基因调控网络的控制: 机遇与挑战

王 沛 [1] 吕金虎 [2]

摘 要 众所周知, 基因调控网络 (Genetic regulatory networks, GRNs) 是一类基本且重要的生物网络. 基因调控网络可以通过输入、噪声、参数以及正负反馈等进行功能的鲁棒性调节与控制. 本文首先简要回顾了基因调控网络控制方面的若干研究进展, 然后提出了一些与控制相关的基因调控网络的基本科学问题. 基因调控网络的控制以生命科学为背景, 以控制理论为理论基础. 过去几十年, 控制论的基本思想与方法逐步渗透到基因调控网络的研究中. 同时, 来源于生命科学的控制问题也为我们提出了新的机遇与挑战. 基因调控网络的控制对生命科学中困扰人类的基本问题, 如延长寿命、治愈癌症、糖尿病等顽疾有着非常重要的现实意义. 此外, 基因调控网络控制研究对合成生物学、网络医学、个性化医学等相关学科的发展具有潜在的应用价值.

关键词 系统生物学, 基因调控网络, 噪声, 正反馈, 负反馈

引用格式 王沛, 吕金虎. 基因调控网络的控制: 机遇与挑战. 自动化学报, 2013, **39**(12): 1969−1979

DOI 10.3724/SP.J.1004.2013.01969

Control of Genetic Regulatory Networks: Opportunities and Challenges

WANG Pei[1] LV Jin-Hu[2]

Abstract It is well known that genetic regulatory networks (GRNs) are fundamental and important biological networks. This paper briefly reviews the main research progresses in the control of GRNs. Moreover, this paper proposes some fundamental scientific problems for the control of GRNs. In fact, life sciences and control theory are the real-world background and theoretical basis for the control of GRNs, respectively. Over the last few decades, the basic idea and methods of control theory have gradually infiltrated into the research of GRNs. At the same time, some control problems from life sciences also provide new opportunities and challenges for control science. The control of GRNs guides some potential routes to resolve the long-time perplexing problems in life sciences, such as the prolonging of lifespan, curing cancer and diabetes. Furthermore, the control of GRNs has potential real-world applications for the rapid developments of synthetic biology, networked medicine and personalized medicine.

Key words Systems biology, genetic regulatory network (GRN), noise, positive feedback, negative feedback

Citation Wang Pei, Lv Jin-Hu. Control of genetic regulatory networks: opportunities and challenges. *Acta Automatica Sinica*, 2013, **39**(12): 1969−1979

系统生物学的概念一般认为是 1999 年由美国科学院院士 Hood 提出. 系统生物学是一个典型的生物、数学、系统科学、物理、化学和计算机等多学科交叉的新兴学科, 它的发展同时带动了相关学科的发展[1−8]. 如系统生物学的发展对控制理论与控制工程研究者提出了新的大量机遇与挑战. 正如 2004 年控制学家 Sontag 所总结的, 这些新的机遇与挑战包括[9]: 1) 如何把控制理论与信号处理技术应用于高精度的生物测量及操控仪器的设计上; 2) 如何把控制理论中已经发展的比较完善的理论, 如识别、增益量化、敏感性分析、最优控制等应用于生物学家比较感兴趣的问题中; 3) 生物系统可以看做是复杂电路、通信及传感系统[10−11], 生物进化导致生物系统具有高容错率、高度非线性、反馈丰富的特点, 如何从生物系统研究中抽象提取新的控制以及传感工程的新思想; 4) 基于系统生物研究, 形成整个新的理论控制与系统理论体系. 本文的主要目的首先在于总结基因调控网络 (Genetic regulatory networks, GRNs) 控制方面的相关研究进展, 然后提出若干与基因调控网络控制相关的科学问题, 以期为读者提供参考与进一步的思考和讨论.

收稿日期 2013-09-11 录用日期 2013-09-22
Manuscript received September 11, 2013; accepted September 22, 2013
国家自然科学基金 (61304151, 61025017, 11072254, 11105040), 河南大学校内自然科学基金 (2012YBZR007) 资助
Supported by National Natural Science Foundation of China (61304151, 61025017, 11072254, 11105040) and Scientific Research Foundation of Henan University (2012YBZR007)
本文为黄琳院士约稿
Recommended by Academician HUANG Lin
1. 河南大学数学与信息科学学院 开封 475004 2. 中国科学院数学与系统科学研究院 北京 100190
1. School of Mathematics and Information Science, Henan University, Kaifeng 475004 2. Academy of Mathematics and Systems Science, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190

1 基因调控网络

系统生物学研究的生物系统中包含很多不同层面和不同组织形式的网络, 小到微观蛋白质分子以及基因之间的调控、信号传导网络等, 大到宏观的生态网络. 微观层次上的基因转录调控网络、生物代谢与信号传导网络、蛋白质相互作用网络是目前系统生物学研究的热点[4, 12−16]. 研究问题主要包括利用实验数据对实际网络进行重构[12]、对已知作用关系的分子网络进行建模、动力学分析与控制[4, 14]、预测网络中未知节点 (基因或蛋白分子等)、研究疾病网络特性, 以及寻找与疾病关系密切的节点从而有目的地对疾病进行控制与治疗等[17]. 基因调控网络是由一组基因、蛋白质、小分子以及它们之间的相互调控作用所构成的一种生化网络. 它是一类基本且重要的生物网络, 本文主要以基因调控网络为背景, 总结阐述控制理论中的思想与方法在基因调控网络中的研究进展, 以及提出由基因调控网络研究所引出的若干控制相关问题.

基因调控网络中节点间的调控作用是有向的, 有促进和抑制两种, 因此, 基因调控网络可以用有向图来表示. 所有生物的生长发育和分化过程, 以及对外部环境的反应, 都与各种相关基因有条不紊的表达有着至关重要的关系. 从理论上讲, 基因表达调控可以发生在遗传信息传递过程的各个水平上. 基因调控研究的重点主要有 DNA 水平上的调控、转录水平上的表达调控以及翻译水平上的表达调控. 其中转录调控是基因表达调控中最重要、最复杂的一个环节, 也是当前研究的重点.

基因调控网络研究分为正反两个方面, 如图 1 和图 2 所示. 正向研究也即知道网络结构, 研究网络功能; 反向工程包括已知刺激响应关系或输入−输出关系、探测网络结构等. 在正向研究基因调控网络时, 基因调控系统高度非线性性, 正负反馈调节, 信号通路串话以及 mRNA 或蛋白质转运时滞等都可能需要考虑. 数学建模有助于综合这些因素, 定量地理解基因调控系统, 识别基因网络生化结构的设计原理, 了解正常及突变情况下器官对刺激的响应以及验证描述基因系统的反应组合的一致性与完整性[18]. 最早的基因调控网络模型可以追溯到 20 世纪 60 年代 Jacob 和 Monod 关于乳糖操纵子的调控研究[19−20]. 随着近几十年的发展, 发展的基因调控网络数学模型主要有有向图、布尔网络、贝叶斯网络模型、微分方程模型、随机模型、混合模型[18−34]等. 相对来讲, 有向图和布尔网络是较为简单的模型, 对系统的模拟是定性的、较为粗糙的; 贝叶斯网

