

How do organs and whole organisms know when to stop growing?

动物体尺寸的控制机理

马启旺^{1,2,3}, 张婷³, 左为^{1,2*}

1. 同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200092;
2. 同济大学医学院器官再生实验室, 上海 200092;
3. 苏州吉美瑞生医学科技有限公司, 苏州 215123

* 联系人, E-mail: zuow@tonji.edu.cn

2016-10-07 收稿, 2016-10-27 修回, 2016-11-03 接受, 2016-12-29 网络版发表

国家“青年千人计划”项目(1500231908)资助

摘要 动物体器官大小的控制一直是一个悬而未决的重大科学问题。随着近10年的研究, 研究人员从生态学、生物学、分子细胞生物学以及遗传学的角度对这一问题进行了尝试性的解读并取得了可喜的进展。本文依据现有的科研结果对器官尺寸控制的机理进行了分子层面的阐述和总结, 期待可为后续的研究奠定认知的基础, 亦为未来的临床再生研究作好铺垫。

关键词 器官, 尺寸控制, 细胞增殖, 干细胞

庄子在其《逍遥游》的开篇写到:“北冥有鱼, 其名为鲲。鲲之大, 不知其几千里也。化而为鸟, 其名为鹏。鹏之背, 不知其几千里也。”这其中固然有文学作品夸张的成分, 但可见自古以来, 不同动物个体及其相应器官尺寸的巨大差异都如谜一般引发人们的好奇与遐想。2005年, 美国Science提出的125个科学前沿问题, 也将生命体尺寸控制的原理列入其中。深入认识这一机理, 特别是哺乳动物尺寸调控系统的运作方式, 将有助于现代生命科学和医学理解并操控个体和器官的生长、发育和再生。

1 外界环境决定了动物体体型的大小

动物个体体型的大小有着巨大差异, 而决定这一差异的有多种因素。以哺乳动物为例, 陆生哺乳动物和水生哺乳动物体型的巨大差异与环境因素(重力、食物、地域分布等)紧密相关。在海洋环境中, 因为海水的浮力足以抵消像蓝鲸那样巨大体型所形成的巨大重力, 这直接奠定了海洋哺乳动物能够拥有巨大体型的物理学基础。而就陆生哺乳动物, 除了地

域造成的同种属体型差异外(寒冷的地方动物体型一般较大), 决定不同种属动物体型大小的另外一个重要因素是食物的来源。一般而言, 食草动物的体型相对于杂食动物和肉食动物的体型要大一些, 这也符合生物界的食物链法则和利于生物界生态平衡。

2 动物体型和功能重要性共同决定了器官的大小

动物体型的大小差异则直接决定了其体内器官的大小。动物体内各器官的大小也不一致, 这是由各个器官的生物功能需要所决定的。和动物生存息息相关的器官一般比较大。例如, 负责呼吸的肺脏、负责运动的肌肉、负责代谢的肝脏以及负责泌尿的肾脏相对较大, 而负责内分泌的一些腺体(甲状腺、肾上腺、垂体)和负责生殖的器官(卵巢、睾丸)则相对较小。这符合生物体在自然选择压力下的进化模式: 更大的肺脏和更强的肌肉可以让生物体的运动能力更强, 更容易在自然环境下存活。且一旦受到损伤, 也有足够多的体积可以部分或全部地代偿其功能。值得注

引用格式: 马启旺, 张婷, 左为. 动物体尺寸的控制机理. 科学通报, 2017, 62: 626-630

Ma Q W, Zhang T, Zuo W. Size control mechanism in animals (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 626-630, doi: 10.1360/N972016-01099

意的是,这一选择压力一般不会造成体内各器官随着进化而逐渐变大,因为这涉及能量代谢的最优化法则.更大的器官造成更大的能量消耗以及食物摄取,这对生态造成的压力是指数级的增加.因此,动物在进化过程中,依据食物和环境而进化和最优化的个体体型与体内器官的大小比例.

