

SOUČASNÝ POHLED NA KOENZYM Q

HANA RAUCHOVÁ a MARTINA VOKURKOVÁ

Fyziologický ústav Akademie věd ČR, v.v.i. a Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
 rauchova@biomed.cas.cz, martina@biomed.cas.cz

Došlo 5.6.08, přijato 17.7.08.

Klíčová slova: koenzym Q, mitochondrie, bioenergetika, antioxidant, prooxidant, potravinový doplněk

Obsah

1. Úvod
2. Funkce CoQ v mitochondriích
 - 2.1. Součást dýchacího řetězce
 - 2.2. Aktivátor rozpřahujícího proteinu
 - 2.3. Regulátor pórů přechodné permeability
3. Další funkce CoQ v buňce
 - 3.1. Součást redoxních řetězců v plasmatické membráně a lysosomech
 - 3.2. Regulátor fyzikálně-chemických vlastností membrán
 - 3.3. Antioxidační působení CoQ
 - 3.4. Prooxidační působení CoQ
4. Výskyt a biosyntéza CoQ
 - 4.1. Příjem CoQ běžnou dietou
 - 4.2. Vstřebávání CoQ organismem
5. Klinické využití CoQ
 - 5.1. Vývoj a syntéza nových forem přípravků CoQ
 - 5.2. Vývoj nové přípravku, MitoQ
 - 5.3. Klinické studie
 - 5.4. Toxicita a vedlejší účinky podání CoQ
 - 5.5. Možné interakce CoQ s léky
6. Závěr

1. Úvod

Spolu s nezdravým způsobem života v rozvinutých zemích světa stoupá počet vitaminových přípravků i potravinových doplňků, které jsou nám doporučovány ke konzumaci, abychom si pojistili krásu, štíhlou linii či pevné zdraví, a potravinářským a farmaceutickým firmám zajistili jejich dostatečnou produkci s náležitým finančním obratem. Jedním z takovýchto módních potravinových doplňků se stal koenzym Q (CoQ), známý též jako ubichinon (obr. 1). Jeho užívání je nabízeno jako energetický prostředek nepostradatelný pro odstranění únavy, urychlení rekonvalescence či zlepšení výkonu při fyzické zátěži. Je též

doporučován kardiakům a pacientům s vysokým krevním tlakem i jako látka, která pomáhá při léčbě paradentózy nebo může přispět k odstranění neplodnosti mužů. Další oblastí uplatnění se stala kosmetika, kde je přidáván do krémů jako osvědčený prostředek na odstranění vrásek. Následující stručný přehled je věnován převážně novým informacím, které se objevily v oblasti základního i aplikovaného výzkumu CoQ, a uvádí některé z recentních studií o jeho využití v lékařství.

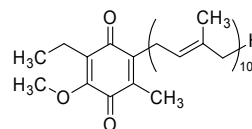
CoQ, lipofilní benzochinon (u člověka a většiny savců s 10 isoprenylovými podjednotkami v postranním řetězci), je známý od konce 50. let, kdy byl izolován z mitochondrií hovězího srdce a identifikován jako součást dýchacího řetězce¹. S tím souvisí jeho nejdéle známá funkce elektronového přenašeče spojená se syntézou vysokoenergetického substrátu adenosin-5'-trifosfátu (ATP) v dýchacím řetězci². Zjistilo se však, že vnitřní mitochondriální membrána není jediným místem, kde se CoQ nachází. Byl rovněž objeven v ostatních membránách buňky (vnější mitochondriální membráně, Golgiho aparátu, mikrosomech, lysosomech, jádře, plasmatické membráně) i v buněčné cytoplasmě³. S tím je spojeno postupné odhalování jeho dalších buněčných funkcí a předpokládá se, že v blízké budoucnosti budou identifikovány i funkce nové⁴. V mitochondriích zastává CoQ následující funkce:

- je redoxním přenašečem elektronů v dýchacím řetězci²,
- tvoří nezbytný faktor pro aktivaci rozpřahujícího proteinu⁵,
- reguluje póry přechodné permeability⁶.

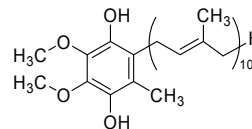
CoQ dále

- se účastní elektronového přenosu v extramitochondriálních redoxních řetězcích v plasmatické membráně a lysosomech^{7,8},
- reguluje fyzikálně-chemické vlastnosti buněčných membrán^{9,10},

a



b



Obr. 1. Strukturální vzorec a) oxidovaného (ubichinonu) a b) redukováného (ubichinolu) koenzymu Q₁₀

- představuje jediný lipofilní antioxidant, který si organismus umí sám syntetizovat¹¹,
- působí rovněž jako prooxidant¹².

2. Funkce CoQ v mitochondriích

2.1. Součást dýchacího řetězce

CoQ tvoří jedinou neproteinovou součást dýchacího řetězce umístěného na vnitřní mitochondriální membráně a je ve stechiometrickém nadbytku k dalším jeho komponentám¹³. Dýchací řetězec se skládá ze čtyř hlavních multiproteinových komplexů, které jsou označovány jako komplex I (NADH-CoQ reduktasa), komplex II (sukcinát-CoQ reduktasa), komplex III (CoQH₂-cytochrom *c* reduktasa) a komplex IV (cytochrom *c* oxidasa). Tyto čtyři komplexy jsou doplněny ATP syntasou (komplex V), reverzibilní protonovou pumpou, která využívá elektrochemický protonový gradient na syntézu ATP. Přesné uspořádání jednotlivých komplexů není dosud definitivně potvrzeno a o jejich fungování (model supermolekulární organizace komponent vs. model náhodné difuze) se vedou neustálé diskuze^{14,15}. Současné poznatky založené převážně na elektroforéze nativních proteinů směřují k hypotéze modelu supermolekulární organizace jednotlivých komponent dýchacího řetězce (respirasomů), protože hlavní enzymové komponenty u mitochondrií (i bakterií) tvoří agregáty, které jsou často poměrně stabilní (např. k působení ultrazvuku)¹⁶. Podobné superkomplexy byly také nalezeny u vyšších rostlin, hub a kvasinek^{17–19}. Druhý popsaný model náhodné difuze založený převážně na kinetických studiích tvrdí, že komplexy jsou náhodně distribuovány v lipidové dvojvrstvě membrány a fungují díky laterální difuzi malých redoxních molekul, CoQ a cytochromu *c* (cit.²⁰). Nelze však vyloučit, že v závislosti na fyziologických podmínkách může elektronový transport v dýchacím řetězci probíhat oběma způsoby: buď formou respirasomů nebo náhodnou difuzí²¹.

