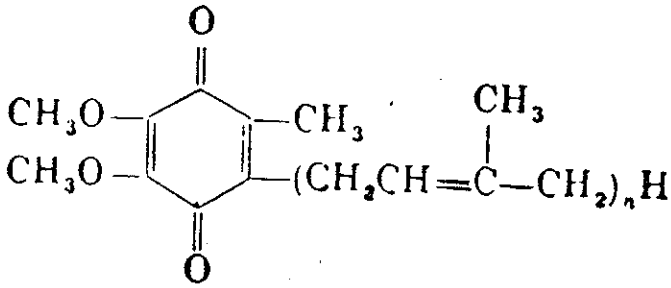
مجله دانشکده پزشکی تهران
شمارهٔ دوم — آبان‌ماه ۱۳۵۳ — صفحه ۷۵

بیوسنتز کوآنزیم Q

دکتر غلامحسین دیالمه*

کوآنزیم Q درلابراتوارپرفسورموتون (Morton) در سال ۱۹۵۵ کشف شد [۱]. درسال ۱۹۵۷ دکتر کرن (Crane) وهمکارانش گزارش دادند [۲] که‌کوآنزیم Q را از لیپیدهای میتوکندریا جدا نمودند واز روی خاصیت جذب‌نور ماکزیمم‌این کوآنزیم درطول موج ۲۷۵ پیشنهاد نمودندکه دارای ساختمان کینونی میباشد . درسال ۱۹۵۸ هردوگروه فوق‌گزارش دادندکه ساختمان این کوآنزیم عبارت از دی‌متوکسی ۲ و ۳ـ متیل ـ ۵ـ دکاایزوپرنیل ـ ۶ـ نافتوکینون ـ ۱ و ۴ میباشد (شکل۱).



CoenzymeQ

شکل ۱ ــ ساختمان کوآنزیم Q—n مساوی تعداد ایزوپرن های‌زنجیر کناری‌ملکول

تحقیقات درباره عمل‌کوآنزیم Q از۱۹۵۸ شروع شد . برای روشن شدن نقش کوآنزیم در زنجیره تنفسی مطلقاً از سیستم‌های میتوکندریا استفاده شد . مطالعه اولیه دربـاره نقش متابلیکی ویتامین A درحیوانات بوده‌که‌منجر به‌جدا نمودن‌ماده متابلیکی دیگری شدکه بعداً بنام کوآنزیم Q(Ubiquinone) نامیده شد . مطالعه دیگری دربـاره انتقال الکترون (تنفسی) میتوکندریای سلولی بوده‌که درنتیجه بازهم منجر به جدا نمودن ماده‌ای بنام کوآنزیم Q شدکه در زنجیره انتقال الکترونهـا (تنفس سلولی) وظیفه کوآنزیمی را ایفا مینمود . پس‌از نتایج تحقیقات‌فوق مطالعه‌درباره طرزساخته‌شدن (Biosynthesis) این‌کوآنزیم درباکتری‌ها وحیوانات مورد بررسی قرار گرفت. تاکنون تعداد زیادی ساختمانهای‌مشابه این‌کوآنزیم رادرطبیعت بدست‌آورده‌اند [۳] اختلاف این‌ساختمانهای مشابه‌کوآنزیم Q با یکدیگر فقط درباره تعدادکربنهای زنجیرکناری قسمت هسته بنزوکینون میباشد . گرچه تمام پستانداران دارای کوآنزیم با زنجیرکناری محتوی ۵۰ اتم‌کربن میباشد ولی درموش و موش سفید قسمت مهم این‌کوآنزیم دارای زنجیرکناری ۴۵ اتم‌کربن میباشد [۴] نوع‌دیگرازمشتقات‌کوآنزیم Q عبارت‌ازدی‌هیدرو‌ـ کوآنزیم Q میباشد [۵] این نوع کوآنزیم را دریك نوع‌قارچ پنی‌سیلین بنام (Penicillium stipitatum) پیدا نمودند . گرچه که فـرمول شیمیائی کوآنزیم Q با ویتامین‌های E و K شباهت نزدیك دارد ولی ازلحاظ خواص متابلیکی آن بااین ویتامین‌هـا شباهتی نـدارد . کوآنزیم Q یك ویتامین بـرای پستانداران محسوب نمی‌گردد همانطوریکه گزارش داده شـده است [۶] مقادیرکوآنزیم Q درانساج رابطه‌ای‌با مقادیرغذائی آن ندارد .

