



## 生物分子网络弹性研究进展\*

李岩 张绍武\*\*

(西北工业大学自动化学院, 信息融合教育部重点实验室, 西安 710072)

**摘要** 弹性是生物分子网络重要且基础的属性之一, 一方面弹性赋予生物分子网络抵抗内部噪声与环境干扰并维持其自身基本功能的能力, 另一方面, 弹性为网络状态的恢复制造了阻力。生物分子网络弹性研究试图回答如下3个问题: a. 生物分子网络弹性的产生机理是什么? b. 弹性影响下生物分子网络的状态如何发生转移? c. 如何预测生物网络状态转换临界点, 以防止系统向不理想的状态演化? 因此, 研究生物分子网络弹性有助于理解生物系统内部运作机理, 同时对诸如疾病发生临界点预测、生物系统状态逆转等临床应用具有重要的指导意义。鉴于此, 本文主要针对以上生物分子网络弹性领域的3个热点研究问题, 在研究方法和生物学应用上进行了系统地综述, 并对未来生物分子网络弹性的研究方向进行了展望。

**关键词** 弹性, 生物分子网络, 多稳态, 非平衡动力系统, 状态转换, 临界点

**中图分类号** R318.04

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0327

近年来, 随着分子生物学和系统生物学的飞速发展, 人们逐渐认识到, 各种细胞过程和功能的实现依赖于众多生物分子(如基因、蛋白质等)之间的协同合作<sup>[1]</sup>。为了在系统层面对这种协同合作加以描述, 人们构建出诸如基因调控网络、转录调控网络、蛋白质相互作用网络、代谢网络等各种类型的生物分子网络, 这些生物分子网络是生物系统中不可或缺的组成部分, 在生命活动中发挥重要的作用<sup>[2]</sup>。在系统生物学研究领域中, 生物分子网络是否具有弹性? 弹性影响下生物分子网络状态如何发生转移? 这些弹性相关问题, 是近年来人们研究的热点和难点。

弹性普遍存在于各类动力学系统中, 如生态系统<sup>[3]</sup>、医疗系统<sup>[4]</sup>、交通系统<sup>[5-6]</sup>等。不同领域对弹性的定义不尽相同<sup>[7-8]</sup>。在生物学背景下, 弹性被定义为系统在发生错误、异常及环境变化时, 通过调整其活动以保持基本功能的能力<sup>[9]</sup>。相似地, 生物分子网络弹性作为生物分子网络拓扑特性的一个重要度量, 描述了生物网络系统抵抗外界环境扰动或内部结构变化的能力, 在定义上与复杂网络的另一重要拓朴性质——鲁棒性极为相似, 然而它们之间有着本质的区别。网络鲁棒性仅考虑网络的拓朴链接关系, 通过衡量网络维持其拓朴连通性的能

力间接度量网络的抗干扰能力(“干扰”的主要表现形式为网络节点或连边的删除)<sup>[10]</sup>; 而网络弹性不仅考虑网络的拓朴链接关系, 还考虑了节点之间的相互作用动力学(通常由先验动力学方程描述或从真实数据中提取), 通过衡量网络状态改变的难易程度直接度量网络的抗干扰能力(“干扰”的表现形式既包括网络节点或连边的删除, 也包括网络参数的改变)。生物分子网络弹性与生物系统状态的突变、不可逆性等现象相关<sup>[11]</sup>, 并且对理解生物过程发展机理、控制或逆转生物过程进程具有重要的生物学和临床学意义。

目前, 生物分子网络弹性研究主要集中在以下3个主题:

a. 生物分子网络的双稳态性(或多稳态性)研究。生物分子网络弹性研究所需回答的首要问题是: 生物分子网络是否具有弹性? 其弹性的产生机理是什么? 由于弹性系统通常表现出双稳态性(或多稳态性)<sup>[12]</sup>, 因此, 研究生物分子网络的双稳态性机理有助于揭示其弹性的产生机理。

\* 国家自然科学基金(62173271, 61873202)资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 029-88431308, E-mail: zhangsw@nwpu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-28, 接受日期: 2022-02-14

b. 生物分子网络状态转换性质研究。探索复杂生物系统在特定生物过程中的状态转换性质（如系统稳态数量、驱动系统弹性减弱进而引发其状态转换的关键基因、状态转换轨迹等）是理解生物过程发生机理进而逆转系统状态转换的基础，同时也是生物学家关注的热点。

c. 生物分子网络状态转换临界点预测。弹性是一把双刃剑，一方面它赋予系统抵抗外界环境扰动的能力；另一方面它使生物系统以一种突然且难以恢复的形式发生状态转换。对于一些生物过程尤其是疾病的发生，当病人表现出疾病症状时往往已错过了最佳的介入时机。因此，在系统层面研究生物分子网络弹性下降的度量指标并对即将到来的状态转换进行预警，具有重要的临床意义。

鉴于此，本文围绕21世纪以来生物分子网络弹性领域取得的研究进展，分别对以上3个弹性主题的研究工作进行系统地综述和分析，并展望了生物分子网络弹性领域的未来研究方向。

## 1 生物分子网络模体的双稳定性（或多稳定性）

研究生物分子网络弹性的首要任务是确定其是否具有弹性。双稳定性（或多稳定性）是弹性系统的主要稳态特性之一，指的是在特定参数配置下，系统存在两个（或多个）稳定状态。双稳定性（或多稳定性）允许系统以离散形式响应外部激励<sup>[13]</sup>，并且增加了系统对外部噪声的鲁棒性<sup>[14-15]</sup>，还与系统振荡的产生<sup>[16]</sup>、瞬态激励的“记忆”<sup>[17]</sup>以及生物过程的不可逆等现象相关。生物分子网络的双稳定性（或多稳定性）研究有助于揭示系统弹性的产生机理。然而，生物分子网络固有的高维度、强非线性等特点使得难以在系统层面对生物分子网络的稳态行为进行分析。通过研究人们发现，从细菌<sup>[18-21]</sup>到植物<sup>[22]</sup>再到动物<sup>[23-24]</sup>，不同物种的生物分子网络中均包含大量重复出现的子网络（称为网络模体），这些子网络一方面可独立实现特定的生物功能；另一方面，不同或相同子网络可以相互嵌套组合，以完成更加复杂的生物过程<sup>[25]</sup>。因此，研究网络模体的稳态响应有助于回答生物分子网络是否具有弹性，可更进一步帮助我们理解生物分子网络弹性的产生机理。

生物分子网络模体可分为反馈回路网络模体和前馈回路网络模体，两类模体可实现截然不同的生物学功能<sup>[25]</sup>。大量研究表明，几乎所有反馈回路

网络模体在适当的参数配置下均可表现出双稳定性（或多稳定性）<sup>[26-27]</sup>。按照网络模体结构的复杂程度，反馈回路网络模体可进一步分为单反馈回路网络模体和耦合反馈回路网络模体。其中，单反馈回路网络模体中可表现出双稳定性的有：单节点自激励模体（图S1a）、双节点互抑制模体（图S2a）、双节点互激励模体（图S3a）和双节点负反馈模体（图S4a）。由于前3种网络模体的反馈环具有正反馈性质，因此可将其统称为正反馈回路网络模体；相似地，最后一种网络模体称为负反馈回路网络模体。虽然这些单反馈回路网络模体均可表现出双稳定性，但是其双稳定性的产生条件和稳态响应特性不尽相同，因而可用于描述不同的生物学功能。为理解不同单反馈回路网络模体稳态响应的异同，针对每一类模体，本文分别选择了一个典型的动力学实例，并在不考虑噪声的情况下对其稳态响应进行详细地对比分析（详见表S1、图S1~S4）。需特别指出的是，除产生双稳定性外，负反馈回路还可引起系统状态的持续震荡<sup>[28]</sup>，并在昼夜节律<sup>[29]</sup>、DNA修复<sup>[30]</sup>、细胞周期<sup>[31]</sup>等多个生物过程调控中扮演着重要角色。

多个单反馈回路的耦合可用于描述更加复杂的生物过程。大量研究表明，耦合反馈回路不但表现出与单反馈回路相似的双稳定性<sup>[32-33]</sup>，还拥有单个反馈环所不具备的多稳定性。生物分子网络的多稳定性是双稳定性的扩展，即在系统状态空间中同时存在多个稳定平衡点，其允许生物分子网络以离散方式响应外部激励，并在多个稳定状态间切换。一个典型的多稳定性例子是：癌症发展过程中，上皮细胞与间充质细胞之间的转换过程<sup>[34]</sup>。通常上皮向间充质表型的转换使癌细胞具有迁移能力，进而开启癌症的侵袭和转移；而间充质向上皮表型的转换使得癌细胞重新获得黏附性，从而允许已转移的癌细胞定植和生长<sup>[34]</sup>。研究发现，该过程可使用一个耦合反馈回路模型加以描述，该模型由两个转录因子（transcription factor, TF）-miRNA正反馈环相互耦合组成，相应的数学模型参见文献<sup>[35-36]</sup>。此系统在特定外部激励下表现为三稳定性。其中，上皮表型（E）对应高表达水平的miRNA（miR-34和miR-200）和低表达水平的TFs（SNAIL和ZEB），而间充质表型（M）对应高水平的TFs和低水平的miRNA。此外，系统还存在一个混合上皮-间充质表型（E/M），对应于中等表达程度的miRNA和TFs，研究表明此种表型赋予细胞黏附和

迁移特性, 从而导致癌细胞的集体迁移<sup>[37]</sup>。

上述模型及其动力学特性研究均是在忽略随机力作用的宏观层次下进行的。然而, 现实中的生物分子系统无时无刻都受到不同来源随机噪声的影响, 例如由环境波动引起的外源性噪声、生化反应随机性引起的内源性噪声<sup>[38-43]</sup>等, 并且这些影响通常并非微不足道<sup>[44]</sup>。随机噪声对网络模体双稳定性的影响主要表现在如下3个方面:

a. 随机性使得双稳定性网络模体的稳态响应不再由系统参数和初始值唯一确定。生物实验表明, 对处于相同状态的细胞群施加相同强度的外部激励后, 细胞会以某一特定的概率分布在两个截然不同的状态间进行选择<sup>[45-46]</sup>。为解释这一现象, Tian等<sup>[47]</sup>通过在常微分方程描述的确定性模型中引入泊松随机变量, 提出了一个通用的定量随机模型用于研究随机性对双分子互抑制模体稳态响应的影 响, 该随机模型较好的解释了双峰种群分布现象。另外, Schultz等<sup>[42]</sup>利用化学主方程描述正反馈回路模型的随机动态行为, 数值模拟结果表明系统稳态概率分布具有与实验结果相似的双峰特性。

b. 随机性改变了双稳定性网络模体所能达到的稳定状态数目<sup>[48]</sup>。现有研究表明, 双节点互抑制模体可以编码两种以上的系统状态<sup>[42, 49-50]</sup>。例如, Ma等<sup>[50]</sup>通过实验发现, 系统可稳定存在于由确定性模型指示的全部3个平衡点附近(两个稳定平衡点和1个不稳定平衡点), 即系统表现为三稳定性。此现象产生的原因在于: 小型生化反应体系中, 反应分子的波动服从泊松分布, 而当反应分子数很少时, 泊松分布是离散且偏态的<sup>[50-51]</sup>。在最近的另一项研究中, Fang等<sup>[52]</sup>通过生物实验发现, 在Ma等发现的三个稳定状态外双节点互抑制模体中还存在第4种稳定表达状态(两基因均高表达), 这一现象可能同样由基因表达的随机波动引起。此外, 确定性模型研究指出, 协同绑定(希尔系数大于1)是系统产生双稳定性的必要条件(表S1)<sup>[43, 53]</sup>。然而, Lipshtat等<sup>[54]</sup>发现, 在随机噪声影响下, 普通无协同绑定双分子互抑制模体(图S5a)的稳态响应表现为三稳定性; 而排它无协同绑定双分子互抑制模体(图S5b)的系统稳态响应表现为双稳定性。Biancalani等<sup>[55]</sup>的研究进一步指出, 排它无协同绑定双分子互抑制模体的双稳定性, 是由作用于系统参数之上的乘性噪声所引起。

c. 随机性使双稳定性系统表现出动态时滞现象。由生物分子网络模体的确定性分析可知: 双稳

定性网络模体通常具有确定的时滞区域(图S1~S4)。然而, 近期的一项生物实验显示, 正反馈回路系统的时滞区域随着实验时间增大而逐渐缩小<sup>[56]</sup>。为在理论上解释这一现象, Pajaro等<sup>[57]</sup>利用主方程理论研究正反馈模体的随机动态行为。结果表明, 当考虑随机噪声影响时, 系统表现出瞬态时滞现象, 即系统的时滞区域随着时间增加逐渐缩小, 并在达到稳态时消失。

从上述分析与研究中发现, 双稳定性(或多稳定性)系统通常具有如下特点:

a. 系统组件的连接方式中包含反馈环。构成反馈环的任意调控支路消失都将导致系统的双稳定性消失。

b. 系统组件间的相互作用关系应具有某种非线性特性。如果反馈环由两条调控支路组成, 则其中一条支路具有非线性特性便足以促使系统产生双稳定性。

c. 分子相互作用协同性(由希尔系数描述)的增加可扩大系统双稳定区域。但是, 在考虑随机性的真实场景中, 分子的协同性并非是系统产生双稳定性的必要条件。

迄今为止, 人们已经对生物分子网络模体的确定性和随机性动力学特性有了较为深刻的理解。此外, 对某些复杂生物学模型进行适当简化可用简单的网络模体近似描述, 因而利用网络模体对生物学过程进行建模可在一定程度上帮助我们理解其机理。此类研究通常包含如下步骤:

a. 根据参与某一生物过程的关键生物分子及其已证实的相互作用关系构建特定生物分子网络(如基因调控网络), 并将网络进行适当简化, 选择合适的网络模体进行描述;

b. 根据分子间相互作用的生化特性, 使用适当的数学框架(如: 常微分方程、化学反应主方程等)将生物分子网络模体转化为数学模型;

c. 确定模型参数, 模型参数值可以来自文献、数据库或利用实验数据进行拟合估计;

d. 通过分析模型的动态行为研究特定生物过程进展中系统的状态转换性质并进行下游分析。

基于此, 人们已经对诸如细胞增殖、细胞分化等复杂生物过程机理进行了大量研究(表1)。例如: Aguda等<sup>[58]</sup>利用负反馈回路模型对细胞的E2F/miR-17-92模块进行建模以揭示其致癌和抑癌机理; Xiong等<sup>[59]</sup>利用单节点自激励模体对爪蟾卵母细胞中MAPK和Cdc2组成的正反馈环进行近