Z literatury je zřejmé, že existují velké rozdíly mezi obsahem cytochromů, CoQ a pyridinových nukleotidů v různých organismech i v různých orgánech u stejného druhu². Sledovali jsme obsah a distribuci CoQ v játrech a kosterním svalu krysy a zjistili jsme, že více než 60 % extrahovaného CoQ je v mitochondriální frakci kosterního svalu (3,67 nmol mg⁻¹ proteinu), zatímco u jater bylo v mitochondriální frakci pouze 30 % (1,70 nmol mg⁻¹ proteinu). Nález je ve shodě s relativně vysokým aerobním metabolismem kosterního svalu (a tedy vysokým počtem mitochondrií) ve srovnání s jaterní tkání²².

Vnitřní mitochondriální membrána rovněž obsahuje v menším množství některé další proteiny, např. glycerol-3-fosfát dehydrogenasu (mGPDH), cholin dehydrogenasu, elektrony přenášející flavoprotein dehydrogenasu, dihydroorotát dehydrogenasu či u rostlin a hub alternativní NADH dehydrogenasy². V našich pokusech jsme se věnovali mGPDH, flavoprotein-dependentnímu hydrofobnímu transmembránovému enzymu, který má katalytické centrum na

vnějším povrchu vnitřní mitochondriální membrány. Tento enzym tvoří sice jednu z nejjednodušších větví dýchacího řetězce, ale stále zůstává málo probádanou oblastí. Zajímavostí je, že množství tohoto enzymu se liší v různých tkáních a nejvyšší aktivity dosahuje v mitochondriích létacího svalů hmyzu a hnědé tukové tkáně novorozenců, hibernantů nebo chladově adaptovaných zvířat. Po jednorázovém i dlouhodobém podání hormonů štítné žlázy je aktivita enzymu výrazně zvýšena v játrech^{23,24}. Zjistili jsme, že mGPDH reaguje přímo s polem CoQ²⁵. Přítomnost homogenního poolu CoQ mezi mGPDH a komplexem III potvrdily sigmoidní tvary inhibičních křivek enzymu v přítomnosti inhibitorů komplexu III (antimycinu A a myxothiazolu). V dalších studiích jsme zjistili, že aktivita mGPDH je specificky zvýšena po přidání homologu s krátkým postranním řetězcem, CoQ₃ či analogu idebenonu^{25,26}. Zdá se, že tato aktivace úzce souvisí s odstraněním inhibičního vlivu volných mastných kyselin na tento enzym, což může být způsobeno obsazením CoQ-redukčního místa na mGPDH²⁷. Domníváme se, že by se mohlo jednat o regulaci mGPDH mastnými kyselinami v těsné spolupráci s CoQ.

2.2. Aktivátor rozpráhujícího proteinu

Podobné fungování (spolu s CoQ, mastnými kyselinami a nukleotidy) bylo již popsáno pro funkci rozpráhujícího proteinu v mitochondriích hnědé tukové tkáně⁵. Rozpráhující protein (UCP1), který představuje asi 10 % z proteinů vnitřní mitochondriální membrány hnědé tukové tkáně, řídí energetickou účinnost syntézy ATP, a tím i tvorbu tepla novorozenců, hibernantů a chladově adaptovaných živočichů. Echta a spol.²⁸ popsali obdobný regulační mechanismus i pro další dva rozpráhující proteiny (UCP2 a UCP3), které se nalézají v dalších tkáních a které nejsou specializovány na tvorbu tepla. Přesná fyziologická funkce těchto rozpráhujících proteinů není dosud definována, ale uvažuje se např. o regulaci metabolismu mastných kyselin, sekrece inzulinu nebo produkce volných radikálových sloučenin²⁹.

2.3. Regulátor pórů přechodné permeability

Pro energetickou produkci i metabolickou regulaci jsou esenciální mitochondriální póry přechodné permeability, což jsou multiproteinové komplexy, které ovlivňují průchodnost mitochondriální membrány. Významná je jejich úloha ve vztahu k buněčné smrti. Otevření pórů (např. po akumulaci vápníku nebo kyslíkových radikálů) umožní bobtnání mitochondrií, prasknutí vnější membrány, přerušení tvorby ATP a uvolnění cytochromu *c*. Faktory a mechanismy, které ovlivňují mitochondriální póry přechodné permeability, nejsou stále zcela jasné. Některé exogenně dodané analogy CoQ modulovaly otevření a zavření pórů³⁰. Na základě pokusů (*in vitro* i *in vivo*) s buňkami oční rohovky byla zjištěna antiapoptotická aktivita CoQ³¹.

3. Další funkce CoQ v buňce

3.1. Součást redoxních řetězců v plasmatické membráně a lysosomech

Kromě dýchacího řetězce vnitřní mitochondriální membrány tvoří CoQ součást elektronového transportního systému v buněčné plasmatické membráně⁷. Četné studie potvrdily podíl elektronového transportního systému plasmatické membrány v celé řadě životně důležitých funkcí jako je např. udržování CoQ v redukovaném stavu, kontrola buněčného růstu, diferenciacie a apoptózy^{4,32}. Gille a Nohl⁸ popsali účast CoQ v redoxním řetězci lysosomů, kde usnadňuje přenos protonů přes lysosomální membránu a zajišťuje tím nízké hodnoty pH uvnitř těchto organel pro optimální funkci hydrolytických enzymů nutných pro likvidaci nepotřebných proteinů.

