

## • 综述 •

## 在空间环境下细胞的生物学变化

王琳 梅芳 综述 邓旭亮\* 王新知 审校

[关键词] 空间环境;细胞;微重力;综述

中图分类号:R854 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)01-0045-02

[本文著录格式] 王琳,梅芳,邓旭亮,等.在空间环境下细胞的生物学变化[J].中国康复理论与实践,2005,11(1):45-46.

随着空间技术的不断发展,人们越来越关注空间飞行给生物体带来的影响。与地球不同的空间特殊环境主要包括微重力、宇宙射线的辐射和微磁场,还有一些其他未知因素,而这些都是会对生物体造成影响。近年来,国内外的许多研究都试图将空间技术与细胞生物学结合起来,希望通过二者的交叉推动生命科学新的发展。

### 1 空间环境对成骨细胞、骨细胞的影响

1.1 空间环境引起骨质丢失 长期处于失重状态下可引起骨质脱矿、肌肉萎缩、心血管功能异常、感觉及运动调节异常以及中枢神经系统的改变<sup>[1]</sup>。经过空间飞行的宇航员出现不同程度的骨钙丢失、骨强度降低等现象,这些现象引起了众多学者的关注。Rambaut 等通过对空间飞行中收集的尿样进行分析,发现羟脯氨酸逐渐增多,说明胶原分解代谢加快,而胶原是骨组织中重要的细胞外基质,它在成骨过程中起着重要的作用,从而推断空间微重力效应在骨钙丢失及胶原分解加快中都起到了很大的作用<sup>[2]</sup>。Rodinova 等对飞行 14 d 的猴髌骨进行电镜观察发现,骨细胞的高尔基体和溶解体增加,提示骨细胞的溶骨活性增加<sup>[3]</sup>,从而直接证明了空间飞行引起骨质丢失。

1.2 空间环境引起骨质丢失的机理 微重力如何影响骨代谢目前尚无统一明确的结论,但学者们普遍认为,骨质局部因素起了主要的作用。

1.2.1 成骨细胞的分化 Roberts 等用形态计量学技术按细胞核体积大小将成骨细胞分为成骨细胞前体细胞、成骨细胞祖细胞、G1 期前成骨细胞和 G2 期前成骨细胞,研究成果显示,在 SL-3 飞行 7 d 的大鼠 G1 期和 G2 期前成骨细胞数量减少<sup>[4]</sup>。这表明失重条件下成骨细胞分化功能降低,进而直接导致成骨细胞数量减少、活性降低,引起骨的丢失。但是其具体机制尚不完全清楚。

1.2.2 成骨相关物质改变 Bikle 等通过 Northern 杂交技术发现,失重和模拟失重条件下大鼠骨质中骨钙素(BGP) mRNA 含量显著下降,碱性磷酸酶(ALP)活性降低,从而使成骨细胞的成熟受到抑制<sup>[5]</sup>。Evans 等的研究也提示,骨基质蛋白 I 型胶原的 pre-pro $\alpha$ (I)、骨连接蛋白、骨钙素出现基因表达下降,而这些因素都和成骨细胞成骨能力息息相关<sup>[6]</sup>。同时也有研究显示,微重力使成骨细胞对系统性激素和局部生长因子的反应降低。如 Gamaliel 等发现,经 1,25(OH)<sub>2</sub> VitD<sub>3</sub> 和 TGF- $\beta$  处理的人骨肉瘤细胞 MG63 在经过 9 d 空间飞行后,胶原 I  $\alpha_1$ 、碱性磷酸酶的 mRNA 表达均降低,而未经处理的则没有变化<sup>[7]</sup>,表明成骨细胞的 I 型胶原  $\alpha_1$  链基因对重力变化敏感,且与成骨细胞分化程度相关。

### 2 空间环境对造血干细胞的影响

造血干细胞是目前组织工程学及生物医学的研究热点之一,由于其具有多向分化潜能及易获得性,人们对它的研究前景寄予厚望,希望通过空间特殊环境的影响探索干细胞分化的调节诱导机制。目前的研究已经证明,空间微重力环境有助于干细胞向肌细胞、神经细胞的分化<sup>[8]</sup>。Plett 等观察到,在模

