

# 微重力对免疫细胞影响的研究进展

罗海英, 王重振, 丰美福, 赵勇\*

中国科学院动物研究所, 生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 北京 100101

\* 联系人, E-mail: zhaoy@ioz.ac.cn

2013-02-16 收稿, 2013-04-25 接受, 2013-08-20 网络版发表

国家重点基础研究发展计划(2011CB710903, 2010CB945301)、中国科学院空间科学先导专项(XDA04020202-19)和国家自然科学基金(31200681)资助

**摘要** 免疫系统在维持机体正常生理功能中发挥着重要的防御作用。微重力环境是导致宇航员免疫系统机能降低的重要原因之一, 其对免疫细胞存在广泛的影响, 包括对免疫细胞发育、存活、分裂、细胞结构、免疫功能及信号传导等多层面的影响。在免疫细胞各亚群中, T 细胞与巨噬细胞对微重力敏感, 而自然杀伤细胞功能对微重力具有一定的抗性。目前对这些影响的研究还不是很深入, 亟待对其发生的分子机制进行研究。深入阐明微重力对免疫细胞影响的分子机制将有助于相关预防及治疗药物与方案的研发, 为太空飞行尤其是长期太空飞行提供必要的保障。

**关键词**  
微重力  
免疫系统  
免疫细胞  
免疫抑制

尽管太空与地球环境差异巨大, 特别是微重力环境是其中的重要区别之一, 但随着科学技术的飞速发展, 人类已经具备了长期太空飞行的能力<sup>[1,2]</sup>。然而, 自从阿波罗号第一次太空飞行以来, 大约有一半以上的宇航员发生细菌或病毒感染, 研究证明在微重力条件下, 病原微生物易于发生突变和毒力增强的现象<sup>[3,4]</sup>, 而且越来越多的研究显示, 微重力环境亦是导致宇航员免疫系统机能下降的重要原因之一, 使得宇航员更易于继发各种感染性疾病<sup>[5-7]</sup>。人类免疫系统是由众多的免疫细胞构成的一个巨大的网络防御屏障, 主要包括适应性免疫和固有性免疫, 在机体抗感染防御中发挥非常重要的作用。微重力环境对免疫系统具有重要影响<sup>[8]</sup>, 深入研究微重力对各种免疫细胞功能的影响, 进一步阐明其作用机制, 对于预防宇航员太空飞行继发感染以及未来长期太空飞行中如何预防和控制感染, 都具有非常重要的理论指导意义<sup>[1,6,9]</sup>。目前, 此方面研究主要在真实微重力(如太空飞行、太空火箭等)及地基状态下模拟微重力效应等条件下展开<sup>[10,11]</sup>。

## 1 太空飞行对免疫细胞分布及功能的影响

到目前为止, 世界上已有大约几百名宇航员经历了太空飞行, 但是人类所掌握的关于机体免疫系统对太空飞行适应方面的信息还非常有限, 多数的研究数据是通过分析返回地面的宇航员或实验动物的体液及组织标本而获得的<sup>[2,7,12,13]</sup>。我们通过综合分析近二十多年的相关研究结果, 发现着陆后各种免疫细胞在体内的分布和功能改变在人类和鼠类动物研究中差异较大(表 1 和 2)。在经历太空飞行后, 无论人类还是鼠类, 外周 CD3<sup>+</sup>T 细胞比例都有所降低, 且飞行时间越长, 降低越明显; 外周血中性粒细胞的数量则显著升高<sup>[13-17]</sup>。在鼠类, CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup>T 亚群细胞、B 细胞、单核细胞的比例或数量都明显低于地面对照组, 而经历不同飞行任务后的宇航员体内这些外周淋巴细胞亚群或没有明显变化, 或出现升高或下降现象<sup>[12-16,18-20]</sup>。免疫细胞功能检测数据显示(表 2), 太空飞行使机体外周 T 细胞在活化后分泌白介素 2(interleukin, IL-2)能力降低, 而产生干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ ,

**引用格式:** 罗海英, 王重振, 丰美福, 等. 微重力对免疫细胞影响的研究进展. 科学通报, 2013, 58: 2679-2689

Luo H Y, Wang C Z, Feng M F, et al. Effects of microgravity on immune cells (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 2679-2689, doi: 10.1360/972013-191

表1 经历太空飞行后免疫细胞在体内的分布变化(R+0)<sup>a)</sup>

细胞类型	细胞来源	体内细胞改变	太空飞行时间(d)	参考文献
T 细胞(CD3 <sup>+</sup> )	人外周血	%±(6人轻微, 5人轻微)	6~8	[15]
		%轻度, 有统计学意义	10~18	[14]
		细胞数	10~15	[12]
	小鼠脾脏	%	13	[13]
CD4 <sup>+</sup> T 细胞	人外周血	%±(8人轻微, 3人轻微)	6~8	[15]
		%	10~18	[14]
		细胞数	4~16	[16]
		细胞数没变	10~15	[12]
	小鼠脾脏	%	13	[13]
大鼠外周血	%不变, 细胞数	9	[18]	
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	人外周血	%±(5人轻微, 5人轻微)	6~8	[15]
		细胞数不变	4~7	[16]
		细胞数	11~16	[16]
		%	10~18	[14]
	小鼠脾脏	%	13	[13]
大鼠外周血	%不变, 细胞数	9	[18]	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比例	人外周血		10~18	[14]
	小鼠脾脏	% 不变	13	[13]
B 细胞	人外周血	%不变(CD19 <sup>+</sup> )	10~18	[14]
		细胞数 (CD19 <sup>+</sup> )	4~16	[16]
		细胞数	10~15	[12]
	小鼠脾脏	% (CD19 <sup>+</sup> ); % (B220 <sup>+</sup> )	13	[13]
小鼠脾脏	%不变, 细胞数	9	[18]	
NK 细胞	人外周血	%不变(CD16/56 <sup>+</sup> )	10~18	[14]
		细胞数 (CD16/56 <sup>+</sup> )	4~16	[16]
		细胞数	10~15	[12]
	小鼠脾脏	% (NK1.1 <sup>+</sup> )	13	[13]
中性粒细胞	人或大鼠外周血	细胞数显著	3~18	[12,15,16,18,19]
单核细胞	人外周血	% (CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> )	10~18	[14]
		细胞数	8	[19]
		细胞数	4~16	[16,19]
		细胞数不变	10~15	[12]
	大鼠外周血	细胞数	9	[18]

a) R+0, 着陆当天; NK 细胞, 自然杀伤细胞(natural killer cells); %, 细胞百分比; , 增加; , 下降; ±, 变化没有统计学意义

