

附件(文件 S1)

基因调控网络势函数重构方法

1 连续状态系统势函数重构方法

复杂生物分子网络的宏观演化行为, 通常可由如下时序微分方程组描述:

$$\frac{dx}{dt} = F(x) \quad (1)$$

其中, $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T$ 代表 N 维系统状态变量 (如, 基因表达量、生物分子浓度等), $F(x) = (F_1(x), F_2(x), \dots, F_N(x))^T$ 为促使系统状态改变的驱动力。

对于热力学平衡系统, 系统驱动力可直接表示为势函数的梯度^[1], 即 $F = -\nabla\phi$, 因此可得:

$$\phi(x) = -\sum_{i=1}^N \int F_i(x') dx' \quad (2)$$

我们通常希望所构建的势函数 ϕ 可作为相应确定性系统的李亚普洛夫函数, 进而描述系统的李亚普洛夫性质, 即在系统平衡点附近, ϕ 的时间导数半负定。由式(2)可得 $\dot{\phi}(x) = -\sum_i F_i^2(x) \leq 0$, 当且仅当 $F_i(x) = 0$ 时等号成立 (此时系统达到稳定状态), 因而其可作为原系统的一个李亚普洛夫函数, 进而描述原系统的全局稳定性。

然而大多数生物分子系统无时无刻都在与外界进行物质与能量交换, 这一行为打破了系统的细致平衡, 从而使系统处于远离平衡的非平衡态。对于这类非平衡系统, 其驱动力场往往可分解为两部分: 描述系统稳态特性的势函数梯度场, 以及残余驱动力场, 也就是 $F(x) = -\nabla\tilde{\phi} + F_r$ 。一类常见且直观的例子是稳态集合为极限环的生物分子系统^[2], 如控制细胞周期^[3]或昼夜节律^[4]的基因调控子网络。对于这类生物分子网络, 势函数梯度场负责将系统状态驱动至稳态集合, 随后在残余驱动力场的作用下, 系统沿极限环震荡。

为构建非平衡系统的势函数, 我们认为网络的动态行为遵循以下随机微分方程组:

$$\frac{dx}{dt} = F(x) + \Gamma(t) \quad (3)$$

其中 $\Gamma(t)$ 为随机噪声, 通常假设为具有如下统计特性的高斯白噪声:

$$\begin{aligned} \langle \Gamma_i(t) \rangle &= 0, \\ \langle \Gamma_i(t) \Gamma_j(t') \rangle &= 2D\delta_{ij}\delta(t-t') \\ \delta_{ij} &= 1, i=j \text{ or } \delta_{ij} = 0, i \neq j \end{aligned} \quad (4)$$

其中 D 度量了噪声的强度。

1.1 ϕ -分解

由文献[5-6]可知, 存在唯一的半正定对称算子 $S(x)$ 和反对称算子 $A(x)$, 可将式(3)改写为:

$$[S(x) + A(x)] \frac{dx}{dt} = -\nabla\tilde{\phi}_1(x) + \xi(t) \quad (5)$$

进一步可得:

$$\begin{cases} [S(x) + A(x)] \cdot F(x) = -\nabla \widetilde{\phi}_1(x) \\ [S(x) - A(x)]D[S(x) + A(x)] = S(x) \\ [S(x) + A(x)] \cdot F(t) = \xi(t) \end{cases} \quad (6)$$

$\widetilde{\phi}_1(x)$ 在确定性方程(1)演化下的变化规律为:

$$\frac{d\widetilde{\phi}_1(x)}{dt} = F(x)^T \cdot \nabla \widetilde{\phi}_1(x) = -F(x)^T S(x) F(x) \leq 0 \quad (7)$$

因此, $\widetilde{\phi}_1(x)$ 是系统的一个李亚普洛夫函数, 确定了系统的全局稳定性, 可作为系统势函数。

1.2 基于稳态概率流的分解

势函数可衡量系统到达状态空间中某一点的困难程度, 可认为其与系统处于该点的稳态概率成反比^[1, 7-8], 即,

$$\widetilde{\phi}_2(x) = -\ln(P_s(x)) \cdot D \quad (8)$$

若将生物分子网络的演化过程(式(3))视为马尔可夫过程, 则其状态变量 x 的分布函数的演化规律可用福克—普朗克方程加以描述^[9]:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = -\nabla \cdot J(x, t) = -\nabla \cdot (F(x)P(x, t)) + D\nabla^2 P(x, t) \quad (9)$$

其中, $J(x, t)$ 描述系统在 t 时刻的概率流。当系统达到稳态时, 概率流的散度为零, 即 $\nabla \cdot J(x, t) = 0$ 。而对于非平衡系统, 此时的概率流通常不为零, 因此可得:

$$F(x) = D \frac{\nabla P_s(x)}{P_s(x)} + \frac{J_s(x)}{P_s(x)} = -\nabla \widetilde{\phi}_2(x) + F_f \quad (10)$$

