

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.011

基于 microRNA 调控网络预测卵巢癌多药耐药相关基因

陈昌贤¹, 胡艳玲², 李力¹(1. 广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学 医学科学实验中心 生物信息学教研室, 广西南宁 530021)

[摘要] **目的:** 基于 microRNA (miRNA) 调控网络预测卵巢癌多药耐药相关基因。**方法:** 综合运用文本挖掘、网络构建和预测等生物信息学分析方法, 挖掘卵巢癌化疗耐药相关 miRNA 和 miRNA-靶基因数据, 并构建 miRNA 调控网络, 利用已知 miRNA 对卵巢癌多药耐药相关基因进行预测。**结果:** 文本挖掘出 11 个与卵巢癌化疗耐药相关的 miRNA, 包括 miR-130a、miR-214、let-7i、miR-125b、miR-376c、miR-199a、miR-93、miR-141、miR-130b、miR-193b* 和 miR-200c。在 miRNA 靶基因预测数据软件 TargetScan 中挖掘出 47 077 个 miRNA-靶基因数据, 而 PicTar 挖掘出 1 675 个 miRNA-靶基因数据。在 miRNA 调控网络中, 神经素 1 基因 (neuropilins, *NRPI*) 是最重要的 Hub-基因。**结论:** 利用已知 miRNA 构建 miRNA 调控网络进而预测卵巢癌多药耐药相关基因是一种行之有效的办法。*NRPI* 极有可能在卵巢癌化疗耐药形成中扮演着重要的角色, 是卵巢癌潜在的药物治疗靶点。

[关键词] 卵巢癌; 多药耐药; 基因; microRNA 调控网络; 预测; 神经素 1 基因

[中图分类号] R737.31; R730.59; Q78 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2015)02-0204-05

MicroRNA regulatory network-based prediction of multidrug resistance genes in ovarian cancer

Chen Changxian¹, Hu Yanling², Li Li¹(1. Department of Gynecologic Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 2. Department of Bioinformatics, Medical Research Center, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To predict genes related to multidrug resistance (MDR) in ovarian cancer based on the microRNA (miRNA) regulatory network. **Methods:** To identify potential genes associated with multidrug resistance in ovarian cancer based on published miRNAs and miRNA-target genes were identified using a comprehensive bioinformatics approaches including text mining and network researching. **Results:** Eleven miRNAs related to ovarian cancer chemoresistance were identified, including miR-130a, miR-214, let-7i, miR-125b, miR-376c, miR-199a, miR-93, miR-141, miR-130b, miR-193b* and miR-200c. A total of 47 077 putative targets were predicted using the TargetScan algorithm and 1 675 other targets were predicted using the PicTar algorithm. Neuropilins (*NRPI*) was the most important Hub-gene found in the cancer miRNA regulatory network. **Conclusion:** It is an effective method to construct a miRNA regulatory network to predict genes related to MDR in ovarian cancer by utilizing the existing information on miRNAs. Using this approach, we predict that *NRPI* may play an important role in ovarian cancer chemoresistance and would be a potential therapeutic target for ovarian cancer.

[Keywords] ovarian cancer; multidrug resistance; gene; microRNA regulatory network; predict; neuropilins 1 (*NRPI*)

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(2): 204-208]

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863计划)资助项目(No. 2012AA02A507); 广西自然科学基金资助项目(桂财教 2014-118 号); 广西科学研究与技术开发计划课题资助项目(桂科攻 14124004-1-24)。Project supported by the National High-Tech R&D Program of China(863 Program)(No. 2012AA02A507), the Natural Science Foundation of the Guangxi Zhuang Autonomous Region(No. 2014-11), and the Science Research and Technology Development Plan of the Guangxi Zhuang Autonomous Region(No. 14124004-1-24)