3.2. Regulátor fyzikálně-chemických vlastností membrán

Předmětem diskuse stále zůstává lokalizace molekuly CoQ v biologických membránách. Fluorescenční studie ukázaly, že isoprenylový řetězec je zanořen do vnitřní hydrofobní části lipidové dvojvrstvy, zatímco chinonové jádro je ve vnitřní či vnější polárnější části membrány^{10,33}. Díky této lokalizaci může CoQ regulovat fluiditu (tekutost) a propustnost membrán⁴. Tím je zajišťováno optimální prostředí pro funkci membránově vázaných receptorů, přenašečů a enzymů. Také umístění redukováných molekul CoQ v různých typech liposomů potvrdilo změny fyzikálně-chemických vlastností membránové dvojvrstvy¹⁰. Hauss a spol.³⁴ v pokusech prováděných na neutronovém difraktometru naopak navrhli umístění struktury CoQ uprostřed (paralelně s povrchem) lipidové dvojvrstvy membrány a pohyb jeho molekuly omezili pouze na velmi malé oscilace mezi acylové řetězce membránových fosfolipidů. Mezi těmito dvěma krajními polohami můžeme najít ještě další modely s různým stupněm zanoření molekuly CoQ do lipidové dvojvrstvy³⁵.

3.3. Antioxidační působení

CoQ se může vyskytovat ve třech hlavních redoxních formách: jako plně oxidovaný (CoQ, ubichinon), částečně redukovaný (CoQH[•], semichinon) a plně redukovaný (CoQH₂, ubichinol). Existují však ještě další tři formy CoQ (CoQH⁻, CoQ²⁻, CoQ⁻), které vznikají během redukce oxidovaného CoQ³⁶. Plně redukovaný CoQ je velmi účinný antioxidant. Reprezentuje jediný lipofilní antioxidant, který si organismus sám syntetizuje a který může působit buď přímo anebo nepřímo regenerováním dalších antioxidantů: lipofilního tokoferolu (vitaminu E) i hydrofilního askorbátu (vitaminu C). CoQ udržuje v redukovaném stavu tokoferol, který ve svém redukovaném stavu představuje hlavní ochranné činidlo proti peroxidaci nenasycených mastných kyselin membránových fosfolipidů. Výrazná účinnost antioxidačního působení

CoQ je odvozena od schopnosti CoQ zasáhnout do lipo-peroxidační kaskády jak na jejím začátku, tak i během šíření procesu lipidové peroxidace³⁷. Antioxidační úloha CoQ je připisována např. zlepšená funkce poškozeného endotelu v periferní cirkulaci u pacientů s cukrovkou 2. typu³⁸.

3.4. Prooxidační působení

CoQ má však díky svým oxidoredukčním vlastnostem rovněž důležitou úlohu jako prooxidant při regulaci tvorby superoxidového anionu a H₂O₂³⁹. Plynulá tvorba těchto molekul má nezastupitelné místo v udržování normální buněčné funkce⁴⁰. Superoxidový anion a H₂O₂ vytváří systém druhého posla v regulaci buněčného metabolismu. Svým působením fyziologicky přispívají k regulaci systémů buněčné bioenergetiky, ke kontrole exprese a transkripce genů, k modulaci přeměny bílkovin, ke zprostředkování hormonální i signální odpovědi na faktory stimuluující buněčný růst. Linnane a spol.⁴¹ se domnívají, že nesprávná antioxidační léčba může být dokonce škodlivá, protože poruší křehkou rovnováhu v regulaci vnitřního prostředí. V těchto souvislostech se Linnane a spol.³⁹ snaží objasnit popisovaný vliv CoQ na různé imunitní odpovědi (např. zvýšenou aktivitu fagocytů nebo zvýšené titry protilátka)^{42,43}. Možné vysvětlení je právě ve vztahu CoQ a H₂O₂. Podle jejich představy H₂O₂ hraje roli druhého posla při růstu buněk imunitního systému jako odpověď na působení hormonů a cytokinů, které jsou odpovědné za regulaci buněčné aktivity a růstu.

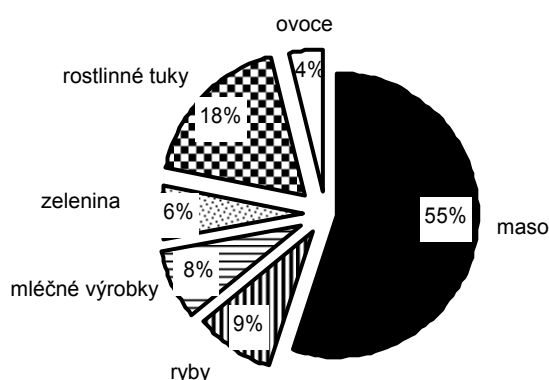
4. Výskyt a biosyntéza CoQ

Výskyt a syntéza CoQ byly postupně potvrzeny téměř ve všech rostlinných i živočišných buňkách⁴⁴. Biosyntéza CoQ *de novo* je složitý komplexní proces, který vyžaduje nejméně 10 genů⁴⁵. Mnoho cenných poznatků bylo získáno ze studií na mutantních kmenech kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*⁴. Velmi zjednodušeně lze říci, že syntéza chinonového jádra vychází z aromatických aminokyselin tyroxinu (nebo fenylalaninu) a syntéza isoprenoidního řetězce vede z acetyl-koenzymu A mevalonátovou drahou přes meziproduct farnesylpyrofosfát, který je společným prekurzorem pro CoQ, cholesterol, dolichol a isoprenylované proteiny. Konečnou část syntézy představuje kondenzace chinonového jádra a isoprenylového řetězce. V organismu je poločas rozpadu CoQ zhruba 50–125 hodin a produkty rozpadu (fosforylované deriváty s krátkým řetězcem) se vylučují močí⁴⁶.

