

粒線體與細胞凋亡

張勇（天津體育學院副院長、健康與運動科學系教授）、
姜寧（天津體育學院健康與運動科學系助理研究員）

1972年Kerr等首次從形態學的角度描述了細胞的生理死亡，並將這種細胞死亡命名為凋亡（apoptosis）。細胞凋亡是細胞有機體為調控機體發育，維護內環境穩定而主動採取的、由基因決定的、自動結束細胞生命的過程，是機體維持正常生理活動的一種自我調節機制。目前對細胞凋亡的研究已經涉及到腫瘤學、發育生物學、神經生物學、免疫學、衰老、退行性病等方面。

粒線體是細胞的能量工廠，是真核細胞生存的基礎。它來源於「內共生」的好氧古細菌，具有自己的遺傳基因（mitochondrial DNA; mtDNA），已證明某些執行細胞凋亡指令的蛋白或基因，如細胞色素 *c*（cytochrome *c*; Cyt *c*）和凋亡蛋白酶（caspase）類蛋白水解酶，就是來源於內共生的 α -蛋白細菌（ α -proteobacterium），也就是說它們存在於最原始的粒線體內。近10年來研究表明粒線體在細胞凋亡中發揮著控制、執行等重要作用，其相關研究已成為生命科學和分子醫學當前最活躍的前沿領域之一。

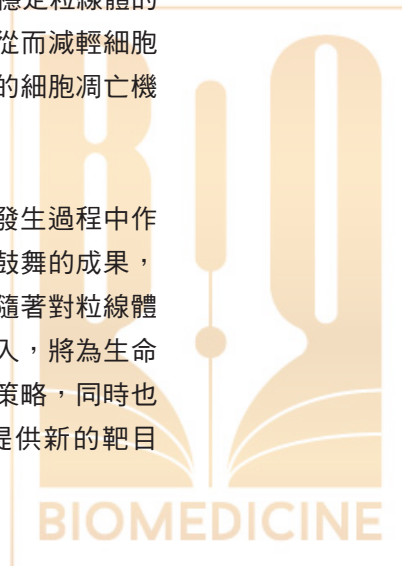
細胞凋亡信號轉導通路分成兩條：外源通路（死亡受體通路）和內源通路（粒線體通路）。它們最終都要啟動共同的凋亡效應物一半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteinyl aspartate specific proteinase），即凋亡蛋白酶的啟動。細胞凋亡受到一系列相關基因嚴格調控。不同的凋亡信號在細胞中引發不同的凋亡信號轉導通路。中國醫藥大學附設醫院，臺北分院肝膽胃腸科譚健民醫師撰寫的這篇文章較為全面的介紹了與粒線體凋亡途徑相關的多種凋亡調控基因，並簡要闡述其在粒線體介導細胞凋亡途徑中所扮演的角色。粒線體本身通過ATP產生的破壞、釋放

Cyt *c*以激發凋亡蛋白酶連鎖反應、改變細胞氧化還原位能（redox potential）等三方面的變化引起細胞凋亡。在凋亡發生過程中，多種促進細胞凋亡的蛋白轉移至粒線體，從而使粒線體膜的通透性和完整性受到破壞，粒線體膜通透性增加，粒線體膜通透性轉運孔道（mitochondrial permeability transition pore; MPTP）開放，粒線體膜電位消失，導致粒線體內外膜間隙存在的大量小分子蛋白物質，如Cyt *c*、第2粒線體衍生的凋亡蛋白酶啟動劑/低等電點之凋亡抑制蛋白直接結合蛋白（second mitochondria derived activator of caspase/direct inhibitor of apoptosis binding protein (IAP) with low PI; Smac/DIABLO）、促凋亡蛋白（pro-apoptotic protein）、凋亡誘導因子（apoptosis-inducing factor; AIF）、核酸內切酶G（endonuclease G; Endo G）和caspase前體蛋白procaspase-2，3，8和9等，從粒線體膜間隙被釋放到細胞質中，隨後引起凋亡發生。重要的傳遞訊息還包括有B細胞淋巴瘤/白血病基因-2（B cell lymphoma/leukemia-2; Bcl-2）蛋白酶家族、凋亡蛋白酶活化因子-1（apoptotic protease activating factor-1; Apaf-1）、p53基因以及絲氨酸蛋白酶Omi/HtrA2（serine protease, Omi/HtrA2）等。其中作者著重強調了MPTP過度開放，凋亡執行因子Cyt *c*等從粒線體釋放入胞質，進而通過級聯反應啟動凋亡以及在此過程中Bcl-2家族所起的重要的調控作用。對於想要瞭解相關研究領域的讀者而言，本文具有較高的閱讀價值。

細胞凋亡的粒線體途徑調控機制非常複雜，新的研究結果不斷湧現。近幾年來「粒線體動力學（mitochondrial dynamic）」與「細胞凋亡」的關係的研究亦引起人們的關注。誠如作者所述，

粒線體的融合分裂與細胞凋亡密切相關。超表達介導粒線體分裂的分子動力相關蛋白1 (dynamine-related protein 1; Drp1) 或粒線體分裂蛋白1 (mitochondrial fission protein 1; Fis1) 可以促進粒線體分裂，同時誘導細胞凋亡，而超表達介導粒線體融合的分子粒線體融合蛋白 (mitofusin1/2; Mfn1/2) 或視神經萎縮蛋白1 (Optic atrophy 1; Opa1) 蛋白分子可以促進粒線體融合，同時抑制凋亡。Opa1 雖然不能影響Bax與Bcl-2結合，也不能直接影響Cyt c釋放，但卻能通過穩定粒線體的脊結構，減輕粒線體的結構破壞，從而減輕細胞凋亡的產生，這被認為是一種全新的細胞凋亡機制。

總之，關於粒線體在細胞凋亡發生過程中作用已進行了大量研究，取得了令人鼓舞的成果，但其確切機制尚不明確。我們相信隨著對粒線體和細胞凋亡控制機制研究的不斷深入，將為生命科學諸多領域提供新的研究思路和策略，同時也為相關疾病治療藥物的開發研製提供新的靶目標。(生醫 2009;2(3):269-270)



建議閱讀

1. Paula A. Kiberstis. Mitochondria Make A Comeback. Science 1999;283:1475.
2. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. Annu Rev Genet 2005;39:359-407.
3. Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, Micaroni M, Beznoussenko GV, Rudka T, Bartoli D, Polishuck RS, Danial NN, De Strooper B, Scorrano L. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion. Cell 2006;126:177-189.

生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL