

М. Г. ТАИРБЕКОВ. ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ БИОЛОГИИ КЛЕТКИ.

Обоснование к разделу перспективной программы Совета по космосу РАН до 2005г

Введение: Основная проблема гравитационной биологии - определение роли и оценка значимости силы тяжести в ряду факторов окружающей среды, действующих на живые организмы в процессе их эволюции и функционирования, Ключевой аспект этой проблемы - выявление механизмов восприятия и реализации гравитационного стимула на различных уровнях организации живого. Ответ на вопрос, как и с помощью каких механизмов, живые организмы реагируют на изменение величины и направление вектора силы тяжести, в значительной мере зависит от расшифровки и классификации сенсоров гравитации. Решение этой задачи в одинаковой степени важно как для фундаментальной науки (обоснования роли силы тяжести в эволюции живых систем), так и для успешного применения результатов исследований в космической биологии и медицине (совершенствования систем жизнеобеспечения, нормализации функций организма человека в длительном космическом полете и разработки новых технологий).

Фундаментальные исследования в области космической биологии уже позволили получить уникальный материал для разработки концепции о значении гравитационного фактора в эволюции жизни на Земле, Вместе с тем, благодаря исследованиям, проведенным на космических летательных аппаратах в последние десятилетия решен ряд важных практических задач, связанных с оценкой риска для живых организмов в космическом полете, возможностями, ограничениями и "стоимостью" адаптации живых систем к условиям невесомости, Кроме того, эти исследования заложили основу для разработки перспективных биологических систем жизнеобеспечения, создания эффективных методов получения сверхчистых биологических активных веществ, в том числе и медицинских препаратов .

Эксперименты с различными биологическими объектами, выполненные на борту космических летательных аппаратов в первое десятилетие, имели цель выяснить функционируют ли, в принципе, нормально основные механизмы, контролирующие и регулирующие процессы, обеспечивающие жизнедеятельность организма в условиях невесомости, На этот вопрос был получен положительный ответ. Однако, в ходе этих исследований выяснилось, что факторы космического полета могут изменить нормальный ход реализации тех процессов, для осуществления которых необходим гравитационный стимул. Так например, было выявлено, что невесомость может оказывать стимулирующее или угнетающее действие на отдельные стадии онтогенеза, вызывать ускорение или торможение эмбрионального развития, сокращать периоды жизненного цикла организма

Сравнительный анализ результатов биологических исследований, выполненных к настоящему времени на борту космических летательных аппаратов (пилотируемых и беспилотных) с выявленным за этот период комплексом характерных отклонений в физиологическом статусе организма космонавта, однозначно указывает на то, что в основе этих отклонений лежат нарушения регуляторных процессов, протекающих на клеточном уровне. Отсюда, на наш взгляд, наиболее перспективным направлением исследований в космической биологии является изучение причинных связей между изменениями на уровне организма в целом, с изменениями, происходящими в клетках, функционирующих в составе органов и тканей этого организма. Главным в решении этой проблемы должно быть изучение молекулярных механизмов восприятия и реализации гравитационного стимула в клетке, т.е. функционирования гравирецепторов.

Состояние проблемы: Анализ многочисленных экспериментов., выполненных на различных типах клеток и клеточных ассоциаций в лабораторных условиях на земле с использованием клиностата и центрифуги, а также в условиях реального космического полета на борту специализированных биологических спутников и пилотируемых кораблей, к настоящему времени позволил сформулировать ряд предположений и гипотез относительно механизмов

влияния измененной силы тяжести, в том числе и микрогравитации, на морфофункциональный статус и поведенческие характеристики различных типов клеток и клеточных ассоциаций.

-Установлено, что изменения происходящие в живых системах на клеточном уровне при сдвиге величины силы тяжести в изученном диапазоне, как правило имеют адаптивный характер, являются обратимыми и не приводят к патологии

-Механизм адаптации к условиям измененной силы тяжести представляет собой комплекс неспецифических структурно-функциональных перестроек, сходный, в принципе, с ответной реакцией клетки на действие традиционных факторов окружающей среды (физических и химических), действующих в умеренном диапазоне интенсивности во времени (Таирбеков, 1990)

В то же время условия измененной силы тяжести могут оказывать заметное влияние на функциональную активность и структурную организацию организма (одноклеточного и многоклеточного), вызывать нарушения различных стадий онтогенеза, наиболее существенные на ранних стадиях эмбрионального развития. Механизм и степень видовой специфичности эффектов измененной силы тяжести еще не до конца выяснены.

