

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2023.11.019

医学生物信息

## 基于代谢分析的SARS-CoV-2药物靶点预测方法

赵言龙, 郑浩然

中国科学技术大学计算机科学与技术学院, 安徽 合肥 230027

**【摘要】**提出一种基于代谢分析的抑制SARS-CoV-2复制的药物靶点预测方法。使用5组基因表达综合数据库(GEO)的人类肺部组织细胞的转录组学数据,提取出SARS-CoV-2入侵宿主细胞后显著高表达的基因,进而重构出病毒入侵肺部组织细胞后的代谢网络模型;之后采用基因敲除、毒性测试等系统生物学分析方法来预测药物靶点。对GEO中5个数据集的样本进行分析,结果显示各数据集预测的靶点基因具有一定的一致性。其中,PLPBP是5个数据集中预测的共有靶点基因,说明它对于SARS-CoV-2代谢活动具有重要作用,可作为治疗该疾病的潜在药物靶点;另外,BCAT1、BCAT2、ADI1也具有一定的研究价值。提出的方法为预测SARS-CoV-2的药物靶点提供一种新的思路,预测的药物靶点也具有进一步临床研究的潜力。

**【关键词】**SARS-CoV-2; 药物靶点; 代谢网络模型; 显著高表达基因

**【中图分类号】**R318.04

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2023)11-1433-08

### Drug target prediction approach for SARS-CoV-2 based on metabolic analysis

ZHAO Yanlong, ZHENG Haoran

School of Computer Science and Technology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

**Abstract:** A metabolic profiling-based method for predicting the drug targets that inhibit SARS-CoV-2 replication is presented. Five sets of the transcriptomic data of human lung histiocytes from the Gene Expression Omnibus (GEO) database are used in the study. The highly expressed genes after SARS-CoV-2 invaded the host cells are extracted, and a metabolic network model after the virus invasion is reconstructed. Some systems biology approaches such as gene knockout and cytotoxicity test are adopted to discover the drug targets. The analysis on the samples from 5 datasets in GEO shows that the target genes predicted in each dataset has certain consistency. PLPBP is the common target gene predicted in the 5 datasets, indicating that it plays an important role in the metabolic activities of SARS-CoV-2 and can be served as a potential drug target. In addition, BCAT1, BCAT2, ADI1 are also worth further exploring. The proposed method provides a new idea for predicting the drug targets for SARS-CoV-2, and the predicted drug targets are potential for further clinical research.

**Keywords:** SARS-CoV-2; drug target; metabolic network model; highly expressed gene

### 前言

针对SARS-CoV-2的治疗是支持性的,重点是治疗疾病并发症和继发症状<sup>[1-3]</sup>。目前SARS-CoV-2的药物靶点预测方法主要集中在研究病毒入侵宿主细胞过程中的相关机制。有研究发现ACE2是SARS-CoV-2侵入宿主细胞的受体,SARS-CoV-2通过刺突

蛋白与ACE2受体结合侵入人体组织细胞<sup>[4]</sup>。目前少有从代谢的角度预测SARS-CoV-2的药物靶点,这提供了一个新的研究思路。

新陈代谢是所有生物体最基本的特征,同时也是一切生命活动的基础。新陈代谢将吸收的营养物质转化为小分子代谢物,以维持体内平衡<sup>[5-6]</sup>,产生生物进行自身生命活动所需要的能量,并调节细胞信号通路和生理活动<sup>[7]</sup>。大量研究表明代谢重编程是包括病毒在内的许多疾病发展的一个重要标志<sup>[8-11]</sup>,病变细胞通过调节基因表达水平来控制反应催化酶的合成速率,进而控制反应的速率与方向,从而改变原本正常的新陈代谢来支持疾病自身的生存与发展<sup>[12-14]</sup>。代谢性酶的种系突变,包括琥珀酸脱氢酶和富马酸水合酶,已被证明在肿瘤的发生中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。

**【收稿日期】**2023-07-16

**【基金项目】**国家重点基础研究发展计划(2017YFA0505502);中国科学院战略性先导科技专项(XDB38000000)

**【作者简介】**赵言龙,硕士研究生,研究方向:生物信息学,E-mail: zhaoyanlong\_ouc@163.com

**【通信作者】**郑浩然,副教授,研究方向:生物信息学,E-mail: hrzheng@ustc.edu.cn

SARS-CoV-2 作为没有完整细胞结构的亚显微粒子,仅由遗传物质与蛋白质外壳组成。由于 SARS-CoV-2 自身不具备完整的代谢机制与酶系统,因此必须入侵到宿主细胞并利用宿主细胞的代谢系统进行自身的代谢活动。对于人体肺部组织细胞而言, SARS-CoV-2 入侵后,其原本正常的代谢活动将会受到影响,向有利于病毒生存、增殖、侵袭的方向发展,并引发各种疾病。Lionetto 等<sup>[16]</sup>表明人体在感染 SARS-CoV-2 后,犬尿氨酸的反应通路将会被激活,从而影响人体组织细胞对 SARS-CoV-2 的清除。然而目前针对 SARS-CoV-2 的代谢研究主要集中在某些特定的代谢途径上,并未上升到系统层面。因此,本研究将从全局代谢系统角度出发,探讨 SARS-CoV-2 的代谢状况,以提供更全面、系统的分析。

在系统生物学领域,基因组规模的代谢网络模型 (Genome-scale Metabolic Model, GEM) 基于基因组注释数据、文献和实验获得的信息,在计算机上描述一个完整的集合使得可以从代谢系统层面了解细胞内的代谢机制<sup>[17-18]</sup>。到目前为止,GEM 已广泛用

