

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2026.04.017

医学生物信息

基于代谢差异分析的抑制病毒复制的通用靶点预测方法

冯子烨, 齐瑜鹏, 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】提出一种基于代谢差异分析的抑制病毒复制的通用靶点预测方法。该方法采用的差异代谢网络模型(Delta网络)利用感染前后宿主细胞的代谢差异,聚焦于病毒感染诱导的代谢子系统,有效消除病毒感染的不同宿主组织的特异性。该模型基于病毒感染前后宿主细胞的基因表达差异与病毒生物质反应函数进行重构,通过单基因敲除和细胞毒性测试,筛选出候选靶点。结果表明,CTH和DCTD在全部15种病毒的靶点基因集合中单独或组合出现,对于抑制病毒复制具有一定的广谱性。本文方法在预测抑制病毒复制的靶点方面展现出良好的通用性,能有效地挖掘潜在的广谱靶点,有望为病毒性疾病的研究提供新思路,提升病毒感染靶向治疗的效率。

【关键词】病毒性疾病; 差异代谢网络; 代谢差异分析; 靶点预测

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2026)04-0531-07

General target prediction method for inhibiting viral replication based on metabolic differential analysis

FENG Ziye, QI Yupeng, ZHENG Haoran

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

Abstract: A general target prediction method for inhibiting viral replication based on metabolic differential analysis is proposed. This method employs a differential metabolic network model, referred to as the DELTA network, which utilizes metabolic differences in host cells before and after infection to focus on virus-induced metabolic subsystems, thereby effectively eliminating tissue specificity associated with infections in different hosts. The model which is reconstructed by integrating host gene expression differences pre- and post-infection with the viral biomass objective function is used to identify candidate targets through single-gene knockout simulations and cytotoxicity assessments. The results show that CTH and DCTD are present, either alone or in combination, in the predicted target gene sets across all 15 viruses, demonstrating a certain degree of broad-spectrum potential in suppressing viral replication. The proposed method exhibits strong generalizability in predicting antiviral targets, enabling effective identification of potential broad-spectrum candidates and providing new insights into viral disease research, thereby enhancing the efficiency of targeted antiviral therapies.

Keywords: viral disease; differential metabolic network; metabolic differential analysis; target prediction

前言

病毒的类型繁多,不同种类的病毒感染人体的不同组织且致病机制不同^[1-2],因此治疗病毒感染疾病的方法也各不相同。然而,在代谢层面,病毒感染过程展现出显著的共性,即病毒作为一种仅由核酸

和蛋白质外壳构成的简单生物实体,自身并无独立的代谢能力或酶系统^[3-4]。因此病毒必须侵入并利用宿主的代谢资源,以满足其生存、复制和传播等所有生命活动的需求。大量研究已证明病毒对于宿主细胞代谢系统的依赖性,并揭示病毒感染后宿主细胞的代谢活动所发生的显著变化^[5],这说明病毒入侵宿主细胞后,会对宿主细胞代谢系统进行代谢重编程^[6],病毒通过调控宿主的代谢网络,干扰其正常的生理代谢过程,进而将宿主细胞代谢导向更有利于病毒自身增殖的非正常代谢状态(图1)。

