

失重环境下的细胞外基质

李京宝 续惠云 蹇爱荣 商 澎*

(西北工业大学生命科学院, 西北工业大学特殊环境生物物理学研究所,
空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室, 西安 710072)

摘要 细胞外基质是机体细胞生命代谢活动的产物, 同时又构成和提供了机体组织细胞生存与功能活动的直接微环境。细胞外基质中的一些蛋白质还可通过与其受体整合素的结合参与细胞力学信号转导。失重环境通过干扰细胞外基质与整合素的相互作用, 可影响整合素下游的信号通路, 最终导致细胞结构、功能及细胞命运的改变。此外, 细胞外基质自身结构及其组成蛋白的表达等也受到失重环境影响。由于其本身复杂的功能和在失重条件下的适应性变化, 细胞外基质蛋白作为揭示人在空间所面临生理病理变化机制的潜在目标分子, 在空间生物学研究领域备受关注。

关键词 细胞外基质; 失重; 整合素; 力学转导; 失巢凋亡

失重是空间环境的主要特点之一。失重环境可导致人体多方面的适应性改变, 包括骨骼、肌肉、心血管和神经系统等均会受到不同程度的影响, 从而威胁航天员的安全, 阻碍人类对空间的探索^[1]。在细胞层面上, 失重环境对生物体造成影响的机制目前尚不甚清楚。一般认为, “细胞外基质-整合素-细胞骨架系统”是细胞感受重力的主要亚细胞结构^[2]。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞分泌到细胞外的大分子物质, 包括氨基聚糖、蛋白聚糖、胶原、弹性蛋白以及非胶原糖蛋白等多种成分。它们通过相互作用构成复杂的网架结构, 不但具有连接、支持、保水、抗压及保护等物理学作用, 而且直接关乎到细胞的生长与死亡; 决定细胞的形态; 控制细胞的分化和参与细胞的迁移等基本生物学功能活动^[3]。鉴于其生物学功能的重要性, 细胞外基质在失重环境下的研究在空间生物学领域受到越来越多的关注。

1 细胞外基质参与细胞重力感受

力学信号转导, 即细胞感受外来的力学信号, 并将其转导至胞内, 进而转化为生化信号或基因表达调节信号的过程^[4]。部分细胞外基质蛋白与其细胞膜表面的受体-整合素的相互作用介导了细胞的粘附, 在力学感受过程中扮演着核心角色^[5]。细胞外基质蛋白与其受体整合素正确而充分的结合激发了系列下游信号, 维持着细胞多种功能, 这是细胞力学感受的关键机制之一^[6,7]。大量研究表明: 外部机械力的介入可以促进细胞外基质蛋白与其受体整合素的

相互作用、增加细胞的粘附, 在力学刺激之下的粘附加强正是力学信号转导的核心机制^[8]。

不论是在实验环境还是生理条件下, 细胞都有可能面临各种力学的刺激。拉伸力、静水压力、流体剪切力和渗透压力等力学刺激都可通过影响细胞外基质与整合素之间的相互作用, 改变下游信号的转导, 继而引发细胞对力学环境改变的反应^[8]。重力作为地球生物所处环境的重要物理因素之一, 所造成长期稳定的力学负荷对细胞本身有着重要的意义。而在失重环境下, 原有力学负荷的消失则对细胞产生重大影响, 这种现象在诸如骨和软骨等承重组织中的细胞表现尤为突出^[9]。以贴壁培养的细胞为例, 分析重力如何影响细胞外基质与整合素之间的相互作用: 正常重力条件下(图1A), 细胞通过细胞外基质与基底平面相粘附, 此时细胞所受重力(G)及浮力(F)的合力, 表现为通过细胞外基质对基底平面施加的压力, 同时基底平面通过细胞外基质对细胞施加了压力的反作用力——支撑力(N), 压力和支撑力这一对力施加在细胞表面时, 则为细胞外基质与细胞相关粘附分子(如整合素)的相互作用提供了外加的力学负荷, 从而有效地维持着整合素下游多条信号通路的激活(图1C)。在这一过程中, 细胞所感受到的重力表现为增强细胞外基质蛋白与其受体整合素相互作用的机械力, 通过整合素转化为生化信号向细胞内转导。在

