

[文章编号] 1007-7669(2009)10-0721-06

基于网络药理学的药物研发新模式

潘家祜

(复旦大学药学院 药理教研室, 上海 200032)

[关键词] 基因调控网络; 药物设计; 哲学, 医学; 基因组广泛关联性研究; 网络药理学; 网络分析

[摘要] 分析 10 年来国际上新药研发失败率达 30% 的原因, 反思近代此类生物医药研究的哲学理念与研究模式, 介绍国际上向现代生物医药研究模式转化的新趋势, 即侧重综合, 从功能基因组学、蛋白组学、系统生物学、网络药理学等多维视角来研究复杂疾病的病理网络, 提出新药研发的策略应针对这种病理网络的多种(而非个别)相关基因及其调节蛋白进行干预才能有效影响疾病。另外, 介绍国际上在“疾病-基因-靶点-药物”网络研究上的概况和基于网络药理学的药物研发新模式, 包括网络药理学的分析方法和多向药理学设计策略, 并对这类研究中存在的问题和挑战作了分析。

[中图分类号] R963; R966

[文献标志码] A

New paradigm for drug discovery based on network pharmacology

PAN Jia-hu

(Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Fudan University, SHANGHAI 200032, China)

[KEY WORDS] gene regulatory networks; drug design; philosophy, medical; genetic-wide association studies; network pharmacology; network analysis

[ABSTRACT] The reasons for 30% of failures in new drug candidates being translated into effective therapies in the decade world widely were analyzed in this article. The fundamental problem might not be technological, or scientific but philosophical for the rational drug design and the research paradigm. There was a trend for integration of poly-angles, i.e. genomics, proteomics, system biology and network pharmacology in drug research and development, due to the fact that the complex disease could not be prevented by affecting a single target. The strategy should focus on interfering with the disease network rather than some individual gene and target protein. We reviewed the recent studies on the “disease-gene-target-drug” network, including the topology of network pharmacology and some methods for polypharmacology design, and analyzed some problems and challenges in these studies.

在过去 10 余年中, 国际上新药研发成功率出现明显下降。在进行 I、II 期临床试验时, 因治疗有效性和安全性这两大问题, 导致研发新药失败率达 30%^[1]。这一趋势导致国际制药工业产值下

降。例如, 2007 年辉瑞公司研发的第 1 个通过抑制胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 来升高高密度脂蛋白 (HDL) 的新药托塞匹布 (torcetrapib), 因在 III 期临床试验中引起死亡率和心血管病发病率上升

[收稿日期] 2009-06-23

[接受日期] 2009-09-07

[作者简介] 潘家祜 (1948—), 男, 浙江瑞安人, 教授, 主要从事药理学研究。Phn: 86-21-5423-7139。E-mail: jhpan@shmu.edu.cn

而立即被 FDA 终止^[2]。在已上市新药中, 也不乏发现影响使用的不良反应。例如, 他汀类 (statins) 是风靡世界的调血脂药, 有 1 000 万以上病人使用, 这是以体内胆固醇合成关键酶——HMG-CoA 还原酶为靶点的抑制剂, 但在临床使用中发现, 它们会产生一大不良反应——肌病。现通过对线粒体功能的大规模化学解析, 发现这一不良反应的主要原因在于其线粒体毒性^[3]。2010 年后, 现上市药物专利将陆续到期, 整个制药工业在 40 年的繁荣后将面临首次衰退。鉴于以上新药研发面临的困难与问题, 促使我们反思过去, 探讨药物研发新模式。

新药研发的困惑与反思

1 新药研发受挫的原因 分析发现, 上述新药研发失败并不在于技术与条件上的因素, 而可归于两大原因: 受挫新药主要集中在复杂疾病上, 诸如心脑血管疾病、癌症、退变性神经系统疾病和糖尿病等; 对这些复杂疾病药物研发的目标是在单一“**基因-疾病-药物**”研究模式基础上, 筛选和设计对精心选择的疾病单一靶点有高选择性的配体。这也是迄今国际上药物研发的主流模式^[4]。

