

药物重定位的计算分析方法: 研究综述*

谢达菲 李 鹏 李非 伯晓晨** 王升启**

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要 全新结构药物的研发存在周期长、耗资大、风险高的问题, 通过各种技术预测已有药物的新适应症, 即药物重定位, 可以缩短药物研发时间, 降低研发成本和风险。由于疾病种类和已知药物的数量繁多, 完全通过实验筛选已知药物的新用途仍然具有很高的成本。随着组学和药物信息学数据的积累, 药物重定位进入到了理性设计和实验筛选相结合的阶段, 药物重定位的计算预测已经成为计算生物学和系统生物学的重要研究方向。本文将目前药物重定位计算分析的策略归纳为药物-靶标关系分析、药物-药物关系分析和药物-疾病关系分析, 对已报道的技术方法及其成功应用实例进行了综述。

关键词 药物重定位, 药物靶标, 基因表达谱

学科分类号 O29, Q7, R9

药物研发技术在近三十年中得到了迅速的发展, 包括基因组学、蛋白质组学和系统生物学在内的多种手段已广泛应用于药物靶标的辨识和创新药物的发现^[1]。不过, 创新药物研发依然周期漫长、耗资巨大, 而且风险较高, 成功率很低。目前, 成功开发一个创新药物平均需要 10-15 年的时间和约 8 亿美元的投入^[2-3]。由于全新结构的药物往往会具有难以预知的副作用, 约 90% 的实验药物无法通过一期临床试验^[4]。为了降低药物研发的周期、成本和风险, 挖掘已知药物的新用途, 即药物重定位 (Drug Repositioning, DR) 正在成为药物研发的重要策略^[5-6]。截至 2011 年 11 月, DrugBank 数据库中收集的药物已达 6707 种, 近三十年来美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的药物也达 989 种^[7]。这些已知药物为药物重定位的发现提供了广阔的空间。

药物重定位策略已成功应用于多种疾病治疗药物的研发。其中最广为人知的例子就是药物“伟哥”的发现。“伟哥”的主要成分是西地那非 (Sildenafil), 研发西地那非的初衷是治疗心绞痛、高血压等心血管疾病, 然而在临床测试时意外地发现它可以用来治疗男性勃起功能障碍^[8]。更为有趣的是, 后来的研究表明, 低剂量的西地那非还可以用于罕见疾病肺动脉高血压的治疗^[9]。药物重定位不仅能够拓展药物的适用范围, 延长药物使用寿命, 而且能够使撤市药物得以重新利用。例如, 沙利度胺 (Thalidomide) 最早作为镇静剂和止痛剂用于治疗孕妇的妊娠反应, 而后由于其严重的致畸副作用被禁用。1998 年 FDA 重新批准该药物用于治疗麻风病并发症结节性红斑^[6]。不仅如此, 它还被用于治疗口腔和生殖器官溃疡、血管炎、风湿性关节炎以及移植以后的慢性排异反应等疾病。近年来, 一些非抗病毒药物对病毒活性的抑制作用也引起了研究者的关注^[10-13]。牛痘病毒 A36R 蛋白的磷酸化对于病毒感染极其重要, Reeves 等^[10]发现靶向人 Abl 酪氨酸激酶的抑制剂格列卫 (Gleevec) 能够有效阻断 A36R 蛋白的磷酸化, 可用于治疗天花及接种牛痘疫苗引起的并发症,

*国家自然科学基金 (81102419) 资助项目。

**通讯联系人。Tel: 010-66931422

伯晓晨。E-mail: boxc@bmi.ac.cn

王升启。E-mail: sqwang@bmi.ac.cn

收稿日期: 2011-11-24, 接受日期: 2012-02-16

而格列卫原本用于治疗慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤。靶向维生素 K2 转移酶的抑制剂 FTI-277 原是治疗髓系白血病的药物, 研究发现这类抑制剂可抑制 HDV 的复制, 可能成为新的抗 HDV 药物^[11]。

上述已知药物的新用途发现多出于偶然, 并不是理性设计的结果。由于疾病种类和已知药物的数量繁多, 完全通过实验筛选已知药物的新用途成本依然太高。随着组学数据^[14-19]的积累, 以及各种药物信息学数据库, 如 DrugBank^[20]、PROMISCUOUS^[21]、SuperTarget^[22]、SuperCyp^[23]、SIDER^[24]的快速发展, 通过计算方法预测药物重定位成为近年来计算生物学和系统生物学研究的热点。通过计算预测的方法对药物重定位方案进行理性设计可以为大规模实验筛选提供线索, 进一步降低成本, 使得药物重定位进入到了理性设计和实验筛选相结合的阶段。

