



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>

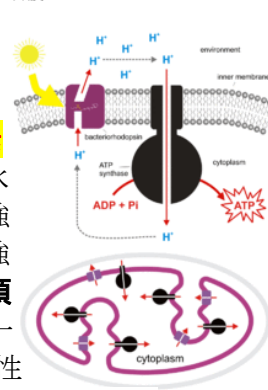
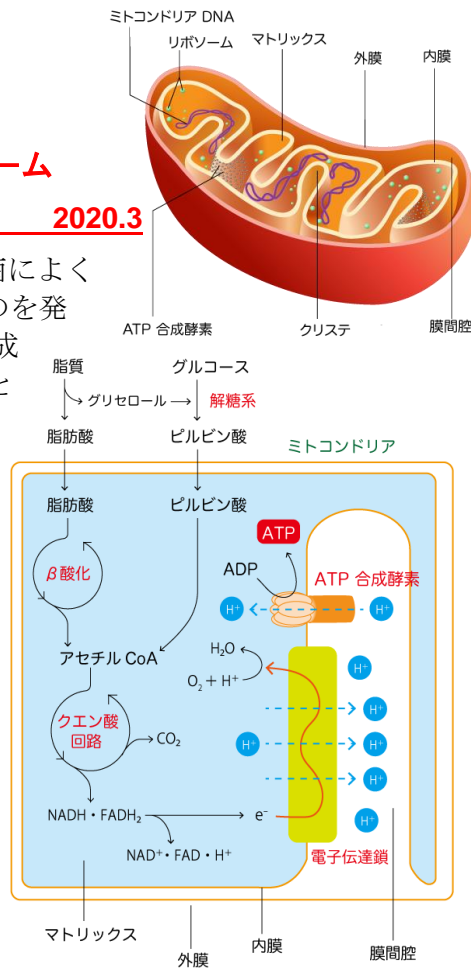
2020.3

感染対策の基礎知識

#235

【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のを発見した。1951年 A レーニンジャーにより電子伝達と ATP 合成が共役する**酸化リン酸化 (oxydative phosphorylation)** 説がとなえられた。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の **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。但し細胞質内の 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**電子電連鎖** (右中図の黄緑色部分) を通過してエネルギーを失いながら細胞質の **H⁺** を膜間腔に汲み出し細胞内の pH を上げて水素イオンの濃度勾配を形成する。P ミッチェル¹ は 1961 年【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間腔から細胞内に戻るとき半透膜を通過するがこの時 **ATP 合成酵素** を通過、これを回転² させて ADP と無機リン酸を結合させて **ATP** を形成する (右図中下。下図では黄色は植物葉緑体で光エネルギーが H⁺ の濃度勾配を作成) というもので、ATP 産生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(NADH+H⁺)+2FADH₂+6O₂ → 10NAD⁺+2FAD+12H₂O+34ATP** となる。電子伝達系の最後のポンプで電子とプロトンは O₂ 分子に取り込まれ、H₂O が形成される。【酸素毒性】O₂ は電子受容能力が大きい。通常好気代謝では酸素の 90% 以上は水 H₂O に還元されるが代謝回路の途中で O₂ が不對電子を捕獲すると毒性の強い**活性酸素**：①スーパーオキシド (・O₂⁻)、②過酸化水素 (H₂O₂)、最強の③ヒドロキシラジカル (・OH) の順に生成分解する。これらと④一重項酸素 singlet oxygen (¹O₂) を活性酸素と総称し、いずれも酸素毒性あり。一般に気体の酸素分子 (O₂) 自体に生物毒性はほとんどなく、多くの場合毒性は酸素から生じる活性酸素分子種 (ROS, reactive oxygen species) による。活発に呼吸している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、直ちに処理されない限り極めて致命的となる。スーパーオキシドは通常の酸素分子に電子が 1 個だけ取り込まれた 1 電子還元体で O₂ から最初に生成され、1 個の**不對電子 (unpaired electron)** を持つ。その後過酸化水素、ヒドロキシラジカルなどと変化する。・O₂⁻ の 2 分子は【スーパーオキシドジスムターゼ:SOD】により 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³、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 活性と動物の寿命に相関があると言われる。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ばすとする。霊長類の**ヒト**は**SOD 高活性**が際立ち、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 によるとされ、α, β-カロチン、ビタミン 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ヒドロキシラジカル (・OH) を捕捉するとされる。

ミトコンドリア DNA、リボソーム、マトリックス、外膜、内膜、膜間腔、ATP 合成酵素、クリステ、脂質、グルコース、グリセロール、脂肪酸、ビルビン酸、解糖系、β酸化、アセチル CoA、クエン酸回路、CO₂、NADH・FADH₂、NAD⁺・FAD・H⁺、e⁻、H⁺、ATP、ADP、ATP 合成酵素、電子伝達鎖、マトリックス、外膜、内膜、膜間腔



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 生物が同区生の高い酸素を呼吸して有機物を酸化する能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。