В этой связи одной из центральных проблем в космической биологии является определение глубины преобразовательных процессов, происходящих в организме, путем сравнительного изучения эффектов измененной силы тяжести, начиная с системных регуляторных механизмов, до клеточных и молекулярных.

Конечная цель этих исследований, на наш взгляд, заключается в разработке и создании концепции (понятия) об особенностях и пределах физиологического гомеостаза организма на клеточном уровне в условиях изменения величины и направления гравитационного поля, от увеличения силы тяжести в нескольких единицах g (гипергравитация) до резкого снижения напряженности гравитационного поля в несколько тысяч раз (микрогравитация)

Обоснование: Основываясь на результатах анализа экспериментальных исследований и теоретических положений, с нашей точки зрения, наиболее целесообразно сосредоточить внимание на следующих 4-х направлениях работ.

-Изучении особенностей структурной организации и функционирования гравирецепторов (специализированных и неспециализированных) в различных клетках в условиях измененной силы тяжести, в том числе и микрогравитации.

-Выявлении молекулярных и клеточных механизмов адаптации организма к условиям длительного космического полета, главным образом, микрогравитации.

-Определении роли силы тяжести в процессе морфогенеза, включая ранние стадии эмбриогенеза (активацию зародышевой клетки, инициацию ее деления и дальнейшую стимуляцию роста).

-Оценке значимости гравитационного фактора в эволюции живых систем на Земле

Все перечисленные направления к настоящему времени уже имеют определенную экспериментальную базу и могут быть продолжены с некоторыми изменениями в методических и методологических подходах к обозначенным выше проблемам.

В соответствии с этим предлагается 4 "блока" экспериментальных исследований, каждый из которых может состоять из ряда самостоятельных этапов, отличающихся по конкретным объектам исследования, методам подготовки эксперимента, особенностям пред- и послеполетного анализа биоматериала.

Первые два блока экспериментальных исследований, объединенные общим названием "Гравирецепция", предусматривают получить ответы на вопросы: во-первых о принципиальной возможности прямого (непосредственного) воздействия силы тяжести (невесомости) на клетку, во-вторых об уровне вероятности, путях и механизмах такого воздействия. Наиболее адекватным объектом для такого рода исследований, с нашей точки зрения, могут служить культуры клеток (*in vitro*) .предшественников соединительной и костной тканей (фибробластов и остеобластов), развивающаяся на твердом субстрате в виде

монослоя или трехмерной гистокультуры, (Таирбеков с соавт.,1994).

Результаты, экспериментов "Фибробласт -1" и " Фибробласт-2" , выполненных соответственного в полете атоматических спутников Земли "Бион-10" и "Фотон-11" дают основание считать, что сила тяжести вносит определенный вклад в результирующую сил (трения, вязкости) и выполняет стабилизирующую функцию в поддержании позиционного гомеостаза клетки. Как было показано, в условиях космического полета (микрогравитация) происходят заметные изменения в характере межклеточных взаимоотношений и взаимодействия клеток с субстратом вследствие резкого снижения адгезивных свойств клеток, что в свою очередь приводит к изменению их морфофункциональных характеристик (темпов деления, скорости перемещения по субстрату, прочности межклеточных связей). Так например, в экперименте " Фибробласт-2" были получены доказательства того, что основной вклад в стабилизацию морфофункционального статуса клеток, развивающихся в монослойной культуре вносят адгезивные свойства, т.е. увеличение механической прочности сцепления клеточного пласта с субстратом, обеспечиваемое специфическими биологически активными веществами (в частности фибронектином). способствует нивелированию неблагоприятных эффектов микрогравитации на рост и развитие клеток . Кроме того, существенное значение для дальнейших исследований имеет выбор клеточных культур с различной с различной степенью развитости внутриклеточных структур, главным образом, цитоскелета Для этих целей наиболее подходящими материалом могут служить трансформированные фибробласты с измененной динамикой организации цитоскелета В дальнейшем такие типы клеток целесообразно было бы использовать в сочетании с культурой других типов, например каратиноцитамии другими типами клеток.

