

网络基序: 生物网络的最小研究单位

陈长水, 刘少飞

华南师范大学光子纳米生物技术研究中心, 广州 510631

摘要 网络基序 (network motif), 是从生物网络中分解得到的最小研究单位, 是构成生物网络的“砖块”, 是系统生物学中最简单的研究对象。网络基序存在于各种生物网络中, 具有信息处理的功能, 通过理论和实验分析发现网络基序有重要的动力学功能。本文总结了网络基序的类型和功能研究方面的工作, 包括转录网络中的基序 (自我调节或者是反馈 (负反馈 (NAR) 和正反馈 (PAR)), 正反馈环 (FFL), 单输入基序 (SIM), 多级输入基序 (MIMs), 链式调节子基序 (Regulator Chain Motifs), 多组分环基序 (Multi-component Loop), 桥基序和砖基序 (Bridge and Brick motif)), 信号转导网络中的基序和神经基序 (神经元连接的样式), 以及发掘和分析基序的数据库和工具。总结了基序的电路视角、进化以及对基序的反对意见, 在应用方面, 网络基序可能对合成生物学有重要的作用, 最后对基序的研究工作提出了建议。网络基序可能是系统生物学的生物网络分析的初级形式, 它为模块的分析和合成生物学提供了理论和实验的范本, 网络基序需要用更多的网络, 更多的在体实验分析, 它的进一步发展可能会给生物网络理论带来重大的定则 (principle) 发现。

关键词 生物网络; 网络基序; 转录网络; 基因电路

中图分类号 Q612

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.28.012

Network Motif: The Smallest Unit of a Biological Network

CHEN Changshui, LIU Shaofei

Photon & Nano Research Centre for Biosciences, South China Normal University, Guangzhou 510631, China

Abstract The network motif (motif for short) is the smallest decomposable unit of a biological network or its smallest building block. It is an important research issue in systems biology. Motifs exist in various types of biological networks with information-processed functions. Simulations and experiments were carried out to study their dynamical properties. This paper reviews the styles and functions of motifs and the databases and tools to find motifs. The motifs we discuss in the paper include Negative Auto-Regulation (NAR), Positive Auto-Regulation (PAR), Forward Feedback Loop (FFL), Single Input Module (SIM), Multiple Input Modules (MIMs), regulator chain motifs, multi-component loop, bridge and brick motif in transcriptional networks, and motifs in signal transduction networks, as well as those in neural networks. The motifs might be viewed as the electric devices. This review also discusses the properties and the evolutions of network motifs, and related applications to synthetic biology. Finally, it is pointed out that the network motif study might be the first step in the studies of biological networks in systems biology to provide a good research method to study the module and synthetic biology. More types of motifs in various networks should be found out and more in-vivo experiments should be carried out. The further study might produce some general principles in biological networks.

Keywords biological networks; network motif; transcription network; gene circuits

0 引言

转录网络是一种可以用网络有向图的方式描述的生化网络, 其中转录网络中的基因 (或操纵子) 就是图中的点, 由

基因 (操纵子) 编码的转录因子 (TFs) 蛋白调节另外的基因 (操纵子), 这个调节过程用有向边表示^[1]。同样, 信号转导通路, 蛋白-蛋白相互作用网络 (PPI), 代谢网络, miRNA 和 TFs 在

收稿日期: 2011-07-05; 修回日期: 2011-08-15

基金项目: 广东省中医药项目 (2009436, 2010461)

作者简介: 陈长水, 教授, 研究方向为纳米材料、激光光学、光子生物学等, 电子信箱: cschen@aiofm.ac.cn

转录后水平调节基因表达的网络,都可以通过网络图的形式表示并进行相关研究。上面提到的生物网络属于无尺度网络(或称规模自由网络,包含一些很集中的节点,是成簇的,并且容易转移)^[12-5](图1),分子数目为 N ,度为 k 的无尺度网络遵循指数递减律 $N(k) \propto k^{-\alpha}$,此时 α 在2—3之间。因为 $N(k)$ 没有体现一个特征的峰值,所以这种类型的网络被认为是无尺度的。无尺度网络体现“小世界性质”^[6]。