拟微重力的环境中,造血干细胞的 G0/G1 期增长,细胞的增殖与分化受到抑制,从而推论在微重力环境中,造血干细胞比普通重力条件下造血潜能增强<sup>[9]</sup>。在其后的研究中,Plett 等又观察到,在模拟微重力环境中,CD34<sup>+</sup>造血干细胞由基质细胞分泌因子 1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ )引起的定向迁移显著减少,同时 F-肌动蛋白表达下降;细胞的 S 期延长,细胞周期蛋白 A 表达下降;髓系细胞发育优势抑制了红系细胞的发育。证明微重力明显抑制了细胞的迁移潜能,改变了细胞周期过程以及 CD34<sup>+</sup>细胞的分化模式<sup>[10]</sup>。Domarat 等的研究则显示,由于空间飞行引起造血微环境变化,使得大鼠骨髓中部分造血干细胞及单核-巨噬细胞和红细胞的前体细胞减少<sup>[11]</sup>。我国的学者张岚等也成功实现了兔间充质干细胞无源搭载空间飞行并且成功返回地面,细胞存活良好。

### 3 空间环境对心肌细胞的影响

空间飞行以及模拟失重时均可出现心血管功能的障碍。李莹辉等对模拟微重力下的心肌细胞进行了研究,发现在模拟失重的条件下,乳鼠的心肌细胞可出现退行性变化,抑制心肌功能,导致心肌细胞收缩力减弱,搏动频率减慢,心肌细胞团出现搏动节律异常等现象;而运用槲皮素等中药可促进模拟失重的心肌细胞的功能回复<sup>[12]</sup>。Kulesh 等对空间飞行后的 L8 心肌细胞进行了研究,扫描电镜的结果显示,细胞形态与地面对照组有所不同,在软琼脂上 L8 空间飞行细胞较飞行前和地面对照细胞所形成的细胞集落要大<sup>[13]</sup>。

### 4 空间环境对神经细胞的影响

在空间环境中,人或动物的运动和感觉功能发生变化。冯林音等利用科学探测卫星搭载培养的大鼠脑细胞进行观察,发现空间飞行 15 d 后,存活的大部分为神经元,而神经胶质细胞却较少存活<sup>[14]</sup>。

### 5 空间环境对牙周细胞、牙髓细胞等的影响

人的牙齿依赖于牙周组织获得支持与稳定,而牙周膜细胞在其中起到了至关重要的作用,在牙周损伤和修复的过程中扮演着重要的角色,也是近年来研究的热点之一。牙髓细胞则由于其承担着牙齿营养、感觉、修复性生成继发牙本质等重要功能也为众多学者所关注。Rosenberg 等采用电子探针分析 SL-3 飞行器搭载的大鼠新生成中切牙的牙本质发现,钙含量增加而镁含量降低<sup>[15]</sup>。目前并没有牙周、牙髓细胞在空间环境中发生的细胞生物学变化的文献报道。但袁林天等人通过探讨模拟失重条件下钙磷的代谢变化及转化生长因子  $\beta$ 1、c-fos 及 I、IV 型胶原蛋白在牙髓牙周组织中的功能效应,认为失重对牙周组织影响不大,但可能引起牙本质钙化不良<sup>[16]</sup>。

### 6 空间环境对肿瘤细胞的影响

在空间环境中,微重力和微磁场可增加生物体对诱变因素的敏感性,增加变异发生的概率;高能重粒子系统和射线辐射则有可能使生物体细胞 DNA 损伤,从而引发可遗传的变异。唐劲天等通过将肿瘤细胞搭载在“神州四号”飞船上,结果显示,经空间诱变的肿瘤细胞出现多种细胞形态,生长速度减慢,GI 期细胞增多,对血管内皮细胞粘附力减弱等<sup>[17]</sup>。

在空间条件下,生物体暴露于不同于地面的环境中,各种因素包括微重力、直接接触电离辐射、高辐射导致的高能离子、没有生理节律等,以及在飞行器起飞降落的过程中形成的短暂因素:超重、噪音、震动、重力休克等,都对生物体有重要影响。地面的模拟实验只能着重于空间环境中的某一种因素,不能完

作者单位:1.100081 北京市,北京大学医学部口腔医院修复科(王琳、王新知);2.100081 北京市,北京大学医学部口腔医院特诊科(邓旭亮);3.100083 北京市,北京大学医学部基础医学院组织学与胚胎学教研室(梅芳)。作者简介:王琳(1979-),女,陕西固城县人,研究生,主要研究方向:牙周细胞的细胞生物学。\*通讯作者:邓旭亮。

全替代空间环境,因此今后的研究方向会向空间搭载等方向发展,以便更接近于实际空间的环境,来预防和干预空间环境对细胞产生的影响。由于空间环境带给生物体的影响是各种各样的,它引发人类在众多领域进行探索,如:生理和行为的研究、生物医学研究、临床研究、环境健康研究以及空间辐射研究等。而对于细胞的研究则是其中最为基础的一部分,有着深刻的意义及广阔的前景。

### [参考文献]

- [1] Lackner JR, DiZio P. Artificial gravity as a countermeasure in long duration space flight[J]. J Neurosci Res, 2000, 62(2): 169 - 176.
- [2] Rambaut PC, Johnston RS. Prolonged weightlessness and calcium loss in man[J]. Acta Astronautica, 1979, 6: 1113 - 1118.
- [3] Rodinonova NV, Oganov VS, Zolotova NV. Ultrastructural changes in osteocytes in microgravity conditions[J]. Adv Space Res, 2002, 30(4): 765 - 770.
- [4] Roberts WE, Fielder PJ, Rosenoer LML, et al. Nuclear morphometric analysis of osteoblast precursor cells in periodontal ligament, SL-3 rats[J]. Am J Physiol, 1987, 252: R247 - R251.
- [5] Bikle DD, Harris J, Halloran BP, et al. Altered skeletal pattern of gene expression in response to spaceflight and hindlimb elevation[J]. Am J Physiol, 1994, 267: E822 - E827.
- [6] Evans GL, Morey-Holton E, Turner RT. Spaceflight has compartment and gene-specific effects on mRNA level: for bone matrix proteins in rat femur[J]. J Appl Physiol, 1998, 84(6): 2132 - 2137.
- [7] Garmeliet G, Vico L, Bouillon R. Space flight: a challenge for normal

- bone homeostasis[J]. Crit Rev Eukary Gene Exp, 2001, 11(1 - 3): 131 - 144.
- [8] Vunjak-Novakovic G, Sear N, De Luis J, et al. Microgravity studies of cells and tissue[J]. Ann N Acad Sci, 2002, 974: 504 - 517.
- [9] Plett PA, Stacy MF, Rafat A, et al. Proliferation of hematopoietic bone marrow cells in stimulated microgravity[J]. In Vitro Cell Dev Biol Animal, 2001, 37: 73 - 78.
- [10] Plett PA, Rafat A, Stacy M. Impact of microgravity on migration, differentiation, and cell cycle control of primitive human hematopoietic progenitor cells[J]. Exp Hematol, 2004, 32: 773 - 781.
- [11] Domaratakaya EI, Michurina TV, Burverova EI, et al. Studies on clonogenic hemopoietic cells of vertebrate in space: problems and perspectives[J]. Adv Space Res, 2002, 30(4): 771 - 776.
- [12] 李莹辉, 丁柏, 汪恭质, 等. 药物对模拟失重条件下心肌细胞功能的保护作用[J]. 中华航空航天医学杂志, 1999, 10(2): 73 - 76.
- [13] Kulesh DA, Anderson LH, Wilson B, et al. Space shuttle flight (STS-45) of L8 myoblast cells results isolation of a nonfusing cell line variant[J]. J Cell Biochem, 1994, 55(4): 530 - 544.
- [14] 冯林音. 空间飞行对培养的神细胞的影响[J]. 空间科学学报, 1997, 17(增): 62 - 66.
- [15] Rosenberg GD, Simmons DJ. Electron microprobe analysis of calcium, magnesium, and phosphorus distribution in incisors of spaceflown rats[J]. Physiologist, 1998, 28(supl 6): 189 - 192.
- [16] 袁林天, 文玲英, 罗亚宁, 等. 尾悬吊大鼠牙体、牙髓、牙周组织的变化[J]. 航天医学与医学工程, 2003, 16(4): 248 - 252.
- [17] 唐劲天, 房青, 向青, 等. 太空环境诱导肿瘤细胞变异的初步结果[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17(4): 229 - 231.

(收稿日期: 2004-12-16)