

Received: 2004.12.13  
Accepted: 2005.03.21  
Published: 2005.04.18

## Koenzym $Q_{10}$ – biosynteza i znaczenie biologiczne w organizmach zwierząt i człowieka

### Coenzyme $Q_{10}$ : its biosynthesis and biological significance in animal organisms and in humans

Ewa Siemieniuk, Elżbieta Skrzydlewska

Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej AM w Białymstoku

#### Streszczenie

Koenzym  $Q_{10}$  jest związkiem naturalnie występującym w organizmach zwierząt, a także w organizmie człowieka. Głównymi związkami do syntezy cząsteczki koenzymu  $Q_{10}$  zarówno w organizmach prokariotycznych, jak i eukariotycznych są: 4-hydroksybenzoesan i jednostka poliprenylova. Zasadnicza funkcja koenzymu  $Q_{10}$  sprowadza się do jego udziału w mitochondrialnym transporcie elektronów w łańcuchu oddechowym. Niezależnie od tego koenzym  $Q_{10}$  jest jednym z ważniejszych antyoksydantów lipofilowych, który zapobiega generacji wolnych rodników, oksydacyjnym modyfikacjom białek, lipidów i DNA oraz przyczynia się do regeneracji innego silnego antyoksydanta lipofilowego –  $\alpha$ -tokoferolu. Właściwości antyoksydacyjne ma zredukowana postać koenzymu  $Q_{10}$  – ubichinol ( $CoQ_{10}H_2$ ) oraz rodnik ubisemichinonowy ( $CoQ_{10}H^{\cdot}$ ). Niezależnie od udowodnionych właściwości antyoksydacyjnych koenzymu  $Q_{10}$ , anionorodnik ubisemichinonowy ( $CoQ_{10}^{\cdot-}$ ) wykazuje działanie prooksydacyjne. W wielu stanach chorobowych (m.in. w chorobach serca, chorobach neurodegeneracyjnych, AIDS, nowotworach), których rozwój jest związany z nasiloną generacją i działaniem reaktywnych form tlenu, dochodzi do obniżenia stężenia koenzymu  $Q_{10}$  w organizmie człowieka. Postępowanie terapeutyczne polega w takich przypadkach na suplementacji koenzymu  $Q_{10}$  w postaci preparatów farmaceutycznych lub bogatych w koenzym  $Q_{10}$  produktów spożywczych, bądź też na podawaniu związków (m.in.: kwasu foliowego czy witamin z grupy B), które w znaczący sposób wpływają na nasilenie syntezy tego związku w organizmie. Ocena niedoboru koenzymu  $Q_{10}$  oraz efektywności jego suplementacji wymaga określania jego zawartości w organizmie. Do tego celu stosowane są najczęściej czułe i selektywne metody analityczne, takie jak: HPLC z detekcją UV lub kulometryczną.

#### Słowa kluczowe:

koenzym  $Q_{10}$  • ubichinon • ubichinol • właściwości antyoksydacyjne • właściwości prooksydacyjne • biosynteza

#### Summary

Coenzyme  $Q_{10}$  (ubiquinone) is a naturally occurring compound widely distributed in animal organisms and in humans. The primary compounds involved in the biosynthesis of ubiquinone are 4-hydroxybenzoate and the polyprenyl chain. An essential role of coenzyme  $Q_{10}$  is as an electron carrier in the mitochondrial respiratory chain. Moreover, coenzyme  $Q_{10}$  is one of the most important lipophilic antioxidants, preventing the generation of free radicals as well as oxidative modifications of proteins, lipids, and DNA, it and can also regenerate the other powerful lipophilic antioxidant,  $\alpha$ -tocopherol. Antioxidant action is a property of the reduced form of coenzyme  $Q_{10}$ , ubiquinol ( $CoQ_{10}H_2$ ), and the ubisemiquinone radical ( $CoQ_{10}H^{\cdot}$ ). Paradoxically, independently of the known antioxidant properties of coenzyme  $Q_{10}$ , the ubisemiquinone radical anion ( $CoQ_{10}^{\cdot-}$ ) possesses prooxidative properties. Decreased levels of coenzyme  $Q_{10}$  in humans are observed in



many pathologies (e.g. cardiac disorders, neurodegenerative diseases, AIDS, cancer) associated with intensive generation of free radicals and their action on cells and tissues. In these cases, treatment involves pharmaceutical supplementation or increased consumption of coenzyme Q<sub>10</sub> with meals as well as treatment with suitable chemical compounds (i.e. folic acid or B-group vitamins) which significantly increase ubiquinone biosynthesis in the organism. Estimation of coenzyme Q<sub>10</sub> deficiency and efficiency of its supplementation requires a determination of ubiquinone levels in the organism. Therefore, highly selective and sensitive methods must be applied, such as HPLC with UV or coulometric detection.

**Key words:** koenzym Q<sub>10</sub> • ubiquinone • ubiquinol • antioxidant properties • prooxidant properties • biosynthesis

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_59/7336.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7336.pdf)

**Word count:** 1992

**Tables:** 5

**Figures:** 5

**References:** 57

**Adres autorki:** prof. Elżbieta Skrzydlewska, Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej AM, ul. Mickiewicza 2a, 15-230 Białystok; e-mail: skrzydle@amb.edu.pl

Jednym ze związków, któremu poświęca się obecnie wiele uwagi, ze względu na korzystne właściwości biologiczne jest koenzym Q<sub>10</sub>. Pierwsze doniesienia dotyczące tego związku pojawiły się w 1940 roku [35], natomiast w roku 1957 został on wyizolowany z mitochondrium komórki mięśnia sercowego wołu przez Crane i wsp. [10]. Powszechność jego występowania w wielu narządach różnych gatunków zwierząt sprawiła, że określono go mianem ubichinon (*ubitarium* – wszechobecny). Koenzym Q<sub>10</sub>, nazywany również witaminą Q<sub>10</sub> bądź ubidekarenonem, oznaczany jest symbolami CoQ<sub>10</sub> lub Q<sub>10</sub>. Początkowo uważano, iż koenzym Q<sub>10</sub> ma strukturę steroidu, jednak obecnie wiadomo, że związek ten to 2,3-dimetoksy-5-metylo-6-poliprenylo-1,4-benzochinon, a więc należy do pochodnych 1,4-benzochinonu (ryc.1).

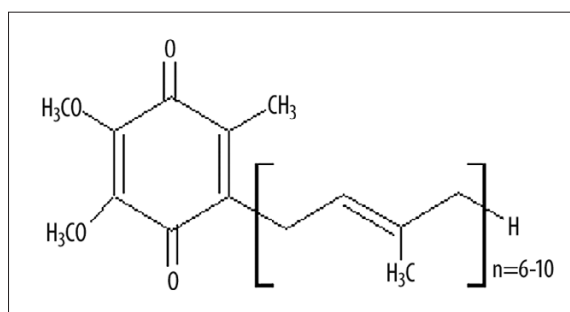
Stwierdzono, że u różnych gatunków zwierząt występują homologi ubichinonu różniące się długością poliprenyloвого łańcucha bocznego. Z drożdży i pleśni wyizolowano ubichinony zawierające łańcuch poliprenylowy zbudowany z sześciu (CoQ<sub>6</sub>), siedmiu (CoQ<sub>7</sub>) i ośmiu (CoQ<sub>8</sub>) jednostek izoprenoidowych [28]. Natomiast w organizmach niektórych kręgowców (np. szczurów czy szczupaków), a także ssaków, m.in. człowieka stwierdzono obecność koenzymu Q<sub>9</sub> (CoQ<sub>9</sub>) oraz koenzymu Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) [4].