IFN- $\gamma$ )的能力则依据不同的刺激因子、不同的种属而不同, 而且人体不同 T 细胞亚群在 IFN- $\gamma$  分泌方面对太空飞行的敏感性也有所不同, 其中 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生 IFN- $\gamma$  明显减少, CD8<sup>+</sup>T 细胞 IFN- $\gamma$  产生则没有明显变化<sup>[13,14,21]</sup>. 太空飞行导致的免疫细胞分布和功能的改变除了与机体所处的重力环境改变有关之外, 还与空间辐射环境、机体营养状态以及在起飞、飞行及着陆过程中生理及心理应激方面的改变有关<sup>[22]</sup>, 如此众多的影响因素可能是造成上述研究结果在人

类之间及人类与鼠类动物之间出现差异的原因之一. 此外, 每次飞行特点不同、人类机体相对复杂及每次参与飞行的人数较少等可能是造成研究结果存在较大差异的重要原因<sup>[9]</sup>. 经历 9~14 d 太空飞行的 17 名宇航员中有 9 人在飞行过程中或返回地面后发生多种疱疹病毒(如巨细胞病毒, 水痘病毒及 EB 病毒等)感染, 而且发生感染者血中 Th2 型细胞因子 IL-4 比对照组升高约 21 倍, Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  仅升高了 2 倍, 提示 Th 细胞向 Th2 型转化, 此现象在地基头

表 2 太空飞行后机体免疫细胞功能改变(R+0)<sup>a)</sup>

细胞类型	检测项目	功能改变(与地基对照组相比)	太空飞行时间(d)	参考文献
小鼠脾细胞	细胞增殖	(PHA 刺激)	13	[13]
	IFN- $\gamma$	(抗 CD3 抗体刺激)	13	[13]
	IL-2	(抗 CD3 抗体刺激)	13	[13]
	IL-10	(抗 CD3 抗体刺激)	13	[13]
	MIP-1a	(抗 CD3 抗体刺激)	13	[13]
大鼠脾细胞	IL-2	没有变化(ConA 刺激)	7	[21]
	IFN- $\gamma$	(ConA 刺激)	7	[21]
人外周血单核细胞	IFN- $\gamma$	CD4 <sup>+</sup> T 细胞, CD8 <sup>+</sup> T 没有变化(PMA 及离子霉素刺激)	10~18	[12,14]
	IL-2	CD4 <sup>+</sup> 和 CD8 <sup>+</sup> T 细胞亚群中均 (PMA 及离子霉素刺激)	10~18	[12,14]
	IFN- $\gamma$	(抗 CD3/CD28 抗体刺激)	10~15	[12]
	TNF- $\alpha$	(PMA 及离子霉素刺激)	10~15	[12]
	IL-10	(PMA 及离子霉素刺激)	10~15	[12]
	IL-4	(PMA 及离子霉素刺激)	10~15	[12]
	CD69 和 CD25	葡萄球菌肠毒素 A 和 B(SEA+SEB)	10~15	[12]
	CD69 和 CD25	没有变化(抗 CD3/CD28 抗体)	10~15	[12]
人外周血单核细胞 (CD14 <sup>+</sup> )	表面标志分子表达	CD32, CD36 和 CD116, CD64 没有变化	5~11	[24]
	吞噬大肠杆菌功能		5~11	[24]
	氧爆发		5~11	[24]
	脱颗粒功能		5~11	[24]
人外周血中性粒细胞	吞噬大肠杆菌功能		5~11	[25]
	氧爆发		5~11	[25]
	脱颗粒功能	没有变化	5~11	[25]

a) R+0, 着陆当天; IL-10/4, 白介素 10/4(interleukin-10/4); MIP-1a, 巨噬细胞炎症性蛋白 1(macrophage inflammatory protein-1); TNF- $\alpha$ , 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ ); PHA, 植物血凝素 A(phytohemagglutinin-A); PMA, 佛波酯(phorbol myristate acetate); %, 细胞百分比; , 增加; , 下降

低位卧床实验中也得到证实<sup>[7,12,23]</sup>。此外, 宇航员着陆后, 其外周血中的单核细胞和中性粒细胞的吞噬和氧爆发功能均明显降低, 单核细胞的脱颗粒功能也明显受到抑制<sup>[24,25]</sup>。以上机体免疫细胞功能受抑制的现象可能是宇航员在太空飞行过程中或着陆后易发生感染的重要原因。

## 2 微重力对适应性免疫细胞的影响及其机制

适应性免疫包括细胞免疫和体液免疫, 分别由 T 细胞和 B 细胞介导, 是机体抗感染的重要防御机制。目前, 关于微重力影响 B 细胞功能方面的研究还比较少, 本文主要综述了 T 细胞在微重力条件下的相应改变。

### 2.1 微重力对 T 细胞生物功能的影响

一个完整的 T 细胞免疫应答, 不论是 CD4<sup>+</sup>还是

CD8<sup>+</sup>T 细胞, 均可人为地分为活化期、扩增期、收缩期与记忆形成期, 其中 T 细胞的活化和增殖对免疫应答起关键作用。在国际空间站(the International space Station, ISS)真实微重力环境中, 人外周血 T 细胞在刀豆蛋白 A(concanavalin A, Con A)或抗 CD3/CD28 抗体刺激活化早期即出现多种基因表达下调的现象, 提示微重力环境对于 T 细胞活化存在明显的调节作用<sup>[26]</sup>。在地基条件下模拟微重力效应发现, 人及动物 T 细胞对 ConA 及 PHA(植物血凝素, phytohemagglutinin)等有丝分裂原及抗 CD3/CD28 抗体的反应性明显减弱, CD25, CD69, CD71 等活化标志分子的表达降低, 细胞增殖明显受到抑制, IL-2, IFN- $\gamma$  等细胞因子分泌也相应减少<sup>[27~29]</sup>, 这在抛物线飞行模型中也得到证实<sup>[30]</sup>。以小鼠为研究对象发现, T 细胞对 ConA 刺激反应的受抑制程度依赖于微重力环境暴露持续时间的长短, 当模拟微重力效应培养超

过 8 h, 培养时间越长, T 细胞的活性就越低, 而且细胞因子分泌和细胞增殖下降也越明显<sup>[28]</sup>. 以上研究均是在给予微重力培养的同时给予 T 细胞活化刺激, 证明微重力对活化 T 细胞具有抑制作用, 本研究组研究发现, 如果 T 细胞在静息状态即给予模拟微重力效应三维培养, 即使转为二维静息培养其活化也明显受到抑制(未发表数据). 另有报道显示, 体外应用倾斜轴式微重力实验系统(drop-shaft type of microgravity experiment system)建立极短时间(10 s)的模拟微重力效应, 不仅能降低 T 细胞的细胞毒性作用(cytotoxic T lymphocyte activity, CTL), 同时细胞中热休克蛋白 60 (heat shock protein, HSP 60)的表达也急剧下降<sup>[31]</sup>. 由此可见, 即使暴露时间很短, 微重力环境也会对 T 细胞的功能产生抑制作用. 此外, 如果将微重力条件下 PHA 刺激 48 h 的人外周血单核细胞转为二维静息培养, 并继续给予 PHA 刺激, T 细胞的活化增殖能力在 72 h 内能够得到完全的恢复, 这说明微重力对 T 细胞活化的作用不是永久性抑制, 而是可逆的<sup>[32]</sup>. 另有 Sastry 等人<sup>[33]</sup>应用合成的病毒肽段刺激模拟微重力效应下培养的 T 细胞, 结果发现微重力效应能够使 T 细胞丧失抗原特异性的细胞毒性作用, 这种抑制作用可能与微重力抑制抗原特异性 T 细胞增殖、促进其凋亡有关<sup>[34]</sup>. 这进一步证实, 微重力效应不仅能够抑制有丝分裂原对 T 细胞的多克隆活化作用, 还能抑制抗原特异性活化反应. 以上模拟微重力效应研究结果证实, 微重力对 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)信号介导的 T 细胞增殖、因子分泌和活化标志分子的表达都有直接抑制作用, 提示太空飞行的宇航员机体免疫细胞的改变至少部分是宇宙微重力环境直接作用的结果.