似建模，揭示了细胞分化过程中的细胞命运决定机理。

**Table 1 Case studies of biomolecular network motifs with bi-stability (or multi-stability)**

**表1 双稳定性 (或多稳定性) 生物分子网络模体的生物学实例**

网络模体类型	网络模体的稳态响应	生物学过程
单节点自激励模体	双稳定性	大肠杆菌乳糖利用网络 <sup>[60]</sup>
		果蝇胚胎的背表面模式控制网络 <sup>[61]</sup>
		人骨髓基质细胞 (WB15-M) 在骨形态发生蛋白 (BMP2) 诱导下的成骨反应 <sup>[46]</sup>
		从噬菌体 $\lambda$ 中分离出的自调节网络 <sup>[62]</sup>
		爪蟾卵母细胞的成熟过程 <sup>[59, 63-64]</sup>
双节点互抑制模体	双稳定性	白色念珠菌的白色-不透明性状控制回路 <sup>[21]</sup>
		脊椎动物中, 维甲酸 (RA) 和成纤维细胞生长因子 (FGF) 调控系统 <sup>[65]</sup>
		TGF- $\beta$ 诱导癌细胞的上皮-间质转换过程 <sup>[66]</sup>
		癌症中miR-34a调控p53/Sirt1信号模块 <sup>[67]</sup>
		中性粒细胞分化过程 <sup>[68]</sup>
	多稳定性	哺乳动物胚胎干细胞向内胚层或外胚层分化的命运决定过程 <sup>[69]</sup>
		人工合成的基因开关 <sup>[70]</sup>
		噬菌体 $\lambda$ 开关 <sup>[71-72]</sup>
		噬菌体 $\lambda$ 开关 (随机噪声影响下) <sup>[52, 55]</sup>
		爪蟾卵母细胞中JNK级联系统对外界刺激的响应 <sup>[73]</sup>
双节点互激励模体	双稳定性	蛋白的磷酸化与去磷酸化过程 <sup>[16]</sup>
		肾细胞癌中lncARSR/ YAP1网络 <sup>[74]</sup>
负反馈回路模体	双稳定性	癌症E2F1/miR-17-29网络 <sup>[58]</sup>
耦合反馈回路模体	双稳定性	p53/Mdm2调控系统 <sup>[30]</sup>
		控制细胞从间期进入M期的Cdk1/PP2A调控系统 <sup>[75-77]</sup>
		类二噁英物质 (dioxin) 对B淋巴细胞终末分化的抑制过程 <sup>[33, 78]</sup>
	多稳定性	控制细胞周期的Cdc2/APC系统 <sup>[32, 64]</sup>
		酿酒酵母中磷酸盐转运体的转换调节过程 <sup>[79]</sup>
		一个生物学有机反应网络 <sup>[80]</sup>
		MAPK的双磷酸化-去磷酸化循环 <sup>[81]</sup>
		控制癌症细胞上皮-间充质表型转换的基因调控网络 <sup>[35-36, 82-85]</sup>

生物分子网络模体的双稳定性研究以简单的网络模体为研究对象，揭示了弹性在生物分子网络中存在的普遍性，并试图回答特定生物过程进展中系统状态如何发生转换。这类研究具有一定的优势与局限性：一方面，网络模体在数学上易于建模，在生物上易于实验，因此使用网络模体对生物学过程进行建模研究可使得结果更加易于解释与验证；另一方面，生物分子网络模体在模型规模上过于简单，通常只能对几个生物分子的相互作用关系进行描述，因此难以用于对复杂生物过程的分析。

## 2 生物分子网络的势函数

复杂生物过程的进展通常是由大量生物分子相互协作共同推进的，若将这种复杂的相互作用关系化简，并用简单的网络模体进行描述，将不可避免地丢失大量信息。此外，为探索某一生物过程机理，仅研究其稳态特性通常是不够的，我们往往还需要探索模型的动态特性，如系统在状态空间某一点处受到驱动力的性质如何？随着生物过程的进展，系统状态如何发生转换？为解决这些问题，人

们提出了势函数概念。势函数被定义为一个从  $R^N$  到  $R^1$  的映射, 该函数将  $N$  维状态空间中的每个点映射为一个势能值 (potential), 其大小与网络处于该状态的概率成反比<sup>[86-88]</sup>。在生物学背景下, 势函数的每一个吸引子都对应于定义细胞类型的基因表达模式<sup>[89-90]</sup>。鉴于势函数在动力学系统研究领域的重要性, 其被广泛应用于研究高维生物分子网络的状态转换性质<sup>[91]</sup>。

按照系统类型的不同, 生物分子网络势函数重构方法可分为: 连续状态系统势函数重构法和离散状态系统势函数重构法。

对于连续状态系统, 在不考虑随机力作用的情况下, 生物分子网络的宏观演化行为通常可由时序微分方程组描述且系统驱动力可直接表示为势函数的梯度, 因此驱动力的积分可直接作为系统的一个势函数并用于描述系统的全局稳定性<sup>[92]</sup>。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。因此, 对于真实生物分子网络, 利用上述积分法得到的势函数具有较大误差。在考虑随机性影响的情况下, 非平衡系统的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。因此, 重构非平衡系统势函数问题便转换为系统驱动力场分解问题, 且通常可用3种方法解决:  $\phi$ -分解法<sup>[93-94]</sup>、正交分解法<sup>[95-96]</sup>和稳态概率流分解法<sup>[91-92, 97]</sup>。 $\phi$ -分解法认为, 存在唯一的半正定对称算子  $S(x)$  和反对称算子  $A(x)$  将驱动力场分解为  $F(x) = (S(x) + A(x)) \cdot F(x) + F_r(x)$ , 因而系统势函数可由梯度场的积分求得。虽然此方法得到的势函数可作为系统的一个李亚普洛夫函数, 进而描述系统的全局稳定性, 但对于高阶系统, 通常很难解析得到  $S$  与  $A$ 。正交分解法则强制约束系统势函数梯度场与残余驱动力场相互正交, 因而可通过求解一个哈密顿-雅克比方程 (HJE) 得到势函数。虽然正交分解法构造的势函数仅在弱噪声情况下才能对系统的全局稳定性进行准确描述, 但这一近似往往符合大多数实际的物理化学系统 (原因是来自于微观世界的噪声强度通常远小于宏观变量的强度<sup>[96]</sup>)。然而需要指出的是, 求解 HJE 是复杂的, 且通常只能得到近似解。稳态概率流分解法认为系

统势函数与系统的稳态概率分布  $P_s(x)$  成反比, 而稳态概率分布可通过福克-普朗克方程加以求解。虽然此种方法得到的势函数仅在零噪声极限下才可作为系统的一个李亚普洛夫函数, 但实验结果表明, 其可得到与正交分解法相似的结果<sup>[91, 95]</sup>。此外, 系统的稳态概率分布可利用数值模拟方法计算得到, 使得该方法可应用于规模较大的生物分子网络 (详见文件 S1, 表 S2)。

对于离散状态系统, 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, 此时系统状态变量的概率分布可由主方程确定<sup>[98]</sup>。通过求解主方程可得到系统的稳态概率分布, 进而求得系统势函数 (详见文件 S1, 表 S2)。

利用上述生物分子网络势函数方法, 我们可以较深入地研究生物过程进展机理, 例如: 特定条件下系统可处于哪些稳定状态? 系统如何在不同稳态间迁移? 生物过程的进展 (通常表现为系统参数地演化) 如何促使系统发生状态转换? 此类研究通常包含如下步骤:

- a. 构建控制某一生物过程的生物分子网络, 并根据分子间的相互作用特性得到控制分子演化的动力学方程 (连续状态系统)、或系统的状态转移矩阵 (离散状态系统);
- b. 根据实际生物问题确定系统参数并构建系统势函数;
- c. 利用势函数分析系统动态特性及其对应的生物学意义;
- d. 改变参数以模拟生物过程的进展, 并构建不同参数下的系统势函数;
- e. 分析由参数变化引起的系统势函数的演化过程, 总结系统状态转换特性及其对应的生物学意义。

基于此, 已有诸多研究工作着眼于利用势函数分析诸如细胞分裂、细胞分化和癌症发生发展等生物过程的状态转换性质 (表 2)。相关研究工作的详细介绍及相互影响启发参见文件 S1 中“利用势函数分析生物过程中系统状态转换性质”。

势函数可直观地反应系统的稳态概率分布, 具有较强的物理意义。然而迄今为止依然缺乏准确且高效的势函数重构方法。应用最为广泛的稳态概率流分解法所得到的势函数也仅在零噪声极限下才能准确描述系统的全局稳定性, 且无法应用于维数过

Table 2 The applications of potential function in biology

表2 势函数在生物学中的应用

生物过程	生物分子网络	结论
细胞周期过程	包含44个节点的哺乳动物细胞周期基因调控子网络 <sup>[99-100]</sup>	重构出哺乳动物细胞周期过程的系统状态势函数并识别出控制细胞周期过程的关键基因及系统状态转移路径 <sup>[101-102]</sup>
	包含2个节点的酵母核心细胞周期调控网络	重构出描述酵母细胞周期进程的全局势函数并且提出了度量系统逃离极限环吸引子可能性的指标 <sup>[31]</sup>
	包含10个节点的酵母细胞周期布尔网络	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件 <sup>[103]</sup>
细胞分化过程	包含2个节点的核心细胞分化基因调控网络	利用积分法重构出了骨髓祖细胞分化过程的系统状态势函数, 并揭示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 <sup>[104]</sup>
	包含2个节点的核心细胞分化基因调控网络	利用稳态概率流分解法重构出了骨髓祖细胞分化过程的系统状态势函数并揭示了干细胞分化的单向性, 验证了噪声在细胞分化过程中的重要作用 <sup>[105]</sup>
	考虑蛋白质结合速率影响下的2节点核心细胞分化基因调控网络	重构出不同参数下的骨髓祖细胞分化过程的系统状态势函数, 分析结果表明慢速结合为细胞分化和发育提供了另一种可能的机制 <sup>[106]</sup>
	包含2个节点的核心细胞分化基因调控网络	重构出特定参数下的骨髓祖细胞分化过程的系统状态势函数, 并使用了一个基于路径积分的方法 <sup>[107]</sup> , 定量揭示了系统状态转换轨迹 <sup>[108]</sup>
	包含52个节点的人类干细胞分化网络	重构出人类干细胞发育和分化过程的系统势函数、量化了细胞分化路径并揭示了多能干细胞态与分化态之间转换的功能机制 <sup>[109]</sup>
癌症发生发展过程	包含52个节点的人类干细胞分化布尔网络	重构出人类干细胞发育和分化网络的势函数, 并基于此识别出了促进细胞重编程过程的关键基因组合 <sup>[110]</sup>
	包含16个节点的简化p53布尔网络	重构出细胞DNA损伤反应过程的系统势函数, 识别出相应的关键节点并发现了潜在的癌症药物靶点及药物组合 <sup>[111]</sup>
	包含32个节点的癌症基因调控网络	重构出含有3个稳态(正常状态、癌症状态和凋亡状态)的系统势函数、及状态转移路径, 并识别出了驱动癌症发生的关键基因 <sup>[112]</sup>
	包含6个节点的癌症干细胞核心基因调控网络	重构出描述系统状态在不同细胞类型之间转换的势函数及状态转移路径, 并识别出了负责调控状态转移的关键基因, 揭示出癌症的发生机理 <sup>[113]</sup>
	包含26个节点的癌症-免疫细胞相互作用网络	重构出包含3个稳态(正常状态、低癌状态和高癌状态)的癌症免疫过程的系统势函数, 阐明了癌症和免疫系统相互作用的基本原理 <sup>[114]</sup>
其他生物过程	包含10个节点的癌症-免疫细胞相互作用网络	重构出包含3个稳态(癌症状态、免疫状态和混合状态)的癌症免疫过程的系统势函数, 量化了癌症状态和免疫状态之间的转移过程, 并确定了一些抗癌靶点的最优组合 <sup>[115]</sup>
	包含20个模型神经元的Hopfield神经网络	分别重构出对称与非对称Hopfield神经网络的状态势函数并揭示了大脑学习与记忆过程机理 <sup>[116]</sup>
	包含11个节点的线虫衰老基因调控网络	重构出线虫衰老过程的系统势函数, 揭示了影响网络状态稳定性的关键基因和调控机制 <sup>[117]</sup>
	描述基底神经节-丘脑-皮层回路及其相互作用的7节点Hopfield神经网络	重构出不同多巴胺水平下的系统势函数, 定量描述了帕金森病中基底神经节-丘脑-皮层回路中异常放电率和放电模式的出现, 并验证了脑深部刺激(DBS)治疗机制的两个主要假说 <sup>[118]</sup>

高的生物分子网络。除此以外, 现有的基于势函数的方法与应用大多需要已知准确的网络动力学, 这对于生物背景相关研究较为困难。解决此问题的一个可能的思路是, 从实际生物数据中提取网络的动力学信息。虽然生物分子之间的相互作用关系是复

杂且未知的, 但是我们可以认为诸如基因表达等生物数据反映了生物分子网络在特定动力学作用下所达到的稳定状态, 包含了网络的动力学信息。基于这个思路, 本课题组成功使用时序基因表达数据重构出了癌症发生以及细胞分化过程的弹性函数, 并

揭示了包括临界点在内的各种生物系统状态转换性质<sup>[119]</sup>。此工作证明了数据驱动的势函数重构方法应用于生物领域的可行性。

### 3 预测生物分子网络状态转换临界点

弹性影响下, 生物分子网络状态转换是突然且剧烈地, 并且通常难以逆转<sup>[120]</sup>。因此, 在众多系统状态转换性质中, 预测生物分子网络状态转换临界点具有格外重要的生物学及临床意义。然而, 上述基于系统动力学的生物分子网络弹性研究方法不适用于高维系统, 主要原因如下: a. 缺乏有效的高维非线性系统动力学分析方法; b. 对生物分子内在作用机制理解的匮乏, 使我们通常无法得到准确的网络动力学。得益于生物测序技术的飞速发展<sup>[121]</sup>, 生物数据规模呈井喷式增长并为人们提供了一个利用生物数据研究生物分子网络状态转换临界点的契机。鉴于此, 下面将介绍如何在网络视角下利用生物分子数据预测高维生物分子系统的状态转换临界点。

与其他复杂系统(如生态系统)相似, 无法仅从静态观测中检测到生物系统即将到来的状态突变<sup>[122]</sup>, 而系统状态的动态变化过程中往往蕴含着

预测临界点的信息<sup>[3, 123-124]</sup>。研究表明, 系统在环境压力作用下接近临界点的过程, 通常伴随着系统弹性的减弱及稳定性的下降, 进而导致系统从微小扰动中恢复的能力降低<sup>[123]</sup>(即系统惰性增加), 这一现象被称为“临界慢速(critical slowing down)”, 并且可用一个直观的例子理解其物理意义。当系统接近临界点时, 当前状态的吸引盆面积逐渐缩小, 使得吸引盆四周的梯度逐渐降低, 进而导致系统状态受到外界噪声的扰动后难以恢复(图1)。基于此现象不难发现, 系统状态受扰动后恢复速率的降低是反应“临界慢速”现象的一个直接指标<sup>[125]</sup>。此外, 从系统状态的低维时序监测数据(如心电或脑电数据)中也可预测“临界慢速”的发生<sup>[126]</sup>(表3)。然而, 这些低维度数据通常仅能表征特定器官的状态, 并不具备对所有生物过程的普适性。Chen等<sup>[127]</sup>基于“临界慢速”现象, 针对不同应用情景提出了一系列基于高维基因表达数据的通用指标——动态网络标志物(DNB), 并将其应用于检测各类疾病发生过程和生物过程的状态转换临界点(表3)。各种临界点指标在生物学领域的应用研究及其相互影响启发详见文件S1中“基于临界慢速现象预测生物系统状态转换临界点”。

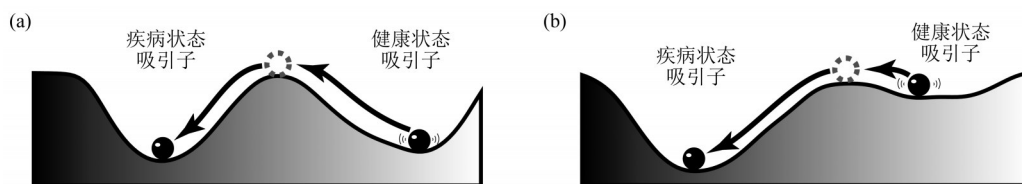


Fig. 1 The phenomenon of “critical slowing down” during the system approaches to tipping point is attributed to the decrease in the size of the basin of attraction of healthy state

