

## بیوسنتز کوآنزیم Q

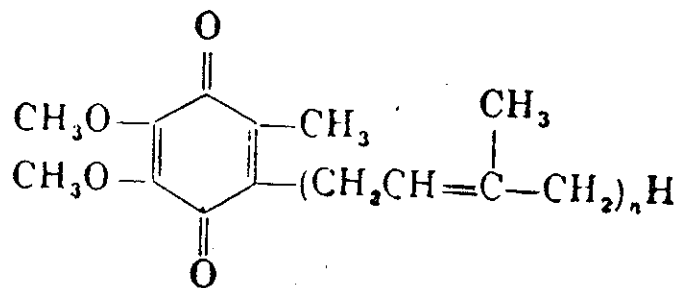
دکتر غلامحسین دیالمه\*

تحقیقات فوق مطالعه درباره طرز ساخته شدن (Biosynthesis) این کوآنزیم در باکتری‌ها و حیوانات مورد بررسی قرار گرفت. تاکنون تعداد زیادی ساختمانهای مشابه این کوآنزیم را در طبیعت بدست آورده‌اند [۳] اختلاف این ساختمانهای مشابه کوآنزیم Q با یکدیگر فقط درباره تعداد کربنهای زنجیر کناری قسمت هسته بنزوکینون میباشد. گرچه تمام پستانداران دارای کوآنزیم با زنجیر کناری محتوی ۵۰ اتم کربن میباشد ولی در موش و موش سفید قسمت مهم این کوآنزیم دارای زنجیر کناری ۴۵ اتم کربن میباشد [۴] نوع دیگر از مشتقات کوآنزیم Q عبارت از دی‌هیدرو- کوآنزیم Q میباشد [۵] این نوع کوآنزیم را در یک نوع قارچ پنی‌سیلین بنام (*Penicillium stipitatum*) پیدا نمودند. گرچه که فرمول شیمیائی کوآنزیم Q با ویتامین‌های E و K شباهت نزدیک دارد ولی از لحاظ خواص متابلیکی آن با این ویتامین‌ها شباهتی ندارد. کوآنزیم Q یک ویتامین برای پستانداران محسوب نمی‌گردد همانطوریکه گزارش داده شده است [۶] مقادیر کوآنزیم Q در انساج را بطهای با مقادیر غذائی آن ندارد.

### بیوسنتز کوآنزیم Q در داخل بدن

پس از گزارش ساختمان شیمیائی کوآنزیم در ۱۹۵۸ چند لابراتوار بیوشیمی تجسسی مطالعه بیوسنتز آنرا در باکتری‌ها و حیوانات شروع نمودند [۷]. ابتدا چنین نظر رسید که زنجیر کناری مولکول کوآنزیم Q از اساتات و قسمت هسته بنزوکینون از مواد حلقوی ضروری برای بدن بیوسنتز می‌شوند. در این تحقیقات موش‌های سفید را بوسیله مواد رادیواکتیو بصورت خوراکی یا تزریقی قرارداد و پس از ۱ الی ۳ ساعت آنها را کشته و کوآنزیم Q را پس از صابونی نمودن لیپیدهای کبد استخراج و

کوآنزیم Q در لابراتوار پر فسورموتون (Morton) در سال ۱۹۵۵ کشف شد [۱]. در سال ۱۹۵۷ دکتر کرن (Crane) و همکارانش گزارش دادند [۲] که کوآنزیم Q را از لیپیدهای میتوکندریا جدا نمودند و از روی خاصیت جذب نور ماگزیم این کوآنزیم در طول موج ۲۷۵ پیشنهاد نمودند که دارای ساختمان کینونی میباشد. در سال ۱۹۵۸ هر دو گروه فوق گزارش دادند که ساختمان این کوآنزیم عبارت از دی‌متوکسی ۲ و ۳- متیل - ۵- دکایزوپرنیل - ۶- نافتوکینون - ۱ و ۴ میباشد (شکل ۱).

