

DOI: 10.3724/cbls.2026133

CSTR: 32203.14.cbls.2026133

文章编号: 1004-0374(2026)08-1379-21



李莹辉, 中国航天员科研训练中心研究员, 中国载人航天工程航天员系统副总设计师, 航天医学全国重点实验室主任, 国际宇航科学院院士。长期从事航天医学研究, 牵头构建中长期太空驻留失重生理效应综合防护体系及航天医学空间实验技术体系, 为载人航天任务航天员健康保障做出突出贡献。主持国家级重大、重点科研项目 20 余项, 作为中方首席专家完成中法、中俄等国际合作任务。获国家科技进步奖二等奖 1 项、国防科技进步奖一/二等奖多项, 发表研究论文 200 余篇, 授权发明专利 40 余项。

微重力环境下生命系统多尺度响应与适应机制研究进展

李莹辉*, 何光军

(中国航天员科研训练中心航天医学全国重点实验室, 北京 100094)

摘要: 生命是在地球重力场环境下起源与演化的, 具有与其生存环境相适应的结构和功能。微重力环境是人类进入太空面临的全新挑战, 引发生命体从分子、细胞到整体生理水平的响应和适应性改变。认识生命体在微重力环境下的响应机制与调控规律, 对于深入理解引力这一自然界基本力对生命系统的影响, 开发航天员失重防护和地面相关疾病诊疗技术, 以及发展空间生物技术至关重要。本文围绕微重力响应和调控的核心科学问题, 从生命体对微重力的感知、转导和调控等方面对相关研究进展进行系统梳理, 针对研究领域存在的问题和挑战提出思考并进行展望, 以期对未来相关领域研究提供参考。

关键词: 微重力; 响应; 调控; 适应; 稳态

中图分类号: Q693; R852

文献标识码: A

Advances and perspectives on multi-scale response and regulation of life system in microgravity environment

LI Ying-Hui*, HE Guang-Jun

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

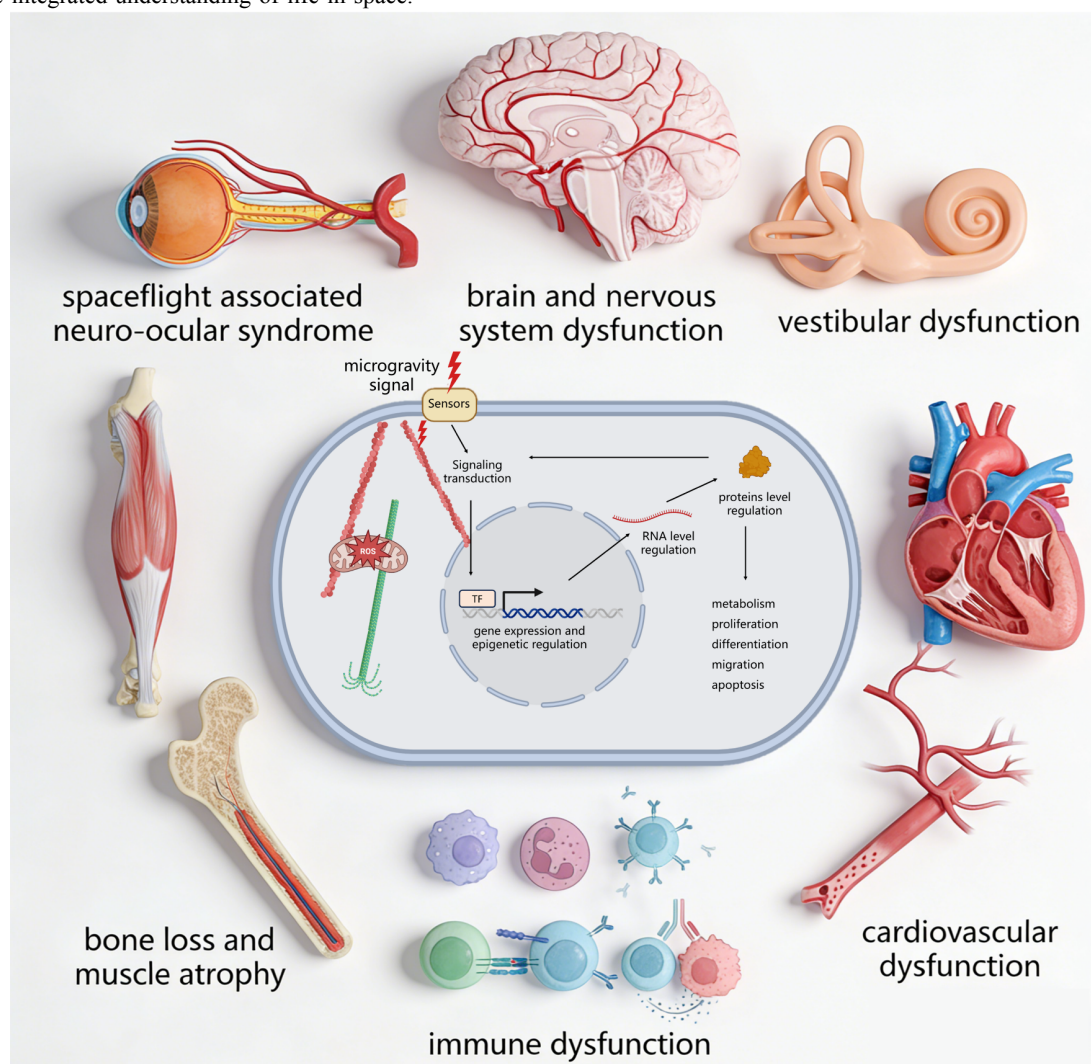
Abstract: Life on Earth originated and evolved under the influence of gravity, endowing organisms with structures and functions adapted to their living environment. As a fundamental physical force, gravity profoundly influences diverse biological processes, ranging from cellular function, tissue organization, to physiological function. The microgravity environment presents a novel challenge for human space exploration, triggering responses and adaptive changes in organisms from the molecular and cellular levels to the overall physiological level. Elucidating the underlying mechanisms is essential not only for understanding gravity's role in living systems, but also for developing countermeasures against weightlessness for astronauts, advancing diagnostic and therapeutic approaches for related diseases, and promoting innovations in space biotechnology. This review systematically synthesizes advances in microgravity biology, focusing on how life systems sense,

收稿日期: 2026-01-31; 修回日期: 2026-03-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(32470084); 国家重点研发计划项目(2022FYA1104302)

*通信作者: E-mail: Yinghuidd@vip.sina.com

transduce, respond and regulate under microgravity environment. Microgravity alters the mechanical stress state of living organisms and changes fluid behavior, thereby triggering a cascade of physicochemical changes that lead to multiscale biological effects. The reduction in mechanical loading and the redistribution of human body fluids exert multidimensional effects from the systemic physiological level down to the cellular level. Key alterations include bone loss, muscle atrophy, cardiovascular dysfunction, immune dysfunction, structural and functional changes of the nervous system, spaceflight-associated neuro-ocular syndrome, and vestibular dysfunction. Cellularly, the altered stress state in cells and extracellular matrix, along with the loss of hydrostatic pressure and decreased fluid shear stress, fundamentally reshape the mechanical microenvironment. These changes influence diverse cellular processes such as metabolism, proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Potential mechanosensory elements involved in gravity sensing include the cytoskeleton, integrin-focal adhesions, mechanosensitive ion channels, and certain G protein-coupled receptors, which collectively convert mechanical cues into biochemical signals. Key downstream signaling transduction pathways implicated in microgravity responses—including Ca^{2+} , RhoA/ROCK, YAP/TAZ, MAPK, PI3K/Akt, NF- κB , and Wnt/ β -catenin—are discussed, noting the sophisticated crosstalk that forms interconnected regulatory networks. Through such sensing and transduction, microgravity signals modulate protein activity and ultimately gene expression and epigenetic reprogramming, including transcriptomic changes, DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA regulation. By affecting the synthesis, modification, localization, and degradation of proteins such as transcription factors, cytokines, enzymes, and structural components, microgravity remodels molecular networks and cellular functions. Despite considerable progress, challenges remain due to limited access to space experiments, inherent limitations of ground-based analogues, and fragmented research approaches. Many fundamental and forward-looking questions remain unresolved. Future research should leverage emerging technologies and novel paradigms—such as multi-omics, organ-on-a-chip models, and artificial intelligence—to advance a more integrated understanding of life in space.



Key words: microgravity; response; regulation; adaptability; homeostasis

生命是物质在物理规律约束下经过长期演化形成的复杂系统,地球生命自诞生以来,其生存与演化始终受到地球重力(引力)的深刻影响。在基本恒定的地球重力场环境下经过近四十亿年的演化,塑造了生命从分子、细胞到个体的多层次结构与功能适应。引力作为自然界四种基本相互作用中最弱但作用范围最广的力,虽然在亚原子尺度上影响甚微,却在宏观尺度上影响了生命体的细胞功能、组织构建、体液循环、骨肌支撑乃至感官系统的构建。航天技术的发展让人类能够突破引力的束缚进入太空,空间环境也对生命系统构成多维度挑战,其中微重力是无法规避的全新挑战。

在微重力环境下,生命体的细胞、组织、器官应力状态发生变化,重力导致的流体内部静压强减小乃至消失,重力所掩盖的次级效应如表面张力、扩散等将会凸显,从而显著影响生命系统的物理、化学和生物学过程,重塑生命系统与重力长期协同演化形成的力学-生物学平衡^[1,2],引发生命体从分子、细胞到整体生理水平的响应、适应性改变或病理性损伤。微重力环境为生命科学和医学研究开辟了独特路径,通过移除重力这一关键物理因素,有助于揭示生命现象中被重力掩盖的内在规律,探索引力对生命系统中物质代谢、能量转换和信息交流的底层调控。研究微重力环境下生命系统的响应和调控,可为深刻认识生命本质、生命的环境适应、地外生命探寻等基础前沿科学问题提供新的线索,也为航天医学、空间生物技术提供理论指导^[3,4],支撑载人航天任务,促进技术转化与大众健康。

自人类进入空间时代以来,微重力对生命系统的影响一直是航天医学和空间生命科学研究的前沿热点,从微重力导致的宏观生理表型变化、效应确定,逐渐深入到细胞分子和多组学层面,最终揭示这些宏观生理变化背后的细胞分子机制和调控网络^[5-10]。本文围绕生命体对微重力的响应与调控领域的研究进展,聚焦细胞如何感知微重力,如何将物理力学信号转化为生物化学信号,最终导致基因表达和细胞功能的改变,并针对相关领域面临的机遇和挑战提出思考和展望,以期为该领域的研究和发展提供参考。

1 微重力效应研究平台

1.1 真实微重力研究平台

由于地球上所有物体都位于地球引力场范围

内,严格意义上无法消除重力。当物体以重力加速度自由落体,或者绕地球高速飞行且其惯性离心力等于重力,可实现重力感知消除,呈现失重状态^[11]。落塔是通过自由落体方式实现微重力状态,但持续时间极短,往往只有数秒,不适合微重力的生物学研究。短时的飞行器包括探空火箭、抛物线飞机、返回式卫星等,也能提供数分钟到数小时的失重状态。抛物线飞机可实现有人参与的实验装置原理验证、航天员体验训练等,但是时间还是偏短^[11]。返回式科学实验卫星可为空间生命和微重力科学发展提供一定时间的真实重力卸载研究平台^[12,13]。

以国际空间站和中国空间站为代表的长期驻留轨道飞行器是目前功能最强大的空间实验平台。它们可提供长期微重力环境,支持大规模、长周期、有人参与的科学实验。国际空间站建站以来,数千项具有开创性和应用价值的研究项目,极大地推动了包括生命科学在内的多领域的科学发现^[14]。2022年中国空间站全面建成,为系统推进我国空间科学、空间技术、空间应用全面发展奠定了坚实的基础,在空间生命与人体研究等多个领域产出了系列创新性成果,为加速推进后续深空探测提供了新平台^[15,16]。

1.2 模拟微重力效应研究平台

由于空间站真实微重力平台实验机会非常有限,成本较高、实验周期较长、样品处理受限,而且还存在空间辐射、节律紊乱等其他因素影响。地面模拟装置或平台通过模拟微重力效应,可实现低成本、高重复性的实验研究。

回转器(clinostat)是被广泛应用的微重力效应模拟装置,样品绕水平单轴旋转来平均化重力矢量,从而模拟微重力效应。使样品绕正交双轴动态旋转的三维回转器也叫随机定位仪(random positioning machines, RPM),是目前细胞和小型生物微重力效应研究的重要设备,适用于生物学效应的前期筛选和机制研究^[17]。旋转壁式生物反应器(rotating wall vessels bioreactor, RWV)通过内/外筒同向旋转实现流体的刚体运动,消除剪切力与沉降,模拟微重力效应。旋转细胞培养系统(rotary cell culture system, RCCS)作为RWV的商业化版本,通过精确控制的流体力学环境,实现细胞在低剪切力、高物质传递效率下的悬浮培养^[17]。中国航天员科研训练中心研制的环境控制型回转器已被广泛应用于细胞微重力效应研究^[18,19]。

