

DOI: 10.13376/j.cbls/2015198

文章编号: 1004-0374(2015)11-1433-08



郭金虎, 博士, 中山大学生命科学学院教授, 教育部新世纪人才。主要研究方向为生物钟调节的分子机制及微重力条件下生物节律的变化规律与机制。在 *Cell*、*Nature*、*TiBS*、*JBC*、*Life Sciences in Space Research* 等杂志发表论文 40 余篇, 参编著作或教材 6 部。

生命中不能承受之轻——微重力条件下 生物昼夜节律的变化研究

梁小弟¹, 刘志臻², 陈现云¹, 吕柯³, 陈善广², 郭金虎^{1*}

(1 中山大学生命科学学院基因工程教育部重点实验室, 有害生物控制与资源利用国家重点实验室, 广州 510006;

2 中国航天员科研训练中心人因工程重点实验室, 北京 100094; 3 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: 生物钟是地球上绝大多数生物经过长期演化形成的一种内在机制, 可以调控生物的生理、代谢和行为的节律, 以适应地球因自转而产生的近 24 小时的昼夜周期。人类在空间探索过程中由于环境因素与地表环境的巨大差异, 生理和健康面临很大的压力。在诸多环境因子中, 重力变化对生物钟具有重要的影响。迄今人们已对人及多种生物在微重力环境中的变化规律进行了研究, 但微重力调控生物钟的分子机制仍不清楚。现将对此方面的研究概况和进展进行综述。

关键词: 生物钟; 微重力; 空间探索

中图分类号: Q494; Q41; R852 文献标志码: A

Unbearable lightness of being - the changes in circadian rhythms under microgravity

LIANG Xiao-Di¹, LIU Zhi-Zhen², CHEN Xian-Yun¹, LV Ke³, CHEN Shan-Guang², GUO Jin-Hu^{1*}

(1 Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, State Key Laboratory of Biocontrol, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2 Human Factor Laboratory, Astronaut Center of China, Beijing 100094, China; 3 State Key Laboratory of Space Medicine Fundamentals and Application, China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094, China)

Abstract: The internal circadian clocks have been evolved in the vast majority of life forms on the Earth, which

收稿日期: 2015-01-31

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2011CB711000); 国家重大科学研究计划(2012CB947603); 教育部新世纪优秀人才计划(NCET-12-0566); 国家自然科学基金项目(31171119, 31071122)

*通信作者: E-mail: guojinhu@mail.sysu.edu.cn; Tel: 020-39332939

allow organisms to synchronize their physiology, metabolism and behavior to ca. 24-h periodic changes in environment factors caused by the Earth self-rotation. The distinct differences in environmental factors in space bring about remarkable challenges for space exploration, which dramatically influences physiology, metabolism and behavior of the astronauts. Amongst numerous environmental factors, alteration in gravity has considerable impacts on a lot of physiological variables including circadian rhythms. Though many studies have shed light on changes of the circadian clock in humans and other species under microgravity, the underlying molecular mechanism is largely unclear. Here we review advances regarding the impacts of microgravity on circadian clocks.

Key words: circadian clock; microgravity; space exploration

生物钟是地球上的生物经长期演化而来的一种内在机制,可以调节生理的节律性、代谢和行为,以适应光照、温度等环境因子因地球自转而产生的~24 h的周期性变化^[1]。人们对于光照、温度等环境因子对生物钟的影响及机制已经进行了深入的研究,但是对其他环境因子,如重力的变化对生物钟的影响却知之甚少。在地球上,所有物体都处于重力环境当中。但是,与光照、温度等环境因子不同,重力不具有明显的昼夜变化特征。

研究重力改变对生理、健康及行为的影响具有非常重要的实际意义。在人类探索太空的过程中,会经历重力的改变。目前,我国已成功实施5次载人航天任务,成为航天大国之一,并计划于2020年前后建成自己的空间站。空间环境在光照、重力、辐射、磁场、温度等方面都与地球表面存在巨大差异,对于人的生理、心理、健康和行为均可能产生显著影响^[2]。空间环境条件对生物钟系统也具有重要的影响,现将对微重力条件下生物钟及生物节律的变化规律与机制研究的概况与进展进行综述。

