

基于网络药理学的罗格列酮复方作用机制探讨

白 雨^{1,2}, 范雪梅^{2*}, 孙 瀚^{2,3}, 王义明^{1,2}, 梁琼麟², 罗国安^{1,2}

(1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004; 2. 清华大学化学系生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室, 北京 100084; 3. 辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116600)

摘要: 在新药研发及药理学研究领域, 网络药理学的应用日渐广泛, 方法层出不穷。本研究以罗格列酮复方为研究对象, 采用 3 种网络药理学预测方法进行靶点预测和作用机制探讨, 并比较评价 3 种预测方法的异同。研究发现, 3 种方法预测得到的结果并不相同, 但钙信号转导通路在 3 种方法中均可预测到。经生物信息学分析发现, 这条通路与糖尿病及糖尿病引起的认知障碍相关, 表明钙信号转导通路是罗格列酮复方作用过程中重要的信号调节通路。本研究为该复方作用机制的进一步阐释提供了线索, 同时也为实际研究中网络药理学靶点预测方法的选择和应用提供参考。

关键词: 罗格列酮复方; 网络药理学; 靶点预测; 信号通路; 作用机制

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2015) 03-0284-07

The mechanism of rosiglitazone compound based on network pharmacology

BAI Yu^{1,2}, FAN Xue-mei^{2*}, SUN Han^{2,3}, WANG Yi-ming^{1,2}, LIANG Qiong-lin², LUO Guo-an^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry and Chemical Biology, Ministry of Education, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 3. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

Abstract: Applications of network pharmacology are increasingly widespread and methods abound in the field of drug development and pharmacological research. In this study, we choose rosiglitazone compound as the object to predict the targets and to discuss the mechanism based on three kinds of prediction methods of network pharmacology. Comparison of the prediction result has identified that the three kinds of prediction methods had their own characteristics: targets and pathways predicted were not in accordance with each other. However, the calcium signaling pathway could be predicted in the three kinds of methods, which associated with diabetes and cognitive impairment caused by diabetes by bioinformatics analysis. The above conclusion indicates that the calcium signaling pathway is important in signal pathway regulation of rosiglitazone compound, which provides a clue to further explain the mechanism of the compound and also provides a reference for the selection and application of methods of network pharmacology in the actual research.

Key words: rosiglitazone compound; network pharmacology; target prediction; signal pathway; mechanism

网络药理学是一门对生物系统的网络进行分析并选取特定信号节点进行多靶点药物分子设计的新

学科。通过生物学网络中节点的连接和关系来分析网络特性, 进而阐明药物的作用机制, 为分析药物的作用提供了崭新的角度^[1, 2]。网络药理学的发展推动了对药物作用机制的重新认识, 为药物发现和老药新用提供理论依据和技术支撑, 因此网络药理学在药

收稿日期: 2014-09-28; 修回日期: 2014-12-26.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81302731).

*通讯作者 Tel-10-62772264, E-mail: xuemeifan@tsinghua.edu.cn

物机制探讨^[3, 4]、药物重新定位^[5, 6]及新药筛选^[7, 8]等方面得到了广泛的应用。

随着网络药理学研究的不断发展, 其研究方法也呈现出多种多样、“百家争鸣”的特点, 现在较常用的靶点预测的方法有基于配体特征的反向药效团匹配 (PharmMapper)、基于蛋白特征的反向分子对接 (HTDocking) 等, 此外本课题组前期研究建立了一种基于 Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) 等公共数据库的网络预测模型, 即“药物副作用-通路-适应症药物” (side effect-pathway-indication drug, SEPID) 预测模型。PharmMapper 方法应用范围广, 预测速度快。然而, 其仅考虑待测分子与数据库中分子的相似度来打分并不能客观公正地体现化合物与潜在靶点的亲和力, 还要把数据库中分子间活性值差异大和因来源不同而导致同一个靶点的活性预测结果不统一的情况考虑在内。HTDocking 最初是用来预测阿尔茨海默氏病领域相关的蛋白靶点, 其数据库来源于蛋白质数据库, 是与阿尔茨海默氏病相关的一个蛋白质数据库子集。该方法适用范围也较广, 能够在线实时预测, 速度也较快, 能够为用户及时反馈预测结果。然而, 本方法所依赖的打分函数的精确度仍需要进一步提高。本研究以罗格列酮复方为研究对象, 采用 3 种网络药理学研究方法 (Pharm Mapper、HTDocking 及 SEPID 预测模型) 进行复方作用靶点的预测, 并经过生物信息学分析, 寻找罗格列酮复方的重要调节靶点和信号通路, 比较不同网络药理学靶点预测方法的差异, 探讨罗格列酮复方的作用机制。