目前关于病毒性疾病的研究主要聚焦在基因组学或蛋白质组学的层面,比较常见的是通过切断病毒与宿主细胞表面蛋白受体之间的联系,阻止病毒

【收稿日期】2025-10-16

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

【作者简介】冯子烨,硕士研究生,研究方向:生物信息学, E-mail: apray@mail.ustc.edu.cn

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

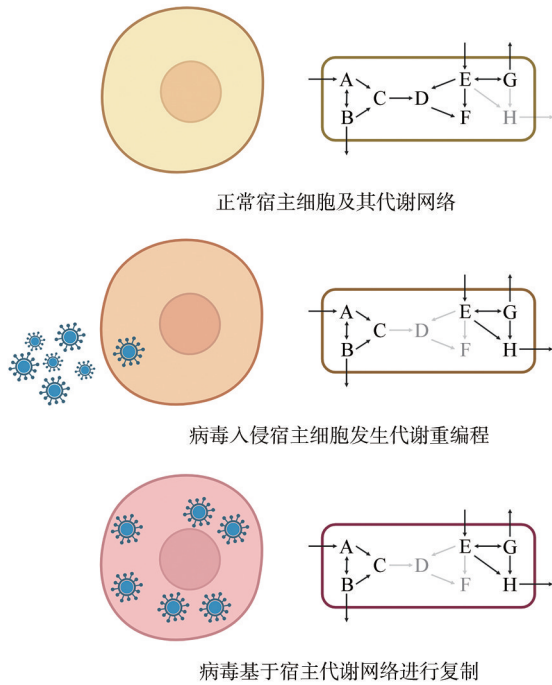


图1 病毒感染引发宿主细胞代谢重编程过程

Figure 1 Host metabolic reprogramming induced by viral infection

入侵宿主细胞或从感染细胞出芽^[7-8],从而达到治疗的效果,这些研究方法需要了解各种病毒的结构,从而设计针对性的治疗方案。本研究希望从病毒感染对宿主细胞代谢重编程的共同特性出发,寻找可能存在的应对多种病毒疾病的通用方法。

在系统生物学和基因组尺度代谢网络模型^[9-11]的帮助下,目前已经有一些研究通过分析病毒性疾病的代谢重编程活动,识别潜在的目标靶点。这些研究一部分通过构造病毒的生物质函数(Viral Biomass Objective Function, VBOF),将VBOF插入正常组织的代谢网络模型中,进行代谢分析及基因敲除等实验^[12-13];

另一部分研究通过通量变异性分析^[14]或通量采样^[15]的方式分析病毒感染前后宿主细胞代谢系统的通量变化。然而,现有基于代谢网络模型的病毒研究仍面临一些挑战。首先,许多研究直接分析感染后宿主组织细胞的整体代谢网络,其中包含大量与病毒复制非直接相关的固有代谢活动,影响对于病毒感染后异常代谢的分析。其次,这些研究采用的代谢网络模型与分析方法往往依赖于特定病毒感染的特定组织,因此具有显著的组织特异性。这些模型与方法难以应用于多种病毒,限制其在挖掘病毒广谱靶点时的有效性。针对这些挑战,发展一种能聚焦于病毒感染相关的代谢通路、有效消除组织特异性、适用于多种病毒的靶点预测方法具有重要意义。

本研究提出一种基于代谢差异分析来预测病毒性疾病靶点的方法,流程如图2所示。该方法利用宿主细胞的基因表达数据^[16],通过差异表达分析得出病毒感染细胞与正常细胞表达水平存在较大差异的基因集合。基于人类基因组规模的代谢网络 Recon3D^[17],结合差异上调基因与计算方法构建的VBOF,重构出反映病毒入侵宿主细胞后代谢系统变化的差异代谢网络,命名为DELTA网络^[18]。基于DELTA网络模型,通过单基因敲除和细胞毒性测试进行靶点筛选,以预测潜在的抑制病毒复制的靶点。与传统的基于完整宿主代谢网络的研究不同,经过重构的DELTA网络专注于病毒感染前后宿主细胞发生的代谢变化,只包含宿主细胞代谢网络中感染后异常代谢活动相关的部分,有效避免不同病毒感染的宿主组织的组织特异性代谢背景带来的影响。因此,本研究提出的方法具有较强的通用性,适用于多种病毒性疾病,有助于广谱抑制病毒复制的靶点识别与治疗策略的发展,为病毒性疾病的研究提供新思路。

