



題目：粒線體的新任務：藥物作用及臨床應用的新標的

<http://memo.cgu.edu.tw/mei-jie/publication/%AA%F8%A9%B0%AE%D5%A5Z%A5%FA%B7%D3%B0%CA%A4O%C0%F8%AAkby%B3%A2%AC%FC%B2b%A9P%AC%FC%B4%BC.doc>

長庚大學藥理科
郭美淨、周美智

粒線體實驗室：<http://memo.cgu.edu.tw/mei-jie/>

(註：Mitochondria 有翻譯成「粒線體」或「線粒體」均可。)

在新的世紀裡,粒線體功能方面的研究成果,成功且戲劇性的將粒線體過去局限於僅是細胞能量供應站的角色,提升為躍居細胞死亡仲裁者之地位。這份殊榮得自許多實驗證據證實,粒線體上之一種由多種蛋白質所組成的特殊通透管道 --- 粒線體過渡性通透孔 --- mitochondria permeability transition pore(MPT),具有釋放數種致死蛋白及主導細胞凋亡的能力。當粒線體面臨過多的Ca²⁺累積、粒線體氧化壓力增加、或粒線體膜電位降低時,都會促使MPT打開,因而引發數種粒線體膜上的致死蛋白的釋放,如 cytochrome c, Smac/Diablo(second mitochondria-derived activator of caspases/direct IAP binding protein), AIF(apoptosis inducing factor), 和endonuclease G, 並誘發下游caspases等一連串反應,而使細胞走向細胞凋亡(apoptosis)。細胞凋亡又稱程式性死亡(programmed cell death),它並不單純地意味著細胞的病理病變與死亡,同時也是人體平衡細胞正常總量不可或缺的生理現象。它的失控正指引著兩種極端,一是細胞不正常地增生如癌細胞的出現及個體發育過程的受阻,一是細胞過度地凋亡如造成心血管病變、老化及諸多退化性神經疾病,這也更加說明剖析粒線體調控細胞凋亡的作用機轉正是目前預防與治療諸多疾病不可或缺的路徑。(見Table 1.)

粒線體與細胞凋亡的研究如何成為 21 世紀藥物作用及臨床應用新標的的文獻不勝枚舉,本文節錄了最新的幾篇供參考(見參考文獻 1-3)。這些文獻詳

細闡述了粒線體細胞凋亡參與化學治療的作用機轉,而對抗粒線體氧化壓力所造成老化、退化性神經疾病的藥物也為這類病人燃現新的生機。其他許多藥物可經由與粒線體的酵素作用、或影響粒線體的代謝途徑達到療效,如:糖尿病藥物 ---sulfonyleureas、 immunosuppressant drugs、 antiviral drugs、 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs、 Local anesthetics。粒線體上的 K_{ATP} channel、 benzodiazepine receptor也是藥物作用的新指標;由於粒線體是脂肪代謝過程中的重心,所以也是脂肪代謝藥物作用的目標。

除此之外,粒線體也在新的癌症治療上扮演重要的角色,如光照動力療法 (photodynamic therapy, PDT)。本實驗室因對光照引起的光毒性反應及光照動力療法的作用機轉稍有涉略(文獻 4,5),故淺作進一步說明:PDT 是目前臨床上嶄新且深具潛力的癌症治療法,它包括使用光致敏物質(photosensitizers)塗抹在表皮或注射到體內,再搭配適當波長的光照射。對特定的癌細胞產生毒殺作用。目前, Photofrin(第一代的光致敏物質)是美國 FDA(Food and Drug Administration)通過的光致敏物質應用在光照動力療法,在加拿大用來治療膀胱表淺病變,在荷蘭及日本用來治療早期肺癌及食道癌;然而, Photofrin 有一些缺點:1.在作用組織/健康組織選擇性低 2.治療結束後,排除速率低 3.光穿透組織的能力低 4.在治療結束後, Photofrin 會累積在皮膚 6-8 weeks。所以,第二代的光致敏性物質因應而生,第二代的光致敏性物質包括 porphyrin derivatives, phthalocyanines, naphthalocyanines, chlorines, BPD-MA。這些物質具有高度選擇性的作用在腫瘤組織;具有親脂性,易累積在細胞內某些胞器上;具有特定吸收波長在 650-800nm,穿透組織的能力增加。同

時,粒線體仲裁細胞凋亡的能力使之成為新一代光致敏物質作用的新標的。粒線體的膜電位約-180Mv,可專一性的吸收帶正電荷的光致敏物質。而腫瘤細胞的高粒線體活性(包括數目及膜電位)使光致敏物質更易專一地累積在腫瘤細胞,因而降低對正常細胞的殺傷力,也因此突顯了粒線體在光照動力療法治療癌症上不可忽視的地位。以上拙見淺談與您分享。

Table 1.

Diseases Associated with Apoptosis	
<u>Inhibited apoptosis</u>	<u>Enhanced apoptosis</u>
Cancer	Ischemic injury
follicular lymphomas	myocardial infarction
carcinomas w/ p53 mutations	stroke
hormone-dependent tumors	reperfusion injury
Autoimmune diseases	Neurodegenerative disorders
systemic lupus erythematosus	Alzheimer's disease
immune-mediated glomerulonephritis	Parkinson's disease
Viral infections	Neuromuscular diseases
Herpesviruses	Mitochondrial diseases
Poxviruses	AIDS
Adenoviruses	

References:

1. Mitochondria as a pharmacological target. Szewczyk A and Wojtczak L., *Pharmacological Reviews*. 54:101-127, 2002
2. Mitochondria as target for detection and treatment of cancer. Modica-Napolitano J S and Singh K K., *expert reviews in molecular medicine*. April p1-19, 2002
3. Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy. Morgan J and Oseroff A R., *Advanced Drug Delivery Reviews*. 49, p71-86, 2001
4. Critical role of mitochondrial reactive oxygen species formation in visible laser irradiation-induced apoptosis in rat brain astrocytes (RBA-1). Jou M-J et al., *Journal of Biomedical Science*. 9, p507-516, 2002
5. Study of the mechanistic role of mitochondria in phototoxicity and photodynamic therapy 台灣生物化學及分子生物學學會 The Taiwan Society for Biochemistry and Molecular Biology, P369, 2003