1 生物钟概述

在不同的生物钟节律当中,有些节律即使在光照、温度等环境因子恒定不变的环境里仍然会保持接近24 h的节律,一般范围为20~28 h,这种节律称为近日节律(circadian rhythms)。近日节律的存在表明生物钟在一定范围内具有自动调节的特性^[3-4]。在恒定环境下,表现出来的生物钟周期称为自运行周期(free-running period, FRP)。与近日节律不同,生物处于环境因子昼夜交替变化环境下表现出来的节律称作昼夜节律,在不同国家或学术圈有不同的英文说法,如diurnal rhythms、daily rhythms、diel rhythms或nycto-hemeral rhythms等。近日节律的生物钟普遍存在于多种生物当中,包括低等的细菌到真核的真菌、植物、动物以及人类都存在生物钟的调控系统^[4]。生物钟的紊乱会对生物的生存和健

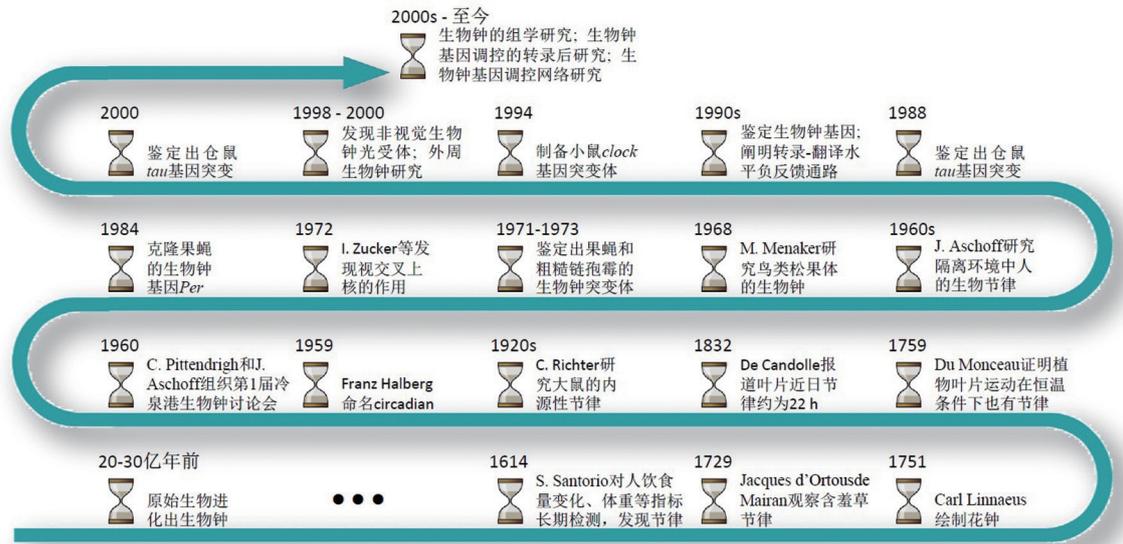
康造成严重损害。对人类而言,生物钟的紊乱可导致睡眠障碍、情感性疾病、肿瘤发生率增加、代谢性疾病以及免疫系统疾病等^[5]。

人类很早就开始关注生物的昼夜节律,但直到1729年,法国天文学家Jean Jacques d'Ortous de Mairan (1678—1771)发现植物在持续黑暗的环境里叶片仍然保持每天的节律性运动,标志着对于生物钟基本特性开始进行深入研究^[6]。在早期的生物钟研究当中,主要以生理水平的研究为主。从20世纪50年代开始,不同生物中调控生物钟的重要基因相继被克隆和鉴定出来。21世纪以来,生物钟研究主要集中在生物钟基因调控的转录后研究、生物钟组学研究和生物钟基因调控网络研究等方面(图1)。

1957年,前苏联发射了人类历史上第一颗人造卫星,拉开了人类空间探索的序幕,空间生物学研究也随之逐步开展。人们开始陆续将一些生物送入太空,空间环境对生物影响的研究也是从20世纪60年代末开始进行的^[10]。

2 模拟微重力条件的设备与方法

在宇宙当中其实不可能找到一个完全没有重力的地方,在地表重力值为 9.81 ms^{-2} ,即使在距地面350 km的空间环境中,重力的数值仍然为 9.04 ms^{-2} ^[7]。用来实现模拟或实际微重力的设备与手段有卧床实验、后肢/尾悬吊动物实验、回转器(clinostat)、抗磁悬浮(diamagnetic levitation)、落塔(drop tower)、抛物线飞行(parabolic flight)、探空火箭(research rocket)、人造卫星、飞船以及国际空间站(international space station)等。回转器是一种通过回转不断改变物体的重力方向来模拟微重力的仪器,通常用来研究植物或者动物细胞在模拟微重力条件下的生理变化,如可以用回转仪来研究植物根部生长的向地性在模拟微重力条件下是否会发生改变等。抗磁悬浮技术是指无磁性的物质在特定的磁场作用下,可以在垂直方向上受到磁场力,从而对重力起抵消作用,

图1 生物钟研究的重要事件^[6-9]

使抗磁性物质处于悬浮状态, 来模拟超重力或微重力条件^[11]。落塔模拟微重力可达 $10^{-5} \times g$, 持续时间可达 9 s; 抛物线飞行可模拟的微重力状态为 $10^{-2} \times g$, 持续时间约为 20 s; 探空火箭模拟的微重力状态为 $10^{-4} \times g$, 持续时间为 6~12 min; 人造卫星、飞船模拟的微重力状态为 $10^{-6} \times g$, 持续时间可达近 20 d; 国际空间站提供的微重力状态为 $10^{-4} \times g$, 持续时间可达数月至数年^[11-12]。

3 微重力条件下模式生物生物钟的变化规律

微重力环境对于不同生物的生理和健康具有多方面的影响^[13-14], 其中对于生物钟也存在重要的影响。粗糙链孢霉是一种分枝状真菌, 其释放橘黄色无性孢子具有周期性, 受到昼夜节律生物钟的调控。1984年, Sulzman等^[15]报道了通过 race tube 实验发现在空间站生长的粗糙链孢霉释放无性孢子的节律变得模糊, 周期有所延长, 振幅减弱至约为对照的 1/4^[16], 提示生物钟节律可能受到微重力条件的影响。当处于超重力 (3G) 状态时, 粗糙链孢霉释放孢子的节律也会表现为振幅降低。

1987年, Mergenhagen和Mergenhagen^[17]报道了微重力环境对莱哈衣藻 (*Chlamydomonas reinhardtii*) 光富集节律的影响。光富集是指莱哈衣藻具有趋光运动的特性, 在每天不同的时间衣藻趋光运动的活跃度不同, 因此, 记录不同时间衣藻聚集到光下的数量变化可以反映出其活动的变化情况。野生型莱哈衣藻的光富集作用自运行周期大约为 29.6 h, 而

突变株 s- 的周期较短, 为 21.4 h。与地面实验相比, 在空间站实验中野生型衣藻和 s- 衣藻光富集周期的振幅都显著升高, 周期无明显变化。野生型衣藻的相位显著滞后, 但 s- 衣藻的相位无明显变化。在微重力条件下, 野生型衣藻和 s- 衣藻的克隆形成率都显著增加。这些结果表明, 微重力条件对于衣藻的生长及生物节律都存在影响。

沙漠甲虫 (*Trigonoscelis gigas*) 在光照和黑暗环境里, 在不同的重力状态下, 其活动的节律都发生显著改变。在光照条件下 (LL), 微重力状态下 (μG) 的活动周期明显比 1G 的正常重力状态下要短, 并且相位有所提前。而在 2G 的超重状态下时, 甲虫活动的生物钟周期无明显变化, 但相位有所延迟, 同时活动情形也发生显著改变, 由白天基本都有活动记录变为主要集中在上午和傍晚时间段活动。在持续的黑暗条件下, 甲虫的活动规律也发生了显著变化。在 1G 的正常重力条件下, 甲虫的活动周期大约为 24 h, 并且主要在上和傍晚活动。而在微重力状态下, 虽然活动周期仍为 24 h, 但整个“白天”都有活动记录, 且“夜晚”的活动也有所增加。在持续黑暗的超重状态下, 甲虫的活动周期显著长于 24 h, 同时, 在整个“白天”都表现出活动性^[18]。

1983年, 在前苏联的宇宙号生物卫星 (COSMOS 1514) 任务中, 对两只雌性恒河猴的生物节律进行了监测, 结果发现在太空里, 恒河猴的代谢产热节律的振幅减弱, 平均心率节律的振幅有所降低。此外, 活动节律的周期发生了改变, 偏离了 24 h, 表

明内在节律受到了影响,与外界光照刺激的同步化也受到了影响^[19]。此外,恒河猴的活动节律及皮肤温度节律的振幅都有所减弱。在俄罗斯生物实验卫星 Bion11 的飞行任务中,对猕猴的脑部体温、头和踝部体温以及运动、心率等指标进行了检测,发现脑部体温节律的相位显著延迟^[20]。通过离心装置进行增加重力的实验表明,松鼠猴的进食周期有所增长。美国太空实验室 Spacelab-3 的一项实验发现,大鼠的体温节律与光暗周期 (Light/Dark cycles) 不再一致,体温每日的峰值出现时间与光暗周期相比不断延迟,提示在微重力条件下,不同组织的生物节律可能发生了去同步化^[21]。

