

臺灣大學藥學系學生 2011 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：B97B01103

姓名：劉桂綸

研習期間：2011 年 6 月 30 日至 7 月 31 日止

報告書提送日期：2011 年 9 月 9 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，距今已有 130 餘年歷史，是美國西部歷史最悠久的私立大學。南加大位於美國第二大城、加州西南部的洛杉磯 (Los Angeles)，氣候乾爽宜人、觀光娛樂產業蓬勃、又是美國西部金融業與商業重鎮，地理環境之好不在話下。南加大優勢更在於擁有絕對豐富的教學資源、高級的硬體設備、水準之上的堅強師資，除了美國政府補助研究經費外，眾所皆知，南加大的學費是全美各大學中數一數二地昂貴。另外，南加大也是全美各大學國際學生比例最高的學校，我查到的最新數據顯示，國際學生有 7189 人²，約占全校人數 24%，學生的多元性與豐富度是其他學校不可比擬的。

南加大的理工學院、商學院及傳播學院相當著名。此外，它的藥學院 (School of Pharmacy) 在 1950 年首先創立臨床藥學博士學位 (Pharm. D.)，而後帶動美國其他含有藥學院的學校跟進，重要性不言而喻。一般而言，符合資格的大學畢業生 (或通過該校認可具備資格的學生) 才能就讀。南加大的 Pharm. D. program 除了對修習課程的成績上有一定要求外，更包含 1740 小時的臨床訓練。從南加大畢業的 Pharm. D. 學生也擁有龐大的藥師校友人際網路，對往後的藥師生涯極具意義且助益良多。

誌謝辭

首先感謝系上提供此次美國南加大暑期遊學資訊，因緣際會下我才得以參加此次研習。感謝沈麗娟老師在繁忙的教學與研究中撥空關心我們行前準備，感謝何雨蓁助教為我們處理、聯絡、確認許多行前瑣碎事項，讓我們順順利利出國赴美。

在美期間，感謝此次暑期研習主辦人 Dr. Wincor 對我們的教導與關心，使我們不管在課業上或生活上都順利無礙。另外也感謝中國醫藥大學吳介信主任對唯二的台大學生千茹和我的關切。還有特別謝謝所有北醫、中國醫、高醫、嘉南藥學系的老師、藥師、及同學對我們的照顧和關心，一個月的相處結交了不少同是藥學生的好朋友，使我的暑期遊學不只學習新知，更是收穫滿載。

最後最感謝的是我的家人，他們不遺餘力地支持我、鼓勵我出國遊學，尤其爸媽在經濟上與心靈上都提供我最大協助，讓我順利遠行、毫無後顧之憂地完成此次研習。

目錄

研習動機-----	I
研習科目簡介-----	II
一、上課情形-----	1~2
二、課程程式軟體介紹-----	2~6
三、小組成果-----	7~8
參考資料-----	8

研習動機

參加此次美國南加大暑期遊學的動機為：我希望藉著這個機會體驗美國藥學院或藥學系的上課模式及氛圍，以確知自己是否適合赴美就讀臨床藥學博士（Pharm. D.）。藥學系是我高中的第一志願，進入臺大藥學系後，下一步就是思索未來人生的方向。在建構人生藍圖時我需要嘗試與學習。一方面，我正思考著自藥學系畢業、考取藥師執照後，是否至美國就讀臨床藥學博士；另一方面，我當時頗不耐台北的擁擠與吵雜，也對濕冷的冬季相當反感。在多重原因驅使下，美國南加大暑期遊學是一個絕佳機會，供我體會南加大藥學系的藥學課程、校園風氣、師資等等，另外也讓我感受南加大所在城市——洛杉磯——的環境和天氣。所以，在獲知有此遊學機會、通過申請得以參加後，我抱持著期待的心情與開放的態度，準備好好體驗這趟遊學旅程帶給我的一切事物。

研習科目簡介：

藥物研發課程 (Drug Design and Drug Delivery)

藥物研發課程的學習目標為了解研發藥物時所需的前置作業，與所有關於此藥物和目標蛋白質 (target protein) 結合時應考慮的生化特性，以期製造出「最好的」藥物。「最好的」藥物意指有一定的流出性 (efflux property)、生物利用度 (bioavailability) 佳，但同時又不減損藥物到達目標蛋白質時的結合能力 (affinity)，以利生物體吸收，進而產生藥效。除了先清楚上述藥物研發原理，此課程另一重點為透過實際電腦操作，讓我們實地練習改良、創造好的蛋白質配基 (ligand)，來作為藥物。

