

DOI: 10.13376/j.cblls/2015042

文章编号: 1004-0374(2015)03-0316-06



李英贤, 中国航天员科研训练中心研究员, 国家杰出青年科学基金获得者, 第十三届中国青年科技奖、第十一届中国青年女科学家奖获得者, 入选 2014 年国家百千万人才工程, 2014 年当选国际宇航学院通讯院士。课题组长期从事航天基础医学研究, 在失重性骨丢失、心肌功能紊乱、机体的应激反应以及由此而导致的免疫功能的失调等研究领域开展了一系列原创性的工作, 在分子水平上深入揭示了失重生理学效应的分子机制, 相关文章作为通讯作者分别发表在 *Nature Medicine*、*Circulation* 以及 *Antioxidants and Redox Signaling* 等刊物上。

## 机体对重力的感应及机制

凌树宽, 李玉恒, 钟国徽, 李英贤\*

(中国航天员科研训练中心航天医学基础与应用国家重点实验室, 北京100094)

**摘要:** 重力在地球进化的过程中是恒定的, 但是重力对地球上许多物理、化学、生物及生态变化过程发挥的重要作用表明, 重力从本质上来说必定是一个能改变地球生命的重要的物理作用力。从重力在生物进化中的作用、失重状态下机体的生理变化及相应的细胞学改变来分析重力对机体的影响以及机体对重力的感应机制。

**关键词:** 重力; 失重; 进化; 生理; 细胞

**中图分类号:** Q494; R852.22      **文献标志码:** A

## The mechanisms of biology in sensing changes of gravity

LING Shu-Kuan, LI Yu-Heng, ZHONG Guo-Hui, LI Ying-Xian\*

(State Key Laboratory of Space Medicine Fundamentals and Application, China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094, China)

**Abstract:** Although gravity is consistent in the evolution of the Earth, it plays an important role in the process of physical, chemical, biological and ecological changes. In this article, we will discuss the effect of gravity on the evolution of organisms, the physiological changes in the whole body and the alteration in cellular levels under microgravity. The potential mechanism of biological response to the changes of gravity will be discussed.

**Key words:** gravity; weightlessness; evolution; physiology; cell

### 1 重力在进化中的作用

生命起源于海洋。对水生生物来说, 尽管其所受的浮力抵消了重力的作用, 仍然有部分水生生物

利用重力作为方向信号。当生命从海洋进化到陆地上的时候, 第一次经历了重力的适应过程。当陆地上的生物需要改变其方向或增加其高度的时候, 需

收稿日期: 2015-03-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(31325102, 31170811, 31271225); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2011CB711003)

\*通信作者: E-mail: yingxianli@aliyun.com; Tel: 010-66365013

要克服重力的作用。于是在进化的过程中逐渐形成了一个适应的机制, 即通过体液的运动或结构的改变来对抗重力的作用。鸟类进化出一套特有的骨骼肌系统, 为它们提供足够的推动力, 使它们飞离地面。随着陆地上生物体积的增大, 需要有一定的支撑结构来适应施加在他们身上的负荷。尽管地面上的爬行动物不需要同样的机制来对抗重力的作用, 但他们需要更加复杂的系统来保持机体的平衡, 感应重力的变化, 进行体液的调节和身体的运动。重力, 尽管是一成不变的, 但在物种从海洋到陆地进化的过程中发挥着重要的调控作用<sup>[1]</sup>。

### 1.1 重力决定了生物的生存边界

为了对抗重力, 陆地上的生物进化出了一套完备的生物系统来适应地面上 1 G 的重力环境。随着重力的增加, 生物的适应与其大小有密切的关系。单细胞生物和线虫在短期内可以对抗  $10^5$  G, 年幼的植物在 10 min 内很容易对付 30~40 G 的重力而不发生明显的结构变化; 大鼠在 10 min 内可以耐受 15 G, 然而 20 G 是致死的; 人在 10 min 内能够耐受 4~5 G 的重力。人容易适应低重力的飞行环境, 然而返回地球却需要一个较长的恢复阶段。对低重力的适应比对高重力环境的适应要容易。

和体型大的物种相比, 微生物是重力不敏感的, 容易在星球之间及不同的重力水平之间运送。离开地球, 维持人的生活需要复杂的飞船系统, 然而微生物仅需要较少的保护就可以在飞船外面存活。