[作者简介] 陈昌贤(1988-), 男, 广西合浦人, 住院医师, 主要从事妇科肿瘤临床与基础研究, E-mail: cexhs01@163.com

[通信作者] 李力(Li Li, corresponding author), E-mail: lili@gxmu.edu.cn

微小 RNA(microRNA, miRNA/miR)通过参与靶基因转录后水平的调控在细胞分化、增殖、凋亡、生物生长发育及人类疾病发生、发展过程中发挥着不可忽视的作用^[1-6]。miRNA 既可以通过单个 miRNA 对多个靶基因的表达进行调控,又可以通过多个 miRNA 共同作用于单个靶基因,从而形成复杂精细的调控网络。miRNA 的失调,与人类癌症的发生、发展及转移有关^[7-8]。Calin 等^[9]首次发现 miRNA 与肿瘤发生的关系,约 68% 的慢性淋巴细胞性白血病患者存在 miR-15 和 miR-16 完全缺失或表达下调,而 Cimmino 等^[10]证实了 miR-15 和 miR-16 通过对 *BCL-2* 的负调节诱导白血病细胞的凋亡。我国学者^[11-12]通过肝癌相关 miRNA 组学的研究,发现了一批与肝癌发生发展相关,且对肝癌诊治有潜在临床价值的 miRNA。miRNA 的发现及其在人类癌症中的作用,为卵巢癌肿瘤化疗耐药研究提供了新

的启示。据此,本研究综合运用数据挖掘和网络分析等生物信息学方法,通过构建 miRNA 调控网络预测卵巢癌化疗耐药相关基因,为卵巢癌化疗耐药分子机制研究提供新的依据。

1 工具与方法

1.1 利用 PubMed 数据库挖掘卵巢癌化疗耐药相关 miRNA 数据

在 PubMed 数据库中,使用“ovarian cancer/ovarian carcinoma”、“drug resistance/therapy resistance/chemoresistance”和“microRNA/miRNA”作为关键词进行高级嵌套检索,通过人工筛选,最终查找到 11 个与卵巢癌化疗耐药相关 miRNAs,包括 miR-130a^[13]、miR-214^[14]、let-7i^[15]、miR-125b^[16]、miR-376c^[17]、miR-199a^[18]、miR-93^[19]、miR-141^[20]、miR-130b^[21]、miR-193b*^[22]和 miR-200c^[23](表 1)。

表 1 文献报道的卵巢癌化疗耐药相关 miRNA

Tab. 1 miRNAs were reported related to ovarian cancer chemotherapy resistance

miRNA	Target gene	Expression in EOC chemotherapy tissue/cell line	Reference
miR-130a	<i>M-CSF</i>	Down-regulation	Sorrentino, et al. 2008 ^[13]
miR-214	<i>PTEN</i>	Up-regulation	Yang, et al. 2008(a) ^[14]
let-7i	<i>NA</i>	Down-regulation	Yang, et al. 2008(b) ^[15]
miR-125b	<i>Bak1</i>	Up-regulation	Kong et al. 2011 ^[16]
miR-376c	<i>ALK7</i>	Up-regulation	Ye, et al. 2011 ^[17]
miR-199a	<i>CD44</i>	Down-regulation	Cheng, et al. 2012 ^[18]
miR-93	<i>PTEN</i>	Up-regulation	Fu, et al. 2012 ^[19]
miR-141	<i>KEAP1</i>	Up-regulation	van Jaarsveld, et al. 2012 ^[20]
miR-130b	<i>CSF-1</i>	Down-regulation	Yang, et al. 2012 ^[21]
miR-193b*	<i>NA</i>	Up-regulation	Ziliak, et al. 2012 ^[22]
miR-200c	<i>TUBB3</i>	Up-regulation	Prislei, et al. 2013 ^[23]

NA: Not available.

1.2 利用 TargetScan 和 PicTar 软件挖掘卵巢癌化疗耐药相关 miRNA-靶基因数据

选择公认的预测假阳性率较低的 miRNA 靶基因预测数据软件 TargetScan^[24]和 PicTar^[25]进行 miRNA-靶基因数据挖掘,挖掘出 miR-130a、miR-214、let-7i、miR-125b、miR-376c、miR-199a、miR-93、miR-141、miR-130b、miR-193b* 和 miR-200c 等相关 miRNA-靶基因数据。其中,TargetScan 可挖掘出 47 077 个 miRNA-靶基因数据,而 PicTar 挖掘出 1 675 个 miRNA-靶基因数据。

1.3 利用 Pajek 软件构建卵巢癌化疗耐药相关 miRNA 调控网络

将从 TargetScan 数据库挖掘出来的 miRNA-靶基因数据与前期研究获得的卵巢癌化疗耐药潜在的相关基因 *ACO1*、*BDNF*、*CXCR4*、*HMGCR*、*NRP1*、*CDKN2C*、*FAS* 和 *SKP2* 等进行对接,构建 miRNA 调控网络。同时利用 PicTar 数据库的 miRNA-靶基因数据对该调控网络进行检测,获得两者一致认可的卵巢癌化疗耐药相关基因。使用 Pajek 软件^[26]进行可视化 miRNA 调控网络构建。

1.4 利用 Pajek 软件分析卵巢癌化疗耐药相关 miRNA 调控网络拓扑结构

运行 Pajek 软件计算几个网络拓扑结构特征^[26],包括度分布(degree centralization)、中介度

(betweenness centralization)、紧密度(closeness centralization)和簇系数(clustering coefficient)。其中,节点的度是指该节点拥有相邻的节点数或相连的边数,节点的邻居越多,提示该节点在网络中的重要性越大,故又称之为 Hub 节点^[27]。故处于 Hub 节点位置的基因可称之为 Hub-基因。紧密度反映网络拓扑结构的重心,而中介度和簇系数更多反映节点在网络整体或局部的聚类情况。

2 结果

2.1 神经素 1 基因(neuropilins 1, NRPI)是卵巢癌化疗耐药 miRNA 调控网络中最重要的 Hub-基因

将 TargetScan 挖掘出 47 077 个 miRNA-靶基因数据与 ACO1、BDNF、CXCR4、HMGCRCR、NRPI、CDKN2C、FAS 和 SKP2 等 8 个基因进行对接,然后转化为能被 Pajek 识别的格式文件(.net)。运行 Pajek 软件进行 miRNA 调控网络构建,采用 File > Network > Read 和 Draw > Network > Layout > Circular > using Permutation 命令,得到 miRNA 调控网络,如图 1 所示。从图 1 中可以看出,miRNA 调控网络中, NRPI 是最重要的 Hub-基因。

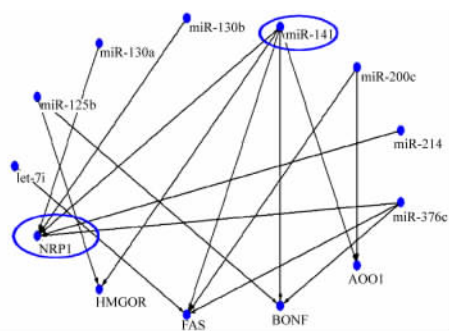


图 1 采用 Pajek 软件中的环形算法构建 miRNA 调控网络

Fig. 1 MiRNA regulatory network was constructed by utilizing Pajek software with circular permutation

The red nodes represented miRNAs or genes, and the arrows represented miRNAs regulating the expression of target genes

2.2 miR-141 和 NRPI 是卵巢癌化疗 miRNA 调控网络中的关键分子

利用 Pajek 软件计算 miRNA 调控网络以及各节点的度分布、中介度、紧密度和簇系数等拓扑结构特征,结果显示,整体网络的度分布、中介度、紧密度和簇系数分别为 1.50、0、0.44 和 0。而各节点的中介度和簇系数均为 0,提示节点在网络整体或局部中不存在聚类现象。各个节点的度分布和紧密度计算结果如表 2 所示,节点 miR-141 或 NRPI 在度和

紧密度均较大,反映了整个网络的重心。

表 2 miRNA 调控网络拓扑特征
Tab. 2 Topological characteristics of miRNA regulatory network

Node	DC	CC	Node	DC	CC
let-7i	1	0.342 857	miR-376c	3	0.521 739
miR-125b	2	0.342 857	ACO1	2	0.428 571
miR-130a	1	0.363 636	BDNF	3	0.461 538
miR-130b	1	0.363 636	FAS	4	0.500 000
miR-141	5	0.631 579	HMGCRCR	2	0.428 571
miR-200c	2	0.363 636	NRPI	5	0.545 455
miR-214	1	0.363 636			