于研究各种人类疾病的代谢<sup>[19]</sup>,许多疾病的 GEM 已被重构,旨在揭示患病细胞如何根据新陈代谢的变化维持自身的生存与发展,这可以作为分析疾病中的关键代谢基因、相互交织的代谢反应途径以及关键代谢物的有力工具<sup>[20]</sup>。此外,GEM 还支持使用优化技术预测整个代谢网络在一定约束下的目标值及代谢通量值,如通量平衡分析<sup>[21]</sup>。因此,本研究尝试重构 SARS-CoV-2 的 GEM,进而寻找其中的关键基因、代谢通路等,为分析疾病的代谢特征提供强有力的工具。

随着生物信息学的发展,基因芯片等技术已十分成熟,获取细胞内基因的转录组学数据已不是一件难事。鉴于此,本研究基于感染后的肺部组织细胞基因的转录组学数据重构出 SARS-CoV-2 入侵后的 GEM,从代谢系统层面还原感染细胞的代谢状态 (图 1)。通过对重构的代谢网络模型进行基因敲除和毒性测试,进而寻找潜在的药物靶点,从而抑制 SARS-CoV-2 的代谢活动,为宿主细胞的免疫系统及临床医疗争取时间。

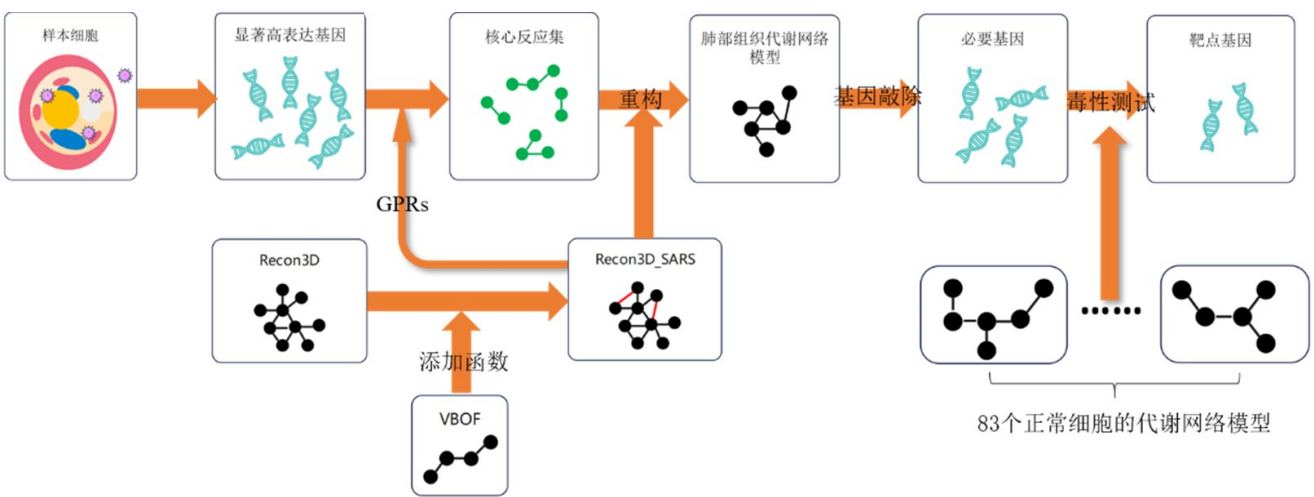


图1 方法流程图  
Figure 1 Method flowchart  
流程的输入是样本细胞中基因的转录组学数据,输出是预测的潜在靶点基因集合

## 2 数据与方法

### 2.1 数据集

本研究使用的数据来源于NCBI基因表达综合数据库<sup>[22]</sup> (Gene Expression Omnibus, GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/deo/>), GEO数据库是一个储存二代测序、基因芯片以及其他一些高通量测序数据的开源数据库。从GEO中下载read count转录组数据,注册号分别为GSE148697、GSE160435、

GSE163959、GSE171430、GSE186460。对于每个数据集,筛选出SARS-CoV-2感染肺部组织细胞的相关数据,每个数据集的样本分布情况见表1。

### 2.2 显著高表达基因分析

显著高表达基因分析采用生物学分析方法计算出每个样本中各基因的表达值,之后利用统计学的手段将基因的表达状态分为3类:显著高表达、显著低表达、正常表达。对于样本*i*而言,通过式(1)可以计算出生物学上需要的基因*j*的表达值 $g_{ij}$ 。

表 1 数据集样本分布  
Table 1 Sample distribution of the dataset

| 数据集       | 数据来源                             | 样本数 |
|-----------|----------------------------------|-----|
| GSE148697 | SARS-CoV-2 感染肺部器官的转录组学数据         | 3   |
| GSE160435 | SARS-CoV-2 感染肺上皮细胞的转录组学数据        | 5   |
| GSE163959 | SARS-CoV-2 感染肺部组织 24 h 后的转录组学数据  | 10  |
| GSE171430 | SARS-CoV-2 感染肺泡细胞 2 d 后的转录组学数据   | 2   |
| GSE186460 | SARS-CoV-2 感染肺上皮细胞 24 h 后的转录组学数据 | 6   |

$$g_{i,j} = \log_2 \left( \frac{RC_{i,j} \cdot 10^9}{MR_i \cdot L_{i,j}} + 1 \right) \tag{1}$$

