



ارائه شده توسط :

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معابر

بازسازی مدل های متابولیک در مقیاس ژنوم برای 126 بافت انسانی با استفاده از

mCADRE

چکیده

پیش زمینه: بافت های انسانی، وظایف متابولیک متنوع را انجام می دهند. ترسیم این وظایف خاص-بافت در مدل های مقیاس-ژنوم، درک ما را از اساس متابولیک فرآیندهای مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک پیشرفت خواهد داد. مرکز آموزش جهانی وظایف متابولیک طبقه بندی شده برای ژنوم انسان (Human Recon 1) همراه با داده هایی با توان عملیاتی بالا در حال حاضر امکان بازسازی مدل های متابولیک خاص-بافت را فراهم می سازد. با این حال، تعدادی از مدل های خاص-بافت در دسترس در مقایسه با تنوع زیادی از بافت های انسانی ناقص باقی مانده است.

نتایج: ما یک روش به نام خاصیت-زمینه متابولیک مورد ارزیابی توسط ارزیابی واکنش قطعی (mCADRE) را توسعه دادیم. mCADRE قادر به استنتاج یک شبکه خاص-بافت بر اساس داده های بیان ژن و تopolوژی شبکه متابولیک همراه با ارزیابی قابلیت های عملکردی در طول ساخت مدل است. mCADRE، مدل ها را با قابلیت مشابه و یا بهتر تولید می کند و به سرعت محاسباتی چشمگیر بیش از روش های موجود دستیابی پیدا می کند. با استفاده از روش ما، ما مدل های متابولیک پیش نویس در مقیاس ژنوم را برای 126 بافت و انواع سلول انسانی بازسازی نمودیم. در این میان، مدل هایی برای 26 بافت تومور همراه با همتایان عادی خود، و 30 بافت مختلف مغزی وجود دارد. ما تجزیه و تحلیل هایی در سطح مسیر را برای این مجموعه بزرگ از مدل های خاص-بافت انجام دادیم و مسیر متابولیک ایکوزانوئید، به ویژه واکنش های تسريع کننده تولید لوکوتربن ها را از اسید آرکیدونیک، به عنوان اهداف دارویی بالقوه که به صورت انتخابی، بافت های تومور را تحت تاثیر قرار می دهند شناسایی نمودیم.

نتیجه گیری ها: این مجموعه بزرگ از 126 مدل های متابولیک پیش نویس در مقیاس ژنوم، یک منبع مفید برای مطالعه اساس متابولیک را برای انواع بیماری های انسانی در بسیاری از بافت ها فراهم می کند. عملکرد مدل های حاصل و سرعت محاسباتی سریع الگوریتم mCADRE آن را به یک ابزار مفید برای ساخت و به روز رسانی مدل های متابولیک خاص-بافت تبدیل ساخته است.

کلمات کلیدی: بازسازی شبکه متابولیک خودکار، مغز، متابولیسم سرطان، مدل متابولیک خاص-بافت، مدل سازی

مبتنی بر محدودیت

پیش زمینه

اختلال عملکردی متابولیک در یک طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انسانی مانند چاقی، دیابت، اختلالات مادرزادی متابولیسم، بیماری‌های عصبی، و سرطان نقش دارد. بازسازی اخیر مدل‌های مقیاس-زنوم در متابولیسم انسان [1,2]، اساس بیوشیمیابی مهم برای تجزیه و تحلیل سیستم جنبه‌های مرتبط با متابولیسم را برای فیزیولوژی انسانی و آسیب‌شناسی فراهم می‌کند [3]. چنین رویکردهایی در سیستم‌ها، حیاتی هستند، زیرا متابولیسم به خودی خود یک فرایند تحول مولکولی است که در آن مسیرهای متابولیکی متعدد به طور جدایی ناپذیری به هم پیوسته اند [4]. با این حال، بدن انسان شامل بسیاری از بافت‌های متمایز و انواع سلول‌ها می‌شود که هر یک تنها بیان کننده کسری از زن‌های متابولیک کدگذاری شده در ژنوم هستند [5]. تنوع اضافی از شرایط محیطی و محرک‌های خارجی ناشی می‌شود. هیچ کدام از این تغییرات نمی‌توانند به طور کامل تنها با مدل متابولیک انسان عمومی اختصاص داده شوند. با توجه به بافت-به عنوان مثال، ژنومی، تشریحی، زیست محیطی، و یا زمانی-که بنابراین تحت آن یک زیر مجموعه از شبکه بیوشیمیابی در مقیاس ژنوم عمل می‌کند برای درک اساس مولکولی در بسیاری از بیماری‌های انسانی ضروری است.

اهمیت زمینه-خاص-بافت در بیماری، از مشخصات متابولیک مجازی سرطان ناشی از بافت‌های مختلف آشکار است. به عنوان مثال، به صورت تجربی اثبات شده است که تومورهای کبدی ناشی از-انکوژن Myc، افزایش جذب گلوتامین را نشان می‌دهد، در حالی که تومورهای ریه ناشی از MYC، ترشح گلوتامین را نشان می‌دهد [6]. مطالعه دیگری نشان داد که در حالی که دهیدروژنаз لاكتات A برای سرطان پستان، نوروبلاستوم، و سلول‌های تومور سلول-B مهم است، این برای لنفوماگنسیس ناشی از- Myc [7] است. نتایج مشابهی برای دهیدروژناز فسفوگلیسرات در سرطان پستان و ملانوما [8,9] در مقابل لنفوماگنسیس ناشی از- MYC مشاهده شد [7]. از آن مهمتر، متابولیسم

سرطان به طور کلی نیز در زمینه های منحصر به فرد زیست محیطی و سیگنالینگ در مقایسه با فیزیولوژی نرمال و بیماری های متابولیک مانند چاقی و دیابت کار کرد دارد [4].

زمینه ای که در آن یک شبکه متابولیک عمل می کند، می تواند در مقیاس های مختلف دیده شود که همه آنها می توانند وابسته به یکدیگر باشند. گستردگی ترین سطح به طور معمول مرتبط با مدل های متابولیک، زمینه ژنومیک است-یعنی، توانایی آنزیمی کامل کد گذاری شده در ژنوم. از آنجا که ژنوم، نقطه شروعی است که از آن هر مدل ارگانیسم عمومی ساخته می شود، ما آن را در اینجا بیشتر در نظر نمی گیریم. یک ملاحظه زمینه ای حیاتی تر برای مدل های مقیاس-ژنوم در موجودات بالاتر- به خصوص در بافت های انسانی- زیر مجموعه ای از آنزیم های متابولیک است که (به عنوان مثال، در ترانسکریپتوم ارائه می شود) در یک زمان معین بیان می شوند. حالت نظارتی رونویسی حاکم است که زیر مجموعه ای از آنزیم های متابولیک و مسیرهای فعال هستند، و به صورت (ا) برنامه بیان خاص برای یک نوع بافت یا سلول یا (ii) پاسخ بافتی و یا سلولی به شرایط داخل سلولی یا محیط زیست آشکار می شوند. استراتژی ایده آل برای مدل سازی چنین تفاوت های زمینه ای، ادغام یک مدل عمومی در مقیاس-ژنوم خواهد بود (به عنوان مثال، [1] Human Recon 1) با یک شبکه نظارتی رونویسی خاص-زمینه (TRN) خواهد بود، از جمله رخدادهای سیگنالینگ که راهنمایی ها از میکرومیکت سلولی را تقویت می کند. با این حال، در حالیکه این TRNS نمی توانند به طور جامع وجود داشته باشند، با دقت بازسازی شوند و در سلول های انسانی مدلسازی شوند، تلاش های اخیر به استفاده از داده های بیان خاص-زمینه برای ایجاد مدل هایی معطوف شده است که نماینده متابولیسم فعال در بافت های انسانی خاص و انواع سلول ها در سراسر طیف گستردگی ای از شرایط تجربی و یا تحت شرایط خاص هستند [10-19].

برای وضوح، ما از این پس "خاص-بافت" را به معنی شبکه متابولیک فعال نماینده برای بافت (به عنوان مثال، کبد، مغز)، و "خاص- وضعیت" همانند حالات شبکه خاص (به عنوان مثال، هیپوکسی، درمان با دارو) برای مدل های خاص-بافت ترسیم خواهیم نمود. همچنین ما خاطر نشان می کنیم که زمانی که داده با تفکیک پذیری بالاتر در دسترس باشد، مدل های خاص-بافت را می توان بیشتر به مدل های خاص منطقه و یا نوع سلول گسسته سازی

نمود (به عنوان مثال، مناطق مختلف مغز، انواع نورون های مختلف). برای مدل سازی پیش بینی کننده، مدل های خاص-بافت به طور کلی مطلوب تر از مدل های خاص-وضعیت هستند، چرا که آنها انعطاف پذیری و افزونگی ذاتی را در شبکه متابولیک را حفظ می کنند؛ شرایط خاص متعاقباً می توانند به طور مستقیم با تعریف محدودیت های مدل شبیه سازی شوند. تولید مدل های خاص-شرط هنوز هم می تواند بسیار مفید باشد، به ویژه هنگامی که با داده های تجربی برای آزمایش و اعتبار همراه باشد؛ روش هایی از قبیل iMAT [10] و GIMME [17] با موفقیت به منظور برآورد حالت متابولیک بافت ها تحت شرایط آسیب شناسی خاص استفاده شده است. در حالی که نیاز برای مدل های متابولیک خاص-بافت قوی است، تعداد دردسترس، کوچک باقی می ماند. از آن مهم تر، دانش و اطلاعات مهم برای کاهش یک مدل عمومی به یک مدل خاص-بافت با دقت کافی برای میسر نمودن توانمند های خاص-شرط مختلف مورد نیاز است. ابزار محاسباتی که می تواند با سرعت بیشتری مدل های بافت را تولید نماید و می تواند طیفی از شرایط فیزیولوژیکی را نشان دهد، برای بررسی اختلالات متابولیک در بیماری های مختلف بسیار مفید خواهد بود.

الگوریتم ساخت مدل (MBA)، یک روش محاسباتی جدید برای ساخت مدل های متابولیک خاص-بافت، برای ساخت کبد، سرطان عمومی، و دو مدل متابولیک خط سلولی سرطان تا کنون استفاده شده است [14-16]. مدل های حاصل برای پیش بینی اهداف بالقوه داروها و بهبود پیش بینی های متابولیک شار [14-16] استفاده شده است. در حالی که یک مجموعه هسته ای از واکنش ها با اعتماد بالا در MBA بر اساس بیان ژن و یا شواهد نوشته ها تعیین شده است، رتبه بندی و گنجاندن واکنش های غیر هسته برای بسیاری از ترتیب های مختلف واکنش تصادفی، بر اساس شبیه سازی مدل تکرار شونده است. قابل ذکر است که نمونه گیری تصادفی در MBA-در مرتبه 1000 تکرار در مطالعات چاپی- در پوشش آن از فضای زیاد مرتبه بندی های ممکن محدود می شود و به طور بالقوه بر دقت مدل خاص-بافت مؤثر است. در حالی که این مشکل عمدتاً توسط یک نیاز سختگیرانه در MBA برای قوام مدل اجتناب می شود (به عنوان مثال، تمام واکنش های در مدل نهایی خاص-بافت باید قادر به حمل شار

باشد)، یک رتبه بندی قطعی تر و مستقل از شبیه سازی واکنش های غیر هسته ای به طور چشمگیری برای سرعت بخشیدن به زمان ساخت و ساز مدل به کار گرفته خواهد شد.

ما یک روش به نام خاصیت-زمینه متابولیک ارزیابی شده توسط ارزیابی واکنش قطعی (mCADRE) را توسعه داده ایم که بر شواهد بیان ژن ، ساختار شبکه، و عملکرد متابولیسم برای ساخت مدل های خاص-بافت در مد اتوماتیک، قطعی و پر توان تاثیر دارد. مشابه MBA، mCADRE بر گنجاندن یک مجموعه هسته ای با اعتماد بالا از واکنش ها از مدل عمومی در مقیاس ژنوم، بر اساس شواهد بیان خاص-بافت تاکید می نماید. واکنش های غیرهسته ای به صراحت با توجه به شواهد بیان خود و همچنین اتصال وزنده شده به واکنش های دیگر در شبکه رتبه بندی می شوند و پس از آن به ترتیب در جهت معکوس این رتبه بندی حذف می شوند. تصمیم برای تایید و یا رد هر حذف توسط ظرفیت شار ناشی از واکنش های هسته ای، و همچنین یک آزمون جهانی از عملکرد متابولیک تعیین می شود. به منظور بررسی عملکرد روش خود، یک مدل کبد جدید را بازسازی نمودیم و نتایج را با مدل های کبد ساخته شده توسط MBA مقایسه نمودیم: mCADRE قادر به دستیابی به پوشش مشابه از واکنش ها با شواهد عالی، عملکرد بهبود متابولیسم، و سرعت چشمگیر بود. تصمیم گیری قطعی در mCADRE، همراه با یک خط لوله خودکار از جمع آوری و پردازش داده ها، محققان را قادر می سازد تا مدل های موثر اولیه دقیق و قوی از داده های بیان در دسترس عموم را تولید نمایند.

