

內生性輔酶Q之淺談

顏秀娟¹

¹長庚大學醫學生物技術暨檢驗學系，桃園，台灣

摘要

輔酶Q (coenzyme Q; CoQ) 為一高度脂溶性物質。在人體中，CoQ以CoQ₁₀之型式存在，即其苯醌環 (benzoquinone ring) 上之類異戊二烯單元 (isoprenoid unit) 有十個重覆。CoQ在真核細胞中之主要功能為粒線體電子傳遞鏈上之一必要的電子攜帶者，故為能量供應所必要。另外，CoQ也是細胞中唯一的內生性脂溶性抗氧化物。細胞可自行合成CoQ，且其和膽固醇之生合成具有相同之前驅物「三萜基焦磷酸鹽 (farnesyl pyrophosphate; FPP)」，其來自甲巰胺酸路徑 (mevalonate pathway)。在酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*; *S. cerevisiae*) 中，已知CoQ的末端合成路徑需Coq1p-Coq9p九個Coq蛋白，其中尚有三個Coq蛋白之功能不明，但其它六個Coq蛋白已知皆具酵素功能。這些蛋白在人類中之名稱為「COQ蛋白」，但相當於酵母菌Coq1之人類酵素則由PDSS1和PDSS2蛋白所組成。數個製造這些PDSS和COQ蛋白之人類PDSS和COQ基因已知會產生突變，而造成人類原發性CoQ₁₀缺乏症 (primary CoQ₁₀ deficiency)。而一些其它與CoQ合成無關的基因突變或粒線體疾病已知會造成次發型CoQ₁₀缺乏症 (secondary CoQ₁₀ deficiency)。此外，細胞或組織中內生性CoQ的含量並不是一成不變的，其可受各種生理因素、藥物和疾病狀態而變化，但其相關之調控機制在哺乳動物中仍所知甚少。由於多數人只著眼於外來CoQ₁₀之效用，而不理解人類內生性CoQ₁₀相關之基礎研究與臨床重要性，本文因此對內生性CoQ之相關背景和重要性作一簡單但全面性的介紹。(生醫2013;6(2):103-110)

前言

輔酶Q (coenzyme Q; CoQ) 亦被稱為泛醌 (ubiquinone)。在人體中，CoQ以CoQ₁₀之形式存在。它不是蛋白質或酵素，而是具高度脂溶性之物質，且能做為一些酵素之輔因子 (cofactor)。CoQ₁₀

不僅被當作治療人類疾病之藥物成份，在近年更成為生技產業的明星。其被廣泛應用為健康食品、化妝品、護膚保養品的成份，且被宣稱具抗氧化等功效，而使消費者趨之若鶩。然而，姑且不論這些藥品或生技產品中外來 (exogenous) 之CoQ₁₀能有多少比例被吸收且進入組織中，以及是否在人體中確能達到人們

通訊作者：顏秀娟 副教授

電話：886-3-211-8800 ext 5207

傳真：886-3-211-8692

地址：333 桃園縣龜山鄉文化一路259號 長庚大學

電子郵件：yen@mail.cgu.edu.tw

所預期之功效，其實多數人並不清楚人體會自行合成CoQ₁₀及其合成之缺陷會造成人類疾病。事實上，根據目前文獻中的報導，人們對於人體CoQ₁₀合成之路徑和調控所知仍很少，許多CoQ相關的研究侷限於酵母菌中的研究。不過，原發型CoQ₁₀缺乏症（primary CoQ₁₀ deficiency）和次發型CoQ₁₀缺乏症（secondary CoQ₁₀ deficiency）已被鑑定為人類疾病，故更多有關內生性（endogenous）CoQ₁₀之研究是有其必要性的。

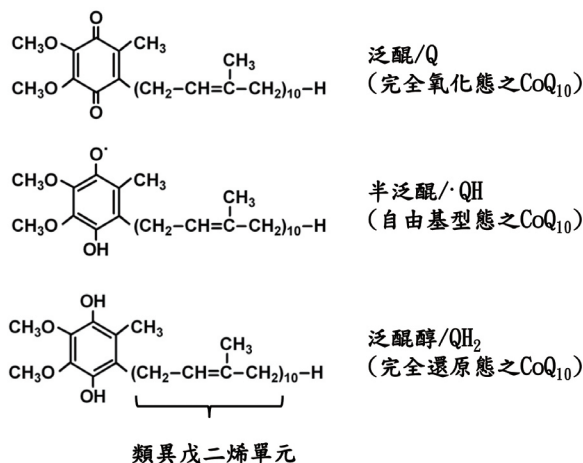
CoQ之化學結構與化學性質

CoQ之基本結構為一個具有多個類異戊二烯單元（isoprenoid unit）之長條側鏈（side chain）和其它側支結構的苯醌環（benzoquinone ring）^{1,2}。當有十個類異戊二烯單元時，CoQ被稱為CoQ₁₀（圖一）。人體組織中CoQ主要以CoQ₁₀型式存在。在啮齒類動物（rodents）的組織中則主要以CoQ₉形式存在，但仍有相當量的CoQ₁₀可被測定到。另

外，在酵母菌和細菌中，CoQ則被發現分別以CoQ₆和CoQ₈之型式存在¹。CoQ之苯醌環上的兩個醌（quinone）結構使CoQ具有不同氧化還原態（redox form）。如圖一，完全氧化態之CoQ被稱作泛醌；完全還原態則被稱為泛醌醇（ubiquinol）或氫氧醌（hydroquinone）。而介於完全氧化和完全還原態之間，CoQ₁₀尚有以半醌（semiquinone）之型式存在的半泛醌（ubisemiquinone），其為一自由基（free radical）分子²。如圖一所示，CoQ之結構是具高度脂溶性的，故在細胞內絕大部分存在於膜（membrane）的脂雙層（lipid bilayer）的結構中¹。自廠商購得之合成的CoQ化合物也因此不易溶於乙醇，而須先使用像己烷（hexane）這類低極性但對生物細胞有較高毒性之有機溶劑來溶解。因此，若要用於一般實驗室之細胞實驗等基礎研究，最好需使用製藥產業用來將脂溶性維他命製備成水溶性製劑的特殊助溶劑來製備高濃度溶液。

CoQ在細胞內之功能

在真核細胞中，CoQ主要存在於粒線體（mitochondria）的膜上，但也存在於細胞膜和其他胞器的膜上¹。CoQ在細胞中最重要也是最先被鑑定出之功能為在粒線體內膜（inner membrane）上之電子傳遞鏈（electron transport chain）中作為一必要的電子攜帶者（electron carrier）^{2,3}。粒線體內膜上之氧化磷酸化反應（oxidative phosphorylation）使電子傳遞鏈之一連串之氧化反應所釋放之自由能（free energy）和腺苷三磷酸（adenosine triphosphate; ATP）產生耦合（coupling），為提供細胞能量的主要來源。而電子傳遞鏈是由呼吸複合體（respiratory complexes）I、II、III和IV所組成。來自複合體I和II



圖一、輔酶Q₁₀ (CoQ₁₀) 之化學結構式

CoQ₁₀之下標數字「10」，代表其有十個重覆的類異戊二烯單元。圖中也標明CoQ之不同氧化還原型態。

之電子會被傳遞至CoQ，再由CoQ傳至複合體III。CoQ和負責複合體III和IV之間電子傳遞鏈的「細胞色素c (cytochrome c)」為電子傳遞鏈中唯二不屬於任何蛋白複合體間之移動性 (mobile) 電子攜帶者。

在粒線體中，CoQ也被發現在二氫乳酸鹽脫氫酶 (dihydroorotate dehydrogenase; DHODH) 之作用和電子轉移黃素蛋白-泛醌氧化還原酶 (electron-transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase; ETF-QO) 中扮演重要角色³。DHODH為嘧啶 (pyrimidine) 生合成 (biosynthesis) 之新生路徑 (*de novo* pathway) 中所必需之酵素。此酵素在哺乳動物細胞位於粒線體之內膜上，但其活化位點 (active site) 面向膜間空間 (intermembrane space)，且該酵素催化之氧化還原反應的運作與電子傳遞鏈連結，並需CoQ作為一輔因子來當作電子接受者。ETF-QO則是座落在基質 (matrix) 但緊靠內膜之酵素。此酵素催化ETF接受來自許多和脂肪酸氧化相關之脫氫酶的電子，再把電子傳給在電子傳遞鏈上之CoQ。

