0254-6124/2011/31(1)-063–10 *Chin. J. Space Sci.* 空间科学学报

Cao Jianping, Yin Dachuan, Qian Airong, Tian Zongcheng, XU Huiyun, Huang Yongping, Shang Peng. Application of magnetic levitation of diamagnetic materials for space biology and biotechnology. *Chin. J. Space Sci.*, 2011, **31**(1): 63-72

抗磁性物质磁悬浮方法在空间生物学与生物技术中的应用*

曹建平[1] 尹大川[1] 骞爱荣[1] 田宗成[1]
续惠云[1] 黄勇平[2] 商 澎[1]

1(西北工业大学生命学院 空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室 西安 710072)

2(中国科学院上海生命科学研究院植物生理生态研究所 上海 200032)

摘 要 失重是特定空间运动条件下的重要环境物理特征之一, 一般以微重力环境来表示. 几十年来人类利用空间失重环境进行了多学科领域的科学研究与探索. 由于真实空间失重环境下科学实验机会稀少, 人类为研究空间失重环境或效应, 开发了多种地基的空间模拟实验技术方法. 然而, 对于空间生物学和空间生物技术研究而言, 已有的各种模拟实验技术手段在原理上和应用上均存在一定的局限性. 本文介绍了抗磁性物质在大梯度强磁场中的悬浮现象, 及将其用于模拟空间失重环境的方法与原理; 简述了近年来利用抗磁性物质悬浮方法进行生物大分子晶体生长、分子细胞生物学及整体生物学等方面研究与应用的进展.

关键词 大梯度强磁场, 抗磁物质, 磁悬浮, 模拟失重, 生物学效应

中图法分类号 V 524

Application of Magnetic Levitation of Diamagnetic Materials for Space Biology and Biotechnology

CAO Jianping[1] YIN Dachuan[1] QIAN Airong[1] TIAN Zongcheng[1]
XU Huiyun[1] HUANG Yongping[2] SHANG Peng[1]

1(*Key Laboratory for Space Biosciences and Biotechnology, Faculty of Life Science, Northwestern Polytechnical University, Xi'an* 710072)

2(*Institute of Plant Physiology and Ecology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai* 200032)

Abstract Weightlessness is one of the important physical characteristics of space environment. For several decades, weightless environment in space has been used for investigation and exploration in many scientific fields. Because of shortage and limit of experiments in real space environment, many kinds of ground-based simulated techniques and methods inspired by space experimental environments were developed for simulating the weightlessness of space environment and the effects

* 国家自然科学基金项目 (30570384, 30670520, 30970689) 和国家高技术研究发展计划项目 (2007AA12A220) 共同资助
2009-08-19 收到原稿, 2010-09-10 收到修定稿
E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn

of weightlessness. However, these techniques and methods have limitations not only in principle, but also in application for space biology and biotechnology. In this paper, we introduced a new technique for simulating weightlessness, magnetic levitation of diamagnetic materials produced by large gradient high magnetic field, and summarized the research progress by using this technique in crystal growth of proteins, molecular cell biology and integrated biology.

Key words Large Gradient High Magnetic Field (LGHMF), Diamagnetic materials, Magnetic levitation, Simulated weightlessness, Biological effect

1 引言

重力是地球生命必需的环境物理因子之一, 也是地球生命发生、存在、进化的基本条件. 随着航天科技的发展, 人类活动进入到外层空间. 在空间中的飞行器内, 运动状态改变所产生的失重环境对生命活动产生了新的环境条件影响. 已有的空间实验研究证实, 空间失重环境可以导致多种生理变化, 例如体液的重新分布、骨丢失 [1]、肌肉萎缩 [2]、贫血和免疫抑制反应 [3] 等. 随着人类空间探索进程的发展, 观察和研究空间失重环境对生命系统的影响及其机制, 不仅是一个基础性的科学问题, 也成为一个重要的应用问题.

由于真实空间失重环境下的实验机会稀少, 并且代价昂贵, 因此建立地基模拟失重技术与方法, 对于研究失重对生物的影响具有极为重要的意义. 目前, 在空间生命科学领域已经建立了多种模拟空间失重环境或模拟失重条件下生物学效应的装置及方法. 在细胞和组织层次上有回转器 (Clinostat)[4−5]、旋转培养器 (Rotary Cell Culture Systems, RCCS)[6]、随机回转器 (Random Positioning Machine, RPM)[7−8], 又称为三维回转器 [9]; 在生物体整体水平上有鼠尾吊模型 [10]、人头低位卧床 [11] 等. 这些已有技术和方法在一定程度上可以模拟失重的生物学效应, 但在原理上均存在各自的局限性, 尚没有一种能够在力学本质上接近失重环境的方法.

抛物线飞行 (parabolic aircraft flight)[12] 和落塔 (drop tower)[13] 在地面上可实现失重, 但前者在实验中超重和失重交替出现, 每次失重时间约为 20 s; 后者失重时间则更短. 这些方法作用时间有限, 难以满足生物学实验研究的时间要求. 探空火箭 [14] (sounding rocket), 又称微重力火箭 (microgravity rocket) 能够产生更长时间的失重环境, 但维持时间只有 5∼10 min, 对于生物学研究所需的时间而言, 也远远不能满足.

本文介绍一种新型失重环境模拟技术—大梯度强磁场抗磁性物质悬浮失重模拟技术. 其原理是将大梯度强磁场作用于水、蛋白质、脂类等抗磁性物质, 产生一种磁场力 (magnetic force). 在垂直方向上, 这种磁场力可部分或完全地抵消重力 (见图 1), 产生悬浮现象. 这种模拟失重方法与其他已有的地基模拟失重技术有着本质的不同, 因为其产生的磁场力与地球引力—重力一样, 是一种体积力 (body force), 处于磁场中的抗磁性样品的各个部分均受到磁场力的作用. 这种技术作用时间持久, 具有良好的稳定性, 更适合用于长时间要求的生物学实验. 该模拟失重技术自出现以来, 在生命科学研究中已有很多应用, 并取得了一些新的研究结果.