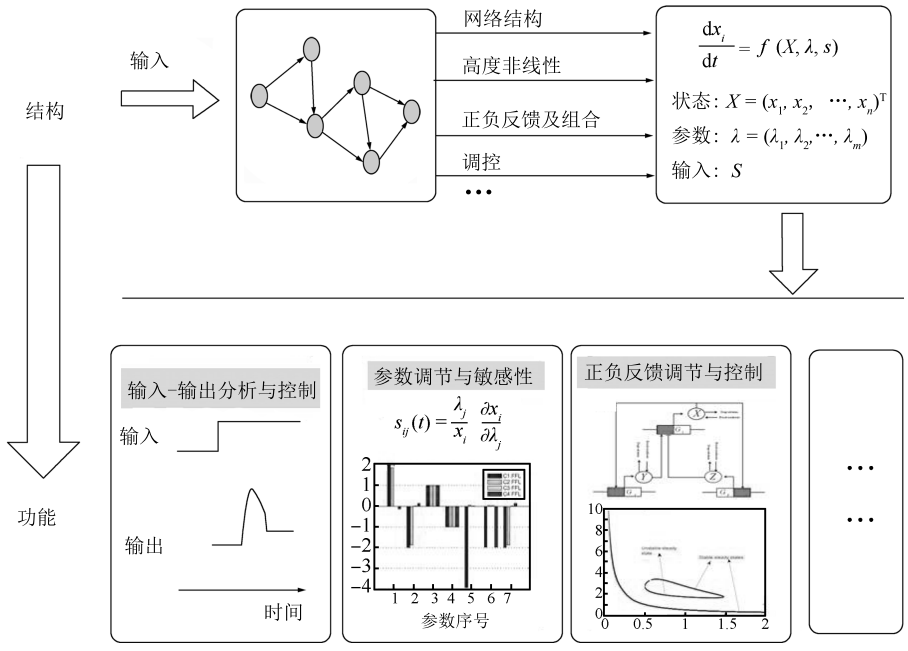


图 1 已知网络结构, 探讨输入−输出或刺激响应关系、参数调节以及敏感性、正负反馈调节与控制等 (部分素材来源于文献 [35])

Fig. 1 For known network structure, exploring the relationships of input-output or stimuli-response, parameter regulation vs. sensitivity, positive and negative feedback vs. control, and so on[35]

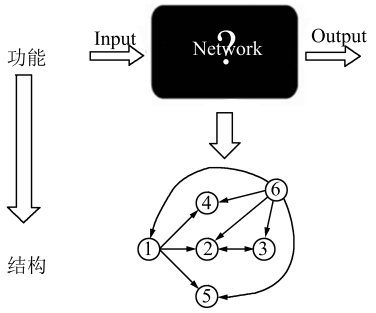


图 2 已知输入–输出关系, 探测未知的网络结构
(部分素材来源于文献 [35])

Fig. 2 Detecting unknown network structure under the condition of known input-output relationship[35]

络是一种概率模型, 可以定量地、随机地描述调控网络; 微分方程则可以定量、精确地预测系统的行为, 但随着网络规模增大, 面临参数估计及计算难度大的问题; 随机模型能够对网络中物种分子数目进行精细的拟合, 但是同样由于计算量较大, 往往难于应用到实际大型网络中去. 所有的这些模型, 都是在一定假设的基础上, 对原有的生物过程进行了简化. 一般来讲, 随着对调控网络的描述更为深入和细致, 所付出的计算成本往往也是大幅增加的[34]. 基因调控网络的建模与动力学分析、预测与控制是系统生物学研究的重要部分. 真实的基因调控网络过于复杂, 含有成千上万个节点, 考虑细化的调控过程进行建模的话面临参数识别以及计算复杂性的难题. 这同时也是系统生物学对控制理论提出的问题, 如如何通过尽可能少的实验, 识别系统的未知参数. 2002 年, Alon 研究组提出网络模体的概念[4, 36−37], 从此, 含有几个节点的网络模体的研究成为热点问题. 这些简单的网络调控环路包括前馈环、耦合正负反馈环路、双扇模体[4, 36−45] 等. 它们作为复杂生物网络的重要的功能子块, 在复杂的调控网络中具有基本的重要性.

通过对简单基因调控网络环路的建模及动力学分析, 可以阐明生物分子网络的作用机理. 如通过对控制周期节律的调控网络进行建模, 可以解释生物中广泛存在的节律现象, 为进一步实现节律控制提供理论基础. 随着实验技术及计算技术的进步, 简单基因调控可以进一步通过整合上升到系统层次的研究, 最终逐步实现系统层次上定量研究生命现象[16]. 因此对简单基因调控网络环路的研究具有重要的现实意义, 是上升到系统层次研究生命现象的第一步.

本文主要结合笔者最近的一些研究工作, 探讨简单基因调控网络的建模, 以及基于控制论方法的动力学分析, 阐述控制理论在基因调控网络研究中的若干应用, 同时, 提出若干进一步值得研究的问题. 本文接下来内容安排如下, 第 2 节总结阐述控制理论在基因调控网络研究中的若干应用; 第 3 节提出若干问题, 并对控制理论在生物学中的应用前景进行展望.

2 控制理论在基因调控网络研究中的若干应用

1948 年 Wiener 的经典著作《控制论》的出版标志着控制论学科的诞生. 生物控制论 (Biocybernetics) 是控制论的一个分支, 它运用控制论的一般原理, 研究生物系统中的控制和信息的接收、传递、存贮、处理及反馈[21−22]. 生物控制论的研究对象上至生态系统, 下至大分子生物网络, 研究的特点在于更加注重系统的动态过程. 基因调控网络控制显然是生物控制论的一个重要分支. 基因调控网络通过输入、噪声、参数、正负反馈调节、小 RNA 调控等可以实现生物系统功能的调节与控制. 下面我们分别对相关工作的综述进行说明.

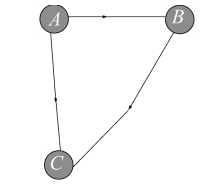
2.1 基因调控网络的输入–输出控制

细胞可以看做是一个典型的输入–输出无线通信系统[9]. 基因调控网络是该通信系统的重要组成部分. 基因调控网络系统的输入包括物理方面, 如辐射、温度变化等, 还包括化学方面, 如药物干预、生长因子、激素、营养等; 可测量的输出包括到达其他细胞或基因的信号、鞭毛的运动或无脊椎动物假足的运动, 转录因子的激活等.

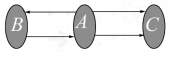
基因调控网络到目前虽然已经得到了大量的研究, 但是对于很多真核生物的基因调控网络还只是一个黑盒子或灰盒子问题[22]. 控制论中的输入–输出控制可以有助于实现基因调控网络的白化. 通过输入–输出信号反演出网络结构, 也即基因调控网络的重构, 如图 2 所示. 基于输入–输出实验数据, 研究者目前已经提出很多构建方法. 包括基于运筹学的优化方法[12]、基于时间序列的锁相分析[46]、格兰杰因果分析方法[47]、贝叶斯方法[12] 等. 在此不详细阐述基因调控网络重构方面的问题, 我们主要关注对已知结构的基因调控网络的输入–输出控制研究.

