

# 功能网络冗余光子学

刘承宜 朱玲 李方晖 刘延莹 张洁

(华南师范大学生命科学学院, 激光运动医学实验室, 广东 广州 510006)

**摘要** 任何功能的充分稳定发挥是由负反馈机制和冗余机制维持的。将其中的负反馈机制称为功能内稳态(FSH)。维持FSH的非必须子功能(FNS)可以处于FNS特异内稳态(FNSH)。打破FSH的特异的应激(FSS)也可以处于FSS特异内稳态(FSSH)。处于/远离FSSH的FSS称为成功/慢性应激。打破FNSH的应激称为常规应激。通过研究控制功能网络的深层网络, 假设慢性/成功常规应激是冗余基因/通路的部分/完全激活。弱激光或单色光不能调节完全激活的冗余基因/通路, 但可以促进部分激活的冗余基因/通路完全激活。冗余通路的调节已经初步获得了实验证据的支持, 但冗余基因的调节有待进一步实验的证实。

**关键词** 生物光学; 内稳态; 冗余; 应激; 光生物调节作用; 诊断

**中图分类号** Q631; R616.4 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/LOP49.071702

## Redundant Photonics in Function Networks

Liu Chengyi Zhu Ling Li Fanghui Liu Yanying Zhang Jie

(Laboratory of Laser Sports Medicine and College of Life Science, College of Life Science,  
South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

**Abstract** A function performance of a biosystem is maintained by its negative feedback and redundant pathways. The negative feedback response has been defined as a function-specific homeostasis (FSH) in the laboratory. A FSH non-essential subfunction (FNS) may be in its FNS-specific homeostasis (FNSH). A FSH-specific stress (FSS) disrupting the FSH may also be in its FSS-specific homeostasis (FSSH). A FSS in its FSSH is called successful stress, but a FSS far from its FSSH is just chronic stress. A stress disrupting a FNSH is called an ordinary stress. It was supposed that redundant genes/pathways may be activated partially in a chronic ordinary stress but completely in a successful ordinary stress after studying the deeper networks controlling function networks. Low level laser irradiation or monochromatic light has no direct effects on completely activated redundant genes/pathways, but can modulate partially activated redundant genes/pathways. The redundant hypothesis on redundant pathways is primarily supported by experimental studies, but the one on redundant genes should be further verified.

**Key words** bio-optics; homeostasis; redundancy; stress; photobiomodulation; diagnostics

**OCIS codes** 170.1420; 170.3880

## 1 引言

自从100多年前爱因斯坦提出光子概念以来,人们对光子特性进行了大量的研究<sup>[1]</sup>。激光或单色光(LI)可以分为低强度LI(LIL)(约10 mW/cm<sup>2</sup>)和中强度LI(MIL)(0.10~1.00 W/cm<sup>2</sup>)。LIL/MIL对生物功能的调节依赖于LI的强度和生物系统的状态。生物系统的各种功能相互作用形成功能网络<sup>[2]</sup>。任何功能的充分稳定发挥是由负反馈机制<sup>[3~5]</sup>和冗余机制<sup>[3~7]</sup>维持的。将其中的负反馈机制与功能和应激联系起来,分别提出了功能内稳态(FSH)和FSH特异应激(FSS)及其特异内稳态(FSSH)的概念,并根据FSSH将应激分为成功应激和慢性应激<sup>[8,9]</sup>。MIL短时间照射和LIL统称为低水平LI(LLI),可以直接调节慢性应激直至建立成功应激<sup>[8,9]</sup>。本文从功能网络的角度讨论LLI的功能调节作用及其冗余机制。

**收稿日期**: 2012-02-07; **收到修改稿日期**: 2012-03-11; **网络出版日期**: 2012-05-16

**基金项目**: 国家自然科学基金(60878061)资助课题。

**作者简介**: 刘承宜(1963—),男,博士,教授,博士生导师,主要研究光生物调节作用和功能内稳态的机制及其在激光医学、生物医学和体育科学中应用等方面的研究。E-mail: liutcy@senu.edu.cn

## 2 功能内稳态

FSH 是维持功能充分稳定发挥的负反馈机制<sup>[10,11]</sup>。C2C12 成肌细胞的正常增殖功能由增殖内稳态 (PISH) 维持。研究<sup>[12]</sup>发现, C2C12 细胞在不同葡萄糖浓度下的增殖是不一样的, 在 22.5 mM 浓度附近的葡萄糖不但所维持的细胞增殖速度最快, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶(NAD<sup>+</sup>)与其还原形式 NADH 的比值 NAD<sup>+</sup>/NADH 和 NAD<sup>+</sup> 依赖的组蛋白去乙酰化酶 1(SIRT1) 的 mRNA 表达最低, 而且可以抵抗葡萄糖浓度的小范围变化, 这就是 PISH 的特征, 相应的葡萄糖浓度和 PISH 分别记为正糖(nG)和 ngPISH。

文献上也发现了 FSH 现象。Youk 等<sup>[13]</sup>将单一己糖基因转运子(HXT)2 转入没有任何 HXT 的酵母突变株中, 研究了突变株在不同葡萄糖中的生长情况。他们发现, HXT2 酵母的最佳生长速率 0.53 h<sup>-1</sup> 出现的葡萄糖水平为 0.06%~0.20%。根据 FSH 的定义, 维持这种生长速率最佳又抵抗葡萄糖浓度变化的背后机制就是酵母生长特异的内稳态。

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能是由 HPA 特异的内稳态(HPAH)来维持的。高血压<sup>[14]</sup>和抑郁症<sup>[15]</sup>降低了 HPAH 的品质。高血压不但降低了可体松觉醒反应(CAR), 而且降低了服用地塞米松后 HPA 对 CAR 的抑制<sup>[14]</sup>。糖皮质激素是 HPA 轴的末端作用激素, 它与受体的结合敏感性在基因敲除动物 51KO 小鼠得到加强<sup>[15]</sup>。与野生小鼠相比, 51KO 小鼠提高了 HPAH 的品质, 不但肾上腺重量和基础肾上腺酮水平降低, 面对刺激的抵抗力增加, 而且遭遇应激的康复能力得到增强<sup>[15]</sup>。

## 3 间接光生物调节作用

光生物调节作用(PBM)是 LIL/MIL 对生物系统功能的非损伤调节作用<sup>[16,17]</sup>。大量的研究发现<sup>[8,9]</sup>, LLL 不能直接影响处于 FSH/FSSH 的功能/FSS, 但可以调节慢性应激, 直至 FSH/FSSH 建立, 这种 PBM 称为直接 PBM(dPBM)。成肌细胞实验<sup>[12,18]</sup>发现, 低/高糖(lG/hG)打破 ngPISH, 增殖远离 ngPISH, 形成慢性应激, LIL 调节慢性应激直至成功应激的实现, 建立 lG/hG 中的 PISH(lgPISH/hgPISH)。