## 2.2 微重力对 T 细胞功能影响的分子机制

微重力对 T 细胞影响的分子机制研究仍有待深入. 应用抗 CD3/CD28 抗体刺激纯化的 T 细胞, 在微重力效应下 T 细胞的反应明显减弱, 提示 T 细胞活化信号的传导受到了微重力的抑制. 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)是丝/苏氨酸激酶家族成员之一, 在真核细胞增殖和分化信号传导中发挥关键的作用<sup>[35]</sup>. PKC 包括多种异构体形式, 而且各异构体在活化后具有不同的生物功能, 比如 PKC $\theta$ 异构体在 TCR 信号传递中起关键作用, 而其他异构体包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 和 $\epsilon$ 异构体可能与 IL-2 和 IL-2 受体的表达以及 Fas 配体诱

导的凋亡有关. PKC 一旦活化, 在细胞内则由其受体 RACK's 识别而向细胞的相应位置发生迁移, 继而发挥磷酸化功能<sup>[36,37]</sup>. 研究表明, 活化的人外周血白血病 T 细胞系 Jurkat 细胞内 PKC 的数量随着重力水平的变化而发生负向变化. 在微重力条件下, 细胞内 PKC 总量是地面 1 个 g 重力下的 2 倍, 并且用放射性同位素标记的 PKC 激活剂佛波醇酯(a radiolabeled phorbol ester, 3H-PDBu)检测发现, PKC 在细胞膜、细胞质和细胞核内的分布也随着重力的改变而改变, 其中在细胞核中 PKC 的量随重力水平的降低而增加, 而在细胞质中的 PKC 量则随重力水平的降低而减少, 细胞膜上没有明显变化<sup>[35,37]</sup>. 这提示微重力可通过影响 PKC 的迁移而影响其功能的发挥. 另有研究显示, 在微重力条件下, PKC  $\sigma$ 异构体迁移减少, PKC  $\beta$  II 异构体的迁移没有变化<sup>[36]</sup>. 在微重力效应下, 尽管活化 T 细胞内 PKC 活性受到明显抑制, 但细胞膜表面 ConA 结合蛋白结合 ConA 的过程作为活化起始信号在太空飞行中却没有发生改变, 提示活化信号在细胞内的传递受到抑制<sup>[36,38,39]</sup>. PMA 是 TCR 细胞内信号通路上信号分子二酰基甘油(diacyl glycerol, DAG)类似物, 它可以自由通过细胞膜而绕开细胞膜受体直接激活 PKC<sup>[37,40]</sup>. 离子霉素作为钙离子载体能够增加细胞内的钙离子流, 从而增强细胞内的钙离子依赖的信号传递<sup>[40]</sup>. 研究显示, 微重力对 T 细胞活化信号细胞内传递的抑制作用能够被单纯亚剂量的 PMA 恢复, 这提示我们在 PKC 上游和 TCR/CD3 下游之间存在重力敏感分子<sup>[38,41]</sup>. 而单纯的离子霉素则不能恢复微重力对 T 细胞活化的这种抑制作用, 提示模拟微重力效应没有对钙离子依赖信号产生影响<sup>[38,41]</sup>. 如果该假设成立, 则在模拟微重力效应条件下, 钙离子依赖的信号应该保持活化状态. Morrow<sup>[40]</sup>研究发现, 在模拟微重力条件下, T 细胞活化后, 钙依赖的磷酸酶(calcineurin)能够使胞质中活化 T 细胞核转录因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)发生正常去磷酸化进而进入细胞核参与 IL-2 的转录, 这进一步证实微重力效应对钙信号没有抑制作用. NFAT 进入核内后, 其与 IL-2 启动子结合受活化因子蛋白 I (Activator protein I, AP-1)调控, 而在微重力下, AP-1 活化明显受到抑制, 因此 NFAT 在细胞核内不能有效参与 IL-2 转录<sup>[40]</sup>. 为了进一步找到 PKC 上游和 TCR/CD3 下游之间存在的重力敏感分子, Simons 等人<sup>[42]</sup>用 CD3/CD28 抗体启动 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 TCR

信号,然后检测在微重力条件下经典 TCR 信号通路上的功能分子,结果却发现 TCR 通过 DAG 传递信号通路上下游分子(包括 PKC)的功能均没有明显变化。之前 Boonyaratanakornkit 等人<sup>[10]</sup>的研究也证明 PKC 及其上游分子 LAT (linker of activation in T cells) 在微重力条件下都没有明显变化。这与微重力能够抑制 PKC 功能的研究大相径庭,而造成这种矛盾的原因可能在于 TCR 活化刺激时间的不同。当 TCR 活化刺激时间在 5~90 min 之内时,微重力对 TCR-PKC 通路没有明显影响,而如果刺激时间达到 48 h 时,PKC 的功能即受到明显抑制,因此提示我们微重力对 T 细胞活化后期的影响可能主要是通过抑制 PKC 通路来实现的<sup>[10,42]</sup>。与 PKC 相同,另一个 T 细胞活化的关键信号分子磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)在 T 细胞活化早期也不会受到微重力的影响,而在活化后期是否也不会受到影响还有待进一步研究<sup>[10]</sup>。

T 细胞活化早期各种转录因子调控基因表达,其中核转录因子 kappa B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B),环磷腺苷效应元件结合蛋白(CAMP-response element binding protein, CREB), AP-1 和转录信号转导活化蛋白(signal transducing activator of transcription, STAT)大约控制 59%的基因表达<sup>[10]</sup>。蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)直接调控 CREB 的磷酸化,同时也参与 NF- $\kappa$ B 的调控<sup>[10]</sup>。基因芯片检测发现,在模拟微重力条件下, NF- $\kappa$ B 和 CREB 表达明显受到抑制, T 细胞活化早期, CREB 磷酸化水平明显降低,说明 PKA 通路因受微重力影响而无法正常传递,进而抑制 T 细胞的早期活化<sup>[10]</sup>。对 T 细胞在真实微重力环境中(国际空间站, ISS)活化早期基因表达芯片分析也同样发现 Rel/NF- $\kappa$ B, CREB 目标基因表达明显下调,而且 *cRel* 自身的表达也明显受到抑制<sup>[26]</sup>。进一步的基因连通性分析(analysis of gene connectivity)提示微重力可通过抑制 TNF 通路而抑制机体防御病原菌感染的炎症反应<sup>[26]</sup>。此外,在地基模拟微重力条件下, AP-1 的活化也受到明显抑制,这可能与 T 细胞活化过程中 IL-2 的分泌受到抑制有关<sup>[40]</sup>。

T 细胞活化可以人为地划分为活化期、增殖期、收缩期及记忆生成期,在微重力条件下, T 细胞的活化及增殖明显受到抑制,此时细胞处于代谢静止及细胞周期停滞状态<sup>[43]</sup>。p21Waf1/Cip1 蛋白是细胞周期抑制蛋白,通过抑制细胞周期蛋白 B1/Cdc2 复合体

的活性而导致细胞周期进入停滞状态<sup>[44]</sup>。p21 是抑癌基因 p53 作用的靶分子之一,其基因表达受 p53 转录调控,提示 p21 可能在 p53 依赖的细胞周期停滞及凋亡发生过程中发挥作用<sup>[45]</sup>。在微重力条件下,由 CD3/CD28 活化的 T 细胞 p21 蛋白表达明显上调,而且只经过 20 s 的抛物线飞行, Jurkat 细胞 p21 在基因水平即出现表达上调,说明微重力是通过 p21 蛋白实现抑制细胞周期的作用<sup>[44]</sup>。微重力状态下细胞周期蛋白表达的异常可能也是引起机体免疫功能低下的原因之一,免疫细胞所感受的微重力可能作为一种应激信号快速地传入细胞而引起细胞周期停滞,这可能是细胞的一种保护性反应,通过节约能量而使细胞能够快速恢复。此外, T 细胞活化时,细胞骨架在促进细胞膜表面结合活化因子以及向细胞核内传递信号等过程中也具有重要作用<sup>[46]</sup>。研究证明微重力环境对 T 细胞本身的细胞骨架成分也存在干扰作用<sup>[46]</sup>。将 Jurkat 细胞置于微重力环境下,结果发现有大量的凋亡细胞出现,而且有 50%以上的细胞出现微丝结构的改变,细胞中线粒体数量明显增加,线粒体脊遭到严重破坏,结果造成了线粒体在细胞的一端积聚,线粒体功能下降,最终引起细胞凋亡的增加<sup>[47]</sup>。应用荧光标记的 Con A 在模拟微重力效应下与 Jurkat 细胞共孵育,在荧光显微镜下观察波形蛋白(vimentin)和肌动蛋白(actin)改变,结果发现波形蛋白结构呈现了粗大束状改变,在微重力环境中这种异常结果明显增加,而肌动蛋白改变不明显<sup>[48]</sup>。至于微重力对细胞骨架是如何产生影响,这种影响与 T 细胞功能异常之间是否存在直接关系目前研究的还不深入。在微重力环境下,细胞凋亡引起的细胞数量减少也可能是 T 细胞功能下降的原因之一。在 ISS,将人淋巴细胞置于真实微重力下 48 h,即可观察到 DNA 断裂片段及 ADP 核糖聚合酶(ADP-ribose polymerase, PARP)蛋白表达等凋亡特征的出现,此外还有凋亡相关标志 p53、钙蛋白酶(calpain)表达升高,提示微重力环境可以引起 T 细胞凋亡增加<sup>[49]</sup>。5-脂氧化酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)的早期活化在凋亡程序启动中发挥核心作用,在真实微重力下,以上凋亡特征的出现伴随着该酶的增加,提示微重力引起的细胞凋亡可能依赖于 5-LOX<sup>[49]</sup>。

### 2.3 微重力对 T 细胞发育的影响

胸腺是 T 细胞增殖、分化和成熟的重要场所,

CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性(double negative, DN)淋巴祖细胞进入胸腺后发育成 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性(double positive, DP)细胞, 继而经过阳性选择和阴性选择最后发育成成熟的 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>单阳性(single positive, SP)细胞, 从胸腺输出至外周发挥适应性免疫功能<sup>[50]</sup>. 当 T 细胞在胸腺内发育异常时, 输出的 T 细胞功能也会发生异常. 鼠胚胎胸腺器官培养(fetal thymus organ culture, FTOC)是研究 T 细胞发育的经典模型<sup>[51,52]</sup>. 这一模型一方面可以在体外实现维持胸腺内细胞与细胞间相互接触, 从而模拟 T 细胞在正常胸腺三维环境中的自然发育过程, 另一方面可以去除胸腺外影响 T 细胞发育的各种干扰因素, 比如体内激素水平影响等<sup>[53,54]</sup>. 通过方法改良, 研究者们分离经历近 16 d 太空飞行的大鼠着陆后 72 h 的骨髓细胞, 并与孕 13~15 d C57/B6 或 NOD *scid/scid* 小鼠胚胎胸腺小叶共培养(又称作转基因嵌合体胸腺器官培养)12 d, 结果发现胸腺小叶中大鼠骨髓造血干细胞向 T 细胞发育早期受阻, 进而导致 DP 细胞数量及 CD4/CD8 单阳性细胞比例明显减少, 其中 CD4 单阳性细胞减少更为明显<sup>[54,55]</sup>. 此外, 经历太空飞行的大鼠胸腺中单阳性细胞以及脾和骨髓组织中的 T 细胞比例都明显减少, 提示太空飞行可通过抑制骨髓产生有功能的 T 细胞前体细胞而阻碍 T 细胞发育, 一方面可能是由于骨髓产生 T 细胞前体细胞能力减弱, 另一方面也可能是因为微重力效应抑制了 T 细胞迁移, 即使 T 细胞前体细胞生成正常, 也不能正常迁移到胚胎胸腺进行分化<sup>[54,56,57]</sup>.

然而, 太空飞行除了微重力环境外, 宇宙辐射、机体生理应激反应等均会对免疫细胞产生相应影响, 为进一步明确其中微重力是否影响 T 细胞发育, Woods 等人<sup>[54,58]</sup>特制了一种带有微重力器官培养盘系统(microgravity organ culture dish system, MOCDS)的回转器, 在地基条件下通过旋转 FTOC 来研究模拟微重力效应对 T 细胞的发育影响, 并证实 T 细胞发育具有重力依赖性. 该研究发现, 孕 14 d 小鼠胚胎胸腺小叶旋转培养 12 d 后, 即出现晚期前 T 细胞(pre-T cell)向 DP 细胞发育分化受阻的现象, 而且对 CD4<sup>+</sup>单阳性细胞发育分化的影响要先于 CD8<sup>+</sup>单阳性胸腺细胞. 但如果在 DP 胸腺细胞产生后给予微重力效应则不会影响成熟细胞的数量, 提示成熟胸腺细胞具有抵抗微重力效应的功能<sup>[54]</sup>. 该研究模型不仅验证了之前的研究结果, 同时还通过器官培养盘系统剔

除了流体剪切力对 T 细胞发育的阻碍作用, 进一步证明微重力确实具有阻碍 T 细胞发育的作用<sup>[54,59]</sup>.