收稿日期: 2009-06-03 接受日期: 2009-09-08

中国博士后科学基金项目资助(No.20080431249)

* 通讯作者。Tel: 028-88460391, Fax: 029-88491671, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn

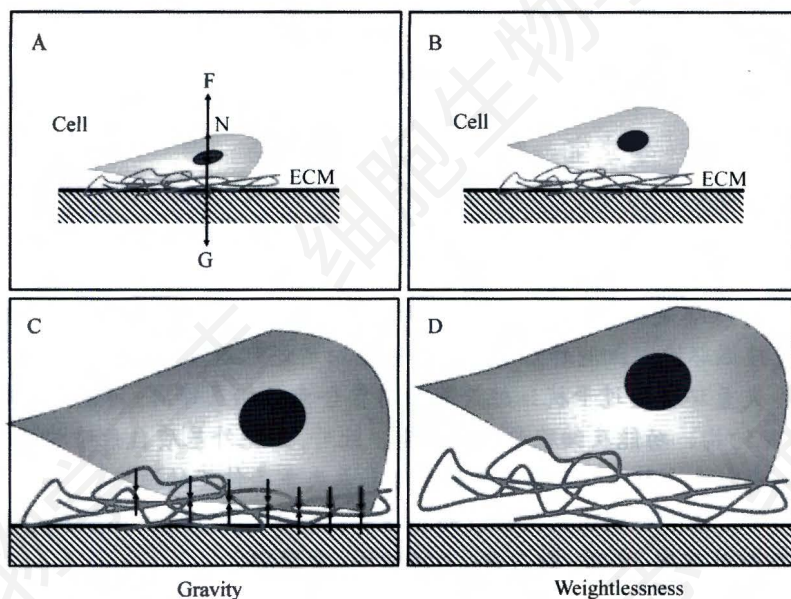


Fig.1 The mechanical interaction between cell and extracellular matrix is weakened in weightlessness [7,10]

失重条件下(图 1B)细胞所受重力为 0, 浮力为 0, 故不存在基底平面通过细胞外基质向细胞施加的支撑力, 此时整合素与配体细胞外基质蛋白之间的相互作用由于这一外在机械力的缺乏而降低(图 1D), 在一定程度上干扰了整合素下游细胞信号通路, 使细胞对失重环境作出反应。Guignandon 等^[11]通过抛物线飞行过程中的实验发现, 大鼠成骨细胞 ROS17/2.8 与基质接触的面积百分比明显减少, 表征了细胞与其基质相互作用的减弱。后又证明失重环境干扰了粘着斑的成熟, 并进一步影响了胞内信号转导^[12]。

整合素家族作为一类重要的细胞粘附分子, 在介导细胞与细胞外基质的相互作用的同时也在细胞信号转导方面发挥着重要作用。整合素在细胞外的配体包括纤连蛋白、玻连蛋白、胶原、层连蛋白等多种细胞外基质蛋白, 不同的 α 、 β 亚基组合的整合素与其特异性的细胞外基质蛋白结构域相结合^[13]。正确的结合使得整合素构象发生改变并发生簇集, 促进了胞内的粘着斑激酶(FAK)磷酸化, 进而激活了 FAK 下游多条信号通路, 调控着多种细胞事件的发生。失重这一力学环境可以减弱细胞外基质与整合素的相互作用, 整合素将这种胞外的力学信号转导至胞内, 并在多种激酶的共同作用下, 将其转化为生化信号, 调节了细胞的功能, 完成了细胞对失重环境的感受和反应过程^[14]。当然, 整合素作为一种双向信号传递的受体, 也能将胞内结构(如细胞骨架)感受到的重力环境变化而产生的生化号转导至胞外, 影响细

