

知識天地

胞器的故障排除

楊維元助研究員(生物化學研究所)

細胞中的胞器出現問題了，該怎麼辦？不去管它，可以嗎？一個細胞同時依賴多種胞器努力運轉來維持正常運作。這些胞器不間斷地運轉，長時間下來當然可能碰到故障而需要被維修的情況，或到達要汰舊換新的地步。當某個(幾個)胞器出現問題時，細胞可以產生一個(或數個)新的來取代毀損的舊胞器。但是毀損的舊胞器們本身如果沒有被處理，被棄置在細胞裡面，那麼經年累月細胞中壞掉的設備就會越來越多。隨著我們變老，細胞也可能因為累積了這些廢棄物而壓力越來越大，甚至因此而死亡。

胞器的故障排除因此是細胞維持正常運作的一個基本課題。目前被大家所觀察到的胞器故障排除方式有許多。以負責替細胞提供能源的粒線體為例，可以分成下列幾種類型：

回收沒有在正常工作的份子

胞器剛開始出現問題的時候，常常是因為其中組成的分子，如蛋白質、脂質等等，一部份受到了損壞，進而影響胞器的正常運作。如果這個時候趕快把這一些有問題的分子剔除不要使用，就有機會讓胞器回到正常的狀態。在粒線體內存在著多種的蛋白酶與伴隨蛋白[1]。它們負責辨認失去正常功能的蛋白質，並將他們一個一個加以分解回收。當細胞感覺到粒線體功能不正常時，它們甚至可以即時增加這些蛋白酶與伴隨蛋白的含量來達到胞器修補的效果[2]。

將問題胞器上不堪用的區塊隔離

在胞器內排除損壞的分子以恢復胞器的最佳狀態，除了依賴上面所提到的蛋白酶與伴隨蛋白，一個一個地辨認損壞的分子之外，另外一種有效率的方法是將損壞的分子同時分離出來，一併處理。在粒線體上有兩種方式可以達到這樣子的效果。粒線體在細胞中可以進行分裂(一分為二)。在這過程中，分裂的結果往往產生出一個功能較強，而另一個功能較差的子代(圖一A)[3]。這顯示了分裂的結果將不在最佳狀態的分子們集中到了一個子代身上，同時交由細胞處理。另外的一種模式則是故障的粒線體利用排出小囊泡的方式將損壞的分子導入溶小體中進行移除(圖一B)[4]。

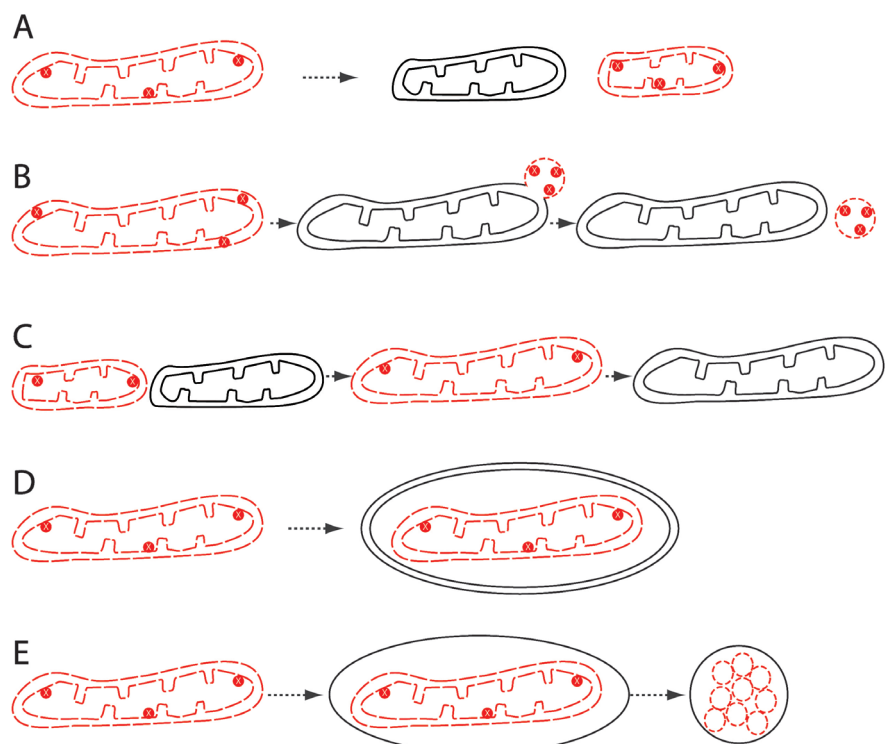
胞器之間的物質共享

一個故障的胞器是不是也能夠接受功能正常的胞器幫助來排除問題呢？如果正常胞器能將沒有毀損的分子/物質提供給需要幫助的胞器，就可以讓碰到困難的胞器重新運轉、修補，進而完全恢復。以粒線體來說，它們平常在細胞裡會不斷地與身邊其他的同伴進行融合。這樣子的過程有可以讓粒線體之間互通有無[5]。好的粒線體可能可以利用這個方式提供功能完整的分子(核酸、蛋白質、脂質)給遇到困難的同伴，幫助它們度過難關(圖一C)。