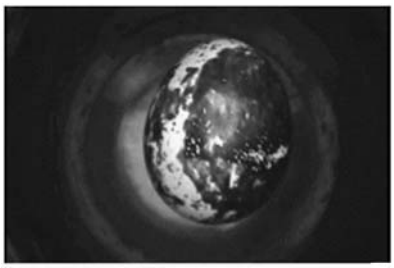


图 1 磁悬浮状态下的鹌鹑蛋

Fig. 1 A quail egg under magnetic levitation

2 磁悬浮模拟失重的物理学基础

从物质的基本物理性质讨论, 构成生物体的分子或原子等物理单元都具有磁性. 根据物质的磁性可将物质分为铁磁性、顺磁性和抗磁性. 组成生物体的材料主要是抗磁性的物质, 因此生物材料, 从生物分子、细胞和整体均表现出抗磁性. 抗磁性物体在不均匀磁

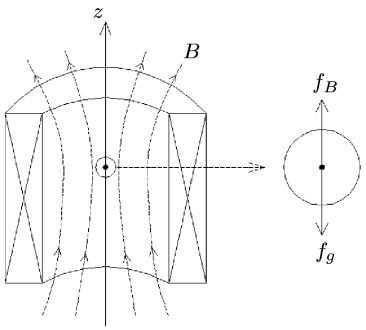


图 2 大梯度强磁场的磁场切面 (磁场中抗磁性水滴受到的磁场力抵抗重力而悬浮)

Fig. 2 Sectional drawing of LGHMF (diamagnetic water drop was suffered force of magnetic field which resists the force of gravity and suspended in magnetic field)

场中, 会在磁场减小的方向受到磁场力的作用. 图 2 中, 对于置于大梯度强磁场中心的水滴, 像重力与质量成正比一样, 施加在水滴上的磁场力 f_B 与水滴的质量 m、水滴特有的磁感应系数 χ_ρ、磁感应强度 B, 以及沿着垂直方向磁场梯度 $\mathrm{d}B/\mathrm{d}z$ 成正比 [15], 即

$$f_B = m\chi_\rho B\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}z}.$$

因此, 在特殊设计的磁场中, 作用在水滴上的磁场力 f_B 与重力 f_g 的合力, 即表观重力为 [15]

$$f_\mathrm{t} = f_g + f_B = -m\Big(g - \chi_\rho B\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}z}\Big).$$

磁场中作用在水滴上的表观加速度为 [15]

$$g_\mathrm{m} = g - \chi_\rho B\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}z}.$$

若要使水滴悬浮, 达到表观重力加速度 $g_\mathrm{m} = 0$, 则需要磁场达到 [14]

$$B(\mathrm{d}B/\mathrm{d}z) = -g/\chi_\rho = -1360\,\mathrm{T}^2/\mathrm{m}.$$

悬浮时作用在每个水分子上的重力被磁场力所平衡. 同样的原理, 在大梯度磁场中梯度相反的位置, 还存在向下的磁场力, 可产生超重效应.

生物体由多种不同的物质构成, 不同组成成分具有各自的磁感应系数 χ. 实验中通常采用平均磁感应系数 $\langle\chi_\rho\rangle$ 来定义生物体的表观重力加速度 [15], 有

$$g_\mathrm{m} = g - \langle\chi_\rho\rangle B\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}z}.$$

由于构成生物体的各种成分如蛋白质、脂类和水等具有不同的磁感应系数 χ_ρ, 在梯度磁场中这些物质所受到的磁场力也不同. 蛋白质和脂质的磁感应系数比水的要弱, 因此, 在生物体获得整体悬浮后, 生物体中的组成成分, 如水有向上漂移的趋势, 蛋白质和脂质有向下漂移的趋势. 幸运的是, 生物体中有机物质的磁感系数 χ_ρ 非常相近, 因此无论是向上还是向下漂移的程度非常小, 由此而产生的应力在悬浮的生物体中几乎可以忽略. 以青蛙的磁悬浮 [16] 实验为例, 将青蛙匀浆后, 采用密度梯度离心法进行组份分离, 测量各组份的磁感系数 χ_ρ, 再换算成悬浮条件下各自所受的表观重力. 结果表明, 这些成分的表观重力的差异均小于其所受重力的 10% [17]. 因此, 由于不同组织成分磁感系数 χ_ρ 不同而产生的内部应力, 在悬浮的青蛙中几乎可以忽略.

磁场力在部分抵消生物样品所受地球重力的同时, 对生物样品和它们的组成成分还施加了力矩的作用. 强磁场环境的磁感应强度 (16 T) 远远超过地面常磁场的磁感应强度 (约 5×10^{-5} T), 所以还应考虑力矩可能对生物体产生的影响. 目前, 通过各种实验发现, 磁场作用产生的力矩对生物体的影响都很微弱.

根据以上分析, 从物理学角度来看, 采用这一方法是可以模拟失重的.

西北工业大学空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室, 设计了用于抗磁物质悬浮的大梯度超导磁体装置, 图 3 和表 1 所示为, 试样位置高度 z、表观重力加速度 g_m、磁感应强度 B 和磁场强度梯度积 $B(\mathrm{d}B/\mathrm{d}z)$ 的分布. 可以利用图 3 所示的几个特殊位置进行强磁场下的失重、常重和超重模拟实验.

3 稳态强磁场

应用上述理论来实现抗磁性物质悬浮研究的前提条件是需要有大梯度的稳态强磁场设备. 目前, 美、日、法、荷等国均建有国家级强磁场研究中心, 例如, 美国的 National High Magnetic Field Laboratory、日本的 Tsukuba Magnet Laboratory、荷兰的 High Field Magnet Laboratory 及法国的 Grenoble High Magnetic Field Laboratory 等. 强磁场作为重要的研究手段, 为多学科的科学研究及技术应用提供了基础实验条件 [18].

中国在强磁场科学技术研究领域也取得了很大发展. 2007 年初国家批准了 “合肥强磁场科学技术研究中心” 作为 “国家重大基础科技基础设施项目”

