

「生理学ものがたり」第2回 電子伝達系とミトコンドリアの膜電位

滋賀医大名誉教授 北里 宏

生きている細胞の細胞内液中のイオン濃度が細胞外液中のそれぞれのイオン濃度と大きく異なっていることは改めて指摘するまでもない。ただ抽象的な言い方ですが、このような不均等なイオン分布は自然に起こることではないことを前もって述べておきたい。全ての細胞にはNa/Kポンプがあり、細胞が活着している限りこのポンプは働き続けている。これに力を与えるものはATPであることもよく知られていることです。Na/Kポンプについての研究が進んだのは第2次世界大戦後のことです。ATPの合成の機構についての研究が始まったのはそれより早く、第2次世界大戦の気配が漸く濃くなってきた1937年、ベルリンのWarburgによって解糖経路の中間代謝産物であるglycerlaldehyde 3-phosphateの酸化と共にATPが合成されることが報告されてからのことです。しかし戦争がこの方面の研究を一時中断させた。戦後1948年、Hageboomらが蔗糖密度勾配遠心法を用いてミトコンドリアの精製に成功し、この技術の完成が無傷のミトコンドリアについての実験を可能とした。このことの貢献は大きい。脂肪酸からAcetyl-CoAが生じるのに必要な酵素の全てがミトコンドリアにあり、さらにミトコンドリアが正常な肝細胞と同じ速さでTCAサイクルの中間産物を燃焼させることがLeningerとKenedyによって明らかにされて(Leninger, 1964)、これ以降、酸化的磷酸化の舞台はミトコンドリアであると認められるようになった。1950年代から60年代にかけて、多くの生化学者が酸化と磷酸化とを結び付ける高エネルギー中間産物を水溶液中に探し求める努力を続けたが、見るべき成果を

挙げることは出来なかった。解決の糸口は思わぬところからやってきた。当時、ATP合成の研究とは無関係に、Hodgkinの研究室においてNa/Kポンプについての研究が進行していた。代謝阻害剤によってNa⁺排出が抑制されているイカ巨大神経線維の細胞内にATPを注入するとNa⁺排出が回復することをHodgkin & Keynesが報告した後、同じイギリスのGlynnグループは赤血球のNa/Kポンプを逆転させるイオン環境のもとではADPと無機磷酸(Pi)からATPが合成されることを示した。この仕事がスコットランドのP. MitchellにATP合成に関する全く新しいモデルのヒントを与えたことは十分に考えられる。1960年代にMitchellはH⁺の流入がATP合成を駆動するとの考えを証明する実験結果を次々と報告していった。ADPとPiからATPが合成される反応は加水分解の逆反応であり水分子が反応系から抜ける現象であるので、彼はこのATP合成機構を水の浸透現象と結び付け、このモデルに化学浸透(Chemiosmosis)という名を与えた。珍奇な名前は人々の関心をひく。単に名前の故だけではないだろうが、このモデルは多くの生化学者の注目を受け、追試・検討されて1978年遂にノーベル化学賞が彼に授与された。このノーベル賞受賞以後、酸化的磷酸化の問題は決着したかのように思われているが、まだ本質的には解明されていない分野が2つある。その1つはH⁺電気化学ポテンシャル勾配(H⁺に働く駆動力)形成の機構であり、第2のものはH⁺流入とADP磷酸化との共役の機構である。この2つの点はしかも本質的な点である。

ところで、Mitchellのノーベル賞受賞講演の中

に次のようなことが述べられている。「私の提唱した考えは生理学者あるいは生物物理学者には受け入れられるであろうが、生化学者にはなかなか受け入れてもらえないであろうと思っていた。ところが私の説に反対していた人達が存命中であるにもかかわらず、化学者に認められたことは誠に予期せぬ喜びである。」というようなものである。生理学者の多くがその当時から今日に至るまで彼の期待に応えることができたかどうかは大いに反省すべきことであろう。

早速 H^+ 電気化学ポテンシャル勾配形成の機構に話を進めよう。 H^+ ポンプの逆転によって ATP が合成されるのであるならば、ミトコンドリア膜をはさんで H^+ 電気化学ポテンシャル勾配が形成されなければならない。Mitchell は電子伝達系が H^+ をミトコンドリア内からミトコンドリア外へ能動的に輸送して H^+ 電気化学ポテンシャル勾配が形成されているように表現しているが、どのようにして H^+ が輸送されるかについては、明確な説明はない。多くの Review では電子伝達系各要素の酸化還元電位の値が表にして示されており、この酸化還元電位の大きさの違いが H^+ 電気化学ポテンシャル勾配を作り出すかのように説明されている。ところで、酸化還元電位は被測定物質の水溶液とそこに浸されている化学的に不活性な金属電極（例えば白金）との間の電位差である。電子伝達系各要素は脂質 2 分子層の疎水性環境内にある。このような環境にある物質の振舞いを考える際に水溶液中で測定された酸化還元電位がどのような意味を持つのだろうか。酸化還元電位が現実の構造の何処に発生するのかを考えるとところに H^+ 電気化学ポテンシャル勾配形成に関する問題を解く鍵があるように思う。

