

# 國立交通大學

生物資訊及系統生物研究所

碩士論文

區域官能基地圖對藥物最佳化的網路服務：流感  
病毒神經胺酸酶為例



A web server for lead optimization using  
site-moiety map : A case study on neuraminidase of  
influenza viruses

研究生：黃御哲

指導教授：楊進木 教授

中華民國一百年七月

區域官能基地圖對藥物最佳化的網路服務：流感病毒神經胺酸酶為例

A web server for lead optimization using site-moiety map : A case study  
on neuraminidase of influenza viruses

研 究 生：黃御哲      Student:Yu-Che Huang

指 導 教 授：楊進木      Advisor:Jinn-Moon Yang



A Thesis Submitted to Institute of Bioinformatics and Systems Biology

College of Biological Science and Technology

National Chiao Tung University in partial Fulfillment of the

Requirements for the Degree of Master in Bioinformatics and Systems

Biology

July 2011

Hsinchu,Taiwan,Republic of China

中華民國一百年七月

# 區域官能基地圖對藥物最佳化的網路服務：流感病毒神經胺酸酶為例

學生：黃御哲

指導教授：楊進木

國立交通大學 生物資訊及系統生物研究所

## 摘要

前導藥物最佳化的過程是在藥物發展過程中的一項巨大的挑戰，由於從虛擬藥物篩選或是高通量篩選所尋找到前導藥物通常都是在微莫耳等級( $\mu\text{M}$ )。而由電腦幫助前導藥物最佳化的方法可以大致上分為三類：藥效基團為基礎、定量結構關係基礎及片段對接方式。然而在前兩類的方式主要被限制於需要一組已知實驗資料的化合物，因而無法尋找到新型態的化合物，而第三類是藉由記分方式去預測結合能量，但通常記分方式是不準確的。因此發展一項新的方法去加速前導藥物最佳化的過程對藥物設計上來說是有很大價值。

針對上述議題，我們利用實驗室之前所發展 SiMMap 服務器去進行藥物最佳化的過程。該服務器從目標蛋白質的結合區域位置及已對接化合物(或是共結晶配體)產生區域官能基地圖。區域官能基地圖由許多錨點(Anchor)所組成，每個錨點由三個基本元素所構成：1)由具一致交互作用之胺基酸所構成的結合立體袋槽(binding pocket)；2)複數個虛擬配體構成的官能基組成；3)結合立體袋槽與官能基之交互作用關係(包含靜電力、氫鍵及凡德瓦力交互作用)。區域官能基地圖描述在結合區域位置內的物化性質與官能基偏好之間的關係。之前的實驗結果也證實當小分子化合物與區域官能基地圖描述的錨點特性高度相符時，通常有高度潛力成為目標蛋白質的抑制劑或促進劑。綜上所述，區域官能基地圖從立體結構，氫鍵、靜電力等官能基來修飾潛力藥物是有幫助的。

在初步成果中，我們應用 SiMMap 藉由篩選化合物來推論流感病毒(H1N1)神經胺酸水解酶(influenza neuraminidase)的區域官能基地圖，並採用流感病毒神經胺酸水解酶的三種藥物(瑞樂沙(Zanamivir)、克流感(Oseltamivir)及帕拉米維(Peramivir))來作為驗證。透過錨點內官能基的偏好程度，我們可以模擬上述藥物的發展過程且不需要具有實驗資料的化合物的幫助。再者，錨點能量與從文獻上所收集的神經胺酸水解酶抑制劑的半數最大抑制濃度( $\text{IC}_{50}$ )之間的皮爾森相關係數(Pearson correlation)為 0.78，代表說化合物有較低的錨點能量可能視更有效的神經胺酸水解酶抑制劑。根據上述結果，我們相信錨點內官能基偏好程度能夠有助於前導藥物最佳化的過程