U člověka v prvních třech dekadách života množství CoQ stoupá ve všech orgánech. Jak bylo popsáno u lidí i pokusných zvířat, hladiny CoQ se snižují s věkem⁴⁷. Hlavní formou v plasmě zdravých lidí je redukovaný CoQ⁴⁸.

4.1. Příjem CoQ běžnou dietou

Určitou část CoQ lze též získat dietou. V literatuře bylo publikováno několik studií, které se zabývaly při-

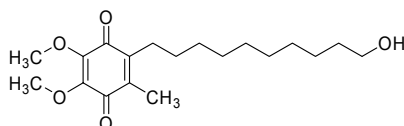


Obr. 2. Dietní příjem koenzymu Q₁₀ u finské populace (upraveno podle Mattila a Kumpulainen⁵⁰)

jemem CoQ potravou. Je evidentní, že nejvíce CoQ obsahuje maso a ryby. Určité množství bylo zjištěno i v rostlinných olejích⁴⁹. Mléčné výrobky, ovoce a zelenina mají jen malé množství CoQ. Obr. 2 ukazuje průměrný příjem derivátu CoQ₁₀ z různých druhů potravin u finské populace⁵⁰. Příklad derivátu CoQ₉ byl řádově nižší a byl převážně získán z cereálií. Studie se velmi dobře shodují ve stanovení denního příjmu CoQ, ačkoli potravinové zvyklosti se jistě mohou významně lišit v různých zemích. Dánští autoři uvádí rozmezí denního příjmu CoQ₁₀ 3–5 mg (cit.⁵¹), Finové 3,8 (ženy) až 5,4 (muži) mg (cit.⁵⁰) a japonští badatelé 4,5 mg (cit.⁵²).

4.2. Vstřebávání přijatého CoQ organismem

Potravinou přijatý CoQ se do organismu dostává ze zažívacího traktu podobným způsobem jako vitamin E nebo jiné v tucích rozpustné látky⁵³. V tenkém střevě pomáhají jeho vstřebání žluč a trávicí enzymy pankreatu. Vstřebávání CoQ ze střeva je velmi malé, je odhadováno pouze na 2–4 % (cit.⁵⁴). Obdobně jako další lipofilní látky je CoQ nejdříve inkorporován do chylomikronů (velké lipoproteinové částice), které přenášejí vstřebené tuky ze střeva dále do cirkulace. V krvi je převážně navázan na lipoproteiny s nízkou hustotou nebo s velmi nízkou hustotou (částice LDL a VLDL). Po perorálním podání se zvýší hladina CoQ v krvi asi za 1–2 hodiny a maxima dosahuje za 6–8 hodin⁵⁵.



Obr. 3. Strukturální vzorec idebenonu

5. Klinické využití

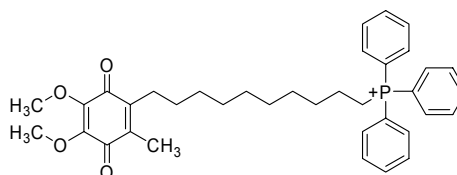
Podle klinických a experimentálních studií podávání CoQ (případně jeho syntetického derivátu idebenonu, obr. 3) vedlo v mnohých případech ke zlepšení zdravotního stavu postižených jedinců^{56,57}. Průkopníky klinických studií s CoQ se stali japonští vědci, kteří provedli své první studie již v 60. letech minulého století. Po dalším čtvrt století byl uveden mezi léčebné preparáty i syntetický derivát CoQ, idebenon, s nižší hydrofobicitou ve srovnání s přirozeným CoQ⁵⁸. Ačkoli podání CoQ či idebenonu může být prospěšné v celé řadě patologických procesů, objevila se i řada důkazů, že analogy CoQ nemohou zcela nahradit přirozený CoQ, protože se při reakcích s různými dehydrogenasami dýchacího řetězce chovají odlišně^{26,59,60}.

5.1. Vývoj a příprava nových forem přípravků CoQ

Sortiment nabízených forem přípravků CoQ se neustále rozšiřuje. Cílem je co nejvíce zvýšit jeho absorpci. Protože CoQ (mol. hmot. 863) je rozpustný v tucích, většina komerčních preparátů obsahuje lipidový přídatek. Na trhu se stále objevují nové lékové formy (např. šumivá, s prodlouženým uvolňováním, rychle rozpustná, želatinové tobolky, žvýkačky) s různým stupněm absorpce v organismu⁶¹. O další zlepšení absorpce se v současnosti pokoušejí i preparáty s biodegradovatelnými nanočásticemi (založenými na kopolymeru kyseliny mléčné), které jsou naplněné CoQ⁶². Obecně platí, že účinnost absorpce klesá s tím, jak se zvyšuje podaná dávka⁶¹. Rovněž preparáty obsahující oba isomery molekuly CoQ (*cis* a *trans*) mohou výrazně ovlivnit míru dostupnosti pro organismus, protože pouze *trans* forma je přirozená a organismem využitelná⁶³. Fermentační výroba, která zajišťuje výrobu *trans* formy, se postupně stala více rozšířená než chemická, kterou se získá směs *cis* a *trans* isomerů. Biotechnologická příprava CoQ využívá řady mikroorganismů, např. *Agrobacterium*, *Rhodobacter* a *Paracoccus* a stále se optimalizuje^{64,65}.

5.2. Vývoj nového přípravku MitoQ

V současnosti se farmaceutický průmysl intenzivně věnuje vývoji nového přípravku, MitoQ (obr. 4), což je vlastně molekula redukovaného CoQ kovalentně vázaná na lipofilní kation trifenylofosfonan⁶⁶. Struktura MitoQ je schopná selektivně se zabudovat na matrixovou stranu vnitřní mitochondriální membrány tak, že kation trifenyl-



Obr. 4. Strukturální vzorec nově vyvíjeného preparátu MitoQ

fosfonanu zůstává na povrchu a molekula CoQ se zanořuje do membrány. Velmi rychlá akumulace do mitochondrií je řízena mitochondriálním membránovým potenciálem. Cílem terapie těmito preparáty je výrazně zvýšit fyziologickou antioxidační kapacitu u širokého spektra chorob s oxidačním stresem⁶⁷.

