

前馈环与反馈环的动力学行为研究进展

祁宏*, 马中琳, 曹旭清

(山西大学 复杂系统研究所, 山西 太原 030006)

摘要: 模体是网络中频繁出现的局部连接模式, 是组成网络的基础构件。前馈环和反馈环是生物网络中最常见的两种模体, 研究者们针对它们分别做了大量研究。虽然很多证据表明生物网络中有前馈环和反馈环共存的实例, 但目前尚缺乏对这种耦合网络动力学行为的研究。本综述首先介绍了前馈环的结构与功能; 然后总结了反馈环的结构与动力学行为, 着重阐述了多稳态和振荡这两种动力学行为的研究现状; 最后列举了一些既包含前馈环又包含反馈环结构的生物学实例, 强调了研究此类耦合网络动力学行为的重要性。

关键词: 模体; 前馈环; 反馈环; 多稳态; 振荡

中图分类号: O29 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2395(2024)04-0717-10

Advances in the Dynamic Behavior of Feedforward Loop and Feedback Loop

QI Hong*, MA Zhonglin, CAO Xuqing

(Complex Systems Research Center, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract: Networks are composed of a small set of recurring interaction patterns called motifs. Two of the most common motifs in the biological networks are feedforward loop (FFL) and feedback loop (FBL), which have been extensively studied, respectively. Although there are many instances that FFL and FBL co-exist in biological networks, there is still a lack of clear understanding on their dynamic behaviors. In this review, we first describe the structure and function of the FFL. Then, we summarize the structure and dynamical behavior of FFL, focusing on the current status of research on two important dynamical behaviors, *i.e.*, multistability and oscillation. Finally, we give some biological examples that contain both FFL and FBL, emphasizing the importance of studying the dynamical behavior of such coupled networks.

Key words: motif; feedforward loop; feedback loop; multistability; oscillation

0 引言

常言道: 事物是普遍联系的。在网络科学中, 事物被描述为结点, 联系被描述为连边。网络是对实际系统的一种简化表示, 它在日常生活和各研究领域无处不在。常见的网络包括以因特网为代表的技术网络、以社交网络为代表的社会网络、以引文网络为代表的信息网络、以基因调控网络为代表的生物网络^[1]。组

成网络的基础构件是模体(motif), 它是指在实际网络中出现次数远比在随机网络中出现次数多的特征模式网络。研究模体可以发现网络中某些潜在的结构规律, 以及这些结构特性与系统属性之间的关系。关于网络模体研究的结果表明, 各种网络均存在模体^[2]。

生物网络主要包括基因调控网络、蛋白质相互作用网络、代谢网络^[3]。在 21 世纪的前几

收稿日期: 2023-04-11; 接受日期: 2023-06-27

基金项目: 国家自然科学基金(12226317)

* 通信作者: 祁宏(1984-), 男, 山西原平人, 博士, 副教授, 研究方向为计算系统生物学。E-mail: hongqi@sxu.edu.cn

引文格式: 祁宏, 马中琳, 曹旭清. 前馈环与反馈环的动力学行为研究进展[J]. 山西大学学报(自然科学版), 2024, 47(4): 717-726. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2023114

年, 研究者们陆续发现了生物网络中存在的一些模体, 如: 自身调节^[4-5]、单输入模块、致密重叠调节子^[6]、前馈环^[7-8]、正反馈环^[9-10]、负反馈环^[11]; 这些模体均可执行特定的功能。之后, 关于生物网络模体结构与功能方面的研究一直是计算系统生物学和合成生物学领域的研究热点^[12-15]。其中, 研究者们重点关注模体的动力学行为, 研究最多的当属前馈环和反馈环。

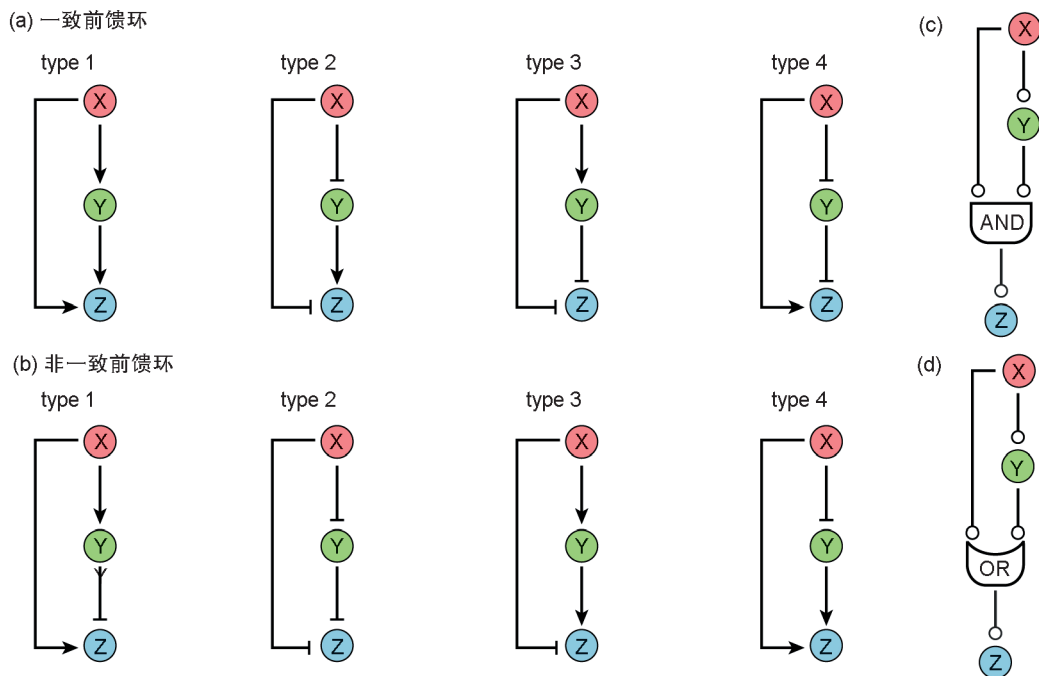
1 前馈环的结构与功能

最简单的前馈环是由三种物质组成的回路, 假设这三种物质为 X、Y 和 Z, 其中 X 为信号输入端, Z 为信号输出端, Y 为连接二者的中间物质。该回路包含两种路径: 一条是 X 对 Z 的直接路径, 另一条是 X 经过 Y 到 Z 的间接路径。直接路径由一条边组成, 而间接路径由两条边级联而成。每一条边对应的生物学作用可代表激活和抑制两种类型, 所以一共有 $2^3=8$ 种前馈环(图 1)。

根据 X 对 Z 的直接作用和间接作用是否一致, 可将前馈环分为一致前馈环(coherent feed-

forward loop, 图 1(a)) 和非一致前馈环(incoherent feedforward loop, 图 1(b)), 它们均包含四种拓扑结构。在一致前馈环中, 间接路径的总体作用与直接路径的作用相同。而在非一致前馈环中, 间接路径的总体作用与直接路径的作用相反^[16]。八种前馈环并非以相同的概率出现在实际的生物网络中, type 1(I 型)一致前馈环和 I 型非一致前馈环是最主要的形式, 二者加起来出现的概率超过了 80%^[17-18]; 因此, 关于前馈环的研究以这二者为主。

除了路径的作用之外, 决定前馈环动力学的主要因素还包括直接路径和间接路径在输出端如何整合, 据此可将每种前馈环分为“与门”型(AND-gate, 图 1(c)) 和“或门”型(OR-gate, 图 1(d))。对于“与门”型前馈环, X 和 Y 的活性均需达到一定高度才能对 Z 产生作用; 而对于“或门”型前馈环, X 和 Y 中只要有一个的活性足够高就能对 Z 产生作用^[17]。理论上来说, 八种前馈环的每一种都有“与门”和“或门”两类形式, 但在实际情况中它们出现的概率可能各不相同^[16-17]。



注: X、Y 和 Z 为三种物质; 燕尾箭头表示激活, 平头箭头表示抑制, 圆圈箭头表示激活或抑制。根据直接路径和间接路径作用是否相同, 可分为(a)一致前馈环和 (b)非一致前馈环; 根据直接路径和间接路径在输出端的整合作用, 可分为(c)“与”型前馈环和 (d)“或”型前馈环。

图 1 前馈环的类型

Fig. 1 Types of feedforward loops

前馈环能产生丰富多样的动力学性质,以它们为核心组成的生物网络具有各种各样的功能。“与门”I型一致前馈环可作为一个对启动信号敏感的延迟元件,并且过滤掉短暂的输入信号,使生物体在充满噪声的环境中做出有效的响应^[8]。“或门”I型一致前馈环可作为一个对关闭信号敏感的延迟元件,在输入信号短暂缺失之后仍可维持一段时期的响应,并延长响应时间^[19]。I型非一致前馈环可以加速响应时间^[18]、产生双相剂量-响应曲线^[20]、产生脉冲信号并作为脉冲计数器^[21]、以“倍变化检测”(Fold-change detection,即系统的输出量是根据输入信号的倍数变化而非绝对值的变化而定)的方式对输入信号做出响应^[22]。

2 反馈环的结构及动力学行为

2.1 反馈环的结构

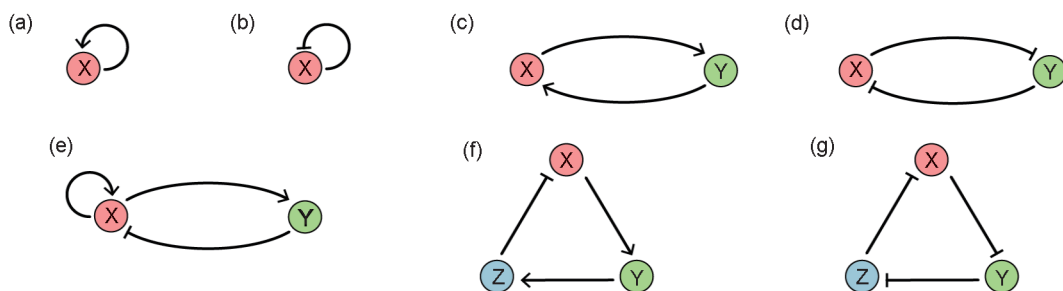
反馈是指将系统的输出量通过特定的途径返回到输入端,并与原始输入量叠加,进而影响系统功能的过程。根据反馈对输出产生的影响,可分为正反馈和负反馈;前者增强系统的输出,后者减弱系统的输出。由于存在反馈作用的物质之间可形成闭合的回路,常被称为反馈环。正负反馈环在生物网络中无处不在^[23],也形成了多种经典的模体(图2)。根据结点的个数,可将反馈环分为单结点反馈环和多结点反馈环。单结点反馈环仅受自身直接调节,而多结点反馈环则可通过其他物质间接调节自身。

单结点反馈环分为负自调节(图2(a))和

正自调节(图2(b))。负自调节主要有两个作用:一是加速响应时间^[5],二是减少该物质在细胞与细胞之间的差异^[4]。正自调节的作用则恰好相反:减少响应时间和增加该物质在细胞与细胞之间的差异。当正自调节作用足够强时,会使该物质呈现双峰分布:在一些细胞中该物质含量低,而另一些细胞中该物质含量高。很多时候双峰分布表明系统有两个稳态,因此可用数学上的双稳态机制来解释^[24]。

在生物网络中,由正反馈导致双稳态的例子比比皆是^[25-27]。最经典的当属双结点正反馈环,它包含的两个作用相同,可分为双正反馈环和双负反馈环。双正反馈环(图2(c))由两个互相促进的物质组成,二者要么同时处于激活态,要么同时处于失活态^[9]。双负反馈环(图2(d))由两个互相抑制的物质组成,二者只能处于一个激活、另一个失活的状态^[10]。

双结点负反馈环中的两个作用相反,可产生脉冲信号或衰减振荡^[28]。若在被抑制的结点加入一个自激活,便形成了弛张振荡器(relaxation oscillator,图2(e)),系统就可产生自持振荡^[28-29]。若不考虑时滞效应,能产生自持振荡的模体一般包含三个结点,最著名的当属Goodwin振荡子和抑制振荡子(repressilator)。Goodwin振荡子(图2(f))包含两个激活作用和一个输出端对输入端的抑制作用,当负反馈效应的非线性足够高时便可引发振荡行为^[30]。抑制振荡子(图2(g))由三个抑制作用串联而成^[11],是最容易产生振荡的模体^[29],俗称“石



注:X、Y和Z为三种物质;燕尾箭头表示激活,平头箭头表示抑制。

图2 反馈环形成的常见模体

(a) 正自调节; (b) 负自调节; (c) 双正反馈环; (d) 双负反馈环; (e) 弛张振荡器; (f) Goodwin振荡子; (g) 抑制振荡子

Fig. 2 Common motifs formed by feedback loop

(a) Positive self-regulation; (b) Negative self-regulation; (c) Dual positive feedback loop; (d) Dual negative feedback loop;