CoQ另一個廣為人知的功能即是其為一脂溶性抗氧化物。由於CoQ具有氧化還原特性，故研究顯示其具抗氧化功能，且為人體內唯一的內生性之脂溶性抗氧化物 (lipid-soluble antioxidant)⁴。CoQ抗氧化功能主要在於其還原態可與具氧化力之活性氧分子 (reactive oxygen species; ROS) 反應，且可如維他命E藉由清除脂質過氧化自由基 (lipid peroxy radical) 來抑制脂質過氧化反應 (lipid peroxidation) 之放大步驟 (propagation step)。當有正常之電子傳遞鏈功能時，被氧化的CoQ可重新接受電子而返回還原態⁴。不過，文獻指出，氧化態的CoQ也可清除超氧陰離子

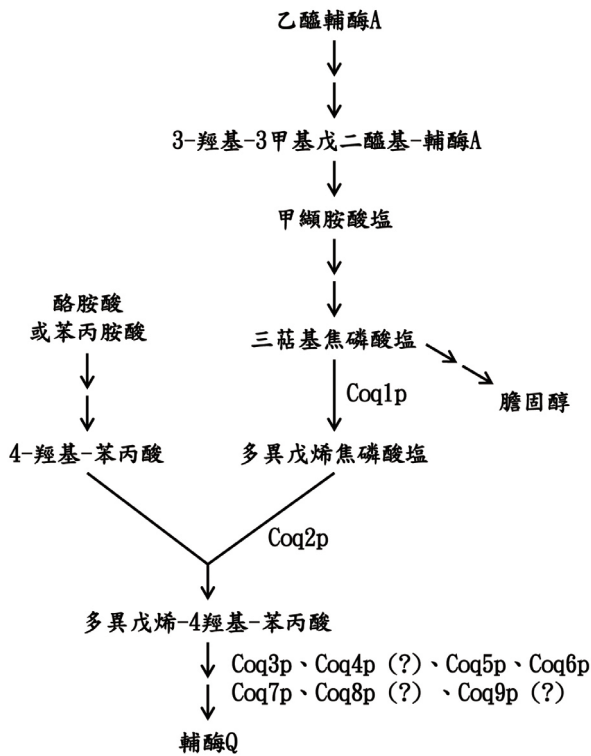
自由基 (superoxide anion radical)⁵。

另外，許多研究顯示CoQ尚有其他功能：如在細胞膜上的還原態「菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸-氧化酶 (NADH-oxidase)」，需有CoQ為輔因子，其可使維他命C/抗壞血酸 (ascorbic acid) 再還原。還有，CoQ在粒線體內膜上是去偶合蛋白 (uncoupling proteins) 之活化所需的輔因子等等⁶。

CoQ之生合成和末端合成路徑所需之CoQ基因

目前對CoQ生合成路徑之瞭解主要是來自於酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) 中對CoQ₆合成的研究。不過，有一些相關之蛋白的功能在酵母菌中仍不清楚。而人體中合成CoQ₁₀之路徑與相關蛋白或酵素功能是否與酵母菌中的發現一樣，目前仍所知甚少。

