

p2 科學新知系列—— 具雙重作用的活性 氧分子(上)

文·圖—顧世紅

活性氧(reactive oxygen species，簡稱ROS)是近年來生命科學領域研究的熱點。一般來說，維持體內平衡之適當濃度的活性氧參與細胞間訊息的傳遞，影響基因的表達，從而使細胞行使正常的生理功能。當生物體內活性氧累積過多時，就可能對細胞中DNA、脂質、蛋白質等物質造成破壞，從而使身體受到傷害，最終導致許多疾病及老化的發生。而我們對昆蟲發育所做的研究顯示，活性氧參與昆蟲體內激素的訊息傳遞，影響與蛻皮相關的激素之分泌，這一期及下期的科學新知系列將結合筆者的研究成果介紹活性氧、訊息傳遞與老化這一方面的內容。

活性氧及其產生機制

活性氧，又可稱為自由基(free radical)，是生物有氧代謝過程中由氧形成的化學活性分子，包括超氧陰離子(superoxide anion radical， O_2^-)、過氧化氫(hydrogen peroxide， H_2O_2)、氫氧自由基(hydroxyl radical， $\text{OH}^\cdot$)、單線態氧(single oxygen， $^1\text{O}_2$)等(圖1)。這些粒子相當微小，因為核外的未配對電子的存在(圖2)，內部不穩定，具有很強的化學反應活性，極易不斷地從相鄰分子擷取電子以達到電荷穩定，被奪去電子的相鄰分子因失去電子又變成不穩定，再搶奪其他分子的電子，因而形成更多自由基，稱為自由基連鎖反應，甚至一些較不具活性的自由基也會因交互的連鎖反應而產生活性更强的自由基。

活性氧是生物體在正常新陳代謝過程中產生的副產品，生物體在製造有用的化學物質時，同時產生一些活性氧。細胞內有許多產生活性氧的場所，例如粒線體、內質網、溶酶體和質膜等。粒線體是真核細胞內的一種能量轉換細胞器，通過氧化磷酸化為好氧生物提供生命活動所需要的能量ATP，被形象地稱為細胞的「能量工廠」。研究顯示，在粒線體氧化磷酸化電子傳遞過程中，約2%的氧氣沒有被還原成水而是轉變為活性氧。粒

線體至少擁有10個能夠產生活性氧的位點。其中，粒線體內膜上的電子傳遞鏈(electron transport chain)，即呼吸鏈(respiratory chain)，是細胞內產生活性氧的最主要部位。除了粒線體外，存在於細胞膜表面的NAD(P)H氧化酶(NADPH oxidase)、胞漿中的過氧化物酶體(Peroxisome)、細胞色素P450 (cytochrome P450)、黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)、環氧合酶(cyclooxygenase)和脂氧化酶(lipoxygenase)等也會產生活性氧。當有外來病菌進入人體時，白血球也會產生活性氧等自由基去抵抗外來的入侵者。另外，人體之活性氧等自由基的產生也會受外界環境影響，抽煙、酗酒、輻射、紫外線、電磁波、環境污染、情緒、壓力等因素會促使身體產生大量的自由基(圖3)。

活性氧在生物體內發揮的雙重作用

自19世紀50年代中期首次報導活性氧以來，近幾十年的研究證實活性氧在生物體內對於細胞生長、發育、新陳代謝及許許多多種生理、病理功能及老化過程中都發揮了重要作用。因細胞內不同的濃度，活性氧可以誘導不同的細胞學及生物學效應。當細胞內的活性氧處於自身可調控的適當濃度時，細胞內產生的活性氧作為一種重要的訊號分子，參與細胞內的訊息傳遞、細胞應答等，用以調控細胞及生物個體之生長、發育、分化、損傷修復、代謝、免疫及基因表達等過程。但是，過量的活性氧會對細胞的DNA、蛋白質、脂質等造成損傷，觸發細胞內的氧化壓力(oxidative stress)，從而造成細胞膜及離子通道的損傷，使細胞內訊息傳遞混亂、粒腺體膜去極化及細胞凋亡等，引起癌症、糖尿病、心腦血管疾病、神經退行性疾病和衰老等(圖4)。活性氧中的羥自由基可以直接與DNA反應，破壞基因序列及DNA骨架，對細胞內的遺傳物質造成永久性的氧化損傷，而引起突變、衰老及癌症等。活性氧攻擊DNA鹼基後，使DNA斷裂或鹼基缺失，在細胞複製後因DNA突變，致使遺傳訊息發生錯誤而有致癌的可能。細胞膜上脂質若被氧化，會使細胞膜流通性改變，養分無法進入細胞內，造成細胞壞死，若細胞膜被破壞的速度大於細胞再生的速度，組織器官的功能就會受到影響而產生老化。活性氧因為在生物體內所發揮的雙重作用，其探討成為現代生命科學領域的熱點。