(e) Relaxation oscillator; (f) Goodwin oscillator; (g) Repressilator

头-剪刀-布”模型。

2.2 双稳态与振荡

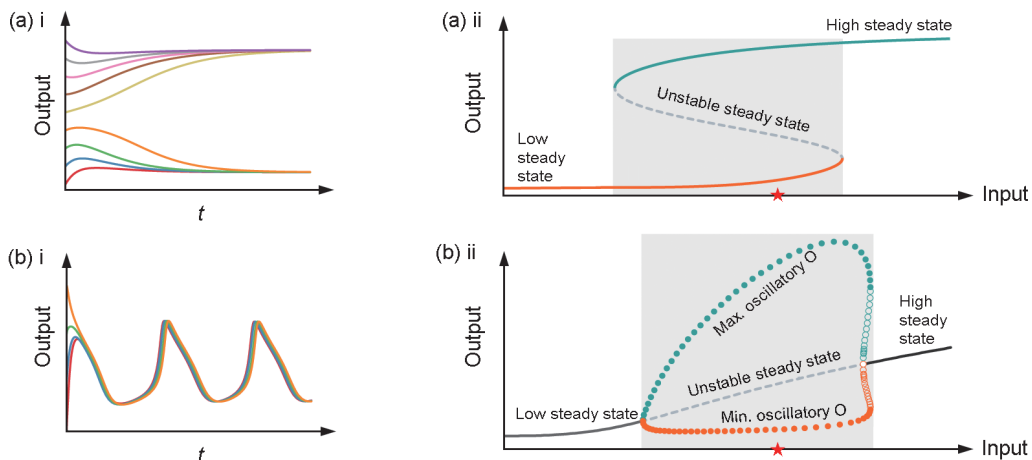
模体产生的动力学行为中最引人关注的是双稳态和振荡,正反馈促进双稳态的产生,而负反馈有利于振荡的发生^[31]。从生物学的角度来说,稳态也叫平衡态,是指系统的状态不再随时间变化或处于动态平衡。用数学术语来说,当给定一组描述生物系统行为随时间变化的微分方程时,平衡点是方程组中所有时间导数都为零的一组解。用微分方程刻画动力系统时,一方面常用时间序列来呈现变量(尤其是系统的输出)在标准参数下的变化情况,另一方面也常用分岔图从全局角度(指标准参数的连续变化)来展示系统的输入-输出关系。

对于双稳态系统,描述其微分方程(组)的初值的选取会对系统随时间的演化产生截然不同的结果(图3(a)i):若从小的初值出发,输出值最终会稳定在一个较低的状态;若从大的初值出发,输出值最终会稳定在一个较高的状态。图3(a)i中的结果是在固定输入值的情况下得到的,而图3(a)ii的分岔图展示的是输入值连续变化时输出值的稳态情况:当输入值较小或较大时,系统分别处于低稳态和高稳态;当输入值中等时,系统处于双稳态。图3(a)i和图3(a)ii可以看成局部与整体的关系:假设得到图3(a)i的输入值为标准输入值,该值位于图3(a)ii中的振荡区域(标准输入值用五角星表示),沿此值向上做一条垂线,将与分岔曲线产生三个交点;位于中间的点是不稳定的平衡点,位于上方和下方的点分别对应于图3(b)i中振荡输出的最大值和最小值。

于图3(a)ii中的双稳态区域(标准输入值用五角星表示),沿此值向上做一条垂线,将与分岔曲线产生三个交点,这三个点都是方程(组)的平衡点;位于中间的平衡点不稳定,位于下方和上方的平衡点分别对应于图3(a)i中的低稳态和高稳态。

对于振荡(本文仅指自持振荡)系统,描述其微分方程(组)的初值的选取仅对系统中物质的相位产生影响,而并不会对其振幅和频率产生影响(图3(b)i)。图3(b)i中的结果是在固定输入值的情况下得到的,而图3(b)ii的分岔图展示的是输入值连续变化时输出值的变化情况:当输入值较小或较大时,系统分别处于低稳态和高稳态;当输入值中等时,系统处于振荡态。图3(b)i和图3(b)ii可以看成局部与整体的关系:假设得到图3(b)i的输入值为标准输入值,该值位于图3(b)ii中的振荡区域(标准输入值用五角星表示),沿此值向上做一条垂线,将与分岔曲线产生三个交点;位于中间的点是不稳定的平衡点,位于上方和下方的点分别对应于图3(b)i中振荡输出的最大值和最小值。

为使读者能更感性理解该部分内容,特结合作者自身研究经历举一例进行简要说明。钙离子(Ca^{2+})进入线粒体会激活三羧酸循环以产生能量,同时生成活性氧(ROS),引起线粒体通透性转换孔(PTP)开放。生物学研究表明



注:五角星代表标准输入值,左图中不同颜色的线条表示不同初始值的时间序列。

图3 双稳态与振荡

(a) i 双稳态系统的时间序列; (a) ii 双稳态系统的输入-输出关系; (b) i 振荡系统的时间序列; (b) ii 振荡系统的输入-输出关系

Fig. 3 Bistability and oscillation

(a) i time series of a bistable system; (a) ii input-output relationship of a bistable system;

(b) i time series of an oscillatory system; (b) ii input-output relationship of an oscillatory system

Ca²⁺、ROS 和 PTP 三者构成的系统存在四个反馈环:ROS 的产生依赖于 Ca²⁺, ROS 生成之后促进 Ca²⁺ 流入线粒体,构成第一个正反馈环;ROS 生成之后还可促进自身合成,构成第二个正反馈环;虽然 Ca²⁺ 和 ROS 协同促进 PTP 孔的开放,但这会导致 Ca²⁺ 和 ROS 从线粒体中流出,减少它们的量,从而形成两个负反馈环。针对此生物学过程构建以下常微分方程组:

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= I_1 - d_1 C + F_1 \frac{R^4}{k_{RC}^4 + R^4} - F_3 \frac{P^4}{k_{PC}^4 + P^4} C, \quad (1) \\ \frac{dR}{dt} &= I_2 - d_2 R + r_1 \frac{C^4}{k_{CR}^4 + C^4} + F_2 \frac{R^4}{k_{RR}^4 + R^4} - F_4 \frac{P^4}{k_{PR}^4 + P^4} R, \quad (2) \\ \frac{dP}{dt} &= \left(k_0 + r_2 \frac{C^4}{k_{CP}^4 + C^4} \frac{R^4}{k_{RP}^4 + R^4} \right) (1 - P) - k_c P, \quad (3) \end{aligned}$$

其中 C 指 Ca²⁺ 浓度, R 指 ROS 浓度, P 指开放的 PTP 孔所占比例; I_1 表示 Ca²⁺ 流入线粒体的速率,可表征此模型的输入; F_1 和 F_2 所在的两项表征两个正反馈环的作用, F_3 和 F_4 所在的两项表征两个负反馈环的作用。当仅考虑正反馈作用时(即令 $F_3 = F_4 = 0$),系统可呈现双稳态;而当加入负反馈作用后,系统则呈现振荡态。关于此模型的细节理解可参考文献[32-33]。

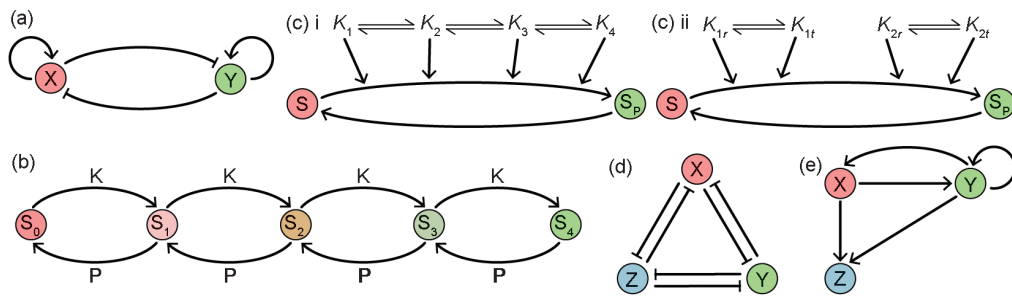
2.3 多稳态动力学行为的研究

多稳态是指系统有两个及以上的平衡点。一般来讲,双稳态系统有三个平衡点,其中两

个稳定、一个不稳定;三稳态系统有五个平衡点,其中三个稳定、两个不稳定;四稳态系统有七个平衡点,其中四个稳定、三个不稳定……以此类推。多稳态常见于细胞命运决定及记忆过程中,人们研究最多的是双稳态。2000年,Collins 课题组借助数学模型的指导在大肠杆菌中构建了双负反馈环,观测到细胞的两种状态,并发现这两种状态之间可以切换^[10],该成果引发了双稳态的研究热潮。此后,研究者们不断地在生物网络中发现双稳态系统^[27, 34-35],使双稳态成为一个耳熟能详的名词。

相比于研究比较成熟的双稳态,三稳态在近些年才逐渐引起人们的关注。最常见的三稳态系统是双负反馈-对称正自反馈系统(图4(a)),它是在两个结点(如 X 和 Y)构成的双负反馈环的基础上加入各自的正自调节构成的,该系统除了可以产生双负反馈环结果中的 X 高且 Y 低和 X 低且 Y 高两个状态外,还可产生 X 和 Y 均中等的中间状态^[36]。

还有两个三稳态系统是在磷酸化-去磷酸化系统中发现的。人体中约有 1/3 的蛋白可被激酶磷酸化,同时可被磷酸酶去磷酸化,构成一对循环体,也属于生物网络常见模体之一。很多蛋白具有多个磷酸化位点,Thomson 和 Gunawardena 提出如果每个位点都能构成一对循环体,便可形成多稳系统;他们发现四个磷酸化位点构成的系统可以产生三稳态(图4(b))^[37]。Feng 等发现若催化一对循环体的激酶具有四



注: X、Y 和 Z 为三种物质; S 为底物, S_i 是其磷酸化状态; K 和 P 分别指激酶和磷酸酶。燕尾箭头表示激活, 平头箭头表示抑制。

图4 三稳态系统

- (a) 双负反馈-对称正自反馈系统; (b) 四磷酸化位点的磷酸化-去磷酸化系统; (c) i) 四激酶状态的磷酸化-去磷酸化系统; (c) ii) 双激酶磷酸化-去磷酸化系统; (d) 三联互抑制系统; (e) 前馈环与正反馈耦合系统

Fig. 4 Tristable systems

- (a) Cross-inhibition with self-activation system; (b) Four-site phosphorylation-dephosphorylation system; (c) i) phosphorylation-dephosphorylation cycle with a four-state kinase; (c) ii) phosphorylation-dephosphorylation cycle with a couple of two-state kinases; (d) Repressilator with three toggle switches; (e) Coupled system consisting of a feedforward loop and two positive feedback loops

个状态(图4(c)i),或一对循环体由两个激酶催化(图4(c)ii),均可使蛋白状态呈现三稳态^[38]。

2020年,Duddu等深入研究了在抑制振荡子的基础上再引入三个抑制作用构成的三稳态系统(图4(d))^[39],这是一项将经典的振荡模体发展为多稳态模体的重要工作。2022年,Elowitz研究组设计了一套名为MultiFate的多稳态基因网络,并通过数学模型和实验结果展示了MultiFate的多稳态性、可控性和可拓展性^[40]。以往的研究仅能在哺乳动物细胞中实现双稳态,而MultiFate可以实现三稳态和四稳态,甚至是七稳态;该研究势必将掀起多稳态在生物系统中的研究热潮。

作者最近发现在一致前馈环的基础上加入两个正反馈环也可产生三稳态(图4(e)),该成果首次针对前馈环与反馈环构成的耦合网络进行了理论研究。虽然描述该系统的原始工作^[32]只是针对一个具体的信号网络,但本课题组后续研究结果表明该结论具有普遍性(结果待发表)。

对于数学性质比较简单的多稳态系统,可利用一元低次方程的求根公式等数学原理求其平衡点的解析解。但大部分的生物系统比较复杂,只能求其数值解。本课题组一般利用拟牛顿法求解非线性方程组,由于该方法一次仅能得到一组实根,因此需取多组初值得到多组实根后进行去重处理,再结合时间序列的信息对稳定的平衡点进行验证;实践表明该方法在速度和精确度方面均能达到较高水平。

2.4 振荡动力学行为的研究

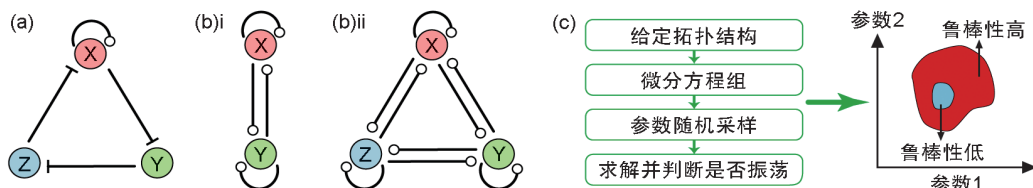
虽然负反馈环就足以引发振荡,但很多振荡系统中均包含正反馈,那么额外存在的正反

馈到底有何意义? Ferrell课题组通过对比抑制振荡子及在其基础上加正反馈和负反馈这三种情况(图5(a)),发现了正反馈在振荡系统中的两个重要作用:一是使系统可以在不改变振幅的情况下调节其周期变化,二是可以提高系统产生振荡的鲁棒性和可靠性^[41]。

以上文献均是针对某种特定的模体研究其具有什么样的动力学行为,与之相反的研究策略是:针对某种动力学行为,穷举特定的结点数目下所有可能的拓扑结构(图5(b)),在合理的参数区间内,筛选出能稳健产生该行为的结构,这种结构就很可能构成一种模体。具体研究流程如图5(c)所示:选定一种拓扑结构,根据生化反应动力学原理写出其微分方程组,对方程中的参数在有生物学意义的取值范围内进行随机采样,要尽可能多地覆盖参数空间,针对每组参数利用数值模拟求解方程组并判断关心的变量是否振荡。若某一拓扑结构在很广的参数组合范围内能产生振荡,则其鲁棒性高,反之鲁棒性低;鲁棒性高的拓扑结构就可能是一种模体。

Yang课题组穷举了3 325个双结点和三结点网络,然后系统分析了拓扑结构与振荡鲁棒性的关联。该研究发现了八个产生振荡的核心拓扑结构,其中抑制振荡子、弛张振荡器和Goodwin振荡子位列前三,它们恰好是产生振荡最著名的三个模体。此外,该研究发现对核心拓扑结构的局部结点进行修饰可以改变振荡的鲁棒性:当该结点接收到不一致作用时(同时接受激活和抑制作用),可极大地提升振荡的鲁棒性;相反,当该结点接收到一致作用时(仅接受激活或抑制作用),振荡的鲁棒性会降低^[29]。

振荡行为在生物体内广泛存在,振荡的精



注:X、Y和Z为三种物质;平头箭头表示抑制,圆圈箭头表示激活、抑制或无作用。

图5 振荡系统及其鲁棒性评估

(a) 修饰的抑制振荡子; (b) i) 双结点网络; (b) ii) 三结点网络; (c) 鲁棒性评估流程

Fig. 5 Oscillatory systems and their robustness evaluation

(a) Modified repressilator; (b) i) two-node network; (b) ii) three-node network; (c) The process of robustness evaluation

确性对于生命过程至关重要,生物网络如何在存在环境和自身噪声的情况下实现精确振荡就成了一个很重要的问题。张磊课题组穷举所有双结点和三结点的转录调控网络,发现同时具有抑制振荡子和自激活的网络拓扑能较稳健地实现精确振荡,其中自激活是关键因素。该研究还揭示出长周期和高振幅可以分别作为衰减外源性噪声和内源性噪声的机制,有助于理解生命系统如何在噪声存在的情况下实现精确振荡^[42]。

3 前馈环与反馈环耦合的生物学实例

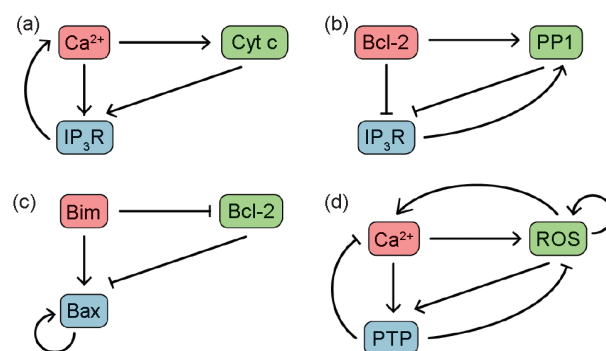
鉴于前馈环和反馈环均普遍存在于生物网络中,一个疑问便很容易产生:两个模体耦合在一起会产生什么样的动力学?要想解答这个疑问,首先需回答生物网络中是否存在二者耦合的实际情况?作者在查阅文献之后发现生物网络中确实存在大量这样的实例,因本文篇幅有限仅结合自身研究经历列举四个以前馈环为框架、辅之以反馈环的例子。

Ca^{2+} 作为细胞内生死攸关的信使分子,参与并控制着几乎一切重要的细胞活动过程,所以负责释放它的 IP_3R 通道就成为细胞内的“信号中心”^[43-44]。细胞内存在多种调控 IP_3R 通道活性的物质,包括细胞色素 c (Cyt c)、Bcl-2 蛋白、活性氧以及 Ca^{2+} 本身。

实例 1: Ca^{2+} 和 Cyt c 对 IP_3R 通道的调节(图 6(a))。 Ca^{2+} 对 IP_3R 通道有双向调节功能,即低浓度促进开放、高浓度抑制开放^[45]。 Ca^{2+} 浓度的提升一方面会使 IP_3R 通道的活性增强,释放更多的 Ca^{2+} ;另一方面会使 Cyt c 从线粒体释放出来,结合到 IP_3R 通道,促进后者开放从而释放更多的 Ca^{2+} ^[46]。该实验结果表明反馈环可以调节前馈环产生的振荡。

实例 2: Bcl-2 蛋白对 IP_3R 通道的直接和间接调节机制(图 6(b))。Bcl-2 抑制 IP_3R 通道活性从而降低 Ca^{2+} 浓度的机制有两种^[47]。一种是 Bcl-2 直接结合在 IP_3R 通道上,促使其构象发生改变,从而减少 Ca^{2+} 的释放,称之为直接机制^[48]。另一种是 Bcl-2 为多巴胺-cAMP 调节的磷酸蛋白(DARPP-32)与钙调神经磷酸酶提供结合平台,促使 pDARPP-32 去磷酸化,从而减

缓它对蛋白磷酸酶 1(PP1)的抑制作用,导致 IP_3R 通道去磷酸化,最终降低其释放 Ca^{2+} 的能力。简言之,第二种机制是 Bcl-2 及其相关蛋白构成一个负反馈环削弱 IP_3R 通道释放 Ca^{2+} 的能力,因此称其为间接机制^[49]。这两种机制恰好构成了一个前馈环,数学建模的结果表明反馈环对钙振荡有至关重要的作用^[49]。