生物系统存在各种功能, 它们的相互作用会形成一个功能网络<sup>[2]</sup>。在功能网络的各种描述中, 中医的表征最为简洁<sup>[19]</sup>。中医的阴阳、五行、十二经脉和 365 穴位都是对人体功能的简洁描述。实验发现<sup>[20,21]</sup>, LIL 对细胞功能的调节满足阴阳原理。图 1 示意了其中的一种功能网络。圆月/新月表示处于/远离内稳态的功能。实心/空心粗箭头表示可以/无法实现的演化。细的双箭头表示相互促进, 没有箭头的细线表示相互抑制或没有作用。细的单箭头表示 PBM, 分为前面讨论的 dPBM 和下面将要讨论的间接 PBM(iPBM)<sup>[26]</sup>。根据内稳态的品质, 图 1 将内稳态分为 3 级, 所研究的功能处于 FSH, 其升级 FSH 记为 eFSH。在品质更低的内稳态中, 对 FSH 有抑制作用的记为 iFSH, 对 FSH 没有影响的记为 nFSH, 余下的为维持 FSH 的非必需子功能(FNS)特异的内稳态(FNSH)<sup>[11]</sup>。内稳态除了抵抗外部的干扰外, 也抵抗内部的干扰。原则上, dPBM 可以促进所有远离内稳态的功能建立内稳态。因为 FSH 对 iFSH 建立的抑制作用, LIL 无法促进远离 iFSH 的功能建立 iFSH。成纤维细胞的增殖与前胶原合成是相互拮抗的<sup>[23]</sup>。Yamamoto 等<sup>[23]</sup>发现, LIL 不能促进处于 PISH 的成纤维细胞的前胶原合成, 但可以促进远离 PISH 的成纤维细胞合成前胶原。

图 1 中, 因为 FSH 对建立 FNSH 的促进作用, LIL 可以促进远离 FNSH 的 FNS 建立 FNSH, 后者促进 FSH 升级为 eFSH, 这种 PBM 称为 iPBM。与 dPBM 相比, iPBM 通常需要较长时间才能形成。成肌细胞实验<sup>[12]</sup>发现, nG 维持 ngPISH, LIL 照射 4 天以后才可以进一步建立新的 PISH(irPISH)。irPISH 所维持的细胞

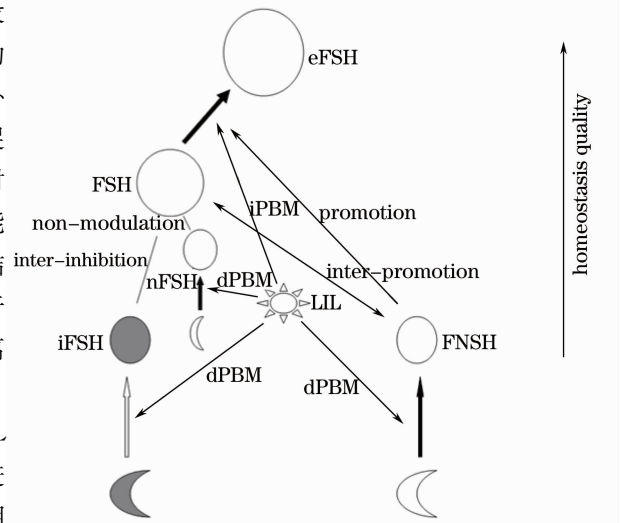


图 1 直接和间接光生物调节作用

Fig. 1 Direct and indirect photobiomodulation

增殖速度高于 ngPISH。大多数研究都只是做短期研究,可以观察到 dPBM,但无法观察到 iPBM。目前已经发现 iPBM 可以提升 PISH 的品质<sup>[24]</sup>。LIL 不但可以促进细胞自分泌提升 PISH 品质<sup>[12,25]</sup>,而且可以通过增加 PISH 的品质延缓细胞衰老<sup>[26]</sup>或增加细胞的繁殖代数<sup>[27]</sup>。Komine 等<sup>[25]</sup>发现 iPBM 通过促进血小板生长因子(PDGF)C 自分泌提升 PISH。体积分数为 10% 的胎牛血清(FBS)中,增殖常常处于 PISH (nfPISH),但分化没有处于分化内稳态(DiSH)。NIH3T3 成纤维细胞可以分泌的细胞因子包括 PDGF-A、PDGF-C 和转移生长因子(TGF) $\beta$ 等。LIL 只促进可以促进 NIH3T3 成纤维细胞的 PDGF-C 的分泌,后者促进 NIH3T3 成纤维细胞的增殖。这是因为 PDGF-C 可以通过建立新的 PISH(pPISH)提高 PISH 的品质,而其他细胞因子的分泌只不过是 PISH 的干扰,受到了 PISH 的抵抗。

## 4 成功应激

根据是否有负反馈维持,应激分为慢性应激和成功应激。大部分应激的讨论是针对引起应激的因素或承受应激的结构,例如氧化应激、冷热应激和内质网应激等。少数作者也讨论到功能应激。进一步以维持功能的 FSH 被打破来定义功能应激<sup>[8,9]</sup>。FSH 可以用负反馈机制抵抗低于阈值的内外干扰,但可以被 FSS 所打破。FSS 打破目前的 FSH 之后,有大量可能的 FSH(wFSH)可以建立(图 2)。每个 wFSH 都可以抵抗其他 wFSH 的建立,但只有品质最高的 wFSH(mFSH)可以抵抗所有其他 wFSH 的建立。建立 mFSH 的 FSS 处于 FSSH,称为成功应激。遇到额外应激,无法建立 mFSH,只能建立其他品质较低的 wFSH,这种 FSS 远离 FSSH,通常称之为慢性应激。伤口完全愈合属于成功应激,遇到额外应激形成瘢痕就属于慢性应激。

根据响应的强度,应激还可以分为超常应激和常规应激。维持 FSH 的所有必需子功能(FES)必需处于 FES 特异的内稳态(FNSH)。尽管维持 FSH 的功能网络非常复杂,但 FESH 却是非常稀疏的,具有简洁的美学特征<sup>[11]</sup>。将打破 FESH/FNSH 的应激定义为超常/常规应激。超常应激属于 FSH 品质的粗调,偏重改变功能复杂性。常规应激属于 FSH 品质的微调,偏重改变功能发挥的稳定性。在各种训练中,与超常应激和常规应激两者的成功应激对应的是超常训练和常规训练<sup>[11]</sup>。超常训练打破 FSH,建立 mFSH(图 2)的所有 FESH。常规训练维持 FESH,建立 mFSH 的 FNSH 并进一步建立 mFSH。各自处于 FNSH 的 FNS 越多,mFSH 的品质越高。