### BIOSYNTeza CoQ<sub>10</sub>

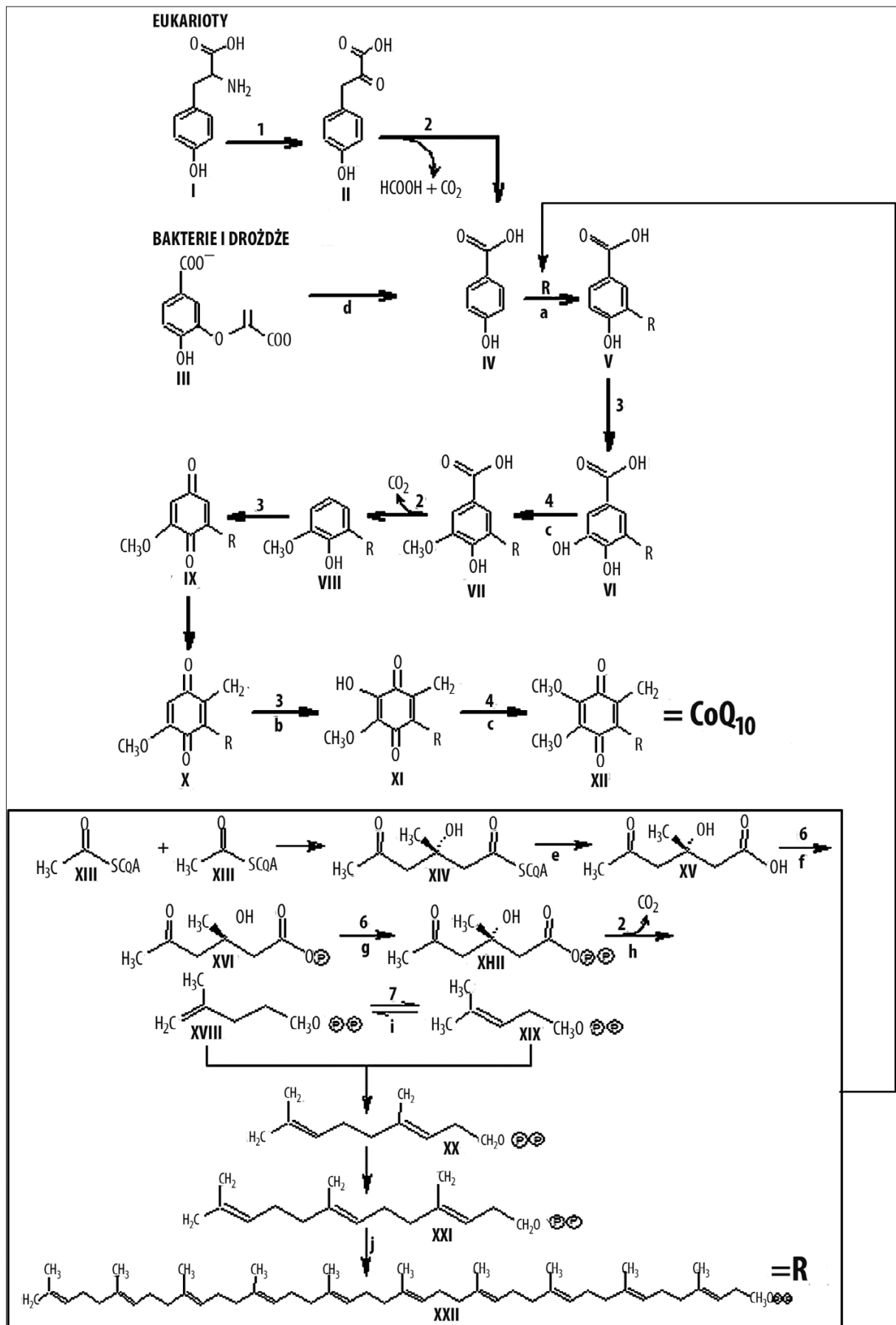
W warunkach prawidłowej homeostazy organizmu koenzym Q<sub>10</sub> jest syntetyzowany we wszystkich tkankach i komórkach w ilościach wystarczających do wypełniania swojej roli fizjologicznej. Proces biosyntezy koenzymu Q<sub>10</sub> rozpoczyna się w retikulum endoplazmatycznym a kończy w błonach aparatu Golgiego, skąd jest transportowany do innych organelli komórkowych [14]. Bakterie i drożdże syntetyzują koenzym Q<sub>10</sub> z choryzmianu, organizmy eukariotyczne z tyrozyny (ryc. 2) [51], natomiast mikroorganizmy eukariotyczne mogą go syntetyzować z choryzmianu lub z tyrozyny.

Podstawowymi substratami do syntezy cząsteczki koenzymu Q<sub>10</sub> zarówno w organizmach prokariotycznych jak i eukariotycznych są: 4-hydroksybenzoesan i grupa poliprenylova. 4-hydroksybenzoesan powstaje w wyniku deaminacji tyrozyny do 4-hydroksyfenylopirogrońianu (ryc. 2, II) i jego dekarboksylacji, natomiast grupa poliprenylova jest syntetyzowana z acetylo-CoA (ryc. 2, XIII), który w wyniku reakcji redukcji, fosforylacji a następnie dekarboksylacji i izomeryzacji, zostaje przekształcony w farnezylopirofosforan. Transprenylotransferaza wydłuża łańcuch farnezylopirofosforanu do dziesięciocząłonowego poliprenylofosforanu, z którego dziesięciocząłonowa jednostka poliprenylova zostaje następnie przeniesiona na 4-hydroksybenzoesan w reakcji katalizowanej przez transferazę poliprenylova. Powstający w ten sposób 4-hydroksy-3-poliprenylobenzoesan po dekarboksylacji, kolejnych hydroksylacjach i metylacjach, przebiegających z udziałem S-adenozylometioniny, przekształca pierścień benzenowy w chinonowy, a to ostatecznie prowadzi do utworzenia cząsteczki koenzymu Q<sub>10</sub>.