注:燕尾箭头表示激活,平头箭头表示抑制。

图 6 以前馈环为框架、辅之以反馈环的生物学实例 (a) 钙离子和细胞色素 c 对 IP_3R 通道的调节; (b) Bcl-2 蛋白对 IP_3R 通道的直接和间接调节; (c) Bcl-2 蛋白家族成员之间的相互作用; (d) 钙离子和活性氧对通透性转换孔的调控

Fig. 6 Biological examples of a feedforward loop supplemented by feedback loops

(a) Regulation of IP_3R channel by calcium ion and cytochrome c; (b) Direct and indirect regulation of IP_3R channel by Bcl-2 protein; (c) Interactions among members of Bcl-2 protein family; (d) Regulation of permeability transition pore by calcium ion and reactive oxygen species

实例 3: Bcl-2 蛋白家族成员之间的相互作用(图 6(c))。根据在细胞凋亡中所发挥的作用,可将 Bcl-2 蛋白家族成员分为起始者、保护者和效应者^[50]。起始者 Bim 可以直接激活效应者 Bax,使后者发挥促凋亡的功能;保护者 Bcl-2 可以抑制 Bax,具有抗凋亡的功能;但 Bim 可以抑制 Bcl-2,拮抗其抗凋亡功能^[51-52]。Bax 激活后还可促进更多的 Bax 激活^[27]。针对该机制的数学建模结果证明 Bim、Bcl-2 和 Bax 构成的前馈环可产生双稳态, Bax 对自身的正反馈可增强双稳性^[27]。

实例 4: Ca^{2+} 和活性氧对通透性转换孔的复杂调控(图 6(d))。 Ca^{2+} 流入线粒体可以促进活性氧的生成,二者共同调节通透性转换孔的开放,构成一个前馈环^[53]。活性氧生成之后可

以促进 Ca^{2+} 流入线粒体, 活性氧还可促进自身合成, 构成两个正反馈环。当通透性转换孔打开之后, Ca^{2+} 和活性氧能通过它流到线粒体之外, 形成两个负反馈环^[33]。2.2 部分已介绍过该前馈环辅之以正反馈环和负反馈环产生多稳态和振荡的机制, 此处不再赘述。

4 总结与展望

从以上论述可以看出以前馈环和反馈环为代表的模体在生物网络中广泛存在, 关于其动力学方面的研究确实受到了广泛关注, 但关于二者关系的研究尚有缺失。一方面, 大多数研究仅聚焦于前馈环或者反馈环, 其中部分还关注了正反馈和负反馈构成的耦合网络^[23, 54]; 另一方面, 生物系统中广泛存在前馈环和反馈环相互耦合的实例, 但关于这方面的研究却较少^[55-57]。而当两个组分构成一个系统时, 该系统往往可以产生涌现性。因此, 对于前馈环和反馈环耦合网络如何进行详细的分析和系统的研究可能是今后一个重要的研究方向, 比如可以针对其多稳态、振荡、适应性^[58]、抗噪性^[59-60]等方面开展研究。

开展针对前馈环和反馈环耦合网络方面的研究具有深远的意义: 一方面, 对于某些已知具有某种动力学行为但机制不明的系统, 可为其提供可能的拓扑结构或关键节点的重要信息, 从而有助于设计实验以充分阐明其网络结构及详细机制; 另一方面, 可利用拓扑设计原理指导人们对某一网络结构清晰的系统进行修饰以控制其行为(如产生、消除、优化等)。这些将拓展网络模体动力学方面的研究, 并为理解复杂的生物网络提供基础理论框架, 对蓬勃发展的合成生物学和精准医学起到一定的推动作用。

参考文献:

- [1] NEWMAN M J. The Structure and Function of Complex Networks[J]. *SIAM Rev*, 2003, **45**(2): 167-256. DOI: 10.1137/S003614450342480.
- [2] MILO R, SHEN-ORR S, ITZKOVITZ S, *et al.* Network Motifs: Simple Building Blocks of Complex Networks [J]. *Science*, 2002, **298**(5594): 824-827. DOI: 10.1126/science.298.5594.824.
- [3] BARABÁSI A L, OLTVAI Z N. Network Biology: Understanding the Cell's Functional Organization[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, **5**(2): 101-113. DOI: 10.1038/nrg1272.
- [4] BECSKEI A, SERRANO L. Engineering Stability in Gene Networks by Autoregulation[J]. *Nature*, 2000, **405**(6786): 590-593. DOI: 10.1038/35014651.
- [5] ROSENFELD N, ELOWITZ M B, ALON U. Negative Autoregulation Speeds the Response Times of Transcription Networks[J]. *J Mol Biol*, 2002, **323**(5): 785-793. DOI: 10.1016/s0022-2836(02)00994-4.
- [6] SHEN-ORR S S, MILO R, MANGAN S, *et al.* Network Motifs in the Transcriptional Regulation Network of *Escherichia Coli*[J]. *Nat Genet*, 2002, **31**(1): 64-68. DOI: 10.1038/ng881.
- [7] GOENTORO L, SHOVAL O, KIRSCHNER M W, *et al.* The Incoherent Feedforward Loop Can Provide Fold-change Detection in Gene Regulation[J]. *Mol Cell*, 2009, **36**(5): 894-899. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.11.018.
- [8] MANGAN S, ZASLAVER A, ALON U. The Coherent Feedforward Loop Serves as a Sign-sensitive Delay Element in Transcription Networks[J]. *J Mol Biol*, 2003, **334**(2): 197-204. DOI: 10.1016/j.jmb.2003.09.049.
- [9] FERRELL JR J E. Self-perpetuating States in Signal Transduction: Positive Feedback, Double-negative Feedback and Bistability[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, **14**(2): 140-148. DOI: 10.1016/S0955-0674(02)00314-9.
- [10] GARDNER T S, CANTOR C R, COLLINS J J. Construction of a Genetic Toggle Switch in *Escherichia Coli* [J]. *Nature*, 2000, **403**(6767): 339-342. DOI: 10.1038/35002131.
- [11] ELOWITZ M B, LEIBLER S. A Synthetic Oscillatory Network of Transcriptional Regulators[J]. *Nature*, 2000, **403**(6767): 335-338. DOI: 10.1038/35002125.
- [12] HART Y, ANTEBI Y E, MAYO A E, *et al.* Design Principles of Cell Circuits with Paradoxical Components[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(21): 8346-8351. DOI: 10.1073/pnas.1117475109.
- [13] POTVIN-TROTTIER L, LORD N D, VINNICOMBE G, *et al.* Synchronous Long-term Oscillations in a Synthetic Gene Circuit[J]. *Nature*, 2016, **538**(7626): 514-517. DOI: 10.1038/nature19841.
- [14] ZHANG F Y, SUN Y H, ZHANG Y H, *et al.* Independent Control of Amplitude and Period in a Synthetic Oscillator Circuit with Modified Repressilator[J]. *Commun Biol*, 2022, **5**: 23. DOI: 10.1038/s42003-021-02987-1.
- [15] ZHOU X, FRANKLIN R A, ADLER M, *et al.* Circuit Design Features of a Stable Two-cell System[J]. *Cell*, 2018, **172**(4): 744-757. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.015.
- [16] ALON U. Network Motifs: Theory and Experimental

- Approaches[J]. *Nat Rev Genet*, 2007, **8**(6): 450–461. DOI: 10.1038/nrg2102.
- [17] MANGAN S, ALON U. Structure and Function of the Feed-forward Loop Network Motif[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(21): 11980–11985. DOI: 10.1073/pnas.2133841100.
- [18] MANGAN S, ITZKOVITZ S, ZASLAVER A, *et al.* The Incoherent Feed-forward Loop Accelerates the Response-time of the Gal System of *Escherichia coli* [J]. *J Mol Biol*, 2006, **356**(5): 1073–1081. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.12.003.
- [19] KALIR S, MANGAN S, ALON U. A Coherent Feed-forward Loop with a SUM Input Function Prolongs Flagella Expression in *Escherichia Coli*[J]. *Mol Syst Biol*, 2005, **1**: 2005.0006. DOI: 10.1038/msb4100010.
- [20] KAPLAN S, BREN A, DEKEL E, *et al.* The Incoherent Feed-forward Loop can Generate Non-monotonic Input Functions for Genes[J]. *Mol Syst Biol*, 2008, **4**: 203. DOI: 10.1038/msb.2008.43.
- [21] ZHANG C, TSOI R, WU F L, *et al.* Processing Oscillatory Signals by Incoherent Feedforward Loops[J]. *PLoS Comput Biol*, 2016, **12**(9): e1005101. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005101.
- [22] ADLER M, ALON U. Fold-change Detection in Biological Systems[J]. *Curr Opin Syst Biol*, 2018, **8**: 81–89. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.12.005.
- [23] BRANDMAN O, MEYER T. Feedback Loops Shape Cellular Signals in Space and Time[J]. *Science*, 2008, **322**(5900): 390–395. DOI: 10.1126/science.1160617.
- [24] MITROPHANOV A Y, GROISMAN E A. Positive Feedback in Cellular Control Systems[J]. *Bioessays*, 2008, **30**(6): 542–555. DOI: 10.1002/bies.20769.
- [25] ABEGAZ F, MARTINES A C M F, VIEIRA-LARA M A, *et al.* Bistability in Fatty-acid Oxidation Resulting from Substrate Inhibition[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, **17**(8): e1009259. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009259.
- [26] XIONG W, FERRELL J E. A Positive-feedback-based Bistable 'Memory Module' that Governs a Cell Fate Decision[J]. *Nature*, 2003, **426**(6965): 460–465. DOI: 10.1038/nature02089.
- [27] YIN Z Y, QI H, LIU L L, *et al.* The Optimal Regulation Mode of Bcl-2 Apoptotic Switch Revealed by Bistability Analysis[J]. *Biosystems*, 2017, **162**: 44–52. DOI: 10.1016/j.biosystems.2017.09.011.
- [28] FERRELL J E, TSAI T Y C, YANG Q. Modeling the Cell Cycle: Why do Certain Circuits Oscillate?[J]. *Cell*, 2011, **144**(6): 874–885. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.006.
- [29] LI Z, LIU S, YANG Q. Incoherent Inputs Enhance the Robustness of Biological Oscillators[J]. *Cell Syst*, 2017, **5**(1): 72–81. DOI: 10.1016/j.cels.2017.06.013.
- [30] GONZE D, RUOFF P. The Goodwin Oscillator and Its Legacy[J]. *Acta Biotheor*, 2021, **69**(4): 857–874. DOI: 10.1007/s10441-020-09379-8.
- [31] ZORZAN I, LÓPEZ A R, MALYSHAVA A, *et al.* Synthetic Designs Regulating Cellular Transitions: Fine-tuning of Switches and Oscillators[J]. *Curr Opin Syst Biol*, 2021, **25**: 11–26. DOI: 10.1016/j.coisb.2020.12.002.
- [32] QI H, LI Z C, WANG S M, *et al.* Tristability in Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening[J]. *Chaos*, 2021, **31**(12): 123108. DOI: 10.1063/5.0065400.
- [33] QI H, XU G P, PENG X L, *et al.* Roles of Four Feedback Loops in Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening Induced by Ca²⁺ and Reactive Oxygen Species[J]. *Phys Rev E*, 2020, **102**(6): 062422. DOI: 10.1103/physreve.102.062422.
- [34] EL-SAMAD H. Biological Feedback Control: Respect the Loops[J]. *Cell Syst*, 2021, **12**(6): 477–487. DOI: 10.1016/j.cels.2021.05.004.
- [35] POMERENING J R. Uncovering Mechanisms of Bistability in Biological Systems[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2008, **19**(4): 381–388. DOI: 10.1016/j.copbio.2008.06.009.
- [36] LU M Y, JOLLY M K, GOMOTO R, *et al.* Tristability in Cancer-associated microRNA-TF Chimera Toggle Switch[J]. *J Phys Chem B*, 2013, **117**(42): 13164–13174. DOI: 10.1021/jp403156m.
- [37] THOMSON M, GUNAWARDENA J. Unlimited Multistability in Multisite Phosphorylation Systems[J]. *Nature*, 2009, **460**(7252): 274–277. DOI: 10.1038/nature08102.
- [38] FENG S, SÁEZ M, WIUF C, *et al.* Core Signalling Motif Displaying Multistability through Multi-state Enzymes[J]. *J R Soc Interface*, 2016, **13**(123): 20160524. DOI: 10.1098/rsif.2016.0524.
- [39] DUDDU A S, SAHOO S, HATI S, *et al.* Multi-stability in Cellular Differentiation Enabled by a Network of Three Mutually Repressing Master Regulators[J]. *J R Soc Interface*, 2020, **17**(170): 20200631. DOI: 10.1098/rsif.2020.0631.
- [40] ZHU R H, DEL RIO-SALGADO J M, GARCIA-OJALVO J, *et al.* Synthetic Multistability in Mammalian Cells[J]. *Science*, 2022, **375**(6578): eabg9765. DOI: 10.1126/science.abg9765.
- [41] TSAI T Y C, CHOI Y S, MA W Z, *et al.* Robust, Tunable Biological Oscillations from Interlinked Positive and Negative Feedback Loops[J]. *Science*, 2008, **321**

- (5885): 126–129. DOI: 10.1126/science.1156951.
- [42] QIAO L X, ZHANG Z B, *et al.* Network Design Principle for Robust Oscillatory Behaviors with Respect to Biological Noise[J]. *eLife*, 2022, **11**: 76188. DOI: 10.7554/elife.76188.
- [43] GUTIÉRREZ T, QI H, YAP M C, *et al.* The ER Chaperone Calnexin Controls Mitochondrial Positioning and Respiration[J]. *Sci Signal*, 2020, **13**(638): eaax6660. DOI: 10.1126/scisignal.aax6660.
- [44] QI H, LI X, JIN Z, *et al.* The Oscillation Amplitude, not the Frequency of Cytosolic Calcium, Regulates Apoptosis Induction[J]. *iScience*, 2020, **23**(11): 101671. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101671.
- [45] QI H, HUANG Y, RÜDIGER S, *et al.* Frequency and Relative Prevalence of Calcium Blips and Puffs in a Model of Small IP3R Clusters[J]. *Biophys J*, 2014, **106**(11): 2353–2363. DOI: 10.1016/j.bpj.2014.04.027.
- [46] BOEHNING D, PATTERSON R L, SEDAGHAT L, *et al.* Cytochrome c Binds to Inositol (1, 4, 5) Triphosphate Receptors, Amplifying Calcium-dependent Apoptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2003, **5**(12): 1051–1061. DOI: 10.1038/ncb1063.
- [47] CHANG M J, ZHONG F, LAVIK A R, *et al.* Feedback Regulation Mediated by Bcl-2 and DARPP-32 Regulates Inositol 1, 4, 5-trisphosphate Receptor Phosphorylation and Promotes Cell Survival[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, **111**(3): 1186–1191. DOI: 10.1073/pnas.1323098111.
- [48] 牛帅, 帅建伟, 祁宏. Bcl-2蛋白抑制钙信号的建模与全局动力学分析[J]. *物理学报*, 2017, **66**(23): 328–338. DOI: 10.7498/aps.66.238701.
NIU S, SHUAI J W, QI H. Modeling of Bcl-2 Protein Suppressed Calcium Signaling and Its Global Dynamics Analysis[J]. *Acta Phys Sin*, 2017, **66**(23): 328–338. DOI: 10.7498/aps.66.238701.
- [49] QI H, SHI Z Q, LI Z C, *et al.* Dual Mechanisms of Bcl-2 Regulation in IP₃-receptor-mediated Ca²⁺ Release: a Computational Study[J]. *Chin Phys B*, 2021, **30**(10): 108704. DOI: 10.1088/1674-1056/ac1e0d.
- [50] 尹智勇, 杨俊元, 祁宏. Bcl-2蛋白质家族调控细胞凋亡机制的研究进展[J]. *信阳师范学院学报(自然科学版)*, 2017, **30**(2): 340–344. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0972.2017.02.034.
YIN Z Y, YANG J Y, QI H. Research Progress on the Molecular Mechanism of Apoptosis Regulated by Bcl-2 Protein Families[J]. *J Xinyang Norm Univ Nat Sci Ed*, 2017, **30**(2): 340–344. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0972.2017.02.034.
- [51] 祁宏, 李智超, 史志强. 线粒体膜完整性对细胞命运的调控[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, **49**(9): 1638–1647. DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0271.
QI H, LI Z C, SHI Z Q. The Roles of Mitochondrial Membrane Integrity in the Regulation of Cell Fate[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2022, **49**(9): 1638–1647. DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0271.
- [52] 许国平, 杨鹏, 祁宏. Bcl-2蛋白家族调节凋亡和自噬信号通路的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, **41**(6): 1127–1134. DOI: 10.11844/cjcb.2019.06.0016.
XU G P, YANG P, QI H. Progresses in the Signaling Pathways of Apoptosis and Autophagy Mediated by Bcl-2 Protein Family[J]. *Chin J Cell Biol*, 2019, **41**(6): 1127–1134. DOI: 10.11844/cjcb.2019.06.0016.
- [53] QI H, SHUAI J. Alzheimer's Disease via Enhanced Calcium Signaling Caused by the Decrease of Endoplasmic Reticulum-mitochondrial Distance[J]. *Med Hypotheses*, 2016, **89**: 28–31. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.01.022.
- [54] WANG L S, LI N X, CHEN J J, *et al.* Modulation of Dynamic Modes by Interplay between Positive and Negative Feedback Loops in Gene Regulatory Networks[J]. *Phys Rev E*, 2018, **97**(4): 042412. DOI: 10.1103/physreve.97.042412.
- [55] CHARLEBOIS D A, BALÁZSI G, KAERN M. Coherent Feedforward Transcriptional Regulatory Motifs Enhance Drug Resistance[J]. *Phys Rev E*, 2014, **89**(5): 052708. DOI: 10.1103/PhysRevE.89.052708.
- [56] DONCIC A, SKOTHEIM J M. Feedforward Regulation Ensures Stability and Rapid Reversibility of a Cellular State[J]. *Mol Cell*, 2013, **50**(6): 856–868. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.04.014.
- [57] LI W L, YI M, ZOU X F. Mathematical Modeling Reveals the Mechanisms of Feedforward Regulation in Cell Fate Decisions in Budding Yeast[J]. *Quant Biol*, 2015, **3**(2): 55–68. DOI: 10.1007/s40484-015-0043-0.
- [58] MA W Z, TRUSINA A, EL-SAMAD H, *et al.* Defining Network Topologies that Can Achieve Biochemical Adaptation[J]. *Cell*, 2009, **138**(4): 760–773. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.013.
- [59] HORNUNG G, BARKAI N. Noise Propagation and Signaling Sensitivity in Biological Networks: A Role for Positive Feedback[J]. *PLoS Comput Biol*, 2008, **4**(1): e8. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0040008.
- [60] PAULSSON J. Summing up the Noise in Gene Networks[J]. *Nature*, 2004, **427**(6973): 415–418. DOI: 10.1038/nature02257.