其中,  $RC_{i,j}$  表示为样本  $i$  中基因  $j$  的 read count 数据;  $MR_i$  是样本  $i$  中所有编码基因 read count 数值和;  $L_{i,j}$  是样本  $i$  中基因  $j$  的可编码长度。

之后, 通过式 (2) 计算出样本  $i$  的上阈值  $GUthreshold_i$  和下阈值  $GLthreshold_i$ 。如果  $g_{i,j} > GUthreshold_i$ , 基因  $j$  在样本  $i$  中是显著高表达的; 如果  $g_{i,j} < GLthreshold_i$ , 基因  $j$  在样本  $i$  中是显著低表达的; 如果  $GLthreshold_i \leq g_{i,j} \leq GUthreshold_i$ , 基因  $j$  在样本  $i$  中正常表达。

$$\begin{cases} GMean_i = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M g_{i,j} \\ GSd_i = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{j=1}^M (g_{i,j} - GMean_i)^2} \\ GUthreshold_i = GMean_i + \frac{GSd_i}{2} \\ GLthreshold_i = GMean_i - \frac{GSd_i}{2} \end{cases} \tag{2}$$

其中,  $GMean_i$  与  $GSd_i$  分别为样本  $i$  中所有编码基因表达值的平均值与标准差;  $M$  为样本  $i$  中编码基因的数量。

由于基因  $j$  可能有多个样本, 而每个样本中该基因的表达状态可能有所不同, 因此本研究选取基因在所有样本中出现次数最多的表达状态作为该基因最终的表达状态。

2.3 代谢网络重构

本研究使用 Recon3D<sup>[23]</sup> 作为背景网络来重构 SARS-CoV-2 感染肺部组织细胞后的代谢网络模型, Recon3D 是目前最完整的人类基因组规模的代谢网络, 相较于 Recon1<sup>[24]</sup>、Recon2<sup>[25]</sup>、HMR2.0, Recon3D 具有更丰富的信息, 包括 3 288 个开放阅读框、13 543 个代谢反应、4 140 个代谢物以及 12 890 个蛋白质结构。值得注意的是, 病毒进行自身复制、生产所需要的代谢活动与人类是不同的。为说明 SARS-

CoV-2 入侵宿主细胞后所进行的代谢活动, 本研究从 Renz 等<sup>[26-27]</sup> 提供的模型中提取出 SARS-CoV-2 生物量反应函数 (Virus Biomass Object Function, VBOF)。使用 COBRA Toolbox v3.0<sup>[28]</sup> 提供的 addReaction 函数将 VBOF 添加到 Recon3D 中, 并将添加 VBOF 后的模型命名为 Recon3D\_SARS。需要说明的是, Recon3D\_SARS 是基于代谢系统层面的, 而本研究需要构建的肺部组织器官的代谢网络模型也是建立在代谢系统层面。本研究从显著高表达基因集中筛选出在 Recon3D\_SARS 中出现的基因, 并使用基因-蛋白-反应映射规则将其映射到代谢反应中, 产生 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞后相对活跃的反应集合。为保证重构的代谢网络模型能进行 SARS-CoV-2 生物量的合成, 手动地将 VBOF 添加到活跃反应集中, 并将其作为核心反应集。最后基于核心反应集与 Recon3D\_SARS, 利用 FASTCORE<sup>[29]</sup> 算法生成肺部组织器官的代谢网络模型。

2.4 药物靶点识别

在本研究中, 目标药物靶点的识别分为基因敲除与毒性测试两个步骤。在基因敲除方面, 使用 RAVEN2.0<sup>[30]</sup> 工具箱提供的 removeGenes 函数来模拟限制特定基因表达的情况。本研究仅考虑单基因敲除的影响。每次敲除代谢网络模型中的一个基因后, 利用 RAVEN 中 solveLPR 函数计算敲除基因后模型的 VBOF。如果一个基因被敲除后, VBOF 的值为 0 (或接近 0), 说明该基因的缺失将会导致病毒自身生物量无法顺利合成, 那么可以认为该基因对于病毒生物量的合成具有重要作用, 对于病毒进行自身代谢活动是具有重要影响的, 该基因也被认为是必要基因。

同时, 为探究限制该必要基因的表达是否会影响其他组织器官的正常生命活动, 需要对必要基因进行毒性测试。本研究从 Metabolic Atlas<sup>[31]</sup> 中下载 83 个正常组织细胞的代谢网络模型, 对于每个代谢网络模型, 预先定义 56 项代谢任务, 这些代谢任务包

含能量和氧化还原、内部转化、底物利用和产物生物合成<sup>[32]</sup>。对于每一个代谢网络模型,依次敲除必要基因,并对敲除后的代谢网络模型进行56项代谢任务的检测,具体规则为:(1)如果该模型中不包含该基因,那么该基因对该模型的毒性是未知的;(2)如果敲除该基因后的模型能完成56项代谢任务,那么该基因对该模型是安全的,否则就是不安全的;(3)一个必要基因通过毒性测试的充要条件是该基因在至少一半( $\geq 42$ )的正常组织细胞模型中是安全的。对于通过毒性测试的基因便是预测的针对 SARS-CoV-2 的药物靶点。