头低位卧床是模拟失重生理效应的经典地基方法。受试者仰卧床上,床体以头低位倾斜-6°,模拟失重条件下体液向头胸部转移,同时消除骨骼肌的机械负荷。该方法可有效复现骨丢失、肌肉萎缩和心血管重塑等关键生理变化,是航天医学研究中评估验证失重健康风险和防护措施的重要模型。

后肢悬吊模型是啮齿类动物模拟失重效应的最常用方法,通过尾吊使身体与水平面保持约30°夹角,后肢完全卸载,模拟负荷卸载和体液重新分布,也称后肢去负荷(hindlimb unloading, HU)模型^[20]。尾吊模型成本低,实验条件更易于控制,常用于航天医学失重生理效应和机制研究,以及地面废用性肌肉萎缩、骨质疏松和心血管功能衰退等相关疾病的机制及干预策略研究。

中性浮力模拟失重法是通过水介质的浮力以部分或全部抵消重力^[21],分为湿浸和干浸。长时间湿浸对皮肤不利,持续时间不可太长。干浸法使用弹性防水织物让受试者与水体隔离,可延长持续时间^[22]。另外,抗磁悬浮技术利用强磁场环境下的抗磁力来抵消重力,也曾用于模拟失重的研究,但是无法避免磁场自身对生物体的影响^[17,23]。

2 微重力导致的多尺度响应

微重力环境一方面导致生物体内外力学环境变化,使得细胞、组织、器官的应力状态发生改变;另一方面会导致流体行为的改变,即由重力导致的流体内部静压强、浮力对流、重力沉降、液体压力梯度等减小乃至消失,表面张力、毛细力、扩散效应凸显,以及物质交换效率发生改变等等。一系列物理、化学过程的改变最终导致生命系统的多尺度响应。从单细胞生物到复杂的人体系统,不同物种、不同层次的生命系统均可响应微重力环境,并呈现不同的敏感性和适应性。微重力环境下机械负荷的缺失和体液的再分布,对人体从生理水平到细胞水平产生多维度影响并引发系统性多尺度响应。

2.1 生理层面的响应

重力是维持人体骨骼肌肉系统结构和功能完整性的重要因素。在地球1 g重力环境下,骨骼与肌肉系统作为一个高度整合的力学功能单元,通过持续的机械负荷维持其动态平衡。机械负荷使骨形成与骨吸收速率基本匹配。骨骼肌特别是下肢的抗重力肌群,为对抗重力、维持姿势与运动提供了

必要的基础张力;同时,肌肉通过机械转导通路感知负荷,维持蛋白质合成与降解的平衡^[24]。在微重力环境下,机械负荷显著减少甚至消失,引发骨骼肌代谢失衡,导致类似废用性的改变,主要表现为骨密度的减小、骨结构的变化和力学性能的降低。航天飞行可导致每月1%~1.5%的骨丢失,负重骨尤为明显,增加运动损伤风险^[25,26]。伴随骨吸收增强,大量的钙、磷被释放入血液中,导致高钙尿症,增加肾结石形成的风险^[27,28]。肌肉组织因失去负荷而发生选择性萎缩和功能减退,抗重力肌群在微重力下萎缩最为显著,肌肉体积减少,且慢肌纤维萎缩程度高于快肌纤维^[29,30]。

重力是影响人体体液分布的关键因素。在直立状态下,人体体液呈梯度分布,下半身体液蓄积,不同高度产生特定的静水压力,足部平均动脉压约为200 mmHg,心脏高度的平均动脉压约为100 mmHg,头部水平的平均动脉压约为70 mmHg^[31]。进入微重力环境后,主导体液分布的力学条件消失,约2 L的体液向头部和上肢转移,整体呈现均匀分布的趋势,改变了身体不同部位的动静脉压力分布,使得从足部到头部的静水压力梯度消失,从而引发一系列急性和适应性的生理改变^[32]。身体上部静脉压和毛细血管流体静压增加使体液由毛细血管内向组织间隙空间转移,导致面部肿胀和鼻塞等现象^[32]。

体液转移和压力变化可导致心血管结构和功能改变,包括血容量减少^[33],心脏每搏输出量增加,平均血压略微降低,全身血管阻力降低^[34]。血流动力学的变化还刺激动脉及心肺压力感受器,改变心血管系统的压力信号输入,触发代偿性神经内分泌反应。长期微重力还可能诱发心肌萎缩、血管内皮功能障碍及动脉壁增厚、血栓等衰老样风险^[35,36],心血管功能失调和航天员返回地面后的立位耐力不良密切相关。

体液重新分布还可导致脑和神经系统结构和功能变化。微重力环境下脑脊液在脑室和周围脑组织中的分布和流体动力学发生改变,引发颅内压升高^[37]。长期微重力可导致全脑解剖结构位移,表现为脑组织上移、中央沟变窄、脑室扩张,以及脑灰质与白质重塑^[38,39]。脑室扩张可能通过压迫周围脑组织影响感知认知功能,如导致记忆和执行能力下降^[40-42]。微重力环境可导致视盘水肿、视神经鞘扩张等航天飞行相关神经眼综合征(spaceflight

associated neuro-ocular syndrome, SANS), 是长期空间飞行过程中眼部面临的最重要的健康风险^[42,43]。

前庭是人体感知自身运动状态和空间方位的重要感受器, 其中的耳石器官(椭圆囊和球囊)是人体感知重力的关键器官。失重环境下耳石无法因重力下垂, 不能正常感知头部相对于重力的倾斜, 体液头向转移也可间接促使前庭功能紊乱, 引发中枢神经系统对前庭-视觉-本体感觉的整合失调, 触发眩晕、空间错觉、平衡失调、恶心呕吐等空间运动病, 这些症状一般在三天后通过中枢神经系统的适应机制逐渐完成代偿, 并逐渐缓解^[44,45]。

2.2 细胞层面的响应

细胞是生命体结构和功能的基本单位, 是一切生命活动的基础。微重力环境下生命体的各种生物学效应和生理病理变化, 都可以在细胞以及细胞间相互作用的层面体现出来。微重力环境下细胞内部、细胞与胞外基质及细胞之间应力状态的变化, 静水压消失、流体剪切力减少等流体行为变化, 从根本上改变了细胞内外的力学微环境, 影响细胞及亚细胞形态结构和功能, 最终影响细胞代谢和细胞增殖、分化、迁移、凋亡等行为^[46]。目前, 已对几十种不同类型的人体细胞进行了真实和模拟微重力效应研究。微重力环境对高度依赖机械力的骨骼、肌肉、心血管、干细胞、免疫相关细胞的影响尤为显著。

成骨-破骨细胞稳态失衡是骨丢失的重要原因。在微重力环境下, 成骨细胞增殖抑制、分化障碍、凋亡增加和矿化能力下降, 影响新骨形成^[47]。同时, 微重力显著促进破骨细胞前体的增殖和分化, 导致破骨细胞活性增加和整体骨吸收增强^[48]。中国空间站建立了人骨骼肌卫星细胞空间培养与分化研究系统, 发现了长期微重力肌萎缩的骨骼肌卫星细胞分化障碍机制, 首次实现了小鼠骨骼肌细胞自噬的实时检测, 揭示了微重力环境影响细胞自噬的规律和作用机制, 相关研究为对抗肌萎缩提供了新的解决方案^[15]。基于实践十号返回式卫星培养的内皮细胞和间充质干细胞的实验发现, 微重力可以抑制细胞新陈代谢, 两种细胞在细胞骨架重塑、细胞黏附相关的信号通路失调和细胞分化等方面存在不同的响应^[49]。

微重力环境还可影响心肌细胞骨架结构、代谢、电生理特性和收缩功能^[50], 导致心肌细胞膜电位不稳定、动作电位时程改变以及心律失常易感性增加,

这可能与离子通道功能改变有关^[51]。研究发现, 微重力造成人心肌细胞搏动频率显著降低, 钙循环异常, 阻碍了心肌细胞对硫酸素的摄取, 进而影响三羧酸循环效率, 抑制ATP产生, 通过补充硫酸素可以达到改善心肌细胞结构和心脏功能的效果^[52]。研究发现, 航天飞行还可导致体内红细胞破坏率显著升高, 这可能是微重力导致贫血的重要原因^[53]。微重力环境下, 内皮细胞形状、线粒体和微管分布等发生变化, 细胞弹性下降, 细胞功能受损, 细胞间连接松弛, 血管通透性增加, 导致内皮功能障碍风险增加^[54,55]。我国科学家通过构建用于空间站的人工血管芯片, 发现了微重力对动脉血管组织重构、功能性以及细胞活性和氧化应激、机械信号等多条信号通路的影响, 揭示了血管平滑肌和内皮在失重环境下激活凋亡过程和血管细胞外基质降解的细胞学机制^[15]。

免疫细胞是对重力较为敏感细胞, 微重力环境损害免疫细胞的发育、功能及应答能力, 促进其凋亡, 显著损害先天和适应性免疫反应, 削弱机体的防御功能^[56,57]。造血干细胞作为免疫细胞生成的核心, 其向巨噬细胞的分化能力受损会破坏机体应对感染和修复组织的能力^[58,59]。微重力还影响巨噬细胞极化、细胞因子分泌模式, 并导致代谢重编程, 最终影响巨噬细胞的吞噬功能^[60,61]。此外, 微重力影响T细胞介导的免疫, 干扰多条关键信号通路, 并干扰其活化、增殖及凋亡过程, 抑制其细胞因子分泌^[57,62]。研究发现, 微重力暴露可导致肿瘤细胞形状、大小和黏附状态发生改变, 并影响细胞增殖、迁移和活力; 微重力暴露还可诱导癌症干细胞发生显著变化, 包括凋亡增加、多能性相关标志物表达降低, 提示其向分化表型转变^[63,64]。

干细胞的增殖和分化受到微重力环境的显著影响^[65]。微重力环境下, 干细胞普遍表现出三维球状体形成能力增强的特征, 这可能源于微重力导致的细胞-基质黏附减弱和细胞-细胞黏附相对增强; 干细胞在微重力环境下形成的三维聚集体更接近体内组织微环境^[66,67]。不同类型的干细胞对微重力的响应呈现细胞类型特异性。微重力或模拟微重力效应会使骨髓间充质干细胞数量减少, 并促进其优先分化为成脂谱系细胞而非成骨或成肌谱系细胞^[47,68,69]。诱导多能干细胞在微重力环境下呈现多能性标志物表达上调的特征, 伴随表观遗传调控的改变^[67]。基于中国空间站的研究发现, 微重力环

境效应有望促进人胚胎干细胞向造血干/前体细胞分化,为解决地面干细胞早期造血分化效率低的问题提供了新思路^[15]。基于微重力的独特调控效应,干细胞衍生模型(类器官、组织芯片等)已成为空间生命科学和航天医学的重要模型^[67,70]。模拟/微重力环境下的干细胞研究在空间组织工程和再生医学领域也具有广阔的应用前景^[66]。

2.3 分子层面的响应

生命体细胞和生理层面的响应和变化,最终在分子层面表现为对基因表达和特定蛋白质功能的调控(图1)。在微重力环境下,细胞通过微重力信号感

知和传导等多个途径影响细胞基因表达,导致包括各种细胞结构蛋白、代谢过程需要的酶、信号通路相关蛋白、调控因子、细胞因子等功能蛋白和非编码RNA在内的表达产物的重编程,深刻重塑细胞与生命体的分子网络,影响细胞形态、代谢和功能,最终产生生物学效应。

基因表达是生命体在分子水平上实现环境适应性和细胞功能多样性的核心机制,基因组在时间和空间上的有序表达产生具有特定功能的蛋白质和RNA是细胞实现其功能的分子基础。微重力环境下多条信号通路的改变在转录组层面引起基因表达

