

信号转导网络的生物信息学分析

刘伟^{①②}, 李栋^②, 朱云平^{②*}, 贺福初^{①②*}

① 国防科技大学机电工程与自动化学院, 长沙 410073;

② 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京蛋白质组研究中心, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 102206

* 联系人, E-mail: zhuyp@hupo.org.cn; hefc@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 2008-06-16; 接受日期: 2008-07-24

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2006CB910803, 2006CB910706 和 2006AA02Z334)、国家高技术研究发展计划(批准号: 2006AA02A312)和国家自然科学基金创新群体基金(批准号: 30621063)资助项目

摘要 研究信号转导是了解生命活动过程的重要途径。随着实验方法的改进和实验数据的积累, 很多信号转导通路的作用机制已经被揭示, 对于已有信号转导数据的分析和利用已成为热点问题。本文综述了最近几年生物信息学在信号转导网络分析方面取得的最新进展, 简要介绍了信号转导的特点和作用机制, 并对网上相关的数据库资源进行总结, 给出了信号转导网络的结构分析方法, 包括网络的拓扑属性分析、结构模块搜索及信号通路的自动生成, 重点对信号转导网络的建模和仿真方法进行了讨论, 分析了该领域的研究现状及可能的发展方向。总体而言, 对于信号转导网络的研究已经从小规模的实验研究向大规模的网络分析方向发展, 对于网络的动态模拟更加接近真实系统。随着对信号转导的研究更加广泛和深入, 对于信号转导网络的生物信息学分析将具有广阔的发展和应用前景。

关键词

信号转导
结构模块
通路自动生成
动态仿真

信号转导是生物系统的重要生命活动过程, 不仅承载了多种生物学功能, 而且与许多疾病过程的发生、发展密切相关。机体通过信号转导通路中分子之间的相互识别、联络和相互作用, 实现整体功能上的协调统一。信号传递的任何异常都可能引发生物过程的失调, 导致疾病的发生, 如癌症或糖尿病。由于细胞内各种信号通路之间存在着紧密的联系和交叉调控, 形成了非常复杂的信号转导网络^[1,2]。

随着对信号转导数据的积累和研究的不断深入, 仅凭实验方法研究信号转导通路已经不能满足大规模、复杂的信号转导网络分析的需求。采用生物信息学方法分析信号转导网络, 可以帮助人们认识细胞在整个生命过程中增殖、分化、代谢、癌变及死亡等诸方面的表现和调控方式, 进而理解生命活动的本

质, 在分子水平上阐释各种疾病的发病机制, 并发现新的诊疗手段。

本文综述了生物信息学在信号转导网络分析方面的研究现状和最新进展, 首先简要介绍信号转导的特点和作用机制, 总结和比较了网上常用的信号转导数据库, 然后给出了信号转导网络的结构属性分析方法, 包括信号网络的拓扑属性分析、结构模块搜索和信号通路的自动生成, 最后重点讨论信号转导网络的建模和动态仿真方法, 分析了该领域未来可能的研究热点和发展方向。

1 信号转导网络的作用机制

早期关于信号转导的研究认为信号转导网络是完成信息的传递和放大的线性级联系统, 然而, 随着

研究的逐步深入，人们越来越清楚地发现这种描述是不完整的^[3]。目前，只有少数信号通路包含的信号分子较少而且结构简单，如核受体介导的信号传递和经由Jak/Stat^[4]路径的信号传递。除此之外，多数信号转导通路结构复杂，存在多个信号蛋白协同作用，而且信息被指引流向多个生化末端。信号转导的作用机制可以总结为以下几个特点：动态性、复杂性、网络化和专一性等。

1.1 动态性

细胞信号很少会仅在一个位置发挥功能，而是在细胞、组织之间动态的穿梭。在信号转导通路中，各种分子被激活完成信号传递，然后恢复钝化状态，准备接受下一波的刺激。同时，信号转导通路中各个反应相互衔接，形成一个连续而又有序的反应过程，完成动态的信号传递。

1.2 复杂性

机体内蛋白质相互作用十分复杂，一个信号往往不是单一传导，而是存在许多其他蛋白或信号去增强它、抑制它，构成了一个复杂的信号反馈系统，从而保证了信号传导的精确性^[5]。其中正反馈起到了信号放大的作用，将信号扩增并传递出去，而负反馈的作用比较复杂，可以使信号稳定在一定水平，或者对信号起灭活的作用。

1.3 网络化

信号通路很少是孤立的，它们通常有多个分支并相互连接组成复杂的网络。一条通路中的信号分子可以共价修饰从而改变其他通路组分的活性。如图1所示，一条通路中的信号传递可影响、调节和控制其他路径中的信号传递。这种信号传递的互相依赖称为串话(crosstalk)^[6]，也是目前信号转导研究中的一个重要课题。

1.4 专一性

鉴于细胞内存在多条信号转导通路，各条通路之间存在部分共同的信号分子，为了保证对不同的刺激能够产生特定的细胞响应，需要信号转导具有专一性。而信号分子的结构特点是细胞信号转导专一性的重要基础，比如配体与受体结构上的互补性。

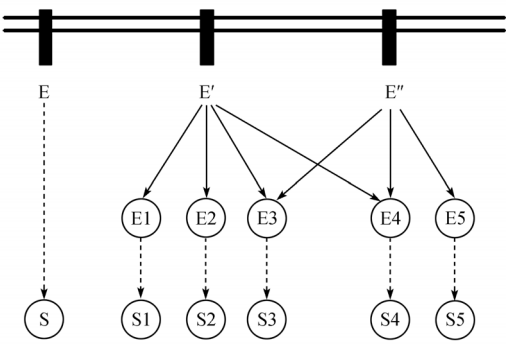


图1 信号传递的分支和串话

E, E'和E''是受体，而 S, S₁,...,S₅是目标蛋白。在E'到S₁,...,S₄之间存在多个分支，而在E'和E'到S₃和S₄的通路之间存在着串话

信号传递过程中的任何错误都可能导致最终任务的失败，致使机体功能异常或疾病的发生。

信号转导网络包含多种分子相互作用，信号分子不断发生动态变化，通路中存在复杂的调控机制。多条通路之间具有部分共同的分子，并采用类似的机制发挥作用，同时要保证对于不同的刺激产生专一的细胞响应。这些特点为完成信号转导的重要功能提供了必要条件，也给信号网络的生物信息学分析和处理提出了很大的挑战。

2 信号转导网络的数据库资源

随着信号转导数据的不断积累，有必要建立大规模的数据库收集已知的信号通路，为解释生物过程和疾病机理提供帮助。由于大部分信号通路只存在于多细胞生物中，目前信号数据库主要集中于真核生物。针对不同需求，人们已经建立了多种生物通路和分子相互作用的数据库，数据存储和展现形式各不相同。信号网络的组织形式和作用方式比代谢通路更加复杂，也往往采用比代谢通路更加抽象的形式进行表示。

随着信号转导相关研究的不断深入，对信号转导的研究出现了从小规模实验向大规模研究发展的趋势，以及单个通路研究向大型网络分析发展的趋势。例如，由美国、加拿大和英国的52个实验室组成的信号转导联军(AfCS)^[7]，以小鼠的B细胞和心肌细胞作为主要的研究对象，对G蛋白介导的信号通路及其相关的细胞信号转导网络进行系统和全面的研究。而Ma'ayan等人^[8]通过数据库整理和文献挖掘的

方法,重建哺乳动物海马趾的 CA1 神经元细胞中信号通路和细胞机制,得到了一个由 608 个分子和 1427 对相互作用组成的大规模信号转导网络.随着数据的积累和分子相互作用细节的不断丰富,要求数据库以更加合理的方式来进行数据存储和可视化,提供便捷的查询和下载,为数据分析提供帮助.

有关信号转导通路的网上数据库资源较多, Google 索引的在线资源中心 Pathguides(<http://www.pathguide.org/>)给出了该领域较常用的网站, 包含了很多物种的信号通路和代谢途径的信息. 本文调研了一些常用的信号转导数据库, 对各数据库的特点进行了比较. 其中, Biocarta 是目前覆盖范围最广的信号通路数据库, 包含了大量的通路细节知识, 方便进行单个分子的查询, 但是单个通路规模较小, 不提供批量下载. KEGG 和 Reactome 作为经典的信号通路数据库建立时间较早, 图示清楚, 下载方便, 但与 Biocarta 相比包含的通路数据不够全面. STKE 数据库由通路专家进行收集整理, 包括通用的细胞信号数据和部分组织细胞中特殊的信号过程, 具有内容较详细但通路数目较少的特点. AfCS 数据库以信号分子为基础, 提供其参与的相互作用及信号通路图, 包含了 AfCS 项目最新的研究成果. 而 Pathway Interaction Database 专门收集人的信号通路, 包含了大量文献挖掘得到的信号通路, 并且从 Biocarta 和 Reactome 中导入了大部分的信号通路, 适于人的信号通路分析. 此外, AMAZE 数据库采用专门的数据模型, 可将单个生物分子和相互作用整合进细胞过程

的复杂网络, 提供来自于代谢、细胞信号和基因调控通路的生物条目和相互作用信息.

