

· 综述 ·

基于细胞信号动态网络的药物靶点发现

王娟¹, 李学军^{2*}

(北京大学基础医学院 1. 医学信息学系, 2. 药理学系, 北京 100191)

摘要: 药物发现一直以来都集中在寻找疾病过程中某个特定步骤或蛋白质靶点的高特异性的抑制剂上。但是这样高特异性的药物对于如肿瘤、糖尿病、老年痴呆症和神经精神疾病等复杂疾病, 治疗效果通常不佳, 因此需要重新考虑药物靶点的选择和药物开发的策略。本文将介绍疾病相关的细胞信号转导分子网络及其动态学变化、信号网络的特性及其研究方法, 以及构建模型的相关网络资源和工具。重点阐述将信号转导动态网络作为药物靶标的策略方法和过程, 包括多靶点药物设计及基于网络的药物研究。

关键词: 细胞信号转导网络; 系统生物学; 系统建模; 药物靶点

中图分类号: N949

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 01-0001-08

Drug targets discovery based on dynamic signal transduction networks

WANG Juan¹, LI Xue-jun^{2*}

(1. Department of Medical Bioinformatics, 2. Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: Since last century, drug discovery efforts mostly focus on searching for chemicals which can inhibit some specific steps in a well-described disease pathway. However, this kind of highly specific inhibitors can not be effective for complex diseases, like cancer, diabetes, schizophrenia and mental illness. Therefore, we need to rethink the drug discovery and therapeutic strategies. In this review, the strategies of selection of cellular signal transduction networks and their dynamics as the targets for drug discovery and pharmacological treatments will be discussed. The properties and analytical methods of these signal transduction networks, internet sources and software tools for performing these strategies will be described. Strategies and procedures of using network-based drug discovery will be emphasized, including multi-targets drug design and network-based drug discovery.

Key words: cellular signal transduction network; systems biology; system modeling; drug target

药物的发现和治疗在 20 世纪取得了很多成果, 主要是寻找疾病过程中某个特定步骤的高特异性的抑制剂。但是对于复杂疾病, 这样的治疗策略通常效果不佳。2000 年后 FDA 批准的和正在开发的药物数量都在下降, 尤其是过去十年间, 只有 25% 的新药是全新药物。开发的候选药物越少, 发现新化合物就越困难而且昂贵^[1]。而基金和批准体系更倾向于投入开发已知靶点的药物, 这并不利于全新药物的发现。这就需要重新审视现在的药物发现的靶标和策略

方法。

以前常用的针对单一分子靶点的高特异性化合物治疗疾病的策略 (one gene, one drug, one disease), 希望高特异性的化合物更安全有效, 无副作用。但这种策略如今受到质疑。通过对模式生物的大规模的功能基因组研究发现, 只有不到 10% 的单基因敲除具有治疗价值^[2]。应用单一分子靶点的高特异性的化合物治疗复杂疾病, 难以获得很好的疗效。这是由于疾病靶点不明确或疾病网络的复杂性。因此, 为了发现治疗复杂疾病的全新药物, 克服单一靶点的局限性, 药物研究者开始将注意力由单分子药物靶点转向疾病的细胞信号网络和多靶点药物设计^[3, 4]。

收稿日期: 2009-04-10.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-82802863, E-mail: lixj@bjmu.edu.cn

研究者对于很多疾病已经构建了疾病相关的网络以获得系统水平的认识,如图1。图1中(a)疾病网络,点代表疾病,如果不同的疾病有同样的基因突变就将二者联系起来;(b)疾病基因网络,点代表基因,如果不同的基因都与共同的疾病相关,就将二者联系起来。将与疾病相关的分子网络及其动力学作为药物干预的靶标,分析网络的特性还可以提供潜在的药物靶点及其关联性^[5]。

本文将讨论最重要的信号网络靶标的特性和应用最新的蛋白质组技术来定量和研究这些蛋白质的相互作用网络。挖掘与疾病相关的蛋白质网络的数据库和软件工具,结合最新的计算机方法构建网络模型来描述疾病状态之间网络的动态变化。这样就可以真正实现以动态网络为靶标的创新药物发现。

1 信号网络及其研究方法

1.1 G 蛋白偶联受体

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 将细胞外的信号转导入细胞内,并且在每一个细胞和组织中发挥重要的生理调控作用。由于信号转导网络各组分对于细胞功能的重要性,故目前应用的药物很多以它们为靶点。其中,以 GPCRs 为靶点的药物最多,占已使用药物的 18%,占正在开发中的药物的 9%。以蛋白激酶为靶点的药物居第二位。由于 GPCRs 是主要的药物靶点,对它的下游信号转