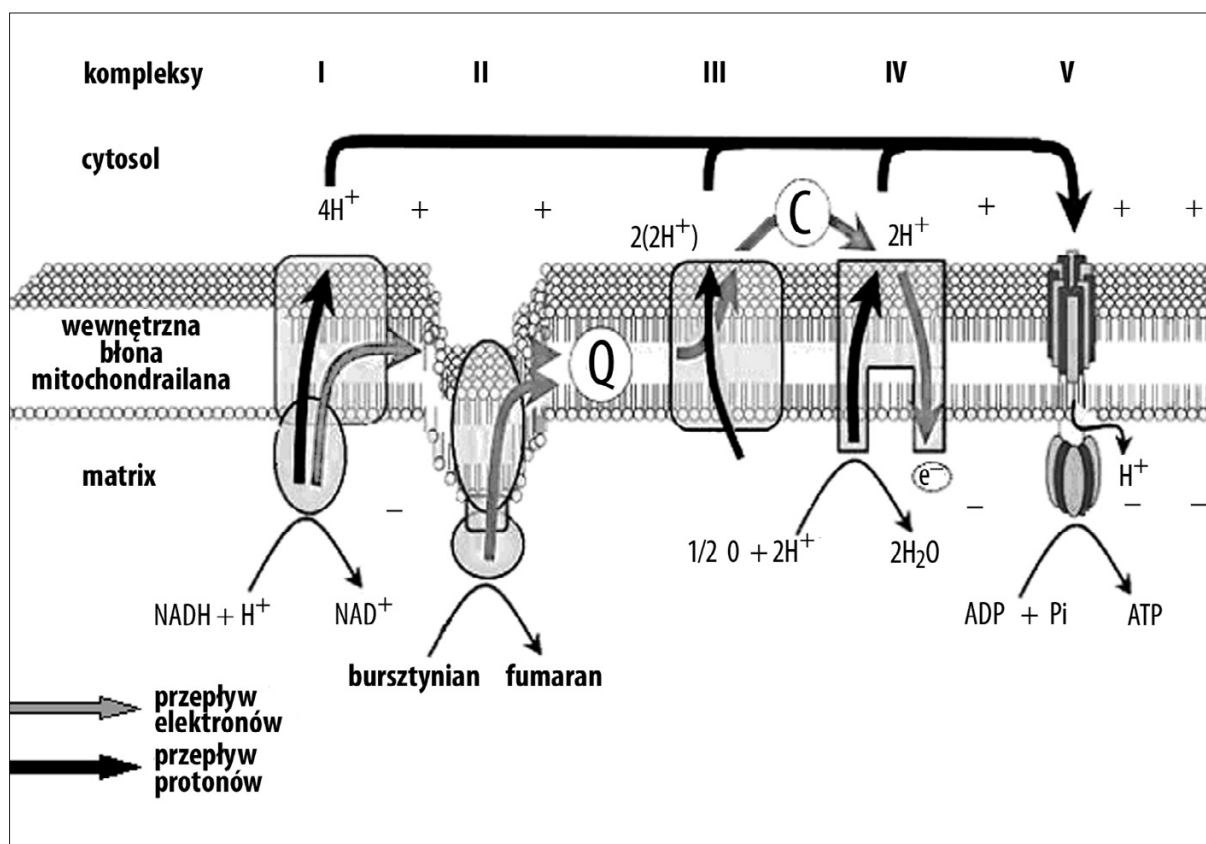
Biosynteza koenzymu Q<sub>10</sub> ulega nasileniu w wyniku działania różnych czynników, z których najważniejsze to stres oksydacyjny [12] oraz proliferatory peroksyosomów [52]. Jednak najbardziej istotną rolę w stymulowaniu biosyntezy



Ryc. 1. Struktura koenzymu Q



Ryc. 2. Schemat syntezy ubichinonu [32,34,51]; I – tyrozyna, II – 4-hydroksyfenylopirogonian, III – choryzmian, IV – 4-hydroksybenzoesan, V – 4-hydroksy-3-poliprenylobenzoesan, VI – 4,5-dihydroksy-3-poliprenylobenzoesan, VII – 4-hydroksy-5-metoksy-3-poliprenylobenzoesan, VIII – 6-metoksy-2-poliprenylofenol, IX – 6-metoksy-2-poliprenylo-1,4-benzochinon, X – 6-metoksy-3-metylo-2-poliprenylo-1,4-benzochinon, XI – 5-hydroksy-6-metoksy-3-metylo-2-poliprenylo-1,4-benzochinon, XII – ubichinon, XIII – acetyloCoA, XIV – 3-hydroksy-3-metyloglutaryloCoA (HMG-CoA), XV – mewalonian, XVI – fosforan mewalonylu, XVII – dwufosforan mewalonylu, XVIII – pirofosforan izopentylu (IPP), XIX – pirofosforan dimetylallilu (DMAPP), XX – pirofosforan geranylu, XXI – pirofosforan farnezylu, XXII – dwufosforan dekaprenylu; 1 – deaminacja, 2 – dekarboksylacja, 3 – C-hydroksylacja, 4 – O-metylacja, 5 – C-metylacja, 6 – fosforylacja, 7 – izomeryzacja; a – transferaza poliprenylova, b – 3-metoksy-6-metylo-5-poliprenylo-benzochinohydroksylaza, c – 2,4-dihydroksy-5-poliprenylobenzoeso-metylotransferaza, d – anitfranilate synthase, e – reduktaza HMG-CoA, f – kinaza mewalonylu, g – kinaza fosfomewalonylu, h – dekarboksylaza fosforanu mewalonylu, i – izomeraza izopentylu, j – transferaza transprenylova



Ryc. 3. Schemat łańcucha oddechowego; Q – koenzym  $Q_{10}$  (ubichinon), C – cytochrom c

koenzymu  $Q_{10}$  spełnia rodnik ubisemichinonowy ( $CoQ_{10}H^{\cdot}$ ) [19]. Rodnik ten wchodząc w reakcje z produktami peroksydacji lipidów (równanie 2) przyczynia się do odtworzenia związku macierzystego – koenzymu  $Q_{10}$ . Udowodniono również, iż biosynteza koenzymu  $Q_{10}$  nasiloną jest w obecności witaminy  $B_2$ ,  $B_6$  i  $B_{12}$ , a także kwasów: foliowego oraz pantotenowego [55].

### BIOLOGICZNE FUNKCJE $CoQ_{10}$

Metabolizm komórkowy wymaga dużych nakładów energii, której wytwarzanie jest możliwe m.in. dzięki obecności koenzymu  $Q_{10}$  w łańcuchu oddechowym [14]. Łańcuch transportu elektronów (łańcuch oddechowy) składa się z dużych kompleksów enzymatycznych wbudowanych w wewnętrzną błonę mitochondrialną, pomiędzy którymi mogą przemieszczać się przekaźniki, np. cząsteczka koenzymu  $Q_{10}$ . Koenzym  $Q_{10}$  (ubichinon) jest niebiałkowym przekaźnikiem odpowiadającym zarówno za transfer elektronów z kom-

pleksu I lub II na kompleks III, jak i za przenoszenie protonów, które transportowane w poprzek błony tworzą tzw. gradient protonomotoryczny, a następnie są wykorzystane przez syntazę ATP do wytwarzania ATP (ryc. 3).