3 器官的大小主要是通过细胞增殖速度和增殖代数来实现的

所有的生命体都是由不同类型的细胞构成的.动物由单个受精卵发育成为成年个体的过程中,伴随着多次的细胞增殖.由于各种细胞本身的尺寸差异并不足以引起生物整体大小的巨大差异.因此,从微观角度来讲,细胞的数量即增殖的倍数直接决定了成年个体及其相应器官的尺寸.不同的器官由不同类型细胞所构成,且各类型细胞的数量差异极大.这是由该器官的功能所决定的,并且和细胞的增殖速度有关.各器官的特性决定了和本器官功能有关的细胞数目所占的比例较大.例如,在肝脏中负责营养物质代谢的肝实质细胞占肝脏总细胞数的65%以上,在肺脏中负责气体交换的肺泡上皮细胞在肺脏所有的细胞中达60%以上^[1].影响细胞增殖倍数的因素较多,最为直接的因素就是细胞增殖持续的时间.对于生长发育期(胚胎及幼年期)的动物而言,随着时间的推移,细胞增殖倍数增加,个体和体内的器官尺寸都相应增大.一些较低等生物在成年之后,其细胞仍可以随年龄增加而增殖,导致个体及器官仍能持续增大(如鱼类和爬行类等生物).故此一些“长寿”的低等生物可生成异常巨大的个体.而对于哺乳动物而言,其成年后细胞倍增基本停止,个体尺寸通常不再发生变化.

不同物种来源的细胞增殖速度也可以存在很大的差异.2010年,日本科学家Nakauchi课题组^[2]完成了一系列重要的实验,阐明了发育过程中个体尺寸的控制机理,特别是不同种类来源细胞增殖速度的决定因素.他们将小鼠(*Mus musculus*)的多能干细胞注入到大鼠(*Rattus norvegicus*)胚囊(blastocyst)中,可以获得小鼠-大鼠嵌合体后代.反过来,如果将大鼠的多能干细胞注入到小鼠胚囊中,同样可以获得嵌合体后代.部分嵌合体后代可以长成成年个体.正常情况下,新生大鼠比小鼠的尺寸要大3倍,而成年大鼠比小鼠的尺寸要大10倍.值得注意的是,多数由大

鼠母体生育出来的嵌合体后代其尺寸与大鼠类似,但总体上略小于大鼠;而由小鼠母体生育出来的嵌合体后代尺寸与小鼠类似,但总体上略大于小鼠.他们还观察到有一个小鼠多能干细胞移植到大鼠胚囊形成的嵌合体,其个体尺寸与小鼠极其类似,其原因在于该嵌合体中有极高比例的细胞是来源于小鼠的.他们还把大鼠的多能干细胞注入到存在胰脏发育缺陷的小鼠胚囊中,进而观察到在小鼠的体腔内形成了大鼠的胰脏.特别重要的是,几乎整个胰脏都完全是由大鼠细胞形成的,然而胰脏的尺寸却和小鼠的类似.由此可见,胚胎发育过程中个体及器官尺寸的大小既取决于自身的遗传背景,又取决于母体发育环境的作用.个体尺寸与遗传背景相关性似乎更大,而器官尺寸由于受限于空间和营养供应等因素,更多的时候似乎与母体环境关系更大.因此,常看到同一物种内可以存在个体尺寸差异极大的情况(如不同品系的犬科和猫科动物),但是很少看到器官比例异常的情况.

影响细胞增殖倍数的另一个重要因素是细胞本身的特性.从单个胚胎细胞开始,细胞群体一边分裂增殖、一边逐渐分化成为各种各样具有复杂功能的细胞.一个普遍存在的规律是当具有分裂能力的干细胞或前体细胞分化成为具有特定功能的细胞之后,其增殖能力就会大大降低乃至完全丧失.为此,相对于尺寸较小的生物,那些尺寸较大的生物需要倍增储存更多数量的组织特异性干/祖细胞,然后再分化成为具有相应功能的细胞.这最终体现为大型动物通常需要较长的发育时间.例如,小鼠从单个胚胎发育成为可以在体外存活的胎儿只需要约3周时间,猫(*Felinae*)的这个过程需要9周时间,人类的这个过程需要约40周,大象(*Elephantidae*)则需要80周以上.不光是个体,器官的发育过程也是如此.例如,人的肺脏要完成整个发育过程需要2年(包括出生之后的发育过程),而小鼠则只需要30天.