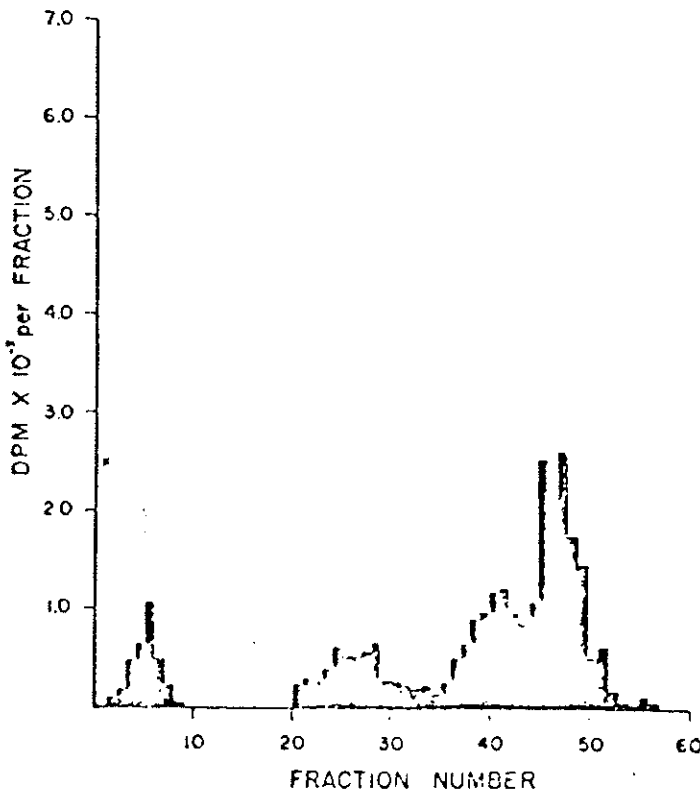


Coenzyme Q

شکل ۱ - ساختمان کوآنزیم Q- $n=0$  مساوی تعداد ایزوپرن‌های زنجیر کناری مولکول

تحقیقات درباره عمل کوآنزیم Q از ۱۹۵۸ شروع شد. برای روشن شدن نقش کوآنزیم در زنجیره تنفسی مطلقاً از سیستم‌های میتوکندریا استفاده شد. مطالعه اولیه درباره نقش متابلیکی ویتامین A در حیوانات بوده که منجر به جدا نمودن ماده متابلیکی دیگری شد که بعداً بنام کوآنزیم Q (Ubiquinone) نامیده شد. مطالعه دیگری درباره انتقال الکترون (تنفسی) میتوکندریای سلولی بوده که در نتیجه بازم منجر به جدا نمودن ماده‌ای بنام کوآنزیم Q شد که در زنجیره انتقال الکترون‌ها (تنفس سلولی) وظیفه کوآنزیمی را ایفا مینمود. پس از نتایج