2 2 种不同的生物医药研究哲学理念与研究模式 对这些复杂疾病的防治, 国际生物医药界付出了巨大努力与代价, 但为何屡屡受挫? 这引起科学家们反思其所采用的研究策略与哲学指导思想, 其核心就是寻求一种与疾病相关的线性途径或因果链, 通过干预其中的一环——抑制其关键酶或阻断其关键受体而产生作用。近 20 年来, 高选择性配体的研发历程因其在临床治疗上较低的有效性和产生未能预期的不良反应, 使这种模式受到了质疑^[4]。

“单因素观察”是近代实验药理学的一大原则: 要证明一个药物的某一作用, 必须通过各种对照, 来证明所施加单一因素产生的作用。这种单因素观察的研究模式, 也是近代生物医学研究的通用模式。这种研究模式对于一些病因单纯的疾病, 如感染性疾病, 取得了较好的结果, 产生了许多重要发现, 形成了如今的医药防治体系。但对上述复杂疾病, 也采用这种研究模式, 则受挫与碰壁自在情理之中。

杨振宁教授曾说过, 我们的研究应回到问题的本身。我们必须面对的是复杂疾病在其病理过程中的多因素影响与多组织器官变化。“冰冻三尺, 非一日之寒”, 在这些病变过程中, 必然涉及

机体相关信号网络系统与多重靶点的变化。从生物学角度, 机体对某一持续性应激刺激的反应和调控, 也是逐步从代偿向失代偿转化, 相关信号网络产生了适应性病理变化, 这种病理网络必然涉及多个关键节点 (靶点)。对这种变化, 怎么能通过单靶点、单药物干预奏效? 采用“单因素观察”这种近代医药研究模式在解决复杂系统、复杂疾病的问题上就显得捉襟见肘、无能为力了。

要对复杂疾病的研究与防治有所突破, 就必须使我们在研究的哲学理念 (指导思想) 和研究方法学上都有一革命性的突破。功能基因组学、蛋白组学、系统生物学和网络药理学的发展, 则是代表着这种哲学理念和方法学上的革命, 已促使上述近代医药的研究模式向现代生物医药的研究模式转化。如果说近代医药的研究模式是侧重分解: 整体 → 器官 (组织) → 细胞 → 受体或通道; 现代生物医药的研究模式则是侧重综合: 从整个组学、系统、网络的角度, 全面考察内外应激因素的影响。前者“分解”研究模式为后者的“综合”模式奠定了基础, 可导致后者的飞跃。这种研究模式的革命性转化, 可使我们更客观、全面地研究生物系统的正常与否, 这必将使我们更科学地研究复杂疾病, 并产生防治上的重大突破。

系统生物学揭示: 许多复杂疾病, 如心血管系统疾病、癌症、退变性神经系统疾病和糖尿病等, 都是由许多基因的小缺陷累加, 而非少数基因的大缺陷所致。因而, 复杂疾病不能通过干预单一靶点而奏效。

近年来**多向药理学** (polypharmacology)^[5]和**网络药理学** (network pharmacology)^[4,6]的兴起, 为困境中的新药研发带来新的光明。多向药理学即是通过**基因组学**和**蛋白组学**来理解一个药物在生物体内作用的多靶点性或多重作用。网络药理学是随**基因组学**、**蛋白组学**、**系统生物学**发展应运而生, 它是在理解“**疾病表型-基因-靶点-药物**”相互作用网络的基础上, 通过网络分析, 来观察药物对病理网络的干预与影响, 使研发的新药更接近于疾病的实际情况, 从而提高研发的成功率。

基因组学、**蛋白组学**、**系统生物学**和**网络药理学**代表了现代生物医药研究的哲学理念与研究模式, 这是对上述近代生物医药研究的哲学理念与研究模式的革命性转变。两者的区别见表 1。

