



■ 張壯榮、陳英傑

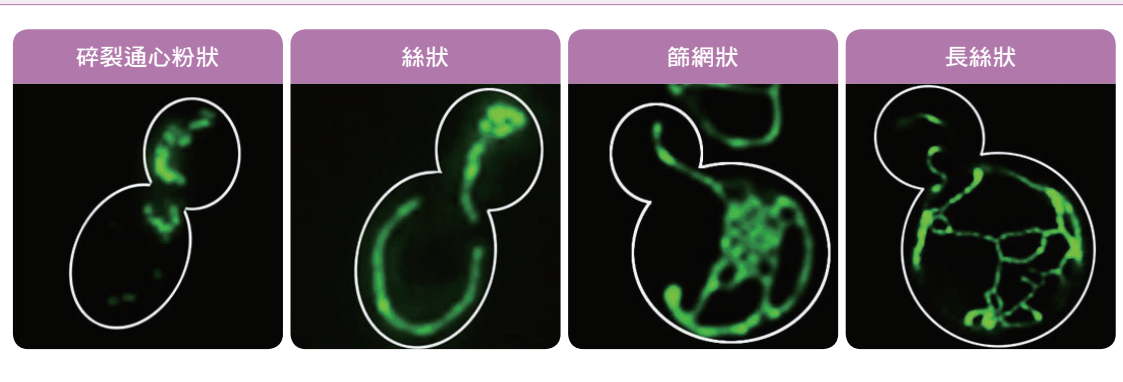
魯夫伸縮自如的橡膠槍—— 動態的粒線體 胞器網路

海賊王的魯夫吃了惡魔果實而具備伸縮自如的能力，
以變化多端的橡膠槍與身體閃避攻擊對手。

粒線體在細胞中不斷地融合、分裂與移動，形成一個變動的胞器網路，
因應細胞與環境中的壓力與挑戰調整形態發揮最佳功能。



不論是小如單細胞的酵母菌，或是複雜如哺乳類動物細胞，都可以找到粒線體的存在，它對於細胞的存活有著不可抹滅的重要性。



在酵母菌中，因不同的動態平衡，粒線體的胞器網路會有各種不同形態，如碎裂的通心粉狀、絲狀、篩網狀與長絲狀，不同的形態彼此間會因動態平衡的改變而切換。

細胞中重要的胞器

粒線體是真核細胞中的雙膜胞器，具有獨立於細胞核之外的基因與特有的轉錄轉譯機制。不論是小如單細胞的酵母菌，或是複雜如哺乳類動物細胞，都可以找到它們的存在，對於細胞的存活有著不可抹滅的重要性。在細胞中，粒線體負責的功能有非常多的面向，最重要的莫過於把環境中的養分高效率地轉化成細胞內可以使用的能量 ATP，透過其內膜上的氧化磷酸化複合體，把高能階電子所儲存的能量轉換成細胞可以使用的高能磷酸鍵形式。