重力的大小, 像其他的物理环境因子一样, 决定了生命的边界<sup>[2]</sup>。

### 1.2 重力决定了生物的存在形式

在进化的过程中, 生命形式是与功能相符合的。一些多细胞的有机生物形成了特化的重力感受细胞。在高等植物中有平衡石细胞, 在动物中有耳石器细胞。尤其是独特的生物结构的进化发育和在重力环境下用于定向、平衡和运动的特定的重力感受器的形成有关。

有一个非常有意思的例子可以说明重力在进化过程中的作用。在地球上, 有生活在不同环境中的蛇。树蛇可以爬树, 其生存环境需要对抗重力的作用。而陆地蛇以水平位置生活在地面上, 海洋蛇则漂浮在水中。因此, 蛇相对于重力的方向取决于其生存的环境, 与重力的大小无关。Lillywhite 等<sup>[4]</sup>注意到树蛇的心脏更靠近大脑, 和其他的蛇比起来更加耐受重力, 因为它不需要经过很长的距离把血从心脏运到大脑<sup>[3]</sup>。通过对它们

进行离心发现, 海洋蛇具有最低的重力耐受能力, 树蛇最耐受, 陆地蛇介于他们中间。心脏位置的变化看上去与重力相关, 是在长期的进化过程中发生的。这些研究表明, 一个物种的身体相对于重力方向的改变, 在地球上的进化中发挥着重要的作用。重力决定了不同物种中像心脏等这样的内脏器官的位置和大小。

### 1.3 进化上的 1 G 思维

在理解重力对机体的影响的时候, 最主要的困难是由于我们很少处在地球重力以外的环境中, 形成了进化上的 1 G 思维。也就是说我们处在地球上的重力环境中, 从来没有考虑到重力的存在与否, 因此很难理解如果没有重力, 生命将是什么样的。因此, 我们下意识地设计的各种硬件设施适合于 1 G 的地球重力环境, 而不是变重力的环境。根据 NASA 的报道, 第一次在空间飞行中所用的设施 40% 是根本不工作的, 主要原因包括由于失重造成对流的降低而导致的热的累积, 气泡阻碍了液体的流动或是基于地面环境而设计的空间场地等。比如说, 在空间飞行过程中, 动物可以使用笼子的各个面, 而不是像地球上一样, 仅局限于地面。NASA 基础生物学的项目管理员 Maurice Averner 博士曾把重力的水平比做光的水平。也就是说, 微重力和 1 G 相比就像没光和有光, 其发生的巨大的差别就好比黑暗和光明的区别。

## 2 机体对重力的感应

在空间飞行过程中, 机体最明显的变化是体液的头向分布。人体始终都处在重力的作用下, 为了确保充足的血液流向大脑, 人体具有各种对抗重力的机制。为了更好地理解人体心血管系统对重力负荷的适应, 可以把身体比做管道系统, 包括动力泵(心脏)、管道(血管)和控制系统(神经、激素和局部因子), 而心血管系统已经适应了 1 G 的重力环境。当成员进入太空, 体液从腿部转移到头部, 从而导致肿大脸和鸟状腿。体液的转移增加了胸部血量, 引起了心脏和颈部体液感受器监测到体液体积的增加。增加的胸部体液开始会导致心脏体积的增大(比如血量的增加), 但是这时机体调节机制迅速开启, 将体液恢复到合适的、较低的水平。体液的丢失导致了血浆和血体积的降低。体液的头向转移和面部血管的扩张暗示了中心静脉压的增加。令人意想不到的是, 中心静脉压是下降的<sup>[5]</sup>。这些变化适应于空间飞行的环境, 然而, 当回到地面,

许多航天员站立困难,而且由于血液流向下肢,还会引起晕厥。

在失重条件下,变化最为明显的是骨骼肌肉系统。骨骼肌肉系统对力负荷的改变非常敏感。在地球上,维持骨骼和肌肉的质量需要必要的锻炼。没有重力的负荷,肌肉和骨骼的重力承受能力降低,相关的运动和操作姿态发生了改变。航天员锻炼的加强不能对抗骨骼强度与肌肉质量的下降,这是因为在无重力条件下锻炼不能产生和地面同等水平的力负荷。随着体液的重新分布和骨骼负荷的降低,骨骼会发生钙的丢失和钙分泌的增加。成年人体内含有大约 1 000~1 200 g 的钙和 400~500 g 的磷。在空间飞行中,骨钙和磷以尿和粪便的形式大量排出体外。肾脏部位高钙的负荷与潜在的肾结石的形成具有重要的关系。身体具有天生保持自身钙的能力,在飞行的过程中,一些部位的骨矿量如头部还会呈现增加的趋势,从而对抗其余部位的丢失。骨丢失和肌肉萎缩具有机体部位的特异性,骨丢失主要发生在承重骨的部位,而维持姿势的肌肉受影响最严重。上述变化是人空间环境做出的适当的适应,这种功能性的适应对人体在空间环境下的生存是有益的,但是这造成了返回地球后的再适应问题<sup>[6]</sup>。

