



统仅靠感受配体浓度的剧烈变化来决定其频率,但是它对配体浓度绝对值不敏感。因此,不论浓度的绝对值是多少,只要不使其感觉系统饱和,系统总可以感受到并控制自身向高浓度诱导剂的区域移动。

von Dassow 等<sup>[8]</sup>用计算机模拟研究了体节极性基因之间已知的相互作用是否影响发育的特性。体节极性基因网络生化反应途径由近 50 个包括 mRNA 和蛋白质的半生命期、结合率、协同系数等独立参数的动态微分方程组成,这些参数是未知的,并且跨越几个数量级。模型中每一个参数的设置称为问题解,在 240 000 个随机选择的参数中,发现有 1 192 个解,出现最多的有 48 个参数,这些参数占了 90% 的几率,大部分参数值相差几个数量级。如果模型承受 10% 的参数在 100~1 000 倍之间变化,只能够在 10<sup>48</sup> 个随机选择中找到一个解。这样的结果充分表明体节极性基因网络中支配其行为的动力学参数的摄动对系统整体特性影响不大。之后,他们用同样的方法建立果蝇神经网络三种大范围参数变化的试验模式,推测对基因网络进化适应性来说,参数波动的范围可能是必须的<sup>[14]</sup>。

P53 蛋白相互作用网络在细胞周期和细胞凋亡的调控中至关重要。Dartnell 等<sup>[16]</sup>运用数学中的图论建立了 P53 的复杂网络。网络主要是依赖调节图 (regular) 和随机图 (random),调节图是所有具有相同等级的节点图,随机图是在两个节点之间建立的概率,概率分布是 Poisson 分布。生物体对于这个网络中多数蛋白的功能缺失具有鲁棒特性,维持了细胞正常的生长增殖。

$\lambda$  噬菌体是研究基因鲁棒性很好的模式生物,这是因为  $\lambda$  噬菌体基因表达谱、调节蛋白、结合位点以及相互作用都是已经非常清楚的<sup>[17]</sup>。 $\lambda$  噬菌体选择溶菌作用还是保持溶源性状态是由基因和蛋白相互作用网络控制的。在这个控制网络中,存在多条正、负反馈环路,例如 CI 蛋白形成二聚体形式 CI<sub>2</sub>,通过与启动子 P<sub>RM</sub> 的相互作用增强本身 CI 基因表达 (正反馈) 同时抑制 Cro 的基因表达 (负反馈),使噬菌体保持溶源状态。而当受到外界干扰 (如 UV 作用) 时,CI<sub>2</sub> 蛋白浓度下降导致了 P<sub>R</sub> 启动子激活从而增加了 Cro 基因的表达,Cro 的二聚体形式 Cro<sub>2</sub> 又抑制了 CI 基因的表达,使噬菌体产生溶菌作用,从而很好地适应了外界的干扰。Santillan 和 Mackey<sup>[18]</sup>用建立  $\lambda$  噬菌体基因调节回

路的数学模型,通过数学模型中参数的变化来分析  $\lambda$  噬菌体的鲁棒性。

Goldbeter-Koshland 开关是一个简单的信号-分子开关,开关上的分子是磷酸化和去磷酸化,它增强了激酶和磷酸酶饱和的 S 状刺激响应曲线。如果这两种酶被饱和,反应速度不再依赖于底物浓度,并且分子趋向于激活或失活,这主要取决于激酶和磷酸酶的相对活性。Bluthgen 和 Herzel 建立真核细胞信号转导 MAPK 喷流的酶反应动力学微分方程:



S 是底物, E 是酶, SE 是复合物, P 是产物。MAPK 喷流有两种模型表达,其差别在参数值,是一种弱负反馈。模型的刺激响应曲线包含各种反应率  $k_m$  和  $V_m$ ,用 Michaelis-Menten 公式建立各种反应率  $k_m$  方程。在独立参数变化和参数随机变化下,反应相对活性具有鲁棒性<sup>[19]</sup>。