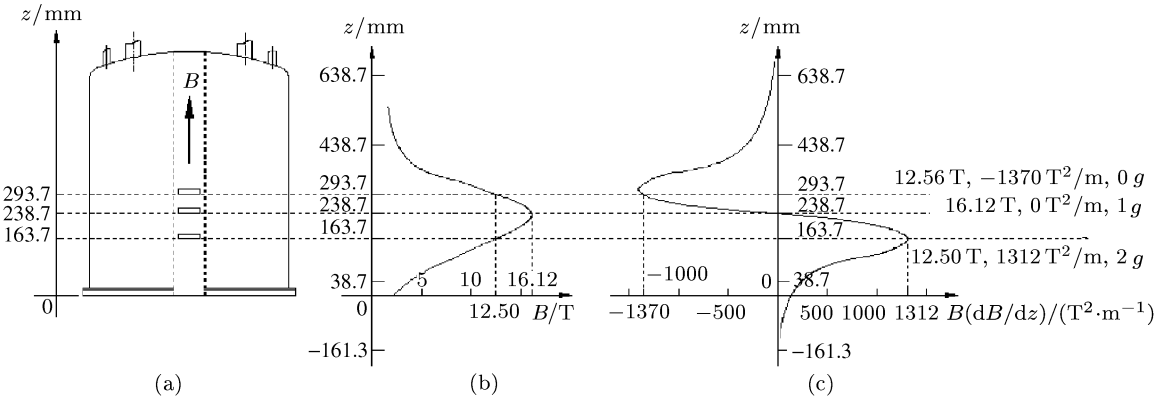


图 3 (a) 磁体腔室中试样位置高度 z 的分布, (b) 磁体腔室中磁感应强度 B 的分布, (c) 磁体腔室中磁场强度梯度积 $B(\mathrm{d}B/\mathrm{d}z)$ 与表观重力加速度 g_m 的分布

Fig. 3 (a) Distribution of the height of sample z, (b) distribution of magnetic flux density in magnetic field, (c) $B(\mathrm{d}B/\mathrm{d}z)$ and distribution of g_m

表 1 大梯强磁场中失重、常重和超重位置的磁场参数

Table 1 Parameters under weightlessness, earth gravity and hypergravity in LGSMF

表观重力	试样位置高度 z/mm	表观重力加速度 g_m/g	磁感应强度 B/T	磁场强度梯度积 $B(\mathrm{d}B/\mathrm{d}z)/(\mathrm{T}^2\cdot\mathrm{m}^{-1})$
失重	293.7	0	12.56	−1370
常重	238.7	1	16.12	0
超重	163.7	2	12.50	1312

的建设立项, 成为继美、日、法、荷 4 国之后的第五大稳态强磁场中心, 主要开展强磁场作用下的物理学、化学、材料科学、生物学、地学和空间微重力技术等领域的研究.

在磁悬浮技术方面, 美国 Brown University 在美国航天局 (NASA) 的支持下, 开展了磁悬浮模拟装置及应用研究. 日本广岛大学以及 Tsukuba Magnet Laboratory, 法国的 Grenoble 强磁场中心等单位均开展了大梯度强磁场模拟失重环境下生命科学研究.

西北工业大学 “空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室” 自行设计并委托日本制造, 于 2005 年引进了中国第一台具备抗磁物质悬浮能力的大梯度超导磁体, 其最大磁场梯度强度积可达 $-1513\,\mathrm{T}^2/\mathrm{m}$ (见图 3 和表 1). 2005 年以来, 该实验室在强磁场生命科学研究方面得到多项国家自然科学基金项目资助, 运用这一方法进行了蛋白质结晶、分子细胞生物学方面的研究, 并与中国科学院上海植物生理生态研究所合作进行了模式动物家蚕等方面的研究.

4 强磁场的生物学效应

强磁场的生物学效应是人们关心的问题, 特别是随着高场强的磁共振成像 (MRI) 和核磁共振谱 (NMR) 以及磁悬浮列车的广泛应用, 更引起人们对其生物学效应, 尤其是对健康影响的广泛关心. 国际非电离辐射保护委员会 (ICNIRP)、国际劳工组织 (ILO) 和世界卫生组织 (WHO) 组织了全球多个国家的科学家联合对电场和磁场的生物医学效应进行综述研究, 也包括对稳态强磁场生物效应的评述, 2006 年发布了 “静场环境卫生标准”(Environmental Health Criteria 232, Static Fields)[19].

构成生物体的物质既有抗磁性物质, 例如水、蛋白质、脂肪等, 也有顺磁性物质, 例如 Fe 等, 并且在

生命活动过程中, 物质的转运、信息的传递大都伴随着电荷运动, 这类带电物质必将受到磁场的作用. 因此, 处于磁场中的生物体, 必定会表现出某些反应. 磁场生物学效应与磁场的性质和生物体状态有关, 是两者共同作用的结果. 生物体又是一个多层次体系, 磁场的生物学效应非常复杂, 至今还没有一个统一的结论.

4.1 分子水平上强磁场的生物学效应

强磁场会对核酸的结构产生影响. 研究发现, 4.7 T 的强磁场可使由丝裂霉素 (mitomycin, MMC) 诱导的 CHL (典型霍奇金淋巴瘤) 细胞微核形成的频率明显下降, 并且这种影响是发生在 DNA 损伤阶段, 而不是 MMC 诱导的 DNA 损伤后微核形成阶段 [20]. 单独使用 10 T 的强磁场处理 CHO-K1 (中国仓鼠卵巢) 细胞, 不会影响微核的形成. 但当 CHO-K1 细胞在受 X-ray 辐射的同时, 微核的形成在 10 T 的强磁场中有明显增加 [21]. 此外, 强磁场对突变也会产生影响, 并且基因突变对强磁场的敏感性是不同的. 在 9 T 的强磁场中, *E.col* 的 DNA 修复酶或氧化还原调节酶的缺陷, 均显示没有受到强磁场的影响, 但 *soxR* 和 *sodA*, *sodB* 突变体的突变频率明显增加 [22]. 强磁场还会对蛋白的表达产生影响, 而且这种影响因不同的基因而异. 在 10 T 的强磁场中, HL-60 (人早幼粒白血病细胞系) 细胞中 c-Jun 蛋白的表达增加, 而 c-Myc 和 c-Fos 蛋白表达未表现出明显的差异 [23]. 因此, 强磁场对基因和蛋白表达均有影响, 但未发现有特定的规律, 这主要取决于基因对强磁场的敏感性和蛋白表达与强磁场的相关性.

在强磁场中, 有些蛋白质会受到强磁场的作用而发生改变. 在 1 T 的强磁场中, 胶原等大分子就会发生定向性的排列 [24], 利用这一特点, 可以将在强磁场中不发生定向反应的细胞埋入胶原中, 从而使细胞也能发生定向反应, 例如将人成胶质纤维瘤 A172 细胞系 [25]、成骨细胞 [26] 埋入胶原中, 在强磁场中, 均能呈现出定向反应. 这种定向反应在组织培养方面具有应用价值. 微管蛋白在强磁场中组装成微管时也会受到强磁场的影响 [27]. 在 16 T 的强磁场中青蛙胚胎的卵裂面发生定向反应 [28], 这是由于细胞骨架中微管蛋白排列发生变化的缘故 [29]. 强磁场对一些蛋白质复合体的功能也会产生影响, 例如 Ca^{2+} 通道. 4.75 T 的强磁场作用于淋巴细胞 1 h, 则会发现 Ca^{2+} 的流入增加, 且无任何增殖、激活和促炎症反应发生 [30].