除此之外,机体在失重状态下的反应还包括免疫功能的下降<sup>[7]</sup>,由此容易引发感染的发生和潜伏病毒的激活,生物节律的破坏,以及中枢神经系统的紊乱,如立位耐力的改变和前庭功能的下降<sup>[8]</sup>,这些变化与机体平衡的控制、眼球的运动、心血管的反射调控、呼吸及胃肠功能相关。

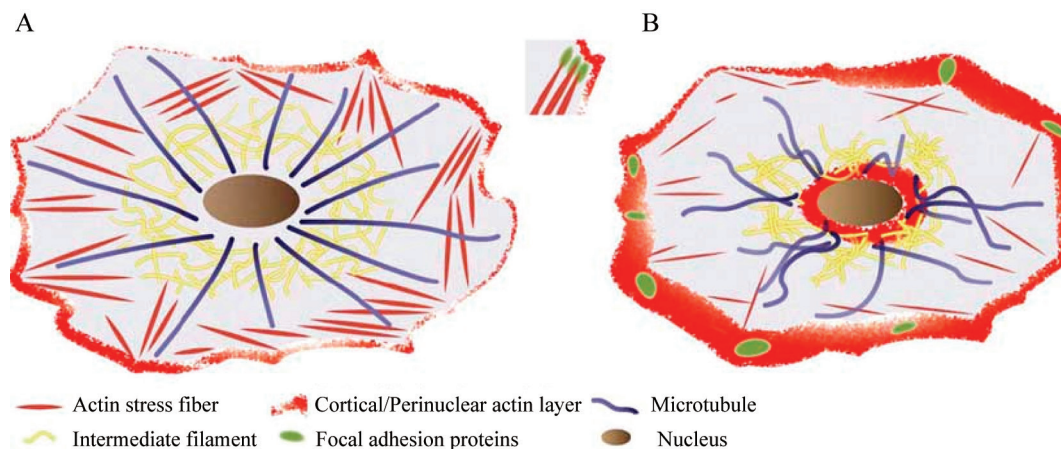
### 3 细胞对重力的感应

哺乳动物细胞对环境比较敏感,能探测到周围的化学与力学信号。在骨、软骨、内皮及肾脏组织中,力学信号在其细胞增殖、分化和病理发生过程中发挥着重要的作用。细胞可以对许多力学刺激做出响应,比如流体剪切力或培养基质的硬度,这些力学信号首先传递给对力敏感的结构,然后转化成化学信号。然而,根据物理学的原理,半径大于 1 mm 的物体处于牛顿(Newtonian)世界,重力对其起关键作用;小于 1 mm,该物体处于吉布斯(Gibbsian)世界,分子间的相互作用力起决定作用,重力可以忽略不计。已知大多数真核细胞的直径为 10~20  $\mu\text{m}$ ,远远低于尺度标准,所以细胞直接感受重力变化似乎不大可能。然而,人们的确观察到了失重条件下细胞水平上的显著变化,并且细胞形成了可以与外面的环境直接作用的结构来感受环境施加给它们的负荷。

#### 3.1 细胞骨架对失重的感应

真核细胞存在于各种机械力的作用下。在这些力的作用下,需要通过细胞骨架稳定其结构。真核细胞的细胞骨架由微管、微丝、中间纤维及其结合蛋白组成。一些机体中卵细胞长得特别大,像非洲爪蟾卵细胞的直径在大约 450 nm,含有非常高浓度的 actin,这些弹性的 F-actin 支架在力学性质上能稳定这些大的细胞核对抗重力的作用<sup>[9]</sup>。

