

電腦與 藥劑設計的結合

蕭俊偉譯自“DISCOVER”

—目前化學家正利用電腦螢幕上
設計出的分子結構，
去學習如何製造對抗疾病的新藥。—

美國聖路易華盛頓大學藥學院的化學家 Douglas Covey，對他目前實驗室進行中的實驗十分內行，令人迷惑的試管，旋轉中的離心器，冒泡中的濾瓶是他工作時不可或缺的，因為他正在做新藥的創造和實驗。

三年前 Covey 在華盛頓遇到生物物理學教授 Garland Marshall，Marshall 告訴他利用一種嶄新的方法去面對他的新藥分子結構——在電腦螢幕前。但 Covey 十分懷疑地：「電腦和我的工作，絕對沒有任何關係。」，今天



Garland Marshall 設計分子的圖形，Douglas Covey 判讀之

他承認他錯了，現在的他已經完全致力於電腦化學。

目前 Covey 大部份的實驗，均是在電腦螢幕前完成的，他面對著電腦儀表板，操縱著桿子，好像在玩著某種太空電動玩具，一條條紅黃或綠的線條，在他面前翻轉圍繞，但這每一個影像均代表電荷、分子結構和容積的資料，而這些資料也許是接著的實驗所要用的。

Covey 是全美國大學或藥廠中利用電腦設計藥劑少數人之一。在發出光亮的螢幕前，他們不只設計出新藥的藍圖，而且還仔細地分析這藥在人體中實際之效能。在紐約 Mount Sinai 的藥學教授 Harel Weinstein 說：「藥商知道他們真的不能缺少這種電腦製藥科技，因為這使新藥設計的整個過程更加的合理。」那麼電腦如何參與呢？電腦能在分子結構上，告訴科學家什麼是治療過程所需要的，而科學家就能由這資料去設計新藥來治病。

由於電腦的介入使今日的製藥過程與傳統的方法，產生了極大的轉變。遠從土著開始嚐試尋找如蛇毒或其他森林植物，來治療傷口或疾病（通常結果是否定的），藥的發展總是大

部分植基在試驗、錯誤和幸運。秘魯人知道吃金雞納（Cinchona）的樹皮粉末來治療「劇烈的發燒」，古老的傳說以為吃指頂花（foxglove）可治心臟病。如果以現代科技去衡量這些東西，那麼它們可不是仙丹，只是它們各別含有奎寧（quinine）和毛地黃（digitalis）罷了！

科學家認為藥物之所以會在人體中，產生預期的效果如一退燒、止痛，是因為它們能尋找出特別的接受器（receptor），如酶、DNA 分子，或細胞膜上的蛋白質，然後與之結合而產生的。電腦以其快速的計算和清楚生動的繪圖，能在螢幕上顯示藥分子和其接受器的結構，促進科學家去瞭解它們之間結合的狀況。如果用普通的實驗室塑膠分子模型來做這些事，真是不可能，Merck Sharp & Dohme 實驗室的 Daniel Veber 說：「況且這些模型常常會部分丟落」。

今天這種在做分子繪圖（molecular mapping）的電腦快速地「消化」了令人難以相信的大量資料，同時它能利用這些儲存的資料

DESIGNING DRUGS DESIGNING DRUGS DESIGNING DRUGS DESIGNING DRUGS DESIGNING DRUGS

，去繪出藥品的分子模型。加州大學 Robert Langridge 說：「我相信中國俗語的『百聞不如一見』是描述了為何電腦對藥劑學如此重要的最好方法。」

電腦能從記憶庫中，挑出所要的藥分子模型，而顯示在螢幕上，科學家便能從上面看出這藥分子是不是一支能開啓人體內生物鎖（即接受器）的鑰匙，而達成如降血壓、防止痛覺訊號傳至腦部、或圍攻侵襲的細菌等目的。Covey 說：「電腦能提供我們構想，由於這進步，使我們在未進入實驗室前，就走對了路。」

製藥工廠是經常走錯路的，因為每八千件他們所設計出的藥，只有一種能上市。美國製藥協會（the Pharmaceutical manufacturers Association）的 John Adams 說：「電腦應該能降低這種差異。」因為藥師經由電腦即能知道設計的藥，能否有實際的功用，而省去了錯誤的設計再去做實驗求證的時間，這可謂是替製藥工業省下了數以萬計的金錢和人力。

藥劑師希望能利用電腦來消滅令人煩惱的

副作用，而副作用的產因不外是，因為藥分子有如萬能鑰匙一般，與不只一個接受器結合，如一種用來治痢疾的藥，不僅在小腸起作用，而且更在腦部產生了溫和的麻醉作用。恰如 Merck 實驗室 Horace Broun 說：「我們要設計出來的藥像來福鎗彈而不要像散彈鎗。」

美國華盛頓大學正在發展 MMS-X（molecular modeling system）分子模型電腦系統的 Marshall，對於為何藥分子能「認識」它的接受器分子，而與之結合，感到很迷惑。於是他先在電腦上研判藥分子和其接受器的形狀（當然是當其接受器已被知道時），然後從任何可能的角度去旋轉這些分子模型，簡而言之，藥分子必須和接受器像拼圖般的結合，更深入的講，也就是這兩分子的電場必須互相吸引，電腦於是能讓科學家在其螢幕上，顯示和計算出這種效果。

利用此種電腦科技，科學家已經知道 alloxan 如何在人體中作用。當科學家把這種藥餵食老鼠時，他們會發生許多糖尿病的徵狀，為什麼呢？華盛頓大學的研究人員利用電腦看

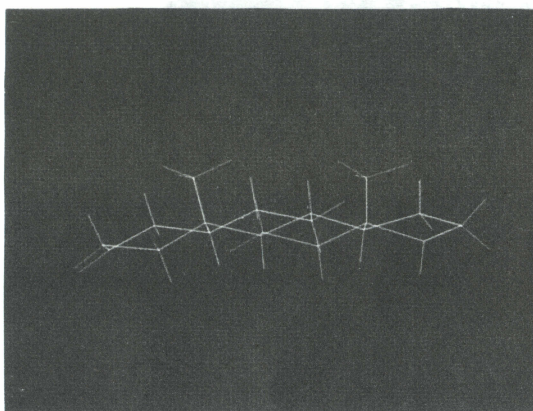
alloxan 的分子結構和形狀，發現這分子的形狀太像葡萄糖分子了，而葡萄糖分子能引起 insulin 的釋放，由於 alloxan 分子取代了葡萄糖分子，而與其接受器結合，於是造成「因索林」的分泌不足，為老鼠帶來了糖尿病。

當科學家想知道為什麼外貌看來不同的藥品，能與同一接受器作用，他便能要求電腦把這些藥品的分子模型，全部列在螢幕上，來看它們原子是如何配合而成的。例如 Marshall 對四種作用類似 dopamine 的藥品感到興趣（dopamine 是人體中的天然物質，能幫助傳遞神經訊息，如帕金森氏症便是 dopamine 缺乏的緣故），於是他向電腦輸入命令，這四種藥分子模型便排列在螢幕上了，他看見它們間的共同點，便是在同一位置中有一環碳原子和一個氮原子，於是我們知道這些共同的特點，形成了「生物的鑰匙」去開啓同一個接受器，像這種了解能為 dopamine 有關的疾病提供有利的線索。

Covey 現在正利用電腦去設計「自殺分子」，它能與酶結合後，摧毀酶和它本身，它

的「自殺分子」是依據 Steroid 而設計的（Steroid 與 estrogen 或 testosterone 一樣有決定性別特徵的能力）。他如何利用電腦來瞭解 steroid 與酶結合的過程，可由附圖來說明：