研究显示, T 细胞前体细胞在发育过程中先要经历 TCR  $\beta$  链重排, 经过  $\beta$  选择的细胞进一步发育成 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> DP 细胞, 而  $\beta$  选择主要是受前-TCR 复合体调控, 该复合体是由 TCR  $\beta$  链、前-T $\alpha$ 链(pT $\alpha$ )以及 CD3 复合体组成<sup>[60]</sup>. 除了前-TCR 复合体外, IL-7 与其受体 IL-7R 相互作用也在 T 细胞早期发育过程中起关键作用. 当 IL-7, IL-7R 或共同  $\gamma$  链缺失以及 IL-7 信号下调均可明显减少小鼠胸腺细胞增殖<sup>[61~65]</sup>. T 细胞在 DN 向 DP 阶段发育过程中, IL-7R $\alpha$  的持续表达受前-TCR 信号的调控<sup>[66]</sup>. 利用 MOCDS 回转器 FTOC 研究发现, 模拟微重力效应不仅引起胚胎胸腺微环境中产生更多的 TNF- $\alpha$ , 同时还引起 DP 胸腺细胞高表达 CD3. 此外, CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>DN 细胞表面出现 CD3 及 IL-7 受体 CD127 表达下调, DN $\rightarrow$ DP 发育阶段中间体不成熟单阳性细胞(immature single positive cells, ISP)表面也出现 CD127 表达下调的现象<sup>[58]</sup>. 外源 CD3 信号(抗 CD3 $\epsilon$  单克隆抗体)恢复实验也进一步证实了微重力是通过影响胸腺细胞发育信号传递来抑制 T 细胞发育的<sup>[58]</sup>.

### 3 微重力对天然免疫细胞的影响

天然免疫是人体与生俱来的第一道非特异性防御屏障, 其中单核吞噬细胞系统、自然杀伤细胞(NK cell)、中性粒细胞等都是天然免疫的重要组成部分, 这些细胞不仅起到免疫防御作用, 同时还在适应性免疫反应中发挥重要的辅助作用.

#### 3.1 微重力对单核吞噬细胞的影响及其机制

单核吞噬细胞系统包括血液中单核细胞和组织中的巨噬细胞. 单核细胞从骨髓释放入血, 穿越血管内皮细胞进入组织后分化为巨噬细胞. 检测经历了 5~11 d 太空飞行宇航员的血液发现, 尽管机体血液循环中的单核细胞水平没有发生改变, 但单核细胞在体外却呈现吞噬细菌能力下降, 诱发氧爆发及脱颗粒反应降低等表现, 同时 CD32 及 CD64 的表达也明显下降, 这可能与吞噬能力降低有关<sup>[24]</sup>. 此外, 太空飞行还使单核细胞表达 CD62 和人类白细胞抗原 DR(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)表达下调, 这就意味着其组织黏附及抗原呈递功能受到抑制<sup>[67]</sup>. 在给予细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激后,

这些单核细胞分泌 IL-6, TNF $\alpha$ 和 IL-10 减少, 分泌 IL-1 $\beta$  有所升高<sup>[67]</sup>. 在模拟微重力条件下, 人单核细胞系 U937 细胞增殖减慢, 并表现出同样的细胞因子分泌减少的现象, 进一步提示我们单核细胞功能也具有重力敏感性, 而且与 T 细胞相同, 也是 PKC 通路受抑制的结果<sup>[36,68,69]</sup>. 此外, 在发生增殖的单核细胞中应激蛋白 HSP70 表达升高, 提示细胞将微重力作为一种应激信号传递给细胞而发生相应变化<sup>[69]</sup>. 组织中的巨噬细胞主要具有吞噬细菌和靶细胞作用. 在模拟微重力效应下, 以小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 细胞为模型, 应用 LPS/IFN- $\gamma$  进行共刺激培养, 结果发现巨噬细胞一氧化氮(NO)和细胞因子(IL-6, TNF $\alpha$ 和 IL-12)的产生分别下降了 65%和 80%, 而且巨噬细胞的这种功能紊乱在脱离微重力环境后仍然不能恢复<sup>[70]</sup>. 在骨组织中破骨细胞是来源于单核/巨噬细胞系的骨再吸收细胞, 在骨吸收中发挥重要作用, 与成骨细胞一起维持骨量的平衡<sup>[71]</sup>. 太空飞行中微重力环境可造成 10%~15%的骨流失<sup>[71]</sup>. 模拟微重力条件下, 破骨细胞前体 RAW 264.7 细胞细胞毒性活性氧簇(cytotoxic reactive oxygen species, ROS)形成增加, 磷酸酶 TRAP(tartrateresistant acid phosphatase)阳性的破骨细胞增加, 骨吸收作用增加, 这可能是造成骨质流失的主要原因<sup>[71~73]</sup>. 在微重力环境暴露 24 h, 即可激活破骨细胞前体细胞中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK), p38, PLCc2 等破骨细胞生成相关信号分子, 在有 NF- $\kappa$ B 受体激活剂配体(receptor activator of NF $\kappa$ B ligand, RANKL)存在情况下, 微重力可以明显促进骨髓巨噬细胞前体向破骨细胞分化<sup>[72]</sup>. 而且, 在模拟微重力条件下, 这些前体细胞中破骨细胞分化相关转录因子 c-Jun, MITF 和 CREB 等均明显上调<sup>[71]</sup>. 此外, 钙结合蛋白 S100A8(calcium-binding protein molecule A8/calgranulin A)的表达也显著增加, 当利用 siRNA 降低该蛋白的表达时, 前体细胞向破骨细胞分化的能力明显减弱, 提示 S100A8 在微重力促进破骨细胞分化过程中发挥关键作用<sup>[72]</sup>.

细胞骨架是细胞质中呈纤维状的结构, 使细胞保持一定的形态, 并可形成细胞纤毛和鞭毛等细胞器官, 参与细胞移动、细胞分裂、物质运输等多种细胞功能, 对于细胞膜分子的移动及细胞器的迁移也起到重要的作用<sup>[47]</sup>. 无论是太空飞行还是地基模拟研究均显示微重力环境对 T 细胞的活化反应有明显

的抑制作用<sup>[10]</sup>. 正常有丝分裂原刺激情况下, T 细胞需要与单核细胞相互作用才能得到充分的活化, 这种相互作用对活化的第二信号的传递是非常重要的, 而细胞内细胞骨架的持续重排引起的单核细胞运动对细胞与细胞间的相互接触是必要的<sup>[17,20]</sup>. 应用单核细胞系 J-111 细胞进行模拟微重力效应培养, 结果发现细胞的运动能力明显减弱, 细胞呈现收缩的形态, 没有呈现出细胞拉伸并伴有伪足伸出的典型运动状态. 对纤维型肌动蛋白(F-actin),  $\beta$  微管蛋白( $\beta$ -tubulin) 和黏着斑蛋白(vinculin)等细胞骨架成分的稳定性和定量分析发现, 微重力环境对细胞微丝成分的分布有显著影响, 其中荧光标记 F-actin 的荧光强度明显减弱<sup>[17,20]</sup>. 在微重力环境下, 细胞骨架受到严重干扰可造成单核细胞运动显著减弱, 与淋巴细胞直接接触减少, 从而间接抑制淋巴细胞活化<sup>[74]</sup>.

### 3.2 微重力对树突状细胞(dendritic cells, DC)的影响

树突状细胞(DC)在免疫应答的首要环节——抗原提呈中扮演重要角色, 是目前公认的体内最强大的专职性抗原提呈细胞, 如果 DC 功能缺陷则会导致广泛的免疫功能受损. 在模拟微重力条件下, DC 的产生明显低于地基重力对照组, 而且这样产生的 DC 吞噬曲霉菌的能力降低, HLA-DR 和 CD86 表达水平降低, 这些结果提示 DC 的产生及其吞噬和抗原提呈能力均受到微重力的抑制<sup>[75]</sup>. 但在模拟微重力效应下产生的 DC 在机体免疫应答中的作用具体产生了怎样的改变以及相应机制还需要更深入细致的研究.

### 3.3 微重力对 NK 细胞功能的影响

NK 细胞是一群大颗粒淋巴细胞, 它们不需要抗原激活, 以主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)非限制性方式来发挥杀伤作用. 如果在体外经过 IL-2 培养 4~7 d 后, NK 细胞即拥有了更广谱的杀伤肿瘤细胞的效应, 这些细胞即被称为 LAK 细胞(lymphokine-activated killer cell). 研究发现经历太空飞行返回地面的宇航员及小鼠外周 NK 细胞比例及数量在不同种属及不同飞行批次间差异较大. 比如, 在经历 10~18 d 太空飞行后, 宇航员外周血中 NK 细胞(CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)比例与发射前相比, 在着陆后当天及着陆后第 3 天均没有发生改变<sup>[14]</sup>, 而小鼠在经历 13 d 太空飞行后, 其脾脏 NK 细胞

(NK1.1<sup>+</sup>)比例明显高于对照组<sup>[13]</sup>。此外,还有研究发现经历4~16 d太空飞行的宇航员体内NK细胞的绝对数明显低于地面对照组<sup>[12,16]</sup>。以上研究结果出现差异的原因可能是由于每次飞行的特点不同及参与飞行的人数及动物数量较少有关。目前,微重力对NK细胞功能方面的影响研究主要集中在NK细胞对肿瘤细胞杀伤作用上。在国际空间站(ISS)真实微重力环境中,将人NK细胞与慢性白血病细胞系K-562细胞共培养,结果证实NK细胞的细胞毒性作用和干扰素产生都没有发生改变,这种现象在地基模拟微重力条件下也得到了证实<sup>[76,77]</sup>。此外,NK细胞在地面旋转生物反应器中与IL-2共同旋转培养2~8 d诱导成的LAK细胞,与对照组相比仍然具有广谱的杀伤B细胞淋巴瘤Raji细胞(该细胞对NK细胞的杀伤具有抵抗作用)的作用,结果证实模拟微重力效应并没有影响LAK细胞的广谱杀伤肿瘤的作用<sup>[77]</sup>。

### 3.4 微重力对中性粒细胞的影响

中性粒细胞是天然免疫的另一个重要组成成分,在机体抗炎反应中发挥重要作用。经历5 d太空飞行的宇航员,其体内血循环中的嗜中性粒细胞比例增加,但其吞噬细菌和氧爆发能力都没有发生改变,

但在经历9~11 d飞行后,嗜中性粒细胞的吞噬及氧爆发功能明显降低<sup>[25]</sup>。中性粒细胞的这种改变是否为微重力直接导致还需要进一步深入的研究。

## 4 总结及展望

综上,微重力对免疫细胞存在广泛的影响,包括对免疫细胞发育、存活、分裂、细胞结构、免疫功能及信号传导等多层面的影响,而且多为负向影响,但目前对这些影响的研究更多地停留在现象层面的观察,亟待对其发生机制进行深入研究。近几年,我国载人航天事业发展迅猛,并计划于2020年建成中国自己的空间站,届时中国人长期太空飞行即成为可能。美国国家航空航天总局也于近期制定了人类长期太空飞行计划<sup>[2]</sup>。预防和控制感染是人类实现长期太空飞行所需要面对的巨大挑战。由多种免疫细胞构成的免疫网络在维持机体正常抗感染生理功能中发挥着重要的防御作用,因此,微重力对免疫细胞影响的分子机制研究将为制定长期太空飞行过程中感染防控策略提供理论依据,为长期太空飞行提供强有力的生理医学方面的理论支持和医疗保障,并有助于相关预防及治疗药物与方案的研发,为发展我国载人航天事业做出贡献。

## 参考文献

- 1 Heppener M. Spaceward ho! The future of humans in space. *EMBO Rep*, 2008, 9 (Suppl 1): S4-S12
- 2 Gueguinou N, Huin-Schohn C, Bascove M, et al. Could spaceflight-associated immune system weakening preclude the expansion of human presence beyond Earth's orbit? *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 1027-1038
- 3 Rosenzweig J A, Abogunde O, Thomas K, et al. Spaceflight and modeled microgravity effects on microbial growth and virulence. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2010, 85: 885-891
- 4 Mauclair L, Egli M. Effect of simulated microgravity on growth and production of exopolymers of *Micrococcus luteus* space and earth isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 59: 350-356
- 5 Cogoli A, Tschopp A, Fuchs-Bislin P. Cell sensitivity to gravity. *Science*, 1984, 225: 228-230
- 6 Mermel L A. Infection prevention and control during prolonged human space travel. *Clin Infect Dis*, 2013, 56: 123-130
- 7 Mehta S K, Crucian B E, Stowe R P, et al. Reactivation of latent viruses is associated with increased plasma cytokines in astronauts. *Cytokine*, 2013, 61: 205-209
- 8 Astakhov D A, Baranov M V, Panchenkov D N. Physiological effects of microgravity as risk factors of diseases during space flight. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 2012: 70-76
- 9 Crucian B, Sams C. Immune system dysregulation during spaceflight: Clinical risk for exploration-class missions. *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 1017-1018
- 10 Boonyaratanakornkit J B, Cogoli A, Li C F, et al. Key gravity-sensitive signaling pathways drive T cell activation. *FASEB J*, 2005, 19: 2020-2022
- 11 Stepkowski S M, Phan T, Zhang H, et al. Immature syngeneic dendritic cells potentiate tolerance to pancreatic islet allografts depleted of donor dendritic cells in microgravity culture condition. *Transplantation*, 2006, 82: 1756-1763
- 12 Crucian B, Stowe R, Mehta S, et al. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. *J Clin Immunol*, 2013, 33: 456-465

- 13 Gridley D S, Slater J M, Luo-Owen X, et al. Spaceflight effects on T lymphocyte distribution, function and gene expression. *J Appl Physiol*, 2009, 106: 194–202
- 14 Crucian B E, Cabbage M L, Sams C F. Altered cytokine production by specific human peripheral blood cell subsets immediately following space flight. *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20: 547–556
- 15 Taylor G R, Neale L S, Dardano J R. Immunological analyses of U.S. Space Shuttle crewmembers. *Aviat Space Environ Med*, 1986, 57: 213–217
- 16 Mills P J, Meck J V, Waters W W, et al. Peripheral leukocyte subpopulations and catecholamine levels in astronauts as a function of mission duration. *Psychosom Med*, 2001, 63: 886–890
- 17 Meloni M A, Galleri G, Pippia P, et al. Cytoskeleton changes and impaired motility of monocytes at modelled low gravity. *Protoplasma*, 2006, 229: 243–249
- 18 Allebban Z, Ichiki A T, Gibson L A, et al. Effects of spaceflight on the number of rat peripheral blood leukocytes and lymphocyte subsets. *J Leukoc Biol*, 1994, 55: 209–213
- 19 Stowe R P, Sams C F, Mehta S K, et al. Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight. *J Leukoc Biol*, 1999, 65: 179–186
- 20 Meloni M A, Galleri G, Pani G, et al. Space flight affects motility and cytoskeletal structures in human monocyte cell line J-111. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2011, 68: 125–137
- 21 Gould C L, Lyte M, Williams J, et al. Inhibited interferon-gamma but normal interleukin-3 production from rats flown on the space shuttle. *Aviat Space Environ Med*, 1987, 58: 983–986
- 22 Borchers A T, Keen C L, Gershwin M E. Microgravity and immune responsiveness: Implications for space travel. *Nutrition*, 2002, 18: 889–898
- 23 Kelsen J, Bartels L E, Dige A, et al. 21 Days head-down bed rest induces weakening of cell-mediated immunity—Some spaceflight findings confirmed in a ground-based analog. *Cytokine*, 2012, 59: 403–409
- 24 Kaur I, Simons E R, Castro V A, et al. Changes in monocyte functions of astronauts. *Brain Behav Immun*, 2005, 19: 547–554
- 25 Kaur I, Simons E R, Castro V A, et al. Changes in neutrophil functions in astronauts. *Brain Behav Immun*, 2004, 18: 443–450
- 26 Chang T T, Walther I, Li C F, et al. The Rel/NF-kappaB pathway and transcription of immediate early genes in T cell activation are inhibited by microgravity. *J Leukoc Biol*, 2012, 92: 1133–1145
- 27 Hashemi B B, Penkala J E, Vens C, et al. T cell activation responses are differentially regulated during clinorotation and in spaceflight. *FASEB J*, 1999, 13: 2071–2082
- 28 Simons D M, Gardner E M, Lelkes P I. Dynamic culture in a rotating-wall vessel bioreactor differentially inhibits murine T-lymphocyte activation by mitogenic stimuli upon return to static conditions in a time-dependent manner. *J Appl Physiol*, 2006, 100: 1287–1292
- 29 Risso A, Tell G, Vascotto C, et al. Activation of human T lymphocytes under conditions similar to those that occur during exposure to microgravity: A proteomics study. *Proteomics*, 2005, 5: 1827–1837
- 30 Kita M, Yamamoto T, Imanishi J, et al. Influence of gravity changes induced by parabolic flight on cytokine production in mouse spleen. *J Gravit Physiol*, 2004, 11: P67–68
- 31 Hong T, Jin G B, Cho S, et al. Differential expression of hsp60 and hsp70 associated with cytotoxicity under microgravity conditions. *Habitation (Elmsford)*, 2003, 9: 41–46
- 32 Barry W R, Peter I L, Elizabeth M G. Functional recovery of peripheral blood mononuclear cells in modeled microgravity. *FASEB J*, 2005, 20: 305–307
- 33 Sastry K J, Nehete P N, Savary C A. Impairment of antigen-specific cellular immune responses under simulated microgravity conditions. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2001, 37: 203–208
- 34 Bai S, Li Y, Wang J, et al. Modeled microgravity suppressed expansion of the MBP-specific T lymphocytes of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Invest*, 2011, 40: 535–551
- 35 Hatton J P, Gaubert F, Lewis M L, et al. The kinetics of translocation and cellular quantity of protein kinase C in human leukocytes are modified during spaceflight. *FASEB J*, 1999, 13(Suppl): S23–S33
- 36 Hatton J P, Gaubert F, Cazenave J P, et al. Microgravity modifies protein kinase C isoform translocation in the human monocytic cell line U937 and human peripheral blood T-cells. *J Cell Biochem*, 2002, 87: 39–50
- 37 Schmitt D A, Hatton J P, Emond C, et al. The distribution of protein kinase C in human leukocytes is altered in microgravity. *FASEB J*, 1996, 10: 1627–1634
- 38 Cooper D, Pellis N R. Suppressed PHA activation of T lymphocytes in simulated microgravity is restored by direct activation of protein kinase C. *J Leukoc Biol*, 1998, 63: 550–562
- 39 Feller S M, Hass R, Janssen O, et al. Cell Communication and Signaling is becoming the official journal of the Signal Transduction Society. *Cell Commun Signal*, 2008, 6: 1