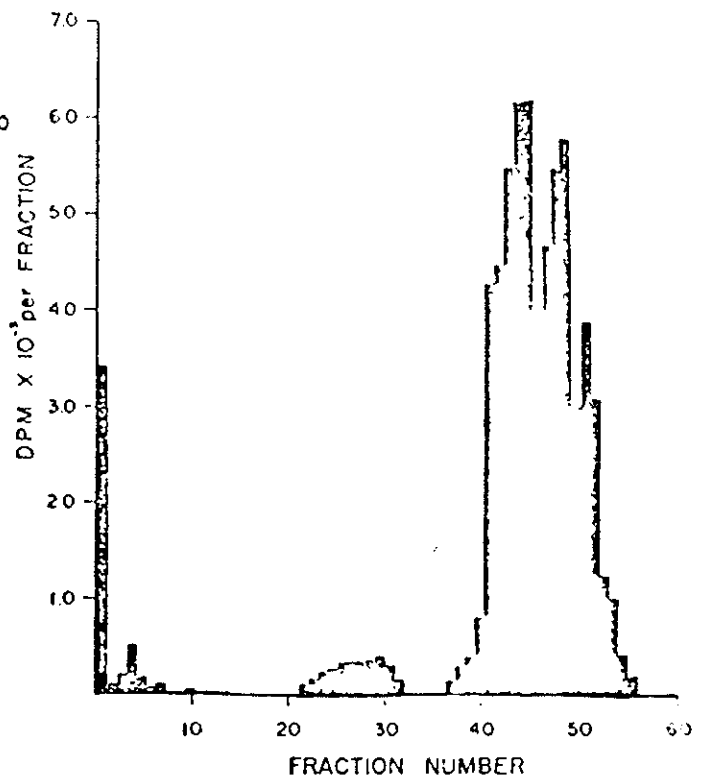
\* گروه بیوشیمی - دانشکده پزشکی



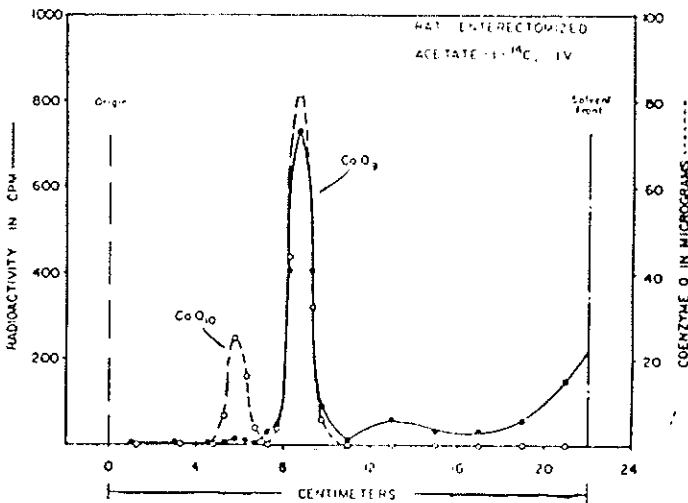
شکل ۳ - ستون کروماتوگرافی لیپیدهای <sup>14</sup>C جدا شده از موش پس از تزریق فنیل آلانین

توسط کروماتوگرافی ستونی و غشائی بوسیله اکسید آلومینیوم و سیلیکاژل خالص نموده شد. کلسترول و اسیدهای چرب و ویتامین A هم جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. در اشکال ۲ و ۳ وضعیت پخش لیپیدهای کبدهای حیوانات را که کروماتوگرافی پس از تزریق ۱۰۰ میکروکوری استات ۱-<sup>14</sup>C و فنیل آلانین -<sup>14</sup>C بدست آمده مشاهده میشود. ستون کروماتوگرافی با ازدیاد نسبت اتیل اتر به پترولولم اتر توسعه داده شد (شکل های ۳ و ۲)

همانطور که ملاحظه می شود سه ستون اساسی رادیو آکتیو متعلق به مواد هیدروکربنه کوآنزیم Q و استرولها میباشد. کوآنزیم Q نیمه خالص پس از بدست آوردن از ستون کروماتوگرافی بر روی اکسید آلومینیوم بوسیله چند بار کروماتوگرافی روی ستون به خلوص کامل که دارای مقدار رادیو آکتیو ثابت بود رسانده شد. در شکل ۴ وضعیت پخش رادیو آکتیویته پس از کروماتوگرافی روی کاغذ و برشهای نیم سانتی متری مشاهده میشود.



شکل ۴ - ستون کروماتوگرافی لیپیدهای جدا شده از موش پس از تزریق استات ۱-<sup>14</sup>C



شکل ۴ - کاغذ کروماتوگرافی کوآنزیم Q از کبدهای موش پس از تزریق استات ۱-<sup>14</sup>C

همانطوریکه ملاحظه میشود کوآنزیم Q9 تقریباً دارای تمام مواد رادیو آکتیویته میباشد. مقدار خیلی کمی از رادیو آکتیویته متعلق به کوآنزیم Q10 میباشد. بطور کلی سرعت بیوسنتز کوآنزیم Q در موش خیلی کم میباشد. واحد رادیو آکتیویته کوآنزیم Q که بوسیله کبد موش پس از تزریق استات ۱-<sup>14</sup>C بیوسنتز میشود تقریباً نصف مقداری است که کلسترول

در همان حالت بیوسنتز شده است. از طرف دیگر انتقال رادیو آکتیویته از فنیل آلانین -<sup>14</sup>C و تیروزین -<sup>14</sup>C به کوآنزیم Q نشان داد که حلقه این دو اسید آمینه مستقیماً در بیوسنتز کوآنزیم بکار رفته است. بدین ترتیب موقعی که اسیدهای آمینه رادیو آکتیو یعنی فنیل و تیروزین در موش سفید تزریق شد ۸۰-۷۰ درصد رادیو آکتیویته در کوآنزیم Q مربوط به حلقه کینونونی بود

و ۳۰-۲۰ درصد آن در زنجیر کناری قرار گرفته بود. این دو راه بیوسنتز حلقه کینون و زنجیر کناری البته قبلا پیش بینی شده بود. نظر باینکه درموشهایی که فاقد ویتامین A در غذای روزانه بودند مقدار کوآنزیم بطور واضح ازدیاد پیدا نموده بود [۸] لذا تجربیات در این مورد انجام گرفت بدین ترتیب درموشهایی که از ۱۸۰۰- میکروگرم ویتامین A خورانده شده بودند نتایج جدول شماره ۱ بدست آمد.