胞外基质的装配等过程^[8]。

2 失重环境下的细胞(失巢)凋亡

细胞外基质蛋白与相关的细胞粘附分子, 尤其是整合素的结合调控着细胞的多种功能, 其中包括决定细胞命运的事件——凋亡。细胞的存活依赖于整合素与其配体细胞外基质蛋白正确的相互作用, 因为这种相互作用维持着多条存活通路的激活, 包括胞外信号激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)。同时这种相互作用还抑制着多种原凋亡蛋白, 最终防止了内源性(线粒体途径)凋亡和外源性(细胞表面死亡受体途径)凋亡的发生^[13]。当细胞与细胞外基质的结合出现异常的时候, 存活通路被阻断, 同时对原凋亡蛋白的抑制作用解除, 从而通过内源性途径和外源性途径激活 caspase 及其下游信号, 最终激活核酸内切酶使 DNA 片段化而导致细胞凋亡^[15]。

失巢凋亡(anoikis), 希腊语原意“无家可归”^[16]。是指由于细胞粘附缺失或粘附异常所引起的细胞凋亡事件。细胞粘附的对象可以是细胞外基质、附着的平面、或与之相邻的其他细胞。这些因素集合起来构成所谓的“巢”。其中细胞与细胞外基质的相互作用对于支持细胞的存活、生长和增殖具有重要意义^[17]。细胞一旦失去这种相互作用或该作用受到干扰, 就可能触发失巢凋亡。失巢凋亡在机体发育、组织自身平衡、疾病发生和肿瘤转移过程中具

有重要意义。如在脊椎动物胚胎发育过程中,内胚层内皮细胞通过失巢凋亡而形成管腔^[18];肠上皮细胞由于与细胞外基质的结合减弱而最终导致凋亡脱落^[19]。在癌症研究中,恶性肿瘤细胞由于某些机制而具有抗失巢凋亡能力,可以在脱离其原发病灶之后继续存活,在淋巴及血液循环系统中迁移并形成继发性肿瘤^[20]。失巢凋亡概念不仅是从发生机制角度对凋亡现象的分类,它更强调了细胞与基质及细胞之间相互作用的重要性,将细胞的群体及其周围环境作为整体纳入研究范畴。

在空间生物学领域,失巢凋亡的现象作为细胞在失重环境下的生物效应同样受到关注。Vico^[10]认为在失重环境下,细胞外基质蛋白与其受体整合素的相互作用减弱,而由此介导的细胞粘附也有所下降,细胞处于一种“松弛状态”(relaxation state)。这种状态可以理解为介于正常粘附和失巢凋亡之间的过渡状态:这种状态下的细胞一方面可能通过整合素下游信号通路调控某些基因的表达,以适应失重环境;另一方面,由于整合素介导的生存信号受到干扰,细胞更加敏感,容易发生凋亡。

细胞在空间飞行和模拟失重实验中发生凋亡的现象时有报道。航天飞机(STS-56)搭载的小鼠成骨细胞MC3T3-E1,经过4天的空间飞行后,发现失重环境下细胞核相对地面对照细胞缩小30%,出现了凋亡的特征^[21]。在回转模拟失重效应实验中,大鼠成骨细胞ROS17/2.8细胞在4 h出现凋亡现象,故此Sarkar等^[22]认为凋亡是空间飞行中骨丢失的可能机制之一。Infanger等^[23]使用三维回转器培养人内皮细胞hy926,发现细胞凋亡增加。蹇爱荣等^[24]的研究表明,将人乳腺癌细胞MCF-7在三维回转器中培养72 h,发现细胞的凋亡率由对照的10%上升到50%。Kossmehl等^[25]在三维回转条件下培养甲状腺癌细胞ONCO-DG1和正常甲状腺细胞HTU-5,结果发现模拟失重通过线粒体途径引发了细胞的凋亡。Dufour等^[26]采用大鼠尾悬吊方法模拟失重,7天后发现其力学去负荷的后肢骨中成骨细胞发生凋亡。续惠云等^[27]将人成骨样细胞MG-63细胞在三维回转处理24 h后,细胞出现了凋亡的趋势。许多研究者都认为细胞外基质蛋白与细胞之间的相互作用对于保持细胞由外至内的整合素信号及细胞的生存活力十分重要,一旦这种相互作用受到失重环境或者其他因素的干扰,细胞都有可能面临凋亡的危险^[28,29]。

另一个值得关注的问题是,转移性较强的肿瘤细

胞在脱离基质后不易发生凋亡,具有抗失巢凋亡能力。朱鸣等^[30]发现人胃黏膜正常上皮细胞HFE-14在随机回转12 h后出现了形态变化,周期阻滞和凋亡增加的现象;而人胃癌细胞sgc-7901在随机回转48~72 h后才出现类似状况^[31]。肿瘤细胞在模拟失重环境下相对不易凋亡,也许正是抗失巢凋亡能力的表现,由此也提示细胞在失重环境下也同样面临“失巢”的威胁。当然,细胞在失重环境下的凋亡应属于多种机制综合作用的结果,“失巢”在其中具体发挥了多大作用,还有待于进一步的研究。

3 细胞外基质在失重环境下的变化

细胞外基质蛋白不但能够感应细胞外界力学环境变化而调控细胞功能,其本身的表达也会在力学刺激下发生改变。He等^[32]研究发现压力导致细胞纤连蛋白分泌减少,牵张力使细胞纤连蛋白分泌增强,说明细胞外基质能以不同的表达变化方式响应不同类型的外界力学刺激。

重力环境的变化同样能够影响细胞外基质蛋白的表达。小鼠MC3T3细胞在空间飞行实验2.5 h后,其纤连蛋白的mRNA水平明显降低,在27.5 h后细胞分泌的总蛋白相对地面对照提高了4倍^[33]。原代大鼠成骨细胞在空间环境培养4天后,其纤连蛋白和骨连蛋白的表达有所升高^[34];鸡胚原代骨细胞经过航天飞机(STS-59)搭载飞行5天后,其I型胶原和骨钙蛋白的表达明显下降^[35]。Sibonga等^[36]在生理空间实验(physiological space experiment, PSE)中将大鼠于空间环境饲养4天,结果表明失重环境降低了大鼠骨组织细胞II型胶原和蛋白多糖的表达,同时抑制了纵向骨生长,从动物水平证明了失重环境对细胞外基质的影响。在地基模拟失重条件下,细胞外基质蛋白也会发生表达变化。如人的小囊甲状腺癌细胞ML-1在三维回转培养条件下,包括胶原、层连蛋白、纤连蛋白和蛋白聚糖在内的多种细胞外基质蛋白表达增加^[37]。万玉民等^[38]将大鼠颅顶分离的原代成骨细胞在水平轴回转模拟失重条件下进行培养,发现骨桥蛋白、骨钙蛋白和骨连蛋白表达下降。蹇爱荣等^[39]的研究结果表明,在磁悬浮模拟失重环境下,人成骨样细胞MG-63纤连蛋白的表达显著上调。在尾悬吊模拟失重研究中,Oguro等^[40]发现大鼠成肌细胞的I型胶原和IV型胶原表达下降;Frigeri等^[41]通过基因芯片分析小鼠脑组织蛋白表达情况,发现多种细胞外基质蛋白在尾悬吊模型中表达下降。不仅是失重环

境,超重环境也可能影响细胞外基质蛋白的表达。Kacena等^[42]采用离心模拟超重,发现鸡成骨细胞的纤连蛋白在该环境表达下降了23%。人成骨样细胞在13倍重力离心培养时,I型胶原表达上升了42%^[43]。

除了表达量外,失重环境还可对细胞外基质的结构等方面造成影响。Yoffe等^[44]发现人肝细胞HLC在模拟失重条件下培养后,其细胞外基质网络的簇集更显紧密;鸡胚软骨细胞在随机回转培养中,细胞外基质网络变得更加无序,而且基质纤维变细^[45];大鼠心肌成纤维细胞在回转条件下培养时,其I型胶原的沉积增加^[46];大鼠在尾悬吊实验中,其胫骨骨基质的过氧化反应活性降低^[47]。