尽管上述数据库包含了大量有关生物通路的有效知识, 但是用静态的连接图形式描述通路, 难以实现信号通路的定量分析. 因此研究人员收集小规模定量实验结果, 构建了一些定量信号转导通路数据库, 如 DOQCS 和 SigPath 等. DOQCS 数据库专门收集具有定量信息的信号通路, 包括反应方程、底物浓度和速率常数等, 并对这些模型提供了注释信息. 表 1 中列出了常用的定性和定量信号转导数据库的网址和简单描述.

3 信号转导网络的结构属性分析

鉴于信号转导网络的复杂性, 从拓扑角度分析网络的结构属性有助于揭示生物网络的共同特征以及信号转导网络的特有属性, 帮助人们了解信号传递的生化过程和一般规律.

3.1 网络拓扑属性

在拓扑属性上, 信号转导网络具有无尺度性质, 即蛋白的连接度服从幂律分布^[9]. 在无尺度网络中, 少数节点连接度非常高, 可以同很多节点发生相互作用; 而大部分节点具有较低的连接度, 只能同少数节点发生相互作用. 图 2 给出了海马趾的 CA1 神经元细胞中信号网络^[8]的连接度分布曲线, 连接度分布满足 $P(k) \sim k^{-2.21}$ ($P = 2.62 \times 10^{-7}$). 与蛋白相互作用网络类似, 信号转导网络的基本属性包括网络直径、聚集系

表 1 常用的信号通路数据库

数据库	网址	描述
Biocarta	http://www.biocarta.com	信号通路图片及注释数据库
KEGG	http://www.genome.ad.jp/kegg	各种细胞过程中分子相互作用的图表
Reactome	http://www.reactome.org	生物核心通路及反应的挖掘知识库
PID	http://pid.nci.nih.gov	从其他数据库导入及文献挖掘的人信号通路数据库
STKE	http://stke.sciencemag.org	参与信号转导的分子及其相互作用关系的信息
AfCS	http://www.signaling-gateway.org	参与信号通路的蛋白质相互作用和信号通路图
AMAZE	http://www.amaze.ulb.ac.be	对细胞过程的相关信息表示、管理、注释和分析
BIND	http://www.bind.ca	提供参与通路的分子的序列和相互作用信息
DOQCS	http://doqcs.ncbs.res.in	细胞信号通路的量化数据库, 提供反应参数及注释信息
SigPath	http://sigpath.org	提供细胞信号通路的量化信息

数、等级模块性等。但与一般蛋白相互作用网络相比，信号转导网络中节点之间的连接更加紧密^[10]，而且存在大量的冗余通路，节点之间具有复杂的激活、抑制或调控的关系。

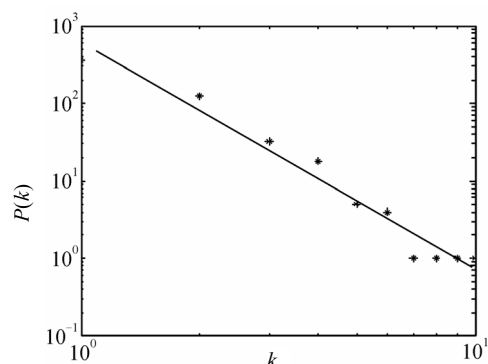


图2 海马趾的CA1神经元细胞中信号网络的连接度分布图

Liu等人^[11]基于网络拓扑结构提出了一种新的指标SigFlux，用于度量单个蛋白的重要程度。他们发现蛋白SigFlux与基因敲除表型和进化速率等存在一定的相关关系，并将该指标与蛋白的连接度进行比较，发现该指标能够揭示一些低连接度的重要蛋白。