其中 $J_s(x)$ 为系统的稳态概率流。由此可知, 驱动力场 F 可分解为势函数 $\widetilde{\phi}_2$ 的梯度场, 及一个残余驱动力场 $F_f = J_s(x)/P_s(x)$ 。

为验证势函数 $\widetilde{\phi}_2$ 是否可用于描述系统的全局稳定性, 将 $P_s(x) = e^{\widetilde{\phi}_2(x)/D}$ 及式(10)代入式(9), 化简可得:

$$\frac{d\widetilde{\phi}_2(x)}{dt} = -\nabla^2 \widetilde{\phi}_2(x) + D\nabla \cdot F_f \quad (11)$$

由式(11)可得, 仅在 $D \rightarrow 0$ 时, 才能保证 $d\widetilde{\phi}_2(x)/dt \leq 0$ 。因此, 仅在零噪声极限下, $\widetilde{\phi}_2$ 才能准确地描述系统的全局稳定性。

1.3 正交分解

方程(9)的定态解可表示为: $P_s(x) = Ne^{-U(x)/D}$, 其中 $U(x) = U_0(x) + DU_1(x) + D^2U_2(x) + \dots$ ^[10]。将其代入方程(15)可得哈密顿—雅克比方程 HJE:

$$H = F^T(x)\nabla U_0(x) + D\nabla U_0(x)^T \nabla U_0(x) = 0 \quad (12)$$

由方程(12)可独立解出 $U_0(x)$ 。在弱噪声情况下($D \ll 1$), $U(x)$ 展开式中首项在定态解中起着主导地位, 因此可将其视为系统势函数, 即, $\widetilde{\phi}_3(x) = U_0(x)$ 。结合 HJE 可进一步得到:

$$\frac{d\widetilde{\phi}_3(x)}{dt} = F(x)^T \cdot \nabla \widetilde{\phi}_3(x) = -D\nabla U_0(x)^T \nabla U_0(x) \leq 0 \quad (13)$$

即, $\widetilde{\phi}_3$ 可作为宏观系统(3)的李亚普洛夫函数进而描述其全局稳定性。此外, 进一步研究 HJE

可得 $H = (F(x) + \nabla \widetilde{\phi}_3(x))^T \cdot \nabla \widetilde{\phi}_3(x) = 0$, 即正交分解强制要求势函数梯度场与残余驱动力场相互垂直^[11]。

2 离散状态系统势函数重构方法

在生物学背景下, 系统状态可近似使用离散量进行描述, 例如, 基因调控元件(启动子, 增强子等)是否被相应的调控蛋白(转录因子)结合, 进而激活或抑制基因表达。此种近似下, 生物分子网络的演化规律通常使用布尔网络模型进行描述。尽管布尔网络是对遗传现实

的一种粗略简化,但在某些情况下,它们可以捕获基因表达和抑制的正确模式^[12]。

对于具有离散状态空间的马尔可夫过程,系统状态变量的概率分布可由主方程确定^[9]:

$$\frac{dP}{dt} = M^T P \quad (14)$$

其中, $P = (P_1, \dots, P_m)^T$ 为系统在某一时刻处于各离散状态的概率向量; M 为系统的状态转移矩阵, M_{ij} 描述了系统从状态 j 转换为状态 i 的速率。因此,当确定了系统的状态转移矩阵后,系统的稳态概率向量 P^s 可通过直接求解主方程,或通过模拟系统动力学长时间的随机演化获得^[7, 13]。最后,系统在状态 i 处的势能值可表示为:

$$\widetilde{\phi}_i^d = -\ln(P_i^s) \quad (15)$$

当系统达到稳态时,由式(14)可得,状态 i 与状态 j 之间的稳态概率流可表示为 $F_{ij}^s = M_{ji}P_j^s - M_{ij}P_i^s$ 。对于平衡系统,由于其满足细致平衡,有 $F_{ij}^s = 0$ (即系统在各状态之间无概率转移)^[14];对于非平衡系统,仅有 $\sum_j F_{ij}^s = 0$,而 F_{ij}^s 不一定为零,此时与时序系统相似,可将系统的状态转移矩阵 M 分解为保留细致平衡的部分 M_1 与打破细致平衡的部分 M_2 ,其中由 M_2 产生的稳态概率流通常驱动系统沿环形路径演化^[14]。

利用势函数分析生物过程中系统状态转换性质

1 细胞分裂过程

细胞分裂是细胞最重要和最基本的功能之一，贯穿于整个细胞生命周期。细胞分裂周期通常包含 4 个阶段：G1 期（分裂间期）、S 期（细胞进行 DNA 复制）、G2 期（细胞合成蛋白质并迅速生长）以及 M 期（细胞进行有丝分裂）。每个阶段的激活依赖于前一个阶段的完成，可通过 3 个细胞周期检查点进行监测：G1 检查点（确保细胞准备好进行 DNA 合成）、G2 检查点（确保细胞准备好进入 M 期）及 M 检查点（确保细胞可以完成有丝分裂）^[3]。为了系统地研究细胞状态在整个细胞周期进程中的演化行为，Li 等^[3]利用含有 44 个节点的哺乳动物细胞周期基因调控网络及其相互作用动力学^[15-16]构建出了系统状态势函数，该势函数具有 3 个吸引子，分别对应 G0/G1 期、S/G2 期及 M 期。此外 G0/G1 吸引子与 S/G2 吸引子之间（S/G2 吸引子与 M 吸引子之间）的势垒对应细胞周期的 G1（G2）检查点。3 个吸引子与 2 个势垒共同组成极限环，残余驱动力驱动细胞状态在不同时期间往复震荡。随后，通过全局敏感性分析，Li 等^[3]识别出了与哺乳动物细胞周期相关的关键基因及调控路径。

