



活性酸素と酸素毒性

スーパーオキシドジスムターゼ、ペルオキシソーム

<https://l-hospitalier.github.io>

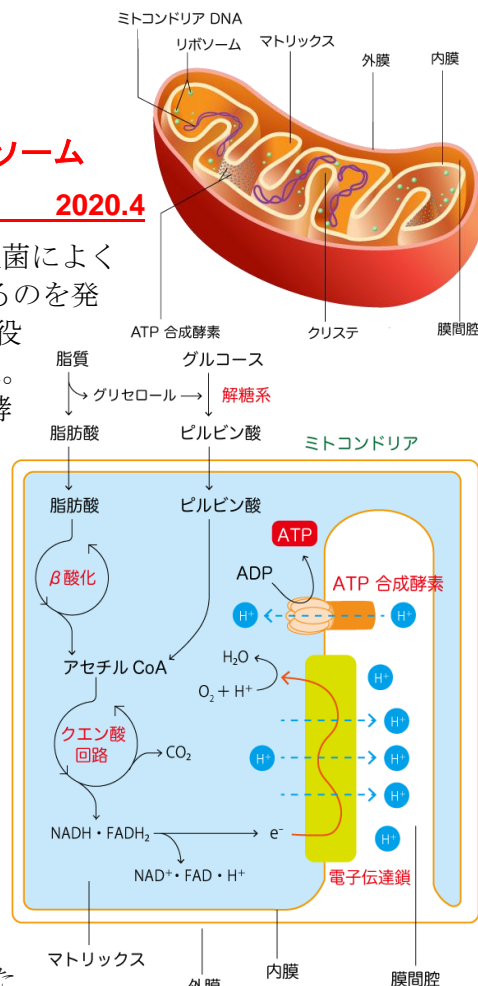
2020.4

感染対策の基礎知識

#236

【電子伝達系】1948年 Kennedy と Lehninger はグラム陰性菌によく似たミトコンドリアが真核生物の酸化リン酸化の場であることを発見。1951年 A レーニンジャーは電子伝達と ATP 合成が共役する**酸化リン酸化** (oxydative phosphorylation) 説を唱えた。糖や脂肪を酸化して得られた高エネルギー電子は還元型補酵素 **NADH** や (少ないエネルギーで OK の) **FADH₂** に蓄えられ、次いで電子伝達系 (鎖) によりプロトン (陽子) 駆動力に変換される。細胞質内の **NADH** はミトコンドリア内膜を通過できない。NADH の高エネルギー電子はリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルのような**電子シャトル**でミトコンドリア内膜内に輸送され内膜の**電子電達鎖** (右中図の黄緑色部分) を通過してエネルギーを放出しながら細胞質の **H⁺** を膜管腔に汲み出し、細胞内の pH を上げて水素イオン濃度勾配を形成する。1961年ピーター・ミッチェル¹は【**化学浸透圧 (chemiosmosis)**】説を唱えた。**H⁺** イオンが電気化学的勾配に従って膜管腔から細胞内に戻るとき半透膜 (内膜) を通過するがこの時 **ATP 合成酵素** を通過、これの α 、 β 、 γ サブユニットを回転²させ、ADP と無機リン酸を結合させて ATP を形成する (右図) というもので、ATP 産生のためのエネルギーはミトコンドリア内膜を隔てた

H⁺ イオンの濃度差として蓄えられる。最終的に **$10(\text{NADH} + \text{H}^+) + 2\text{FADH}_2 + 6\text{O}_2 \rightarrow 10\text{NAD}^+ + 2\text{FAD} + 12\text{H}_2\text{O} + 34\text{ATP}$** となる。電子伝達系の最後の過程で電子とプロトンは **O₂** 分子に取り込まれ、**H₂O** となる。【**酸素毒性**】 **O₂** は電子受容能力が大きいのでエネルギー産生効率が高い。通常的好気性代謝で **O₂** の 90% は **H₂O** に還元されるが代謝回路の途中で **O₂** が**不対電子** unpaired electron (・) を捕獲すると**ラジカル**³ となり副産物として毒性の強い**活性酸素**を ①**スーパーオキシド** (**・O₂・**) ②**過酸化水素** (**H₂O₂**) ③**ヒドロキシラジカル** (**・OH**) の順に生成、分解をする。これらと④**一重項酸素** singlet oxygen (**¹O₂**) を活性酸素と総称し、これらは強い酸素毒性を持つ。一般に気体の酸素分子自体に生物毒性はほとんどなく、毒性は酸素から生じる**活性酸素分子種** (**ROS**, reactive oxygen species) による。活発に呼吸中のミトコンドリアは呼吸に使われる **O₂** の 0.1~4% から **・O₂・** が発生するが、これらの ROS は酵素、膜脂質、核酸を損傷し、直ちに処理されない限り極めて致命的。スーパーオキシドは通常の **O₂** 分子に電子が 1 個取り込まれた 1 電子還元体で、**O₂** から最初に生成され**不対電子** 1 個を持つ。その後過酸化水素、ヒドロキシラジカルと変化する。**・O₂・** の 2 分子は【**スーパーオキシドジスムターゼ: SOD**】により急速に **H₂O₂** と **O₂** になり、**H₂O₂** は**カタラーゼ**やペルオキシソームの**ペルオキシダーゼ**で分解される。**SOD** は全ての真核生物に広範に存在⁴、銅と亜鉛、マンガン、鉄などの金属を持ち、特に赤血球由来の **SOD** はこの反応を急速に促進、解毒する。酸素消費量に対する **SOD** 活性と動物の寿命は相関すると言われ、体重に対し酸素消費の多い動物ほど寿命が短いはずだが、**SOD** が活性酸素を分解して寿命を延長すると考えられる。霊長類の**ヒト**は際立って**高い SOD 活性**を持ちヒトの長寿の原因とされる。過酸化水素 **H₂O₂** が 1 電子還元された**ヒドロキシラジカル** (**・OH**) は非常に反応性が高く多くの生体損傷は **・OH** による。 α 、 β カロチン、Vitamin E、尿酸、リノール酸、システイン、フラボノイド、グルタチオンなどが **・OH** を捕捉、抗酸化作用を持つ。白血球やマクロファージは、**リソソーム (ライソソーム)** で意図的に ROS を利用して捕獲した病原菌を殺菌。また**増殖因子**も信号の一部に活性酸素種を使う。



¹ ピーター・ミッチェルは 1978 年ノーベル賞 ² 1997 年ボーヤー、ウオーカー、スコウが ATP 合成酵素の回転モデルでノーベル賞 ³ ラジカルは最外殻に 1 個以上の不対電子を持つ物質。H₂O₂ は非ラジカルの ROS。 ⁴ 生物が毒性の高い酸素を呼吸して有機物を酸化する効率の良い好気性代謝を手に入れることができた原因とされる。