課程設計以分組進行，每四或五人一組，各組皆分配以肽類配基 (peptide ligand) 和其目標蛋白質，各組需先思考如何能改善此肽類的生物利用度 (bioavailability)，並進行改變結構，再檢查測得的許多生化性質數據 (如分子質量、氫鍵、旋轉鍵結 (rotatable bond)、LogP、pKa 等等) 是否為優良藥物先驅物、符合多少個 Lipinski Rules，又考慮配基與蛋白質結合能力 (使用軟體 Docking Server 測知) 強度，最後以軟體 Gastro Plus 測得多種數據，最終看 F%，即可得知藥物第一次通過肝臟代謝 (the first pass of liver metabolism) 後，所得的生物利用度 (bioavailability)，好的藥物應有較高的 F%。

雖然總課程時數不長，但在短短幾個禮拜內我對「藥物研發」從只聞其名，到有概括性地了解，並親手操作藥物設計、用各種軟體測量數據，可謂收穫滿滿。課程最後是小組報告，將成果展現。儘管短時間內改良出的成品成效有限，但藥物研發本來就是條漫漫長路。此次研習不僅學習藥物研發知識與技巧，更讓我由衷欽佩致力於藥物研發領域的人！

一、上課情形

我們在一間有八個方桌、一台投影機和講桌設置有電腦的會議室上課，參加此課程的學生必須具備一台筆記型電腦，以利實際操作進行。主責老師為 Dr. Ian Haworth，老師會先講解這堂課所需的知識、原理，並講授如何操作程式軟體，隨後即讓我們實際練習，過程中老師會到各組解決我們遇到的問題。此外我認為更重要的是，由於此課程需要大量小組內的討論、互相分享以激發思考，來達到為自己這組的配基 (ligand) 做較好的修改的目的，勇於發表自己的想法是不可或缺的，所以當整組陷入膠著、需要老師協助時，主動提出自己已想到的部分、然後才是所遇到瓶頸，老師才會回饋給自己更棒的想法和建議，這種「有去有回」的上課模式是這堂課的最大特點。



圖一、我們這組，桌上每人一台筆電。我（左一）和組員們討論中。



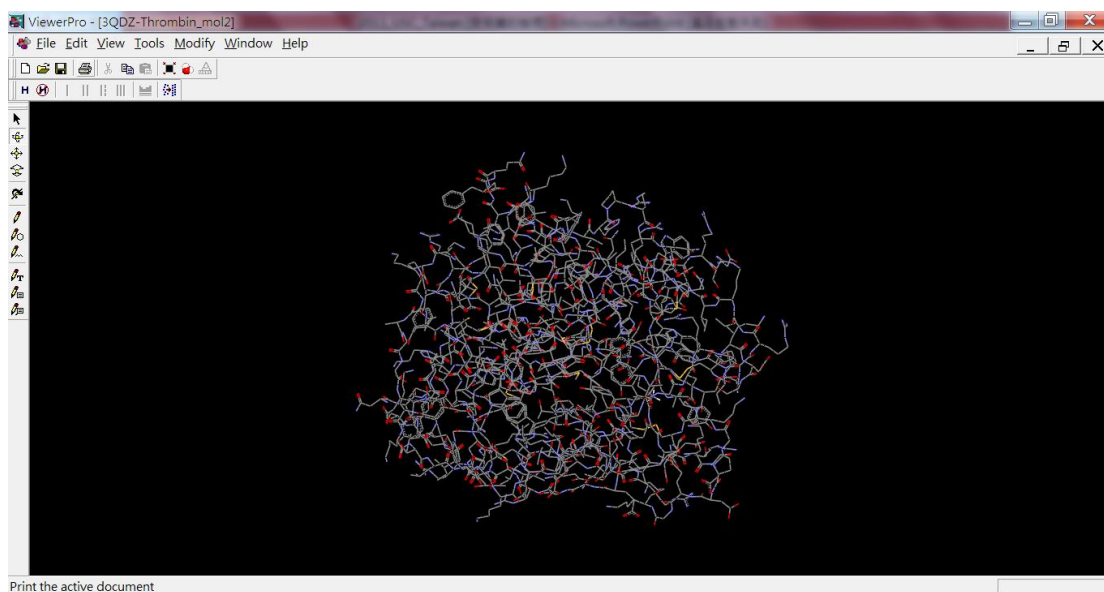
圖二、Dr. Ian Haworth（後方站立者）指導學生進行藥物研發電腦作業。