根據在酵母菌中的研究所擬出之CoQ₆的生合成路徑如圖二^{1,6,7}。CoQ₆側鏈上之類異戊二烯單元是來自由乙炔輔酶A (acetyl-CoA) 經甲巰胺酸鹽路徑 (mevalonate pathway) 所合成之「三萜基焦磷酸鹽 (farnesyl pyrophosphate; FPP)」。FPP具有三個類異戊二烯單元 (isoprenoid unit)，而且也是合成膽固醇 (cholesterol) 的前驅物 (precursor)。至於CoQ₆的苯醌環結構則來自4-羥基-苯丙酸 (4-hydroxybenzoic acid)，其以酪胺酸 (tyrosine) 或苯丙胺酸 (phenylalanine) 為原料合成而來^{1,6}。接下來，CoQ₆之末端合成路徑則需九個Coq胜肽 (polypeptide) 的參與，其蛋白名稱為Coq1p至Coq9p (p代表polypeptide)，且分別為COQ1至COQ9基



圖二、酵母菌中輔酶Q6 (CoQ6) 之合成路徑

3-羥基-3-甲基戊二醯基-輔酶A為3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)。三萜基焦磷酸鹽 (farnesyl pyrophosphate; FPP) 為CoQ和膽固醇生成之共同前驅物。在該前驅物之後的CoQ合成特有之末端合成路徑已知需九個Coq蛋白，其中Coq4p、Coq8p和Coq9p的功能仍不明(?)而其他六個Coq蛋白則已知為具特定催化CoQ結構合成之酵素。

因所製造。而酵母菌*S. cerevisiae*需這些Coq蛋白是經由缺乏CoQ₆的酵母菌突變株 (mutant) 和功能性互補試驗 (functional complementation test) 篩選鑑定出來的⁷。如圖二所示，Coq1p本身為反式多異戊烯轉移酶 (*trans*-prenyl-transferase)，將三萜基焦磷酸鹽轉變成為多異戊烯焦磷酸鹽 (polyprenyl pyrophosphate)，在此先形成了CoQ₆所需之類異戊二烯側鏈。接下來，Coq2p或多異戊烯-4-羥基-苯丙酸轉移酶 (polyprenyl-4-hydroxy-benzoic acid transferase) 催化將類異戊二烯側鏈連結至4-羥基-苯

丙酸的苯環 (benzene ring) 上之反應，而形成第一個膜上之CoQ中間產物 (CoQ intermediate)：「多異戊烯-4-羥基-苯丙酸 (polyprenyl-4-hydroxy-benzoic acid)」或「4-羥基-3-多異戊苯丙酸鹽 (4-hydroxy-3-polyprenyl-benzoic acid)」。從此中間產物再進一步形成最後的CoQ₆已知需Coq3p至Coq9p等七個蛋白。不過，目前對於Coq4p、Coq8p和Coq9p的實際功能則尚未研究出，甚至不清楚其是否為酵素。但根據序列，Coq8p被猜測為一磷酸酶 (phosphatase)。而Coq3p、Coq5p、Coq6p和Coq7p則已被證明皆為酵素，且作用在苯醌環上以形成CoQ的其它側支結構⁷。

依據序列同源性 (sequence homology) 原理，相對於酵母菌之COQ基因或Coq蛋白，哺乳類動物中之同源分子 (homolog) 皆已被鑑定出⁷。Coq1p在小鼠 (mouse) 或人類細胞中已知是由PDSS1和PDSS2蛋白所構成的異質四聚體 (heterotetramer)。PDSS1和PDSS2為多異戊二磷酸鹽合成酶之次單元1和次單元2 (subunit 1 and subunit 2 of polyprenyl diphosphate synthase) 的縮寫。其他相對酵母菌Coq2p至Coq9p的人類同源蛋白之名稱為COQ2至COQ9蛋白。而製造以上人類蛋白之基因的命名則為PDSS和COQ基因。以上不同基因和蛋白在不同物種之正式名稱可自National Institute of Biotechnology Information (NCBI) 網站查詢得到。除了PDSS1、PDSS2組成之多異戊二磷酸鹽合成酶的酵素功能有被驗證過⁸，其它在酵母菌具有酵素功能之人類COQ蛋白是否在人類細胞具有相同催化功能則尚未被驗證。不過在此要再強調的是CoQ為coenzyme Q之縮寫，但許多人會將CoQ和COQ基因/蛋白的名稱搞混。目前研究人類PDSS或COQ蛋白的困境在於市面上沒有被驗證過之可靠抗體。而且，即

