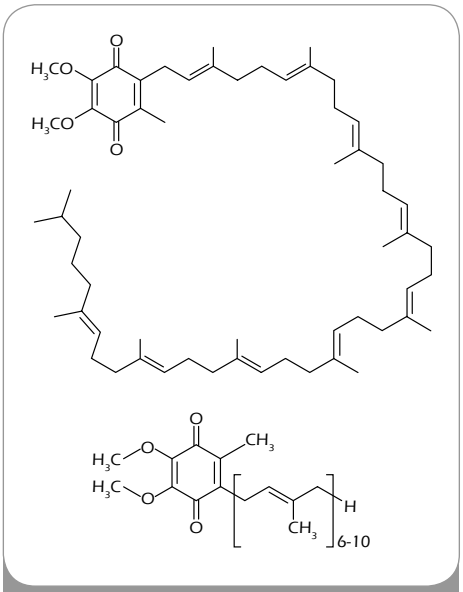
کوآنزیم Q10

دکتر مرتضی ثمینی
استاد فارماکولوژی

کوآنزیم Q10 (CoQ10) که به اسامی دیگر مثل یوبیکوئینون، یوبی‌دکارنون، کوآنزیم Q نیز نامیده می‌شود، به اسامی تجاری مختلف مثل Kaneka Q10، Q-Gol و Heartcin به‌عنوان داروی مکمل عرضه شده است یک ۱ و ۴ ـ بنزوکینون است که در نام آن حرف Q اشاره به گروه شیمیایی Quinon و عدد 10 اشاره به تعداد زیرواحدهای ایزوپرنیل زنجیر جانبی آن دارد. ساختار شیمیایی نوع اکسیده کوآنزیم Q10 در شکل ۱ نشان داده شده است. فرمول مولکولی کوآنزیم Q10، $C_{59}H_{90}O_4$ و وزن مولکولی آن ۸۶۳/۳۴ گرم / 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 Q10 به QH باید از آنزیم‌ها و انرژی استفاده کند ولی QH می‌تواند به‌طور مستقیم و بدون نیاز به تبدیل و تحمیل به بدن عمل کند. به عبارت دیگر فرم فعال کوآنزیم Q10 از لحاظ بیولوژیکی QH است که به اسم تجاری Kanka QH تولید شده است. غلظت QH در پلاسمای بیماران هیپرلیپیدمیک و در افراد مسن کاهش می‌یابد. شکل (۲) نحوه تبدیل کوآنزیم Q10 به QH را نشان می‌دهد.

با تغییر طول زنجیر جانبی ایزوپرنوئید، انواع مختلف کوآنزیم Q وجود دارد که عادی‌ترین نوع آن‌که در میتوکندری سلول‌های انسان (محل ایجاد انرژی در سلول‌ها) وجود دارد Q10 است. در شکل (۳)، تعداد زیرواحدهای ایزوپرنوئید ۳ است و لذا این ترکیب کوآنزیم Q3 نامیده می‌شود.

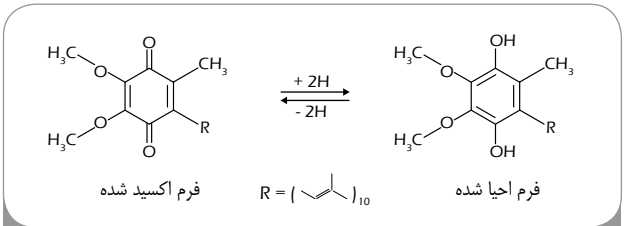


شکل ۱ ـ ساختار شیمیایی فرم اکسیده کوآنزیم Q10

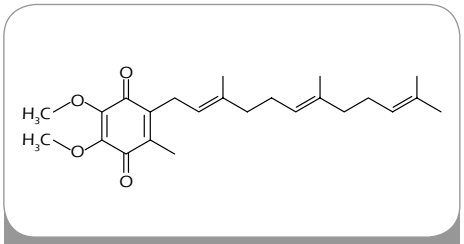
کوآنزیم Q در سال ۱۹۵۷ توسط پروفسور Crane و همکارانش کشف و در سال ۱۹۵۸ توسط Folkers و همکارانش ساختمان شیمیایی آن مشخص شد.