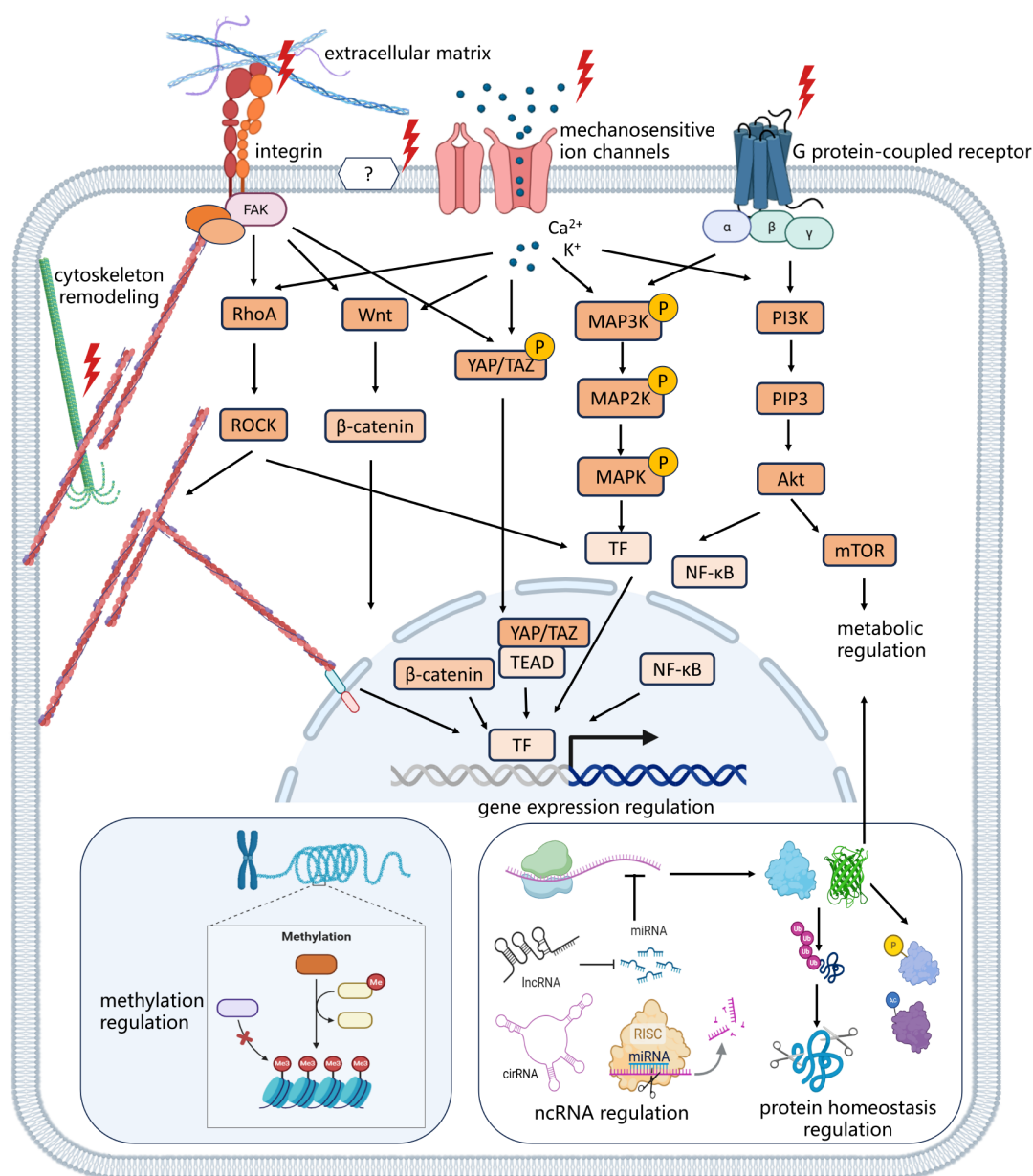


图1 细胞对微重力信号的感知、转导和响应调控

Figure 1 Cellular perception, transduction and response regulation of microgravity signals

的广泛重编程,深刻影响生物体的生理稳态与长期健康^[6,8,71]。转录因子是调控基因表达的重要因素,许多转录因子是众多信号通路的终末效应器,它们通过入核并结合到靶基因的启动子区域,直接调控基因的转录。研究发现,微重力环境下基因表达谱会发生快速而显著的变化,表达发生改变的基因通常富集在特定的生物学功能类别中,包括:(1)应激响应、氧化应激、细胞周期与增殖、细胞凋亡等相关因子和酶的编码基因;(2)免疫与炎症调控相关因子的编码基因,包括促炎细胞因子及其受体、免疫细胞分化相关基因等;(3)能量代谢与物质合成相关的基因,如与糖酵解、线粒体呼吸链和脂质代谢相关的基因表达受到微重力的显著影响,发生适应性调整^[6-8,72]。其中,比目鱼肌、趾长伸肌和肝脏中的差异表达基因数量最多^[8]。在微重力环境下,成骨细胞RUNX2、COL1A1等骨形成基因表达被抑制,同时破骨细胞相关基因被激活,与骨质丢失表型直接相关。在骨骼肌中,肌肉生长相关基因表达上调,而慢肌纤维标志基因显著下调^[73,74]。在心肌中,心肌重塑抑制因子CKIP-1 mRNA表达下调,促进心肌萎缩^[75];且心肌萎缩、内皮功能障碍及线粒体氧化应激增强涉及多条信号通路的失调^[76,77]。研究人员对微重力环境下人类细胞系转录组数据进行分析,鉴定了在微重力条件下一致差异表达的基因,发现这些基因参与多个关键生物学过程,包括RNA加工、基因表达调控、细胞信号转导和细胞周期调控,且显著富集于MAPK、Wnt等与人体生理稳态密切相关的信号通路,表明微重力通过扰动这些核心通路引发细胞功能紊乱^[78]。

微重力环境会上调和活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生相关的酶的表达,导致活性氧水平升高,同时下调核心抗氧化转录因子的表达并抑制其核转位,导致一系列抗氧化酶表达下调,细胞清除活性氧的能力下降^[79]。体内活性氧的过量产生和抗氧化系统之间的失衡,通过氧化应激不仅直接影响细胞存活与功能,还与肌肉萎缩及骨质流失、免疫抑制、认知障碍等生理退行性变密切相关^[80-83]。

微重力环境下机体的响应和适应过程不是单个或少量基因和蛋白导致的,而是一个整体的系统稳态重塑过程。传统的单一组学研究难以全面解析机体多维度响应机制,多组学(multi-omics)整合技术通过系统整合基因组、表观组、转录组、蛋白质组、代

谢组以及各种表型数据,为系统解析微重力环境影响生命体健康的分子机制、风险评估、药物研发和防护策略制定提供了新范式。NASA的双胞胎研究利用多组学数据整合分析,揭示了太空飞行对人体生理的多维度影响,研究发现:空间飞行条件下染色体端粒长度动态变化异常,端粒长度的动态变化可能与氧化应激呈正相关;免疫调节、氧化应激响应、线粒体功能相关基因表达均发生显著变化;炎症指标上调,尿液中乳酸水平显著升高、氧化应激标志物上升;肠道菌群结构发生显著改变。相关研究推动了多组学整合和多模态数据融合技术与个性化医疗的发展^[6,84]。基于NASA的GeneLab数据库,利用多组学整合技术研究发现,线粒体应激是航天飞行影响的中心生物学枢纽,先天免疫、慢性炎症、细胞周期、昼夜节律和嗅觉功能均显著富集^[8]。“空间组学和医学图谱”(space omics and medical atlas, SOMA)系列研究构建了航天医学和空间生命科学最大的数据集和样本库,整合了多项载人航天飞行、地面模拟、计算模型和模式生物的多模态数据,报道了空间飞行对细胞、组织、器官、系统和个体水平的影响,建立了空间生命与航天医学研究的新范式^[9,85-89]。

3 微重力响应调控机制

重力环境是地球生命演化的重要驱动力量,在细胞功能、组织构建、机体发育过程中发挥着重要作用。微重力环境下,细胞、组织、器官等多尺度结构的应力状态发生显著改变,细胞内外力学环境的改变可能是一系列生物学效应的开端。揭示这种多尺度、多物种的响应调控机制和适应策略的异质性和共性,可能为深入认识重力在生命演化中的作用提供独特的重要线索。生命体如何感知微重力信号,如何将这种物理力学信号转化为生物化学信号,如何实现信号解码并产生生物学效应,如何调控自身稳态从而适应微重力环境,具体机制尚未阐明,这些也是相关领域的核心科学问题。

3.1 微重力信号感知

重力是重要的机械力信号源,生命体对重力的感知始于机械力感知。生命体中的机械力信号包括静水压力、流体剪切力、细胞膜张力、细胞外基质弹性、细胞外流体黏度等^[90],这些力都受到重力直接或间接的影响。在地球重力场中长期进化的生命体,形成了机械力敏感的感受器分子或复合体,将力

学信号转化为生物化学信号。尽管目前对其中的深层次机制还不完全清楚,但这些机械力感受器很可能是潜在的微重力感受器。目前发现的机械力感受器主要包括细胞骨架、整合素-黏着斑、机械力敏感离子通道、G蛋白偶联受体等^[90-92](图1)。

3.1.1 细胞骨架系统

细胞骨架不仅构建了细胞的物理框架和力学结构,还调控细胞功能和行为。细胞骨架系统被普遍认为是细胞感知重力变化的关键感受器或传感器,并参与机械力信号传导,可将细胞内外的力学变化快速传至细胞核,直接影响基因表达^[93,94]。微重力可导致细胞骨架重塑,进而干扰细胞的形态、迁移、分化及信号转导等关键生物学功能^[93,95,96]。

细胞骨架系统主要由微丝、微管和中间丝组成,是一个复杂精细的解聚/组装动态结构。细胞骨架感知机械力的深层次机制目前还不完全清楚,有学者提出细胞张拉整体模型(*cellular tensegrity model*),认为细胞骨架是一种预受力的张拉整体结构,微丝和中间丝承受拉力,这种拉力通过微管上的压力以及通过跨膜整合素和黏着斑与细胞外基质的外向连接来平衡^[97]。微重力环境下,预受力的细胞骨架张拉整体平衡被打破,触发细胞骨架重组,引发细胞形态变化和细胞与细胞外基质连接重塑,黏着斑激酶和整合素也会受到调控,导致相关信号通路的激活或失活,最终导致关键基因表达和细胞功能改变^[93,94]。微重力或模拟微重力环境下,肌动蛋白和微管蛋白的分布和聚合状态发生显著改变,多种类型细胞的细胞骨架都表现出显著的重组,影响细胞功能^[93,98,99];微管空间分布紊乱,失去典型极性排列,影响细胞器定位和胞内物质运输,导致多极纺锤体形成,进而引发染色体错位和细胞周期停滞;初级纤毛(*primary cilia*)作为基于微管形成的细胞器,其表面有许多信号分子的受体、离子通道和转运蛋白等,参与众多细胞信号转导途径,也被认为参与机械力传导^[100,101]。

LINC复合体(*linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex*)是连接细胞骨架和核骨架的跨膜蛋白复合体,可介导机械力从细胞骨架快速传递至细胞核,在细胞内机械力传导中发挥重要作用^[102]。LINC复合体可通过影响细胞核形态、染色质构象和转录因子的出入核,从而影响不同基因的激活和表达,进而影响细胞功能^[94,103]。研究发现,

模拟微重力效应可以影响骨髓间充质干细胞中LINC复合体组分和核纤层蛋白的表达,影响其空间分布,导致细胞核形状改变与基因表达模式重塑^[104-106],暗示LINC复合体可能是一种重力敏感复合体。

3.1.2 整合素与黏着斑

整合素(*integrin*)是一类连接细胞骨架和细胞外基质的跨膜蛋白,介导细胞与细胞外基质之间的黏附和信号转导。整合素结合细胞外基质配体或受到其他信号刺激活化后,通过构象变化在细胞膜上聚集成簇,形成超级分子结构黏着斑(*focal adhesion*)。整合素通过肌动蛋白连接细胞骨架,其胞内段与多种衔接蛋白相互作用并招募黏着斑激酶(*focal adhesion kinase*, FAK)等组分,通过FAK磷酸化启动下游信号^[107,108]。整合素和黏着斑是细胞骨架与细胞外基质的力学耦联节点,其重构可直接影响细胞力学感知^[109,110]。正常重力环境下,细胞外基质的机械刚度通过整合素-黏着斑调控细胞骨架张力。微重力环境下,黏着斑的形成和成熟受到抑制,黏附分子和部分整合素亚型的表达量下降,黏着斑的数量和分布发生变化^[111],黏着斑激酶介导的力学信号减弱,导致下游通路活性改变^[68,109,112,113]。另外,细胞黏附分子炭疽毒素受体1(*anthrax toxin receptor 1*, ANTXR1)与整合素类似,参与细胞内细胞骨架和细胞外基质的连接,也可感知细胞外机械力信号,可能是微重力的潜在感受器^[114]。

3.1.3 细胞膜与机械力敏感离子通道

细胞膜对细胞与外界进行物质和能量交换以及信息交流具有至关重要的作用,其流动性受脂质组成、胆固醇含量及细胞骨架相互作用调控。在微重力导致细胞内外力学平衡被打破时,可能引发细胞膜张力重构^[115-117],影响膜蛋白的横向扩散能力及功能构象^[118],而离子通道或受体蛋白构象或聚集状态的改变影响信号感知和跨膜运输效率。

