

基于差异代谢网络的泛癌代谢分析

熊宇峰 郑浩然

摘要 目的 基因组规模代谢网络模型 (genome-scale metabolic model, GEM) 是当前癌症代谢研究常用的一种分析工具, 高质量的癌症代谢网络有助于人们了解癌症内部的代谢特征。泛癌代谢分析需要为多种癌症构造代谢网络模型, 然而传统的直接基于癌症基因表达或蛋白质数据进行的网络重构方法, 无法避免引入癌症所在组织的代谢特征, 从而影响探寻疾病本身的代谢特点。为了削弱组织代谢特征对研究的影响, 更加准确地提取癌症相对正常组织细胞在代谢层面上发生的变化, 提出一种基于差异代谢网络的泛癌代谢分析方法。方法 以癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中 17 种癌症作为分析对象, 通过分析癌症及癌旁组织的基因表达数据, 采用基因芯片线性模型 (linear models for microarray analysis, Limma) 工具包分别提取这 17 种癌症的差异表达基因, 并将人类全基因组规模代谢网络 Recon3D 作为背景网络, 结合代谢网络重构算法 FASTCORE 为每种癌症构建差异代谢网络。最后联合多种癌症网络利用流量平衡分析 (flux balance analysis, FBA) 方法进行基因敲除以及毒性测试, 分析癌症代谢共性, 发现潜在药物治疗靶点。结果 得到了每种癌症的差异表达基因、差异代谢网络模型, 以及潜在的药物靶点, 通过联合所有癌症进行分析, 最后得到了 7 个潜在的泛癌药物靶点, 其中包括 *CRLS1*、*CTH*、*PTDSS1*、*SLC6A14*、*SGMS1*、*PKM* 以及 *PLD2*。7 个药物靶标中已经有 5 个用于不同的癌症治疗策略中, 而其余结果代表了潜在的药物靶点。结论 本文提出的差异代谢网络模型可以有效削弱组织代谢特征对癌症本身特征的干扰, 有助于泛癌代谢分析。

关键词 基因表达数据; 代谢网络; 基因敲除; 药物靶标; 泛癌

DOI: 10.3969/j.issn.1002-3208.2020.05.009.

中图分类号 R318.04 **文献标志码** A **文章编号** 1002-3208(2020)05-0506-07

本文著录格式 熊宇峰, 郑浩然. 基于差异代谢网络的泛癌代谢分析[J]. 北京生物医学工程, 2020, 39(5): 506-512. XIONG Yufeng, ZHENG Haoran. Pan-cancer analysis based on differential metabolic network[J]. Beijing Biomedical Engineering, 2020, 39(5): 506-512.

Pan-cancer analysis based on differential metabolic network

XIONG Yufeng, ZHENG Haoran

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

Corresponding author: ZHENG Haoran (E-mail: hrzheng@ustc.edu.cn)

【Abstract】 Objective Genome-scale metabolic model (GEM) is currently a commonly used tools for cancer metabolism research. High-quality cancer metabolism models can help us understand the metabolic characteristics of cancer. In pan-cancer analysis we need to reconstructed connected genome-scale metabolic models for each cancer. However, the traditional way based on gene expression or protein data to construct metabolic network lead to the metabolic characteristics of cancer tissue, which influence understanding the metabolic characteristics of disease. In order to eliminate the influence of tissue metabolism on the research and accurately extract the metabolic changes of cancer relative to normal tissues, we propose a pan-cancer metabolic

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (2017YFA0505502)、安徽省自然科学基金 (1508085MF128) 资助

作者单位: 中国科学技术大学计算机科学与技术学院 (合肥 230027)