4 细胞的增殖能力受到器官内各因素的正负反馈调控

细胞增殖能力还受到其周围环境因素的巨大影响,这主要包括化学物质调控和物理压力方面的调控.其中化学物质的调控研究比较透彻一些,包括旁分泌、自分泌和内分泌.在诸多因子中,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因

子(fibroblast growth factor, FGF)和生长激素(growth hormone, GH)等起到的作用比较明显. 它们对细胞增殖的调控作用主要通过Akt/mTOR以及Hippo等信号通路来实现. Akt信号的激活可以直接促进细胞的增殖, 这体现在其激活下游的AMPK (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase), 进而激活mTORC2 (the mammalian target of rapamycin), 从能量代谢角度为细胞的增殖做好准备. 除此之外, Akt还可以直接激活G₂/M转化过程中所需要的各种激酶, 进而促进细胞的增殖^[3]. Hippo信号是近期才发现的一条和器官大小有直接关联的信号通路. 最早是在果蝇(*Drosophila melanogaster*)研究中发现, Hippo信号通路中的Salvador/Wts/Yorki直接调控果蝇的部分器官发育^[4]. 后续的哺乳动物研究中发现了Mst1/2以及YAP/TAZ和动物器官的大小有着直接的关系. 其中Mst1的缺失造成了Hippo信号通路的持续激活, 进而造成了小鼠肝脏巨大化^[5~7]. 除此之外, 在哺乳动物的其他器官研究(肠道)也得到了极其类似的结果^[8]. 这就说明Hippo信号直接参与了器官发生的过程.

细胞的增殖能力还受到不同类型的负调控过程干预. 这一方面可以保证动物器官发育到一定程度后就实现稳态, 仅维持较低水平的自我更新. 在这方面的信号调控中, 转化生长因子TGF (transforming-growth factors)- β 信号通道起到了非常关键的作用. 在动物器官发育到一定程度之后, 细胞发生了功能性的特化, 其周围成纤维细胞分泌的TGF- β 以及骨形成蛋白BMP (bone morphogenetic protein)通过SAMD的激活进而促进了p21的激活, 从而抑制了细胞的增殖^[9,10]. 除此之外, 细胞的衰老也是影响细胞增殖的一个重大因素. 细胞衰老是一个多因素决定的过程, 主要表现在细胞形态变大、细胞的活性减弱、对外源刺激的反应性减弱, 最终导致细胞的分裂终断. 细胞衰老与细胞的DNA损伤以及氧化自由基的积累有着直接的关系. 细胞衰老主要是在器官发育到平台期后开始出现的, 并且和年龄有着直接的关系. 细胞的衰老一方面是机体适应代谢压力, 也可以防止分裂若干代后基因组相对不稳定的细胞恶性增殖形成的癌症.

细胞的增殖速度也受到了相邻细胞间挤压力的影响. 细胞在增殖的过程中会伴随细胞空间的减少. 随着细胞的成长, 对周围环境造成的挤压力越来越

大. 在这一过程中, 细胞之间的接触抑制作用越来越强, 间接地造成了细胞增殖的减速. 与这一过程相反的是, 在受外力的影响下, 细胞的增殖呈现相反的增长模式. 例如, 骨骼肌在持续受到比较大的外力影响下, 会通过血管分泌一些成肌因子来促进骨骼肌细胞的增殖以满足对外力的适应, 从而使骨骼肌更加粗大. 这说明, 外界的物理作用和内在的化学调控作用可以协同地调节细胞的增殖.