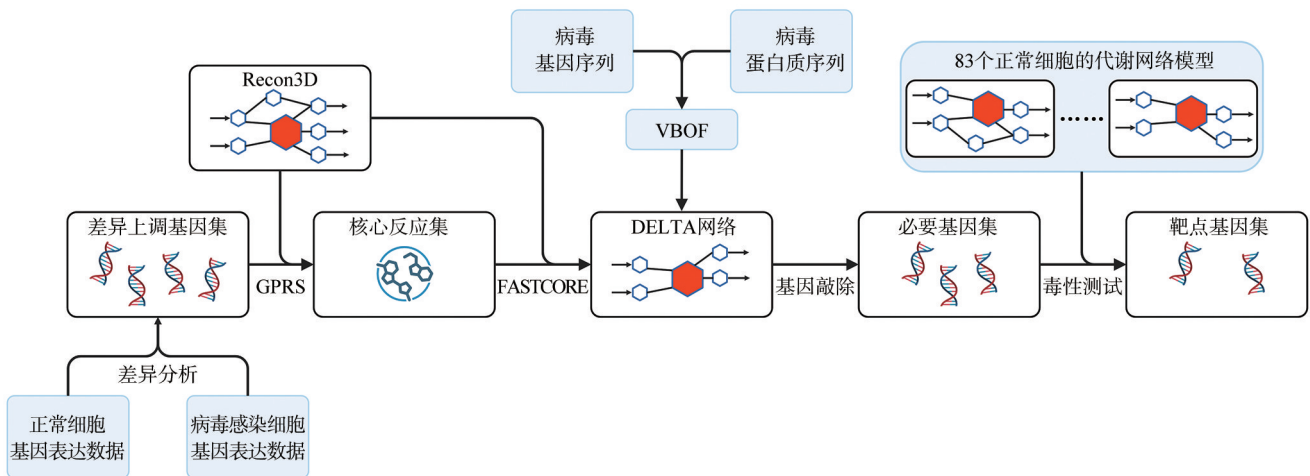


图2 基于代谢分析的病毒性疾病靶点预测方法流程图

Figure 2 Flowchart of the target prediction method for viral diseases based on metabolic analysis

1 数据与方法

1.1 数据集与差异表达分析

本研究通过NCBI基因表达综合数据库(GEO)^[19]获取15种相对热门病毒的read count转录组数据。每种病毒的数据集中包含感染细胞与正常细胞的基因表达数据,样本数据详情如表1所示。通过对感染组与正常组基因表达值的统计学分析,可以找出两者具有统计学意义的差异基因。本研究选择使用能在小样本量下有效地分析基因表达数据的Limma工具包^[20-21]提供的voom函数对read count数据进行归一化并调整数据分布。对于每一种病毒性疾病的基因表达数据,以 $|\log FC| > 1.0$ 和 $P\text{-value} < 0.05$ 作为基因表达显著差异的阈值,筛选出感染细胞与正常细胞表达水平存在显著差异的基因集合作为差异上调基因集合。

表1 15种病毒性疾病的基因表达数据详情

Table 1 Summary of gene expression datasets for 15 viral diseases

病毒名称	数据集	感染样本数	正常样本数
基孔肯雅热病毒	GSE197744	2	2
乙肝病毒	GSE223073	24	22
丙肝病毒	GSE211161	2	2
人冠状病毒	GSE155986	12	3
人疱疹病毒1	GSE184463	6	6
人体免疫缺陷病毒1	GSE152788	4	2
人类SARS冠状病毒	GSE148729	8	6
甲型流感病毒	GSE206606	10	12
日本脑炎病毒	GSE221680	3	3
麻疹病毒	GSE131840	6	6
中东呼吸综合征冠状病毒	GSE56192	36	9
新型冠状病毒	GSE163959	5	5
西尼罗河病毒	GSE136342	10	10
扎伊尔埃博拉病毒	GSE100839	3	3
寨卡病毒	GSE160201	4	4

1.2 VBOF的计算

VBOF是模拟病毒复制所需生物分子化学计量需求的伪反应,是本研究构建病毒特异性差异代谢网络的基础。针对研究中涉及的15种病毒分别计算其VBOF。与目前大多数研究一样^[12-13, 22],该计算过程主要依据Aller等^[23]提出的框架,并针对不同病毒的巴尔的摩分类具有的基因特性进行适配^[24]。计算方法流程图如图3所示。

