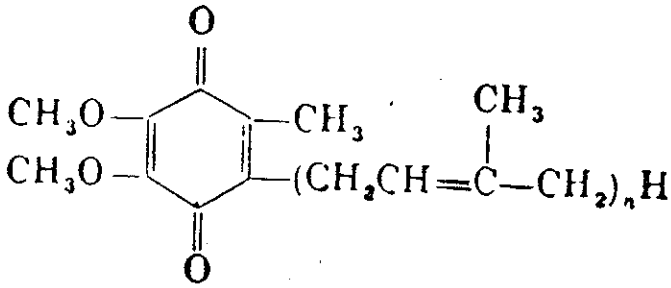
مجله دانشکده پزشکی تهران
شمارهٔ دوم — آبان‌ماه ۱۳۵۲ — صفحه ۷۵

بیوسنتز کوآنزیم Q

دکتر غلامحسین دیالمه*

کوآنزیم Q درلابراتوارپرفسورموتون (Morton) در سال ۱۹۵۵ کشف شد [۱].درسال۱۹۵۷ دکتر کرن (Crane) وهمکارانش گزارش دادند [۲] که‌کوآنزیم Q را از لیپیدهـای 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 شـدن نقش کوآنزیم در زنجیره تنفسی مطلقاً از سیستمهـای 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

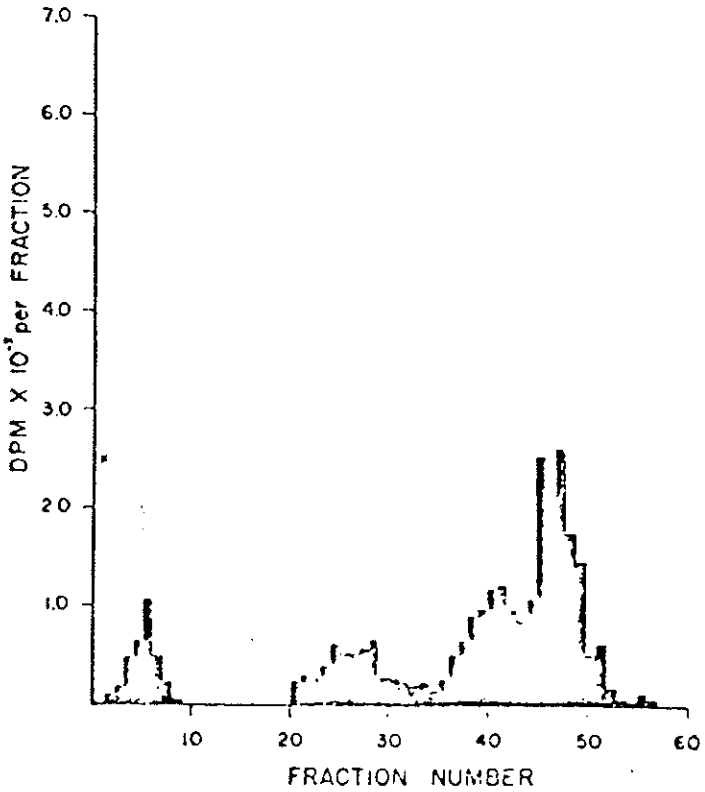
پس‌ازگزارش ساختمان شیمیایی‌کوآنزیم در ۱۹۵۸ چند لابراتوار بیوشیمی تجسسی مطالعه بیوسنتزآنرا درباکتری‌ها و حیوانات شروع نمودند [۷] . ابتدا چنین بنظر رسیدکه زنجیر کناری مولکول‌کوآنزیم Q ازاستات و قسمت هسته بنزوکینون از مواد حلقوی ضروری برای بدن بیوسنتز می‌شوند . در ایـن تحقیقات موش‌های سفید را بوسیله مواد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

* گروه بیوشیمی‌ـ دانشکده پزشکی

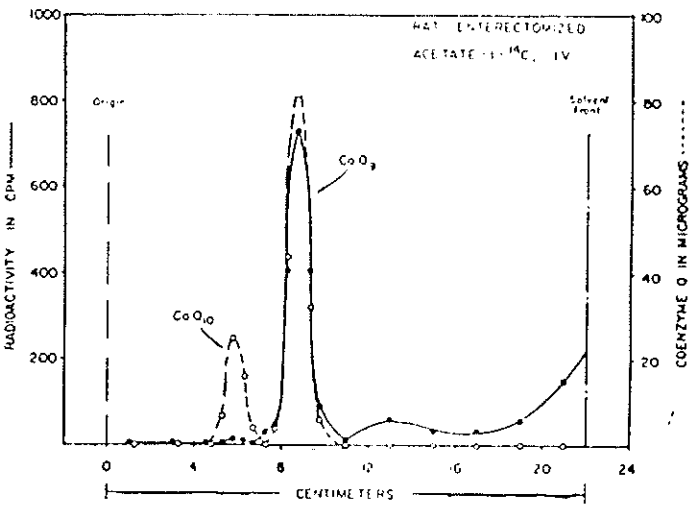
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

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)

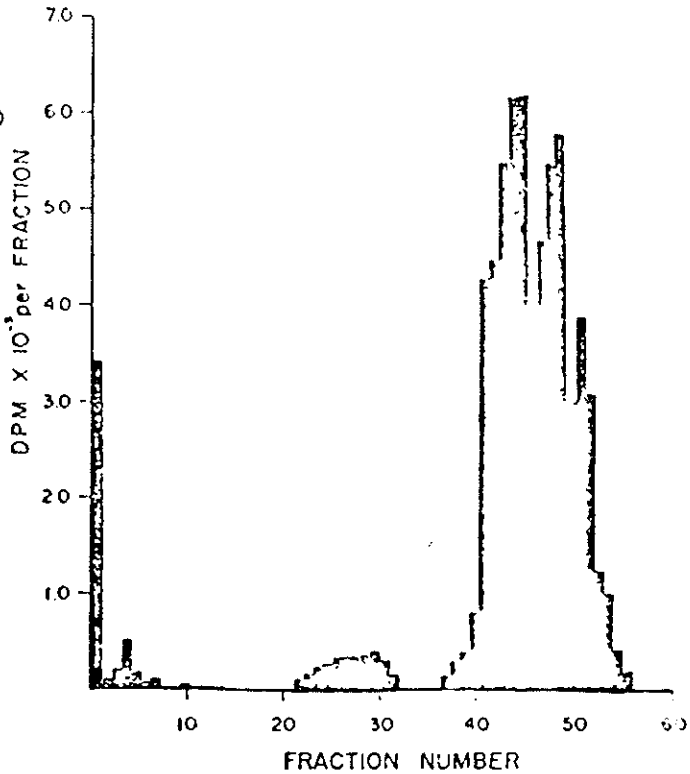
همانطورکه ملاحظه می‌شود سه ستون اساسی رادیوآکتیو متعلق به مواد هیدروکربنه کوآنزیم Q و استرول‌ها میباشند. کوآنزیمQ نیمه‌خالص پس ازبدست‌آوردن‌ازستون کروماتوگرافی بـرروی اکسیدآلـومینیوم بـوسیله چند بارکـروماتـوگرافی روی ستون به خلوص‌کامل که دارای مقدار رادیوآکتیوثابت بود رسانده شد . در شکل ۴ وضعیت پخش رادیو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



شکل ۲ـ 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 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

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

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 انجام‌گرفت بدین‌ترتیب 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

سرعت بیوسنتز 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 2025-04-20]

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 اثرحالت ویتامین A را دراندازه‌های مختلف وبیوسنتز کبدی را در داخل بدن در مورد کوآنزیم Q کلسترول و اسکوآلین پس از تزریق ^{14}C-2-Mevalonate نشان میدهد (جدول۲).

پس‌ازاینکه‌کوآنزیم Q بصورت خالص توسط‌ستون کروما-توگرافی روی اکسیدآلومینیوم بدست آمد جهت‌تعیین نوع آن توسط‌کروماتوگرافی مورد بررسی قرار گرفت . درنتیجه‌دونوع برروی‌کاغذکروماتوگرافی مشاهده شد . پس‌ازاستخراج وخالص نمودن هریك‌چنین نتیجه شدکه کبد موش سفید دارای دو نوع کوآنزیم Q میباشد اولی‌که ۰.۹۰/۰ کوآنزیم راتشکیل‌میدهد از کوآنزیم Q9 یعنی دارای نه‌واحد ایزوپرن درزنجیرکناری‌است و دومی‌که بقیه ۰.۱۰/۰ راتشکیل میدهدنوع کوآنزیم Q10 یعنی دارای‌دو واحدایزوپرن درزنجیرکناری میباشد . مبدأ کوآنزیم Q10 درموش سفید چنین بنظرمیرسدکه‌میکروبی باشدزیرامواد مدفوعه این حیوان دارای ۲۵ میکروگرم کوآنزیم Q10 در هرگرم‌است که‌بطورمساوی‌شامل Q9 و Q10 میباشد. اضافه‌نمودن کوآنزیم Q10 به رژیم غذائی موش سفید (۳میلی‌گرم در روز) بمدت یکهفته مقدار تام‌کوآنزیم Q10 درکبد را زیاد نمود .در مورد جدا نمودن‌وخالص‌کردن‌واسطهای‌این‌کوآنزیم‌پیشرفتهائی تاکنون بدست‌آمده است درباکتری R . rubrum یك واسط در زنجیر بیوسنتزاین‌کوآنزیم جداوساختمان‌آن معین‌گردیده است [۱۱] . همچنین درکبد موش سفید وجود واسط دیگری که در بیوسنتزکوآنزیم Q دخالت دارد ثابت شد[۱۲و۱۳] . پس از تحقیقات بعدی این واسط را با روشهای ذکرشده توسط ستون و غشاء نازك‌کروماتوگرافی جدا وخالص‌نموده وساختمان ملکولی آن بوسیله اسپکترومتری ملکولی (Mass spectrometry) و مقایسه با نوع سنتز شده معلوم شد که 2-nonaprenyl - 6 methoxyphenol میباشد [۱۴و۱۵]. نتایج‌تحقیقات‌فوق جداگانه درتحت عنوان‌بیوسنتز واسطهای‌کوآنزیم Q9 در پیشرفت می‌باشد و بعداً گزارش داده خواهد شد .

درتجربیات اخیرکه روی یك سری موش‌های سفیدکه در بخش تحقیقات پزشکی دانشکده علوم پایه پزشکی نگهداری میشدندبعمل‌آمدفقط‌کوآنزیم Q9 مشاهده‌شد. البته این‌تجربیات درحال ادامه میباشدکه علل اساسی‌آن واضح شود . ازتجربیات فوق چنین نتیجه‌گرفته میشودکه‌کوآنزیم Q9 مبداء داخلی بدن موش سفید میباشد در حالیکه وجود کوانزیم Q10 در کبد از باکتریهای‌دستگاه گوارش‌ویاغذائی‌موش‌سفید بوجود آمده‌است .

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 2025-04-20]

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 2025-04-20]