به عنوان یک نمایش از قابلیت mCADRE، ما داده ها را از پروژه بارکد بیان ژن بشری [20] برای بازسازی خودکار مدل های متابولیک مقیاس ژنوم پیش نویس برای 126 بافت انسان و سلول، در مجموع به نام دانشنامه خاص-بافت متابولیسم (TSEM) اعمال نمودیم. همه 126 مدل متابولیک (فایل اضافی 1)، کد mCADRE و داده های ورودی (فایل اضافی 2) در [21] و همچنین در مواد مکمل در دسترس می باشند. ما بسیاری از مسیرهای متابولیک اسید آمینه شناخته شده را به صورت غنی سازی شده در 30 مدل بافت مغز در TSEM شناسایی نمودیم که با نقش شناخته شده از اسیدهای آمینه در متابولیسم انتقال دهنده عصبی موافق است. با مقایسه تومور و شبکه های متابولیک طبیعی در TSEM، مسیرها با نقوش شناخته شده را در متابولیسم تومور نیز شناسایی نمودیم. به طور

خاص، ما بخشی از مسیر متابولیک ایکوزانوئید را به عنوان یک هدف انتخابی بالقوه در برابر بافت های تومور شناسایی نمودیم. تجزیه و تحلیل بیشتر شبکه های متابولیک در TSEM، به ویژه از طریق ادغام با شبکه های نظارتی و اطلاعات اومیک مختلف می تواند بینش های جدیدی از جنبه های متابولیک بیماری های مختلف را ارائه دهد.

نتایج و بحث

بررسی اجمالی روش و ویژگی های سودمند mCADRE

mCADRE یک مدل خاص-بافت را از یک مدل متابولیک انسان عمومی [1] در درجه اول بر اساس داده های بیان ژن و توپولوژی شبکه متابولیک (شکل 1) ایجاد می کند. مانند MBA، یک مجموعه هسته ای از واکنش ها را تعریف می کنیم که (به عنوان مثال، قادر به حمل شار) در مدل بافت (ما نسخه سازگار از ماذول checkModelConsistency شرح داده شده در Derby و همکاران را برای شناسایی واکنش های مسدود شده پیاده سازی نمودیم) باید حاضر و فعال باشند. مجموعه ای از واکنش های هسته ای از بیان ژن تعیین می شوند و واکنش های غیر هسته ای با توجه به ترکیبی از بیان و شواهد ارتباط (شرح جزئیات در روش ها) ارزیابی و رتبه بندی می شوند. برای کمک به اطمینان از قابلیت اساسی مدل های خاص-بافت، mCADRE شامل تست عملکرد متابولیک در روند مدل سازی می باشد. به طور خاص، ماذول checkModelFunction، توانایی مدل فعلی برای تولید متابولیت های کلیدی را از قند گلوکز، بر اساس معیارهای قبل از استفاده برای ارزیابی جهانی چنین مدل هایی آزمایش می کند [18] (روش ها و فایل اضافی 3 را ببینید؛ و جدول S1 را برای جزئیات بیشتر ببینید). این فهرست را می توان بر اساس شواهد ادبیات و یا اطلاعات متابولومیکی (متاپولومیکز) (در صورت وجود) شامل متابولیت های خاص-بافت و یا قابلیت های شناخته شده از بافت یا سلول نوع سفارشی نمود. ما به طور پی در پی واکنش های غیر هسته ای از مدل عمومی را در جهت تعیین شده مرتب نمودیم، به شرطی که حذف کردن، از طریق مجموعه واکنش هسته ای و یا تولید متابولیت های کلیدی قند روی شارها تاثیر نمی گذارد. این شرط در

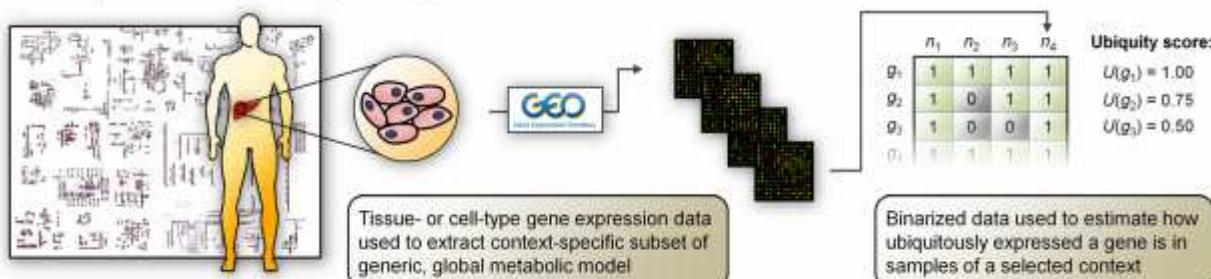
هنگام حذف واکنش های غیرهسته ای چشم پوشی می شود که که ژنهای مرتبط آنها در هر نمونه بافت بیان نمی شود. برای هر واکنش حذف شده از مدل عمومی، تمام واکنش های غیر فعال حاصل نیز حذف می شوند.

میسر نمودن یک مجموعه واکنش هسته ای انعطاف پذیر، خاصیت-بافت مسیرهای متابولیک را افزایش می دهد علاوه بر مجموعه هسته ای از واکنش ها (که ژن های مرتبط آنها در بسیاری از نمونه های بافت بیان می شوند)، mCADRE، مجموعه ای منفی از واکنش ها که ژن های آنها در هر نمونه بافت بیان نمی شوند را تعریف می کند. در این مورد، هنگام بیان شواهد به شدت نشان می دهد که یک واکنش نباید گنجانده شود، ما محدودیت توضیح داده شده در بالا را برای حذف هر گونه واکنش هسته ای غیر فعال شده حاصل نیز سبک نمودیم. واکنش غیر بیان شده همراه با همه واکنش هایی حذف می شود که دیگر نمی توانند شار را حمل کنند، تنها در صورتی که نسبت واکنش های هسته ای غیر فعال حاصل برای واکنش های غیرهسته ای غیر فعال کوچکتر از یک نسبت مشخص شده باشد. این پارامتر بر حساسیت به ازای خاصیت مدل بافت نهایی حاکم است: نسبت پایینتر قطع به گنجاندن واکنش بیشتر با شواهد مثبت قوی منجر می شود، در حالی که یک قطع بالاتر به حذف از واکنش های بیشتر با شواهد منفی قوی منجر می شود. باید به تفاوت بین واکنش های غیر بیان شده (شواهد بیان به شدت نشان دهنده عدم وجود چنین واکنش هایی است) و واکنش های غیر مرتبط-ژن (شواهد بیان قابل کاربرد نیستند) توجه داشته باشید. واکنش های همراه غیر-ژن شامل واکنش های خود به خودی و واکنش های کاتالیز شده توسط آنزیم هایی می شود که هنوز برای ژن مشروح نشده اند. واکنش های همراه غیر ژن در مجموعه منفی گنجانده نمی شوند، و زمانی که mCADRE برای حذف این واکنش تلاش می کند، هیچ واکنش هسته ای مجاز به حذف نیست.

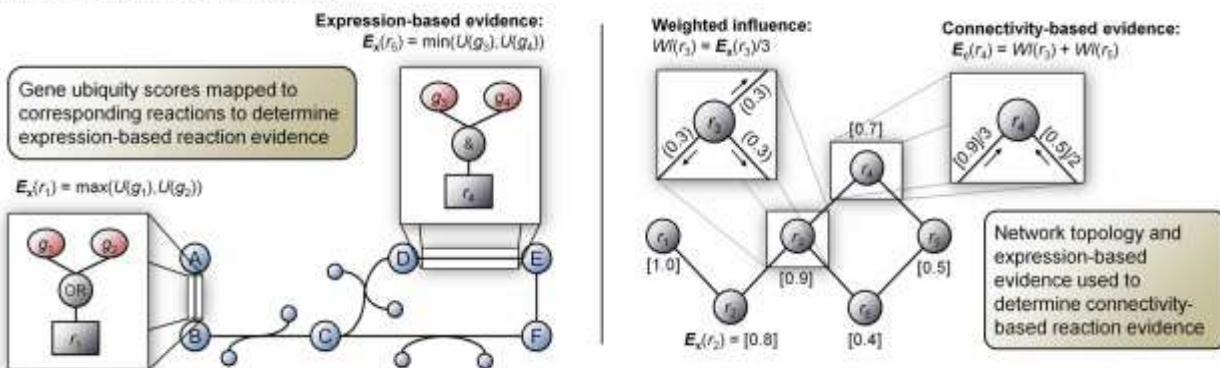
میسر نمودن یک هسته انعطاف پذیر را می توان با مسیر بیوسنتز اسید صفرا در کبد دید. اگر چه بسیاری از انواع سلول، چند آنزیم را در مسیر اسیدهای صفراؤی بروز می دهند، مسیر کامل تنها در کبد [22] حاضر است. خاصیت-بافت این مسیر نیز توسط داده های میکروآرایه پشتیبانی می شود: در میان 126 بافت ها، ما یافتیم که تقریبا همه واکنش های سنتز اسیده صفراؤی دارای شواهد قوی از فعالیت در کبد هستند، اما نه در سایر بافت ها (شکل 2). با این حال، چند واکنش در این مسیر دارای شواهد قوی در بافت غیرکبدی (به عنوان مثال، قشر مغز) هستند. اگر

هسته "سخت" تقویت شود-یعنی، به تمام واکنش‌ها با شواهد بیان بالاتر از یک آستانه برای حمل شار و ماندن در مدل بافت نیاز داشته باشد- بیشتر واکنش‌ها در مسیر سنتر اسیدهای صفراوی در این بافت‌ها گنجانده می‌شود، حتی اگر بیشتر واکنش‌ها در مسیر فاقد شواهد بیان باشند. هنگامی که ما یک هسته قابل انعطاف را میسر می‌نماییم، تنها مدل‌های کبد و سرطان کبد تقریباً شامل مسیرهای سنتر اسیدهای صفراوی کامل می‌شود (85٪ از واکنش‌های مسیر در حال حاضر)، در حالی که اکثر بافت‌های دیگر واکنشی از این مسیر ندارند. در مقابل، هنگام استفاده از یک هسته سخت، بیشتر مدل‌ها شامل اکثریت واکنش‌های اسید صفراوی (60٪ ~ 80٪ از واکنش‌های مسیر)، متضاد با خاصیت بافت شناخته شده می‌شوند. برای قشر مغز، به عنوان مثال، 70٪ یا 5٪ از مسیر سنتر اسیدهای صفراوی به صورت حاضر در هنگام استفاده از یک هسته سخت و یا انعطاف پذیر برای حمایت از اهمیت گنجاندن هسته انعطاف پذیر در رویکرد mCADRE محاسبه می‌شود. این نتیجه زمانی به دست می‌آید که نسبت هسته غیر فعال به واکنش غیر هسته در 0.33 تنظیم می‌شود و تجزیه و تحلیل حساسیت نشان می‌دهد که مدل‌های حاصل برای انتخاب دقیق نسبت قطع (فایل اضافی 3: جدول S2) قوی می‌باشند.

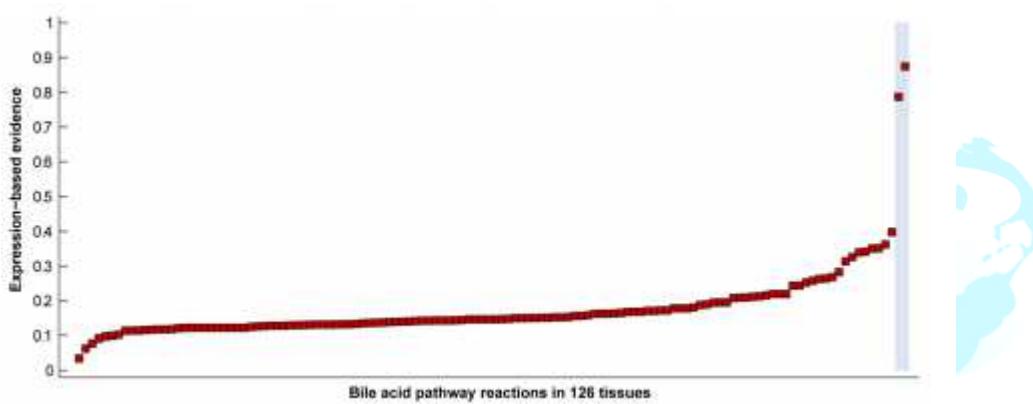
A. Context-specific data collection & processing



B. Evidence-based ranking of reactions



شکل 1 مروری کلی بر روش mCADRE (A) پس از باینری نمودن داده های ورودی خاص -زمینه، مشخص نمودیم که یک ژن چند بار در سراسر نمونه ها از همان بافت بروز می یابد. این امتیاز حضور در همه جا U (G) برای هر ژن است. (B) از امتیازات حضور در همه جا، ما شواهد مبتنی بر -بیان EX را برای واکنش هر ژن-مرتب محاسبه نمودیم. واکنش ها با EX به اندازه کافی بالا به عنوان مجموعه واکنش هسته تعریف می شود و در مدل خاص-بافت گنجانده می شوند. برای رتبه بندی واقع گرایانه واکنش های غیر هسته ای با شواهد مبتنی بر بیان کم تا متوسط، متريک توپولوژي شبکه را برای محاسبه شواهد مبتنی بر-ارتباط EC معرفی می کنیم.



شکل 2 شواهد مبتنی بر بیان برای مسیر سنتز اسیدهای صفراء در سراسر 126 بافت. مربع قرمز، متوسط شواهد مبتنی بر بیان را برای تمام واکنش های اسید صفراء در بافت نشان می دهد. کبد و بافت های سرطان کبد عادی، که برای سنتز اسیدهای صفراء شناخته شده اند، به رنگ آبی مشخص شده اند.

به ترتیب 541 و 844 با اطمینان مثبت (بیان شده در بیش از 50٪ از نمونه های بافت) و منفی (در هر نمونه بافت بیان نشده است) از واکنش های متابولیکی در قشر مغز وجود دارد. در بازسازی مدل نهایی، موازنی ها باید بین این مجموعه ها ساخته می شود.