“**疾病-基因-靶点-药物**”网络

1 人类疾病-基因双向网络 2007 年 5 月哈佛医

表 1 近代与现代生物医药研究哲学理念与研究模式的区别

近代生物医药研究	现代生物医药研究
“单因素观察”是这种研究的通用模式,即通过多种“单因素”对照比较,证明所施加因素的作用	获取基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等大批量信息产生的“频谱式”变化和网络拓扑结构变化,对疾病形成多维视角,来理解疾病的分子基础
善于分解:寻求与疾病相关的线性途径或因果链,通过干预其中一环——抑制某一关键酶或阻断某一受体产生作用	善于综合:从整个组学、系统、网络的角度,考虑应激因素的影响
设计对单一靶点有高选择性的配体,并通过结构改造来除去潜在的毒性	在理解“疾病-基因-靶点-药物”网络的基础上,形成基于多向药理学和网络药理学的药物研发新模式

学院的一个研究团队,在美国科学院院刊上发表的“The human disease network”^[7],将人类疾病网络(HDN)和疾病基因网络(DGN)相关联,显示了疾病表型与基因间的关系。疾病表型与相关基因形成的网络,可以一种简洁的图形方式,揭示许多疾病的共同基因来源,表明有疾病表型与基因功能模块的存在。

2 **药物-靶点(药-靶)网络** 同年 10 月,该研究团队又在 Nature Biotechnology 上发表了“Drug-target network”^[8],他们采用网络分析技术,整合了各类数据,对 FDA 所批准的 1 178 个药物与药物靶点数据库中 394 个靶点蛋白建立了**双向关联图**。这一精巧研究揭示,药物作用就如**网络中心与各节点的关系**,不仅有多**种药物可作用于某一节点上**,单**一药物也可作用于多个靶点**。分析显示,平均每个药物可作用于 1.8 个靶点。网络药理学即是**将药-靶网络与生物网络整合在一起**。分析药物对此网络“中心”与特定“节点”上的作用,就可理解药物的有效性和毒性。

采用这种网络分析,使我们可区分药物对基因的直接抑制作用与间接(缓解性)作用。在这药-靶网络上,如有些节点(靶点蛋白)受到高度连接,这些蛋白很可能是基础性蛋白,一旦受到干预,就会影响网络的安全而产生毒性。对这种药-靶网络的了解和认识,可改进我们对复杂疾病的药物研发。

3 **基因组广泛关联性研究**(genetic-wide associations, GWA) 2007 年以来国际上兴起了 GWA 研究,这一新途径已显示了鉴定与复杂疾病相关基因变异的潜力。这可能是打开复杂疾病发病机制大门的钥匙^[9]。

对“孟德尔遗传性疾病数据库”(OMIM)中基因关联的网络分析显示,绝大多数疾病与其他

疾病分享相关基因,在该数据库 1 284 种疾病中有 867 种与另一疾病至少分享一个基因^[7]。从基因角度鉴定孟德尔遗传性疾病的治疗靶点十分重要,但通过这一途径来鉴定常见病与复杂疾病靶点的成功率却非常有限。在 OMIM 中已有 1 300 余个显性和隐性的致病基因获得鉴定。但是,大多数常见病并不显示这一遗传特征。对等位基因的大规模检测(过去 10 年已鉴定了 1 000 万个单核苷酸的多态性)也未能如愿^[10]。