5.3. Klinické studie

Snížené hladiny CoQ v organismu byly zjištěny během stárnutí i při mnoha patologických stavech. Změněné hladiny CoQ byly popsány u různých kardiovaskulárních a neurodegenerativních onemocnění, u nemocných s cukrovkou či rakovinou⁶⁸.

Primární nedostatek CoQ způsobuje různé defekty v syntéze ATP a také různý stupeň oxidačního stresu, což vysvětluje velmi různorodý klinický obraz postižení⁶⁹. V některých dobře dokumentovaných případech pacientů s existujícím nedostatkem CoQ je jeho dodání jednoznačně velmi účinné^{70,71}.

Významnou část klinického použití CoQ (stovky publikovaných studií) zaujímá velké spektrum chorob srdce a cév (např. různé srdeční poruchy, infarkt myokardu, angina pectoris, stav po chirurgických zásazích na srdci a cévách, vysoký krevní tlak). Nedávno uveřejněné velké průzkumy ukázaly terapeutické možnosti podání CoQ v dané oblasti. Rosenfeldt a spol.⁷² v meta-analýze klinických testů (statistické zpracování většího počtu srovnatelných studií za účelem integrace výsledků a posouzení efektivity terapeutických zásahů) potvrdili, že užití CoQ snížilo systolický i diastolický krevní tlak. Pepe a spol.⁷³ shrnuli současný stav v oblasti kardiovaskulárních nemocí sice jako velmi nadějný, ale pro konečné potvrzení účinků upozorňují na nezbytnost dalších systematických studií.

Mezi rizikové faktory, které přispívají ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, je řazena také cukrovka 2. typu. Lim a spol.⁷⁴ zjistili, že hladiny CoQ v plasmě asijských pacientů byly přibližně 3× nižší než u zdravých kontrol. Zajímavé zjištění bylo, že převažoval oxidovaný CoQ, zatímco u zdravých jedinců převažuje jeho redukovaná forma. Autoři vysvětlili tyto změny jako reakci organismu na trvalý oxidační stres. Tři měsíce perorálně podávaná dávka (200 mg den⁻¹) doplnila sice chybějící CoQ, ale poměr redukovaného a oxidovaného CoQ se nezměnil. Dodání CoQ však nemělo v této studii žádný vliv na funkci buněčné vrstvy vystýlající vnitřek malých cév (endotelu).

Další velká skupina onemocnění, kde se CoQ uplatňuje jako možný terapeutický prostředek, jsou neurodegenerativní nemoci (desítky publikovaných studií). Galpern a Cudkowicz⁷⁵ shrnuli slibné výsledky s použitím CoQ na zvířecích modelech neurodegenerace (např. amyotrofické laterální skleróze, Parkinsonově či Huntingtonově nemoci).

Pozitivní účinek podání CoQ u parodontálních onemocnění se spíše najde v reklamních letáčích než v odborné literatuře. Poslední dostupné přehledné články doporučují vedle pečlivé hygieny dutiny ústní velmi obecnou antioxidační či multi-vitaminovou doplňkovou léčbu,

kde se mohou uplatnit i CoQ a vitamin E^{76,77}.

Také výzkum, který se týká rakoviny a případných léčebných účinků CoQ, není zatím dostatečný. V literatuře najdeme popsání zlepšení zdravotního stavu pacientů, ale studií je jen velmi málo, aby se mohl posoudit vliv CoQ při tomto onemocnění.

Ani bádání týkající se možných pozitivních účinků CoQ při léčbě mužské neplodnosti není zatím postačující pro potvrzení léčebného účinku, i když skupina italských odborníků se tomuto tématu věnuje již řadu let⁷⁸. Nicméně i zde jsou třeba další systematické studie, které by potvrdily pozitivní vliv podávaného CoQ⁷⁹.

Na otázku vztahu CoQ a stárnutí se zaměřili Sohal a Foster⁸⁰ v přehledném článku. Tito autoři po podání CoQ sice našli vyšší endogenní CoQ v tkáních i mitochondriích, ale nezaznamenali žádný zřetelný rozdíl v aktivitách antioxidační či prooxidační činnosti organismu ani rozdíl v délce života pokusných myší⁸¹.

Velkou oblast uplatnění pro CoQ nabízí dermatologie a kosmetika. CoQ představuje v kůži první antioxidační obranu proti stárnutí pleti vlivem slunečního záření i agresivním škodlivinám z vnějšího prostředí⁸². V přípravcích je CoQ často použitý v kombinaci s dalšími účinnými látkami (např. antioxidanty, jako jsou vitaminy A, C, E), a tím se zvyšuje ochranný účinek přípravků^{83,84}. I pro dermatologické použití se vyvíjejí nanonosiče pro CoQ⁸⁵.

5.4. Toxicita a vedlejší účinky podání CoQ

CoQ je látka tělu vlastní a přirozená, proto se většinou při jeho aplikaci nevyskytují nepříznivé vedlejší účinky ani při dlouhodobém podání. Zhipeng a spol.⁸⁶ zjistili, v tříměsíční studii, že krysy CoQ velmi dobře tolerovaly dávky až do 3000 mg kg⁻¹ den⁻¹. Studie na pacientech postižených amyotrofickou laterální sklerózou, kteří dostávali 8 měsíců 3000 mg CoQ den⁻¹, neodhalila žádné závažnější vedlejší účinky⁸⁷. Přibližně 1 % jedinců si stěžovalo (nezávisle na podané dávce) na některé z následujících problémů: nechutenství, žaludeční obtíže, pálení žáhy, zvracení, průjem, příznaky chřipky, podrážděnost, nespavost, bolest hlavy, závrať, zvýšená citlivost na světlo, kožní vyrážky či svědění⁸⁸. V současné době doporučená denní dávka dietního doplňku pro dospělého člověka se pohybuje mezi 15–100 mg den⁻¹, což představuje několiknásobně vyšší dávku, než je průměrný denní příjem potravou. Léčebné dávky jsou ovšem vyšší: 100 až 200 mg den⁻¹ u srdečních chorob, řádově vyšší u mitochondriálních poruch a nervových nemocí⁵³.

5.5. Možné interakce s léky

Pokud se týká interakce podání CoQ s jinými léky, jsou patrně tři oblasti, které zasluhují větší pozornost. První skupina zahrnuje studie pacientů s léčbou anthracykliny (adriamycin, rubidomycin), velmi účinnými cytostatiky používanými pro široké spektrum nádorů u dětí i dospělých, které způsobují nežádoucí poškození srdečního svalu. CoQ může tomuto poškození zabránit nebo ho alespoň

zmírnit, aniž by snížil chemoterapeutické vlastnosti anthracyklinů⁸⁹. Protože však ne všechny studie potvrdily zlepšení srdeční činnosti, jsou důležité další výzkumy v této oblasti⁹⁰.

Druhá je skupina pacientů s antikoagulační léčbou warfarinem (derivátem kumarinu), nejběžněji předepisovaným prostředkem k léčbě a prevenci trombózy, který tlumí krevní srážlivost tím, že působí proti vitamínu K (derivátu CoQ, menachinonu). Studie se suplementací CoQ vykázaly značně protikladné výsledky: od žádného ovlivnění, přes sníženou odpověď na warfarin, až po zvýšené riziko krvácení⁹¹. Případným komplikacím zabránil častější stanovení trombinového času, které možné poruchy ve srážlivosti krve včas odhalí.

Třetí skupina problematických interakcí zahrnuje statiny, látky snižující cholesterol, které představují jedny z nejprodávanějších léků na světě⁹². Statiny jsou inhibitory 3-hydroxy 3-metylglutaryl koenzym A (HGM-CoA) reduktasy, klíčového enzymu přeměny HGM-CoA na mevalonát, společný prekurzor v syntéze cholesterolu i CoQ⁹³. Existují proto doporučení na občasné přerušování léčby statiny a dlouhodobou suplementaci CoQ⁹⁴. Některé studie totiž skutečně ukázaly sníženou hladinu CoQ v krevní plasmě po terapeutickém užívání různých typů statinů. Protože CoQ cirkuluje spolu s lipoproteiny a je tudíž závislý na jejich hladině, bylo by třeba provést standardizaci hladin CoQ na hladiny celkových lipidů a cholesterolu. Další studie by měly potvrdit či vyvrátit oprávněnost suplementace CoQ při léčbě statiny.

6. Závěr

Význam CoQ je nejlépe ilustrován vysokým počtem publikovaných studií. I přes velké množství prací v oblasti základního a aplikovaného výzkumu, zůstává hodně otázek kolem jeho působení v organismu neobjasněno. Protože je CoQ nedílnou součástí buňky a zasahuje do mnoha jejích funkcí, těžko lze definovat jeho přesný léčebný účinek. Nejčastěji se uvažuje o jeho funkci v buněčné bioenergetice a antioxidantních vlastnostech. To je dále komplikováno poměrně širokým spektrem stavů a nemocí, kde byly popsány benefiční účinky po jeho podání. Výhodou CoQ jsou však zanedbatelná toxicita a výborná snášenlivost, která dovoluje provádět další studie. Konečné potvrzení léčebných účinků a jasné vymezení aplikací však dále vyžaduje přesnější znalosti a rovněž správně vedené klinické studie.

Práce byla podpořena výzkumnými záměry AV0Z 50110509 MŠMT.

LITERATURA

- Crane F. L., Hatefi Y., Lester R. L., Widmer C.: *Biochim. Biophys. Acta* 25, 220 (1957).
- Lenaz G., Fato R., Formiggini G., Genova M. L.: *Mitochondrion* 7(Suppl 1), S8 (2007).
- Appelkvist E. L., Kalén A., Dallner G., v knize: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q* (Folkers K., Littarru G. P., Yamagami Y., ed.), 141–150. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1991.
- Turunen M., Olsson J., Dallner G.: *Biochim. Biophys. Acta* 1660, 171, 2004.
- Echtay K. S., Winkler E., Klingenberg M.: *Nature* 408, 609 (2000).
- Fontaine E., Ichas F., Bernardi P.: *J. Biol. Chem.* 273, 25734 (1998).
- Sun I. L., Sun E. E., Crane F. L., Morre D. J., Lindgren A., Low H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 11126 (1992).
- Gille L., Nohl H.: *Arch. Biochem. Biophys.* 375, 347 (2000).
- Lenaz G., Samori B., Fato R., Battino M., Parenti Castelli G.: *Biochem. Cell. Biol.* 70, 504 (1992).
- Fiorini R., Ragni L., Ambrosi S., Littarru G. P., Gratton E., Hazlett T.: *Photochem. Photobiol.* 84, 209 (2008).
- Genova M. L., Merlo Pich M., Biondi A., Bernacchia A., Falasca A., Bovina C., Formiggini G., Parenti Castelli G., Lenaz G.: *Exp. Biol. Med.* 228, 506 (2003).
- James A. M., Smith A. J., Murphy M. P.: *Arch. Biochem. Biophys.* 423, 47 (2004).
- Capaldi R. A.: *Biochim. Biophys. Acta* 694, 291 (1982).
- Lenaz G., Genova M. L.: *Am. J. Physiol.* 292, C1221 (2007).
- Genova M. L., Baracca A., Biondi A., Casalena G., Faccioli M., Falasca A. I., Formiggini G., Sgarbi G., Solaini G., Lenaz G.: *Biochim. Biophys. Acta* 1777, 740 (2008).
- Schägger H.: *Biochim. Biophys. Acta* 1555, 154 (2002).
- Eubel H., Heinemeyer J., Sunderhaus S., Braun H. P.: *Plant Physiol. Biochem.* 42, 937 (2004).
- Krause F., Scheckhuber C. Q., Werner A., Rexroth S., Reifschneider N. H., Dencher N. A., Osiewacz H. D.: *J. Biol. Chem.* 279, 26453 (2004).
- Schägger H., Pfeiffer K.: *EMBO J.* 19, 1777 (2000).
- Hackenbrock C. R., Chazotte B., Gupte S. S.: *J. Bioenerg. Biomembranes* 18, 331 (1986).
- Lenaz G.: *FEBS Lett.* 509, 151 (2001).
- Rauchová H., Tsang S. H., Lee C. P., Drahotka Z.: *CoQ Res. Biol. Med.* 2, 5 (1994).
- Jolin T.: *Endocrinology* 123, 248 (1988).
- Rauchová H., Zachařová G., Soukup T.: *Horm. Metab. Res.* 36, 286 (2004).
- Rauchová H., Battino M., Fato R., Lenaz G., Drahotka Z.: *J. Bioenerg. Biomembranes* 24, 235 (1992).
- Rauchová H., Drahotka Z., Bergamini C., Fato R., Lenaz G.: *J. Bioenerg. Biomembranes* 40, 85 (2008).
- Rauchová H., Drahotka Z., Rauch P., Fato R., Lenaz G.: *Acta Biochim. Pol.* 50, 405 (2003).
- Echtay K. S., Winkler E., Frischmuth K., Klingenberg M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 1416 (2001).
- Echtay K. S.: *Free Radical Biol. Med.* 43, 1351