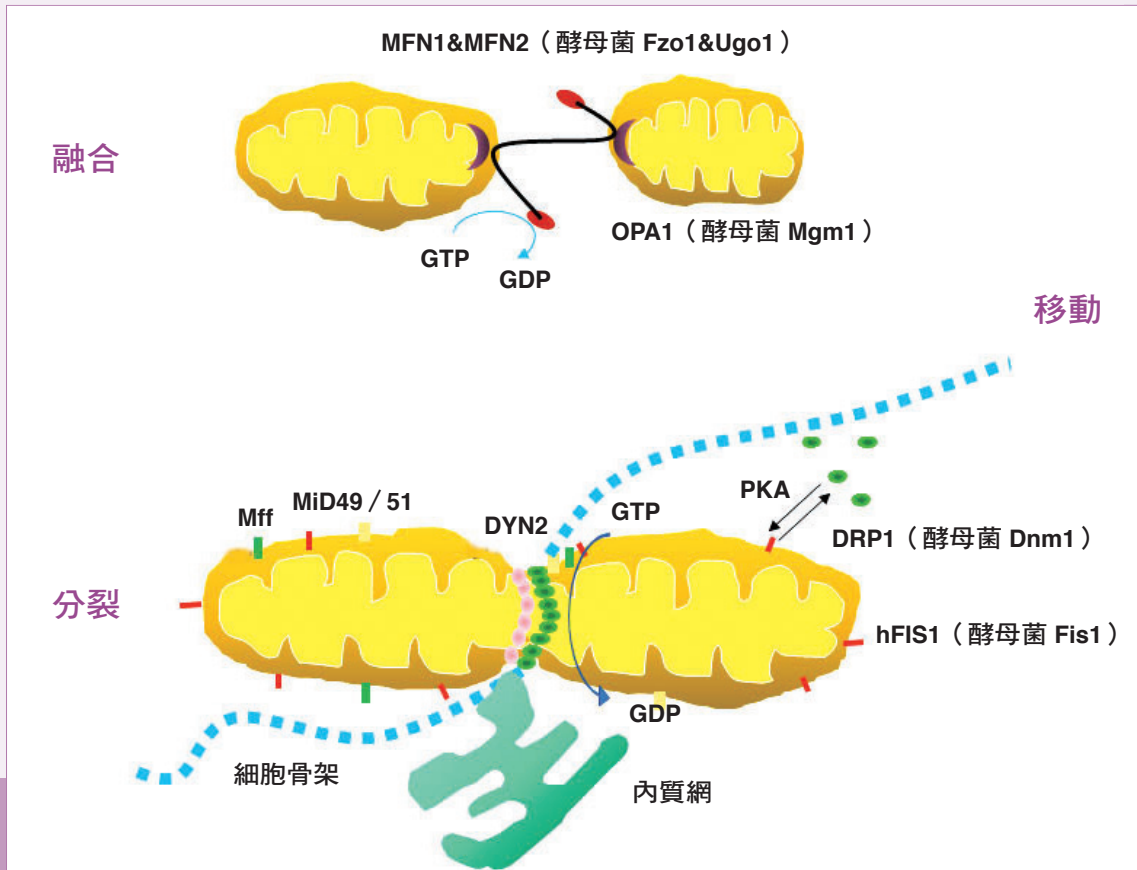
細胞中鈣離子和細胞膜兩側生物電位差與細胞內訊息的傳遞有密切關係，神經訊息的傳遞、細胞內酵素活化與蛋白質傳遞都受其影響。粒線體與內質網同是細胞中大量儲存鈣離子的胞器，自然肩負細胞中鈣離子濃度調節的功能。粒線體也與脂質代謝及計畫性細胞凋亡有直接的關係。當粒線體功能有缺失或不足的時候，就會弱化細胞功能與不利細胞生存，導致細胞萎縮或死亡。嚴重的話可能對個體生理造成影響，導致疾病與病態衰老。

粒線體是動態的胞器

在不同的組織或個體中，真核細胞中約有數十個到數千個粒線體，每一個粒線體中則有數十份的粒線體基因組。粒線體在細胞中並非僅以單一臘腸狀雙膜的胞器靜態地存在，個別的粒線體不斷融合、分裂與移動，眾多的粒線體因此進而形成一個粒線體網路，就像動漫海賊王中魯夫的身體可以像橡膠伸縮自如地變形一樣。

一般細胞中的粒線體胞器網路形態呈現絲狀，隨著動態平衡的改變而變形，如果動態平衡傾向融合端，形態會由絲狀轉成長絲狀，甚至呈現篩網狀。如果動態平衡傾向分裂端，就會出現如通心粉狀的碎裂形網路形態。粒線體動態平衡對於維持粒線體的功能、大小與在細胞中的分布非常重要，平衡狀態的改變與細胞面臨的環境壓力及細胞本身狀態的改變息息相關。

衰老而分裂次數多的酵母細胞相較於年輕的細胞，粒線體的動態平衡會傾向分裂，造成胞器網路偏向碎裂狀小片段散布的形態。最近的研究證實，碎裂狀的



負責粒線體融合、分裂與移動的蛋白各司其職，彼此間的作用達到動態平衡而決定粒線體胞器網路的形態。

粒線體對於細胞清除有缺陷的粒線體基因有幫助。動物細胞中的研究則指出，膜電位低下功能不佳的粒線體，會被辨識標記而持續分裂，以利胞器啟動自噬機制並予以清除。

另一方面，在環境惡劣如養分缺乏的狀況下培養癌細胞，粒線體之間會傾向互相融合，形成較大較長的胞器，除較易維持粒線體膜電位外，也能以較大體積來抵擋延緩細胞自噬機制。以上這些例子除顯示粒線體動態的重要性外，也指出平衡會隨著所面臨環境與細胞本身狀況，不斷地調整而呈現不同的胞器網路形態。