DC: Degree centralization; CC: Closeness centralization

2.3 miRNA 调控网络测试亦证实 NRPI 是 miRNA 调控网络中最重要的 Hub-基因

利用 PicTar 中 1 675 个 miRNA-靶基因数据与 ACO1、BDNF、CXCR4、HMGCRCR、NRPI、CDKN2C、FAS 和 SKP2 等 8 个基因进行对接,进行 miRNA 调控网络测试,结果(图 2)发现,只有 NRPI 被 PicTar 中 1 675 个 miRNA-靶基因数据预测到,其相应的 miRNA 为 miR-130a 和 miR-130b。结合图 1 和图 2 分析可见,节点 NRPI 是最重要的 Hub-基因。

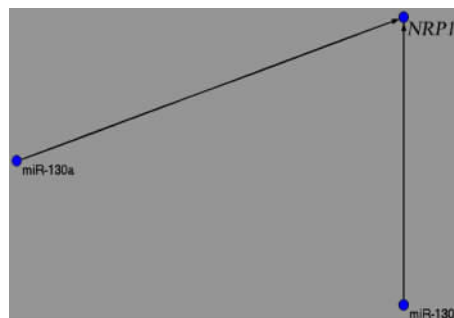


图 2 miRNA 调控网络测试结果

Fig. 2 The testing result of miRNA regulatory network

The red nodes represented miRNAs or genes, and the arrows represented miRNAs regulating the expression of target genes

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,病死率高居妇科恶性肿瘤首位,其 5 年生存率仅为 30% ~ 45%^[28-30]。肿瘤细胞减灭术的基础上施以铂类药物为主的系统性周期性化疗是目前卵巢癌标准治疗方案。化疗失败是影响卵巢癌综合疗效非常

重要因素,其主要原因是肿瘤化疗耐药性的产生。然而,卵巢癌化疗耐药机制仍不明确。在前期研究中,本课题组通过综合分析 4 套公开发表的样本来源不同的卵巢癌化疗耐药与敏感对照的基因芯片表达数据集 (GSE41499、GSE33482、GSE15372 和 GSE28739),预测出卵巢癌多药耐药可能涉及到信号转导、代谢途径和 DNA 损伤与修复等通路,涉及 *ACO1*、*BDNF*、*CXCR4*、*HMGR*、*NRP1*、*CDKN2C*、*FAS* 和 *SKP2* 等基因差异表达。在此基础上,本研究通过构建 miRNA 调控网络进一步分析发现, NRPI 是网络中最重要的 Hub-基因,极有可能在卵巢癌化疗耐药形成中扮演着重要的角色,是卵巢癌潜在的药物治疗靶点。

肿瘤异质性是恶性肿瘤的特征之一,在肿瘤发生、发展、转移、药物反应和预后等方面存在明显的个体差异。基因异质性是肿瘤异质性的主要形式,主要包括基因变异、基因扩增与丢失、基因表达谱的改变和基因的编码产物蛋白质水平的变化等方面。卵巢癌化疗耐药性的产生,往往伴随着一系列基因和通路的变化。目前已知, NRPI 是 NRP 家族中的一员,它是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的受体之一,具备促进肿瘤干细胞自我更新能力,在肿瘤的发生和发展中发挥着调控作用^[31-32]。 NRPI 在肺癌^[33]、乳腺癌^[34]、结肠癌^[35]和慢性 B 淋巴细胞性白血病^[36]等恶性肿瘤肿瘤组织中呈现持续过度表达,严重影响患者的预后。 Baba 等^[37]证实了 NRPI 在卵巢癌组织和细胞株中处于过度表达状态,并可导致癌细胞扩散, NRPI 是卵巢癌潜在的抗肿瘤治疗靶点。以上这些发现均与本研究结果相符。

在生命有机体内存在复杂精细的 miRNA 调控网络,当前出现了不少基因调控网络模型,包括布尔网络模型^[38-39]、贝叶斯网络模型^[40-41]、神经网络模型^[42-43]和微分方程模型^[44-45]。其中,布尔网络模型是最为简单的基因调控网络模型,由 Kauffman^[44]率先提出。该理论认为,一个布尔网络模型中,包含 n 个节点,分别代表两种状态,抑制或表达状态,可以反映基因调控网络的复杂性、自组织性和冗余性等特征。本研究所构建的 miRNA 调控网络,实质上是布尔网络模型的一种。