除了研究哺乳动物的细胞周期外，Wang 等^[17]利用含有两个基因的核心细胞周期网络，构建了描述酵母细胞周期进程的全局势函数。为了更精准的描述酵母细胞周期过程，Luo 等^[18]利用包含 10 个节点的布尔网络模型，量化系统的离散状态势函数和概率流景观，并识别出决定酵母分裂振荡周期稳定性、速度和鲁棒性的网络关键因素和结构元素。此外，相似方法还被用来构建并研究非洲爪蟾胚胎细胞周期过程的势函数^[19]。

2 细胞分化过程

细胞分化是多细胞生物最重要和最基本的生物过程之一。人类多能干细胞具有向体内任何组织细胞分化的能力，这一过程与生物分子网络支配下的一系列离散表型发育有关。不同的细胞表型对应着势景观中不同的吸引子，细胞分化可以看作系统状态在势景观中从一个吸引子向另一个吸引子演化的过程^[20]。沃丁顿表观遗传景观^[21-22]可形象地描述这一过程，然而，沃丁顿对细胞分化的描述仅仅是在一个直观和定性的水平上，并没有物理基础。近些年，随着非平衡动力学景观和通量理论的发展，大量研究已成功对沃丁顿表观遗传景观进行了量化，并揭示了细胞分化及重编程机理^[23-27]。

为探索多能骨髓祖细胞向红细胞或髓单核细胞选择性分化过程，Huang 等^[23]构建了一个包含两个基因（*PU.1* 和 *GATA1*）的耦合反馈回路模型，其动力学如下：

$$\begin{cases} \frac{dx_P}{dt} = \frac{ax_P^n}{S^n + x_P^n} + \frac{bS^n}{S^n + x_G^n} - kx_P \\ \frac{dx_G}{dt} = \frac{ax_G^n}{S^n + x_G^n} + \frac{bS^n}{S^n + x_P^n} - kx_G \end{cases} \quad (16)$$

其中， $x_P(x_G)$ 为 *PU.1* (*GATA1*) 的表达值， a 为自激励强度， b 为互抑制强度， k 为分解速率。通过研究该模型在不同参数配置下的势函数演化过程，Huang 等^[23]发现了细胞分化过程的一种可能机制，即细胞分化可能是通过调节基因间相互作用强度实现的。当参数值逐渐改变时，多能组细胞态的稳定性逐渐降低，当越过临界点后，系统状态会落入两个分化态之一的吸引子中。以上结论均是对式(16)进行确定性分析得到的，然而许多实验指出，基因表达的内在随机性对细胞分化过程影响巨大^[28]。因此，Wang 等^[24]考虑 *PU.1*—*GATA1* 模型的随即版本，并利用基于稳态概率流的分解方法构建多能骨髓祖细胞分化过程的势景观。结果表明，

即使系统没有达到临界点,也有一定的概率从一个稳定状态(如多能态)转换到另一个稳定状态(如两种分化态中的任何一种),且噪声水平越高,系统发生状态转移的可能性越大。此外,通过研究势垒高度与状态转换时间的关系,作者发现:在一定噪声水平下,系统参数(如式(16)中的 α)的变化使得自发状态转换过程具有方向性。这就解释了干细胞分化的单向性,并验证了噪声在细胞分化过程中的重要作用^[24]。以上研究均认为基因间的调控是瞬时完成的,从而忽略了许多其它的复杂调控过程(如表观遗传修饰)对基因相互作用的影响。鉴于此,Feng等^[26]在构建PU.1—GATA1模型时考虑了蛋白质结合速率的影响,并重构出不同参数下的系统势函数,其研究结果表明较低的启动子结合速率有利于分化态的出现,在结合速率趋于零时,势函数中出现了多个亚稳态吸引子,其中包含有细胞死亡状态(即两个基因的表达都接近于零),这些行为已经在实验中得到验证^[29]。因此,慢速结合为细胞分化和发育提供了另一种可能的机制。

以上研究利用势景观揭示了3种可能的细胞分化机制,然而并没有指明人们所关心的细胞分化路径。为解决这一问题,Wang等^[25]首先构建了特定参数下的系统势景观,并使用了一个基于路径积分的方法^[30],定量揭示了任意一对状态的相互转换轨迹,其结果表明,由于非平衡系统存在稳态非零概率流,使得状态转换轨迹不对称,这一现象解释了细胞分化的不可逆性。随后,作者将不同参数配置下的势景观整合为沃丁顿景观,并量化了细胞分化过程中系统状态转移轨迹。