许多文章报道了微重力条件下细胞骨架的变化,并且许多细胞水平上的改变是由细胞骨架的变化引起的(如图 1 所示)<sup>[10]</sup>。细胞力学平衡的变化



A, 正常条件下,贴壁细胞的细胞骨架形态; B, 微重力条件下,细胞骨架的变化。

图1 微重力条件下细胞骨架变化的示意图<sup>[10]</sup>



影响了胞内生物化学特性的变化、黏附分子复合体的形成以及核内基因表达的改变。但在这其中, 细胞骨架的改变出现较早, 微丝及相关蛋白的改变影响了信号转导、细胞生长、代谢合成, 及细胞因子、生长因子和激素的分泌, 最终导致细胞凋亡的发生。

最早在空间飞行环境中观察到细胞骨架变化的研究之一是 1991 年探空火箭实验中开展的类上皮癌细胞实验, Rijken 等<sup>[11]</sup>观察到高密度的微丝肌动蛋白和松散的应力纤维。随后 Hughes-Fulford 和 Lewis<sup>[12]</sup>分别在成骨细胞和单核细胞上观察到了肌动蛋白细胞骨架的变化, 表现为应力纤维数目的降低和胞质网络密度的下降。但是这种细胞骨架的变化发生在 24 h 或更长的时间, 很可能是信号途径改变或基因表达的结果, 比如 Rho 的激活会导致聚合肌动蛋白的组装, 并且在模拟失重条件下也观察到了 RhoA 表达的改变。基因表达的改变最早发生在失重后 6 min, 因此细胞骨架是变化的原因还是结果很难区分。

关于微重力对微管结构的变化, 最早是 1998 年 Lewis 等<sup>[13]</sup>在 Jurkat 细胞上发现, 在微重力条件下 4 h 后辐射状的微管结构消失, 随后又恢复。后来, 在大鼠的心肌细胞和单核细胞中也发现了微管网络结构的变化。研究发现, 微管的体外组装过程对重力具有依赖性<sup>[14-15]</sup>。欧洲宇航局在探空火箭上进行的 13 min 太空实验发现: 微重力状态下一个非常简单的仅含有微管蛋白和 GTP 的生物系统就能感受到重力的变化, 能够在地面上进行的微观组装在太空里没有发生。人们认为, 重力是通过扩散机制改变微管组装过程的。1 G 下的反应扩散体系更有利于微管的组装, 而微重力下, 反应体系内物质的相互作用处于静止状态, 微管组装无法进行<sup>[16]</sup>。

人们推测, 细胞骨架蛋白是受重力影响最重要的蛋白, 当重力消失的时候, 相互作用网络立即就被破坏, 不再发挥正常的功能。在正常情况下, 这种相互作用网络的组成成分受到严格的解聚与聚合的控制。由于失重, 细胞骨架蛋白的组装受到破坏, 整个细胞骨架结构迅速改变, 从而迅速影响基因表达及蛋白质的调控。

### 3.2 原纤毛(primary cilia)对重力的感应

原纤毛是一种在种系发生上较为古老的、存在较为广泛的细胞器, 在特定类型的细胞上起到特定的感觉功能。原纤毛是相对独立的、基于微管形成的细胞器, 起源于中心体, 从细胞表面伸出。原纤

毛具有很多信号分子的受体, 如 somatostatin 和 PDGF, 参与 Sonic hedgehog 信号转导以及左右不对称的建立。

原纤毛可以把胞外的化学与力学信号转换成为细胞的反应。大量的事实表明, 原纤毛可以起到重力传感器的作用。对 rohn beard 神经元的研究结果为此提供了直接的证据。这些神经元因地月关系引起的重力场的周期性变化而呈现出基因表达的改变。当原纤毛从 rohn beard 神经元中选择性地被破坏后, 这些神经元不再随重力场的变化而发生基因表达的改变<sup>[17]</sup>。

骨组织是一个对力十分敏感的器官, 骨组织的平衡依赖于骨细胞对力刺激的感觉与响应, 其中一种刺激是动态的液流, 可以导致骨细胞生物化学特性及转录水平的变化。骨细胞的原纤毛从细胞表面伸出, 具有液流感知的功能, 在液体流过的时候发生弯曲。这些纤毛对骨的生成与吸收是必需的<sup>[18]</sup>。

对骨细胞来说, 原纤毛被认为是牵张力的测量仪以及经典和非经典 Wnt 信号途径的分子开关。这些特定细胞上的原纤毛不仅可以感受到流体剪切力的变化, 而且可以感应到地球重力场刺激的变化<sup>[18]</sup>。

