科学通报 2014 年 第 59 卷 第 20 期：2004 ~ 2015
论 坛 www.scichina.com csb.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

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谈起

龙勉

中国科学院微重力重点实验室，中国科学院力学研究所生物力学与生物工程中心，北京 100190
E-mail: mlong@imech.ac.cn

2013-11-08 收稿，2014-02-27 接受，2014-04-30 网络版发表
国家重点基础研究发展计划(2011CB710900)和中国科学院重要方向性项目(KJCX2-YW-L08)资助

摘要 当前，人们对空间微重力环境影响生命、化学、物理等过程的认识仍较为粗浅，在地球表面是否可以且如何模拟空间微重力环境或效应尚不清楚. 本文拟从空间细胞生长对微重力响应这一基本问题入手，从力学/物理基本原理出发，讨论什么是重力变化、如何模拟微重力环境或效应、怎样模拟微重力环境所致的生物学响应等问题，以期澄清空间生命科学与空间生物技术、乃至空间生理学与医学研究中的相关基本概念，为地基相关研究提供科学参考.

关键词
微重力效应
地基模拟
细胞生长
生物学响应

空间生命科学与空间生物技术既是人类探索太空、拓展生存空间的需求，也是认识和应对航天员或空间乘员生理改变、建立空间受控生命生态系统的基础. 按照生命科学的适应性原理，通过进化存活于地球的所有生物(物种)均具有与其生存环境相适应的最佳结构、功能和生理行为. 从地球重力到空间微重力这一力学环境的显著改变，必然引起生命体结构-功能的相应变化，表现出典型的力学-生物学耦合特征. 能否、怎样判别空间微重力环境所引起的生物学变化是生理适应性变化还是病理性改变，能否、怎样确定这些改变是可逆的还是不可逆的、是否存在耐受阈值，能否、如何通过训练和应对策略提高这一耐受阈值，对这一系列问题的正确回答，均取决于对重力环境改变影响生命体生命活动过程规律及其机理的认识.

地球近地空间重力场是地球独特的力学环境. 一方面，生命体的生命活动是以自组织为特征的、高度有序的物质运动. 从热力学一般原理来看，如果说对称破缺是开放体系从远离平衡态→自组装→自组织→生命发生和演化的起点，那么关于具有极性的重力环境对地球生命演化的作用及其规律的研究则是与地球生命起源相耦联的重大基础科学问题. 然而，在地球表面重力作用不可避免，而且很难将其作为一个可控变量、研究和掌握其定量规律. 地球近地空间微重力环境为阐明这一重大基础科学问题创造了条件. 研究微重力环境对细胞结构-功能及其生长/响应的影响，可在细胞这一生命体基本单元的层面上开展实证研究. 另一方面，空间微重力环境对生命体生理稳态的影响规律及其机理的认识是载人航天活动必需解决的一个核心科学问题. 微重力下浮力趋于消失、表面效应凸显，不同密度和质量的物体因失重而难以沉降，从而显著影响生命体的物理、化学和生物学过程，导致其生命活动和生理行为发生显著改变. 由于重力的作用与所研究对象尺度的三次方成正比，加之生命体多层次、多尺度耦合作用的复杂性，因此，选择生命体的基本单元——细胞——作为地基研究的突破口，来解决这一载人航天活动的核心科学问题，是合理、有效的选择.

由于空间飞行资源稀缺，人们不得不大量地采用地基模拟方法、技术和装置来开展针对不同物种

引用格式：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谈起. 科学通报, 2014, 59: 2004–2015
Long M. How to stimulate a space microgravity environment or effect on Earth from the viewpoint of responses of space cell growth to microgravity (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 2004–2015, doi: 10.1360/972013-1232

(动物、植物、微生物等)、不同层次(个体、器官、组织、细胞、分子等)的研究, 力图逐步认识和诠释上述两个基本科学问题. 自 1882 年 Sachs[1]首次采用慢速旋转回转器用以“迷惑”植物向重性, 尤其是 1965 年 Breigleb[2]发展快速旋转回转器用于微生物、原生生物和动物对重力感知、传导、响应研究以来, 已有的地基实验验证、数值模拟及理论分析不仅提供了大量的科学证据和基础数据, 而且还作为过去数十年的空间飞行实验项目遴选的重要依据、并与空间飞行实验结果相互检验. 尽管如此, 人们对在地基是否、如何、怎样模拟地球近地空间重力环境或效应改变仍有疑虑和争论, 部分概念存在歧义、模糊乃至错误的认识. 究其缘由, 一方面是源自这一新兴学科发展历史较短、认识有限, 另一方面也因为生命科学与力学/物理的交叉和融合不够. 本文拟以空间细胞生长/响应为例, 从力学/物理的基本原理出发, 对与微重力环境和效应相关的基本概念、主要方法开展讨论和分析.

1 重力相关的基本概念

要认识重力所致的生物学效应和微重力环境导致的生物学响应, 必须首先了解有关重力及其相关的基本力学/物理概念[3]:

1.1 什么是零重力?

根据牛顿第一定律, 在无外力作用下物体将保持静止或直线匀速运动. 地球近地空间的重力主要是指地球对处于重力场范围内物体的引力. 对于引力场范围内的物体而言, 零重力是指物体无限远离其他任一引力物体、且自身内部引力可忽略不计的状态, 此时, 由于引力与距离平方成反比, 故其值为零. 显然, 在太阳系内难以找到真正的、可将实验系统有效地孤立于引力之外的零重力平台.

1.2 什么是失重?

根据牛顿第二定律, 物体的重量(重力)等于其质量乘以其重力加速度. 因此, 严格地讲, 失重概念应该是指物体在地球重力场中自由运动时表现出的、只有质量而不表现重量的一种状态. 对于地球表面运动的物体而言, 当其以地球表面重力加速度(g=9.8 m/s^2)下落时(如, 绝对真空中的自由落体), 位于惯性坐标系(相对于地球静止或做匀速直线运动的物体)内物体每一质点的加速度等于其重力加速度, 此时, 质点不能感知地球重力场的作用, 故处于完全失重状态. 对于地球重力场内的轨道飞行器而言(下同), 当其绕轨道飞行的惯性加速度等于地球所施加的重力加速度时, 飞行器亦不能感知地球重力场的作用, 从而处于完全失重状态.

1.3 什么是低重力或超重力、微重力?

对于地球表面的物体或轨道飞行器而言, 其有效重力由所受到的重力与运动所产生的惯性离心力共同决定; 当有效重力小于或大于其本身所受到的地面常重力时, 分别称为低重力或超重力状态. 其有效重力加速度(有效重力除以物体或飞行器质量)与地球表面重力加速度的比值, 通常称为低重力水平(<1)或超重力水平(>1), 一般采用 $k\times g$(k 为正实数)表示. 微重力这一概念严格讲是指 $10^{-6}\times g$ 的有效重力加速度, 可拓展至描述不同的低重力水平, 常用 $10^{-m}\times g$(m 为正整数)表示.

1.4 什么是常重力或变重力?