生物信息学发展至今,涌现出大量的分子数据库,如 miRNA 靶基因预测数据库,从而为卵巢癌化疗耐药生物信息学分析提供了一定的基础。现已发展起来的 miRNA 靶基因预测数据软件多达 10 余种,而 TargetScan^[24]和 PicTar^[25]是目前比较公认的

预测假阳性率较低的数据库,它们分别代表着第一代和第二代靶基因预测数据库。两者相似之处在于, miRNA 种子序列和 mRNA 的 3'-UTR 序列互补,并具有 miRNA 靶基因二聚体热力学等特征,即预测算法有所相似。而 PicTar 兼顾第一代众多数据库设计思想开发而来,突破了物种间的保守性。因此,从这一角度而言,运用 TargetScan 中的 miRNA-靶基因数据进行基因调控网络构建,进而使用 PicTar 中的 miRNA-靶基因数据对其进行测试,这种做法具有一定的可行性。

本研究基于已知的卵巢癌化疗耐药相关 miRNA,通过挖掘 miRNA-靶基因数据和构建 miRNA 调控网络,结合网络分析发现, NRPI 是 miRNA 调控网络中最重要的 Hub-基因,是潜在的卵巢癌耐药相关基因及药物治疗靶点。以上分析结果在以往研究中尚未见报道,后续研究将进一步对 NRPI 进行基因功能鉴定以及分析其在卵巢癌中的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Jung HJ, Suh Y. MicroRNA in aging: From discovery to biology [J]. *Curr Genomics*, 2012, 13(7): 548-557.
- [2] Okamura K, Phillips MD, Tyler DM, et al. The regulatory activity of micro- RNA * species has substantial influence on microRNA and 3' UTR evolution [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(4): 354-363.
- [3] Ro S, Park C, Young D, et al. Tissue-dependent paired expression of miRNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(17): 5944-5953.
- [4] Carrington JC, Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development [J]. *Science*, 2003, 301(5631): 336-338.
- [5] Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [6] He L, Hannon GJ. MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation [J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(7): 522-531.
- [7] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 259-226.
- [8] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers [J]. *Nat Rev Cancer* 2006, 6(11): 857-866.
- [9] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down- regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [10] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 13944-13949.
- [11] 侯晋, 曹雪涛. MicroRNA 与肝癌诊治:新的机遇和挑战 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(1): 1-7.
- [12] Hou J, Lin L, Zhou W, et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*,

- 2011, 19(2): 232-243.
- [13] Sorrentino A, Liu CG, Addario A, et al. Role of microRNAs in drug-resistant ovarian cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 478-486.
- [14] Yang H, Kong W, He L, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: MiR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 425-433.
- [15] Yang N, Kaur S, Volinia S, et al. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(24): 10307-10314.
- [16] Kong F, Sun C, Wang Z, et al. miR-125b confers resistance of ovarian cancer cells to cisplatin by targeting pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011, 31(4): 543-549.
- [17] Ye G, Fu G, Cui S, et al. MicroRNA 376c enhances ovarian cancer cell survival by targeting activin receptor-like kinase 7: Implications for chemoresistance [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 3): 359-368.
- [18] Cheng W, Liu T, Wan X, et al. MicroRNA-199a targets CD44 to suppress the tumorigenicity and multidrug resistance of ovarian cancer-initiating cells [J]. *FEBS J*, 2012, 279(11): 2047-2059.
- [19] Fu X, Tian J, Zhang L, et al. Involvement of microRNA-93, a new regulator of PTEN/Akt signaling pathway, in regulation of chemotherapeutic drug cisplatin chemosensitivity in ovarian cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(9): 1279-1286.
- [20] van Jaarsveld MT, Helleman J, Boersma AW, et al. miR-141 regulates KEAP1 and modulates cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(36): 4284-4293.
- [21] Yang C, Cai J, Wang Q, et al. Epigenetic silencing of miR-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1 [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 325-334.
- [22] Ziliak D, Gamazon ER, Lacroix B, et al. Genetic variation that predicts platinum sensitivity reveals the role of miR-193b* in chemotherapeutic susceptibility [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(9): 2054-2061.
- [23] Prislei S, Martinelli E, Mariani M, et al. MiR-200c and HuR in ovarian cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 72 [2014-11-10]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/72>.
- [24] Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, et al. Prediction of mammalian microRNA targets [J]. *Cell*, 2003, 115(7): 787-798.
- [25] Krek A, Grün D, Poy MN, et al. Combinatorial microRNA target predictions [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(5): 495-500.
- [26] Mrvar A, Ljubljana VB. Pajek and Pajek-XXL programs for analysis and visualization of very large networks. Reference manual list of commands with short explanation version 3.11 [EB/OL]. [2014-11-10]. <http://it.kmutnb.ac.th/teacher/FileDL/DrSun-antha112255610050.pdf>.
- [27] Ozgür A, Vu T, Erkan G, et al. Identifying gene-disease associations using centrality on a literature mined gene-interaction network [J]. *Bioinformatics*, 2008, 24(13): i277-i285.
- [28] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [29] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [30] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.
- [31] Beck B, Driessens G, Goossens S, et al. A vascular niche and a VEGF-Nrp1 loop regulate the initiation and stemness of skin tumours [J]. *Nature*, 2011, 478(7369): 399-403.
- [32] Grandclement C, Borg C. Neuropilins: A new target for cancer therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2011, 3(2): 1899-1928.
- [33] Hong TM, Chen YL, Wu YY, et al. Targeting neuropilin 1 as an anti-tumor strategy in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 4759-4768.
- [34] Ghosh S, Sullivan CA, Zerkowski MP, et al. High levels of vascular endothelial growth factor and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilin-1) are associated with worse outcome in breast cancer [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(12): 1835-1843.
- [35] Staton CA, Koay I, Wu JM, et al. Neuropilin-1 and neuropilin-2 expression in the adenocarcinoma sequence of colorectal cancer [J]. *Histopathology*, 2013, 62(6): 908-915.
- [36] Piechnik A, Dmoszynska A, Omiotek M, et al. The VEGF receptor, neuropilin-1, represents a promising novel target for chronic lymphocytic leukemia patients [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(6): 1489-1496.
- [37] Baba T, Kariya M, Higuchi T, et al. Neuropilin-1 promotes unlimited growth of ovarian cancer by evading contact inhibition [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(3): 703-711.
- [38] Akutsu T, Miyano S, Kuhara S. Inferring qualitative relations in genetic networks and metabolic pathways [J]. *Bioinformatics*, 2000, 16(8): 727-734.
- [39] Shmulevich I, Dougherty ER, Kim S, et al. Probabilistic Boolean Networks: A rule-based uncertainty model for gene regulatory networks [J]. *Bioinformatics*, 2002, 18(2): 261-274.
- [40] Friedman N, Linial M, Nachman I, et al. Using Bayesian networks to analyze expression data [J]. *J Comput Biol*, 2000, 7(3/4): 601-620.
- [41] Imoto S, Kim S, Goto T, et al. Bayesian network and nonparametric heteroscedastic regression for nonlinear modeling of genetic network [J]. *J Bioinform Comput Biol*, 2003, 1(2): 231-252.
- [42] Vohradský J. Neural network model of gene expression [J]. *FASEB J*, 2001, 15(3): 846-854.
- [43] Herrero J, Valencia A, Dopazo J. A hierarchical unsupervised growing neural network for clustering gene expression patterns [J]. *Bioinformatics*, 2001, 17(2): 126-136.
- [44] Chen T, He HL, Church GM. Modeling gene expression with differential equations [J]. *Pac Symp Biocomput*, 1999: 29-40.
- [45] Sakamoto E, Iba H. Inferring a system of differential equations for a gene regulatory network by using genetic programming [C]// *Proc. Congress on Evolutionary Computation*, 2001, 1: 720-726.

[收稿日期] 2015 - 01 - 23

[修回日期] 2015 - 03 - 07

[本文编辑] 黄静怡