输入–输出敏感性分析是控制理论中分析系统动力学性质的一种有力工具. 2002 年, Milo 等提出网络模体的概念. 网络模体是那些在实际网络中出现的显著频繁的模式. Milo 等通过子图搜索算法发现了大肠杆菌、酿酒酵母基因调控网络中存在大量相同模式, 在神经元、食物网以及电路系统等中发

现存在同样类似的模体[36−37]. 前馈环是最显著的模体. 前馈环有三个节点、三条有向边, 共 8 种构型. 根据三条有向边的调控作用不同, 前馈环又分为一致前馈环和不一致前馈环[36−37], 如图 3 所示. 下面我们主要以前馈环模体为例, 说明输入–输出分析在基因调控网络中的相关应用.



(a) 前馈环
(a) Feed-forward loop



(c) 一个耦合正负反馈环路
(c) A coupled positive and negative feedback circuit

类别		$A\to B$	$A\to C$	$B\to C$
一致前馈环	C1	+	+	+
	C2	-	-	+
	C3	+	-	-
	C4	-	+	-
不一致前馈环	I1	+	+	-
	I2	-	-	-
	I3	+	-	+
	I4	-	+	+

(b) 前馈环八种构型
（“+”代表促进，“−”代表抑制）
(b) Eight configurations of the feed-forward loops (“+” denotes activation, “-” represents repression.)

图 3 一些网络模体

Fig. 3 Some network motifs

对于前馈环模体, 2003 年, Alon 研究组[48] 研究并比较了 8 种前馈环构型对阶跃输入信号的响应, 发现不一致前馈环可以加速系统对信号的响应, 而一致前馈环可以减缓系统对信号的响应. 最近, 这些理论上的功能研究在实际生物实验上得到了验证[49−52]. 2009 年, Goentoro 等[53] 发现了 I1 前馈环路具有一种有趣的功能, 称为倍变探测 (Fold-change detection), 经常出现在感觉相关的系统中, 如听觉、嗅觉、味觉、触觉等, 非常类似于心理学上的著名的韦伯定律, 信号输出的改变只与输入的改变幅度有关, 而与绝对值大小没有关系. 这些研究让人们更清楚的认识了前馈环网络模体, 以及生物网络的结构与功能的关系问题[54]. 这也告诉我们网络模体的输入–输出动力学性质可能对生物网络的组织等有关[54]. 2010 年, Ma 等[55] 研究了所有三个节点的酶相互作用网络的适应性特征, 也即系统在对输入做出响应后恢复到原来状态的能力. 如果系统对输入信号具有很高的响应敏感性和准确性, 则认为具有完美适应性. 他们发现在所有三节点酶相互作用网络中只有具有一个缓冲节点的负反馈圈以及具有一个比例节点的不一致前馈环具有完美适应性. 2010 年, Sontag[56] 研究了基因调控网络中前馈环模体的适应性, 发现基因调控网络中前馈环基因调控模体都不具有完美适应性. 2012 年, 我们提出了一个全局相对输入–输出敏感性的指标[16, 23], 发现出现最频繁的 C1 构型和 I1 构型全局相对输入–输出敏感性最低, 这说明这两种构型的系统对输入波动的鲁棒性较好, 从而可以用以解释实际中 C1 和 I1 为什么显著频繁于其他构型.

上面我们提到的基因调控网络的输入–输出关系分析方面的研究输入一般都是考虑的是阶跃信号, 在实际中噪声无处不在, 输入为噪声信号情况下系统的输出情况可以反映系统对噪声扰动的鲁棒性. 相关的研究很多, 对于前馈环, 2010 年, Kittisopikul 和合作者[52] 研究了前馈环对噪声信号的响应效果, 发现根据对噪声信号的响应不同, 前馈环可以分为不同的两类. 通过噪声实现对基因调控网络的控制方面的研究我们在后面还会专门探讨, 在此不详细阐述.

值得说明的是, 对系统的输入–输出特性清楚之后, 人们可以有目的地通过输入信号的调节实现对系统的控制. 如对于具有倍变探测功能的 I1 环路, 输入从 1 跳变到 2 以及从 2 跳变到 4 具有相同的输出, 这样, 在实际输入调节控制的时候, 只需考虑输入从 1 跳变到 2 的情况. 实际中疾病的药物治疗中, 药物用量就可以看做是输入, 那么输出就是与疾病有关的相关蛋白的浓度, 如何确定最少的用药量达到预期的疗效, 输入–输出敏感性分析大有用武之地[9].

2.2 基因调控网络的参数调节控制

在基因调控网络正向研究中, 对基因调控网络建立了定量的微分方程模型之后, 一个不可避免的问题是具有生物学意义的参数如何确定. 确定参数后, 另一个具有实际生物意义的问题是通过分叉分析等动力系统理论, 研究参数对系统动力学的影响与调节, 以便通过参数调控基因系统的功能, 是处于静息态, 是处于双稳态从而作为记忆原件, 还是处于震荡状态作为震荡器[4, 45], 亦或是处于可激励状态从而作为基因计时器[38] 等.

对于基因调控网络模型参数的确定问题, 一般是基于实验数据对未知参数进行确定, 这样就对控制学家提出了具有挑战性的问题, 也即如何通过尽可能少的实验确定最优的系统参数[57−59]. 对于估计出参数的系统, 这些参数只是一个近似值, 由于生物系统自身的复杂性, 以及网络结构的演化性, 其估计值远非真实值. 因此, 我们可以以此估计值作为参考, 通过分叉分析研究参数变化对系统动力学的影响, 从而指导人们对系统进行有目的的控制与调节.

参数敏感性分析一方面可以找出动力系统中的敏感性参数, 从而在分析系统的响应或功能鲁棒性的时候可以优先考虑这些参数的影响[60−61]; 另一方

面, 参数敏感性分析可以用于复杂数学模型的简化和参数的识别等. 不考虑外界输入的情况下, 对于基因调控网络, 一般可以建立如下的常微分方程模型:

$$\frac{\mathrm{d}x_i}{\mathrm{d}t} = f_i(X,\lambda), \quad i = 1,2,\cdots,n \tag{1}$$

其中, $X = (x_1, x_2, \cdots, x_n)^{\mathrm{T}}$ 为状态变量, 一般常代表蛋白质浓度; $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \cdots, \lambda_m)$ 代表系统的参数. $f_i(X,\lambda)$, $i = 1,2,\cdots,n$ 是高度非线性的函数, 一般包含 Hill 函数形式的生成项以及线性降解项和基本生成率等.