В экспериментах, планируемых как в лабораторных условиях на земле с использованием клиностата и центрифуги, так и в условиях реального космического полета, с нашей точки зрения, следует, обратить внимание на такие характеристики культуры как : способность клеток образовывать колонии (монослой). физико-химические и биомеханические свойства адгезивных белков, и белков межклеточного матрикса, сократительных элементов цитоскелета, пролиферативную активность клеток, митотический индекс и состояние хромосомного аппарата, а также изменение радиочувствительности клеток. Использование культуры клеток (in vitro) имеет важное значение для космической медицины, в частности при разработке методов посттравматической репарации (заживлении ран у космонавтов), процессов регенерации ткани, а также при решении задач практической медицины в области биопротезирования.

Таким образом, эксперименты с культурой клеток и тканей, помимо изучения фундаментальных проблем гравитационной и космической биологии, могут принести пользу космической медицине и практическому здравоохранению.

Второй "блок" экспериментальных исследований предусматривает сравнительное изучение специализированных и неспециализированных сенсоров гравитации (гравирецепторов) с целью выявления молекулярных механизмов восприятия и реализации гравитационного стимула на клеточном уровне.

Несмотря на особое внимание специалистов к этой проблеме и интенсивные экспериментальные исследования, в этой области остается еще много нерешенного

Основная задача этого блока экспериментов, на наш взгляд, может быть сведена к сравнительному изучению особенностей структурно-функциональной организации клетки у двух представителей одноклеточных организмов -инфузорий *Dileptus anser* и *Loxodes striatus* в условиях измененной силы тяжести , Несмотря на то, что оба этих вида простейших принадлежат к одному и тому же отряду *Hymanostomatidae* , из класса ресничных (*Ciliata*) , незначительно различаются между собой по размерам (200-440 мкм.) длительности цикла клеточного деления (около 24ч.), среде обитания (придонные формы с температурным оптимумом 10-12°C), эти биообъекты отличаются по организации и пространственному распределению внутриклеточных структур, что имеет весьма

существенное значение при решении проблем гравитационной биологии. Дело в том, что *L. striatus* содержит специфический внутриклеточный элемент, так называемую Мюллеровскую вакуолю, морфологически представляющую собой группу однородных образований из солей Ва или Са, окруженных общей мембраной, а функционально выполняющую роль специализированного сенсора гравитации клетки (гравирецептора). Инфузория *D. anser* лишена таковой. Очевидно, что серия экспериментов с указанными одноклеточными организмами в культуре (*in vivo*) позволят получить данные, необходимые для доказательства существования параллельных механизмов адаптации клеток к условиям измененной силы тяжести, в том числе и микрогравитации с помощью специализированных и неспециализированных гравирецепторов. Как и в первом случае с культурой клеток (*in vitro*), исследования культурой клеток (*in vivo*) начинаются не с "нуля". так как накоплен довольно большой экспериментальный материал по изучению структуры, функциональной активности и поведенческих характеристик одноклеточных организмов в измененном гравитационном поле. На этой основе установлены закономерности роста, развития и распределения одноклеточных организмов при изменении величины и направления вектора силы тяжести. (Маспетег et al, 1994; Hemmersbach et al, 1994; Таирбеков и др., 1995, 1997).

Предварительные исследования с культурой *D. anser* были выполнены на борту биоспутника "Бион-11" в конце 1996 года. Полученные результаты анализируются.

В настоящее время (в мае с.г), подготовлен и проведен "полетный" эксперимент "Loxodes" на борту орбитального комплекса "Мир-Шаттл" совместно с немецкими коллегами. Кроме того, имеется договоренность и проведены необходимые работы по подготовке эксперимента "Gravireception" с *D. anser*, планируемого в конце 1997 или в начале 1998 года на борту К.К. Space-Shuttle совместно со специалистами Канады и США с использованием бортового прибора ARF (Aquatic Research Facility).