通信作者: 郑浩然. E-mail: hrzheng@ustc.edu.cn

analysis method based on differential metabolic networks. **Methods** Taking 17 cancers in The Cancer Genome Atlas (TCGA) as the analysis objects, we used the linear models for microarray analysis (Limma) toolkit to determine genes that were differentially expressed between cancer and benign tissue. Then we combined differential genes, reference generic human GEM named Recon3D and metabolic network reconstruction algorithm FASTCORE to build differential metabolic networks for each cancer. Flux balance analysis (FBA) was used for metabolic flux analysis and gene knockout on a variety of cancer networks to study the common features of cancer metabolism and potential drug targets. **Results** In the experiments, we obtained differentially expressed genes, differential metabolic network models, and potential drug targets for each type of cancer. Through the analysis of all cancers, seven potential pan-cancer drug targets were obtained, including CRLS1, CTH, PTDSS1, SLC6A14, SGMS1, PKM, and PLD2. Five of the seven drug targets had already been used in different cancer treatment strategies, while the remaining drug targets represent new potential drugs. **Conclusions** The differential metabolic network model proposed in this paper can effectively eliminate the differences between different tissues, which is helpful to studying the metabolic characteristics of pan-cancer.

【**Keywords**】 gene expression data; metabolic network; gene knockout; drug target; pan-cancer

0 引言

代谢是细胞物质和能量运输转换的过程,也是生命活动的基础。目前有大量研究表明,细胞代谢的重编程是肿瘤转化和发展的直接原因^[1-2]。癌细胞影响肿瘤微环境中其他细胞的代谢,以便生存和繁殖,从而推动癌症的扩散以及转移^[3]。因此,深入了解癌细胞的代谢方式对癌症诊断和治疗有着非常重要的意义。

代谢过程复杂,涉及大量反应,这些反应基于共有代谢物而高度相关,人们很难系统地了解癌症代谢功能。但基因组规模代谢网络模型(genome-scale metabolic model, GEM)可以很好地解决这个问题,它通过整合不同来源和类型的数据,对生物代谢进行数学建模,以帮助解释和预测生物功能^[4]。当前,已有一些研究通过构建癌症代谢网络来分析癌症的代谢特征,寻找癌症药物靶标。如 Agren 等^[5]为6名肝癌患者重建个性化的GEM,分析得到101种抗代谢药物可以抑制肝癌细胞生长;Gatto 等^[6]结合流量平衡分析(flux balance analysis, FBA)方法和GEM对肾透明细胞癌进行分析,得到5个可以抑制肾透明细胞癌且不影响正常细胞生存的基因。

尽管当前对于各类癌症的代谢特征已有一些初步的研究,但针对泛癌症代谢特征的关注却很少。泛癌分析旨在研究不同癌症类型之间的相似性和差异性,通过联合多种癌症的数据,可以深入了解癌症的起源以及致癌的过程,找到更加普适性的治疗方

法。然而泛癌代谢分析存在许多困难,其中一个重要的原因在于传统网络构建算法得到的网络模型很难直接用于泛癌分析。Gatto 等^[7]使用 tINIT 算法,直接基于 TCGA 数据构建了4305个肿瘤GEM,涉及13种癌症类别,发现不同癌症表现出相似的代谢网络,而各癌症网络反映出的独特的代谢特征也与原发组织的代谢特点大部分吻合。这表明直接基于癌症基因数据的构造方法,其结果与癌症原发组织密切相关,一定程度上掩盖了癌症本身的代谢特点,也严重影响对癌症代谢变化的研究。

差异表达基因(differentially expressed gene, DEG)需要结合癌症以及正常样本数据进行对比分析,能够精确地描述癌症相对于癌旁组织在基因表达层面上发生的变化。通过结合GEM中的信息,可以得到癌症相对癌旁组织显著上调的反应集合。基于这些反应构造的网络模型一定程度上代表了癌症相对于癌旁组织更为活跃的那一部分代谢系统。与传统方法相比,削弱了组织代谢特征对研究造成的影响,更加准确地捕捉了癌症在代谢层面的变化,为系统挖掘癌症代谢共性特征提供基础。

为了解决当前泛癌代谢研究存在的一些问题,提出一种基于DEG的代谢网络重构方法,并基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库构建了17种癌症的差异代谢网络,在这些网络模型上进行FBA以及运输反应分析。

1 差异代谢网络的构建

代谢网络模型的构建主要依赖于基础数据、背

景网络以及重构算法 3 个部分。本文基于 TCGA 中 RNA-seq 数据提取 DEG, 结合 Recon3D^[8] 背景网络以及 FASTCORE^[9] 重构算法构建差异网络。利用 FBA 对网络进行代谢流量分析和模拟敲除实验, 预测抑癌基因, 寻找癌症代谢的共性, 具体研究方法如图 1 所示。

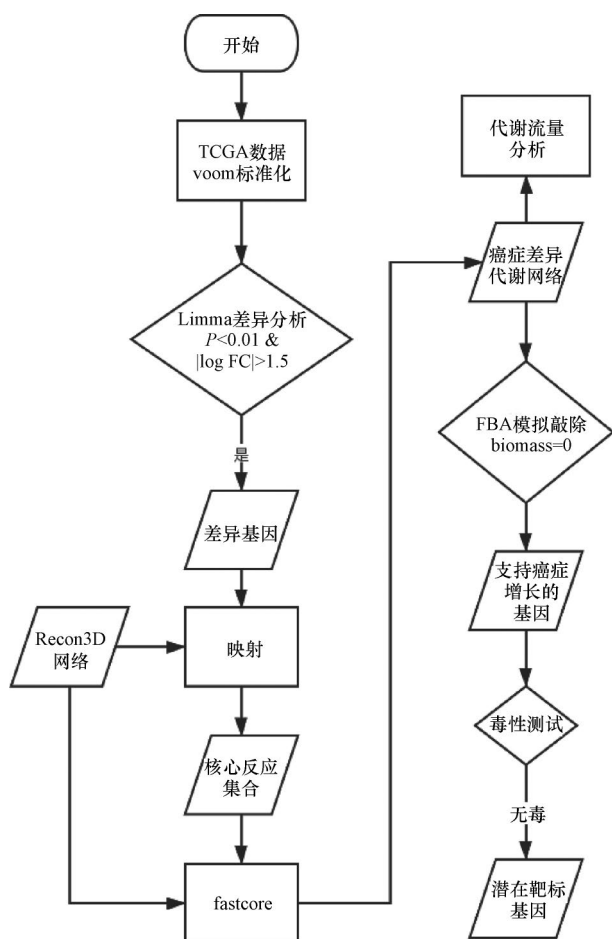


图 1 基于差异代谢网络的泛癌代谢分析流程

Figure 1 Pan-cancer analysis process based on differential metabolic network

1.1 差异基因提取

TCGA 是当前泛癌研究最常用的数据库, 其中存储了大量原发癌和其对应癌旁组织的基因表达数据, 这些数据具有多种可选类型 (COUNT、FPKM、RPKM、FPKM-UQ), 除此之外, 还提供了临床、甲基化信息等一系列配套数据。本工作主要基于 RNA-seq 基因表达数据进行研究, 从 TCGA 数据库下载了同时包含癌症组织样本和癌旁组织样本的 17 种癌症数据, 均为原始 COUNT 格式, 数据详情见表 1。