本文梳理了目前药物重定位计算分析的主要方法, 如表 1 所示。将其技术策略归纳为药物-靶标关系分析、药物-药物关系分析和药物-疾病关系分析, 按照这种分类方法对已报道的药物重定位计算分析方法及其成功应用实例进行了综述。

表 1 药物重定位计算分析研究的主要技术策略、方法及成功应用实例

Table 1 General strategies, methods and success cases of drug repositioning based on computing technology

技术策略	方法	应用实例
药物-靶标关系分析策略	基于分子对接发现新的药物靶标	恩他卡朋和托卡朋 ^[34] 普鲁氯嗪 ^[35] 雌二醇和二甲胺四环素 ^[35]
	基于药物结构相似性发现新的药物靶标	致幻剂 N,N-二甲基色胺 ^[26]
药物-药物关系分析策略	基于副作用比较分析药物-药物关系	阿瑞吡坦 ^[41]
	基于基因表达谱比较分析药物-药物关系	法舒地尔和三氟拉嗪 ^[43] 柔红霉素 ^[47] 舍曲林和氟康唑 ^[48]
药物-疾病关系分析策略	基于基因表达谱分析药物-疾病关系	它莫昔芬 ^[47] 甲氧咪胍 ^[50] 托吡酯 ^[52]
	基于文献挖掘方法建立药物-疾病关系	沙利度胺 ^[58] 氯丙嗪 ^[59] 安定类药物 ^[60]

注: 本文将目前药物重定位计算分析技术策略归纳为药物-靶标关系分析、药物-药物关系分析和药物-疾病关系分析, 上表按照这种分类方法列举了已报道的药物重定位计算分析方法及其成功应用实例。

1 药物重定位分析的理论依据

药物重定位的理性设计主要基于以下两个被大量实验揭示的规律^[9], 如图 1 所示:

一是药物的杂泛性^[25]。虽然很多药物是针对特异靶标设计的, 但事实上, 药物进入体内后经常与多个靶标或通路相互作用, 这种药物靶向的非特异性就是脱靶 (off-target) 效应^[26]。药物与药靶标之间存在复杂的对应关系, 多数药物靶向不止一个靶标^[27]。Xie 等^[28]基于蛋白的三维结构, 整合蛋白功能位点相似性搜索和小分子筛选技术, 对蛋白-配体对接进行分析, 发现具有明显药理学差异的蛋白能够与结构相似的小分子药物结合。脱靶效应激活或抑制药效作用以外的通路影响药物效用, 一方面导致了副作用的产生, 另一方面使得药物用于新的适应症成为可能。因此, 利用新的药物-靶标关系发现药物的新用途成为一种可行的技术途

径. 如用于治疗儿童铅中毒的药物二巯丁二酸(Succimer), 其作用靶标除铅元素(Pb)外, 还包括汞元素(Hg)、镉元素(Cd)以及砷元素(As), 因此它还可以应用于纯合子胱氨酸尿病人肾结石的预防和汞中毒的治疗^[9].

二是蛋白的多功能性^[29]. 复杂疾病的发生发展一般都与多个基因的表达异常相关, 大范围的疾病-基因网络的研究也发现两者之间呈现“多对多”的关系^[30], 与已知疾病、通路相关的药物靶标也可能参与其它疾病过程, 靶向该靶标的药物可能对多种疾病具有疗效. 因此, 依据不同疾病涉及的共同药靶分子可以预测已知药物潜在的适应症, 基于这一原理已经成功地对多个已知药物进行了重定位. 如 20 世纪 70 年代开发的抗癌药物依氟鸟氨酸(Eflornithine), 作为选择性不可逆抑制剂作用于鸟氨酸脱羧酶(Ornithine Decarboxylase, ODC), 而 ODC 在多胺类物质的生物合成中发挥重要的作用^[31]. 这种药物通过抑制 ODC 活性的方式消耗体内寄生微生物的多胺类物质, 使其容易被宿主的免疫系统清除, 因此依氟鸟氨酸治疗椎体虫引起的昏睡症效果显著, 还可用于艾滋病卡氏肺孢子虫肺炎的治疗. 另外, Warrell 等^[32]研究发现, 维甲酸(Tretinoin)作为维生素 A 的代谢产物之一, 作用于细胞的核维甲酸受体(Retinoic Acid Receptor, RAR), 原本用于痤疮的治疗. 由于随后的研究表明 RAR- α mRNA 的异常转录是引起急性骨髓性白血病(Acute Promyelocytic Leukemia, APL)的重要因素之一, 1995 年 FDA 重新批准维甲酸作为治疗 APL 的口服药物上市.