■ نقش بیوشیمیای کوآنزیم Q10

کوآنزیم Q10 یک ماده نسبتاً محلول در چربی شبه ویتامین است که در سلول‌های اکثر یوکاریوت‌ها (عمدتاً در میتوکندری سلول‌ها) تولید می‌شود و برای عمل‌کرد سلول ضروری است. کوآنزیم Q10 از اجزاء زنجیره انتقال الکترون بوده و در تنفس هوازی سلولی و تولید انرژی به‌صورت ATP شرکت می‌کند. ۹۵ درصد انرژی بدن انسان از این طریق تولید می‌شود 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 I، II و III است که نقش حیاتی در فسفریلاسیون اکسیداتیو دارند. کوآنزیم Q10 تنها جز غیرپروتئینی زنجیره انتقال الکترون است و متصل به پروتئین هم نمی‌شود و لذا قادر به حرکت و انتقال الکترون‌ها بین فلاووپروتئین‌ها و سیتوکروم‌ها است. هر ذوج الکترون آماده شده توسط زنجیره تنفسی، باید ابتدا توسط CoQ10 گرفته شود، به عبارت دیگر الکترون‌های پذیرفته شده از کمپلکس‌های I، II و III زنجیره انتقال تنفسی نقش حیاتی برای تولید ATP (انرژی



شکل ۲ ـ تبدیل Q10 به QH



شکل ۳ ـ ساختار شیمیایی کوآنزیم Q3

بیولوژیکی) دارد. کوآنزیم Q10 در میتوکندری‌ها و غشاءهای سلولی نقش آنتی‌اکسیدان دارد و اثر حفاظتی در برابر پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء اعمال می‌کند. در ضمن اکسیداسیون کلسترل LDL را مهار می‌کند. عقیده بر این است که اکسیداسیون کلسترل ـ LDL نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروزیس دارد. کوآنزیم Q10 در غشاء اغلب اجزاء سلولی وجود دارد و با توجه به این‌که نقش اصلی آن در سلول‌ها تولید انرژی است، بیشترین مقدار آن در غشاء داخلی میتوکندری‌ها مستقر است. اورگانل‌های دیگر حاوی CoQ10 شامل شبکه آندوپلاسمیک، پراکسی‌زوم‌ها لیزوزوم‌ها و وزیکول‌ها هستند. کوآنزیم Q10 علاوه بر ایجاد انرژی، باعث تثبیت غشاء سلول‌ها شده و به‌عنوان آنتی‌اکسیدان نیز عمل می‌کند و لذا باعث کاهش آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شود. عقیده بر این است که رادیکال‌های مشتق از اکسیژن در ایجاد سرطان دخیل هستند. این رادیکال‌ها می‌توانند به غشاءها، میتوکندری‌ها و ملکول‌های درشت مثل پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA آسیب بزنند. مصرف کوآنزیم Q10 می‌تواند اثر حفاظتی در برابر عوامل ایجادکننده سرطان (cancer causing agents) داشته باشد. کوآنزیم Q10 همچنین به‌عنوان کاهش‌دهنده سمیت بعضی از داروهای ضدسرطان مثل دوکسوروبی‌سین (موثر در درمان لنفوما، سرطان پستان، سرطان ریه و سارکوماها) مطرح است که این دارو می‌تواند روی عضله قلب تاثیر و ایجاد آسیب کند. مکانیسم اثر ایجاد کاردیومیوپاتی این دارو احتمالاً مربوط به آسیب شبکه سارکوپلاسمیک عضله قلب توسط رادیکال‌های آزاد ایجاد شده توسط این دارو می‌باشد. عقیده بر این است که کوآنزیم Q10 یک عامل یادآوری (booster) و آنتی‌اکسیدان برای سیستم ایمنی است و می‌تواند از ابتلا به سرطان جلوگیری کند.

■ منابع CoQ10

بدن قادر است نصف کوآنزیم Q10 مورد نیاز خود را سنتز کند. کبد انسان کوآنزیم Q10 را برای برآورد نیازهای بدن سنتز می‌کند. قسمت بنزوکینون آن از تایروزین و قسمت ایزوپرن آن در مسیر موالونات از استیل کوآنزیم A (مثل کلسترل) سنتز می‌شود. منبع خارجی برای تامین نصف دیگر کوآنزیم Q10 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 تخم‌مرغ منابع غنی از کوآنزیم Q10 هستند. روغن‌های گیاهی و منابع گیاهی مثل اسفناج جوانه گندم، بادام زمینی نیز منابع کوآنزیم Q10 (ولی کمتر از گوشت‌ها) هستند. افرادی که

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

کوآنزیم Q10 برای تهیه مکمل‌های آن از منابع مختلف تهیه می‌شود 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 ـ ایزوپره‌نوئید (nine-isoprenoid) موسوم به سولانزول می‌باشند. این ماده از گیاه استخراج شده و به ten-isoprenoid موسوم به دکاپره‌نول تبدیل می‌شود و بالاخره دکاپره‌نول با هیدروکینول ترکیب و تولید CoQ10 می‌شود. کوآنزیم Q10 تولید شده با این روش کارایی خوب و بی‌ضرر می‌باشد. 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 می‌شود.