(A)圖紅色的線條代表 steroid 中碳、氧和氫原子間複雜的連結，這結構叫 dihydrotestosterone。

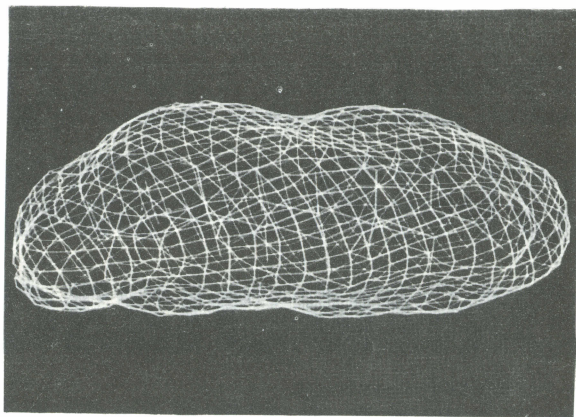


A 類固醇荷爾蒙的分子構造

(B)圖電腦顯示出綠色的 steroid 分子體積，這個像漢堡的分子，以後要與酶結合。

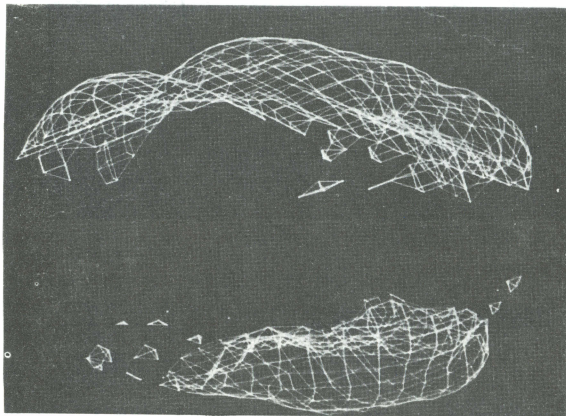
(C)圖表示除非 steroid 能「滑」進這兩

WITH COMPUTER
WITH COMPUTER
WITH COMPUTER
WITH COMPUTER
WITH COMPUTER



B 電腦螢幕顯示的類固醇分子體積

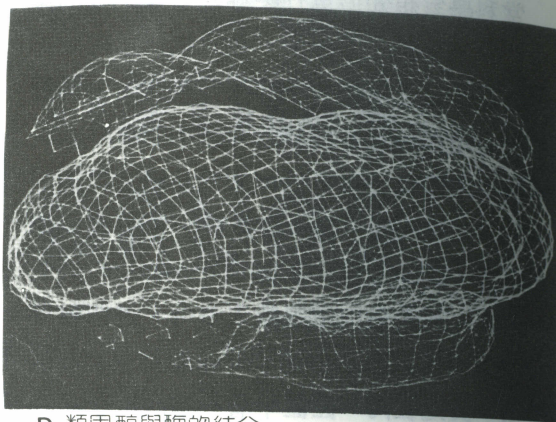
道黃色的障礙，將沒有辦法與之間的酶結合。



C 線條鈎畫出酶的輪廓

(D)圖中 steroid 分子與酶完全地結合。

當 Covey 由剛剛的過程中，得知所有 steroid 與酶結合作用的特點後，他便能開始設計他的「神風特攻分子」了，他就像一位分子炸彈專家，他改變了 steroid 的分子式，使



D 類固醇與酶的結合

這分子不僅能「滑」進酶的兩障礙，且能與它完全結合，接著摧毀酶和它本身。Covey 說：「這種過程對治療腫瘤有很大的幫助，分子能被特別設計，用來尋找和摧毀供給腫瘤長大的酶。」他已經設計出的這種「自殺分子」，目前已能殺死細菌中的酶了，他下個計劃是去設計能攻擊老鼠體中的酶的「自殺分子」。

由於這種以電腦繪圖來設計藥的技術，是如此的新穎，所以目前尚未用來製藥給人用。但在 Merck 實驗室，一種由電腦設計出來的藥，已經開始動物實驗，這是一種像 Somatostatin 的荷爾蒙，有一條長鏈的胺基酸，能用來調整體內 glucagon 的分泌量，以調節血糖濃度，但如果不是他在體內停留短暫，也許可用來治糖尿病，所以 Merck 的科學家開始著手來改進這缺點。

由 Daniel Veber 領導的這項實驗中，他們很快就發現，Somatostatin 的所有功能



由在這分子一旁的一組四個胺基酸，所完成的，而其他的長鏈，可說只是多餘的。利用電腦繪圖他們決定，把有功用的這一部分切割下來，然後附上較短的化學操縱（shorter chemical handle）上，於是產生了一種美好而潔白的粉末，它能在人體逗留比原來 Somatostatin 十到四十倍的時間，而且在試驗於老鼠、狗和猴子身上時，幾乎所有 Somatostatin 的功能皆能產生。如果這種藥品能通過臨床試驗，也許它能用來改進糖尿病患者對「因素林」的反應。Veber 說：「電腦實際為我們的工作帶來了許多新的構想。」

~w~w~w~

紐約 Rensselaer Polytechnic Institute 的理論化學家 Kenneth Miller 認為電腦，是一種對他研究抗癌物質，更快試驗和拋棄構想的方法。Miller 一直在尋找擾亂 DNA 功能的方法，DNA 是一種像雙螺旋梯狀的分子，在兩梯之間攜帶了基因的訊息。有一種叫 lucanthone 具有一種接近 DNA 的特性，由於它的接近造成了 DNA 兩梯子間的分離，同時它就從這開口中滑進，在那裏形成楔子，防止 DNA 傳遞訊息。Miller 說：「如果能阻止癌細胞 DNA 傳遞訊息，就能消滅這疾病」，但 Lucanthone 結構做起點（它的形狀就像三塊六角形的瓷磚排列在一起），用電腦設計出它的「表親」（當然希望是無毒性的）。憑著電腦能操作成千上萬計算能力，它幫助 Miller 決定他設計出的分子，那一個能「認識」癌細胞，貫穿細胞障礙，打開 DNA，而與 DNA 緊密地「綁」在一起，Miller 說：「這就像是在寫食譜。」他的同事有機化學家 Kevin Potts 和 Sydney Archer 已經製造出五種電腦設計出的分子，而且也已經把它們交給 National Institute of Health 做安全性和效用性的試驗。



Miller 也利用這種方法，分析一種 daunomycin 抗癌物質的功用，因為這種藥能攻擊 DNA 中某些個特別的密碼，他認為這種知識能製造出許多有趣的藥。Miller 說：「我能想像出在不遠的將來，某人身上的腫瘤標本，能被切除而放入一種分析基因的儀器，讀出這標本的密碼，這時我們便能用電腦來設計一種，只攻擊這密碼的藥物。」



以上的這一切是否代表調劑化學家將被電腦取代了呢？Miller 說：「絕對不是的，你能在電腦螢幕上，看到最美麗的分子圖案，但最大的試驗，在於它是否能在人體中產生實際的效果。有時候電腦設計出來的分子，實際上也是一無是處。」可見電腦的邏輯也並非是絕對可靠的，電腦只是工具，畢竟，最重要的是坐在螢幕前的科學家。