上述的实例充分表明生物鲁棒性广泛存在于生物系统整体、细胞、生化网络、基因等各种层次中,还有许多生物物种、生命现象的鲁棒性等待研究。

## 2 生物鲁棒性的作用机制

在各种生物鲁棒性中,最引人关注的一个问题是生物系统的鲁棒性是如何实现、如何发展的?在高度鲁棒性的系统中,即使系统的结构受到了损伤,系统的行为也只产生很微小的变化。这种鲁棒特性是通过系统的反馈、冗余、模块和结构稳定来实现。

### 2.1 系统反馈

系统反馈是生物鲁棒性最重要的一类实现机制,生物系统利用正反馈和负反馈的控制机制来保证系统的鲁棒性。多数的生物系统是通过正、负反馈两种机制联合作用实现系统的功能和维持系统的鲁棒性,负反馈在对抗干扰并保持鲁棒性中发挥了主要的作用,而正反馈通过增强刺激强度使系统鲁棒性增强。例如,大肠杆菌通过反馈调节形成的趋化现象,使得大肠杆菌具有了很好的环境适应性<sup>[2, 3, 10]</sup>。在钙信号振荡、糖酵解振荡和周期节律振荡中,正负反馈保证了振荡的鲁棒性<sup>[20]</sup>。而在细胞周期中,细胞周期蛋白形成的正反馈增强了由负反馈产生的鲁棒性<sup>[21]</sup>。

## 2.2 系统冗余

生物系统中可以经多条途径来实现某一生物功能,当其中一条途径发生问题时,可以由其他冗余的途径来实现功能,称为冗余机制,它是生物鲁棒性的另一种重要机制。从大量的转录调节网络和信号转导网络分析已经证实生物体的某种生物功能可以由多条途径实现<sup>[22]</sup>,这种冗余机制对于保持生物系统功能稳定至关重要<sup>[6,22]</sup>。例如,糖酵解和氧化磷酸化都产生ATP,但氧化磷酸化需要有稳定的氧供应,而糖酵解既可以在有氧的条件下进行也可以在厌氧的环境中进行,这种冗余使能量代谢途径可以根据葡萄糖和乙醇的含量而快速地转换<sup>[23]</sup>,不论是哪一条途径发挥作用都可以产生生物体生存和生长所需的关键物质<sup>[24,25]</sup>。

## 2.3 系统模块

具有相同或相似功能的系统成分组成一个相对独立的模块,多个模块构成一个系统,称为系统模块。系统模块对于降低内外干扰因素对整个系统的影响发挥了重要的作用。生物体系统模块是普遍存在的,是生物系统构成的基本原则<sup>[26]</sup>。生物体为了保证系统的鲁棒性把执行相同功能的组分和结构分为若干个模块,例如一个细胞就是一个模块。生物体中的各个系统也是相互独立的模块。这样,当一个模块出现问题时不会导致整个系统无法挽回的崩溃。因此,系统模块也是生物系统保证鲁棒性的重要机制。

## 2.4 结构稳定

结构稳定的网络对参数变化、噪声和微小突变的反应会很小,也就是说网络对这些变化的不敏感性在增加。 $\lambda$ 噬菌体利用反馈机制使其状态稳定,当噬菌体感染大肠杆菌时,CI和Cro两个正反馈和负反馈环路在稳定性保持方面起到了重要的作用。在这种情况下,与 $O_R$ 起始区有关的激活子数量决定了反馈环路是否维持。如果数量超过一定水平,激活子自身会切断反馈环路。这表明噬菌体决定环路的性质是反馈环路所固有的,与其他因素的特征参数无关<sup>[27]</sup>。