روش دیگر برای تولید کوآنزیم Q10 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 کاربوهیدرات طی مراحل تخمیر تولید CoQ10 و نیز CoQ9، CoQ7، CoQ6 و CoQ11 می‌کنند. محیط کاربوهیدرات به کار رفته چغندر قند است. در طی پروسه خالص‌سازی هومولوگ‌های کوآنزیم جدا شده و مقدار آنها به ۱ درصد می‌رسد. کوآنزیم Q10 تولید شده توسط فرمانتاسیون میکروبیولوژیک ایزومر all-trans است که همانند کوآنزیم Q10 بدن انسان است.

■ فارماکوکینتیکس و بهره‌دهی بیولوژیک CoQ10

کوآنزیم Q10 یک پودر کریستالیزه است که به علت کم بودن پلاریته (قطبیت) آن در آب 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 می‌شود. جذب کوآنزیم 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 Q10، این پروسه با ترشحات پانکراس و املاح صفراوی در روده کوچک تسهیل می‌شود. به‌عنوان یک قاعده کلی هر چه دوز خوراکی آن بزرگتر باشد درصد کمی از دوز جذب می‌شود. حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۲ تا ۶ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد

می‌شود. به علت وجود سیکل روده‌ای کبدی (enterohepatic recycling) و نیز انتشار مجدد آن از کبد به داخل جریان خون گاهی یک پیک پلاسمایی ثانویه حدود ۲۴ ساعت پس از مصرف آن مشاهده می‌شود. نیمه عمر کوآنزیم Q10 حدود ۳۳ ساعت می‌باشد. 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 سوسپانسیون 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) می‌تواند توسط لسیتین به خوبی پایدار شود و در تهیه کپسول‌های 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 Q10 دو برابر قرص‌های کنترل بوده است. امروزه افزایش بهره‌دهی بیولوژیک کوآنزیم Q10 با استفاده از فرمولاسیون‌های متعدد oil-based soft-gel capsules تایید شده است. روش دیگر برای افزایش بهره‌دهی بیولوژیک کوآنزیم Q10 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 Q10 نیز موفقیت‌آمیز بوده است. برای رسیدن به این هدف از روش‌های مختلف استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال از دیسپرسیون در آب کوآنزیم Q10 جامد توسط پلی‌مر tyloxapol استفاده شده است. در فرمولاسیون‌های دیگر از عوامل Solubilising مثل لسیتین هیدروژنه شده و ایجاد کمپلکس با سیکلودکستران‌ها مثل β ـ سیکلودکستران استفاده شده است. از این روش‌ها در صنایع دارویی و غذایی برای اصلاح بهره‌دهی کوآنزیم Q10 استفاده می‌شود.

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

■ تداخل اثر کوآنزیم Q10 با داروهای دیگر

■ مسیر بیوسنتز کوآنزیم Q10 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 Q10 تا حد ۴۰ درصد می‌شوند و لذا توصیه شده که در حین درمان با استاتین‌ها برای هیپرلیپمی، از مکمل کوآنزیم Q10 به‌صورت هم‌زمان استفاده شود تا اثر استاتین‌ها در

کاهش تولید کوآنزیم Q10 در بدن خنثی شود.
- کوآنزیم Q10 ممکن است باعث کاهش کارایی وارفارین (کومادین) شده و اثر ضدانعقادی آن‌را کاهش دهد.
- پی‌پرین موجود در فلفل سیاه می‌تواند غلظت کوآنزیم Q10 در خون را بالا برد.
- کوآنزیم Q10 می‌تواند اثر داروهای پایین‌آورنده فشارخون را افزایش داده و اثر هورمون‌های تیروئید را تحت تاثیر قرار دهد.
- کوآنزیم Q10 ممکن است با داروهای ضدویروس ایدز تداخل ایجاد کند.

■ موارد مصرف و دوز کوآنزیم Q10

امروزه کوآنزیم Q10 برای موارد مختلف توصیه می‌شود که در بعضی موارد، مصرف آن هنوز مورد بحث است.

■ در موارد کمبود و پیشگیری از بیماری‌ها

کمبود ژنتیکی که منجر به نقص در بیوسنتز کوآنزیم Q10 شود بسیار نادر است ولی با بالا رفتن سن مقدار آن در بدن کم می‌شود. رادیکال‌های آزاد که به‌عنوان محصول فرعی ضمن تولید ATP توسط میتوکندری‌ها آزاد می‌شوند اگر توسط آنتی‌اکسیدان‌ها خنثی نشوند، می‌توانند به میتوکندری‌ها آسیب زده و باعث کاهش کارایی آن‌ها شوند. کوآنزیم Q10 نقش مهمی در تولید ATP در میتوکندری دارد و به‌عنوان آنتی‌اکسیدان در غشاء میتوکندری عمل می‌کند. یکی از نشانه‌های بالا رفتن سن کم شدن متابولیسم انرژی در بافت‌ها به ویژه در کبد و قلب و عضله اسکلتی است و نشان داده شده که کم شدن کوآنزیم Q10 در بافت‌ها در این کاهش انرژی نقش دارد. در یک مطالعه نشان داده شده که استفاده از مکمل کوآنزیم Q10 باعث کاهش آسیب وابسته به سن در DNA می‌شود. در مطالعات مختلف روی حیوانات نشان داده شده که مصرف کوآنزیم Q10 باعث کاهش اکسیداسیون و شکستگی زنجیره دوتایی DNA شده و باعث Longr life span در حیوانات شده است.

کم شدن کوآنزیم Q10 اکسیداسیون LDL را مهار می‌کند. از آن‌جایی که اکسیداسیون LDL در پاتوژنز آترواسکلروزیس نقش دارد توصیه شده که استفاده از مکمل‌های کوآنزیم Q10 با مقادیر فارماکولوژیک می‌تواند 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 می‌توان با مصرف مکمل‌های کوآنزیم Q10 (CoQ10 supplement) برطرف نمود.

■ در درمان بیماری‌ها

مصرف مکمل کوآنزیم Q10 در بیماران مبتلا به انواع مختلف آنسفالومیوپاتی‌های میتوکندریایی باعث بهبودی و اصلاح متابولیک شده است. در نارسایی احتقانی قلب مقدار کوآنزیم Q10 کم می‌شود. استفاده از مکمل کوآنزیم Q10 همراه درمان رایج نارسایی قلب، باعث بهبودی فانکشن عضله قلب شده ولی این 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 ischemia-reperfusion، تولید رادیکال‌های آزاد به عضله قلب آسیب می‌زند و نشان داده شده که پیش مداوای حیوانات با کوآنزیم Q10 باعث کاهش آسیب میوکارد در اثر ایسکمی ـ رپرفیوژن 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 میلی‌گرم 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 Q10، تحمل کار بدنی را اصلاح می‌کند 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 کوآنزیم Q10 می‌تواند باعث اصلاح وازودیلاتاسیون مربوط به آندوتلیوم 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 میلی‌گرم 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 می‌تواند 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 اکسیداتیو استرس افزایش یافته و در پاتوژنز بیماری دخیل می‌باشد. کوآنزیم Q10، یک ماده پذیرنده الکترون (electron acceptor) است. در این بیماری فقط دوزهای زیاد (۱۲۰۰mg/day) اثر قابل قبول ایجاد می‌کند. نشان داده شده که مکمل کوآنزیم Q10 باعث کاهش سایز ضایعه مغزی در مدل‌های حیوانی بیماری هانتیگتون می‌شود. در بیماری آلزایمر نیز مصرف این کوآنزیم از سرعت پیشرفت بیماری می‌کاهد. 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 (physical performance) توسط مکمل کوآنزیم Q10 گزارش‌های موجود متفاوت هستند. بعضی از آن‌ها ایجاد اثر سودمند و بعضی دیگر بی‌اثر بودن کوآنزیم

Q10 را نشان می‌دهند و لذا در این مورد نیاز به بررسی‌های بیشتری می‌باشند.

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

■ اثرات جانبی کوآنزیم Q10

اثرات جانبی ایجاد شده معمولاً خفیف بوده و شامل تهوع، اختلال در معده و سوزش پشت جناغ، اسهال، کم شدن اشتها، خارش، بثور بی‌خوابی، سردرد و سرگیجه و تحریک‌پذیری و افزایش حساسیت چشم به نور و علایم شبه انفلوآنزا می‌باشند.

منابع

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): 9-20.

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