به عنوان مثال، 49 واکنش با اطمینان منفی برای قابلیت های اساسی مدل (گلیکولیز، چرخه TCA، مسیر پنتوز فسفات) ضروری است. برای حذف تمام 795 (94٪) واکنش دیگر با اطمینان منفی، 185 (34٪) واکنش با اطمینان مثبت می تواند حذف شود. از سوی دیگر، برای گنجاندن تمام 541 واکنش اطمینان مثبت، 231 (27٪)

واکنش با اطمینان منفی باید گنجانده شود. در نسبت 0.33، همانطور که در فایل اضافی 3 نشان داده شده است:

جدول S2 28 (5٪) واکنش ها با اطمینان مثبت حذف شدند در حالی که 672 (80٪) واکنش با اطمینان منفی حذف شدند.

172 واکنش باقی مانده وجود دارند که ژنهای متابولیک مرتبط آنها در هر نمونه میکروآرایه قشر مغز بیان نمی شوند، بلکه هنوز هم در مدل برای تکمیل ویژگی های لازم حفظ می شوند. برای 130 تا از 172 واکنش، شواهد رنگ آمیزی سطح-پروتئین در the Human Protein Atlas (HPA) [23] دردسترس است. در میان این 130 واکنش، با توجه به نقشه برداری ژن-واکنش، 21، 69، 36، و 4 واکنش دارای شواهد رنگ آمیزی پروتئین منفی، ضعیف، متوسط و قوی هستند. بنابراین، بیش از 80٪ از واکنش ها با اطمینان منفی بر اساس داده های رونویسی شده که برای ملاحظات قابلیت ها توسط mCADRE حفظ شدند، در واقع برخی از شواهد در سطح پروتئوم را در بر داشتند. این هم می تواند توسط محدودیت های اندازه گیری بیان ژن های میکروآرایه، و یا اثرات بالقوه مقررات پس از-رونویسی ژن متابولیک مربوطه ایجاد شود.

در مقایسه با گنجاندن سخت تمام واکنش های هسته ای با توانایی حمل شار متابولیک، در صورتی که زمانی که ما یک واکنش هسته انعطاف پذیر را در ساخت مدل قشر مغز میسر سازیم، 28 واکنش هسته حذف می شوند. این واکنش ها به دلیل بسیاری از واکنش های بیان نشده ای حذف می شوند که برای این 28 واکنش به منظور حمل شار باید گنجانده شوند. در میان 28 واکنش، 5 واکنش UDP-glucuronosyltransferase کد گذاری شده توسط UTG1A8 و UTG1A10 وجود دارد. واکنش های UDP-glucuronosyltransferase عمدها در کبد و روده ها رخ می دهند و نه UTG1A8 و نه UTG1A10 به طور کلی در مغز و یا به طور خاص در قشر مغز [24,25] بروز نمی یابند. سه واکنش در سنتز اسیدهای صفراوی، که همه با SCP2 (استرول پروتئین حامل 2) همراه هستند، نیز حذف می شوند. پروتئین حامل استرول 2، رنگ آمیزی منفی در نورون قشر مغز و سلولهای گلیال را با توجه به HPA نشان می دهد. با این حال، با توجه به داده های میکروآرایه ورودی از بارکد بیان ژن، تمام واکنش های UDP-glucuronosyltransferase و واکنش های مرتبط با پروتئین حامل استرول 2 مبتنی بر

شواهد بروز- بالا (به ترتیب 0.65 و 1) دارند. در این دو مثال، mCADRE به درستی واکنش‌ها را حذف نمودند که بسیاری از واکنش‌های دیگر با شواهد بیان کمی برای حمل شار مورد نیاز هستند. به طور خلاصه، mCADRE با هدف متعادل نمودن شواهد بیان به شدت مثبت و منفی طراحی شده‌اند. واکنش‌های متناقض بر اساس داده‌های بیان ژن (واکنش‌های منفی حفظ شده در مدل و هسته واکنش‌های حذف شده از مدل) برای هر یک از 126 مدل خاص-بافت در فایل اضافی 4 در جهت تسهیل گزینش تجاری بیشتر گنجانده می‌شوند.

به طور قابل توجهی زمان محاسبه را برای تولید مدل‌های خاص-بافت کاهش می‌دهد این طرح رتبه بندی واکنش جدید بر اساس سه معیار (بیان ژن، اتصال شبکه، و سطح اعتماد واکنش کد گذاری شده و پشتیبانی شده- در نوشته‌ها در 1 Human Recon (mCADRE) را قادر می‌سازد تا تکرار بهینه سازی تک را برای پی‌بردن به یک مدل خاص-بافت از نقشه کلی متابولیک انسان انجام دهند. در مقابل، MBA تعیین می‌کند که آیا واکنش‌های غیر هسته از طریق تعداد زیادی از تکرارهای تصادفی (به طور معمول ~ 1000) برای در نظر گرفتن اثرات نظمی که در آن واکنش‌های حذف می‌شوند حفظ شوند یا خیر [14]. نظم حذف واکنش در mCADRE موثر باقی می‌ماند- به عنوان مثال، واکنش‌های افزونه را می‌توان به جای یکدیگر با اثرات برابر روی واکنش ای هسته حذف نمود، اما هر واکنشی که در ابتدا مرتب شود، حفظ واکنش بعدی را اجبار می‌نماید. با این حال، mCADRE بر بیان ژن، توپولوژی، و شواهد نوشته‌ها را برای تعیین مستقیم مرتبه بندی در مدت سریع قطعی FVA تاثیر دارد و از تکرار تصادفی اجتناب می‌نماید. هر تکرار در MBA شامل تجزیه و تحلیل تنوع شار می‌شود ([26]، حداقل سازی همه واکنش‌ها برای محاسبه ظرفیت شار)، که در مرتبه 10000 بهینه سازی جداگانه است. این پیچیدگی محاسباتی نه تنها توان عملیاتی بازسازی مدل‌های متابولیک، بلکه به طور بالقوه قابلیت تکثیر آنها را محدود می‌نماید: زمانی که فضای راه حل کامل برای حذف واکنش مرتبه بندی شده بسیار بزرگ است، 1000 جایگشت نمونه برداری شده توسط MBA لزوماً تنها نشاندهنده بخش کوچکی از تمام احتمالات است. نیاز سختگیرانه در MBA که مدل‌های نهایی خاص-بافت سازگار می‌شود (به عنوان مثال، حاوی هیچ شکاف) گنجاندن بسیاری از واکنش‌های شواهد پایین تر را اجباری می‌کند و عمدتاً از اجرا تا اجرا به مدل‌های مشابه منجر می‌شود.

با این حال، حتی با یک ابتکار سرعت بالا [14] و یا الگوریتم کارآمد fastFVA [27]، یک تکرار از MBA ~ 10 ساعت در یک CPU 2.34 گیگاهرتز با RAM4 G با استفاده از حل کننده منبع باز glpk طول می کشد. بنابراین فرآیند کلی بازسازی MBA، با ~ 1000 تکرار، در مرتبه ~ 10000 ساعت CPU طول می کشد. به طور چشمگیری سرعت محاسباتی را از طریق ارزیابی مبتنی بر شواهد قطعی واکنش بهبود می بخشد که تنها به 10 CPU ساعت تحت همان پیکربندی نیاز دارد. با حل کننده CPLEX IBM (که برای موسسات دانشگاهی رایگان است)، زمان بازسازی مدل به 4 ساعت بیشتر کاهش یافت.

گزینش دستی مدل های متابولیک اغلب بیش از چند تکرار در تولید فرضیه بر اساس-شبیه سازی، اعتبار تجربی و پالایش مدل همچنان موجب بهبود کیفیت و دقت پیش بینی می شود. چنین گزینش تکرار شونده نیز در بازسازی مدل محاسباتی مهم است، به ویژه هنگامی که (به عنوان مثال، جامع تر، حساس تر با وضوح بالاتر)، داده های جدید و بهتر در دسترس قرار می گیرند. فن آوری های جدید مانند RNA-SEQ، خصوصیات بی سابقه ای از ترانسکریپتوم [28] را با حد تشخیص بسیار پایین تر از میکروآرایه ارائه می دهد. زمانی که داده های RNA-SEQ برای انواع بافت ها و انواع سلول ها [29] در دسترس می شوند، مهم است که مدل های مربوطه برای بهتر منعکس نمودن ظرفیت متابولیکی بافت های مربوطه به روزسازی می شوند: ژن های متابولیک بیان شده در سطوح پایین می توانند به عنوان بیان نشده توسط میکروآرایه در نظر گرفته شوند و از مدل های متابولیک حذف شوند. چون mCADRE، زمان محاسباتی بازسازی مدل را تقریبا 1000 برابر کاهش می دهد، ساخت و یا به روز رسانی یک مجموعه بزرگ از مدل های خاص-بافت زمانی که اطلاعات جدید منتشر می شوند بسیار راحت تر است.

mCADRE اعتبرسنجی مبتنی بر-پوشش و عملکردی برای یک مدل کبد ساخته شده به عنوان اعتبار اولیه روش mCADRE، ما از الگوریتم برای بازسازی یک مدل کبد استفاده نمودیم (liverCADRE). فایل اضافی 5) و آن را با مدل کبد در انتشار MBA اصلی مقایسه نمودیم [14] (از این پس به عنوان liverMBA نامیده می شود)، زیرا این بهترین مدل بافت تولید شده-MBA تا به امروز است. ما مدل liverCADRE را بر اساس 23 نمونه نرمال میکروآرایه کبد (فایل اضافی 3: جدول S3) ساختیم. قابل ذکر است که MBA و mCADRE به

مدل های بافت نهایی سازگار منجر می شود، بنابراین همه واکنش های مدل کبد مورد بررسی قادر به حمل شار هستند (جدول 1). در حالی که liverCADRE شامل 1763 واکنش تا 1826 در liverMBA می شود، دو مدل، 1473 واکنش را به اشتراک می گذارند، یک همپوشانی قابل توجهی (تحت توزیع بیش از حد هندسی، احتمال مشاهده 1473 و یا بیشتر واکنش های مداخل، $N = 2469$; 1.54×10^{-12} است، مجموع تعداد واکنش های حمل شار در Recon 1)، این واکنش های مداخل بیش از 80٪ از تمام واکنش ها را در هر مدل تشکیل می دهند و در نتیجه همگرایی قابل توجه بین این روش ها، اعتماد را برای کیفیت مدل های تولید شده با mCADRE ایجاد می کند. به منظور ارزیابی مستقیم عملکرد MBA و mCADRE برای تولید مدل های خاص-بافت جدید، از برای ایجاد یک مدل از داده های آموزش بیان کبد خود نیز استفاده نمودیم (فایل اضافی 3: جدول S4)؛ liverCADRE از مقایسه ها با مدل MBA جدید ساخته شده با همان داده های آموزشی، پوشش مشابه و یا بهتر و افزایش قابلیت ها را به نمایش گذاشت.

جدول 1 خلاصه ای از مدل کبد liverCADRE و مدل اصلی MBA

	liverCADRE	liverMBA
مجموع واکنش ها	1763	1826
واکنش های مرتبه-ژن	1194	1167
مجموع ژن ها	1267	1333
مجموع متابولیت ها	1402	1360

مدل کبد ساخته شده-mCADRE، پوشش ژن و پروتئین های بسیار ابراز شده را بهبود می بخشد. در حالی که دو مدل بیشترین واکنش ها را به اشتراک می گذارند، ما تصمیم گرفتیم تا واکنش های مرتبه-ژن منحصر به فرد را برای هر مدل بیشتر بررسی نماییم. 194 و 169 واکنش مرتبه-ژن منحصر به فرد برای liverCADRE وجود دارند. برای هر مجموعه از واکنش ها، ما در ابتدا پوشش ژن های بسیار ابراز شده متابولیک را در یک مجموعه داده مستقل (آزمون مجموعه داده ها، فایل اضافی 3: جدول S5) مورد بررسی قرار دادیم که در ساخت مدل کبد در پلت فرم های میکروآرایه مختلف و بر اساس داده آموزش استفاده شده توسط

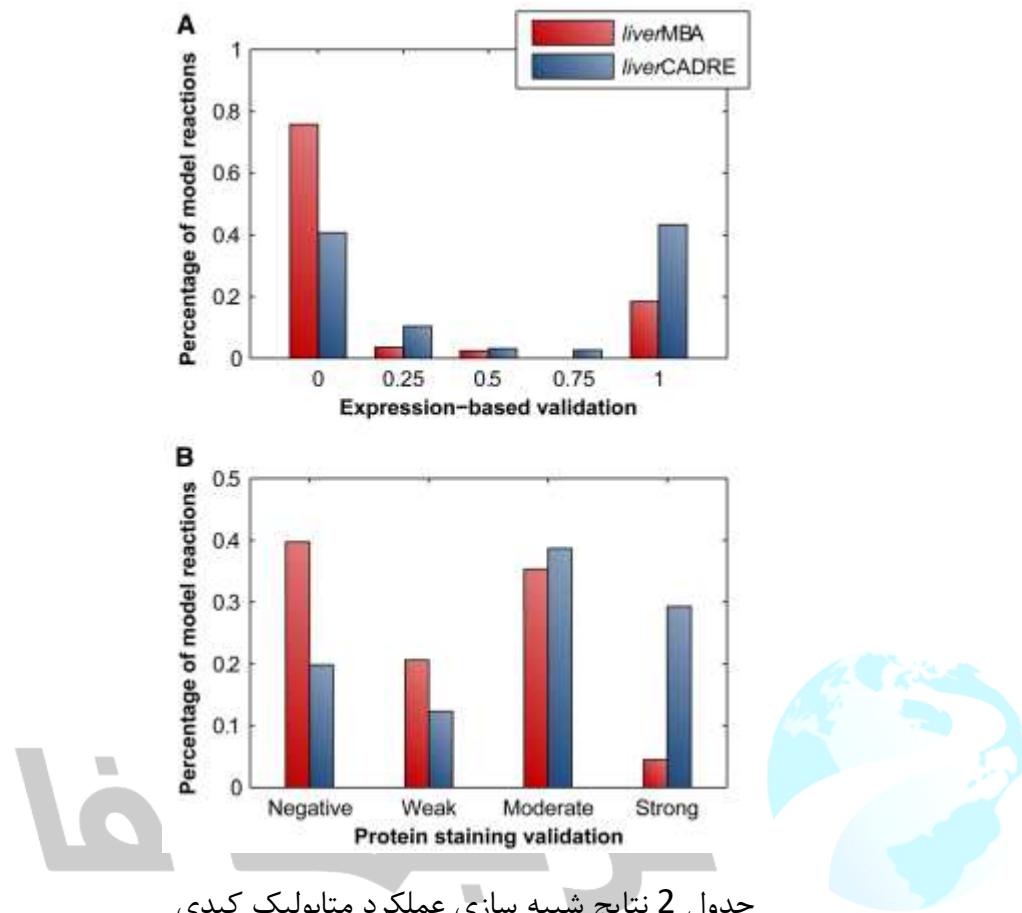
mCADRE استفاده نمی شوند. ما فرض کنیم که واکنش با اعتبار بیان بر اساس قوی (که مربوط به متابولیسم ژن ترین در همه در سراسر نمونه خاص-بافت جدید بیان) دارند احتمال بیشتری برای حضور در کبد می شود. مجموعه ای از واکنش های مرتبط-ژن منحصر به فرد برای مدل mCADRE دارای امتیاز اعتبار بر اساس- بیان بالاتر از .Wilcoxon. واکنش های مرتبط-ژن منحصر به فرد برای liverMBA هستند (مقدار- p -آزمون مجموع رتبه liverCADRE شکل 3A). 6.02×10^{-9} : در مقابل 18٪ واکنش های کمتر با اعتبار ضعیف نسبت به عدم اعتبار مبتنی بر-بیان نسبت به مدل liverMBA (A3) می شود.

زمانی که mRNA و سطوح پروتئین تنها در حد متوسط با سلول های پستانداران [30] مرتبط می شوند، پوشش دو مدل کبد در سطح بیان پروتئین را نیز مقایسه نمودیم. ما اطلاعات رنگ آمیزی پروتئین را از Human Protein Atlas (HPA) [23] برای 560 ژن متابولیک در Recon 1 (فایل اضافی 3: جدول S6) جمع آوری نمودیم. قدرت رنگ آمیزی پروتئین به چهار سطح توسط HPA تقسیم می شود: قوی، متوسط، ضعیف، و منفی. ما داده های HPA را برای واکنش های نقشه برداری با توجه به ارتباطات ژن-واکنش نقشه برداری نمودیم و به هر واکنش یک امتیاز را بر اساس قدرت رنگ آمیزی ژن متابولیک مرتبط با آن اختصاص دادیم. همانطور که در شکل B3 نشان داده شده است ، 29 درصد از واکنش های مرتبط-ژن منحصر به فرد برای liverCADRE دارای پشتیبانی رنگ آمیزی قوی پروتئین هستند و 20 درصد دارای پشتیبانی رنگ آمیزی منفی هستند. در مقایسه، تنها 4٪ از واکنش های منحصر به فرد برای liverMBA دارای پشتیبانی قوی رنگ آمیزی پروتئین هستند، در حالی که 40 درصد از liverCADRE پشتیبانی رنگ آمیزی پروتئین منفی هستند. علاوه بر این، واکنش مرتبط-ژن منحصر به فرد برای liverMBA در مجموعه دارای امتیازات قابل توجه بالاتر از liverMBA است (مقدار- p -آزمون مجموع رتبه 1.25×10^{-5}).

مدل کبد مبتنی بر mCADRE از نظر عملکردی با مدل کبد موجود قابل مقایسه است

کبد نقش مهمی در متابولیسم ایفا می کند و وظایف متابولیک مهم مانند گلوکونوژن، سنتز تری گلیسرید، تخریب اسید آمینه، و آمونیاک و سم زدایی اتانول را انجام می دهد. ما توانایی دو مدل کبد را برای انجام این وظایف متابولیک کبدی بررسی نمودیم. جزئیات هر تابع شبیه سازی سوخت و ساز در روش ها توصیف شده است. ما دریافتیم که دو مدل از نظر عملکردی قابل مقایسه هستند (جدول 2)، که انتظار می رود آنها درصد زیادی از واکنش ها را به اشتراک بگذارند. هر دو مدل می توانند آمونیاک و اتانول سم زدایی نمایند؛ هر دو مدل می توانند گلوکونوژن را از بسترها فیزیولوژیکی مهم مانند پیروات، لاکتات، آلانین و گلوتامین شبیه سازی نمایند؛ و هر دو مدل می توانند بیشتر اسیدهای آمینه را تخریب نمایند و اوره را به عنوان محصول جانبی تولید نمایند. در حالی که liverMBA می تواند بیشتر اسیدهای آمینه را تخریب نماید و گلوکز را از طیف وسیع تری از بسترها گلوکوزنیک تولید نماید، تنها liverCADRE قادر به سنتز تری گلیسرید از گلوکز و اسیدهای چرب است. سنتز تری گلیسرید یک تابع اصلی کبدی اساسی قند خون و هموستاز چربی است- توانایی شبیه سازی این تابع در سیلیکون بررسی حالات شبکه متابولیک کبد در شرایط عادی و پاتولوژیک مانند بیماری کبدی چاقی و چرب را میسر می سازد. در حالی که liverMBA شامل بیش از 700 واکنش دستی سرپرستی در کبد [14] فعال می شود، چنین گزینشی برای ساخت liverCADRE انجام نشد. liverCADRE نیز از مدل MBA جدید ساخته شده با داده های مشابه آموزش در تست های عملکرد متابولیک کبد بهتر عمل می کند (فایل اضافی 3: جدول S4). نتایج مفصل از شبیه سازی عملکرد کبد را می توان در فایل اضافی 3 یافت: جدول S7-S9.

شکل 3 مقایسه مبتنی بر-پوشش mCADRE و مدل های کبد MBA. (A) اعتبار سنجی مبتنی بر بیان از مجموعه داده های میکروآرایه مستقل برای واکنش های منحصر به فرد برای liverCADRE یا liverMBA محاسبه شد. (B) اطلاعات رنگ آمیزی پروتئین از Human Protein Atlas برای واکنش ها در هر مدل نقشه برداری شد.



جدول 2 نتایج شبیه سازی عملکرد متابولیک کبدی

آزمون عملکردی	liverCADRE	liverMBA
گلوكونئوتوزنر	13/21	19/21
ستنتز Triglycerol	1/1	0/1
تخريب اسید آمينه		19/20
سم زدایی آمونیاک	1/1	1/1
سم زدایی اتانول	1/1	1/1
ستنتز نوکلئوتید	8/8	4/8

پس از آسیب، کبد قادر به بازسازی است که شامل سنتز پیش سازهای زیست توده مانند نوکلئوتید، اسیدهای آمینه، و چربی ها می شود. یک واکنش زیست توده (پس از ساخت و ساز) به هر دو مدل اضافه شد که نیاز رشد اسیدهای آمینه، نوکلئوتید، چربی، و متابولیت های دیگر را در بر می گیرد (فایل اضافی 3: جدول S10 و روش ها)، و ما توانایی دو مدل را برای رشد در سیلیکون در شرایط محیط کشت بافت 1640 RPMI مورد آزمایش قرار دادیم

(فایل اضافی 3: جدول S11). مدل liverCADRE قادر به شبیه سازی رشد بدون گزینش دستی بیشتر بود، در حالی که liverMBA فاقد این قابلیت بود. تجزیه و تحلیل بیشتر مشخص نمود که liverMBA نمی تواند رشد کند زیرا حاوی هیچ واکنشی در مسیر منوفسفات اینوسین (IMP) نبود، و در نتیجه نمی تواند پورین را تولید کند. زمانی که سنتز پورین مجدد در درجه اول در کبد [22] رخ می دهد، عدم این توانایی نشان دهنده شکاف متابولیک در liverMBA است. علاوه بر این، بسیاری از فسفولیپیدهای غشا مانند اسید فسفاتیدیک، فسفاتیدیل اتانل آمین، فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیلسین از تری گلیسرید مشتق شده است. زمانی که liverMBA نمی تواند این متابولیت را تولید کند، در نتیجه تولید این گلیسروفسفولیپیدها مسدود می شود. این اهمیت آزمون عملکرد متابولیک در mCADRE را نشان داد، زیرا قابلیت اساسی مدل حاصل را تضمین می کند و امکان ارسال قابل توجهی موقت گزینش دستی را حفظ می کند.

mCADRE برای تولید مدل با توان عملیاتی بالا

پس از تایید اینکه مدل کبد جدید ما می تواند پوشش و قابلیت مشابه و یا بهتر را در مقایسه با مدل ها و الگوریتم های مدرن نشان دهد، از ماهیت خودکار و محاسباتی کارآمد mCADRE برای تولید یک مجموعه بزرگی از بافت و 126 مدل های متابولیک خاص نوع سلول استفاده نمودیم. پژوهه بارکد بیان ژن قبلاً داده های میکروآرایه را برای بافت انسانی و خطوط سلول بر روی پلت فرم Affymetrix U133Plus2 [20] جمع آوری کرد، مشروح نمود و باینری کرد. ما از این مجموعه داده های میکروآرایه دودویی شده به عنوان شواهد ورودی در mCADRE برای استخراج مدل های فردی از Recon 1 کلی استفاده نمودیم و در نتیجه یک دانشنامه خاص-بافت از متابولیسم (TSEM) را ایجاد نمودیم. این تلاش، جامع ترین نقشه برداری تا به امروز را از شبکه های خاص-بافت انسان متابولیسم فراهم می کند و برای بسیاری از 126 بافت و یا انواع سلول، این نشان دهنده اولین باری است که یک مدل متابولیک در مقیاس ژنوم ساخته شده است.

دانشنامه-خاص-بافت از متابولیسم تجزیه و تحلیل جهانی بافت انسان را میسر می سازد

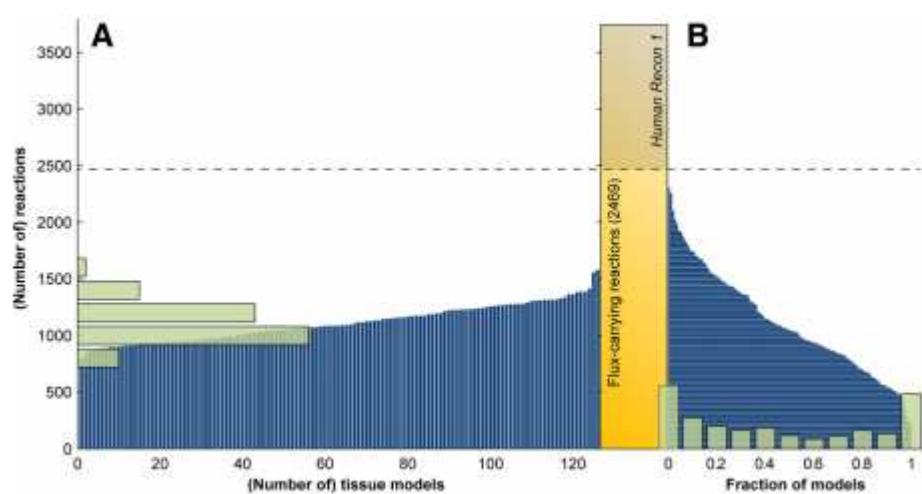
دانشنامه خاص-بافت متابولیسم (TSEM) شامل 26 بافت تومور و خطوط سلول می شود و 18 تا از این بافت های تومور نیز دارای مدل بافت نرمال مربوطه می شود. این همچنین شامل مدل های متابولیک از 30 بافت مغز مختلف می شود که بسیاری از آنها در بیماری های مختلف عصبی تحت تاثیر قرار می گیرند. یک لیست کامل از 126 بافت ها و داده های میکروآرایه مربوطه می توانند در [20] و [31] یافت شوند. همه مدل های متابولیک جدید در حال حاضر شامل چندین ویژگی مهم برای شبیه سازی سیلیکون رفتار سلولی می شود: آنها مسیرهای عملکردی مرکزی متابولیک (گلیکولیز، چرخه TCA، مسیر پنتوز فسفات) دارند، می توانند اسیدهای آمینه غیرضروری را از قند گلوکز سنتز، سنتز نوکلئوتید از طریق مسیرهای مجدد یا قابل بازیابی بسازند، دارای مسیر سنتز عملکردی اسید چرب (از استیل-CoA به palmital-COA) هستند و می توانند چربی های غشاء کلیدی را سنتز نمایند. این ویژگی ها نتیجه آزمون عملکرد متابولیک جهانی عمومی ادغام شده در mCADRE هستند که می توانند برای منعکس نمودن توانایی های خاصی از بافت منحصر به فرد و انواع سلول بیشتر سفارشی شوند. آخرین نسخه از این مدل ها، و همچنین مدل های اضافی ساخته شده با آخرين اطلاعات (به عنوان مثال، RNA-SEQ) را می توان از [21] دریافت نمود. به منظور تسهیل گزینش تجاری بیشتر، واکنش های ناسازگار (واکنش های هسته که در طول بازسازی مدل و واکنش های غیر ابراز شده و حفظ شده در مدل بافت نهایی حذف می شوند) برای هر مدل در مواد تكميلی و همچنین در وب سایت فوق گنجانده می شوند.

با استفاده از این مجموعه جامع از مدل های متابولیک پیش نویس خاص-بافت، می توانیم ارزیابی خواص کلی این شبکه و ارتباط آن با متابولیسم انسان را در بدن شروع نماییم (شکل 4). مدل ها در TSEM به طور متوسط شامل 1161 واکنش (47٪ از واکنش های حمل شار در Recon 1)، با اکثر مدل های در گستره 1000-1300 واکنش (شکل A4) می شوند. کوچکترین مدل، نوتروفیل است که شامل 826 واکنش می شود. بزرگترین مدل ها تومور کبد، کبد نرمال و کلیه می شود که شامل 1550، 1530 و 1416 واکنش می شود. این انتظار می رود زیرا کبد و کلیه در میان بافت های فعال متابولیک بدن انسان می باشد. 2311 واکنش وجود دارند که به نظر می رسد حداقل

در یکی از 126 مدل خاص-بافت، به نمایندگی از 93٪ از واکنش شار حمل در Recon 1 (شکل B4) ظاهر شوند؛ 600 واکنش در حداقل 90٪ از 126 مدل و 546 واکنش در حداقل 10٪ از مدل ظاهر می‌شوند.

توزیعات واکنش‌های مدل TSEM متناظر با ویژگی‌های شناخته شده از بافت مغز و تومور هستند

ما مسیرهایی را شناسایی نمودیم که در مدل‌های بافت مغز غنی سازی می‌شوند-یعنی مسیرهایی با واکنش‌های بیشتر حاضر در بافت‌های طبیعی مغز نسبت به بافت‌های غیر طبیعی مغز (جدول 3). در میان غنی ترین مسیرهای کامل در مغز (در مقایسه با بافت غیر طبیعی مغز) تورین و هیپوتارین متابولیسم، بیوسنتز اسید آمینه معطر، متابولیسم سیستئین، آلانین و متابولیسم آسپارتات، متابولیسم گلوتامات، والین، لوسين، ایزولوسين و سوخت و ساز قرار دارند. این موارد امکانپذیر هستند، زیرا بسیاری از اسیدهای آمینه، انتقال دهنده‌های عصبی یا واسطه در سنتر انتقال دهنده عصبی هستند. مغز نیز حاوی غلظت‌های بالاتر از اسیدهای چرب با چند زنجیره بلند غیراشباع (PUFA) از بسیاری از بافت‌های دیگر، و هر دوی اندولیوم مغزی و آستروروسیتها کشیده و پیش‌سازهای غیراشباع از PUFA‌ها با زنجیره بلند [32,33] شناخته شده است. به این ترتیب، دیدن این مورد تعجب آور نیست که مسیر طویل شدن اسید چرب شامل واکنش‌های قابل توجهی در بافت مغز باشد، نه مدل‌های غیر مغزی. مسیرهای بهتر غنی شده در مدل‌های بافت مغز با وظایف شناخته شده خاص مغز متابولیک موافق هستند که این نشاندهنده کیفیت این مدل است.



شکل 4 شماره و توزیع واکنش ها در مدل های TSEM. (A) خطوط آبی عمودی نشان دهنده تعداد واکنش ها در هر مدل بافت است؛ میله های سبز نشان دهنده اندازه و توزیع در سراسر مدل های TSEM است. (B) خطوط آبی افقی نشان دهنده کسری از مدل هایی است که در آن هر واکنش 1 گنجانده شده است؛ میله های سبز نشان دهنده توزیع فراوانی در سراسر واکنش هاست.

جدول 3 مسیر های متابولیک Recon 1 به طور متفاوت در بافت های مغز و غیر مغز طبیعی بروز ارائه می شوند

مسیرها	% کامل در مدل های مغز	% مدل های کامل غیر مغز	مقدار P مجموع رتبه
متabolism تورین و هیپوتارین	٪/66	35%	4.14E-08
طول اسید چرب	٪/67	37%	1.69E-09
Phe ، TYR بیوسنتر TRP	٪/77	56%	4.96E-02
مسیر شناورسازی	٪/94	81%	2.26E-02
متabolism سیستئین	٪/50	37%	3.61E-03
متabolism آلانین و آسپارتات	٪/73	61%	2.41E-09
متabolism گلوتامات	٪/86	76%	1.59E-06
متabolism بوتايونات	٪/32	23%	9.34E-03
متabolism والین، لوسين، و ايزولوسين	٪/69	61%	4.00E-02
حمل و نقل، هسته ای	٪/33	25%	2.05E-11
مسیرها توسط تفاوت در درصد واکنش های حاضر در بافت های مغز در مقابل غیر مغز طبقه بندی می شوند.			

جدول 4 مسیر های متابولیک Recon 1 به طور متفاوت در بافت تومور و نرمال نشان داده می شوند

مسیرها	% کامل در مدل های تومور	% مدل های نرمال کامل	مقدار P- مجموع رتبه
متابولیسم فولات	50%	27%	2.8E-03
ایکوزانوئید متابولیسم	34%	13%	6.6E-04
فعال سازی اسید چرب	91%	81%	1.8E-02
متابولیسم تریپتوفان	17%	10%	1.2E-02
حمل و نقل، نقص لیزوزوم	17%	11%	7.8E-03
نوکلئوتید	69%	63%	1.9E-04
متابولیسم آمینو-شکر	56%	53%	4.8E-02
حمل و نقل، میتوکندری	25%	23%	3.4E-02
متابولیسم اسفنگولیپید	13%	12%	3.2E-02
مسیرها توسط تفاوت در درصد واکنش های حاضر در بافت های مغز در مقابل غیر مغز طبقه بندی می شوند.			

ما همچنین مسیرهای غنی شده در 18 بافت تومور را در مقایسه با 17 بافت نرمال مربوطه آنها (از جمله دو تومور متفاوت که از همان بافت طبیعی بوجود می آیند؛ جدول 4)، از جمله متابولیسم فولات، متابولیسم ایکوزانوئید، فعال سازی اسید چرب و سوخت و ساز نوکلئوتید مشخص نمودیم. متابولیسم فولات برای سنتز مجدد نوکلئوتید لازم است. غنی سازی واکنش ها برای این مسیر، و همچنین مسیر نوکلئوتیدها در مدل های بافت تومور منطقی است به دلیل اینکه سنتز نوکلئوتید در تکثیر سلول های تومور فعال تر است، و آنزیم های بسیاری در سنتز نوکلئوتید، اهداف شیمی درمانی کلاسیک هستند.

علاوه بر این، تومورها سنتاز اسید چرب (FASN) را بیش از حد نشان می دهند و تحت سنتز قابل توجه اسید چرب قرار می گیرند [34]- FASN- به عنوان یک هدف داروها در بسیاری از تومورها [35] شناخته شده است. واکنشهای

فعال شدن اسید چرب توسط سنتتاز آسیل-کوا (ACS) کاتالیز می شوند که در پایین دست FASN عمل می کند و اسیدهای چرب با زنجیره بلند را به آسیل کوا تبدیل می کند. فعال سازی اسید چرب یک قدم مهم در چند مسیر متابولیک چربی، از جمله فسفولیپید و بیوسنتز تری اسیل گلیسرول است. برخی زن ها در این مسیر (به عنوان مثال، ACSL4 و ACSL5) در انواع خاصی از سرطان و مهار این زن القاء آپوپتوز در سلول های سرطانی [36] تظاهر می یابند. قابل ذکر است که متابولیسم ایکوزانوئید، دومین مسیر غنی سازی شده تومور است. ایکوزانوئیدها که از نظر بیولوژیکی چربی های فعال مشتق شده از اسید آرکادونیک توسط سیکلواکسیژناز، لیپوکسیژناز، و epoxygenase P450 هستند، در التهاب و سرطان [37] دخیل هستند. لیپیدهای اسفنجی بیولوژیکی فعال در سرطان پاتوژن-سرامیده به عنوان یک چربی سرکوبگر تومور درگیر می شوند، در حالی که اسفنگووزین-1-فسفات به عنوان یک چربی تومور عمل می کند [38]. این مورد از شناسایی مسیر اسفنگولیپید به صورت غنی شده در شبکه های متابولیک تومور پشتیبانی می نماید.

به عنوان یک مقایسه، آمار غنی سازی را برای این مسیرهای غنی سازی شده مغز و تومور تنها با استفاده از داده های بیان نیز محاسبه نمودیم. با استفاده از حاشیه نویسی روش-مسیر-واکنش-زن از Recon 1، امتیاز متوسط حضور در همه جا را برای زن های متابولیک در یک مسیر محاسبه نمودیم (به عنوان مثال، زن چند بار در نمونه های بافت بیان می شود) و مقادیر را برای مسیرهای بالا در بافت های مغز در مقابل بافت های غیرمغز و تومور در مقابل بافت های طبیعی مقایسه نمودیم. همانطور که در فایل اضافی 3 نشان داده شده است: جدول S12، تنها 4 تا از 10 مسیر غنی سازی شده-مغز و 1 از 9 مسیر تومور-غنی سازی شده و شناسایی شده توسط رویکرد مبتنی بر مدل نیز با داده های بیان به تنهایی یافت می شوند. این نشان دهنده سیگنال افزایش یافته است که می تواند از طریق رویکرد مبتنی بر مدل استخراج شود.

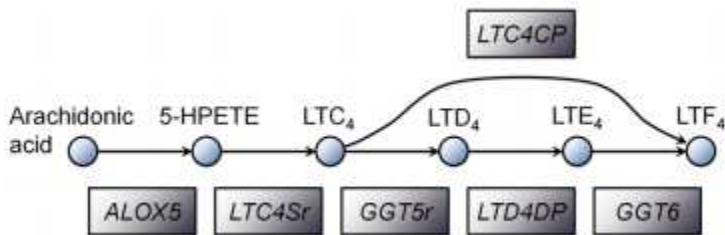
ما تجزیه و تحلیل را برای شناسایی واکنش های فردی تکرار نمودیم که به طور قابل توجهی در مدل های بافت تومور بیشتر رخ می دهد نه بافت های طبیعی. جالب توجه است که بالا ترین واکنش های گنجانده شده متفاوت (جدول 5) همراه با هم، بخشی از مسیر متابولیسم ایکوزانوئید، از اسید آراشیدونیک تا لوکوتین E4، D4، C4، A4

و F4 (شکل 5) را تشکیل می دهند. دو واکنش اول توسط 5-لیپوکسیژناز کاتالیز می شوند که توسط محرك التهابی ناشی می شود و اغلب در انواع سرطان ها [37] بروز می یابند. علاوه بر این، نشان داده شده است که مهار 5-لیپوکسیژناز موجب کاهش تکثیر سلولی و رگزایی [39] می شود و فعالیت ضد توموری دیگر داروها را افزایش می دهد [40]. لوکوترين ها در بیماری های مختلف مانند آسم، بیماری های قلبی و عروقی و سرطان [41] دخیل است. به عنوان مثال، لوکوترين C4 و D4، تشکیل رگ های خونی را ارتقا می دهد [42]. لوکوترين D4 مهاجرت سلول های اپیتیلیال روده را ارتقا می دهد [43]. در حالی که دخالت ژن ها و متابولیت ها در مسیر متابولیکی ایکوزانوئید در برخی از سرطان ها گزارش شده است، تجزیه و تحلیل مسیر و سطح واکنش ما، اهمیت این مسیر را در سراسر طیف گسترده ای از تومورهای ناشی از بسیاری از بافت های مختلف نشان می دهد.

جدول 5 - 13 واکنش های بالا بیش از حد ارائه شده در مدل های بافت تومور در مقابل مدل های بافت نرمال

مربوطه

مسیرها	% کامل در مدل های تومور	% مدل های نرمال کامل	% مدل های نرمال کامل	مقدار P- مجموع رتبه
ALOX5	72%	6%	6%	8.6E-05
ALOX52	72%	6%	6%	8.6E-05
EX_leuktrC4(e)	72%	6%	6%	8.6E-05
GGT5r	72%	6%	6%	8.6E-05
GGT6	72%	6%	6%	8.6E-05
GLUtr	72%	6%	6%	8.6E-05
GTHRDtr	72%	6%	6%	8.6E-05
LEUKTRA4tr	72%	6%	6%	8.6E-05
LEUKTRC4t	72%	6%	6%	8.6E-05
LEUKTRD4tr	72%	6%	6%	8.6E-05
LTC4CP	72%	6%	6%	8.6E-05
LTC4Sr	72%	6%	6%	8.6E-05
LTD4DP	72%	6%	6%	8.6E-05



شکل 5 مسیر سنتز لوکوتريین تشکيل شده توسط واکنش ها به طور قابل توجهی بيشتر در 17 بافت تومور در مقایسه با بافت‌های طبیعی متناظر رخ می دهد. 6 واکنش نشان داده شده است؛ 7 واکنش دیگر، کار حمل و نقل متابولیت های بین محفظه های سلولی را انجام می دهند.

مقایسه مدل های کلیه TSEM با مدل متابولیک کلیه موجود

به عنوان یک نمایش از کاربرد مدل در TSEM، ما مدل متابولیک کلیه kidneyTSEM را با مدل متابولیک موجود کاهش یافته کلیه kidneyReduced (kidneyReduced) از Chang و همکاران مقایسه نمودیم [12]. در حالی که kidneyReduced یک مدل متابولیک در مقیاس ژنوم با 1416 واکنش است، هدف kidneyTSEM برداشتن فنوتیپ متابولیک کلیه هسته ای است و تنها شامل 443 واکنش می شود. (جدول S13: فایل اضافی 3) اول، ما 578 و 34 واکنش مرتبط-ژن منحصر به فرد را برای هر مدل که شواهد رنگ آمیزی پروتئین دارد نیز مقایسه نمودیم. 554 و 32 واکنش های مرتبط-ژن منحصر به فرد برای هر مدل دارای رنگ آمیزی پروتئین غیر منفی بود. همانطور که انتظار می رود، مدل kidneyTSEM شامل آنزیم های بیشتری می شود که در کلیه بیان می شوند. Chang و همکاران، فهرستی از 41 وظایف متابولیک کلیه مهم را تدوین نموده اند که شامل ترشح و جذب متابولیت های تنظیم فشار خون می شود. پس از Chang و همکاران، ما واکنش های تبادل و تقاضا را برای 41 متابولیت اضافه نمودیم و جذب و یا ترشح هر متابولیت را با توجه به اینکه آیا جذب می شود و یا توسط کلیه ترشح می شود را به حداکثر رساندیم.

قادر به دستیابی به 35 تا از 41 وظایف کلیه متابولیک (فایل اضافی 3: جدول S14) بود در حالی که همانطور که انتظار می رود-به همه 41 وظایف متابولیک کلیه که برای آن طراحی شده

است دست یافت. شش وظایف کلیوی که kidneyTSEM موفق به دستیابی به آنها نشد، شامل ترشح پروستاگلاندین 12، ویتامین D، تریپتامین، و جذب استات، اگزالات، و L-کارنوسین می شود که نشان دهنده نیاز به گزینش دستی اضافی پس از بازسازی خودکار می باشد.

Chang و همکاران. همچنین یک لیست از کمبودهای زن 20 را تدوین نمودند که می توانند باعث ایجاد اختلالات کلیوی شوند. 11 تا از 20 زن، در مدل kidneyTSEM هستند، و پیش بینی شد که تمام کمبودهای زن 11 توسط kidneyTESM، برای تحت تاثیر قرار حداقل دادن یکی از 35 وظایف متابولیک کلیه kidneyTSEM می توانند تحت شرایط عادی به دست آید (فایل اضافی 3: جدول S15). بنابراین، میزان یادآوری، 55 درصد، با دقت 100٪ بود. اگر چه kidneyReduced به اندازه kidneyTSEM دقیق نیست، اما می تواند اغلب وظایف متابولیک کلیوی را شبیه سازی نماید و پیش بینی خوبی از آشفتگی ژنتیکی را نشان می دهد. باید توجه داشته باشید که در حالی که kidneyReduced بر اساس مقدار قابل توجهی از اطلاعات متابولومیکی (متabolomic)، داده های رونویسی، و از همه مهمتر، گزینش نوشته های راهنمای است، بازسازی kidneyTSEM کاملاً اتوماتیک تنها با استفاده از داده های رونویسی است - یک نکته مهم برای کاربرد سریع در طیف گسترده ای از زمینه ها.

مقایسه mCADRE با روش INIT به تازگی منتشر شده در تهیه این رونوشت، یک روش جدید (استنتاج شبکه یکپارچه برای بافت ها، INIT) با توانایی بازسازی شبکه متابولیک خاص-بافت در مقیاس ژنوم منتشر شد. برای ساخت شبکه های متابولیک در مقیاس ژنوم برای 69 نوع سلول انسان و 16 نوع سرطان، روش Human Metabolic Atlas (HMA) [44] مورد استفاده قرار گرفت. استراتژی اساسی mCADRE و INIT تا حدودی مشابه است. هر دوی init و mCADRE از یک مدل متابولیک انسان عمومی شروع می کنند و از داده های بیان برای پی بردن به زیرشبکه خاص-بافت استفاده می نمایند. نیاز است که هر دو روش مدل قادر به تولید برخی از متابولیت های مهم باشند. در حالی که mCADRE نیاز به این مدل دارد تا متابولیت های کلی مهم را از پیش سازهای ساده مانند قند تولید نماید (که ممکن است از قابلیت های متابولیک از سلول های انسان دست بالا گرفته شود)، INIT، مدلسازی جذب تمام متابولیت ها را برای تولید این

متابولیت های کلیدی میسر می سازد (که ممکن است از قابلیت های متابولیک از سلول های انسان دست کم گرفته شود).

برخی از تفاوت های مهم بین دو روش وجود دارند. INIT در درجه اول از شواهدی از Human Protein Atlas (HPA) به عنوان ورودی استفاده می کند، اما همچنین می تواند بیان زن و داده های متابولومیکی (متابولومیک) را بگنجاند؛ پارامترهای الگوریتم (به عنوان مثال، وزن های اختصاص یافته به سطح مختلف از شواهد) نیز برای داده های HPA [44] بهینه سازی می شوند. mCADRE می توانند از هر گونه اطلاعات که از نظر کمی می توانند mRNA و فراوانی پروتئین را اندازه گیری نمایند، استفاده کنند، اما در اینجا در درجه اول از داده های میکروآرایه بیان زن استفاده می کند. اگر چه اطلاعات پروتئوم از HPA، شواهد مستقیم تر برای وجود واکنش های متابولیکی متناظر را ارائه می کند، داده های رونویسی کنونی از داده رونویسی میکروآرایه یا RNA-SEQ بسیار کمتر جامع است. تا به امروز، داده های رونویسی از مخازن عمومی، طیف بسیار گسترده تری از بافت های بدن انسان / انواع سلول و شرایط پاتوفیزیولوژیک را بررسی کرده : ما قادر بودیم تا از mCADRE برای ساخت 126 مدل متابولیک خاص- بافت انسان را بر اساس داده های رونویسی از یک پلت فرم میکروآرایه مجرد استفاده می شدند. علاوه بر این، در حالی که mCADRE و دیگر الگوریتم های مدل سازی (GIMME، MBA، iMAT، و غیره) بر اساس فرض حالت پایدار عدم تجمع خالص متابولیت ها هستند، به عنوان مثال، موازنۀ جرم، INIT، یک تجمع خالص مثبت کوچکی از متابولیت را در صورتی میسر می سازد که یک متابولیت با توجه به داده متابولومیکی (متابولومیک) در یک نوع سلول حاضر باشد.

ما mCADRE را با نشان دادن اینکه مدل کبد mCADRE ساخته شده می تواند طیف گسترده ای از وظایف متابولیک کبد را شبیه سازی نماید (جدول 2 و فایل اضافی 3) اعتبارسنجی نمودیم. نشان داده شده است که یک مدل کبد-INI با دقت بیشتر از HepatoNet1 بازسازی شده دستی [13] بیان زن متابولیک کبد را پوشش می دهد. با این حال، معلوم نیست که این پوشش بهتر در سطح زن چگونه برای مدلسازی قابلیت استفاده

خواهد شد: در حالی که HepatoNet1 برای توانایی در شبیه سازی مجموعه ای جامع از اهداف متابولیک 442 کبد مورد آزمایش قرار گرفت، چنین عملکرد متابولیک شبیه سازی برای مدل کبد ساخته شده-INI_T گزارش شد. همچنین ما دانشنامه خاص-بافت را برای متابولیسم (TSEM) ساخته شده توسط Human mCADRE و HMA Metabolic Atlas شامل 126 مدل و TSEM شامل 16 مدل از سرطان می شود در حالی که TSEM شامل 26 مدل از سرطان HMA می شود. 16 تا به اشتراک گذاشته می شوند. به ترتیب 100 و 69 نوع بافت / سلول طبیعی در TSEM و HMA می شود. 11 تا به اشتراک گذاشته می شوند. به طور کلی، با شمارش انواع متعدد سلول های بافت مشابه در HMA به وجود دارند. به طور کلی، دو مجموعه، 21 بافت طبیعی (با شمارش انواع متعدد سلول های بافت مشابه در HMA به عنوان یک بافت تک)، با 30 منحصر به فرد برای HMA و 79 تا برای TSEM به اشتراک گذاشته اند. یکی از تفاوت های اصلی، پوشش بافت در مغز است. در حالی که HMA شامل 8 مدل پوشش دهنده 3 ساختار مغز می شود (هر ساختار مغز دارای 2 یا 3 مدل خاص از نوع سلول است)، TSEM شامل 30 مدل پوشش دهنده 30 ساختار متمایز مغز می شود. بنابراین، دو مجموعه از مدل های متابولیک خاص-بافت تا حد زیادی با TSEM تعریف می شوند که بافت بسیار بیشتری را پوشش می دهد.

نتیجه گیری

مقادیر زیادی از داده ها در مخازن اطلاعات عمومی انباشته شده اند که فنوتیپ مولکولی انواع بافت انسانی و انواع سلول را در سراسر طیف گسترده ای از حالات آسیب شناسی توصیف می نمایند [45]. با این حال، تعدادی از مدل های موجود خاص-بافت متابولیک، که قادر به شبیه سازی سیستماتیک وظایف متابولیک در زمینه های طبیعی و بیماری هستند، نسبتاً کم هستند. برای پر کردن این شکاف، ما یک روش خودکار جدید (خاصیت زمینه متابولیک ارزیابی شده توسط ارزیابی واکنش قطعی، mCADRE) را برای ساخت موثر مدل های متابولیک خاص-بافت به شیوه ای پرتوان توسعه دادیم. از مقایسه مدل های بافت مغز و غیر مغز و مقایسه مدل های بافت تومور و طبیعی، روشن است که تجزیه و تحلیل سطح مسیر در توافق با متون مختلف قرار دارد. بنابراین مدل های مربوطه، اکتشاف

بیشتر وظایف متابولیک خاص مغز و شناسایی اهداف دارویی را که به طور خاص سلول های تومور را با حداقل عوارض جانبی در بافت‌های طبیعی می‌کشنند، میسر می‌سازند. همراه با اکتساب خودکار داده ها و ابزارهای حاشیه نویسی [46,47]، mCADRE پتانسیل تبدیل مخازن بزرگی از داده های بیان ژن را به مخازن از مدل های متابولیک خاص-بافت عملکردی دارد.

از آن مهمتر، متابولیسم تحت مقررات رونویسی گستردگی قرار دارد [48]. جهش ها در فاکتورهای رونویسی می‌تواند بیماری های مختلف متابولیسم [49] را ایجاد نمایند، و بسیاری از ژن های سرکوبگر تومور و انکوژنها نیز تنظیم کنندگان رونویسی متابولیسم [50] می‌باشند. همراه با روش هایی که به طور خودکار شبکه های نظارتی رونویسی و شبکه های متابولیک را ادغام می نمایند [51]، mCADRE به طور نظام مند به شناسایی اثرات متابولیک رونویسی عوامل آشفتگی در بافت های مختلف کمک می کند. در نهایت، ما امیدواریم که TSEM را برای گنجاندن شبکه های نظارتی رونویسی متابولیسک و متناظر در بسیاری از بافت ها و انواع سلول گسترش دهیم. علاوه بر این، فعل و انفعالات متابولیک بین بافت های مختلف و انواع سلول نقش های مهمی در سلامت و بیماری دارند [52-55]، و مطالعات پیشگامی وجود داشته است که از نوع چند-سلولی یکپارچه یا مدل های نوع چند-بافت برای چنین تعاملاتی استفاده نموده است [18,19]. مجموعه بزرگی از مدل های خاص بافت و نوع سلول در TSEM می‌تواند مدل سازی یکپارچه تعاملات متابولیک از جمله رابطه بین سلولهای چربی و ماکروفازها، بافت های مختلف مغز ، و بین تومور و ریز محیط استروم را تسهیل نماید.

روش ها

اکثر خط لوله بازسازی خودکار در mCADRE، از جمله تماس تشخیص MAS5، در نرم افزار Matlab پیاده سازی می شود و خط لوله مدل پیش نویس متابولیک را در مقیاس ژنوم از فایل های شدت بیان خام تولید می نماید. برای اعتبارسنجی این خط لوله، ما یک مدل کبد با MAS5 را به عنوان روش باینری سازی ساختیم و با یک مدل کبد ساخته شده با MBA مقایسه نمودیم. گذشته از آزمایش عملکرد کبدی مدل های کبد، تمام مراحل توضیح داده

شده در زیر برای تولید مدل چهار چوب خاص برای 126 بافت مختلف انسان استفاده شد. توجه داشته باشید که این پروژه بارکد بیان ژن از روش بارکد برای تولید داده های رونویسی دودویی شده برای 126 بافت استفاده شد، بنابراین MAS5 در این مورد استفاده نشد. زمانی که دودویی سازی بارکد در فراخوانی یک ژن بیان شده از [20] دقیق تر می باشد، مدل های حاصل نیز ممکن است در زمان استفاده از MAS5 کوچکتر باشند.

پردازش داده های بیان ژن

این روش جدید از داده های میکروآرایه بیان ژن به عنوان شواهد ورودی برای تنظیم یک مدل عمومی (به عنوان مثال، Human Recon 1) به یک زیر مجموعه خاص-زمینه استفاده می کند؛ فایل SBML برای Recon 1 از پایگاه داده BIGG [56] به دست آمد و به ساختار مدل جعبه ابزار COBRA [57] برای تجزیه و تحلیل های بعدی تبدیل شد. برای ساخت یک مدل متابولیک خاص-زمینه برای کبد، ما پروفایل های بیان ژن خام را از 23 نمونه بافت کبد از [58-61] و GSE7307 (بدون استناد در دسترس) به دست آوردهیم. تمام این مطالعات شناسایی شدند و توسط پروژه بارکد بیان ژن [20] مشروح شدند. برای تقریب وجود یا عدم وجود ژن آنزیم و انتقال رمزگذاری در یک نمایش خاص، از تماس تشخیص Affymetrix MAS5 برای دودویی نمودن داده های میکروآرایه خام استفاده نمودیم [62]: فراخوانی های حاضر به عنوان 1 در نظر گرفته می شوند، در حالی که فراخوانی های حاشیه ای و غایب به عنوان 0 در نظر گرفته می شوند. روش های دودویی سازی دیگر، مانند بارکد بیان ژن [20]، نیز می توانند استفاده شوند. اطلاعات نهایی بیان دودویی شده برای همه ژن های $g \in G$ در نمونه های $n \in N$ برای یک زمینه یا فنوتیپ انتخاب شده به صورت ماتریس بیان $X_{g,n}^{[G \times N]} = \{0,1\}$ نشان داده می شود، که در آن $X^{[G \times N]}$ نشان دهنده حضور ژن G در نمونه N برای اطلاعات آموزش کبد ما، $|G| = 54613$ مجموعه پروب بر روی پلت فرم Affymetrix U133Plus2 (به استثنای پروب کنترل کیفیت) وجود دارد. فقط پروب هایی که به طور منحصر به فرد می توانند برای یک ژن واحد نقشه برداری شوند، حفظ می شوند؛ این پروب ها به 20283 ژن

منحصر به فرد نقشه برداری می شوند. هنگامی که چند پروب به ژن مشابه نقشه برداری می شوند، حداقل ارزش بیان استفاده می شود.