局部相对敏感性定义为

$$s_{ij}(t) = \frac{\lambda_j}{x_i}\frac{\partial x_i}{\partial \lambda_j} \tag{2}$$

这里的局部相对敏感性为时间 t 的函数, 为消除时间的影响, 在文献 [59] 中, Bentele 等把参数敏感性定义为 $s_{ij}(t)$ 的时间平均:

$$\widehat{s}_{ij} = \frac{1}{\Delta t}\int_{t_0}^{t_0+\Delta t} s_{ij}(t)\mathrm{d}t \tag{3}$$

其中, t_0 为初始时间, Δt 为所考虑的时间长度. 作者为研究全局敏感性, 引进了一种基于随机方法的全局敏感性分析方法—敏感度的敏感性 (Sensitivity of sensitivities). 对系统参数在整个参数空间中按照一定的规则随机采样, 可以得到敏感度的敏感性的分布情况. 同时, 为了估计系统参数 λ, 进一步的结合各蛋白浓度的实验时间序列值, 定义如下的目标函数:

$$E_q = \sum_{i,k}\frac{(x_{ik}^{\mathrm{exp}} - x_i^{\mathrm{model}}(t_k,\lambda^q))^2}{\sigma_{ik}^2} \tag{4}$$

其中, x_{ik}^{exp} 表示 t_k 时刻第 i 种蛋白质的实验观测浓度; $x_i^{\mathrm{model}}(t_k,\lambda^q)$ 表示在给定参数集 λ^q 时用模型 (1) 模拟的第 i 种蛋白质在 t_k 时刻的浓度; σ_{ik} 表示实验数据的标准差. 显然, 合理的参数 λ^q 应该使得目标函数 E_q 达到最小[62−63]. Bentele 等根据参数敏感度矩阵 $(\widehat{s}_{ij})$ 对参数进行了聚类分析, 那些与在多个类中的状态变量都有关的参数是全局参数, 其他的为局部参数. 作者在估计参数时提出了分层估计的算法, 即全局参数在所有类中进行优化确定, 而局部参数在各自的类中进行优化确定. 这样先基于敏感性分析进行聚类处理, 再根据分类进行参数估计的方法, 大大减少了运算量.

最近, 我们也提出了一种基于大规模采样的全局相对参数敏感性分析的方法[23], 这种全局相对敏感性分析的方法可以考察参数的全局敏感性特征, 不依赖于初值以及参数的标称值, 并且可以帮助我们找出系统的重要全局参数, 在实际中为实施有目的的参数控制提供指导. 例如, 可以应用于合成基因环路, 预测药物干预效果及生物相关科技等方面. 我们对前馈环模体进行了建模研究, 基于全局相对参数敏感性的指标, 研究了前馈环基因调控模体的全局相对参数敏感性特征. 研究发现, 对于一致前馈环, 在实际网络中出现最频繁的 C1 环路对参数最为全局相对敏感, 而对于不一致前馈环, 出现最多的 I1 环路对参数最为不敏感; 通过结合已有关于前馈环噪声特征及功能研究的结论[39], 发现噪声越小的环路参数同时也越为全局相对敏感; 实际网络中出现最多的环路要么噪声最小, 要么对参数最不敏感; 所得结论很好地诠释了为什么某些类型的前馈环构型如此频繁的出现在实际网络中, 被进化选择所保留下来.

除了参数敏感性分析之外, 参数分叉分析可以帮助人们考察参数变化对系统动力学的调节作用. 如对于两个或三个节点的耦合正负反馈基因调控环路的定量研究中, 合适的参数选取可以使系统出现单稳态、双稳态、震荡、可激励乃至混沌动力学行为[40−44]. 大部分基因调控网络大部分时间处于单稳态[64], 当受到刺激后可以出现双稳、震荡等行为. 在实际中, 可以通过调节系统外部条件, 如温度、酸碱度、酶的浓度等, 从而间接调节系统参数, 使得系统出现预期的动力学行为, 执行相应的细胞功能.

2.3 基因调控网络的噪声控制

噪声在生物系统中无处不在, 噪声对生物系统是一把双刃剑, 一方面噪声对生物系统的功能具有重要的调节作用, 如调节生物钟、真核生物的细胞分化等; 另一方面, 噪声可以使生物系统出现破坏性的突变, 从而引起疾病等[65−81]. 基因调控网络中的噪声分为内部噪声和外噪声, 内噪声来源于系统本身内部的热涨落, 外部噪声是环境因素的随机波动而引起的[13]. 内部噪声是无法通过人为控制外部环境而降低或消除的, 外部噪声可以通过外界控制. 如 2004 年, Raser 等在 *Science* 上发表文章[72] 研究了真核基因表达中随机性的控制问题, 指出基因表达的随机性是一种可演化的性质, 噪声可以控制系统在信号保真性与真核基因表达多样性方面实现平衡.

对于基因调控网络, 考虑随机因素的模型有化学主方程、福克–普朗克方程、郎之万方程等. 这些模型一般可以化为随机动力系统问题进行考虑. 一般地, 对于基因调控网络, 随机微分方程模型具有如

下形式:

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = f(x,t) + g(x,t)\xi \tag{5}$$

这里 $x \in \mathbf{R}^N$ 表示状态变量, $f(x,t) \in \mathbf{R}^N$ 刻画系统的动力学, $\xi \in \mathbf{R}^N$ 代表噪声, 满足 $\langle \xi(t) \rangle = 0$, $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = D\varphi(t,t')$, 若 $\varphi(t,t') = \delta(t-t')$, 则表示噪声为高斯白噪声; 若 $\varphi(t,t')$ 非 δ 函数, 则表示有色噪声. $g(x,t) \in \mathbf{R}^{N\times N}$ 代表噪声耦合项[73]. 对于多细胞耦合的调控网络, 要考虑到所有细胞的公共外部噪声, 方程形式会更复杂一些[14, 73]. 对于随机微分方程动力系统, 可以利用随机微分方程稳定性理论研究随机系统的稳定性、有界性、随机聚类与同步[73]、吸引子等, 相关的研究在神经网络方面以及多细胞耦合基因振子方面尤为广泛[14, 67−71].

噪声可以诱导生物系统出现双稳切换 (Bistable switch)、随机共振 (Stochastic resonance)、相位转迁 (Phase transition) 以及有序性 (Order) 等[65]. 因此, 在生物系统中可以通过对噪声的调节达到控制系统功能的目的. 双稳系统广泛存在于生物系统中, 从 λ 噬菌体溶源 – 裂解循环到哺乳动物细胞的信号传导通路等都大量存在双稳现象[14]. 双稳系统存在两个可能的稳态, 初值的不同会导致系统最终趋于不同的稳态. 双稳系统在噪声诱导下会产生类似于切换的行为, 对于细胞分化、细胞记忆、通信以及某些疾病的产生等有重要的意义[14, 16, 43, 65, 74]. 下面主要结合我们的工作就噪声对于系统双稳的控制作简要介绍.

2000 年, Gardner 等[66] 通过人工合成了一个两节点的 Toggle switch 双稳系统. 到目前为止, 该系统得到了大量理论与实验研究[14, 16, 43, 65, 74−78]. 特别是噪声在该系统中诱导的行为研究[75−78]. 最近实验研究发现细胞外部噪声是有色的[79−80]. 我们把有色噪声引入基因开关系统, 研究发现有色噪声同样具有白噪声的功能, 即噪声可以诱导单细胞开关系统出现切换, 诱导群体感应耦合的多细胞开关系统出现同步切换, 并且存在最优的外部噪声强度, 诱导最好的切换. 同白噪声对比, 发现白噪声有利于切换, 而有色噪声更有利于多细胞系统出现同步; 另外有色噪声有利于提高蛋白质产量; 还发现多细胞同步切换行为对系统参数具有很强的鲁棒性等结论[81]. 相关研究结果对实验生物学家具有指导意义; 可以用于解释细胞分化、细胞通信等生物现象, 另外对于设计具有特定功能的人造基因环路也具有很重要的现实意义.