在重力逐级增加 (1G、1.25G、1.5G、2G) 的条件下,大鼠的生物节律发生显著变化,表现为体温和活动水平的显著降低,振幅也显著减弱,然后又慢慢回升。此外,体温和活动峰值的相对位置也发生了明显的改变^[21]。每天对大鼠采用 1 h 的重力变化刺激,可以引导大鼠的生物钟周期变化^[22-26],这些结果提示重力可以作为生物钟的一个新的授时因子 (zeitgeber, time giver)。此外, Wade 等^[27]对 14 d 微重力条件下大鼠的体重变化进行了研究,发现与体温的变化趋势相一致,在重力从 1G 降为微重力状态后的 48 h 内,大鼠的平均体重就降低了 15 g,但在随后的时间内体重就发生代偿,逐渐回升,在 5 d 后体重与重力变化前相差不超过 1 g。

4 微重力条件下人生物钟的变化规律

航天员经常要执行繁重而时间性要求很严格的任务,有时是突发的紧急任务,这些因素也会严重干扰睡眠和生物钟的节律。航天员的疲劳、警觉度降低、作业能力下降等都是执行飞行任务过程中的风险因子。狭小空间、强工作负荷、微重力条件以及光周期的变化、生物钟的紊乱,都会影响航天员的睡眠,表现为睡眠时间缩短和睡眠质量降低。然而,过去很长一段时间里,人们对于航天员生物节律紊乱的风险重视不足,从 1996 年才开始对航天员睡眠的节律进行系统性研究^[28]。

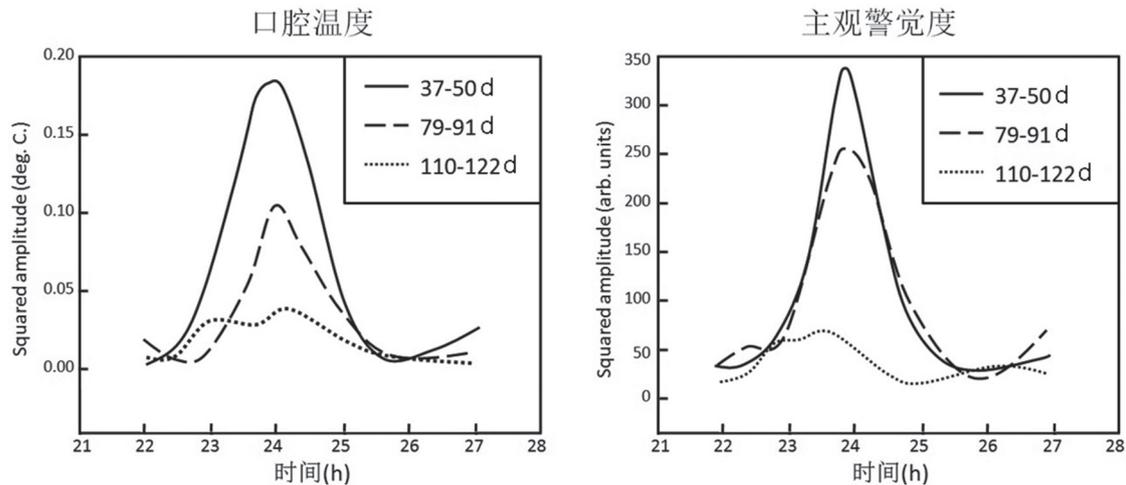
生物钟对睡眠具有调控作用,而睡眠受限也会反过来影响生物钟,包括影响生物钟基因的表达^[29]。空间飞行条件下,航天员的睡眠也会受到较严重的影响。对航天员睡眠的调查资料显示,航天员的睡眠存在明显障碍,每天的睡眠时间只有约 6 h,睡眠结构与地面睡眠相比也常发生异常,第 3 和第 4 期的睡眠时间显著缩短等^[30-34]。Putch 等^[35]在对

美国的 79 次航天任务中 219 例的用药数据进行统计后发现,在航天员服用的各种药物当中,安眠药占了接近一半的分量。在这 219 例数据当中,有 94% 的药物是在空间飞行过程中服用的,其中 47% 是用于缓解空间运动病 (space motion sickness), 45% 是用于治疗睡眠障碍,其余的药物主要用于治疗头痛、背痛和鼻窦充血。睡眠缺失可能也会影响生物钟^[29],因此,在空间飞行的重力缺失条件下,生物钟和睡眠可能存在相互之间的影响,对健康造成更严重的危害。