表 1 泛癌数据集信息

Table 1 The information of pan-cancer data sets

癌症名称	癌症组织 样本数量	癌旁组织样 本数量
膀胱尿路上皮癌 (bladder urothelial carcinoma, blca)	414	19
胆管癌 (cholangiocarcinoma, chol)	36	9
结肠腺癌 (colon adenocarcinoma, coad)	478	41
食管癌 (esophageal carcinoma, esca)	161	11
多形性成胶质细胞瘤 (glioblastoma multiforme, gbm)	156	5
头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, hnscc)	500	44
肾嫌色细胞癌 (kidney chromophobe, kich)	65	24
肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, kirc)	538	72
肾乳头状细胞癌 (kidney renal papillary cell carcinoma, kirp)	288	32
肝细胞癌 (liver hepatocellular carcinoma, lihc)	371	50
肺腺癌 (lung adenocarcinoma, luad)	533	59
肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, lusc)	502	49
前列腺癌 (prostate adenocarcinoma, prad)	498	52
直肠腺癌 (rectum adenocarcinoma, read)	166	10
胃腺癌 (stomach adenocarcinoma, stad)	375	32
甲状腺癌 (thyroid carcinoma, thca)	502	58
子宫内膜癌 (uterine corpus endometrial carcinoma, ucec)	551	35

针对表 1 中每一个癌症的数据集提取差异基因。首先对数据集进行预处理, 筛选出合适的样本。TCGA 对于不同类型的样本有不同的编号, 一共有 22 种类型, 其中 01~09 代表癌症样本, 10~16 表示正常对照组, 除此之外还有一些其他数字代表特殊的类型, 选取其中 01 原发癌症类型以及 11 正常实体组织作为分析对象, 其他类型样本, 例如外周血、骨髓、异种移植样本, 对于构造代谢网络来说并不适

合,将其剔除。

得到合适的癌症数据集后,对每一种癌症进行差异基因提取。传统的差异基因的提取方法包括倍数法、 t 检验法以及基因芯片线性模型算法^[10] (linear models for microarray analysis, Limma) 等。其中 Limma 工具包是当前最为常用的差异基因分析软件,其可以通过 voom 函数对 RNA-seq 数据进行标准化,调整数据分布,从而将 RNA-seq 数据像微阵列数据一样进行差异表达分析,因此选用 Limma 工具包作为分析工具。最后需要选定合适的阈值来作为判断显著差异的标准,代谢网络构造时只需要癌症相对癌旁组织显著上调的差异表达基因,因此选取 $P < 0.01$ 且 $|\log FC| > 1.5$ 作为显著差异的阈值。

将表 1 中每一种癌症的数据集通过类型标号进行筛选,之后根据 Limma 工具包的需要分别构造表达矩阵以及分组矩阵,通过 voom 函数标准化,最后进行差异分析,选取出满足 $P < 0.01$ 且 $|\log FC| > 1.5$ 的 17 组基因,这些基因代表癌症中显著高表达的差异基因。

1.2 代谢网络重构

FASTCORE 是重构流量一致性代谢网络模型的通用算法,它将一组已知在目标环境下活跃的核心反应集作为输入,搜索全局网络中的通量一致性子网络。网络包含来自核心集的所有反应和附加反应的最小集,这保证构建的网络模型非常紧凑,对分析产生最少的干扰。算法的输入是一组在细胞中活跃的核心反应集以及一个用于搜索的背景网络。当前癌症代谢网络重构常用的背景网络有 HMR2^[11]、Recon2^[12] 以及 Recon3D,其中 Recon3D 整合了 HMR 以及 Recon2 网络中绝大多数结果,具有更为全面的基因、反应和代谢物信息,以及更为严格的基因-蛋白质-反应调控关系 (gene-protein-reactions relationships, GPRs),因此本文选取 Recon3D 作为背景网络。

代谢反应可能由一个或多个基因共同调控,可以通过 DEG 以及 GPRs 计算得到活跃的核心反应集。GPRs 使用“and”及“or”来描述基因间的关系,其中“and”关系表示多个蛋白酶需要合作催化一个代谢反应,而“or”关系代表两组基因可以独立催化同一个代谢反应。按照一定的规则将癌症显著上调表达的代谢基因映射到代谢反应上:若调控代谢反

应的若干组基因之间为“or”的关系,那么只要其中一组蛋白酶对应的基因是显著上调表达的,反应就是活跃的。若催化代谢反应的基因之间是“and”关系,那么只有当所有基因都是上调表达的,反应才是活跃的。

在映射过程中,去除 Recon3D 里部分来自 HMR2 模型中代谢反应,因为其 GPRs 关系只包含了“or”关系,并不能反应严格的调控关系,而仅代表这些基因与该反应有关。基于其余代谢反应重构了一个一致性的背景网络模型,为避免混淆称之为 Recon3D_noHMR。

计算得到的核心反应集,代表了癌症相对于癌旁组织显著活跃的反应集,除此以外额外加入了生物量 (biomass) 合成反应,保证网络基本的物质合成功能。将各癌症显著上调的代谢反应作为输入,以 Recon3D_noHMR 为背景网络,基于 FASTCORE 算法进行癌症代谢重构,得到 17 种癌症的差异代谢网络,具体的网络规模如图 2 所示。

Recon3D_noHMR 包含了 2 043 个基因及 7 689 个代谢反应,而重构的差异网络只包含 878 个基因以及 1 420 个代谢反应。这些模型基于差异基因重构而来,代表了癌症细胞相对于正常组织细胞发生代谢变化的系统,去除了大量冗余信息的同时,也保证了正常的物质合成功能。基于这 17 种癌症差异模型,可以对癌症代谢特征以及代谢变化进行研究。

2 泛癌代谢特征分析

2.1 运输反应分析

Recon3D 模型集成了大量的代谢反应,并根据功能将反应划分到不同的子系统当中,其中一部分负责代谢物的运输,被称为运输反应。这些反应不会产生或消耗代谢物,而只是将代谢物从一个位置转移到另一个位置。

通过统计 17 种癌症差异代谢网络中所有的运输反应,对其取交集,得到了 22 个所有癌症共有的运输反应。这些反应主要集中在胞外向细胞液运输,细胞液向高尔基体、细胞核以及溶酶体运输。胞外与胞内的运输反应特别值得关注,其反应了癌症细胞与外界物质的交换,22 个所有癌症共有的运输反应中有 7 个反应属于这一类型,涉及氧气、磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 以及 UTP

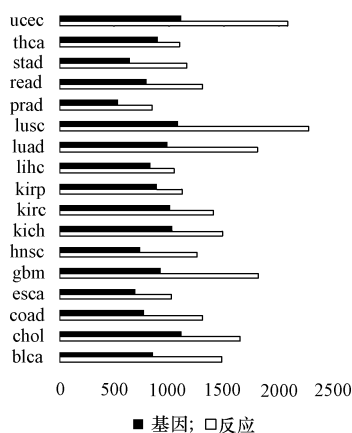


图 2 17 种癌症差异代谢网络规模

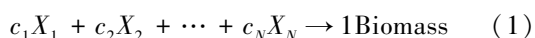
Figure 2 Scale of 17 cancer differential metabolic network

等物质。脂质运输占了所有共性运输反应的一大部分,当前脂质组学也越来越多地用于疾病特异性生物标志物的鉴定和验证^[13]。PS 是人类细胞中必不可少的成分,有研究显示 PS 在多种癌细胞类型中过度表达,癌细胞通过增强 PS 的含量来抑制树突状细胞成熟,减少细胞毒性并引发肿瘤生长。目前已有药物用于靶向具有 PS 结合特异性的多种癌细胞^[14]。此外 PE 被认为是前列腺癌的生物标志物,磷脂酰甘油也被证明与结直肠癌有关^[13]。实验结果与当前癌症研究结果较为吻合,因此有理由猜测这两种物质虽然只在单一或少量癌症中被验证,但可作为进一步研究的对象,未来有潜力扩展到多癌症范围。

2.2 流量平衡分析方法

FBA 是一种分析代谢网络中代谢物流动速度和状态的方法,它通过约束建模将代谢物流量的计算转换成线性规划问题,通过求解得到生物体内代谢流分布以及设定目标函数的目标值。此外,通过添加约束限制反应流量,还可以预测基因敲除以及环境扰动对生物细胞产生的影响,目前已经广泛应用于癌症或代谢性疾病研究之中。