在多种模式生物上的大规模基因组学研究也揭示,许多单基因敲除,对原型生物的影响很小。仅有 19% 的基因对许多模式生物是必需的^[11]。对酵母进行逐一基因敲除,仅有 15% 的敲除在合适条件下产生了相应的缺陷^[12]。对小鼠基因组药靶基因进行逐一敲除研究也显示,仅有 10% 的敲除能影响小鼠存活^[13]。而同步敲除 2 个基因,会大大增加其致死或致癌的可能性。最近另一项大规模研究显示,化学干扰可增强基因敲除的综合致死性。在酵母基因组中,仅有 34% 的单基因敲除可产生致死性;而如果叠加一个小分子化合物或一个环境因素,可对 63% 的单基因敲除产生增强效应;如将这两者叠加,则可对 97% 的基因敲除产生严重影响^[14]。因而,基因敲除加上化学干预,才可产生生物缺陷。同样,对疾病网络进行干扰以防治疾病也相类似。

鉴于生物体系有适应环境变化的多样功能和可变通的补偿信号通路,就不难理解生物显性的多样性了。对生物信号通路及其相互作用的网络分析揭示:基于其网络结构,生物体系可展示精彩纷呈的外貌。许多生物网络无边界的性质,导致随机去除任一节点(而非那些高度链接的关键节点),对整个网络几无影响。这种网络性质对药物研发有深厚影响。

网络生物学认为,新药研发的策略应是发现如何干预疾病的病理网络,而非仅仅是与疾病相关的个别基因,需要对多种基因及其调节蛋白的干扰才能影响疾病网络^[15]。对这种多重节点的干预可产生综合的防治效应:疾病改善与幸存。

基于网络药理学的药物研发新模式 网络药理学是一种通过系统生物学和网络分析(分析网络的拓扑结构、节点的连通性、冗余与多向性)来进行药物设计的新途径。网络药理学可提供一种同步改善药物临床有效性和理解其副毒作用的药物研发新思路。为此,Merck 公司开发了“基于网络

的药物研发 (NBDD) 的程序, 随研究进展, 已有 4 个版本^[16]。

以结构为基础的药物设计经历 20 余年发展, 已在医学化学中居主流地位。计算机图像分析与处理能力、高能辐射源、虚拟筛选、低温晶体学等技术的发展, 成为快速可重复的药物设计模式所必备的条件。要使网络药理学成为常规, 就需要发展多种技术, 结合组合化学与网络搜索的运算法则和方法来预测药物的生物学性质。网络药理学认为: 理解药物在生物体系中的地位 and 动力学过程要比理解个别靶点或组合靶点的有效性更为重要。网络药理学勾画了一种新的药物发现模式: 通过对药物结构-活性关联谱来全面了解药物的作用^[4]。

发展网络药理学的关键在于: (1) 通过网络分析, 鉴定那些可产生满意治疗结果的关键节点或节点组合; (2) 发现那些可干扰这些节点、产生多向药理学效应的化合物。

1 对疾病网络进行分析的方法 可有下述 3 种互补方法来对疾病网络作比较分析。

1.1 系统筛选 采用混合筛选、工具药评价和对以细胞为基础的疾病模型进行 RNA 干扰等技术相结合, 是系统发现新的致病基因组合和药-药组合的最有效方法。RNA 干扰结合化学敏感性筛选, 通常采用单一化合物与全基因组 RNA 干扰分析相结合。如要采用此法对 FDA 认可的 1 000 余种药物进行筛选, 则需采用高通量筛选对其全剂量范围的巨量数据进行分析。这就需要新的计算方法来进行优化处理^[17, 18]。

1.2 知识与经验的结合 鉴于上述组合筛选的巨大数量、伦理学上的因素和在体模型与临床试验的限制, 现大多数药物组合都基于疾病生物学的知识。如抗 HIV 的“鸡尾酒”疗法就采用高活性的多药组合而获成功, 有效降低了疾病死亡率。信号通路分析和数据发掘可增强这种分析能力。生物信息学的方法可发现新的药物相关性作用。但这种分析的缺陷在于未能提供网络对意外疾病和新干预方式的反应。因而, 这些分析不能预测那些反直觉或反常的系统应答^[18]。

1.3 网络分析 通过网络系统进行靶点鉴定的价值在于, 生物网络本身的结构可提供评价靶点及其连接的极有价值的信息。这就需要对生物网络的拓扑学与系统功能的关系进行分析, 包括: (1) 中间态的集中性 (经过某一节点的最短途径

