

ОГЛЯД

УДК 577.161.6

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ УБІХІНОНУ В ПРОЦЕСАХ
МЕТАБОЛІЗМУ КЛІТИНИ**

В. Дзюба¹, О. Кучменко^{1,2}

*¹Мелітопольський державний педагогічний університет
імені Богдана Хмельницького
вул. Гетьманська, 20, Мелітополь 72300, Україна
e-mail: dziuba-v-v@yandex.ua*

*²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені М.Д. Стражеска» НАМН України
вул. Народного Ополчення, 5, Київ 03680, Україна
e-mail: kuchmeb@yahoo.com*

CoQ₁₀ – вітаміноподібний жиророзчинний хінон, що міститься у клітинах і мембранах усіх живих організмів. Убіхінон відіграє ключову роль у життєдіяльності клітини й організму загалом як компонент ланцюга транспорту електронів у мітохондріях і антиоксидант. Також CoQ виконує низку інших функцій, з чим, імовірно, і пов'язана його локалізація в різних субклітинних фракціях. Убіхінон здатен впливати на активність великої кількості ферментів із різноманітними функціями (антиоксидантними, енергетичними та ін.). Окрім того, він є незамінним кофактором для забезпечення нормальної роботи дигідрооратдегідрогенази та роз'єднуючих білків UCPs. Також убіхінон проявляє властивості регулятора генетичної експресії, завдяки чому він здатен впливати на перебіг запальних процесів і метаболізм ліпідів у клітинах живих організмів. Окрім того, CoQ бере участь в епігенетичній регуляції активності різноманітних генів за допомогою мікроРНК, модифікації гістонів і метилювання ДНК. CoQ₁₀ є прикладом лікарських засобів метаболічної дії та може бути рекомендований для профілактики й лікування метаболічних порушень за різноманітних патологічних станів.

Ключові слова: убіхінон (коензим Q₁₀), мікроРНК, активні форми кисню, генетична експресія

Убіхінон і біоенергетичні процеси

Убіхінон, що міститься в живих організмах, – це 2,3-диметоксі-5-метил-6-поліпреніл-1,4-бензохінон, а його поліпреніловий боковий ланцюг складається з 6–10 ланок. Усі досліджувані тканини ссавців містять коензим Q₁₀ (CoQ₁₀), винятком є тканини шурів (CoQ9 – 90 %, CoQ10 – 10 %, слідові кількості CoQ7 і CoQ8) [1]. Убіхінон може перебувати у трьох станах: повністю окислений убіхінон, семіхінон і повністю відновлений убіхінол. Через свою гідрофобність убіхінон може перебувати лише у трьох фізичних станах: зв'язаний з білками, розчинений у ліпідному бішарі, а також утворюючи міцелярні агрегати. Показано, що більш ніж 84 % убіхінону не зв'язано з білками [18]. Активність компонентів дихального ланцюга чутлива до змін співвідношення убіхінон/убіхінол у пулі [21]. Комплекс I окислює NADH⁺ в мітохондріях і відновлює убіхінон у ліпідному бішарі внутрішньої мітохондріальної мембрани. Вважається, що два електрони переносяться на Q₁₀ за допомогою залізосірнистих кластерів по одному, шляхом двох почергових реакцій [25]. Комплекс II

передає електрони на убіхінон без створення трансмембранного протонного градієнта. Він необхідний для окислювального фосфорилування, однак безпосередньо не бере участі в запасанні енергії [11]. Комплекс III – це свого роду точка перетину відновлених еквівалентів, що надходять від різноманітних дегідрогеназ. Він каталізує перенесення електронів від убіхінолу до водорозчинних цитохромів с-типу, тим самим продукуючи транслокацію протонів крізь мембрану та перетворюючи енергію на електрохімічний протонний градієнт [18].

Окрім безпосередньої участі у процесі утворення АТФ, убіхінон також задіюється в різноманітних регуляційних процесах, пов'язаних з роботою ланцюга переносу електронів. Використання як основного субстрату жирних кислот замість глюкози призводить до додаткової експлуатації убіхінону із пулу та його окислення, що, у свою чергу, може викликати сплеск утворення АФК. Насичення мітохондрій убіхінолом призводить до зворотного транспорту електронів з убіхінолу на комплекс I, що призводить до локальної генерації супероксиду. Очевидно, убіхінон регулює роботу ланцюга переносу електронів залежно від певного субстрату [10].

Ще одна регуляторна функція убіхінону пов'язана з роз'єднуючими білками (UCPs). Ці білки роз'єднують процеси протонування та запасання енергії, в результаті чого утворюється тепло. Ці білки розміщуються на внутрішній мітохондріальній мембрані та здатні транспортувати H^+ усередину мітохондрій, тим самим впливаючи на протонний градієнт і сприяючи виробництву тепла. У ході експериментів було показано, що Q_{10} є обов'язковим кофактором для функціонування цих білків. Убіхінон здатен транспортувати H^+ від жирних кислот до акцепторних груп UCP [34].