细胞种类和失重手段等方面的差异,导致失重环境对不同细胞外基质蛋白在不同层面造成了不同趋势和程度的影响。虽然目前关于失重环境对细胞外基质蛋白的影响规律还不甚明了,但现有报道已经证明了失重环境在细胞外基质方面所体现的生物学效应。失重环境影响着整合素与其配体细胞外基质蛋白之间的相互作用,细胞可能通过整合素下游的信号网络对这一刺激产生系列适应性反应,其中就包括细胞外基质的变化,至于具体哪些通路在失重环境下调节了哪些细胞外基质蛋白的表达,目前尚未见深入报道。此外,既然细胞外基质对细胞多种功能具有调节作用,那么在失重环境下细胞外基质蛋白的表达变化又对细胞有着怎样的影响,这些变化是否意味着细胞对失重环境的适应性调节手段,这些问题还有待于深入研究。

4 总结与展望

细胞外基质不仅作为细胞微环境的结构性网络支架而存在,更能够深入地影响细胞多方面功能,包括生长、发育、迁移和生存等等。细胞外基质中的一些蛋白质与受体整合素及其下游信号系统构成了细胞力学感应结构。力学环境可通过影响细胞外基质及其受体整合素之间的相互作用使细胞感知环境的变化,并通过激发整合素下游信号系统,引起细胞的生物学效应。重力环境对地球生物在细胞水平具有重要的意义,它提供了长期存在的力学负荷,以保证细胞外基质和整合素的作用,维持下游信号的转导及细胞功能的正常。在失重环境下,这种力学负荷消失,整合素与其配体细胞外基质蛋白的结合失去了外在的力学辅助,其下游信号的转导受到干扰,继而引发了细胞结构和功能、尤其是命运的变化。此

外细胞外基质蛋白的表达、组装等都可能受到失重环境影响而发生改变。由此可见,细胞外基质一方面作为细胞力学感受的环节参与着失重环境对细胞的影响,另一方面又作为失重环境影响细胞的效应之一表征了细胞对力学环境变化的适应。鉴于本身的复杂功能、对细胞多方面的调控和在失重条件下的适应性变化,细胞外基质已成为揭示人在空间中的生理病理变化机制的关键分子,在空间生物学领域受到越来越多的关注。可以预见,相关的深入研究将有望推动细胞力学感受机制理论的发展。

参考文献(References)

- [1] White RJ, Averner M. Humans in space, *Nature*, 2001, 409 (6823): 1115-1118
- [2] Ingber D. How cells (might) sense microgravity, *FASEB J*, 1999, 13 Suppl: S3-S15
- [3] Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance, *J Cell Sci*, 2002, 115(20): 3861-3863
- [4] Wang N, Tytell JD, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(1): 75-82
- [5] Gieni RS, Hendzel MJ. Mechanotransduction from the ECM to the genome: are the pieces now in place?, *J Cell Biochem*, 2008, 104(6): 1964-1987
- [6] Luo BH, Carman CV, Springer TA. Structural basis of integrin regulation and signaling, *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 619-647
- [7] Alenghat FJ, Ingber DE. Mechanotransduction: all signals point to cytoskeleton, matrix, and integrins, *Sci STKE*, 2002, (119): PE6
- [8] Schwartz MA, DeSimone DW. Cell adhesion receptors in mechanotransduction, *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(5): 551-556
- [9] Lambert ChA, Nussgens BV, Lapiere ChM. Mechano-sensing and mechano-reaction of soft connective tissue cells, *Adv Space Res*, 1998, 21(8-9):1081-1091
- [10] Vico L. What do we know about alteration in the osteoblast phenotype with microgravity?, *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2006, 6(4): 317-318
- [11] Guignandon A, Usson Y, Laroche N, et al. Effects of intermittent or continuous gravitational stresses on cell-matrix adhesion: quantitative analysis of focal contacts in osteoblastic ROS 17/2.8 cells, *Exp Cell Res*, 1997, 236(1): 66-75
- [12] Guignandon A, Lafage-Proust MH, Usson Y, et al. Cell cycling determines integrin-mediated adhesion in osteoblastic ROS 17/2.8 cells exposed to space-related conditions, *FASEB J*, 2001, 15(11): 2036-2038
- [13] Stupack DG, Cheresch DA. Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival, *J Cell Sci*, 2002, 115: 3729-3738
- [14] Parker KK, Ingber DE. Extracellular matrix, mechanotransduction and structural hierarchies in heart tissue engineering, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, 362(1484): 1267-1279
- [15] Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms, *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(5): 555-562