导和反应都有充分的研究。GPCRs 超家族的特点是细胞表面受体,有 7 个跨膜的 α -螺旋,胞外的 N 末端和胞内的 C 末端。除了转导胞外的信号,GPCRs 的活性通过细胞信号自调节或反式调节作用机制调节。人类基因组包括 720~800 个 GPCRs。GPCRs 及其效应系统以及不同的偶联谱决定了其介导的信号转导的复杂性,如图 2^[6]。

有许多测定方法可以不依赖于偶联谱,直接用于 GPCRs。放射性标记一个激动剂/抑制剂可以发现放射性配体的亲和力 (K_d) 和受体浓度 (B_{max})。SPA (homogenous scintillation proximity assays, SPA) 分析是采用包被豚鼠凝集素 (WGA) 的闪烁微珠, WGA 可以与胞浆膜上的糖脂类和糖蛋白结合。在细胞膜上与 WGA-SPA 微珠联结的 GPCR 与放射性配体结合后,可以通过闪烁诱导发光,通过培养板成像仪测定。因为距离远的微珠不会发射光子,所以未结合的放射性配体不需要过滤除去。细胞膜或者完整细胞都可以用这种方法进行配体结合分析,并得到配体结合活性的数据^[7]。

1.2 蛋白质磷酸化信号网络

可逆的蛋白质修饰是决定细胞信息处理的机制之一。其中蛋白质磷酸化是一个主要的细胞信号转导的推动力。通过蛋白质磷酸化控制蛋白质-蛋白质相互作用、复合物的形成、酶活性和蛋白质的降解等。

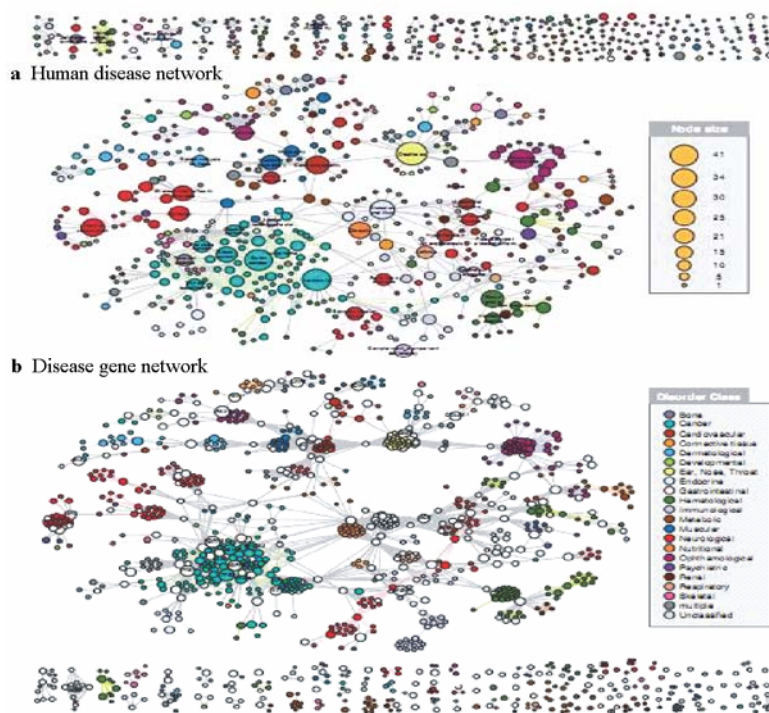
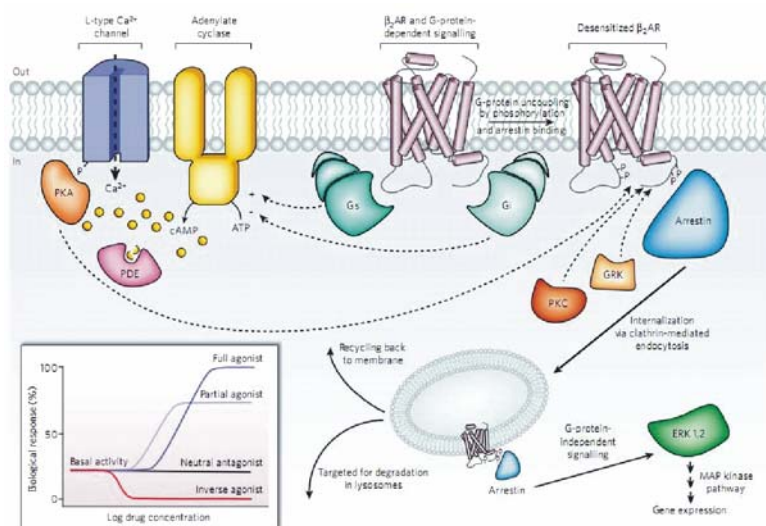