对于多细胞生物(尤其人类),细胞的命运是由多基因间的协同相互作用共同决定的。最近一项研究^[27],探索了具有52个基因节点的人类干细胞发育和分化网络的势景观和分化路径,该研究揭示了多能干细胞态与分化态之间转换的功能机制。此外,通过全局敏感性分析,预测了许多显著影响细胞分化和重编程的关键基因,其中一些基因已被实验验证^[27]。

除了正向细胞分化过程,细胞重编程(将体细胞转换回干细胞)也是近年生物医学领域研究的热点^[31-32]。例如,最近一项研究^[33]估计了人类干细胞发育和分化网络的势景观,并基于此识别出了促进细胞重编程的关键基因组合。

3 癌症发生发展过程

癌症大多被认为是由基因突变引起的疾病^[34],然而,过去几十年越来越多的证据表明,癌症可视为生物分子网络的一个状态,而突变或甲基化等环境因素则会扰乱网络中的分子相互作用关系并驱动系统发生状态转移^[35-38]。因此,欲揭示癌症发生发展的内在机制,首先要从系统层面了解控制正常状态向癌变状态过渡的动力学机制。

p53蛋白作为一个肿瘤抑制因子,可以在DNA损伤时触发细胞周期阻滞或细胞凋亡^[39]。为研究p53相关通路对DNA损伤的反应,Choi等^[40]使用离散系统势景观分析方法,对一个含有16个节点的简化p53网络进行全局势函数构建,识别出细胞对DNA损伤反应过程的关键节点。有趣的是,通过分析势景观,作者发现了增强癌变细胞的p53介导细胞凋亡过程的潜在药物靶点及药物组合^[40]。

为进一步解释癌症发生过程的潜在机理,Li等^[41]在实验基础上构建了一个包含32个节点的癌症基因调控网络及其动力学,并基于稳态概率流分解方法构建出含有3个稳态(正常状态、癌症状态和凋亡状态)的全局状态势函数、及稳态间的转移路径。实验结果说明了癌症发生过程的不可逆性,并识别出了驱动癌症发生的关键基因^[41]。此外,相似的方法被用于研究癌症与细胞分化间的关系,例如,Li等^[42]从癌症干细胞核心基因调控网络中量化了细胞类型之间的全局势景观及状态转移路径,通过全局敏感性分析识别出了负责调控状态转移的关键基因,并揭示了癌症的发生机理。

除了揭示癌症发生发展过程的内在机理,研究癌症和免疫系统之间的关系对理解和发展癌症免疫治疗至关重要。为此,许多研究通过分析癌症免疫网络的全局势景观,揭示了癌症免疫疗法的潜在机理并确定了免疫疗法的靶标组合^[36, 43]。

4 其他生物过程

除上述 3 个重要生物过程外，非平衡系统状态势景观作为一个强大的工具已被广泛用于研究其它各类生物过程的状态转换机理，如大脑学习与记忆过程^[44]、微生物耐药过程^[45]、细胞衰老过程^[46]，疾病发生过程^[47]等。

基于临界慢速现象预测生物系统状态转换 临界点

1 癫痫发作过程

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 发病率占世界人口的 1%^[48]。癫痫的突然发作和终止通常难以预测, 且严重降低患者的生活质量^[49]。大量研究已成功从时序脑电数据中检测到癫痫发作前关联积分和关联维数的显著降低, 提出将其作为癫痫发作的早期预警信号^[50]。例如, Navarro 等^[51]发现, 度量参考周期与测试窗口之间的关联积分相似性的动态相似度指标在接近临界点时显著降低。然而, 许多研究质疑这些指标的有效性^[52]。例如, Harrison 等^[53]在大型数据库中验证了相关积分和相关维度, 指出这两个指标对癫痫发作并没有明显预测能力。为了开发更强大的指标, Meisel 等^[54]利用数学模型对单神经元进行分析, 发现单神经元峰值模式的变化可以作为癫痫发作的早期预警信号。最近一项研究发现, “临界慢速”现象不仅出现在癫痫发作之前, 而且同样出现在其自我终止之前, 表现为自相关性的增加^[55]。此外, 在癫痫终止前还观测到了状态的“闪烁”^[55]。

2 抑郁症发作过程

抑郁症是一种最常见且严重的情绪障碍, 主要症状表现为失眠, 情绪低落, 对以前喜欢的活动失去兴趣甚至产生自杀倾向^[56]。一般来说, 抑郁症的突然发作和终止可以看作是症状网络正反馈的结果^[57]。为了探究在情绪转变的临界点之前是否会出现“临界慢速”现象, Van De Leemput 等^[58]监测了两个独立的样本集 (一个是包含 535 个样本的健康人群, 另一个是包含 93 个样本的抑郁人群), 使用情绪量表记录了受试者连续 5 到 6 天内的 4 种情绪得分 (快乐、内容、悲伤、焦虑), 发现当情绪接近抑郁症发作临界点时, 负面情绪得分的自相关性和方差显著增加; 相反, 在抑郁情绪恢复前, 积极情绪得分的自相关性和方差会显著增加。然而, 此研究并未指明这些指标是否适用于个体病人。为填补此空白, Wichers 等^[59]调查了来自个体患者的长期情绪监测数据 (239 d), 验证了自相关性和方差在预测个体患者情绪临界点时的有效性。

3 心律失常发作过程

心律失常的发作及终止也具有突然性。最近一项研究^[60]分析了使用钾离子通道阻滞剂处理的鸡胚胎心肌细胞的时序心电数据, 发现当系统接近临界点时, 会在心跳节拍的拍间间隔内检测到噪声放大, 进而导致负自相关系数增加, 提示心律失常发生^[60]。此外, 阵发性心房颤动可认为是慢性心房颤动前的一段“闪烁”, 预示着房颤的发作^[61]。

4 糖尿病发生过程

糖尿病是最常见的慢性疾病之一, 有两个主要亚型: 1 型糖尿病和 2 型糖尿病。1 型糖尿病是由于 β 细胞缺失, 导致胰腺不能产生足够的胰岛素^[62]; 2 型糖尿病患者表现为胰岛素阻抗, 即细胞无法对胰岛素做出正常反应^[63]。这两种亚型的进展均经历多个阶段, 临床诊断多发生在晚期^[64]。Li 等^[64]分析了 2 型糖尿病进展过程中大鼠模型的时序基因芯片数据, 每个时间点包含多个疾病和对照样本。他们首先在每个时间点选择那些在疾病组和对照组之间有显著表达差异的基因; 然后, 基于皮尔逊相关系数 (Pearson correlation coefficient, PCC) 对各时间点的差异基因进行聚类, 选取 DNB 评分最大的聚类团作为各时间点的支配基因集; 最后, 通过比较支配集在各时间点的 DNB 评分, 他们确定了 2 型糖尿病发展的两个不同的

关键状态, 分别对应胰岛素阻抗和严重炎症。这与其它独立的实验结果一致^[65]。此外, 对于 1 型糖尿病, 最近的两项研究利用类似的工作流程成功识别出了疾病发展过程中系统的多阶段状态转换临界点和相关致病基因模块^[66-67]。

5 个体患者流感发作与群体患者流感爆发过程

流感是一种由流感病毒引起的传染病, 每年在世界各地爆发, 导致约 300~500 万严重病例, 约 25~50 万人死亡。基于单样本的 DNB 方法可以提前预测个体流感, 例如, Liu 等^[68-69]分别应用 DNB-S 评分和 SLE 评分, 成功从人感染 H2N3 病毒的时序基因芯片数据中, 检测出流感感染的预警信号, 该信号最早在流感症状发生前一周出现。最近, Liu 等^[70]和 Yu 等^[71]利用相同的数据集分别对每个单样本构建基于 PCC 的节点网络和边网络, 然后计算 DNB 评分, 并在个体层面成功检测到流感的早期预警信号。此外, 流感具有季节性集中爆发特点, 从而引起全球性呼吸道疾病。为预警流感疫情爆发, Chen 等^[72]收集了 2009~2016 年东京 23 个病区的流感患者住院历史数据, 并根据其地理分布和相邻关系构建了病区网络; 然后应用基于局部网络的 DNB 指标预测每个病区的流感爆发临界点; 研究结果表明, 至少在住院人数急剧增加的前 3 周, 这一指标显著增加。

6 癌症发生发展过程

癌细胞获得性耐药被认为是导致癌症治疗失败的主要原因之一, 而获得性耐药一般认为是由生物网络进化导致的^[73]。Liu 等^[73]采用 DNB 理论分析了来自他莫昔芬 (乳腺癌治疗药物) 处理的 MCF-7 乳腺癌细胞系的时序 RNA-Seq 数据, 发现在他莫昔芬处理 5 周后, MCF-7 细胞进入耐药前状态, 这与传统生物信息学分析结果一致。此外, 癌症远端转移是导致癌症治疗失败的另一个重要因素。目前, 已有一些研究利用 DNB 理论从 TCGA 数据中成功检测出多种癌症转移的早期预警信号^[69-71], 并证实了 DNB 理论能够在小鼠 HCCLM3-RFP 模型上检测肝癌肺转移的早期预警信号及相关生物标志物^[74]。

7 细胞分化过程

Richard 等^[75]利用 DNB 指标成功在单细胞水平上检测出鸡红细胞祖细胞分化前的早期预警信号。Mojtahedi 等^[76]认为, 当系统接近临界点时, 样本之间的相关性应在单细胞水平上降低, 并提出了一种改进的应用于单细胞数据的 DNB 指标, 以预测即将到来的细胞分化临界点。

8 炎症反应过程

Scheff 等^[77]考虑人类内毒素血症网络 (一个炎症反应的实验模型) 来构建低维广义模型。随后作者发现, 广义模型优势特征值的增加可以预测即将到来的炎症反应, 该特征值可以从低维观测变量中计算出来。在炎症反应过程中, 白介素-6 (IL-6) 波动幅度的增加同样可以作为感染状态的一个临界点检测指标^[78]。