FBA 能够在代谢网络的约束下,解决目标函数 Z 被最大化或最小化的优化问题。在癌症细胞代谢网络重构中,一般将 Biomass (生物量) 的生成作为目标函数,即将最大化生长率作为目标,生物量生成反应的形式化定义如下:



式中: X 代表了细胞的组成成分; c 则是每种成分在细胞中所占的比例。

基于预定义的目标函数,使用线性规划的方法可以求解代谢反应在代谢网络稳态下 ($Sv = 0$) 的流量分布情况, S 是指由 n 个反应和 m 个代谢物经过代谢重构转换的的化学计量矩阵,稳态约束的例子如图 3 所示。

$$\begin{array}{c} \text{反应} \\ R_1 \quad R_2 \quad R_3 \quad R_4 \\ \text{代谢物} \\ \begin{array}{c} A \\ B \\ C \\ D \end{array} \end{array} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 \\ -1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & -1 & 1 \\ 0 & -1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \end{pmatrix} = 0$$

图 3 稳态约束

Figure 3 Steady state constraint

矩阵的列 ($R_1 \sim R_4$) 代表了代谢网络中的反应,行 ($A \sim D$) 代表了代谢物,而矩阵中的数字代表了代谢反应中的化学计量数 (正负代表方向),以反应 R_1 举例,其化学方程式为:



在稳态状况下,各代谢物浓度不变,因此矩阵乘积为 0。除此之外,每个反应 v_i 都有上限和下限速度的限制,这部分由先验知识提供。

本文基于 Cobra Toolbox^[15] 以及 RAVEN^[16] 工具箱进行 FBA 分析,使用 Gurobi 作为求解器,基于这些工具可以预测出网络稳态状况下代谢反应的流量分布,进行基因敲除分析。

2.3 抗癌靶标分析

利用 FBA 在代谢网络模型上模拟基因敲除是当前药物靶标分析常用的方法。希望找到对于癌症细胞必要,同时对于正常细胞不必要的基因,这样的基因是潜在的抗癌药物靶标,可为生物实验提供指导,对于治疗癌症具有着重要的意义。

对代谢网络中所有的基因进行基因敲除,每个基因敲除时,基于 GPR 找到被影响的相关反应,通过限制其流量实现敲除效果。实验将 Biomass 最大化作为目标函数,计算基因敲除后代谢流量的分布,寻找敲除后使 Biomass 合成速率为 0 的那些基因,可以认为这些基因是癌症细胞生长的必要基因。

本研究统计了 17 种癌症中支持癌细胞生长的

基因数目,如表 3 所示。在此选取了 14 个至少支持 10 种癌症细胞增长的基因,进行后续毒性测试。

如果敲除该基因在抑制癌症细胞增长的同时也会对正常细胞代谢功能造成较大影响,那么这个基因不具备实际治疗意义。采用 Agren 等^[5]的方法,在 83 个人体各正常组织细胞的代谢网络上模拟敲除候选基因,通过检查预定义好的 56 个的正常细胞必要的代谢任务能否完成,来判断该基因的敲除是否会影响该组织细胞的正常代谢,规则如下:若某个正常细胞代谢网络在敲除某个基因后,存在任何一个代谢任务不能完成,意味着该基因的敲除将会影响这种组织细胞的代谢;如果一个基因在超过一半的正常组织代谢模型上对代谢任务无影响,那么这个基因对于正常细胞而言就是无毒的。

表 2 支持癌症增长的基因数目
Table 2 Number of genes supporting cancer growth

癌症类型	支持基因	癌症类型	支持基因
blca	16	chol	8
coad	24	esca	16
gbm	17	hnsc	24
kich	20	kirc	15
krip	17	lihe	25
luad	21	lusc	10
prad	33	read	20
stad	26	thca	15
ucec	13		