抗氧化與老化

研究顯示，活性氧之堆積與活性氧體內平衡之破壞是造成老化或與老化相關的退行性疾病(如癌症、心血管疾病、白內障等)發生的重要因素，因此，為了有效防治疾病的發生，生物體必須抑制或清除這些過多的活性氧物質，嚴格調控活性氧在細胞及體內的平衡。生物體為了避免過多的活性氧所造成的傷害，除了減少活性氧的生產外，生物體中可藉由體內製造的抗氧化酵素及體外補充的抗氧化物質，清除過多的活性氧以減輕氧化壓力並維持生理機能的正常運作。

一般而言，人體內的抗氧化酵素包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、過氧化氫酶(catalase)以及麩胱甘肽過氧化酶(glutathione peroxidase)等。而非酵素性之抗氧化物質主要包括維生素E、維生素C、麩胱甘胺酸、 β -胡蘿蔔素等，新鮮的蔬菜與水果中含有豐富的抗氧化物

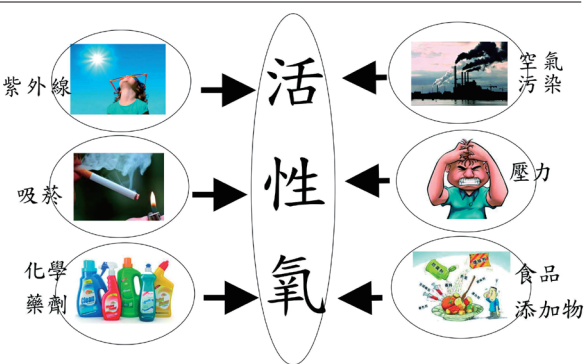


圖3 體內活性氧濃度的升高與紫外線、空氣污染等密切相關。

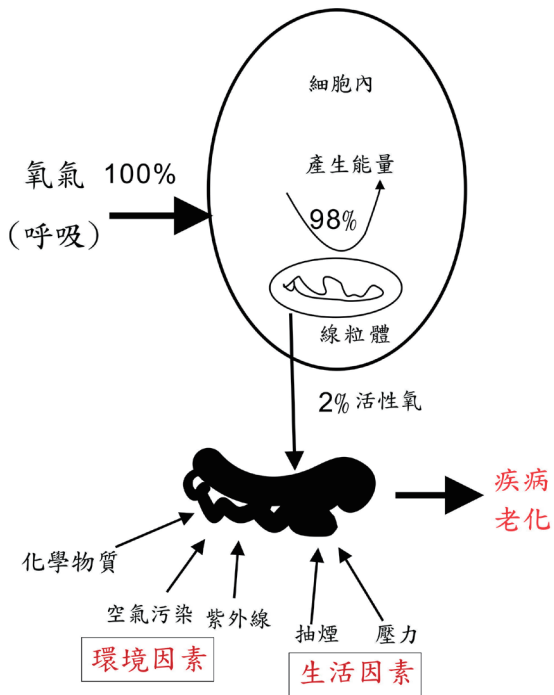


圖4 活性氧與疾病及老化之關係



圖5 蔬菜與水果中具有豐富的抗氧化物質



圖6 為維持生物體之生理機能的正常運作，生物體生產的活性氧與抗氧化物質必須維持動態平衡的狀態。



圖7 保持適度的運動及身心健康，可降低體內活性氧的產生，為維持活性氧在體內平衡的有效方法之一。

質(圖5)，必須適量攝取，以確保身體有充分的抗氧化能力，以維持活性氧在體內的動態平衡(圖6)。除此以外，少吃高脂肪及油炸類等自由基含量高的食物，保持適度的運動及身心健康(圖7)，促進新陳代謝，避免接觸污染的環境等都是維持活性氧在體內平衡的有效方法。

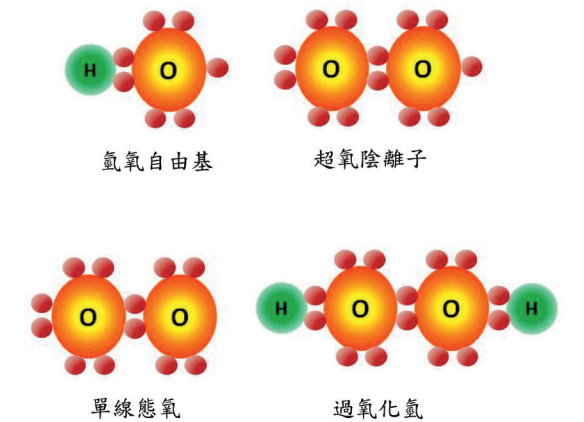


圖1 主要的活性氧分子模式圖

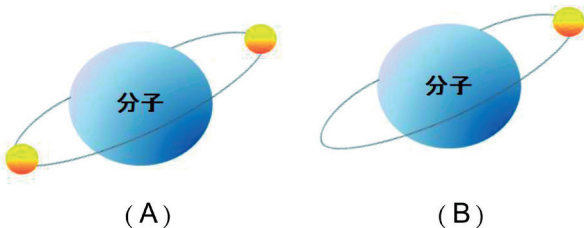


圖2 一般的分子(A)因具有配對的電子，比較穩定，而具有未配對自由電子的分子(B)，則呈不穩定狀態。