# 3 生物鲁棒性的研究方法

长期以来,人们进行的药物、化学物、电磁场、热核辐射等等一些外源因素,以及基因突变、生化代谢等等内源因素所引起的生物效应研究,都

是通过统计分析寻找相关因素及这些因素作用的强弱,鲁棒性分析可以从生物个体的系统整体性上寻找作用因素。鲁棒性分析要解决生物系统维生的条件(即稳定性)和抵抗外源扰动或参数摄动的能力(即系统品质)两个问题,建立生物系统的模型是实现鲁棒性分析的重要途径。

## 3.1 鲁棒性的两个基本问题

状态是指系统存续运行所表现出的状况或态势,如人的健康状态、亚健康状态、病态、死亡态等等。研究系统行为主要关心系统所处的状态、状态变化的趋势、状态之间的转移,因此,状态变量是对状态的量化度量,它可以在一定的范围内取值。对简单系统,系统的状态可以用一个状态变量来表示,而对于复杂系统,系统的状态要用多个状态变量来表示。例如,人的生命状态要用血压、脉搏、呼吸、心电图等等多个生命体征参数来表示。系统的行为是通过状态的取得、保持、改变来体现,它主要表现在系统状态的稳定性和状态所具有的品质。

### 3.1.1 稳定鲁棒性

稳定鲁棒性是指系统对外界环境或系统本身变化所保持状态稳定能力的特性。稳定性是指系统结构、状态、行为的恒定性,是系统的一种重要维生机制。一个生物系统在状态不稳定的条件下来谈论它的状态是没有意义的,因此,生物系统在受到外来扰动和内部参数摄动时研究系统状态的稳定性是非常重要的。系统鲁棒性可以通过两种方式来实现:

1) 在遭受外界干扰或内部参数摄动时,系统状态返回当前吸引子。这个吸引子既可以是稳定的(点吸引子),也可以是振荡的(周期吸引子);

2) 系统状态转向一个可以保持系统功能的新的吸引子。在有刺激作用时,向一个新的吸引子过渡必须能够保持一定的稳定,这样才能使系统在对干扰时保持系统行为的连贯性,如 $\lambda$ 噬菌体。

稳定鲁棒性是指系统能够保持特定功能的特性来对抗干扰,并且可以使系统更灵活地改变运作模式,允许在有干扰作用时系统结构和成分发生改变,但要能够保持特定功能的稳定性。稳定鲁棒性的判断方式主要是Lyapunov判据,包括Lyapunov第一判据和第二判据。第二判据需要构建一个正定的Lyapunov函数,这对还没有构建动态模型的生物系统来说是有一定的困难的。

### 3.1.2 品质鲁棒性

品质鲁棒性是指系统在受到外界环境或系统本身变化时,用来衡量系统各种性能指标的鲁棒性能,例如,干扰抑制、响应性、最优性等等。对于品质鲁棒性的评价有一些方法。分叉分析软件包 AUTO 可以对模型每个参数  $k_i$  产生单参数分叉图,这些图列出当参数值改变时系统的稳态行为<sup>[28]</sup>。假设 Hopf 分叉发生在  $\bar{k}_i$  和  $\bar{k}_i$ , 则稳态极限环发生在  $\bar{k}_i$  和  $\bar{k}_i$  之间。 $\bar{k}_i$  和  $\bar{k}_i$  间隔的大小和给定的参数值到其极限值的距离用来度量系统的鲁棒性。为了比较不同参数值下的系统鲁棒性,可以定义参数鲁棒的度量标准。对每个参数  $k_i$ , 鲁棒度 (DOR) 为:

$$DOR_i = 1 - \max \left\{ \frac{k_i}{\bar{k}_i}, \frac{\bar{k}_i}{k_i} \right\} \quad (2)$$

可见这个值在 0 与 1 之间。0 表示参数极度敏感,而 1 表示非常不敏感。对测量鲁棒性,最有力的构架之一就是结构单值法 (SSV)<sup>[28]</sup>。如果生物系统的标称系统 ( $a_0, b_0$ ) 是稳定的,不确定系统保持稳定。则系统输入与输出的传递函数如下:

$$G(\omega) = \frac{b_0}{i\omega - a_0} \quad (3)$$

对于任何频率  $\omega$ , 如果  $1 - G(\omega)\delta \neq 0$ , 则系统是稳定的。这样,表示系统参数可变的鲁棒度为:

$$|\delta| < \min_{\omega} \frac{1}{|G(\omega)|} = \min_{\omega} \frac{\sqrt{\omega^2 + a_0^2}}{b_0} = \frac{|a_0|}{b_0} \quad (4)$$

