

YANG Yuxin, LI Qin, ZHANG Yao, LIU Kai, LEI Xiaohua. Simulated Microgravity Effects-induced Disruption of Mitochondria-spindle-chromosome Coordination Causes Meiosis Defects in Mouse Oocytes (in Chinese). *Chinese Journal of Space Science*, 2025, 45(5): 1320–1329. CSTR:32142.14. [cjss.2025-yg03](#). DOI:10.11728/cjss2025.05.2025-yg03

模拟微重力效应破坏线粒体–纺锤体–染色体的 协同互作诱发小鼠卵母细胞减数分裂异常*

杨雨馨^{1,2,3} 李 秦¹ 张 耀^{1,2}
刘 凯^{2,3} 雷晓华^{1,2}

1(中国科学院深圳先进技术研究院 能量代谢与生殖研究中心 深圳 518055)

2(中国科学院大学 北京 100049)

3(中国科学院深圳先进技术研究院 高分子药物研究中心 深圳 518055)

摘 要 采用随机定位仪模拟微重力效应,研究重力方向连续随机改变对小鼠卵母细胞减数分裂的影响.利用芯片装载GV期卵母细胞,通过随机定位仪进行小鼠卵母细胞成熟培养,分别对GV, GVBD, Pro-MI, MI, MII各时期的线粒体、纺锤体和染色体进行荧光成像,结果显示,与正常重力条件相比,模拟微重力效应导致卵母细胞成熟率显著下降32.75% ($p<0.01$). 荧光成像显示,模拟微重力效应加剧了MI期卵母细胞核周线粒体环状聚集现象,同时使得II期细胞质中线粒体无规律聚集占比显著增多至71.88%. 此外,模拟微重力效应引发MI期纺锤体多极化,导致染色体排列紊乱,最终导致II期纺锤体组装和染色体中板宽度异常,分别为57.58% ($p<0.05$)和15.63 μm ($p<0.0001$). 本研究表明,模拟微重力效应通过干扰线粒体–纺锤体–染色体的动态协调,导致减数分裂异常和卵母细胞质量下降,本研究对进一步研究重力条件变化对卵母细胞减数分裂的影响机制具有重要意义.

关键词 卵母细胞, 微重力, 线粒体, 纺锤体, 染色体

中图分类号 Q693

Simulated Microgravity Effects-induced Disruption of Mitochondria-spindle-chromosome Coordination Causes Meiosis Defects in Mouse Oocytes

YANG Yuxin^{1,2,3} LI Qin¹ ZHANG Yao^{1,2}
LIU Kai^{2,3} LEI Xiaohua^{1,2}

1(Center for Energy Metabolism and Reproduction, Shenzhen Institute of Advanced Technology,
Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055)

* 国家自然科学基金项目(32271284), 国家重点研发计划项目(2021YFA0719303)和空间站工程空间科学与应用项目(KJZ-YY-NSM0611)共同资助

2025-04-14 收到原稿, 2025-06-16 收到修定稿

©The Author(s) 2025. This is an open access article under the CC-BY 4.0 License
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

2(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

3(Center for Polymers in Medicine, Shenzhen Institute of Advanced Technology,
Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055)

Abstract Meiosis is essential for oocyte maturation and embryonic development, representing a critical factor in mammalian reproduction. Consequently, assessing the impact of space microgravity on this process is paramount for evaluating reproductive health during long-term space missions. This article used a Random Positioning Machine (RPM) to simulate microgravity effects, examining how random changes in orientation relative to the gravity vector affect mouse oocyte meiosis. This study aims to provide critical biological references for further investigation into the damage mechanisms of space microgravity environments on oocyte meiotic division. Germinal Vesicle (GV)-stage mouse oocytes were encapsulated in Polydimethylsiloxane (PDMS) chip chambers to ensure stable culture conditions and precise positional control during RPM operation. Oocytes were cultured under RPM (RPM group) and static Normal Gravity (NG group) conditions. Meiotic progression was tracked and quantitatively analyzed at five key developmental stages: GV (0 h), GV Breakdown (GVBD, 2 h), Pro-Metaphase I (Pro-MI, 5 h), Metaphase I (MI, 8 h), and Metaphase II (MII, 16 h). Mitochondrial distribution, spindle morphology, and chromosome alignment were quantified through confocal laser microscopy coupled with fluorescent probes. The results showed that RPM condition reduced oocyte maturation rates by 32.75% compared to Normal Gravity (NG) controls ($p < 0.01$). Mitochondrial dynamics exhibited stage-specific perturbations: perinuclear clustering at MI-stage (70.00% *vs.* 41.18% in NG) and disorganized aggregation patterns in 71.88% of MII-stage oocytes. In addition, spindle assembly and chromosome alignment were also disrupted: multipolar spindles during MI-stage caused disordered chromosome arrangement. At MII, RPM group oocytes displayed exacerbated spindle defects (57.58% abnormality rate *vs.* 22.32% in NG, $p < 0.05$) and widened equatorial plates (15.63 μm *vs.* 7.55 μm , $p < 0.0001$). These findings suggest that the simulated microgravity effect leads to abnormal meiosis and the decline of oocyte quality through tripartite disruption of mitochondrial-spindle-chromosomal coordination. This study significantly contributes to understanding how gravity changes affect oocyte meiosis.

Key words Oocyte, Microgravity, Mitochondria, Spindle, Chromosome

0 引言

随着人类对外层空间探索进程的不断加速和深入,空间环境因素对航天员健康造成的影响受到极大关注.其中,微重力是造成航天员健康风险的主要危险因素之一^[1].据报道,暴露于微重力环境会引起许多生理效应,包括体液和电解质平衡改变、心血管功能失调、骨质流失、肌肉萎缩等^[2-4].先前关于微重力对哺乳动物生殖影响的研究主要集中在植入前胚胎发育及植入后阶段,关于哺乳动物雌性配子发生与成熟在失重条件下的研究报道甚少^[5-8].

卵母细胞在哺乳动物生殖和发育过程中均扮演着核心角色,是胚胎重要物质的来源,其不仅携带完整的母源遗传信息,还提供了早期胚胎发育所必需的

线粒体、营养物质、蛋白质、mRNA 以及其他分子.因此,卵母细胞的质量直接影响着胚胎发育潜能和子代健康.

本研究采用地基模拟微重力效应装置随机定位仪(Random Positioning Machine, RPM)进行小鼠卵母细胞体外成熟培养,并对卵母细胞减数分裂关键阶段的线粒体、纺锤体和染色体进行实时成像和分析,旨在为进一步研究空间环境对卵母细胞成熟的损伤机制提供重要的生物学参考.

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验采用广东维通利华实验动物技术有限公司的 SPF 级 ICR 雌性小鼠,宁波第二激素厂的孕马血

清促性腺激素 (Pregnant Mare Serum Gonadotropin, PMSG), Sigma 公司的 M2、M16 培养基、3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX), Spirochrome 公司的 SPY505-DNA 和 SPY650-tubulin, 线粒体探针 Mito Anchor 由实验室自主开发, 其他实验设备包括体视显微镜 (TONATYW)、随机定位仪 SM-31 (中国科学院国家空间科学中心) 和激光共聚焦显微镜 STELLARIS 5 (Leica)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠卵母细胞的体外 RPM 成熟培养

选用 10 周龄 ICR 雌鼠, 在其腹腔注射 PMSG (7.5 IU) 44~48 h 后, 实验雌鼠颈椎脱臼致死。将其无菌解剖取出卵巢, 置于含 $50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ IBMX 的 M2 培养基中, 在体视显微镜下, 用 1 mL 注射器针头充分挑破卵巢表面卵泡, 释放卵母细胞。收集形态良好的生发泡期 (Germinal Vesicle, GV) 卵母细胞, 置于 M16 培养基中, 37°C 与 5% CO_2 培养箱进行培养 (16 h)。模拟微重力效应利用 RPM 产生, 该装置通过双轴随机旋转连续改变重力作用方向以达到模拟微重力效应的目的。利用芯片灌注培养基, 将 GV 期卵母细胞置于芯片中, 在随机旋转 ($0.1\sim 10 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) 条件下进行培养。对照组为正常重力 (Normal Gravity, NG), 培养条件为芯片静置培养。

1.2.2 活细胞探针标记

Mito Anchor 利用纯水充分溶解, SPY505-DNA 和 SPY650-tubulin 严格按照说明书制备浓储液 (Mito Anchor $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $1000\times$ SPY505-DNA, $1000\times$ SPY650-tubulin), M16 培养基用于工作液制备 (GV 期: Mito Anchor $2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SPY505-DNA 1:100, SPY650-tubulin 1:100。GVBD 期: Mito Anchor $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SPY505-DNA 1:500, SPY650-tubulin 1:500。Pro-MI 期: Mito Anchor $0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SPY505-DNA 1:900, SPY650-tubulin 1:900。MI 和 MII 期: Mito Anchor $0.25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SPY505-DNA 1:900, SPY650-tubulin 1:900)。GV 期卵母细胞在工作液中培养至 GVBD 期 (2 h)、Pro-MI 期 (5 h)、MI 期 (8 h)、MII 期 (16 h), 通过激光共聚焦显微镜观察并成像。

1.2.3 激光共聚焦显微镜成像

采用 STELLARIS 5 激光共聚焦显微镜进行图像采集。物镜选用 63 倍油镜, 扫描模式采用 XYZ 模

式, 扫描分辨率为 $1024 \times 1024 \text{ pixel}$, 速度为 400, SPY505-DNA (蓝色荧光)、Mito Anchor (红色荧光)、SPY650-tubulin (绿色荧光) 分别用 488 nm, 561 nm 和 647 nm 波长激光激发。NG 组和 RPM 组卵母细胞在相同扫描参数下进行图像采集, 采用 Image J 软件对采集的图像进行分析。

1.2.4 统计学分析

统计分析数据来自至少三次独立的生物重复实验, 使用 GraphPad Prism 8 (La Jolla, USA) 软件对卵母细胞 GVBD 率、第一极体排出率、线粒体分布以及荧光强度、纺锤体异常率、染色体异常率进行非配对样本 t 检验法分析, 数据以平均值 $\pm$ 标准差 (Mean $\pm$ SD) 的形式表示。* ($p<0.05$) 为差异显著, ** ($p<0.01$), *** ($p<0.001$) 和 **** ($p<0.0001$) 均为差异极显著。

2 模拟微重力效应的实验结果

2.1 抑制小鼠卵母细胞第一极体排出

为了研究模拟微重力效应对卵母细胞体外成熟的影响, GV 期卵母细胞分别在 NG 和 RPM 条件下进行成熟培养。如图 1(a)(b) 所示, 生发泡破裂标志卵母细胞减数分裂恢复, 模拟微重力效应不影响卵母细胞进入 GVBD, 但从图 1(a)(c) 可以看出, 其显著抑制卵母细胞第一极体排出, 表明模拟微重力效应导致卵母细胞成熟率下降。

2.2 影响卵母细胞线粒体可塑性和分布

为了探究模拟微重力效应是否影响卵母细胞成熟, 利用线粒体荧光探针 Mito Anchor 评估了卵母细胞成熟关键阶段线粒体的可塑性和分布。在 NG 组中, 卵母细胞线粒体呈现典型的动态分布模式: GVBD 期线粒体优先定位于皮质区 (75.00% 卵母细胞呈现皮质均匀分布); 随着减数分裂进入 Pro-MI 期, 线粒体核周环状聚集现象显著; 至 MI 期与 MII 期, 线粒体完成空间重塑 (MI 期均匀分布占比为 52.94%, MII 期占比达 72.41%), 在细胞质中均匀分布, 如图 2(a)(b) 和图 3(e)(f) 所示。

RPM 组表现出显著的线粒体分布动力学异常: GVBD 期出现皮质富集 (76.00% 卵母细胞线粒体呈现皮质聚集, NG 组 75.00% 均匀分布, $p<0.01$)。Pro-MI 期虽维持核周迁移特性, 但形成了异常致密的环状聚集带 (核周聚集占比 63.64%, 相比 NG 组提高

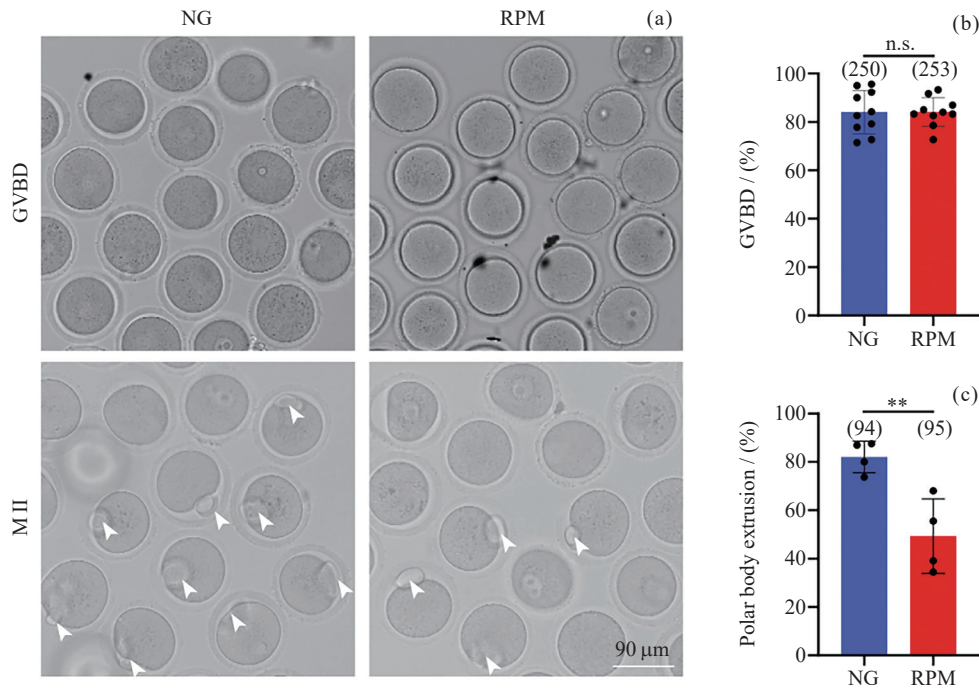


图1 NG组和RPM组卵母细胞GVBD、Metaphase II时期明场图像,白色箭头表示排出极体的成熟卵母细胞(a). NG组和RPM组卵母细胞GVBD率(b)与第一极体排出率(c)的定量分析

Fig. 1 Representative bright field images in GVBD and Metaphase II oocytes under NG and RPM conditions, where the white arrows indicate mature oocytes with extruded polar bodies (a). Quantitative analysis of oocyte GVBD rates (b) and first polar body extrusion rates (c) in NG group and RPM group, respectively

2.1倍),如图2(a)(b)所示.这种异常在减数分裂关键期持续加剧:MI期核周聚集率进一步攀升至70.00%(较Pro-MI期增加了9.09%);至MII期,线粒体空间组织完全失序,形成了不规则的大面积聚集,表明线粒体自组织能力严重受损,如图2(a)(b)和图3(e)(f)所示.

线粒体荧光强度时空动态定量分析显示,模拟微重力效应显著改变了卵母细胞减数分裂进程中线粒体的功能.如图3(a)~(d)所示,通过跨时期连续监测发现,RPM组在减数分裂各阶段均呈现出持续性荧光强度异常增强的特征:GVBD期荧光强度相比NG组提升22.5% (0.109 ± 0.005 AU *vs.* 0.089 ± 0.015 AU, $p < 0.0001$,这里AU表示相对单位);随着减数分裂进程推进,Pro-MI期、MI期、MII期分别维持15.2% (0.106 ± 0.007 AU *vs.* 0.092 ± 0.011 AU),13.5% (0.101 ± 0.012 AU *vs.* 0.089 ± 0.013 AU)和21.3% (0.108 ± 0.008 AU *vs.* 0.089 ± 0.008 AU)的增益幅度($p < 0.0001$).值得注意的是,这种荧光强度增强趋势与线粒体空间的可塑性异常高度同步.

2.3 破坏卵母细胞纺锤体组装和染色体排列

为了探究模拟微重力效应对卵母细胞纺锤体组装和染色体排列的影响,利用微管和DNA荧光探针标记减数分裂各阶段卵母细胞.GV期至MII期的时序分析显示,在NG组中,GVBD期纺锤体开始以中央微管球形式组装,染色体以规则环形方式分布在其中;MI期形成典型桶状双极纺锤体,染色体紧密排列于纺锤体中央赤道板;图4(a)(d)显示极体排出后,纺锤体经历解聚,在MII期重新组装为双极结构并锚定于皮质,染色体同样整齐排列在纺锤体中央赤道板,等待受精.

相比之下,RPM组呈现显著异常.如图4(a)(d)所示,GVBD期染色体排列超出微管边界,破坏纺锤体与染色体精确组装;图4(b)显示MI期仅24.38%的卵母细胞形成双极纺锤体,75.62%呈现多极化现象,图4(e)表明染色体中板宽度显著增加至 14.36 ± 3.51 μm ($p < 0.0001$);从图4(c)可以看出MII期纺锤体锚定紊乱,纺锤体异常率较NG组显著增加($57.58\% \pm 13.12\%$),染色体排列紊乱,凝聚程度显著

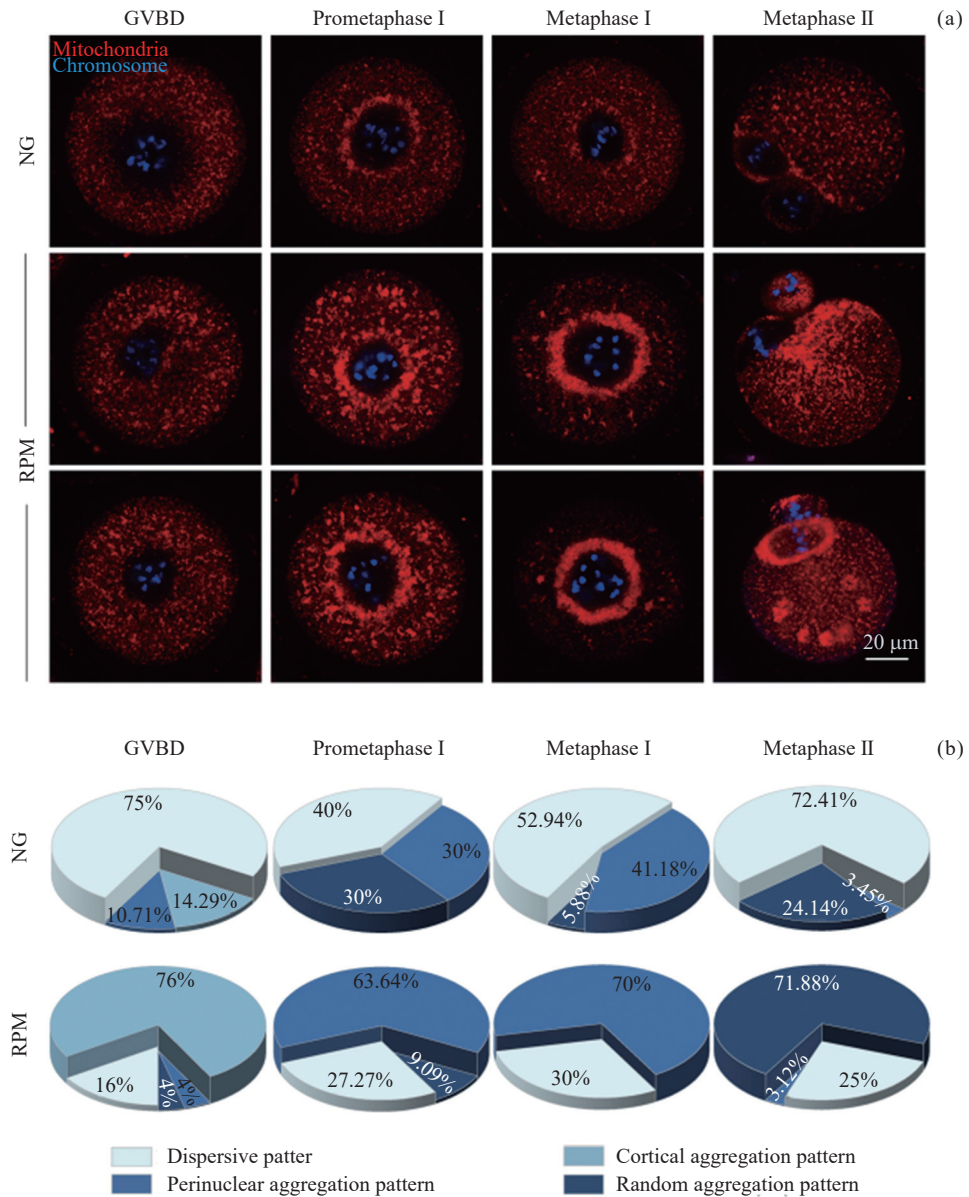


图 2 NG 组和 RPM 组卵母细胞 GVBD, Prometaphase I, Metaphase I, Metaphase II 时期线粒体分布代表图像 (a) 和分布类型 (b)

Fig. 2 Representative images (a) and distribution types (b) of mitochondria distribution in GVBD, Prometaphase I, Metaphase I, Metaphase II of oocytes in NG and RPM groups

降低, 从图 4(f) 可以看出中板宽度进一步增至 $15.63 \pm 3.36 \mu\text{m}$ ($p < 0.0001$). 上述结果表明, 模拟微重力效应通过破坏纺锤体极性和染色体空间组织, 导致减数分裂染色体排列紊乱.

2.4 破坏卵母细胞线粒体和纺锤体重塑

为了探究模拟微重力效应对卵母细胞减数分裂进程中线粒体、纺锤体和染色体三者相互作用关系的影响, 对 NG 和 RPM 条件下培养至 MI 和 MII 期的

卵母细胞线粒体分布、纺锤体组装和染色体排列进行联合分析. 在模拟微重力效应下, 线粒体异常聚集与纺锤体组装及染色体排列缺陷呈现显著关联. 在 MI 期, RPM 组的线粒体异常聚集于纺锤体周围区域, 形成过度致密的线粒体簇. 这种空间分布紊乱直接干扰了染色体与纺锤体微管的动态连接, 致使部分同源染色体无法正确排列于赤道板上, 表现为显著的染色体排列滞后 (见图 5a). 当 RPM 组培养卵母细胞

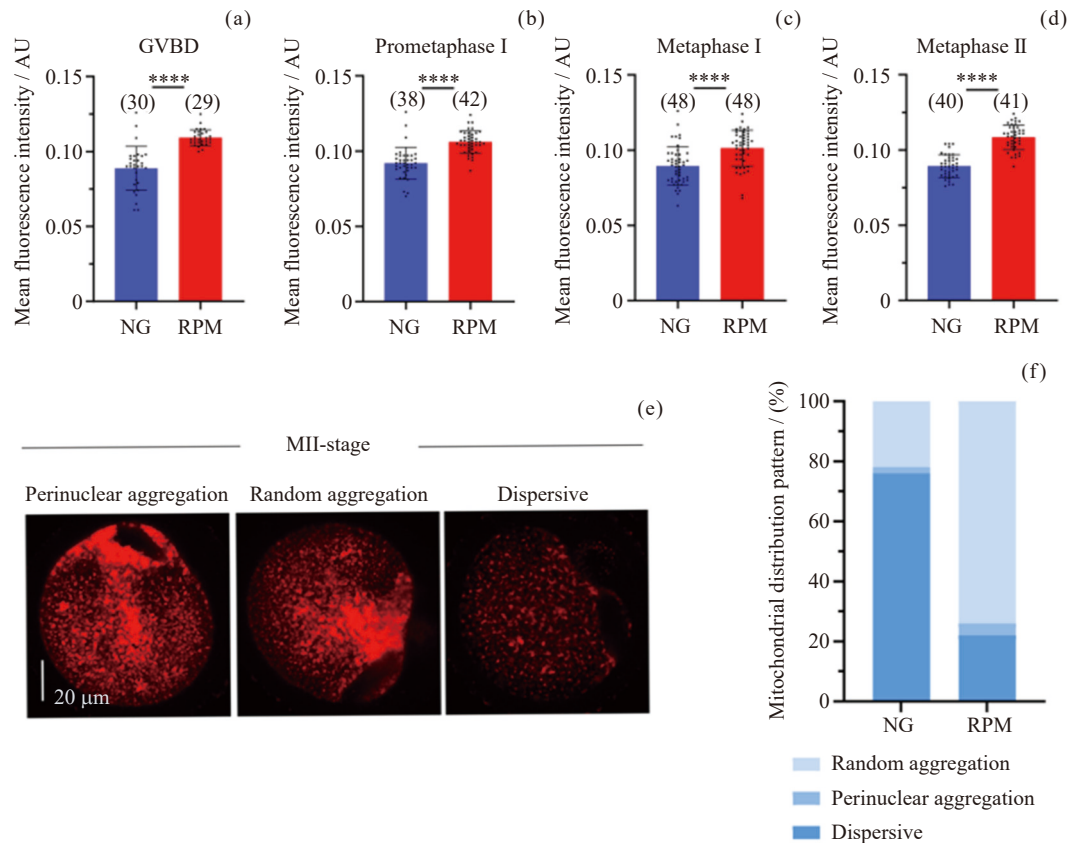


图3 NG组和RPM组卵母细胞在GVBD (a), Pro-MI (b), MI (c), MII (d) 时期的线粒体荧光强度定量; MII 时期卵母细胞线粒体均匀分布、核周聚集和无规律聚集的代表性图像 (e) 及其在NG和RPM条件下的比例 (f). 红色表示线粒体

Fig. 3 Quantification of fluorescence intensity of mitochondria in GVBD (a), Pro-MI (b), MI (c), MII (d) of oocytes in NG and RPM groups. Representative images of dispersive distribution, perinuclear aggregation and random aggregation of oocytes in MII-stage (e) and proportions under NG and RPM conditions (f). Red represents mitochondria

进入 MII 期时, 线粒体进一步分布异常, 形成无规律大面积聚集, 其异常定位与纺锤体微管网络的动态重塑过程高度重叠. 此时纺锤体结构出现严重异常, 表现为微管束断裂、双极主轴解聚及多极纺锤体形成, 导致染色体排列完全紊乱并出现分离错误如图 4(a)(d) 和图 5(b) 所示. 值得注意的是, 线粒体的时空分布紊乱与减数分裂纺锤体组装、染色体分离的异常在进程上高度同步, 提示线粒体在小鼠卵母细胞减数分裂中可能调控局部能量代谢或机械应力平衡, 影响纺锤体组装动力学和染色体排列行为.

3 分析与讨论

重力影响着地球上生物组织、细胞的结构和功

能, 当缺乏重力作用时, 会导致生物各种组织、细胞的一系列异常发育^[9-11]. Silveira 等^[12] 基于 59 名航天员及 NASA 基因实验室数百个空间实验样本进行多组学分析的数据表明, 空间环境可诱导线粒体应激作为核心生物学枢纽, 并伴随免疫激活、慢性炎症通路活化、细胞周期紊乱、昼夜节律失调和嗅觉功能改变等系统性响应. 其中线粒体功能失调和 DNA 损伤被证实为空间环境对生物机体的共性影响, 凸显了研究空间环境对生物机体作用机制的重要性. 然而, 空间研究的高成本及环境复杂性 (例如辐射、微重力、昼夜节律紊乱的叠加效应) 极大限制了机制解析的深度. 在此背景下, 回转器技术作为一种效应模拟方法得到了广泛应用. 该方法不仅能大幅降低实验成本, 更能剥离多因素干扰, 聚焦单一重力变化因素对实验

样本的具体影响和潜在机制,同时通过标准化操作增强实验的可重复性和数据可靠性.目前,回转器技术已被大量用于探索重力变化对生物体的多重影响,包括肌肉萎缩、骨密度降低、视力障碍、肾功能改变、神经反应减弱以及免疫系统、循环系统和凝血功能受损^[9,13-15].因此,本文利用随机定位仪模拟微重力效应探索其对小鼠卵母细胞减数分裂的影响.

先前的研究已经表明,模拟微重力效应对雌性配子成熟和早期胚胎发育具有显著影响^[16].卵母细胞质量作为成功受精和胚胎发育潜能的核心决定因素之一^[17],其在微重力环境下的变化备受关注.已有研究表明,微重力环境对人体各系统尤其是女性生殖系统

具有深远影响^[4,18].Zhang等^[19]首次证实模拟微重力效应可显著抑制小鼠腔前卵泡的体外成熟能力.Wu等^[20]揭示模拟微重力效应对小鼠卵母细胞减数分裂的抑制作用与纺锤体结构异常及细胞质起泡现象密切相关.Cheng等^[21]的突破性研究则指出,卵母细胞与卵泡细胞间的通讯障碍是模拟微重力效应导致卵泡及卵母细胞质量下降的关键机制.这些发现共同指向模拟微重力效应对卵母细胞减数分裂的多维度干预,然而其核心作用机制,特别是线粒体动态调控与减数分裂进程的时空关联仍有待系统解释.

本研究系统探讨了模拟微重力效应对卵母细胞减数分裂的影响机制,聚焦于线粒体动态与减数分裂

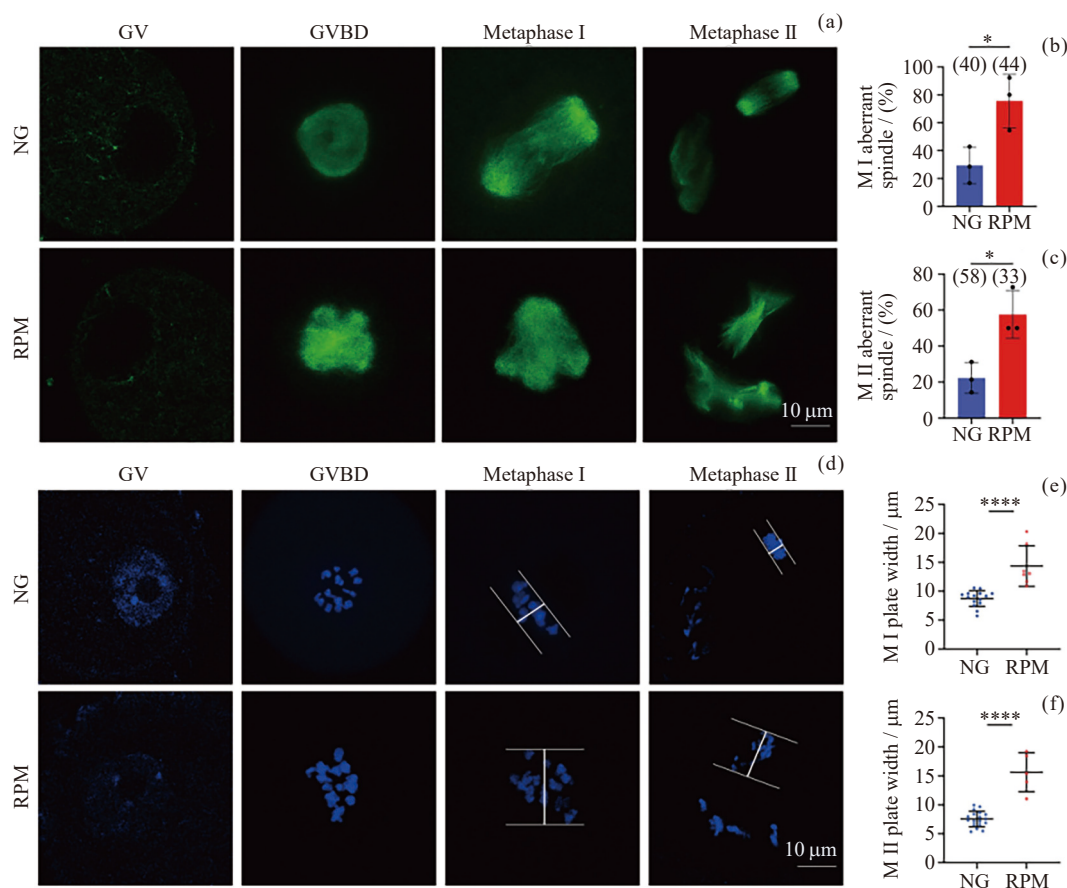


图4 NG组和RPM组卵母细胞GV, GVBD, Metaphase I, Metaphase II时期纺锤体形态(a)以及染色体排列(d)的代表性图像; NG与RPM条件下MI期卵母细胞纺锤体异常率(b)和染色体中板宽度(e)定量; NG与RPM条件下MII期卵母细胞纺锤体异常率(c)和染色体中板宽度(f)定量. 绿色表示微管蛋白, 蓝色表示染色体

Fig. 4 Representative images of spindle morphology (a) and chromosome alignment (d) in GV, GVBD, Metaphase I and Metaphase II stages under NG and RPM conditions, respectively. Quantification of spindle abnormalities (b) and chromosome plate width (e) in MI-stage oocytes under NG and RPM conditions. Quantification of spindle abnormalities (c) and chromosome plate width (f) in MII-stage oocytes under NG and RPM conditions. Green represents tubulin, and blue represents chromosome

进程的关联. 研究结果显示, RPM 培养虽不影响 GVBD 阶段的减数分裂恢复, 但显著降低了第一极体排出率, 提示重力变化主要影响卵母细胞核成熟的后期阶段. 这一发现与先前研究发现的模拟微重力效应对减数分裂进程的抑制作用相吻合^[20], 具体作用节点的定位为后续机制研究提供了新方向.

通过动态追踪线粒体分布模式发现, 在正常重力条件下, 线粒体在减数分裂过程中呈现规律性空间重塑: MI 期纺锤体周围出现线粒体富集, 至 MII 期恢复均匀分布. 这一动态特征与卵母细胞成熟过程中 ATP 需求的空间特异性变化密切相关^[22]. 值得注意的是, RPM 组在 MI 期表现出线粒体在纺锤体周围过度聚集现象, 并且在 MII 期未能恢复均匀分布, 形

成大面积无序聚集. Lee 等^[23]研究提示, 线粒体特异性运输蛋白缺失导致的线粒体聚集会破坏卵母细胞能量代谢平衡, 本研究发现的 RPM 培养诱导线粒体分布紊乱可能通过类似机制影响卵母细胞减数分裂.

线粒体荧光强度分析显示, RPM 组线粒体荧光信号显著增强. 考虑到多个组织类型在微重力条件下均表现出线粒体能量代谢适应性改变^[24-27], 这种荧光强度增加可能反映线粒体通过数量代偿来维持 ATP 稳态. 然而, 本研究未检测到小鼠卵母细胞成熟率与线粒体荧光强度的直接相关性, 提示单纯的线粒体数量增加可能不足以完全代偿模拟微重力效应导致的线粒体功能损伤, 其具体分子机制值得深入探究.