成功应激对 FSS 的适应是自动完成的,通常称之为自限性。一个疾病存在大量应激,如果关键的应激是成功应激,通常称之为自限性疾病<sup>[28]</sup>。成功应激对 FSS 的适应不但是自动完成的,而且可以抵抗一定的干扰,当然也会抵抗 dPBM。因此,dPBM 不能直接调节成功应激。运动性损伤(EIMD)会引起延迟性肌肉酸痛(DOMS)。一次性运动诱导的 EIMD/DOMS 通常是自限性的<sup>[29,30]</sup>,其关键过程损伤蛋白质的清除和新蛋白质的合成处于蛋白质代谢特异的内稳态(PmSH)<sup>[30]</sup>,可以抵抗烟酸<sup>[30]</sup>的调节或 LIL<sup>[31]</sup>的调节。

如果有额外的应激阻碍 mFSH 的建立,FSS 的适应只能建立品质比 mFSH 低的 wFSH,属于慢性应激(图 2)。dPBM 可以促进 mFSH 的建立,因此,dPBM 可以促进慢性应激建立成功应激。简单的伤口一般都可以自限性康复,但钝挫伤是一个慢性超常应激,会出现瘢痕增生。大鼠实验<sup>[32]</sup>发现,钝挫伤的氧化还原是自限性的,但关键的骨骼肌再生处于慢性超常应激,LIL 可以通过促进骨骼肌再生抑制瘢痕增生。力竭性运动诱导的 EIMD/DOMS 属于慢性超常应激,蛋白质代谢远离 PmSH,按摩<sup>[33]</sup>或 LIL<sup>[34]</sup>都可以促进成功应激的建立。

在以上讨论中,成功应激建立的 mFSH(图 2)是由生物系统与环境联合作用决定的。在成肌细胞实验<sup>[12,18]</sup>中,10% FBS 固定,改变葡萄糖浓度。10% FBS 条件下只允许 PISH 的建立,因此,在 Ig/hG 条件

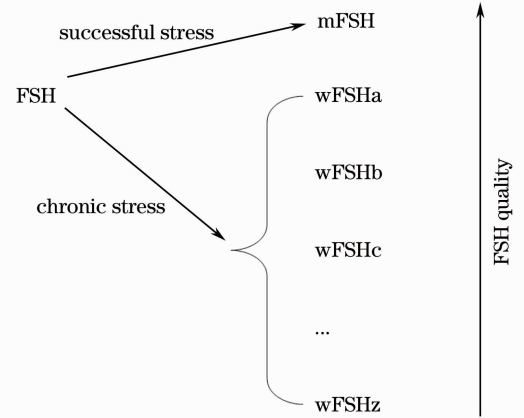


图 2 成功应激与慢性应激

Fig. 2 Successful stress and chronic stress

下,成功应激只能建立 lgPISH/hgPISH。在体情况就更加简单,损伤能够恢复的最好状态当然是健康的身体,因此,成功应激只能是完全康复伤口、钝挫伤和 EIMD/DOMS。额外应激会阻止成功应激的实现,蜕变为慢性应激。感染或糖尿病会促使伤口蜕变为溃疡。钝挫伤损伤面积太大,只能是慢性应激。力竭性运动产生的疲劳也会将 EIMD/DOMS 蜕变为慢性应激。

## 5 冗余机制

生物系统由功能网络构成,后者又是由更加复杂的深层网络构成<sup>[7]</sup>。控制同一功能的深层网络就是冗余机制<sup>[3,4,6,7]</sup>,属于生物系统适应常规应激的主要机制。具有同一功能的基因/通路称为冗余基因/通路。任何一个冗余基因敲除不影响生物系统实现相应功能的可能性,但所有冗余基因同时敲除则生物系统的相应功能就再也无法执行了<sup>[3,6]</sup>。任何冗余通路的阻断也不影响生物系统实现相应功能的可能性,但所有通路同时阻断则生物系统的相应功能就无法执行了。生物系统利用 FSH 抵抗低于阈值的干扰,利用冗余机制适应高于阈值的常规应激。Allison 等<sup>[4]</sup>深入研究了微生物群落对外界干扰的抵抗作用(图 3)。他们发现,随着干扰/应激的逐渐增强,微生物群落可以利用抵抗力维持现状,可以利用适应力回归原状,可以利用冗余机制发挥同样的功能。抵抗力和适应力都属于 FSH,它们应对的干扰低于阈值。高于阈值的常规应激由冗余机制介导。更高强度的应激属于超常应激。

冗余基因/通路实现的是相关功能,目前缺乏对功能的准确描述,导致冗余机制研究无法深入。无论是基因敲除还是通路阻断,都是生物系统的一种应激,当然会抑制所维持的功能。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)1 和 ERK2 是调节细胞增殖的冗余通路,相应基因分别敲除或 RNA 干扰(RNAi)抑制都会降低小鼠胚胎成纤维细胞在 10% FBS 中的增殖速度<sup>[35]</sup>。

应用 FSH 可以准确描述功能及其冗余机制。判断冗余基因/通路的基因敲除或通路阻断的方法本身会引起应激并进一步抑制所维持的功能。只有实现成功应激,相应的功能才能通过 FSH 得以充分稳定的发挥。将每一套冗余基因或通路维持的 FSH 称为冗余 FSH。同一功能的 rFSH 个数就是冗余度。冗余度越高,生物系统抗干扰的能力越强,寿命越长<sup>[36,37]</sup>。ngPISH 和 lgPISH/hgPISH 都属于冗余 PISH,它们维持同样的细胞增殖速度<sup>[6]</sup>。lg/hG 打破 ngPISH 之后,LIL 帮助建立了 lgPISH/hgPISH,成功应激前后都只有一个 rPISH,冗余度为 1。

处于内稳态的生物功能的稳定性与复杂性是相辅相成的<sup>[5]</sup>。冗余度的提高不但可以提高功能发挥的稳定性,而且可以提高功能的复杂性<sup>[38]</sup>。低突变小族群的高级生物的冗余度高于高突变大族群的低级生物<sup>[39]</sup>。癌症细胞的冗余度高于正常细胞<sup>[40]</sup>。Starvaggi 等<sup>[41]</sup>研究发现,HC11 细胞和 BME-UV 细胞的增殖可以抵抗低剂量的水飞蓟素的作用,但较高剂量的水飞蓟素可以进一步提高两类细胞的增殖功能。在第 2 节的讨论中,iPBM 作用后增加了新的 rPISH,冗余度也增加了。irPISH 包括 ngPISH 和 iPBM 新建立的 rPISH,冗余度为 2。pPISH 包括 nfPISH 和 PDGF-C 新建立的 rPISH,冗余度也为 2。irPISH/pPISH 维持的细胞增殖速度高于 ngPISH/nfPISH。