图1 系统接近临界点过程中的“临界慢速”现象归因于健康状态吸引盆的缩小  
(a) 远离临界点的系统吸引子示意图。(b) 临界点附近的系统吸引子示意图。

虽然状态的“临界慢速”现象已经在众多系统接近临界点的过程中被观察到, 然而需要特别指出的是, 并非所有的状态转换都伴随着“临界慢速”现象的发生<sup>[123, 128]</sup>。“临界慢速”也可能由其他原因引起(如生物体温度的下降等)<sup>[129]</sup>。因此, 基于“临界慢速”现象的指标, 并非总是有效的。此

外, 仅实现对生物分子网络的临界点预测是远远不够的, 我们的终极目标是实现对生物系统状态的控制(即控制系统向远离临界点的方向演化), 而这需要对生物分子网络弹性理论、控制理论、合成生物学等多理论进行融合才有可能实现。

Table 3 The comparison of the indicators which used in predicting the tipping points of biological system's state transition

表3 生物系统状态转换临界点预测指标对比

系统维度	临界点预测指标	系统接近临界点时指标的变化趋势	理论基础	所需生物数据类型	优缺点	生物学应用
低维系统	方差	增大	临界慢速引起的系统状态恢复速率减慢	低维时间序列数据, 如心电图、脑电数据、情绪量表数据等	易于计算且适用于大多数低维系统, 然而无法用于高维生物系统	预测癫痫 <sup>[130-133]</sup> 、心率失常 <sup>[134-135]</sup> 、抑郁症 <sup>[136-137]</sup> 的突然发作
	Lag-1自相关系数	升高				
	偏度系数	远离零				
	扰动后的状态恢复时间	增多				
高维系统	DNB评分 <sup>[127, 138]</sup>	增大	系统状态在稳态附近变化率的主导特征值趋于零(临界慢速)	高维基因表达时序数据(多个个体在不同时间点的表达数据) 高维基因表达时序数据(参考样本表达数据+单个个体在不同时间点的表达数据)	可用于预测高维生物系统的状态转换临界点, 然而生物数据固有的高噪声可能对指标的准确性产生影响	糖尿病过程 <sup>[139-141]</sup> 、个体患者流感发作与群体患者流感爆发过程 <sup>[142-146]</sup> 、癌症发生发展过程 <sup>[143-145, 147-148]</sup> 、细胞分化过程 <sup>[149-150]</sup>
	DNB-S评分 <sup>[142]</sup>	增大				
	SLE评分 <sup>[143]</sup>	增大				

## 4 总结与展望

弹性作为复杂网络的一种基本属性, 广泛存在于包括生物系统在内的各种复杂系统中。本文针对生物分子网络弹性领域的3个热点研究问题, 在研究方法及生物学应用方面进行了系统地对比分析和归纳总结。虽然生物分子网络弹性的研究使人们对生物系统状态转换过程有了较为清晰的认识, 但碍于现有计算方法的局限性, 依然有一些重要问题尚未解决。幸运的是, 近年来逐渐兴起的生物大数据、及复杂网络弹性理论为这些问题的解决创造了新的契机。

a. 利用复杂网络弹性理论, 研究大规模生物分子网络的弹性。

细胞是一个复杂且精密的系统, 由几万个基因相互协作共同完成各种生命过程。然而, 碍于现有计算方法的局限性, 分析上千维系统的动态行为是相当困难的。因此, 传统的生物分子网络弹性研究仅考虑由与特定生物过程相关的几个或几十个核心基因所构成的生物分子子网络, 这种近似势必限制了结论的准确性。而复杂网络弹性理论为从系统层面研究大规模生物分子网络弹性提供了一个新思路<sup>[151-154]</sup>。借助网络弹性理论的思想, 我们可尝试利用平均场近似理论将高维系统降至低维分析, 进而开发出有效的针对大规模生物分子网络的弹性分

析方法。

b. 从时序组学数据出发揭示生物分子网络的状态转换性质。

单细胞测序技术的飞速发展及测序成本的不断降低, 使得获取描述某一生物过程的时序多组学数据成为可能。利用这些数据, 人们提出了一些方法在系统层面构建特定生物过程的演化轨迹<sup>[155-158]</sup>。然而, 这些方法仅能得到生物系统的状态演化方向, 无法揭示系统状态转换的具体细节。因此, 亟需开发新的数据驱动方法用以在系统层面揭示生物分子网络的状态转换性质。

c. 控制生物分子网络的弹性

研究复杂系统的最终目的是对系统状态进行精准控制。在合成生物学研究领域, 得益于对基因调控网络模体动力学特性的研究, 人们已经成功设计出多种控制器用以控制细胞内分子的合成与降解<sup>[159-162]</sup>。对于复杂的生物过程, 现有研究大多着眼于生物过程机理研究或临界点检测, 然而当检测到状态转换的预警信号后, 如何控制系统向弹性增加的方向演化? 当系统发生状态转换后如何控制系统状态的恢复? 这些问题仍亟待解决。

附件 见本文网络版 (<http://www.pibb.ac.cn> 或 <http://www.cnki.net>):