材料与方法

药品 罗格列酮复方由罗格列酮、阿米洛利和氢氯噻嗪配伍组成, 3 个药物的结构式如图 1, 该复方主要用于治疗 2 型糖尿病, 并可避免单用罗格列酮导致的水肿等副作用^[9]。

罗格列酮复方作用靶点预测方法

PharmMapper 在 ChemBioDraw^[10]软件中分别绘制 3 个药物分子的结构式, 并将其以 mol2 的文件格式导入 PharmMapper 数据库 (<http://59.78.96.61/pharmmapper/>)。PharmMapper 是一种基于配体特征的反向药效团匹配的靶点预测方法, 通过已构建好的包含很多药效团模型的数据库, 用单个待测分子去反向搜索匹配, 最后找到与搜索结构匹配较好的靶点, PharmMapper 数据库内嵌 7 000 多个药

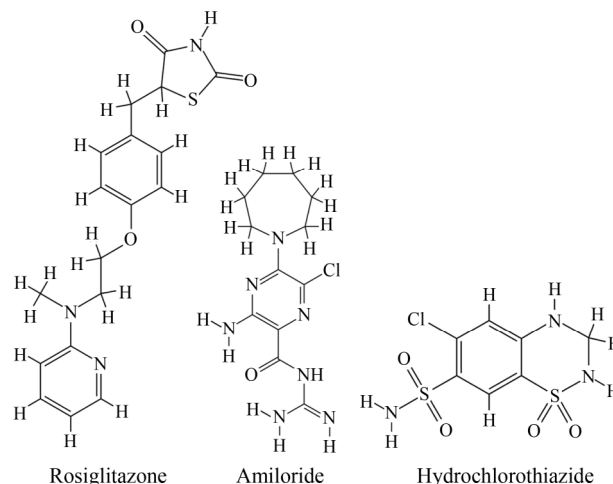


Figure 1 Structures of the three drugs

效团模型, 它们关联 1 627 个化合物靶点信息^[11]。PharmMapper 能够在几分钟至十几分钟内完成靶点的预测, 并根据匹配结果的相似度进行程序打分和排序。该方法为用户迅速反馈预测结果提供了可行性^[12]。

HTDocking HTDocking^[13]数据库 (http://www.cbiligand.org/AD/docking_search.php) 提供在线绘制结构式, 是一种基于蛋白结构特征的反向分子对接的靶点预测方法, 其将待测分子与靶点数据库中的一些化合物的靶点分子进行分子对接, 从中筛选出结合效果最优的候选者, 将其作为待测化合物的潜在靶点。HHTDocking 程序将待测分子与数据库对接的亲和力值进一步转化为对接得分, 最后根据对接得分的排名来预测潜在的靶点。

SEPID 预测模型 SEPID 预测模型是基于 side effect resource (SIDER)、genetic association database (GAD)、DrugBank 和 KEGG 等数据库建立了特定药物副作用及其适应症治疗药物靶点的网络预测模型。该方法仅适合于对化合物已有报道或研究的靶点进行统计和预测, 并对预测结果进行打分和随机扰动测试。本方法需要及时更新数据库信息, 以便能更全面地包含化合物潜在的靶点。本文所选择的研究对象罗格列酮复方即是通过该方法预测得到的, 其消除了单用罗格列酮的水肿副作用, 已在动物模型上初步证实^[9]。