Функції убіхінону в клітинній мембрані та субклітинних компартментах

Убіхінон міститься не лише в мітохондріях, а й у цитоплазмі клітин і різноманітних органелах. Наприклад, в апараті Гольджі його концентрація навіть більша, ніж у самих мітохондріях. У плазматичній мембрані убіхінон бере участь в роботі різноманітних дегідрогеназ, зокрема, NADH-цитохром- b_5 -редуктази та NADPH-хінон-редуктази. Він здатен стабілізувати плазматичні мембрани, регенерувати інші антиоксиданти, регулювати керамід-залежний шлях, що бере участь у розвитку апоптозу. Убіхінол може інгібувати Mg^{2+} залежну нейтральну сфінгомеліназу (n-SMазу) на етапі ініціювання апоптозу, тим самим запобігаючи активації каспази [24].

Окрім етапи біосинтезу убіхінону можуть відбуватись у апараті Гольджі та ендоплазматичному ретикулумі. Ubiad1 – позамітохондріальна пренілтрансфераза, що бере участь у синтезі убіхінону в мембранному відсіку Гольджі. Показано, що деградація Ubiad1 призводить до зменшення пулу убіхінонолу в клітинній мембрані й АФК-опосередкованої ліпідної пероксидації. Таким чином, позамітохондріальний убіхінон захищає субклітинні компартменти і клітинні мембрани від окислювального пошкодження [32].

До найбільш досліджених функцій позамітохондріального убіхінону належить його роль у транспортуванні електронів усередині плазматичної мембрани. Трансплазматичний мембранний ланцюг складається із трьох компонентів [22].

NADH-убіхінон-редуктазні ферменти розміщуються з цитозольного боку мембрани та відповідають за регуляцію співвідношення $NAD^+/NADH$ і відновлення аскорбату. CoQ_{10} міститься всередині мембрани та виконує функцію переносника. Екто-нікотинаміддинуклеотид оксидази (eNOX) містяться на зовнішньому боці плазматичної мембрани та функціонують як термінальні оксидази, що беруть участь у процесах регуляції росту й диференціювання клітин [22].

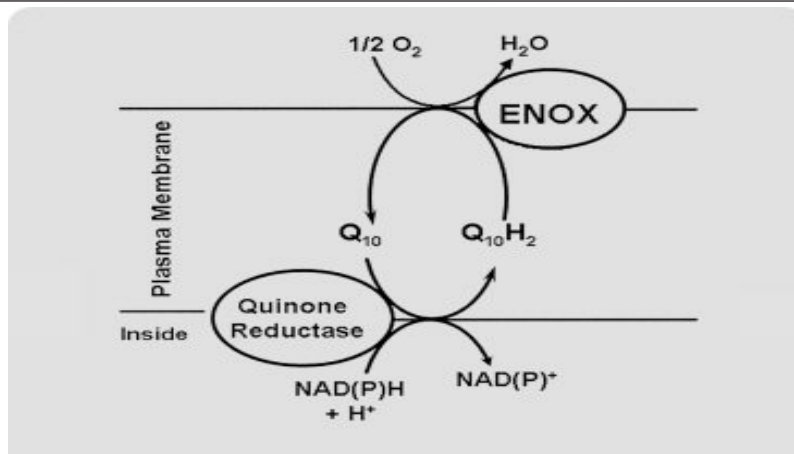


Рис. 1. Схема роботи трансплазматичного мембранного ланцюга переносу електронів [22]

Також убіхінон виконує низку функцій у комплексі Гольджі та плазматичних мембранах. Наприклад, він є незамінним компонентом під час перебігу $NADH$ -оксидоредуктазолізних реакцій, таких як синтез NO . Ендотеліальна нітрит-оксид синтаза (eNOS) регулює синтез оксиду нітрогену – важливого медіатора багатьох клітинних функцій. eNOS локалізується в апараті Гольджі та у плазматичних мембранах клітин. Припускається, що убіхінон може впливати на ендотеліальну дисфункцію шляхом «ре-спряження» eNOS та модуляції NO -залежної регуляції [23].

На участь убіхінону в електрон-транспортних процесах усередині плазматичної мембрани вказує той факт, що $NADH$ -оксидазна (NOX) активність подавляється в результаті видалення CoQ_{10} з клітини та знову відновлюється при введенні убіхінону. Окрім того, окислення семіхінону в плазматичній мембрані сприяє генерації H_2O_2 , що може виступати як регулятор генної експресії [34].

Під час досліджень було встановлено, що в результаті дисфункції нітрит-оксид синтази всередині клітини збільшується концентрація АФК. Убіхінон, впливаючи на eNOS, керує потоком електронів, котрі від $NADH^+$ передаються на флавіни FAD і FMN, які, у свою чергу, мають здатність відновлювати молекулярний кисень [23].

Убіхінон як антиоксидант

Убіхінон – унікальний антиоксидант, оскільки він синтезується ендогенно та наявний у всіх мембранах. Він перевершує інші антиоксиданти як кількісно, так і якісно. Його захисна дія спрямована на ліпіди, білки та ДНК. Однією із найважливіших антиоксидантних властивостей убіхінону є його здатність регенерувати інші антиоксиданти, такі як альфа-токоферол і аскорбінова кислота. Високі рівні АФК сприяють розвиткові різноманітних негативних процесів в організмі, однак їхня концентрація має підтримуватися на певному рівні для забезпечення нормального функціонування клітини. Убіхінон, у свою чергу, може не тільки виступати як антиоксидант, а й бути прооксидантом [7]. Убісеміхінон може брати участь в утворенні супероксид-аніона, котрий перетворюється на пероксид водню. Наявність цих АФК необхідна для регуляції окисно-відновного потенціалу, генної експресії, біосинтезу та фолдингу, коректного функціонування сигнальних систем [19].