同一功能的不同 rFSH 维持的功能虽然一样,但其存在的条件不同。我们对成肌细胞的研究<sup>[12]</sup>发现,hG 打破 ngPISH,但 LIL 作用 3 天可以建立 hgPISH。除了泌胰岛素类生长因子(IGF)1 和细胞死亡介导因子等通路之外,ngPISH 和 hgPISH 具有同样的 SIRT1、锰超氧化物歧化酶、叉头框蛋白 3a 和 p27 等的 mRNA 表达。ngPISH 和 hgPISH 是两种不同的 rPISH,它们虽然维持同样的增殖功能,但生存条件完全不同。

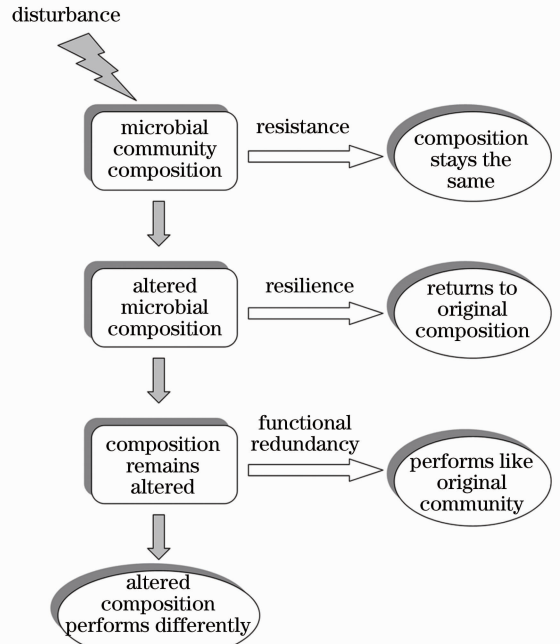


图 3 微生物群落的抵抗力、适应力与冗余  
Fig. 3 Resistance, resilience, and redundancy in microbial communities



## 6 冗余假设

冗余机制是生物系统适应常规应激的主要机制。*Tbx-8* 和 *tbx-9* 是一对冗余基因。Burga 等<sup>[42]</sup>发现,在野生线虫的生长条件下,*tbx-9/tbx-8* 基因敲除后的线虫只有 40% 或 50% 的机会正常发育。Burga 等<sup>[42]</sup>的进一步研究发现,*tbx-8/tbx-9* 基因的过表达会促进 *tbx-9/tbx-8* 基因敲除后的正常发育,指出基因的不完全表达或信号通路不完全激活会导致疾病。成功应激会自然康复,只有慢性应激会导致疾病。进一步提出冗余机制介导的常规应激适应机制的冗余假设,慢性常规应激的冗余基因/通路部分激活,成功常规应激的冗余基因/通路完全激活。

成肌细胞实验<sup>[12]</sup>发现,IG 打破 nPISH,IGF-1 部分激活,转化生长因子(TGF) $\beta$ 1 被抑制,LIL 促进 IGF-1 和 TGF $\beta$ 1 完全激活通过建立 lgPISH 实现了成功应激<sup>[18]</sup>;hG 打破 ngPISH,IGF-1 部分激活,LIL 促进 IGF-1 完全激活通过建立 hgPISH 实现了成功应激<sup>[18]</sup>。iPBM 实现的 PISH 提升也是通过 IGF-1 的激活实现的<sup>[12,24]</sup>。

大鼠腓肠肌钝挫伤研究也发现了类似的情况<sup>[32]</sup>。虽然骨骼肌康复的整个过程属于超常应激,但成肌细胞增殖和分化的每一步都是常规应激。钝挫伤康复早期需要成肌细胞增殖,钝挫伤部分激活 IGF-1,部分抑制 TGF- $\beta$ 1,LIL 照射可以完全激活 IGF-1,完全抑制 TGF- $\beta$ 1;钝挫伤康复中期需要成肌细胞增殖和已经增殖的成肌细胞分化形成肌管两者同时进行,钝挫伤部分激活 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1,LIL 照射可以完全激活 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1;钝挫伤康复后期已经不需要成肌细胞增殖但需要将已经增殖的成肌细胞分化形成肌管,钝挫伤部分激活 TGF- $\beta$ 1,部分抑制 IGF-1,LIL 照射可以完全激活 TGF- $\beta$ 1,完全抑制 IGF-1;钝挫伤康复末期成肌细胞的增殖和分化已经完成,钝挫伤部分抑制 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1,LIL 照射可以完全抑制 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1。

无论是否存在呼吸爆发缺陷,中性粒细胞(PMN)都可以完成杀菌功能<sup>[43]</sup>。2004 年研究发现,缺乏呼吸爆发的 PMN 是通过形成胞外杀菌网(NET)来杀菌的<sup>[44]</sup>。因此,呼吸爆发和形成 NET 各自都是 PMN 杀菌的冗余通路。研究发现<sup>[45]</sup>,LIL 可以诱导 PMN 呼吸爆发。在没有细菌的情况下,PMN 的呼吸爆发只是部分激活,LIL 可以促进这个通路的激活,有利于呼吸爆发。在实现呼吸爆发的大量冗余通路(图 4)中,LIL 通过促进 PTK-PLC-PKC-NADPH 氧化酶的激活诱发呼吸爆发。其中 PKC 正好就是 PMN 的冗余通路<sup>[46,47]</sup>。