- (2007).
30. Walter L., Nogueira V., Leverve X., Heitz M. P., Bernardi P., Fontaine E.: *J. Biol. Chem.* 275, 29521 (2000).
 31. Papucci L., Schiavone N., Witort E., Donnini M., Lapucci A., Tampestini A., Formigli L., Zecchi-Orlandini S., Orlandini G., Carella G., Brancato R., Capaccioli S.: *J. Biol. Chem.* 278, 28220 (2003).
 32. Gómez-Díaz G., Barosso M. P., Navas P.: *Protoplasma* 214, 19 (2000).
 33. Fato R., Bertolli E., Parenti Castelli G., Lenaz G.: *FEBS Lett.* 172, 6 (1984).
 34. Hauss T., Dante S., Haines T. H., Dencher N. A.: *Biochim. Biophys. Acta* 1710, 57 (2005).
 35. Afri M., Ehrenberg B., Talmon Y., Schmidt J., Cohen Y., Frimer A. A.: *Chem. Phys. Lipids* 131, 107 (2004).
 36. Kozlov A. V., Nohl H., Gille L.: *Bioorg. Chem.* 26, 334 (1998).
 37. Bentinger M., Brismar K., Dallner G.: *Mitochondrion* 7(Suppl 1), S41 (2007).
 38. Watts G. F., Playford D. A., Croft K. D., Ward N. C., Mori T. A., Burke V.: *Diabetologia* 45, 420 (2002).
 39. Linnane A. W., Kios M., Vitetta L.: *Mitochondrion* 7 (Suppl 1), S51 (2007).
 40. Linnane A. W., Eastwood H.: *Ann. NY Acad. Sci.* 1067, 47 (2006).
 41. Linnane A. W., Kios M., Vitetta L.: *Biogerontology* 8, 445 (2007).
 42. Bliznakov E. G., Hunt G., v knize: *The Miracle Nutrient Coenzyme Q₁₀*, 1–240. Bantam Books, Toronto 1986.
 43. Gazdík F., Piják M. R., Borová A., Gazdíková K.: *Čas. Léč. Čes.* 142, 390 (2003).
 44. Battino M., Ferri E., Villa R. F., Gorini A., Huertas J. F. R., Fiorella P. C., Genova M. L., Lenaz G., Marchetti M.: *Membr. Biochem.* 9, 179 (1991).
 45. Tran U. C., Clarke C. F.: *Mitochondrion* 7(Suppl 1), S62 (2007).
 46. Bentinger M., Dallner G., Chojnacki T., Swiezewska E.: *Free Radical Biol. Med.* 34, 563 (2003).
 47. Kalén A., Appelkvist E. L., Dallner G.: *Lipids* 24, 579 (1989).
 48. Yamamoto Y., Yamashita S.: *Mol. Aspects Med.* 18, S79 (1997).
 49. Cabrini L., Barzanti V., Cipollone M., Fiorentini D., Grossi G., Tolomelli B., Zambonin L., Landi L.: *J. Agric. Food Chem.* 49, 6026 (2001).
 50. Mattila P., Kumpulainen J.: *J. Food Compos. Anal.* 14, 409 (2001).
 51. Weber C., Bysted A., Hølmer G.: *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 67, 123 (1997).
 52. Kubo H., Fujii K., Kawabe T., Matsumoto S., Kishida H., Hosoe K.: *J. Food Compos. Anal.* 21, 199 (2008).
 53. Bhagavan H. N., Chopra R.K.: *Free Radical Res.* 40, 445 (2006).
 54. Zhang Y., Åberg F., Appelquist E. L., Dallner G., Ernster L.: *J. Nutr.* 125, 446 (1995).
 55. Miles M. V.: *Mitochondrion* 7(Suppl 1), S72 (2007).
 56. Geromel V., Darin N., Chrétien D., Bénéit P., DeLonlay P., Rötig A., Munnich A., Rustin P.: *Mol. Genet. Metab.* 77, 21 (2002).
 57. Rauchová H., Lenaz G.: *Česká Slov. Farm.* 50, 78 (2001).
 58. Zs-Nagy I.: *Arch. Gerontol. Geriatr.* 11, 177 (1990).
 59. Brière J. J., Schlemmer D., Chretien D., Rustin P.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316, 1138 (2004).
 60. Degli Esposti M., Ngo A., Ghelli A., Benelli B., Carelli V., McLennan H., Linnane A. W.: *Arch. Biochem. Biophys.* 330, 395 (1996).
 61. Bhagavan H. N., Chopra R. K.: *Mitochondrion* 7 (Suppl 1), S78 (2007).
 62. Ankola D. D., Viswanad B., Bhardwaj V., Ramarao P., Ravi Kumar M. N. V.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 361 (2007).
 63. Ikematsu H., Nakamura K., Harashima S., Fujii K., Fukutomi N.: *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 44, 212 (2006).
 64. Choi J. H., Ryu Y. W., Seo J. H.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 68, 9 (2005).
 65. Cluis C. P., Burja A. M., Martin V. J. J.: *Trends Biotechnol.* 25, 514 (2007).
 66. Murphy M. P., Smith R. A. J.: *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47, 629 (2007).
 67. Tauskela J. S.: *IDrugs* 10, 399 (2007).
 68. Dhanasekaran M., Ren J.: *Curr. Neurovasc. Res.* 2, 447 (2005).
 69. Quinzii C. M., López L. C., Von-Moltke J., Naini A., Krishna S., Schuelke M., Salviati L., Navas P., DiMauro S., Hirano M.: *FASEB J.* 22, 1874 (2008).
 70. Quinzii C. M., DiMauro S., Hirano M.: *Neurochem. Res.* 32, 723 (2007).
 71. Rötig A., Mollet J., Rio M., Munnich A.: *Mitochondrion* 7(Suppl 1), S112 (2007).
 72. Rosenfeldt F. L., Haas S. J., Krum H., Hadj A., Ng K., Leong J. Y., Watts G. F.: *J. Hum. Hypertens.* 21, 297 (2007).
 73. Pepe S., Marasco S. F., Haas S. J., Sheeran F. L., Krum H., Rosenfeldt F. L.: *Mitochondrion* 7(Suppl 1), S154 (2007).
 74. Lim S. C., Lekshminarayanan R., Goh S. K., Ong Y. Y., Subramaniam T., Sum C. F.: *Atherosclerosis* 196, 966 (2008).
 75. Galpern W. R., Cudkowicz M. E.: *Mitochondrion* 7 (Suppl 1), S146 (2007).
 76. Battino M., Bullon P., Wilson M., Newsman H.: *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 10, 458 (1999).
 77. Munoz C. A., Kiger R. D., Stephens J. A., Kim J., Wilson A. C.: *Compend. Contin. Educ. Dent.* 22, 425 (2001).
 78. Balercia G., Buldreghini E., Vignini A., Tiano L., Paggi F., Amoroso S., Ricciardo-Lamonica G., Boscaro M., Lenzi A., Littarru G. P.: *Fertil. Steril.* (2008).
 79. Patel S. R., Sigman M.: *Urol. Clin. N. Am.* 35, 319 (2008).
 80. Sohal R. S., Foster M. J.: *Mitochondrion* 7 (Suppl 1),