У процесі роботи ланцюга переносу електронів у мітохондріях утворюється певна кількість АФК, котрі, за надлишкових концентрацій, можуть викликати окислювальне пошкодження клітини. Оксидативний стрес – це порушення балансу між швидкістю

утворення АФК й антиоксидантним захистом у біологічних системах. Він призводить до деградації таких основних клітинних компонентів, як жири, білки та нуклеїнові кислоти. Є три основних механізми боротьби з окислювальним пошкодженням. Перший – запобігання виробництву та швидка інтоксикація вільних радикалів. Другий механізм – переривання розповсюдження ПОЛ дезактивацією проміжних радикалів ланцюга (убіхінол, частіш за все, також працює за цим принципом). Мобільність молекул дає змогу перехоплювати радикали та перетворювати їх на більш стабільні молекули, тим самим зупиняючи розповсюдження ланцюга ПОЛ. Третій – це усунення та ремонт пошкоджених у результаті окислення молекул, відновлення нормальної структури клітини [21].

Дані останніх 50 років, зібрані в ході експериментів на ліпосомах, мітохондріях, мікросомах, субмітохондріальних частках серця крупної рогатої худоби та ліпопротеїнах крові, показали, що CoQ_{10} у відновленій формі (убіхінол) є ефективним антиоксидантом та інгібітором процесів ПОЛ. Ефективність убіхінолу як інгібітора процесів ПОЛ заснована на його комплексному впливі на ці процеси. Дія убіхінолу спрямована на запобігання виробництву ліпідних пероксидних радикалів ($\text{LOO}\cdot$) під час ініціації. Окрім того, убіхінол також демонструє високу ефективність у боротьбі з білковим окисленням, виступаючи в ролі антиоксиданта, «обриваючи» окислювальні ланцюги і тим самим запобігаючи розповсюдженню окислативного пошкодження. Він одночасно інгібує ініціацію самого процесу ланцюгового ПОЛ і заважає ПОЛ на стадії розповсюдження пошкоджувального окислення серед ліпідів та білків, що не характерне для інших антиоксидантів. Однак убіхінол не може захистити від усіх типів окисного пошкодження. Пероксинітрати, котрі утворюються у тканинах із надлишковим виробництвом оксиду нітрогену та супероксиду, можуть пошкоджувати мітохондріальну нікотинаміднуклеотидтрансгідрогеназу. В даному випадку CoQ_{10} не є ефективним [7].

У крові ссавців убіхінон міститься в ліпопротеїнах. Насамперед він використовується для запобігання окислення ліпопротеїнів низької густини. Взаємодіючи з ліпопротеїнами крові, убіхінон може впливати на перебіг атеросклеротичного процесу. Однак не завжди позитивні ефекти, отримані в результаті застосування убіхінону, можна пояснити виключно його антиоксидантними властивостями. Дослідження показали, що CoQ_{10} також впливає на низку інших регуляторних механізмів клітини [7].

Убіхінон як регулятор генетичної експресії

Убіхінон був ідентифікований як модулятор експресії генів у клітинах HeLa, CaCo-2 клітинах, моноцитах THP-1, у серці C57BL/6 мишей та деяких тканинах SAMP1 мишей [31].

При дослідженні впливу убіхінону на експресію приблизно 10 000 генів у клітинах кишечника людини CaCo-2 було встановлено, що він підвищував експресію 694 генів у 2 і більше разів. Активність тільки одного гена зменшилася в 1,5–2 рази під впливом убіхінону. Виявлені гени кодують білки, що беруть участь у передачі клітинних сигналів, процесах метаболізму, транспорту, контролюють транскрипційні процеси й ембріональний розвиток, а також беруть участь у патогенезі різноманітних захворювань [13].

Убіхінон бере участь у придушенні початкових стадій апоптозного каскаду, котрі пов'язані з активністю каспази-3. Також убіхінон впливає на 2 гени гуаніннуклеотидзв'язуючого білка, котрі відіграють важливу роль у розвитку хвороби Альцгеймера. Окрім того, білок mgc3358, синтез якого модулюється убіхіноном, задіяний у розвитку хвороби Хаттінгтона. Також убіхінон здатен уповільнювати втрату дофамінових нейронів під час хвороби Паркінсона [13].

Вчені припускають, що убіхінон може впливати на АФК-чутливі внутрішньоклітинні регуляторні шляхи і як антиоксидант, і як прооксидант. Убіхінон не тільки нейтралізує активні форми кисню, а й сам здатен бути джерелом супероксид-аніон радикала, котрий може перетворюватись на пероксид водню. Окрім того, з плазматичною мембраною клітини пов'язана робота NADPH оксидазної системи (Nox) та NADH оксидо-редуктазного комплексу (CNOX), функціонування котрих призводить до утворення O_2^-/H_2O_2 . На рис. 2 схематично показано, як ці АФК здатні впливати на процеси транскрипції у клітині. Впливаючи на велику кількість генів із різноманітними функціями, убіхінон виступає як перспективний регулятор клітинних процесів [19, 13].

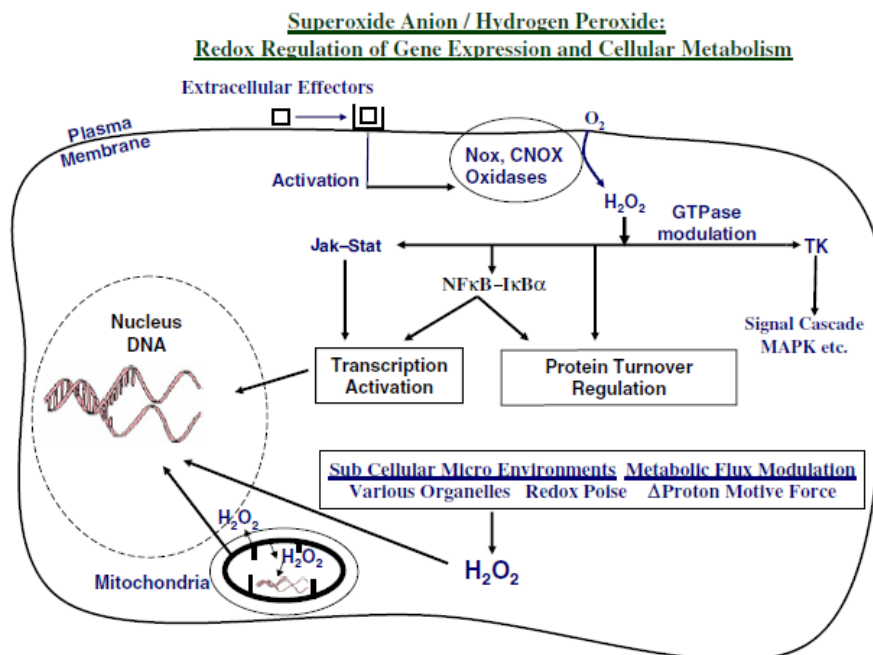


Рис. 2. Окисно-відновна регуляція генетичної експресії та клітинного метаболізму за допомогою супероксид-аніона/гідропероксиду [19]

Нещодавні дослідження показали, що убіхінон здатен подавляти експресію гена iNOS, впливаючи таким чином на NO-опосередкований сигнальний шлях. Також він здатен чинити вплив на транскрипційний фактор NF- κ B незалежно від своїх антиоксидантних властивостей. Припускається, що убіхінон подавляє активність I κ B kinase-2 [28].

Застосування CoQ_{10} у лікуванні остеоартриту призводить до інгібування таких медіаторів запалення як MMP-13, IL-1b, IL-6, IL-15 [17].

Дослідження показали, що убіхінон може інгібувати старіння стовбурових клітин, пов'язане з діяльністю D-галактози, впливаючи на Akt/mTOR сигнальний шлях через послаблення експресії генів, які кодують білки p16, p53, та p21 [38].

У ході іншого дослідження було ідентифіковано 272 убіхінол-чутливих гени. Серед цих генів були й ті, котрі беруть участь у регуляції запальних процесів (TNF α , CXCL2), а також клітинній диференціації й апоптозі (PMAIP1, NR4A2, CFLAR, MMD) [31].

CoQ_{10} впливає на роботу фактора транскрипції PPAR α , котрий регулює експресію генів, які кодують ферменти і транспортні білки. Таким чином, коректуючи роботу PPAR α ,

CoQ₁₀ може впливати на метаболізм ліпопротеїнів, протидіяти накопиченню холестерину в макрофагах, а також проявляти протизапальну й антипроліферативну дію [31].

Експерименти на SAMP1 мишах показали, що добавки убіхінону захищають від викликаного віковими факторами зменшення експресії SIRT1 та SIRT3, а це призводить до активації PGC-1 α . Як результат CoQ₁₀ запобігає пов'язаному з віком зниженню активності комплексу I ланцюга транспорту електронів у мітохондріях, а також збільшенню кількості оксидативних стрес-маркерів [16].

Досліди на тваринах з порушенням процесу біосинтезу убіхінону показали, що зниження вмісту Q₁₀ впливає на роботу генів, відповідальних за ріст (РНК-полімераза 2) і окисні реакції (цитохром P450 та супероксиддисмутаза). Вчені припускають, що убіхінон і убіхінол сприяють роботі захисних механізмів клітини, впливаючи на генну експресію [9].

Ген mev-1 кодує цитохром у великій підгрупі в другому комплексі ферментів сукцинат-убіхінон-оксидоредуктази. Встановлено, що мутанти mev-1-kn1 гіперчутливі до окисного стресу і передчасної смерті. Можливо, це обумовлено тим, що під впливом аномального гена збільшується продукція супероксидних аніон-радикалів. CoQ10 (але не вітамін E) збільшує тривалість життя лабораторних тварин, пригнічуючи надлишкове напрацювання супероксидних радикалів. Також CoQ10 пригнічує активність гена mev-1, яка призводить до надмірного апоптозу клітин [3, 14].

У ході експерименту на SAMP1 мишах було показано, що добавки убіхінону уповільнювали старіння шляхом активації SIRT1 (впливає на епігенетичне сайленсування генів) та PGC-1 α (бере участь в енергетичному обміні, мітохондріальному біогенезі). Експерименти з використанням клітинної лінії гепатоми людини показали, що при додаванні убіхінолу підвищується експресія SIRT1, SOD2 та PPARGC1A як відповідь на окисний стрес, що виник [39].

Вчені досліджували вплив різноманітних типів харчування на перебіг генетичних процесів у клітинах людей похилого віку. Порівнювали американську дієту з високим вмістом насичених жирних кислот (SFA), середземноморську дієту (Med) і середземноморську дієту з добавками екзогенного убіхінону (Med + CoQ). Порівняно з SFA дієтою у пацієнтів, які вживали дієти Med і Med + CoQ, було виявлено більш низькі рівні експресії генів p65, IKK- β , MMP-9, IL-1 β , JNK-1, sXBP-1, BiP/Grp78, а експресія гена I κ B була вищою. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що добавки коензиму, в поєднанні з дієтичним втручанням, можна використовувати з метою профілактики й лікування різноманітних патологічних процесів, що супроводжуються розвитком запальних реакцій та окислювального стресу [37].

Убіхінон у механізмах епігенетичної регуляції

Під епігенетичною регуляцією розуміють механізми зміни експресії генів, котрі не впливають на послідовність нуклеотидів у ДНК. До таких механізмів належать метилювання ДНК, модифікація гістонів і регуляція за допомогою мікроРНК.

Процес метилювання ДНК полягає у приєднанні метильної групи до цитозину в складі CpG-динуклеотиду в позиції C5 цитозинового кільця. У людини метилювано близько 1 % геномної ДНК. Функція метилювання полягає в активації/інактивації гена. У більшості випадків метилювання промоторних ділянок гена призводить до зменшення його активності [12].

Вчені досліджували вплив убіхінолу на процеси метилювання протизапальних генів. 14-денне вживання препарату екзогенного убіхінолу призвело до зменшення експресії генів PMAIP1, MMD, CXCL2 у моноцитах людини. Ці три гени кодують хемокіни, котрі

беруть участь у запальних процесах і диференціюванні моноцитів крові в макрофаги. Однак дослідження показали, що кількість метильованих острівців на генах PMAIP1 та MMD змінилася слабо. Метилування більшості острівців гена CXCL2 також не було залежним від добавок убіхінолу; застосування препарату, навпаки, призвело до зменшення кількості метильованих острівців. Теоретично, експресія даного гена мала би підсилитись, однак у результаті впливу убіхінолу активність CXCL2 знизилася більш ніж у 10 разів [12]. В іншому експерименті досліджували вплив убіхінолу на метилування генів, що відповідають за метаболізм ліпідів. Вчені намагалися встановити взаємозв'язок між зміною кількості метильованих острівців на промоторних ділянках генів ABCA1, ACSL1, ACYP1 та експресією цих генів. У ході досліджень на клітинах печінки мишей було встановлено, що убіхінол здатен впливати на експресію цих генів, однак не шляхом метилування-диметилування CpG-острівців на промоторних ділянках. Припускається, що зміни в експресії генів можуть бути обумовлені або метилуванням інших (не промоторних) ділянок генів, або модифікацією білків-гістонів [29].

МікроРНК – малі, некодуєчі молекули РНК, котрі виступають як негативний регулятор експресії на посттранскрипційному рівні. МікроРНК приєднуються до певної ділянки мРНК-мішені, що призводить до її блокування та/або деградації. На сьогоднішній день тільки в організмі людини виявлено більш ніж 1800 мікроРНК, однак їхня більша частина вивчена недостатньо. Багато авторів у своїх наукових дослідженнях показали, що СоQ може впливати на роботу (активуючи або подавляючи) більш ніж 40 різноманітних мікроРНК [6].

Експерименти на клітинах пупкової вени людини свідчать, що убіхінол проявляє протизапальну дію, впливаючи на активність мікроРНК-146а, її білок-мішень IRAK-1 та медіатор запалення ІЛ-6. Убіхінол, інгібуючи синтез мікроРНК-146а та прозапального цитокіна ІЛ-6, посилював синтез протизапального білка IRAK-1. Як результат – у клітинах спостерігалось згасання запальних процесів [26].

У дослідженнях *in vitro* на моноцитах людини було показано, що убіхінон інгібував експресію мікроРНК-146а, однак ці дані не були статистично значимими (активність мікроРНК-146а знизилася слабо). Подібне дослідження, проведене *in vivo* на печінці щурів, підтвердило ці результати. Виходячи з цього, вчені зробили висновок, що СоQ відповідає за тонку регуляцію перебігу запальної реакції шляхом помірнього зниження експресії мікроРНК-146а [30].

У ході досліджень *in vitro* з використанням людських макрофагів було встановлено, що СоQ₁₀ підсилював зворотний транспорт холестеролу, тим самим гальмуючи розвиток атеросклеротичного процесу. Дослідження показали, що кількість мікроРНК-378 зворотно корелює з експресією гена ABCG1 та відтоком холестерину. Це пов'язано з тим, що убіхінон інгібував синтез мікроРНК-378, котра мала би подавляти експресію ABCG1. У результаті збільшення кількості ABCG1 індукувався зворотний транспорт холестеролу за участю ліпопротеїнів високої густини [6]. Подібний експеримент *in vivo* було проведено на мишах. Впливаючи на роботу мікроРНК-378, убіхінол відміняв сайленсування А1(ABCA1) та G1(ABCG1). Надлишкова експресія мікроРНК-378 подавляла зворотний транспорт холестеролу, однак інгібування синтезу цієї мікроРНК сприяло підсиленню зворотного транспорту холестеролу за участю ліпопротеїнів [35, 36].