ミトコンドリアには内膜と外膜がある。ミトコンドリア内腔を満たしている溶液をマトリクスという。外膜は各種無機イオンをかなり自由に通し、外膜・内膜間の溶液と細胞質の間には問題とされるほどの電位差はないと考えられている。一方、内膜に ATP 合成と共役して H^+ が流れる系ならびに呼吸色素 (Cyt. b, Cyt. c, Cyt. c₁) からなる電子伝達系がある。前者は ATP 合成時のみ H^+ を

通し、後者は内膜を貫いて電子を、すなわち電流を、流しうる。この他に受動的なイオンの通路も報告されているが、無機イオンに対する透過性は低い。また更に、ATP/ADP 対向輸送系、 $H^+ \cdot H_2PO_4^-$ 共輸送系および $H^+ \cdot$ モノカルボン酸共輸送系をはじめ幾つかの 2 次性能動輸送系があるが、これらは電気的中性の輸送系であり、電流を運ばない。このように様々な電流の通路が内膜にある中で、ミトコンドリア内外に H^+ 電気化学ポテンシャル勾配を作り出しうるものは確かに電子伝達系のみである。なお、ATP 合成に関する構造物として、内膜のマトリクス側表面に ATP 合成に直接関与する ATPase 活性をもつ蛋白粒子があり (Kagawa & Racker, 1966)、これと結合している H^+ チャネルを思わせるような膜蛋白の存在が報告されている。

電子伝達系

話を更に進めるには電子伝達系についての考え方を整理しておかなければならない。電子伝達系が内膜を貫いていることは様々な化学的分析から明らかである。ところで、電子伝達系と呼ばれるものがその名の通り電子を伝える (electron-transfer) 系であるならば、そこは電流の通路ということになる。電流の通路の典型的なものは電線である。電子伝達系というと何か摩訶不思議な構造物を想像するであろうが、これは絶縁物で被われた何の変哲もない電線であると思えばいい。つまり、内膜を貫いて電線があると思えばいい。このことを明確に表現している文を目にしたことは未だにない。それどころか、呼吸色素からなる系とユビキノンからなる系を一緒にして電子伝達系と呼んでいる例が多い。呼吸色素からなる系とユビキノンからなる系は共に呼吸鎖 (respiratory chain) の構成要素ではあるが、電子伝達の観点からは、全く別のものである。呼吸色素からなる複合体は金属を含み電子の伝導体であることから電子伝達系と呼ばれるのに相応しいが、ユビキノンは水素 2 原子の担体であって電子の伝導体ではない。電流を運ばない。このことから、本稿では、電子伝達系と水素運搬系を区別し、呼吸色素から

なる複合体のみを電子伝達系と呼ぶことにしている。このことを特に注意して欲しい。ユビキノンについてはこの次の回にもう少し詳しく述べる積もりである。

電子伝達系終末と溶液との間に発生する電位差

電子伝達系の外側終末はユビキノン系 (H_2 運搬系) を介してマトリクス側にある NADH 脱水素酵素 (Complex I) と結合しており、電子伝達系のマトリクス側終末に接してシトクローム酸化酵素 (Complex IV) があるとされている。電子伝達系マトリクス側終末にマトリクスから H^+ が流れ込み、ここで電子を受け取ると水素ガスが発生する。ところで、水素と酸素の混合気は、常温であれば、10年以上経っても水素と酸素の混合気のままである。つまり、水素と酸素の結合反応を起こすのに必要な活性化エネルギーは大きい。この混合気に白金スポンジを僅かでも投げ入れると忽ち爆発を起こして水蒸気と化する。勿論、大量の熱が発生する。こういった実験を中学生の年頃に見ることが自然の理に目を開く契機となるであろう。

金属である白金内では電子が自由に動き回れるので、電子の授受を介して (水素原子および酸素原子の電子軌道を思い出して欲しい) 2分子の水素が1分子の酸素と結合する。これが白金の触媒作用である。水素と酸素からなる系が平衡状態から遠く離れていれば結合の際に放出される熱はそれだけ大きい。上記の場合がその例である。しかし触媒が常に存在する状況のもとでは、系は平衡状態に近いので結合の際に放出される熱は少ない。また、水素と酸素が結合して水になる傾向は非常に大きいので、平衡に達した系の水素濃度はゼロに極めて近くなる。この点については、後で改めて説明する。