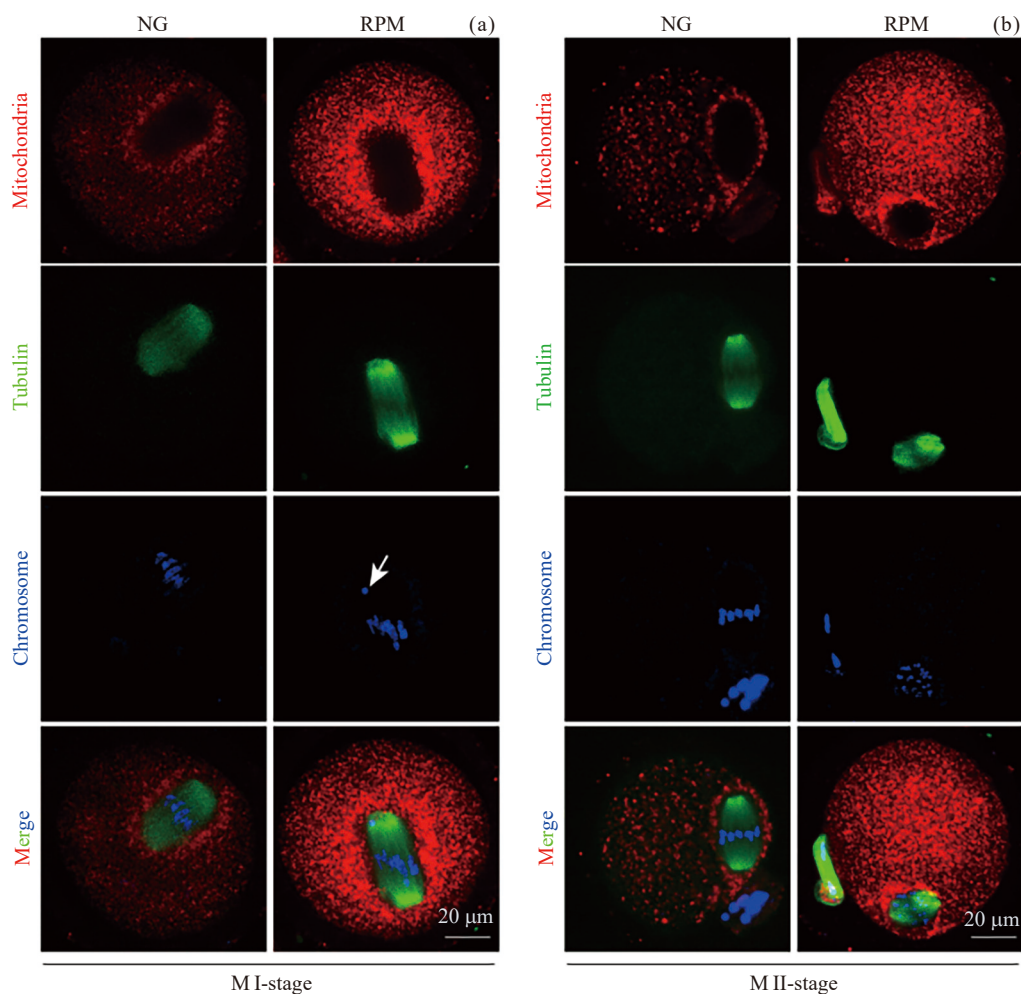


图 5 NG 和 RPM 条件下培养的 MI 期 (a) 和 MII 期 (b) 卵母细胞线粒体 (红色)、微管蛋白 (绿色) 和染色体 (蓝色) 的代表性图像

Fig. 5 Representative images of mitochondria (red), tubulin (green) and chromosome (blue) of MI-stage (a) and MII-stage (b) oocytes under NG and RPM conditions

哺乳动物卵母细胞在经历不对称分裂过程中纺锤体双极化以支持同源染色体分离。在纺锤体动力学方面,本研究观察到模拟微重力效应导致显著的纺锤体形态异常和染色体排列紊乱。正常卵母细胞通过双极纺锤体的精密组装实现染色体精准分离,而模拟微重力效应导致的纺锤体结构异常直接影响了染色体中板宽度。统计结果显示,RPM组染色体凝聚程度降低,排列松散并伴随染色体滞后现象,这与Harasimov等^[28]提出的染色体聚集保护机制相一致,提示模拟微重力效应可能破坏了染色体与纺锤体微管之间的动态互作,导致染色体捕获效率下降,进而引发非整倍体风险。

本研究系统揭示了模拟微重力效应通过干扰线粒体动态和纺锤体组装双重途径影响卵母细胞减数分裂的生物学事件。未来研究可通过线粒体靶向示踪技术结合力学信号转导分析,深入解析空间真实微重力影响卵母细胞质量的分子路径。

4 结论

本研究利用RPM模拟微重力效应对卵母细胞进行体外成熟培养,结合线粒体、纺锤体和染色体动态示踪技术,发现模拟微重力效应通过破坏线粒体-纺锤体-染色体的协同互作引发减数分裂异常,使得卵母细胞核成熟受到抑制,最终导致卵母细胞质量下降。本研究为进一步分析真实微重力环境对卵母细胞的损伤机制提供了重要的生物学参考。

医学伦理 研究通过中国科学院深圳先进技术研究院实验动物管理和使用委员会审查并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准。审查编号:SIAT-IACUC-240425-YYs-LXH-A2752。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] LÖBRICH M, JEGGO P A. Hazards of human spaceflight[J]. *Science*, 2019, **364**(6436): 127-128
- [2] RONCA A E, BAKER E S, BAVENDAM T G, *et al.* Effects of sex and gender on adaptations to space: reproductive health[J]. *Journal of Women's Health*, 2014, **23**(11): 967-974
- [3] STELLER J G, ALBERTS J R, RONCA A E. Oxidative stress as cause, consequence, or biomarker of altered female reproduction and development in the space environment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, **19**(12): 3729
- [4] MISHRA B, LUDERER U. Reproductive hazards of space travel in women and men[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, **15**(12): 713-730
- [5] LEI X H, CAO Y J, MA B H, *et al.* Development of mouse preimplantation embryos in space[J]. *National Science Review*, 2020, **7**(9): 1437-1446
- [6] LI Yinghui, SUN Yeqing, ZHENG Huiqiong, *et al.* Recent review and prospect of space life science in China for 40 years[J]. *Chinese Journal of Space Science*, 2021, **41**(1): 46-67 (李莹辉, 孙野青, 郑慧琼, 等. 中国空间生命科学40年回顾与展望[J]. *空间科学学报*, 2021, **41**(1): 46-67)
- [7] MA Chiyuan, CAO Yujing, DUAN Enkui, *et al.* The research progress and prospect of mammalian reproduction and embryonic development under space conditions[J]. *Scientia Sinica Vitae*, 2021, **51**(2): 116-125 (马驰原, 曹宇静, 段恩奎, 等. 太空环境下哺乳动物胚胎发育和生殖研究进展及展望[J]. *中国科学: 生命科学*, 2021, **51**(2): 116-125)
- [8] LI F, YE Y, LEI X H, *et al.* Effects of microgravity on early embryonic development and embryonic stem cell differentiation: phenotypic characterization and potential mechanisms[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, **9**: 797167
- [9] BRADBURY P, WU H J, CHOI J U, *et al.* Modeling the impact of microgravity at the cellular level: implications for human disease[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, **8**: 96
- [10] BUKEN C, SAHANA J, CORYDON T J, *et al.* Morphological and molecular changes in juvenile normal human fibroblasts exposed to simulated microgravity[J]. *Scientific Reports*, 2019, **9**(1): 11882
- [11] THIEL C S, TAUBER S, LAUBER B, *et al.* Rapid morphological and cytoskeletal response to microgravity in human primary macrophages[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, **20**(10): 2402
- [12] DA SILVEIRA W A, FAZELINIA H, ROSENTHAL S B, *et al.* Comprehensive multi-omics analysis reveals mitochondrial stress as a central biological hub for spaceflight impact[J]. *Cell*, 2020, **183**(5): 1185-1201. e20
- [13] TANAKA K, NISHIMURA N, KAWAI Y. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures[J]. *The Journal of Physiological Sciences*, 2017, **67**(2): 271-281
- [14] LIN X, ZHANG K W, WEI D X, *et al.* The impact of spaceflight and simulated microgravity on cell adhesion[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, **21**(9): 3031
- [15] KIM D S, VAQUER S, MAZZOLAI L, *et al.* The effect of microgravity on the human venous system and blood coagulation[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018, **18**(12): 2315-2325

- gulation: a systematic review[J]. *Experimental Physiology*, 2021, **106**(5): 1149-1158
- [16] MIGLIETTA S, CRISTIANO L, ESPINOLA M S B, *et al*. Effects of simulated microgravity in vitro on human metaphase ii oocytes: an electron microscopy-based study[J]. *Cells*, 2023, **12**(10): 1346
- [17] KEEFE D, KUMAR M, KALMBACH K. Oocyte competency is the key to embryo potential[J]. *Fertility and Sterility*, 2015, **103**(2): 317-322
- [18] DRAGO-FERRANTE R, DI FIORE R, KAROUIA F, *et al*. Extraterrestrial gynecology: could spaceflight increase the risk of developing cancer in female astronauts? An updated review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, **23**(13): 7465
- [19] ZHANG S, ZHENG D H, WU Y G, *et al*. Simulated microgravity using a rotary culture system compromises the *in vitro* development of mouse preantral follicles[J]. *PLoS One*, 2016, **11**(3): e0151062
- [20] WU C L, GUO X Z, WANG F, *et al*. Simulated microgravity compromises mouse oocyte maturation by disrupting meiotic spindle organization and inducing cytoplasmic blebbing[J]. *PLoS One*, 2011, **6**(7): e22214
- [21] CHENG K X, FENG X A, YANG C, *et al*. Simulated microgravity reduces quality of ovarian follicles and oocytes by disrupting communications of follicle cells[J]. *NPJ Microgravity*, 2023, **9**(1): 7
- [22] YU Y S, DUMOLLARD R, ROSSBACH A, *et al*. Redistribution of mitochondria leads to bursts of ATP production during spontaneous mouse oocyte maturation[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, **224**(3): 672-680
- [23] LEE I W, ADHIKARI D, CARROLL J. *Miro1* depletion disrupts spatial distribution of mitochondria and leads to oocyte maturation defects[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, **10**: 986454
- [24] MICHALETTI A, GIOIA M, TARANTINO U, *et al*. Effects of microgravity on osteoblast mitochondria: a proteomic and metabolomics profile[J]. *Scientific Reports*, 2017, **7**(1): 15376
- [25] JIANG M, WANG H M, LIU Z F, *et al*. Endoplasmic reticulum stress-dependent activation of iNOS/NO-NF- κ B signaling and NLRP₃ inflammasome contributes to endothelial inflammation and apoptosis associated with microgravity[J]. *The FASEB Journal*, 2020, **34**(8): 10835-10849
- [26] HOPPELER H, FLÜCK M. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2003, **35**(1): 95-104
- [27] ADAMS S H, HOPPEL C L, LOK K H, *et al*. Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid β -oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women[J]. *The Journal of Nutrition*, 2009, **139**(6): 1073-1081
- [28] HARASIMOV K, URAJI J, MÖNNICH E U, *et al*. Actin-driven chromosome clustering facilitates fast and complete chromosome capture in mammalian oocytes[J]. *Nature Cell Biology*, 2023, **25**(3): 439-452

作者简介



杨雨馨 女, 2002年1月出生于浙江省嘉兴市, 现就读于中国科学院大学材料科学与光电技术学院/中国科学院深圳先进技术研究院生物医药与技术研究所, 硕士研究生, 研究方向为空间生命科学、空间胚胎发育。

E-mail: yx.yang3@siat.ac.cn



雷晓华(通信作者) 男, 1981年5月出生于江西省乐安县, 现为中国科学院深圳先进技术研究院研究员, 中国科学院大学博/硕士生导师, 主要研究方向为空间生命科学、空间胚胎发育与干细胞研究等。

E-mail: xh.lei@siat.ac.cn