从 1997 年 1 月 15 日~1997 年 5 月 22 日,美国一名 42 岁的航天员在和平时空间站 (Mi) 工作了 137 d。他每天检测 5 次自身的体温和警觉度,大致每 3 h 检测一次,分别是在 9:20、12:30、15:30、18:30、21:30 等 5 个时间点。测试分 3 个阶段,每个阶段连续测试约 2 周时间。这 3 个阶段分别为第 37~50 天,79~91 天和 110~122 天。在空间站的前 90 d 时间里,体温和警觉度的节律均良好。在第 110~122 d 的检测发现,口腔温度节律和警觉度节律的振幅均已经变得非常弱,这名航天员的睡眠也受到了明显干扰^[36](图 2)。

航天员的体温节律在空间环境里也会发生变化。Monk 等^[36]和 Dijk 等^[37]的研究表明,与飞行前相比,绕地飞行的航天员体温节律的振幅明显下降,但相位并未改变。Gundel 等^[32]的研究结果则与此不尽相同,其研究表明,3 名航天员体温节律的相位发生了后延。尽管这些结果不完全一致,但仍提示微重力环境可能对体温节律产生影响。

在航空和航天医学中,卧床实验 (bed rest) 是研究重力改变对心血管等生理功能影响的一种重要方法。在卧床实验过程中,受试者全过程躺在床上,与水平方向的夹角为 -6° ,用以模拟在微重力状态下人体的生理变化。在实际的微重力条件下,由于失去重力和心血管系统的收缩力,体液会向身体上部集中,之后由于心血管系统的适应,体液的分配趋于稳定。在恢复至正常体位后,由于受重力的作用,体液又趋向集中于身体下部。而对于卧床实验来说,卧床开始后,体液由于受重力作用集中在身体上部;在卧床结束后,体液则趋向集中于身体下部,因此,卧床实验可以部分模拟微重力状态下人体的生理变化^[38]。后肢/尾悬吊动物实验 (hind limb/tail suspension test) 的原理与卧床实验类似,但卧床实验用于人类,而后肢/尾悬吊动物实验用于动物。在后肢/尾悬吊动物实验中,动物前肢着地,



左图为口腔温度的变化情况, 右图为警觉性的变化情况。黑实线表示第一个时间段(37~50 d)的平均结果, 粗虚线表示第二个时间段(79~91 d)的平均结果, 细虚线表示第三个时间段(110~122 d)的平均结果, 根据Monk等^[35]重绘。

图2 航天员J.M.L.在空间站中的体温和警觉性节律的变化情况

通过尾悬吊使其后肢处于悬空状态^[39]。

受卧床实验影响, 受试者的心率、血压和体温会显著降低, 在卧床后期又逐渐回升, 到卧床后心率水平甚至高于卧床前, 这些效应均与从正常重力条件转入微重力条件下的生理效应类似^[40-44]。Liu等^[45]通过对3名中国航天员的心律分析亦发现心率的振幅在在轨飞行阶段有明显降低。心血管系统的机能在很大程度上受到自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 的调控^[41,46-47]。因此, 这些数据表明, 卧床实验可能通过自主神经系统对节律产生影响。

Liang等^[48]对于45 d卧床志愿者的生物节律进行了观测, 发现受试者的排尿和排便节律发生了变化, 其中排便的节律在卧床结束后消失。这些结果表明, 卧床实验除了可以模拟微重力对心血管、骨骼肌系统的影响外, 对于生物节律也具有显著的影响。这种影响的机制尚不明确, 尽管可能不是直接受到重力的影响, 但或许可以反映出在模拟和实际微重力环境下, 由于体液分布变化而引起的心血管、骨骼肌系统变化可能会导致生物节律的改变。卧床实验导致可的松水平的显著升高^[47-49]。Liang等^[48]发现可的松的升高可能与卧床或微重力条件下骨质疏松及免疫力降低相关联, 同时也提示卧床实验过程中, 激素可能对生理和行为的节律变化具有一定的作用。