電子伝達系のマトリクス側終末においても事情は同じである。Complex IV はシトクローム a および a_3 のヘム鉄および銅をふくむ複合体であり、水素と酸素の結合反応を触媒し、水素・酸素・水の濃度比を平衡時の比に保つ。この状況のもとでは、電子伝達系終末に新たに発生した水素分子が酸素と結合しても熱は殆ど発生しない。つまりシ

トクローム酸化酵素のあるところで酸素は消費されるが、ここでエネルギーが熱となって失われることは殆どなく、水素濃度は常に極めて低く保たれている。

白金は下記の $H_2/2H^+$ 酸化還元反応をも触媒する。溶液に浸されている白金を電極と呼ぶことにする。電極表面において水素分子は H^+ イオンと電子とに解離し、 H^+ は溶液へ出て行き電子は電極に残る。電極表面の水素分子の濃度が高い程、溶液に出て行く正の電荷を持つ H^+ は多く、それと共に電極に残る負の電荷は多くなるので、電極表面の水素分子の濃度が高ければ高い程、電極の電位は溶液の電位に対して負となる。逆に、電極表面の水素分子の濃度が極めて低ければ、溶液中の H^+ は金属に正の電荷をわたして水素分子となるので、電極の電位は溶液の電位に対して正となる。これと同じように、電子伝達系終末とこれが接している溶液との間に、電子伝達系終末の水素分子の濃度に応じて、電位差が発生する。一般に固体と液体とのように異なる相の間に発生する電位を界面電位と言っている。電子伝達系終末と溶液との間の電位差も一種の界面電位であり、この場合の界面電位は $H_2/2H^+$ 酸化還元電位である。



電子伝達系の電子の通路 (蛋白部分ではなく、電子が自由に動き回れる金属原子あるいはそれに相当する部分) は白金電極と同様な役割を果たす。 $H_2/2H^+$ 酸化還元電位は次のように表される。

$$(E_{redox})_{H_2} = (E^{\circ}_{redox})_{H_2} + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H^+]^2}{[H_2]} \quad (1)$$

R は気体常数、 T は絶対温度、 F はファラデー常数であり、 $(E^{\circ}_{redox})_{H_2}$ は H_2 および H^+ がそれぞれ1モルであるときの $H_2/2H^+$ 酸化還元電位の値 (標準酸化還元電位) である。なお、酸化還元電位は溶液の電位に対する金属電極の電位で以って表される。

この式の導出方法についても書きたいところではあるが、この欄は物理化学の教科書ではないので省かざるを得ない。しかし式を自分で導き出す作業を是非一度は試みてみられるようお勧めす