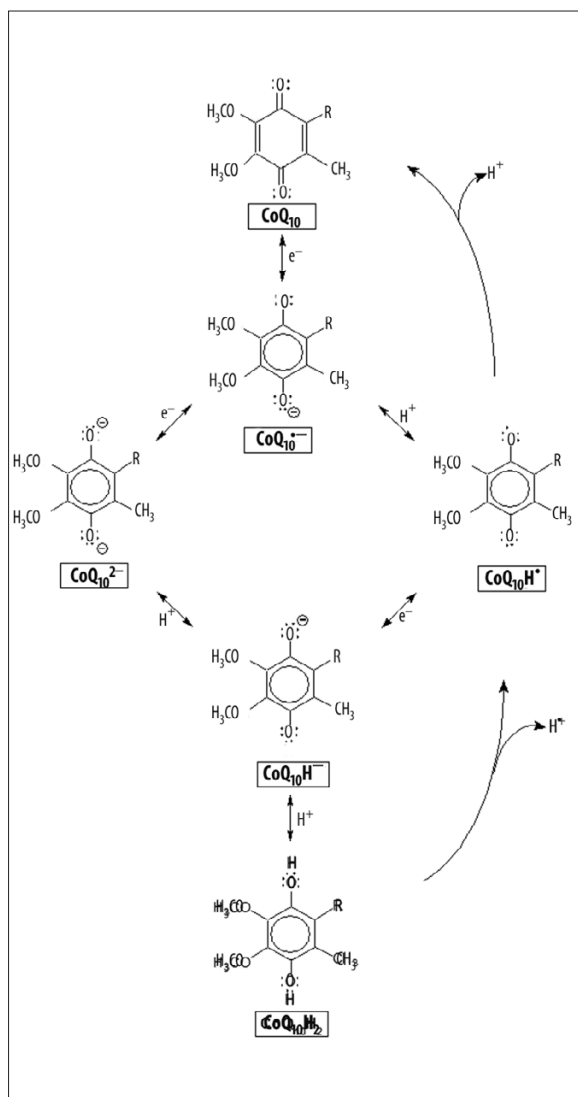
Poza mitochondrium, koenzym  $Q_{10}$  występuje również w błonach aparatu Golgiego, retikulum endoplazmatycznym, lizosomach, peroksyosomach, a także we frakcji mikrosomalnej. Koenzym  $Q_{10}$  wykazuje ponadto bezpośrednie działanie stabilizujące błony komórkowe [18]. Działanie to jest wynikiem interakcji koenzymu  $Q_{10}$  z białkami błonowymi, co czyni błony komórkowe bardziej odpornymi na działanie czynników szkodliwych oraz zapobiega wpływowi z komórki różnych substancji ( $H_2O$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ), niezbędnych do jej prawidłowego funkcjonowania [53]. Podkreśla się również korzystny wpływ koenzymu  $Q_{10}$  na integralność kanałów wapniowych podczas niedokrwienia mięśnia sercowego [25]. Funkcje koenzymu  $Q_{10}$  zestawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Funkcje koenzymu Q<sub>10</sub> [11, 51]

Przenoszenie elektronów w:
• mitochondrialnym łańcuchu oddechowym
• pozamitochondrialnym transporcie elektronów
Działanie antyoksydacyjne w fazie lipidowej
Regulowanie fizykochemicznych właściwości błon biologicznych:
• stabilizowanie błon komórkowych, uodpornianie ich na działanie proteaz oraz fosfolipazy A
• wpływ na integralność wolnych kanałów jonowych
Uczestniczenie w aktywacji mitochondrialnych białek rozprzęgających oraz sygnałowych kinaz białkowych, a także w wytwarzaniu mostków disiarczkowych (u bakterii)
Wpływanie na ilość β2-integrzyn na powierzchni monocytów krwi
Zapobieganie dysfunkcji nabłonka (poprzez podwyższenie stężenia NO)

**Tabela 2.** Reakcje powstawania: **a)** rodnika ubisemichinonowego oraz **b)** anionorodnika ubisemichinonowego [20]

<b>a)</b>	$\left. \begin{array}{l} L^{\cdot} \\ LOO^{\cdot} \\ HOO^{\cdot} \end{array} \right\} + CoQ_{10}H_2 \rightarrow \begin{array}{l} LH \\ LOOH \\ HOOH \end{array} + CoQ_{10}H^{\cdot}$
<b>b)</b>	$CoQ_{10}H^{\cdot} \leftrightarrow CoQ_{10}^{\cdot -} + H^+$ $CoQ_{10} + Q_2^{\cdot -} \rightarrow CoQ_{10}^{\cdot -}$ $CoQ_{10}H_2 + Q_2^{\cdot -} \rightarrow CoQ_{10}^{\cdot -} + H_2O_2$



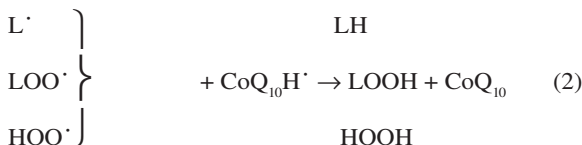
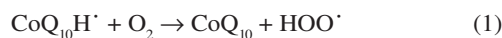
Ryc. 4. Schemat przemian wolnorodnikowych koenzymu Q<sub>10</sub> [20]; CoQ<sub>10</sub> – ubichinon, CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> – ubichinol, CoQ<sub>10</sub><sup>·-</sup> – anionorodnik ubisemichinonowy, CoQ<sub>10</sub>H<sup>·</sup> – rodnik ubisemichinonowy, CoQ<sub>10</sub><sup>2-</sup>, CoQ<sub>10</sub><sup>-</sup> – aniony ubisemichinonowe

W warunkach prawidłowego funkcjonowania organizmu, w każdej komórce występują w równowadze dwie postaci redoks koenzymu Q<sub>10</sub>: utleniona – ubichinon (CoQ<sub>10</sub>) oraz zredukowana – ubichinol (CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>). Postać zredukowana może się stale regenerować z postaci utlenionej z udziałem enzymów, takich jak: reduktaza NADH cytochromu b<sub>5</sub> (EC 1.6.2.2), reduktaza NADPH cytochromu P-450 (EC 1.6.2.4), reduktaza NADP<sup>+</sup> ferredoksyny (EC 1.18.1.2), oksydoreduktaza NADH ubichinonu (EC 1.6.5.3), a także oksydoreduktaza NADPH chinonu (EC 1.6.99.2) [14,48]. W organizmie pojawiają się również postaci pośrednie koenzymu Q<sub>10</sub>, takie jak rodnik ubisemichinonowy (CoQ<sub>10</sub>H<sup>·</sup>) oraz anionorodnik ubisemichinonowy (CoQ<sub>10</sub><sup>·-</sup>) (ryc. 4).

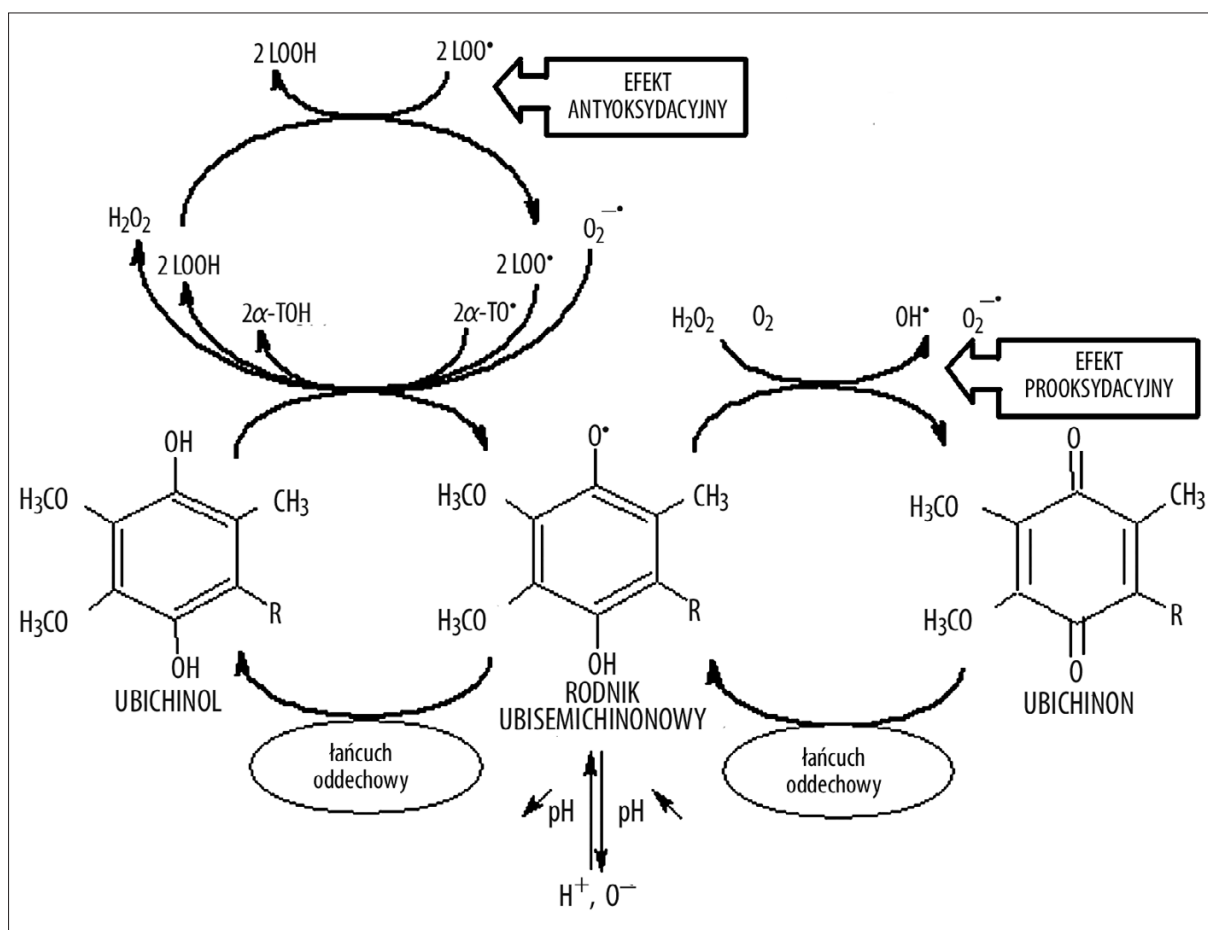
Rodnik ubisemichinonowy może powstać w wyniku działania wolnych rodników np. alkilowego (L<sup>·</sup>), nadtlenkowego (LOO<sup>·</sup>) czy wodoronadtlenkowego (HOO<sup>·</sup>) na ubichinon, natomiast anionorodnik ubisemichinonowy powstaje w reakcji deprotonacji rodnika ubisemichinonowego, a także w wyniku reakcji ubichinonu lub ubichinolu z anionorodnikiem ponadtlenkowym (tabela 2)

Dotychczasowe badania wykazały, iż koenzym Q<sub>10</sub> ma właściwości zarówno anty- jak i prooksydacyjne (ryc. 5) [20]. Należy podkreślić, iż działanie antyoksydacyjne wykazują tylko ubichinol (CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>) oraz rodnik ubisemichinonowy (CoQ<sub>10</sub>H<sup>·</sup>).

Mechanizm działania antyoksydacyjnego może wynikać z działania bezpośredniego lub pośredniego koenzymu Q<sub>10</sub>. Bezpośrednie działanie antyoksydacyjne wykazuje ubichinol, który wiążąc wolne rodniki zapobiega peroksydacji lipidów (tabela 2a), a także oksydacyjnym modyfikacjom białek i DNA [14]. Mechanizm tego działania polega na oddaniu atomu wodoru H<sup>·</sup> przez ubichinol i utworzeniu rodnika ubisemichinonowego – CoQ<sub>10</sub>H<sup>·</sup>. Powstały rodnik może reagować z tlenem cząsteczkowym (równanie 1) bądź też wchodzić w reakcje z kolejnymi rodnikami (równanie 2), w wyniku czego powstaje koenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>), który ze względu na brak atomu wodoru nie może pełnić roli antyoksydanta [20]:





Ryc. 5. Działanie anti- i prooksydacyjne koenzymu Q<sub>10</sub> [17]

Pośrednie działanie antyoksydacyjne ubichinolu i rodnika ubisemichinonowego jest związane z ich obecnością w błonach biologicznych obok innego antyoksydanta lipofilowego –  $\alpha$ -tokoferolu. Istnieje ścisła współzależność w działaniu obu antyoksydantów: ubichinolu i  $\alpha$ -tokoferolu. Działanie antyoksydacyjne ubichinolu nie jest zależne od obecności  $\alpha$ -tokoferolu, natomiast odwrotnie – ubichinol wymaga regenerowania zredukowanej, biologicznie aktywnej postaci tokoferolu z jej postaci utlenionej [14]. Hydrofobowe cząsteczki witaminy E ( $\alpha$ TOH), głównego antyoksydanta zapobiegającego peroksydacji lipidów *in vivo*, reagują z wolnymi rodnikami wytwarzając rodniki  $\alpha$ -tokoferoksyłowe ( $\alpha$ TO $\cdot$ ). Obecny w strukturach hydrofobowych komórki ubichinol, a także rodnik ubisemichinonowy, w następstwie interakcji z witaminą E, regeneruje rodnik  $\alpha$ -tokoferoksyłowy do postaci zredukowanej ( $\alpha$ TOH), wykazującej aktywność antyoksydacyjną [27]:



Udział ubichinolu w utrzymaniu antyoksydacyjnej aktywności witaminy E został potwierdzony w doświadczeniach na szczurach. Po podaniu im  $\alpha$ -tokoferolu razem z koenzymem Q<sub>10</sub> w nerkach, sercu, płucach i śledzionie zwierząt stwierdzono istotne podwyższenie zdolności antyoksydacyjnych  $\alpha$ -tokoferolu [6]. Poza tym należy również podkreślić, iż

ubichinol zapobiega zarówno inicjacji jak i propagacji procesu peroksydacji lipidów, podczas gdy witamina E hamuje jedynie zainicjowany już proces propagacji [14].

Ubichinol występuje również w lipoproteinach krwi, gdzie jest podstawowym antyoksydantem chroniącym LDL przed utlenieniem, a tym samym zmniejszającym ryzyko miażdżycy [22,46]. Obecnie uważa się, że ubichinol bierze również udział w wychwytywaniu wolnych rodników powstających w procesie metabolizmu ksenobiotyków m.in. antybiotyków antracyklinowych, zmniejszając ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych po tych lekach [40]. Ponieważ koenzym Q<sub>10</sub> odgrywa istotną rolę w mechanizmach antyoksydacyjnych komórki, dlatego zaliczany jest do najważniejszych czynników endogennych chroniących komórkę przed reaktywnymi formami tlenu.

Niezależnie od udowodnionych właściwości antyoksydacyjnych, koenzym Q<sub>10</sub> wykazuje również działanie prooksydacyjne [20]. Badania *in vitro* wykazały, iż prooksydacyjne działanie, polegające na wytwarzaniu w wyniku reakcji z tlenem reaktywnych form tlenu (np. HOO $\cdot$  czy Q $2^{\cdot-}$ ), ma zarówno rodnik ubisemichinonowy (CoQ<sub>10</sub>H $\cdot$ ), jak i anionrodnik ubisemichinonowy (CoQ<sub>10</sub> $^{\cdot-}$ ) [20,38]:

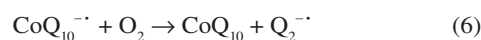
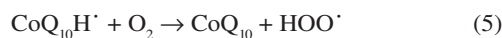


Tabela 3. Zawartość ubichinonu - CoQ<sub>10</sub> (µg/g tkanki) oraz ubichinonu - CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> (%) w narządach szczura i człowieka [1]

	Szczur		Człowiek	
	CoQ <sub>10</sub>	CoQ <sub>10</sub> H <sub>2</sub>	CoQ <sub>10</sub>	CoQ <sub>10</sub> H <sub>2</sub>
Serce	17	22	114	47
Nerki	22	42	67	73
Wątroba	21	87	55	95
Mięśnie	3	40	40	60
Mózg	19	27	13	23
Trzustka	3	62	33	100
Śledziona	9	18	25	87
Płuca	2	12	8	24
Tarczycza	7	45	25	68
Jądra	5	49	11	78
Jelito	19	67	12	93

Utworzony anionorodnik ponadtlenkowy dysmutuje następnie do nadtlenu wodoru, który z kolei rozkładany jest do H<sub>2</sub>O i O<sub>2</sub>. Jednocześnie anionorodnik ponadtlenkowy może także reagować zarówno z ubichinonem jak i ubichinolem, prowadząc do odtworzenia rodnika ubisemichinonowego (tabela 2b).