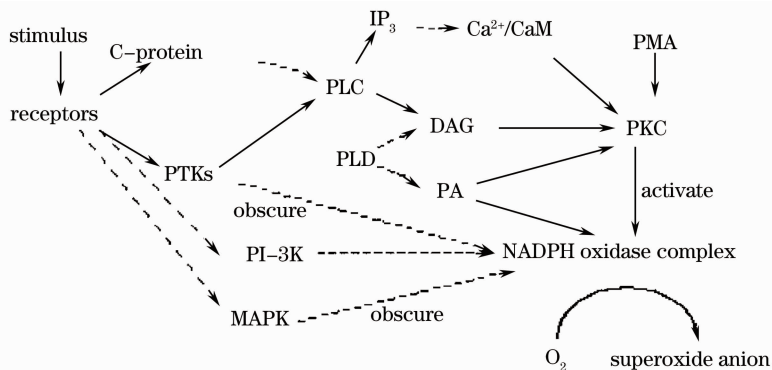


图 4 中性粒细胞呼吸爆发的信号通路

Fig. 4 Signal transduction of neutrophil respiratory burst

大多数实验只是间接支持冗余假设。大多数细胞的增殖在 10% FBS 和 nG 中都处于 ngPISH。5% FBS 打破 ngPISH 形成慢性常规应激。LIL 照射 5% FBS 中培养的 HS27 胎儿包皮成纤维细胞 3 天。Zhang 等<sup>[48]</sup>用互补 DNA 芯片分析发现 10 个功能的 111 个基因被调节(图 5)。在这些被调节的基因中, $\text{NAD}^+$  和其还原形式 NADH 的比值  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  和 Janus 家族酪氨酸激酶结合蛋白被提高的同时,表征应激的热休克蛋白 70 和磷酸化应激诱导蛋白 1 受到抑制。 $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  越高,SIRT1 活性越高<sup>[49]</sup>。维持 DiSH 所需要的 SIRT1 活性高于维持 PISH 所需要的 SIRT1 活性<sup>[50]</sup>。Zhang 等<sup>[48]</sup>的实验表明,LIL 可以通过提高  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  和 SIRT1 活性促进 DiSH 的建立。DiSH 的建立得到 PDGF-C 表达增加的支持<sup>[48]</sup>。Maher<sup>[51]</sup>发现,成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)可以通过 p38 MAPK 介导成纤维细胞增殖,通过

ERK 介导细胞分化。Midgley 等<sup>[52]</sup>发现,FGF-2 可以通过 ERK 刺激平滑肌细胞分泌 PDGF-C。根据以上讨论,可以认为,Zhang 等<sup>[48]</sup>所用 LIL 启动了 FGF-2 通路。LIL 前两天提高 ERK 的表达具有类 FGF-2 的促分化作用,并在第 3 天提高 PDGF-C 的表达。在第 3 天,PDGF-C 可以促进细胞增殖,LIL 也可以通过与 p38 MAPK 同型的 MAPK 11 产生类 FGF-2 的促增殖作用。另外,LIL 还可以通过上调基因断裂从集区 (BCR) 和血清应答因子 (SRF) 两种基因的表达促进成纤维细胞增殖<sup>[48]</sup>。因此,5% FBS 打破 nfPISH,引起 FGF-2、BCR 和 SRF 的部分激活,LIL 进一步促进它们的激活,促进 5% FBS 中 PISH 的建立。这里,FGF-2<sup>[53]</sup>和 MAPK<sup>[40]</sup>相关的通路属于冗余通路,关于 BCR 和 SRF 还没有冗余相关的研究。

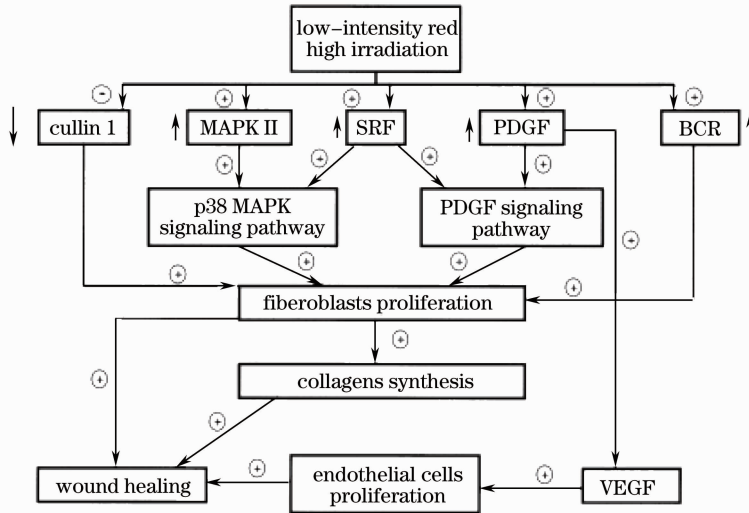


图 5 低强度激光促进细胞增殖的冗余通路

Fig. 5 Redundant pathways mediating the proliferation promotion of low-intensity laser irradiation

## 7 光学诊断

生物特性的光学表征是常规的表征方法。通常借助于光学设备。最近发展了荧光标记和光遗传的方法。用于光学诊断的光通常都是 LLL。为了测量的准确性和可重复性,LLL 只能用于处于 FSH/FSSH 的功能/FSS 的短期诊断,LLL 长期作用会通过 iPBM 改变 FSH/FSSH。成功应激可以将 FSH 改变为 mFSH (图 2),其改变过程会受到 LLL 的调节,但各种 LLL 参数建立的 mFSH 都是一样的<sup>[9]</sup>。慢性应激则会因为 LLL 的作用而发生改变,但可以将 LLL 与其它表征方法结合诊断慢性应激建立成功应激的过程<sup>[8]</sup>。理论上,LLL 对各种远离 FSH/FSSH 的功能/FSS 的调节是机会均等的,但成功应激所建立的 mFSH (图 1)对内外干扰的最大抵抗性导致只有有利于 mFSH 建立的功能才可能被 LLL 调节,因此,可以用 LLL 对成功应激的建立来研究慢性应激建立成功应激的过程。

不仅光学诊断需要关注 FSH/FSSH,生物医学实验都应该关注 FSH/FSSH。FSH/FSSH 可以抵抗内外干扰来保持生物系统的稳定性,从测量的角度就具有可重复性。远离 FSH/FSSH 的系统对于干扰十分敏感,导致测量结果无法重复。只有选择成功应激或处于 FSH 的功能进行研究才可以满足可重复性这个科学研究的金标准。2011 年 12 月 2 日发行的《科学》用了较大篇幅探讨了科学的可重复性问题<sup>[54]</sup>。生命科学研究的可重复性影响了研究结果的可信性和可转化性。哺乳动物的 SIRT1 对应于线虫或果蝇的 SIR2.1。SIR2.1 活性表征线虫或果蝇的寿命已经获得广泛的证实,但这个现象似乎受到 Burnett 等<sup>[55]</sup>最近的线虫实验的挑战。Burnett 等<sup>[55]</sup>首先比较了单纯 Sir2.1 过表达与异性杂交 SIR2.1 过表达,发现它们 SIR2.1 水平一样,但前者的寿命显著高于后者。在 Burnett 等<sup>[55]</sup>报道的多组重复实验中,单纯 SIR2.1 过表达组的寿命均显著高于野生组,很好的可重复性说明单纯 SIR2.1 过表达组寿命处于寿命特异的内稳态 (LoSH);异性杂交虽然没有降低 SIR2.1 水平,但其寿命时而高于野生组,时而低于野生组,时而与野生组没有显著性差异,显然 SIR2.1 单纯过表达组的 LoSH 被异性杂交打破导致突变株处于应激状态。鉴于各组寿命变化定性上不一致,一定有某种没有控制的因素产生作用,不能简单地计算各组的平均值。Burnett 等<sup>[55]</sup>还用

