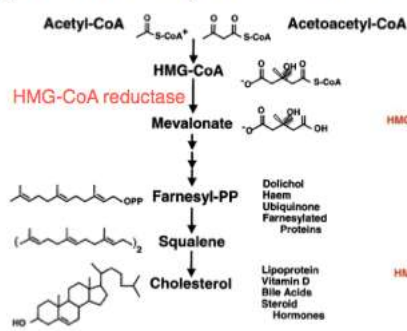


Fig. 1. The mevalonate pathway.

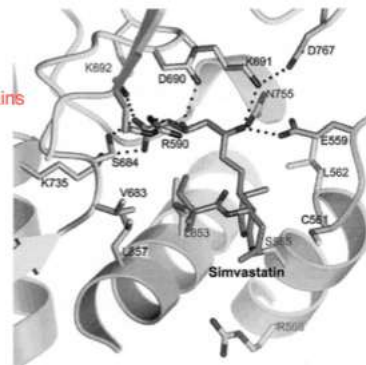
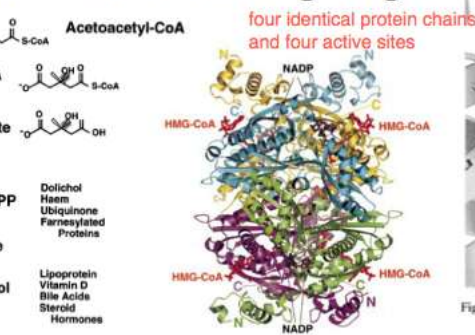
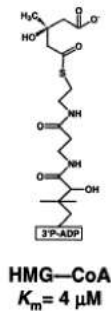


Fig. 6. Close-up view of binding of type 1 statin simvastatin, showing

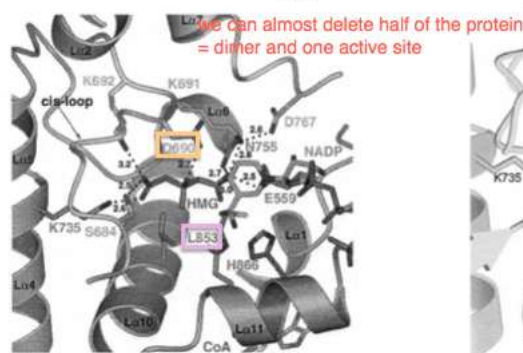


Fig. 2. (Top) Binding of substrates HMG-CoA and NADP to HMG-CoA reductase active site.

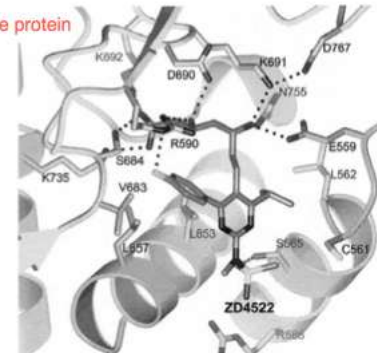
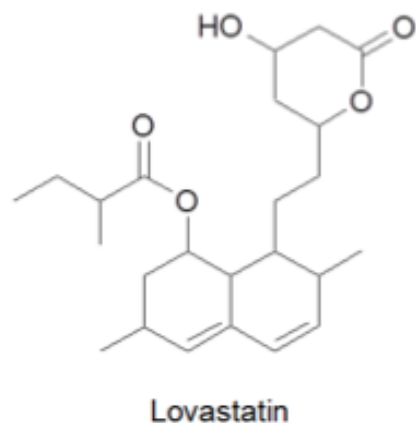


Fig. 7. Close-up view of binding of type 2 statin rouvastatin, showing

一種酶，可以將 HMG-CoA 轉換成 Mevalonate，因此我們如果可以使用藥物來有效地抑制 HMG-CoA reductase，就可以同時抑制膽固醇的生成。

Statin 是一般常用的降血脂藥物，其中 Statin 又分為幾個不同的種類，我們這組被分配到的是 Lovastatin，而我們主要的工作是要藉由修飾



第一週：介  
的藥學課  
校園

## School Facts

- First MS and PhD in pharmaceutical economics and policy (1994)
- First professional doctorate in regulatory science (2008)
- Facilities include:
  - Los Angeles County + USC Medical Center
  - USC University Hospital
  - USC Norris Cancer Center
  - Two campus pharmacies (owned and operated by the School of Pharmacy)