بیوسنتزکوآنزیم Q در داخل بدن

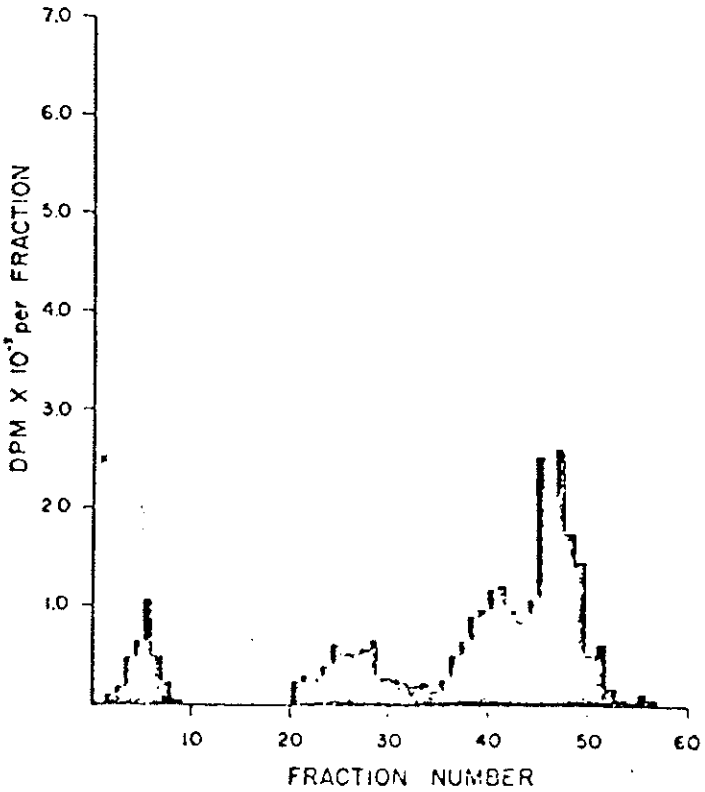
پس‌ازگزارش ساختمان شیمیایی‌کوآنزیم در ۱۹۵۸ چند لابراتوار بیوشیمی تجسسی مطالعه بیوسنتزآنرا درباکتری‌ها و حیوانات شروع نمودند [۷] . ابتدا چنین بنظر رسیدکه زنجیر کناری مولکول‌کوآنزیم Q ازاستات و قسمت هسته بنزوکینون از مواد حلقوی ضروری برای بدن بیوسنتز می‌شوند . در ایـن تحقیقات موش‌های سفید را بوسیله مواد رادیوآکتیو بصورت خوراکی یا تزریقی‌قرارداده وپس‌از ۱ الی ۳ساعت آنها راکشته وکوآنزیمQ را پس‌ازصابونی نمودن لیپیدهای‌کبد استخراج‌و

* گروه بیوشیمی ـ دانشکده پزشکی

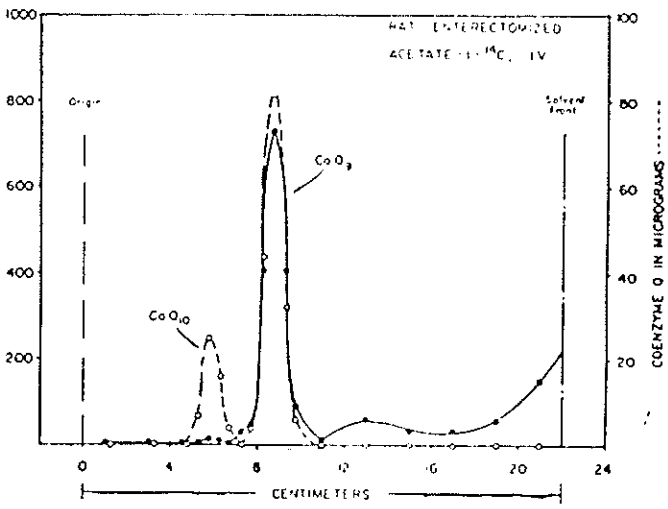
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-27]

توسط کروماتوگرافی ستونی وغشائی بوسیله اکسید آلومینیوم و سیلیکاژل خالص نموده شد . کلسترول واسیدهای چرب و ویتامین A هم جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. دراشکال ۲ و۳ وضعیت پخش لیپیدهای کبدهای حیوانات را که کروماتوگرافی پس از تزریق ۱۰۰ میکروکوری استات ۱ـ ^{14}C و فنیل آلانین ـ ^{14}C بدست آمده مشاهده میشود . ستون کروماتوگرافی باازدیادنسبت اتیل‌اتر به پترولوم‌اتر توسعه‌داده شد (شکل‌های۲و۳)

همانطورکه ملاحظه می‌شود سه ستون اساسی رادیوآکتیو متعلق به مواد هیدروکربنه کوآنزیم Q و استرول‌ها میباشند. کوآنزیمQ نیمه‌خالص پس ازبدست‌آوردن‌ازستون کروماتوگرافی بـرروی اکسیدآلـومینیوم بـوسیله چند بارکـروماتـوگرافی روی ستون به خلوص‌کامل که دارای مقدار رادیوآکتیوثابت بود رسانده شد . در شکل ۴ وضعیت پخش رادیو آکتیویته پس از کروماتوگرافی‌روی‌کاغذ وبرشهای نیم‌سانتی‌متری‌مشاهده‌میشود.

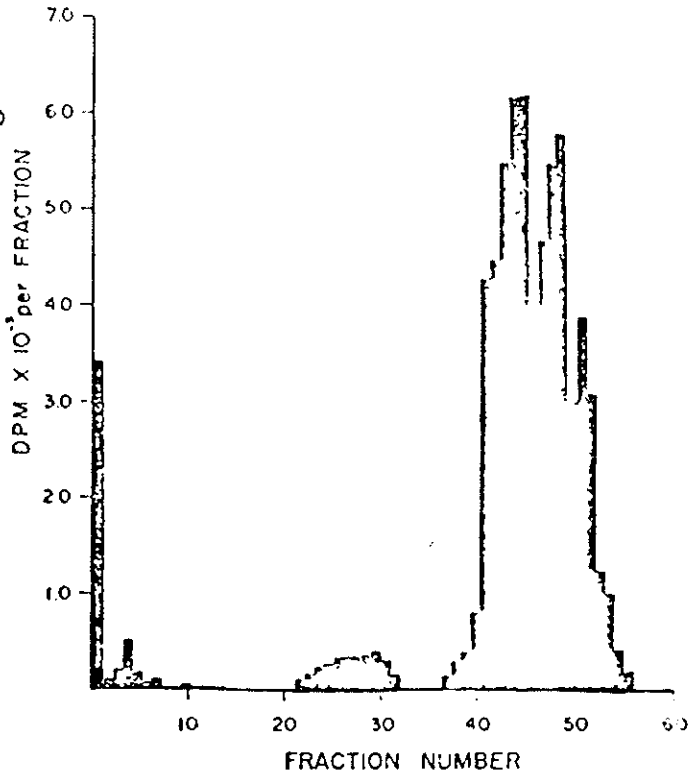


شکل ۳ ــ ستون کروماتوگرافی لیپیدهای ^{14}C جداشده‌ازموش‌پس‌ازتزریق فنیل‌آلانین



شکل ۴ ــ کاغذ کروماتوگرافی کوآنزیم Q ازکبدهای‌موش‌پس‌ازتزریق استات ۱ـ^{14}C

درهمان حالت بیوسنتزشده است . از طرف دیگر انتقال رادیو آکتیویته ازفنیل‌آلانین ـ 14C و تیروزین ـ 14C به کوآنزیم Q نشان داد که حلقهٔ این دو اسید آمینه مستقیماً در بیوسنتز کوآنزیم بکار رفته است . بدین‌ترتیب موقعی‌که اسیدهای آمینه رادیوآکتیو یعنی‌فنیل وتیروزین درموش‌سفید تزریق شد۸۰ـ۷۰ درصد رادیوآکتیویته درکوآنزیم Q مربوط به حلقهٔ‌کینونی‌بود



شکل ۲ــ ستون کروماتوگرافی لیپیدهای‌جداشده از موش‌پس‌ازتزریق استات ۱ـ^{14}C

همانطوریکه‌ملاحظه میشودکوآنزیم Q9 تقریباً دارای‌تمام مواد رادیوآکتیویته میباشد. مقدارخیلی‌کمی از رادیوآکتیویته متعلق بـه کوآنزیم Q10 میباشد . بطورکلی سرعـت بیو سنتز کوآنزیم Q در موش خیلی‌کم میباشد . واحد رادیو آکتیویته کوآنزیم Q کـه بوسیله کبد مـوش پس از تزریق استات ـ ۱ـ 14C بیوسنتز میشود تقریباً نصف مقداری است که‌کلسترول

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-27]

و ۳۰ـ۲۰درصدآن در زنجیر کناری قرار گرفته بود . این دو راه بیوسنتز حلقهٔ کینونی و زنجیر کناری البته قبلا پیش‌بینی شده بود .

نظر باینکه درموشهائی که فاقدویتامین A درغذای‌روزانه بودند مقدار کوآنزیم بطور واضح ازدیاد پیدا نموده بود [۸] لذا تجربیات دراین‌مورد انجام‌گرفت‌بدین‌ترتیب درموشهایی که از ۱۸۰۰ـ میکروگرم ویتامین A خورانده شده بودند نتایج جدول شماره ۱ بدست‌آمد .

جدول‌شماره۱

تبدیل رادیوآکتیویته از ماده اصلی به کوآنزیم Q_9 در موشهای فاقد ویتامین A و موشهای عادی

ماده اصلی	وضعیت حیوان	مقدار رادیو آکتیویته میلی‌کوری	تبدیل رادیو آکتیو به ـ کوآنزیم Q_9 ٪	پخش رادیوآکتیویته	
				حلقه مولکول ٪	زنجیرکناری ٪
استات ـ۱ـ^{14}C	بدون ویتامین A	۱/۰	۰/۰۱۵۰	۵/۵	۱۰۸/۵
استات ـ۲ـ^{14}C	بدون ویتامین A	۱/۰	۰/۰۰۰۰	۲/۴	۱۰۹/۹
فنیل‌آلانین ـ^{14}C	عادی	۱/۰	۰/۰۰۵۳	۷۹/۸	۱۹/۲
تیروزین ـ^{14}C	بدون ویتامین A	۱/۰	۰/۰۲۲۰	۷۰/۲	۳۶/۹

سرعت‌بیوسنتز بوسیله تزریق Mevalonate ـ 2 ـ 14C مورد مطالعه قرار گرفت همانطورکه ازجدول شماره ۱مشاهده میشود مقداررادیوآکتیویته دراسکوآلین‌ازدیادیافته ودرکلسترول درموشهای فاقد ویتامین A کاهش‌یافته‌است .

بیوسنتز کوآنزیم Q درخارج بدن

تاکنون نشان داده شده است که تعداد زیادی مواد قابل تبدیل به‌کوآنزیم Q درداخل‌بدن وخارج بدن هستند [۹و۱۰] برشهای نازک‌کبد موش تهیه وبه مقادیر۲ـ۱ گرم درمخلوطهای تامپون PH = ۷/۴ درمجاورمخلوط گازاکسیژن‌وگازکربنیك (۹۵/۵) بمدت ۶ ساعت قرارداده‌شدند . پس‌ازآن چند تجربه فوق با هم مخلوط وسپس با محلول الکلی پتاس صابونی‌شدند . کوآنزیم Q وکلسترول را سپس بـا روشهائی کـه قبلا شرح

جدول‌شماره۲

اثر ویتامین A برروی بیوسنتز کوآنزیم Q ـ کلسترول ـ اسکوآلین پس از تزریق اسید موالونیك ـ2ـ^{14}C در داخل پرده های صفاق

وضعیت‌موش	ویتامین A میکروگرم	کوآنزیم Q میکروگرم	کلسترول میلی‌گرم	اسکوآلین میکروگرم
فاقد ویتامین A	غیرقابل تشخیص	۱۴۵۵ (۱۰۶۸۰)*	۱۳/۰ (۱۷۶۰۵۰)	۵۵۲ (۱۰۶۹۶۰)
فاقد ویتامین A	۱۲	۸۷۹ (۳۲۰۰)	۱۸/۵ (۳۶۵۰۰۰)	۲۳۱ (۸۳۰۰)
عادی	۳۸۲	۷۱۵ (۳۶۴۵)	۱۵/۲ (۳۲۸۰۰۰)	۲۷۲ (۱۵۵۸۰)
هیپر ویتامین A	۲۰۲۰۰	۴۰۰ (۱۹۵۰)	۱۷/۴۲ (۲۵۷۰۰۰)	۲۳۰ (۸۷۰۰)

* مقدار رادیو آکتیویته

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-27]

داده شد جدا وخالص نموده شدند . در این مورد مواد رادیو آکتیو مختلفه قابل تبدیل به کوآنزیم Q مورد مصرف قرار گرفتند . جدول شماره ۲ اثر حالت ویتامین A را در اندازه‌های مختلف و بیوسنتز کبدی را در داخل بدن در مورد کوآنزیم Q کلسترول و اسکوآلین پس از تزریق Mevalonate-2-^{14}C نشان میدهد (جدول۲).

پس ازاینکه کوآنزیم Q بصورت خالص توسط ستون کروماتوگرافی روی اکسیدآلومینیوم بدست آمد جهت تعیین نوع آن توسط کروماتوگرافی مورد بررسی قرار گرفت . درنتیجه دو نوع برروی کاغذ کروماتوگرافی مشاهده شد . پس از استخراج وخالص نمودن هریك چنین نتیجه شد که کبد موش سفید دارای دو نوع کوآنزیم Q میباشد اولی که ۰/۹۰ کوآنزیم را تشکیل میدهد از کوآنزیم Q9 یعنی دارای نه واحد ایزوپرن درزنجیر کناری است و دومی که بقیه ۰/۱۰ را تشکیل میدهد نوع کوآنزیم Q10 یعنی دارای ده واحد ایزوپرن درزنجیر کناری میباشد . مبدأ کوآنزیم Q10 درموش سفید چنین بنظر میرسد که میکروبی باشد زیرا مواد مدفوعه این حیوان دارای ۲۵ میکروگرم کوآنزیم Q10 در هر گرم است که بطور مساوی شامل Q9 و Q10 میباشد. اضافه نمودن کوآنزیم Q10 به رژیم غذائی موش سفید (۳ میلی گرم در روز) بمدت یکهفته مقدار تام کوآنزیم Q10 در کبد را زیاد نمود . در مورد جدا نمودن وخالص کردن واسطهای این کوآنزیم پیشرفتهائی تاکنون بدست آمده است در باکتری R . rubrum یك واسط در زنجیر بیوسنتز این کوآنزیم جدا وساختمان آن معین گردیده است [۱۱] . همچنین در کبد موش سفید وجود واسط دیگری که در بیوسنتز کوآنزیم Q دخالت دارد ثابت شد [۱۲و۱۳] . پس از تحقیقات بعدی این واسط را با روشهای ذکر شده توسط ستون و غشاء نازك کروماتوگرافی جدا وخالص نموده وساختمان ملکولی آن بوسیله اسپکترومتری ملکولی (Mass spectrometry) و مقایسه با نوع سنتز شده معلوم شد که 2-nonaprenyl-6-methoxyphenol میباشد [۱۴و۱۵]. نتایج تحقیقات فوق جداگانه درتحت عنوان بیوسنتز واسطهای کوآنزیم Q9 در پیشرفت می‌باشد و بعداً گزارش داده خواهد شد .

درتجربیات اخیر که روی یك سری موش‌های سفید که در بخش تحقیقات پزشکی دانشکده علوم پایه پزشکی نگهداری میشدند بعمل آمد فقط کوآنزیم Q9 مشاهده شد. البته این تجربیات درحال ادامه میباشد که علل اساسی آن واضح شود . ازتجربیات فوق چنین نتیجه گرفته میشود که کوآنزیم Q9 مبداء داخلی بدن موش سفید میباشد در حالیکه وجود کوانزیم Q10 در کبد از باکتریهای دستگاه گوارش ویا غذائی موش سفید بوجود آمده است .

References

1- Festenstein G. N., Heaton, F. W., Lowe, J. S., and Morton R. A. Biochem. J, 59: 558, 1955.

2- Crane, F. L., Hatefi, Y. Lester, R. L., Widmer, C. Biochem. Biophys. Acta, 25: 220, 1957.

3- Lester, R. L., Crane, F. L., and Hatefi, Y., J. Am. Chem. Soc. 80: 4751, 1958.

4- Dialameh, G. H., and Olson, R. E. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2: 198, 1960.

5- Gale, P. H , Arison, B. H., Tenner, N. R., Page, A. C., Jr., and Folkern, K. Biochemistry 2: 196, 1963.

6- Olson, R. E., Dialameh, G. H., and Bentley, R. Ciba Found. Symp. Quinones Electron, Transport, p. 284, 1961.

7- Dialameh, G. H. and Olson, R. E. Federation Proc. 18: 204, 1959.

8- Lowe, J. S., Morton. R. A. and Harrison, R. G. Nature 172: 716, 1953.

9- Gold, P. H., Dialameh, G. H., and Olson, R. E, Federation Proc. 20: 228, 1961.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-27]

10_ Olson, R. E., Dialameh, G. H., J. Biol. Chem. 240: 514, 1965.

11_ Olsen, R. K., Daves, G. D., Moor, H. W., Folkers, K., Parson, W. W, and Rudney. H, J. Am . Chem. Soc., 88: 5919, 1966.

12_ Dialameh, G. H., Ramasarma, T., Trumpower, B. L., Cnd Olson, R. E. Fed. Proc. 21: 850 1967.

13_Nowicki, H. G., Dialameh, G. H., and Olson, R. E. 158th National Am. Chem. Soc., New York, 1969.

14_ Dialameh. G. H., Nowicki, H. G. Yekundi, K. G. and Olson R. E, Fed. Proc. 29: 344 1970.

15_ Nowicki H. G. Dialameh, G. H. and Olson, R. E, Biochemistry, 11: 896, 1972.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-27]