重力是具有大小和方向的矢量; 只有当两者均不随时间改变时, 物体则处于常重力状态. 假设地球重力场为球对称分布或轨道飞行器轨迹为球形, 且地球表面物体或轨道飞行器的几何尺度相对于地球尺度可以忽略不计时(即可视为一个质点), 那么, 地球表面物体的重力或轨道飞行器离心力与地球重力之差将不随时间改变, 前者通常称为常重力状态(即 1 g)、而后者可称为常微重力状态(即μg). 反之, 则称为变(微)重力状态, 此时, 不仅其幅值或方向可随时间独立变化, 而且也可随时间同时改变.

应该指出的是, 重力及其变化所导致的物体运动, 取决于所观测的坐标系. 通常采用的坐标系包括惯性坐标系和非惯性坐标系(相对于地球表面惯性坐标系做加速运动的物体). 即便对于同一观测坐标系, 观察者也可采用两种不同的方法来观测物体的运动, 即欧拉参考系方法(参考系固定、仅物体运动——固定参考系; 如航天员站在地球上观察飞船内物体的下落)和拉格朗日参考系(参考系置于所描述得物体上、随物体一起运动——随动参考系; 如航天员在飞船上观察物体的下落). 虽然人们习惯用地球惯性坐标系、在固定参考系下观测物体的运动, 但严格地讲, 当阐述重力及其变化所致的物体运动时, 需指明所采用坐标系和参考系.

2 重力效应的力学/物理原理

重力作用于物体所产生的效应, 一是通过物体位移而发生运动, 二是因重量差异而发生变形(图 1). 前者响应重力所致的加速运动, 后者则通过变形来补偿重力所致的加速运动. 相应地, 失重状态对应于一种自由落体的加速运动状态, 静止状态对应于一种具有感知重量的状态[4].

因此, 消除重力效应可以有消除重量感知和消除加速运动两种基本途径.

2.1 消除重量感知

可通过实验平台与物体“等效”下落的方式实现. 此时, 由于物体处于运动状态, 重量不再通过变形而被感知, 重力的效应表现为物体沿线性轨迹或沿飞行器轨道的连续加速、位移增加. 加速运动既可体现为速度方向不变、速度的连续增加(如落塔中的自由落体), 也可体现在速度不变、速度方向的不断改变(如轨道飞行器的椭圆飞行). 对于后者, 当轨道飞行器所受的惯性离心力等于地球所施加的重力时, 飞行器的合力为零, 亦可实现消除重量感知; 此时, 物体或轨道飞行器表现出失重效应.

2.2 消除加速运动

通过密度匹配、利用浮力平衡重力等方式可实现对物体的悬浮, 以使其终末速度(terminal velocity, 即经平衡后物体的最终速度)最小化乃至为零; 应该指出的是, 大尺度物体因其内部各组元间的密度差异、难以实现完全的失重状态. 在地球重力场内, 可通过固定物体实现其静止状态. 此时, 由于物体处于(相对)静止状态, 其重力所致的运动不再显现; 重量作为重力响应的标志, 将导致物体内产生应力和应变、并通过改变物体结构引起力学变形, 从而诱导产生化学和电化学通量, 表现出对重力的感知.

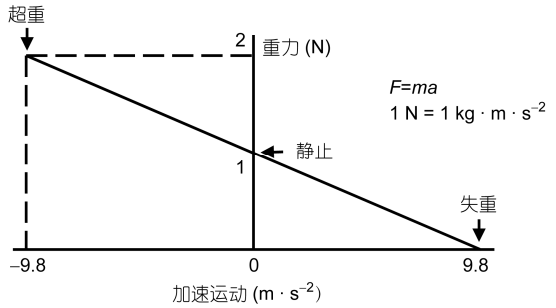


图 1 重力改变所致的失重与超重效应概念图

横轴表示重力加速度的正、负方向(修改自文献[3]; 负加速度对应于超重效应)

进一步, 还可从分析粒子(如单个细胞或微载体)的受力状态和运动轨迹来认识重力所致的效应. 例如, 一个质量为 m 粒子在以角速度 ω 旋转的容器中以速度 v 运动时, 其运动轨迹取决于各种作用力的矢量之和. 在惯性坐标系下, 粒子受到重力 G、浮力 F_b、流体剪切力 τ、布朗运动随机力 F_s 的共同作用(图 2(a)). 在旋转体系中, 粒子除受到上述作用外, 还受到科里奥利力或科氏力 F_c (Coriolis force)、惯性离心力 F_i 等的作用(图 2(b)), 其中科氏力用于描述在旋转体系中做直线运动的粒子因惯性而产生的、相对于旋转体系的直线运动偏移(其典型的实例是直线速度极快的龙卷风的螺旋轨迹). 粒子环形绕行的周长取决于粒子沉降速度和容器转速, 而二次、低阶科氏力取决于重力沉降和离心作用[5]. 在非惯性坐标系下, 有时还采用“虚拟力(pseudo forces)”来描述坐标系加速度所致的表观力, 可用于诠释轨道飞行器内物体如何能在存在加速运动条件下实现静止或失重.

3 实现重力改变的空间实验平台及其效应

在太阳系中, 地球、火星和月球表面的重力水平分别约为 1 g, 0.33 g 和 0.16 g, 而在地球重力场内低轨道飞行的飞行器, 其重力水平接近地球表面的 90%(0.9 g). 其中, 处于地球重力场范围内的空间实验平台及其所产生的效应是关注的主要对象.

3.1 空间实验平台

在空间轨道飞行器中, 人为产生或改变重力的一种途径是利用沿线性轨迹飞行的飞行器: 若飞行器维持恒定的 1 g 加速度, 则可人为实现 1 g 重力; 但是由于速度将不断增加, 将在第 347 天接近光速、飞行至地球-太阳距离 30000 倍的或 0.5 光年的深空之处, 显然不具有可操作性; 当然, 在黏性介质(如地球大气环境)中, 由于黏滞阻力的存在, 实验平台最终可以达到沿同一方向的终末速度而直线运动或下落. 另一种途径是采用沿环形轨道飞行的飞行器: 此时圆周运动所致的惯性离心力等效于地球重力场对其产生的重力作用, 其向心加速度的变化可用于产生所需要的部分重力(其有效重力为惯性离心力与地面常重力之差); 这一途径更为现实, 并