- [16] Chiarugi P, Giannoni E. Anoikis: a necessary death program for anchorage-dependent cells, *Biochem Pharmacol*, 2008, 76 (11): 1352-1364
- [17] Marastoni S, Ligresti G, Lorenzon E, *et al.* Extracellular matrix: a matter of life and death, *Connect Tissue Res*, 2008, 49(3): 203-206
- [18] Coucouvanis E, Martin GR. Signals for death and survival: a two-step mechanism for cavitation in the vertebrate embryo, *Cell*, 1995, 83(2): 279-287
- [19] Minalini Shanmugathasan SJ. Apoptosis, anoikis and their relevance to the pathobiology of colon cancer, *Pathol Int*, 2000, 50(4): 273-279
- [20] Liotta LA, Kohn E. Anoikis: cancer and the homeless cell, *Nature*, 2004, 430(7003): 973-974
- [21] Hughes-Fulford M, Lewis ML. Effects of microgravity on osteoblast growth activation, *Exp Cell Res*, 1996, 224(1): 103-109
- [22] Sarkar D, Nagaya T, Koga K, *et al.* Rotation in clinostat results in apoptosis of osteoblastic ROS 17/2.8 cells, *J Gravit Physiol*, 2000, 7(2): P71-P72
- [23] Infanger M, Kossmehl P, Shakibaei M, *et al.* Induction of three-dimensional assembly and increase in apoptosis of human endothelial cells by simulated microgravity: impact of vascular endothelial growth factor, *Apoptosis*, 2006, 11(5): 749-764
- [24] Qian A, Zhang W, Xie L, *et al.* Simulated weightlessness alters biological characteristics of human breast cancer cell line MCF-7, *Acta Astronautica*, 2008, 63(7-10): 947-958
- [25] Kossmehl P, Shakibaei M, Cogoli A, *et al.* Weightlessness induced apoptosis in normal thyroid cells and papillary thyroid carcinoma cells via extrinsic and intrinsic pathways, *Endocrinology*, 2003, 144(9): 4172-4179
- [26] Dufour C, Holy X, Marie PJ. Skeletal unloading induces osteoblast apoptosis and targets $\alpha 5 \beta 1$ -PI3K-Bcl-2 signaling in rat bone, *Exp Cell Res*, 2007, 313(2): 394-403
- [27] 续惠云, 安龙, 王哲, 等. 模拟失重对人成骨样细胞凋亡的影响, *细胞生物学杂志*, 2008, 30(5): 651-654
- [28] Meyers VE, Zayzafoon M, Gonda SR, *et al.* Modeled microgravity disrupts collagen I/integrin signaling during osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells, *J Cell Biochem*, 2004, 93(4): 697-707
- [29] Aguirre JJ, Plotkin LI, Stewart SA, *et al.* Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss, *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4): 605-615
- [30] 朱鸣, 吴本俨, 聂捷琳, 等. 模拟失重对胃粘膜上皮细胞增殖和周期的影响, *航天医学与医学工程*, 2005, 18(6): 465-468
- [31] 朱鸣, 吴本俨, 聂捷琳, 等. 回转器模拟失重对人胃癌 sgc-7901 细胞形态和生物学特征的影响, *中华航空航天医学杂志*, 2005, 16(4): 262-266
- [32] He Y, Macarak EJ, Korostoff JM, *et al.* Compression and tension: differential effects on matrix accumulation by periodontal ligament fibroblasts *in vitro*, *Connect Tissue Res*, 2004, 45(1): 28-39
- [33] Hughes-Fulford M, Gilbertson V. Osteoblast fibronectin mRNA, protein synthesis, and matrix are unchanged after exposure to microgravity, *FASEB J*, 1999, 13 Suppl: S121-S127
- [34] Kumei Y, Morita S, Katano H, *et al.* Microgravity signal ensnarls cell adhesion, cytoskeleton, and matrix proteins of rat osteoblasts: osteopontin, CD44, osteonectin, and α -tubulin, *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1090: 311-317
- [35] Landis WJ, Hodgins KJ, Block D, *et al.* Spaceflight effects on cultured embryonic chick bone cells, *J Bone Miner Res*, 2000, 15(6): 1099-1112