2.4 基因调控网络的正负反馈控制

基因调控网络的基本调控方式有正反馈和负反馈. 正负反馈是基因调控网络的基本构建单元. 正反馈调节可以促进目标基因的表达; 负反馈可以抑制目标基因的表达. 一般而言, 正反馈可以导致双稳; 负反馈可以导致震荡. 1995 年, Plahte 等提出正反馈是双稳的必要条件[82]; 1998 年, 这一论断被 Snoussi 理论证实[83]. 到目前, 正反馈和负反馈的功能得到了大量的理论与实验研究, 总结而言, 正反馈可以作为信号放大器, 传播噪声的缓冲器, 改善系统的敏感性, 作为细胞的记忆元件等[84−90]. 负反馈可以压制噪声, 镇定系统[21], 作为信号的压制器以及作为振荡器等[14].

虽然单个的正反馈或负反馈环路已经可以具有特定的生物功能, 但是, 现实中的基因调控环路常以多重正反馈, 多重负反馈以及耦合正负反馈的形式出现, 如控制着非洲爪蟾卵母细胞有丝分裂的触发, 酵母菌半乳糖网络信号传导, 果蝇生物钟的昼夜节律震荡器, 枯草杆菌中 ComS 和 ComK 主导的可激励动力学行为等调控环路都是耦合正负反馈环路[40−43]; 酿酒酵母半乳糖调节、p53 调节、肌细胞命运分化等调节环路都是具有多重正反馈机制构成[90]. 因此耦合正负反馈环路以及多重正反馈环路等作为网络模体得到了广泛的关注[40−88].

对于多重正反馈环路, 2005 年, Brandman 等研究了具有一快环一慢环的双重正反馈环路, 发现耦合快慢正反馈环可以加速系统对输入信号的响应, 同时, 可以有效地弱化上游信号的噪声[90]. 2007 年, Zhang 等[91] 对类似的环路在双稳机制下的优越性进行了探讨; 2009 年, Sriram 等[92] 研究了两节点的互抑制、互激活正反馈环及耦合互抑制互激活环路, 发现在后者中, 互抑制环路控制切换行为, 互激活环路加强决策. 2009 年, Smolen 等[93] 研究了类似的环路, 但更关注于环路抵抗噪声的能力. 但是, 以上研究没有考虑多重正反馈环路中附加正反馈调节强度对系统动力学的影响, 另外, 不同节点 (基因) 具有不同的动力学尺度, 反馈强度以及时间尺度大小的综合影响在已有研究中也很少探讨. 我们最近考察了两节点的正反馈环路, 以互抑制正反馈环路为基础, 考察了加入自促进环路后自促进反馈强度及时间尺度对系统动力学及信号处理的影响, 为多重正反馈的大量存在找到了更有力的证据[94].

对于耦合正负反馈基因环路, 2008 年, 文献 [40] 研究了增加正反馈对负反馈震荡环路的影响, 发现在负反馈环路中想固定振幅不变的情况下改变震荡

频率基本上是很难的, 而增加正反馈可以使得原来的负反馈振子在保持振幅基本不变的情况下实现调频, 并且随着附加正反馈强度的提高, 调频范围更广. 这种频率可调性使得类似于心脏搏动、细胞周期等节律行为在频率不断变换的情况下保持输出幅度基本不变; 另一方面耦合正负反馈环路使得节律行为更加鲁棒和易于演化. 研究结论解释了为何负反馈足以可以产生震荡的情况下为何还往往会伴随出现正反馈调节. 文献 [41] 工程实验设计并结合数学模型研究了一个两节点的耦合正负反馈环路, 发现耦合正负反馈环路震荡周期可以通过改变诱导子水平、温度及周围环境来调节; 正反馈可以起到增强震荡鲁棒性和可调的作用. 最近我们研究了一个三个节点的耦合正负反馈环路的建模及动力学分析问题, 重点在于比较确定性描述与随机描述之间的差异[43]. 我们对于耦合正负反馈环路建立了 Hill 函数形式的确定性常微分及时滞微分方程模型, 同时由确定性方程建立了未展开情形的随机模型, 展开情形细化的随机模型也有相关探讨. 提出了一种对于直接由确定性方程转化而来的含有时滞的随机模型进行随机模拟的算法[89]; 通过分叉分析, 当系统用确定性模型进行描述的时候, 该环路可以出现单稳、双稳、可激励、震荡等动力学行为; 对于确定与随机模型的比较, 当系统参数位于确定性的双稳及可激励区域时, 随机模拟分子内部噪声可以诱导系统出现双稳切换及周期切换, 但是双稳切换行为仅在系统体积比较小的时候才发生, 而周期切换频率随着系统体积的增加而降低; 这些切换行为可以看作是内部噪声诱导的状态跳变. 相关的研究使得耦合正负反馈环路的各种建模机制之间的关系更加清晰, 潜在的应用包括工程合成具有特定功能的生物环路等[43].

这些研究告诉我们, 在实际基因调控网络中或者设计人工基因调控网络环路时, 要想鲁棒的实现特定的功能, 可以考虑加入额外的正反馈机制或负反馈机制或者改变调控关系进行控制. 特别地, 正负反馈控制在疾病治疗方面有着重要的应用前景, 如对于节律紊乱相关的疾病, 可以考虑调整正负反馈调节来进行控制与治疗[95−97].

3 基因调控网络控制若干相关问题

上面我们主要从输入–输出、参数、噪声以及正负反馈方面介绍了控制理论在基因调控网络功能控制与调节方面的进展与应用, 值得指出的是, 除了上述所探讨的研究之外, 最近小 RNA 的调控作用开始引起学术界的关注[15]. 正如 Sontag 所言, 系统生物中的一些问题表面上看起来是基本的控制问题, 但是仔细探究起来, 和经典控制理论又有区别, 如经典的工程中通过施加控制器控制系统不稳定平衡点变为稳定平衡点的方法, 添加控制器平衡点一般没有改变, 而在生物里面, 加入反馈之后系统平衡点位置会改变. 这样经典的控制论就很难直接用来研究基因调控系统平衡点的全局渐近稳定性[9]. 这就为控制科学家提出了新的机遇与挑战.

我们认为如下问题值得进一步研究:

1) 由于基因调控网络的数学模型一般都是高度非线性的, 如往往具有 Hill 函数形式, 目前大部分的研究结果主要是数值的, 如我们已经从数值实验的角度说明有色噪声对于多细胞耦合的 Toggle switch 系统同步以及蛋白产量提高是有利的, 同等强度的白噪声有利于切换[81], 如何结合随机系统控制理论在理论上验证这些结论, 是一个值得进一步深入研究的问题[98].

2) 生物学的实验已经表明, 相同的基因在生物细胞中可以参加不同的生理过程, 实现不同的生理功能. 有一些基因只在某些时刻和特定的外界条件下有相互作用, 在其他条件下没有相互作用. 也就是说两个基因间的连边是否存在、以及作用的方向在不同时期都是可能不同的. 这为控制理论学家提出了一个挑战, 即如何对高度非线性同时又时刻演化的网络进行构建、建模、分析以及控制[99−100].