9 其他生物过程

为预测哮喘的突然发作, Honda 等^[79]构建了一个肺部通气模型, 通过对该模型的模拟分析, 发现哮喘的突然发作可能是由于气道、组织和呼吸量之间的短期协同反馈, 并放大了支气管树中的小区域异质性而引起的, 肺部通气空间异质性的增加可能是哮喘患者发生呼吸衰竭的前奏^[79]。另一项研究中, Hsieh 等^[80]分析了臭氧暴露浓度和肺功能下降之间的关系, 指出变异系数和偏度系数可以作为预测肺损伤指标。

此外, Bjork 等^[81]应用快速傅里叶变换 (FFT) 对定量脑电图 (QEEG) 数据进行频谱分析, 发现 θ 波段活动的增加可作为偏头痛发作的早期预警信号。

参 考 文 献

- [1] Wang J. Landscape and flux theory of non-equilibrium dynamical systems with application to biology. *Adv Phys*, 2015, **64**(1): 1-137
- [2] Rupperecht J F, Prost J. Physical Biology. A fresh eye on nonequilibrium systems. *Science*, 2016, **352**(6285): 514-515
- [3] Li C, Wang J. Landscape and flux reveal a new global view and physical quantification of mammalian cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(39): 14130-14135
- [4] Young M W, Kay S A. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nat Rev Genet*, 2001, **2**(9): 702-715
- [5] Ao P. Potential in stochastic differential equations: novel construction. *J Phys A Math Gen*, 2004, **37**(3): L25-L30
- [6] Qian H. The zeroth law of thermodynamics and volume-preserving conservative system in equilibrium with stochastic damping. *Phys Lett A*, 2014, **378**(7-8): 609-616
- [7] Fang X N, Kruse K, Lu T, *et al.* Nonequilibrium physics in biology. *Rev Modern Phys*, 2019, **91**: 045002
- [8] Xu L, Chu X K, Yan Z Q, *et al.* Uncovering the underlying physical mechanisms of biological systems *via* quantification of landscape and flux. *Chinese Physics B*, 2016, **25**(1): 16401-016401
- [9] Kampen N G V. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. 3rd ed. Boston: Elsevier, 2007
- [10] 胡岗. 随机力与非线性系统. 上海科技教育出版社, 1994
- Hu G. *Stochastic Forces and Nonlinear Systems*. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Education Publishing House, 1994
- [11] Zhou J X, Aliyu M D, Aurell E, *et al.* Quasi-potential landscape in complex multi-stable systems. *J R Soc Interface*, 2012, **9**(77): 3539-3553
- [12] Li J, Bench A J, Vassiliou G S, *et al.* Imprinting of the human L3MBTL gene, a polycomb family member located in a region of chromosome 20 deleted in human myeloid malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(19): 7341-7346
- [13] Gillespie D T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *J Comput Phys*, 1976, **22**(4): 403-434
- [14] Zia R K P, Schmittmann B. Probability currents as principal characteristics in the statistical mechanics of non-equilibrium steady states. *J Stat Mech Theory Exp*, 2007, **2007**(07): P07012
- [15] Gerard C, Goldbeter A. Temporal self-organization of the cyclin/Cdk network driving the mammalian cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(51): 21643-21648
- [16] Gerard C, Goldbeter A. Entrainment of the mammalian cell cycle by the circadian clock: modeling two coupled cellular rhythms. *PLoS Comput Biol*, 2012, **8**(5): e1002516
- [17] Wang J, Xu L, Wang E. Potential landscape and flux framework of nonequilibrium networks: robustness, dissipation, and coherence of biochemical oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(34): 12271-12276
- [18] Luo X, Xu L, Han B, *et al.* Funneled potential and flux landscapes dictate the stabilities of both the states and the flow: fission yeast cell cycle. *PLoS Comput Biol*, 2017, **13**(9): e1005710
- [19] Zhang K, Wang J. Exploring the underlying mechanisms of the xenopus laevis embryonic cell cycle. *J Phys Chem B*, 2018, **122**(21): 5487-5499
- [20] Huang S, Eichler G, Bar-Yam Y, *et al.* Cell fates as high-dimensional attractor states of a complex gene regulatory network. *Phys Rev Lett*, 2005, **94**(12): 128701
- [21] Waddington C H. *The Strategy of the Genes; a Discussion of Some Aspects of Theoretical Biology*. London: Allen & Unwin, 1957
- [22] Ferrell J E Jr. Bistability, bifurcations, and Waddington's epigenetic landscape. *Curr Biol*, 2012, **22**(11): R458-R466
- [23] Huang S, Guo Y P, May G, *et al.* Bifurcation dynamics in lineage-commitment in bipotent progenitor cells. *Dev Biol*, 2007, **305**(2): 695-713
- [24] Wang J, Xu L, Wang E, *et al.* The potential landscape of genetic circuits imposes the arrow of time in stem cell differentiation. *Biophys J*, 2010, **99**(1): 29-39