在空间探索过程中, 与地表环境迥然不同的光暗周期也会对生物节律产生很大影响。即使光周期与地球环境只存在微小差异, 如0.5 h或1 h, 人类

的各种生物节律也会逐渐地丧失同步化的特征, 导致生物钟的紊乱^[28,40]。关于光周期对生物钟的影响, 在此不做赘述。

需要指出的是, 尽管很多证据已表明微重力环境对于生物钟具有影响, 但其中的分子机制还很不清楚。微重力可以诱导分子水平的基因表达及蛋白质特性、蛋白质复合物的组装及结构变化, 如细胞骨架在重力变化情况下, 其组装会发生迅速的改变^[50-51]。细胞内的激酶、蛋白质泛素化相关基因及蛋白酶体系也会因重力的改变而变化^[52], 而激酶、泛素及蛋白酶体系参与生物钟蛋白转录后水平的重要调控^[53]。因此, 重力变化有可能是通过这些基因的表达变化而进一步对生物钟产生影响, 这一假设还有待于实验验证。

5 微重力条件下生物钟的研究意义与展望

首先, 微重力及空间环境下的生物钟研究对于执行航天任务具有重要意义。在航天飞行任务中对生物节律这一因素考虑得越充分, 出现相关健康问题的几率就会越低, 由于生物节律而造成的作业能力下降的风险也会降低, 从而提高执行空间飞行任务的成功率^[2,54-55]。在阐明微重力调控生物钟分子机制的同时, 如何调整 and 维持航天员正常的节律也将是未来空间探索的一项重要研究任务。

长期以来, 人们对于微重力条件下生物节律的研究主要还是停留在表型、生理及行为指标的观察层面上, 还未能对重力变化影响生物钟的分子机制

进行深入研究。今后, 阐明重力调控生物钟的分子机制也将是空间生物学研究其中的一个重要方向。

空间环境下的生物钟研究对于阐明生物钟的基本特性也具有重要意义。长期以来, 生物钟的内源和外源起源说两种观点一直相持不下, 内源说认为生物节律是内源产生的, 即使在恒定的环境里也可以维持代谢、生理和行为的各种节律。而外源说则认为外界环境的节律性变化才是导致生物节律的根源。内源学说以 Wilhelm Pfeffer 等为代表^[56], 而外源说以 Frank A. Brown, Jr. 为代表^[3]。目前, 生物钟的内源性已得到大多数研究者的认可。

在地球上, 除了光照、温度等因素外, 湿度、气压、地磁场、噪音、背景辐射及重力等因素每天也都呈现出近 24 h 的节律性变化, 尽管这些变化非常微弱, 但很难排除它们对生物钟的影响。因此, 在地球上很难维持一个真正意义上的恒定环境。太空环境由于基本不受地球环境的影响或者影响很小, 因此, 可以在太空环境里验证生物钟究竟是内源产生还是外源产生的^[4]。在长期处于空间环境后, 人的生物节律显著减弱^[35], 提示生物钟很可能是外源产生的, 或者至少可以提示, 生物钟即使是内源的, 这种内源的节律性也不能保持很久, 而需要通过不断接受外界环境的周期性刺激加以维持。不过, 在分析该数据时也要注意在空间站里光照强度很弱等因素, 可能也是造成昼夜节律消失的原因。Gundel 等^[32]进行的一项研究发现, 在持续 438 d 的空间飞行过程中 (1994/1995 Mir mission), 航天员体温节律的相位与初始相比发生了显著后移, 在飞行初期的 30 d 里发生了 2 小时 52 分的后移, 在第 183~215 d 与初始相比滞后了 3 小时 25 分, 在第 395~425 d 与初始相比滞后约 1 小时 34 分, 但造成该航天员相位滞后的原因在于光照。这两项研究的结果显然不一致。

空间生物学研究的一个很大缺陷就是制约因素很多, 而受试对象及实验次数又非常有限, 从而导致很多结果很难具有代表性。也正因如此, 对于微重力条件影响生物钟的规律和机制需要进行更为广泛而深入的研究。未来在空间站或者其他自转和暗周期与地球显著不同的星球上开展对生物钟的变化规律及机制的研究, 对理解生物钟是外源还是内源调控这一基本问题或许可以提供帮助。

生物钟研究对于地外生命探索可能也具有一定的意义, 因为假设存在外星生命, 那么它们也应具有生物钟系统以适应它们所处环境的周期性变化。

[参 考 文 献]