图1 人疾病网络及疾病基因网络^[5]

图2 GPCRs 信号转导通路图^[6]

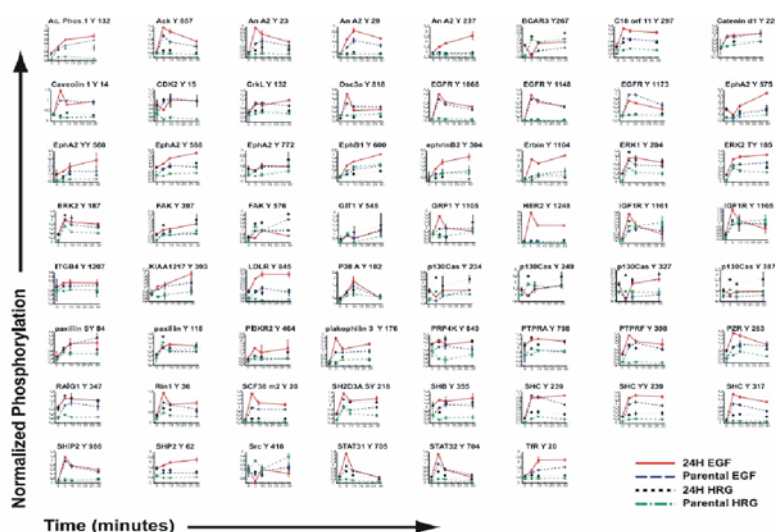
所有这些调控机制对于细胞正确接收和对组织外界信号作出反应都是必须的。我们将这些统称为磷酸化网络。

常用的测定细胞信号转导磷酸化网络和动态的方法包括 phospho-flow 单细胞检测方法、激酶活性分析、常规的免疫印迹和质谱方法结合。通过整合得到的酶活性的数据是构建细胞模型的关键。已经开发了一些计算机工具来整合这些异构的数据集并建立具有前瞻性的模型, 包括计算机算法 NetworkKIN 和 NetPhorest, 可以用实验证实的磷酸化位点数据建立网络模型^[7]。这些方法可以帮助我们了解信号转导系统中复杂的细胞生物学机制。这些数据建立的模型对于理解细胞在不同条件下 (如疾病, 分化, 迁移和凋亡) 的功能十分重要。

质谱对于分析蛋白质网络是十分有力的工具, 可以确认和定量数千个体内蛋白质磷酸化的位点, 可以用于蛋白质的定量分析以及翻译后修饰分析以及蛋白质动态分析。稳定同位素可以在细胞培养中进入蛋白质, 并用于定量或比较分析。这些试剂可以提供蛋白质在不同网络状态下的相对数量的信息, 并且可以确认相应的复合物。例如, Kumar 等^[8]对人乳腺上皮细胞内 62 个磷酸化位点进行了质谱分析, 收集了时间点 0、5、10 和 30 min 的数据, 如图 3。通过分析, 建立了细胞内 ErbB 信号转导相关的分子活化的动态网络。

1.3 蛋白酶

最新的研究发现, 蛋白酶具有类激素的作用。蛋白酶如激肽释放酶相关多肽、胰蛋白酶、凝血酶等都

图3 人乳腺上皮细胞内 62 个磷酸化位点质谱分析图^[8]

可以在体内产生类激素的作用。它们可以调控细胞信号, 其中一种途径是通过作用于—族新的 G 蛋白偶联的蛋白酶活化受体 (PARs 1-4)。人工合成的短肽片段 PAR-APs 可以选择性活化 PARs 1、2 和 4, 引起相应的生理反应。使用 PAR-APs 活化受体, PARs 能产生与激素受体类似的作用, 可作用于血管、肾、呼吸系统、消化系统、骨骼肌和神经系统等, 这些作用包括对中枢系统和外周组织的作用。除了 PARs, 蛋白酶还可以通过其他信号转导机制产生类激素的作用。这说明蛋白酶可以作为类激素的信息信使, 通过 PARs 或其他途径, 在局部或全身系统内进行信号转导。这些 PARs 引起的反应涉及许多疾病, 包括肿瘤、心血管疾病、关节炎、哮喘、结肠炎和阿尔茨海默病等。蛋白酶、PARs 以及它们的信号转导途径都可以作为很有希望的药物发现的靶标^[9]。