3) 关于基因调控网络中参数与网络结构和功能的关系问题, 我们提出了全局相对敏感性指标[23−24], 考虑了八种构型的前馈环的全局相对参数敏感性及全局相对输入–输出敏感性, 发现了一些有意义的结果. 如何把所提出的方法推广应用到震荡系统[101], 疾病网络[17] 的建模与控制, 以及代谢控制分析等, 是值得进一步深入研究的问题.

4) 基因调控环路可以出现单稳、双稳、震荡、可激励动力学[43] 乃至混沌行为[44]. 生物环路中的混沌在实际生物系统及实验中应如何解释[102]? 生物系统中的混沌对生物系统是有利的还是有害的? 如果是有害的话, 如何进行控制?

5) 系统生物学的研究最终要走整合的道路, 从对简单环路的研究逐步上升到中等尺度网络, 乃至真实大尺度网络的研究具有很重要的现实意义[103], 因为人们最终关注的问题是实际网络会怎么样. 因此, 如何对大中型尺寸的实际网络 (含有几十到上千个节点) 进行建模、控制与预测等是未来系统生物研究的一个重点.

6) 小 RNA 的调控作用[104] 近几年开始得到重视; 另外经典控制方法如 H_∞ 控制[105]、相位超前驱动[64] 等开始逐步应用于基因调控网络的研究.

4 总结

本文探讨了基因调控网络控制方面的相关研究进展, 结合作者自身的相关研究, 从输入、噪声、参数及正负反馈等方面研究了基因调控网络的控制问题. 最后, 提出几个与基因调控网络控制相关的科学问题, 以期为读者提供进一步的思考与讨论. 控制论来源于生物问题, 随着近几十年的发展, 控制理论已经形成完善的理论体系, 但是如何把理论应用到实际生物系统, 如系统生物学、合成生物学[106]、网络医学、个性化医学等, 特别是基因调控系统中, 无论是对控制理论本身还是对生命科学的发展, 都有重要的意义与广阔的前景.

References

1 Hood L. Systems biology: integrating technology, biology, and computation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2003, **124**(1): 9−16

2 Hood L, Health J R, Phelps M E, Lin B Y. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science*, 2004, **306**(5696): 640−643

3 Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science*, 2002, **295**(5560): 1662−1664

4 Alon U. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*. London: Chapman and Hall, CRC, 2006

5 Benner S. Biology from the bottom up. *Nature*, 2008, **452**(7188): 692−694

6 Kirschner M W. The meaning of systems biology. *Cell*, 2005, **121**(4): 503−504

7 Bruggeman F J, Westerhoff H V. The nature of systems biology. *Trends in Microbiology*, 2007, **15**(1): 45−50

8 Mendoza E R. Systems biology: its past, present and potential. *Philippine Science Letter*, 2009, **2**(1): 16−34

9 Sontag E D. Some new directions in control theory inspired by systems biology. *Systems Biology*, 2004, **1**(1): 9−18

10 McAdams H, Shapiro L. Circuit simulation of genetic networks. *Science*, 1995, **269**(5224): 650−656

11 Mandal S, Sarpeshkar R. Circuit models of stochastic genetic networks. In: Proceedings of the 2009 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference. Beijing, China: IEEE, 2009. 109−112

12 Chen L N, Wang R S, Zhang X S. *Biomolecular Networks: Methods and Applications in Systems Biology*. Hoboken, New Jersey: Wiley, 2009

13 Lei Jin-Zhi. *Systems Biology-Modelling, Analysis, Simulation*. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2010
(雷锦志. 系统生物学: 建模, 分析, 模拟. 上海: 上海科学技术出版社, 2010)

14 Zhou Tian-Shou. *The Stochastic Dynamics of Biological Systems*. Beijing: Science Press, 2009
(周天寿. 生物系统的随机动力学. 北京: 科学出版社, 2009)

15 Liu Zeng-Rong, Wang Rui-Qi, Yang Ling, Zhao Xing-Ming. *Construction and Analysis of Biomolecular Networks*. Beijing: Science Press, 2012
(刘曾荣, 王瑞琦, 杨凌, 赵兴明. 生物分子网络的构建和分析. 北京: 科学出版社, 2012)

16 Wang Pei. Modeling and Dynamical Behaviors of Several Circuits in Genetic Regulatory Networks [Ph. D. dissertation], Wuhan University, China, 2012
(王沛. 几类基因调控网络环路的建模及动力学分析 [博士学位论文], 武汉大学, 中国, 2012)

17 Barabási A, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics*, 2011, **12**(1): 56−68

18 Smolen P, Baxter D A, Byrne J H. Modeling transcriptional control in gene networks-methods, recent results, and future directions. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2000, **62**(2): 247−292

19 Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology*, 1961, **3**(3): 318−356

20 Monod J, Changeux J P, Jacob F. Allosteric proteins and cellular control systems. *Journal of Molecular Biology*, 1963, **6**(4): 306−329

21 Wiener N, Schadé J P. *Progress in Biocybernetics*. New York: Elsevier Publishing Company, 1966

22 Gu Fan-Ji. Biocybernetics. *Chinese Journal of Nature*, 1984, **7**(10): 757−760
(顾凡及. 生物控制论. 自然杂志, 1984, **7**(10): 757−760)

23 Wang P, Lv J H, Ogorzalek M J. Global relative parameter sensitivities of the feed-forward loops in genetic networks. *Neurocomputing*, 2012, **78**(1): 155−165

24 Wang P, Lv J H, Zhang Y H, Ogorzalek M J. Global relative input-output sensitivities of the feed-forward loops in genetic networks. In: Proceedings of the 31st Chinese Control Conference. Hefei, China, USA: IEEE, 2012. 7376−7381

25 de Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review. *Journal of Computational Biology*, 2002, **9**(1): 67−103

26 Li F T, Long T, Liu Y, Ouyang Q, Tang C. The yeast cell-cycle network is robustly designed. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, **101**(14): 4781−4786

27 Wang G Y, Du C H, Chen H, Simha R, Rong Y W, Xiao Y, Zeng C. Process-based network decomposition reveals backbone motif structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, **107**(23): 10478−10483

28 Davidich M I, Bornholdt S. Boolean network model predicts cell cycle sequence of fission yeast. *PLoS One*, 2008, **3**(2): e1672

29 Máayan A, Jenkins S L, Neves S, Hasseldine A, Grace E, Dubin-Thaler B, Eungdamrong N J, Weng G, Ram P T, Rice J J, Kershenbaum A, Stolovitzky G A, Blitzer R D, Iyengar R. Formation of regulatory patterns during signal propagation in a mammalian cellular network. *Science*, 2005, **309**(5737): 1078−1083

30 Glass L, Kauffman S A. The logical analysis of continuous, non-linear biochemical control networks. *Journal of Theoretical Biology*, 1973, **39**(1): 103−129

31 Glass L, Pasternack J S. Stable oscillations in mathematical models of biological control systems. *Journal of Mathematical Biology*, 1978, **6**(3): 207−223

32 Wu J L, Voit E. Hybrid modeling in biochemical systems theory by means of functional petri nets. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 2009, **7**(1): 107−134

33 Singhania R, Sramkoski R M, Jacobberger J W, Tyson J J. A hybrid model of mammalian cell cycle regulation. *PLoS Computational Biology*, 2011, **7**(2): e1001077

34 Bornholdt S. Less is more in modeling large genetic networks. *Science*, 2005, **310**(5747): 449−451

35 Yuan Zhan-Jiang, Zhang Jia-Jun, Zhou Tian-Shou. Functions of gene autoregulatory circuits. *Acta Biophysica Sinica*, 2010, **26**(6): 457−471
(苑占江, 张家军, 周天寿. 基因自调控环路的功能. 生物物理学报, 2010, **26**(6): 457−471)

36 Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, Kashtan N, Chklovskii D, Alon U. Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*, 2002, **298**(5594): 824−827

37 Shen-Orr S, Milo R, Mangan S, Alon U. Network motifs in the transcriptional regulation network of Escherichia coli. *Nature Genetics*, 2002, **31**: 64−68

38 Turcotte M, Garcia-Ojalvo J, Süel G M. A genetic timer through noise-induced stabilization of an unstable state. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, **105**: 15732−15737

39 Ghosh B, Karmakar R, Bose I. Noise characteristics of feed forward loops. *Physical Biology*, 2005, **2**(1): 36−45

40 Tsai T Y, Choi Y S, Ma W Z, Pomerening J R, Tang C, Ferrell J E Jr. Robust, tunable biological oscillations from interlinked positive and negative feedback loops. *Science*, 2008, **321**(5885): 126−129

41 Stricker J, Cookson S, Bennett M R, Mather W H, Tsimring L S, Hasty J. A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator. *Nature*, 2008, **456**(7221): 516−519

42 Kim J R, Yoon Y, Cho K H. Coupled feedback loops form dynamic motifs of cellular networks. *Biophysical Journal*, 2008, **94**(2): 359−365

43 Wang P, Lü J H, Zhang Y H, Ogorzalek M J. Intrinsic noise induced state transition in coupled positive and negative feedback genetic circuit. In: Proceedings of the 2011 IEEE International Conference on Systems Biology. Zhuhai, China, USA: IEEE, 2011. 356−361

44 Zhang Z Y, Ye W M, Qian Y, Zheng Z G, Huang X H, Hu G. Chaotic motifs in gene regulatory networks. *PLoS One*, 2012, **7**(7): e39355

45 Marucci L, Barton D A W, Cantone I, Ricci M A, Cosma M P, Santini S, di Bernardo D, di Bernardo M. How to turn a genetic circuit into a synthetic tunable oscillator, or a bistable switch. *PLoS One*, 2009, **4**(12): e8083

46 Gao S, Hartman J L I V, Carter J L, Hessner M J, Wang X. Global analysis of phase locking in gene expression during cell cycle: the potential in network modeling. *BMC Systems Biology*, 2010, **4**: 167

47 Wu X, Wang W, Zheng W X. Inferring topologies of complex networks with hidden variables. *Physical Review E*, 2012, **86**: 046106

48 Mangan S, Alon U. Structure and function of the feed-forward loop network motif. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, **100**(21): 11980−11985

49 Alon U. Network motifs: theory and experimental approaches. *Nature Reviews Genetics*, 2007, **8**(6): 450−461

50 Mangan S, Zaslaver A, Alon U. The coherent feedforward loop serves as a sign-sensitive delay element in transcription networks. *Journal of Molecular Biology*, 2003, **334**(2): 197−204

51 Kalir S, Mangan S, Alon U. A coherent feed-forward loop with a SUM input function prolongs flagella expression in *Escherichia coli*. *Molecular Systems Biology*, 2005, **1**: 0006

52 Kittisopikul M, Süel G M. Biological role of noise encoded in a genetic network motif. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, **107**: 13300−13305

53 Goentoro L, Shoval O, Kirschner M W, Alon U. The incoherent feedforward loop can provide fold-change detection in gene regulation. *Molecular Cell*, 2009, **36**(5): 894−899

54 Prill R J, Iglesias P A, Levchenko A. Dynamic properties of network motifs contribute to biological network organization. *PLoS Biology*, 2005, **3**: e343

55 Ma W Z, Trusina A, El-Samad H, Lim W A, Tang C. Defining network topologies that can achieve biochemical adaptation. *Cell*, 2009, **138**(4): 760−773

56 Sontag E D. Remarks on feedforward circuits, adaptation, and pulse memory. *IET Systems Biology*, 2010, **4**(1): 39−51

57 Chen K C, Csikasz-Nagy A, Gyorffy B, Val J, Novak B, Tyson J J. Kinetic analysis of a molecular model of the budding yeast cell cycle. *Molecular Biology of the Cell*, 2000, **11**(1): 369−391

58 Chen K C, Calzone L, Csikasz-Nagy A, Cross F R, Novak B, Tyson J J. Integrative analysis of cell cycle control in budding yeast. *Molecular Biology of the Cell*, 2004, **15**(8): 3841−3862

59 Bentele M, Eils R. Systems biology of apoptosis. *Topics in Current Genetics, Vol. 13, Systems Biology: Definitions and Perspectives*. Berlin: Springer-Verlag, 2005

60 Ingalls B. Sensitivity analysis: from model parameters to system behaviour. *Essays in Biochemistry*, 2008, **45**(1): 177−193

61 Khalil H K. *Nonlinear Systems (3rd edition)*. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2001. 99−102

62 Gershenfeld N. *The Nature of Mathematical Modeling*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999

63 Mendes P, Kell D. Non-linear optimization of biochemical pathways: applications to metabolic engineering and parameter estimation. *Bioinformatics*, 1998, **14**(10): 869−883

64 Ye Wei-Ming, Lv Bin-Bin, Zhao Chen, Di Zeng-Ru. Control of few node genetic regulatory networks. *Acta Physica Sinica*, 2013, **62**(1): 010507
(叶纬明, 吕彬彬, 赵琛, 狄增如. 少节点基因调控网络的控制. 物理学报, 2013, **62**(1): 010507)

65 Freund J A, Pöschel T. *Stochastic Processes in Physics, Chemistry, and Biology*. Berlin: Springer-Verlag, 2000

66 Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli. *Nature*, 2000, **403**(6767): 339−342

67 Wan L, Zhou Q H, Wang P. Ultimate boundedness of stochastic Hopfield neural networks with time-varying delays. *Neurocomputing*, 2011, **74**(17): 2967−2971

68 Wan L, Zhou Q H, Wang P. Ultimate boundedness and an attractor for stochastic Hopfield neural networks with time-varying delays. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 2012, **13**(2): 953−958

69 Zhou T S, Zhang J J, Yuan Z J, Xu A L. External stimuli mediate collective rhythms: artificial control strategies. *PLoS One*, 2007, **2**: e231

70 Kuznetsov A, Kaern M, Kopell N. Synchrony in a population of hysteresis-based genetic oscillators. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 2004, **65**(2): 392−425

71 Wan L, Zhou Q H, Wang P. Weak attractor for stochastic Cohen-Grossberg neural networks with delays. *Nonlinear Dynamics*, 2012, **67**(3): 1753−1759

72 Raser J M, O'Shea E K. Control of stochasticity in Eukaryotic gene expression. *Science*, 2004, **304**(5678): 1811−1814

73 Nakao H, Arai K, Kawamura Y. Noise-induced synchronization and clustering in ensembles of uncoupled limit-cycle oscillations. *Physical Review Letters*, 2007, **98**(18): 184101