3 种网络药理学预测方法及靶点生物信息学分析中用到的数据库有 SIDER、GAD、DrugBank、national center for biotechnology information (NCBI)、Molecule Annotation System 3.0 (MAS 3.0) 和 KEGG 等。这些数据库的网址以及主要功能如表 1 所示。

Table 1 Database and its mainly function

Database	Link	Function
SIDER	http://sideeffects.embl.de/	SIDER contains information on marketed medicines and their recorded adverse drug reactions. The information is extracted from public documents and package inserts.
GAD	http://geneticassociationdb.nih.gov/	GAD database is an integration of multiple databases of information related to the complexity of human genetic diseases. The database contains the disease phenotype and genetic information.
DrugBank	http://www.drugbank.ca/	The DrugBank database is a unique bioinformatics and chemical informatics resource that combines detailed drug data with comprehensive drug target information.
NCBI	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/	The national center for biotechnology information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information.
MAS 3.0	http://bioinfo.capitalbio.com/mas3/	Analysis and functional annotation of gene pathways.
KEGG	http://www.genome.jp/kegg/pathway.html	KEGG PATHWAY is a collection of manually drawn pathway maps representing our knowledge on the molecular interaction and networks.

通路注释和分析 将 3 种预测方法得到的药物靶点信息分别在 MAS 3.0 生物分子功能注释系统中进行通路注释和分析, MAS 3.0 系统可以分析差异靶点所在的通路以及某个通路中靶点富集度的显著性水平。通过统计分析, 选择合适的计算方法计算通路显著性 P 值。最终选择有统计学意义的富集通路 ($P < 0.05$) 作为“药物-通路”网络构建的数据。

“药物-通路”网络的构建 根据 MAS 3.0 通路注释得到的数据, 采用 Cytoscape 软件^[14]分别构建 3 种方法的“药物-通路”网络模型。在“药物-通路”网络图中, 包含两种节点 (node): 药物和通路, 若某一通路为药物的相关作用通路, 则以边 (edge) 相连。每种方法均建立“药物-通路”网络后, 通过共有的作用通路构建包含 3 种预测方法所有信息的“药物-通路”网络 (图 2)。通过该网络可方便比较分析 3 种方法预测结果之间的关系。

结果

1 预测靶点信息

为了比较 PharmMapper 和 HTDocking 预测方法

之间的相关性并且尽可能多的包含潜在的靶点, 均选择各自预测出的前 30 个靶点信息进行分析 and 讨论。以罗格列酮为例, 表 2 为 PharmMapper 预测得到的罗格列酮靶点信息; 表 3 为 HTDocking 预测得到的罗格列酮靶点信息; SEPID 预测模型的靶点是从 DrugBank 和 GAD 数据库提取获得 (未详细列出)。需要特别注明的是, 3 种方法得到的药物预测靶点基本不相同, 只有 PharmMapper 预测得到罗格列酮的靶点 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 及阿米洛利的靶点 (urokinase-type plasminogen activator) 已有研究证实 (与 SEPID 预测模型得到的结果一致), 因此后续需要对药物靶点进行通路注释和分析, 考察 3 种药物在调节的通路是否具有更多潜在的联系。

2 药物靶点通路注释与分析

2.1 PharmMapper 预测靶点的通路注释结果与分析 基于 PharmMapper 预测方法建立的“药物-通路”网络模型 (图 2A), 共预测得到罗格列酮复方相关通路 46 条。在这些通路中, 罗格列酮 (棕色节点) 与配伍药物 (绿色节点) 共同作用的通路有 14 条

Table 2 Information of rosiglitazone on drug targets of the method of PharmMapper

PDB ID	Protein target	Fit score	Target gene
5P21	GTPaseHRas	5.156	HRAS
1P2S	GTPaseHRas	4.802	HRAS
1J1B	Glycogen synthase kinase-3 beta	4.642	GSK3B
1IG1	Death-associated protein kinase 1	4.188	DAPK1
1MQ4	Serine/threonine-protein kinase 6	3.890	AURKA
1MC5	Alcohol dehydrogenase class-3	3.887	ADH5
1LT8	Betaine—homocysteine S-methyltransferase 1	3.857	BHMT
1CBS	Cellular retinoic acid-binding protein 2	3.830	CRABP2
1JKL	Death-associated protein kinase 1	3.812	DAPK1
1YZG	ADP-ribosylation factor-like protein 5B	3.768	ARL5B
1IHI	Aldo-ketoreductase family 1 member C2	3.762	AKR1C2
2DUX	Aldose reductase	3.762	AKR1B1

Continued

PDB ID	Protein target	Fit score	Target gene
2WI5	NONE	3.760	HSP90AA1
2PGT	Glutathione <i>S</i> -transferase P	3.753	GSTP1
1KAO	Ras-related protein Rap-2a	3.748	RAP2A
2PRG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	3.741	PPARG
2PE1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1	3.741	PDPK1
1TFG	Transforming growth factor beta-2	3.714	TGFB2
1R6T	Tryptophanyl-tRNA synthetase, cytoplasmic	3.702	WARS
2FDP	Beta-secretase 1	3.684	BACE1
1UYH	Heat shock protein HSP 90-alpha	3.670	HSP90AA1
1DB1	Vitamin D3 receptor	3.640	VDR
2UW0	cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit alpha	3.633	PRKACA
1F0Y	Hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, mitochondrial	3.632	HADH
3CPC	Vascular endothelial growth factor receptor 2	3.631	KDR
1TU6	Cathepsin K	3.626	CTSK
1PY2	Interleukin-2	3.625	IL2
1UY6	Heat shock protein HSP 90-alpha	3.616	HSP90AA1
1IF9	Carbonic anhydrase 2	3.614	CA2
1IF9	Carbonic anhydrase 2	3.603	CA2

Table 3 Information of rosiglitazone on drug targets of the method of HTDocking

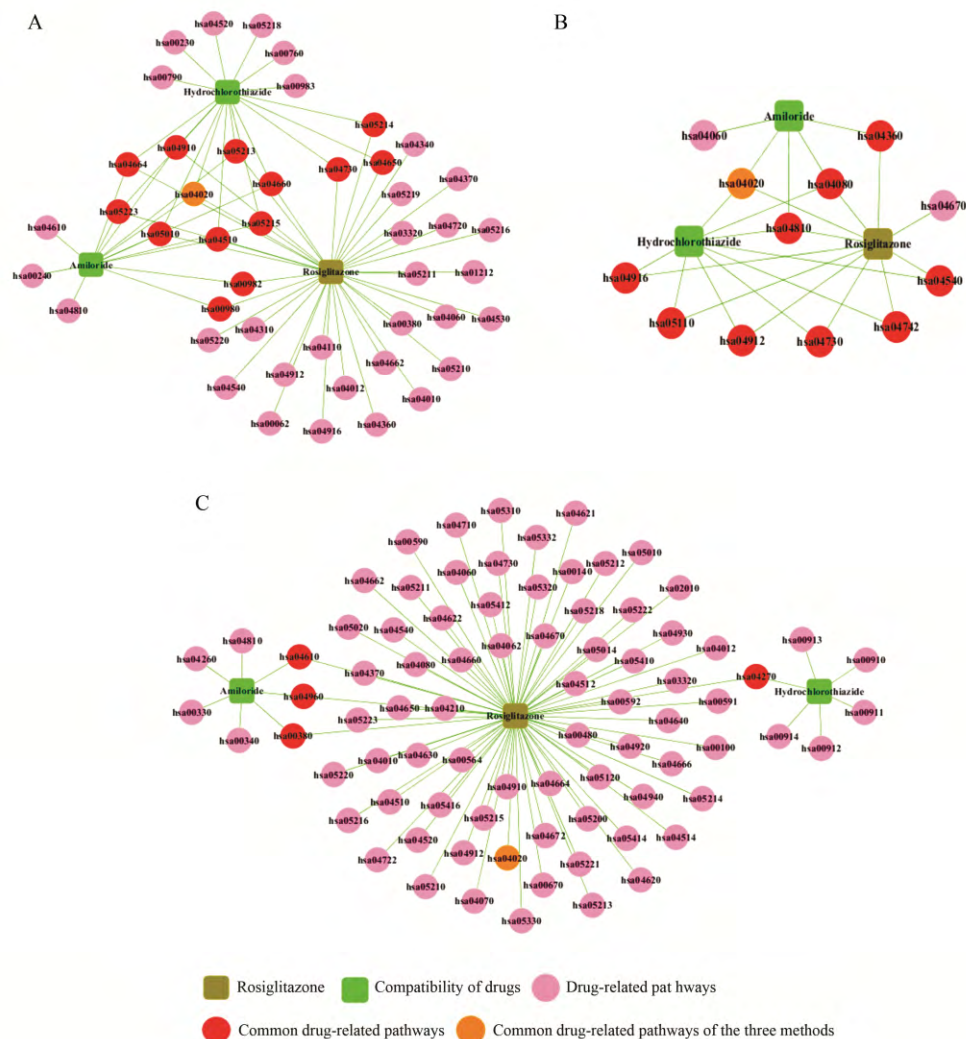
PDB ID	Protein target	Fit score	Target gene
3v2w	Human lyso-phospholipid sphingosine 1-phosphate (S1PR1_HUMAN)	7.7	S1PR1
2ydv	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	7.12	ADORA2A
3eml	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	6.22	ADORA2A
3ny9	Human B2-adrenergic G protein-coupled receptor (ADRB2_HUMAN)	5.69	ADRB2
3qak	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	5.54	ADORA2A
3v2y	Human lyso-phospholipid sphingosine 1-phosphate (S1PR1_HUMAN)	5.46	S1PR1
3vga	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	5.44	ADORA2A
2ydo	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	5.05	ADORA2A
3d4s	Human B2-adrenergic G protein-coupled receptor (ADRB2_HUMAN)	5.03	ADRB2
2rh1	Human B2-adrenergic G protein-coupled receptor (ADRB2_HUMAN)	4.92	ADRB2
3vg9	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	4.91	ADORA2A
4daj	Human M3 muscarinic acetylcholine receptor (ACM3_HUMAN)	4.81	CHRM3
3rfm	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	4.79	ADORA2A
3sn6	Human B2-adrenergic G protein-coupled receptor (ADRB2_HUMAN)	4.79	ADRB2
3ny8	Human B2-adrenergic G protein-coupled receptor (ADRB2_HUMAN)	4.71	ADRB2
3uon	Human M2 muscarinic acetylcholine receptor (ACM2_HUMAN)	4.68	CHRM2
3oe6	Human CXCR4 chemokine receptor (CXCR4_HUMAN)	4.66	CXCR4
3rze	Human histamine H1 receptor (HRH1_HUMAN)	4.34	HRH1
3uzc	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN))	4.21	ADORA2A
3oe0	Human CXCR4 chemokine receptor (CXCR4_HUMAN)	4.14	CXCR4
4djh	Human kappa opioid receptor (OPRK_HUMAN)	4.04	OPRK1
3pbl	Human dopamine D3 receptor (DRD3_HUMAN)	3.94	DRD3
3odu	Human CXCR4 chemokine receptor (CXCR4_HUMAN)	3.93	CXCR4
3uza	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	3.71	ADORA2A
4ea3	Human nociceptin/orphanin FQ receptor (OPRX_HUMAN)	3.49	OPRL1
3rey	Human A2A receptor (AA2AR_HUMAN)	3.45	ADORA2A
3oe8	Human CXCR4 chemokine receptor (CXCR4_HUMAN)	3.29	CXCR4
3oe9	Human CXCR4 chemokine receptor (CXCR4_HUMAN))	2.93	CXCR4
3oe8	Human CXCR4 chemokine receptor (CXCR4_HUMAN)	2.53	CXCR4
3nya	Human B2-adrenergic G protein-coupled receptor (ADRB2_HUMAN)	2.43	ADRB2