2 网络建模

2.1 从信号网络到细胞行为

对于在系统水平理解细胞的机制, 有必要构建蛋白质-蛋白质相互作用的网络模型。方法包括: LUMIER, 酵母双杂交和质谱等。在一个信号转导网络中, 通过系统的方式, 使用 phospho-flow 分析、激酶分析、抗体阵列以及质谱的方法, 采集节点的信号, 并且联系细胞的反应 (如凋亡、增殖和迁移等) 来建立模型。对于用数据建模和数据压缩, 通过分别使用偏最小二乘回归法 (partial least square regression, PLSR) 以及主组分分析方法, 在数据来源的模型作用下得到结果。对于庞大的磷酸化数据库, 使用这种方法是有效的途径, 可以得到磷酸化位点并建立具有前瞻性的细胞系统模型^[10]。Kumar 等对磷酸化蛋白质组质谱数据和反应测量数据 (迁移和增殖) 使用 PLSR 法, 进行了一系列研究。对于细胞单独表达的 EGFR 与 HER2 结合, 产生一个系数向量, 说明确认磷酸化位点对于细胞迁移和增殖的重要性。通过构建一个综合测量数据的模型, 研究人员通过对 6 种蛋白质 [TfR, annexin A2, activated cdc42-associated kinase (ACK), SH2-containing inositol polyphosphate 5-phosphatase (SHIP-2), SH2-containing protein (Shc), and solute carrier protein 38 (SCF38)] 的磷酸化进行测定, 确定了只要通过 9 个磷酸化过程就可以确定细胞的反应是增殖还是迁移^[8], 见图 4。

2.2 网络资源与工具

由于信号网络并不是早先人们设想的线性级联, 而是在个体信号通路中存在着众多复杂的交叉。这样, 预测复杂的信号转导网络的行为必须通过计算机建

模和模拟才能完成。表 1 和表 2 列出目前已有的网络资源和建模工具, 供大家参考使用^[11-13]。

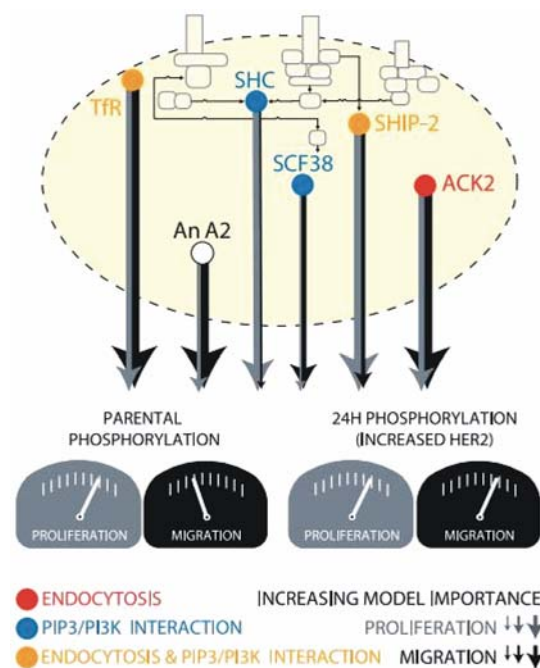


图 4 网络分析预测细胞行为与网络结构关键点^[8]

2.2.1 蛋白质磷酸化位点分析图集 揭示细胞信号转导网络需要系统地定量分析蛋白质磷酸化位点, 然而, 将这些位点与相应的激酶以及磷酸化依赖的结合域相匹配仍然是困难的。NetPhorest 是一个序列图形的图集, 包括 179 个激酶和 104 个磷酸化依赖的结合域 [分为 Src 同源 2 (SH2), 磷酸化激酶结合 (PTB)、BRCA 1 C-末端 (BRCT)、WW、14-3-3 等]。这个图集可以系统地定量分析蛋白质磷酸化, 揭示细胞对于外界环境信号的动态调控网络。它还发现了信号转导系统的新方面, 例如肿瘤中突变的酪氨酸激酶较非癌组织中的特异性低。将现有的资源按照系统进化树的结构编排, 未来可以构建线性模块的概率序列模型^[12]。这个图集可以通过下列网址查询: <http://netphorest.info>。