紹南加大  
程與參觀

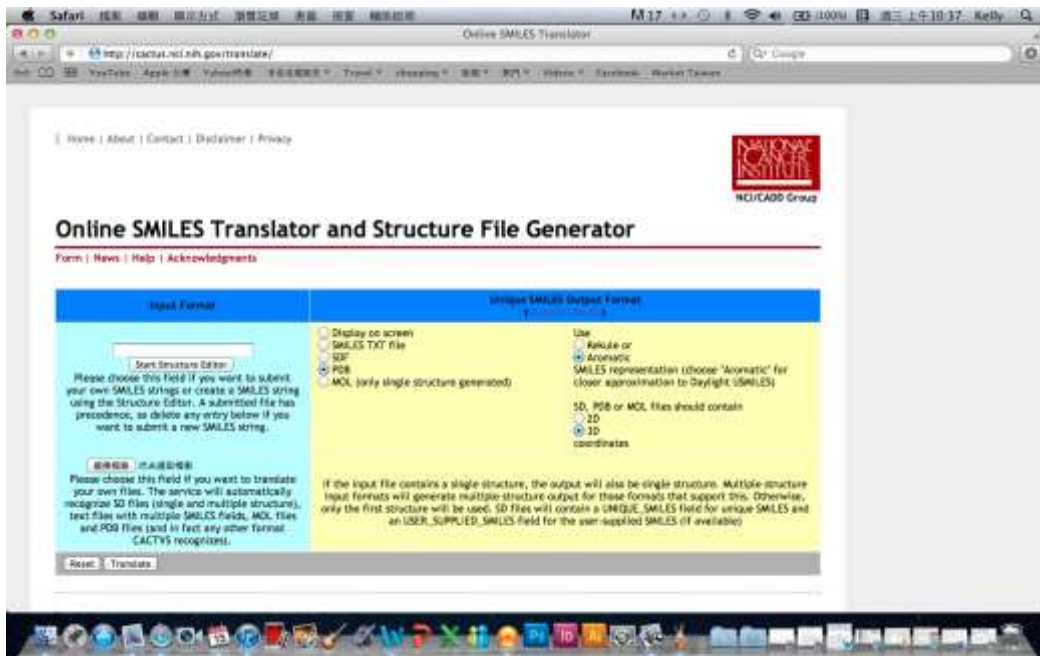
## Pharmacy Education – Curriculum

Year	Non-Clinical			Clinical
1	Basic & administrative sciences	T H E S E A R E A P P L I C A T I O N S	S E R V I C E L E A R N I N G	Pharmacy practice & externship (IPPEs)
2				IVs (IPPE) Case Conferences
3	Law; management; electives			Case conferences
4		Clerkships (APPEs) - required & elective		

第二週：Structure-Based Drug Design

剛開始老師做了一些蛋白質與 Statin 基本結構的簡介。首先，我們使用 SMILES interpreter 將 Statin 結構利用 SMILES strings 的方式表示，每個分

子  
自  
特

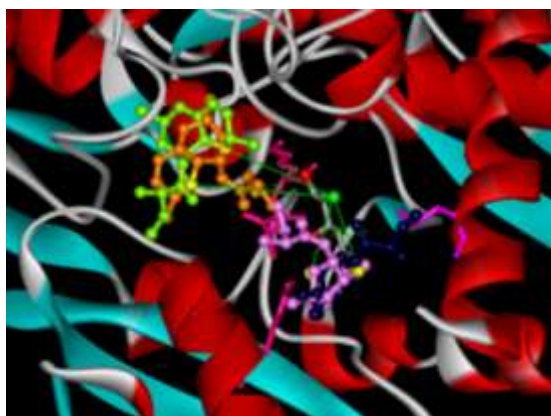


都  
有  
己  
獨  
的

SMILES strings，它不只可以表示出分子當中元素的排列，也可以表示出分子當中的立體中心，讓我們可以更清楚地分辨。

接下來我們以 HMG-CoA reductase 為主要的研究中心，利用 ViewerPro 來仔細觀察其結構並找出它主要的活性部位。

第二個部分就開始研究蛋白質與 Statin 之間的結合，又稱為 Docking。利用 Docking server 將 HMG-CoA reductase 與 Lovastatin 從不同方位結合，用 ViewerPro 計算產物分子間距離並找出最小值，此即為最佳結合位置。

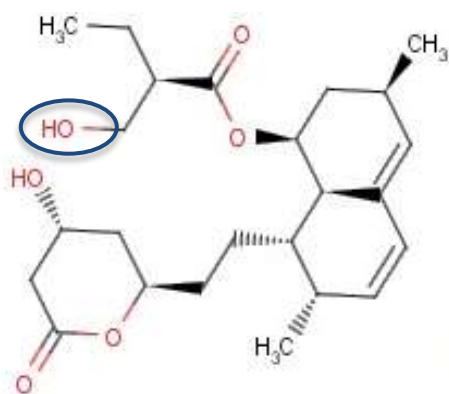


左圖為蛋白質與不同方位之 Statin 的 Docking 結果。如圖中所示，外圍為蛋白質，綠色點為蛋白質之主要結合部位(Leucine 853)，由距離數值可判斷淺粉紅處為最佳結合位置。

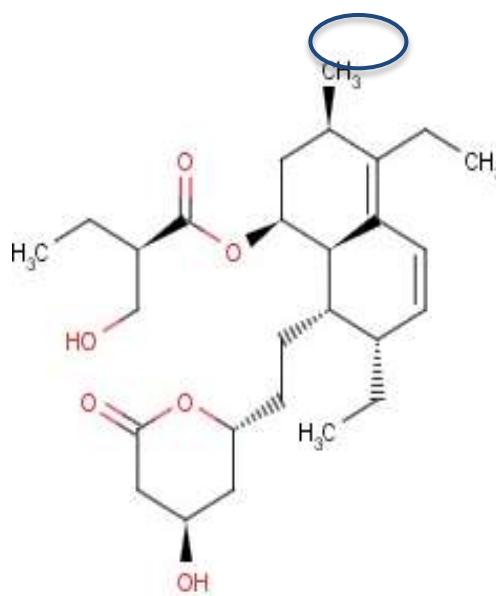
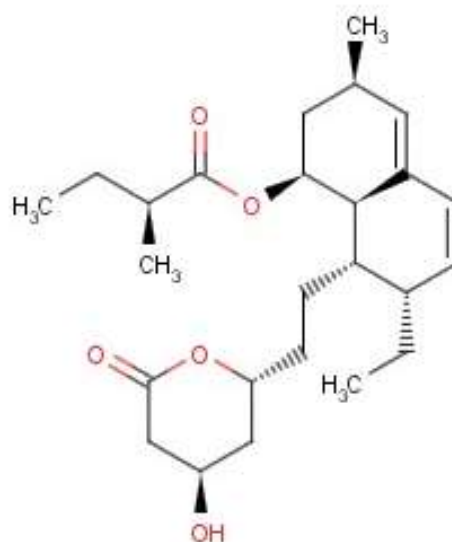
斷淺粉紅處為最佳結合位置。

第三個部分就是藥物設計當中一個相當重要的步驟 - 進行藥物的修飾，即藉由添加或修改官能基的方式，讓藥物能夠與蛋白質進行最佳的結合。以下為四

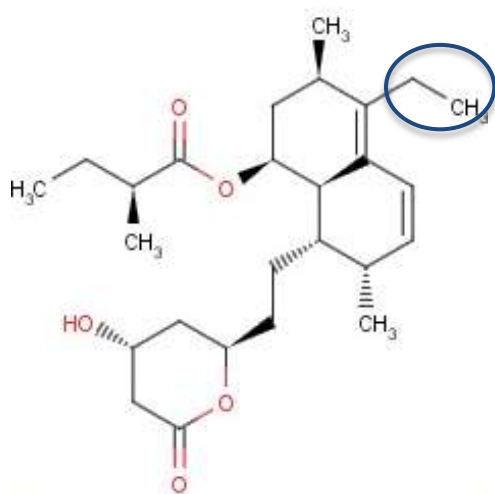
種經過修飾後的 Lovastatin 分子：



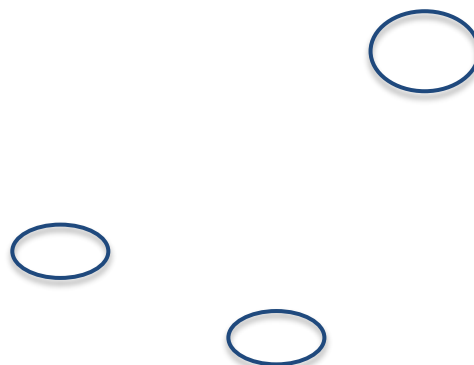
Modified 1



Modified 2



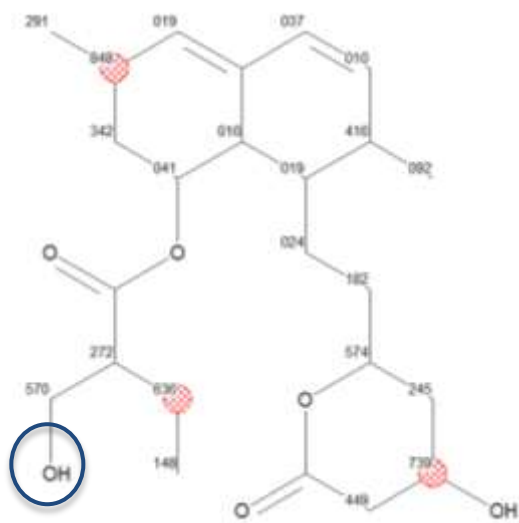
Modified 3



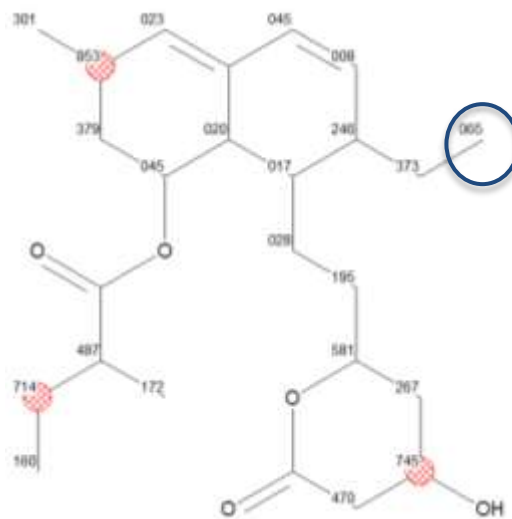
Modified 4

第三週：Biopharmaceutics

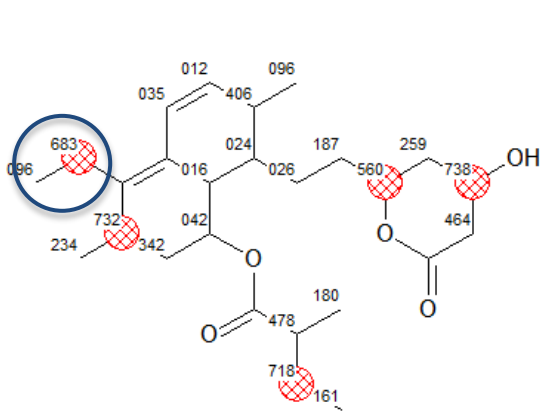
接下來的工作就是每一組將自己修飾後的分子利用ADMET predictor 預測其各個性質，這些性質包含了分子量、氫鍵、旋轉鍵結(rotatable bond)、LogP、pKa等等，其中最特別的就是它同時也可以預測各分子的代謝部位(如下圖)。



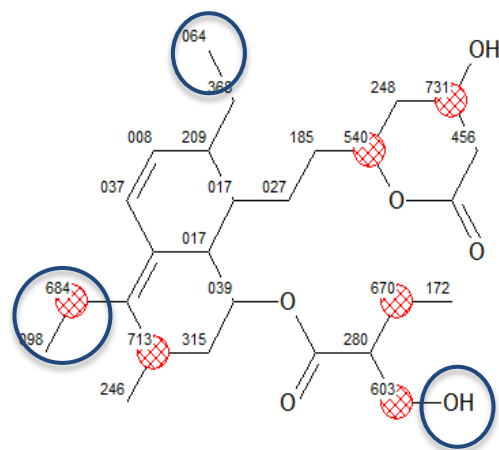
Modified 1



Modified 2



Modified 3



Modified 4

紅色圈圈為最可能被 Cyp3A4 代謝之部位

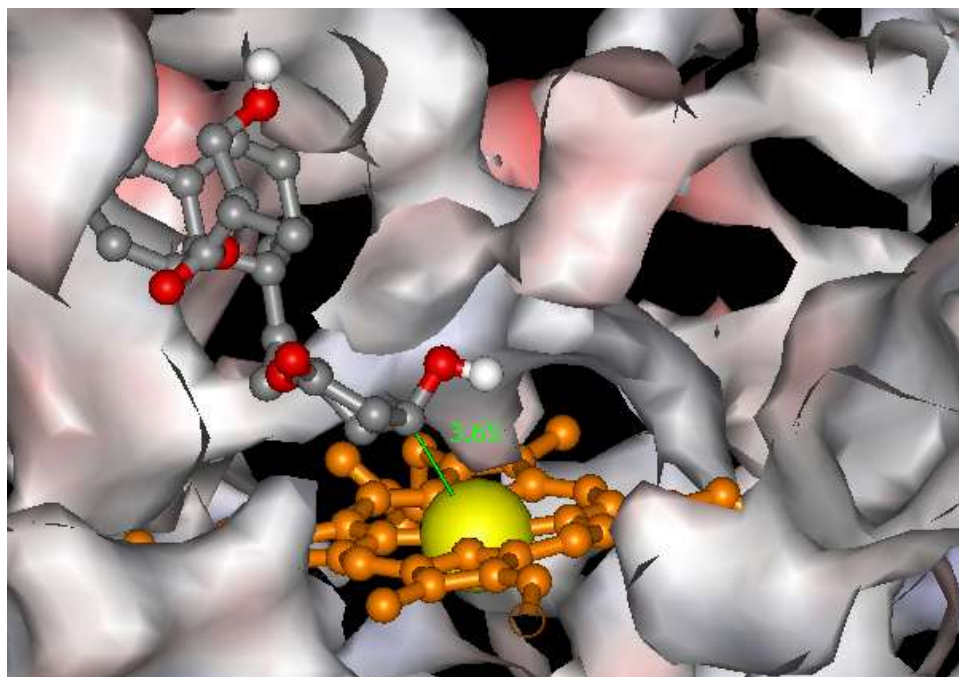
藍色圈圈則為我們所修飾的官能基

	pKa	Sol	MW	MlogP	NON (HBA)	NHOH (HBD)	nFrRotB
Original	None	2.94E-02	404.55	2.98	5	1	7

Modified1	None	1.49E-01	420.55	2.21	6	2	8
Modified2	None	1.86E-02	418.58	3.19	5	1	8
Modified3	None	1.09E-02	432.6	3.4	5	1	8
Modified4	None	3.40E-02	462.63	2.83	6	2	10

上表為每個分子的各种性質

經過考慮代謝部位與 ADMET 性質後，決定選擇 Modified 1 作為我們延續討論的分子。這個修飾後的 Ligand 也有很多不同的結合方位，我們將每個方位之最可能代謝位置與 CYP3A4 中的 Heme 作距離測試，並找出最接近者如下圖示：





將蛋白質設定為 surface 型態時可更清楚看到 ligand 和蛋白質的結合

The screenshot displays the GastroPlus software interface with the following sections:

- Compound:** Selected Compound: [Name], Current: 12, Total: 19. Molecular Formula: C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>, Molecular Weight (g/mol): 400.55, logP (neutral): 3.94, @pH: 4.
- Pharmacokinetics:**  $t_{1/2}$ : 8.0000, Mean Abs Time (h): 8.013, Longest Diss. Time (h) @ pH 1.0: 0.785 hours, Max. Abs. Dose (h): 1.45E+2 mg, Max. Abs. Dose (h): 8.614E+1 mg.
- Simulation Parameters:** Dose Form: pH Table, Initial Dose (mg): 40, Subsequent Doses (mg): 0, Dosing Interval (h): 0, Dose Volume (mL): 250, pH for Reference Solubility: 7, Solubility (mg/L, @pH=7): 0.15, Mean Precipitation time (sec): 900, Diff. Coeff. (cm<sup>2</sup>/s x 10<sup>8</sup>): 0.59, Drug Particle Density (g/mL): 1.2, Particle Size: R=25.00, D=50.00.
- Effective Permeability:** Source: Human, Peff (cm/s x 10<sup>4</sup>): 0.2, Sim Peff x 10<sup>4</sup> (Human): 0.2.
- Results:** Bioequivalent Solubilities: Dose No. = 1.0000 (red bar), Absorption No. = 0.4 (red bar), Dissolution No. = 4.089 (green bar).

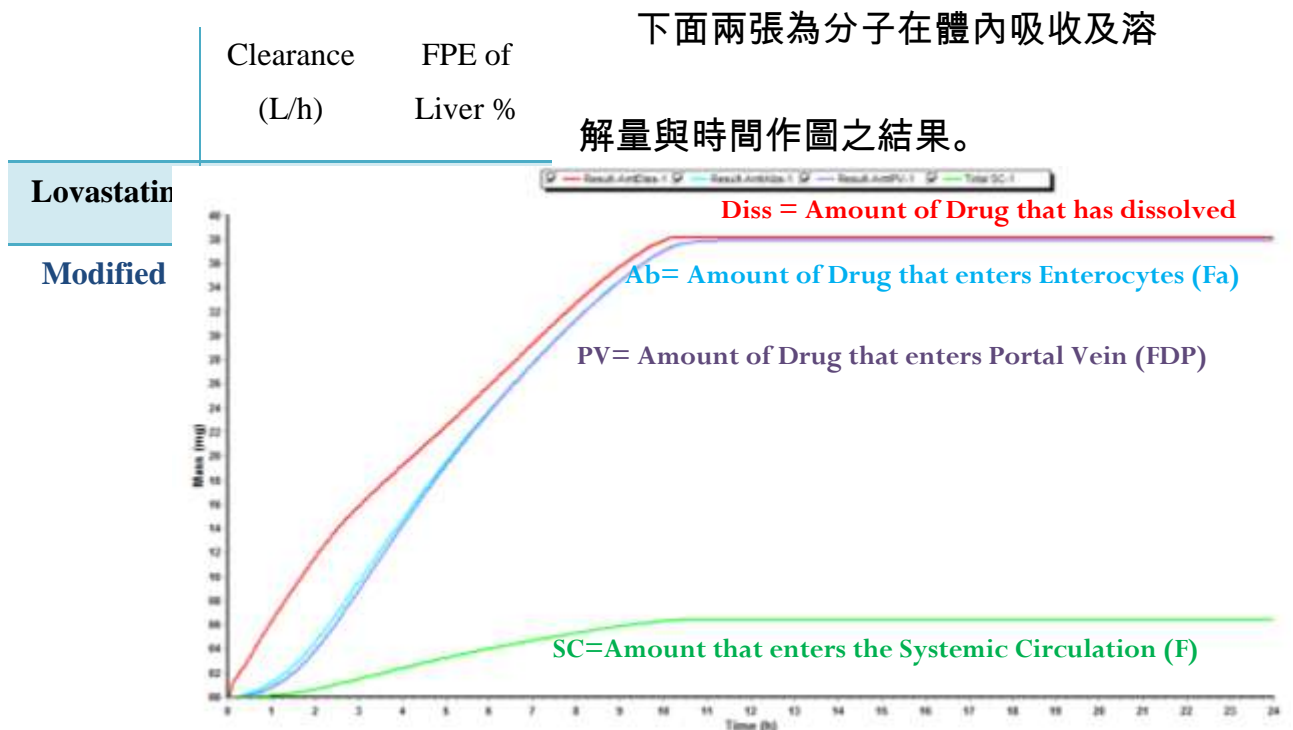
Notes are predictions from ADMET Predictor v8.0  
© 2010 Simulations Plus, Inc.