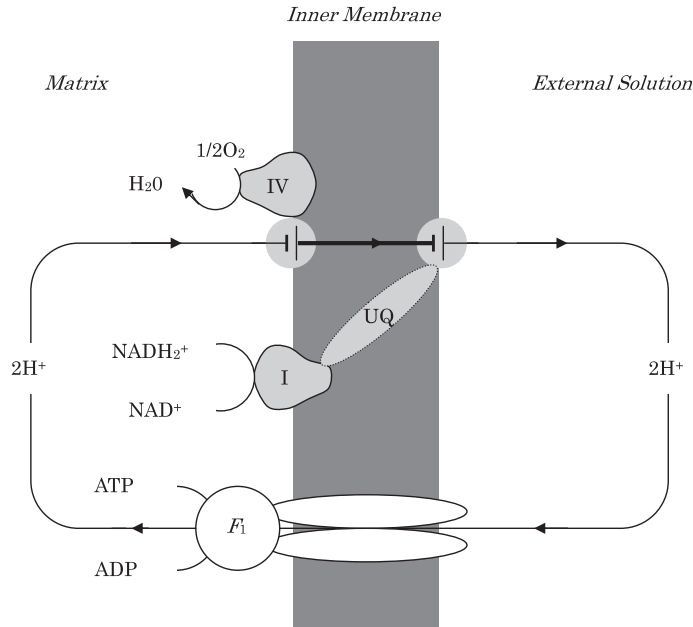


図1. 電子伝達系とATP合成系. 電子伝達系の内外両界面における $\text{H}_2/2\text{H}^+$ 酸化還元電位から成る電池が H^+ 駆動力を作り出すことを示す. H^+ の内向きの流れがATP合成反応を駆動する. ATP合成反応が進行しているとき, H^+ により運ばれる内向きイオン電流と同じ大きさの電流が電子伝達系を通して外向きに流れる. IVはシトクローム酸化酵素(Complex IV)を示し, IはNADH脱水素酵素(Complex I)を示す. UQはユビキノン系(H_2 運搬系)である. F_1 は共役因子である. ATPが合成される際, $2\text{H}^+/1\text{ATP}$ の割合で, H^+ がマトリクス(ミトコンドリア内液)に流れ込む. 2H^+ の流入と同時に, 電子伝達系内側界面において, 2個の H^+ が1分子の H_2 になり, これは直ちに $1/2$ 分子の O_2 と結合して水に変化する. また, 外側界面において1分子の H_2 が2個の H^+ となり外液に出て行く.

る. 式を単に暗記してはならない. 暗記は権威に頼る癖を生み出す.

電子伝達系マトリクス側終末付近にはシトクローム酸化酵素があり, 既に述べたように水素濃度は極めて低い. 式(1)から, この部分の電子伝達系の電子の通路(金属あるいはそれに相当する部分)の電位がマトリクスの電位に対して正となることは容易に理解されるであろう. 一方, 電子伝達系外側終末付近にはユビキノン系を介してマトリクスのNADH(NADH_2^+ と書くことにする)から常に水素が供給されており, 水素濃度は高く保

たれている. この部分の電子伝達系の電子の通路の電位はミトコンドリア外液(細胞質)の電位より負となる(式(1)参照).

膜電位発生の仕組み

次にいよいよ膜電位発生の仕組みについて考えてみることにしよう. ミトコンドリア内膜には電子伝達系他にATP合成反応に直接関与する H^+ の通路がある(図1). ATPが合成されているとき, H^+ はミトコンドリア外からマトリクスに流れ込み, マトリクスの電位が脱分極方向へ変化する

にしたがって電子伝達系の電子の通路に外に向かって下り坂の電位勾配が生じ、 H^+ が運ぶ電流と同じ大きさの電流が電子伝達系の電子の通路を通過して反対方向に、つまりマトリクス側から外側へ、流れる。ところで、ATPの合成がないとき、 H^+ の流入はなく、電子伝達系の電子の通路を流れる電流もない。電子伝達系を流れる電流がゼロであれば、電子伝達系の電子の通路に電位勾配はなく、この通路のマトリクス側終末と外側終末の電位は等しい。したがって H^+ 流入がないときのミトコンドリアの膜電位 E^o は電子伝達系マトリクス側終末の界面電位（マトリクスの電位に対する電子の通路の電位）の符号を逆にしたものと電子伝達系外側終末の界面電位の和になる（図2）。

$$E^o = -\{(E_{redox})_{H_2}\}_{mat} + \{(E_{redox})_{H_2}\}_{out} \quad (2a)$$

すなわち、

$$E^o = \frac{RT}{F} \ln \frac{[H^+]_{out}}{[H^+]_{mat}} + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2]_{mat}}{[H_2]_{out}} \quad (2b)$$

(2b) 式の第1項はミトコンドリア膜に関する H^+ イオン濃淡電池の平衡電位 E_{H^+} であるので、これを用いるとミトコンドリアの膜電位はもっと親しみやすい形となる。

$$E^o = E_{H^+} + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2]_{mat}}{[H_2]_{out}} \quad (2c)$$

なお、 H^+ 流入がある場合の膜電位 E は次のようになる。

$$E = E_{H^+} + \frac{g_{electron}}{g_{electron} + g_{H^+}} \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2]_{mat}}{[H_2]_{out}} \quad (3)$$

$g_{electron}$ は電子伝達系のコンダクタンスであり、 g_{H^+} は H^+ の通路のコンダクタンスである。式(3)の導出については図2の説明を読んでいただきたい。通常、電子伝達系のコンダクタンスは H^+ 通路のコンダクタンスより遥かに大きいと考えられるので、膜電位を E^o で代表させることにする。

ミトコンドリアの膜電位は H^+ イオンの濃度に依存する項と水素分子の濃度に依存する項からなることをはっきり意識にあげておかなければならない。なお、マトリクスおよび細胞質の H^+ イオン濃度はそこに存在する緩衝作用の強い溶質の濃度によってほぼ一義的に決まる。マトリクスの H^+ 濃