- [1] Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(7): 544-56
- [2] 陈善广, 王正荣. 空间时间生物学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009
- [3] Brown FA, Hastings JW, Palmer JD. The biological clock: two views[M]. New York: Academic Press, 1970
- [4] Roenneberg T, Merrow M. Circadian clocks - the fall and rise of physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(12): 965-71
- [5] Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon AS. Circadian dysfunction in disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31(5): 191-8
- [6] Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 1063-102
- [7] Loon JJ. Biology in space and life on earth [M]. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007
- [8] Edgar RS, Green EW, Zhao Y, et al. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*, 2012, 485(7399): 459-64
- [9] Lemmer B. Masking effect of modern technology on annual rhythms: variation in births and deaths in a single family history over five centuries. *Chronobiol Int*, 2012, 29(9): 1176-9
- [10] Halberg F, Vallbona C, Dietlein LF, et al. Human circadian circulatory rhythms during weightlessness in extraterrestrial flight or bed rest with and without exercise. *Space Life Sci*, 1970, 2(1): 18-32
- [11] Herranz R, Larkin OJ, Dijkstra CE, et al. Microgravity simulation by diamagnetic levitation: effects of a strong gradient magnetic field on the transcriptional profile of *Drosophila melanogaster*. *BMC Genomics*, 2012, 2(1): 13-52
- [12] Ruyters G, Friedrich U. From the bremen drop tower to the international space station ISS-ways to weightlessness in the German space life sciences program. *Signal Transduction*, 2006, 6(20): 397-405
- [13] Kvetnansky R, Davydova NA, Noskov VB, et al. Plasma and urine catecholamine levels in cosmonauts during long-term stay on Space Station Salyut-7. *Acta Astronaut*, 1988, 17(2): 181-6
- [14] Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, et al. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol*, 2007, 101(2): 143-94
- [15] Sulzman FM, Ellman D, Fuller CA, et al. *Neurospora* circadian rhythms in space: a reexamination of the endogenous-exogenous question. *Science*, 1984, 7(13): 232-4
- [16] Ferraro JS, Fuller CA, Sulzman FM. The biological clock of *Neurospora* in a microgravity environment. *Adv Space Res*, 1989, 9(11): 251-60
- [17] Mergenhagen D, Mergenhagen E. The biological clock of *Chlamydomonas reinhardtii* in space. *Eur J Cell Biol*, 1987, 43(2): 203-7
- [18] Hoban-Higgins TM, Alpatov AM, Wassmer GT, et al.