- [25] Wang J, Zhang K, Xu L, *et al.* Quantifying the Waddington landscape and biological paths for development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(20): 8257-8262
- [26] Feng H, Wang J. A new mechanism of stem cell differentiation through slow binding/unbinding of regulators to genes. *Sci Rep*, 2012, **2**: 550
- [27] Li C, Wang J. Quantifying cell fate decisions for differentiation and reprogramming of a human stem cell network: landscape and biological paths. *PLoS Comput Biol*, 2013, **9**(8): e1003165
- [28] Losick R, Desplan C. Stochasticity and cell fate. *Science*, 2008, **320**(5872): 65-68
- [29] Kalmar T, Lim C, Hayward P, *et al.* Regulated fluctuations in nanog expression mediate cell fate decisions in embryonic stem cells. *PLoS Biol*, 2009, **7**(7): e1000149
- [30] Wang J, Zhang K, Wang E. Kinetic paths, time scale, and underlying landscapes: a path integral framework to study global natures of nonequilibrium systems and networks. *J Chem Phys*, 2010, **133**(12): 125103
- [31] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007, **131**(5): 861-872
- [32] Wang H, Yang Y, Liu J, *et al.* Direct cell reprogramming: approaches, mechanisms and progress. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, **22**(6): 410-424
- [33] Chang R, Shoemaker R, Wang W. Systematic search for recipes to generate induced pluripotent stem cells. *PLoS Comput Biol*, 2011, **7**(12): e1002300
- [34] Martincorena I, Campbell P J. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, 2015, **349**(6255): 1483-1489
- [35] Lu M, Jolly M K, Onuchic J, *et al.* Toward decoding the principles of cancer metastasis circuits. *Cancer Res*, 2014, **74**(17): 4574-4587
- [36] Wenbo L, Wang J. Uncovering the underlying mechanism of cancer tumorigenesis and development under an immune microenvironment from global quantification of the landscape. *J R Soc Interface*, 2017, **14**(131): 20170105
- [37] Li Q, Wennborg A, Aurell E, *et al.* Dynamics inside the cancer cell attractor reveal cell heterogeneity, limits of stability, and escape. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(10): 2672-2677
- [38] Aranda-Anzaldo A, Dent M a R. Landscaping the epigenetic landscape of cancer. *Prog Biophys Mol Biol*, 2018, **140**: 155-174
- [39] Meek D W. Tumour suppression by p53: a role for the DNA damage response?. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(10): 714-723
- [40] Choi M, Shi J, Jung S H, *et al.* Attractor landscape analysis reveals feedback loops in the p53 network that control the cellular response to DNA damage. *Sci Signal*, 2012, **5**(251): ra83
- [41] Li C, Wang J. Quantifying the underlying landscape and paths of cancer. *J R Soc Interface*, 2014, **11**(100): 20140774
- [42] Li C, Wang J. Quantifying the landscape for development and cancer from a core cancer stem cell circuit. *Cancer Res*, 2015, **75**(13): 2607-2618
- [43] Li C. Identifying the optimal anticancer targets from the landscape of a cancer-immunity interaction network. *Phys Chem Chem Phys*, 2017, **19**(11): 7642-7651
- [44] Yan H, Zhao L, Hu L, *et al.* Nonequilibrium landscape theory of neural networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(45): E4185-E4194
- [45] Wang S, Dai L. Evolving generalists in switching rugged landscapes. *PLoS Comput Biol*, 2019, **15**(10): e1007320
- [46] Zhao L, Wang J. Uncovering the mechanisms of *Caenorhabditis elegans* ageing from global quantification of the underlying landscape. *J R Soc Interface*, 2016, **13**(124): 20160421
- [47] Yan H, Wang J. Quantification of motor network dynamics in Parkinson's disease by means of landscape and flux theory. *PLoS One*, 2017, **12**(3): e0174364
- [48] Thurman D J, Beghi E, Begley C E, *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, **52** (Suppl 7): 2-26
- [49] Chu H, Chung C K, Jeong W, *et al.* Predicting epileptic seizures from scalp EEG based on attractor state analysis. *Comput Methods Programs Biomed*, 2017, **143**: 75-87