### 3.3 细胞膜及膜蛋白对重力的感应

细胞膜把细胞内部的成分与细胞周围的环境分开, 是生物与物理环境的屏障。Goldermann 和 Hanke<sup>[19]</sup>的研究结果表明, 在自由落体或超重条件下, 重力能影响重建的膜孔的开放。在模拟失重条件下, 大肠杆菌膜的流动性发生了改变, 从而影响了物质的吸收与分泌速率。膜流动性的增加另一方面也增强了对药物的抗性<sup>[20]</sup>。

许多膜蛋白是细胞表面力学信号的传感器, 包括力学敏感的钙通道信号、对张力的自分泌反应、FAK/Integrin 介导的反应、细胞骨架的改变以及细胞因子和生长因子受体信号的改变。下游信号包括 ERK、p38、JNK 以及 MAPK 等信号通路的改变<sup>[10, 21-22]</sup>。

黏附斑复合体中的张力敏感蛋白是一类跨膜复合体, 连接胞外基质和胞内的肌动蛋白细胞骨架, 在力信号的转导过程中发挥着重要的作用。内部和外部的力以各种方式作用于黏附斑, 从而导致一些新的磷酸化位点的发生以及新的相互作用蛋白或化学键的形成。

力学因素还可以影响对力敏感的离子通道。这类通道随着膜上张力的增加从关闭状态转为开放状

态。但是,通道的开放需要通道与胞外基质及胞内细胞骨架等受力成分相结合<sup>[19,23]</sup>。

除此之外,膜结构的变化还会引起细胞分泌、运动、融合以及其他分子化学过程的改变。比如,在太空里鼠垂体细胞的激素分泌功能明显下降,草履虫的胞外分泌(exocytosis)功能也下降。从Skylab、SL-3和D-1飞行实验的结果来看,微重力会导致细胞胞外分泌的发生<sup>[8,24-25]</sup>。

### 3.4 微重力信号是细胞黏附、细胞骨架及基质蛋白综合作用的结果

胞外的刺激通过胞外基质、黏附分子及细胞骨架结构的变化传入胞内,导致细胞内信号途径的改变。这些蛋白形成了动态的调控网络,和各种信号分子一起对微重力下机械力刺激的扰动做出适应性的反应。通过对经过航天飞行的大鼠成骨细胞的mRNA表达进行分析发现,细胞黏附分子CD44的mRNA水平在飞行的第4d和第5d分别增加了2.8和5.7倍,骨桥蛋白(osteopontin)的表达分别下降了30%和50%。骨桥蛋白在机械应力作用下,对骨的形成和吸收发挥着重要的调控作用。骨桥蛋白的缺失抑制了细胞对基质的黏附,从而会诱导凋亡的发生。CD44与骨桥蛋白结合可以保护细胞对抗凋亡的发生。CD44表达的升高可能参与代偿性的调节,从而对抗微重力条件下由于骨桥蛋白的下降而导致的凋亡的发生<sup>[26]</sup>。

理解细胞对重力的感应机制,其中重要的一点是从细胞与细胞以及细胞与胞外基质的黏附去分析,这其中涉及到膜受体与肌动蛋白细胞骨架的联系以及相应的信号转导。细胞骨架、黏附分子、跨膜受体以及相应的信号转导系统共同参与对包含重力在内的力信号的感应以及细胞之间的相互作用。

越来越多的证据表明,重力对地球上细胞的分化和成熟来说是一个关键的环境因子。对空间飞行来说,机体系统调节的重要性远远大于对细胞本身的影响,细胞水平的变化是组织和器官水平上变化的结果。空间搭载的肌肉和骨细胞的研究结果显示,空间飞行也会影响体外培养的贴壁细胞和组织,表明物理环境在细胞、器官和组织的发育过程中起着重要的作用。体内或体外细胞周围物理环境的变化间接导致了细胞内部的变化。

研究细胞感受重力变化的机制,一方面可以揭示在器官与组织水平上发生的生理变化的原因,这包括肌力下降、骨丢失及免疫反应抑制等。尽管部

分细胞水平上的变化是由于组织和器官水平上的变化引起的,但是细胞水平上的变化反过来可以促使人们认识生理水平上发生改变的原因。另一方面,微重力为研究细胞对力的响应提供了一种独特的刺激因素,为研究普通力信号的感知、转化和转导提供了基本的认识和借鉴。