PIBB\_20210327\_Fig S1.jpg



PIBB\_20210327\_Fig S2.jpg

PIBB\_20210327\_Fig S3.jpg

PIBB\_20210327\_Fig S4.jpg

PIBB\_20210327\_Fig S5.jpg

PIBB\_20210327\_Table S1.pdf

PIBB\_20210327\_Table S2.pdf

PIBB\_20210327\_File S1.pdf

### 参 考 文 献

- [1] Gates A J, Gysi D M, Kellis M, *et al.* A wealth of discovery built on the Human Genome Project - by the numbers. *Nature*, 2021, **590**(7845): 212-215
- [2] Chen L, Wang R S, Zhang X S. *Biomolecular Networks: Methods and Applications in Systems Biology*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009
- [3] Hughes T P, Barnes M L, Bellwood D R, *et al.* Coral reefs in the Anthropocene. *Nature*, 2017, **546**(7656): 82-90
- [4] Lo Sardo D R, Thurner S, Sorger J, *et al.* Quantification of the resilience of primary care networks by stress testing the health care system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(48): 23930-23935
- [5] Zeng G, Gao J, Shekhtman L, *et al.* Multiple metastable network states in urban traffic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(30): 17528-17534
- [6] Wang W, Yang S, Stanley H E, *et al.* Local floods induce large-scale abrupt failures of road networks. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2114
- [7] Bhamra R, Dani S, Burnard K. Resilience: the concept, a literature review and future directions. *Int J Prod Res*, 2011, **49**(18): 5375-5393
- [8] Fisher L. Disaster responses: more than 70 ways to show resilience. *Nature*, 2015, **518**(7537): 35
- [9] Doring T F, Vieweger A, Pautasso M, *et al.* Resilience as a universal criterion of health. *J Sci Food Agric*, 2015, **95**(3): 455-465
- [10] Liu X, Maiorino E, Halu A, *et al.* Robustness and lethality in multilayer biological molecular networks. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 6043
- [11] Davis J D, Kumbale C M, Zhang Q, *et al.* Dynamical systems approaches to personalized medicine. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, **58**: 168-174
- [12] Beisner B E, Haydon D T, Cuddington K. Alternative stable states in ecology. *Front Ecol Environ*, 2003, **1**(7): 376-382
- [13] Laurent M, Kellershohn N. Multistability: a major means of differentiation and evolution in biological systems. *Trends Biochem Sci*, 1999, **24**(11): 418-422
- [14] Zhang H, Chen Y, Chen Y. Noise propagation in gene regulation networks involving interlinked positive and negative feedback loops. *PLoS One*, 2012, **7**(12): e51840
- [15] Siciliano V, Garzilli I, Fracassi C, *et al.* MiRNAs confer phenotypic robustness to gene networks by suppressing biological noise. *Nat Commun*, 2013, **4**(1): 2364
- [16] Kholodenko B N. Cell-signalling dynamics in time and space. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, **7**(3): 165-176
- [17] Angeli D, Ferrell J E, Sontag E D. Detection of multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class of biological positive-feedback systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(7): 1822-1827
- [18] Lee T I, Rinaldi N J, Robert F, *et al.* Transcriptional regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*, 2002, **298**(5594): 799-804
- [19] Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, *et al.* Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*, 2002, **298**(5594): 824-827
- [20] Eichenberger P, Fujita M, Jensen S T, *et al.* The program of gene transcription for a single differentiating cell type during sporulation in *Bacillus subtilis*. *PLoS Biol*, 2004, **2**(10): e328
- [21] Huang G, Wang H, Chou S, *et al.* Bistable expression of WOR1, a master regulator of white-opaque switching in *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(34): 12813-12818
- [22] Saddic L A, Huvermann B R, Bezhani S, *et al.* The LEAFY target LMI1 is a meristem identity regulator and acts together with LEAFY to regulate expression of *CAULIFLOWER*. *Development*, 2006, **133**(9): 1673-1682
- [23] Boyer L A, Lee T I, Cole M F, *et al.* Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell*, 2005, **122**(6): 947-956
- [24] Odom D T, Zizlsperger N, Gordon D B, *et al.* Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*, 2004, **303**(5662): 1378-1381
- [25] Alon U. Network motifs: theory and experimental approaches. *Nat Rev Genet*, 2007, **8**(6): 450-461
- [26] Lai X, Wolkenhauer O, Vera J. Understanding microRNA-mediated gene regulatory networks through mathematical modelling. *Nucleic Acids Res*, 2016, **44**(13): 6019-6035
- [27] Menon G, Krishnan J. Spatial localisation meets biomolecular networks. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 5357
- [28] Novak B, Tyson J J. Design principles of biochemical oscillators. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, **9**(12): 981-991
- [29] Kojima S, Shingle D L, Green C B. Post-transcriptional control of circadian rhythms. *J Cell Sci*, 2011, **124**(Pt 3): 311-320
- [30] Lahav G, Rosenfeld N, Sigal A, *et al.* Dynamics of the p53-Mdm2 feedback loop in individual cells. *Nat Genet*, 2004, **36**(2): 147-150
- [31] 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
- [32] Pomerening J R, Kim S Y, Ferrell J E. Systems-level dissection of the cell-cycle oscillator: bypassing positive feedback produces damped oscillations. *Cell*, 2005, **122**(4): 565-578
- [33] Zhang Q, Bhattacharya S, Kline D E, *et al.* Stochastic modeling of B lymphocyte terminal differentiation and its suppression by dioxin. *BMC Syst Biol*, 2010, **4**: 40

- [34] Thiery J P, Acloque H, Huang R Y, *et al.* Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, **139**(5): 871-890
- [35] Lu M, Jolly M K, Levine H, *et al.* MicroRNA-based regulation of epithelial-hybrid-mesenchymal fate determination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(45): 18144-18149
- [36] Lu M, Jolly M K, Onuchic J, *et al.* Toward decoding the principles of cancer metastasis circuits. *Cancer Res*, 2014, **74**(17): 4574-4587
- [37] Micalizzi D S, Farabaugh S M, Ford H L. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, **15**(2): 117-134
- [38] Morelli M J, Allen R J, Wolde P R. Effects of macromolecular crowding on genetic networks. *Biophys J*, 2011, **101**(12): 2882-2891
- [39] Newman J R, Ghaemmaghami S, Ihmels J, *et al.* Single-cell proteomic analysis of *S. cerevisiae* reveals the architecture of biological noise. *Nature*, 2006, **441**(7095): 840-846
- [40] Taniguchi Y, Choi P J, Li G W, *et al.* Quantifying *E. coli* proteome and transcriptome with single-molecule sensitivity in single cells. *Science*, 2010, **329**(5991): 533-538
- [41] Loinger A, Biham O. Analysis of genetic toggle switch systems encoded on plasmids. *Phys Rev Lett*, 2009, **103**(6): 068104
- [42] Schultz D, Onuchic J N, Wolynes P G. Understanding stochastic simulations of the smallest genetic networks. *J Chem Phys*, 2007, **126**(24): 245102
- [43] Schultz D, Walczak A M, Onuchic J N, *et al.* Extinction and resurrection in gene networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(49): 19165-19170
- [44] Raser J M, O'shea E K. Noise in gene expression: origins, consequences, and control. *Science*, 2005, **309**(5743): 2010-2013
- [45] Kobayashi H, Kaern M, Araki M, *et al.* Programmable cells: interfacing natural and engineered gene networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(22): 8414-8419
- [46] Wang L, Walker B L, Iannaccone S, *et al.* Bistable switches control memory and plasticity in cellular differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(16): 6638-6643
- [47] Tian T, Burrage K. Stochastic models for regulatory networks of the genetic toggle switch. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(22): 8372-8377
- [48] Giampieri E, Remondini D, De Oliveira L, *et al.* Stochastic analysis of a miRNA-protein toggle switch. *Mol Biosyst*, 2011, **7**(10): 2796-2803
- [49] Strasser M, Theis F J, Marr C. Stability and multiattractor dynamics of a toggle switch based on a two-stage model of stochastic gene expression. *Biophys J*, 2012, **102**(1): 19-29
- [50] Ma R, Wang J, Hou Z, *et al.* Small-number effects: a third stable state in a genetic bistable toggle switch. *Phys Rev Lett*, 2012, **109**(24): 248107
- [51] Togashi Y, Kaneko K. Transitions induced by the discreteness of molecules in a small autocatalytic system. *Phys Rev Lett*, 2001, **86**(11): 2459-2462
- [52] Fang X, Liu Q, Bohrer C, *et al.* Cell fate potentials and switching kinetics uncovered in a classic bistable genetic switch. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 2787
- [53] Allen R J, Warren P B, Ten Wolde P R. Sampling rare switching events in biochemical networks. *Phys Rev Lett*, 2005, **94**(1): 018104
- [54] Lipshtat A, Loinger A, Balaban N Q, *et al.* Genetic toggle switch without cooperative binding. *Phys Rev Lett*, 2006, **96**(18): 188101
- [55] Biancalani T, Assaf M. Genetic Toggle switch in the absence of cooperative binding: exact results. *Phys Rev Lett*, 2015, **115**(20): 208101
- [56] Hsu C, Jaquet V, Maleki F, *et al.* Contribution of bistability and noise to cell fate transitions determined by feedback opening. *J Mol Biol*, 2016, **428**(20): 4115-4128
- [57] Pajaro M, Otero-Muras I, Vazquez C, *et al.* Transient hysteresis and inherent stochasticity in gene regulatory networks. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 4581
- [58] Aguda B D, Kim Y, Piper-Hunter M G, *et al.* MicroRNA regulation of a cancer network: consequences of the feedback loops involving miR-17-92, E2F, and Myc. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(50): 19678-19683
- [59] Xiong W, Ferrell J E Jr. A positive-feedback-based bistable 'memory module' that governs a cell fate decision. *Nature*, 2003, **426**(6965): 460-465
- [60] Ozbudak E M, Thattai M, Lim H N, *et al.* Multistability in the lactose utilization network of *Escherichia coli*. *Nature*, 2004, **427**(6976): 737-740
- [61] Umulis D M, Serpe M, O'connor M B, *et al.* Robust, bistable patterning of the dorsal surface of the *Drosophila* embryo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(31): 11613-11618
- [62] Isaacs F J, Hasty J, Cantor C R, *et al.* Prediction and measurement of an autoregulatory genetic module. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(13): 7714-7719
- [63] Ferrell J E, Pomerening J R, Kim S Y, *et al.* Simple, realistic models of complex biological processes: positive feedback and bistability in a cell fate switch and a cell cycle oscillator. *FEBS Lett*, 2009, **583**(24): 3999-4005
- [64] Pomerening J R, Sontag E D, Ferrell J E Jr. Building a cell cycle oscillator: hysteresis and bistability in the activation of Cdc2. *Nat Cell Biol*, 2003, **5**(4): 346-351
- [65] Goldbeter A, Gonze D, Pourquie O. Sharp developmental thresholds defined through bistability by antagonistic gradients of retinoic acid and FGF signaling. *Dev Dyn*, 2007, **236**(6): 1495-1508
- [66] Celia-Terrassa T, Bastian C, Liu D D, *et al.* Hysteresis control of epithelial-mesenchymal transition dynamics conveys a distinct program with enhanced metastatic ability. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 5005
- [67] Lai X, Wolkenhauer O, Vera J. Modeling miRNA regulation in cancer signaling systems: miR-34a regulation of the p53/Sirt1 signaling module. *Methods Mol Biol*, 2012, **880**: 87-108
- [68] Chang H H, Oh P Y, Ingber D E, *et al.* Multistable and multistep