使是在酵母菌研究中，這些Coq蛋白之酵素活性分析需使用放射線同位素標記的受質。不僅這些受質通常不可得或用化學儀器分析具放射性活性之產物很難達成，有文獻也指出在酵母菌中可行之酵素活性分析方法在人類細胞中不一定適用⁹。

由Clarke團隊的研究成果，我們可知在酵母菌中Coq2p為粒線體內膜上的穿膜蛋白，而其它Coq蛋白則皆為位在基質但緊靠內膜之粒線體蛋白。而且，除了Coq1p，數個Coq蛋白質會有直接的交互作用（interaction），且可能形成一個多次單元複合體（multi-subunit complex），其或許提供這些CoQ末端合成所需之蛋白一個互相合作且有效合成CoQ的平台⁷。不過，目前在人類COQ蛋白中，只有COQ4蛋白¹⁰、COQ5蛋白¹¹和COQ8蛋白¹²有被證明是位於人類細胞之粒線體中。其中有關人類COQ5蛋白之研究，則來自本實驗室最近的發現。我們製造出具特异性（specificity）之抗人類COQ5蛋白的多株抗體（polyclonal antibody），並進而證明人類COQ5蛋白如多數具前序列（presequence）之基質蛋白，主要以去除前序列後之成熟型式（mature form）存在，且該成熟型式只存在於粒線體中¹¹。

人類之CoQ₁₀缺乏症

CoQ₁₀缺乏症直到近幾年來才受到注意且被認定為人類疾病，但許多臨床醫師仍不清楚這方面的報導。此症之臨床表現、診斷、病因、現行治療方法等詳細說明可見Emmanuele等人（Michio Hirano團隊）於2012年所發表之綜論文章¹³。根據這篇文章，我們可瞭解到，CoQ₁₀缺乏症依其表現出來的症狀可

分成五類：（1）腦肌病（encephalomyopathy）；（2）單發性肌病（isolated myopathy）；（3）腎病（nephropathy）；（4）幼兒型多系統性疾病（infantile multisystemic disease）；（5）小腦失調症（cerebellar ataxia）。從目前已在文獻中報導之113個病例和該團隊新收納之36個案例（共149案例）中，該團隊歸納出患CoQ₁₀缺乏症之病人以第五型的表現型（phenotype）佔最多數（佔94個案例）。該文章也指出，用高效液相層析儀（high-performance liquid chromatography）來偵測病人肌肉組織中CoQ₁₀的含量為最可靠用來診斷CoQ₁₀缺乏症之確認試驗（confirmatory test）。由於血漿中之CoQ₁₀含量會受飲食影響，故血液中的檢驗並不可靠。

CoQ₁₀缺乏症可再分「原發型CoQ₁₀缺乏症」和「次發型CoQ₁₀缺乏症」。原發型是指該缺乏症由PDSS或COQ基因之突變所造成；而次發型是指非CoQ₁₀合成相關基因的突變所造成^{6,13,14}。不過，如Emmanuele等人之綜論文章所言，很多有小腦失調症表現型之CoQ₁₀缺乏症病人缺乏分子診斷結果¹³，故也難區分為原發型或次發型CoQ₁₀缺乏症。Quinzii和Hirano在2011年發表之綜論文章中，很詳細地描述了自1989年第一個有關CoQ₁₀缺乏症的報導至最近幾年每篇有關CoQ₁₀缺乏症之論文的簡述¹⁴。根據上述這些綜論文章，目前已知原發型CoQ₁₀缺乏症可由PDSS1、PDSS2、COQ2、COQ6、COQ8/ADCK3/CABC1、和COQ9基因之突變所造成。最近這方面的論文是關於COQ6基因突變的發現，該報導指出具COQ6基因突變之病人，除了有上述第三型的腎病症狀，尚有感覺神經性耳聾（sensorineural deafness）的症狀¹⁵。此外，雖然COQ4基因本身的突變和原發