### [参 考 文 献]

- [1] Morey-Holton ER. The impact of gravity on life[M]// Rothschild L, Lister A. Evolution on planet earth: The impact of the physical environment. New York: Academic Press, 2009: 1-29
- [2] Fregly MJ, Blatteis CM. Handbook of physiology: environmental physiology[M]. New York: Oxford University Press, 1996: 631-970
- [3] Lillywhite HB. Snakes, blood circulation and gravity. Scientific American, 1988, 256: 92-8
- [4] Lillywhite HB, Ballard BR, Hargens AR, et al. Cardiovascular responses of snakes to hypergravity. Gravit Space Biol Bull, 1997, 10: 145-52
- [5] Buckley JC Jr, Gaffney FA, Lane LD, et al. Central venous pressure in space. J Appl Physiol, 1996, 81(1): 19-25
- [6] Grimm D, Wise P, Lebert M, et al. How and why does the proteome respond to microgravity? Expert Rev Proteomics, 2011, 8(1): 13-27
- [7] Cogoli A, Tschopp A, Fuchs-Bislin P. Cell sensitivity to gravity. Science, 1984, 225(4658): 228-30
- [8] Ruyters G, Friedrich U. Gravitational biology within the german space program: Goals, achievements, and perspectives. Protoplasma, 2006, 229(2-4): 95-100
- [9] Feric M, Brangwynne CP. A nuclear F-actin scaffold stabilizes ribonucleoprotein droplets against gravity in large cells. Nat Cell Biol, 2013, 15(10): 1253-9
- [10] Vorselen D, Roos WH, MacKintosh FC, et al. The role of the cytoskeleton in sensing changes in gravity by nonspecialized cells. FASEB J, 2014, 28(2): 536-47
- [11] Rijken PJ, de Groot RP, Kruijer W, et al. Identification of specific gravity sensitive signal transduction pathways in human A431 carcinoma cells. Adv Space Res, 1992, 12(1): 145-52
- [12] Hughes-Fulford M, Lewis ML. Effects of microgravity on osteoblast growth activation. Exp Cell Res, 1996, 224(1): 103-9
- [13] Lewis ML, Reynolds JL, Cubano LA, et al. Spaceflight alters microtubules and increase apoptosis in human lymphocytes (Jurkat). FASEB J, 1998, 12: 1007-18
- [14] Meloni MA, Galleri G, Pani G, et al. Space flight affects motility and cytoskeletal structures in human monocyte cell line J-111. Cytoskeleton, 2011, 68(2): 125-37
- [15] Yang F, Li Y, Ding B. Reduced function and disassembled microtubules of cultured cardiomyocytes in spaceflight. Chin Sci Bull, 2008, 53: 1185-92
- [16] Tabony J, Job D. Gravitational symmetry breaking in microtubular dissipative structures. Proc Natl Acad Sci

- USA, 1992, 89: 6948-52
- [17] Moorman SJ, Shorr AZ. The primary cilium as a gravitational force transducer and a regulator of transcriptional noise. *Dev Dyn*, 2008, 237(8): 1955-9
- [18] Malone AM, Anderson CT, Tummala P, et al. Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(33): 13325-30
- [19] Goldermann M, Hanke W. Ion channels are sensitive to gravity changes. *Microgravity Sci Technol*, 2001, 13: 35-8
- [20] Huitema C, Beaudette LA, Trevors JT, et al. Simulated microgravity (smg) and bacteria. *Riv Biol*, 2002, 95: 497-503
- [21] Hughes-Fulford M. Function of the cytoskeleton in gravisensing during spaceflight. *Adv Space Res*, 2003, 32(8): 1585-93
- [22] Gillespie PG, Muller U. Mechanotransduction by hair cells: Models, molecules, and mechanisms. *Cell*, 2009, 139(1): 33-44
- [23] Martinac B. Mechanosensitive ion channels: Molecules of mechanotransduction. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 12): 2449-60
- [24] 庄逢源, 王驰. 细胞感知重力变化(可能)的分子机制. *生物医学工程学杂志*, 2008, 25(1): 227-30
- [25] 龙勉. 如何在地球表面模拟空间微重力环境或效应: 从空间细胞生长对微重力响应对谈起. *科学通报*, 2014, 20(20): 2004-15
- [26] Kumei Y, Morita S, Katano H, et al. Microgravity signal ensnarls cell adhesion, cytoskeleton, and matrix proteins of rat osteoblasts: Osteopontin, cd44, osteonectin, and  $\alpha$ -tubulin. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1090: 311-7