度はマトリクスにある様々な酵素の至適pHから想像してpH7付近であろう。なお、細胞質のpHは6より少し高い。

H^+ に働く駆動力

最後に、ATP合成反応を駆動する力と水素分子の濃度との関係を考えることにする。ATPの合成がNa/Kポンプのような H^+ ポンプの逆転によるものであるならば、ATP合成反応は H^+ に働く力（ H^+ 駆動力、 H^+ driving force）によって駆動される。 H^+ に働く力は膜電位と H^+ 平衡電位 E_{H^+} との差で表される。

$$H^+ \text{ driving force} = E - E_{H^+} \quad (4a)$$

上式に膜電位 E を代入すると次の式が得られる。

$$H^+ \text{ driving force} = \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2]_{mat}}{[H_2]_{out}} \quad (4b)$$

つまりATP合成反応を駆動する力は専ら電子伝達系のマトリクス側界面と外側界面の水素分子の濃度比に依存し、仕事は駆動力と移動する電気量の積である。イオンによって運ばれる電気量は流れるイオンの数に比例する。Mitchell達の実験によって、1分子のATPが合成される度に2個の H^+ が流入することが確かめられている。2モルの H^+ が流れる際に為す仕事は $2F \times (H^+ \text{ driving force})$ である。ところで、ATP合成反応はATPがADPと無機リン酸(Pi)とに分解する反応の逆反応であるので、ATPが合成されるには、 H^+ の為す仕事はATPの加水分解の際に放出されるエネルギーより大きくなくてはならない。通常のATP、ADP、およびPiの濃度条件下でのATP加水分解の際に放出されるエネルギーは約12,000cal/molと報告されている(DeWeer, 1986)。この値から考えて、ATP合成を維持するには、 $-220mV$ ほどの $H^+ \text{ driving force} ([H_2]_{mat}/[H_2]_{out})$ にして 10^{-8} 程度)が必要とされるであろう。

先に図1に示したように1つのATP合成系について電子伝達系が1本であるならば、1分子の $NADH_2^+$ が NAD^+ に変化する度に2個の H^+ イオンが流れ、1分子のATPしか合成されないことになる。ところが $NADH_2^+$ が1分子 NAD^+ に変化する

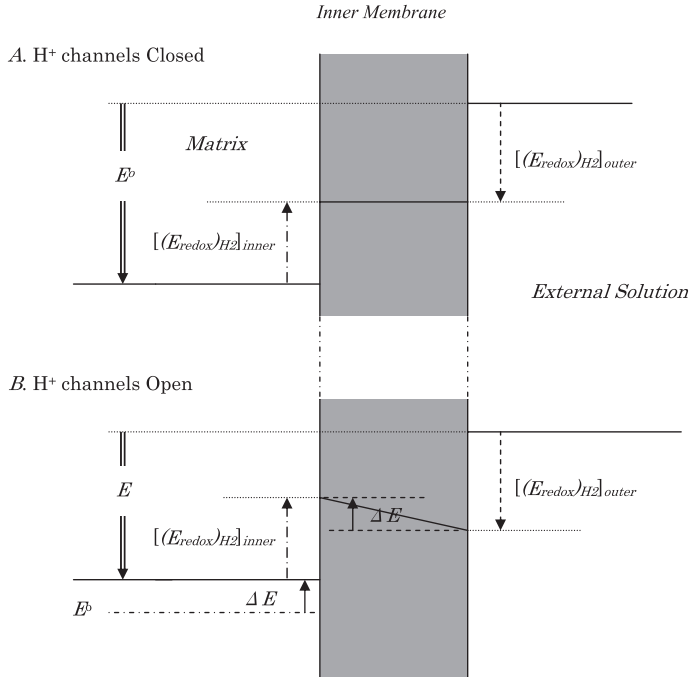


図2. 電子伝達系の内外両界面における H₂/2H⁺酸化還元電位と膜電位との関係。A. H⁺ channels closed は ATP 合成系を通る内向きの H⁺の流れがないとき、つまり ATP が合成されていないときの電位プロフィールを示す。ATP が合成されていないときの膜電位を E⁰ を以て示す。E⁰ と酸化還元電位との関係は次の式で示される（本文を参照されるように）。

$$E^0 = E_{H^+} + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2]_{mat}}{[H_2]_{out}}$$

B. H⁺ channels open は ATP が合成されているときの電位プロフィールを示す。膜電位の変化分 ΔE が電子伝達系の電位勾配に現われる。E は ATP が合成されているときの膜電位である。ATP が合成されているとき、ATP 合成系を貫く H⁺ 電流 I_{H⁺} は g_{H⁺}(E - E_{H⁺}) であり、電子伝達系を通じて流れる電流 I_{electron} は g_{electron}(E - E⁰) であり、更に I_{H⁺} = -I_{electron} であるので、ATP が合成されているときの膜電位は次の式で表される。

$$E = E_{H^+} + \frac{g_{electron}}{g_{electron} + g_{H^+}} \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2]_{mat}}{[H_2]_{out}}$$