(图 2A 红色和橙色节点), 它们分别与疾病^[15] (5 条)、免疫系统^[16] (3 条)、代谢过程^[17] (2 条)、神经系统 (1 条)、内分泌系统 (1 条)、细胞过程 (1 条) 和信号转导过程 (1 条) 有关。由于罗格列酮在治疗 2 型糖尿病的同时, 可能产生水肿的副作用, 因此罗格列酮作用的 37 条通路中既包含药物的作用靶点 (即发挥有利的药效), 也可能包含药物的副作用靶点。而配伍药物阿米洛利和氢氯噻嗪的主要药效作用是消除水肿, 因此 14 条共同的通路可能与罗格列酮复方消除单用罗格列酮引起水肿等副作用的调节有关。

2.2 HTDocking 预测靶点的通路注释结果与分析 基于 HTDocking 预测方法建立的“药物-通路”网络模型 (图 2B), 共预测得到罗格列酮复方相关通路 12 条。在这些通路中, 罗格列酮得到的 10 条调节通路均是配伍药物的作用通路 (图 2B 红色和橙色节点), 这些通路不仅与信号传导^[18] (2 条)、内分泌系统^[19] (2

条) 和细胞过程^[20] 有关 (2 条), 还与神经系统 (2 条)、感觉系统 (1 条) 和疾病 (1 条) 等有关。这 10 条通路可能与罗格列酮复方消除单用罗格列酮引起水肿副作用的调节有关, 其中是否有罗格列酮治疗 2 型糖尿病的作用通路, 还需进一步探讨。

2.3 SEPID 预测靶点的通路注释结果与分析 基于 SEPID 预测方法建立的“药物-通路”网络模型 (图 2C), 共预测得到罗格列酮复方相关通路 82 条。其中有 18 条通路是根据 DrugBank 数据库检索到的所有药物作用靶点经通路注释与分析得到 (作用的通路, $P < 0.05$), 还有 64 条通路是根据 GAD 数据库检索到的罗格列酮水肿的基因经通路注释与分析得到 (副作用的通路, $P < 0.05$)。在以上通路中, 罗格列酮与配伍药物共同作用的通路有 4 条 (图 2C 红色节点)。这 4 条通路分别与氨基酸代谢^[21]、免疫系统^[22]、排泄系统^[23] 和循环系统^[24] 有关, 这些通路可能是配伍药物



消除罗格列酮副作用的主要调节通路。

讨论

根据药物靶点通路注释结果与分析可以看出, 在 3 种预测方法中, SEPID 预测模型得到了 82 条作用通路, PharmMapper 预测得到了 46 条作用通路, HTDocking 只得到 12 条作用通路。由此可知, SEPID 预测模型预测结果涉及更多的体内过程, HTDocking 的预测结果涉及的体内调节通路相对较少。由于预测原理的差异, 3 种方法的预测结果差异较大, 提示在实际研究中应该综合考虑多种预测方法的分析结果, 不能单一倚重于某种方法。

PharmMapper 预测方法得到的罗格列酮的靶点 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 及阿米洛利的靶点 (urokinase-type plasminogen activator) 已有研究证实 (与 SEPID 预测模型得到的结果一致), 而 HTDocking 预测方法却没有得到任何与研究证实相同的靶点。本研究结果表明, PharmMapper 预测方法可能更适合用来分析药物的靶点信息, 而 HTDocking 预测方法则可能偏重于疾病^[13]方面的靶点预测。

从两种方法的预测方式来看, PharmMapper 预测方法导入的是化合物的三维结构式而 HTDocking 预测方法是在线绘制二维结构式, 因三维结构式存在构象差异等特点可能会比二维结构式预测更有效, 从而导致 PharmMapper 预测方法得到更准确的结果。

SEPID 预测模型与以上两种预测方法不同, 它是从数据库出发检索靶点信息的, 这些都是经过实验“筛选”后得到的有用信息, 这种方法得到的数据真实性强, 有利于进一步分析, 但不利于新的作用靶点的发现。而前两种方法是单纯地从分子结构来预测靶点, 这种方法预测量大, 预测效率高, 预测具有无偏性, 但是未经过实验的初步筛选, 包含无用的数据, 需要再从预测结果中确定有效信息进行进一步验证。

通过对 3 种方法预测得到的靶点分析比较, 发现钙信号转导通路 (hsa04020) 在每种方法的预测中都有出现 (并且在前两种预测方法中所有药物均与该通路相关), 说明这条通路与罗格列酮复方的药效有着重要的关系。钙信号调控着细胞内许多重要的功能, 在许多病理状态下, 细胞内钙离子水平的异常会引起细胞功能的改变, 因此细胞内钙离子处于非常严格的调控之中。有文献^[25, 26]报道钙通道的异常会引起各种糖尿病的发生, 钙离子信号的异常会导致

肺水肿^[27], 也有研究^[28]表明钙通道阻滞剂过量时会导致门静脉水肿。此外钙离子转运障碍还与心肌功能异常有关^[29], 进而导致出现心力衰竭的症状^[30, 31], 而心力衰竭也是罗格列酮的副作用, 同时配伍药物又能缓解此副作用。这进一步说明该通路罗格列酮复方的作用关系密切。以上研究表明 3 种方法预测得到的共同通路是罗格列酮复方作用的重要调节通路。

综上所述, 3 种网络药理学的预测方法各有优缺点, 在实际应用中应综合考虑各预测方法的优势和贡献, 筛选最重要的靶点及通路, 为后续实验研究提供有价值的线索。本研究通过对罗格列酮复方作用靶点及调节通路的预测分析发现, 钙信号转导通路在 3 种方法中均可预测到, 其可能是罗格列酮复方调节的主要通路, 对后续该复方药效作用机制的深入探讨具有重要的指导意义。

References

- [1] Hsin KY, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. PLoS One, 2013, 8: e83922.
- [2] Tao W, Xu X, Wang X, et al. Network pharmacology-based prediction of the *Radix Curcumae* ingredients and potential targets of Chinese herbal italic formula for application to cardiovascular disease [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145: 1–10.
- [3] Azmi AS, Mohammad RM. Rectifying cancer drug discovery through network pharmacology [J]. Future Med Chem, 2014, 6: 529–539.
- [4] Cheng BF, Hou YY, Jiang M, et al. Anti-inflammatory mechanism of Qingfei Xiaoyan Wan studied with network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2013, 48: 686–693.
- [5] Sanseau P, Agarwal P, Barnes MR, et al. Use of genome-wide association studies for drug repositioning [J]. Nat Biotechnol, 2012, 30: 317–320.
- [6] Wang W, Yang S, Zhang X, et al. Drug repositioning by integrating target information through a heterogeneous network model [J]. Bioinformatics, 2014, 30: 2923–2930.
- [7] Zhang ZQ, Chen XY, Duan YX, et al. A novel methodology that combined fast chromatography and antioxidant activities screening in Baimai prescription research [J]. J Am Chem Soc, 2013, 699: 349–353.
- [8] Liu QS, Zhang ZQ, Fang L, et al. Application of network pharmacology and high through-put technology on active compounds screening from traditional Chinese medicine [J].

- China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2012, 37: 134–137.
- [9] Wang LL, Fan XM, Wang YM, et al. Rosiglitazone compound formula eliminates the side effects of rosiglitazone [J]. Cent South Pharm (中南药学), 2014, 12: 346–350.
- [10] Cousins KR. Computer review of ChemDraw Ultra 12.0 [J]. J Am Chem Soc, 2011, 133: 8388.
- [11] Liu XF, Ouyang S, Yu B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38: W609–W614.
- [12] Fang JS, Liu AL, Du GH. Research advance on drug target prediction based on Chemoinformatics [J]. Acta Pharm Sin (药 学 学 报), 2014, 49: 1357–1364.
- [13] Liu H, Wang L, Lv M, et al. AlzPlatform: an Alzheimer's disease domain-specific chemogenomics knowledgebase for polypharmacology and target identification research [J]. J Chem Inf Model, 2014, 54: 1050–1060.
- [14] Zhang C, Wang J, Hanspers K, et al. NOA: a cytoscape plugin for network ontology analysis [J]. Bioinformatics, 2013, 29: 2066–2067.
- [15] Meng F, Dai E, Yu X, et al. Constructing and characterizing a bioactive small molecule and microRNA association network for Alzheimer's disease [J]. J R Soc Interface, 2013, 11: 20131057.
- [16] Russier M, Reynard S, Carnec X, et al. The exonuclease domain of lassa virus nucleoprotein is involved in antigen-presenting-cell-mediated NK cell responses [J]. J Virol, 2014, 88: 13811–13820.
- [17] von Grafenstein S, Fuchs JE, Huber MM, et al. Precursors for cytochrome P450 profiling breath tests from an in silico screening approach [J]. J Breath Res, 2014, 8: 046001.
- [18] Gunawardhana LP, Gibson PG, Simpson JL, et al. Characteristic DNA methylation profiles in peripheral blood monocytes are associated with inflammatory phenotypes of asthma [J]. Epigenetics, 2014, 9: 1302–1316.
- [19] Dang AK, Murtazina DA, Magee C, et al. GnRH evokes localized subplasmalemmal calcium signaling in gonadotropes [J]. Mol Endocrinol, 2014, 28: 2049–2059.
- [20] Takito J, Otsuka H, Yanagisawa N, et al. Regulation of osteoclast multinucleation by the actin cytoskeleton signaling network [J]. J Cell Physiol, 2015, 230: 395–405.
- [21] Voges R, Corsten S, Wiechert W, et al. Absolute quantification of corynebacterium glutamicum glycolytic and anaplerotic enzymes by QconCAT [J]. J Proteomics, 2015, 113: 366–377.
- [22] Dobó J, Schroeder V, Jenny L, et al. Multiple roles of complement MASP-1 at the interface of innate immune response and coagulation [J]. Mol Immunol, 2014, 61: 69–78.
- [23] Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R, et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes [J]. PLoS One, 2013, 8: e73737.
- [24] Otero C, Peñaloza JP, Rodas PI, et al. Temporal and spatial regulation of cAMP signaling in disease: role of cyclic nucleotide phosphodiesterases [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28: 593–607.
- [25] Gutterman DD, Durand MJ. Vascular dysfunction in diabetes mellitus large conductance calcium-activated potassium channels as part of a subsarcolemmal signaling soiree [J]. Circ Res, 2014, 114: 588–590.
- [26] Obrosova IG. Diabetes and the peripheral nerve [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1792: 931–940.
- [27] Hersi A, Armstrong PW, Choy JB, et al. Pulmonary edema postcardioversion: a potential calcium signaling problem [J]. Can J Cardiol, 2006, 22: 259–262.
- [28] Lu HC, Chen JD, How CK. Periportal edema after cardiac arrest due to calcium channel blocker overdose [J]. J Formos Med Assoc, 2014, 113: 266–267.
- [29] Shi YH, Zhu SW, Mao XZ, et al. Transcriptome profiling, molecular biological and physiological studies reveal a major role for ethylene in cotton fiber cell elongation [J]. Plant Cell, 2006, 18: 651–664.
- [30] Patel K, Fonarow GC, Ahmed M, et al. Calcium-channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. Circ Heart Failure, 2014, 7: 945–952.
- [31] Wilson K, Guggilam A, West TA, et al. Effects of a myofilament calcium sensitizer on left ventricular systolic and diastolic function in rats with volume overload heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307: H1605–H1617.