## جدول شماره ۱

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

ماده اصلی	وضعیت حیوان	مقدار رادیو آکتیویته میلی کوری	تبدیل رادیو آکتیو به - کوآنزیم Q %	پخش رادیوآکتیویته	
				حلقه مولکول %	زنجیر کناری %
استات ۱- <sup>14</sup> C	بدون ویتامین A	۱/۰	۰/۰۱۵۰	۵/۵	۱۰۸/۵
استات ۲- <sup>14</sup> C	بدون ویتامین A	۱/۰	۰/۰۰۰۰	۲/۴	۱۰۹/۹
فنیل آلانین - <sup>14</sup> C	عادی	۱/۰	۰/۰۰۵۳	۷۹/۸	۱۹/۲
تیروزین - <sup>14</sup> C	بدون ویتامین A	۱/۰	۰/۰۲۲۰	۷۰/۲	۳۶/۹

تبدیل به کوآنزیم Q در داخل بدن و خارج بدن هستند [۹ و ۱۰] برشهای نازک کبد موش تهیه و به مقدار ۱-۲ گرم در مخلوطهای تامپون  $\text{pH} = 7/4$  در مجاور مخلوط گاز اکسیژن و گاز کربنیک (۹۵/۵) بمدت ۶ ساعت قرار داده شدند. پس از آن چند تجربه فوق با هم مخلوط و سپس با محلول الکلی پتاس صابونی شدند. کوآنزیم Q و کلسترول را سپس با روشهایی که قبلا شرح

سرعت بیوسنتز بوسیله تزریق <sup>14</sup>C - 2 - Mevalonate مورد مطالعه قرار گرفت همانطور که از جدول شماره ۱ مشاهده میشود مقدار رادیوآکتیویته در اسکوالین ازدیاد یافته و در کلسترول در موشهای فاقد ویتامین A کاهش یافته است.

بیوسنتز کوآنزیم Q در خارج بدن تاکنون نشان داده شده است که تعداد زیادی مواد قابل

## جدول شماره ۲

اثر ویتامین A بر روی بیوسنتز کوآنزیم Q - کلسترول - اسکوالین پس از تزریق اسید موالونیک -<sup>14</sup>C-2 در داخل پرده های صفاق

وضعیت موش	ویتامین A میکروگرم	کوآنزیم Q میکروگرم	کلسترول میلی گرم	اسکوالین میکروگرم
فاقد ویتامین A	غیر قابل 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

بمدت یک هفته مقدار تام کوآنزیم Q10 در کبد را زیاد نمود. در مورد جدا نمودن و خالص کردن واسطه‌های این کوآنزیم پیشرفت‌هایی تاکنون بدست آمده است در باکتری *R. rubrum*. يك واسطه در زنجیر بیوسنتز این کوآنزیم جدا و ساختمان آن معین گردیده است [۱۱]. همچنین در کبد موش سفید وجود واسطه دیگری که در بیوسنتز کوآنزیم Q دخالت دارد ثابت شد [۱۲ و ۱۳]. پس از تحقیقات بعدی این واسطه را با روش‌های ذکر شده توسط ستون و غشاء نازک کروماتوگرافی جدا و خالص نموده و ساختمان ملکولی آن بوسیله اسپکترومتری ملکولی (Mass spectrometry) و مقایسه با نوع سنتز شده معلوم شد که 2-nonaprenyl-methoxyphenol - 6 میباشد [۱۴ و ۱۵]. نتایج تحقیقات فوق جداگانه در تحت عنوان بیوسنتز واسطه‌های کوآنزیم Q9 در پیشرفت می‌باشد و بعداً گزارش داده خواهد شد.

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

داده شد جدا و خالص 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 اسکوالین پس از تزریق  $^{14}C$ -2-Mevalonate نشان میدهد (جدول ۲).

پس از اینکه کوآنزیم Q بصورت خالص توسط ستون کروماتوگرافی روی اکسید آلومینیوم بدست آمد جهت تعیین نوع آن توسط کروماتوگرافی مورد بررسی قرار گرفت. در نتیجه دو نوع بر روی کاغذ کروماتوگرافی مشاهده شد. پس از استخراج و خالص نمودن هر يك 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 در زنجیر کناری است و دومی که بقیه ۰/۱۰ را تشکیل میدهد نوع کوآنزیم Q10 یعنی دارای دو واحد ایزوپرن در زنجیر کناری میباشد. مبدأ کوآنزیم Q10 در موش 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)

## 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.

- 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.