数); (2) 桥连的集中性 (连接子图上簇的节点); (3) 程度的集中性 (交于某节点的直接相互作用数)。尽管桥连靶点的调作用仍是间接的, 但这些桥连蛋白被认为是潜在的靶点^[19, 20]。现在, Nature 和 Science 上这类网络分析已层出不穷。

2 采用多靶点新药设计的一些策略 现可采用 3 种策略来进行多靶点新药设计。

2.1 将多种单一药物进行组合。多药组合的鸡尾酒疗法是对 HIV 高效抗病毒治疗及众多抗肿瘤治疗方案的支柱。其缺陷在病人的依从性较差, 并存在药物相互作用的风险^[21]。

2.2 在同一药物载体中含多组分配伍药物, 如 Atripla 等。现配伍技术的进展已扩展了药物组合的数量, 使之可有效组合在单一递药系统中, 但考虑到各组分的药动学、代谢、生物利用度上的差异, 这种组合并非易事; 而且 2 药单用安全并不能保证其合用安全。药物组合的主要挑战在于药品管理部门的要求。因此, 现大多数多组分药物的研发聚焦于探索已批准单药的组合。本法的缺陷在于现药典范围的靶点仍较有限。如 FDA 所批准可供配方的 1 200 个药物仅作用于 320 个靶点^[22]。对现有药物组合协同、增强和拮抗作用的理解将有助于发现新的有效组合和多靶点药物。JIA 等^[23]对公开发表的 117 种药物组合进行了分析, 显示其药物组合可以是药效学上的协同、叠加或拮抗作用, 也可以是药动学上的增强或减弱作用。通过对药物作用的信号通路分析, 可提供评价药物组合效应的另一有用途径。

2.3 设计可选择性作用于多靶点的单一药物。许多药物已被证明可作用于多靶点。对单一药物的剂量控制胜于多药组合。从药品注册管理角度, 批准一个作用于多靶点的单一药物所遇的障碍明显小于多药组合^[24, 25]。

3 借助中医中药的思维 功能基因组学、蛋白质组学、系统生物学和网络药理学的兴起, 无疑为跨越中西医学间的鸿沟架起了桥梁, 也为中医药的现代化指明了方向。

中医药理论在形成过程中, 以朴素的辩证法为指导思想, 通过大量的临床观察与积累, “系统”、“动态”、“辨证”地对人体功能变化和健康状况进行分析, 在对复杂疾病的诊治上显示其独特的优势。中医药对疾病诊断的综合、整体观和对治疗的动态、辨证观与网络药理学原则一致。而以往中药与西药的区别也在于其多成分、多靶

点、多途径的特征, 中药方剂“君、臣、佐、使”的配伍原则, 也正是现在网络药理学所要体现的。中医药这一经验科学在数千年临床实践中对疾病、特别是对复杂疾病的防治积累起丰富的经验, 这是值得网络药理学进行分析和借鉴的。

中医药也无理由墨守成规, 而需借助功能基因组学、蛋白组学、系统生物学和网络药理学等现代科学的手段, 阐明其细胞和分子机制, 实现中医药的现代化。

问题与挑战

1 数据的完整性 现在, 采用网络分析来处理各类生物相关性数据已成为一个重要的手段, 即通过对这些网络的拓扑学研究来评价有关疾病的基因-蛋白-药物分子间相互作用或相关性。这类分析的价值确凿无疑, 现在的问题在于供作网络分析的相关数据库数据的完整性, 这对分析结果的可靠性产生重要影响。