机械力敏感离子通道能感知外界机械刺激,在膜张力改变时开放或关闭,调节 Ca^{2+} 、 K^{+} 等离子的跨膜流动,从而快速影响细胞内的电生理状态或下游信号通路,将机械力刺激转换为电信号或化学信号传递到细胞内,是快速响应力学环境变化的潜在感受器^[1],但是其在微重力感知中的具体机制尚未阐明。目前已在哺乳动物细胞中发现多种机械力敏感离子通道,包括Piezos家族、TRP(*transient receptor*

potential)超家族、OSCA/TMEM63家族等^[91]。Piezos家族是非选择性阳离子机械敏感通道家族,包括Piezo1和Piezo2,拉伸和流体剪切应力等各种机械力能够直接激活Piezo1蛋白,参与多种生理功能调控^[119,120]。Piezo1是失重环境下导致心血管重塑、肌肉萎缩、骨丢失等不良现象发生的重要分子^[121]。Piezo1可能是骨组织重力信号的重要感受器,失重环境可抑制成骨细胞Piezo1电流,而机械负荷刺激导致的骨生成则依赖于成骨细胞中的Piezo1^[122]。失重环境下骨骼肌内机械刺激减少,Piezo1表达降低,促进IL-6分泌与肌肉萎缩^[123]。失重导致血管所受牵张力发生变化,激活血管平滑肌Piezo1,最终诱发动脉重塑和血管衰老样改变^[124]。TRP超家族蛋白是一类能够响应多样化细胞外信号的膜蛋白,在不同组织中通过特异性亚型适配不同的信号刺激,其中TRPV4、TRPC6、TRPM7等能对血管剪切应力、骨组织机械负荷、细胞黏附力等多种机械力信号做出直接或间接的响应^[125,126]。许多TRP通道不直接感受机械力,可能与整合素、黏着斑激酶、细胞骨架、Piezo协同作用,共同感知并放大机械信号^[127,128]。此外,OSCA/TMEM63家族也被认为具有机械敏感性^[129],但它们在微重力环境下的作用目前还所知有限。机械力激活离子通道ELKIN1(TMEM87a)在细胞对模拟微重力的适应中发挥重要调控作用,敲除ELKIN1可消除或延迟模拟微重力诱导的分子和细胞特性改变^[130]。

3.1.4 G蛋白偶联受体

G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)是哺乳动物细胞膜上最大的跨膜受体超家族,主要通过结合特异性配体发生构象变化,激活下游G蛋白信号通路,其不仅是感知化学信号的核心,部分GPCRs如肾上腺素能受体、缓激肽B2受体、血管紧张素Ⅱ受体1型、组胺受体等,可突破配体依赖模式,通过直接感知膜张力、流体剪切应力等机械刺激实现构象转变与信号激活^[131,132]。GPR68是血管内皮细胞中响应流体剪切应力刺激的GPCR,是心血管病理生理过程中的关键成分,对于维持血管生理内环境稳态至关重要^[133]。研究发现,长期空间飞行可导致小鼠心脏GPCRs相关信号通路被激活^[134],提示GPCRs可能参与感知微重力导致的机械应力变化。

细胞的微重力感知可能是一个多组分、多层次

的动态过程,微重力作为物理刺激通过卸载细胞重力负荷和改变流体行为,打破细胞内外的力学平衡,触发细胞骨架系统、细胞膜系统等核心结构的重组,通过改变整合素、黏着斑、机械敏感离子通道、GPCRs等膜蛋白的构象和活性,将物理刺激转化为电信号或生物化学信号,诱发下游的信号转导。

3.2 微重力信号传导

机械力感受器的激活会触发下游多通路信号网络,包括钙信号、RhoA/ROCK、YAP/TAZ、MAPK、PI3K/Akt、NF- κ B、Wnt/ β -catenin等通路,这些信号通路之间还存在复杂的交叉对话,形成相互关联的信号网络(图1)。同时,微重力环境还对细胞信号转导通路产生复杂影响,并可能触发代偿性通路激活,最终改变特定蛋白功能或传入细胞核,引发基因表达或表观遗传改变,影响细胞增殖、迁移、分化、凋亡和免疫反应等^[7,135]。深入研究微重力环境下信号通路的分子调控机制,可能为开发新的防护靶点和策略提供理论基础。

3.2.1 钙离子信号

钙离子(Ca^{2+})作为真核生物中高度保守的第二信使,不仅是细胞感知重力变化的关键信号,其稳态失衡也是导致微重力下多种细胞功能紊乱的重要原因。重力变化导致的细胞骨架或膜系统变化,直接或间接激活机械敏感离子通道,引发快速的钙离子内流,这是将物理力学信号转化为电信号或化学信号的第一步^[136,137]。钙离子内流还可形成钙振荡等特定的时空信号,通过激活钙依赖性激酶等功能蛋白,调控转录因子、表观遗传修饰、蛋白质稳态等^[138]。钙离子信号并非独立发挥作用,还可通过与MAPK、NF- κ B、Wnt/ β -catenin等多条信号通路的交叉对话,共同介导微重力下的多系统生物学效应^[139]。

3.2.2 Rho/ROCK信号通路

RhoA、Rac1和Cdc42等Rho家族小GTP酶是细胞骨架重塑的关键调控因子,其活性受上游整合素信号和细胞张力的调控,在力学信号转导中扮演着重要的开关角色。机械力刺激通过整合素-黏着斑激酶激活RhoA,活化的RhoA进一步激活ROCK,活化的ROCK通过磷酸化调节细胞骨架组装和排列,促进细胞骨架应力纤维形成与细胞黏附稳定^[140]。长期微重力导致心血管祖细胞中RhoA表达水平降低,ROCK活性随之下降,促进肌动蛋白应力纤维解聚^[141],引发动脉壁增厚与重塑。微重力可通过

抑制黏着斑激酶和Rho/ROCK信号通路以及mTORC1/NF- κ B和ERK通路,促进细胞凋亡^[142]。

3.2.3 YAP/TAZ信号通路

YAP/TAZ(Yes-associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif)转录共激活因子可响应由细胞形状和细胞外基质刚度改变产生的机械信号,通过核质穿梭传导至细胞核,调控靶基因表达。肌动蛋白细胞骨架张力升高,机械力信号被激活时,YAP/TAZ磷酸化水平降低,并从细胞质转移至细胞核,与TEAD(transcriptional enhanced associate domain)家族转录因子结合,激活成骨分化、细胞增殖等相关基因表达^[143]。而机械力信号的缺失则导致YAP/TAZ磷酸化,使其滞留于细胞质并被降解^[144]。研究发现,在模拟微重力下,骨髓间充质干细胞的YAP核内含量降低,成骨分化标志物下调,而脂肪分化标志物表达升高,加剧骨丢失^[24,144]。微重力环境能够通过抑制YAP通路影响细胞增殖、迁移和分化,并在肝细胞代谢和心血管循环中发挥重要作用^[145,146]。

3.2.4 MAPK信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路通过三级激酶级联反应传递信号,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡和炎症反应。MAPK信号通路也可被机械拉伸、流体剪切力激活。微重力环境下,MAPK信号通路并非单地被激活或抑制,其可能是微重力诱导的多种生理与病理变化的关键信号转导节点,并具有细胞类型、刺激条件和通路分支特异性,包括ERKs(extracellular signal-regulated kinases)、JNKs(c-Jun amino-terminal kinases)和p38等分支^[147]。微重力能差异性地调节MAPK通路的活性:在某些细胞中,微重力会抑制ERK的活性,从而抑制细胞增殖;而在另一些细胞中,则可能激活p38和JNK通路,诱导细胞凋亡或炎症反应^[148]。ERK的激活可磷酸化成骨细胞分化主要调控因子RUNX2(Runt-related transcription factor-2),促进成骨分化相关基因的表达和成骨细胞分化,而p38的激活则促进成脂分化^[149]。

3.2.5 PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B)通路是调节细胞生存、生长和代谢的关键信号,微重力对该通路的影响具有细胞类型特异性。在骨细胞和肌细胞中,微重力通常会抑制PI3K/Akt

信号,导致骨骼肌中Akt和mTOR的磷酸化水平降低,从而抑制蛋白质合成,促进分解代谢和细胞凋亡,这是骨质流失和肌肉萎缩的重要分子机制^[47,150,151]。在内皮细胞中,微重力通过PI3K/Akt参与eNOS活性调节,促进内皮细胞的管腔形成和迁移能力^[152]。模拟微重力效应可激活Piezo1表达,通过PI3K/Akt信号转导上调血管平滑肌细胞中miRNA-582-5p的表达,诱导颈动脉老化样改变^[124]。

3.2.6 NF- κ B信号通路

NF- κ B(nuclear factor- κ B)是真核生物中调控应激响应、炎症反应及细胞命运的重要转录因子家族,可以整合机械信号、炎症信号等,调控下游靶基因表达。在微重力环境下,NF- κ B的活性被细胞特异性重塑,是导致多系统生理功能失调的重要因素^[153]。NF- κ B通路的异常激活是诱导成骨细胞功能障碍的关键分子机制,其可下调成骨标志物表达,促进炎症因子分泌,抑制成骨分化,打破骨代谢平衡^[154]。血管流体剪切力的改变可通过Piezo1、整合素和NF- κ B通路激活炎症反应,加速动脉粥样硬化的发生^[155]。NF- κ B在微重力下的活性失调与免疫细胞功能抑制密切相关^[156]。

3.2.7 Wnt/ β -catenin通路

经典的Wnt/ β -catenin信号通路通过调控细胞增殖、分化、迁移,在胚胎发育、组织稳态维持及疾病发生中发挥重要作用。微重力环境可诱导黏着斑激酶活性下降,抑制成骨细胞Wnt/ β -catenin通路活性,使得关键转录因子 β -catenin的稳定性下降或核转位减少,导致下游促进骨形成的基因表达下降,最终抑制成骨细胞分化,是失重性骨丢失的重要机制^[157,158]。微重力抑制Wnt/ β -catenin通路还可导致心脏交感/副交感神经支配异常和自主神经发生异常^[159],这可能与航天员长期飞行后出现的心率变异性降低、立位耐力不良等自主神经功能障碍相关。

3.3 微重力信号的分子调控

3.3.1 表观遗传调控

表观遗传调控在不改变DNA序列的前提下动态调控基因表达,是生命系统实现时空特异性调控、适应环境及传递代际信息的核心机制。微重力环境下的表观遗传调控呈现多层次性和复杂性,包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控等^[7,160]。

3.3.1.1 DNA甲基化

DNA甲基化作为表观遗传调控的重要方式,是

近年研究的热点。越来越多的研究显示,空间飞行与模拟微重力可诱导全基因组甲基化模式动态重塑,导致甲基化水平呈整体降低趋势,但是不同组织细胞存在异质性和基因组区域的特异性^[161]。其中,端粒调控相关基因以及NF- κ B信号通路相关基因均呈现低甲基化修饰,与这些基因表达上调相关,可能导致长期太空飞行中的慢性炎症;成骨分化相关基因甲基化水平上升,表达下降,加速微重力环境下的骨质流失^[162]。基于中国空间站的研究揭示了微重力通过DNA甲基化修饰导致干细胞成骨分化能力下降,并促使其转变为脂肪样细胞,为失重性骨流失防护提供了新靶点^[15]。植物研究发现,微重力可导致叶片呈现高甲基化,而根部以低甲基化为主,这可能与不同器官对活性氧的敏感性差异有关^[163]。不同物种在太空环境中可能通过保守的表观遗传调控机制适应环境压力,但靶基因和信号通路可能存在物种特异性^[164]。对DNA甲基化的调控与甲基转移酶和去甲基化酶等的表达和活性密切相关,而且DNA甲基化变化可通过配子传递给后代,产生跨代效应^[165,166]。

3.3.1.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰通过在组蛋白上添加或去除化学基团来调控染色质可及性,进而调控基因表达和其他生物学过程。常见的组蛋白修饰类型包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等。微重力可导致组蛋白乙酰化水平下降,如组蛋白H3和H4的乙酰化普遍减少,这可能与组蛋白乙酰转移酶活性下降或组蛋白去乙酰化酶活性增强有关^[167]。组蛋白乙酰化修饰减少可导致染色质结构变得更加紧密,使得转录因子难以与DNA结合,从而抑制相关基因的转录。研究发现,空间飞行可导致促炎蛋白水平升高,伴随其启动子区域组蛋白乙酰化水平升高,表明组蛋白乙酰化可能驱动炎症反应^[168]。大鼠尾吊实验发现,肌肉去负荷可激活大鼠骨骼肌中的组蛋白去乙酰化酶,导致肌球蛋白重链表达降低,泛素连接酶表达增加,最终诱发大鼠肌肉萎缩^[169,170]。