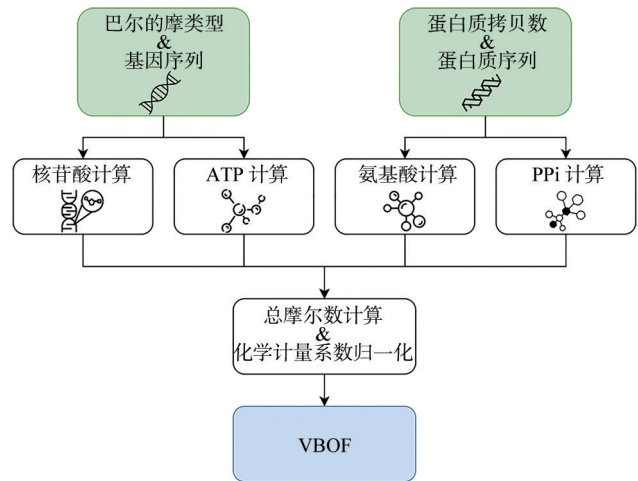


图3 VBOF计算方法流程图

Figure 3 Flowchart of the VBOF computation method

VBOF的构建依赖于从NCBI病毒数据库获取的各病毒基因组序列和蛋白质序列。依据各病毒由巴尔的摩分类确定的具体基因组类型,如DNA或RNA、单链或双链,统计其复制所需的各类核苷三磷酸的摩尔比例。类似地,通过分析蛋白质序列并结合估计的蛋白质拷贝数,计算出病毒合成所需各种氨基酸的摩尔比例。此外,VBOF中还包含蛋白质合成过程中肽键形成所需的ATP能量消耗以及核酸聚合过程中焦磷酸盐(PP_i)的生成。最终,所有组分包括核苷酸、氨基酸、ATP、水、ADP、 P_i 、 H^+ 及 PP_i 的化学计量系数被归一化为每克病毒所需的毫摩尔数,作为病毒的VBOF。

1.3 DELTA网络重构

为消除病毒感染的不同人体组织的特异性代谢背景带来的影响,需要通过病毒感染前后宿主细胞异常代谢活动变化,重构出能反映异常代谢活动的DELTA网络,从而分析其中起重要调控作用的关键基因及代谢通路。本研究基于前述计算得到的差异上调基因集以及各病毒的VBOF进行DELTA网络的重构。

本研究利用Recon3D重构病毒特异性的DELTA网络,Recon3D是目前最完整的人类基因组规模的代谢网络,涉及2248个代谢基因和10600个代谢反应。病毒复制和生产所需要的代谢物与人类是不同的,为反映病毒感染所引起的细胞代谢改变,本研究使用COBRA Toolbox v3.0^[25]提供的addReaction函数,将病毒的VBOF添加到Recon3D中,加入VBOF后的Recon3D命名为Recon3D_Virus。对于每一个病毒数据集,从差异上调基因集中筛选与Recon3D_Virus相关的基因,并利用GPR映射规则获得一组代谢反应

集合,这些反应为被感染细胞中相比正常细胞更活跃的代谢反应。为保证生成的DELTA网络能进行病毒生物物质的合成,在该反应集中加入VBOF作为核心反应集。最终,使用COBRA Toolbox v3.0提供的FASTCORE算法^[26],将核心反应集与Recon3D_Virus模型作为输入,完成病毒特异性的DELTA网络的重构。

1.4 靶点基因的识别

本研究中候选靶点基因的识别基于DELTA网络展开,分为单基因敲除和细胞毒性测试两个步骤,旨在确保基因作为靶点时能抑制病毒复制,同时不影响人体的正常组织代谢。为评估各基因在病毒复制中的重要性,靶点基因识别的第一步为单基因敲除模拟,此过程借助RAVEN v2.0工具箱^[27]中的removeGenes函数实现单个基因的移除。在每个DELTA网络中,VBOF被设定为代谢优化的目标,其通量大小决定DELTA网络中病毒生物物质合成的能力。较高的VBOF通量表明DELTA网络的功能更强,宿主代谢重编程程度更深,更能促进病毒的复制增值。对于每次基因敲除,利用RAVEN中的solveLPR函数重新计算模型的VBOF通量。若单个基因的缺失导致VBOF通量显著降低到接近零的水平,则该基因被判定为该DELTA网络的必要性基因^[28]。为确保基因缺失不会影响正常细胞代谢,靶点基因识别的第二步为细胞毒性测试。本研究通过从Metabolic Atlas^[29]中获取的83个正常细胞代谢模型进行细胞毒性评估。将每个在DELTA网络中识别出的必要性基因在这些正常细胞模型中逐一进行模拟敲除,并考察敲除后的模型是否仍能完成56项预设的核心代谢任务,这些代谢任务包括细胞主要的生理功能,如能量产生、物质代谢和生物合成。基因对于正常细胞模型是否具有毒性基于以下的规则:若基因敲除不影响模型中所有核心代谢任务的完成,则对于该模型视为不具有毒性;若基因本身不存在于模型中或敲除后导致任何代谢任务失败,则对于该模型视为具有毒性。如果敲除某个必要性基因在超过一半(≥ 42 个)的正常细胞模型中均被判定为不具有毒性,则该必要性基因被认定为潜在的抑制病毒复制的靶点基因。