Убіхінон і регуляція активності ферментів

Будучи прооксидантом, сильним антиоксидантом, регулятором генетичної експресії та сигнальної трансдукції, убіхінон здатен впливати на активність великої кількості ферментів, що функціонують у клітинах.

У ході досліджень впливу убіхінолу на клітини серця людини, пошкоджені в результаті ішемії, було встановлено, що застосування CoQ_{10} сприяло індукції активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. Підвищувати активність антиоксидантних ферментів убіхінол здатен за рахунок зменшення витоку електронів із дихального ланцюга, а також редукції процесів утворення АФК. Окрім того, убіхінол може безпосередньо виступати як антиоксидант, а також регенерувати інші антиоксиданти (аскорбінова кислота, альфа-токоферол) [15].

За експериментальної ішемії міокарда у собак CoQ_{10} сприяє нормалізації рівня АТФ, лактату і креатинфосфату, запобігає порушенню скоротливої здатності міокарда. Убіхінони суттєво знижують вміст ендогенних перекисних ліпідів у мітохондріях серця, встановлено концентраційну залежність антиоксидантної дії CoQ_{10} і рівня ПОЛ у мітохондріях [3, 4].

На додаток до своєї біоенергетичної й антиоксидантної ролі, убіхінон також виступає як кофактор дигідрооратдегідрогенази. Цей фермент каталізує окислення дигідроорату до орорату в FMN-групі, котра редукується до FMNH₂. Потім FMNH₂ повторно окислюється за допомогою убіхінону, котрий перетворюється на убіхінол. Сам продукт реакції, орорат, є проміжною сполукою для синтезу піримідинів шляхом перетворення в рибонуклеотид. Вважається, що збільшення концентрації убіхінону в клітинах підсилює синтез піримідинів [20].

Гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) – фермент, що бере участь в обміні амінокислот і метаболізмі медіаторів запалення. Дослідження з використанням сироватки крові людини показали, що застосування убіхінолу зумовлює зниження активності ГГТ. Припускається, що, впливаючи на ГГТ, убіхінол сприяє зниженню окислювального стресу [27].

На сьогоднішній день не викликає сумнівів важлива роль ліпопротеїнових часток, таких як ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїни дуже низької густини (ЛПДНГ) та ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ), у розвитку патологій серцево-судинної системи, насамперед – атеросклерозу [2]. Атеросклероз – хронічне запальне захворювання стінок судин, пов'язане з окисленням ліпопротеїнів низької густини, відкладанням холестеролу в інтимі судин і запуском апоптотичних процесів у ендотеліальних клітинах [33]. Не один десяток років вчені усього світу розробляють способи боротьби з таким розповсюдженим захворюванням як атеросклероз. Дослідження з використанням CoQ_{10} показали, що він є перспективним засобом для боротьби з цим захворюванням. Коензим не тільки гальмує розвиток атеросклерозу, в деяких випадках він навіть сприяє регресові, впливаючи на велику кількість регуляторних механізмів у живому організмі.

Проявляючи антиоксидантні властивості, убіхінол інгібує окислення ЛПНГ. Застосування CoQ_{10} сприяло інгібуванню процесів ПОЛ, а також підвищувало активність каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази у тканинах серця, захищаючи клітини від окислювального пошкодження [5].

Суттєві докази вказують на те, що ендотеліальна дисфункція викликана зниженням активності eNOS та підвищенням активності iNOS. Коензим, впливаючи на активності eNOS та iNOS, підвищував біодоступність NO. Припускається, що CoQ здатен впливати на процеси атерогенезу, діючи на NO-залежні сигнальні шляхи [33].

Серед ферментів, зв'язаних з ЛПВГ, важливе місце посідає параоксоназа (PON), потужний антиокислювальний фермент, котрий відіграє важливу роль у формуванні антиатерогенних властивостей цих часток, а також бере безпосередню участь у захисті самих ліпопротеїнів [2]. Є три ізоформи PON. Зниження активності PON1 призводить до підсилення оксидативного стресу в організмі та сприяє розвитку багатьох захворювань. Гідролізуючи перекиси ліпідів, PON1 сприяє елімінаванню окислених ЛПНГ, інгібуванню

біосинтезу холестеролу та стимуляції ЛПВГ-опосередкованого зворотного відтоку холестеролу із макрофагів. Саме PON1 запобігає диференціації моноцитів у макрофаги та перетворенню останніх на піністі клітини. Цей ізофермент сприяє регресії атеросклеротичних бляшок завдяки естеразному гідролізу окислених ліпідів. Продемонстровано позитивну кореляцію між вмістом CoQ в ЛПВГ і активністю PON1 [2, 3]. Антиатерогенна дія PON2 обумовлена його впливом на ланцюг переносу електронів у мітохондріях і виробництво АФК. PON2 пов'язана з дихальним комплексом III та CoQ. Дефіцит цього ізоферменту параоксонази призводить до дисфункції мітохондрій і підвищення окислювального стресу, в результаті чого відбувається збільшення окислювальних модифікацій ЛПНГ і підвищення атерогенних властивостей крові [8]. PON3 також асоційована з ЛПВГ та захищає їх від окислювальної модифікації, а також заважає утворенню атеросклеротичних бляшок [2].