Третий "блок" экспериментальных исследований относится к изучению организации цитоскелета в условиях измененной силы тяжести (невесомости). Термин "цитоскелет" объединяет группу фибриллярных структур белковой природы, выполняющих функции опорно-двигательного аппарата клетки и определяющих ее механические свойства. Динамика цитоскелетных структур - это особая интенсивно развивающаяся область исследований клеточной биологии. Сейчас уже ясно, что эта динамика в значительной мере зависит от внешних факторов. В настоящее время достаточно хорошо изучен не только белковый состав компонентов цитоскелета, но и роль каждой из этих структур в тех или иных процессах, протекающих в клетке (Фултон. 1987). Особую чувствительность цитоскелет проявляет к механическим воздействиям, приводящим к изменению формы клетки (Gmunder et al' 1991) Из сказанного можно сделать вывод, что динамические факторы космического полета, в том числе и микрогравитация, способны вызывать изменения в организации цитоскелетного комплекса, особенно в двух наиболее динамичных структурах: микротрубочках и промежуточных микрофиламентах. Подтверждением этому служат результаты работ, к сожалению пока еще единичных, свидетельствующих о влиянии измененной силы тяжести на организацию и функциональную активность цитоскелета. В первой из них. приведены данные, которые показывают, что у крыс перенесших 12-суточный космический полет заметно уменьшалось количество микрофиламентов в клетках миокарда (Philpott et al 1990). Во-второй, было выявлено, что повышенная сила тяжести (35g) стимулирует фосфорилирование некоторых белков микротрубочек в клетка Hela (Kumei et al, 1991).

В связи с этим, представляет интерес подготовить и провести серию экспериментальных исследований как в лабораторных условиях с использованием клиностата и центрифуги, так и на борту космических летательных аппаратов, Задача заключается в том, чтобы: во-первых попытаться оценить качественно влияние измененной силы тяжести на динамику формирования цитоскелета. и во-вторых -определить количественно- степень этого влияния, то есть диапазон и глубину этих изменений. При правильной постановке задачи в каждом конкретном случае и использовании адекватных методов, можно ожидать, что

условия измененной силы тяжести (вращение на клиностате, центрифуге или экспозиция в космосе) через те или иные метаболические пути окажет влияния на динамику сборки и разборки актинового или тубулинового комплекса цитоскелета. Более того, если в качестве объекта исследования будет использована монослойная культура клеток (*in vitro*), развивающаяся на твердом субстрате, то можно ожидать проявление прямого (непосредственного) воздействия силы тяжести на цитоскелет. вследствие механических деформаций клетки.

На первых этапах развития данного раздела программы предлагается подготовить и провести исследования на культуре клеток (*in vitro*). Объектами исследований могут служить все те же фибробласты, остеобласты или каратиноциты. В дальнейшем, для изучения участия метаболических процессов, целесообразнее, с нашей точки зрения, использовать культуру одноклеточных свободноплавающих организмов, например инфузорий, обладающих собственным двигательным аппаратом, в основе которого, как известно, лежит хорошо развитый цитоскелет. Кроме того, для изучения скорости и динамики цитоскелетных структур, наряду с культурой клеток или одноклеточных организмов, можно использовать также и растворы белков тубулина и актина. Скорость сборки и разборки сократительных элементов в этом случае будет сравнительно высока при условии добавления в среду АТФ или ГТФ.

Подробное описание экспериментов, детальная методика их подготовки и проведения, а также методы послеполюетного анализа, могут быть разработаны в каждом конкретном случае. Предлагаемый, в рамках настоящей программы экспериментальные исследования данного "блока", целесообразно, с нашей точки зрения, провести используя широкую, уже сложившуюся международную кооперацию специалистов.

Четвертый "блок" экспериментальных исследований предлагается для изучения динамики и особенностей протекания морфогенетических процессов в условиях измененной силы тяжести. Как известно (Вольперт, 1970) в большинстве случаев гравитационный стимул может быть идентифицирован как морфогенетический сигнал. Существует принципиальное различие в процессах морфогенеза между многоклеточными и одноклеточными организмами. Если в многоклеточном организме морфогенез сопровождается движением клеточных пластов и появлением новообразований, то для одноклеточного организма этот процесс следует рассматривать в свете возникновения и последующей пространственной реорганизации внутриклеточного содержимого: мембранных структур, цитоскелета и клеточных органелл.