74 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

75 Tian T, Burrage K. Stochastic models for regulatory networks of the genetic toggle switch. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, **103**(22): 8372−8377

76 Wang J W, Zhang J J, Yuan Z J, Zhou T S. Noise-induced switches in network systems of the genetic toggle switch. *BMC Systems Biology*, 2007, **1**(1): 50

77 Zhang Jia-Jun, Wang Jun-Wei, Yuan Zhan-Jiang, Zhou Tian-Shou. Noise-induced synchronized switching of a multicellular system. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2008, **35**(8): 929−939
(张家军, 王军威, 苑占江, 周天寿. 噪声诱导多细胞系统的同步切换. 生物化学与生物物理进展, 2008, **35**(8): 929−939)

78 Loinger A, Lipshtat A, Balaban N Q, Biham O. Stochastic simulations of genetic switch systems. *Physical Review E*, 2007, **75**(2): 021904

79 Rosenfeld N, Young J W, Alon U, Swain P S, Elowitz M B. Gene regulation at the single-cell level. *Science*, 2005, **307**(5717): 1962−1965

80 Shahrezaei V, Ollivier J F, Swain P S. Colored extrinsic fluctuations and stochastic gene expression. *Molecular Systems Biology*, 2008, **4**: 196

81 Wang P, Lv J H, Maciej O J. Synchronized switching induced by colored noise in the genetic toggle switch systems coupled by quorum sensing mechanism. In: Proceedings of the 30th Chinese Control Conference. Yantai, China, USA: IEEE, 2011. 6605−6609

82 Plahte E, Mestl T, Omholt S W. Feedback loops, stability and multistationarity in dynamical systems. *Journal of Biological Systems*, 1995, **3**(2): 409−414

83 Snoussi E H. Necessary conditions for multistationarity and stable periodicity. *Journal of Biological Systems*, 1998, **6**(1): 3−9

84 Shibata T, Fujimoto K. Noisy signal amplification in ultrasensitive signal transduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, **102**(2): 331−336

85 Hornung G, Barkai N. Noise propagation and signaling sensitivity in biological networks: a role for positive feedback. *PLoS Computational Biology*, 2008, **4**: e8

86 Tian X J, Zhang X P, Liu F, Wang W. Interlinking positive and negative feedback loops creates a tunable motif in gene regulatory networks. *Physical Review E*, 2009, **80**: 011926

87 Hasty J, Dolnik M, Rottschäfer V, Collins J J. Synthetic gene network for entraining and amplifying cellular oscillations. *Physical Review Letters*, 2002, **88**: 148101

88 Song H, Smolen P, Av-Ron E, Baxter D A, Byrne J H. Dynamics of a minimal model of interlocked positive and negative feedback loops of transcriptional regulation by cAMP-response element binding proteins. *Biophysical Journal*, 2007, **92**(10): 3407−3424

89 Wang P, Lv J, Wan L, Chen Y. A stochastic simulation algorithm for biochemical reactions with delays. In: Proceedings of the 2013 IEEE International Conference on Systems Biology. Huangshan, China, USA: IEEE, 2013. 109−114

90 Brandman O, Ferrell J E Jr, Li R, Meyer T. Interlinked fast and slow positive feedback loops drive reliable cell decisions. *Science*, 2005, **310**(5747): 496−498

91 Zhang X P, Cheng Z, Liu F, Wang W. Linking fast and slow positive feedback loops creates an optimal bistable switch in cell signaling. *Physical Review E*, 2007, **76**: 031924

92 Sriram K, Soliman S, Fages F. Dynamics of the interlocked positive feedback loops explaining the robust epigenetic switching in Candida albicans. *Journal of Theoretical Biology*, 2009, **258**(1): 71−88

93 Smolen P, Baxter D A, Byrne J H. Interlinked dual-time feedback loops can enhance robustness to stochasticity and persistence of memory. *Physical Review E*, 2009, **79**: 031902

94 Wang P, Zhang Y, Lv J, Yu X. Functional characteristics of additional positive feedback in genetic circuits. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, submitted, 2013

95 Kobayashi Y, Shibata T, Kuramoto Y, Mikhailov A S. Robust network clocks: design of genetic oscillators as a complex combinatorial optimization problem. *Physical Review E*, 2011, **83**: 060901

96 Mondragón-Palomino O, Danino T, Selimkhanov J, Tsimring L, Hasty J. Entrainment of a population of synthetic genetic oscillators. *Science*, 2011, **333**(6074): 1315−1319

97 Zhao Yan, Wang Ting-Huai. Cybernetics and entropy theory in the biofeedback therapy. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2009, **12**(13): 41−44
(赵妍, 王庭槐. 生物反馈治疗中的控制论和熵原理. 中国实用神经疾病杂志, 2009, **12**(13): 41−44)

98 Russo G, Slotine J J E. Global convergence of quorum-sensing networks. *Physical Review E*, 2010, **82**: 041919

99 Stankovski T, Duggento A, McClintock P V E, Stefanovska A. Inference of time-evolving coupled dynamical systems in the presence of noise. *Physical Review Letters*, 2012, **109**: 024101

100 Chen Guan-Rong. Problems and challenges in control theory under complex dynamical network environments. *Acta Automatica Sinica*, 2013, **39**(4): 312−321
(陈关荣. 复杂动态网络环境下控制理论遇到的问题与挑战. 自动化学报, 2013, **39**(4): 312−321)

101 Lu Bao-Yun, Yue Hong, Developing objective sensitivity analysis of periodic systems: case studies of biological oscillators. *Acta Automatica Sinica*, 2012, **38**(7): 1065−1073

102 Furusawa C, Kaneko K. Chaotic expression dynamics implies pluripotency: when theory and experiment meet. *Biology Direct*, 2009, **4**: 17

103 Wang P, Lu R Q, Chen Y, Wu X Q. Hybrid modelling of the general middle-sized genetic regulatory networks. In: Proceedings of the 2013 IEEE International Symposium on Circuits and Systems. Beijing, China, USA: IEEE, 2013. 2103−2106

104 He L, Hannon G J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews Genetics*, 2004, **5**(7): 522−531

105 Pan Wei. Analysis and Control of Genetic Regulatory Networks [Master dissertation], University of Science and Technology of China, China, 2011
(潘为. 基因调控网络的分析与控制 [硕士学位论文], 中国科学技术大学, 中国, 2011)

106 Cheng A A, Lu T K. Synthetic biology: an emerging engineering discipline. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2012, **14**: 155−178

王 沛 博士, 河南大学数学与信息科学学院讲师. 主要研究方向为系统生物学, 复杂系统与复杂网络.
E-mail: wp0307@126.com
(**WANG Pei** Ph. D., lecturer at the School of Mathematics and Information Sciences, Henan University. His research interest covers systems biology, complex systems, and complex networks.)

吕金虎 中国科学院数学与系统科学研究院研究员. 主要研究方向为复杂系统与复杂网络, 非线性动力学与控制, 非线性电路与系统, 系统生物学. 本文通信作者. E-mail: jhlu@iss.ac.cn
(**LV Jin-Hu** Professor at the Academy of Mathematics and Systems Science, Chinese Academy of Sciences. His research interest covers complex systems and complex networks, nonlinear dynamics and control, nonlinear circuits and systems, and systems biology. Corresponding author of this paper.)