5 影响器官大小的其他重要因素

动物器官的大小还可能与其发育过程中干/祖细胞(stem/progenitor cell)的数量和特性有密切关系. 干/祖细胞是相应组织器官内负责产生其他成熟类型细胞的原始细胞, 本身具有较强的增殖能力. 而其他成熟类型的细胞相应的缺乏增殖和自我更新能力. 小鼠肺脏干/祖细胞的数量较少, 到成年后就只剩下在主支气管部位的极个别基底层干细胞. 而人类肺脏干/祖细胞的数量一直较多, 即使成年后也在各级支气管内广泛存在. 较大数量的成体干细胞使得器官的发育可以一直持续比较长的时间, 最终产生较大尺寸的器官.

此外, 器官的大小和动物体的生存环境有关. 例如, 在营养匮乏的时期, 动物体的大小以及各器官的大小都受到显著的影响. 该过程和mTOR信号通路有关. 因为外源的氨基酸摄入的减少, 造成细胞内氨基酸与mTORC1结合的减弱, 进而不能激活其下游和增殖相关基因的表达^[11]. 相应地, 在病理情况下, 摘除了某一器官的一部分后, 在总体营养物质不变的情况下, 该器官单位细胞所获得的能量与营养物质增多, 进而促进了该器官剩余细胞的增殖去代偿受损的部分功能(肝脏)^[12]. 那些不能通过细胞增殖的器官则主要依靠现有细胞的变大来增加单个细胞的功能来实现功能代偿(胰腺、肾脏).

尽管前述的研究部分证实了动物器官的大小与生物体所处的生态环境, 细胞增殖速度, 增殖代数以及细胞周围的信号通路激活情况有关. 并且最为重要的是, 随着成体干细胞的发现, 可以更深入地了解器官再生的过程, 这为后续的科研和临床研究奠定了坚实的基础. 然而, 对于器官大小控制这一巨大而复杂的科学问题, 还有很多未解决的问题. 例如, 动物个体器官的异质性, 食草动物为什么有复胃和单胃的区别? 人消化道结构与小鼠消化道结构有着很

大的差异。此外，同一物种的各器官比例也不近一致，如不同人的手掌和脚掌的大小比例都不一样。不同动物器官的再生性有着巨大的差异等。这些差异的分子水平决定因素还没有很好地被阐述。

综上所述，无论是动物个体还是体内的组织器官，其尺寸都受到内外各种因素的综合影响，涉及基因、细胞和组织学等层面的相互作用。这些不同尺寸

的动物与植物一起形成了具有较高复杂度的生态圈，它们对于阳光、空气、营养、空间、微量元素等具有多样化的需求，最终互相补充建立起一个稳定的平衡系统。对于人类来讲，不同个体的整体及各器官的尺寸可能存在生理水平和病理水平的差异，如能深入理解这些尺寸控制机理并将其应用到疾病治疗和整形美容等领域，将会产生巨大的价值。

参考文献

- 1 Guo S G. Histology and Embryology (in Chinese). Beijing: People's Medical Publishing House, 2006 [郭顺根. 组织学与胚胎学. 北京: 人民卫生出版社, 2006]
- 2 Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, et al. Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell*, 2010, 142: 787–799
- 3 Penzo-Mendez A I, Stanger B Z. Organ-size regulation in mammals. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2015, 7: a019240
- 4 Wu S, Huang J, Dong J, et al. *Hippo* encodes a Ste-20 family protein kinase that restricts cell proliferation and promotes apoptosis in conjunction with *salvador* and *warts*. *Cell*, 2003, 114: 445–456
- 5 Lee K P, Lee J H, Kim T S, et al. The Hippo-Salvador pathway restrains hepatic oval cell proliferation, liver size, and liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 8248–8253
- 6 Lu L, Li Y, Kim S M, et al. *Hippo* signaling is a potent *in vivo* growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 1437–1442
- 7 Song H, Mak K K, Topol L, et al. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 1431–1436
- 8 Zhou D, Zhang Y, Wu H, et al. Mst1 and Mst2 protein kinases restrain intestinal stem cell proliferation and colonic tumorigenesis by inhibition of Yes-associated protein (Yap) overabundance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: E1312–E1320
- 9 Arthur L M, Heber-Katz E. The role of p21 in regulating mammalian regeneration. *Stem Cell Res Ther*, 2011, 2: 30
- 10 Kurisaki K, Kurisaki A, Valcourt U, et al. Nuclear factor YY1 inhibits transforming growth factor beta- and bone morphogenetic protein-induced cell differentiation. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 4494–4510
- 11 Cohen A, Hall M N. An amino acid shuffle activates *mTORC1*. *Cell*, 2009, 136: 399–400
- 12 Fouraschen S M, de Ruiter P E, Kwekkeboom J, et al. *mTOR* signaling in liver regeneration: Rapamycin combined with growth factor treatment. *World J Transpl*, 2013, 3: 36–47