- [50] Mormann F, Andrzejak R G, Elger C E, *et al.* Seizure prediction: the long and winding road. *Brain*, 2007, **130**(Pt 2): 314-333
- [51] Navarro V, Martinerie J, Le Van Quyen M, *et al.* Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. *Brain*, 2002, **125**(Pt 3): 640-655
- [52] Wilkat T, Rings T, Lehnertz K. No evidence for critical slowing down prior to human epileptic seizures. *Chaos*, 2019, **29**(9): 091104
- [53] Harrison M A, Osorio I, Frei M G, *et al.* Correlation dimension and integral do not predict epileptic seizures. *Chaos*, 2005, **15**(3): 33106
- [54] Meisel C, Kuehn C. Scaling effects and spatio-temporal multilevel dynamics in epileptic seizures. *PLoS One*, 2012, **7**(2): e30371
- [55] Kramer M A, Truccolo W, Eden U T, *et al.* Human seizures self-terminate across spatial scales via a critical transition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(51): 21116-21121
- [56] Trefois C, Antony P M, Goncalves J, *et al.* Critical transitions in chronic disease: transferring concepts from ecology to systems medicine. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, **34**: 48-55
- [57] Borsboom D, Cramer A O. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 2013, **9**: 91-121
- [58] Van De Leemput I A, Wichers M, Cramer A O, *et al.* Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(1): 87-92
- [59] Wichers M, Groot P C, Psychosystems E S M G E W S G. Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression. *Psychother Psychosom*, 2016, **85**(2): 114-116
- [60] Quail T, Shrier A, Glass L. Predicting the onset of period-doubling bifurcations in noisy cardiac systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(30): 9358-9363
- [61] Olde Rikkert M G, Dakos V, Buchman T G, *et al.* Slowing down of recovery as generic risk marker for acute severity transitions in chronic diseases. *Crit Care Med*, 2016, **44**(3): 601-606
- [62] Atkinson M A, Leiter E H. The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets?. *Nat Med*, 1999, **5**(6): 601-604
- [63] Hayden M R. Islet amyloid, metabolic syndrome, and the natural progressive history of type 2 diabetes mellitus. *JOP*, 2002, **3**(5): 126-138
- [64] Li M, Zeng T, Liu R, *et al.* Detecting tissue-specific early warning signals for complex diseases based on dynamical network biomarkers: study of type 2 diabetes by cross-tissue analysis. *Brief Bioinform*, 2014, **15**(2): 229-243
- [65] Almon R R, Dubois D C, Lai W, *et al.* Gene expression analysis of hepatic roles in cause and development of diabetes in Goto-Kakizaki rats. *J Endocrinol*, 2009, **200**(3): 331-346
- [66] Liu X, Liu R, Zhao X M, *et al.* Detecting early-warning signals of type 1 diabetes and its leading biomolecular networks by dynamical network biomarkers. *BMC Med Genomics*, 2013, **6** (Suppl 2): S8
- [67] Zeng T, Zhang C C, Zhang W, *et al.* Deciphering early development of complex diseases by progressive module network. *Methods*, 2014, **67**(3): 334-343
- [68] Liu R, Yu X, Liu X, *et al.* Identifying critical transitions of complex diseases based on a single sample. *Bioinformatics*, 2014, **30**(11): 1579-1586
- [69] Liu R, Chen P, Chen L. Single-sample landscape entropy reveals the imminent phase transition during disease progression. *Bioinformatics*, 2020, **36**(5): 1522-1532
- [70] Liu X, Chang X, Liu R, *et al.* Quantifying critical states of complex diseases using single-sample dynamic network biomarkers. *PLoS Comput Biol*, 2017, **13**(7): e1005633
- [71] Yu X, Zhang J, Sun S, *et al.* Individual-specific edge-network analysis for disease prediction. *Nucleic Acids Res*, 2017, **45**(20): e170
- [72] Chen P, Chen E, Chen L, *et al.* Detecting early-warning signals of influenza outbreak based on dynamic network marker. *J Cell Mol Med*, 2019, **23**(1): 395-404
- [73] Liu R, Wang J, Ukai M, *et al.* Hunt for the tipping point during endocrine resistance process in breast cancer by dynamic network biomarkers. *J Mol Cell Biol*, 2019, **11**(8): 649-664
- [74] Yang B, Li M, Tang W, *et al.* Dynamic network biomarker indicates pulmonary metastasis at the tipping point of hepatocellular

carcinoma. Nat Commun, 2018, **9**(1): 678

[75] Richard A, Boullu L, Herbach U, *et al.* Single-cell-based analysis highlights a surge in cell-to-cell molecular variability preceding irreversible commitment in a differentiation process. PLoS Biol, 2016, **14**(12): e1002585

[76] Mojtahedi M, Skupin A, Zhou J, *et al.* Cell fate decision as high-dimensional critical state transition. PLoS Biol, 2016, **14**(12): e2000640

[77] Scheff J D, Calvano S E, Androulakis I P. Predicting critical transitions in a model of systemic inflammation. J Theor Biol, 2013, **338**: 9-15

[78] Tambuyzer T, De Waele T, Chiers K, *et al.* Interleukin-6 dynamics as a basis for an early-warning monitor for sepsis and inflammation in individual pigs. Res Vet Sci, 2014, **96**(3): 460-463

[79] Honda K, Yanai H, Negishi H, *et al.* IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. Nature, 2005, **434**(7034): 772-777

[80] Hsieh N H, Cheng Y H, Liao C M. Changing variance and skewness as leading indicators for detecting ozone exposure-associated lung function decrement. Stoch Environ Res Risk Assess, 2014, **28**(8): 2205-2216

[81] Bjork M, Stovner L J, Hagen K, *et al.* What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. Acta Neurol Scand Suppl, 2011, (191): 56-63