2 结果

2.1 差异代谢网络重构

2.1.1 差异表达分析 本研究对于搜集到的15组不同病毒的感染细胞与正常细胞的基因表达数据分别进行差异表达分析,以获得在特定病毒中差异表达的基因集合,差异上调与下调的基因规模如图4所

示。为更好地了解病毒感染宿主细胞后,代谢系统经调控变得更活跃的部分,本研究对差异上调基因进行分析。不同种类的病毒差异表达基因表现出一些共性。经统计,CMPK2、ASNS两种基因在超过三分之二的病毒中表现出差异上调。有研究表明,CMPK2基因会对以寨卡病毒(Zika virus)为例的多种黄热病毒的翻译过程产生影响^[30]。ASNS基因编码的蛋白质参与天冬酰胺的合成,它是人类巨细胞病毒复制的关键宿主因子^[31]。尽管这两个基因仅与特定种类的病毒复制相关,但它们与病毒性疾病之间存在关联性,侧面说明差异表达分析的可靠性。

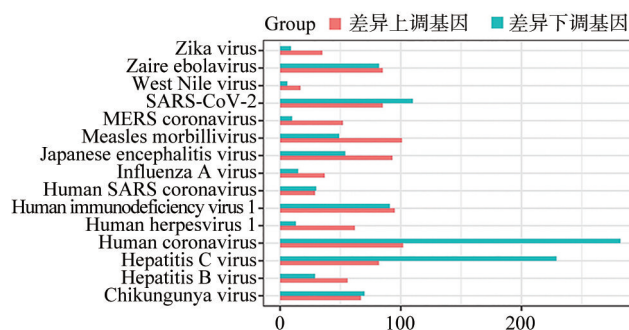


图4 病毒差异表达基因规模

Figure 4 Scale of viral differentially expressed genes

2.1.2 代谢网络结构分析 本研究在15种病毒数据的差异上调基因的基础上,结合人类基因组尺度代谢网络模型Recon3D和为各病毒构造的VBOF,重构15种病毒的特异性差异代谢网络,命名为DELTA网络。15种病毒的DELTA网络的规模大小如图5所示,相较于包含2248个代谢基因、10600种代谢反应和5835种代谢物的Recon3D,15个DELTA网络平均包含888种代谢基因、1512种代谢反应和1261种代谢物。病毒对应的DELTA网络规模大小反映了病毒在感染人体细胞后对于代谢系统的重编程程度。

为验证DELTA网络对于不同病毒感染的人体组织的特异性代谢背景的消除情况,本研究从HPA^[32]下载管家蛋白组相关的基因列表,并将其通过GPR规则映射到代谢反应中,以计算DELTA网络对于人体代谢系统的管家基因相关的代谢反应的消除情况,结果如图6所示,15种病毒的DELTA网络对于人类管家基因相关的代谢反应的平均消除率为82.84%,其中人类SARS冠状病毒(Human SARS Coronavirus)的DELTA网络的消除率最高,为98.70%,人体免疫缺陷病毒1(Human Immunodeficiency Virus 1)的DELTA网络消除率最低,为67.66%,分别对应规模最小与最大的DELTA网络。