Представлені у статті дані аргументують перспективу використання препаратів убіхінону як нових патогенетично обґрунтованих засобів для профілактики та лікування метаболічних порушень за різноманітних патологічних станів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Донченко Г. В.* Биохимия убихинона (Q). К.: Наук. думка, 1988. 240 с.
2. *Коваленко В. М., Кучменко О. Б.* Молекулярно-генетичні особливості функціонування параоксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології // Укр. кардіолог. журнал. 2014. Т. 5. С. 105–116.
3. *Кучменко О., Мхітарян Л.* Роль убіхінону (коферменту Q) в профілактиці та лікуванні патологій серцево-судинної системи // Журнал Академії медичних наук України. 2005. Т. 11. С. 672–690.
4. *Симоненко В. Б.* Антиоксиданти в комплексной терапии инфаркта миокарда // Клини. медицина. 1998. Т. 11. С. 20–25.
5. *Ahmadvand H., Mabuchi H., Atsushi N.* et al. Effects of coenzyme Q₁₀ on LDL oxidation *in vitro* // Acta Med. Iran. 2013. Vol. 41. N 1. P. 12–18.
6. *Allen R., Vickers K.* Coenzyme Q₁₀ increases cholesterol efflux and inhibits atherosclerosis through microRNAs // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014. Vol. 34. N 9. P. 1795–1797.
7. *Bentinger M., Brismar K., Dallner G.* The antioxidant role of coenzyme Q // Mitochondrion. 2007. Vol. 7s. P. 41–50.
8. *Devarajan A., Bourquard N., Hama S.* et al. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis // Antioxid. Redox Signal. 2011. Vol. 14. N 3. P. 341–351.
9. *Doring F.* Physiological functions of ubiquinone and ubiquinol dependent gene expression signatures // The eighth conference of the international coenzyme Q₁₀ association. Bologna. 2015. P. 47.
10. *Enriquez J.* Coenzyme Q redox status controls the dynamic configuration of the mitochondrial electron transport chain by reverse electron transport // The eighth conference of the international coenzyme Q₁₀ association. Bologna. 2015. P. 5.
11. *Enriquez J., Lenaz G.* Coenzyme Q and the respiratory chain coenzyme Q pool and mitochondria supercomplexes // Mol. Syndromol. 2014. Vol. 5. P. 119–140.
12. *Fischer A., Onur S., Schmelzer C., Doring F.* Ubiquinol decreases monocytic expression and DNA methylation of the pro-inflammatory chemokine ligand 2 gene in humans // DMC Res. Notes. 2012. Vol. 5. N 540. P. 1–7.
13. *Groneberg D., Kindermann B., Althammer M.* et al. Coenzyme Q₁₀ affects expression of genes involved in cell signaling, metabolism and transport in human CaCo-2 cells // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005. Vol. 37. N 6. P. 1208–1218.
14. *Ishii N., Senoo-Matsuda N., Miyake K.* et al. Coenzyme Q10 can prolong *C.elegans* lifespan by lowering oxidative stress // Mech. Ageing Dev. 2004. Vol. 125. N 1. P. 41–46.