- 40 Morrow M A. Clinorotation differentially inhibits T-lymphocyte transcription factor activation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2006, 42: 153–158
- 41 Simons D M, Gardner E M, Lelkes P I. Sub-mitogenic phorbol myristate acetate co-stimulation rescues the PHA-induced activation of both naive and memory T cells cultured in the rotating-wall vessel bioreactor. *Cell Biol Int*, 2009, 33: 882–886
- 42 Simons D M, Gardner E M, Lelkes P I. Intact T cell receptor signaling by CD4(+) T cells cultured in the rotating wall-vessel bioreactor. *J Cell Biochem*, 2010, 109: 1201–1209
- 43 Degan P, Sancandi M, Zunino A, et al. Exposure of human lymphocytes and lymphoblastoid cells to simulated microgravity strongly affects energy metabolism and DNA repair. *J Cell Biochem*, 2005, 94: 460–469
- 44 Thiel C S, Paulsen K, Bradacs G, et al. Rapid alterations of cell cycle control proteins in human T lymphocytes in microgravity. *Cell Commun Signal*, 2012, 10: 1
- 45 Brugarolas J, Chandrasekaran C, Gordon J I, et al. Radiation-induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency. *Nature*, 1995, 377: 552–557
- 46 Cogoli-Greuter M, Lovis P, Vadrucci S. Signal transduction in T cells: An overview. *J Gravit Physiol*, 2004, 11: P53–P56
- 47 Schatten H, Lewis M L, Chakrabarti A. Spaceflight and clinorotation cause cytoskeleton and mitochondria changes and increases in apoptosis in cultured cells. *Acta Astronaut*, 2001, 49: 399–418
- 48 Sciola L, Cogoli-Greuter M, Cogoli A, et al. Influence of microgravity on mitogen binding and cytoskeleton in Jurkat cells. *Adv Space Res*, 1999, 24: 801–805
- 49 Battista N, Meloni M A, Bari M, et al. 5-Lipoxygenase-dependent apoptosis of human lymphocytes in the International Space Station: Data from the ROALD experiment. *FASEB J*, 2012, 26: 1791–1798
- 50 Gray D H, Ueno T, Chidgey A P, et al. Controlling the thymic microenvironment. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17: 137–143
- 51 DeLuca D. Ia-positive nonlymphoid cells and T cell development in murine fetal thymus organ cultures: monoclonal anti-Ia antibodies inhibit the development of T cells. *J Immunol*, 1986, 136: 430–439
- 52 Mandel T E, Kennedy M M. The differentiation of murine thymocytes *in vivo* and *in vitro*. *Immunology*, 1978, 35: 317–331
- 53 Dominguez-Gerpe L, Rey-Mendez M. Evolution of the thymus size in response to physiological and random events throughout life. *Microsc Res Tech*, 2003, 62: 464–476
- 54 Woods C C, Banks K E, Gruener R, et al. Loss of T cell precursors after spaceflight and exposure to vector-averaged gravity. *FASEB J*, 2003, 17: 1526–1528
- 55 Yeoman H, Gress R E, Bare C V, et al. Human bone marrow and umbilical cord blood cells generate CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> single-positive T cells in murine fetal thymus organ culture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 10778–10782
- 56 Sundaresan A, Risin D, Pellis N R. Loss of signal transduction and inhibition of lymphocyte locomotion in a ground-based model of microgravity. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2002, 38: 118–122
- 57 Galimberti M, Tolic-Norrelykke I M, Favillini R, et al. Hypergravity speeds up the development of T-lymphocyte motility. *Eur Biophys J*, 2006, 35: 393–400
- 58 Woods C C, Banks K E, Lebsack T W, et al. Use of a microgravity organ culture dish system to demonstrate the signal dampening effects of modeled microgravity during T cell development. *Dev Comp Immunol*, 2005, 29: 565–582
- 59 Tabourn B, Spain L M. Fetal thymic organ culture in rotating bioreactors. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 1999, 35: 4–7
- 60 Saint-Ruf C, Ungewiss K, Groettrup M, et al. Analysis and expression of a cloned pre-T cell receptor gene. *Science*, 1994, 266: 1208–1212
- 61 von Freeden-Jeffry U, Vieira P, Lucian L A, et al. Lymphopenia in interleukin (IL)-7 gene-deleted mice identifies IL-7 as a nonredundant cytokine. *J Exp Med*, 1995, 181: 1519–1526
- 62 Peschon J J, Morrissey P J, Grabstein K H, et al. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. *J Exp Med*, 1994, 180: 1955–1960
- 63 DiSanto J P, Muller W, Guy-Grand D, et al. Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 377–381
- 64 Park S Y, Saijo K, Takahashi T, et al. Developmental defects of lymphoid cells in Jak3 kinase-deficient mice. *Immunity*, 1995, 3: 771–782
- 65 Rodig S J, Meraz M A, White J M, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell*, 1998, 93: 373–383
- 66 Trigueros C, Hozumi K, Silva-Santos B, et al. Pre-TCR signaling regulates IL-7 receptor alpha expression promoting thymocyte survival at the transition from the double-negative to double-positive stage. *Eur J Immunol*, 2003, 33: 1968–1977
- 67 Crucian B, Stowe R, Quiariarte H, et al. Monocyte phenotype and cytokine production profiles are dysregulated by short-duration spaceflight. *Aviat Space Environ Med*, 2011, 82: 857–862

- 68 Maier J A. Impact of simulated microgravity on cell cycle control and cytokine release by U937 cells. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006, 19: 279–286
- 69 Cotrupi S, Maier J A. Is HSP70 upregulation crucial for cellular proliferative response in simulated microgravity? *J Gravit Physiol*, 2004, 11: P173–176
- 70 Hsieh C L, Chao P D, Fang S H. Morin sulphates/glucuronides enhance macrophage function in microgravity culture system. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35: 591–596
- 71 Sambandam Y, Blanchard J J, Daughtridge G, et al. Microarray profile of gene expression during osteoclast differentiation in modelled microgravity. *J Cell Biochem*, 2010, 111: 1179–1187
- 72 Saxena R, Pan G, Dohm E D, et al. Modeled microgravity and hindlimb unloading sensitize osteoclast precursors to RANKL-mediated osteoclastogenesis. *J Bone Miner Metab*, 2011, 29: 111–122
- 73 Sun Y, Shuang F, Chen D M, et al. Treatment of hydrogen molecule abates oxidative stress and alleviates bone loss induced by modeled microgravity in rats. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 969–978
- 74 Meloni M A, Galleri G, Camboni M G, et al. Modeled microgravity affects motility and cytoskeletal structures. *J Gravit Physiol*, 2004, 11: P197–198
- 75 Savary C A, Graziutti M L, Przepiorka D, et al. Characteristics of human dendritic cells generated in a microgravity analog culture system. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2001, 37: 216–222
- 76 Buravkova L B, Rykova M P, Grigorieva V, et al. Cell interactions in microgravity: Cytotoxic effects of natural killer cells *in vitro*. *J Gravit Physiol*, 2004, 11: P177–180
- 77 Licato L L, Grimm E A. Multiple interleukin-2 signaling pathways differentially regulated by microgravity. *Immunopharmacology*, 1999, 44: 273–279

## Effects of microgravity on immune cells

LUO HaiYing, WANG ChongZhen, FENG MeiFu & ZHAO Yong

*State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*

The immune system has an essential role in protecting humans and animals from infection. Microgravity, an important characteristic in space that differs from that found on earth, is directly involved in the immune dysfunction found in astronauts. Microgravity has an extensive impact on immune cells, including affecting cellular development, cell survival, the cytoskeleton, and intracellular signal transduction pathways. However, there are observable differences in how various immune cell types respond to microgravity. The function of natural killer cells is unaffected under microgravity conditions, while those of T cells and macrophages are much more susceptible to microgravity. Therefore, it is likely that the attenuated functioning of T cells and macrophages is responsible for the immune dysfunction found in astronauts in space. However, our current understanding of the immunosuppressive effects of microgravity is still limited. Furthermore, most of the current research has focused on only detecting the effects of microgravity and not the mechanisms underlying these effects. Therefore, future research needs to investigate these molecular mechanisms, which will then make it possible to identify potential therapeutic targets to prevent microgravity-induced immunosuppression. This research will be instrumental in preventing infection in astronauts during future missions in space.

**microgravity, immune system, immune cell, immunosuppression**

doi: 10.1360/972013-191