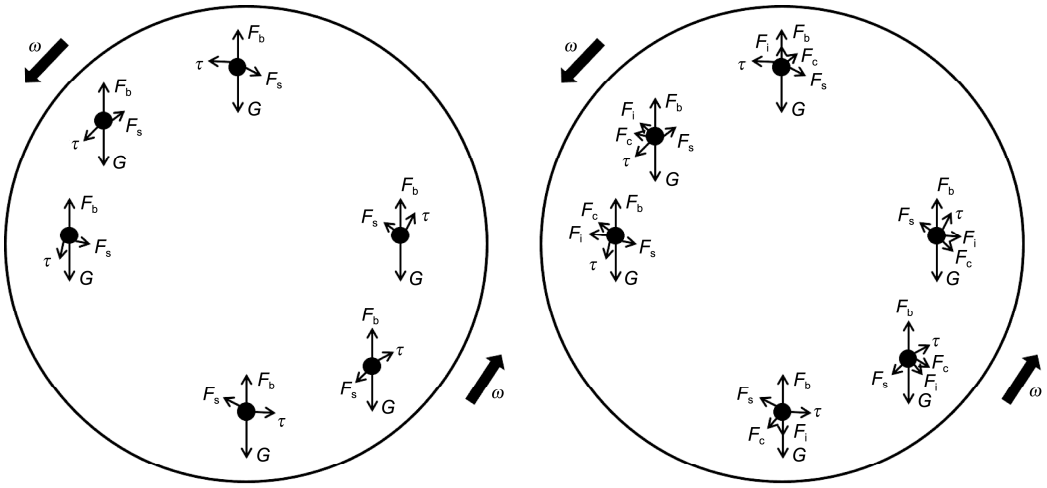


图 2　惯性坐标系(a)和旋转坐标系下(b)下粒子的受力状态和运动轨迹

科氏力计算公式为 $\vec{F}_c = 2m(\vec{v} \times \vec{\omega})$

具有尺度效应(即依赖于待测物体尺寸与平台尺寸的比例).

目前, 在地球重力场内, 常用于研究重力改变的轨道飞行器主要有以下几种.

长期驻留轨道飞行器: 包括空间站、通讯/导航卫星等, 通常按照设计寿命长期或永久性驻留. 其在轨微重力水平主要由轨道高度和轨迹形状确定, 并受到远地点和近地点引力梯度、飞行器振动和航天员运动所致抖动、以及大气拖拽、太阳风、光压、磁暴等的影响, 约为 10^{-4}~$10^{-6}\times g$, 通常对应于 300~600 km 轨道高度和椭圆形飞行轨迹.

短期飞行轨道飞行器: 包括航天飞机、载人/货运飞船、返回式卫星等, 通常在轨时间为数天到数十天不等. 其在轨微重力水平也主要由轨道高度和轨迹形状等因素确定, 约为 $10^{-3}\times g$~$10^{-6}\times g$, 通常对应于 200~600 km 轨道高度和椭圆形飞行轨迹.

短时飞行器: 包括深空气球、探空火箭、抛物线飞机等, 通常飞行时间分别为数小时到数十小时(气球落舱的自由落体时间仅为 30~40 s)、数分到数十分、数十秒(单次)到数十分 (累计)不等. 其微重力水平也随轨道高度和轨迹形状等而变化, 约为 $10^{-2}\times g$~$10^{-4}\times g$, 通常对应于 10~100 km 轨道高度(火箭最大高度可>1000 km)和椭圆形或抛物线形轨道.

此外, 应该注意到的是, 上述空间实验平台除了在轨飞行时可维持较为稳定的微重力水平外, 其发射、回收过程将产生最高可达 5~8 g 的超重力水平; 尤其是对于短时飞行器, 其微重力、超重力状态交替改变, 可视为一个变重力实验平台. 例如, 抛物线飞机作为一个变重力飞行实验平台, 其动力飞行段因动力所致的离心加速度而产生大于 1 g 的有效重力加速度, 实现超重力状态, 而关闭动力后的惯性飞行段却因轨道飞行的向心加速度而产生小于 1 g 的有效重力加速度, 实现微重力状态; 如此数十个起落交替, 从而可实现变重力飞行. 同时, 改变抛物线飞机的轨道还可提供变化的重力水平[6].

3.2　空间重力改变所致的效应

尽管不同的空间飞行器具有不同的微重力和/或超重力水平, 但是在远离地球表面的空间微重力环境中、以及发射和回收过程的超重力状态下, 许多生物、化学、物理过程均会发生类似的显著改变. 重力影响生物学过程的级联事件主要包括: 通过改变生物学对象所处的惯性环境(力学/物理)、进而诱导对其内部结构施加载荷(工程)或产生电化学梯度(化学)、最终导致生物学响应(生物).

(ⅰ) 微重力效应. 在空间微重力环境下, 重力所致的浮力对流减弱乃至消失, 表面现象、尺度效应凸显, 地球表面的许多次级过程在空间环境下成为主导过程, 导致一系列新的生命、化学和物理现象. 例如: ① 生命现象: 长期飞行不仅导致空间乘员骨

质流失、肌肉萎缩、免疫抑制、心血管功能异常、神经功能退变等生理乃至病理改变, 而且还严重影响动物、植物的生长、发育、表型和衰亡等生物学过程. 对于空间失重环境悬浮培养的细胞而言, 其生物学效应主要体现在无结构变形、无胞内组元位移、不减低胞外流体物质交换等方面[4]. ② 化学现象: 在空间微重力环境下, 物质的扩散过程不再受重力所致的浮力对流的影响, 可形成较大尺寸、均匀的半导体/催化材料和蛋白质晶体. ③ 物理现象: 在空间微重力环境下, 无容器时液体的形状可保持稳定的球形形状; 火焰表面不再是泪滴形, 而是可保持弧形或球形形状.

(ⅱ) 超重力影响. 值得注意的是, 空间飞行器在发射、升空、入轨, 以及再入、回地过程中, 均不可避免地经历显著的超重力过程, 可持续数十秒到数小时. 尽管受发射和回地过程中工程资源的限制, 目前尚难以对其影响程度、所导致的效应进行精确量化, 但这一短时的超重力过程对所研究的生命、化学、物理等过程的影响仍不可忽视.

4 实现重力改变模拟的地基实验平台及其效应

由于空间飞行实验机会稀少、费用昂贵, 长期以来人们一直希望能够通过地基实验平台来(部分)模拟空间微重力环境和效应. 但是, 由于对重力及其变化的力学/物理概念、重力改变导致的生物学响应、各种地基模拟装置的设计与工作原理及其运控模式等方面的认识不够清晰, 加之生物学对象的多样性和生命过程的复杂性、生命科学与力学/物理学科在学术语言方面的差异, 导致目前对地基实验平台能否、如何模拟空间微重力环境和效应存在诸多歧义, 从而严重地影响了对模拟空间微重力环境或效应问题的正确认识、以及对空间与地基科学数据间异同的合理诠释, 甚至出现了对研究结果过度评估、不准确乃至错误的结论. 实际上, 本文所讨论的微重力效应模拟应该包括两个层面的含义: 一是通过合理的力学/物理设计建立起相应的实验平台, 用以模拟重力改变的环境或效应; 二是通过正确的生物学设计, 模拟重力环境改变所致的生命体结构与功能变化的生物学响应.

4.1 地基能否实现微重力或超重力?

基于以上的概念性论述, 从力学/物理原理上讲, 地球表面的重力可近似为一个常量, 它作为体积力既无法消除又不能改变, 因此, 在地基上不能实现微重力和超重力. 这里, 体积力是指连续分布在物体内部各点处的力, 如重力或离心力作为体积力, 均与各点的质量和重力加速度或离心加速度成正比. 虽然生物学家常利用回转器或离心机等开展旨在模拟空间环境下的生物学响应验证, 并延续空间生命科学领域已有的习惯、分别采用“模拟微重力(stimulated microgravity)”或“模拟超重力(stimulated hypergravity)”的提法来描述研究结果, 但很显然, 这类提法在力学/物理上是不够准确的, 其内涵应该是对微(超)重力环境或效应的模拟. 随着人们对空间重力改变环境认识的深入, 这一类提法应该采用更加科学、准确的描述, 以免引起概念混淆和歧义.