代謝掉有問題的胞器

當胞器出現問題時，細胞當然可以運用最大的力量來替它們修補。不過，在特殊情形下，例如當細胞覺得此一胞器可能不值得搶救的時候，可能會另外選擇將它們整個代謝掉，把這些物質進行再利用。這種時候可以使用的一個方法是啟動細胞自噬[5]。在這個過程中細胞會先試圖在毀壞的胞器周圍產生一個膜狀的結構，將壞掉的胞器與其它細胞質中的

●: 受損的分子



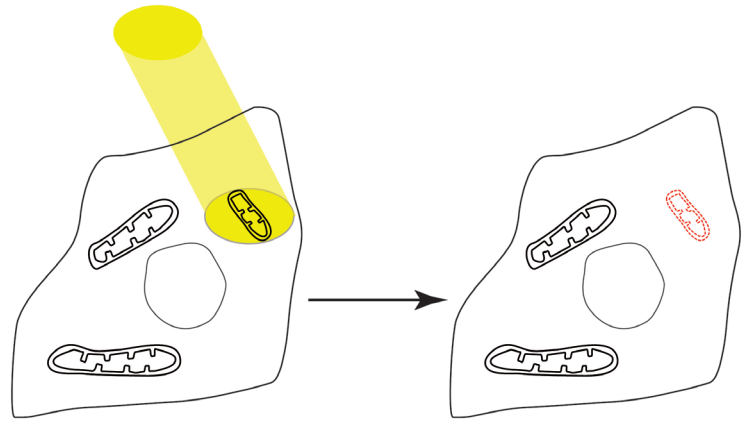
圖一 各種粒線體故障排除的方式

物體隔開(圖一D)。被包起來的故障胞器會進一步被送往細胞內負責代謝的溶小體，由溶小體裡的酵素們同心協力分解。

把出現問題的胞器丟掉

不值得被搶救的胞器，除了經由細胞自行處理，由溶小體負責進行清理回收之外，細胞是不是也可以選擇將它們交給它人幫忙處理？這樣的過程細胞必須將毀壞的胞器送至細胞質外；在粒線體上發生時被稱作為粒線體凋亡[6]。如果細胞選擇了這個方式來處理有問題的粒線體，他們會先將有問題的粒線體支解，並移送到細胞核附近給包覆起來。被包覆的粒線體進而被轉成數個小的囊泡，再全數由細胞利用胞吐一起送到細胞外去處理(圖一E)。

細胞要怎麼從眾多的可能性中決定有問題的胞器要怎麼處理呢？除了胞器本身的狀況之外，細胞也有可能考量自身當時的需要與環境的壓力來決定他所要採取的策略。我們實驗室正在開發各種以光來選擇性地傷害特定胞器的實驗方法來探索這種問題(圖二)[7, 8]。透過這些方法我們可以很容易地控制胞器毀壞的種類、時機、程度及多寡，並在造成傷害之後直接在顯微鏡下觀看細胞的反應。而被毀壞的胞器也可以被分離出來讓我們在實驗室中進行生化上的分析。我們希望這樣的實驗將來可以增加大家對胞器故障排除的了解。



圖二 用光選擇性地破壞細胞內特定胞器

參考文獻

1. Baker, M.J., T. Tatsuta, and T. Langer, *Quality control of mitochondrial proteostasis*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011. **3**(7).
2. Nargund, A.M., et al., *Mitochondrial import efficiency of ATFS-1 regulates mitochondrial UPR activation*. Science, 2012. **337**(6094): p. 587-90.
3. Twig, G., et al., *Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy*. EMBO J, 2008. **27**(2): p. 433-46.
4. Soubannier, V., et al., *A vesicular transport pathway shuttles cargo from mitochondria to lysosomes*. Curr Biol, 2012. **22**(2): p. 135-41.
5. Youle, R.J. and A.M. van der Bliek, *Mitochondrial fission, fusion, and stress*. Science, 2012. **337**(6098): p. 1062-5.
6. Lyamzaev, K.G., et al., *Novel mechanism of elimination of malfunctioning mitochondria (mitoptosis): formation of mitoptotic bodies and extrusion of mitochondrial material from the cell*. Biochim Biophys Acta, 2008. **1777**(7-8): p. 817-25.
7. Yang, J.Y. and W.Y. Yang, *Spatiotemporally controlled initiation of Parkin-mediated mitophagy within single cells*. Autophagy, 2011. **7**(10): p. 1230-8.
8. Hung, Y.H., et al., *Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover*. Nature Communications, 2013. **4**(2111).