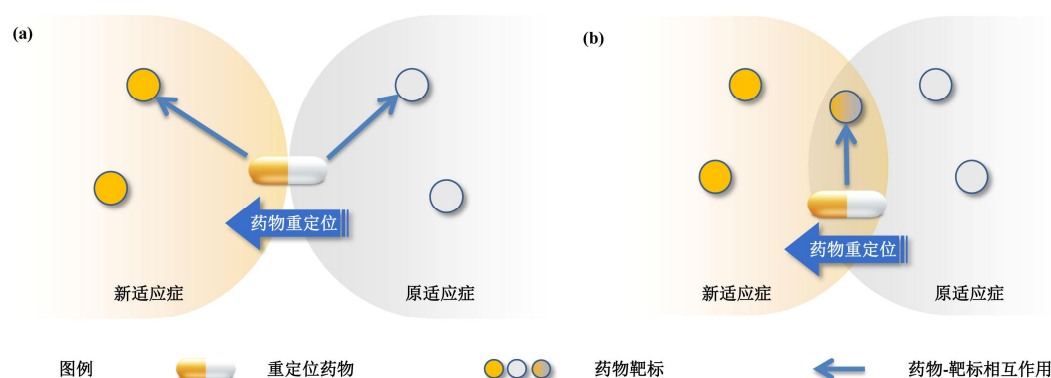


Fig. 1 Basis of theoretical designs of drug repositioning

图 1 药物重定位理性设计的理论依据

(a) 基于新的药物-靶标关系的药物重定位理性设计; (b) 基于蛋白质多功能性的药物重定位理性设计.

2 药物-靶标关系分析策略

药物分子在体内作为配体与靶标蛋白结合发挥效用. 因此, 如果发现已知药物可以结合的靶标恰好是其治疗用途以外某种疾病的关键分子, 则这种药物就可能用于治疗这种疾病.

2.1 基于分子对接发现新的药物靶标

Kinnings 等^[33]基于这种思路, 采用支持向量机(Support Vector Machines, SVMs)机器学习方法改进了药物-靶标对接评估技术, 并应用于寻找结核杆菌的直接抑制剂. 进一步的研究发现^[34]帕金森症治疗药物恩他卡朋(Entacapone)和托卡朋(Tolcapone)可能通过结合抑制素 A(InhA)抑制酶与底物的结合, 而 InhA 是抗结核药物异烟肼(Isoniazid)的首选靶点. 因此, 基于 InhA 的配体恩他卡朋、托卡朋与异烟肼的相似性可以推测前两种药物能够用于肺结核的治疗. 实验证明这两种药物可以有效抑制耐药结核分枝杆菌的生长.

贺林和杨仑研究组基于化合物-蛋白质相互作用组开发了用于预测药物新适应症和副作用的工具 DRAR-CPI^[35]. 运用这种工具发现了抗精神病类药物与抗感染类药物之间的潜在联系, 阐述了这两种药物重

定位研究的潜在应用. 比如, 体外实验表明, 抗精神病药物普鲁氯嗪 (Prochlorperazine) 对 157 株细菌具有抗性, 该药物与氨基糖甙类抗生素联合使用, 可以治疗类鼻疽. 普鲁氯嗪新适应症的发现为耐药细菌感染的治疗提供了新途径. 此外, 作者还应用 DRAR-CPI 对雌二醇和二甲胺四环素进行了研究, 发现这两种药物能够抑制脂质过氧化, 有效清除 DPPH 自由基, 调节纤维母细胞中的激素合成反应, 从而可以重定位于辅助牙周治疗和预防卵巢切除术引起的骨密度下降.

2.2 基于药物结构相似性发现新的药物靶标

Keiser 等^[36]基于蛋白配体的拓扑结构相似性, 研究了蛋白靶标之间的关系, 建立了对靶标进行分类的定量方法, 进而比较了 3665 种药物与 65241 个配体的结构相似性关系^[26], 发现了 6928 对显著相似的药物-配体集合, 由此猜测这些药物与相应配体对应的蛋白靶标之间可能存在相互作用, 具有重定位的可能. 通过对其中 30 种新的药物-靶标关联进行实验验证, 最终确认了 23 对新的药物-靶标关系, 如基于配体结构相似性发现了致幻剂 N,N-二甲基色胺 (DMT) 与血清素受体的关系, 为针对这种药物新用途的开发奠定了基础. 此外, 基于药物结构相似性的研究发现, 镇静剂沙利度胺 (Thalidomide) 的衍生物还可以作为人鼻咽癌耐药细胞的逆转剂, 提高化疗成功率^[37].

3 药物-药物关系分析策略

药物的治疗作用是药物-人体相互作用的复杂结果, 药物之间的相似性不能简单地等价为其化学结构上的相似性, 应该从分子、细胞等多个水平进行综合评价. 目前提出的度量药物疗效相似性的策略主要基于临床已知副作用和药物作用的基因表达谱.

3.1 基于副作用比较分析药物-药物关系

Fliri 等^[38-39]将 1000 多种临床和临床前药物的已知副作用转化为副作用谱的形式, 实现了药效模式之间的定量度量, 并分析了副作用谱相似性与药物分子结构、药理学特性及生物机体反应之间的关系. 分析结果表明, 化学结构相似的药物倾向于导致相同的副作用.

Campillos 等^[40]基于 746 种上市药物构建了副作用数据库 SIDER^[24], 系统分析了它们之间的副作用相似性, 据此建立了药物-药物关系网络, 得到了包含 424 种药物的 1018 对具有较高副作用相似性的药物-药物关系, 结合药物靶标信息发现具有相似副作用的药物之间有超过 1/4 的可能共享同一靶标, 并通过实验证实了 9 对新的药物-靶标关系, 为基于副作用比对的药物重定位提供了理论依据. Campillos 的研究小组进一步发现原本用于治疗化疗引起的恶心、呕吐症状的药物阿瑞吡坦 (Aprepitant) 还可以应用于多种癌症的治疗^[41].

3.2 基于基因表达谱比较分析药物-药物关系

药物作用基因表达谱反映了药物干预后细胞内各种基因在特定时间和空间上的表达状况, 通过药物作用基因表达谱的比对可以从细胞整体水平上比较药物作用模式^[42], 从中发现已知药物潜在的新用途.

Iorio 等^[43]依据“cMap”^[44-45]提供的 1309 种药物分子作用的 6100 个全基因组表达谱进行分析, 计算了药物在不同实验条件下的基因秩序列 (Prototype Ranked List, PRL)^[46], 以此代表药物在分子水平上对细胞的作用特征, 并用 PRL 之间的 Spearman 秩相关系数量化药物之间的相似程度, 最终构建了包含 1302 种药物和 41047 对药物相似关系的药物关联网络. 在这个药物关联网络中, 通过类似社会网络中的“社团 (Communities)”分析方法, 发现同一社团中的化合物倾向于具有相似的作用通路, 为发现药物的新适应症提供了理论依据. 在此基础上, Iorio 等^[43]发现血管扩张药物法舒地尔 (Fasudil) 与抗精神病药物三氟拉嗪 (Trifluoperazine) 联合使用, 可以有效提高纤维原细胞中 LC3-II 的水平, 诱导自体吞噬. 因此, 该药物可

以作为细胞自体吞噬新的增强子, 治疗蛋白质错误折叠引起的神经退行性疾病. 另外还发现细胞周期蛋白依赖激酶 2 抑制剂与拓扑异构酶抑制剂作用模式相似, 存在重定位的可能与潜在应用.

类似地, Hu 等^[47]对约 7000 个药物作用和疾病相关的基因表达谱进行了分析, 依据 Pearson 相关系数计算表达谱之间的相似性, 构建了包含 165374 对药物-药物相似关系的网络, 并采用聚类方法对其进行分析. 根据相似性打分发现 KCNMA1 可能是洛贝林 (Lobeline) 的作用靶点, 采用表达谱相似性结合通路数据库的方法分析表明柔红霉素 (Daunorubicin) 可能通过靶向 TOP2A 与细胞凋亡和细胞周期调控通路相关, 具有开发新适应症的潜力. Spitzer 等^[48]通过药物作用基因表达谱对舍曲林 (Setraline) 等进行了系统的重定位, 发现这类原本用于治疗抑郁症和强迫症的药物与抗真菌药物氟康唑 (Fluconazole) 联合应用, 可以有效增强后者的活性, 在包括针对耐药念珠菌和感染昆虫模型的隐球菌的多个实验中都表现出很好的抗真菌效果. 由于舍曲林可以靶向真菌性脑膜炎的相关受体, 与氟康唑联合使用可以有效治疗真菌性脑膜炎.

4 药物-疾病关系分析策略

通过药物-疾病关系研究已知药物的新用途的基本思路是通过中间环节建立药物-疾病之间的联系. 一个成功的例子是 β -内酰胺第三代头孢类抗生素头孢曲松钠 (Ceftriaxone) 的重定位^[49]. 由于这种药物作用于青霉素结合蛋白, 能够提高谷氨酸转运子 GLT1 的表达量和功能活性, 因此有助于缓解与 GLT1 有关的另一种疾病——肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 引起的神经元亏损和肌肉无力. 当前应用于药物-疾病关系分析的方法主要包括基于基因表达谱的分析和文献挖掘等.

4.1 基于基因表达谱分析药物-疾病关系

疾病与药物之间基因表达模式的负相关可以为药物新适应症的发现提供有益的提示^[50]; 比较正常/疾病状态和给药/对照状态下样本的基因表达谱可以发现与疾病基因表达模式相反的药物, 为药物重定位预测提供线索^[51].

前面所述的 Hu 等^[47]依据约 7000 个基因表达谱建立的关联网络中还包含 5008 对药物-疾病关系, 其中抗乳腺癌药物它莫昔芬 (Tamoxifen) 与亨廷顿病等疾病呈负相关关系, 提示该药物可能用于遗传性过敏症的治疗. 另外, 斯坦福大学的研究者^[51]收集了 100 种疾病和 164 种药物作用的基因表达谱, 并基于药物-疾病关系预测药物的重定位活性, 提出了 53 种疾病潜在的治疗药物. 运用该方法获得成功的药物重定位方案包括抗溃疡药物甲氰咪胍 (Cimetidine) 用于治疗肺腺癌^[50], 抗痉挛及癫痫的药物托吡酯 (Topiramate) 用于治疗克罗恩病及溃疡性结肠炎^[52].

4.2 基于文献挖掘方法建立药物-疾病关系

文献挖掘 (Literature-based Discovery, LBD) 是从大量数据资料中探索相关概念之间的联系, 推测隐含信息的方法^[53]. Andronis 等^[53]提出利用文献挖掘方法结合大量生物学注释和可视化工具整合数据, 有助于发现已有药物和新适应症之间的关系. 目前, 文献挖掘工作多基于 ABC 模型^[54-55], 其中, A 代表一个已知概念, 比如一种疾病, B 代表中间环节, 比如这种疾病的发病机制, ABC 模型的目的是找到与 B 密切相关的另一个概念 C, 比如作用于该机制相关分子的药物, 这样, 中间环节 B 就将概念 A 与 C 联系在一起, 从而为进一步的研究包括药物重定位提供了线索与帮助. Biovista^[56]基于已有的文献挖掘技术开发了系统文献分析 (Systems Literature Analysis, SLA) 方法, 借此推测已有药物的新适应症. Frijters 等^[57]基于 ABC 模型构建了文献挖掘工具 CoPub Discovery, 探索药物、基因、疾病之间新的关联, 为药物重定位研究提供必要的参考. Weeber 等^[58]巧妙运用 ABC 模型, 发现了镇静剂沙利度胺 (Thalidomide) 的 4 种新适应症: 重症肌无力、慢性丙型肝炎、幽门螺杆菌引起的胃炎和急性胰腺炎. Wren 等^[59]基于 MEDLINE 中的生物学概念构

建了相应的共发生网络, 依据网络节点之间的相关程度推测了抗精神病药物氯丙嗪 (Chlorpromazine) 与心肌梗大之间的关系. 类似地, Ahlers 等^[60]通过文献挖掘手段, 从 MEDLINE 中提取语义预测信息, 辨识出癌症与安定类药物之间可能联系的蛋白质, 这意味着安定类药物具有治疗癌症的潜在应用价值. 此外, Lee 等^[61]在基于文献筛选已有药物信息时发现抗寄生虫药物戊烷脒 (Pentamidine) 与抗精神病药物氯丙嗪 (Chlorpromazine) 具有协同抑癌作用. Cao 等^[62]在已有文献报道的基础上发现治疗上呼吸道感染、扁桃体炎等疾病的传统中药臭灵丹中的黄酮类化合物对人鼻咽癌 CNE 细胞的生长具有显著的抑制作用.

5 结语

目前已知的各种药物是花费了难以计数的人力和物力, 从海量化合物中筛选出的安全且具有特定效能的化合物, 是新药研发的宝库. 药物重定位不仅节省了药物研发的时间和成本, 而且也为药物研发的模拟创新提供了重要基础. 在此基础上, 通过优势结构的替换、骨架迁越等结构衍生化方法, 可以设计具有全新结构的药物^[63].

生命科学基础研究的发展推动了药学研究手段的进步, 计算生物学和系统生物学已经成为后基因组时代药学研究的关键技术. 基于计算技术的药物重定位理性分析已经成为生物医学研究关注的焦点. 有理由相信, 未来的药物重定位将更加依靠理性推理和计算模型, 更多已知药物的新适应症将被挖掘出来.

参 考 文 献

1. 刘伟, 谢红卫. 基于生物信息学方法发现潜在药物靶标. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(1): 11-19
Liu W, Xie H W. Prog Biochem Biophys, 2011, 38(1): 11-19
2. Adams, C.P. & Brantner, V.V. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? Health Aff (Millwood), 2006, 25(2): 420-428
3. DiMasi, J.A., Hansen, R.W. & Grabowski, H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ, 2003, 22(2): 151-185
4. Krantz, A. Protein-site targeting. Diversification of the drug discovery process. Nat. Biotechnol., 1998, 16(13): 1294
5. Boguski, M.S., Mandl, K.D. & Sukhatme, V.P. Drug discovery. Repurposing with a difference. Science, 2009, 324(5933): 1394-1395
6. Ashburn, T.T. & Thor, K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(8): 673-683
7. Rask-Andersen, M., Almén, M.S. & Schiöth, H.B. Trends in the exploitation of novel drug targets. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(8): 579-590
8. Booth, B. & Zimmel, R. Quest for the best. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(10): 838-841
9. Sardana, D., Zhu, C., Zhang, M., et al. Drug repositioning for orphan diseases. Briefings in Bioinformatics, 2011, 12(4): 346-356
10. Reeves, P.M., Bommarius, B., Lebeis, S., et al. Disabling poxvirus pathogenesis by inhibition of Abl-family tyrosine kinases. Nat. Med., 2005, 11(7): 731-739
11. Bordier, B.B., Marion, P.L., Ohashi, K., et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles. J. Virol., 2002, 76(20): 10465-10472
12. Ylisastigui, L., Archin, N.M., Lehrman, G., et al. Coaxing HIV-1 from resting CD4 T cells: histone deacetylase inhibition allows latent viral expression. AIDS, 2004, 18(8): 1101-1108
13. Boyce, M., Bryant, K.F., Jousse, C., et al. A selective inhibitor of eIF2alpha dephosphorylation protects cells from ER stress. Science, 2005, 307(5711): 935-939
14. 李宁, 吴松峰, 朱云平, 等. 鸟枪法蛋白质鉴定质量控制方法研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(6): 668-675
Li N, Wu S F, Zhu Y P, et al. Prog Biochem Biophys, 2009, 36(6): 668-675
15. 孙瑞祥, 董梦秋, 迟浩, 等. 基于电子捕获裂解/电子转运裂解串联质谱技术的蛋白质组学研究. 生物化

- 学与生物物理进展, 2010, 37(1): 94-102
Sun R X, Dong M Q, Chi H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, 37(1): 94-102
16. 蔡潭溪, 刘平生, 杨福全, 等. 脂质组学研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2010, 37(2): 121-128
Cai T X, Liu P S, Yang F Q, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, 37(2): 121-128
17. 唐惠儒, 王玉兰. 代谢组学: 一个迅速发展的新兴学科. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(5): 401-417
Tang H R, Wang Y L. Prog Biochem Biophys, 2006, 33(5): 401-417
18. 刘秀艳, 谢正苗, 陈惠哲. 遗传基因组学 (Genetical genomics) 的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(11): 1030-1034
Liu X Y, Xie Z M, Chen H Z. Prog Biochem Biophys, 2006, 33(11): 1030-1034
19. 孙汉昌, 张纪阳, 刘辉, 等. 串联质谱图谱从头测序算法研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2010, 37(12): 1278-1288
Sun H C, Zhang J Y, Liu H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, 37(12): 1278-1288
20. Wishart, D.S., Knox, C., Guo, A.C., *et al.* DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Nucleic Acids Res., 2008, 36(Database issue): D901-906
21. von Eichborn, J., Murgueitio, M.S., Dunkel, M., *et al.* PROMISCUOUS: a database for network-based drug-repositioning. Nucleic Acids Res., 2011, 39(Database issue): D1060-1066
22. Günther, S., Kuhn, M., Dunkel, M., *et al.* SuperTarget and Matador: resources for exploring drug-target relationships. Nucleic Acids Res., 2008, 36(Database issue): D919-922
23. Preissner, S., Kroll, K., Dunkel, M., *et al.* SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. Nucleic Acids Res., 2010, 38(Database issue): D237-243
24. Kuhn, M., Campillos, M., Letunic, I., *et al.* A side effect resource to capture phenotypic effects of drugs. Mol. Syst. Biol., 2010, 6: 343
25. 郭宗儒. 药物的杂泛性. 药学学报, 2011, 46(4): 361-369
Guo Z R. Drug promiscuity. Acta Pharmaceutica Sinica, 2011, 46 (4): 361-369
26. Keiser, M.J., Setola, V., Irwin, J.J., *et al.* Predicting new molecular targets for known drugs. Nature, 2009, 462(7270): 175-181
27. Yildirim, M.A., Goh, K.-I., Cusick, M.E., *et al.* Drug-target network. Nat. Biotechnol., 2007, 25(10): 1119-1126
28. Xie, L., Wang, J. & Bourne, P.E. In silico elucidation of the molecular mechanism defining the adverse effect of selective estrogen receptor modulators. PLoS Comput. Biol., 2007, 3(11): e217
29. Pujol, A., Mosca, R., Farrés, J., *et al.* Unveiling the role of network and systems biology in drug discovery. Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31(3): 115-123
30. Goh, K.-I., Cusick, M.E., Valle, D., *et al.* The human disease network. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(21): 8685-8690
31. Bacchi, C.J., Nathan, H.C., Hutner, S.H., *et al.* Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes. Science, 1980, 210(4467): 332-334
32. Warrell, R.P., Jr, Frankel, S.R., Miller, W.H., Jr, *et al.* Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). N. Engl. J. Med., 1991, 324(20): 1385-1393
33. Kinnings, S.L., Liu, N., Tonge, P.J., *et al.* A machine learning-based method to improve docking scoring functions and its application to drug repurposing. J Chem Inf Model, 2011, 51(2): 408-419
34. Kinnings, S.L., Liu, N., Buchmeier, N., *et al.* Drug discovery using chemical systems biology: repositioning the safe medicine Comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis. PLoS Comput. Biol., 2009, 5(7): e1000423
35. Luo, H., Chen, J., Shi, L., *et al.* DRAR-CPI: a server for identifying drug repositioning potential and adverse drug reactions via the chemical-protein interactome. Nucleic Acids Research, 2011, 39(2): W492-W498
36. Keiser, M.J., Roth, B.L., Armbruster, B.N., *et al.* Relating protein pharmacology by ligand chemistry. Nat. Biotechnol., 2007, 25(2): 197-206
37. 易文渊, 徐波, 李敏, 等. N 糖基取代的沙利度胺新衍生物对人鼻咽癌细胞耐药逆转作用研究. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(1): 58-64
Yi W Y, Xu B, Li M, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2009, 36(1): 58-64
38. Fliri, A.F., Loging, W.T., Thadeio, P.F., *et al.* Analysis of drug-induced effect patterns to link structure and side effects of medicines. Nat. Chem. Biol., 2005, 1(7): 389-397
39. Fliri, A.F., Loging, W.T. & Volkmann, R.A. Analysis of system structure-function relationships. ChemMedChem, 2007, 2(12): 1774-1782
40. Campillos, M., Kuhn, M., Gavin, A.-C., *et al.* Drug target identification using side-effect similarity. Science,