4.2 地基能否模拟微重力或超重力环境或效应?

在地球表面究竟能否模拟空间环境的重力改变? 根据爱因斯坦相对论的等效原理, 重力场与以适当加速度运动的参考系是等效的, 这也是“消除重量感知”途径的理论基础. 因此, 无论针对轨道飞行时的微重力环境、还是面向发射/回收时的超重力环境, 理论上在地球近地空间模拟重力改变的环境和效应是可能的.

基于上述对重力改变的基本概念和重力效应产生的力学/物理原理的认识和理解, 地球表面微重力环境或效应模拟的技术和装置主要包括两类: ① 基于“消除重量感知”途径: 包括落塔(落管)、自由下落装置、钟摆等; ② 基于“消除加速运动”途径: 包括回转器、旋转(灌流)生物反应器、磁悬浮装置等. 地基超重力效应模拟的技术和装置主要基于“实现人工重力”途径: 包括离心设备、磁悬浮装置、上抛技术等.

以产生人工重力或部分重力为例, 地基的离心旋转不能保证持续获得低于 1 g 的加速度, 因为任一瞬间向心加速度矢量均需叠加在方向向下的重力加速度矢量上. 绕水平轴以 1 g 向心加速度快速旋转的回转器只能实现在 0 g(顶端抵消)与 2 g(底部加倍)间正弦振荡的加速度、其时间平均的惯性离心力为零; 然而, 沿水平轴成倾斜 30°的回转器则可在实现时间平均受力为零的同时、获得 0.5 g 轴向分量的部分重力; 以此类推, 若将回转器绕垂直轴旋转, 则可获得轴向向外的部分重力环境[4].

4.3 地基如何综合模拟微重力或超重力环境或效应下的生物学响应?

应该指出的是, 在地球表面实现微重力和超重力效应模拟时, 必须兼顾力学/物理原理的严格性、工程实现的可行性、生物学问题的多样性之间的平衡. 一方面, 严格控制实验平台物理过程的技术和装置(如秒级短时落塔)往往在力学/物理上是合理、精确的, 但具有较大的工程实现难度和相对狭窄的生物学适用性(如时间过短). 另一方面, 某些物理过程较为复杂、力学/物理刻画尚不清晰的技术和装置(如连续运转回转仪)却因工程技术相对简单、较容易与生物学问题结合而受到生物学家的青睐, 并广泛应用于生物学响应研究. 鉴于此, 科学家们在诠释其研究结果时, 需要对所模拟的重力变化环境和生物学响应进行认真分析、准确报道.

针对空间细胞生长/响应问题, 以回转式或旋转式效应模拟装置为例, 较为详细说明地基如何、怎样模拟微重力环境或效应, 才能使原理趋于清楚、装置更加合理、生物学适用性更强.

5 回转式或旋转式微重力效应模拟装置

5.1 溯源与概况

重力对植物生长的影响可追溯到人类的空天飞行以前, 最早可至 18 世纪早期[1,7]. 回转式或旋转式生物反应器是最早用于模拟空间生物学效应的地基模拟装置, 主要是受到植物根部的正向向地性生长和茎部的负向重力性生长的启示. 1882 年 Sachs[1]首次采用慢速旋转回转器用以“迷惑”植物向重性. 1965 年 Breigleb[2]发展了快速旋转回转器, 尝试用于微生物、原生生物对重力感知、传导、响应研究, 并于 1992 年研制成功适用于动物对重力感知、传导、响应研究的快速旋转回转器[8]. 1988 年 Hoson 等人[9]发展了随机指向装置或三维回转器, 最初的目的是消除植物器官长期横置所带来的负效应, 目前已拓展至动物细胞-组织培养/生长的研究中. 1991 年 Schwarz 和 Wolf[10]研制了可用于动物细胞悬浮培养的旋转壁生物反应器, 并在后续发展了具有在线灌流功能的旋转灌流生物反应器[11].

生物学的多样性决定了需要有不同的装置以适应不同的研究对象. 即便对于同一装置, 也需要有不同的运控模式以满足不同生物学过程和功能的需求. 目前, 回转式或旋转式生物反应器主要有:

(1) 回转器(Clinostat). 包括绕水平单轴旋转的二维回转器(图 3(a))、绕正交双轴旋转的三维回转器(图 3(b)), 其中三维回转器又称为随机指向装置(random positioning machine, PRM). 主要应用于植物个体对重力的感知、传导和响应研究, 也可拓展至植物的器官-组织-细胞层次、以及动物细胞的相关研究.

(2) 旋转壁式生物反应器(rotating wall vessel bioreactor, RWV). 已发展有同向同速、同向差动旋转和反向差动旋转等不同类型、不同工作模式的装置(图 3(c)). 最初目的是发射前 48 h 在航天飞机机舱内实现模拟微重力效应的细胞三维悬浮状态、在升空应激中保护细胞, 目前已广泛用于动物细胞-组织对重力的感知、传导和响应研究. 在地球表面通常采用同速旋转模式用于模拟微重力效应, 在空间则通过差速旋转模式产生对流、用于强化物质交换和氧气输运.

(3) 旋转灌流式生物反应器(rotating wall perfusion vessel bioreactor, RWPV). 已发展同时实现旋转与在线灌流等不同类型、不同工作模式的装置(图 3(d)). 主要是针对空间动物细胞长期培养时营养供应和物质交换不足的弱点而提出, 其技术优势也已转移至地基, 用于再生医学与组织工程领域的细胞/组织三维、动态构建.

5.2 实现微重力效应模拟的基本原理和设计准则

重力作为体积力无法在地面上消除, 因此地基模拟微重力或零重力装置的设计只能从减小或消除重力效应入手. 从力学/物理原理上讲, 无论是回转器还是旋转壁生物反应器, 均不能去除重力, 维持生物学样品恒速旋转所产生的效应只是重力矢量随时间的平均近似为零. 实际上, 上述生物反应器正是通过“消除加速运动”的途径、实现对微重力环境和效应的模拟. 为真正科学、合理地将上述装置应用于特定的生物学过程, 需要进一步回答的问题包括: (1) 回转器(二维与三维)如何更好地模拟微重力环境或效应? (2) 旋转壁培养器是否只能作为三维培养的装置? (3) 随机指向装置可以在什么程度上模拟生命体的微重力效应? 等.

以下以细胞或附着有细胞之微载体的悬浮培养为例, 较为详细地讨论这一类装置的基本原理、工作模式、优势与不足等.

