

粒線體與細胞凋亡

李新城（陽明大學藥理學研究所副教授）

細胞凋亡（apoptosis）是一種細胞程式性死亡的方式。此種死亡模式在正常胚胎發育及維持成熟個體之組織器官功能穩定上扮演非常重要的角色。目前生物醫學界相信，此一死亡機制的異常可能是導致人類老化及許多神經退化性疾病和惡性腫瘤等人類疾病的重要原因¹⁻²。

經過近二十年的努力，生物醫學界對於細胞凋亡的分子機制有了較為詳細的認識。目前已知有兩種主要的訊息傳遞途徑參與細胞凋亡的分子機制：一種是外源性凋亡途徑（extrinsic apoptosis pathway），也就是所謂的死亡受體介導途徑（death receptor-mediated pathway）。此一途徑主要接受細胞外部死亡訊息，藉由活化細胞膜上的死亡受體（death receptor）而啟動細胞凋亡的機制。另一種為內源性凋亡途徑（intrinsic apoptosis pathway），亦即所謂粒線體介導途徑（mitochondria-mediated pathway）。當細胞遭遇嚴重的DNA損傷或壓迫（stress）時，粒線體會釋出包括細胞色素 *c*（cytochrome *c*）等蛋白，進而啟動細胞凋亡的機制。一旦細胞凋亡機制被啟動，將活化可層層放大死亡訊息的凋亡蛋白酶（caspase），進而導致細胞凋亡。而在此過程中，存在著密切調控與相互確認的分子機制，藉此確保細胞凋亡進行的正確性。其中，粒線體內外膜通透性的變化與不同功能之Bcl-2家族蛋白扮演著細胞凋亡機制中重要調控者的角色。而且，外源性凋亡途徑亦可能將訊息傳至粒線體，進而活化內源性凋亡途徑。譚健民醫師在「粒線體與細胞凋亡」一文中詳細地整理了目前生物醫學界對於參與細胞凋亡機制中相關分子之角色與功能的瞭解，同時亦闡述了粒線體在調控與執行細胞凋亡機制的重要性。

粒線體是真核細胞中非常重要的胞器。除了調控與執行細胞凋亡的機制外，粒線體參與了細胞中氧化磷酸化（oxidative phosphorylation）的ATP生成、中間代謝、鈣離子的平衡、活性氧分子（reactive oxygen species）的產生等生化機制。已有愈來愈多的證據顯示，粒線體DNA突變及粒線體呼吸功能缺損，在人類老化與神經退化性疾病及惡性腫瘤等多種人類疾病中扮演關鍵性的角色¹⁻⁴。而粒線體DNA突變與粒線體功能異常，所誘發的細胞凋亡，被認為可能是導致老化與神經退化性疾病的重要機制。而在許多癌症組織中常可發現具有內源性凋亡途徑異常的證據，細胞凋亡機制的異常可能參與癌細胞的惡化進展或導致癌細胞產生抗藥性²。在另一方面，由於粒線體在細胞中的形態與分佈呈現動態（dynamic）的變化，而粒線體高度動態變化主要是由粒線體融合（fusion）及分裂（fission）兩種機制來調控⁵，目前已有研究顯示粒線體形態的異常可能影響細胞凋亡的進行⁶。而且，研究亦發現粒線體形態異常可能在神經退化性疾病中扮演重要的角色⁷。

雖然目前對於細胞凋亡的分子機制有了較為詳細的認識，但是對於粒線體功能及其形態異常與細胞凋亡三者之間，如何影響人類老化與相關疾病的發生與進展仍有待進一步的研究。相信唯有更深入瞭解粒線體與細胞凋亡在人類老化與疾病中的角色，始有助於尋找延緩老化或治療疾病的有效策略。（生醫 2009;2(3):271-272）

引用文獻

1. 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.

2. Cotter TG. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:501-507.
3. Lee HC, Wei YH. Oxidative Stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. *Exp Biol Med* 2007;232:592-606.
4. Lee HC, Wei YH. Mitochondrial DNA instability and metabolic shift in human cancer. *Int J Mol Sci* 2009;10:674-701.
5. Detmer SA, Chan DC. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:870-879.
6. Youle RJ, Karbowski M. Mitochondrial fission in apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:657-663.
7. Büeler H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009;218:235-246.



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL