

كوآنزيم 010

دکتر مرتضی ثمینی استاد فارماکولوژی استاد فارماکولوژی

کوآنزیم Q10 (CoQ10) که به اسامی دیگر مثل یوبیکوئینون، یوبی دکارنون، کوآنزیم Ω نیز نامیده می شود، به اسامی تجاری مختلف مثل نامیده می (Gol Kaneka Q10 و Heartcin به عنوان داروی مکمل عرضه شده است یک Ω و Ω بنزوکینون است که در نام آن حرف Ω اشاره به گروه شیمیایی Quinon و عدد Ω اشاره به تعداد زیرواحدهای ایزوپرنیل زنجیر جانبی آن دارد. ساختار شیمیایی نوع اکسیده کوآنزیم Ω 10 در شکل Ω 10 شان داده شده است. فرمول مولکولی آن کوآنزیم Ω 10 Ω 20 و وزن مولکولی آن کوآنزیم Ω 30 مول است.

یوبیکوئینون (فرم اکسیده کوآنزیم Q10) قبل از مصرف در بدن باید به فرم یوبیکینول (فرم احیا شده کوآنزیم Q10) یا QH تبدیل شود که نام دیگر

آن یوبی هیدروکینون است. بدن برای تبدیل O10 به OH باید از آنزیمها و انرژی استفاده کند ولی OH می تواند به طور مستقیم و بدون نیاز به تبدیل و تحمیل به بدن عمل کند. به عبارت دیگر فرم فعال کوآنزیم O10 از لحاظ بیولوژیکی OH است که به اسم تجاری Kanka OH تولید شده است. غلظت OH در پلاسمای بیماران هیپرلیپیدمیک و در افراد مسن کاهش می یابد. شکل (۲) نحوه تبدیل کوآنزیم OH به OH را نشان می دهد.

با تغییر طول زنجیر جانبی ایزوپرنوئید، انواع مختلف کوآنزیم Ω وجود دارد که عادی ترین نوع آن که در میتوکندری سلولهای انسان (محل ایجاد انرژی در سلولها) وجود دارد Ω 10 است. در شکل (π)، تعداد زیرواحدهای ایزوپرنوئید π است و لذا این ترکیب کوآنزیم Ω 3 نامیده می شود.

■ نقش بيوشيمياي كوأنزيم Q10

کوآنزیم Q10 یک ماده نسبتاً محلول در چربی شبه ویتامین است که در سلولهای اکثر یوکاریوتها (عمدتاً در میتوکندری سلولها) تولید می شود و برای عمل کرد سلول ضروری است. كوأنزيم 010 از اجزاء زنجيره انتقال الكترون بوده و در تنفس هوازی سلولی و تولید انرژی بهصورت ATP شرکت میکند. ۹۵ درصد انرژی بدن انسان از این طریق تولید می شود و لذا اعضایی که نیاز به انرژی بیشتری دارند (مثل قلب و کبد) بالاترین مقدار COQ10 را دارند. کوآنزیم Q10 یک کوفاکتور برای آنزیمهای میتوکندری مثل کمپلکسهای ۱، ۱۱ و ۱۱۱ است که نقش حیاتی در فسفريلاسيون اكسيداتيو دارند. كوأنزيم Q10 تنها جز غيرپروتئيني زنجيره انتقال الكترون است و متصل به پروتئین هم نمی شود و لذا قادر به حركت و انتقال الكترونها بين فلاووپروتئينها و سيتوكرومها است. هر ذوج الكترون آماده شده توسط زنجیره تنفسی، باید ابتدا توسط CoO10 گرفته شود، به عبارت دیگر الکترونهای پذیرفته شده از کمپلکسهای ۱، ۱۱ و ۱۱۱ زنجیره انتقال تنفسی نقش حیاتی برای تولید ATP (انرژی

شکل ۱ ـ ساختار شیمیایی فرم اکسیده کو آنزیم Q10

کوآنزیم ۵ در سال ۱۹۵۷ توسط پروفسور Crane و همکارانش کشف و در سال ۱۹۵۸ توسط Folkers و همكارانش ساختمان شيميايي أن مشخص شد.

بیولوژیکی) دارد. کوآنزیم ۵۱۵ در میتوکندریها و غشاءهای سلولی نقش آنتیاکسیدان دارد و اثر حفاظتی در برابر پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء اعمال می کند. در ضمن اکسیداسیون کلسترل LDL را مهار می کند. عقیده بر این است که اکسیداسیون کلسترل ـ LDL نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروزیس دارد. کوآنزیم O10 در غشاء اغلب اجزاء سلولی وجود دارد و با توجه به این که نقش اصلی آن در سلولها تولید انرژی است، بیشترین مقدار آن در غشاء داخلی میتوکندریها مستقر است. اورگانلهای دیگر حاوی COQ10 شامل شبكه أندويلاسميك، يراكسي زومها ليزوزومها و وزيكولها هستند. كوأنزيم 010 علاوه بر ایجاد انرژی، باعث تثبیت غشاء سلولها شده و بهعنوان آنتی اکسیدان نیز عمل می کند و لذا باعث كاهش آسيب ناشي از راديكالهاي آزاد می شود. عقیده بر این است که رادیکالهای مشتق از اکسیژن در ایجاد سرطان دخیل هستند. این رادیکالها می توانند به غشاءها، میتوکندریها و ملكولهاي درشت مثل پروتئينها، ليبيدها و DNA أسيب بزنند. مصرف كوأنزيم Q10 مي تواند

اثر حفاظتی در برابر عوامل ایجادکننده سرطان (cancer causing agents) داشته باشد. کوآنزیم O10 همچنین به عنوان کاهش دهنده سمیت بعضی از داروهای ضدسرطان مثل دو کسوروبی سین (موثر در درمان لنفوما، سرطان پستان، سرطان ریه و سار کوماها) مطرح است که این دارو می تواند روی عضله قلب تاثیر و ایجاد آسیب کند. مکانیسم اثر ایجاد کاردیومیوپاتی این دارو احتمالاً مربوط به آسیب شبکه سار کوپلاسمیک عضله قلب توسط آسیب شبکه سار کوپلاسمیک عضله قلب توسط می باشد. عقیده بر این است که کوآنزیم O10 میباشد. عقیده بر این است که کوآنزیم O10 یک عامل یادآوری (booster) و آنتی اکسیدان برای سیستم ایمنی است و می تواند از ابتلا به سرطان جلوگیری کند.

■ منابع CoQ10

بدن قادر است نصف کوآنزیم O10 مورد نیاز خود را سنتز کند. کبد انسان کوآنزیم O10 را برای برآورد نیازهای بدن سنتز می کند. قسمت بنزوکینون آن از تایروزین و قسمت ایزوپرن آن در مسیر موالونات از استیل کوآنزیم A (مثل کلسترل) سنتز می شود. منبع خارجی برای تامین نصف دیگر کوآنزیم O10 مورد نیاز بدن، غذاها هستند که منبع اصلی آن ماهی و گوشت تازه است. ماهیهای آب سرد (ماهی آزاد یا سالمون ساردینها و تونا)، قلب، جگر، گوشت گاو و تخم مرغ منابع غنی از کوآنزیم O10 هستند. روغنهای گیاهی و منابع گیاهی مثل اسفناج جوانه گندم، بادام زمینی نیز منابع کوآنزیم O10 (ولی کمتر از گوشتها) هستند. افرادی که

کمبود ویتامین های گروه B، سلنیوم، ویتامین C و ویتامین E داشته باشند ممکن است قادر به ساختن کوآنزیم 010 نباشند زیرا این مواد برای تولید کوآنزیم O10 ضروری میباشند. با توجه به این که کوآنزیم Q10 برای انتقال الکترون و توانایی آن به عنوان آنتی اکسیدان برای خنثی کردن مواد اکسیدان (رادیکالهای آزاد) امروز به عنوان مكمل (Supplement) مورد استفاده قرار می گیرد. نشان داده شده که مقدار کوآنزیم 010 در خون بیماران مبتلا به سرطان مثل میلوما، لنفوما، سرطان پستان و ریه و پروستات و پانکراس و کولون و کلیه، سروگردن کم

کوآنزیم 010 برای تهیه مکملهای آن از منابع مختلف تهیه می شود که مهمترین آنها متد Solanesol و متد تخمیر میکروبیولوژیکی هستند. اولین منبع برای COQ10 در داروسازی متد سولانزول بود. گیاهان خانواده سولاناسه (سیب زمینی و گوجه فرنگی) حاوی یک الکل با زنجیر طولانی نوه _ ایزوپرهنوئید (nine-isoprenoid) موسوم به سولانزول میباشند. این ماده از گیاه استخراج شده و به ten-isoprenoid موسوم به دكايرهنول تبديل مي شود و بالاخره دكايرهنول با هیدروکینول ترکیب و تولید CoQ10 می شود. کوآنزیم Q10 تولید شده با این روش کارایی خوب و بی ضرر می باشد. با این روش هر دو ایزومر سیس و ترنس کوآنزیم Q10 تولید میشوند که در طی مراحل خالصسازی بعدی، مقدار ایزومرسیس به کمتر از ۰/۵ درصد رسانده می شود.

روش دیگر برای تولید کوآنزیم O10 روش

فرمانتاسیون میکروبیولوژیکی است که در صنایع داروسازی و غذایی از آن نیز استفاده میشود و کارایی و سلامتی آن مورد تایید میباشد. در این روش سویههای میکروبی مورد نظر در محیط كاربوهيدرات طي مراحل تخمير توليد COQ10 و نيز CoQ6، CoQ7، CoQ9 و CoQ11 مي كنند. محیط کاربوهیدرات به کار رفته چندر قند است. در طی پروسه خالص سازی هومولوگهای کوآنزیم جدا شده و مقدار آنها به ۱ درصد میرسد. كوأنزيم 010 توليد شده توسط فرمانتاسيون میکروبیولوژیک ایزومر all-trans است که همانند کوآنزیم 010 بدن انسان است.

■ فارماکوکینتیکس و بهرهدهی بیولوژیک CoQ10

کوآنزیم 010 یک پودر کریستالیزه است که به علت کم بودن یلاریته (قطبیت) أن در أب نامحلول است. این ماده وزن ملکولی نسبتاً زیاد (۸۶۳g/mol) دارد و حلالیت آن در چربی نیز محدود بوده و لذا از دستگاه گوارش خیلی کم جذب می شود. جذب کو آنزیم Q10 شبیه پروسه جذب چربیها است و مکانیسم برداشت آن ظاهراً شبیه به ویتامین E میباشد بهطوری که اموسیفیه شدن و تشکیل میسل برای جذب آن لازم است. برای کوآنزیم ۵۱۵، این پروسه با ترشحات پانکراس و املاح صفراوی در روده کوچک تسهیل میشود. به عنوان یک قاعده کلی هر چه دوز خوراکی آن بزرگتر باشد درصد کمی از دوز جذب مىشود. حداكثر غلظت پلاسمايي آن ۲ تا ۶ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می شود. به علت وجود سیکل رودهای کبدی (enterohepatic recycling) و نيز انتشار مجدد آن از کبد به داخل جریان خون گاهی یک پیک پلاسمایی ثانویه حدود ۲۴ ساعت پس از مصرف آن مشاهده می شود. نیمه عمر كوأنزيم 010 حدود ٣٣ ساعت مي باشد. امروزه روشهای مختلف فرمولاسیون برای اصلاح بهرهدهی بیولوژیک آن ارایه شده است. یکی از استراتژیهای مهم برای افزایش بهرهدهی بیولوژیک کوآنزیم Q10 کاهش دادن سایر ذرات تا حد میکرو و نانو میباشد. روش دوم استفاده از کپسولهای سافت ژل (Soft-gol capsules) است که در آنها کوآنزیم Q10 در سوسیانسیون روغنی تهیه میشود. یکی از روشهای موفق برای تسهیل جذب از دستگاه گوارش استفاده از سیستم امولسیون است که باعث اصلاح بهرهدهی بیولوژیک داروها میشود. امولسیونهای روغن دانه سویا (Soybean oil) می تواند توسط لسیتین به خوبی پایدار شود و در تهیه کیسولهای سافت ژل مورد مصرف دارد. در یک بررسی که جذب امولسیون کوآنزیم Q10 در روغن دانه سویا مورد بررسی قرار گرفته، نشان داده شده است که غلظت پلاسمایی کوآنزیم 010 دو برابر قرصهای کنترل بوده است. امروزه افزایش بهرهدهی بیولوژیک کوآنزیم 010 با استفاده از فرمولاسيونهاي متعدد oil-based soft-gel capsules تایید شده است. روش دیگر برای افزایش بهرهدهی بیولوژیک کوآنزیم 010 استفاده از نوع جدیدی از COQ10 با قابلیت انحلال در آب است. تسهیل جذب دارو با

افزایش حلالیت آن در آب یک استراتژی معمول فارماسوتیکال است که در مورد کوآنزیم O10 نیز موفقیت آمیز بوده است. برای رسیدن به این هدف از روشهای مختلف استفاده می شود. به عنوان مثال از دیسپرسیون در آب کوآنزیم O10 جامد توسط پلی مر tyloxapol استفاده شده است. در فرمولاسیونهای دیگر از عوامل Solubilising مثل لسیتین هیدروژنه شده و ایجاد کمپلکس با سیکلودکسترانها مثل β سیکلودکستران با سیکلودکستران ها مثل β سیکلودکستران دارویی و غذایی برای اصلاح بهره دهی کوآنزیم داروی و غذایی برای اصلاح بهره دهی کوآنزیم O10

کوآنزیم Q10 در همه بافتها متابولیزه می شود و راه دفع آن از طریق صفرا است. بالا رفتن سن مقدار کوآنزیم Q10 در بافتها را کاهش می دهد. اشعه ماوراء بنفش نیز مقدار آن را در پوست کاهش می دهد. پختن از طریق سرخ کردن، ۳۰ درصد باعث کاهش کوآنزیم Q10 می شود. کوآنزیم Q10 بهتر است همراه غذا مصرف شود.

■ تداخل اثر کوآنزیم 010 با داروهای دیگر

■ مسیر بیوسنتز کوآنزیم O10 و کلسترل با هم مشترک است. سنتز یک ماده حدواسط (موالونات) در این مسیر، توسط بعضی از بتا ـ بلاکرها و استاتینها مهار میشود. استاتینها باعث کاهش غلظت خونی کوآنزیم O10 تا حد ۴۰ درصد میشوند و لذا توصیه شده که در حین درمان با استاتینها برای هیپرلیپمی، از مکمل کوآنزیم O10 بهصورت همزمان استفاده شود تا اثر استاتینها در

کاهش تولید کوآنزیم ۵10 در بدن خنثی شود. ■ کوآنزیم 010 ممکن است باعث کاهش کارایی وارفارین (کومادین) شده و اثر ضدانعقادی آنرا کاهش دهد.

■ پی پرین موجود در فلفل سیاه می تواند غلظت کوآنزیم Q10 در خون را بالا برد.

■ کوآنزیم 010 میتواند اثر داروهای پایینآورنده فشارخون را افزایش داده و اثر هورمونهای تیروئید را تحت تاثير قرار دهد.

■ کوآنزیم 010 ممکن است با داروهای ضدویروس ایدز تداخل ایجاد کند.

■ موارد مصرف و دوز کوآنزیم Q10

امروزه کوآنزیم Q10 برای موارد مختلف توصیه می شود که در بعضی موارد، مصرف آن هنوز مورد ىحث است.

■در موارد کمبود و پیشگیری از بیماریها

کمبود ژنتیکی که منجر به نقص در بیوسنتز کوآنزیم ۵۱۵ شود بسیار نادر است ولی با بالا رفتن سن مقدار آن در بدن کم میشود. رادیکالهای آزاد که بهعنوان محصول فرعی ضمن توليد ATP توسط ميتوكندريها أزاد مى شوند اگر توسط آنتى اكسيدان ها خنثى نشوند، می توانند به میتو کندری ها آسیب زده و باعث كاهش كارايي أنها شوند. كوأنزيم 010 نقش مهمی در تولید ATP در میتوکندری دارد و به عنوان آنتی اکسیدان در غشاء میتوکندری عمل می کند. یکی از نشانههای بالا رفتن سن کم شدن متابولیسم انرژی در بافتها به ویژه در

كبد و قلب و عضله اسكلتي است و نشان داده شده که کم شدن کوآنزیم 010 در بافتها در این کاهش انرژی نقش دارد. در یک مطالعه نشان داده شده که استفاده از مکمل کوآنزیم 010 باعث کاهش آسیب وابسته به سن در DNA می شود. در مطالعات مختلف روی حیوانات نشان داده شده که مصرف كوآنزيم 010 باعث كاهش اكسيداسيون و شکستگی زنجیره دوتایی DNA شده و باعث Longr life span در حیوانات شده است.

کم شدن کوآنزیم Q10 اکسیداسیون LDL را مهار می کند. از آن جایی که اکسیداسیون LDL در پاتوژنز آترواسکلروزیس نقش دارد توصیه شده که استفاده از مکملهای کوآنزیم 010 با مقادیر فارماکولوژیک می تواند ایجاد ضایعات آترواسکلروتیک را مهار کند. نشان داده شده که در بیماران مبتلا به بیماریهای مزمن مثل بیماریهای قلبی، دیستروفی عضلانی، بیماری پارکینسون، سرطان، دیابت و بیماران مبتلا به ایدز مقدار کوآنزیم Q10 در بدن کم میشود. این کمبود را مىتوان با مصرف مكملهاى كوآنزيم 010 (CoO10 supplement) برطرف نمود.

■در درمان بیماریها

مصرف مكمل كوآنزيم 010 در بيماران مبتلا به انواع مختلف آنسفالومیوپاتیهای میتوکندریایی باعث بهبودی و اصلاح متابولیک شده است. در نارسایی احتقانی قلب مقدار کوآنزیم O10 کم می شود. استفاده از مکمل کوآنزیم Q10 همراه درمان رایج نارسایی قلب، باعث بهبودی فانکشن عضله قلب شده ولى اين مورد مصرف هنوز مورد بحث است. عضله قلب پس از سکته یا در حین جراحی قلب ممکن است دچار ایسکمی شود. وقتی عضله قلب از لحاظ دریافت اکسیژن به حالت اولیه برگردانده شود (reperfusion) تصور میشود که افزایش تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن (ROS) میتواند عامل مهمی در ایجاد آسیب به عضله قلب باشد. به عبارت دیگر، هنگام آزاد به عضله قلب آسیب میزند و نشان داده آزاد به عضله قلب آسیب میزند و نشان داده شده که پیش مداوای حیوانات با کوآنزیم O10 باعث کاهش آسیب میوکارد در اثر ایسکمی ربرفیوژن میشود.

در هنگام جراحی باز قلب Coronary artry bypass graft، نیز آسیب ناشی از ایسکمی ـ رپرفیوژن رخ میدهد و پیش مداوا با ۶۰ تا ۳۰۰ میلی گرم کوآنزیم Q10 در روز به مدت یک تا دو هفته قبل از جراحی اثر سودمند داشته است. در بیماران مبتلا به آنژین صدری نیز مکمل کوآنزیم Ο10، تحمل کار بدنی را اصلاح می کند و در درمان هیپرتانسیون سودمند است. نشان داده شده که غلظت کوآنزیم Q10 در خون بیماران هیپرتانسیو کم است ولی هنوز مشخص نیست که کمبود کوآنزیم Q10 یکی از علل بالا بودن فشارخون باشد. مصرف كوآنزيم 010 مى تواند باعث اصلاح وازوديلاتاسيون مربوط به آندوتليوم در بیماران دیابتی و بیماران هیپرلیپرمیک میشود. در بیماران مبتلا به دیابت شیرین، اکسیداتیو استرس افزایش یافته و انرژی متابولیسم را آسیب میزند. غلظت پلاسمایی CoQ10H2 در بیماران دیابتی کمتر از افراد سالم است و استفاده از مکمل کوآنزیم

Q10، ۱۰۰ میلی گرم در روز به مدت سه ماه باعث اصلاح گلیسمی یا کاهش نیاز به انسولین نشده است. بنابراین در بیماران دیابتیک که مبتلا به بیماری قلبی باشند، مصرف کوآنزیم Q10 از لحاظ تاثیر در دیابت سالم میباشد.

کوآنزیم Q10 می تواند در درمان بیماریهای نورودژنراتیو مثل بیماریهای پارکینسون هانتیگتون و آلزایمر نیز سودمند باشد. نشان داده شده که در بیماری پارکینسون، فعالیت زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری کاهش یافته و در قسمتی از مغز موسوم به سابستانتیانیگرا اكسيداتيو استرس افزايش يافته و در پاتوژنز بیماری دخیل میباشد. کوآنزیم ۵۱۵، یک ماده پذیرنده الکترون (electron acceptor) است. در این بیماری فقط دوزهای زیاد (۱۲۰۰mg/day) اثر قابل قبول ایجاد می کند. نشان داده شده که مكمل كوأنزيم 010 باعث كاهش سايز ضايعه مغزی در مدلهای حیوانی بیماری هانتیگتون می شود. در بیماری آلزایمر نیز مصرف این کوآنزیم از سرعت پیشرفت بیماری می کاهد. در بیماریهای دیگری چون میگرن، آسم سرطان، پریدونیت، تینیتوس (سوت کشیدن گوش) و افزایش تعداد و فعالیت اسپرم و غیره اثر سودمند دارد.

■ در ورزشکاران

در مورد افزایش کارایی ورزشکاران (performance Q10) توسط مکمل کوآنزیم قاررشهای موجود متفاوت هستند. بعضی از آنها ایجاد اثر سودمند و بعضی دیگر بی اثر بودن کوآنزیم

■اثرات جانبی کوآنزیم 010

اثرات جانبی ایجاد شده معمولاً خفیف بوده و شامل تهوع، اختلال در معده و سوزش یشت جناغ، اسهال، کم شدن اشتها، خارش، بثور بیخوابی، سردرد و سرگیجه و تحریکپذیری (زیر ۱۸ سال) دوز خاصی از کوآنزیم ۵10 پیشنهاد و افزایش حساسیت چشم به نور و علایم شبه انفلوآنزا مى باشند.

010 را نشان می دهند و لذا در این مورد نیاز به بررسیهای بیشتری میباشند.

دوز کوآنزیم Q10 در افراد بزرگسال (بالای ۱۸ سال) از ۵۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم در روز از رده خوراکی بهصورت دوزهای منقسم است. در بچه نشده است.

منابع ـ

- 1. Hosgson JM. Watts GF. Playford DA. Coenzyme Q10 improve blood pressure and glycaemic controll: a controlled trail in type 2 diabetics. Eur J Clin Nutr 2002; 56(11) 1137-1142.
- 2. Kalen A. Appelkuist LE. Dallner G. Age-related changes in the lipid composition of rat and human tissues. Lipids 1989; 24(7): 579-584.
- 3. Rosenfeldt FL. Hass SJ. krum H. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. J Human Hyperten 2007; 21: 297-306.
- 4. Sarter B. Coenzyme Q10 and cardiovascular disease: a review. J Cardiovasc Nurs 2002; 16(4):
- 5. Soderborg M. Lipid composions of different regions of the human brain during aging. J Neurochem 1990; 54: 415-419.
- 6. www.media.com. what is CoQ10? Heart Energy Engine and more.
- 7. http://en.wikipedia.org.wiki/coenzyme Q10