- dynamics in neutrophil differentiation. *BMC Cell Biol*, 2006, **7**: 11
- [69] Schroter C, Rue P, Mackenzie J P, *et al.* FGF/MAPK signaling sets the switching threshold of a bistable circuit controlling cell fate decisions in embryonic stem cells. *Development*, 2015, **142**(24): 4205-4216
- [70] Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 2000, **403**(6767): 339-342
- [71] Tian T, Burrage K. Bistability and switching in the lysis/lysogeny genetic regulatory network of bacteriophage lambda. *J Theor Biol*, 2004, **227**(2): 229-237
- [72] Schubert R A, Dodd I B, Egan J B, *et al.* Cro's role in the CI Cro bistable switch is critical for {lambda}'s transition from lysogeny to lytic development. *Genes Dev*, 2007, **21**(19): 2461-2472
- [73] Bagowski C P, Ferrell J E Jr. Bistability in the JNK cascade. *Curr Biol*, 2001, **11**(15): 1176-1182
- [74] Anastasiadou E, Jacob L S, Slack F J. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2018, **18**(1): 5-18
- [75] Mochida S, Rata S, Hino H, *et al.* Two bistable switches govern M phase entry. *Curr Biol*, 2016, **26**(24): 3361-3367
- [76] Crncec A, Hochegger H. Triggering mitosis. *FEBS Lett*, 2019, **593**(20): 2868-2888
- [77] Rata S, Suarez Peredo Rodriguez M F, Joseph S, *et al.* Two interlinked bistable switches govern mitotic control in mammalian cells. *Curr Biol*, 2018, **28**(23): 3824-3832.e6
- [78] Bhattacharya S, Conolly R B, Kaminski N E, *et al.* A bistable switch underlying B-cell differentiation and its disruption by the environmental contaminant 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci*, 2010, **115**(1): 51-65
- [79] Wykoff D D, Rizvi A H, Raser J M, *et al.* Positive feedback regulates switching of phosphate transporters in *S. cerevisiae*. *Mol Cell*, 2007, **27**(6): 1005-1013
- [80] Semenov S N, Kraft L J, Ainla A, *et al.* Autocatalytic, bistable, oscillatory networks of biologically relevant organic reactions. *Nature*, 2016, **537**(7622): 656-660
- [81] Markevich N I, Hoek J B, Kholodenko B N. Signaling switches and bistability arising from multisite phosphorylation in protein kinase cascades. *J Cell Biol*, 2004, **164**(3): 353-359
- [82] Kolch W, Halasz M, Granovskaya M, *et al.* The dynamic control of signal transduction networks in cancer cells. *Nat Rev Cancer*, 2015, **15**(9): 515-527
- [83] Tian X J, Zhang H, Xing J. Coupled reversible and irreversible bistable switches underlying TGFbeta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Biophys J*, 2013, **105**(4): 1079-1089
- [84] Jolly M K, Boaretto M, Huang B, *et al.* Implications of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype in metastasis. *Front Oncol*, 2015, **5**: 155
- [85] Huang B, Jolly M K, Lu M, *et al.* Modeling the transitions between collective and solitary migration phenotypes in cancer metastasis. *Sci Rep*, 2015, **5**: 17379
- [86] Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity--a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. *Nat Rev Genet*, 2009, **10**(5): 336-342
- [87] Ferrell J E Jr. Bistability, bifurcations, and Waddington's epigenetic landscape. *Curr Biol*, 2012, **22**(11): R458-R466
- [88] Wang S, Dai L. Evolving generalists in switching rugged landscapes. *PLoS Comput Biol*, 2019, **15**(10): e1007320
- [89] 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
- [90] Yurkovich J T, Tian Q, Price N D, *et al.* A systems approach to clinical oncology uses deep phenotyping to deliver personalized care. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, **17**(3): 183-194
- [91] Fang X N, Kruse K, Lu T, *et al.* Nonequilibrium physics in biology. *Rev Modern Phys*, 2019, **91**(4): 1-72
- [92] Wang J. Landscape and flux theory of non-equilibrium dynamical systems with application to biology. *Adv Phys*, 2015, **64**(1): 1-137
- [93] Ao P. Potential in stochastic differential equations: novel construction. *J Phys A Math Gen*, 2004, **37**(3): L25-L30
- [94] 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
- [95] 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
- [96] 胡岗. 随机力与非线性系统. 上海: 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
- [97] 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): 016401
- [98] Kampen N G V. Stochastic Processes in Physics and Chemistry. Boston: Elsevier, 2007
- [99] 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
- [100] 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
- [101] 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
- [102] Zhang K, Wang J. Exploring the underlying mechanisms of the *Xenopus laevis* embryonic cell cycle. *J Phys Chem B*, 2018, **122**(21): 5487-5499
- [103] 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
- [104] 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
- [105] 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
- [106] Feng H, Wang J. A new mechanism of stem cell differentiation through slow binding/unbinding of regulators to genes. *Sci Rep*, 2012, **2**: 550
- [107] 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
- [108] 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
- [109] 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
- [110] Chang R, Shoemaker R, Wang W. Systematic search for recipes to generate induced pluripotent stem cells. *PLoS Comput Biol*, 2011, **7**(12): e1002300
- [111] 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
- [112] Li C, Wang J. Quantifying the underlying landscape and paths of cancer. *JR Soc Interface*, 2014, **11**(100): 20140774
- [113] 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
- [114] Wenbo L, Wang J. Uncovering the underlying mechanism of cancer tumorigenesis and development under an immune microenvironment from global quantification of the landscape. *JR Soc Interface*, 2017, **14**(131): 20170105
- [115] 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
- [116] Yan H, Zhao L, Hu L, *et al.* Nonequilibrium landscape theory of neural networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(45): E4185-E4194
- [117] Zhao L, Wang J. Uncovering the mechanisms of *Caenorhabditis elegans* ageing from global quantification of the underlying landscape. *JR Soc Interface*, 2016, **13**(124): 20160421
- [118] 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
- [119] Li Y, Zhang S W. Resilience function uncovers the critical transitions in cancer initiation. *Brief Bioinform*, 2021, **22**(6): bbab175
- [120] 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
- [121] Lander E S, Consortium I H G S, Linton L M, *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, **409**(6822): 860-921
- [122] Carpenter S R, Brock W A, Cole J J, *et al.* Leading indicators of trophic cascades. *Ecol Lett*, 2008, **11**(2): 128-138
- [123] Scheffer M, Carpenter S R, Lenton T M, *et al.* Anticipating critical transitions. *Science*, 2012, **338**(6105): 344-348
- [124] Ritchie P D L, Clarke J J, Cox P M, *et al.* Overshooting tipping point thresholds in a changing climate. *Nature*, 2021, **592**(7855): 517-523
- [125] Dakos V, Matthews B, Hendry A P, *et al.* Ecosystem tipping points in an evolving world. *Nat Ecol Evol*, 2019, **3**(3): 355-362
- [126] Clements C F, Mccarthy M A, Blanchard J L. Early warning signals of recovery in complex systems. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1681
- [127] Chen L, Liu R, Liu Z P, *et al.* Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers. *Sci Rep*, 2012, **2**: 342
- [128] Dakos V, Van Nes E H, D'odorico P, *et al.* Robustness of variance and autocorrelation as indicators of critical slowing down. *Ecology*, 2012, **93**(2): 264-271
- [129] Mormann F, Andrzejak R G, Elger C E, *et al.* Seizure prediction: the long and winding road. *Brain*, 2007, **130**(Pt 2): 314-333
- [130] Navarro V, Martinerie J, Le Van Quyen M, *et al.* Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. *Brain*, 2002, **125**(Pt 3): 640-655
- [131] Harrison M A, Osorio I, Frei M G, *et al.* Correlation dimension and integral do not predict epileptic seizures. *Chaos*, 2005, **15**(3): 33106
- [132] 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
- [133] 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
- [134] 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
- [135] 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
- [136] Wichers M, Groot P C, Psychosystems, ESM Group, EWS Group. Critical slowing down as a personalized early warning signal for depression. *Psychother Psychosom*, 2016, **85**(2): 114-116
- [137] Chen L, Liu R, Liu Z P, *et al.* Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers. *Sci Rep*, 2012, **2**: 342
- [138] Liu R, Wang X, Aihara K, *et al.* Early diagnosis of complex diseases by molecular biomarkers, network biomarkers, and dynamical network biomarkers. *Med Res Rev*, 2014, **34**(3): 455-478
- [139] 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
- [140] 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**(Suppl2):S8
- [141] 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
- [142] 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
- [143] Liu R, Chen P, Chen L. Single-sample landscape entropy reveals the imminent phase transition during disease progression. *Bioinformatics*, 2020, **36**(5): 1522-1532
- [144] 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
- [145] Yu X, Zhang J, Sun S, *et al.* Individual-specific edge-network analysis for disease prediction. *Nucleic Acids Res*, 2017, **45**(20): e170
- [146] 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
- [147] 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
- [148] 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
- [149] 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
- [150] Chen P, Liu R, Li Y, *et al.* Detecting critical state before phase transition of complex biological systems by hidden Markov model. *Bioinformatics*, 2016, **32**(14): 2143-2150
- [151] Gao J, Barzel B, Barabasi A L. Universal resilience patterns in complex networks. *Nature*, 2016, **530**(7590): 307-312
- [152] Tu C, Grilli J, Schuessler F, *et al.* Collapse of resilience patterns in generalized Lotka-Volterra dynamics and beyond. *Phys Rev E*, 2017, **95**(6-1): 062307
- [153] Jiang J, Huang Z G, Seager T P, *et al.* Predicting tipping points in mutualistic networks through dimension reduction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(4): E639-E647
- [154] Jiang C H, Gao J X, Magdon-Ismail M. True nonlinear dynamics from incomplete networks. *Aaai Conf Artif Inte*, 2020, **34**: 131-138
- [155] Cao J, Spielmann M, Qiu X, *et al.* The single-cell transcriptional landscape of mammalian organogenesis. *Nature*, 2019, **566**(7745): 496-502
- [156] Wagner DE, Weinreb C, Collins Z M, *et al.* Single-cell mapping of gene expression landscapes and lineage in the zebrafish embryo. *Science*, 2018, **360**(6392): 981-987
- [157] Strober B J, Elorbany R, Rhodes K, *et al.* Dynamic genetic regulation of gene expression during cellular differentiation. *Science*, 2019, **364**(6447): 1287-1290
- [158] Lummertz Da Rocha E, Rowe R G, Lundin V, *et al.* Reconstruction of complex single-cell trajectories using CellRouter. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 892
- [159] Chen S, Zhang H, Shi H, *et al.* Automated design of genetic toggle switches with predetermined bistability. *ACS Synth Biol*, 2012, **1**(7): 284-290
- [160] Lugagne J B, Sosa Carrillo S, Kirch M, *et al.* Balancing a genetic toggle switch by real-time feedback control and periodic forcing. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 1671
- [161] Aoki S K, Lillacci G, Gupta A, *et al.* A universal biomolecular integral feedback controller for robust perfect adaptation. *Nature*, 2019, **570**(7762): 533-537
- [162] 颜钱明, 张鹏程, 乔榕, 等. 基于细胞-计算机交互的细胞控制方法. *自动化学报*, 2021, **47**(3): 489-500
- Yan Q M, Zhang P C, Qiao R, *et al.* *Acta Automatica Sinica*, 2021, **47**(3): 489-500