#### SKUTKI NIEDOBORU CoQ<sub>10</sub> I ZNACZENIE JEGO SUPLEMENTACJI

W warunkach fizjologicznych ilość endogenego koenzymu Q<sub>10</sub> jest wystarczająca do prawidłowego funkcjonowania organizmu, przy czym zawartość jego w narządach człowieka jest zróżnicowana (tabela 3) i waha się 8–114 µg koenzymu Q<sub>10</sub>/g tkanki. Oprócz koenzymu Q<sub>10</sub> w organizmie człowieka występuje także niewielka (2–7%) ilość koenzymu Q<sub>9</sub> [1].

Z kolei w organizmie szczura zawartość koenzymu Q<sub>9</sub> jest znacząco większa niż koenzymu Q<sub>10</sub>, który stanowi jedynie 30–40%, przy czym stwierdzono, że w komórkach wątroby szczura największa ilość koenzymu Q<sub>10</sub> występuje w zewnętrznej i wewnętrznej błonie mitochondrialnej oraz w lizosomach i pęcherzykach Golgiego (odpowiednio 2,2; 1,9; 1,9 i 2,6 µg koenzymu Q<sub>10</sub>/mg białka).

Stwierdzono, że rozwojowi chorób powstających m.in. na skutek działania RFT (np. choroby układu krążenia czy nowotwory) towarzyszy obniżenie poziomu koenzymu Q<sub>10</sub> [39]. Obraz kliniczny niedoboru koenzymu Q<sub>10</sub> u człowieka nie jest jednak jednoznaczny. W początkowym okresie mogą występować cechy zespołu przewlekłego zmęczenia. Następnie zaczynają dominować objawy ze strony tych narządów, w których występuje największy deficyt tego związku. Wiadomo, że w wyniku niedoboru koenzymu Q<sub>10</sub> dochodzi do nieprawidłowego funkcjonowania łańcucha oddechowego i na skutek tego do niewystarczającego wytwarzania związków wysokoenergetycznych [41], co w konsekwencji może zmniejszać sprawność komórki, tkanki oraz całego organizmu. Stwierdzono także,

iż objawy kliniczne przypisywane niedoborowi koenzymu Q<sub>10</sub> mogą być wyeliminowane lub zmniejszone przez uzupełnienie jego ilości w organizmie za pomocą preparatów farmaceutycznych lub suplementów żywieniowych [20], bądź też przez podanie związków (m.in.: kwasu foliowego czy witamin z grupy B) [55], które w znaczący sposób wpływają na wzrost syntezy tego związku w organizmie. Najważniejszym wskazaniem do stosowania koenzymu Q<sub>10</sub> są przede wszystkim choroby układu krążenia, choroby przyzębia, cukrzyca, otyłość, nowotwory a nawet AIDS (tabela 4).

Badania wskazują jednak, iż jednorazowe podanie koenzymu Q<sub>10</sub> nie wpływa na funkcjonowanie układu krążenia, ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, nerek czy przewodu pokarmowego. W badaniach na zwierzętach i ludziach poprawę stwierdzono dopiero po kilkunastu dniach podawania tego związku [37]. Przykładowe produkty oraz zawartość w nich koenzymu Q<sub>10</sub> przedstawia tabela 5.

Ponieważ koenzym Q<sub>10</sub> nie rozpuszcza się w wodzie, natomiast doskonale w tłuszczach, skuteczną i w pełni przyswajalną jego postać stanowi zmieszanie z lecytyną sojową w postaci kapsulek [54]. Ponadto, ze względu na rozpuszczalność koenzymu Q<sub>10</sub> w tłuszczach, związek ten wchłania się lepiej z przewodu pokarmowego przy spożyciu go po jedzeniu niż na czczo, jednak wchłanianie koenzymu Q<sub>10</sub> jest powolne i niecałkowite. Maksymalne stężenie w osoczu stwierdza się po 6–23 godz. od jego doustnego podania, przy czym koenzym Q<sub>10</sub> jest rozprowadzany po całym organizmie, a magazynowany głównie w wątrobie, nadnerczach, śledzionie, sercu, płucach i nerkach [1].

Zarówno ocena niedoboru koenzymu Q<sub>10</sub>, jak i jego suplementacja powinny być kontrolowane w organizmie. Pomiar zawartości koenzymu Q<sub>10</sub> w płynach ustrojowych oraz narządach – ze względu na łatwość utlenienia ubichinolu (CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>) podczas analizy – jest trudny do przeprowadzenia. Większość proponowanych metod pozwala



Tabela 4. Wybrane choroby będące wynikiem niedoboru koenzymu Q<sub>10</sub>

Choroby serca: • kardiomiopatie • niewydolność wieńcowa • nadciśnienie tętnicze • miażdżyca	[26] [56] [47] [46]
Choroby układu immunologicznego • AIDS • nowotwory • parodontopatie	[15] [40] [30]
Cukrzyca	[8]
Migrena	[43]
Choroby mięśni • miopatie • encefalopatia • ataksja Friedricha • zespół przewlekłego zmęczenia	[7] [7] [9] [21]
Choroby neurodegeneracyjne • choroba Parkinsona • choroba Alzheimera • choroba Niemann-Picka • płasawica Huntingtona • stwardnienie rozsiane	[45] [5] [5] [42] [3] [13]
Starzenie	[29]

na pomiar całkowitej zawartości koenzymu Q<sub>10</sub>, to jest sumarycznej ilości postaci zredukowanej i utlenionej [49]. W przypadku przeprowadzenia pomiaru w surowicy krwi i w moczu, gdzie stężenie koenzymu Q<sub>10</sub> jest wyjątkowo małe, zastosowane muszą być metody analityczne wysoce czułe i selektywne, co w konsekwencji ogranicza ich wybór. Do najczęściej stosowanych metod analizy stężenia koenzymu Q<sub>10</sub> w płynach ustrojowych należy chromatografia cieczowa HPLC z detekcją UV [23] lub elektrochemiczną [57]. Detekcję elektrochemiczną, ze względu na jej wysoką czułość stosuje się najczęściej do pomiaru zawartości postaci zredukowanej – ubichinolu (CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>), a detekcję UV wykorzystuje się do pomiaru stężenia postaci utlenionej – ubichinonu (CoQ<sub>10</sub>) [36]. Jednoczesny pomiar stężenia obu postaci redoks koenzymu Q<sub>10</sub> w badanej próbce jest możliwy dzięki zastosowaniu HPLC z detekcją kulometryczną [49], bądź wykorzystaniu tzw. kolumny redukcyjnej [49,57]. Ostatnio pojawiły się również doniesienia dotyczące możliwości zastosowania sprzężonej techniki chromatografii cieczowej i spektrometrii masowej – HPLC-MS w celu jednoczesnego pomiaru zawartości koenzymu Q<sub>10</sub> i koenzymu Q<sub>9</sub> w organizmie [50]. Do analizy zawartości koenzymu Q<sub>10</sub> w materiale biologicznym stosowane są także metody spektroskopowe, m.in. elektronowy rezonans paramagnetyczny (EPR) [44] i ma-