انتساب امتیازات شواهد به واکنش ها

برای هر یک از واکنش $r \in R$ در مدل عمومی، ما امتیازات شواهد $E(r)$ را به صورت واقع گرایانه برای ارزیابی این مورد اختصاص دادیم که کدام واکنش ها در هنگام تنظیم دریافت شبکه خاص-زمینه حفظ یا حذف شوند. ما ابتدا شواهد مبتنی بر-بیان $E_x(r)$ را برای تمام واکنش ها به منظور ارائه یک رتبه بندی کلی و برای تقسیم واکنش ها به مجموعه های هسته و غیرهسته محاسبه نمودیم. در مرحله بعد، توپولوژی شبکه مدل عمومی برای محاسبه شواهد مبتنی بر-ارتباط $E_e(r)$ برای هر واکنش غیر هسته استفاده می شود؛ این، سطح دوم شواهد را در هنگام تعیین مرتبه واکنش در طول تنظیم برای حذف فراهم می کند. در نهایت، اگر شواهد مبتنی بر-بیان و اتصال برای تعیین رتبه یک واکنش نا کافی باشد، شواهد بر اساس سطح اعتماد در مدل عمومی $E_I(r)$ در نظر گرفته می شوند.

شواهد مبتنی بر-بیان

پس از دودویی نمودن داده های ورودی، ما ابتدا تعیین می کنیم که یک ژن چند بار در سراسر نمونه هایی از همان زمینه بیان می شود. این امتیاز حضور در همه جا $U(g)$ برای هر گرم ژن برابرست با:

$$U(g) = (1/|N|) \sum_{n \in N} X_{g,n}.$$

این امتیاز در گستره 0 (در هر نمونه بافت بیان نشده است) تا 1 (در همه نمونه بافت بیان می شود) می باشد. با توجه به قوانین ژن-واکنش، امتیازات حضور در همه جا برای ژن های متابولیک به واکنش های مربوطه نگاشت می شوند. یعنی، شواهد مبتنی بر-بیان $E_x(r)$ برای واکنش r ، یک تابع از این مورد است که ژن مرتبط با آن $g_{r \in G_r}$ در زمینه انتخاب شده چند بار بیان می شود، همانطور که توسط امتیاز حضور در همه جا اندازه گیری می شود:

$$E_x(r) = f(U(g_r)), g_r \in G_r.$$

رابطه بین امتیازات حضور در همه جا و $E_{x(r)}$ ، که توسط F مشخص می شود، مرکب از قوانین بولی واکنش-زن تعريف شده در مدل عمومی است: AND با MIN جایگزین می شود، در حالی که OR با MAX جایگزین می شود، که در مرجع [17] مطرح شده است (شکل A1). با این تعريف، شواهد مبتنی بر-بیان $E_{x(r)}$ نیز در گستره 0 تا 1 است که نشان می دهد که چقدر احتمال دارد که این واکنش در زمینه انتخاب شده حاضر باشد. سپس مجموعه هسته با اعتماد بالا برای واکنش ها به عنوان مجموعه ای با $E_{x(r)} > 0.9$ در هنگام ساختن liverCADRE با دودویی سازی فراخوانی MAS5، و $E_{x(r)} > 0.5$ در هنگام ساختن مدل بافت 126 با دودویی سازی بارکد تعريف می شود. قطع بالاتر برای اطلاعات فراخوانی دودویی شده MAS5 استفاده می شود، زیرا دقت آن از بارکد در فراخوانی یک ژن بیان شده کمتر است. واکنش ها با $E_{x(r)} = 0$ به عنوان مجموعه واکنش منفی تعريف می شود: این واکنش ها شواهدی قوی از فعل نبودن در زمینه بافت را در بر دارند.

شواهد مبتنی بر اتصال

برای واکنش های غیر هسته ای، ما از توپولوژی شبکه برای تعريف یک معیار ثانویه به نام شواهد مبتنی بر-ارتباط استفاده نمودیم. این امتیاز به طور خاص برای رتبه بندی واکنش های مرتبط-غیرزن طراحی شده است که 40٪ از تمام واکنش ها در Recon 1 را در بر می گیرد، به واسطه تعريف در هسته نخواهد بود، چرا که آنها با داده های بیان در ارتباط نیستند. شواهد مبتنی بر-ارتباط برای هر واکنش غیر هسته هر دو شواهد مبتنی بر-بیان و ارتباط تمام واکنش های مجاور (هسته و یا غیر هسته) را در بر می گیرند. با استفاده از روابط استوکیومتری تعريف شده در ماتریس S، ما می توانیم توضیح دهیم که آیا هر دو واکنش در مدل عمومی (به عنوان مثال، سهم حداقل یک متابولیت) با ماتریس مجاورت باینری $A^{|\mathcal{R}| \times |\mathcal{R}|}$ مرتبط هستند یا خیر. به طور خاص، $A_{i,j} = \{0,1\}$ ، که در آن 1 نشان می دهد که واکنش h به واکنش l مرتبط می شود.

ما نفوذ خروجی $I(r)$ از هر واکنش را با ارتباط نرمالسازی شده آن با تمام واکنش‌های مجاور در نظر می‌گیریم. به این معنا که برای هر واکنش ۲ داریم

$$I(r) = 1 / \sum_{j \in R/r} (A_{r,j}).$$

به این ترتیب، ۲ نمایشگر تاثیر در تمام واکنش‌های دیگر $j \in R/r$ است که به طور معکوس با تعداد واکنش‌هایی که به آن مرتبط است متناسب می‌باشد. علاوه بر این، ما تاثیر وزنی $WI(r) = E_x(r) \times I(r)$ را اندازه گیری نمودیم به طوری که ۲ در صورتی نفوذ قوی تری را روی واکنش مرتبط نشان می‌دهد که دارای شواهد بیان قوی باشد. بنابراین واکنش‌ها با $E_x(r) = 0$ هیچ تاثیر وزنی بر واکنش مجاور ندارد.

در نهایت، شواهد مبتنی بر-ارتباط $E_c(r)$ را به عنوان تاثیر وزنی خالص وارد که واکنش ۲ از واکنش‌های دیگر $j \in R/r$ تعریف می‌کنیم.

$$E_c(r) = \sum_{j \in R/r} (WI(j) | A_{r,j} = 1).$$

اگر r_j واکنش غیر هسته به یک r_i واکنش بسیار بیان شده مرتبط شود که چند اتصالات محدود دیگر دارد، پشتیبانی قوی برای گنجاندن آن در مدل خاص زمینه را فراهم می‌کند. در مقابل، اگر r_i واکنش هسته به بسیاری از واکنش‌های دیگر متصل باشد، آنگاه کمتر مشخص است که آیا هر گونه واکنش غیر هسته خاص متصل r_j ، واکنشی است که در یک مسیر با r_i در شبکه تنظیم شده عمل می‌کند. به این ترتیب، در نتیجه شواهد مبتنی بر-ارتباط برای r_j کمتر خواهد بود.

شواهد مبتنی بر سطح اعتماد

امتیازات اعتماد نشان دهنده سطح شواهد بیولوژیکی مربوط به هر واکنش است، همانطور که در طول گزینش راهنمای مدل کلی متابولیک-در این مورد، Human Recon 1 تعیین شده است. شواهد سطح اعتماد $E_l(r)$ برای یک واکنش در محدوده ۱ (تنها در شواهد مدل سازی سیلیکون) تا ۳ (شواهد بیوشیمیایی یا ژنتیکی تجربی) قرار دارند؛ امتیازات سطح میانی (2) نشان دهنده برخی از شواهد فیزیولوژیکی یا حمایت تجربی از یک ارگانیسم مرتبط

است و امتیاز ۰ نشان می دهد که واکنش مورد بررسی قرار نگرفت. از آن مهمتر اینست که این امتیازات اعتماد نشان دهنده شواهد برای مدل عمومی، نه برای زمینه خاص است، و در نتیجه به عنوان یک اندازه گیری عالی از شواهد برای واکنش های غیر هسته در نظر گرفته می شود.

تنظیم مدل عمومی

پس از تعریف هسته با اعتماد بالا و رتبه بندی تمام واکنش های غیر هسته، الگوریتم ما برای حذف پی در پی هر واکنش غیر هسته با شروع از واکش ها در رتبه پایین (پایین ترین شواهد) تلاش می نماید. واکنش انتخاب شده تنها در صورتی حذف خواهد شد که (أ) مجموعه هسته واکنش، سازگار باقی بماند. و (أي) حذف، از تولید متابولیت های کلیدی در این مدل جلوگیری نمی کند. واکنش ها در مجموعه هسته با اعتماد بالا تنها در صورتی می توانند حذف شود که (أ) واکنش ها در مجموعه واکنش منفی (واکنش با $E_x(r) = 0$) مورد نیاز برای فعال نمودن شار از طریق واکنش های هسته اعتماد بالا نیاز شوند (2) با حذف واکنش های هسته با اعتماد بالا، بیشتر واکنش های غیر هسته (از جمله واکنش های در مجموعه واکنش منفی). قوام مجموعه واکنش هسته با محاسبه شار حداکثر و حداقل برای هر واکنش تایید می شود و اطمینان حاصل می شود که حداقل یکی، غیر صفر است. زمانی که پیاده سازی ساده تجزیه و تحلیل تنوع شار (FVA) بسیار آهسته است، ما مازیل *checkModel- Consistency* توصیف شده توسط *Jerby* و همکاران [14] را برای عملکرد مطلوب در نرم افزار Matlab اقتباس نمودیم به طور خاص، ما گزینه ای را برای استفاده از الگوریتم *fastFVA* کارآمد [27] گنجاندیم.

فهرست متابولیت های کلیدی که باید از قند تولید شود بر اساس آزمون اعتبار سنجی مدل متابولیک کلی در [18] تدوین می شود. این شامل متابولیت ها در گلیکولیز، چرخه TCA، مسیر پنتوز فسفات، و همچنین اسیدهای آمینه غیر ضروری، نوکلئوتید، *palmital-COA* ردوکتاز، کلسترول، و چندین چربی غشاء و فرآیندهای غشایی می شود. فهرست کامل از این متابولیت های مهم در فایل اضافی 3: جدول S1 آمده است. به جای آزمایش تولید تمام اسیدهای چرب غیر ضروری، همانند [18]، ما فقط تولید *palmital-COA* ردوکتاز را که از پالمیتات مشتق شده

است، اولین اسید چرب تولید شده در سنتز اسیدهای چرب و پیش رو از دیگر اسیدهای چرب زنجیره ای را آزمایش نمودیم. به طور مشابه، ما فقط آن دسته از چربی های غشایی را آزمایش نمودیم که می تواند از گلوکز و اسیدهای آمینه غیر ضروری مشتق شود. با اضافه نمودن مواد مغذی ضروری مانند کولین، این چربی های غشاء می توانند به دیگر چربی غشاء مانند فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین که نمی توانند به طور مستقیم از گلوکز سنتز شوند، تبدیل شوند. ما تنها بررسی تولید نوکلئوتید پیریمیدینی را از قند گلوکز چک نمودیم، زیرا سنتز مجدد پیریمیدینی می تواند در انواع بافت [22] رخ دهد. زمانی که سنتز پورین مجدد در درجه اول در کبد رخ می دهد و بافت های دیگر از مسیر نجات استفاده می کنند [22]، توانایی همه بافت سنتز نوکلئوتید پورین را از پایگاه پورین و 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate آزمایش نمودیم.

آزمون عملکردی مدل های کبد

در آزمون تخریب اسید آمینه، این مدل تنها مجاز به جذب گلوکز و اسید آمینه آزمایش شده است؛ سایر متابولیت های آلی تنها محدود به جریان هستند. حمل و نقل ترکیبات معدنی (اکسیژن، دی اکسید کربن، آب، و غیره) نامحدود است، به جز آمونیاک: زیرا سم زدایی آمونیاک تابع مهم کبدی است، تنها هجوم آمونیاک مجاز است. تابع هدف شبیه سازی، به حداکثر رساندن جذب اسید آمینه مورد آزمایش است. با استفاده از FVA، اگر مدل بتواند جریان اوره محدود و هجوم اسید آمینه را میسر سازد، آزمون تجزیه اسید آمینه به صورت پذیرفته شده اعلام می شود.

به طور مشابه، در آزمون سم زدایی آمونیاک، تنها جذب قند مجاز است، و هدف، به حداکثر رساندن جذب آمونیاک. این آزمون در صورتی به تصویب می رسد که این مدل بتواند هجوم آمونیاک و جریان اوره محدود را میسر سازد. آزمون سم زدایی همان آزمون سم زدایی آمونیاک است، با این تفاوت که هیچ جریان اوره مورد نیاز نیست و آتنول محدود به هجوم است.