在 14 个支持癌症增长的基因中有 7 个基因对于正常细胞是无毒的,因此这 7 个基因可能是潜在的抗癌药物靶标,它们分别是 *CRLS1*、*CTH*、*PTDSS1*、*SLC6A14*、*SGMS1*、*PKM*、*PLD2*。这些基因涉及癌细胞的运动、侵袭和转移,以及一些营养物质的转运,有些基因已经被证实可能以某种形式来影响癌症细胞。

3 讨论与结论

针对 7 个潜在的抗癌药物靶标,进行文献调研,发现其中的 5 个基因已经在其他研究或实验中被证实。*CRLS1* 与磷脂酰甘油和心磷脂生物合成密切相关,有实验利用 *siRNA* 抑制 *CRLS1* 的表达,降低了 *HepG2*(肝癌)细胞的增殖速度,被视为肝癌潜在的

药物治疗靶点^[17]。*PTDSS1* 对 *PS* 以及 *PE* 的合成起重要作用,该蛋白酶的过表达会导致细胞 *PS* 显著上升,而癌细胞普遍会在质膜的胞质面上暴露出高水平的 *PS*^[18]。*SLC6A14* 是氨基酸转运蛋白,能够运输 20 个氨基酸,有研究表明 *SLC6A14* 在多种癌细胞中显著上调表达,已经被确立为胰腺癌、结肠癌和宫颈癌药理学抑制靶点^[20]。*SGMS1* 编码的 *SMS1* 酶催化从磷脂酰胆碱和神经酰胺合成鞘磷脂和二酰基甘油,这两种代谢物已被确定参与细胞凋亡,细胞增殖和分化过程抑制,在许多组织的癌症中已经观察到鞘磷脂水平和鞘磷脂合酶活性的变化^[20]。*PLD2* 在多种癌症中显著上调,可能与癌细胞的侵入和转移有关,且已被确定为结肠癌的预后指标^[21]。

所有 7 个基因已有 5 个用于不同的癌症治疗策略中或被证明与癌症的形成有关^[17-21],而其余的基因则代表了新的潜在靶标,可在未来通过实验深入分析,已在一些癌症中验证的基因也有潜力扩展到其他癌症。

癌症代谢网络模型是泛癌代谢分析的基础,模型的质量直接影响后续代谢分析的可靠性。当前一些代谢网络重构方法直接基于癌症数据提取核心反应集,其重点在于还原癌症细胞的代谢状态,但这会引入癌症所在组织的代谢特征,影响对癌症代谢共性的研究,同时导致癌症网络非常冗杂,构建网络需要花费大量时间,泛癌代谢研究本身需要对多种癌症进行分析,时间代价巨大。为了解决这个问题,本文提出了一种基于差异代谢网络的泛癌代谢分析方法,通过结合癌症数据集以及癌旁组织数据集的方式,构建差异网络进行代谢分析。与传统方法相比,削弱了不同癌症组织之间的代谢差异性,更加准确地捕捉了癌症在代谢层面的变化。基于该方法对癌症代谢特征进行的研究,发现了大量有益的信息,与当前癌症研究结果高度吻合,此外还提供了一些未来可能的研究对象。

在未来工作中,将在癌症样本数量及癌症种类上进行扩展,提高实验的可信性。此外,本研究直接使用 GRPs 来实现基因到代谢反应的映射,缺失了转录因子、蛋白质等信息,不可避免地影响了核心反应集的准确性,其主要原因还是实验数据及模型内容的缺失,随着未来多组学整合越来越完善,建模仿真也将会更加准确。本研究方法对于代谢网络重