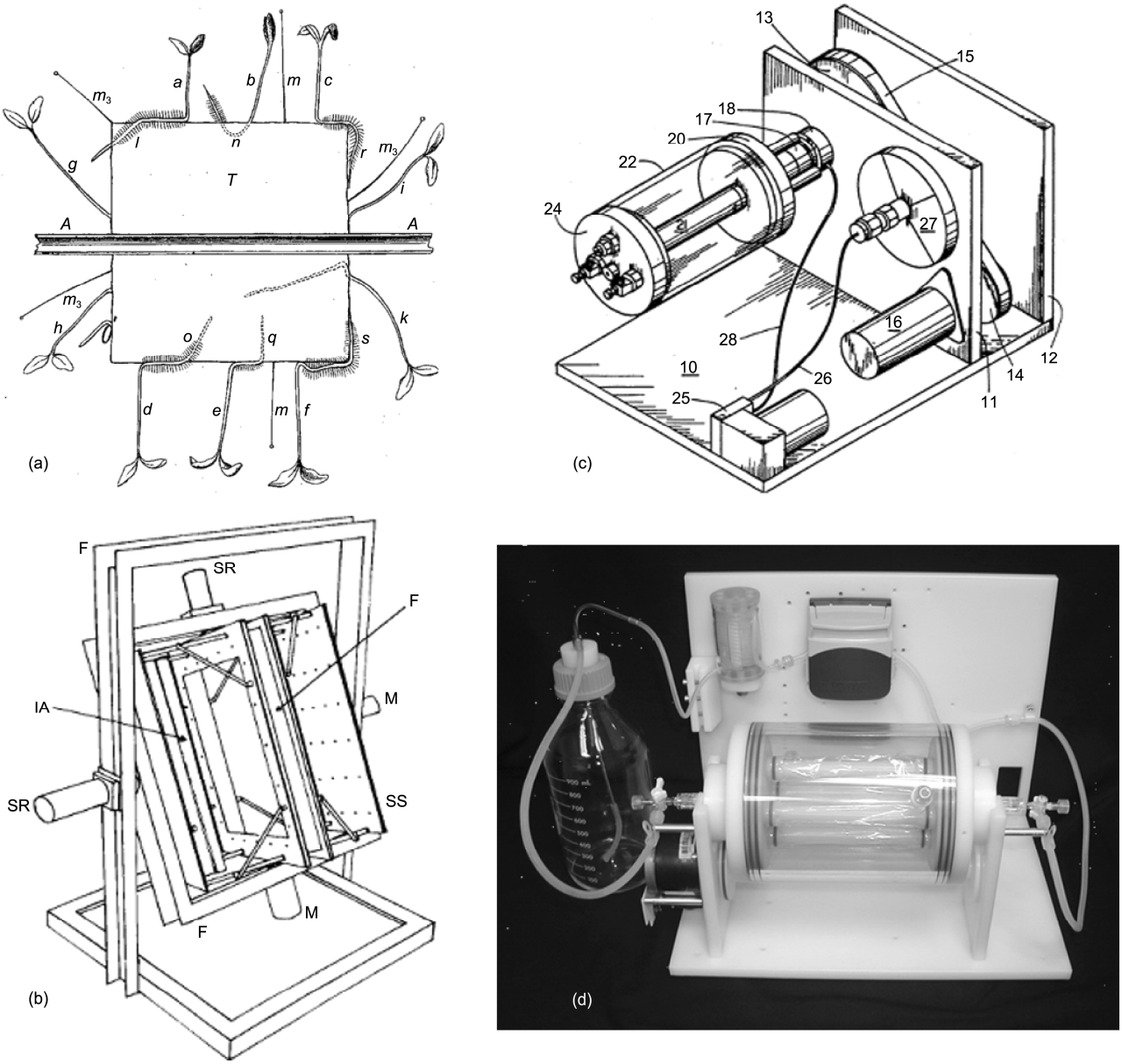


图 3 典型的回转式或旋转式生物反应器

(a) 二维回转器. *T*, 土壤箱体; *A*, 旋转轴; *a*~*k*, 豌豆或亚麻类植物; *m*~m_3, 真菌. (b) 随机指向装置[9]. IA, 照明装置; F, 框; M, 电机(含译码器); SR, 滑移环; SS, 样品台. (c) 旋转壁式生物反应器[10]. 10, 框架构件; 11 和 12, 隔离支撑板; 13 和 14, 滑轮组; 15, 传动皮带; 16, 电机; 17, 传动轴; 18, 传动耦合器; 20 和 24, 进口、出口端盖; 22, 培养圆筒; 25, 气泵; 27, 过滤器; 26 和 28, 输入、输出管路. (d) 旋转灌流式生物反应器[11]

5.2.1 回转器

(ⅰ) 基本原理. 对于悬浮于回转器内的细胞或微载体, 可通过密闭、无气液界面的恒速旋转实现细胞或微载体的刚体运动, 从而达到消除加速运动的目的. 这里, 刚体运动是指所有细胞或微载体的相对空间位置在绕轴旋转时不随时间而改变, 正如一个刚体物体内各质点的相对位置保持恒定(没有形变). 在经历初始启动相后, 容器壁旋转速度可径向向内传递, 直至流体质点间无相对运动、整个流体绕随机分布细胞或微载体做刚体运动. 其中, 细胞或微载体由于重力沉降作用呈现一个较小的环形轨迹、其周长等于在一个旋转周期的时间内细胞或微载体在静止液体中因重力沉降的线性距离, 与细胞或微载体在容器内的位置无关(在不与壁面碰撞的前提下)[12]. 因

此, 实现细胞或微载体的刚体运动是设计地基模拟微重力或零重力装置的一种可能途径.

(ⅱ) 工作模式. 为实现回转器内细胞或微载体的刚体运动、达到消除加速运动或相对静止的目的, 需要针对不同的生物学对象, 优化工程设计和运控参数. 影响回转器模拟微重力效应和生物学响应的主要因素包括[13]:

① 几何参数——回转器结构与尺寸. 理想的设计优化是细胞或微载体受到的剪应力和离心力很小, 回转器密闭、无气液界面, 端部效应可忽略不计. 然而, 小尺寸回转器虽然易于减小离心力、降低端部效应, 但必须与生物学研究中对细胞量的需求相协调.

② 流动参数——转速. 除保证力学/物理上细胞或微载体的相对静止外, 还需考虑生命体响应重力信号的特征时间, 其中响应时间与旋转周期的匹配是关键因素, 决定着是否产生重力响应的时间窗口. 理想的优化转速是转速快至任一瞬间生物学样品不能感受和响应重力, 同时慢至避免产生过大的离心力、能保证其相对静止.

③ 培养参数——包括培养介质密度和黏度, 细胞大小和密度, 微载体尺寸、密度和多孔性, 细胞处于悬浮或附着状态, 以及回转器内温度、pH、气体参数(包括成分、浓度、是否存在氧合器)等. 理想的参数优化需要考虑上述参数的综合平衡, 其中细胞或微载体与流体之间尽可能小的密度差易于使其处于悬浮或相对静止状态[14].

④ 运行参数——运控模式和运转时间. 理想的运控模式是转速随时间呈阶梯增加、以适应细胞增殖对维持其刚体运动的新要求. 同时, 绕水平轴、垂直轴、倾斜轴旋转的模式可提供不同的力学模态, 分别模拟不同的微重力效应水平[15].