### 3 结果

#### 3.1 显著高表达基因

本研究对每个数据集进行分析,提取出每个数据集中显著高表达与显著低表达的基因。5个数据集中显著表达的基因的数量分布如图2a所示。可以看出5个数据集中得到的显著表达基因的规模是存在一定差异的,这说明不同样本受到 SARS-CoV-2 的感染存在一定的个体差异性。但同时,5个数据集中提取的显著高/低表达基因的数量关系又呈现整体一致性,即显著低表达基因的数量整体是高于显著高表达基因数量的,这可能意味着 SARS-CoV-2 在入侵宿主细胞后会更普遍地抑制正常细胞基因的表达,以此来干扰正常组织细胞的代谢活动。除此之外,本研究对5个数据集中显著高表达的基因做共性分析,结果如图2b所示。可以看出5个数据集中有246个共有显著高表达基因,其中 ENOPH1 在5个数据集中均显著高表达,由该基因编码的酸酐合成酶催化甲基腺苷转化为 L-蛋氨酸并导致多胺的生产,已有研究表明该基因在病毒感染期间可调节宿主细胞的应激反应与先天免疫功能<sup>[33]</sup>。SGMS1 也均在5个数据集中显著高表达,该基因编码的酶会促进细胞内鞘磷脂的合成,并且已证明鞘磷脂的种类与含量的增加会增强病毒的复制<sup>[34-36]</sup>。除此之外,SLC3A2、SLC25A11、SLC1A5、SLC38A2、SLC25A6、SLC25A5、SLC35B2、SLC25A1、SLC4A2 也均在5个数据集中显著高表达,它们属于溶质载体(SLC)转运基因家族。转运蛋白是已知的代谢通量的关键调节因子<sup>[37]</sup>,因此,调节其表达可能有助于将代谢通量转移到病毒生存和增殖,这说明 SARS-CoV-2 入侵不同的宿主细胞存在一定的共性,为寻找 SARS-CoV-2 入侵肺部组织细胞的通用治疗方案提供一定的支持。

为进一步确定 SARS-CoV-2 在感染人类肺部组织细胞后引发的细胞代谢异常在功能与通路上的富集情况,对5组数据集得到的所有显著高表达基因进

行 GO 富集分析和 KEGG Pathway 分析。在 GO 富集分析中,按照富集情况对各基因功能进行排序,选用  $P$  值 $\leq 0.05$ 作为阈值,基因功能富集情况的排序结果如图2c所示。在细胞组分上,基因主要集中于细胞质、膜的组成成分,这说明 SARS-CoV-2 侵入宿主细胞后,一项重要工作是修改细胞膜的成分以使得细胞内环境有利于其复制与增殖并且利于外界病毒更容易进入宿主细胞内;在细胞功能上,基因主要集中于蛋白质、ATP 等物质结合上,这解释了 SARS-CoV-2 在侵入宿主细胞后,需要进行蛋白质的生产以满足自身增殖的需要。KEGG Pathway 分析中,仍选用  $P$  值 $\leq 0.05$ 作为阈值,结果如图2d所示。可以看出基因主要富集于细胞的代谢通路,除此之外,在碳代谢、氧化磷酸化以及一些疾病的代谢通路(如糖尿病性心肌病、化学致癌)也表现出一定的富集,这预示着 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞后首先是修改原正常宿主细胞的代谢活动并且可能会影响其他疾病的代谢通路,进而导致一些伴随疾病的出现。

#### 3.2 代谢网络模型

针对每个数据集,以 Recon3D\_SARS 作为背景网络,利用 FASTCORE 算法重构基于特定组织的代谢网络模型,这些模型反映的是 SARS-CoV-2 感染后肺部组织细胞的异常代谢情况,这些代谢活动与 SARS-CoV-2 实现自身的增殖、侵袭等生命活动息息相关,5个数据集重构的代谢网络模型规模如图3所示。可以看出,5个重构的代谢网络模型在规模上是比较接近的,这说明 SARS-CoV-2 在入侵不同的组织细胞后所呈现出的共性。

为进一步分析这种共性,对比统计5个重构的代谢网络模型。通过通量平衡分析,试图寻找5个代谢网络共有的活跃反应。以 VBOF 作为目标函数,发现存在91个共有的反应,这些代谢反应一般涉及核苷酸转化、氧化磷酸化等负责代谢物转化的反应以及一些负责物质运输的反应(图4)。共有反应流量分布情况如图5所示,其中有15个反应在5个模型中均具有相同的反应方向且都具有较高的反应活性,这些反应涉及核苷酸的生成、运输与转化以及其他有利于破坏细胞结构与功能物质的生成,对应病毒在入侵宿主细胞后其遗传物质大量复制的过程,这些显著活跃的反应对 SARS-CoV-2 在入侵宿主细胞后进行自身代谢活动有着重要的影响,这些显著活跃的反应也可作为未来的研究对象,探究抑制病毒大量复制的方法。