در آزمون گلوکوژنیک، مدل تنها مجاز به جذب بستر گلوکوژنیک مورد آزمایش است در حالی که تمام ترکیبات آلی دیگر، از جمله گلوکز، تنها محدود به جریان هستند. آمونیاک تنها مجاز است به هجوم و اوره تنها مجاز به جریان است. هدف شبیه سازی، به حداقل رساندن ترشح گلوکز است. این آزمون در صورتی به تصویب می رسد که این مدل بتواند جریان گلوکز محدود را میسر سازد. بسترهای گلوکوژنیک آزمایش، 18 اسید آمینه گلوکوژنیک (همه اسید آمینه 20 به جز لوسین و لیزین، که به طور انحصاری کتوژنیک)، لاکتات، پیروات، و گلیسروول می باشد.

در شبیه سازی رشد، رسانه به طور گستردۀ ای مورد استفاده قرار گرفته RPMI-1640 کشت بافت، مورد استفاده قرار گرفت. جزئیات ترکیب رسانه در فایل اضافی 3: جدول S11 آمده است. معادله زیست توده از [14] به تصویب رسید. لیست کامل از اجزای زیست توده در فایل اضافی 3: جدول S10 آمده است. این لیست شامل آمینو نوکلئوتید، deoxynucleotides، چربی و غیره می شود. Recon 1 قادر و اکنش تشکیل گلیکوژنین، آغازگر سنتز گلیکوژن می باشد، بنابراین یک واکنش سینک برای گلیکوژنین برای تمام مدل های کبد اضافه شده به منظور سنتز گلیکوژن میسر می شود.

References

1. Duarte NC, Becker SA, Jamshidi N, Thiele I, Mo ML, Vo TD, Srivas R, Palsson BO: Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104**:1777.
2. Ma H, Sorokin A, Mazein A, Selkov A, Selkov E, Demin O, Goryanin I: The Edinburgh human metabolic network reconstruction and its functional analysis. *Mol Syst Biol* 2007, **3**:135.
3. Bordbar A, Palsson BO: Using the reconstructed genome-scale human metabolic network to study physiology and pathology. *J Intern Med* 2012, **271**:131–141.
4. Lazar MA, Birnbaum MJ: Physiology. De-meaning of metabolism. *Science* 2012, **336**:1651–1652.
5. Ramsköld D, Wang ET, Burge CB, Sandberg R: An abundance of ubiquitously expressed genes revealed by tissue transcriptome sequence data. *PLoS Comput Biol* 2009, **5**:e1000598.
6. Yuneva Mariia O, Fan Teresa WM, Allen Thaddeus D, Higashi Richard M, Ferraris Dana V, Tsukamoto T, Matés José M, Alonso Francisco J, Wang C, Seo Y, et al: The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type. *Cell Metab* 2012, **15**:157–170.
7. Nilsson LM, Plym Forshell TZ, Rimpi S, Kreutzer C, Pretsch W, Bornkamm GW, Nilsson JA: Mouse genetics suggests cell-context dependency for Myc-regulated metabolic enzymes during tumorigenesis. *PLoS Genet* 2012, **8**:e1002573.
8. Possemato R, Marks KM, Shaul YD, Pacold ME, Kim D, Birsoy K, Sethumadhavan S, Woo H-K, Jang HG, Jha AK, et al: Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer. *Nature* 2011, **476**:346–350.
9. Locasale JW, Grassian AR, Melman T, Lyssiotis CA, Mattaini KR, Bass AJ, Heffron G, Metallo CM, Muranen T, Sharfi H, et al: Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis. *Nat Genet* 2011, **43**:869–874.

10. Shlomi T, Cabili MN, Herrgard MJ, Palsson BO, Ruppin E: **Network-based prediction of human tissue-specific metabolism.** *Nat Biotechnol* 2008, 26:1003–1010.
11. Bordbar A, Lewis NE, Schellenberger J, Palsson BO, Jamshidi N: **Insight into human alveolar macrophage and *M. tuberculosis* interactions via metabolic reconstructions.** *Mol Syst Biol* 2010, 6:422.
12. Chang RL, Xie L, Xie L, Bourne PE, Palsson BO: **Drug Off-target effects predicted using structural analysis in the context of a metabolic network model.** *PLoS Comput Biol* 2010, 6:e1000938.
13. Gille C, Bolling C, Hoppe A, Bulik S, Hoffmann S, Hubner K, Karlstadt A, Ganeshan R, Konig M, Rother K, et al: **HepatoNet1: a comprehensive metabolic reconstruction of the human hepatocyte for the analysis of liver physiology.** *Mol Syst Biol* 2010, 6:411.
14. Jerby L, Shlomi T, Ruppin E: **Computational reconstruction of tissue-specific metabolic models: application to human liver metabolism.** *Mol Syst Biol* 2010, 6:401.
15. Folger O, Jerby L, Frezza C, Gottlieb E, Ruppin E, Shlomi T: **Predicting selective drug targets in cancer through metabolic networks.** *Mol Syst Biol* 2011, 7:501.
16. Frezza C, Zheng L, Folger O, Rajagopalan KN, MacKenzie ED, Jerby L, Micaroni M, Chaneton B, Adam J, Hedley A, et al: **Haem oxygenase is synthetically lethal with the tumour suppressor fumarate hydratase.** *Nature* 2011, 477:225–228.
17. Becker SA, Palsson BO: **Context-specific metabolic networks are consistent with experiments.** *PLoS Comput Biol* 2008, 4:e1000082.
18. Bordbar A, Feist AM, Usaite-Black R, Woodcock J, Palsson BO, Famili I: **A multi-tissue type genome-scale metabolic network for analysis of whole-body systems physiology.** *BMC Syst Biol* 2011, 5:180.
19. Lewis NE, Schramm G, Bordbar A, Schellenberger J, Andersen MP, Cheng JK, Patel N, Yee A, Lewis RA, Eils R, et al: **Large-scale in silico modeling of metabolic interactions between cell types in the human brain.** *Nat Biotechnol* 2010, 28:1279–1285.
20. McCall MN, Uppal K, Jaffee HA, Zilliox MJ, Irizarry RA: **The Gene Expression Barcode: leveraging public data repositories to begin cataloging the human and murine transcriptomes.** *Nucleic Acids Res* 2011, 39:D1011–1015.
21. The price Lab. <http://price.systemsbiology.net/downloads.php>.
22. Rosenthal MD, Glew RH: *Medical biochemistry: human metabolism in health and disease.* Oxford: Wiley & Sons; 2009.
23. Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, Lundberg E, Jonasson K, Forsberg M, Zwahlen M, Kampf C, Wester K, Hober S, et al: **Towards a knowledge-based Human Protein Atlas.** *Nat Biotechnol* 2010, 28:1248–1250.
24. Ohno S, Nakajin S: **Determination of mRNA expression of human UDP-glucuronosyltransferases and application for localization in various reaction.** *Drug Metab Dispos* 2009, 37:32–40.
25. Shelby MK, Cherrington NJ, Vansell NR, Klaassen CD: **Tissue mRNA expression of the rat UDP-glucuronosyltransferase gene family.** *Drug Metab Dispos* 2003, 31:326–333.
26. Mahadevan R, Schilling CH: **The effects of alternate optimal solutions in constraint-based genome-scale metabolic models.** *Metab Eng* 2003, 5:264–276.
27. Gudmundsson S, Thiele I: **Computationally efficient flux variability analysis.** *BMC Bioinforma* 2010, 11:489.
28. Wang Z, Gerstein M, Snyder M: **RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics.** *Nat Rev Genet* 2009, 10:57–63.
29. Krupp M, Marquardt JU, Sahin U, Galle PR, Castle J, Teufel A: **RNA-Seq Atlas – A reference database for gene expression profiling in normal tissue by next generation sequencing.** *Bioinformatics* 2012, 28:1184–1185.



Fa.Com

30. Schwanhausser B, Busse D, Li N, Dittmar G, Schuchhardt J, Wolf J, Chen W, Selbach M: **Global quantification of mammalian gene expression control.** *Nature* 2011, **473**:337–342.
31. *The gene expression barcode website.* <http://barcode.luhs.org/>.
32. Moore SA: **Polyunsaturated fatty acid synthesis and release by brain-derived cells in vitro.** *J Mol Neurosci* 2001, **16**:195–200. discussion 215–121.
33. Moore SA, Yoder E, Murphy S, Dutton GR, Spector AA: **Astrocytes, Not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6ω-3) and arachidonic acid (20:4ω-6).** *J Neurochem* 1991, **56**:518–524.
34. Kuhajda FP: **Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology.** *Nutrition* 2000, **16**:202–208.
35. Menendez JA, Lupu R: **Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis.** *Nat Rev Cancer* 2007, **7**:763–777.
36. Mashima T, Seimiya H, Tsuruo T: **De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy.** *Br J Cancer* 2009, **100**:1369–1372.
37. Wang D, Dubois RN: **Eicosanoids and cancer.** *Nat Rev Cancer* 2010, **10**:181–193.
38. Ogretmen B, Hannun YA: **Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment.** *Nat Rev Cancer* 2004, **4**:604–616.
39. Ye YN, Wu WK, Shin VY, Cho CH: **A mechanistic study of colon cancer growth promoted by cigarette smoke extract.** *Eur J Pharmacol* 2005, **519**:52–57.
40. Gianchi F, Cortesini C, Magnelli L, Fanti E, Papucci L, Schiavone N, Messerini L, Vannacci A, Capaccioli S, Perna F, et al: **Inhibition of 5-lipoxygenase by MK886 augments the antitumor activity of celecoxib in human colon cancer cells.** *Mol Cancer Ther* 2006, **5**:2716–2726.
41. Peters-Golden M, Henderson WR Jr: **Leukotrienes.** *N Engl J Med* 2007, **357**:1841–1854.
42. Tsopanoglou NE, Pipili-Synetos E, Maragoudakis ME: **Leukotrienes C4 and D4 promote angiogenesis via a receptor-mediated interaction.** *Eur J Pharmacol* 1994, **258**:151–154.
43. Paruchuri S, Broom O, Dib K, Sjolander A: **The pro-inflammatory mediator leukotriene D4 induces phosphatidylinositol 3-kinase and Rac-dependent migration of intestinal epithelial cells.** *J Biol Chem* 2005, **280**:13538–13544.
44. Agren R, Bordel S, Mardinoglu A, Pomputtапong N, Nookaei I, Nielsen J: **Reconstruction of genome-scale active metabolic networks for 69 human cell types and 16 cancer types using INIT.** *PLoS Comput Biol* 2012, **8**:e1002518.
45. Barrett T, Troup DB, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, Marshall KA, Phillippy KH, Sherman PM, et al: **NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—10 years on.** *Nucleic Acids Res* 2011, **39**:D1005–D1010.
46. Davis S, Meltzer PS: **GEOquery: a bridge between the gene expression omnibus (GEO) and BioConductor.** *Bioinformatics* 2007, **23**:1846–1847.
47. Dudley J, Butte AJ: **Enabling integrative genomic analysis of high-impact human diseases through text mining.** *Pac Symp Biocomput* 2008, 580–591.
48. Desvergne B, Michalik L, Wahli W: **Transcriptional regulation of metabolism.** *Physiol Rev* 2006, **86**:465–514.
49. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS: **Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young.** *N Engl J Med* 2001, **345**:971–980.
50. Cairns RA, Harris IS, Mak TW: **Regulation of cancer cell metabolism.** *Nat Rev Cancer* 2011, **11**:85–95.
51. Chandrasekaran S, Price ND: **Probabilistic integrative modeling of genome-scale metabolic and regulatory networks in Escherichia coli and**



- Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, **107**:17845–17850.
52. Evans RM, Barish GD, Wang YX: PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004, **10**:355–361.
53. Maeda K, Cao H, Kono K, Gorgun CZ, Furuhashi M, Uysal KT, Cao Q, Atsumi G, Malone H, Krishnan B, et al: Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab* 2005, **1**:107–119.
54. Furuhashi M, Fuchio R, Görgün CZ, Tuncman G, Cao H, Hotamisligil GS: Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest* 2008, **118**:2640–2650.
55. Allaman I, Belanger M, Magistretti PJ: Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. *Trends Neurosci* 2011, **34**:76–87.
56. Schellenberger J, Park JO, Conrad TM, Palsson BO: BiGG: a Biochemical Genetic and Genomic knowledgebase of large scale metabolic reconstructions. *BMC Bioinf* 2010, **11**:213.
57. Becker SA, Feist AM, Mo ML, Hannum G, Palsson BO, Herrgard MJ: Quantitative prediction of cellular metabolism with constraint-based models: the COBRA Toolbox. *Nat Protocols* 2007, **2**:727–738.
58. Marioni JC, Mason CE, Mane SM, Stephens M, Gilad Y: RNA-seq: An assessment of technical reproducibility and comparison with gene expression arrays. *Genome Res* 2008, **18**:1509–1517.
59. Roth R, Hevezsi P, Lee J, Willhite D, Lechner S, Foster A, Zlotnik A: Gene expression analyses reveal molecular relationships among 20 regions of the human CNS. *Neurogenetics* 2006, **7**:67–80.
60. Liao YL, Sun YM, Chau GY, Chau YP, Lai TC, Wang JL, Horng JT, Hsiao M, Tsou AP: Identification of SOX4 target genes using phylogenetic footprinting-based prediction from expression microarrays suggests that overexpression of SOX4 potentiates metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2008, **27**:5578–5589.
61. Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, Zhang W, Roayaie S, Schwartz M, Fiel I, Thung S, Mazzaferro V, Bruix J, et al: Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007, **45**:938–947.
62. Hubbell E, Liu WM, Mei R: Robust estimators for expression analysis. *Bioinformatics* 2002, **18**:1585–1592.



ia.Com

برای خرید فرمت ورد این ترجمه، بدون واتر مارک، اینجا کلیک نمایید.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✓ لیست مقالات ترجمه شده

✓ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✓ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معترض خارجی