左为

同济大学医学院教授、博士生导师、国家“青年千人计划”专家、教育部“长江学者奖励计划”青年学者、国家卫生和计划生育委员会/食品药品监督管理局首批干细胞临床研究备案项目负责人、上海市肺科医院临床转化中心器官再生实验室研究员、张江自主创新示范区干细胞与转化医学产业基地特聘专家、第三军医大学客座教授、Regend Therapeutics 首席科学家。致力于研究呼吸、生殖和泌尿系统重要器官再生的基础科学原理，并探索干细胞治疗的临床转化应用途径。近年来在成体干细胞领域相关研究成果以第一或通讯作者发表在 *Nature*, *Molecular Cell*, *Protein Cell* 等期刊，主持国家自然科学基金等项目。

Summary for “动物体尺寸的控制机理”

Size control mechanism in animals

MA QiWang^{1,2,3}, ZHANG Ting³ & ZUO Wei^{1,2*}

¹ Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200092, China;

² Organ Regeneration Laboratory, Tongji University, Shanghai 200092, China;

³ Regend Therapeutics Corporation, Suzhou 215123, China

* Corresponding author, E-mail: zuow@tonji.edu.cn

It remains to be mysterious for years as how distinct animals and their organs attain proper sizes. About a decade ago, *Science* listed “Top 125” to-be-solved scientific issues and included “size control mechanism” into it. Elucidation of the molecular, cellular and evolutionary mechanism of size control in animals especially in mammals would help us to better understand and manipulate the growth, development and regeneration of individuals and organs, which in turn will improve the modern regenerative medicine. Here in this review, we discussed the size control mechanism of animals and their organs.

The animal body size is largely determined by their living environment, such as temperature, food and their geographic distribution. The animal’s organ size is directly associated with their body size and meanwhile affected by the organ function. Larger animals naturally have larger organ size and the organs which play more important physiological roles tend to have larger size. All organs finally evolve to a most “fit” size which reaches the balance between function and energy consumption.

Basically body and organ size is determined by cell numbers but barely by cell size, so the size is tightly controlled by the rate and passages of cell proliferation. For a specific type of cells, how many progeny they produced is decided by how many cells are in need. Therefore, in the organ, the most abundant cells are those play most important physiological roles. As cell proliferation takes time, the lower animals with long life span can usually grow into very large size. And larger animals tend to have a longer fetal stage to accumulate sufficient immature stem cells to give rise to more mature cells. The cell proliferation rate is also inherently decided by the species or in another word their genetic background. Xeno-tranplantation of stem cell experiment demonstrated that the donor cells can form an organ whose size is in between the donor and recipient species, suggesting both genetic background and environment can affect the organ size. At molecular level, basically all regulator of cell proliferation can affect body and organ size. Some signal pathways such as *mTOR* and *Hippo* play critical roles in size control. Constitutive activation of *Hippo* pathway will generate over-size organs such as huge liver and gut. Other factors such as stem cell number, nutrition condition and mechanical pressure can also affect the organ and body size.

To sum up, size matters for animals. The body and organ size is influenced by many factors of genetic, cellular and tissue levels. Animals of different size altogether form a biosphere with high complexity. They have diverse demand for sunlight, atmosphere, nutrition, space and trace elements, which makes them a stable ecological cycle.

organ, size control, cell proliferation, stem/progenitor cell

doi: 10.1360/N972016-01099