构、泛癌症代谢分析有着重要的参考作用,研究结果也可为生物实验提供线索。

参考文献

- [1] DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism[J]. Science Advances, 2016, 2(5):e1600200.
- [2] Luengo A, Gui DY, Vander Heiden MG. Targeting metabolism for cancer therapy[J]. Cell Chemical Biology, 2017, 24(9):1161-1180.
- [3] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. Cell Metabolism, 2016, 23(1):27-47.
- [4] Zhang C, Hua Q. Applications of genome-scale metabolic models in biotechnology and systems medicine [J]. Frontiers in Physiology, 2016, 6:413.
- [5] Agren R, Mardinoglu A, Asplund A, et al. Identification of anticancer drugs for hepatocellular carcinoma through personalized genome-scale metabolic modeling [J]. Molecular Systems Biology, 2014, 10(3):721.
- [6] Gatto F, Miess H, Schulze A, et al. Flux balance analysis predicts essential genes in clear cell renal cell carcinoma metabolism[J]. Scientific Reports, 2015, 5:10738.
- [7] Gatto F, Ferreira R, Nielsen J. Pan-cancer analysis of the metabolic reaction network [J]. Metabolic Engineering, 2020, 57:51-62.
- [8] Brunk E, Sahoo S, Zielinski DC, et al. Recon3D enables a three-dimensional view of gene variation in human metabolism [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36(3):272.
- [9] Vlassis N, Pacheco MP, Sauter T. Fast reconstruction of compact context-specific metabolic network models [J]. PLoS Computational Biology, 2014, 10(1):e1003424.
- [10] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. Nucleic Acids Research, 2015, 43(7):e47-e47.
- [11] 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]. Nature Communications, 2014, 5(1):1-11.
- [12] Thiele I, Swainston N, Fleming RM T, et al. A community-driven global reconstruction of human metabolism [J]. Nature Biotechnology, 2013, 31(5):419-425.
- [13] Yan F, Zhao H, Zeng Y. Lipidomics: a promising cancer biomarker[J]. Clinical and Translational Medicine, 2018, 7(1):21.
- [14] Sharma B, Kanwar SS. Phosphatidylserine: A cancer cell targeting biomarker [C]//Seminars in cancer biology. Academic Press, 2018, 52:17-25.
- [15] Heirendt L, Arreckx S, Pfau T, et al. Creation and analysis of biochemical constraint-based models using the COBRA Toolbox v. 3. 0[J]. Nature Protocols, 2019, 14(3):639-702.
- [16] Wang H, Marčišauskas S, Sánchez BJ, et al. RAVEN 2. 0: A versatile toolbox for metabolic network reconstruction and a case study on Streptomyces coelicolor [J]. PLoS Computational Biology, 2018, 14(10):e1006541.
- [17] Bidkhorji G, Benfeitas R, Elmas E, et al. Metabolic network-based identification and prioritization of anti-cancer targets based on expression data in hepatocellular carcinoma[J]. Frontiers in physiology, 2018, 9:916.
- [18] Vallabhapurapu SD, Blanco VM, Sulaiman MK, et al. Variation in human cancer cell external phosphatidylserine is regulated by flippase activity and intracellular calcium[J]. Oncotarget, 2015, 6(33):34375.
- [19] Sikder MOF, Yang S, Ganapathy V, et al. The Na⁺/Cl⁻-Coupled, Broad-Specific, Amino Acid Transporter SLC6A14 (ATB 0, +): Emerging Roles in Multiple Diseases and Therapeutic Potential for Treatment and Diagnosis[J]. The AAPS Journal, 2018, 20(1):12.
- [20] Rozhkova AV, Zinovyeva MV, Sass AV, et al. Expression of sphingomyelin synthase 1 (SGMS1) gene varies in human lung and oesophagus cancer[J]. Molekuliarnaia Biologiya, 2014, 48(3):395-402.
- [21] Gomez-Cambronero J. Phospholipase D in cell signaling: from a myriad of cell functions to cancer growth and metastasis [J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(33):22557-22566.

(2020-01-02 收稿, 2020-03-19 修回)

欢迎订阅《北京生物医学工程》
全年 6 期合计 108 元 邮发代号 82-885
欢迎读者踊跃投稿
欢迎客户刊登广告