因此,函数  $\mu = |G(\omega)|$  作为系统在允许范围内不确定参数总量的度量。特别地,如果待定  $\delta$  的大小总是小于  $1/\mu$ , 那么系统就是鲁棒稳定的。

### 3.2 数学建模

数学建模是鲁棒性分析的重要基础。Laub 和 Loomis 提出一种以趋化盘基网柄菌细胞 cAMP 振荡网络为依据的分子网络模型,图 2 所示。在这个

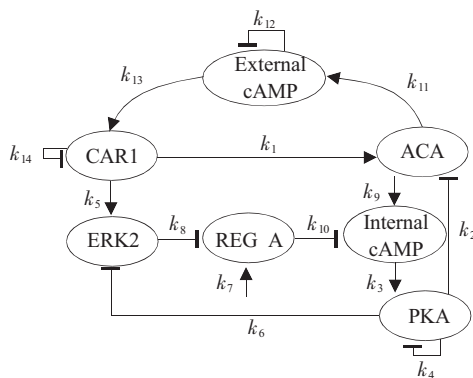


Fig.2 The aggregation circuit of cAMP network in excitable cells of *Dictyostelium*<sup>[29]</sup>

网络中,当外部 cAMP 和表面受体 CAR1 结合后激活了腺苷酸环化酶 ACA,从而引起 cAMP 的信号脉冲。当内部 cAMP 聚集激活蛋白激酶 PKA。CAR1 的结合配体也激活了 MAP 激酶 ERK2。同时 PKA 也激活 ERK2 进而激活 cAMP 磷酸二酯酶 REGA。磷酸蛋白酶 A 激活 REGA 使得 REGA 水解内部 cAMP。当 REGA 水解内部 cAMP 时,PKA 的活性被其调节亚基抑制,同时 ACA 和 ERK2 的活性增加。细胞分泌的 cAMP 将被分泌的磷酸二酯酶 PDE 降解<sup>[29]</sup>。

在这个模型中,这些蛋白酶活性的改变可由 7 个非线性微分方程系统描述:

$$\dot{X} = f(x) = \begin{bmatrix} k_1 x_7 - k_1 x_1 x_2 \\ k_3 x_5 - k_4 x_2 \\ k_5 x_7 - k_6 x_2 x_3 \\ k_7 - k_8 x_3 x_4 \\ k_9 x_1 - k_{10} x_4 x_5 \\ k_{11} x_1 - k_{12} x_7 \\ k_{13} x_6 - k_{14} x_7 \end{bmatrix} \quad (5)$$

其中状态变量  $X = [x_1, \dots, x_7]$  代表 7 种蛋白的浓度:  $x_1 = [ACA]$ ,  $x_2 = [PKA]$ ,  $x_3 = [ERK2]$ ,  $x_4 = [REGA]$ ,  $x_5 = [Internal\ cAMP]$ ,  $x_6 = [External\ cAMP]$ ,  $x_7 = [CAR1]$  和 14 种不同的  $k_i$  代表不同的系统参数值。从数字上显示参数出现自持式振荡。在这个数学模型的基础上, Ma 和 Iglesia 做了分叉的单参数鲁棒性分析、SSV 多参数鲁棒性分析<sup>[29]</sup>、 $\mu$  分析和混合优化分析<sup>[30]</sup>。数学模型为鲁棒性定量分析提供了可能。