RNAi 技术分别降低了 IGF100 和 rol-6 的 SIR2.1 的水平,发现线虫寿命不受影响,但 IGF100 的 SIR2.1 的水平 and 寿命都分别高于 rol-6。这只能说明维持 LoSH 的 SIR2.1 水平有一个范围,或者 LoSH 可以在一定范围内抵抗 SIR2.1 的变化,但更大范围的 SIR2.1 水平降低会降低线虫的寿命。因此,Burnett 等<sup>[55]</sup>获得的表面上与现有事实矛盾的结果只是提醒人们关注线虫是否处于 LoSH,并没有否定 SIR2.1 活性表征线虫或果蝇的寿命这一点。当然这个结论可以更严谨地表述为 LoSH 的 SIR2.1 活性可以表征线虫的寿命。

为了研究某个基因及其表达的蛋白质是否参与某个生物功能的调控,人们惯用基因敲除、基因捕获、基因抑制或基因过表达等遗传学方法,判断的标准是突变株是否改变所研究的功能。遗传学方法本身没有问题,问题在于如何判断功能改变。FSH 提供了稳定功能的科学表征。IGF 结合蛋白 7(IGFBP7)通过与 IGF 结合调节其活性。Wajapeyee 等<sup>[56]</sup>发现 BRAF 引起的细胞衰老受到 IGFBP7 的调节,但 Scurr 等<sup>[57]</sup>得出了否定的结论。两者的研究都使用了 IGFBP7 的 RNAi 技术。两者的区别在于是否建立了 BRAF 过表达细胞与 IGFBP7 的 RNAi 抑制有关的 PISH(igPISH)。Wajapeyee 等<sup>[56]</sup>的实验条件建立了 igPISH,但 Scurr 等<sup>[58]</sup>的实验条件远离 igPISH,两者的实验结果在各自的条件下都成立,并不相互矛盾。

## 8 结 论

本文讨论了功能网络中功能的 PBM 调节。如果所讨论的功能处于 FSH,FSH 可以抑制与其拮抗的功能建立 iFSH(图 1),iPBM 可以通过促进远离 FNSH 的 FNS 建立 FNSH 来提升 FSH 的品质。如果所讨论的功能/FSS 远离 FSH/FSSH,dPBM 可以直接促进 FSH/FSSH 的建立,实现成功应激。本文进一步从冗余机制的角度讨论了功能网络的深层网络,提出了冗余假设,列出了部分从冗余通路支持冗余假设的实验依据。按照冗余假设,慢性常规应激中冗余基因/通路部分激活,成功常规应激中冗余基因/通路完全激活。冗余假设的进一步证实需要研究冗余基因的表达。

冗余假设将 LLL 机制的研究深入到一个新的高度,有利于深化 LLL 机理的研究。FSH/FSSH 的提出解释了是否能够观察到 LLL 的生物学效应的问题<sup>[8]</sup>。dPBM 不直接影响 FSH/FSSH,但促进远离 FSH/FSSH 的功能/FSS 建立 FSH/FSSH。自适应机制的提出总结了 LIL 促进 FSH/FSSH 建立的方式<sup>[8,32]</sup>。LIL 会主动发现远离 FSH/FSSH 的功能/应激,促进部分激活的冗余通路完全激活,最后促进 FSH/FSSH 的建立<sup>[8]</sup>。基因表达和信号转导通路的研究揭示了 LLL 产生生物学效应的途径<sup>[8,58]</sup>。冗余机制的研究则将基因表达和信号转导通路置于功能网络之中,与生物系统是否处于 FSH/FSSH 的研究整合在一起,将 LLL 生物学效应的研究提高到系统生物学的高度,大大推动了全面阐述 LLL 作用机制的研究,具有重要的学术意义。

冗余假设为 LLL 用于研究慢性常规应激转变为成功常规应激的机制提供了理论依据。慢性常规应激可以部分激活冗余基因/通路。LIL 可以促进冗余基因/通路的完全激活并建立成功常规应激,可以用于研究慢性常规应激建立成功常规应激的冗余机制。除了 LLL 之外,几乎没有不产生毒副作用的促进冗余通路完全激活并建立成功常规应激的方法。钝挫伤实验发现,LIL 通过促进骨骼肌再生抑制瘢痕增生,实现成功应激的机制是 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 协同作用<sup>[32]</sup>。

冗余假设的证实将有利于 LLL 在生物学方面的广泛深入的应用。前期的研究只发现了 dPBM,最近的进展是发现了 iPBM。本文的讨论发现,LIL 可以通过提高冗余度进一步提高 FSH 的品质,大大拓展了 LIL 应用的前景。LIL 作用的次数越多,冗余度越高。阳光长期持续对冗余度的提高可能是阳光效应的原因之一。延年益寿是生物学研究追求的终极目标之一。冗余度越高,寿命越长<sup>[36,37]</sup>,LIL 可以通过提高冗余度促进生物系统寿命的延长,这可能是低纬度地区居民寿命较长<sup>[59]</sup>的机制之一。运动能力提升是各国奥运选手追求的终极目标之一。冗余度越高,运动成绩越好,运动成绩的变异系数越低,LIL 可以通过提高冗余度促进运动水平的提高和运动寿命的延长,这可能是低纬度地区的运动员数目较多<sup>[60]</sup>的原因之一。

LIL 对 FSH 品质的提高的意义具有两面性。健康人的生理功能当然处于 FSH,提高 FSH 品质会促进健康。然而,疾病的相关生理功能也可以处于 FSH,提高 FSH 品质则会使病情恶化。这里的典型例子就是肿瘤。肿瘤细胞增殖处于 PISH。LIL 可以提升成肌细胞<sup>[12]</sup>/成纤维细胞<sup>[25]</sup>的 PISH 品质,LIL 也可以提升肿瘤细胞的 PISH 品质。Revazova 等<sup>[61]</sup>发现,LIL 长期照射可以缩短植入人胃腺瘤的无胸腺小鼠的肿瘤潜

伏期,增加肿瘤的体积。换句话说,LIL不能用于直接照射肿瘤<sup>[24]</sup>。这个进展推翻了2009年美国激光医学学会年会光生物调节作用分会达成的共识<sup>[62]</sup>。因此,鼻腔内LIL治疗不能用于鼻咽癌患者。

LLL对完全激活的冗余基因/通路无效,但可以促进部分激活的冗余基因/通路完全激活。这个冗余假设在冗余通路方面已经初步获得实验的支持,但在冗余基因方面有待进一步实验的证实。

### 参 考 文 献

- 1 A. Zeilinger, G. Weihs, T. Jennewein *et al.*. Happy centenary, photon[J]. *Nature*, 2005, **433**(7023): 230~238
- 2 D. S. Jones. Textbook of Functional Medicine[M]. The Institute for Functional Medicine, 2006. 93~106
- 3 J. L. Hartman, B. Garvik, L. Hartwell. Principles for the buffering of genetic variation[J]. *Science*, 2001, **291**(5506): 1001~1004
- 4 S. D. Allison, J. B. Martiny. Colloquium paper: resistance, resilience, and redundancy in microbial communities[C]. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2008, **105**(s1): 11512~11519
- 5 I. Lestas, G. Vinnicombe, J. Paulsson. Fundamental limits on the suppression of molecular fluctuations[J]. *Nature*, 2010, **467**(7312): 174~178
- 6 M. A. Nowak, M. C. Boerlijst, J. Cooke *et al.*. Evolution of genetic redundancy[J]. *Nature*, 1997, **388**(6638): 167~171
- 7 A. Brady, K. Maxwell, N. Daniels *et al.*. Fault tolerance in protein interaction networks: stable bipartite subgraphs and redundant pathways[J]. *PLoS One*, 2009, **4**(4): e5364
- 8 Liu Chengyi, Cai Qing, Karu TI *et al.*. Progress in photobiomodulation[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2012, **49**(2): 020001  
刘承宜,蔡庆, Karu TI等. 光生物调节作用研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2012, **49**(2): 020001
- 9 Wei Enxiu, Liu Chengyi, Li Fanghui *et al.*. Photobiomodulation on stress[J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2011, **21**(5): 575~581  
韦恩秀,刘承宜,李方晖等. 应激的光生物调节作用[J]. *激光生物学报*, 2011, **21**(5): 575~581
- 10 T. C. Liu, R. Liu, L. Zhu *et al.*. Homeostatic photobiomodulation[J]. *Front Optoelectron China*, 2009, **2**(1): 1~8
- 11 Liu Chengyi, Zhu Ping (Eds). *Intranasal Low Intensity Laser Therapy*[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2009. 50~413  
刘承宜,朱平. 低强度激光鼻腔内照射疗法[M]. 北京:人民军医出版社, 2009. 50~413
- 12 Li Fanghui. Mechanism Studies of Photobiomodulation on C2C12 Myoblasts[D]. South China Normal University, 2012  
李方晖. C2C12成肌细胞增殖的光生物调节作用机制研究[D]. 华南师范大学, 2012
- 13 H. Youk, A. van Oudenaarden. Growth landscape formed by perception and import of glucose in yeast[J]. *Nature*, 2009, **462**(7275): 875~879
- 14 P. H. Wirtz, R. von Känel, L. Emini *et al.*. Evidence for altered hypothalamus-pituitary-adrenal axis functioning in systemic hypertension: blunted cortisol response to awakening and lower negative feedback sensitivity [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, **32**(5): 430~436
- 15 J. Hartmann, K. V. Wagner, C. Liebl *et al.*. The involvement of FK506-binding protein 51 (FKBP5) in the behavioral and neuroendocrine effects of chronic social defeat stress[J]. *Neuropharmacology*, 2012, **62**(1): 332~339
- 16 T. Karu. *The Science of Low-Power Laser Therapy*[M]. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 1998. 44~100
- 17 N. Lane. Cell biology: power games[J]. *Nature*, 2006, **443**(7114): 901~903
- 18 F. H. Li, T. C. Liu, E. X. Wei *et al.*. Redundant photobiomodulation on low glucose induced dysfunctions of C2C12 myoblasts[C]. *Lasers Surg. Med.*, 2012, **44**(S24): 63~63
- 19 M. A. Hyman. Systems of correspondence: functionality in traditional Chinese medicine and emerging systems biology[J]. *Altern. Ther. Health Med.*, 2006, **12**(2): 10~11
- 20 T. C. Liu, J. L. Jiao, X. Y. Xu *et al.*. Process Theory — The Bridge of the Eastern and Western Culture. IN: Jandl MJ and Greiner K. *Science, Medicine and Culture Festschrift for Fritz G. Wallner* [M]. Frankfurt: Peter Lang GmbH, 2005. 165~175
- 21 Liu Chengyi, Wang Yanfang, Duan Rui *et al.*. Cellular photonic traditional Chinese medicine[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2007, **44**(5): 23~29  
刘承宜,王艳芳,段锐等. 细胞光子中医学[J]. *激光与光电子学进展*, 2007, **44**(5): 23~29