この場合、H⁺に働く駆動力は次のようになる。

$$H^+ \text{ driving force} = \frac{g_{electron}}{g_{electron} + g_{H^+}} \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2]_{mat}}{[H_2]_{out}}$$

上式が示すように、電子伝達系の電気抵抗が増大する（g_{electron} が減少する）にしたがって ATP 合成に利用される駆動力は減少する。あるいは、ATP 合成系とは別に H⁺の通路が出来る（g_{H⁺}が増加する）と H⁺駆動力は減少する。H⁺駆動力の減少は脱共役剤（たとえば dinitrophenol, DNP）を与えた場合に起こる。

る度に3分子のATPが合成されるとのことである。つまりこのことは、1分子の NADH_2^+ が1分子の水素を失う度に6個の H^+ イオンがミトコンドリア外からATP合成装置を通してマトリクスに流れ込むことになり、その電氣量に相当するだけの脱分極が起こり電子伝達系を通して外向きに電流が流れ、電子伝達系のマトリクス側界面においては6個の H^+ が電子を受け取り酸素と結合して水に変化すると共に電子伝達系外側界面においては3分子の H_2 が6個の H^+ イオンとなってミトコンドリア外液に流れ出すことを意味する。この数量的関係がどうして可能か。この問題を解決しようとして1966年MitchellはATP合成系1つについて3本の電子伝達系が内膜を貫いて存在しているモデルを提出している。先にも少し触れたことであるが、彼はこのモデルを提出しながらも、こういった酸化還元系について十分な電氣化学的考察を行わず、あたかもこれが能動的に H^+ を輸送する装置であるかのように取扱っている。Mitchellのオリジナルモデルに多少手を加えたものを図3Aに示しておく。NADH脱水素酵素とシトクローム酸化酵素の間に並行している3本の電子伝達系にNADH脱酸素酵素に近い方から順に1, 2, 3と番号をつけることにする。NADH脱水素酵素と電子伝達系1の外側界面はユビキノン系で結ばれており、電子伝達系1のマトリクス側界面と電子伝達系2の外側界面、電子伝達系2のマトリクス側界面と電子伝達系3の外側界面もそれぞれのユビキノン系で結ばれている。電子伝達系3のマトリクス側界面近くにシトクローム酸化酵素がある。このような呼吸鎖各要素の配列がMitchellのいわゆる化学浸透説が発表される前に生化学的手法・分光学的手法を用いてほぼ確立されていたことはまさに驚異である。

ミトコンドリア内膜を貫く H^+ の流入がないときの各電子伝達系内の電子の通路の電位およびその終末部に発生する界面電位を図3Bに示す。図3Bでは論議を簡単にするために、ミトコンドリア内外に H^+ イオン濃度の差はないとしている。すなわちこの図で示されている膜電位は H^+ に働く駆動力そのものである。 1_{mat} は電子伝達系1のマト

リクス側界面電位であり、 2_{out} は電子伝達系2の外側界面電位である。同様に、 2_{mat} は電子伝達系2のマトリクス側界面電位であり、 3_{out} は電子伝達系3の外側界面電位である。

ミトコンドリア内膜を貫く H^+ の流れがなければ電子伝達系を通して流れる電流の総和はゼロであり、平衡に達するまで各電子伝達系を電流が流れ、それと共に電子伝達系1のマトリクス側界面、電子伝達系2の外側界面およびマトリクス側界面、電子伝達系3の外側界面の各界面における H_2 濃度は時間の経過と共に変化する。平衡状態に達した後では、各電子伝達系の電子の通路内には電位勾配はなく、各ユビキノン系内には H_2 の濃度勾配はない。この場合、 H^+ 駆動力(この図では膜電位)は自動的に(自然に)NADH脱水素酵素とシトクローム酸化酵素との間にただ1本の電子伝達系しかない場合(図2参照)の H^+ 駆動力の1/3になる。各電子伝達系のマトリクス側終末の H_2 濃度と外側終末の H_2 濃度の比($[\text{H}_2]_{\text{mat}}/[\text{H}_2]_{\text{out}}$ 比)はシトクローム酸化酵素近辺の H_2 濃度とNADH脱水素酵素近辺の H_2 濃度の比($[\text{H}_2]_{\text{IV}}/[\text{H}_2]_{\text{I}}$ 比)の1/3乗となる。ATP合成反応を駆動するのに必要な $[\text{H}_2]_{\text{mat}}/[\text{H}_2]_{\text{out}}$ 比が 10^{-8} であるならば、3本の電子伝達系と3つユビキノン系が図3Aに示すように配置されている場合には $[\text{H}_2]_{\text{IV}}/[\text{H}_2]_{\text{I}}$ 比は 10^{-24} と予想される。このように大きい濃度比が実現可能であるかどうかを次に考えてみることにしよう。