## 4 生物鲁棒性与疾病

目前研究发现,肿瘤、AIDS 和代谢综合症等都是明显具有鲁棒性的疾病,正是由于其本身的鲁棒特性使得其能够对抗生物体免疫系统以及药物等内部和外部因素的干扰,从而使疾病状态得以维持<sup>[9-11]</sup>。

### 4.1 肿瘤

肿瘤耐药是当前肿瘤治疗中的一大难题。目前已知 MDR1 等基因的上调能够直接介导肿瘤耐药现象,这些基因表达的产物可以抵御肿瘤药物,起到保护肿瘤细胞的作用。在组织缺氧情况下,肿瘤可以通过从三羧酸循环到糖酵解的转变和 HIF1 上调激活一个反馈回路来抵抗缺氧扰动, HIF1 可以上调 VEGF (血管内皮生长因子) 来促进血管生

长,也可以上调 MMP (基质金属蛋白酶)、uPAR (尿激酶型纤溶酶原激活物)和 CPCX4 (趋化因子受体)来促进肿瘤细胞转移<sup>[31]</sup>。这些抵抗药物和缺氧作用的现象表明肿瘤是一种高度鲁棒性的疾病,其实现机制包括肿瘤高水平的遗传异质性、肿瘤-宿主环境中的遗传多样性和多条反馈控制环路<sup>[9,10]</sup>。

目前肿瘤治疗的临床策略是通过化疗、放疗、热疗等达到减少肿瘤细胞数量的目的,但是剩余的肿瘤细胞可能获得更高的异质性,导致肿瘤的复发率增高。可以采用的一种治疗策略是控制肿瘤的鲁棒性,通过选择性地诱导细胞周期停滞来诱导肿瘤休眠<sup>[10]</sup>。另一种治疗策略是寻找肿瘤的脆弱性,可行的干预策略包括应用 RNA 抑制剂,使肿瘤中的染色体保持遗传稳定或者利用基因工程来重建对肿瘤-宿主相互作用的控制<sup>[32]</sup>。

## 4.2 AIDS

AIDS 是由 HIV 引起的免疫系统缺陷性疾病, HIV 有两个亚型: HIV-1 和 HIV-2, 目前 AIDS 主要由 HIV-1 引起。Rev 和 Tat 是 HIV-1 复制所必需的病毒调节蛋白, Tat 可以增加 HIV 所有基因的表达,而 Rev 则有选择性地促进编码病毒结构蛋白的基因表达,促使病毒从感染的早期阶段进入晚期阶段,起到控制病毒基因表达转换开关的作用。目前研究表明正是由于 Rev 介导的负反馈和 Tat 介导的正反馈促使了病毒的生长<sup>[33]</sup>。HIV-1 的突变率很快,这种高突变率促使病毒可以有效地抵抗药物和免疫系统的攻击。通过这种反馈环路和遗传异质性, HIV-1 保持了病毒对抗内部和外部干扰时结构和功能的稳定。

HIV 的鲁棒性治疗策略有两种: 1) crHIV-1 含有顺式病毒包装所需的成分,带有抑制野生型 HIV-1 功能的抗病毒基因,可以控制系统使 HIV-1 病毒长期保持在潜伏状态,通过引入 crHIV-1 使 HIV-1 进入潜伏状态<sup>[34,35]</sup>。2) 突变使 Tat 和 TAR (Tat 蛋白反应元件)之间的平衡常数降到基线值以下时, Tat 的反式激活水平降低,导致核内和胞质内 mRNA 的合成水平下降。由于 mRNA 在核中和细胞质中的水平下降又减少了 Rev 蛋白的表达。Rev 蛋白表达的下降限制了 mRNA 从核内输出到细胞质,使 Tat 蛋白的表达进一步下降。这个正反馈环能使平衡常数低于基线值时 HIV-1 的 mRNA 水平迅速下降。因此,降低平衡常数到基线值以下,并找到能增强这个正反馈作用的方法就可以达到治疗的目的<sup>[33]</sup>。

## 4.3 代谢综合症

代谢综合症又称胰岛素抵抗综合症,是以胰岛素抵抗为特征的一类相互紧密联系的疾病,包括肥胖、II 型糖尿病、高血压、高血脂、动脉粥样硬化等。在正常生理状态下,大量的反馈控制回路保证了能量(葡萄糖)的稳定供给和维持。代谢综合症是因为系统葡萄糖调节机制失调,固有的能量平衡调节漂移导致了系统本身鲁棒性的破坏。同时,代谢综合症利用 TNF- $\alpha$ -脂联素形成的正反馈环产生了疾病的鲁棒性,使系统从低 TNF- $\alpha$ 、高脂联素水平状态转变到高 TNF- $\alpha$ 、低脂联素水平状态。因此,代谢综合症可以认为是一种由内在的正反馈机制引起的 TNF- $\alpha$  极度过量,使合成代谢激素(如胰岛素)不能正常发挥作用<sup>[11]</sup>。代谢综合症病理理性高血糖症和高胰岛素血症维持的原因之一是存在一个参与 TNF- $\alpha$  调节的正反馈回路。TNF- $\alpha$  是代谢综合症鲁棒性的核心调节因子。治疗策略是抑制 TNF- $\alpha$  的表达和分泌及加强脂联素的分泌,使 TNF- $\alpha$  水平下降,疾病的鲁棒性被破坏。

## 5 小 结

生物系统的鲁棒性非常广泛,它普遍存在于生物群体、整体、器官、细胞、分子等各种层次中。认识生物系统的鲁棒性对生物的生存、发育、环境适应、疾病发生发展、疾病治疗等各个方面都具有重要意义。

## 参考文献:

- [1] Csete ME, Doyle JC. Reverse engineering of biological complexity. *Science*, 2002,295:1664-1669
- [2] Barkai N, Leibler S. Robustness in simple biochemical networks. *Nature*, 1997,387:913-917
- [3] Alon U, Surette MG, Barkai N, Leibler S. Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature*, 1999,397:168-171
- [4] Borisuk MT, Tyson JJ. Bifurcation analysis of a model of mitotic control in frog eggs. *J Theor Biol*, 1998,195:69-85
- [5] Freeman M. Feedback control of intercellular signalling in development. *Nature*, 2000,408:313-319
- [6] Gu ZL, Steinmetz LM, Gu X, Scharfe C, Davis RW, Li WH. Role of duplicate genes in genetic robustness against null mutations. *Nature*, 2003,421:63-66
- [7] Nijhout HF. The nature of robustness in development. *BioEssays*, 2002,24:553-563
- [8] von Dassow G, Meir E, Munro EM, Odell GM. The segment polarity network is a robust developmental module. *Nature*, 2000,406:188-192