- Gravity and light effects on the circadian clock of a desert beetle, *Trigonoscelis gigas*. *J Insect Physiol*, 2003, 49 (7): 671-5
- [19] Sulzman FM, Ferraro JS, Fuller CA, et al. Thermoregulatory responses of rhesus monkeys during spaceflight. *Physiol Behav*, 1992, 51(3): 585-91
- [20] Alpatov AM, Hoban-Higgins TM, Kimovitsky VY, et al. Circadian rhythms in *Macacamulatta* monkeys during Bion 11 flight. *J Gravit Physiol*, 2000, 7(1): S119-23
- [21] Fuller CA, Murakami DM, Sulzman FM. Gravitational biology and the mammalian circadian timing system. *Adv Space Res*, 1989, 9(11): 283-92
- [22] Holley DC, DeRoshia CW, Moran MM, et al. Chronic centrifugation (hypergravity) disrupts the circadian system of the rat. *J Appl Physiol*, 2003, 95(3): 1266-78
- [23] Fuller CA, Murakami DM, Demaria-Pesce VH. Entrainment of circadian rhythms in the rat by daily one hour G pulses. *Physiologist*, 1992, 35(1 Suppl): S63-4
- [24] Fuller CA, Ishihama LM, Murakami DM. The regulation of rat activity following exposure to hyper dynamic fields. *Physiologist*, 1993, 36 (1 Suppl): S121-2
- [25] Fuller CA, Hoban-Higgins TM, Griffin DW, et al. Influence of gravity on the circadian timing system. *Adv Space Res*, 1994, 14(8): 399-408
- [26] Murakami DM, Fuller CA. The effect of 2G on mouse circadian rhythms. *J Gravit Physiol*, 2000, 7(3): 79-85
- [27] Wade CE, Harper JS, Daunton NG, et al. Body mass change during altered gravity: spaceflight, centrifugation, and return to 1 G. *J Gravit Physiol*, 1997, 4(3): 43-8
- [28] Mallis MM, DeRoshia CW. Circadian rhythms, sleep, and performance in space. *Aviat Space Environ Med*, 2005, 76(6 Suppl): B94-107
- [29] Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(12): E1132-41
- [30] Strogatz SH, Kronauer RE, Czeisler CA. Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *Am J Physiol*, 1987, 253(1 Pt 2): R172-8
- [31] Santy PA, Jones DR. An overview of international issues in astronaut psychological selection. *Aviat Space Environ Med*, 1994, 65(10 Pt 1): 900-3
- [32] Gundel A, Polyakov VV, Zulley J. The alteration of human sleep and circadian rhythms during spaceflight. *J Sleep Res*, 1997, 6(1): 1-8
- [33] Monk TH, Buysse DJ, Billy BD, et al. Sleep and circadian rhythms in four orbiting astronauts. *J Biol Rhythms*, 1998, 13(3): 188-201
- [34] Davis JR, Vanderploeg JM, Santy PA, et al. Space motion sickness during 24 flights of the space shuttle. *Aviat Space Environ Med*, 1988, 59(12): 1185-9
- [35] Putcha L, Berens KL, Marshburn TH, et al. Pharmaceutical use by U.S. astronauts on space shuttle missions. *Aviat Space Environ Med*, 1999, 70(7): 705-8
- [36] Monk TH, Kennedy KS, Rose LR, et al. Decreased human circadian pacemaker influence after 100 days in space: a case study. *Psychosom Med*, 2001, 63(6): 881-5
- [37] Dijk DJ, Neri DF, Wyatt JK, et al. Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 281(5): 1647-64
- [38] Traon AP, Sigauo D, Vasseur P, et al. Cardiovascular responses to orthostatic tests after a 42-day head-down bed-rest. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1998, 77(1-2): 50-9
- [39] Mitchell ME, Stern LS, Shah N, et al. Effect of flurbiprofen on hind-limb suspension-induced bone loss. *Aviat Space Environ Med*, 2001, 72(9): 790-3
- [40] Wright KP Jr, Hughes RJ, Kronauer RE, et al. Intrinsic near-24-h pacemaker period determines limits of circadian entrainment to a weak synchronizer in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(24): 14027-32
- [41] Mizuno K, Inoue Y, Tanaka H, et al. Heart rate variability under acute simulated microgravity during daytime waking state and nocturnal sleep: comparison of horizontal and 6 degrees head-down bed rest. *Neurosci Lett*, 2005, 383(1-2): 115-20
- [42] Michikami D, Kamiya A, Fu Q, et al. Effect of simulated microgravity exposure on thermoregulatory control of sweating. *Environ Med*, 2001, 45(2): 58-61
- [43] Shiraishi M, Kamo T, Nemoto S, et al. Blood pressure variability during 120-day head-down bed rest in humans. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57(Suppl 1): 35s-8s
- [44] Samel A, Wegmann HM, Vejvoda M. Pre-adaptation to shift work in space. *Acta Astronaut*, 1993, 29(8): 593-9
- [45] Liu Z, Wan Y, Zhang L, et al. Alterations in heart rate and activity rhythms of three orbital astronauts on a space mission. *Life Sci Space Res*, 2015, 4: 62-6
- [46] Vernikos J, Ludwig DA, Ertl AC, et al. Effect of standing or walking on physiological changes induced by head down bed rest: implications for spaceflight. *Aviat Space Environ Med*, 1996, 67(11): 1069-79
- [47] Hirayanagi K, Kamiya A, Iwase S, et al. Autonomic cardiovascular changes during and after 14 days of head-down bed rest. *Auton Neurosci*, 2004, 110(2): 121-8
- [48] Liang X, Zhang L, Wan Y, et al. Changes in the diurnal rhythms during a 45-day head-down bed rest. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47984
- [49] Stein TP, Schluter MD, Moldawer LL, et al. Endocrine relationships during human spaceflight. *Am J Physiol*, 1999, 276: 155-162
- [50] 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
- [51] Hughes-Fulford M. Function of the cytoskeleton in gravisensing during spaceflight. *Adv Space Res*, 2003, 32(8): 1585-93
- [52] Clement JQ, Lacy SM, Wilson BL. Gene expression profiling of human epidermal keratinocytes in simulated microgravity and recovery cultures. *GPB:Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2008, 6(1): 8-28
- [53] Gallego M, Virshup DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol*

- Cell Biol, 2007, 8(2): 139-48
- [54] Guo J, Qu W, Chen S, et al. Keeping the right time in space: importance of circadian clock and sleep for physiology and performance of astronauts. *Military Med Res*, 2014, 1: 23
- [55] McPhee JC, Charles JB. Human health and performance risks of space exploration [M]. Houston:NASA, 2009
- Winfree AT. When time breaks down: The three-dimensional dynamics of electrochemical waves and cardiac arrhythmias [M]. Princeton: Princeton University Press, 1987: 339