4.2 细胞水平上强磁场的生物学效应

强磁场对细胞的基因和蛋白表达以及一些功能性的大分子和复合体产生影响, 也将势必影响到细胞的某些结构和功能. 在强磁场中, 细胞的形态会受到影响. 例如在 6 T 的 60 T/m 的梯度强磁场中, HeLa 细胞表现出明显的形态改变, 沿强磁场梯度方向, 细胞呈现分枝状分布 [31]. 由于细胞中含有某些抗磁性的物质, 所以强磁场对某些细胞及其结构具有定向效应, 使某些细胞及其结构在强磁场中沿一定方向排列. 在 8 T 的强磁场中红细胞的盘平面与强磁场的方向平行 [32], 而牛的精子在 1.7 T 的强磁场中, 其方向与强磁场方向垂直 [33]. 由于胶原蛋白在强磁场中会发生定向反应, 如果将细胞埋入胶原蛋白中进行培养, 这些细胞也将会发生定向反应, 例如成骨细胞 [26]、许旺细胞 (Schwann cells)[34] 等. 强磁场对细胞增殖的影响因不同的细胞有不同的生物学效应. 在 1.5 T 的强磁场中, HFLF (Human Fetal Lung Fibroblast, 胎儿成纤维细胞) 的细胞增殖没有受到影响 [35]. 在 1.5 T 和 7.05 T 的强磁场中, HL-60 和 EA2 细胞的细胞增殖未发生改变 [36]. 但在 7 T 强磁场中, HTB63(黑素瘤)、HTNB77 IP3 (卵巢癌)、CCL86 (淋巴瘤) 等细胞的增殖受到明显抑制 [37]. 有些细胞在受到强磁场作用时, 其细胞的增殖并没有受到影响, 但是强磁场能加强某些因素对细胞的作用. 如在 7 mT 强磁场作用的同时, 用 $FeCl_2$ 处理淋巴细胞, 凋亡细胞和坏死细胞的数量显著增加, 同时伴随有细胞生存能力的明显改变, 但是单独用磁场来处理淋巴细胞, 则无此种效应出现 [38]. 10 T 的强磁场降低了 PHA 激活的 CD4(+) 亚群和 CD8(+) 亚群 T 细胞的活力, 引起了 PHA 刺激的淋巴细胞的凋亡. 对正在进行细胞分裂的免疫细胞, 10 T 强磁场对其有急性效应, 而对不在分裂阶段的免疫细胞, 强磁场对其影响很小 [39].

4.3 生物体整体水平上强磁场的生物学效应

在 16 T 的大梯度强磁场中, 与重力方向相反的强磁场力可使小青蛙抵抗重力作用而悬浮在磁场中 [40], 但悬浮的青蛙并未对磁悬浮环境表现出强烈的反应. 强磁场的生物学效应与生物体在强磁场中的运动有关. 以人为例, 若在强磁场中, 受试者处于运动状态, 就会产生缓和的、低水平的感觉效应. 但是这些效应都是轻微的和易容忍的. 但如果限制受试者

在强磁场中移动的程度和频率, 这些效应将会减弱. 这些效应的产生可能与感应电流有关 [41]. 另外还有一些研究表明, 强磁场对生殖和发育的影响也是非致死性的和微弱的. 将非洲有爪蟾蜍胚胎置于 17 T 的静态强磁场中, 发现胚胎的二次和三次分裂都倾向于与强磁场平面保持平行, 胚胎分裂的比例随磁场强度的增强而增加, 但这种影响并非是致命的 [42]. 另外, 将动物暴露于 9.5 T 的强磁场中, 每周两次, 每次 3 h, 在交配前和交配后各持续 5 周, 结果发现其对出生后胎儿的发育并未造成影响 [43].

强磁场对生物体的影响目前还处于初步研究阶段, 这是由于磁场生物学效应机制的复杂性和实验环境影响的多样性造成的. 但这并没有限制强磁场在日常生活中的应用. Schenck[44] 认为, 没有实验证据证实暴露于磁场环境中对人体有任何累积性的有害影响. 因此认为短期暴露于 10 T 的强磁场中是安全的. 但随着极强磁场研究的开展, 磁场的生物学效应还是应该受到关注的.

5 磁悬浮模拟失重技术在生物学中的应用

磁悬浮重力模拟技术的优点在于, 超导磁体所产生的大梯度强磁场具有良好的稳定性, 除了受到磁场力和重力的作用外, 不受外界干扰; 此外磁体腔内的温度等条件也能在实验室条件下得到很好的控制. 目前, 在生命科学研究中已经开始应用磁悬浮重力模拟装置. 例如单细胞生物草履虫 [45]、生物大分子结晶 [46]、小青蛙及其晶胚 [16] 以及组织工程等研究都已经采用磁悬浮重力模拟器进行. 磁悬浮模拟失重实验系统可以通过对磁体参数的调节, 实现对磁场力的控制, 以适应不同的实验条件要求. 因此采用这一模拟失重技术进行生物学实验是完全可行的 [47]. 此外, 只要对与磁体腔室配套地满足特定生物学实验环境要求的实验设备进行设计和开发, 即可进行从生物大分子、动植物细胞及单细胞生物到模式动物多层次的生命科学研究工作. 西北工业大学空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室已经开发了应用于蛋白质结晶、细胞以及模式动物多层次研究的实验设备系统.

5.1 磁悬浮模拟失重技术在分子水平上的研究应用

微管是细胞骨架的一种, 在体外实验中, 纯的微管蛋白在适当的条件下能够发生自组装现象 [48], 而且这一自组装过程会受到重力因素的影响 [49]. Glade 等 [50] 研究发现, 处于磁悬浮模拟失重环境中的微管蛋白自组装受到抑制. 由于微管在细胞的机械信号感受和传递过程中起重要作用, 磁悬浮模拟失重技术将会为细胞骨架在力的感受研究方面提供一新的研究手段.

研究蛋白质结构通常使用 X 射线单晶衍射技术, 因蛋白质晶体的品质直接影响 X 射线衍射的效果, 因此, 提高蛋白质晶体的质量是获取高精细三维分子结构的关键 [51]. 已有空间实验表明, 空间失重环境下的晶体结晶过程可明显改善晶体结构 [52]. 通常认为, 这是由于失重环境下自然对流受到抑制, 从而导致晶体结构更为均匀. 利用磁悬浮模拟失重技术生长蛋白质晶体, 已成为获取高质量蛋白质晶体的一个研究方向 [53−54]. Wakayama 等 [55] 应用大梯度超导磁体模拟失重环境进行蛋白质晶体生长的研究, 指出不同磁场力方向可控制结晶过程中晶体的数量. Kiyoshi 等 [56] 认为大梯度超导磁体产生的磁场力能抑制自然对流, 有利于改善蛋白质晶体的质量. 另外, Brooks 等 [57] 在讨论美国国家强磁场实验室开展的与磁场应用有关的系列研究时, 尤其提及了其产生的低重力状态下抗磁性材料的应用, 包括植物生长, 蛋白质结晶等. 尹大川等 [58] 还首次实现了强磁失重环境下 “无容器悬浮” 蛋白质晶体的生长, 发现在无容器失重悬浮状态下, 蛋白质晶体更容易出现定向排列的现象. 同时发现, 悬浮的蛋白质晶体之间没有相对移动, 表明该环境下的对流很微弱. 这些现象显示, 磁场下的这种无容器悬浮技术有望成为生长高质量蛋白质晶体的新途径.

5.2 磁悬浮模拟失重技术在细胞水平上的研究应用

在磁悬浮模拟失重环境中进行哺乳细胞培养的研究报道较少, 主要集中于对细胞形态等方面的影响上. 骞爱荣等 [59] 研究发现, 磁悬浮模拟失重环境影响成骨细胞的形态、增殖以及细胞中钙、钠、镁等元素的含量. 现有细胞层次的研究报道涉及成骨细胞 [60]、酵母细胞 [60]、拟南芥细胞 [61] 以及单细胞生物草履虫 [62]. 这些研究结果表明, 在磁悬浮模拟失重环境中, 细胞的变化与空间失重环境条件下细胞的

变化具有一定相似性. Qian 等 [63] 研究了磁悬浮模拟失重环境下骨细胞和成骨细胞的重力感受和分子细胞层次的变化, 研究表明磁悬浮模拟失重环境可诱导 MG-63 和 MC3T3-E1 细胞骨架发生重排, 促进 MG-63 的增殖、抑制 MC3T3-E1 的增殖, 明显抑制了 MG-63 对细胞外基质的黏附能力, 但对 MC3T3-E1 的粘附功能没有显著影响. 通过 RT-PCR 检测发现, MG-63 细胞其纤连蛋白 (Fibronectin) 和 I 型胶原 (Collagen I) 的表达明显增加, 而 MC3T3-E1 细胞纤连蛋白 (Fibronectin) 的表达不明显, I 型胶原 (Collagen I) 的表达则有少许下降. 由于磁悬浮模拟失重环境诱导 MG-63 和 MC3T3-E1 细胞骨架发生重排, 因此 Qian 等 [64] 又研究了微管微丝交联因子 1 (Microtubule Actin Crosslinking Factor 1, MACF1) 在磁悬浮模拟失重环境中所受的影响, 发现 MACF1 的表达和在细胞中的分布均受到影响, 在 MG-63 细胞中 MACF1 的表达明显增加, 而在 MC3T3-E1 细胞中 MACF1 的表达明显降低. 通过共聚焦显微镜检测, 在磁悬浮模拟失重环境中, MACF1 更多地分布在核周附近. 应用基因芯片检测成骨细胞中与细胞骨架相关基因表达的变化. 研究发现, 在磁悬浮模拟失重环境中, *adducin 3, coactosin-like 1, filamin A, SORBS3, CDC42BPB, tropomodulin 3, talin 1, SPTBN1, supervillin, WASF2, WIPF1, plectin 1, paxillin* 等 13 种与细胞骨架相关的基因表达均有明显增加 [65]. 另外, 发动蛋白 2 与细胞骨架也有很大的相关性. 狄升蒙等 [66] 的研究表明, 在磁悬浮模拟失重环境中发动蛋白 2 的表达和定位均发生了改变. 因此可以看到, 作为细胞重要构建的细胞骨架在磁悬浮模拟失重环境中受到了影响, 由于细胞骨架参与了多种细胞功能, 这势必会对细胞的结构和功能产生影响. 同时还可以看到, 不同的细胞在磁悬浮模拟失重环境中所受到的影响也有很大的差别.

5.3 磁悬浮模拟失重技术在生物体整体水平上的研究应用

虽然从理论上讲磁悬浮模拟失重设备能够悬浮较大的哺乳类实验动物, 甚至人体. 但是, 由于技术的局限, 目前磁悬浮模拟失重设备尚不能提供足够大的空间来悬浮大的哺乳动物. 目前最大的具有磁悬浮能力的超导磁体腔室的直径为 51 mm. 然而在这样的空间中, 对于一些小的模式动物 (如家蚕、果蝇等) 的整体生物学实验来说, 可应用的环境空间是足够有效的.

使用强磁场悬浮青蛙晶胚的研究表明, 青蛙晶胚的细胞分裂面发生了改变 [42], 但并未影响到青蛙的后期生长. 青蛙的早期发育实验表明模拟失重对它的影响很大, 但并非致命, 效应随个体差异而不同 [16]. 田宗成等 [67] 研究了大梯度强磁场对家蚕胚胎发育过程的影响, 实验中观察到的胚胎孵化率、生存周期等变化现象, 与搭载返回式卫星的真实空间环境下, 家蚕胚胎实验观察到的现象有很好的一致性. 通过抑制消减杂交 (Suppressions Subtractive Hybridization, SSH) 分析以及对家蚕胚胎期表达发生变化的基因进行克隆、测序及同源性分析发现, 强磁模拟失重环境影响了家蚕胚胎发育期, 影响了与 mRNA 稳定性和蛋白质合成相关的基因表达 [68]. 通过对家蚕动力蛋白轻链 8 (Dynein light chain 8, Dlc8) 基因的研究发现, Dlc 8 基因在家蚕胚胎发育的不同时期对重力的响应不同, 表现出对重力变化很敏感, 可作为研究重力对胚胎发育影响的一个分子标靶 [69]. 另外通过研究模式生物家蚕的 3– 羟基异丁酸脱氢酶基因 (*hibadh*) 发现, 强磁模拟失重环境中家蚕 *hibadh* 基因在胚胎发育的不同时期表达量不同, 胚体突起发生期和反转期 *hibadh* 基因表达量上调, 气管形成期 *hibadh* 基因表达量下调, 但在胚胎期 *hibadh* 基因总的表达量是增加的 [70].

6 磁悬浮模拟失重技术的应用前景

磁悬浮模拟失重技术是一种利用强磁场产生表观重力改变的技术. 新技术的应用会产生新的科学问题, 即利用强磁场技术产生的失重环境与真实失重环境之间的差异, 以及强磁场的生物学效应. 这些问题的回答有赖于该项技术的不断开发应用和实验研究. 随着该领域研究范围的不断扩大和研究内容的不断深入, 相信这些问题会在今后的科学研究实践中逐步得到解决.

目前, 大梯度强磁场的研究主要集中于强磁场技术、利用磁悬浮模拟失重、强磁场生物学效应、强磁场环境中物质材料等方面. 美、日、法、荷等国的强磁场研究中心均已经开展了生物学方面的研究, 特别是美国 NASA 和日本 JAXA 等机构也在支持磁悬浮重力模拟技术在生命科学中的研究工作,

NASA 采用此技术成功地将小鼠悬浮起来. 通过实验证明了磁悬浮模拟失重的可行性 [71], 这一实验也获得了 Time 周刊 2009 年美国 50 项最佳发明. 2007 年 11 月在日本广岛和 2009 年 10 月在荷兰奈梅亨举办了第二届和第三届国际磁科学会议 (International Conference on Magneto-Science). 会议专门设有磁悬浮与微重力 (Levitation and Microgravity) 和磁生物学 (Magneto-Biology) 专题. 2008 年 5 月还在日本东京大学举办了第三届国际磁场材料分析和过程研讨会 (3rd International Workshop on Materials Analysis and Processing in Magnetic Fields), 也将抗磁物质悬浮 (Diamagnetic levitation) 和磁场生物效应 (Magnetic field effects on chemical, physical, and biological phenomena) 作为专题进行了讨论. 2007 年 12 月由中国科学院和教育部主办的强磁场科学研讨会在合肥科学岛召开, 中国强磁场研究与应用方面的科学家讨论与交流了中国强磁场建设及研究应用的进展. 以上所述表明对于该问题的研究与交流非常活跃.

综上所述可以相信, 不论是作为空间重力环境的地基模拟技术, 还是作为极端物理环境生物学研究的人工极端环境, 强磁场环境中生命科学研究的手段均具有研究的科学意义和应用价值. 从目前的研究进展可以看出, 应用该技术进行分子细胞生物学、生殖与发育、神经生物学、组织细胞工程学、生物材料、模式动物整体生物学等方面的基础研究是完全可行的.

参考文献

[1] Nakamura H, Kumei Y, Morita S, *et al*. Suppression of osteoblastic phenotypes and modulation of pro- and anti-apoptotic features in normal human osteoblastic cells under a vector-averaged gravity condition [J]. *J. Med. Dent. Sci.*, 2003, **50**(2):167-176

[2] Shenkman B S, Nemirovskaya T L, Belozerova I N, *et al*. Mitochondrial adaptations in skeletal muscle cells in mammals exposed to gravitational unloading [J]. *J. Gravit. Physio.*, 2002, **9**(1):159-162

[3] Plett P A, Abonour R, Orschell C M. Impact of modeled microgravity on migration, differentiation, and cell cycle control of primitive human hematopoietic progenitor cells [J]. *Exp. Hematol.*, 2004, **32**(8):773-781

[4] Neff A W, Yokota H, Chung H M, *et al*. Early amphibian (anuran) morphogenesis is sensitive to novel gravitational-fields [J]. *Dev. Biol.*, 1993, **155**(1):270-274

[5] Klaus D M. Clinostats and bioreactors. *Gravit. Space Biol. Bull.*, 2001, **14**(2):55-64

[6] Freed L E, Vunjak N G. Microgravity tissue engineering [J]. *Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*, 1997, **33**(5):381-385

[7] Steven J P, Mamta J P, Michelle C S. Simulated microgravity using the Random Positioning Machine inhibits differentiation and alters gene expression profiles of 2T3 preosteoblasts [J]. *Am. J. Physiol. Cell-Ph.*, 2005, **288**(6):1211-1221

[8] Manfred I, Peter K, Mehdi S. Simulated weightlessness changes the cytoskeleton and extracellular matrix roteins in papillary thyroid carcinoma cells [J]. *Cell Tissue Res.*, 2006, **324**(2):267-277

[9] Hoson T, Kamisaka S, Masuda Y, *et al*. Changes in plant growth processes under microgravity conditions simulated by a three-dimensional clinostat [J]. *Bot. Mag.*, 1992, **224**(1077):103-109

[10] Basso N, Bellows C G, Heersche J N. Effect of simulated weightlessness on osteoprogenitor cell number and proliferation in young and adult rats [J]. *Bone*, 2005, **36**(1):173-183

[11] Scheld K, Zittermann A, Heer M, *et al*. Nitrogen metabolism and bone metabolism markers in healthy adults during 16 weeks of bed rest [J]. *Clin. Chem.*, 2001, **47**(9):1688-1695

[12] Wassersug R J, Roberts L, Gimian J, *et al*. The behavioral responses of amphibians and reptiles to microgravity on parabolic flights [J]. *Zoology*, 2005, **108**(2):107-120

[13] 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 [J]. *Signal Transd.*, 2006, **6**(6):397-405

[14] Powell J R. The space processing applications rocket [J]. *British Interp. Soc. J.* (*Space Chronicle*), 1986, **39**:38-42

[15] Valles Jr J M, Maris H J, Seidel G M, *et al*. Magnetic levitation-based Martian and Lunar gravity simulator [J]. *Adv. Space Res.*, 2005, **36**(1):114-118

[16] Simon M D, Geim A K. Diamagnetic levitation: Flying frogs and floating magnets (invited) [J]. *J. Appl. Phys.*, 2000, **87**(9):6200-6204

[17] Valles J M, Lin K, Denegre J M, *et al*. Stable magnetic field gradient levitation of Xenopus laevis: Toward low-gravity simulation [J]. *Biophys. J.*, 1997, **73**(2):1130-1133

[18] Committee on Opportunities in High Magnetic Field Science, Solid State Sciences Committee, National Research Council. Opportunities in High Magnetic Field Science [M]. Washington D C:National Academies Press, 2005

[19] Repacholi M. Static Fields [M]. Geneva: WHO Press, Environmental Health Criteria 232, 2006

[20] Okonogi H, Nakagawa M, Tsuji Y. The effects of a 4.7 tesla static magnetic field on the frequency of micronucleated cells induced by mitomycinC [J]. *Tohoku. J. Exp.*

Med., 1996, **180**(3):209-215

[21] Nakahara T, Yaguchi H, Yoshida M, *et al.* Effects of exposure of CHO-K1 cells to a 10-T static magnetic field [J]. *Radiology.* 2002, **224**(3):817-822

[22] Zhang Q M, Tokiwa M, Doi T, *et al.* Strong static magnetic field and the induction of mutations through elevated production of reactive oxygen species in *E.coli soxR* [J]. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2003, **79**(4):281-286

[23] Hirose H, Nakahara T, Yonei S, *et al.* Static magnetic field with a strong magnetic field gradient (41.7 T/m) induces C-Jun expression in HL-60 cells [J]. *Vitro Cell Dev. Biol-Anim.*, 2003, **39**(8-9):348-352

[24] Torbet J, Ronziere M C. Magnetic alignment of collagen during self-assembly [J]. *Biochem. J.*, 1984, **219**(3):1057-1059

[25] Hirose H, Nakahara T, Miyakoshi J. Orientation of human glioblastoma cells embedded in type I collagen, caused by exposure to a 10T static magnetic field [J]. *Neurosci. Lett.*, 2003, **338**(1):88-90

[26] Kotani H, Iwasaka M, Ueno S. Magnetic orientation of collagen and bone mixture [J]. *J. Appl. Phys.*, 2000, **87**(9):6191-6193

[27] Glade N, Tabony J. Brief exposure to high magnetic fields determines microtubule self-organisation by reaction-diffusion processes [J]. *Biophys. Chem.*, 2005, **115**(1):29-35

[28] Valles J M Jr, Wasserman S R, Denegre J M, *et al.* Processes that occur before second cleavage determine third cleavage orientation in Xenopus [J]. *Exp. Cell. Res.*, 2002, **274**(1):112-118

[29] Bras W, Diakun G P, Medrano F J, *et al.* The susceptibility of pure tubulin to high magnetic fields a magnetic birefringence and X-ray fiber diffraction study [J]. *Biophys. J.*, 1998, **74**(3):1509-1521

[30] Aldinucci C, Garcia J B, Palmi M, *et al.* The effect of exposure to high flux density static and pulsed magnetic fields on lymphocyte function [J]. *Bioelectromagnetics*, 2003, **24**(6):373-379

[31] Iwasaka M, Yamamoto K, Ueno S. Verification of magnetic field gradient effects on medium convection and cell adhesion [J]. *J. Appl. Phys.*, 2003, **93**(10):6715-6717

[32] Higashi T, Yamagishi A, Takeuchi T, *et al.* Orientation of erythrocytes in a strong static magnetic field [J]. *Blood*, 1993, **82**(4):1328-1334

[33] Emura R, Takeuchi T. Higashi T, *et al.* Analysis of anisotropic diamagnetic susceptibility of a bull sperm [J]. *Bioelelctromagnetics*, 2003, **24**(5):347-355

[34] Eguchi Y, Ogiue-Ikeda M, Ueno S. Control of orientation of rat Schwann cells using an 8 T static magnetic field [J]. *Neurosci. Lett.*, 2003, **351**(2):130-132

[35] Wiskirchen J, Groenewaeller E F, Kehlbach R, *et al.* Long-term effects of repetitive exposure to a static magnetic field (1.5 T) on proliferation of human fetal lung fibroblasts [J]. *Magn. Reson. Med.*, 1999, **41**(3):464-468

[36] Schiffer I B, Schreiber W G, Graf R, *et al.* No influence of magnetic fields on cell cycle progression using conditions relevant for patients during MRI [J]. *Bioelelctromagnetics*, 2003, **24**(4):241-250

[37] Raylman R R, Wahl R L, Clavo A C. Exposure to strong static magnetic field slows the growth of human cancer cells in vitro [J]. *Bioelectromagnetics*, 1996, **17**(5):358-363

[38] Jajte J, Grzegorczyk J, Rajkowska M, *et al.* Effect of 7 mT static magnetic field and iron ions on rat lymphocytes: apoptosis, necrosis and free radiacal processes [J]. *Bioelectrochem.*, 2002, **57**(2):107-111

[39] Onodera H, Jin Z, Chida S, *et al.* Effects of 10 T static magnetic field on human peripheral blood immune cells [J]. *Radiat. Res.*, 2003, **159**(6):775-779

[40] Geim A K, Simon M D, Boamfa M I, *et al.* Magnet levitation at your fingertips [J]. *Nature*, 1999, **400**(6742):323-324

[41] Schenck J F. Health and physiological effects of human exposure to whole-body four-tesla magnetic fields during MRI [J]. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, **649**(1):285-301

[42] Denegre J M, Valles Jr J M, Lin K, *et al.* Cleavage planes in frog eggs are altered by strong magnetic fields. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**(25):14 729-14 732

[43] High W B, Sikora J, Ugurbil K, *et al.* Subchronic in vivo effects of a high static magnetic field (9.4 T) in rats [J]. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2000, **12**(1):122-139

[44] Schenck J F. Safety of strong, static magnetic fields. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2000, **12**(1):2-19

[45] Guevorkian K, Valles J M. Varying the effective buoyancy of cells using magnetic force [J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2004, **84**(24):4863-4865

[46] Yin D C, Wakayama N I, Harata K, *et al.* Formation of protein crystals (orthorhombic lysozyme) in quasi-microgravity environment obtained by superconducting magnet [J]. *J. Cryst. Growth*, 2004, **270**(1-2):184-191

[47] Qian A R, Yin D C, Shang Peng, *et al.* Development of a ground-based simulated experimental platform for gravitational biology. *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, 2009, **19**(2):42-46

[48] Tabony J, Glade N, Demongeot J, *et al.* Biological self-organization by way of microtubule reaction- diffusion processes. *Langmuir.*, 2002, **18**(19):7196-7207

[49] Tabony J, Glade N, Papaseit C, *et al.* Microtubule self-organization and its gravity dependence. *Adv. Space Bio. Med.*, 2002, **8**:19-58

[50] Glade N, Beaugnon E, Tabony J. Ground-based method reproduce space-flight experiments and show that weak vibrations trigger microtubule self-organization [J]. *Biophys. Chem.*, 2006, **121**(1):1-6

[51] Long M M, Bishop J B, Deluas L J, *et al.* Protein crystal growth in microgravity review of large scale temperature induction method: bovine insulin, human insulin

and human alpha interferon [J]. *J. Cryst. Growth*, 1996, **168**(1):233-243

[52] Lorber B, Ng J D, Lautenschlager P, *et al.* Growth kinetics and motion of thaumatin crystals during USM L-2 and LMS microgravity missions and comparison with earth controls [J]. *J. Cryst. Growth*, 2000, **208**(1):665-677

[53] Geng Liqiang, Yin Dawen, Lu Huimeng. A review of crystallization of Biomacromolecules in strong magnetic field [J]. *Mater. Rev.*, 2007, **21**(6):28-34. In Chinese (耿利强, 尹大川, 卢慧甍, 等. 强磁环境下的生物大分子结晶研究 [J]. 材料导报, 2007, **21**(6):28-34)

[54] Han Wangchao, Zhong Chengwen, Yin Dachuan, *et al.* Weightless environment generated by superconducting magnet [J]. *J. Astron.*, 2007, **28**:1385-1388. In Chinese (韩王超, 钟诚文, 尹大川, 等. 利用超导磁体模拟失重环境 [J]. 宇航学报, 2007, **28**:1385-1388)

[55] Wakayama N I, Ataka M, Abe H. Effect of a magnetic field gradient on the crystallization of hen lysozyme [J]. *J. Cryst. Growth*, 1997, **178**(4):653-656

[56] Kiyoshi T, Ozaki O, Morita H, *et al.* Superconducting magnets for generating uniform magnetic force field [J]. *IEEE Trans. Appl. Supercon.*, 1999, **9**(2):362-365

[57] Brooks J S, Reavis J A, Medwood R A, *et al.* New opportunities in science, materials, and biological systems in the low-gravity (magnetic levitation) environment (invited) [J]. *J. Appl. Phys.*, 2000, **87**(9):6194-6199

[58] Lu H M, Yin D C, Li H S, *et al.* A containerless levitation setup for liquid processing in a superconducting magnet [J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 2008. **79**(9):093903

[59] Qian Airong, Zhang Wei, Shang Peng, *et al.* Effects of high magneto-gravitational environment on proliferation, morphology and contents of main elements in osteoblasts [J]. *J. Fourth Mil. Med. Univ.*, 2008, **29**(19):1729-1732. In Chinese (赛爱荣, 张维, 商澎, 等. 强磁重力环境对成骨细胞增殖、形态及其主要元素含量的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2008, **29**(19):1729-1732)

[60] Hammond T G, Lewis F C, Goodwin T J, *et al.* Gene expression in space. *Nat. Med.*, 1999, **5**(4):359

[61] Babbick M, Dijkstra C, Larkin O J, *et al.* Expression of transcription factors after short-term exposure of Arabidopsis thaliana cell cultures to hypergravity and simulated microgravity (2-D/3-D clinorotation, magnetic levitation) [J]. *Adv. Space Res.*, 2007, **39**(7):1182-1189

[62] Guevorkian K, Valles Jr J M. Swimming Paramecium in magnetically simulated enhanced, reduced, and inverted gravity environments [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, **103**(35):13 051-13 056

[63] Qian A R, Zhang W, Shang P, *et al.* Gravitational environment produced by a superconducting magnet affects osteoblast morphology and functions [J]. *Acta Astronautica.*, 2008, **63**:929-946

[64] Qian A R, Hu L F, Shang P, *et al.* Large gradient high magnetic field affects the association of MACF1 with actin and microtubule cytoskeleton [J]. *Bioelectromagnetics.* 2009, **30**(7):545-555

[65] Qian A R, Di S M, Shang P, *et al.* cDNA microarray reveals the alterations of cytoskeleton-related genes in osteoblast under high magneto-gravitational environment [J]. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, 2009, **41**(7):561-577

[66] Di Shengmeng, Tian Zongcheng, Shang Peng, *et al.* Effects of high magnetic gravitational environment on expression and distribution of dynamin-2 in MG-63 [J]. *Chin. J. Cell Biol.*, 2008, **30**(6):766-700. In Chinese (狄升蒙, 田宗成, 商澎, 等. 强磁重力环境对人成骨细胞发动蛋白 -2 表达和定位的影响 [J]. 细胞生物学杂志, 2008, **30**(6):766-700)

[67] Tian Z C, Zhou B, Shang P, *et al.* Suppression subtractive hybridization analysis of gravity related genes of silkworm embryogenesis [J]. *Chin. Biotech.*, 2008, **28**(11):25-31. In Chinese (田宗成, 周博, 商澎, 等. 家蚕胚胎期重力相关基因的抑制消减杂交分析 [J]. 中国生物工程杂志, 2008, **28**(11):25-31)

[68] Zhuang Daheng, Gui Zhongzheng, Shi Zhizhen, *et al.* A preliminary report on experiment in the silkworm (*Bombyx Mori L*) on board a recoverable satellite [J]. *Acta Sericologica. Sinica*, 1995, **21**(3):135-138. In Chinese (庄大恒, 桂仲争, 史之祯, 等. 利用生物卫星搭载家蚕试验初报 [J]. 蚕业科学, 1995, **21**(3):135-138)

[69] Tian Zongcheng, Di Shengmeng, Shang Peng, *et al.* Cloning and response to gravity of the silkworm dynein light chain 8 gene. *Prog. Biochem. Biophys.*, 2009, **36**(3):364-370. In Chinese (田宗成, 狄升蒙, 商澎, 等. 家蚕动力蛋白轻链 8 基因克隆及其对重力的响应 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, **36**(3):364-370)

[70] Tian Zongcheng, Zhou Bo, Shang Peng, *et al.* Cloning of silkworm 3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase gene and its expression patterns analysis in simulated weightless environment [J]. *Chin. J. Biotech.*, 2008, **24**(12):2041-2048. In Chinese (田宗成, 周博, 商澎, 等. 家蚕 3- 羟基异丁酸脱氢酶基因克隆及其在模拟失重环境中的表达模式分析 [J]. 生物工程学报, 2008, **24**(12):2041-2048)

[71] Liu Y M, Zhu D M, Donald M S, *et al.* Magnetic levitation of large water droplets and mice [J]. *Adv. Space Res.*, 2010, **45**(1):208-213