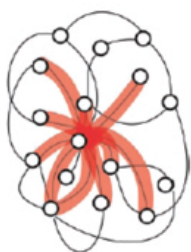


图1 无尺度网络

Fig. 1 Scale-free networks

Emonet 等认为分子网络趋向于进化成较低可塑性的网络,改善它们的动态模块是可能的^[6]。关于生物分子网络有3个非常重要的特性:模块性,对生物成分波动的鲁棒性和类似于电路元件的重复使用元件^[7]。这种类似电子元件的重复使用元件就是将要探讨的对象:网络基序(network motif)。

网络基序最初于2002年由Milo等^[1]发现,网络基序是复杂网络中的连接模式的数量比相应自由网络中的该种连接模式高得多的那种模式。网络基序存在于生化、神经、生态和工程一类的网络里。与大肠杆菌和酿酒酵母形成的基因网络及万维网的基序相比,食物链所形成的网络基序有明显不同。基序有信息处理的功能,是网络的构成单位^[1]。

基序是生物网络构成的砖块,起特殊作用,可以独立地行使自己的功能,甚至在它们按照某种方式被连成一块时也是如此^[8]。网络基序有动力学功能,Delgado^[9]就试图用控制理论研究它,它可以产生可预测的行为,使其成为人工生命的基本元件^[10]。转录网络中最重要的基序就是正反馈环(FFL)和双扇基序(Bi-fan),它们在网络中以簇和超簇存在^[11],两者有自己的动力学性质和功能^[12-14]。

基序拥有一般的设计原则。基序和节点的转录因子更多的是具有较短的半衰期。这种特性成为规模自由网络得以出现的重要因素,使网络更快地适用环境变化,减少基因表达的不稳定性^[15]。基序连接的靶向去除将会使网络变成小块分离的簇,而随机的去除等数量的连接就不会有这种效应^[11]。

网络基序的研究主要集中在转录网络,当然在蛋白质相互作用网络(PPI)中^[16-17],还有miRNA和TFs调节网络^[4,18]中也发现了类似的基序。信号网络^[19]和神经网络中发现的基序与上述网络基序有所相同。精确的实验和数学模型被设计用以研究基序的功能,但是它们在体的功能研究依然需要深入^[2]。最早的基序的理论和实验研究开始于2002年Nitzan等通过对负反馈调节和非负反馈的响应时间来研究最简单的反馈基序^[20];2003年,通过比较ara系统和lac系统的响应时

间研究具有3条调节边的基序,连贯型FFL(AND型)^[22];2005年,研究连贯型FFL(SUM型),利用控制大肠杆菌游动的鞭毛基因网络^[23];2005年和2008年,非连贯型FFL研究系统是大肠杆菌的gal系统^[24-25];2008年,在信号网络中理论模拟Bi-fan的功能^[26];2010年,开展FFL结构和噪音的研究^[27]。目前的实验集中在转录网络,而且局限于一部分FFL基序种类。其他基序尚未有实验甚至理论研究。基序的研究基本上遵循首先利用数据库和相应软件发现某一网络的基序,然后对相应的基序进行微分方程构建模拟,发现动力学性质,最后进行实验验证。尽管对基序功能的研究取得了较大进展,但是近年来基序的研究出现了停滞,主要是由于研究者将更多的注意力转向了模块研究,因为模块更像生物网络的单位,再者由于研究者将注意力逐渐转向了对某一具体的有生物功能的局域网络的模拟和实验。基序是物理学还原论在系统生物学的生物网络研究方向的体现,尽可能将生物网络进行拆分研究。这种研究的局限性不言而喻,忽视了周围网络环境对基序的扰动,且对基序的结构建模进行了过多的简化。另外各种生物网络是交互作用的,单去考虑一种生物网络的基序不可能反应基序的全貌。但是基序的研究对功能网络的研究,以及合成生物学的研究提供了有力的理论和实验支持,因为基序是生物网络里最简单的构成单位。

1 网络基序的定义和特征

网络基序是精巧、重复、保守的生物单位,无论是小的分子域还是小的分子反应网络^[28],都可以看到它的身影。这些所谓的相互作用模式在生物网络中出现的频率比在随机网络中要高,当然前提是这两种网络的规模是相同的^[29]。它们是生物网络中重复出现的结构单元,就像电子器件中重复出现的电路元件,如操作放大器和存储寄存器^[7]。基序在网络中具有信息处理的功能^[29],如滤出假的输入信号波动,产生时序的基因表达程式或者促进网络信号输出^[7]。转录因子的半衰期与基序有关,转录因子的半衰期越短越容易出现在基序和中心节点(hubs)中^[15]。本文主要讨论转录网络基序,因为转录网络基序研究的最多,也最为成熟。

Milo等提出以下计算方式定量描述基序: $Z_i = (N_{\text{rand}} - N_{\text{rand}}) / \text{std}(N_{\text{rand}})$,每个子图 i 的统计意义用 Z 表示。 N_{rand} 为该子图在网络图中出现的次数, N_{rand} 和 $\text{std}(N_{\text{rand}})$ 是子图在随机网络图中出现的平均值和方差,在大的网络里基序具有较大的 Z 值,较小的网络里基序则具有较小的 Z 值。同时Milo等为了比较不同规模网络的网络基序,对 Z 值进行了标准化^[30-31]。

2 基序发掘的数据库及相应软件

2.1 数据库

Mak等^[32]总结了可能有助于基序研究者的数据库。一般的分子相互作用数据库:Database of Interacting Proteins, the Munich Center for Information on Protein Sequences, the Biomolecular Interaction Network Database, the BioGRID and IntAct。转录网络数据库:RegulonDB^[33], EcoCyc^[34]。代谢网络数据

库:Reactome,MetaCyc,the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes。信号转导和转录数据库:BioCarta,CellMap,the Signal Transduction Knowledge Environment,GeNet,TransPATH^[32]。

2.2 发掘和分析基序的常用工具

Mfinder:第一个基序挖掘工具,具有完全列举和抽样的方法^[35]发现两个基序的算法。Pajek:可以发现一些特殊的基序,比如能够发现网络中具有3个点的基序和一些特殊的4点基序^[35]。MAVisto:可以发现向网络中具有3—5个节点的基序^[3-36]。FANMOD:对于列举相同的基序,它比以上3个软件的运算速度要快,但是最大只能找到具有8个节点的基序^[35,37]。NeMoFinder:可以找到12个节点的基序,但是只在PPI无向网络图中^[38]。Top Net-like Yale Network Analyzer (YNA):可以处理、比较和挖掘多级网络,包括有向图和无向图^[39]。Grochow:对于检测小的基序和无向图有利^[40],并且在PPI网络中可以发现15个节点的基序^[5]。

3 网络基序的类型和功能

3.1 转录网络中的基序

自我调节或者反馈(包括负自我调节(NAR)和正自我调节(PAR),图2)^[16]可看作最简单的基序,它可以减少响应时间,减少不必要的生物合成,增加基因表达系统的鲁棒性^[41]。负反馈在转录网络中体现在转录因子能够抑制基因的表达。它可以加速基因表达过程(含有一个比简单调节更强的启动子,激活后能够快速产生大量的转录因子),减少细胞-细胞的变异。正反馈可以增加细胞-细胞的变异性,很强的PAR可以保持对基因表达的记忆,甚至使细胞群发生表型的分化^[42]。

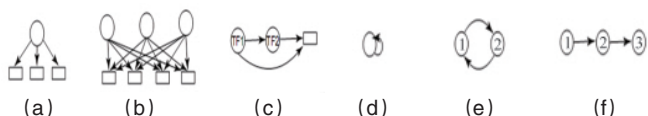


图2 单输入基序(a)多级输入基序(b)FFL(c)

自我调节(d)多组分环(e)链式调节子基序(f)

6种基序(圆圈代表转录因子(TFs),方形代表靶基因,箭头代表调节关系)

Fig. 2 Single input motif (a) multi-input motif (b) feed forward loop (short for FFL) (c) autoregulation (d) multi-component loop (e) regulator chain (f) six regulatory motifs (circles represent the transcription factors (TFs), squares represent target genes, and arrows represent regulation relationships)

正反馈环(FFL)是一种3点基序,基因X通过合成转录因子TF1调节基因Y,基因Y产生TF2,基因X和Y产生的转录因子共同调节基因Z的表达(图2)。如果X和Y共同直接调节FFL,属于且路型FFL;如果X和Y其中之一就可以直接调节基因Z,则属于或路型FFL^[43]。FFL在周期性转录基因和细胞周期调控相关基因中过表达^[43]。

Mangan等^[13]把FFL分成两大类(图3):连贯型FFL,X—

Z的直接调节和X—Y—Z的非直接调节具有相似的属性(C1-FFL—C4-FFL)。非连贯型FFL,上述两条直接的和非直接的调节通路具有相反的属性(I1-FFL—I4-FFL)。

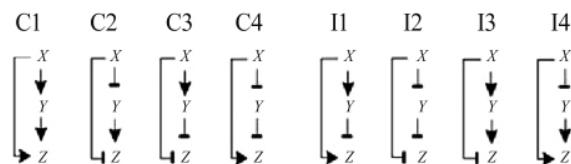


图3 8种类型的FFL

Fig. 3 Eight types of FFL

在一些FFL基序中,基因可以调节自身的表达,即自我反馈,因此可以把FFL按照图4分类,图中A代表自我调节,可以是PAR或者NAR,而O表示不存在自我调节。字母A或者O按照FFL中X,Y,Z的顺序排列。Cooper等^[44]发现Coli的FFL倾向于是AOO或者AAO的自我调节模式。

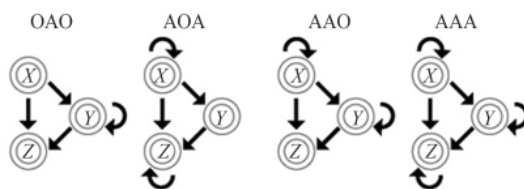


图4 含有自我调节模式的FFL

Fig. 4 FFL with self-regulation mode

Kim等^[45]将非连贯型FFL分为两类:依赖于时间的双相反应和依赖于剂量的双相反应模式。

FFL可以起分子开关的作用,而且对持续的输入信号起作用,但对短暂的信号刺激不起作用,最终起到时序控制的作用。同样它也是多级超敏感性的一种形式,当输入的X或Y信号比较微弱时,Z可以放大该信号^[41]。

Shen-Orr等^[29]发现大多数FFL是连贯性的。FFL可以分成8种类型(图3)^[46],C1-FFL和I1-FFL比其他6种出现的频率高^[29]。

组合的FFL可以产生交互作用,这样的网络可以产生多级涨落的时空表达效应^[47]。

FFL结构和噪音之间的关系,与受激(ON)或者不受激(OFF)有关,据此可以对8种FFL进行功能分类^[27]。

C1-FFL是一种“敏感延迟形式”的元件,作为一种持续检测器。且路型(AND)输入形式的C1-FFL,当接受刺激信号后会产生延迟,当输入信号终止时却不会有任何延迟。而或型(OR)输入形式的C1-FFL具有相反的特性^[42]。C1-FFL是8种FFL里面噪声最小的一种样式^[48]。

比起缺失的I1-FFL,它可以更快地加速Z的响应。同样I1-FFL可以产生非线性的响应,或称之为振幅过滤器,可以产生双相响应^[29]。它可以展示两个动力学特征:基因表达的短暂响应,以及对靶基因的动力学促进作用^[49]。

转录网络的FFL大多以多级输出型FFL(图2)出现,X

和 Y 调节多级输出基因 $Z_1, Z_2, \dots, Z_n$, 这种形式会产生基因的有序表达^[40]。

基因 X 产生的转录因子调节一系列基因 $Z_1, Z_2, \dots, Z_n$ (图 2) 的表达, 而 X 可以自我激活, 称为单输入基序 (SIM)。像多级输出型 FFL 那样, SIM 可以产生精细基因表达的时序过程, 这是因为不同基因的激活界限不同。具有最低激活界限的基因最先被激活, 因而 X 停止产生后, 将会最后去激活^[29]。

多级输入基序 (MIMs) 也可称作密集重叠调节子 (DOR)^[42], 多级输入信号可以被“翻译”为多级输出信号。一系列的转录因子输入集合, 可以相应调节一系列基因集合中的每一个基因, 这种形式可以用二分图的形式表示 (图 2), 转录因子之间和基因之间没有调节关系。如果是两个转录因子调节两个基因就成为双扇基序 Bi-fan, 它在信号转导网络中有比较重要的功能^[26]。

链式调节子基序 (Regulator Chain Motifs) (图 2) 是由 3 个或更多个调节子构成的链, 这条链是线性的, 一个调节子结合到另一个调节子而起作用。该链可以使基因时序表达。它更多的出现在细胞周期中^[44]。

多组分环基序 (Multi-component Loop) (图 2) 是一种闭环的转录因子网络调节元件。它可以给反馈控制提供空间, 并且可能产生双稳系统, 这种系统能够在两个可选择的状态中开关^[44]。

桥基序和砖基序 (Bridge and Brick motif), 网络中的连接性质 (或者是权重) 强烈的影响网络功能和行为, 如果两节点之间的联接很强, 就可以认为这是一个砖连接; 如果连接很弱, 就是一个桥连接。如果一个基序至少包含一个弱连接, 就是桥基序。如果一个基序的所有连接都是砖连接, 那就是砖基序^[31, 49-50]。桥基序可以减少平均的网络度的过度分散。去除砖基序对平均的网络度的分散没有影响^[31]。

3.2 信号转导网络中的基序

信号转导网络包含很多基序, Han 等^[51]展示了 4 种基序: 正前馈 (positive feedforward), 正反馈 (positive feedback), 负前馈 (negative feedforward), 负反馈 (negative feedback)。

对于正前馈, 一个短的刺激可以导致较早的瞬态响应和延迟的延长效应。如果这个基序被再次施予刺激, 就会导致这个延迟的延长效应进一步延长或者激起一个新的响应。对于正反馈基序, 同样的短刺激可以导致一个相似的较早的瞬态响应而后的延长效应变成了持续的, 这种持续的响应依赖于该正反馈的强度^[51]。

3.3 神经基序

Dunn 等^[52]发现 3 种最基本的神经基序 (神经元连接的样式), 不同于转录网络基序: 感觉神经区分器, 中间神经元区分器以及反弹和陷阱基序。

4 基序的电路视角

Wolf 等根据基序的功能、样式、动力学特点。生化过程以及与电子器件的相似性, 将基序分为: 开关、振幅过滤器、振荡器、频率过滤器、噪音过滤器和放大器、组合逻辑选择、同

态调节器、变阻器、逻辑闸和记忆元件。以信号转导网络中的两相振幅过滤器为例 (图 5), 激活子 (B) 和抑制子 (C) 被相同的信号 (A) 所激活, 使得两者最后去刺激相同的元件 (D)。如果 B 在较低浓度水平的 A 下可以激活, C 作为抑制因子在较高浓度水平的 A 时被激活, 这样就构成了双相响应。只有在一定范围内, 两相振幅过滤器可以扩大输入信号^[28]。这是目前将生物回路比拟为电子电路、机械对象研究的一种方式^[53]。

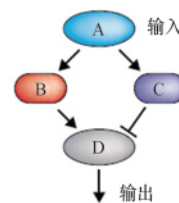


图 5 两相振幅过滤器机制

Fig. 5 Biphasic amplitude filtering mechanism

5 进化

为什么调节网络包含如此特殊结构的元件, 而且出现的这样频繁? 原因可能与它们的生物角色相关^[47]。非模块网络更可能的在稳定环境中进化, 而生物体中模块化了的网络可以适应多变的环境^[6]。Ward 等^[54]认为有两种主要的机制参与了基序的形成, 一种可能是启动子区域的强大的可塑性, 由于环境的正选择导致网络连接重塑; 另一种可能是由转录因子的复制导致。

Lodato 等提出了测量子图网络中出现的同步状态的稳定性 (SSS) 的分析方法^[55]。对于无向图, SSS 与该无向子图的内容有关; 对于有向图, 此相关性与一些特殊基序相关。因此能够解释为什么基序在一些生物网络中会如此频繁的出现。

Gavin 等发现大肠杆菌和酿酒酵母中的基序是独立进化的, 并不是来自于一个或几个祖先基序^[56]。

6 对基序功能的异议

Ingram 等^[14]发现连贯型和非连贯型的几种 Bi-fan 基序没有特征性的行为, 正确的选择参数进行模拟后, 不同种类的 Bi-fan 基序将会出现非常不同, 甚至相反的行为。Sole 等提出基序可能是基因组增长和变化的附加效应, 因为基序含量并没有出现真正的适用值^[14]。Knabe 等^[57]通过破坏实验在一个生物网络中对一个最具代表性的基序进行分析发现: 敲除该基序的一个连接与在随机网络中进行敲除比较, 并没有给该网络的功能带来很大的影响。通过计算模型, Hallinan 等^[10]证明网络基序对于网络的动力学特性不是关键的。可能这些反对意见在一定程度上是正确的, 因而发现动力学参数的结构性信息以及动力学的时间序列急需实验数据, 目前这两者都很难获得。

7 应用: 基因电路和合成生物学

网络基序对于合成基因电路可能非常有用, 基因电路是合成生物学的一种基本元件。通常所指的基因电路包括拨动

开关 (toggle switch), 逻辑闸 (logic gates), 压制振荡子 (repressilator), 基因开关 (genetic switches), 存储单元 (memory elements), 振荡器 (oscillators), 脉冲发生器 (pulse generators), 数字逻辑闸 (digital logic gates), 过滤器 (filters) 和通信模块 (communication modules)^[58-59]。网络基序的研究可以使基因电路更加可控和人工化, 最后可以按照人们的意愿, 利用这些精巧的可控的基因电路构建高度有序的有机生命体, 当然目前的研究主要集中在原核细菌中的基因电路。合成生物学第一次浪潮: 一些基本元件, 如启动子, 核糖体结合位点和转录抑制因子, 被制成小的具有特定功能的模块, 目前模块包括开关, 连续反应子 (cascades), 脉冲发生器, 时间延迟元件, 振荡器, 空间模式和逻辑程式。目前合成生物学正在发生第二次浪潮: 基本的零件和模块被用以整合形成系统水平的回路, 很多目前被描述的基因回路比较简单并且经常是控制单个的细胞功能^[60]。因此考查基序之间的连接, 发现准则, 有利于将基因电路的基本元件组合成更为复杂的模块。

8 展望

虽然为了研究基序的动力学和生物学功能已经提出了很多数学模型 (in silico), 但是在体 (in vivo) 的实验仍然非常匮乏, 实验主要局限在原核生物的转录网络, 而蛋白与蛋白相互作用网络, 信号转导通路, 神经网络仍然缺乏相关的基序研究。除了基本的基序, 如 FFL, Bi-fan 等, 其他类型的基序依然缺乏数学模型和实验方面的研究。同时这些基本的基序组合而成的新基序也缺乏研究。同时基序的进化依然缺乏相应的实验和理论证据。基序的研究将会给合成生物学带来新的启示。

参考文献 (References)

- [1] Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, *et al.* Network motifs: Simple building blocks of complex networks[J]. *Science*, 2002, 298(5594): 824-827.
- [2] Aldana M, Cluzel P. A natural class of robust networks[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(15): 8710-8714.
- [3] Bray D. Molecular networks: The top-down view [J]. *Science*, 2003, 301(5641): 1864-1865.
- [4] Shalgi R, Lieber D, Oren M, *et al.* Global and local architecture of the mammalian microRNA-transcription factor regulatory network [J]. *Plos Computational Biology*, 2007, 3(7): 1291-1304.
- [5] Grochow J A, Kellis M. Network motif discovery using subgraph enumeration and symmetry-breaking [J]. *Research in Computational Molecular Biology, Proceedings*, 2007(4453): 92-106.
- [6] Alexander R P, Kim P M, Emonet T, *et al.* Understanding modularity in molecular networks requires dynamics[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(81): pe44.
- [7] Alon U. Biological networks: The tinkerer as an engineer [J]. *Science*, 2003, 301(5641): 1866-1867.
- [8] Li C. Functions of neuronal network motifs [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2008, 78(3): 037101.
- [9] Delgado A. Gene network motifs as dynamic systems[C]//2009 IEEE International Conference on Control Applications. IEEE, 2009: 189-193.
- [10] Hallinan J S, Wipat A. Network motifs in context: An exploration of the evolution of oscillatory dynamics in transcriptional networks[C]//2008 IEEE Symposium on Computational Intelligence in Bioinformatics and

- Computational Biology. IEEE, 2008: 258-264.
- [11] Dobrin R, Beg Q K, Barabasi A L, *et al.* Aggregation of topological motifs in the Escherichia coli transcriptional regulatory network[J]. *BMC Bioinformatics*, 2004(5): 7.
- [12] Mangan S, Alon U. Structure and function of the feed-forward loop network motif [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003,100(21): 11980-11985.
- [13] Lipshtat A, Purushothaman S P, Iyengar R, *et al.* Functions of bifans in context of multiple regulatory motifs in signaling networks [J]. *Biophysical Journal*, 2008,94(7): 2566-2579.
- [14] Ingram P J, Stumpf M P, Stark J. Network motifs: structure does not determine function[J]. *BMC Genomics*, 2006(7): 108.
- [15] Wang E, Purisima E. Network motifs are enriched with transcription factors whose transcripts have short half-lives [J]. *Trends in Genetics*, 2005,21(9): 492-495.
- [16] Yu H Y, Luscombe N M, Qian J, *et al.* Genomic analysis of gene expression relationships in transcriptional regulatory networks[J]. *Trends in Genetics*, 2003,19(8): 422-427.
- [17] Yegeer-Lotem E, Sattath S, Kashtan N, *et al.* Network motifs in integrated cellular networks of transcription-regulation and protein-proteininteraction [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004,101(16): 5934-5939.
- [18] Tsang J, Zhu J, van Oudenaarden A. MicroRNA-mediated feedback and feedforward loops are recurrent network motifs in mammals[J]. *Molecular cell*, 2007,26(5): 753-767.
- [19] Tyson J J, Novak B. Functional motifs in biochemical reaction networks [J]. *Annual Review of Physical Chemistry*, 2010(61): 219-240.
- [20] Mazurie A, Bottani S, Vergassola M. An evolutionary and functional assessment of regulatory network motifs [J]. *Genome Biol*, 2005,6(4): R35.
- [21] Rosenfeld N, Elowitz M B, Alon U. Negative autoregulation speeds the response times of transcription networks [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2002,323(5): 785-793.
- [22] Mangan S, Zaslaver A, Alon U. The coherent feedforward loop serves as a sign-sensitive delay element in transcription networks [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2003,334(2): 197-204.
- [23] 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)2005-2006.
- [24] 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]. *Journal of Molecular Biology*, 2006, 356(5): 1073-1081.
- [25] 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.
- [26] Lipshtat A, Purushothaman S P, Iyengar R, *et al.* Functions of bifans in context of multiple regulatory motifs in signaling networks [J]. *Biophysical Journal*, 2008,94(7): 2566-2579.
- [27] Kittisopikul M, Suel G M. Biological role of noise encoded in a genetic network motif [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010,107(30): 13300-13305.
- [28] Wolf D M, Arkin A P. Motifs, modules and games in bacteria[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2003,6(2): 125-134.
- [29] Shen-Orr S S, Milo R, Mangan S, *et al.* Network motifs in the transcriptional regulation network of Escherichia coli [J]. *Nature Genetics*, 2002,31(1):64-68.
- [30] Milo R, Itzkovitz S, Kashtan N, *et al.* Superfamilies of evolved and designed networks[J]. *Science*, 2004,303(5663): 1538-1542.
- [31] Huang C Y, Sun C T, Cheng C Y, *et al.* Bridge and brick motifs in complex networks [J]. *Physica a -Statistical Mechanics and Its Applications*, 2007,377(1): 340-350.

- [32] Mak H C, Daly M, Gruebel B, *et al.* CellCircuits: a database of protein network models[J]. *Nucleic Acids Research*, 2007(35): D538–D345.
- [33] Gama–Castro S, Salgado H, Peralta–Gil M, *et al.* RegulonDB version 7.0: Transcriptional regulation of Escherichia coli K–12 integrated within genetic sensory response units (Sensor Units)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011,39(Database issue): D98–105.
- [34] Keseler I M, Collado–Vides J, Santos–Zavaleta A, *et al.* EcoCyc: A comprehensive database of Escherichia coli biology [J]. *Nucleic Acids Research*, 2011(39): D583–D590.
- [35] Kashani Z R, Ahrabian H, Elahi E, *et al.* Kavosh: A new algorithm for finding network motifs[J]. *BMC Bioinformatics*, 2009(10): 318.
- [36] Schreiber F, Schwobbermeyer H. MAVisto: A tool for the exploration of network motifs[J]. *Bioinformatics*, 2005, 21(17): 3572–3574.
- [37] Wernicke S, Rasche F. Fanmod: A tool for fast network motif detection [J]. *Bioinformatics*, 2006,22(9): 1152–1153.
- [38] Kashani Z R M, Ahrabian H, Elahi E, *et al.* Kavosh: A new algorithm for finding network motifs[J]. *BMC Bioinformatics*, 2009,10: 318.
- [39] Yip K Y, Yu H Y, Kim P M, *et al.* The tYNA platform for comparative interactomics: A web tool for managing, comparing and mining multiple networks[J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(23): 2968–2970.
- [40] Ribeiro P, Silva F, Kaiser M. Strategies for network motifs discovery[C]// Proceedings of the 2009 5th IEEE International Conference on e–Science (e–Science 2009). IEEE, 2009: 80–87.
- [41] Lee TI, Rinaldi N J, Robert F, *et al.* Transcriptional regulatory networks in Saccharomyces cerevisiae[J]. *Science*, 2002, 298(5594): 799–804.
- [42] Alon U. Network motifs: Theory and experimental approaches[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2007, 8(6): 450–461.
- [43] Csikasz–Nagy A, Kapuy O, Toth A, *et al.* Cell cycle regulation by feed–forward loops coupling transcription and phosphorylation [J]. *Mol Syst Biol*, 2009(5): 236.
- [44] Cooper M B, Loose M, Brookfield J F Y. Evolutionary modelling of feed forward loops in gene regulatory networks [J]. *Biosystems*, 2008, 91(1): 231–244.
- [45] Kim D, Kwon Y K, Cho K H. The biphasic behavior of incoherent feed–forward loops in biomolecular regulatory networks [J]. *Bioessays*, 2008, 30(11–12): 1204–11.
- [46] 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]. *Journal of Molecular Biology*, 2006, 356(5): 1073–1081.
- [47] Ishihara S, Fujimoto K, Shibata T. Cross talking of network motifs in gene regulation that generates temporal pulses and spatial stripes [J]. *Genes to Cells*, 2005, 10(11): 1025–1038.
- [48] Ghosh B, Karmakar R, Bose I. Noise characteristics of feed forward loops[J]. *Physical Biology*, 2005, 2(1): 36–45.
- [49] Cheng C Y, Huang C Y, Sun C T. Mining bridge and brick motifs from complex biological networks for functionally and statistically significant discovery [J]. *IEEE Transactions on Systems Man and Cybernetics Part B–Cybernetics*, 2008, 38(1): 17–24.
- [50] Huang C Y, Cheng C Y, Sun C T. Bridge and brick network motifs: Identifying significant building blocks from complex biological systems [J]. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2007(41): 117–127.
- [51] Han Z G, Vondriska T M, Yang L, *et al.* Signal transduction network motifs and biological memory [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2007, 246(4): 755–761.
- [52] Dunn N A, Conery J S, Lockery S R. Circuit motifs for spatial orientation behaviors identified by neural network optimization [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2007, 98: 888–897.
- [53] Hartwell L H, Hopfield J J, Leibler S, *et al.* From molecular to modular cell biology[J]. *Nature*, 1999, 402(6761): C47–C52.
- [54] Ward J J, Thornton J M. Evolutionary models for formation of network motifs and modularity in the Saccharomyces transcription factor network [J]. *Plos Computational Biology*, 2007(3): 1993–2002.
- [55] D’Huys O, Vicente R, Erneux T, *et al.* Synchronization properties of network motifs: influence of coupling delay and symmetry [J]. *Chaos*, 2008, 18(3): 037116.
- [56] Conant G C, Wagner A. Convergent evolution of gene circuits[J]. *Nature Genetics*, 2003,34(3): 264–266.
- [57] Knabe J F, Nehaniv C L, Schilstra M J. Do motifs reflect evolved function? –No convergent evolution of genetic regulatory network subgraph topologies[J]. *Biosystems*, 2008, 94(1–2): 68–74.
- [58] Hasty J, McMillen D, Collins J J. Engineered gene circuits [J]. *Nature*, 2002, 420(6912): 224–230.
- [59] Khalil A S, Collins J J. Synthetic biology: Applications come of age[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2010, 11(5): 367–379.
- [60] Purnick P E, Weiss R. The second wave of synthetic biology: From modules to systems[J]. *Nature Reviews*, 2009, 10(6): 410–422.

(责任编辑 刘志远)

·学术动态·

“第十七届全国青年通信学术会议”征文



由中国通信学会主办、中国通信学会青年工作委员会承办的“第十七届全国青年通信学术会议”将于 2012 年 8 月召开。

征文范围：(1) 通信与通信工程；(2) 网络与信息安全；(3) 多媒体处理技术与应用；(4) 信号与信息处理；(5) 数字版权管理；(6) 内容安全；(7) 电子科学与技术；(8) 控制科学与工程；(9) 计算机科学与技术；(10) 其他。

全文截止日期：2012 年 1 月 10 日。

联系电话：010–62262770。

通信地址：北京邮电大学 287 信箱（100876）。