⑤ 对照条件——对照实验设计. 对于地基微重力效应的模拟而言, 需要从力学/物理原理和生物学需要等方面综合考虑对照实验的设计, 以使所获得的数据更好地反映微重力环境下的生物学效应. 需要指出的是, 基于普通的生物学对照实验设计准则, 将生物学样品置于培养瓶(皿)乃至静止于回转器中作为对照, 是难以直接与回转器旋转后获得的实验数据进行有效对照的, 因为此时回转器旋转导致的对样品的附加效应与回转器对微重力环境的模拟效应是耦合在一起的. 因此, 需要探索更加直接的对照实验设计方法. 例如, 密度均匀的细胞团或微载体虽然在一个旋转周期内可实现模拟微重力效应的刚体运动(此时, 细胞或微载体在惯性坐标系内做随机运动、在旋转坐标系内做正弦运动, 一个周期内的重力矢量时间平均积分为零), 但其在回转器顶部和底部的受力可相差 $2g$; 而采用上部和下部密度不均一的极化非均匀细胞或微载体, 可使其在回转器顶部和底部的受力相差最小化, 有望实现在惯性坐标系内近似静止并模拟常重力效应[16]. 然而, 极化非均匀细胞团或微载体通常需要人工制备、难度大、适应性有限, 因此, 是否还有更加合适的对照实验尚不清楚, 需要探索.

(ⅲ) 优势与局限. ① 优势. 理论上回转器能够实现细胞或微载体相对于周围流体处于静止状态, 类似于空间微重力环境下细胞外环境的三个效应(低剪切、适度混匀、最优悬浮培养)[4]之一, 可用于模拟空间在轨飞行的静息、无扰动流体条件. ② 局限. 因生命体内各组元密度各异, 故通过改变惯性力环境影响密度驱动的物质输运过程、从而调控其生物学响应的途径也将因密度各异而不同, 需逐一甄别. 不存在单一、普适的优化条件.

5.2.2 旋转壁(灌流)生物反应器

(ⅰ) 基本原理. 旋转壁生物反应器是针对细胞或微载体悬浮培养的一种特殊回转器, 在微重力效应模拟方面具有与回转器相同的力学/物理原理, 即通过内筒和外筒同向、同速旋转, 使悬浮在培养器内的细胞或微载体实现刚体运动、维持相对静止. 所不同的是基于长期培养所需的氧耗要求, 通过内筒氧合器实现在线氧气输运[11]. 旋转壁灌流生物反应器是在旋转壁生物反应器基础上增加了在线灌流, 进一步强化物质交换和氧气输运. 需要指出的是, 此时由于灌流流动所导致的扰动, 在培养器内的细胞或微载体实现刚体运动、维持相对静止的工程设计与运控难度增大, 因而对微重力效应模拟的能力也下降.

(ⅱ) 优化模式. 优化旋转壁生物反应器模拟微重力效应和生物学响应的主要因素包括: (1) 低剪切力: 采用小密度差、多孔/中空载体、细胞包埋等方法. (2) 低载体自旋: 可调控细胞内力学平衡(浮力/剪切)、促进细胞骨架重组. (3) 高物质输运: 通过扩散、对流传质的数值模拟加以优化. (4) 低碰撞: 通过保证低体积分数的细胞或微载体以减低相互之间及其与壁面间的碰撞. (5) 合理对照设计: 采用极化非均匀微载体、混用方式. (6) 最佳微载体形状: 球形为

佳[17].

对旋转壁灌流生物反应器运控模式的优化, 除上述因素外, 还应着重考虑灌流率与转速两者之间的平衡, 以期达到既尽可能实现刚体运动、维持相对静止, 又能满足长期培养对物质交换和氧气输运的需要. 此时, 细胞或微载体的运动除刚体运动模式(solid-body rotation mode)外, 还有悬停模式(Hover mode); 前者针对小而疏松类型的细胞、采用同向同速(15~35 r/min)旋转方式, 而后者针对大而致密类型的细胞、采用高速旋转方式[17].

近年来, 人们也在探索对旋转壁(灌流)生物反应器同向差速旋转模式、甚至是反向同速、差速转动模式[18]. 尽管理论分析和数值模拟提示, 上述新的工作模式在特定条件(如单个的细胞或微载体悬浮时)下对某些方面(如物质交换和氧气代谢)可能有所改善, 然而, 核心问题——多细胞或微载体、强碰撞作用下的运动与受力分析, 以及流场与输运分布——仍未完全解决, 同时还可能带来新的问题(如差速运动所致的剪切力附加影响、增加维持刚体运动的难度等). 因此, 新的工作模式是否能够真正模拟微重力环境、以及如何更好地阐明其相应的生物学响应, 有待进一步探索.

(ⅲ) 优势与不足. ① 优势. 旋转壁生物反应器可在一定条件下实现相对的细胞或微载体静止、减低样品外培养介质流动, 故能够较好地模拟微重力效应. 旋转壁灌流生物反应器可有目的地实现营养物质朝向样品、代谢废物背离样品的灌流, 当细胞或微载体在 1 *g* 重力作用下沉降时, 可近似地维持其在培养液中悬浮, 故可用于产生较为理想的低剪切、适度混匀、最优于悬浮培养/组织生长的流体环境. ② 局限. 尽管旋转壁生物反应器可基于"消除加速运动"的原理实现微重力效应的模拟[19], 但因缺乏在线灌流而不利于需要长期培养的细胞或微载体体系. 反之, 旋转壁灌流生物反应器虽然可有效提高物质交换和氧气代谢, 但灌流扰动(无论是连续灌流还是间歇换液)不利于细胞或微载体实现刚体运动和相对静止.

5.2.3 随机指向装置或三维回转器

(ⅰ) 基本原理. 随机指向装置或三维回转器是针对二维回转器通过慢速或快速旋转方式模拟微重力效应的可靠性[15]而提出的, 期望克服二维回转器长期横置所带来的负效应[9]. 通过使回转器沿正交方向的交替旋转, 使得生物学样品无法在所设定的时间窗口内感知重力矢量的主方向, 从而达到"迷惑"重力而模拟失重的目的.

随机指向装置最初是面向固定的植株对重力的感受、响应而发展的, 近年来开始拓展到悬浮的动物细胞-组织的微重力效应模拟[20]. 前者主要是针对大尺寸植株的残余离心力效应、关心能否在所有方向上屏蔽植物响应重力矢量的时间窗口, 并将该思想拓展至后者. 显然, 这与微重力效应模拟需要实现刚体运动和相对静止的认识并不完全一致. 悬浮的动物细胞-组织在的随机指向装置上很难实现刚体运动和相对静止, 因此, 需要进一步阐明动物细胞-组织利用什么新的原理、通过何种途径或模式来实现微重力效应模拟.

(ⅱ) 工作模式. 随机指向装置通常有 3 种工作模式: 随机旋转、离心回转、自由编程回转. 除上述提到的随机旋转外, 离心回转方式可沿不同方向施加离心力, 从而模拟附加人工重力对生物学响应的影响; 而自由编程回转方式则是根据不同生物学问题的具体需要, 自行设定双轴旋转方式. 应该指出的是, 对于固定的植株和悬浮的动物细胞-组织, 两者应具有不同的工作模式.

(ⅲ) 优势与局限. ① 优势. 随机指向装置可有效地克服因几何尺寸受限而导致的培养器沿轴向的端部效应(即细胞或微载体沿轴向两端的富集), 故可相应地增大培养体积和细胞或微载体使用量, 适用于对大体系样品的微重力效应模拟. 同时, 由于工作模式更加灵活、可调控的参数更多, 有望更好满足生物学对象多样性和生物学问题多元化的需求. ② 局限. 鉴于随机指向装置设计原理和工作模式的复杂性, 对其运控模式的优化要求更高. 除需考虑针对前述其他两类装置优化的要求外, 还需要针对其内部的流体流场、细胞或微载体轨迹、物质输运等开展更加细致的理论分析、数值模拟和实验验证, 目前这一方面的工作还很初步. 只有在有效获取这些定量信息之后, 才能真正判断随机指向装置对微重力效应的模拟能力和程度.

6 其他装置

除上述针对地球表面惯性坐标系下模拟重力改变效应的方法和装置外, 其他相关的地基实验平台还包括:

(1) 基于“消除重量感知”. 包括自由落体装置、自由下落仪(free fall machine, FFM)[21]等装置. 自由落体方法是采用大型落塔或落管装置、使得实验平台与生物学对象同时下落, 其微重力水平取决于黏滞阻力, 单次实验微重力时间为秒级. 自由下落仪是通过小型自由落体装置与压缩空气上抛方式相结合, 易于实现多次下落和上抛, 单次实验微重力时间为亚秒级. 由于重力改变的有效时间过短, 只能开展极其有限的微重力效应模拟的生物学研究.

(2) 基于“消除加速运动”. 包括密度匹配、磁/静电悬浮等技术和装置. 密度匹配技术是通过最小化生物学对象与流体的密度差实现相对静止、从而可从运动学上模拟微重力效应; 虽简单易行, 但无法改变生命体内部组元的受力状态、且可控性和适应性较差. 电磁/静电悬浮装置是通过对生物学对象施加与重力方向相反的电磁力来平衡重力的作用和效应、从而实现相对静止和微重力效应模拟; 该方法物理概念清楚, 但样品内组元间异质性所致的技术难度和电磁力本身的附加效应需要进一步认识.

(3) 基于“实现人工重力”. 离心技术可通过对生物学对象施加离心力来实现人工重力, 但应注意在空间轨道飞行器内与地球表面附近的离心方法具有显著的差别, 前者通常是在轨道飞行器内对生物学样品施加 1 *g* 的离心力、以期通过“人工重力”实现对于地球表面重力水平的模拟, 而后者则是通过在地球表面施加离心力以改变生物学样品的受力状态、从而达到模拟空间重力变化所致效应的目的; 同时, 两者的对照实验设计也各异, 需仔细甄别其合理性[22]. 此外, 电磁悬浮装置也可通过施加与重力方向相同的电磁力、自由下落仪也可通过上抛方式, 分别提供不同水平的人工超重力环境模拟.

其他在地基模拟微重力环境下研究细胞生长对微重力响应的方法和装置还包括重力矢量导向的细胞生长方法及装置[23]、片流-逆流式细胞生物反应器[24]、微模式[25]或微流控[26]细胞生物反应器等, 分别可从不同视角部分地模拟重力变化所致的细胞生物学响应.

7 结论

随着人类空间实践活动的深入, 对在地基开展微重力效应模拟的需求急剧增加. 在空间生命科学与生物技术、乃至航天生理学与病理研究历程中, 长期存在着部分有关地基微重力效应模拟方面的模糊概念和提法, 严重地阻碍了学科的发展和研究的深入, 迫切需要从基本概念和力学/物理原理上加以逐步澄清. 尽管人们对空间环境和效应的认识还极为有限, 但对于已经清楚的概念和原理, 需要不断地加以证实、正名, 以使生物学家能够采用准确的学术语言对科学问题和研究结论进行合理的描述. 本文从基本物理概念出发, 通过以上分析, 可得到如下结论: (1) 地基不能实现微重力或超重力, 源自重力作为常量的体积力, 在地球表面无法改变和消除. (2) 地基模拟微重力环境或效应是可能的, 主要有“消除重量感知”和“消除加速运动”两种途径. (3) 回转式或旋转式反应器不能模拟微重力, 但可通过“消除加速运动”(部分)抵消重力对生物体的定向刺激效应, 从而实现模拟微重力环境或效应所致的生物学响应.

基于此, 过去部分模糊的概念和提法可得到逐步澄清:

(1) 正如前述, 不仅回转器被认为可以“模拟微重力”的提法易于引起歧义, 而且“模拟失重” (stimulating weighlessness)的提法也不够准确, 因为此时重量仍被细胞感知、无法消除. 相反, 已有有关回转器能够模拟“相对静止”(motionlessness)的提法相对更为合适(相对于旋转坐标系), 因为对于悬浮细胞或微载体培养, 回转器的主要效应是消除相对运动.

(2) 严格地讲, 回转器模拟微重力效应是通过一定条件下使细胞做刚体运动、从而消除其加速运动. 尽管重力仍然存在, 但重力矢量不断改变取向, 以使流体和细胞一起旋转、产生刚体运动. 此时, 有关“细胞恒速旋转所产生的效应只是重力矢量的时间平均近似为零(time-averaged zero gravity vector)”只是关于细胞受力状态的物理描述, 其效应是否与空间微重力环境下的生物学响应一致仍需进一步探索.

(3) 应该指出的是, 因工程实现的限制和生物学对象的多样性, 加之多细胞或微载体、强碰撞作用, 完全实现每一个细胞或微载体物理上精确的刚体运动、从而消除其加速运动是非常困难的. 然而, 从统计平均上实现多细胞或微载体的相对静止并非完全不可能.

因此, 参比过去一个用于描述回转器或旋转壁(灌流)生物反应器而提出的、力学/物理上尚不够准确的“功能性失重”提法(functional weighlessness), 本文提出“功能性静止”(functional motionlessness)的概念,

其基本含义是, 即便不能保证每一个细胞或微载体精确的刚体运动或静止状态(即每一个细胞或微载体所受合力不一定为零), 也有可能通过对实验条件和运控参数的优化控制、实现细胞或微载体群体在统计学意义上的刚体运动, 此时装置内部的流体流动、细胞或微载体间碰撞等扰动得以最小化, 细胞或微载体可实现既不撞壁、也不汇聚于转轴的悬浮状态.

综上所述, 对于回转式或旋转式生物反应器而言, 理论上在地基可(部分)实现对空间微重力效应的模拟, 但需要根据不同的生物学问题具体、逐一地对其力学/物理原理、工作模式、运控优化等进行分析、模拟和验证[27~29].

应该指出的是, 不同物种(动物、植物、微生物等)、不同层次(从种群、个体直至细胞、分子)的生物学对象均可响应重力的变化并产出不同效应, 即便针对哺乳动物细胞这一具体主题, 其文献报道也不胜枚举. 由于生物学响应和效应不是本文讨论的重点, 故未做详细讨论和展开. 同时, 随着空间飞行实验机会的逐步增加和空间实验条件的日臻规范, 空间飞行实验结果的科学性、准确性进一步加强, 因此, 地基模拟研究需最大限度地吸纳空间飞行实验对地基模拟结果的验证, 并提出新的科学与技术问题.