3.3.1.3 非编码RNA调控

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)作为关键的基因表达调控分子,在响应环境应激、维持细胞稳态中发挥重要作用。微小RNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)及环状RNA(circRNA)等通过复杂的表观遗传调控网络,参与空间飞行诱发的多

器官生理病理改变^[171-173]。微重力环境显著改变细胞miRNA表达谱,表明了部分miRNA对力学环境的高度敏感性^[174,175]。在微重力环境下,miRNA参与调控细胞骨架重组,并在骨骼、心血管和免疫系统中发挥调节作用。研究发现,miR-214可通过外泌体介导调控成骨细胞-破骨细胞平衡和骨稳态^[176,177]; miR-223-3p在模拟微重力下显著下调,通过其靶基因抑制T细胞活化,导致免疫功能障碍^[178];在空间培养条件下,骨骼肌细胞miRNA表达与分泌失调,并介导骨骼肌功能紊乱和机体代谢异常^[16]。

lncRNA可调节染色质的结构和相邻基因的转录,与多种健康风险密切相关。研究发现,lncRNA可通过竞争性结合miRNA,缓解miRNA对靶mRNA的抑制^[179,180];空间飞行中DNA甲基化谱的改变也可能部分由lncRNA介导^[181];成骨细胞中的lncRNA *Neat1*对机械力敏感,在成骨细胞功能调控中发挥重要作用^[182]。关于circRNA在微重力响应调控中的作用目前认知还非常有限。2021年,Cao等^[183]发现,在模拟微重力环境下,成骨细胞中的circRNA表达谱差异主要富集在形态发生、锚定连接和蛋白质结合等方面,其中3个circRNA可能在成骨分化过程中发挥重要作用。血浆中的ncRNA有望成为评估空间环境下人体健康风险的重要生物标志物,而且靶向特定ncRNA的干预策略可能为防治空间飞行相关的健康问题提供新的途径^[173]。

3.3.2 蛋白质稳态调控

蛋白质是生命活动的承担者,是组成细胞结构和实现细胞功能的主要物质。微重力环境可通过多种途径对蛋白质稳态(合成、修饰、定位、降解)和功能产生系统性影响。基因表达主要从合成的角度实现对蛋白质的调控,而对蛋白质修饰和降解的调控同样具有重要意义。在环境信号刺激下,信号转导通路组分、转录因子、代谢相关酶等蛋白质往往会被磷酸化、泛素化、乙酰化、甲基化等修饰,从而调控蛋白质的活性、定位、相互作用、降解等。磷酸化作为最普遍和最重要的蛋白质翻译后修饰形式,在微重力环境下的信号转导、基因表达、代谢调节等过程中发挥关键作用,在失重导致的骨丢失、肌肉萎缩、心肌重塑、免疫系统失调等生理效应中扮演重要角色^[184-186]。泛素化修饰-溶酶体途径是蛋白质降解的主要途径,不仅主导异常蛋白的清除,还广泛参与信号转导和应激响应,是细胞应对内外环境变化、维

持功能稳态的重要机制。微重力环境可诱导肌肉萎缩,其在分子层面的主要原因在于蛋白质分解代谢增强:骨骼肌特异性泛素连接酶表达上调,加速了肌纤维蛋白的降解^[187-189]。

3.3.3 代谢调控

微重力环境下,基因表达和蛋白质水平变化,特别是代谢相关酶和调控因子的变化,可导致细胞代谢重编程。线粒体是细胞物质和能量代谢的重要细胞器,其功能障碍不仅导致物质和能量代谢紊乱,还通过活性氧过量产生、钙稳态失衡等机制,引发细胞凋亡、退行性变和多器官系统损伤等病理过程,是微重力环境下应激响应的重要枢纽^[7,8,79]。研究发现,微重力下线粒体结构和功能发生显著改变,这是代谢重编程的重要驱动力。真实与模拟微重力均会导致线粒体呼吸链复合物的表达与活性显著下调,电子传递效率降低,氧化磷酸化和ATP生成减少,电子泄漏增加和ROS过度产生;同时,还会代偿性激活糖酵解通路,己糖激酶、丙酮酸激酶等糖酵解限速酶表达上调,乳酸生成增加^[7,135]。多组学分析显示,太空飞行可导致多个线粒体和能量代谢相关通路发生显著改变,包括长链脂肪酸 β -氧化和三羧酸循环^[8]。在组织特异性方面,线粒体活性和氧化应激相关的多个代谢通路在肌肉与肝脏中呈现相反趋势:肌肉中三羧酸循环关键酶(柠檬酸合酶)的代谢通量显著降低,而肝脏中该通量升高;碳水化合物代谢相关通量也呈现差异变化^[8]。在成骨细胞中,微重力导致代谢途径失调,包括糖酵解、磷酸戊糖途径和三羧酸循环^[190]。研究发现,模拟微重力效应促进三羧酸循环可能是氧化磷酸化效率下降的代偿性反应^[191]。三羧酸循环是连接糖代谢、脂质代谢和氨基酸代谢的中心枢纽。微重力环境可对三羧酸循环中代谢酶的表达、翻译后修饰和酶活以及代偿性调控等进行多层次的调控,显示出了细胞对微重力环境的复杂适应策略。

肝脏是机体重要的代谢器官,其在微重力环境下可发生显著功能异常^[145]。微重力会增加肝脏脂质沉积和糖原合成。研究发现,航天飞行小鼠的肝脏中均出现异常脂质积累;RNA测序数据表明,脂质和脂肪酸代谢、加工以及脂质定位相关的通路都受到微重力影响^[192,193]。基于中国空间站的研究发现,微重力环境显著促进肝细胞内的脂滴累积,施加模拟生理力学微环境的流体剪切可抑制上述现

象;肝细胞内的转录因子SREBP可作为重力敏感的脂质调节因子,其表达受到流动剪切的调控^[16]。通过定量蛋白质组学与非靶向代谢组学整合分析发现,小鼠模拟微重力组与对照组之间存在63种差异表达蛋白和150种差异代谢物;富集分析揭示,不饱和脂肪酸生物合成、亚油酸代谢、类固醇激素生物合成及丁酸代谢等关键代谢通路显著失调^[193]。以上研究表明,微重力环境下肝脏脂质代谢网络发生系统性重塑,脂质合成与分解的动态平衡被打破。在人的研究方面,研究发现在轨飞行180天后,航天员血液中总胆固醇和低密度脂蛋白水平升高,而高密度脂蛋白水平降低,返回30天后恢复至基线水平;与小鼠肝脏中观察到的糖异生增强一致,宇航员太空飞行后血浆葡萄糖浓度升高^[8]。基于失重飞机抛物线飞行的研究发现,短期微重力暴露可诱导与血管生成和脂质稳态相关的生物标志物发生显著改变,抛物线飞行后血管生成相关蛋白总体呈现下调趋势,而脂质稳态相关蛋白显著上调^[194]。总体而言,微重力环境下生命体代谢重塑的定量变化结果,可能由于物种、性别、年龄、喂养条件以及飞行持续时间的不同而呈现异质性;而微重力导致生命体代谢重塑的潜在分子机制尚未阐明,MAPK、PI3K/Akt、YAP/TAZ等多条信号通路可能参与其中;微重力可能通过细胞骨架重组和机械信号转导通路激活YAP/TAZ,调控脂肪生成、葡萄糖代谢、氨基酸代谢、谷氨酰胺分解、dNTP合成、胆碱代谢和细胞外基质合成,YAP/TAZ可能是连接微重力与代谢重塑和肝功能障碍的重要调控因子^[145,195]。

4 思考和展望

进入空间时代六十余年以来,围绕微重力生物学响应及其调控机制的研究,作为空间生命科学与航天医学的前沿热点与核心研究方向,已取得重要进展,极大深化了对生命系统响应微重力的核心通路(力学感知-信号转导-基因表达-表观遗传调控-细胞应答-生理效应)的认知,为航天医学失重防护策略研发与防护靶点发掘提供了理论依据。然而,生命作为一个具有自适应能力的复杂系统,其在微重力环境下的响应和调控不仅仅是通过单个或少数基因、蛋白质和信号通路实现的,而是一个整体的系统稳态重塑的过程,具有多尺度、高维度、异质性、复杂性等特点。目前对其中的深层次机制和规律的认

识非常有限,许多基础性、前瞻性的科学问题还有待解决,在实验平台、研究技术方法、研究模型、研究思路等方面也面临着诸多问题和挑战。

4.1 问题和挑战

在实验平台和技术方法上,由于空间站真实微重力环境实验机会有限,样本量小,周期长,难以进行重复验证和剂量效应研究。在轨实时分析能力薄弱,多数实验依赖样本返回后的地面分析,难以获得动态响应过程的关键信息。此外,空间环境是微重力、空间辐射、节律紊乱等多因素的复合极端环境,难以单独解析微重力的特异性效应。地面模拟装置难以完全复现真实微重力环境,尾吊、卧床等地面模型仅能模拟部分效应,无法真正模拟微重力下的各种物理化学特性,可能导致部分研究结果与太空实验存在偏差。不同实验室的模拟条件缺乏标准化,也可能导致结果难以重复。

在模型研究思路上,传统基于还原论思维的研究往往导致研究碎片化,跨尺度整合缺失。现有研究多集中于细胞层面,缺乏多细胞互作及器官水平的模拟体系,对组织、器官、个体层面的系统性响应机制研究不足,而不同细胞类型对微重力的响应和调控可能存在异质性,传统的单一组学研究也难以全面解析机体多维度响应机制,导致细胞层面的分子发现难以有效整合为整体生命系统的调控规律,缺乏从分子到个体的跨尺度研究框架。

4.2 重要科学问题

生命系统的响应始于对重力信号的感知。生命是否存在力学感知的原初元件,细胞是否存在特异的重力感受器;细胞骨架系统、生物膜系统、整合素、机械力敏感离子通道等在微重力感知中的特异性作用及协同调控网络尚未完全阐明,生命对重力信号与其他机械力(如流体剪切应力、细胞外基质弹性等)信号的感知存在哪些联系和差异。

力学信号到生物学效应的转导和解码。微重力导致的力学卸载如何被转化为一系列高度特异的生物化学信号与基因表达程序。力学信号的转导涉及多条信号通路,这些信号通路是如何交叉对话、如何整合的,哪些信号通路是主导响应;信号通路下游的基因表达重塑和表观遗传改变存在哪些细胞和组织特异性;微重力诱导表观遗传改变,是短期适应还是可遗传的记忆,它们如何调控长期的生理与发育表型。

单个细胞的响应如何逐级整合,最终表现为组织、器官乃至个体水平的复杂生理病理变化。不同组织、不同器官之间在响应和适应微重力环境的过程中存在何种交互作用和联动机制;不同生命层次的微重力响应和调控存在哪些保守和差异机制;是否存在机体响应微重力环境的关键靶器官、敏感细胞和效应因子;微重力环境下生命系统的适应性重塑与病理性损伤之间的边界是如何调控的。

生命系统对微重力的响应和调控机制的保守性与物种特异性。不同演化阶段的生物对微重力的响应存在哪些共性机制和物种特异性机制;是否存在生命对重力的适应起源,进而解析重力响应的进化规律;人类个体差异如何显著影响对微重力的敏感性与适应性,其生物学基础是什么。

长期微重力适应和跨代际影响。长期微重力环境下的生理效应是线性累积、平台期适应,还是会出现新的病理阶段;微重力环境诱导的表观遗传改变是否会通过生殖细胞传递给后代,其对后代发育的跨代影响及可逆性如何,其性状会否发生可遗传的适应性进化,适应性进化的驱动机制是什么;月球重力和火星重力等部分重力环境下,生命系统的响应如何,是否存在非线性的重力阈值等。

真实空间环境具有微重力、空间辐射、节律紊乱、密闭隔离、亚磁场等因素,而长期适应需要稳态重建和功能重建,相关研究涉及机体的微重力适应性、辐射敏感性、磁场耐受性、多因素的协同耦合效应及其机制,以及各种不利因素之间存在的跨尺度、跨物种的共性机制等,这也是航天医学领域的关键科学问题。具体包括:空间环境下机体稳态失衡的病理转化与网络调控规律,多器官和系统之间的交互调控作用及机制,个体适应性差异的分子基础,航天环境响应的遗传与表观遗传调控机制,空间环境下机体分子-生理-心理的耦合机制,长期空间环境下的神经认知与心理稳态维持机制,跨分子-细胞-器官-系统-个体尺度的机制解析和干预策略开发,长期空间飞行条件下人的低代谢调控与生存策略等等;以及在跨时间尺度上,空间飞行过程中生命体短期应激响应、长期适应和返回再适应的动态机制,生命体的空间适应性是否存在记忆效应,记忆效应的遗传或表观遗传机制是什么,深空环境因素耦合暴露的累积效应和长时程极端环境的健康风险与机体抗逆机制,太空环境对人类物种繁衍延续的影响机

制,以及如何从演化的角度认识空间环境下生命体的适应性和代际效应等。

4.3 展望

当前,以大数据、人工智能为代表的新一轮科技革命突飞猛进,学科交叉融合不断发展,科学研究范式发生深刻变革。近地轨道空间站的长期运营,月球、火星等深空探测任务的全面推进,为生命系统微重力响应和调控机制研究带来前所未有的机遇。面对领域研究的技术瓶颈与学科壁垒,需通过技术革新、跨学科协作、标准化体系建设等多维度发力。围绕关键科学问题,充分发挥空间站作用和我国有组织科研的优势,发展下一代空间实验技术与平台和地基模拟设施,推动在轨自动化、智能化动态分析,建立标准化样本库和数据库;发展在轨类器官/器官芯片、模式生物、极端生物等新模型,充分利用单细胞、空间组学等多组学整合分析,从系统生物学和整合生理学的角度,推动跨尺度、多模态整合研究;结合人工智能和多尺度建模技术,赋能航天医学小样本、高维度数据驱动的科学发现。

通过地基模拟与天基实验的整合、微观机制与宏观表型的整合、实验观测与数据驱动的整合,绘制微重力环境下生命系统全周期动态响应图谱,构建跨尺度的生命信息表征集,全景揭示生命适应微重力环境的动态过程及深层次机制。为航天员健康防护提供指导,提升人类环境适应和太空探索能力,也为地面相关疾病的诊疗开辟新视角和新途径。

参考文献

- [1] Najrana T, Sanchez-Esteban J. Mechanotransduction as an adaptation to gravity. *Front Pediatr*, 2016, 4: 140.
- [2] 奚日升. 微重力效应的物理解释及其应用. *空间科学学报*, 2002, 22: 346–56.
Xi R. A physical explanation of microgravity effects and its applications. *Chin J Space Sci*, 2002, 22: 346–56.
- [3] 赵玉芬, 华跃进, 李一良, 等. 空间生命学科发展战略研究. *空间科学学报*, 2024, 44: 387–99.
Zhao Y, Hua Y, Li Y, et al. Strategic study for the development of space life. *Chin J Space Sci*, 2024, 44: 387–99.
- [4] 赵建福, 王双峰, 刘强, 等. 中国微重力科学研究回顾与展望. *空间科学学报*, 2021, 41: 34–45.
Zhao J, Wang S, Liu Q, et al. Retrospect and perspective on microgravity science in China. *Chin J Space Sci*, 2021, 41: 34–45.
- [5] 李莹辉. 21世纪的航天医学细胞分子生物学. *航天医学与医学工程*, 2003, (S1): 588–92.
Li Y. Cell and molecular biology of space medicine in the 21st century. *Space Med Med Eng*, 2003, (S1): 588–92.
- [6] Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, et al. The NASA Twins Study: a multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*, 2019, 364: eaau8650.
- [7] Afshinnekoo E, Scott RT, MacKay MJ, et al. Fundamental biological features of spaceflight: advancing the field to enable deep-space exploration. *Cell*, 2020, 183: 1162–84.
- [8] da Silveira WA, Fazelinia H, Rosenthal SB, et al. Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact. *Cell*, 2020, 183: 1185–201.
- [9] Mason CE, Green J, Adamopoulos KI, et al. A second space age spanning omics, platforms and medicine across orbits. *Nature*, 2024, 632: 995–1008.
- [10] 李莹辉, 孙野青, 郑慧琼, 等. 中国空间生命科学40年回顾与展望. *空间科学学报*, 2021, 41: 46–67.
Li Y, Sun Y, Zheng H, et al. Recent review and prospect of space life science in China for 40 years. *Chin J Space Sci*, 2021, 41: 46–67.
- [11] 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的谈起. *科学通报*, 2014, 59: 2004–15.
Long M. How to stimulate a space microgravity environment or effect on Earth: from the viewpoint of responses of space cell growth to microgravity. *Chin Sci Bull*, 2014, 59: 2004–15.
- [12] 康琦, 胡文瑞. 微重力科学实验卫星——“实践十号”. *中国科学院院刊*, 2016, 31: 574–80.
Kang Q, Hu W. Microgravity experimental satellite SJ-10. *Bull Chin Acad Sci*, 2016, 31: 574–80.
- [13] Hu WR, Kang Q, Duan EK, et al. SJ-10 recoverable satellite for space microgravity experiments. *Chin J Space Sci*, 2020, 40: 648–54.
- [14] Space Station Research Integration Office. Annual highlights of results 2024: key takeaways, introduction, and bibliometric analyses[EB/OL]. (2025-02-18). <https://www.nasa.gov/general/annual-highlights-of-results-2024-key-takeaways-introduction-and-bibliometric-analyses/>.
- [15] 中国载人航天工程办公室. 《中国空间站科学研究与应用进展报告》(2024年)[R/OL]. <https://www.cmse.gov.cn/xwzx/202412/W020241231661310955564.pdf>. China Manned Space Agency. Progress Report on

- Scientific Research and Applications of China Space Station (2024)[R/OL]. <https://www.cmse.gov.cn/xwzx/202412/W020241231661310955564.pdf>.
- [16] 中国载人航天工程办公室.《中国空间站科学研究与应用进展报告》(2025年)[R/OL]. <https://www.cmse.gov.cn/xwzx/202601/W020260108444152803150.pdf>. China Manned Space Agency. Progress Report on Scientific Research and Applications of China Space Station (2025)[R/OL]. <https://www.cmse.gov.cn/xwzx/202601/W020260108444152803150.pdf>.
- [17] Herranz R, Anken R, Boonstra J, et al. Ground-based facilities for simulation of microgravity: organism-specific recommendations for their use, and recommended terminology. *Astrobiology*, 2013, 13: 1–17.
- [18] Dai ZQ, Wang R, Ling SK, et al. Simulated microgravity inhibits the proliferation and osteogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*, 2007, 40: 671–84.
- [19] Huang Y, Dai ZQ, Ling SK, et al. Gravity, a regulation factor in the differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci*, 2009, 16: 87.
- [20] Morey-Holton E, Globus RK, Kaplansky A, et al. The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data. *Adv Space Biol Med*, 2005, 10: 7–40.
- [21] Watenpaugh DE. Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion. *J Appl Physiol* (1985), 2016, 120: 904–14.
- [22] Navasolava NM, Custaud MA, Tomilovskaya ES, et al. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111: 1235–60.
- [23] Bijlani S, Stephens E, Singh NK, et al. Advances in space microbiology. *iScience*, 2021, 24: 102395.
- [24] Wang L, You X, Zhang L, et al. Mechanical regulation of bone remodeling. *Bone Res*, 2022, 10: 16.
- [25] Stavrichuk M, Mikolajewicz N, Corlett T, et al. A systematic review and meta-analysis of bone loss in space travelers. *NPJ Microgravity*, 2020, 6: 13.
- [26] Vico L, Hargens A. Skeletal changes during and after spaceflight. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14: 229–45.
- [27] Thamer S, Buckey JC. First void urinary calcium for tracking bone loss and kidney stone risk in space. *Aerosp Med Hum Perform*, 2022, 93: 546–50.
- [28] Siew K, Nestler KA, Nelson C, et al. Cosmic kidney disease: an integrated pan-omic, physiological and morphological study into spaceflight-induced renal dysfunction. *Nat Commun*, 2024, 15: 4923.
- [29] Fitts RH, Trappe SW, Costill DL, et al. Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. *J Physiol*, 2010, 588: 3567–92.
- [30] Lee PHU, Chung M, Ren Z, et al. Factors mediating spaceflight-induced skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322: C567–80.
- [31] Demontis GC, Germani MM, Caiani EG, et al. Human pathophysiological adaptations to the space environment. *Front Physiol*, 2017, 8: 547.
- [32] Shelhamer M, Bloomberg J, LeBlanc A, et al. Selected discoveries from human research in space that are relevant to human health on Earth. *NPJ Microgravity*, 2020, 6: 5.
- [33] Arbeille P, Gaffney FA, Beck L, et al. Effect of microgravity on renal and femoral flows during LBNP & intravenous saline load. *J Gravit Physiol*, 1996, 3: 91–2.
- [34] Norsk P, Asmar A, Damgaard M, et al. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight. *J Physiol*, 2015, 593: 573–84.
- [35] Mendes Zambetta R, Signini EF, Ocamoto GN, et al. Effects of weightlessness on the cardiovascular system: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*, 2024, 15: 1438089.
- [36] Hughson RL, Helm A, Durante M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15: 167–80.
- [37] Zhang LF, Hargens AR. Spaceflight-induced intracranial hypertension and visual impairment: pathophysiology and countermeasures. *Physiol Rev*, 2018, 98: 59–87.
- [38] Roberts DR, Albrecht MH, Collins HR, et al. Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1746–53.
- [39] Seidler RD, Mao XW, Tays GD, et al. Effects of spaceflight on the brain. *Lancet Neurol*, 2024, 23: 826–35.
- [40] Barisano G, Sepehrband F, Collins HR, et al. The effect of prolonged spaceflight on cerebrospinal fluid and perivascular spaces of astronauts and cosmonauts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119: e2120439119.
- [41] 肖毅,陈晓萍,许潇丹,等.空间脑科学研究的回顾与展望. *中国科学:生命科学*, 2024, 54: 325–37. Xiao Y, Chen X, Xu X, et al. Space brain research: progress and prospect. *Sci Sin (Vita)*, 2024, 54: 325–37.
- [42] Wuyts FL, Deblieck C, Vandevoorde C, et al. Brains in space: impact of microgravity and cosmic radiation on the CNS during space exploration. *Nat Rev Neurosci*,

- 2025, 26: 354–71.
- [43] Lee AG, Mader TH, Gibson CR, et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. *NPJ Microgravity*, 2020, 6: 7.
- [44] Lackner JR, Dizio P. Space motion sickness. *Exp Brain Res*, 2006, 175: 377–99.
- [45] Demir AE, Aydin E. Vestibular illusions and alterations in aerospace environment. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 59: 139–49.
- [46] Prasad B, Grimm D, Strauch SM, et al. Influence of microgravity on apoptosis in cells, tissues, and other systems *in vivo* and *in vitro*. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 9373.
- [47] Juhl OJ, Buettmann EG, Friedman MA, et al. Update on the effects of microgravity on the musculoskeletal system. *NPJ Microgravity*, 2021, 7: 28.
- [48] Grimm D, Grosse J, Wehland M, et al. The impact of microgravity on bone in humans. *Bone*, 2016, 87: 44–56.
- [49] Sun S, Wang C, Li N, et al. Cell growth and differentiation under microgravity [M]//Duan E, Long M. Life science in space: experiments on board the SJ-10 recoverable satellite. Singapore: Springer, 2019: 167–88.
- [50] Gonzalez-Torres LF, Grimm D, Kruger M. The effects of microgravity on the structure and function of cardiomyocytes. *Biomolecules*, 2025, 15: 1261.
- [51] Kamkin AG, Mitrokhin VM, Kamkina OV, et al. Simulated microgravity changes the number of mechanically gated and mechanosensitive ion channels genes transcripts in rat ventricular cardiomyocytes. *Dokl Biochem Biophys*, 2023, 512: 251–5.
- [52] Han X, Qu L, Yu M, et al. Thiamine-modified metabolic reprogramming of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte under space microgravity. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 86.
- [53] Trudel G, Shahin N, Ramsay T, et al. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight. *Nat Med*, 2022, 28: 59–62.
- [54] Maier JA, Cialdai F, Monici M, et al. The impact of microgravity and hypergravity on endothelial cells. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 434803.
- [55] Kapitonova MY, Kuznetsov SL, Froemming GR, et al. Effects of space mission factors on the morphology and function of endothelial cells. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 154: 796–801.
- [56] Ismail A, Elmoselhi AB, Nada LA, et al. Immune and inflammatory responses in microgravity: implications and therapeutic approaches. *Drug Discov Today*, 2025, 30: 104503.
- [57] Winer DA, Du H, Kim J, et al. Astroimmunology: the effects of spaceflight and its associated stressors on the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2026, 26: 189–212.
- [58] Lv H, Yang H, Jiang C, et al. Microgravity and immune cells. *J R Soc Interface*, 2023, 20: 20220869.
- [59] Ludtka C, Silberman J, Moore E, et al. Macrophages in microgravity: the impact of space on immune cells. *NPJ Microgravity*, 2021, 7: 13.
- [60] Hicks J, Olson M, Mitchell C, et al. The impact of microgravity on immunological states. *Immunohorizons*, 2023, 7: 670–82.
- [61] Ludtka C, Moore E, Allen JB. The effects of simulated microgravity on macrophage phenotype. *Biomedicines*, 2021, 9: 1205.
- [62] Wu F, Du H, Overbey E, et al. Single-cell analysis identifies conserved features of immune dysfunction in simulated microgravity and spaceflight. *Nat Commun*, 2024, 15: 4795.
- [63] Minorette P, Fortuna G, Lavdas K, et al. Potential biomarkers of resilience to microgravity hazards in astronauts. *Cureus*, 2024, 16: e57173.
- [64] Grimm D, Wehland M, Corydon TJ, et al. The effects of microgravity on differentiation and cell growth in stem cells and cancer stem cells. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9: 882–94.
- [65] Blaber EA, Finkelstein H, Dvorochkin N, et al. Microgravity reduces the differentiation and regenerative potential of embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 2605–21.
- [66] Mozneb M, Arzt M, Moses J, et al. Stem cell research in space: advancing regenerative medicine beyond Earth. *Cell Stem Cell*, 2025, 32: 1491–508.
- [67] Kim S, Min K, Park YG, et al. Stem cells in space: microgravity effects on stem cell fate and implications for regenerative medicine. *NPJ Microgravity*, 2025, 12: 6.
- [68] Zhang C, Li L, Jiang Y, et al. Space microgravity drives transdifferentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells from osteogenesis to adipogenesis. *FASEB J*, 2018, 32: 4444–58.
- [69] Zayzafoon M, Gathings WE, McDonald JM. Modeled microgravity inhibits osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells and increases adipogenesis. *Endocrinology*, 2004, 145: 2421–32.
- [70] DiStefano TJ, Chen HY, Panebianco C, et al. Accelerated and improved differentiation of retinal