Tabela 5. Zawartość CoQ<sub>10</sub> w wybranych produktach spożywczych [33]

Produkt spożywczy	CoQ10 [µg/g]
mięso z renifera	157,9
olej rzepakowy	63,5
wołowina	36,5
wątróbka wieprzowa	22,7
szynka wieprzowa	20,0
tuńczyk	15,9
śledź	15,9
kurczak	14,0
pastrąg	8,5
czarna porzeczka	3,4
kałafior	2,7
groch	2,7
jogurt	2,4
fasola	1,8
marchew	1,7
truskawki	1,4
pomarańcze	1,4
jabłka	1,3
ser żółty	1,3
jaja	1,2
pomidory	0,9
ziemniaki	0,5
mleko (1,5% tł.)	0,1

gnetyczny rezonans jądrowy (NMR) [2], a także metody elektroanalityczne, np. woltametrię [31] oraz metody spektrofotometryczne [24].

Koenzym Q<sub>10</sub> jest jednym z istotnych czynników zapewniających prawidłowe funkcjonowanie tkanek i narządów. Obecnie wyzwaniem dla naukowców stanowi dokładne poznanie mechanizmów i skutków działania tego związku w różnych stanach patologicznych, w których ważną rolę przypisuje się wolnym rodnikom powodującym zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Najistotniejsze wydają się badania nad zastosowaniem odpowiedniej suplementacji farmakologicznej i żywieniowej koenzymu Q<sub>10</sub> w przypadku najważniejszych chorób cywilizacyjnych: nowotworów, chorób neurodegeneracyjnych oraz AIDS.

## PIŚMIENNICTWO

[1] Aberg F., Appelkvist E.L., Dallner G., Ernster L.: Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. Arch. Biochem. Biophys., 1992; 295: 230–234

[2] Afri M., Ehrenberg B., Talmon Y., Schmidt J., Cohen Y., Frimer A.A.: Active oxygen chemistry within the liposomal bilayer. Part III: Locating Vitamin E, ubiquinol and ubiquinone and their derivatives in the lipid bilayer. Chem. Phys. Lipids, 2004; 131: 107–121