3.2 结构模块

通过鉴别各种内部高度连接的节点集合，可以将生物网络划分成不同的结构模块，模块是发挥特定的生物学功能的基本单位。在信号转导网络中存在大量的结构模块，如前馈和反馈回路等。在实际网络中，各种模块不是同样显著的，每个网络都会有一系列独特的模块类型。这些模块揭示了相互作用模式的特点，表征了该网络的特征^[12]。与基因调控网络相比，在信号转导网络中前馈模块的存在更加广泛^[8,10]，以实现信号的多通路传递，保证部分分子缺失时系统的稳定性。同时，由于网络模块的划分方法多种多样，可以将网络划分为包含10~20个成员的子集合，也可以划分成更大或者更小的模块，可能产生上亿的组合方式，模块划分并非是很简单的任务。

为了识别和理解结构模块以及它们之间的关系，人们开发了多种工具用于分析网络的模块性，如专门针对KEGG网络开发的PathwayBlast软件等。Milo等人^[13]首次将生物网络与随机网络进行比较，寻找具有统计显著性的模块，并证实结构模块具有重要

的信息处理作用。但是穷举法所需的计算时间会随着网络规模的增大而迅速增加。因此，Kashtan等人^[14]提出了一种基于子网随机采样的新方法，搜索具有统计显著性的结构模块，可以用于复杂网络的模块分析，并且提供了一种现成的工具MFinder。最近几年，该领域的研究人员提出了很多基于随机采样的方法以及改进的快速方法，开发了更加便捷的模块搜索工具，如MAVisto^[15]和FANMOD^[16]等。结构模块划分作为网络生物信息学分析的基本方法，与模块功能紧密相关，为网络的功能分析和生物学解释提供了很大的帮助。

3.3 通路推断

通过实验手段研究信号通路，需要进行大量的实验才能确定其作用机制和分子调控关系。而生物信息学方法利用已知数据和生物学知识进行通路推断，可以帮助阐释信号分子作用机制，辅助实验设计，节省大量的人力物力。Gomez等人^[17]提出了一种统计模型，在结构域及网络拓扑结构的基础上，预测酵母中未知的分子相互作用。该方法可以生成潜在的信号通路，并且方便拓展到多个物种中。Steffen等人^[18]提出了一种方法，能够结合蛋白相互作用和基因芯片等高通量的数据自动地生成信号转导通路。采用这种方法生成的通路往往有数千万条，尽管通过定义一些打分原则可以挑选分值较高的通路，但是只能生成较短的通路而且难以确定蛋白之间的激活或抑制关系。而Kelley等人^[19]利用了不同物种之间同源蛋白的信号通路的保守性，将某一物种中研究的比较成熟的信号通路推广到其他物种中。Shlomi等人^[20]发展了一种名为Qpath的工具，采用多物种通路比较的方法发现了酵母中69条保守通路，用于推断和注释果蝇中对应通路，提供了一种识别重要通路和推测通路功能的新方法。Hautaniemi等人^[21]采用决策树方法预测信号通路，有助于阐释信号响应和级联关系，并产生实验上可验证的预测结果。比较上述几种预测方法，基于大规模蛋白相互作用和芯片数据的方法，可以预测出大量潜在通路，但是存在预测准确率不高的问题。基于多物种同源通路推断的方法可以得到较高的预测准确率，但是难以推断新的潜在通路。有必要结合现有方法，为实验人员提供方便

使用的生物信息学预测工具, 以便推断更具可信性的潜在信号通路。

4 信号转导网络的建模和仿真

信号转导过程控制着细胞的生存和凋亡, 与多种生物学功能及疾病密切相关, 因此有必要对于信号转导动态过程进行深入研究. 系统生物学方法期望通过建立细胞信号转导过程的模型, 找到参与此过程的各种分子之间相互作用的网络, 阐明其在基因调控、疾病发生中的作用, 为疾病治疗和药物发现提供依据^[22]. 近几年, 对信号转导网络的定量分析逐日升温, 通常采用一系列的方程模型描述信号转导通路的内部变化过程^[23]. 如图 3 所示, 模型的建立过程分为以下几步: 在现有化学反应及分子相互作用基础上提出模型; 根据已有的定量数据估计模型的动力学参数; 对模型进行验证, 并利用新的实验数据对模型进行修改; 将模型用于预测各种条件下的细胞响应. 由于缺乏完整的有关动力学参数的知识, 仅有 30%~50% 的参数是已知的, 要估计大量的未知参数难度较大, 定量的建模和仿真方法存在着很大的局限性. 而定性或半定量模型作为定量模型的中间步骤和简化模型, 为理解信号转导通路的作用机制做出了贡献, 包括布尔网络^[24]、逻辑模型^[25]、概率模型^[26]和 Petri 网络^[27,28]等. 描述网络动态的定量数学模型包括常微分方程、偏微分方程和随机微分方程^[29]

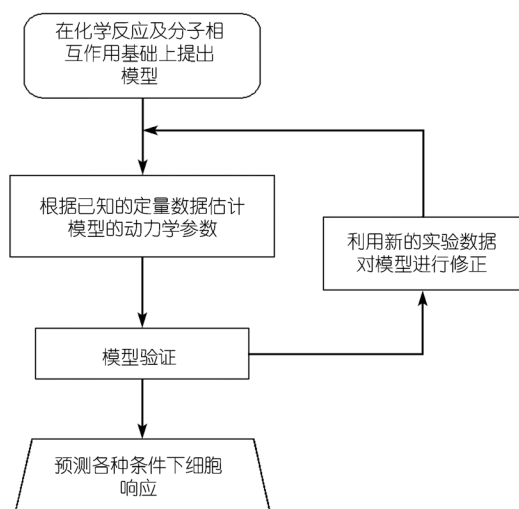


图 3 信号网络建模和仿真方法流程图

等, 其中常微分方程方法是这一领域普遍采用的方法^[30~33]. 下面对几种常用的信号通路建模与仿真的半定量和定量方法作一介绍。

4.1 布尔网络

布尔网络在分子相互作用关系矩阵的基础上, 采用布尔函数表示每个分子的状态, 即 1 表示激活, 0 表示失活, 模拟通路中信号传递的过程. Saez-Rodriguez 等人^[24]在已有生物学知识和基因敲除表型信息的基础上建立了一个大规模的布尔网络模型, 分析了 T 细胞中信号转导网络的动态过程. 在敲除 CD28 以及激酶 Fyn 的情况下, 预测了细胞整体的信号响应, 和实验取得了一致的结果. 同时, 该模型可以帮助分析信号网络的重要结构特征以及潜在的风险模块, 有助于预测药物作用和网络结构变化的影响。

4.2 逻辑模型

为了描述更加复杂的信号传递过程, 如两个同时发生的化学反应, 或者当某个反应发生时, 另外一个反应不能发生等情况, 有必要引入逻辑关系模型. Klamt 等人^[25]建立了一套细胞信号和调控网络的结构和功能的方法, 并以 T 细胞的信号网络为例进行了演示. 他们采用了两种方法表示信号转导网络, 一种是相互作用图, 另外一种逻辑相互作用图. 通过分析相互作用图, 可以计算两个节点之间的信号通路和反馈回路, 确定节点之间的激活或抑制关系. 而为了更加准确的描述信号传递的动态过程, 他们引入了逻辑相互作用图的表示方法, 进行逻辑稳态分析, 研究信号转导网络中信号逻辑关系及处理过程。

4.3 概率模型

在概率模型中, 通常采用马尔科夫链或者马尔科夫决策过程, 建立信号通路中化学反应的模型, 其中定量信息包括状态变化的概率及发生时间, 相比逻辑模型包含了更多的化学反应细节. Heath 等人^[26]采用连续时间的马尔科夫链模型, 建立了一个名为 PRISM 的工具, 可以进行 Monte-Carlo 方法仿真以及离散事件的模拟。

4.4 Petri 网络

Petri网络可以描述条件与事件之间的关系,是一种用于建模并发事件和模拟离散事件的动力系统,包括随机Petri网络、混合Petri网络和有色Petri网络等,最近几年被广泛用于生物通路建模^[27,28]中。Li等人^[27]首次提出了一种基于时间的Petri网络,表示分子相互作用以及信号通路的作用机制。该方法采用时间Petri网络决定转换的延迟时间,并以细胞凋亡通路为例进行模拟实验。

4.5 微分方程模型

相比上述几种模型,微分方程模型更接近于真实的生物学系统。采用信号通路的微分方程模型可以表征细胞在不同时间内分子浓度的变化,观察在不同外界条件下细胞的动态响应过程,深入的揭示信号转导的作用机制,辅助疾病诊断和治疗。