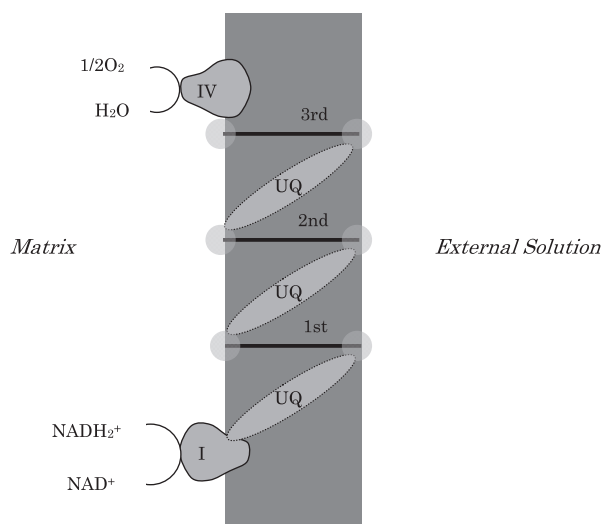
シトクローム酸化酵素近辺の H_2 濃度は次のようにして計算される。既に述べたように、水素と酸素の結合の際に放出される熱量は大きい。標準状態における次の反応



におけるこの系の自由エネルギーの変化 ΔG° は $-54,638\text{cal/mole}$ である(W.J. Moore: Physical Chemistry)。反応の平衡定数 K_{eq} は生成系の濃度(分圧)と反応系の濃度(分圧)の比と定義されている。

$$K_{\text{eq}} = \left(\frac{P_{\text{H}_2\text{O}}}{P_{\text{O}_2}^{1/2} \cdot P_{\text{H}_2}} \right)_{\text{eq}} ; \quad (P_{\text{H}_2})_{\text{eq}} = \left(\frac{P_{\text{H}_2\text{O}}}{K_{\text{eq}} \cdot P_{\text{O}_2}^{1/2}} \right)_{\text{eq}}$$

A: The arrangement of electron conducting pathways



B: Potential Profile across the inner membrane (H^+ channels closed)

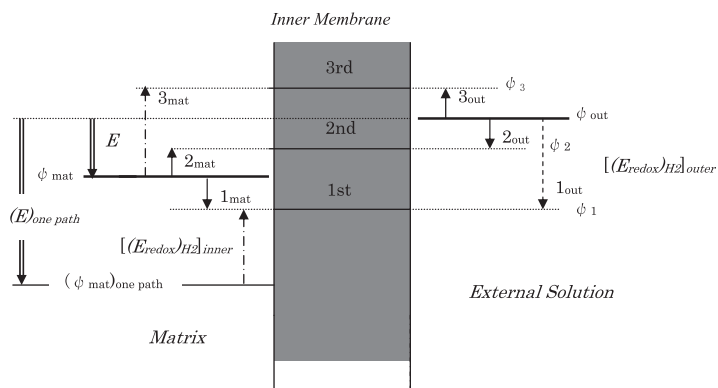


図 3. 3A: 電子伝達系が NADH 脱水素酵素とシトクローム酸化酵素との間に並行に 3 本入っている場合のユビキノン系の配置. 電子伝達系には NADH 脱水素酵素に近い方から 1, 2, 3 と番号がつけてある.
 3B: 電子伝達系を流れる電流が 0 である場合の膜電位および各電子伝達系の電位プロファイル. ミトコンドリア内外の H^+ 濃度に差はないとする. 1_{out} , 2_{out} , 3_{out} はそれぞれ電子伝達系外側の界面電位であり, 1_{mat} , 2_{mat} , 3_{mat} はそれぞれ電子伝達系のマトリクス側界面電位である. $(\psi_{mat})_{one\ path}$ は H_2 濃度が同一の条件下で, NADH 脱水素酵素とシトクローム酸化酵素との間にただ 1 本の電子伝達系しかなかったとした場合のマトリクスの電位である. ψ_1 は電子伝達系 1 の電位, ψ_2 は電子伝達系 2 の電位, ψ_3 は電子伝達系 3 の電位である. 平衡状態に達したとき各ユビキノン系内に H_2 濃度の勾配はなく, したがって, $1_{mat} = 2_{out}$, $2_{mat} = 3_{out}$ となる. 1_{out} は並列の電子伝達系の数とは無関係に, NADH の濃度に一義的に依存し, 3_{mat} はシトクローム酸化酵素近辺の酸素分圧に一義的に依存する. NADH 脱水素酵素とシトクローム酸化酵素との間に 3 本の電子伝達系が存在する場合, H^+ 駆動力は電子伝達系が 1 本である場合の $1/3$ になる.