二、 課程程式軟體介紹

因為整個課程仰賴電腦操作，所用程式軟體都是課程中相當重要、且一般鮮少使用，故一一介紹之。經由老師講解並多加練習後，我對這些軟體的使用更為熟悉，進一步便了解它們在藥物研發上實用之處。

1. ViewerPro42

它能將蛋白質或肽類以 3D 結構顯現，可旋轉、拉近拉遠、聚焦等，點擊「New Hierarchy Window」可在左列顯示此結構的所有胺基酸序列，直接在其上做修改便可刪減結構。另外亦有許多功能如加氫鍵、加各種原子、改變鍵結（如從單鍵變雙鍵）、觀看兩原子間距離等等。當我們要改變配基結構時，會看著此軟體上所顯現的結構去思索如何修改，並直接做修改，結構出來後（意即有清楚明瞭的圖片）對接下來的步驟極為有幫助。



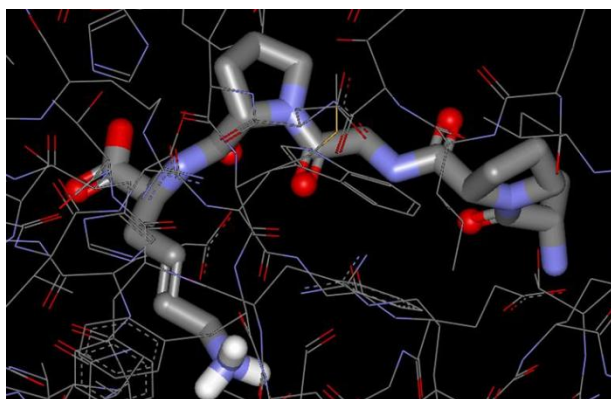
圖三、能觀察並修改蛋白質、肽類 3D 結構的 ViewerPro42

2. Online SMILES Translator and Structure File Generator

這是表示短肽類分子結構的一種方法，用原子符號如 N、C、O 為主幹連成的 SMILES (simplified molecular input line entry specification) string；若分子內有環則以同數字表示頭尾連接的原子；若在原子符號後面（通常是 C）加上@則表示具有對掌性（chirality）；一般不用表示氫原子，有帶電荷的 N 端才需表示成[NH+]。例如我們這組所做的 Thrombin ligand molecule 2（表示改良版的第二個版本）其結構如圖四，而其 SMILES string 如下：

```
[NH+]C(C)C(=O)N2C(CCC2)C(=O)NC(C)C(=O)N3C(CCC3)C(=O)NC(CC=CC[NH+])C(=O)[O-]
```

而 Online SMILES Translator and Structure File Generator 則是將所得的 SMILES string 輸入，來產生結構圖，以印證自己修改過後的 SMILES string 是否如預期。



圖四、Thrombin ligand molecule 2 (灰色為 C 原子、藍色為 N 原子、白色為 H 原子、紅色為 O 原子)

Home | About | Contact | Disclaimer | Privacy

NATIONAL CANCER INSTITUTE
NCI/CADD Group

Online SMILES Translator and Structure File Generator

Form | News | Help | Acknowledgments

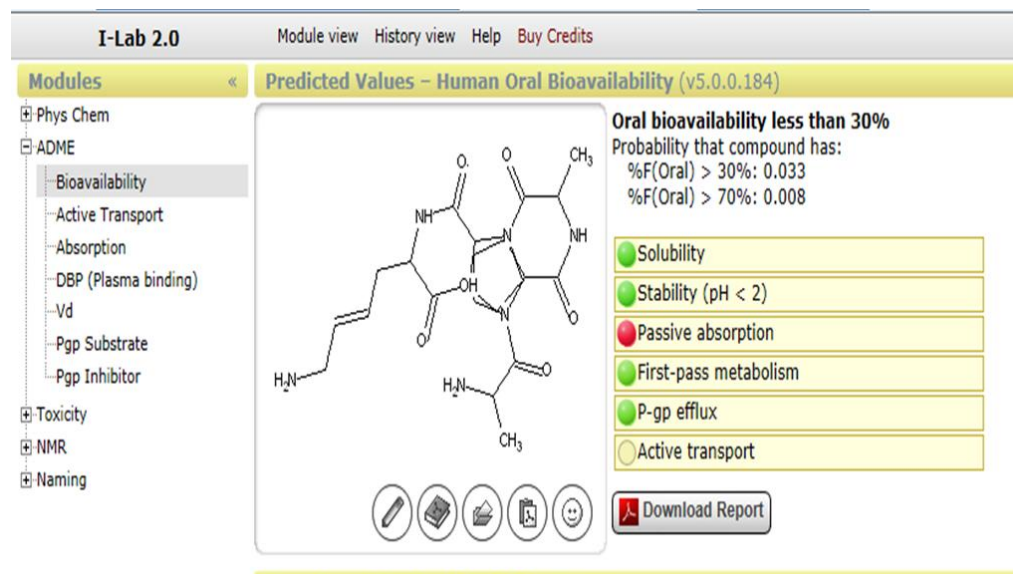
Input Format	Unique SMILES Output Format (Unique SMILES)
C12C3C4C1C5C4C3C25 Start Structure Editor Please choose this field if you want to submit your own SMILES strings or create a SMILES string using the Structure Editor. A submitted file has precedence, so delete any entry below if you want to submit a new SMILES string.	☐ Display on screen ☐ SMILES TXT file ☐ SDF ☐ PDB ☒ MOL (only single structure generated)
C:\Users\user\Desktop\USC c 瀏覽... Please choose this field if you want to translate your own files. The service will automatically recognize SD files (single and multiple structure), text files with multiple SMILES fields, MOL files and PDB files (and in fact any other format CACTVS recognizes).	Use ☐ Kekule or ☒ Aromatic SMILES representation (choose "Aromatic" for closer approximation to Daylight USMILES) SD, PDB or MOL files should contain ☒ 2D ☐ 3D coordinates If the input file contains a single structure, the output will also be single structure. Multiple structure input formats will generate multiple structure output for those formats that support this. Otherwise, only the first structure will be used. SD files will contain a UNIQUE_SMILES field for unique SMILES and an USER_SUPPLIED_SMILES field for the user-supplied SMILES (if available)

圖五、Online SMILES Translator and Structure File Generator

3. I-Lab

I-Lab 是一個可以測得多種 Lipinski properties 的線上軟體。輸入 SMILES string 後，軟體會分析此結構，可得到許多生化性質數據，如分子質量、氫鍵供給者 (donors) 與接受者 (acceptors)、旋轉鍵結 (rotatable bond)、LogP (數字越正代表越疏水 (hydrophobic))。藥物以血液運送，需具備一定親水性，