#### 3.3 药物靶点发现

本研究采用单基因敲除策略,从重构的肺部组织器官代谢网络模型中依次敲除单个基因来模拟限

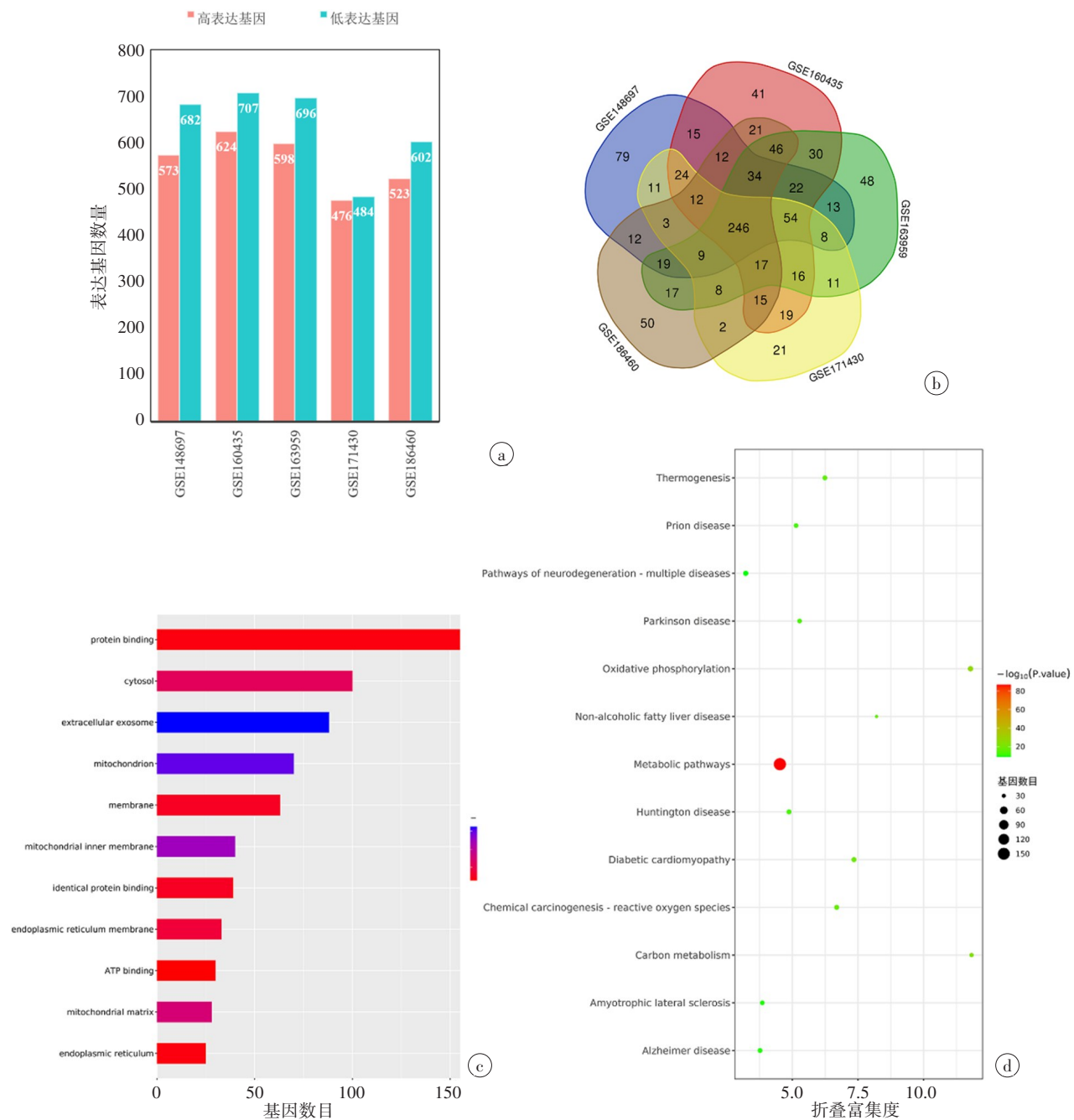


图2 显著高表达基因分析

Figure 2 Analysis on the highly expressed genes

a:5组数据集显著高表达(橙色柱)与显著低表达(蓝色柱)基因数量;b:5组数据集显著高表达基因韦恩图;c:5组数据集共有的显著高表达基因GO富集分析结果;d:5组数据集共有的显著高表达基因KEGG Pathway分析结果

制该基因的表达对 SARS-CoV-2 自身代谢活动产生的影响。事先定义 SARS-CoV-2 的 VBOF 作为模型的目标函数,表示 SARS-CoV-2 自身的代谢活动。如果某个基因的敲除会导致 VBOF 值为 0,那么这个基因为必要基因,意味着该基因的缺失会对 SARS-CoV-2 自身的代谢活动产生严重影响。之后,对每一个必要基因进行毒性测试,选用 Metabolic Atlas 中 83 个正常细胞的代谢网络模型,并且检验该基因的缺失对 56 项代谢任务的影响,通过毒性测试的必要基

因便是预测的靶点基因。

对 5 个数据集中重构的代谢网络模型分别进行基因敲除与毒性测试,每个重构的代谢网络模型中必要基因与靶点基因数量如图 6 所示,预测结果如表 2 所示。结果表明 SARS-CoV-2 侵入人体组织细胞后引发的代谢系统紊乱在一些关键基因上存在一定的共性。通过分析这种共性以期找到一种抑制这种病毒代谢活动的通用治疗方案。

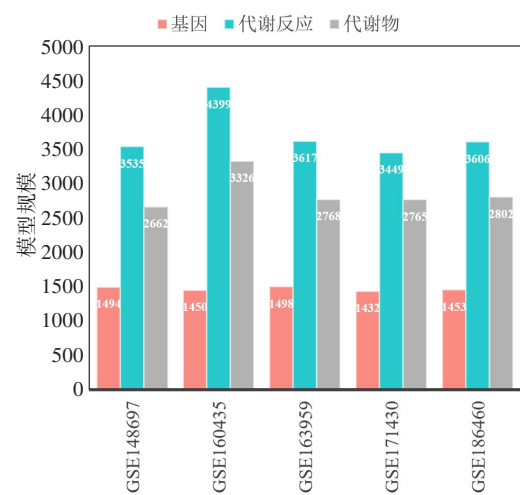


图3 代谢网络模型规模

Figure 3 Scale of metabolic network model

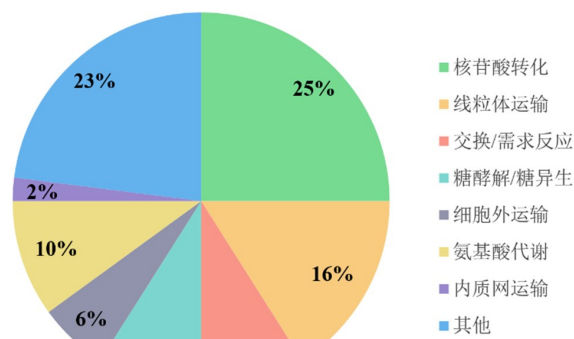


图4 代谢反应类型分布

Figure 4 Metabolic reaction type distribution

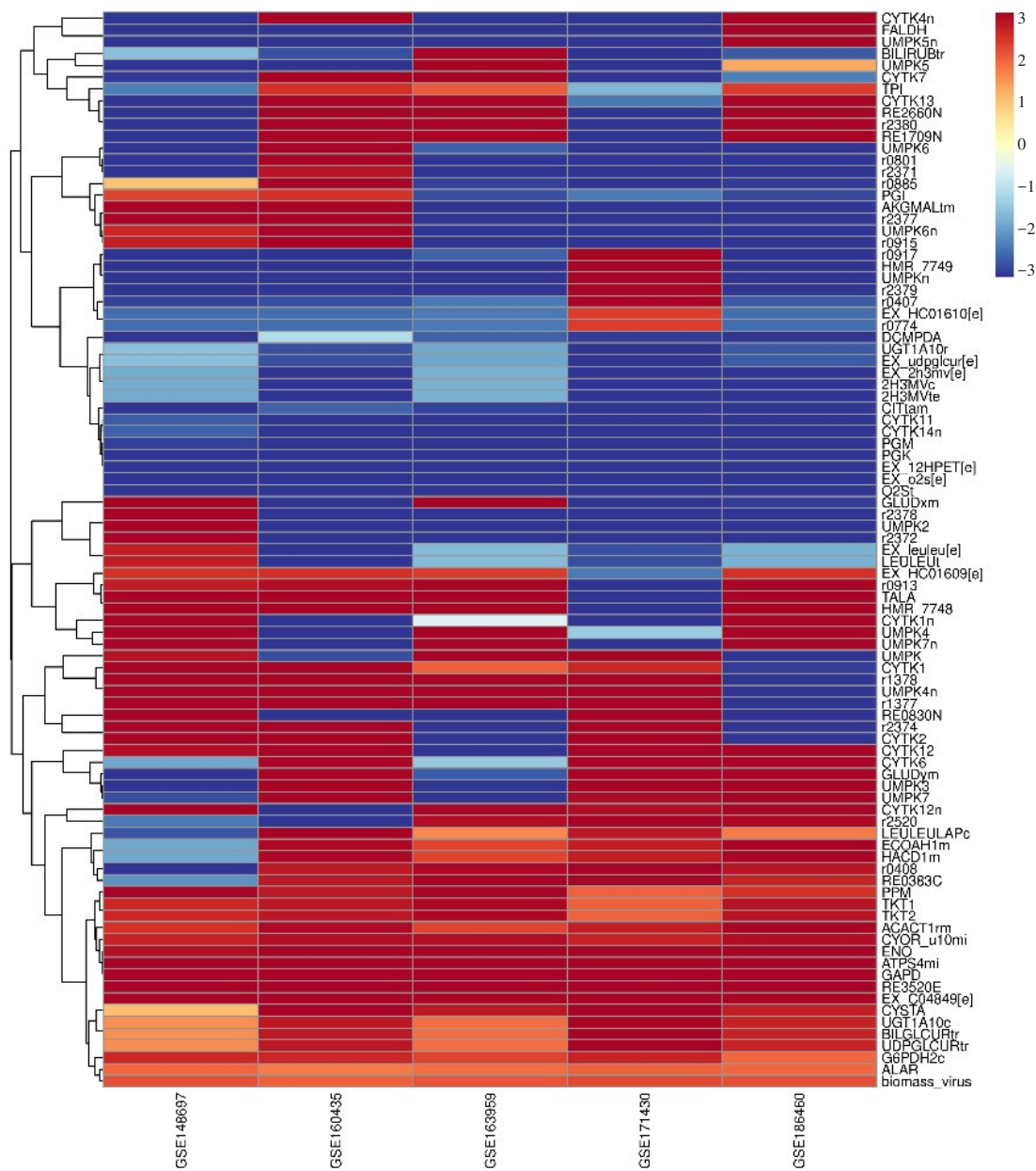


图5 反应流量分布热图

Figure 5 Reaction flow distribution heat map

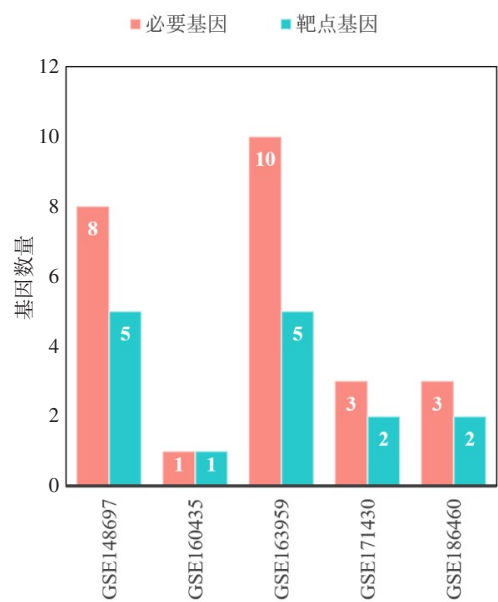


图6 必要基因与靶点基因数量  
Figure 6 Number of essential genes and target genes

靶点基因的统计结果表明 PLPBP 是所有数据集共有的预测靶点,甚至对于数据集 GSE160435 而言是唯一的预测靶点。该基因编码的酶控制 L-丙氨酸转化为 D-丙氨酸,对于 SARS-CoV-2 自身蛋白质外壳的合成具有重要作用<sup>[26]</sup>,这代表了今后针对该靶点的药物研究的一个重要方向。除此之外,BCAT1 是 2 个数据集中预测的药物靶点,有研究表明 BCAT1 的过表达控制激活人体巨噬细胞的代谢重编程,并且与一些炎症性的疾病相关<sup>[38]</sup>。BCAT2 是数据集 GSE171430 的预测靶点,该基因编码线粒体中的支链氨基转氨酶已被证实是 COVID-19 的一个关键血浆生物标志物,靶向该基因靶点的药物可能降低 COVID-19 感染的风险<sup>[39]</sup>。另外,ADI1 编码的酶参与蛋氨酸的回收,该酶可调节细胞核内 mRNA 的加工;并且 ADI1 的过表达对丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)侵入宿主细胞具有一定的增强作用,同

表2 数据集预测的必要基因与靶点基因  
Table 2 Essential and target genes predicted by the dataset

| 数据集       | 必要基因  | 靶点基因                         |
|-----------|---|------------------------------|
| GSE148697 | PLPBP、GOT1、GATM、MTAP、OAT、BCAT1、ENOPH1、ADI1          | PLPBP、MTAP、BCAT1、ENOPH1、ADI1 |
| GSE160435 | PLPBP   | PLPBP                        |
| GSE163959 | GOT1、PAH、PTDSS1、PTS、SPR、GCH1、BCAT1、CMPK1、PLPBP、GUK1 | PTS、SPR、GCH1、BCAT1、PLPBP     |
| GSE171430 | BCAT2、PLPBP、CMPK1                                   | BCAT2、PLPBP                  |
| GSE186460 | LAP3、GUK1、PLPBP                                     | LAP3、PLPBP                   |

时与 HCV 自身复制有着密切联系<sup>[40-42]</sup>,已被作为治疗 HCV 的药物靶点,针对 SARS-CoV-2 的作用还有待进一步探究。

4 讨论与结论

SARS-CoV-2 入侵到宿主细胞后将会导致代谢重编程,控制细胞代谢活动向有利于自身代谢的方向发展。因此,本研究提出一种基于代谢分析的抑制 SARS-CoV-2 复制的药物靶点预测方法。通过重构 SARS-CoV-2 入侵肺部组织细胞后的代谢系统,利用基因敲除与毒性测试等手段预测抑制病毒复制的关键靶点基因。

本研究使用 GEO 数据库中提供的 read count 转录组数据,共采用 5 个数据集。针对每个数据集分别重构肺部组织细胞的代谢网络模型,分析 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞后所导致的代谢系统的变化。结果表明不同数据集重构的代谢网络模型具有一定的共性,这也为提出一种针对 COVID-19 的通用治疗

方案提供了一定的支持。通过对 5 个数据集预测靶点的分析,发现 PLPBP 是其共有的预测靶点,对 COVID-19 的治疗具有很高的潜力。此外,ADI1、BCAT1、BCAT2 虽不具有一定的普遍性,但对 SARS-CoV-2 的代谢活动也具有一定的抑制能力,有继续研究的价值。

本研究提出的研究方法所预测的靶点基因,有一些已被证实与 SARS-CoV-2 相关,还有一些被证实与其他病毒相关,这些均可为后续的临床治疗与药物研发提供理论指导。由于选用的 VBOF 仅代表病毒进行自身蛋白质外壳与遗传物质的合成能力,也因此本研究方法仅考虑 SARS-CoV-2 在宿主细胞中进行自身复制时的代谢活动;而病毒在侵入、离开宿主细胞以及在宿主细胞内转运时会涉及到膜等相关物质的合成,对于这部分的代谢变化本研究尚未考虑。未来的工作将会尝试引入 SARS-CoV-2 更多的代谢信息,不断提高重构的代谢网络的准确性与可信度。

## 【参考文献】

- [1] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [2] She J, Jiang J, Ye L, et al. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies[J]. Clin Transl Med, 2020, 9(1): 1-7.
- [3] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 1-23.
- [4] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells[J]. BioRxiv, 2020. DOI:10.1101/2020.01.31.929042.
- [5] Walsh CT, Tu BP, Tang Y. Eight kinetically stable but thermodynamically activated molecules that power cell metabolism[J]. Chem Rev, 2018, 118(4): 1460-1494.
- [6] Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [7] Elia I, Doglioni G, Fendt SM. Metabolic hallmarks of metastasis formation[J]. Trends Cell Biol, 2018, 28(8): 673-684.
- [8] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] Luengo A, Gui DY, Vander Heiden MG. Targeting metabolism for cancer therapy[J]. Cell Chem Biol, 2017, 24(9): 1161-1180.
- [10] DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism[J]. Sci Adv, 2016, 2(5): e1600200.
- [11] Thaker SK, Ch'ng J, Christofk HR. Viral hijacking of cellular metabolism[J]. BMC Biol, 2019, 17(1): 1-15.
- [12] Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology[J]. Cell, 2017, 168(4): 657-669.
- [13] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 27-47.
- [14] Moreno-Altamirano MM, Kolstoe SE, Sánchez-García FJ. Virus control of cell metabolism for replication and evasion of host immune responses[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 95.
- [15] Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma[J]. Science, 2009, 325(5944): 1139-1142.
- [16] Lionetto L, Olivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: an observational cohort study[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(3): 166042.
- [17] Masid M, Ataman M, Hatzimanikatis V. Analysis of human metabolism by reducing the complexity of the genome-scale models using redHUMAN[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1-12.
- [18] Thiele I, Palsson BØ. A protocol for generating a high-quality genome-scale metabolic reconstruction[J]. Nat Protoc, 2010, 5(1): 93-121.
- [19] Zhang C, Hua Q. Applications of genome-scale metabolic models in biotechnology and systems medicine[J]. Front Physiol, 2016, 6: 413.
- [20] Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, et al. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nat Commun, 2014, 5(1): 1-11.
- [21] Orth JD, Thiele I, Palsson BØ. What is flux balance analysis?[J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(3): 245-248.
- [22] Barrett T, Troup DB, Wilhite SE, et al. NCBI GEO: mining tens of millions of expression profiles-database and tools update[J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(suppl\_1): D760-D765.
- [23] Brunk E, Sahoo S, Zielinski DC, et al. Recon3D enables a three-dimensional view of gene variation in human metabolism[J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(3): 272-281.
- [24] Duarte NC, Becker SA, Jamshidi N, et al. Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(6): 1777-1782.
- [25] Thiele I, Swainston N, Fleming RM, et al. A community-driven global reconstruction of human metabolism[J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(5): 419-425.
- [26] Renz A, Widerspick L, Dräger A. FBA reveals guanylate kinase as a potential target for antiviral therapies against SARS-CoV-2[J]. Bioinformatics, 2020, 36(Supplement\_2): i813-i821.
- [27] Renz A, Widerspick L, Dräger A. Genome-scale metabolic model of infection with SARS-CoV-2 mutants confirms guanylate kinase as robust potential antiviral target[J]. Genes, 2021, 12(6): 796.
- [28] Heirendt L, Arreckx S, Pfau T, et al. Creation and analysis of biochemical constraint-based models using the COBRA Toolbox v. 3.0[J]. Nat Protoc, 2019, 14(3): 639-702.
- [29] Vlassis N, Pacheco MP, Sauter T. Fast reconstruction of compact context-specific metabolic network models[J]. PLoS Comput Biol, 2014, 10(1): e1003424.
- [30] Wang H, Marcišauskas S, Sánchez BJ, et al. RAVEN 2.0: a versatile toolbox for metabolic network reconstruction and a case study on *Streptomyces coelicolor* [J]. PLoS Comput Biol, 2018, 14(10): e1006541.
- [31] Robinson JL, Kocabaş P, Wang H, et al. An atlas of human metabolism[J]. Sci Signal, 2020, 13(624): eaaz1482.
- [32] Agren R, Mardinoglu A, Asplund A, et al. Identification of anticancer drugs for hepatocellular carcinoma through personalized genome-scale metabolic modeling[J]. Mol Syst Biol, 2014, 10(3): 721.
- [33] Vasconcellos AF, Mandacaru SC, de Oliveira AS, et al. Dynamic proteomic analysis of *Aedes aegypti* Aag-2 cells infected with Mayaro virus[J]. Parasit Vectors, 2020, 13(1): 1-12.
- [34] Mori Y, Sakata M, Sakai S, et al. Membrane sphingomyelin in host cells is essential for nucleocapsid penetration into the cytoplasm after hemifusion during rubella virus entry[J]. Mbio, 2022: e01698.
- [35] Zhou Y, Pu J, Wu Y. The role of lipid metabolism in influenza A virus infection[J]. Pathogens, 2021, 10(3): 303.
- [36] Kishk A, Pacheco MP, Sauter T. DCcov: repositioning of drugs and drug combinations for SARS-CoV-2 infected lung through constraint-based modeling[J]. Iscience, 2021, 24(11): 103331.
- [37] Pacheco MP, John E, Kaoma T, et al. Integrated metabolic modelling reveals cell-type specific epigenetic control points of the macrophage metabolic network[J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 1-24.
- [38] Papathanassiou AE, Ko JH, Imprialou M, et al. BCAT1 controls metabolic reprogramming in activated human macrophages and is associated with inflammatory diseases[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1-13.
- [39] Wang L, Western D, Timsina J, et al. Plasma proteomics of SARS-CoV-2 infection and severity reveals impact on Alzheimer's and coronary disease pathways [J]. medRxiv, 2022. DOI: 10.1101/2022.07.25.22278025.
- [40] Cheng JC, Yeh YJ, Pai LM, et al. 293 cells over-expressing human ADI1 and CD81 are permissive for serum-derived hepatitis C virus infection[J]. J Med Virol, 2009, 81(9): 1560-1568.
- [41] Chang ML, Huang YH, Cheng JC, et al. Interaction between hepatic membrane type 1 matrix metalloproteinase and acireductone dioxygenase 1 regulates hepatitis C virus infection[J]. J Viral Hepat, 2016, 23(4): 256-266.
- [42] Yahya SM. The impact of HCV knockdown on SAT3 and ADI1 expression in human Con1 cells[J]. World J Pharm Res, 2014, 3(6): 198-203.

(编辑:谭斯允)