# A web server for lead optimization using site-moiety map : A case study on neuraminidase of influenza viruses

Student: Yu-Chi Huang

Advisor: Dr. Jinn-Moon Yang

Institute of Bioinformatics and System Biology  
National Chiao Tung University

## Abstract

The optimization process of initial hits is one of the major challenges in drug development because the initial hits found by high-throughput screening or virtual screening are usually at the micromolar level, Computer-aided lead optimization method can be roughly classified into three categories, including pharmacophore-based, quantitative structure-activity relationship (QSAR)-based, and fragment docking methods. However, the major limitations of the two former methods are that they require a set of compounds with experimental data and are not effective to find compounds with new scaffolds. The latter method predicts binding energy by scoring functions, which are often imprecise. Therefore, developing a new method to accelerate the process of lead optimization can provide a great value in drug design.

To address the issue, we applied the site-moiety map (SiMMap) server developed by our lab to optimize potency of compounds. The server can derive a SiMMap of a protein binding site from a target protein and its docked (or co-crystallized) compounds. A site-moiety map consists of several anchors, and an anchor includes three basic elements: a binding pocket with conserved interacting residues, the moiety composition of query compounds, and pocket-moiety interaction type (electrostatic, hydrogen-bonding, or van der Waals). The site-moiety map describes the relationship between the moiety preferences and physico-chemical properties of the binding site. Our previous experimental results showed that when a compound highly agrees with anchors of site-moiety map, this compound often activates or inhibits the target protein. As a result, the site-moiety map can be helpful to assemble potential leads by optimal steric, hydrogen-bonding, and electronic moieties.

Here, we applied the SiMMap server to infer the site-moiety map of H1N1 neuraminidase by screening compounds, and verified the utility in the optimization process of three neuraminidase drugs (Zanamivir, Oseltamivir and Peramivir). Through the moiety preferences of anchors, we can simulate the development process of these drugs without using compounds with experimental data. In addition, the

Pearson correlation coefficient between the moiety energies of anchors and  $IC_{50}$  values of neuraminidase inhibitors collected from literatures is 0.78, suggesting a compound with low anchor moiety energies could be a potent neuraminidase inhibitor. According to our results, we believe that moiety preferences of anchors are useful for the process of the lead optimization.



## 誌謝

來到新竹交大六個年頭，從一個懵懂的大學生一路念到了碩士學位，對於曾經給予熱忱協助以及諄諄教誨的良師益友，御哲由衷地感激，少了任何人在這當中的扶持是沒有辦法順利完成這趟學習之旅。

御哲十分感謝指導教授楊進木老師，對於學生的駑鈍您仍給予耐心的指導及提點、適時導正學生的研究方向，御哲始終感激於心；而您於研究上所抱持的熱忱與專注，以及追求真理的執著，雖然克服困難的過程中，難免跌跌撞撞，但是這些解決問題的經驗、創新思考與邏輯歸納能力將是我未來人生中的寶藏。對於人生的道路上，認真、負責、態度這些再基本不過的觀念，卻是學生在老師身上所體認到最重要的人生哲理，謝謝老師！

同時，感謝實驗室的學長姐和各位同學們，感謝在研究上同為一組的凱程學長、志達學長和已畢業的彥甫學長們在研究上與御哲的討論交流與幫助，御哲受益良多。感謝韋帆、彥超、一原、章維、峻宇、宇書學長們及怡馨學姐在研究上的種種幫助和論文的修訂。怡瑋及仲融，感謝我們是同一屆，讓我有伴聊天！也感謝學弟妹們在實驗室中給予的協助，謝謝大家在研究上和生活中的關心與幫助，御哲銘記於心。

當然，感謝我最親愛的家庭，沒有你們在背後給予最大的支持與關愛，我是走不完的。謝謝親愛的老爸與老媽，能有你們一對這麼愛孩子的父母，是我最大的幸福！謝謝親愛的老哥，在我無聊的時候帶我出去玩樂，排遣一下苦悶。更謝謝親愛的女朋友明涵，在我低潮的時候支持我，聽我訴苦並陪我散心、玩樂。

最後感謝彭慧玲老師與吳東昆老師能參與御哲的碩士學位口試，給予御哲指導與建議。很幸運能來到BioXGEM這個大家庭，在這度過兩年成長磨練的時間，御哲十分地感恩，謝謝！

# 目錄

|  | 頁次 |
|--|----|
| 摘要.....                                  | I  |
| ABSTRACT.....                            | II |
| 誌謝.....                                  | IV |
| 圖目錄.....                                 | VI |
| 壹、 緒論.....                               | 1  |
| 一、 研究背景.....                             | 1  |
| 二、 相關研究.....                             | 3  |
| 三、 研究動機.....                             | 9  |
| 四、 論文總覽.....                             | 10 |
| 貳、 研究材料與方法.....                          | 11 |
| 一、 流感病毒 H1N1 與其藥物.....                   | 11 |
| 二、 區域官能基地圖、錨點和立體袋槽.....                  | 14 |
| 三、 建構區域官能基地圖的資料庫.....                    | 15 |
| 四、 建構區域官能基地圖的流程.....                     | 17 |
| 五、 錨點能量.....                             | 21 |
| 六、 區域官能基地圖網站 (SIMMAP SERVER) 的輸入和輸出..... | 22 |
| 參、 結果與討論.....                            | 25 |
| 一、 流感病毒神經胺酸水解酶區域官能基地圖.....               | 25 |
| 二、 流感病毒神經胺酸水解酶的區域官能基地圖的合理性分析.....        | 27 |
| 三、 流感病毒神經胺酸水解酶藥物最佳化過程分析.....             | 32 |
| 肆、 結語.....                               | 39 |
| 一、 總結.....                               | 39 |
| 二、 主要貢獻.....                             | 39 |
| 三、 未來研究.....                             | 40 |
| 參考文獻.....                                | 41 |
| 附錄.....                                  | 45 |
| 著作.....                                  | 45 |

## 圖目錄

### 頁次

|  |    |
|--|----|
| 圖一：描述在受體虛擬篩選所採用的兩種策略.....                        | 5  |
| 圖二：利用區域官能基地圖在流感病毒神經胺酸所發現的新型態藥物.....              | 8  |
| 圖三：舉胸腺嘧啶核苷激酶為區域官能基地圖例子.....                      | 8  |
| 圖四：收集流感病毒神經胺酸的藥物和其衍生物.....                       | 16 |
| 圖五：利用流感病毒神經胺酸水解酶作為區域官能基地圖例子.....                 | 18 |
| 圖六：簡介如何計算錨點能量。.....                              | 21 |
| 圖七：用流感病毒神經胺酸水解酶和一千個已對接化合物所產生的結果。.....            | 23 |
| 圖八：流感病毒的神經胺酸水解酶的區域官能基地圖及毛典內部的組成。.....            | 26 |
| 圖九：錨點內所構成的胺基酸和官能基團與文獻指出重要的胺基酸的比較。.....           | 28 |
| 圖十：藍色部分表示在錨點內的官能基團。.....                         | 29 |
| 圖十一：流感病毒神經胺酸的已知抑制劑的官能基團和各個錨點兩者之間的關係。.....        | 31 |
| 圖十二：官能基地圖和 GEMDOCK 的正確率比較.....                   | 32 |
| 圖十三：整理出流感病毒神經胺酸水解酶藥物的歷史過程。.....                  | 33 |
| 圖十四：利用官能基地圖的氫鍵錨點(H1)去模擬瑞樂沙的發展過程。.....            | 34 |
| 圖十五：由收集化合物 8 (COMPOUND 8) 和類似物的錨點能量與活性質的關係。..... | 35 |
| 圖十六：將三種藥物的發展過程在區域官能基地圖上的錨點能量的變化。.....            | 37 |
| 圖十七：在克流感上依照區域官能基地圖的官能基的組成所修飾後的化合物以其活性質。...38     | 38 |