- [36] Sibonga JD, Zhang M, Evans GL, *et al.* Effects of spaceflight and simulated weightlessness on longitudinal bone growth, *Bone*, 2000, 27(4): 535-540
- [37] Grimm D, Bauer J, Kossmehl P, *et al.* Simulated microgravity alters differentiation and increases apoptosis in human follicular thyroid carcinoma cells, *FASEB J*, 2002, 16(6): 604-606
- [38] 万玉民, 马永洁, 张晓铀, 等. 回转对离体大鼠成骨细胞中骨粘连蛋白及骨桥素 mRNA 的影响, *生理学报*, 2005, 57(3): 384-388
- [39] Qian A, Zhang W, Weng Y, *et al.* Gravitational environment produced by a superconducting magnet affects osteoblast morphology and functions, *Acta Astronautica*, 2008, 63(7-10): 929-946
- [40] Oguro A, Sakurai T, Fujita Y, *et al.* The molecular chaperone HSP47 rapidly senses gravitational changes in myoblasts, *Genes Cells*, 2006, 11(11): 1253-1265
- [41] Frigeri A, Iacobas DA, Iacobas S, *et al.* Effect of microgravity on gene expression in mouse brain, *Exp Brain Res*, 2008, 191 (3): 289-300
- [42] Kacena MA, Todd P, Gerstenfeld LC, *et al.* Experiments with osteoblasts cultured under hypergravity conditions, *Microgravity Sci Technol*, 2004, 15(1): 28-34
- [43] Gebken J, Luders B, Notbohm H, *et al.* Hypergravity stimulates collagen synthesis in human osteoblast-like cells: evidence for the involvement of p44/42 MAP-kinases (ERK 1/2), *J Biochem*, 1999, 126(4): 676-682
- [44] Yoffe B, Darlington GJ, Soriano HE, *et al.* Cultures of human liver cells in simulated microgravity environment, *Adv Space Res*, 1999, 24(6): 829-836
- [45] Zhang X, Li XB, Yang SZ, *et al.* The effects of simulated microgravity on cultured chicken embryonic chondrocytes, *Adv Space Res*, 2003, 32(8): 1577-1583
- [46] 杨芬, 李莹辉, 戴钟铨, 等. 回转模拟失重对心肌成纤维细胞 I 型胶原代谢的影响, *动物学报*, 2004, 50(2): 252-257
- [47] 马永洁, 元艳宏, 谢力勤, 等. 模拟失重及力负荷对大鼠胫骨骨髓液流的影响, *航天医学与医学工程*, 2003, 16(4): 257-259

Extracellular Matrix in Weightlessness

Jing-Bao Li, Hui-Yun Xu, Ai-Rong Qian, Peng Shang*

(Key Laboratory for Space Bioscience and Biotechnology, Institute of Special Environmental Biophysics, Faculty of Life Sciences,
Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract Extracellular matrix (ECM) is an essential component of stromal microenvironment both from a structural and functional of view. Combined with their receptor integrins to link with cytoskeleton, some extracellular matrix proteins have been shown to contribute to mechanotransduction. Under weightless environment, the ECM-integrin interactions and the downstream signal pathways are interfered, which would eventually affect cell structure and function, especially cell fate. On the other hand, the effects of weightlessness on expression and structure of extracellular matrix have been documented widely as well. Given the complexity of functions and diverse regulations under weightless environment, extracellular matrix has drawn the attention of many researchers as a promising target to uncover the mechanism of human physiological and pathological changes in space.

Key words extracellular matrix; weightlessness; integrin; mechanotransduction; anoikis

Received: June 3, 2009

Accepted: September 8, 2009

This work was supported by the China Postdoctoral Science Foundation Funded Project (No.20080431249)

*Corresponding author. Tel: 86-29-88460391, Fax: 86-29-88491671, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn