

153-156

空间细胞培养

反应器

第11卷 第2期  
1998年 4月航天医学与医学工程  
Space Medicine & Medical EngineeringVol.11 No.2  
Apr.1998

19

微重力环境

## 空间细胞培养反应器的研制现状及其发展

汪洛 陶祖莱<sup>1</sup> 高克家

Q693

细胞是构成有机体的基本单位,同时又是代谢和发挥功能以及遗传的基本单位,从而构成了一切有机体生长和发育的基础。组成细胞的基本元素包括碳、氢、氧、氮、磷、硫、钙、钾、铁、钠、氯及镁等多种化学元素,这些元素又构成细胞结构与功能所需的众多无机和有机化合物。最基础的生物大分子是核苷酸、氨基酸、脂肪酸及单糖,它们又构成核酸、蛋白质、脂类及多糖类等重要的生物大分子<sup>[1]</sup>。

地球上生物在进化过程中赖以生存的条件与空间条件显著不同,其最明显的差别在于重力条件。因此微重力作为一种参照有可能促进对许多地球上生命过程和现象,首先是一些与重力有关现象和过程的理解。更为重要的是,微重力条件将使科研工作者有机会从一个全新的角度对地面已经开展的众多研究进行重新认识和反省,其可能的结果显然将会大大促进地面生命科学的发展。

自从第一次空间生物搭载飞行即1948年猴子搭载V-2火箭以来,人们对微重力环境下人类短期适应过程的有关生物学机制已开始有所了解。尽管太空生活的长期影响(长达几年)还有待确定,也不管失重在人体生理方面如何表现,微重力的所有效应都是细胞单独以及与其它细胞一起产生的最高反应<sup>[2,3]</sup>。

微重力环境作为一个新型的“实验室”:允许进行细胞生物学实验以便从细胞水平来理解太空适应的过程;也使人们从另一个角度认识在地球重力环境下长期进化的生命现象成为可能;毋庸置疑,这一“实验室”同时也具有十分

重要的生物学及商业应用可能性。已经进行的细胞培养太空飞行实验表明,具有医学重要性的某些细胞因子和细胞分泌的信使物质在太空飞行期间呈现高浓度分泌表现。微重力如何以及为什么可改变细胞的功能显然既是一个令人非常感兴趣的研究领域,也具有十分重要的生物学及商业应用的潜在可能性。正是基于这几点,目前世界上的主要几个航天大国,包括美国国家航空航天局(NASA),都已经把细胞分子科学研究与生物大分子晶体生长研究相并列,作为其微重力生物技术计划发展的两大主要研究领域<sup>[4]</sup>。

## 目前发展状况和技术水平

到目前为止,世界各国已经研制了多种用于空间细胞培养的装置,其中不少已经经过空间飞行的实际检验。它们的主要参数和技术状态如表1所示。

装置的原理框图和关键部件技术构成分析地面细胞培养的常规流程见图1。

显然这一流程的空间自动实现即“空间细胞培养反应器”装置应当划分为由细胞新陈代谢特性决定的内部系统和提供必备环境条件的外部系统,其总体装置的原理框图见图2。结构示意图见图3。

## 研制的核心问题

生物反应的基本过程在于细胞的生长。由生命所特有的新陈代谢这一基本特点决定,生物反应体系与一般化学反应体系不同,是一个多组分、多相的非线性体系;其中既包括了各种细胞内部的生化反应、胞内与胞外的物质交换,

汪洛,中国科学院微重力国家实验室,北京 100080

陶祖莱,高克家,中国科学院力学研究所微重力研究室,北京 100080

本文于1997-04-22收到,1997-06-11修回

表 1 空间细胞培养装置概况

名称	国家	飞行计划	主要技术状态和参数	研制时间
Woodlawn Wanderer - 9 (Dallas County Hospital, Dallas, Texas/JSC)	美国	Salyut - 3	40cm × 19cm × 17cm, 10kg, 气密封, 16W, 两架各自有独立的照相机和相差显微镜系统(20×和40×), 两个细胞培养系统, 每个分别包括9个培养室, 双注射泵系统(分别用于培养液灌注和固定液), 温度和参数控制采用电子方式, 36℃, 细胞为贴壁生长, 采用玻璃平皿作为支持物	1978 <sup>[5]</sup>
Biotherm (intercosmos)	瑞士	Salyut - 4	9.5kg, 电池可用 15d, 容积: 100ml, 15 ~ 30℃/2kg,	1982 <sup>[6]</sup>
Cytos I	法国	Salyut - 5	3W, 27V DC 船电或电池, 容积: 350ml, 20 ~ 35℃	1982 <sup>[6]</sup>
(Universit <sup>n</sup> , de Toulouse) Biorack (ESA/ESTEC)	德国	Salyut - 6	32cm × 26cm × 35.5cm, 9.9kg, 25℃	1982 <sup>[7]</sup>
Carry - on (ETH - Z(rieh) Cytos II (Universit <sup>n</sup> , de Toulouse) 动态细胞培养系统 (ETH - Z(rieh)/Contraves)	瑞士	D - 1	冷冻: -15℃; 冷藏: 4℃, 包括 1g 参比离心机和干燥箱。I 型内部体积 2cm × 4cm × 8cm(容积 65ml), II 型 6.7cm × 6.7cm × 8.5cm(容积 385ml), 温度: 22℃ (I 型), 37℃ (II 型)	1982 <sup>[8]</sup> 1983 <sup>[9]</sup>
	瑞士	STS - 8	25cm × 17cm × 17cm, 5.6kg, 3.5W, 28V DC 船电或	1984 <sup>[10]</sup>
	法国	Spacelab Salyut - 7	电池维持长达 24h, 37℃ 同 Cytos I, 温度可选, 4、8、15、25、37℃	1986 <sup>[11]</sup>
静态培养器	中国	IML - 1	适用于 I 型 Biorack(2cm × 4cm × 8cm), 不锈钢制造, 包括 2 个培养室, 每个容积为 0.2ml, 分别为静止和渗透泵灌注培养方式	1988 <sup>[12]</sup>
细胞培养装置	日本	尖一乙卫星	相变材料控温, 36 ± 2℃, 卡式玻璃瓶培养方式, 容积为 25ml	1989 <sup>[13]</sup>
改良 DCCS	中国	IML - 2	电热培养箱: 483cm × 444cm × 606cm, 49kg, 气体供应单元: 483cm × 221cm × 444cm, 15kg, 温度: 37℃ 或 22℃ ± 1℃, 湿度: 60 ± 10% RH, CO <sub>2</sub> : 5 ± 1%, 有效容积 20ml	1994 <sup>[14]</sup>
	中国	尖一乙卫星	钛金属制造, 包括两个培养室, 每个容积为 2ml, 分别为静止培养和双渗透泵灌注培养方式, 双温度控制: 36℃ ± 1℃(培养室)和 15℃(贮液室), 气密封, 气室(100mm × 60mm × 40mm), 起始气体浓度为 8% (CO <sub>2</sub> )和 25% (O <sub>2</sub> )	1994 <sup>[15]</sup>

也包含有胞外的物质传递和生化反应。显然, 传质过程构成了这一复杂体系的基础。

地球上传质过程的实现直接与重力引起的对流、沉降和扩散相关; 而微重力环境由于总加速度的降低, 减少了对流和沉降因素的作用。这一点有利于研究重力改变对细胞生长过程的影响, 但同时也减少了传质因素, 使细胞的生存必须仅仅依赖于单纯的扩散作用。因此形成了“空间细胞培养反应器”研制的核心问题, 即细

胞培养单元构型的选择必须同时兼顾两方面的要求——生物学的传质性能良好以及力学上尽可能不破坏微重力。这实际上已经构成了一个跨学科交叉的复杂问题。

我们认为首要问题是应当确定可以满足生物学实验要求的微重力力学水平。表 2 概括了飞行过程中影响微重力条件的一些因素<sup>[16]</sup>。参照众多世界各国已经开展的空间细胞培养研究, 我们认为: 相关的微重力尺度应当 ≤ 10<sup>-2</sup>g。

动物细胞与植物或微生物细胞不同, 表面只有一层厚约 7~10nm 的膜性结构, 其基本作用是保持细胞内部相对独立和稳定的内环境, 是细胞膜内外物质流、信息流和能量流的出入口。这一结构极为脆弱, 因此对培养条件要求更为苛刻, 在设计细胞培养单元构型时应当特别充分考虑以下几点。

- (1) 传质性能应当保证细胞可以获取充足养分以维持其正常生长;
- (2) 避免或者降低流体剪切力对细胞造成损伤, 以及对微重力条件的破坏;
- (3) 防止培养液环境中化学成分的急剧变化, 导致对细胞的伤害。