- [3] Andrich J., Saft C., Gerlach M., Schneider B., Arz A., Kuhn W., Muller T.: Coenzyme Q10 serum levels in Huntington's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 2004; 68: 111-116
- [4] Battino M., Ferri E., Gorini A., Villa Federico R., Huertas Rodriguez J.F., Fiorella P., Genova M.L., Lenaz G., Merchetti M.: Natural distribution and occurrence of coenzyme Q homologues. *Membr. Biochem.*, 1990; 9: 179-190
- [5] Beal M.F.: Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Alzheimer's and Parkinson's diseases and coenzyme Q<sub>10</sub> as a potential treatment. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 2004; 36: 381-386
- [6] Beckman J.S., Beckman T.W., Chen J., Marshall P.A., Freeman B.A.: Apparent H hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 1620-1624
- [7] Berbel-Garcia A., Barbera-Farre J.R., Etessam J.P., Salio A.M., Cabello, Gutierrez-Rivas E., Campos Y.: Coenzyme Q<sub>10</sub> improves lactic acidosis, stroke-like episodes, and epilepsy in a patient with MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). *Clin. Neuropharmacol.*, 2004; 27: 187-191
- [8] Chew G.T., Watts G.F.: Coenzyme Q<sub>10</sub> and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the 'recoupling hypothesis'. *Q. J. Med.*, 2004; 97: 537-548
- [9] Cooper J.M., Schapira A.H.: Friedreich's Ataxia: disease mechanisms, antioxidant and Coenzyme Q10 therapy. *Biofactors*, 2003; 18: 163-171
- [10] Crane F.L., Hatefi Y., Lester R.L., Winder C.: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta*, 1957; 25: 220-221
- [11] Crane F.L., Navas P.: The diversity of coenzyme Q function. *Mol. Aspects Med.*, 1997, 18, S1-S6
- [12] Dallner G., Sindelar P.J.: Regulation of ubiquinone metabolism. *Free Rad. Biol. Med.*, 2000; 29: 285-294
- [13] de Bustos F., Jimenez-Jimenez F.J., Molina J.A., Gomez-Escalonilla C., de Andres C., del Hoyo P., Zurdo M., Tallon-Barranco A., Berbel A., Porta-Etessam J., Parrilla G., Arenas J.: Serum levels of coenzyme Q<sub>10</sub> in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 2000; 101: 209-211
- [14] Ernster L., Dallner G.: Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim. Biophys. Acta*, 1995; 1271: 195-204
- [15] Folkers K., Morita M., McRee J.Jr: The activities of coenzyme Q<sub>10</sub> and vitamin B6 for immune responses. *J. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993; 193: 88-92
- [16] Frei B., Kim M.C., Ames B.N.: Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 4879-4883
- [17] Geromel V., Darin N., Chretien D., Benit P., DeLonlay P., Rotig A., Munnich A., Rustin P.: Coenzyme Q<sub>10</sub> and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits. *Mol. Gen. Met.*, 2002; 77: 21-30
- [18] Greenberg S., Frishman W.: Co-enzyme Q<sub>10</sub>; a new drug for cardiovascular disease. *J. Clin. Pharmacol.*, 1990; 30: 596-608
- [19] Ingold K.U., Bowry V.W., Stocker R., Walling C.: Autoxidation of lipids and antioxidant by alpha-tocopherol and ubiquinol in homogeneous solution and in aqueous dispersions of lipids: unrecognized consequences of lipid particle size as exemplified by oxidation of human low density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90: 45-49
- [20] James A.M., Smith R.A., Murphy M.P.: Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial coenzyme Q. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2004; 423: 47-56
- [21] Judy W., Folkers K.: 8<sup>th</sup> International Symposium in the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q<sub>10</sub>. Stockholm 1993
- [22] Kaikkonen J., Nyyssönen K., Porkkala-Sarataho E., Poulsen H.E., Metsa-Ketela T., Hayn M., Salonen R., Salonen J.T.: Effect of oral coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on the oxidation resistance of human VLDL+LDL fraction: absorption and antioxidative properties of oil and granule-based preparations. *Free Rad. Biol. Med.*, 1997; 22: 1195-1202
- [23] Kaplan P., Sebastianova N., Turiakova J., Kucera I.: Determination of coenzyme Q in human plasma. *Physiol. Res.*, 1996; 45: 39-45
- [24] Karpinska J., Mularczyk B.: The analysis of the zero-order and the second derivative spectra of retinol acetate, tocopherol acetate and coenzyme Q<sub>10</sub> and estimation of their analytical usefulness for their simultaneous determination in synthetic mixtures and pharmaceuticals. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2004; 60: 2189-2194
- [25] Kristian T., Gertsch J., Bates T.E., Siesjo B.K.: Characteristics of the calcium-triggered mitochondria permeability transition in nonsynaptic brain mitochondria: effect of cyclosporine A and ubiquinone O. *J. Neurochem.*, 2000; 74: 1999-2009
- [26] Langsjoen P.H., Langsjoen P.H., Folkers K.: A six-year clinical study of therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q<sub>10</sub>. *Int. J. Tiss. React.*, 1990; 12: 169-171
- [27] Lass A., Sohal R.S.: Electron transport-linked ubiquinone-dependent recycling of alpha-tocopherol inhibits autooxidation of mitochondrial membranes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1998; 352: 229-236
- [28] Lester R.L., Crane F.L.: The natural occurrence of coenzyme Q and related compounds. *J. Biol. Chem.*, 1959; 234: 2169-2175
- [29] Linnane A.W., Zhang C., Yarovaya N., Kopsidas G., Kovalenko S., Papakostopoulos P., Eastwood H., Graves S., Richardson M., Linnane A.W., Zhang C., Yarovaya N., Kopsidas G., Kovalenko S., Papakostopoulos P., Eastwood H., Graves S., Richardson M.: Human aging and global function of coenzyme Q<sub>10</sub>. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002; 959: 396-411
- [30] Lister R.E.: Coenzyme Q<sub>10</sub> and periodontal disease. *Br. Dent. J.*, 1995; 179: 200-201
- [31] Litescu S., David I., Radu G.L., Aboul-Enein H.: Voltammetric determination of coenzyme Q<sub>10</sub> at a solid glassy carbon electrode. *Instrum. Sci. Technol.*, 2001; 29: 109-116
- [32] Marbois B., Xia Y.R., Lusic A.J., Clarke C.F.: Ubiquinone biosynthesis in eukaryotic cells: tissue distribution of mRNA encoding 3,4-dihydroxy-5-polyprenylbenzoate methyltransferase in the rat and mapping of the COQ3 gene to mouse chromosome 4. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1994; 313: 83-88
- [33] Mattila P., Kumpulainen J.: Coenzymes Q<sub>9</sub> and Q<sub>10</sub>: Contents in foods and dietary intake. *J. Food Comp. Anal.*, 2001; 14: 409-417
- [34] Meganathan R.: Ubiquinone biosynthesis in microorganisms. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2001; 203: 131-139
- [35] Moore T., Rajagopal K.R.: The spectroscopic detection of vitamin E in the tissues of the rat. *Biochem. J.*, 1940; 34: 335-342
- [36] Mosca F., Fattorini D., Bompadre S., Littarru G.P.: Assay of coenzyme Q(10) in plasma by a single dilution step. *Anal. Biochem.*, 2002; 305: 49-54
- [37] Niklowitz P., Menke T., Andler W., Okun J.G.: Simultaneous analysis of coenzyme Q<sub>10</sub> in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults. *Clin. Chim. Acta*, 2004; 342: 219-226
- [38] Nohl H., Staniek K., Kozlov A.V., Gille L.: The biomolecule ubiquinone exerts a variety of biological functions. *Biofactors*, 2003; 18: 23-31
- [39] Overvad K., Diamant B., Holm L., Holmer G., Mortensen S.A., Stender S.: Coenzyme Q<sub>10</sub> in health and disease. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1999; 53: 764-770
- [40] Roffe L., Schmidt K., Ernst E.: Efficacy of coenzyme Q10 for improved tolerability of cancer treatments: a systematic review. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 4418-4424
- [41] Rötig A., Appelkvist E.L., Geromel V., Chretien D., Kadhom N., Ederly P., LeBideau M., Dallner G., Munnich A., Ernster L., Rustin P.: Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q<sub>10</sub> deficiency. *Lancet*, 2000; 356: 391
- [42] Schedin S., Pentchev P., Dallner G.: Reduced cholesterol accumulation and improved deficient peroxisomal functions in a murine model of Niemann-Pick type C disease upon treatment with peroxisomal proliferators. *Biochem. Pharmacol.*, 1998; 56: 1195-1199
- [43] Schoenen J., Sandor P.S.: Headache with focal neurological signs or symptoms: a complicated differential diagnosis. *Lancet Neurol.*, 2004; 3: 237-245
- [44] Schopfer J.J.: Oxidation F., Riobo N., Carreras M.C., Alvarez B., Radi R., Boveris M.C., Cadenas E., Poderoso of ubiquinol by peroxynitrite: implications for protection of mitochondria against nitrosative damage. *Biochem. J.*, 2000; 349: 35-42
- [45] Shults C.W.: Coenzyme Q<sub>10</sub> in neurodegenerative diseases. *Curr. Med. Chem.*, 2003; 10: 1917-1921
- [46] Singh R.B., Niaz M.A.: Serum concentration of lipoprotein(a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q<sub>10</sub> in patients with coronary artery disease: discovery of a new role. *Int. J. Card.*, 1999; 68: 23-29
- [47] Singh R.B., Wander G.S., Rastogi A., Shukla P.K., Mittal A., Sharma J.P., Mehrotra S.K., Kapoor R., Chopra R.K.: Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q<sub>10</sub> in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1998; 12: 347-353



- [48] Takahashi T., Okamoto T., Kishi T.: Characterization of NADPH-dependent ubiquinone reductase activity in rat liver cytosol: effect of various factors on ubiquinone-reducing activity and discrimination from other quinone reductases. *J. Biochem.*, 1996; 119: 256–263
- [49] Tang P.H., Miles M.V., Miles L., Quinlan J., Wong B., Wenisch A., Bove K.: Measurement of reduced and oxidized coenzyme Q<sub>3</sub> and coenzyme Q<sub>10</sub> levels in mouse tissues by HPLC with coulometric detection. *Clin. Chim. Acta*, 2004; 341: 173–184
- [50] Teshima K., Kondo T.: Analytical method for ubiquinone-9 and ubiquinone-10 in rat tissues by liquid chromatography/turbo ion spray tandem mass spectrometry with 1-alkylamine as an additive to the mobile phase. *Anal. Biochem.*, 2005; 338: 12–19
- [51] Turunen M., Olsson J., Dallner G.: Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004; 1660: 171–199
- [52] Turunen M., Peters J.M., Gonzalez F.J., Schedin S., Dallner G.: Influence of peroxisome proliferator-activated receptor alpha on ubiquinone biosynthesis. *J. Mol. Biol.*, 2000, 297, 607–614
- [53] Walter L., Miyoshi H., Leverve X., Bernard P., Fontaine E.: Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by ubiquinone analogs. A progress report. *Free Rad. Res.*, 2002; 36: 405–412
- [54] Weis M., Mortensen S.A., Rassing M.R., Moller-Sonnergaard J., Poulsen G., Rasmussen S.N.: Bioavailability of four oral coenzyme Q<sub>10</sub> formulations in healthy volunteers. *Mol. Aspects Med.*, 1994; 15: 273–280
- [55] Willis R., Anthony M., Sun L., Honse Y., Qiao G.: Clinical implications of the correlation between coenzyme Q<sub>10</sub> and vitamin B6 status. *Biofactors*, 1999; 9: 359–363
- [56] Yalcin A., Kilinc E., Sagcan A., Kultursay H.: Coenzyme Q<sub>10</sub> concentrations in coronary artery disease. *Clin. Biochem.*, 2004; 37: 706–709
- [57] Yamashita S., Yamamoto Y.: Simultaneous detection of ubiquinol and ubiquinone in human plasma as a marker of oxidative stress. *Anal. Biochem.*, 1997; 250: 66–73