標準状態における自由エネルギー変化 ΔG° と平衡定数の関係は次の式で示されるので、

$$\text{Exp}(-\Delta G^\circ/RT) = K_{eq}$$

平衡定数の値は次のように計算される。

$$K_{eq} = \text{EXP}(54,638/592.5) = 1.12 \times 10^{40} [\text{atm}^{-1/2}]$$

生体の正常な組織における酸素分圧は約 40 mmHg であるので、ミトコンドリア内の酸素分圧を 30mmHg と推定する。これを気圧単位 (*atm*) に変換すると、0.0395 気圧 (*atm*) となる。一方、気体の水の分圧を 40°C における飽和圧力である 0.0728 気圧 (*atm*) とし、酸素分圧 0.0395 気圧 (*atm*) を平衡状態を表す式に代入すると、シトクローム酸化酵素近辺の水素分圧は 3.27×10^{-41} 気圧 (*atm*) となる。これが正常な状態にある細胞のミトコンドリア内膜にあるシトクローム酸化酵素近辺の水素分圧である。すなわち正常に生きている状態ではシトクローム酸化酵素近辺の水素分圧は極めて低い状態に維持されている。これに関連して、細胞への酸素の供給が減少しミトコンドリア内の酸素分圧が低下すれば、シトクローム酸化酵素近辺の H_2 分圧は急速に上昇して H^+ 駆動力が減少すること、その結果 ATP の合成は不可能になること、そしてこの次に起こることは容易に想像できるであろう。

シトクローム酸化酵素近辺の H_2 分圧が 3.27×10^{-41} 気圧付近に保たれているならば、NADH 脱水素酵素近辺の H_2 分圧が 10^{-17} 気圧もあれば 3 本の電子伝達系が並列に配置されている系においても、十分に ATP 合成反応を駆動するに足る H^+ 駆動力が発生することになる。ただこれらの計算値は ATP 合成速度が無限に小さいときの H_2 分圧であり、実際に細胞が生存している場合にはもっと高い水素分圧が必要であるかも知れない。

エピローグ

これまでの話から気付かれたであらうでしょうが、ミトコンドリア内膜の電子伝達系、ユビキノ、NADH 脱水素酵素およびシトクローム酸化酵

素は一群となって燃料電池を構成している。ただ、人間社会で使われる燃料電池では、対になっている 2 つの $\text{H}_2/2\text{H}^+$ 酸化還元電池の溶液部分が互いに水溶液によって短絡されており、2 つの金属電極間に現われる電位差を利用していますが、ミトコンドリアでは 2 つの金属電極、すなわち電子伝達系の両端に形成される $\text{H}_2/2\text{H}^+$ 酸化還元電池の電子伝導部分は電子伝達系の電子の通路によって短絡されており、絶縁性の高い脂質 2 分子膜によって隔てられた 2 溶液間に現われる電位差を利用している点が普通の燃料電池と異なっているところです。人間社会で使われる燃料電池では H_2 濃度の高い方の電極が負、 H_2 濃度の低い方の電極が正となるが、ミトコンドリアの燃料電池では、 H_2 濃度の高い電極が接している溶液が正、 H_2 濃度の低い電極が接している溶液が負となる。なお、ミトコンドリアには NADH^+ を利用する ATP 合成の他に FADH_2 を利用する ATP 合成があることが知られており、 FADH_2 系では 1 分子の FADH_2 が 1 分子の H_2 を失う度に 2 分子の ATP が合成される。これについては、 FADH_2 脱水素酵素 (Complex II) が電子伝達系 2 のマトリクス側終末に結合されていることだけを述べるにとどめよう。

最も肝要な点は、 H^+ に働く駆動力、すなわち H^+ 電気化学ポテンシャル勾配、は内膜を貫く電子伝達系のマトリクス側終末および外側終末に形成される $\text{H}_2/2\text{H}^+$ 酸化還元電池の起電力に専ら由来するものであって、抽象的な呼吸鎖を電子が移動していく間に H^+ がミトコンドリア内から外へ能動的に輸送されて形成されるものでは決してないということである。

今回はかなり肩の凝る話をしましたが、これだけは話しておかなければこの一連の物語が始まらないからです。ここから“生”についての考察が始まります。次回は燃料電池の燃料である水素の供給の仕組みを話す予定です。

最後に一言。ノーベル賞受賞者に遅れて生を受けた人には受賞対象となった仕事を受賞者自身より深く理解する義務があるように思う。