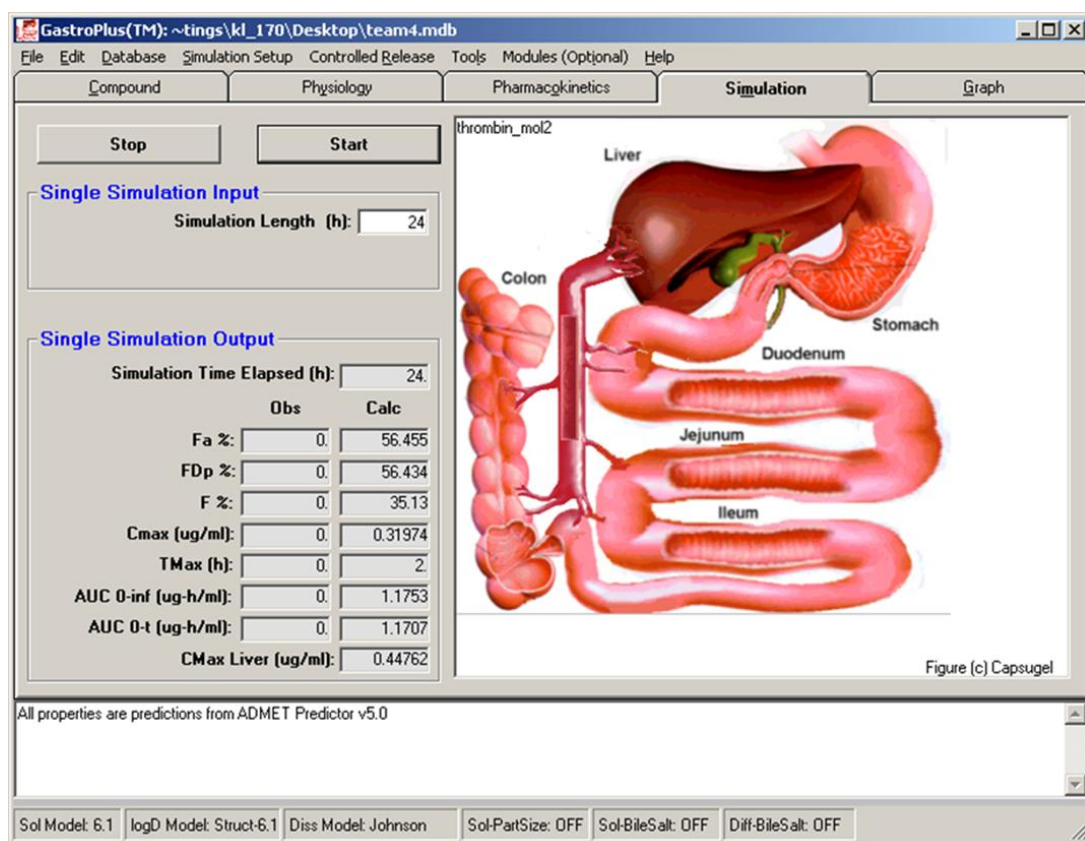
但要保留疏水性以利通過細胞膜進入目標細胞，最佳 LogP 為 2)、pKa (看出此藥物適合的 pH 值範圍)。另外可得知大概的口服生物利用度 (oral bioavailability)，如圖六顯示此配基的 oral bioavailability 少於 30%。



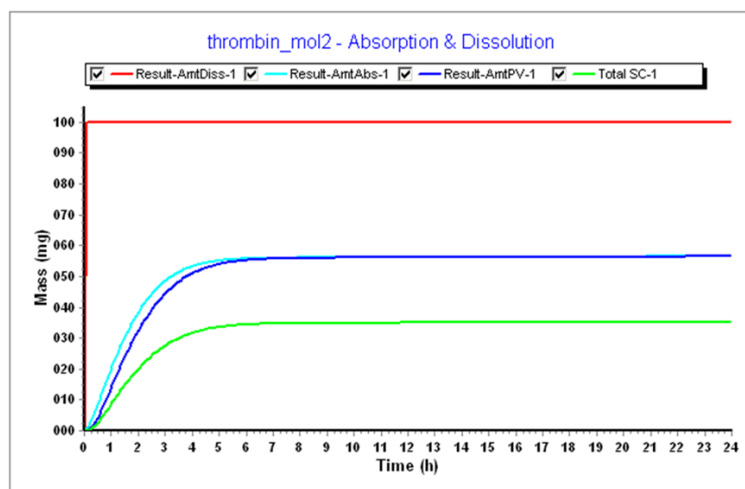
圖六、I-Lab

4. Gastro Plus

Gastro Plus 可以說是最終我們要測知此配基修改得好壞所使用的軟體。此軟體安裝於另一間電腦教室，要測 Gastro Plus 之前其他步驟都要完成，才能拿修改後的分子來測。於 Gastro Plus 我們可測得生物利用度(bioavailability)、溶解度 (solubility)、吸收性 (absorption)，以及判斷藥物好壞的 F%。另外 Gastro Plus 能以圖示清楚呈現吸收和溶解的強度，如圖八。