型CoQ₁₀缺乏症的直接關係尚未被確認，但Salviati等人最近的論文指出，一個患有CoQ₁₀缺乏症的病人，其染色體9q34有3.9Mb的缺失（deletion），而該缺失片段包含了COQ4基因所在¹⁶。在次發型CoQ₁₀缺乏症方面，文獻中的研究顯示，有APTX、ETFDH（即製造ETF-QO之基因）和BRAF基因突變的病人，也有CoQ₁₀缺乏的症狀^{13,14}。另一方面，如Quinil和Hirano之綜論文章所整理，很多報導顯示許多有粒線體疾病（mitochondrial diseases）的病人會有次發型CoQ₁₀缺乏症。這些病人有些被證明帶有致病性（pathogenic）粒線體DNA（mtDNA）突變或mtDNA缺少症狀（mtDNA depletion syndrome），但有些則未有確切的分子診斷結果¹⁴。如Sacconi等人之論文指出，一些具有mtDNA常見缺失（mtDNA common deletion）、有mtDNA之A3243G突變或A8344G突變的病人肌肉中有CoQ₁₀含量下降之情形。而且，口服CoQ₁₀補充之治療對有CoQ₁₀缺乏症之病人的臨床症狀大多有明顯改善；但同樣的CoQ₁₀補充，卻對絕大部分肌肉中CoQ₁₀含量正常之病人的臨床症狀無明顯改善¹⁷。不過，在以上這些文獻中，並沒有學者提出假說來解釋前述三種基因突變、mtDNA突變或是粒線體疾病導致次發型CoQ₁₀缺乏症之可能機制。

內生性CoQ含量末端合成基因或蛋白表現在哺乳類動物組織和細胞中產生變化的情形

如Turunen等人和Bentinger等人所寫之綜論文章所整理，目前研究顯示不同生理狀況、實驗性狀況或疾病狀態可造成動物或人體組織中CoQ含量的變化^{1,6}。不過，這些結果絕大多數為來自在老鼠中的研究。生

理狀況如運動、對寒冷之適應（cold adaptation）會使CoQ含量增加；老化則使CoQ含量下降。實驗性狀況如使用「過氧化體增生物活化受體 α （peroxisome proliferator-activated receptor α ；PPAR α ）」的催動劑（agonist）會使動物組織之CoQ生成增加；而常用來治療高膽固醇血症（hypercholesterolemia）之statins類藥物則會使動物組織之CoQ含量下降。如Turunan等人之綜論文章所討論：statins藥物是「3-羥基-3-甲基戊二酰基-輔酶A還原酶（3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase；HMG-CoA reductase）」的抑制物，其藉由抑制該酵素產物（甲纈胺酸鹽）之生成來抑制膽固醇之生成。但既然甲纈胺酸鹽也是CoQ合成的共同前驅物（見圖二），故statins藥物也會使CoQ合成受阻。因此，statins藥物在臨床上造成肌肉功能不良之副作用可能與肌肉中的CoQ₁₀含量下降有關¹。但因無臨床研究可取得服用此藥物之病人的肌肉組織來偵測CoQ₁₀含量，故此概念一直無法在人體中被驗證。另外，在疾病狀態方面，心肌病（cardiomyopathy）或各種複雜肌病（complex myopathy）則分別會使組織內CoQ含量下降；但有阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）的人體組織或有第二型糖尿病（type II diabetes）之大鼠（rat）肝組織中的CoQ含量卻有上升的情形^{1,6}。

在培養細胞（cultured cells）的模式下，目前也有一些會造成內生性CoQ之含量變化的相關研究。但大多臨床研究和動物實驗皆無探討生理變化、藥物處理或疾病狀態如何影響CoQ末端合成所需之PDSS或COQ蛋白及相對應基因的表現變化情形及其調控機制，只有極少數報導有用人類細胞來探討此議題。Brea-Calvo等人發現，會造成氧化壓力之抗癌藥物