鉴于生物医学的发展进程, 尚未对众多小分子化合物在大量靶点蛋白上进行系统筛选, 以揭示其完整的药理作用。而目前可供使用的国际数据库提供的信息都倾向某些常规的治疗兴趣, 其信息都存在不同程度的局限性。例如, 氯丙嗪(chlorpromazine)这一典型的抗精神病药, 在 DrugBank 中显示与 2 个主要的胺类 G 蛋白偶联受体(GPCR)相关, 即 D₂ 和 5-HT_{2A}; 而在 Wombat 数据库中则显示与另 3 个 αGPCR 相关, 即 D₁、D₂、5-HT_{1A}。而更为完整的受体组学(receptorome)则显示, 其亲和力(结合常数)在微摩尔以下的 αGPCRs 至少有 19 个^[26]。

MESTRES 等^[26]通过对 DrugBank 中 829 个批准药物与 3 种不同数量靶点群所建立的药-靶网络进行分析, 通过比较这 3 个药-靶网络的拓扑学, 来反映其对结果的影响。在这一分析中, 他们以最大连接组分的节点(nodes belonging to the largest connected component, nLCC)分数来反映其网络特征。

第 1 个药-靶网络基于 DrugBank 中提供的 314 个蛋白靶点(如前述的**药-靶网络分析**)。该药-靶网络可形成 1 445 个节点(相互作用), 达到每药 1.7 个靶点。其对应药物与靶点网络的 nLCC 值分别为 0.60 和 0.42; 而按随机网络, 其 nLCC 值应分别为 0.90 和 0.78, 两者差距较大。DrugBank 提供的数据代表了制药工业曾探索过的靶点, 而未真正反映药物的多向药理学。

第 2 个药-靶网络通过从 Wombat 数据库中所获、以文献为基础的亲和数据来补充构建药-靶网络, 使蛋白靶点数达到 409 个, 形成 2 117 个节点, 达到每药 2.7 个靶点, 其 nLCC 值分别为 0.79 和 0.64, 离随机网络的要求进了一步。

他们在上述数据基础上, 再加上自己实验室筛选系统以配体为基础的实验数据, 构建了第 3 个药-靶网络, 使靶点数增加到 557 个, 节点数达到 5 215 个, 为每药 6.3 个靶点, 其 nLCC 值达到 0.96 和 0.92, 已与随机网络十分接近。

上述分析显示, 供作药-靶网络分析的数据库数据的完整性, 已成为制约这类网络分析与客观真实相接近的关键。因而, 只有通过全球各国各实验室科学家的共同努力, 对数据库加以完善, 才能完成均一、无偏见的药-靶网络的构筑, 这是确保这种网络分析可靠、客观的重要手段。

2 药物与靶点间的分子作用机制 药物分子均是以特定的立体结构在生物体内与立体的靶点蛋白产生相互作用。这需要发展计算机化学、X 光衍射晶体结构测定和蛋白质组学等技术进行分析。

在人体内环境中, **配体分子与靶点蛋白都是以特定的三维立体构型、构象相互作用**, 从而产生生物效应。这就需要对大分子靶点蛋白和小分子配体(包括一些大分子配体)在生理环境中的三维结构有清晰的了解。虽然可通过计算机辅助药物设计(CADD)对两者的**三维结构进行建模、并进行 docking 分析**, 但这类研究仍然是这种大-小分子或大-大分子间相互作用分析的一个瓶颈。大分子蛋白的三维结构分析并非易事, 有赖对纯化蛋白的一级结构进行序列测定和对其三级结构进行 X 光衍射测定。小分子化合物三维结构(特别是在不同溶液条件下的构象变化)的确定也非易事, 也需要多种昂贵的测定分析。而广见于文献和教科书的小分子化合物都是以二维的平面结构出现, 这无疑会造成一种认识上的误导, 而这种二维结构并不代表化合物的真实面目。二维结构相似的化合物, 其立体结构和生物效应会大相径庭; 而有些二维结构不相似的化合物, 却会产生相似的空间结构和生物效应。要对数十万个小分子化合物的立体结构和量化参数进行标准化测定, 则需整个国际社会的协同努力, 也需要计算机化学分析技术上的创新。这些瓶颈问题的解决, 将使我们可成功预测配体分子与靶点蛋白间的相互作用、从而加速新药研发的进程。

我们相信, 基于网络药理学的药物研发新模式, 必将对复杂疾病的诊治带来重大突破。

[参考文献]

- [1] KOLA I, LANDIS J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(8): 711-716.
- [2] BARTER PJ, CAULFIELD M, ERIKSSON M, *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2109-2122.
- [3] WAGNER BK, KITAMI T, GILBERT TJ, *et al.* Large-scale chemical dissection of mitochondrial function[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(3): 343-351.
- [4] HOPKINS AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [5] PAOLINI GV, SHAPLAND RH, van HOORN WP, *et al.* Global mapping of pharmacological space[J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(7): 805-815.
- [6] HOPKINS AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [7] GOH KI, CUSICK ME, VALLE D, *et al.* The human disease network[J]. *PNAS*, 2007, 104(21): 8685-8690.
- [8] YILDIRIM MA, GOH KI, CUSICK ME, *et al.* Drug-target network[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1119-1126.
- [9] KINGSMORE SF, LINDQUIST IE, MUDGE J, *et al.* Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(3): 221-230.
- [10] SHERRY ST, WARD MH, KHOLODOV M, *et al.* dbSNP: the NCBI database of genetic variation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(1): 308-311.
- [11] ZAMBROWICZ BP, SANDS AT. Modeling drug action in the mouse with knockouts and RNA interference [J]. *Drug Discov Today: Targets*, 2004, 3(5): 198-207.
- [12] DEUTSCHBAUER AM, JARAMILLO DF, PROCTOR M, *et al.* Mechanisms of haploinsufficiency revealed by genome-wide profiling in yeast[J]. *Genetics*, 2005, 169(4): 1915-1925.
- [13] AUSTIN CP, BATTEY JF, BRADLEY A, *et al.* The knockout mouse project[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(9): 921-924.
- [14] HILLENMEYER ME, FUNG E, WILDENHAIN J, *et al.* The chemical genomic portrait of yeast: uncovering a phenotype for all genes[J]. *Science*, 2008, 320(5874): 362-365.
- [15] CHEN Y, ZHU J, LUM PY, *et al.* Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease[J]. *Nature*, 2008, 452(7186): 429-435.
- [16] SCHADT EE, FRIEND SH, SHAYWITZ DA. A network view of disease and compound screening [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(4): 287-295.
- [17] RAMASWAMY S. Rational design of cancer-drug combinations [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 299-300.
- [18] LOGING W, HARLAND L, WILLIAMS-JONES B. High-throughput electronic biology: mining information for drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(3): 220-230.
- [19] WREN JD, BEKEREDJIAN R, STEWART JA, *et al.* Knowledge discovery by automated identification and ranking of implicit relationships[J]. *Bioinformatics*, 2004, 20(3): 389-398.
- [20] JOY MP, BROCK A, INGBER DE, *et al.* High-betweenness proteins in the yeast protein interaction network [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2005, 2005(2): 96-103.
- [21] KEITH CT, BORISY AA, STOCKWEL BR. Multicomponent therapeutics for networked systems[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(1): 71-78.
- [22] OVERINGTON JP, AL-LAZIKANI B, HOPKINS AL. How many drug targets are there?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(12): 993-996.
- [23] JIA J, ZHU F, MA X, *et al.* Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(2): 111-128.
- [24] MORPHY R, KAY C, RANKOVIC Z. From magic bullets to designed multiple ligands[J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9(15): 641-651.
- [25] DESSALEW N, WORKALEMAHU M. On the paradigm shift towards multitarget selective drug design [J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2008, 4(2): 76-90.
- [26] MESTRES J, GREGORI-PUIGJANÉ E, VALVERDE S, *et al.* Data completeness—the Achilles heel of drug-target networks[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(9): 983-984.