- S103 (2007).
81. Sohal R. S., Kamzalov S., Sumien N., Ferguson M., Rebrin I., Heinrich K. R., Foster M. J.: *Free Radical Biol. Med.* 40, 480 (2006).
 82. Shapiro S. S., Saliou C.: *Nutrition* 17, 839 (2001).
 83. Fuller B., Smith D., Howerton A., Kern D.: *J. Cosmet. Dermatol.* 5, 30 (2006).
 84. Hojerová J.: *Česká Slov. Farm.* 49, 119 (2000).
 85. Teeranachaideekul V., Souto E. B., Junyaprasert V. B., Müller R. H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 141 (2007).
 86. Zhipeng W., Mingkai L., Shuyu C., Min J., Jingru M., Xue M., Yumei W., Xiaoxing L.: *J. Toxicol. Sci.* 32, 505 (2007).
 87. Ferrante K. L., Shefner J., Zhang H., Betensky R., O'Brien M., Yu H., Fantasia M., Taft J., Beal M. F., Traynor B., Newhall K., Donofrio P., Caress J., Ashburn C., Freiberg B., O'Neil C., Paladenech C., Walker T., Pestronk A., Abrams B., Florence J., Renna R., Schierbecker J., Malkus B., Cudkowicz M.: *Neurology* 65, 1834 (2005).
 88. Hathcock J. N., Shao A.: *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 45, 282 (2006).
 89. Conklin K. A.: *Integr. Cancer Ther.* 4, 110 (2005).
 90. Bryant J., Picot J., Levitt G., Sullivan I., Baxter L., Clegg A.: *Health Technol. Assess.* 11, 27 (2007).
 91. Shalansky S., Lynd L., Richardson K., Ingaszewski A., Kerr C.: *Pharmacotherapy* 27, 1237 (2007).
 92. Hájková M., Kratochvíl B., Rádl S.: *Chem. Listy* 102, 3 (2008).
 93. Langsjoen P. H., Langsjoen A. M.: *BioFactors* 18, 101 (2003).
 94. Langsjoen P. H., Langsjoen J. O., Langsjoen A. M., Lucas L. A.: *BioFactors* 25, 147 (2005).

H. Rauchová and M. Vokurková (*Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic and Centre for Cardiovascular Research, Prague, Czech Republic*): **Recent View of Coenzyme Q**

Coenzyme Q (CoQ), a lipophilic substituted benzoquinone present in all cells. Besides its fundamental role of an electron carrier associated with energy production in the respiratory chain, CoQ has two other functions in mitochondria. It is an essential factor in activation of protein uncoupling and it controls permeability of transition pores. Moreover, it participates in extramitochondrial electron transport in plasma membranes and lysosomes, controls physicochemical properties of membranes, and is the only endogenous lipid antioxidant. Its pro-oxidant role consists in generating the major superoxide radical/H₂O₂ second-messenger system. Biosynthesis of CoQ proceeds in every cell, small amounts of CoQ can be obtained from diet. CoQ is also available as a dietary supplement. It shows minimal toxicity, excellent tolerance, and no significant side effects. Its beneficial effects are largely attributed to its essential role in cellular bioenergetics and antioxidant properties. Supplementation of CoQ can improve conditions of a wide range of pathological states. Some forms of mitochondrial CoQ deficiency respond well to its oral administration. Recent meta-analysis of tests for hypertension is also promising. This review summarizes the current knowledge of the therapeutic efficacy of CoQ in various diseases.