## Advances in Biomolecular Network Resilience\*

LI Yan, ZHANG Shao-Wu\*\*

(Key Laboratory of Information Fusion Technology of Ministry of Education, School of Automation,  
Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

**Abstract** Resilience, which is defined as the ability of a system to adjust its activity for retaining the basic functionality when errors, failures and environmental changes occur, is an essential and fundamental property for biomolecular networks. The studies of biomolecular network resilience attempt to answer the following 3 questions. (1) What is the potential mechanism of the resilience of biomolecular networks? (2) How the state of biomolecular network migrates from one stable steady state to another under the effect of resilience? (3) How to predict the tipping points of state transitions to prevent the system from evolving into undesirable states (such as disease states)? In view of the importance of resilience for biomolecular networks and its clinical application value, we systematically review the research progress focusing on 3 questions above in the past 20 years. As one of the important steady-state characteristics of resilience systems, bi-stability (or multi-stability) can help us to uncover the underlying mechanism of the resilience. Biomolecular networks consist of numerous repeated network motifs, and the steady-state response of almost all network motifs which contain feedback loops (*e.g.* positive autoregulation motif, mutual inhibition motif) is bi-stability (or multi-stability). Based on our numeric simulation, the network motifs with feedback loops have different steady-state response characteristics although they all bi-stability (or multi-stability), which result in the different biological functions they can describe. Many studies also indicated that stochastic noise from internal or external could affect the number of stable-steady states and hysteresis of the network motifs with bi-stability (or multi-stability). Furthermore, the bi-stable network motifs have been used to model many biological processes, such as cell cycle and embryonic development, to reveal their mechanism. The network motifs are too simple to model complex biological processes, which generally involved in interactions between lots of biomolecules. Potential function, as a powerful tool in the field of dynamical system, is widely used to uncover the state transition properties of high-dimensional biomolecular networks. Many methods have been proposed to reconstruct the potential function of equilibrium systems and non-equilibrium systems based on network dynamics. Using these methods, a vast number of studies revealed the state transition mechanism of various biological processes, such as cell differentiation, cancer initiation, *etc.* The state of biomolecular network generally migrates from one stable steady state to another abruptly and drastically under the effect of resilience. However, detecting tipping points of state transitions in system level is impossible based on network dynamic, due to the complexity and nonlinearity of biomolecular networks. To fill this gap, many indicators have been proposed to predict the upcoming tipping points from biological data under network perspective, such as dynamic network biomarker (DNB). And these indicators were also used to detect the critical transitions in the development of various diseases (*e.g.*, diabetes, influenza, cancer). So far, the study of biomolecular network resilience has been helped us to understand the mechanism of state transitions in many biological processes. However, there are still some important issues that have not been resolved. (1) Studying the resilience of large-scale biomolecular networks which consist of thousands of biomolecules; (2) reconstructing potential function of large-scale biomolecular networks based on biological data; (3) control biomolecular network resilience.

**Key words** resilience, biomolecular networks, multi-stability, non-equilibrium dynamical systems, state transitions, tipping points

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0327

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (62173271, 61873202).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-29-88431308, E-mail: zhangsw@nwpu.edu.cn

Received: October 28, 2021 Accepted: February 14, 2022