- 22 J. G. Clark, D. K. Madtes, G. Raghu. Effects of platelet-derived growth factor isoforms on human lung fibroblast proliferation and procollagen gene expression[J]. *Exp. Lung. Res.*, 1993, **19**(3): 327~344
- 23 Y. Yamamoto, T. Kono, H. Kotani *et al.*. Effect of low-power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts[J]. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 1996, **14**(3):129~132
- 24 T. C. Liu. Indirect photobiomodulation on tumors[C]. *Lasers Surg. Med.*, 2012, **44**(4): 358~358
- 25 N. Komine, K. Ikeda, K. Tada *et al.*. Activation of the extracellular signal-regulated kinase signal pathway by light emitting diode irradiation[J]. *Lasers Med. Sci.*, 2010, **25**(4): 531~537
- 26 R. Parshad, K. K. Sanford. Intermittent exposure to fluorescent light extends lifespan of human diploid fibroblasts in culture[J]. *Nature*, 1977, **268**(5622): 736~737
- 27 J. Litwin. The effect of light on the aging of human diploid fibroblasts[J]. *Exp. Gerontol.*, 1972, **7**(6): 381~386
- 28 J. Bigelow. A Discourse on Self-Limited Diseases (1835)[M]. Montana: Kessinger Publishing LLC, 1999. 4~99
- 29 D. L. MacIntyre, W. D. Reid, D. C. McKenzie. Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications[J]. *Sports Med.*, 1995, **20**(1): 24~40
- 30 D. R. Fu, T. C. Liu, B. G. Liao *et al.*. Niacin effects on self-limited exercise-induced muscle damage[C]. *Lasers Surg. Med.*, 2012, **44**(S24): 65
- 31 P. Douris, V. Southard, R. Ferrigi *et al.*. Effect of phototherapy on delayed onset muscle soreness[J]. *Photomed Laser Surg.*, 2006, **24**(3): 377~382
- 32 T. C. Liu, L. Luo, L. Zhang. Self-adaptive effects of low intensity laser irradiation in prophylaxis of muscular fibrosis[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2011, **43**(S23): 975
- 33 J. D. Crane, D. I. Ogborn, C. Cupido *et al.*. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage[J]. *Sci. Transl. Med.*, 2012, **4**(19): 119ra13
- 34 X. G. Liu, Y. J. Zhou, T. C. Liu *et al.*. Effects of low-level laser irradiation on rat skeletal muscle injury after eccentric exercise[J]. *Photomed Laser Surg.*, 2009, **27**(6): 863~869
- 35 L. Voisin, M. K. Saba-El-Leil, C. Julien *et al.*. Genetic demonstration of a redundant role of extracellular signal-regulated kinase 1 (ERK1) and ERK2 mitogen-activated protein kinases in promoting fibroblast proliferation[J]. *Mol. Cell. Biol.*, 2010, **30**(12): 2918~2932
- 36 L. A. Gavrilov, N. S. Gavrilova. The reliability theory of aging and longevity[J]. *J. Theor. Biol.*, 2001, **213**(4): 527~545
- 37 L. A. Gavrilov, N. S. Gavrilova. The Quest for a General Theory of Aging and Longevity[M]. *Sci. Aging Knowledge Environ.*, 2003
- 38 S. A. Frank. Evolutionary dynamics of redundant regulatory control[J]. *J. Theor. Biol.*, 2008, **255**(1): 64~68
- 39 D. C. Krakauer, J. B. Plotkin. Redundancy, antiredundancy, and the robustness of genomes[J]. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2002, **99**(3): 1405~1409
- 40 A. R. Uzgare, J. T. Isaacs. Enhanced redundancy in Akt and mitogen-activated protein kinase-induced survival of malignant versus normal prostate epithelial cells[J]. *Cancer Res.*, 2004, **64**(17): 6190~6199
- 41 L. Starvaggi Cucuzza, M. Motta, S. Miretti *et al.*. Positive effect of silymarin on cell growth and differentiation in bovine and murine mammary cells[J]. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 2009, **94**(1): 111~117
- 42 A. Burga, M. O. Casanueva, B. Lehner. Predicting mutation outcome from early stochastic variation in genetic interaction partners[J]. *Nature*, 2011, **480**(7376): 250~253
- 43 H. Rosen, B. R. Michel. Redundant contribution of myeloperoxidase-dependent systems to neutrophil-mediated killing of *Escherichia coli*[J]. *Infect. Immun.*, 1997, **65**(10): 4173~4178
- 44 V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann *et al.*. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, **303**(5663):1532~1535
- 45 R. Duan, T. C. Liu, Y. Li *et al.*. Signal transduction pathway involved in low intensity He-Ne laser-induced respiratory burst in bovine neutrophils: a potential mechanism of low intensity laser biostimulation[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2001, **29**(2): 174~178
- 46 J. E. Merritt, J. A. Sullivan, J. Tse *et al.*. Different sensitivities of neutrophil responses to a selective protein kinase C inhibitor Ro 31-8425; redundancy in signal transduction[J]. *Cell Signal*, 1997, **9**(1): 53~57
- 47 J. Pongracz, J. M. Lord. Superoxide production in human neutrophils; evidence for signal redundancy and the involvement of more than one PKC isoenzyme class[J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, **247**(3): 624~629
- 48 Y. Zhang, S. Song, C. C. Fong *et al.*. cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells

- irradiated with red light[J]. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, **120**(5): 849~857
- 49 J. Gambini, M. C. Gomez-Cabrera, C. Borrás *et al.*. Free [NADH]/[NAD(+)] regulates sirtuin expression[J]. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2011, **512**(1): 24~29
- 50 Liu Chengyi, Li Fanghui, Zhu Ling. Sirtuin-mediated mechanism of optical rehabilitation of non-vision animal cells[J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(10): 2485~2492  
刘承宜, 李方晖, 朱玲. 组蛋白去乙酰化酶介导的动物非视觉细胞的光康复机制[J]. *中国激光*, 2009, **36**(10): 2485~2492
- 51 P. Maher. p38 mitogen-activated protein kinase activation is required for fibroblast growth factor-2-stimulated cell proliferation but not differentiation[J]. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**(25): 17491~17498
- 52 V. C. Midgley, L. M. Khachigian. Fibroblast growth factor-2 induction of platelet-derived growth factor-C chain transcription in vascular smooth muscle cells is ERK-dependent but not JNK-dependent and mediated by Egr-1[J]. *J. Biol. Chem.*, 2004, **279**(39): 40289~40295
- 53 S. Ortega, M. Ittmann, S. H. Tsang *et al.*. Neuronal defects and delayed wound healing in mice lacking fibroblast growth factor 2[J]. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1998, **95**(10): 5672~5677
- 54 B. R. Jasny, G. Chin, L. Chong *et al.*. Data replication & reproducibility. Again, and again, and again ... Introduction [J]. *Science*, 2011, **334**(6060): 1225
- 55 C. Burnett, S. Valentini, F. Cabreiro *et al.*. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*[J]. *Nature*, 2011, **477**(7365): 482~485
- 56 N. Wajapeyee, R. W. Serra, X. Zhu *et al.*. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7[J]. *Cell*, 2008, **132**(3): 363~374
- 57 L. L. Scurr, G. M. Pupo, T. M. Becker *et al.*. IGFBP7 is not required for B-RAF-induced melanocyte senescence[J]. *Cell*, 2010, **141**(4): 717~727
- 58 Liu Chengyi, Liu Jiang, Zhang Yan *et al.*. Principles of laser medicine and medical lasers[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2006, **43**(9): 30~35  
刘承宜, 刘江, 张燕等. 激光医学原理与医用激光器[J]. *激光与光电子学进展*, 2006, **43**(9): 30~35
- 59 Liu Chengyi. Research on Time Technology of Abstraction of Biological Information[D]. Guangzhou: South China Normal University, 1995. 33~89  
刘承宜. 关于生物信息提取的时间技术研究[D]. 广州: 华南师范大学, 1995. 33~89
- 60 C. Z. Li, T. C. Liu, L. P. Cui *et al.*. Latitude distribution of track and field elite athletes in China mainland[C]. *SPIE*, 2006, **60260**: 104~112
- 61 E. Revazova, I. Bryzgalov, I. S. Ivanov *et al.*. Stimulation of the growth of human tumor by low-power laser irradiation [J]. *Bull Exp. Biol. Med.*, 2001, **132**(2): 778~779
- 62 Liu Cheng, Wang Yanfang, Zhu Jian *et al.*. Mechanism of intranasal low intensity laser therapy[J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(11): 2799~2804  
刘承宜, 王艳芳, 朱健等. 鼻腔内低强度激光照射疗法的机理研究[J]. *中国激光*, 2009, **36**(11): 2799~2804