- 2008, 321(5886): 263-266
41. KUHN, M., CAMPILLOS, M., BORK, P., et al. USE OF APREPITANT AND DERIVATIVES THEREOF FOR THE TREATMENT OF CANCER: PCT: EP2009/002621. 2009-10-15
42. 黄宏斌, 梁芳, 熊炜, 等. 生物信息技术加速开发旧药新用途. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(1): 35-44
Huang H B, Liang F, Xiong W, et al. Prog Biochem Biophys, 2012, 39(1): 35-44
43. Iorio, F., Bosotti, R., Scacheri, E., et al. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2010, 107(33): 14621-14626
44. Lamb, J. The Connectivity Map: a new tool for biomedical research. Nat. Rev. Cancer, 2007, 7(1): 54-60
45. Lamb, J., Crawford, E.D., Peck, D., et al. The Connectivity Map: Using Gene-Expression Signatures to Connect Small Molecules, Genes, and Disease. Science, 2006, 313(5795): 1929 -1935
46. 谈效俊, 张永新, 钱敏平, 等. 芯片数据标准化方法比较研究. 生物化学与生物物理进展, 2007, 34(6): 625-633
Tan X J, Zhang Y X, Qian M P, et al. Prog Biochem Biophys, 2007, 34(6): 625-633
47. Hu, G. & Agarwal, P. Human disease-drug network based on genomic expression profiles. PLoS ONE, 2009, 4(8): e6536
48. Spitzer, M., Griffiths, E., Blakely, K.M., et al. Cross-species discovery of syncretic drug combinations that potentiate the antifungal fluconazole. Mol Syst Biol, 2011, 7:499
49. Rothstein, J.D., Patel, S., Regan, M.R., et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. Nature, 2005, 433(7021): 73-77
50. Harrison, C. Drug repositioning: Genetic signatures uncover new uses. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(10): 732-733
51. Sirota, M., Dudley, J.T., Kim, J., et al. Discovery and Preclinical Validation of Drug Indications Using Compendia of Public Gene Expression Data. Science Translational Medicine, 2011, 3(96): 96ra77
52. Dudley, J.T., Sirota, M., Shenoy, M., et al. Computational repositioning of the anticonvulsant topiramate for inflammatory bowel disease. Sci Transl Med, 2011, 3(96): 96ra76
53. Andronis, C., Sharma, A., Virvilis, V., et al. Literature mining, ontologies and information visualization for drug repurposing. Brief Bioinform, 2011, 12(4): 357-368
54. Weeber, M., Klein, H., de Jong - van den Berg, L.T.W., et al. Using concepts in literature - based discovery: Simulating Swanson's Raynaud-fish oil and migraine-magnesium discoveries. Journal of the American Society for Information Science and Technology, 2001, 52(7): 548-557
55. Weeber, M., Kors, J.A. & Mons, B. Online tools to support literature-based discovery in the life sciences. Briefings in Bioinformatics, 2005, 6(3): 277 -286
56. Persidis, A., Deftereos, S. & Persidis, A. Systems literature analysis. Pharmacogenomics, 2004, 5(7): 943-947
57. Frijters, R., van Vugt, M., Smeets, R., et al. Literature Mining for the Discovery of Hidden Connections between Drugs, Genes and Diseases. PLoS Comput Biol, 2010, 6(9): e1000943
58. Weeber, M., Vos, R., Klein, H., et al. Generating Hypotheses by Discovering Implicit Associations in the Literature: A Case Report of a Search for New Potential Therapeutic Uses for Thalidomide. Journal of the American Medical Informatics Association, 2003, 10(3): 252 -259
59. Wren, J.D., Bekerredjian, R., Jelena A. Stewart, et al. Knowledge discovery by automated identification and ranking of implicit relationships. Bioinformatics, 2004, 20(3): 389 -398
60. Ahlers, C.B., Hristovski, D., Kilicoglu, H., et al. Using the Literature-Based Discovery Paradigm to Investigate Drug Mechanisms. AMIA Annu Symp Proc, 2007, 2007: 6-10
61. Lee, M.S., Johansen, L., Zhang, Y., et al. The novel combination of chlorpromazine and pentamidine exerts synergistic antiproliferative effects through dual mitotic action. Cancer Res., 2007, 67(23): 11359-11367
62. 曹长姝, 沈伟哉, 李药兰, 等. 中药臭灵丹中 3, 5- 二羟基-6, 7, 3', 4'- 四甲氧基黄酮对人鼻咽癌 CNE 细胞凋亡的影响及机制. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(3): 254-261
Cao C S, Shen W Z, Li Y L, et al. Prog Biochem Biophys, 2011, 38(3): 254-261
63. 郭宗儒. 老药在药物设计中的应用. 中国药物化学杂志, 2010, 20(3): 217-225
Guo Z R. The application of old drugs tomolecular design. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 20(3): 217-225

Computational Approaches to Analyze the Strategies of Drug Repositioning: A Research Review *

XIE Da-Fei, LI Peng, LI Fei, BO Xiao-Chen **, WANG Sheng-Qi **
(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract Research and development of novel drugs cost too much time and money at high risk. Drug repositioning, which is to predict different therapeutic indications for approved drugs based on various technologies would help to reduce time, costs and risks of drug development. Experimental approaches alone are not sufficient to find new indications for approved drugs due to the huge amount of diseases and existing drugs. The integration of theoretical designs and experimental approaches along with published data of omics and drug informatics could lead to a new stage of drug development. Theoretical prediction of drug repositioning has provided a crucial direction to the research community of computational biology and systems biology. The current strategies of drug repositioning based on computing technology are underlined in this paper, namely drug-target relationship, drug-drug relationship and drug-disease relationship. Here we review the reported technologies and methods in this field with success cases at present.

Key words drug repositioning, drug target, gene expression profile

* This work was supported by a grant from National Natural Science Foundation of China (81102419).

**Corresponding author. Tel: 010-66931422

BO Xiao-Chen. E-mail: boxc@bmi.ac.cn

WANG Sheng-Qi. E-mail: sqwang@bmi.ac.cn

Received: November 24, 2011 Accepted: February 16, 2012 Available online: February 16, 2012