最後的部分就是使用 Gastro Plus 來預測我們修飾過後之藥物的效果

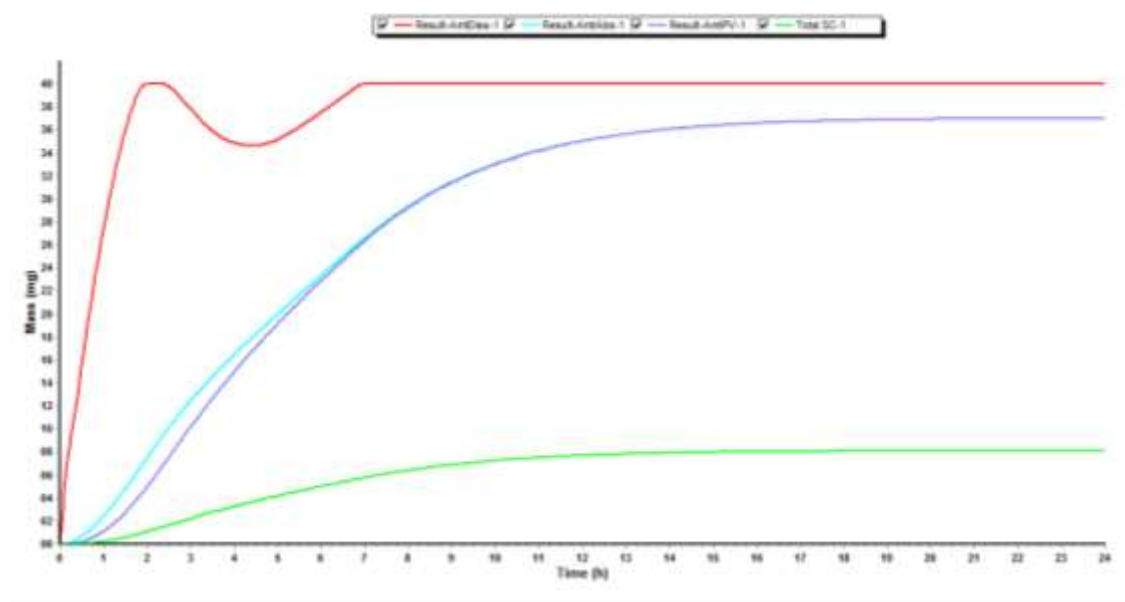
	Dose No.	Absorption No.	Dissolution No.	Fa %	FDP %	F %
Lovastatin	5.44	1.06	0.82	94.7	94.7	16.1
Modified	1.07	0.4	4.1	92.3	92.3	20.3

Dose Number 是在一固定 pH 值下藥物的最低溶解度，Fa% 為藥物被消化道吸收之百分比，FDp% 為進入肝門靜脈之比例，F% 則為藥物經過肝臟後被代謝所剩之比例。

因為降血脂的作用是在肝臟，所以我們的目標是放在肝臟的 FPE(First Pass Extraction)



## Original Lovastatin



## Modified Ligand

我們修飾過後的藥物(+hydroxyl group)使生物可用率提高，如此就可以減少藥物使用的劑量，並減少副作用的發生，達到我們藥物結構修飾的目的。

第四週：各組討論與最後報告

二、上課軟體介紹

#### 1. Online SMILES translator

SMILES(simplified molecular input line entry specification)string是表示peptide分子結構的一種方法,用原子符號為主幹連成,通常H不寫出來,以@表示其立體中心。Online SMILES translator and Structure File Generator則是將所輸入的SMILES string轉成立體結構圖(.pdb檔)。

#### 2. ViewerPro42

它能將每個蛋白質或peptide以3D的型式表現,可以旋轉、調遠近等等,也可以計算兩原子間的距離。

#### 3. ADMET predictor

A代表adsorption, D代表distribution, M代表metabolism, E代表excretion, 最後T則是toxicity。輸入SMILES string後軟體會分析結構並得到各種不同性質,如分子量、pKa、溶解度、氫鍵供給者(donors)與接受者(acceptors)、旋轉鍵結(rotatable bond)、LogP (數字之正值越大代表疏水性越高)。藥物以血液運送,需具親水性,但同時也需要利用其疏水性通過細胞膜進入目標細胞內,因此各生化性質中溶解度與LogP最為重要。

#### 4. Gastro Plus

Gastro Plus可測得生物利用度(bioavailability)、溶解度(solubility)、吸收性(absorption),以及判斷藥物好壞的F% (為藥物經過肝臟後被代謝所

剩之比例 )。從Gastro Plus得到的結果當中有許多圖表，能更清楚讓我們瞭解並比較分子吸收、溶解程度以及其他各種性質。

參考資料：

<http://www.ieeuc.com.tw/usc.htm>

<http://pharmacyschool.usc.edu/programs/pharmd/pharmdprogram/>

<http://www.dockingserver.com/web>

<http://cactus.nci.nih.gov/translate/>