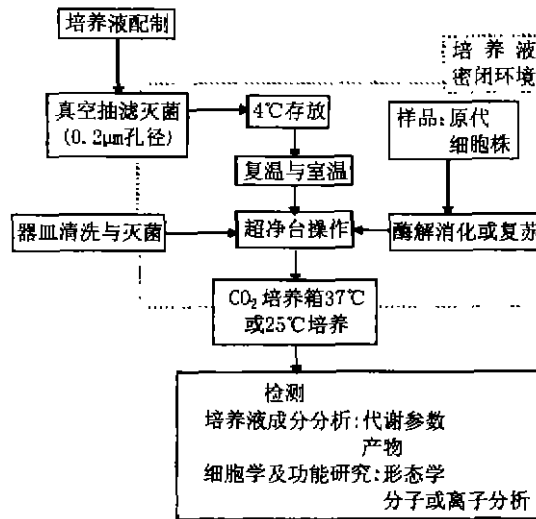


图 1 地面细胞培养实验流程简图

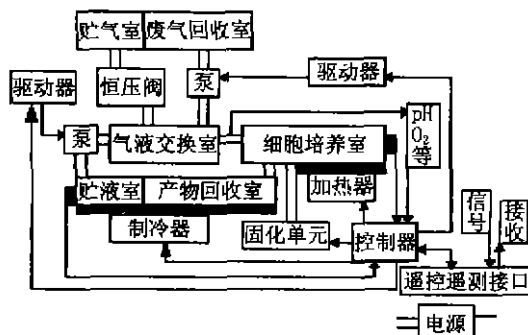


图 2 空间细胞培养生物反应器原理框图

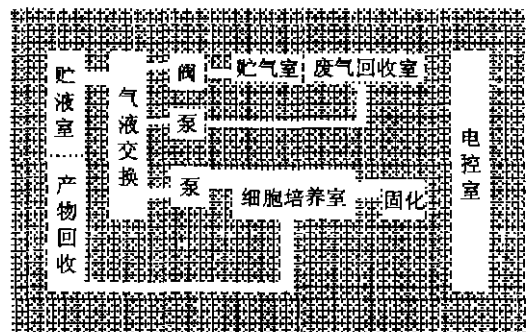


图 3 空间细胞培养生物反应器结构示意图

表 2 在轨飞行过程中影响微重力条件的主要因素

主要因素	影响程度(g)	主要因素	影响程度(g)
Remnant 重力加速度	$5 \cdot 10^{-4}$	在轨机动动作	$1 \times 10^{-1}$
库仑力	$1 \times 10^{-5}$	飞行人员操作	
Coriolis 力	$5 \times 10^{-4}$	控制台	$5 \times 10^{-3}$
气动力	$4 \times 10^{-4}$	呼吸	$1 \times 10^{-3}$
太阳风力	$4 \times 10^{-4}$	打喷嚏	$2 \times 10^{-3}$
辐射压	$1 \times 10^{-5}$	移动	$3 \times 10^{-3}$

## 参考文献

- 1 翟中和主编. 细胞生物学. 北京: 高等教育出版社, 1995: 1
- 2 汪 洛. 太空—细胞生物学研究的一个新型“实验室”. 载人航天, 1995;3: 37~39
- 3 Cogoli A, Bechler B, Lorenzi G. Response of cells to microgravity. In: Asashima M, Malacinski GM, eds. *Fundamentals of Space Biology*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1990: 97~111
- 4 Keafer LS, Holtz TM, Schmitz RM eds. *A microgravity investigator's guide*. microgravity science and application division of the NASA office of life and microgravity science and applications. Washington D. C: NASA Headquarters, 1994: 3
- 5 Montgomery POB, Cook JE, Reynolds RC, et al. The response of single human cells to zero gravity. *In Vitro*, 1978;14:165~173
- 6 Cogoli A, Tschopp A. Biotechnology in space. *Advances in Biochemical Engineering*, 1982;22: 1~50
- 7 Planel H, Tixador RR, Nefedov Y *et al.* Effects of space flight factors at the cellular level: results of the Cytos experiment. *Aviat Space Environ Med*, 1982, 53: 370~374
- 8 Soons AFL. The biorack programme: a european contribution to space biology. *ESA Bulletin*, 1982; no. 31: 46~51
- 9 Mesland D. The scientific utilization of biorack. *ESA Bulletin*, 1983;36: 48~55
- 10 Tschopp A, Cogoli A, Lewis ML *et al.* Bioprocessing in space: human cells attach to beads in microgravity. *J Biotechnol*, 1984;1: 287~293
- 11 Moatti N, Lapchine L, Gasset G *et al.* Preliminary results of the "antibio" experiment. *Naturwissenschaften*, 1986;73:413~414
- 12 Gmunder FK, Nordau CG, Tschopp A *et al.* Dynamic cell culture system: a new cell cultivation instrument for biological experiments in space. *J Biotechnol*, 1988;7(3):217~227
- 13 Meifu Feng, JX Peng, CC Song *et al.* Mammalian cell cultivation in space. *Microgravity Sci Technol*, 1994;VII/2:207 - 210
- 14 NASDA. *Second International Microgravity Laboratory*, Tokyo: NASDA, 1994: 20~21
- 15 陶祖莱, 高克家. 流动式空间细胞培养器的研制. 见: 第二届微重力科学学术会议报告文摘集. 重庆, 1995: 76~77
- 16 丰美福. 生物工程现状: 现状与展望. *生物工程进展*, 1989;9(2):42~46