- [9] Kitano H. Cancer robustness: tumour tactics. *Nature*, 2003, 426:125
- [10] Kitano H. Cancer as a robust system: implications for anti-cancer therapy. *Nature Reviews*, 2004,4:227~235
- [11] Kitano H, Oda K, Kimura T, Matsuoka Y, Csete M, Doyle JM. Metabolic syndrome and robustness tradeoffs. *Diabetes*, 2004,53,Suppl. 3, S6~S15
- [12] Kitano H. Biological robustness. *Nature Reviews*, 2004,5: 826~837
- [13] Yi TM, Huang Y, Simon MI, Doyle J. Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control. *PNAS*, 2000,97(9):4649~4653
- [14] Meir E, Von Dassow G, Munro EM, Odell GM. Robustness, flexibility, and the role of lateral inhibition in the neurogenic network. *Curr Biol*, 2002,12:778~786
- [15] Kitano H. Systems biology: toward system-level understanding of biological systems. In: Foundations of systems biology. Hiroaki Kitano, ed. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 2001
- [16] Dartnella L, Simeonidis E, Hubank M, Tsokad S, Bogle IDL, Papageorgioub LG. Robustness of the p53 network and biological hackers. *FEBS*, 2005,579:3037~3042
- [17] Little JW, Shepley DP, Wert DW. Robustness of a gene regulatory circuit. *EMBO J*, 1999,8:4299~4307
- [18] Santillan M, Mackey MC. Why the lysogenic state of phage  $\lambda$  is so stable: a mathematical modeling approach? *Biophys J*, 2004,86:75~84
- [19] Bluthgen N, Herzel H. How robust are switches in intracellular signaling cascades? *J Theo Biol*, 2003,225:293~300
- [20] Wolf J, Becker-Weimann S, Heinrich R. Analysing the robustness of cellular rhythms. *Syst Biol*, 2005,2(1):35~41
- [21] Cross FR, Siggia ED. Shake it, don't break it: positive feedback and the evolution of oscillator design. *Developmental Cell*, 2005,9:309~310
- [22] Wagner A, Wright J. Alternative routes and mutational robustness in complex regulatory networks. *Biosystems*, 2007, 88(1-2):163~172
- [23] Sophie P, Jean-Loup R, Pierre B. The role of domain redundancy in genetic robustness against null mutations. *J Mol Biol*, 2006,362:184~191
- [24] DeRisi JL, Iyer VR, Brown PO. Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science*, 1997,278:680~686
- [25] Edwards JS, Palsson BO. Robustness analysis of the *Escherichia coli* metabolic network. *Biotechnol Prog*, 2000, 16:927~939
- [26] Hartwell LH, Hopfield JJ, Leibler S, Murray AW. From molecular to modular cell biology. *Nature*, 1999,402:47~52
- [27] McAdams H, Shapiro L. Circuit simulation of genetic networks. *Science*, 1999,269:650~656
- [28] Ma L, Iglesias PA. Quantifying robustness of biochemical network models. *BMC Bioinformatics*, 2002,3:38
- [29] Laub MT, Loomis WF. A molecular network that produces spontaneous oscillations in excitable cells of dictyostelium. *Mol Biol Cell*, 1998,9:3521~332
- [30] Kim J, Bates DG, Postlethwaite I, Ma L, Iglesias PA. Robustness analysis of biochemical network models. *IEE Proc-Syst Biol*, 2006,153(3):96~104
- [31] Harris AL. Hypoxia — a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Rev Cancer*, 2002,2:38~47
- [32] Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *Pathol J*, 2002,196:254~265
- [33] Kim H, Yin J. Robust growth of human immunodeficiency virus type1(HIV-1). *Biophysical J*, 2005,89:2210~2221
- [34] Weinberger LS, Schaffer DV, Arkin AP. Theoretical design of a gene therapy to prevent AIDS but not human immunodeficiency virus type 1 infection. *Virol J*, 2003,77:10028~10036
- [35] Mautino MR, Morgan RA. Gene therapy of HIV-1 infection using lentiviral vectors expressing anti-HIV-1 genes. *AIDS Patient Care STDS*, 2002,16:11~26

## PROGRESS OF BIOLOGICAL ROBUSTNESS

ZHU Bing, BAO Jia-li, YING Lei

*(Bioelectromagnetics Laboratory of Zhejiang Province, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)*

**Abstract:** Biological robustness is a system property to keep a stability of live-body structure and function as uncertainty factor from external and internal variety disturbs it. Up to now, it is known robustness always arises in whole, organ, cell and molecule, for example, bacterial chemotaxis, cell cycle, intercellular communication, gene mutation, development, gene network, and so on. In the organism, using feedback control, redundancy, modularity and structure stability attains robustness. Stability robustness and character robustness are two important issues in the research, and mathematics model is a method for biological robustness. The knowledge of biological robustness signifies to illness's generation, development and therapy, such as cancer, AIDS and diabetes. This paper reviews biological robustness progress recently.

**Key Words:** Biological robustness; Stability; Degree of robustness (DOR)

---

**Received:** Apr 23, 2007

**Corresponding author:** BAO Jia-li, Tel: +86(571)88208171, E-mail: baojl@zju.edu.cn