圖七、Simulation of Gastro Plus



圖八、Graph of Gastro Plus

三、 小組成果

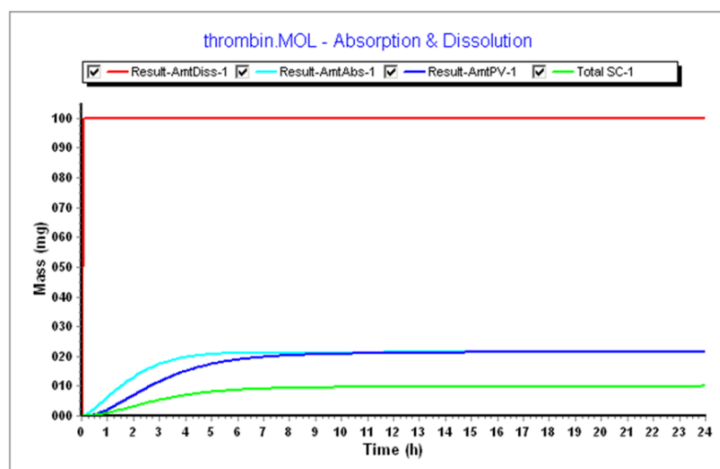
我們這組分配到的肽類為 Thrombin，最原始的結構為由兩個 dimers 所組成的肽。第一步是將其配基找出來——把其中一個 dimer 刪除，接著找到配基（要知道何為配基其實不容易，需閱讀相關論文，這個部分是由老師告訴我們哪一個是配基）。接下來是最初步的修改——刪除前四個胺基酸（分子結構若以胺基酸代號簡單表示，則從 TPSILPAPR 變成 LPAPR），此步驟也是老師帶領全班一起做，目的為減小分子量。第三步我將胺基酸 Leucine 改變為結構較簡單的 Alanine，也是為了簡化配基。第四步我想到了改變單鍵為雙鍵以減少旋轉鍵結 (rotatable bonds) 的數目，為確定我的想法的可行性，我向 Dr. Ian Haworth 請教，他給了我正面的回應，也提點我可將分子內部分 N 原子改為 C 原子以減少其複雜性 (complexity)，而第四步完成時得 Thrombin ligand molecule 2，可做測試。第五步則改換更多單鍵為雙鍵，也刪去一些原子，使分子量更小，旋轉鍵結 (rotatable bonds) 更少。總體而言可用下表一顯示改良配基的歷程與進步，這張表也是報告時所用的：

	original	Molecule1	Molecule2	Molecule3
Molecular weight	951.12	552.67	480.56	414.54
#hydrogen bond donors	14	9	7	7
#hydrogen bond acceptors	24	14	12	7
TPSA	372.11	224.04	188.16	130.47
#rotatable bonds	25	14	10	9

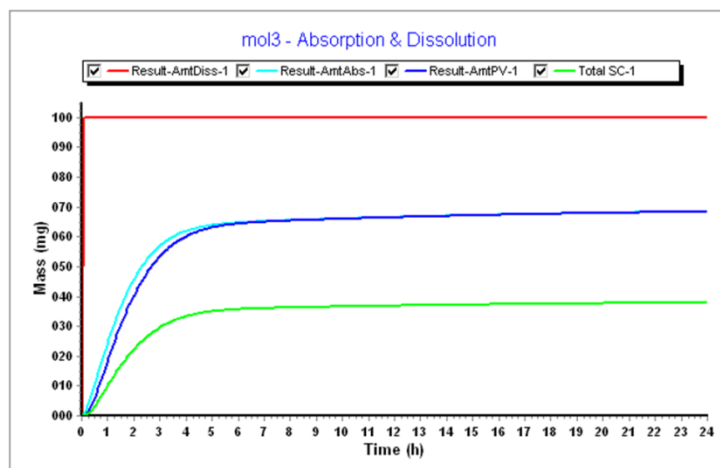
表一

Gastro Plus 的測試也顯示我們的改良有益，F%值從 9.955%變為 37.9%，圖九、十可看出前後差異。總地來說，要將配基成功地改良為可上市的藥物需要耗費好幾年的努力，我們短短時間內根本不可能辦到，但就如老師所言，我們在這

幾個禮拜內所做到的練習、嘗試並上台報告很不簡單。我很高興在暑假學習到這麼多新的知識！



圖九、原始 Thrombin ligand



圖十、Thrombin ligand molecule 3

參考文獻：文獻名稱、作者姓名、頁數、出版年月及出版處所。

1. USC School of Pharmacy – Doctor of Pharmacy (PharmD)
<http://pharmacyschool.usc.edu/programs/pharmd/pharmdprogram/>
2. *USC Tops International Student Enrollment*, James Grant, 11/18/08. From USC NEWS <http://www.usc.edu/uscnews/stories/15967.html>