为了更加方便地建立微分方程模型,2003年美国加州理工学院Hucka等人^[34]首次提出SBML(system biology markup language),即系统生物学标记语言。SBML作为一种机器可读的、基于XML的标记语言,可以描述代谢网络、细胞信号通路、调控网络,以及在系统生物学范畴中的其他系统,提供了网络动态仿真的基础。

采用微分方程模型有助于更加详细的阐释生物学系统的一般特性。例如,生物系统的重要特性之一是:即使系统的内部状态发生了显著变化,对于控制器或者外界刺激,系统仍旧能够保持一致的响应和协调方式,称为“稳健性”。信号网络的动态建模和仿真有助于阐释这种现象的分子基础。结合大规模的数字仿真和非线性降维方法,Barbano等人^[35]发展了一种数学方法研究生物网络动态,检测在噪声影响下系统的稳健性。首先采用locally linear embedding (LLE)和Laplacian eigenmaps (LEs)方法进行数据降维,简化后续数据处理的复杂性。然后采用微分方程建立化学反应和信号转导模型,数值方法求解动力学参数,最后模拟在不同条件刺激或者基因敲除情况下生物学系统的动态响应过程。

虽然常微分方程是最基本和最普遍应用的系统建模方法,但是常微分方程只是真实系统的一个确定性近似,随机性贯穿于生物系统的发生和演化的

始终。因此,除了常微分方程以外,非确定性方程也被广泛应用^[29]。常微分方程适合描述那些空间比较狭小,反应速率较高,规模较小的系统。而随机微分方程更适于描述复杂的细胞过程以及系统内在的随机性。随机微分方程方法主要包括Gillespie^[36]提出的基于蒙特卡洛随机模拟方法的数值方法和Stochsim算法^[37]。

同时,人们发展了大量的软件仿真平台,如E-cell^[38], SmartCell, Virtual Cell^[39]和MCell^[40]等,为生物网络的建模和仿真提供了标准的方法和平台,更加准确、方便和可靠。近几年,这些平台得到了不断完善,能够用于建立更加复杂的生物学模型。以E-cell3为例,采用面向对象的建模方法和通用的数据结构实现实时的用户交互,能够进行确定性模型与随机模型的混合模型仿真,充分利用空间信息更加逼近真实的细胞环境,能够处理时间尺度的改变实现单个细胞模型中多种时间步长的并存。通过仿真技术,研究者可以构造细胞结构及其内外部环境物质组成,记录细胞实验现象和功能,再现细胞生命活动并发现新的生物学现象和规律。总之,各种半定量和定量模型以及仿真平台的发展为生物网络的动态模拟提供了理论依据和技术支持,有助于人们从生物信息学角度深入地理解信号转导网络的动态响应过程。在以后的计算模型中需要整合信号感知、传递和终止的分子机制上的最新发现。只有在仿真模型中包含充分的细节知识才能更加逼近真实系统,给实验提供更多的指导和帮助。

此外,合成生物学作为研究热点之一,对于信号转导网络的生物信息学分析具有重要的促进作用。合成生物学结合了分子人工合成以及计算机仿真技术深入的研究部分小规模网络的动态过程,揭示了部分通路的作用机制和动态参数^[41,42]。作为一种实验和生物信息学的结合方法,其模型可以推广到信号转导网络的生物信息学分析中。

5 讨论

信号转导网络中广泛存在的交叉调控关系是生物复杂性的体现,与其承担的重要生物学功能有关,同时也给信号转导网络的生物信息学分析带来了许多困难。目前,人们已经进行了很多的努力,整理出

某些细胞中的大型信号网络, 开发出各种建模方法和仿真平台, 揭示了部分信号通路的作用机制. 但是, 信号转导数据的利用还不充分, 研究方法有限, 不管是结构属性分析还是动态模拟都需要对信号转导网络进行近似和简化, 还无法得知信号转导精确的时间和空间模型. 总结信号转导网络中生物信息学研究现状, 预期未来几年在该领域可能出现以下几个研究热点:

(i) 随着现有通路不断的补充和扩展, 可能发现通路之间更多的交叉联系, 组成大规模的信号转导网络. 对于大规模信号转导网络的结构属性分析成为可能, 从而揭示信号转导的一般作用机制和规律.

(ii) 为了满足实验人员的需要, 可能出现更多的专门针对信号转导网络设计的生物信息学分析工具, 寻找信号转导通路中的结构、功能模块和薄弱环

节, 发现可能的疾病标志物以及药物靶标.

(iii) 随着多种信号通路的作用机制被揭示, 信号转导通路的定量数据不断积累, 为动态模拟信号转导过程提供了基础. 动态信号转导数据库的规模将扩大, 同时信号转导的动态模拟和分析将成为主要的研究方向.

总体而言, 对于信号转导网络的研究已经从小规模的实验研究向着大规模的网络分析发展, 对于网络的动态模拟越来越逼近真实的系统, 对信号转导的研究更加广泛和深入, 对于信号转导的生物信息学分析具有广阔的发展和应用前景. 同时, 对于信号转导网络的研究有待于生物学理论、实验技术和生物信息学分析方法上的共同进步, 有必要将基因组、基因表达谱、蛋白质组和信号转导整合起来, 组成更大的生物网络以最终揭示生命现象背后的奥秘.

参考文献

- Weng G, Bhalla U S, Iyengar R. Complexity in biological signaling systems. *Science*, 1999, 284: 92 [\[DOI\]](#)
- Bhalla U S, Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science*, 1999, 283: 381 [\[DOI\]](#)
- Levchenko A. Dynamical and integrative cell signaling: challenges for the new biology. *Biotechnol Bioeng*, 2003, 84: 773—782 [\[DOI\]](#)
- Papin J A, Palsen B Ø. The JAK-STAT signaling network in the human B-cell: an extreme signaling pathway analysis. *Biophys J*, 87: 37—46
- Rives A W, Galitski T. Modular organization of cellular networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 1128—1133 [\[DOI\]](#)
- Schwartz M A, Ginsberg M H. Networks and crosstalk: integrin signaling spreads. *Nat Cell Biol*, 2002, 4: E65 [\[DOI\]](#)
- Gilman A G, Simon M I, Bourne H R. Overview of the alliance for cellular signaling. *Nature*, 2002, 420(6916): 703—706 [\[DOI\]](#)
- Ma'ayan A, Jenkins S L, Neves S, et al. Formation of regulatory patterns during signal propagation in a mammalian cellular network. *Science*, 2005, 309: 1078—1083 [\[DOI\]](#)
- Barabasi A L, Albert R. Emergence of scaling in random networks. *Science*, 1999, 286(5439): 509—512 [\[DOI\]](#)
- Alon U. Network motifs: theory and experimental approaches. *Nat Rev Genet*, 2007, 8: 450—461 [\[DOI\]](#)
- Liu W, Li D, Zhang J, et al. SigFlux: a novel network feature to evaluate the importance of proteins in signal transduction networks. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7: 515 [\[DOI\]](#)
- Kwoh C K, Ng P Y. Network analysis approach for biology. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64: 1739—1751 [\[DOI\]](#)
- Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, et al. Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*, 2002, 298(5594): 824—827 [\[DOI\]](#)
- Kashan N, Itzkovitz S, Milo R, et al. Efficient sampling algorithm for estimating subgraph concentrations and detecting network motifs. *Bioinformatics*, 2004, 20(11): 1746—1758 [\[DOI\]](#)
- Schreiber F, Schwöbbermeyer H. MAVisto: a tool for the exploration of network motifs. *Bioinformatics*, 2005, 21: 3572—3574 [\[DOI\]](#)
- Wernicke S, Rasche F. FANMOD: a tool for fast network motif detection. *Bioinformatics*, 2006, 22: 1152—1153 [\[DOI\]](#)
- Gomez S M, Lo S H, Rzhetsky A. Probabilistic prediction of unknown metabolic and signal-transduction networks. *Genetics*, 2001, 159(3): 1291—1298
- Steffen M, Petti A, Aach J, et al. Automated modelling of signal transduction networks. *BMC Bioinformatics*, 2002, 3(1): 34 [\[DOI\]](#)
- Kelley B P, Sharan R, Karp R M, et al. Conserved pathways within bacteria and yeast as revealed by global protein network alignment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(20): 11394—11399 [\[DOI\]](#)
- Shlomi T, Segal D, Ruppin E, et al. QPath: a method for querying pathways in a protein-protein interaction network. *BMC Bioinform*

- 1006