- organoids from pluripotent stem cells in rotating-wall vessel bioreactors. *Stem Cell Rep*, 2021, 16: 224.
- [71] Overbey EG, da Silveira WA, Stanboully S, et al. Spaceflight influences gene expression, photoreceptor integrity, and oxidative stress-related damage in the murine retina. *Sci Rep*, 2019, 9: 13304.
- [72] Shi L, Tian H, Wang P, et al. Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NF κ B and metabolic pathways. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1489–502.
- [73] Higashibata A, Hashizume T, Nemoto K, et al. Microgravity elicits reproducible alterations in cytoskeletal and metabolic gene and protein expression in space-flown *Caenorhabditis elegans*. *NPJ Microgravity*, 2016, 2: 15022.
- [74] Okada R, Fujita SI, Suzuki R, et al. Transcriptome analysis of gravitational effects on mouse skeletal muscles under microgravity and artificial 1 g onboard environment. *Sci Rep*, 2021, 11: 9168.
- [75] Ling S, Li Y, Zhong G, et al. Myocardial CKIP-1 overexpression protects from simulated microgravity-induced cardiac remodeling. *Front Physiol*, 2018, 9: 40.
- [76] Han H, Jia H, Wang YF, et al. Cardiovascular adaptations and pathological changes induced by spaceflight: from cellular mechanisms to organ-level impacts. *Mil Med Res*, 2024, 11: 68.
- [77] Kumar A, Tahimic CGT, Almeida EAC, et al. Spaceflight modulates the expression of key oxidative stress and cell cycle related genes in heart. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 9088.
- [78] Galcenko K, Bourdakou MM, Spyrou GM. Exploring the impact of microgravity on gene expression: dysregulated pathways and candidate repurposed drugs. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 1287.
- [79] Nguyen HP, Tran PH, Kim KS, et al. The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function. *NPJ Microgravity*, 2021, 7: 44.
- [80] Tahimic CGT, Steczina S, Sebastian A, et al. Simulated microgravity alters gene regulation linked to immunity and cardiovascular disease. *Genes (Basel)*, 2024, 15: 975.
- [81] Gao Y, Arfat Y, Wang H, et al. Muscle atrophy induced by mechanical unloading: mechanisms and potential countermeasures. *Front Physiol*, 2018, 9: 235.
- [82] Buchheim JJ, Matzel S, Rykova M, et al. Stress related shift toward inflammaging in cosmonauts after long-duration space flight. *Front Physiol*, 2019, 10: 85.
- [83] Gomez X, Sanon S, Zambrano K, et al. Key points for the development of antioxidant cocktails to prevent cellular stress and damage caused by reactive oxygen species (ROS) during manned space missions. *NPJ Microgravity*, 2021, 7: 35.
- [84] Luxton JJ, McKenna MJ, Taylor LE, et al. Temporal telomere and DNA damage responses in the space radiation environment. *Cell Rep*, 2020, 33: 108435.
- [85] Overbey EG, Kim J, Tierney BT, et al. The Space Omics and Medical Atlas (SOMA) and international astronaut biobank. *Nature*, 2024, 632: 1145–54.
- [86] Jones CW, Overbey EG, Lacombe J, et al. Molecular and physiological changes in the SpaceX Inspiration4 civilian crew. *Nature*, 2024, 632: 1155–64.
- [87] Overbey EG, Ryon K, Kim J, et al. Collection of biospecimens from the inspiration4 mission establishes the standards for the space omics and medical atlas (SOMA). *Nat Commun*, 2024, 15: 4964.
- [88] Grigorev K, Nelson TM, Overbey EG, et al. Direct RNA sequencing of astronaut blood reveals spaceflight-associated m6A increases and hematopoietic transcriptional responses. *Nat Commun*, 2024, 15: 4950.
- [89] Tierney BT, Kim J, Overbey EG, et al. Longitudinal multi-omics analysis of host microbiome architecture and immune responses during short-term spaceflight. *Nat Microbiol*, 2024, 9: 1661–75.
- [90] Di X, Gao X, Peng L, et al. Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 282.
- [91] 刘伟, 杜雨婷, 徐昕欣, 等. 探索细胞的力学世界: 生物力学感受器与细胞响应. *科学通报*, 2025, 70: 2249–62.
- Liu W, Du Y, Xu X, et al. Exploring cell mechanobiology: sensors and mechanotransduction. *Chin Sci Bull*, 2025, 70: 2249–62.
- [92] Wang N, Butler JP, Ingber DE. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 1993, 260: 1124–7.
- [93] Wu XT, Yang X, Tian R, et al. Cells respond to space microgravity through cytoskeleton reorganization. *FASEB J*, 2022, 36: e22114.
- [94] 田然, 吴欣童, 孙联文. 空间微重力下细胞力学感知-传导的研究进展. *医用生物力学*, 2024, 39: 387–92.
- Tian R, Wu X, Sun L. Research progress of cellular mechanoperception & mechnotransmission under space microgravity. *J Med Biomech*, 2024, 39: 387–92.
- [95] Crawford-Young SJ. Effects of microgravity on cell cytoskeleton and embryogenesis. *Int J Dev Biol*, 2006, 50: 183–91.
- [96] Hughes-Fulford M. Function of the cytoskeleton in

- gravisensing during spaceflight. *Adv Space Res*, 2003, 32: 1585–93.
- [97] Ingber DE. Cellular tensegrity: defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton. *J Cell Sci*, 1993, 104: 613–27.
- [98] Nassef MZ, Kopp S, Wehland M, et al. Real microgravity influences the cytoskeleton and focal adhesions in human breast cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3156.
- [99] Janmaleki M, Pachenari M, Seyedpour SM, et al. Impact of simulated microgravity on cytoskeleton and viscoelastic properties of endothelial cell. *Sci Rep*, 2016, 6: 32418.
- [100] Moorman SJ, Shorr AZ. The primary cilium as a gravitational force transducer and a regulator of transcriptional noise. *Dev Dyn*, 2008, 237: 1955–9.
- [101] Shi W, Zhang Y, Chen K, et al. Primary cilia act as microgravity sensors by depolymerizing microtubules to inhibit osteoblastic differentiation and mineralization. *Bone*, 2020, 136: 115346.
- [102] Crisp M, Liu Q, Roux K, et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm: role of the LINC complex. *J Cell Biol*, 2006, 172: 41–53.
- [103] Uzer G, Rubin CT, Rubin J. Cell mechanosensitivity is enabled by the LINC nuclear complex. *Curr Mol Biol Rep*, 2016, 2: 36–47.
- [104] Touchstone H, Bryd R, Loiate S, et al. Recovery of stem cell proliferation by low intensity vibration under simulated microgravity requires LINC complex. *NPJ Microgravity*, 2019, 5: 11.
- [105] Neelam S, Richardson B, Barker R, et al. Changes in nuclear shape and gene expression in response to simulated microgravity are LINC complex-dependent. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6762.
- [106] Lansweers I, van Rijthoven S, van Loon J. The role of the LINC complex in ageing and microgravity. *Mech Ageing Dev*, 2025, 224: 112028.
- [107] Cukierman E, Pankov R, Stevens DR, et al. Taking cell-matrix adhesions to the third dimension. *Science*, 2001, 294: 1708–12.
- [108] Mitra SK, Schlaepfer DD. Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18: 516–23.
- [109] Tan X, Xu A, Zhao T, et al. Simulated microgravity inhibits cell focal adhesions leading to reduced melanoma cell proliferation and metastasis via FAK/RhoA-regulated mTORC1 and AMPK pathways. *Sci Rep*, 2018, 8: 3769.
- [110] Meyers VE, Zayzafoon M, Gonda SR, et al. Modeled microgravity disrupts collagen I/integrin signaling during osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*, 2004, 93: 697–707.
- [111] Andreeva E, Matveeva D, Zhidkova O, et al. Real and simulated microgravity: focus on mammalian extracellular matrix. *Life (Basel)*, 2022, 12: 1343.
- [112] Deng B, Liu R, Tian X, et al. Simulated microgravity inhibits the viability and migration of glioma via FAK/RhoA/Rock and FAK/Nek2 signaling. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55: 260–71.
- [113] Corydon TJ, Mann V, Slumstrup L, et al. Reduced expression of cytoskeletal and extracellular matrix genes in human adult retinal pigment epithelium cells exposed to simulated microgravity. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40: 1–17.
- [114] Cheng B, Liu Y, Zhao Y, et al. The role of anthrax toxin protein receptor 1 as a new mechanosensor molecule and its mechanotransduction in BMSCs under hydrostatic pressure. *Sci Rep*, 2019, 9: 12642.
- [115] Loubet B, Seifert U, Lomholt MA. Effective tension and fluctuations in active membranes. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2012, 85: 031913.
- [116] Girard P, Prost J, Bassereau P. Passive or active fluctuations in membranes containing proteins. *Phys Rev Lett*, 2005, 94: 088102.
- [117] Myers KA, Rattner JB, Shrive NG, et al. Hydrostatic pressure sensation in cells: integration into the tensegrity model. *Biochem Cell Biol*, 2007, 85: 543–51.
- [118] Kohn FPM, Hauslage J. The gravity dependence of pharmacodynamics: the integration of lidocaine into membranes in microgravity. *NPJ Microgravity*, 2019, 5: 5.
- [119] Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 886–903.
- [120] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, 2010, 330: 55–60.
- [121] 楼静, 高峰, 张星. Piezo1介导机械力信号调控心血管功能的研究进展. *中国科学:生命科学*, 2024, 54: 1360–72.
- Lou J, Gao F, Zhang X. Piezo1-mediated mechanical signaling in cardiovascular regulation. *Sci Sin (Vitae)*, 2024, 54: 1360–72.
- [122] Sun W, Chi S, Li Y, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation. *Elife*, 2019, 8: e47454.
- [123] Hirata Y, Nomura K, Kato D, et al. A Piezo1/KLF15/

- IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy. *J Clin Invest*, 2022, 132: 1–13.
- [124] Zhang J, Wang X, Fu Z, et al. Long-term simulated microgravity fosters carotid aging-like changes via Piezo1. *Cardiovasc Res*, 2024, 120: 548–59.
- [125] Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 2003, 426: 517–24.
- [126] Zhang M, Ma Y, Ye X, et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 261.
- [127] Solano AS, Lavanderos B, Metwally E, et al. Transient receptor potential channels in vascular mechanotransduction. *Am J Hypertens*, 2025, 38: 151–60.
- [128] Yu ZY, Gong H, Kesteven S, et al. Piezo1 is the cardiac mechanosensor that initiates the cardiomyocyte hypertrophic response to pressure overload in adult mice. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1: 577–91.
- [129] Zhang M, Shan Y, Cox CD, et al. A mechanical-coupling mechanism in OSCA/TMEM63 channel mechanosensitivity. *Nat Commun*, 2023, 14: 3943.
- [130] Wang D, Silvani G, Schroeter L, et al. The mechanosensitive channel ELKIN1 regulates cellular adaptations to simulated microgravity. *NPJ Microgravity*, 2025, 11: 10.
- [131] Chachisvilis M, Zhang YL, Frangos JA. G protein-coupled receptors sense fluid shear stress in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 15463–8.
- [132] Wilde C, Mitgau J, Suchy T, et al. Translating the force-mechano-sensing GPCRs. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322: C1047–60.
- [133] Xu J, Mathur J, Vessieres E, et al. GPR68 senses flow and is essential for vascular physiology. *Cell*, 2018, 173: 762–75.
- [134] Veliz AL, Mamoun L, Hughes L, et al. Transcriptomic effects on the mouse heart following 30 days on the international space station. *Biomolecules*, 2023, 13: 371.
- [135] Lopez Garzon NA, Pinzon-Fernandez MV, Saavedra TJ, et al. Microgravity and cellular biology: insights into cellular responses and implications for human health. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 3058.
- [136] Hader DP, Braun M, Grimm D, et al. Gravireceptors in eukaryotes—a comparison of case studies on the cellular level. *NPJ Microgravity*, 2017, 3: 13.
- [137] Wuest SL, Gantenbein B, Ille F, et al. Electrophysiological experiments in microgravity: lessons learned and future challenges. *NPJ Microgravity*, 2018, 4: 7.
- [138] Smith SM, Abrams SA, Davis-Street JE, et al. Fifty years of human space travel: implications for bone and calcium research. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34: 377–400.
- [139] Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75: 19–37.
- [140] Totsukawa G, Yamakita Y, Yamashiro S, et al. Distinct roles of ROCK (Rho-kinase) and MLCK in spatial regulation of MLC phosphorylation for assembly of stress fibers and focal adhesions in 3T3 fibroblasts. *J Cell Biol*, 2000, 150: 797–806.
- [141] Baio J, Martinez AF, Silva I, et al. Cardiovascular progenitor cells cultured aboard the International Space Station exhibit altered developmental and functional properties. *NPJ Microgravity*, 2018, 4: 13.
- [142] Zhao T, Li R, Tan X, et al. Simulated microgravity reduces focal adhesions and alters cytoskeleton and nuclear positioning leading to enhanced apoptosis via suppressing FAK/RhoA-mediated mTORC1/NF- κ B and ERK1/2 pathways. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1994.
- [143] Zou R, Xu Y, Feng Y, et al. YAP nuclear-cytoplasmic translocation is regulated by mechanical signaling, protein modification, and metabolism. *Cell Biol Int*, 2020, 44: 1416–25.
- [144] Chen Z, Luo Q, Lin C, et al. Simulated microgravity inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via depolymerizing F-actin to impede TAZ nuclear translocation. *Sci Rep*, 2016, 6: 30322.
- [145] Li W, Shu X, Zhang X, et al. Potential roles of YAP/TAZ mechanotransduction in spaceflight-induced liver dysfunction. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 2197.
- [146] Camberos V, Baio J, Bailey L, et al. Effects of spaceflight and simulated microgravity on YAP1 expression in cardiovascular progenitors: implications for cell-based repair. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2742.
- [147] Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*, 2002, 298: 1911–2.
- [148] Cheng M, Wu J, Li Y, et al. Activation of MAPK participates in low shear stress-induced IL-8 gene expression in endothelial cells. *Clin Biomech (Bristol)*, 2008, 23 Suppl 1: S96–103.
- [149] Greenblatt MB, Shim JH, Glimcher LH. Mitogen-activated protein kinase pathways in osteoblasts. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, 29: 63–79.
- [150] Li Y, Zhong G, Sun W, et al. CD44 deficiency inhibits unloading-induced cortical bone loss through downregulation of osteoclast activity. *Sci Rep*, 2015, 5: 16124.

- [151] Liu Y, Cao X, Zhou Q, et al. Mechanisms and countermeasures for muscle atrophy in microgravity. *Cells*, 2024, 13: 2120.
- [152] Shi F, Wang YC, Zhao TZ, et al. Effects of simulated microgravity on human umbilical vein endothelial cell angiogenesis and role of the PI3K-Akt-eNOS signal pathway. *PLoS One*, 2012, 7: e40365.
- [153] Capri M, Conte M, Ciurca E, et al. Long-term human spaceflight and inflammaging: Does it promote aging? *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101909.
- [154] Zhang Y, Moreno-Villanueva M, Krieger S, et al. Transcriptomics, NF- κ B pathway, and their potential spaceflight-related health consequences. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1166.
- [155] Albarran-Juarez J, Iring A, Wang S, et al. Piezo1 and G (q)/G(11) promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation. *J Exp Med*, 2018, 215: 2655–72.
- [156] Ullrich O, Huber K, Lang K. Signal transduction in cells of the immune system in microgravity. *Cell Commun Signal*, 2008, 6: 9.
- [157] Bai Y, Wu Z, Leary SC, et al. Focal adhesion kinase alleviates simulated microgravity-induced inhibition of osteoblast differentiation by activating transcriptional Wnt/ β -Catenin-BMP2-COL1 and metabolic SIRT1-PGC-1 α -CPT1A pathways. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 1669.
- [158] Fan C, Wu Z, Cooper DML, et al. Activation of focal adhesion kinase restores simulated microgravity-induced inhibition of osteoblast differentiation via Wnt/ β -Catenin pathway. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 5593.
- [159] Hatzistergos KE, Jiang Z, Valasaki K, et al. Simulated microgravity impairs cardiac autonomic neurogenesis from neural crest cells. *Stem Cells Dev*, 2018, 27: 819–30.
- [160] Corydon TJ, Schulz H, Richter P, et al. Current knowledge about the impact of microgravity on gene regulation. *Cells*, 2023, 12: 1043.
- [161] Chowdhury B, Seetharam A, Wang Z, et al. A study of alterations in DNA epigenetic modifications (5mC and 5hmC) and gene expression influenced by simulated microgravity in human lymphoblastoid cells. *PLoS One*, 2016, 11: e0147514.
- [162] Guo Y, Waisberg E, Ong J, et al. A future of personalized medicine for astronauts: considering genetic variability and biologic sex-based differences in space medicine. *Acta Astronautica*, 2025, 228: 527–31.
- [163] Zhou M, Sng NJ, LeFrois CE, et al. Epigenomics in an extraterrestrial environment: organ-specific alteration of DNA methylation and gene expression elicited by spaceflight in *Arabidopsis thaliana*. *BMC Genomics*, 2019, 20: 205.
- [164] Zhou M, Riva A, Gauthier ML, et al. Single-molecule long-read methylation profiling reveals regional DNA methylation regulated by elongator complex subunit 2 in *Arabidopsis* roots experiencing spaceflight. *Biol Direct*, 2024, 19: 33.
- [165] Ruden DM, Rappolee DA. Effects of gravity, microgravity or microgravity simulation on early mouse embryogenesis: a review of the first two space embryo studies. *Mechanobiol Med*, 2024, 2: 100081.
- [166] Xu P, Chen H, Hu J, et al. Potential evidence for transgenerational epigenetic memory in *Arabidopsis thaliana* following spaceflight. *Commun Biol*, 2021, 4: 835.
- [167] Higashitani A, Hashizume T, Takiura M, et al. Histone deacetylase HDA-4-mediated epigenetic regulation in space-flown *C. elegans*. *NPJ Microgravity*, 2021, 7: 33.
- [168] Kashirina DN, Percy AJ, Pastushkova LK, et al. The molecular mechanisms driving physiological changes after long duration space flights revealed by quantitative analysis of human blood proteins. *BMC Med Genomics*, 2019, 12: 45.
- [169] Vilchinskaya NA, Mochalova EP, Nemirovskaya TL, et al. Rapid decline in MyHC I(β) mRNA expression in rat soleus during hindlimb unloading is associated with AMPK dephosphorylation. *J Physiol*, 2017, 595: 7123–34.
- [170] Mochalova EP, Belova SP, Kostrominova TY, et al. Differences in the role of HDACs 4 and 5 in the modulation of processes regulating MAFbx and MuRF1 expression during muscle unloading. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4815.
- [171] Sun L, Li D, Yuan Y, et al. Intestinal long non-coding RNAs in response to simulated microgravity stress in *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep*, 2021, 11: 1997.
- [172] Rasheed M, Tahir A, Maazouzi M, et al. Interplay of miRNAs and molecular pathways in spaceflight-induced depression: insights from a rat model using simulated complex space environment. *FASEB J*, 2024, 38: e23831.
- [173] Malkani S, Chin CR, Cekanaviciute E, et al. Circulating miRNA spaceflight signature reveals targets for countermeasure development. *Cell Rep*, 2020, 33: 108448.
- [174] Zhang Y, Lu T, Wong M, et al. Transient gene and microRNA expression profile changes of confluent human fibroblast cells in spaceflight. *FASEB J*, 2016,

- 30: 2211–24.
- [175] Mangala LS, Zhang Y, He Z, et al. Effects of simulated microgravity on expression profile of microRNA in human lymphoblastoid cells. *J Biol Chem*, 2011, 286: 32483–90.
- [176] Wang X, Guo B, Li Q, et al. miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. *Nat Med*, 2013, 19: 93–100.
- [177] Sun W, Zhao C, Li Y, et al. Osteoclast-derived microRNA-containing exosomes selectively inhibit osteoblast activity. *Cell Discov*, 2016, 2: 16015.
- [178] Jirak P, Wernly B, Lichtenauer M, et al. Next-generation sequencing analysis of circulating microRNA expression in response to parabolic flight as a spaceflight analogue. *NPJ Microgravity*, 2020, 6: 31.
- [179] Wang W, Yu C, Huang Y, et al. Developing a ceRNA-based lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network to uncover roles in skeletal muscle development. *Front Bioinform*, 2025, 4: 1494717.
- [180] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 96–118.
- [181] Bissierier M, Saffran N, Brojakowska A, et al. Emerging role of exosomal long non-coding RNAs in spaceflight-associated risks in astronauts. *Front Genet*, 2021, 12: 812188.
- [182] Liu C, Gao X, Li Y, et al. The mechanosensitive lncRNA *Neat1* promotes osteoblast function through paraspeckle-dependent *Smurf1* mRNA retention. *Bone Res*, 2022, 10: 18.
- [183] Cao Z, Zhang Y, Wei S, et al. Comprehensive circRNA expression profile and function network in osteoblast-like cells under simulated microgravity. *Gene*, 2021, 764: 145106.
- [184] Brungs S, Kolanus W, Hemmersbach R. Syk phosphorylation - a gravisensitive step in macrophage signalling. *Cell Commun Signal*, 2015, 13: 9.
- [185] Respress JL, Gershovich PM, Wang T, et al. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice. *Int J Cardiol*, 2014, 176: 994–1000.
- [186] 李英贤, 凌树宽, 赵亚丽, 等. 航天医学问题的细胞分子基础研究进展. *航天医学与医学工程*, 2018, 31: 140–51.
- Li Y, Ling S, Zhao Y, et al. Advances in cellular and molecular basics of space medical problems. *Space Med Med Eng*, 2018, 31: 140–51.
- [187] Jang J, Park J, Chang H, et al. l-Carnitine supplement reduces skeletal muscle atrophy induced by prolonged hindlimb suspension in rats. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2016, 41: 1240–7.
- [188] Belova SP, Shenkman BS, Kostrominova TY, et al. Paradoxical effect of IKK β inhibition on the expression of E3 ubiquitin ligases and unloading-induced skeletal muscle atrophy. *Physiol Rep*, 2017, 5: e13291.
- [189] Zhang P, Chen X, Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Med Hypotheses*, 2007, 69: 310–21.
- [190] Michaletti A, Gioia M, Tarantino U, et al. Effects of microgravity on osteoblast mitochondria: a proteomic and metabolomics profile. *Sci Rep*, 2017, 7: 15376.
- [191] Ji G, Chang H, Yang M, et al. The mitochondrial proteomic changes of rat hippocampus induced by 28-day simulated microgravity. *PLoS One*, 2022, 17: e0265108.
- [192] Beheshti A, Chakravarty K, Fogle H, et al. Multi-omics analysis of multiple missions to space reveal a theme of lipid dysregulation in mouse liver. *Sci Rep*, 2019, 9: 19195.
- [193] Ru M, He J, Bai Y, et al. Integration of proteomic and metabolomic data reveals the lipid metabolism disorder in the liver of rats exposed to simulated microgravity. *Biomolecules*, 2024, 14: 682.
- [194] Paar V, Boxhammer E, Marmullaku F, et al. Parabolic flight as a space-flight analogon impacts angiogenesis and lipid metabolism. *Life Sci Space Res (Amst)*, 2025, 46: 115–27.
- [195] Koo JH, Guan KL. Interplay between YAP/TAZ and metabolism. *Cell Metab*, 2018, 28: 196–206.