如「camptothecin」和「小紅莓 (doxorubicin)」等會使人類癌細胞中的CoQ₁₀含量上升，也使COQ4、COQ7、COQ8基因之mRNA表現上升。但他們未偵測PDSS或其他COQ基因的表現。再者，他們用4-胺基苯甲酸鹽 (4-aminobenzoate) 這個COQ2酵素之競爭型抑制物來處理細胞，除了會抑制CoQ₁₀的合成，也使camptothecin引發之氧化壓力 (oxidative stress) 和細胞凋亡 (apoptosis) 程度上升¹⁸。更進一步地，同樣的團隊證明camptothecin引發之COQ7基因的誘發 (induction) 是藉由「NF-κB」這個轉錄因子 (transcription factor) 來活化，且其在癌細胞經camptothecin處理後之存活扮演重要的角色¹⁹。再者，Dhanasekaran等人的研究顯示，以在老鼠身上會造成巴金森氏症 (Parkinson's disease) 之毒物「1-甲基-4-苯基-1,2,3,6四氫吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine; MPTP)」來處理細胞，會使人類細胞中的CoQ₁₀含量增加，也使小鼠細胞中的CoQ₉和CoQ₁₀含量上升。而MPTP在小鼠中也會使其腦組織中的CoQ₉和CoQ₁₀含量增加²⁴。事實上，已知MPTP造成巴金森氏症之機制是因會在神經細胞中被代謝成可抑制粒線體複合體 I 之「1-甲基-4-苯基吡啶陽離子 (1-methyl-4-phenylpyridinium; MPP⁺)」，且此狀況會造成氧化壓力²⁰。所以，我們可合理地推論，氧化壓力很可能與上述不同狀況下造成內生性CoQ生成或含量增加有關，但二者之直接關聯在這些研究中並沒有被證明。

在本實驗室一個探討粒線體功能缺失 (mitochondrial dysfunction) 和氧化壓力對CoQ₁₀含量影響的研究中²¹，我們發現antimycin A (粒線體複合體 III 抑制物) 處理人類143B細胞後和143B細胞缺mtDNA (其製造粒線體複合體 I、III、IV、V之13

個次單元) 的狀態 (即在143B-ρ⁰細胞中) 皆會使CoQ₁₀含量下降。但由於此兩種狀況也同時會造成氧化壓力或活性氧分子生成增加，我們想知道主要是粒線體功能缺失亦或是氧化壓力的因素使CoQ₁₀含量下降，故分別使用過氧化氫 (hydrogen peroxide; H₂O₂) 和破壞粒線體膜電位 (membrane potential) 之化學去偶合劑 (chemical uncoupler) FCCP來處理143B細胞。我們發現，H₂O₂會使CoQ₁₀含量上升，而FCCP使CoQ₁₀含量下降，但兩者卻都使PDSS2和除了COQ3基因以外之數個COQ基因的mRNA表現上升。不過，FCCP會使PDSS1和COQ3基因的mRNA表現下降。更進一步地，以我們自製的COQ5抗體，我們發現使CoQ₁₀含量下降之FCCP處理也抑制了COQ5蛋白之成熟型式的形成¹¹。因此我們推測，氧化壓力會藉由誘發PDSS和COQ基因表現而使CoQ₁₀含量上升，但嚴重的粒線體功能缺失可能因使粒線體膜電位下降而抑制這些位於粒線體之PDSS和COQ蛋白進入粒線體來形成成熟且有功能的蛋白。我們也認為，此可能與粒線體疾病造成次發型CoQ₁₀缺乏症之機制有關。

結語

CoQ在粒線體的功能扮演重要的角色，也是唯一的內生性脂溶性抗氧化物。CoQ₁₀缺乏症已知會使病人造成多種臨床病理變化，而各種生理性、藥物處理及疾病狀態也會造成內生性CoQ含量的變化。哺乳動物和人類細胞之PDSS和COQ基因和其製造之蛋白之相關研究仍很少。針對這些蛋白，研究者仍無被驗證具特異性之市售抗體可使用，使得我們對人類內生性CoQ₁₀之瞭解仍處於混沌之中。外來之CoQ即使能被人體吸收而進入循環或血液系統中，但能進入組織或粒線體內的含量比例其實相當少。因此，一些人類疾

病之症狀，若經外來CoQ治療會有改善，或許與該疾病造成組織中內生性CoQ含量降低有關。當人們一窩蜂炒作外來CoQ之功效時，應更專注於致力研究如何從內生性CoQ下手來瞭解疾病機制和促進健康。

參考文獻

1. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1660:171-199.
2. Karp, G. *Cells and Molecular Biology. Concepts and Experiments*: John Wiley & Sons; 2008.
3. Lenaz G, Fato R, Formiggini G, Genova ML. The role of coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S8-33.
4. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S41-50.
5. Maroz A, Anderson RF, Smith RA, Murphy MP. Reactivity of ubiquinone and ubiquinol with superoxide and the hydroperoxyl radical: implications for in vivo antioxidant activity. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:105-109.
6. Bentinger M, Tekle M, Dallner G. Coenzyme Q--biosynthesis and functions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396:74-79.
7. Tran UC, Clarke CF. Endogenous synthesis of coenzyme Q in eukaryotes. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S62-71.
8. Saiki R, Nagata A, Kainou T, Matsuda H, Kawamukai M. Characterization of solanesyl and decaprenyl diphosphate synthases in mice and humans. *FEBS J*. 2005;272:5606-5622.
9. Tekle M, Turunen M, Dallner G, Chojnacki T, Swiezewska E. Investigation of coenzyme Q biosynthesis in human fibroblast and HepG2 cells. *J Biochem Biophys Methods*. 2008;70:909-917.
10. Casarin A, Jimenez-Ortega JC, Trevisson E, Pertegato V, et al. Functional characterization of human COQ4, a gene required for coenzyme Q₁₀ biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;372:35-39.
11. Chen SW, Liu CC, Yen HC. Detection of suppressed maturation of the human COQ5 protein in the mitochondria following mitochondrial uncoupling by an antibody recognizing both precursor and mature forms of COQ5. *Mitochondrion*. 2013;13:143-152.
12. Iizumi M, Arakawa H, Mori T, Ando A, Nakamura Y. Isolation of a novel gene, CABC1, encoding a mitochondrial protein that is highly homologous to yeast activity of bc1 complex. *Cancer Res*. 2002;62:1246-1250.
13. Emmanuele V, López LC, Berardo A, Naini A, Tadesse S, Wen B, D'Agostino E, Solomon M, DiMauro S, Quinzii C, Hirano M. Heterogeneity of coenzyme Q10 deficiency: patient study and literature review. *Arch Neurol*. 2012;69:978-983.
14. Quinzii CM, Hirano M. Primary and secondary CoQ₁₀ deficiencies in humans. *Biofactors*. 2011;37:361-365.
15. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, et al. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest*. 2011;121:2013-2024.
16. Salviati L, Trevisson E, Rodriguez Hernandez MA, Casarin A, et al. Haploinsufficiency of COQ4 causes coenzyme Q₁₀ deficiency. *J Med Genet*. 2012;49:187-191.
17. Sacconi S, Trevisson E, Salviati L, Aymé S, et al. Coenzyme Q10 is frequently reduced in muscle of patients with mitochondrial myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2010;20:44-48.
18. Brea-Calvo G, Rodríguez-Hernández A, Fernández-Ayala DJ, Navas P, Sánchez-Alcázar JA. Chemotherapy induces an increase in coenzyme Q₁₀ levels in cancer cell lines. *Free Radic Biol Med*. 2006;40:1293-1302.
19. Brea-Calvo G, Siendones E, Sánchez-Alcázar JA, de Cabo R, Navas P. Cell survival from chemotherapy depends on NF-kappaB transcriptional up-regulation of coenzyme Q biosynthesis. *PLoS One*. 2009;4:e5301.
20. Schulz JB, Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res*. 2004;318:135-147.
21. Yen HC, Chen FY, Chen SW, Huang YH, et al. Effect of mitochondrial dysfunction and oxidative stress on endogenous levels of coenzyme Q₁₀ in human cells. *J Biochem Mol Toxicol*. 2011;25:280-289.