2.2.2 信号网络研究数据库 表 1 列出了目前关于信号转导网络模型的网上数据库资源, 供研究人员下载使用。

2.2.3 网络建模工具 计算机建模是与实验室分析信号转导的工作紧密合作的。由于实验室分析信号转导网络的数据大量出现, 就需要建立统一的标准来解释、处理和传播这些数据。目前生物学数据常选用 XML (eXtensible Markup Language) 作为基础的语言 (如 SBML, MIAME, PSI-MI 等)。其中, SBML 是最广

表 1 信号转导网络模型的数据库资源

名称	网址	说明
Nucleic acids research database categories list	http://217.169.56.209/nar/database/c	核苷酸研究数据库分类列表
KEGG	http://www.genome.jp/kegg/	生物学系统数据库, 包括了不同组织来源的从分子模块直至高水平系统的信息
TRANSPATH	http://www.biobase.de/pages/index.php?id=transpathdatabases	信号转导通路数据库
The alliance for cellular signaling	http://www.afcs.org	信号转导通路的实验室数据集
Database of interacting proteins	http://dip.doe-mbi.ucla.edu	蛋白质-蛋白质相互作用数据库
Database of quantitative cellular signaling	http://doqcs.ncbs.res.in	细胞信号转导定量数据库
Science's signal transduction knowledge environment	http://stke.sciencemag.org	信号转导知识环境: 包括信号转导数据的来源和信息
IntAct	http://www.ebi.ac.uk/intact/site	蛋白质相互作用的数据库系统和分析工具的网上开放资源
CellML	http://www.cellml.org	细胞模型的数学描述
Biomodels	http://www.biomodels.net	已发表的生物学过程的数学模型
Petri nets	http://www.informatik.uni-hamburg.de/TGI/PetriNets/	网站资源包括大量的文献和软件工具等

表 2 网络建模工具

名称	网址	说明
SBML	http://www.sbml.org	标准语言
CSML	http://www.csml.org	细胞系统标准语言
Matlab/SimBiology Toolbox	http://www.mathworks.com http://www.sbtoolbox.org	普通模拟环境
Mathematica	http://www.wolfram.com	普通模拟环境
Copasi	http://www.copasi.org	生物化学网络模拟和分析软件
SPiM	http://research.microsoft.com/aphillip/spim/	模拟生物学系统软件
Dizzy	http://magnet.systemsbiology.net/software/Dizzy/	生物学动态模拟软件包
Cell illustrator	http://www.cellillustrator.com	基于杂交 petri nets 生物学模拟软件
PRISM	http://www.prismmodelchecker.org/	建模和系统化分析工具
BioSPI	http://www.wisdom.weizmann.ac.il/biospi/index_main.html	模拟生物化学系统行为软件
PySCeS	http://pysces.sourceforge.net	细胞系统模拟研究工具
VCell	http://www.vcell.org	细胞骨架建模和模拟
Cytoscape	http://pl.csl.sri.com	可视化分子相互作用网络, 整合网络相互作用基因表达谱的软件平台
Mfinder	http://www.weizmann.ac.il/mcb/UriAlon/groupNetworkMotifSW.html	网络基序测定软件
FANMOD	http://www.minet.uni-jena.de/wernicke/motifs/	网络基序测定软件
MAVisto	http://mavisto.ipk-gatersleben.de	网络基序研究和可视化软件
CellNetAnalyzer/FluxAnalyzer	http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/projects/cna/cna.html	网络结构特性分析软件包

泛使用的, 有 100 多个软件和数据库使用它。表 2 列出了关于网络建模的计算机工具, 包括: 标准语言、模拟环境软件、系统生物学工作环境、建模和系统化分析软件、网络基序测定软件、网络结构特性分析软件等。

3 基于细胞信号动态网络的药物靶点发现策略与方法

3.1 多靶点药物

肿瘤、糖尿病、炎症、老年痴呆症和神经精神疾病等复杂疾病都涉及复杂的信号网络^[14-16]。以肿瘤为例, 它的发生发展并非是个别基因作用的结果, 而是与机体防御系统之间的一场“进化战争”。在人

乳腺和大肠癌中发现了 189 个发生突变的基因^[17]。这就决定了单一靶点的药物难以取得很好的疗效。目前作为抗癌药物已经上市及正在临床开发中的激酶抑制剂多数为多靶点抑制剂。多靶点激酶抑制剂能够同时抑制多个细胞信号转导通路, 从而使得肿瘤细胞在多个方面受到抑制。多靶点激酶抑制剂在疗效和控制耐受性方面也具有一定的优势^[15]。

已上市和部分正在 III 期临床开发的多靶点激酶抑制剂 (包括 Imatinib、Gefitinib、Erlotinib、Sunitinib、Sorafenib、Dasatinib、Lapatinib、Nilotinib、Vandetanib、Pazopanib、CP-690550、PKC-412 等药物) 的传导通路如图 5。图中位于细胞膜上的受体激酶有表皮生长

因子受体家族 (EGFR)、血小板衍生生长因子受体家族 (PDGFR)、血管内皮生长因子受体家族 (VEGFR) 以及 FLT3、RET 等, 受体激酶在接受配体的刺激后发生自身的磷酸化, 激活信号分子, 信号分子激活下游的信号转导途径, 主要包括 PKC、Ras/ Raf/MEK 和 PI-3K/Akt 三条途径, 引起一系列的生物效应, 例如细胞增殖增加, 细胞凋亡减少, 肿瘤血管生成等, 导致肿瘤的形成。位于细胞膜内的非受体激酶包括 BCR-ABL、Raf、Src、JAK 和 PKC 等。多靶点激酶抑制剂通过抑制位于细胞膜上的受体激酶与细胞膜内的非受体激酶, 阻断下游 Ras/Raf/MEK、PI-3K/Akt、PKC、JAK/STAT 信号转导通路, 抑制细胞的癌变, 从而抑制肿瘤的形成^[15]。

研究信号网络可以为药物靶点的确立提供很好的指导作用, 并为发现新的药物作用靶点提供信息。

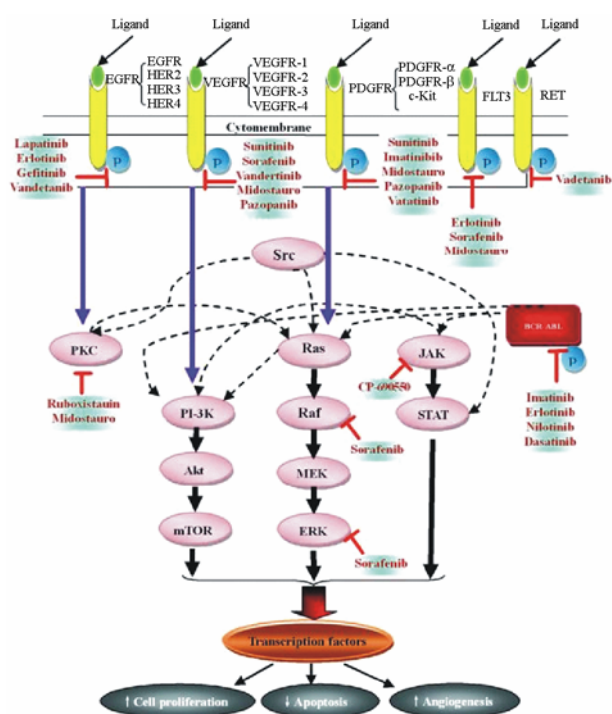


图5 激酶介导的细胞信号传导途径及药物作用示意图^[15]

3.2 以网络作为药物靶标

Chuang 等^[18]的研究结果显示, 所谓的关键蛋白更象是在网络中的节点蛋白质或者是在多种蛋白质复合物中广泛表达的蛋白质。他们的研究还发现, 大多数疾病基因在表达方式上有很大的差异。类似的网络分析发现标志物并不是个别的基因, 而是相互作用的蛋白质的子网络, 如可以根据这些子网络对乳腺癌转移进行分类。进一步研究发现, 已知的存在乳腺癌突变位点的基因在这些子网络之间联结许多差

异表达的基因。

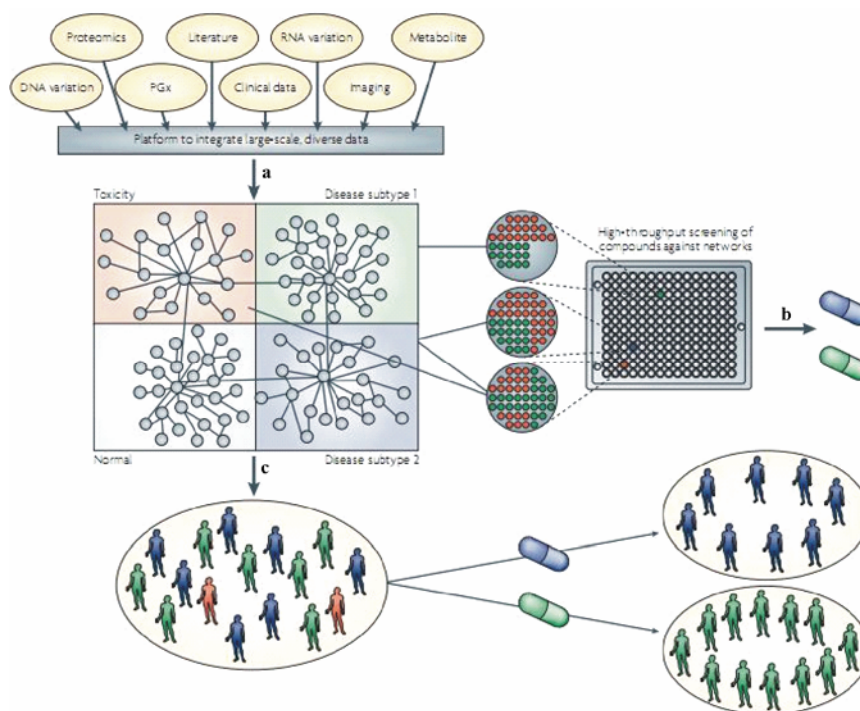
另一个需要考虑的问题是“细胞特异性”, Miller 等^[19]发现对于外界信号网络的共同感应器会介导细胞特异性的反应, 并且随着不同的疾病状态而改变。这样, 通过确认这些不同细胞类型的子网络可以作为药物干预的靶点, 如磷酸化的改变。这些研究指出了网络拓扑学对于发现疾病标志物的重要性。蛋白质功能与网络的拓扑结构有关^[20]。还有研究集中在将网络信息应用于发现新的疾病基因, 如通过整合不同的系统数据集来构建网络模型, 确定在乳腺癌中的新的原癌基因^[21]。

以网络作为药物靶标, 全新的网络药物开发有两种不同的策略: ① 合成生物学的方法, 使用小分子或者新合成的模块蛋白质, 通过加入新的相互作用或已知其他的蛋白质相互作用, 改变蛋白质环路。这个策略是使用信号蛋白的模块属性来改变拓扑结构, 或者通过增加或删减相互作用来改变网络; ② 以网络中的信息流作为靶标, 提取激酶的控制结构或等级, 使用联合抑制剂 (同时对应许多节点的小分子, 如激酶) 来改变网络的拓扑结构或者网络内的信息流。这个策略依赖于网络本身拓扑结构的动态性以及网络是通过翻译后修饰来调控的, 如蛋白质磷酸化。这样, 网络内的信息流可以通过改变关键蛋白的磷酸化状态来改变^[8, 11]。通过这些策略, 可以分析网络的拓扑学并与表型的标志物相联系, 这将更好地理解由于疾病引起的异常的网络动态变化, 发现网络靶标的蛋白质节点, 以及与疾病相关的网络特异的拓扑结构改变, 通过使用新的模块集成蛋白质来实现药物干预的目标。

基于网络的药物发现过程, 如图6所示。首先建立数据平台, 整合来源于基因组、蛋白质组、代谢组以及临床和文献等方面的数据, 建立疾病、毒性和其他复杂表型的分子网络 (a)。接着对于特定疾病亚型或者毒性建立定义网络的前瞻性细胞模型, 用于进一步的高通量筛选, 可以将目标化合物放入特定的模型中进行筛选, 预测网络的状态 (b)。通过这个方法, 可以确定化合物对于特定疾病亚型是否有效而不是产生毒性或相反作用。这样就可以实现在正确的时间, 对于不同疾病亚型的患者给予正确的药物 (不同疾病亚型的患者分别用绿色和蓝色表示)^[22]。

结语

基于结构和分子的药物开发对于在网络内指定节点筛选最好的先导化合物仍然是必要的。与基于细

图6 基于网络的药物发现过程^[22]

胞信号动态网络的药物发现策略和在系统水平理解细胞信息流过程齐头并进, 将药物发现的靶标不再拘泥于单一的蛋白质靶点, 而是整体的细胞内的信号动态网络。系统生物学、计算机以及信息技术的发展使得研究信号转导网络动态学变化成为可能。通过研究细胞信号网络以及构建动态模型, 可以进行多靶点药物设计以及基于动态网络的药物研究, 这一切必定会改变药物发现和治疗的策略, 使得新药发现出现重大的突破。

References

- [1] Keyhani S, Diener-West M, Powe N. Are development times for pharmaceuticals increasing or decreasing? [J]. Health Aff (Millwood), 2006, 25, 461–468.
- [2] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 11: 682–690.
- [3] Frantz S. Drug discovery: playing dirty [J]. Nature, 2005, 437: 942–943.
- [4] Kitano H. A robustness-based approach to systems-oriented drug design [J]. Nat Rev Drug Discov, 2007: 202–210.
- [5] Goh KI, Cusick ME, Valle D, et al. The human disease network [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 8685–8690.
- [6] Daniel MR, Søren GFR, Brian KK. The structure and function of G-protein-coupled receptors [J]. Nature, 2009, 459: 356–363.
- [7] Linding R, Jensen LJ, Ostheimer GT, et al. Systematic discovery of *in vivo* phosphorylation networks [J]. Cell, 2007, 129: 1415–1426.
- [8] Kumar N, Wolf-Yadlin A, White FM, et al. Modeling HER2 effects on cell behavior from mass-spectrometry phosphotyrosine data [J]. PLoS Comput Biol, 2007, 3: e4.
- [9] Hansen KK, Oikonomopoulou K, Baruch A, et al. Proteinases as hormones: targets and mechanisms for proteolytic signaling [J]. Biol Chem, 2008, 389: 971–982.
- [10] Olsen JV, Blagoev B, Gnäd F, et al. Global, *in vivo*, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks [J]. Cell, 2006, 127: 635–648.
- [11] Pawson T, Linding R. Network medicine [J]. FEBS Lett, 2008, 582: 1266–1270.
- [12] Miller ML, Jensen LJ, Diella F, et al. Linear motif atlas for phosphorylation-dependent signaling [J]. Sci Signal, 2008, 1: 2.
- [13] Kestler HA, Wawra C, Kracher B, et al. Network modeling of signal transduction: establishing the global view [J]. Bioessays, 2008, 30: 1110–1125.
- [14] Liu Y, Chen Z, Shang EC, et al. Controlling arachidonic acid metabolic network: from single- to multi-target inhibitors of key enzymes [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2009, 44: 231–241.
- [15] Wu W, Lu C, Chen SY, et al. The signal transduction pathway of multi-target kinase inhibitors as anticancer agents in clinical use or in phase III [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2009, 44: 242–257.

- [16] Wolf-Yadlin A, Hautaniemi S, Lauffenburger DA, et al. Multiple reaction monitoring for robust quantitative proteomic analysis of cellular signaling networks [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 5860-5865.
- [17] Chittenden TW, Howe EA, Culhane AC, et al. Functional classification analysis of somatically mutated genes in human breast and colorectal cancers [J]. Genomics, 2008, 91: 508-511.
- [18] Chuang HY, Lee E, Liu YT, et al. Network-based classification of breast cancer metastasis [J]. Mol Syst Biol, 2007, 140.
- [19] Miller-Jensen K, Janes KA, Brugge JS, et al. Common effector processing mediates cell-specific responses to stimuli [J]. Nature, 2007, 448: 604-608.
- [20] Schrattenholz A, Soskić V. What does systems biology mean for drug development? [J]. Curr Med Chem, 2008, 15: 1520-1528.
- [21] Pujana MA, Han JD, Starita LM, et al. Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction [J]. Nat Genet, 2007, 39: 1338-1349.
- [22] Schadt EE, Friend SH, Shaywitz DA. A network view of disease and compound screening [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8: 286-295.

祝贺《药学报》被评为“2008 年中国百种杰出学术期刊”

在 2009 年 11 月 27 日召开的“中国科技论文统计结果发布”上，中国科学技术信息研究所公布了 2008 年中国百种杰出学术期刊评选结果，《药学报》再次获得此项殊荣。

中国科学技术信息研究所每年出版的《中国科技期刊引证报告》定期公布 CSTPCD 收录的中国科技论文统计源期刊的 19 个科学计量指标。从 1999 年开始，以此指标为基础，研制了中国科技学术期刊综合评价指标体系，分学科对每种期刊进行综合评定。2002 年公布了第一届中国百种学术期刊名单。

《药学报》自 2002~2008 年连续 7 届被评为“中国百种杰出学术期刊”。

根据 2009 年《中国科技期刊引证报告》（核心版）提供的统计数据，2008 年《药学报》的总被引频次为 2910，影响因子为 0.903。

本刊编辑部