更广义地讲, 空间生命科学研究不仅有助于拓展人类生存空间和提供空间乘员生命保障, 而且对于认识地球生命本质和规律具有重要的理论和实际意义. 正确认识空间细胞生长与响应过程是空间生命科学研究的基础. 只有在物理概念准确、力学原理清晰的条件下, 才能合理地比对空基和地基之间细胞生长过程和细胞生命活动的差异, 才能在细胞这一生命基本单元层次阐明细胞感知、响应和传导重力信号的基本规律, 最终诠释地球生命的本质及其在地外的变化规律.

致谢 感谢中国科学院上海生命科学院植物生理生态研究所郑慧琼以及中国科学院力学研究所康琦、王育人、孙树津、王成之对本文的阅读, 感谢王成之在绘图等方面的技术支持.

参考文献

1 Sachs J. Ueber Ausschliessung der geotropischen und heliotropischen Krummumgen wahrend des Wachsens. Arb Botan Inst Wurzburg, 1882, 2: 209–225
2 Breigleb W. Ein Bentraig zur Frage physiologischer Schwerelosigkeit. In: Deutsche Forschungs- und Versuchs-anstalt fur Luft- und Raumfahrt Forschungsbericht, 1965. 65–80
3 胡文瑞. 微重力科学概论. 见: 胡文瑞, 编. 微重力科学概论. 北京: 科学出版社, 2010. 1–18
4 Klaus D M. Clinostats and bioreactors. Gravit Space Biol Bull, 2001, 14: 55–64
5 Hammond T G, Hammond J M. Optimized suspension culture: The rotating-wall vessel. Am J Physiol Renal Physiol, 2001, 281: 12–25
6 ESA. European Users Guide to Low Gravity Platforms, 2005, 4: 1–25
7 Schwarzenberg M, Pippia P, Melon M A, et al. Signal transduction in T lymphocytes—A comparison of the data from space, the free fall machine and the random positioning machine. Adv Space Res, 1999, 24: 793–800
8 Briegleb W. Some qualitative and quantitative aspects of the fast-rotating clinostat as a research tool. ASGSB Bull, 1992, 5: 23–30
9 Hoson T, Kamisaka S, Masuda Y, et al. Evaluation of the three-dimensional clinostat as a simulator of weightlessness. Planta, 1997, 203: 187–197
10 Schwarz R P, Wolf D A. Rotating bio-reactor cell culture apparatus. US Patent 4988623, 1991, NASA
11 Schwarz R P, Wolf D A. Horizontally rotated cell culture system with a coaxial tubular oxygenator. US Patent 5026650, 1991, NASA
12 Dedolph R R, Dipert M H. The physical basis of gravity stimulus nullification by clinostat rotation. Plant Physiol, 1971, 47: 756–764
13 Hammond T, Allen P. The Bonn criteria: Minimal experimental parameter reporting for clinostat and random positioning machine experiments with cells and tissues. Microgravity Sci Technol, 2011, 23: 271–275
14 Gao H, Ayyaswamy P S, Ducheyne P. Dynamics of a microcarrier particle in the stimulated microgravity environment of a rotating-wall vessel. Microgravity Sci Technol, 1997, 3: 154–165
15 Brown A H, Dahl A O, Chapman D K. Limitation on the use of the horizontal clinostat as a gravity compensator. Plant Physiol, 1976, 58: 127–130
16 Bucaro M A, Zahm A M, Risbud M V, et al. The effect of simulated microgravity on osteoblasts is independent of the induction of apoptosis. J Cell Biochem, 2007, 102: 483–495

17 Ayyaswamy P S, Mukundakrishnan K. Optimal conditions for simulating microgravity employing NASA designed rotatingwall vessels. Acta Astronaut, 2007, 60: 397–405
18 Begley C M, Kleis S J. The fluid dynamic and shear environment in the NASA/JSC rotating-wall perfused-vessel bioreactor. Biotech Bioeng, 2000, 70: 32–40
19 Klaus D M, Todd P, Schatz A. Functional weightlessness during clinorotation of cell suspensions. Adv Space Res, 1998, 21: 1315–1318
20 van Loon J J W A. Some history and use of the random positioning machine, RPM, in gravity related research. Adv Space Res, 2007, 39: 1161–1165
21 Mesland D A M, Anton A H, Willemsen H, et al. The free fall machine–A ground-based facility for microgravity research in life sciences. Microgravity Sci Technol, 1996, 9: 10–14
22 van Loon J J W A, Folgering E H T E, Bouten C V C, et al. Inertial Shear forces and the use of centrifuges in gravity research. What is the proper control? J Biomech Eng, 2003, 125: 342–346
23 Li H, Chen J, Zhang Y, et al. Effects of oriented substrates on cell morphology, the cell cycle, and the cytoskeleton in Ros 17/2.8 cells. Sci China Life Sci, 2010, 53: 1085–1091
24 Sun S J, Gao Y X, Shu N J, et al. A novel counter sheet-flow sandwich cell culture system to unravel cellular responses in space. Microgravity Sci Technol, 2008, 20: 115–120
25 Cui Y H, Huo B, Sun S J, et al. Fluid dynamics analysis of a micropatterned cell bioreactor. Ann Biomed Eng, 2011, 39: 1592–1605
26 Yang F, Gao Y X, Zhang Y, et al. Developing a microfluidic-based system to quantify cell capture efficiency. Sci China Life Sci, 2009, 52: 173–181
27 Long M, Sun S J, Huo B, et al. Chapter 12: Biomechanics on cell responses to microgravity, 215-233. In: Hu W R, ed. Advances in Microgravity Sciences. Trivandrum, India: Transworld Research Network Press, 2009
28 龙勉, 孙树津, 霍波. 空间生物技术. 见: 胡文瑞, 编. 微重力科学概论. 北京: 科学出版社, 2010. 323–371
29 Hu W R, Long M, Kang Q, et al. Space experimental studies of microgravity fluid science in China. Chin Sci Bull, 2009, 54: 4035–4048

How to stimulate a space microgravity environment or effect on Earth: From the viewpoint of responses of space cell growth to microgravity

LONG Mian

Key Laboratory of Microgravity and Center for Biomechanics and Bioengineering, Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Little is known about the effects of a microgravity environment in space on biological, chemical, and physical processes. It also remains unclear if it is possible to simulate a space microgravity environment or effect on Earth. This paper discusses, according to the mechanical/physical principles of the basic processes of cell growth in space, the issues of what gravitational change is, how a space microgravity environment or effect can be simulated, and how biological responses to a simulated microgravity environment can be mimicked. It aims to elucidate relevant concepts in space life science and biotechnology, as well as in space physiology and medicine, and to present the scientific merits of related ground-based investigations.

microgravity effect, ground-based simulation, cell growth, biological response

doi: 10.1360/972013-1232