影響粒線體動態的蛋白

完整的粒線體分裂與融合必須包含其內、外膜的重組才算完成，酵母菌及動物細胞株作為模式生物的研究，已經找到直接促成融合與分裂的蛋白。這些蛋白在演化過程中具有高度的保留性，其中大多數蛋白與促進內噬囊泡形成相關的 Dynamin 同屬於可水解 GTP 的蛋白家族。促進粒線體外膜與內膜融合的主要蛋白不同，負責外膜融合的有 MFN1 與 MFN2，內膜則是 OPA1。這些蛋白以同種蛋白兩兩結合的方式，把分屬兩個胞器的外膜或內膜拉近，

粒線體在各種胞器中獨樹一幟的動態改變，與粒線體功能活性的調控息息相關。

釐清粒線體動態與神經元退化、癌細胞轉移及細胞衰老之間的關係，就可能透過改變疾病進程中粒線體的動態平衡而設計出新穎的治療方式。

促使兩個粒線體膜上的脂分子近距離相互融合。

負責執行粒線體分裂的主要蛋白是 DRP1 與 DYN2，DRP1 藉由 hFIS1 幫忙，在粒線體外膜形成如串珠的環狀螺旋複合體，搭配內質網與機動蛋白絲及 GTP 水解，使 DRP1 蛋白構形改變促成環狀複合體圈緊收縮，再配合 DYN2 蛋白把粒線體一分為二。除此之外，組成細胞骨架系統中的微管與機動蛋白絲系統的很多蛋白和動力蛋白，也證實會與粒線體有不同程度的接觸，而協助其分裂與移動至細胞內不同位置。

這些蛋白就好像是魯夫所吞下的橡膠果實，可以讓魯夫的身體具有彈性任意變形般幫助改變粒線體胞器網路形態。目前知道一些轉譯後的蛋白修飾可以改變這些蛋白對粒線體動態所造成的影響，然而正如我們不甚了解海賊王中的魯夫為什麼吞下橡膠果實一樣，驅使這些蛋白的調控機制仍然有很多需要探究釐清。

動態調控與疾病的關係

新英格蘭醫學雜誌曾經報導一個粒線體分裂蛋白 DRP1 的突變，造成嬰兒腦部發育不全、視神經退化與乳酸中毒，而於出生後不久就死亡的病例。細胞中負責粒線體外膜融合基因 MFN2 的突變，會造成遺傳性的周圍神經元病變，疾病患者由肢體遠端的神經元退化開始，逐漸造成肌肉萎縮導致行走與平衡的困難。負責粒線體內膜融合基因 OPA1 的突變會導致顯性遺傳視神經萎縮症，視網膜的神經會逐漸退化而影響視力，臨床上這樣的病例不少。

過去幾年的研究也發現，在神經元退化疾病如阿茲海默氏症、帕金森氏症與亨氏舞蹈症的細胞中，都可以看到粒線體

胞器網路呈現不正常的碎裂狀，與相關的粒線體動態蛋白後轉譯修飾的情形，家族遺傳性帕金森氏症更與神經元細胞能否藉由動態調控維持整體粒線體族群的胞器功能有密切關係。也有研究指出，癌細胞會透過改變動態平衡狀態形態塑造適當大小的粒線體，以便把它布置在細胞中特定位置而完成轉移。

在誘導式幹細胞的轉化過程中，缺少維持粒線體動態的蛋白會大幅度降低體細胞轉化成幹細胞的成功率。而衰老酵母菌與動物細胞的粒線體功能和胞器網路形態，已經證實不同於分裂次數較少的細胞。

動態調控機制的重要性

粒線體是細胞中非常獨特與重要的胞器，細胞中眾多的粒線體整體的功能與活性的優劣，深深地影響細胞在各方面的表現，進而影響個體的生物機能。粒線體在各種胞器中獨樹一幟的動態改變，與粒線體功能活性的調控息息相關。之前所提出粒線體形態與疾病之間的關聯，說明了細胞具備完整的胞器動態調控機制非常重要。

到目前為止，我們對細胞面臨各種狀況時，對應的粒線體調控機制仍然沒有足夠的了解。如果可以了解這些機制，釐清粒線體動態與神經元退化、癌細胞轉移及細胞衰老之間的關係，就可能透過改變疾病進程中粒線體的動態平衡而設計出新穎的治療方式。

張壯榮、陳英傑

清華大學生物科技研究所 / 醫學科學系