Для сравнительного изучения морфогенетических процессов, в том числе и в интересах гравитационной биологии, идеальным объектом, с нашей точки зрения, является слизневой гриб *Dictyostelium discoideum*, который легко культивируется в лабораторных условиях в жидкой среде или на твердом субстрате, при $t = 25^{\circ} \text{C}$. Жизненный цикл *D. discoideum* проходит несколько стадий от одноклеточного организма так называемой "миксамебы", средний размер которой не превышает 15-20 мкм. до многоклеточного "тельца", имеющего коническую форму, путем довольно сложных преобразований. Такие преобразования в морфологии слизневого гриба происходят при изменении параметров окружающей среды. В этих условиях одноклеточные формы "миксамеб" начинают двигаться друг к другу, образуя агрегации, соединяясь в цепь и конденсируясь в радиальные или спиральные структуры с последующим переходом в многоклеточные "тельца". Все морфогенетические формы *D. discoideum* возникают путем прямого превращения амебоидной клетки в более сложные структуры. Специфичность и длительность морфогенетических стадий, а также функциональное состояние *D. discoideum* находятся в прямой зависимости от условий окружающей среды. Поэтому, вполне вероятно ожидать, что изменения величины силы тяжести может оказать заметное воздействие на ход морфогенеза и структурно-функциональную организацию слизневого гриба *D. discoideum* как на стадии миксамебы, так и на более сложных многоклеточных образованиях. Помимо этого, рассматриваемый нами объект дает возможность изучать влияние различных факторов, в том числе и

гравитации, на регуляцию биосинтеза сократительных белков, так как содержит не только миозин и актин, но также и кальмодулин. Эта отличительная особенность может быть большого значения для изучения состояния цитоскелета. Таким образом *Dictyostelium discoideum* может стать весьма полезным и перспективным объектом для исследований в нескольких направлениях гравитационной и космической биологии клетки: изучения состояния цитоскелетных структур в условиях измененной силы тяжести, процессов морфогенеза, сравнительной оценке особенностей эволюции одноклеточных организмов, возникновения и развития многоклеточных форм в гравитационном поле Земли.

Наконец, что касается роли гравитационного фактора в эволюции живых систем, то с нашей точки зрения, это направление исследований экспериментально наименее продвинуто. Поэтому, в данной части перспективной программы можно сделать лишь несколько общих замечаний к принципиальной постановке вопроса. Прежде всего следует иметь в виду, что огромное разнообразие организмов, растительных и животных, когда-либо населявших нашу планету и ныне существующих на Земле, имеют одного (гипотетического) прародителя - примитивный одноклеточный организм, который возник и эволюционировал в водной среде.

В различные периоды биологической эволюции, значение отдельно взятых факторов, было неодинаковым (Шмальгаузен, 1982). Если на первых этапах эволюционного процесса, в период развития жизни в водной (иммерсионной) среде, происходило становление базовых процессов жизнедеятельности: поддержание постоянства концентрационных градиентов минеральных элементов между внутриклеточным объемом и внешней средой, извлечение питательных веществ из окружающей среды, нейтрализация и удаление отходов; то на более поздних стадиях эволюции, особенно в период развития и становления многоклеточности, выхода живых организмов на сушу, расселения их на поверхности земли и освоения воздушного пространства - важнейшее значение приобретает формирование средств противостояния механической деформации, обусловленной возросшим влиянием силы тяжести, и обеспечение движения вне иммерсионной среды. Совершенствование биомеханических и энергетических механизмов адаптации живых систем (растений и животных) в гравитационном поле прослеживается довольно четко на всех этапах эволюции, от одноклеточных организмов до млекопитающих.

При разработке методической и методологической базы для решения данной проблемы в рамках программы перспективных исследований в области гравитационной и космической биологии необходимо иметь в виду следующие обстоятельства: во-первых изучаемые биообъекты должны иметь относительно короткий жизненный цикл и быструю смену поколений, во-вторых должны обладать высоким уровнем энергообмена и интенсивностью метаболизма. Кроме того, они должны быть относительно крупными, чтобы соответствовать тем типам клеток и клеточных ассоциаций, которые способны воспринимать первичный сигнал, возникающий при изменении гравитационного поля, то есть обладать сенсорами гравитации (специализированными и неспециализированными гравирецепторами). В этом отношении, помимо перечисленных выше биологических объектов, определенный интерес представляют интенсивно развивающиеся зародышевые клетки и клеточные ассоциации соответствующие ранним стадиям эмбрионального развития многоклеточного организма.

Аппаратурное обеспечение: Для проведения экспериментов на борту летательных космических аппаратов (пилотируемых и, особенно беспилотных) необходима специальная бортовая аппаратура, отвечающая современным техническим и технологическим требованиям. Во-первых, способная создавать оптимальные условия для культивирования и хранения различных типов биообъектов: культуры клеток (*in vitro*), одноклеточных организмов (*in vivo*), или клеточных ассоциаций, соответствующих начальным стадиям формирующегося многоклеточного организма. Во-вторых, позволяющая вести визуальные наблюдения или проводить видеорегистрацию пространственного перемещения

биообъектов во время эксперимента. В-третьих, автоматически в соответствии с заданной программой, обеспечивать возможность манипуляций с биообъектами (вводить в среду инкубации биологически активные вещества: стимуляторы или ингибиторы, выполнять фиксацию и консервацию биологических объектов на промежуточных стадиях или в конце эксперимента).

В настоящее время в распоряжении специалистов имеется ряд бортовых приборов, которые способны лишь частично выполнять перечисленные задачи. Вместе с тем, для перспективных исследований, с нашей точки зрения, следует уже сегодня приступить к разработке универсальной бортовой установки, отвечающей современному уровню проведения космических экспериментов. Прототипом такой установки может служить комплекс "BIORACK", используемый в настоящее время американскими специалистами на Space-Shuttle. Бортовая установка для исследований в рамках данной программы под условным названием "UNICELL" при наличии финансирования может быть разработана и сконструирована и апробирована в период 1998-2000г.г. по техническому заданию специалистов Государственного научного Центра Р.Ф. - Института медико-биологических проблем.

Научная кооперация: В исследованиях, планируемых в рамках предложенной программы готовы, и по накопленному к настоящему времени опыту способны, принять участие следующие научно-исследовательские коллективы: Московский Государственный Университет (Институты механики и физико-химической биологии, кафедры гидробиологии, биофизики, дарвинизма и цитологии биофака) Санкт-Петербургский Гос. Университет (Биологический институт), Институт цитологии РАН (С-Петербург), Институт биофизики РАН (Пушино-на Оке), Институт биологии развития РАН, Институт общей генетики РАН(Москва), Институт ботаники НАН Украины (Киев), Институт ботаники Литвы (Вильнюс), Кроме того, имеет сложившаяся научная кооперация ведущих специалистов стран, входящих в Европейское Космическое Агентство, а также специалистов НАСА, заинтересованная в продолжении научных исследований с российскими специалистами.

Литература:

Вольперт Л., Проблема трехцветного флага: к вопросу о развитии и регуляции пространственной структуры, 1970 В кн: На пути к теоретической биологии Изд. Мир, 287С.

Таирбеков М.Г. Позиционный гомеостаз клетки и проблема морфогенеза в гравитационном поле, 1990, Успехи современной биологии, т. 109, В. 1, С.47-64.

Таирбеков М.Г. Физиологические механизмы адаптации клетки к измененной силы тяжести, 1992, В кн. Результаты исслед. на Биоспутниках. М. Наука. 299-306

Таирбеков М.Г., Марголис Л.Б., Байбаков Б.А., Габова А.В. Рост и подвижность клеток в культуре (in vitro) в условиях микрогравитации, 1994, Изв. РАН, (сер. биол.), N1.С.745-750

Таирбеков М.Г., Габова А.В., Гаврилова О.Н.. Закономерности роста и функционирования одноклеточных организмов в условиях измененной силы тяжести 1997, Изв РАН (сер. биол.), N 3, С

Фултон А. Цитоскелет., Архитектура и хореография клетки, 1987, М. Мир., 118с.

Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии, 1982, М.Наука, 383С

Gmunder F., Kiess M., Sonnefeld C, Lee J., Cogoli A. Reduced lymphocyte activation in space : role of cell-substratum interaction. Proceed. 4-th Europ. Sym. of Life Sci. Res. on Space, 1991, P.235-237

Hemmersbach -Krause R. Briegleb W., Hader D., Vogel K., Grote D., Meyer I., Orientation of *Paramecium* under condition of weightlessness, 1993. Jor. of Eucariotic, V. 40, P. 439-446.

Kumei Y., Nakajama T., Sato A., Kamata N., Enomoto S., Reduction of G/ phase duration and enhancement of *c-myc* gene expression in *He/a* cells at hepergravity. 1989, Jor. Cell Sci. V.93, P.221-226

Mechemer H., Brancker R., Gravireception and graviresponses in Ciliates, 1992, V.31, P. 185-214

Philpott D., Popova I., Kato K., Stevenson J., Miquel J., Sapp W., Morphological and biochemical examination of Cosmos-1887 rat heart tissue., 1990, FASEB J., V4, P 73-78