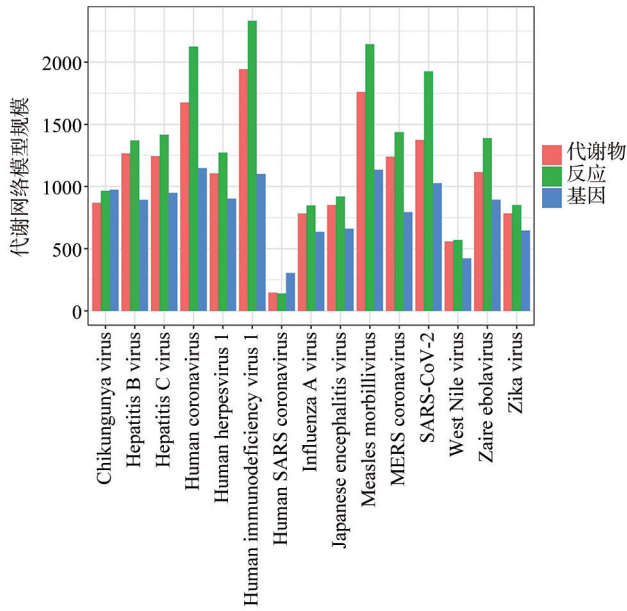


图5 病毒DELTA网络规模

Figure 5 Scale of the viral DELTA network

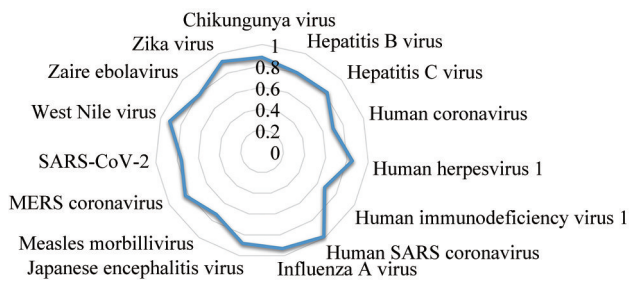


图6 病毒DELTA网络管家基因相关反应消除率

Figure 6 Elimination rate of housekeeping gene-related reactions in the viral DELTA network

上述结果展现了DELTA网络的两个关键特性:(1)与庞大的通用人类代谢网络 Recon3D 相比,15种不同病毒构建的DELTA网络,其平均网络规模包括基因、反应和代谢物数量都实现显著的缩减;(2)通过计算这些DELTA网络对人类管家基因相关反应的消除率,证实DELTA网络重构能有效去除大部分维持细胞基本生理功能、但与特定病毒感染非直接相关的背景代谢反应。网络规模的简化和代谢系统管家基因相关反应的消除验证DELTA网络能有效消除不同病毒感染的不同宿主组织所固有的特异性代谢背景。因为不同病毒的特异性导致其倾向于感染具有独特代谢特征的特定组织类型,传统基于完整宿主组织代谢模型的方法应用于多种病毒时,可能会受到这些组织特异性代谢背景的干扰。DELTA网络通过专注于病毒感染前后真正发生改变的差异代谢部分,将后续的代谢分析聚焦于被病毒普遍利用与调控的代谢通路。DELTA网络的重构为后续更精确、高效地筛选抗病毒

靶点奠定基础,也增强了本研究方法在应用于多种不同病毒研究时的通用性和适用性。

2.2 靶点预测及分析

本研究将VBOF的通量作为评价DELTA网络功能的核心指标,该通量直接关联到DELTA网络对病毒复制的贡献。VBOF通量越高,说明DELTA网络在病毒感染后发挥更大的作用,更能促进病毒的复制。靶点预测流程中,本研究首先在15个DELTA网络上分别进行单基因敲除实验,将那些敲除后导致VBOF通量显著降低至接近于零的基因视作DELTA网络的必要性基因。随后,为考虑基因缺失对于正常组织细胞代谢活动的影响,本研究对于所有的必要性基因进行毒性测试,从中筛选出对于正常细胞组织无毒性的基因作为最终预测得到的潜在的靶点基因。必要性基因与靶点基因的规模如图7所示。

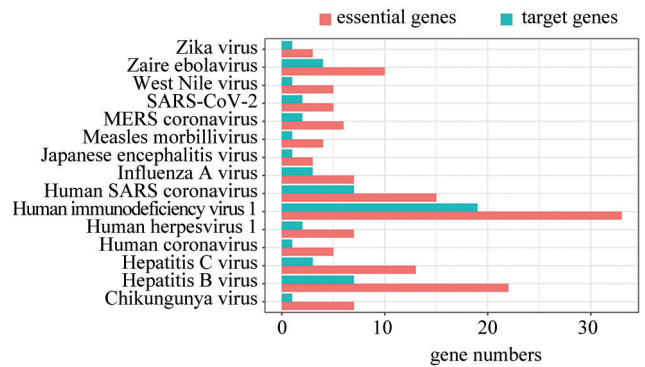


图7 病毒必要性基因和靶点基因规模

Figure 7 Scale of viral essential and target genes

为识别具有广谱性抑制病毒复制病毒潜力的靶点基因,本研究对于15种不同病毒预测得出的靶点基因进行共性分析。结果显示,CTH和DCTD是出现频次最高的两个基因,它们不仅分别在10个和8个病毒特异性的DELTA网络中被预测为靶点基因,更重要的是,CTH和DCTD以单独或组合的形式普遍存在于全部15个病毒的靶点基因集合中,这说明它们在多种病毒感染所诱导的异常代谢重编程中发挥着广泛且核心的作用。为进一步探究其机制,本研究通过KEGG数据库^[33]分析这两个基因参与的代谢通路。分析表明,CTH主要参与甘氨酸、丝氨酸等多种氨基酸的代谢与生物合成,DCTD则主要参与嘧啶代谢及核苷酸的生物合成。氨基酸和核苷酸正是VBOF中精确量化的、构成病毒颗粒所必需的关键物质。因此,敲除CTH或DCTD能通过干扰DELTA网络中这些关键氨基酸或核苷酸的供应通路,有效抑制病毒的生物合成与复制。

实验结果显示,CTH和DCTD通过抑制多种病毒在DELTA网络中的生物合成,展现出作为广谱抑制病毒复制的靶点基因的巨大潜力。本研究为进一步评估这些预测靶点的临床相关性与可药性,检索DrugBank数据库^[34]中已有的靶向药物。对于DCTD,发现其靶向药物阿糖胞苷(Cytarabine)是一种嘧啶核苷类似物,该药物不仅已知具有抗病毒和免疫抑制特性^[35],而且其所属的核苷类似物类别已是当前抗病毒治疗的重要药物类别之一,广泛应用于疱疹病毒、HIV、乙型肝炎与SARS-CoV-2等多种病毒感染的临床治疗^[36-37]。核苷类似物在病毒治疗中主要通过天然核苷竞争、干扰病毒核酸复制链的延长或引发致命突变来抑制病毒复制。Cytarabine在病毒治疗中的价值为DCTD作为广谱靶点基因的预测结果提供有力的证据支持,这同时也说明Cytarabine可能在更多病毒性疾病治疗中具有药物重用的潜力。尽管目前尚未发现CTH与特定抗病毒药物的直接关联,但其在10种病毒模型中被预测为潜在的靶点基因,说明CTH也在后续药物研发中具有深入研究价值。本研究预测得到的广谱抑制病毒复制的靶点基因CTH和DCTD,特别是DCTD,为开发新型抗病毒药物及优化现有治疗方案提供可靠的理论依据和研究方向。

3 总结

病毒复制普遍依赖宿主细胞的代谢系统,并在感染后对宿主代谢网络进行重编程。基于病毒的这一共性,本研究提出一种基于代谢差异分析的抑制病毒复制的通用靶点预测方法。该方法通过病毒感染前后宿主细胞的基因表达差异数据及VBOF,在通用人类代谢网络模型的基础上重构病毒特异性的差异代谢网络,命名为DELTA网络。通过在DELTA网络上进行单基因敲除和细胞毒性测试,预测潜在的抑制病毒复制的靶点基因。本研究对于15种不同病毒进行DELTA网络重构、靶点预测与分析。结果表明,DELTA网络与通用人类代谢网络相比,在规模上进行简化,并且有效消除大部分人体代谢系统的管家基因相关反应,这说明DELTA网络重构能有效消除病毒感染组织的特异性代谢背景,将代谢分析聚焦于病毒感染直接相关的、发生显著代谢差异变化的代谢子系统上,从而实现通用的病毒靶点预测方法。靶点基因预测结果显示,CTH和DCTD在全部15种病毒的潜在候选靶点中单独或组合出现,说明其具有广谱性抑制病毒复制的潜力,其中DCTD的已知靶向药物阿糖胞苷(Cytarabine)是一种已在临床上应用的核苷类似物抗病毒药物,间接支持靶点预测

结果的可靠性。这些结果为相关药物的进一步研究和潜在的药物重用提供了新思路。

未来将本研究提出的方法应用于更广泛的病毒种类进行靶点预测,寻找更多抑制病毒复制的广谱靶点。在研究方法的优化方面,通过整合更全面的病毒生物学信息、精确的蛋白质拷贝数以及构成病毒的脂质组分等优化VBOF的构建,同时探索结合更多维度的组学数据及动力学约束来提升DELTA网络分析的准确性,为抗病毒药物的研究提供更可靠的思路与方法。

【参考文献】

- [1] Fukuyama S, Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(4): 481-486.
- [2] Liu XX, Xiong WD, Ye MS, et al. Non-coding RNAs expression in SARS-CoV-2 infection: pathogenesis, clinical significance, and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 441.
- [3] Klose T, Reteno DG, Benamar S, et al. Structure of faustovirus, a large dsDNA virus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(22): 6206-6211.
- [4] Taylor MW. *Viruses and man: a history of interactions*[M]. Cham: Springer International Publishing, 2014.
- [5] Maynard ND, Gutschow MV, Birch EW, et al. The virus as metabolic engineer[J]. *Biotechnol J*, 2010, 5(7): 686-694.
- [6] Moolamalla ST, Balasubramanian R, Chauhan R, et al. Host metabolic reprogramming in response to SARS-CoV-2 infection: a systems biology approach[J]. *Microb Pathog*, 2021, 158: 105114.
- [7] 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): 4.
- [8] Martin-Serrano J, Neil SJ. Host factors involved in retroviral budding and release[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(7): 519-531.
- [9] 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: 3083.
- [10] 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): 2821.
- [11] Thiele I, Palsson BØ. A protocol for generating a high-quality genome-scale metabolic reconstruction[J]. *Nat Protoc*, 2010, 5(1): 93-121.
- [12] 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(S2): i813-i821.
- [13] 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 (Basel)*, 2021, 12(6): 796.
- [14] Gudmundsson S, Thiele I. Computationally efficient flux variability analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(1): 489.
- [15] Kaufman DE, Smith RL. Direction choice for accelerated convergence in hit-and-run sampling[J]. *Oper Res*, 1998, 46(1): 84-95.
- [16] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1): 57-63.
- [17] 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.
- [18] 齐瑜鹏, 赵言龙, 郑浩然. 一种通过代谢差异分析抑制 SARS-CoV-2 复制的靶点预测方法[J]. *中国医学物理学杂志*, 2023, 40(12): 1577-1584.
- [19] Qi YP, Zhao YL, Zheng HR. Target prediction approach to inhibit SARS-CoV-2 replication based on metabolic difference analysis[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2023, 40(12): 1577-1584.
- [19] 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.
- [20] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential

- expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.
- [21] Smyth GK. limma: linear models for microarray data[M]//Gentleman R, Carey VJ, Huber W, et al. *Bioinformatics and Computational Biology Solutions Using R and Bioconductor*. New York: Springer New York, 2005: 397-420.
- [22] 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.
- [23] Aller S, Scott A, Sarkar-Tyson M, et al. Integrated human-virus metabolic stoichiometric modelling predicts host-based antiviral targets against Chikungunya, Dengue and Zika viruses[J]. *J R Soc Interface*, 2018, 15(146): 20180125.
- [24] Yu CL, Hernandez T, Zheng H, et al. Real time classification of viruses in 12 dimensions[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64328.
- [25] 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.
- [26] Vlassis N, Pacheco MP, Sauter T. Fast reconstruction of compact context-specific metabolic network models[J]. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10(1): e1003424.
- [27] 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.
- [28] Edwards JS, Palsson BO. Metabolic flux balance analysis and the in silico analysis of *Escherichia coli* K-12 gene deletions[J]. *BMC Bioinformatics*, 2000, 1: 1.
- [29] Robinson JL, Kocabaş P, Wang H, et al. An atlas of human metabolism [J]. *Sci Signal*, 2020, 13(624): eaaz1482.
- [30] Pawlak JB, Hsu JC, Xia HJ, et al. CMPK2 restricts Zika virus replication by inhibiting viral translation[J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(4): e1011286.
- [31] Lee CH, Griffiths S, Digard P, et al. Asparagine deprivation causes a reversible inhibition of human *Cytomegalovirus* acute virus replication [J]. *mBio*, 2019, 10(5): e01651-19.
- [32] Pontén F, Jirstrom K, Uhlen M. The human protein atlas-a tool for pathology[J]. *J Pathol*, 2008, 216(4): 387-393.
- [33] Kanehisa M. The KEGG database[M]//Bock G, Goode JA. 'In Silico' Simulation of Biological Processes: Novartis Foundation Symposium. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2002: 91-103.
- [34] Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [35] Hamada A, Kawaguchi T, Nakano M. Clinical pharmacokinetics of cytarabine formulations [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(10): 705-718.
- [36] Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, et al. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(6): 447-464.
- [37] Malin JJ, Suárez I, Priesner V, et al. Remdesivir against COVID-19 and other viral diseases [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 34(1): e00162-20.

(编辑:谭斯允)