15. *Kaya Y., Cebi A., Soylemez N.* et al. Correlation between oxidative DNA damage, oxidative stress and coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease // *Int. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 9. N 8. P. 621–626.
16. *Keiichi H., Zhe X., Geng T.* et al. Reduced coenzyme Q₁₀ (ubiquinol-10) activates mitochondrial functions and decelerates senescence by activating sirtuin pathways and inhibiting cAMP phosphodiesterases // The eighth conference of the international coenzyme Q₁₀ association. Bologna. 2015. P. 10.
17. *Lee J., Hong Y., Jeong J.* et al. Coenzyme Q10 ameliorates pain and cartilage degradation in rat model of osteoarthritis by regulating nitric oxide and inflammatory cytokines // *PLOS ONE.* 2013. Vol. 8. N 7. P. 1–8.
18. *Lenaz G., Fato R., Formiggini G., Genova M.* The role of coenzyme Q in mitochondrial electron transport // *Mitochondrion.* 2007. Vol. 1787. N 6. P. 8–33.
19. *Linnane A., Kios M., Vitetta L.* Coenzyme Q₁₀ – its role as a prooxidant in the formation of superoxide anion/hydrogen peroxide and the regulation of the metabolome // *Mitochondrion.* 2007. Vol. 7s. P. 51–61.
20. *Lopez L., Sanchez M., Garcia-Corzo L.* et al. Pathomechanism in coenzyme Q₁₀-deficient human fibroblasts // *Molecular syndromology.* 2014. Vol. 5. N 3–4. P. 163–169.
21. *Mancini A., Festa R., Raimondo S.* et al. Hormonal influence on coenzyme Q₁₀ levels in blood plasma // *Int. J. Mol. Sci.* 2011. Vol. 12. P. 9216–9225.
22. *Morre D. J., Morre D. M.* Non-mitochondrial coenzyme Q // *Bio Factors.* Vol. 37. N 5. P. 355–360.
23. *Mugoni V., Postel R., Catanzaro V.* et al. Ubiad 1 is antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ₁₀ // *Cell.* 2013. Vol. 152. N 3. P. 504–518.
24. *Navas P., Villalba J., Cabo R.* The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses // *Mitochondrion.* 2007. Vol. 7s. P. 34–40.
25. *Ohnishi T., Salerno J.* Conformation-griven and semiquinonegated proton-pump mechanism in the NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I) // *FEBS.* 2005. Vol. 579. N 21. P. 4555–4561.
26. *Olivieri F., Lazzarini R., Babini L.* et al. Anti-inflammatory effect of ubiquinol-10 on young and senescent endothelial cells via miR-146a modulation // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. Vol. 63. P. 410–420.
27. *Onur S., Fischer A., Niklowitz P.* et al. Identification of population subgroups with critical ubiquinol status // The eighth conference of the international coenzyme Q₁₀ association. Bologna. 2015. P. 79.
28. *Peerapanyasut W., Thamprasert K., Wongmekiat O.* Ubiquinol supplementation protects against renal ischemia and reperfusion injury in rats // *Free Radic. Res.* 2014. Vol. 48. N 2. P. 180–189.
29. *Schmelzer C., Kitano M., Hosoe K., Doring F.* Ubiquinol affects the expression of genes involved in PPAR signaling and lipid metabolism without changes in methylation of CpG promoter islands in the liver of mice // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2012. Vol. 50. N 2. P. 121–126.
30. *Schmelzer C., Kitano M., Rimbach G.* et al. Effects of ubiquinol-10 on microRNA-146a expression in Vitro and in Vivo // Hindawi publishing corporation mediators of inflammation. 2009. Vol. 2009. Article ID 415437. P. 1–7.
31. *Schmelzer C., Niklowitz P., Okun J.* et al. Ubiquinol-induced gene expression signatures are translated into altered parameters of trythropoiesis and reduced low destiny lipoprotein cholesterol levels in humans // *IUBMB Life.* 2011. Vol. 63. N 1. P. 42–48.
32. *Sewduth R., Panieri E., Millia C.* et al. Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates CoQ₁₀ synthesis in endothelial cells // The eighth conference of the international coenzyme Q₁₀ association. Bologna. 2015. P. 16.

33. Tsai K., Huang Y., Kao C. et al. A novel mechanism of coenzyme Q₁₀ protects against human endothelial cells from oxidative stress-induced injury by modulating NO-related pathways // *J. Nutr. Biochem.* 2012. Vol. 23. N 5. P. 458–468.
34. Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q // *Biochimica et biophysica.* 2004. Vol. 1660. N 12. P. 177–199.
35. Wang D., Yan X., Xia M. et al. Coenzyme Q₁₀ promotes macrophage cholesterol efflux by regulation of the activator protein-1/miR-378/ATP-binding cassette transporter G1-signalling pathway // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34. N 9. P. 1860–1870.
36. Yan X., Shen T., Jiang X. et al. Coenzyme Q10 consumption promotes ABCG-1 mediated macrophage cholesterol efflux: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy volunteers // *Mol. Nutr. Food Res.* 2015. Vol. 59. N 9. P. 1725–1734.
37. Yubero-Serrano E., Gonzales-Guardia L., Rangel-Zuniga O. et al. Mediterranean diet supplemented with coenzyme Q₁₀ modifies the expression of proinflammatory and endoplasmic reticulum stress-related genes in elderly men and women // *J. Gerontol.: Biol. Sci.* 2012. Vol. 67a. N 1. P. 3–10.
38. Zhang D., Yan B., Yu S. et al. Coenzyme Q 10 inhibits the aging of mesenchymal stem cells induced by D-galactose through akt/mTOR signaling // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol. 2015. Article ID 867293. 10 p.
39. Zhe X., Geng T., Jia H. et al. Ubiquinol-10 might suppress the aging process by inhibiting type 4 cAMP phosphodiesterases // *The eighth conference of the international coenzyme Q₁₀ association.* Bologna. 2015. P. 100.

Стаття: надійшла до редакції 30.01.17

прийнята до друку 21.03.17

MODERN ASPECTS OF UBIQUINONE FUNCTIONS IN CELL METABOLISM

V. Dziuba¹, O. Kuchmenko^{1,2}

¹Melitopol State Pedagogical University named after Bohdan Khmelnytsky
20, Hetmanska St., Melitopol 72300, Ukraine
e-mail: dziuba-v-v@yandex.ua

²National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology»
NAMS of Ukraine
5, Narodnoho Opolchennia St., 5, Kyiv 02000, Ukraine
e-mail: kuchmeh@yahoo.com

CoQ₁₀ is a fat-soluble vitamin-quinone found in most cells and membranes. Ubiquinone is an obligatory component of the respiratory chain in the inner mitochondrial membrane coupled to ATP synthesis and an antioxidant. Its additional localization in different subcellular fractions is probably associated with its multiple functions in the cell. Ubiquinone can influence on activity of many enzymes with different functions (antioxidant, energy, etc). CoQ₁₀ is also a cofactor in the reaction catalyzed by the mitochondrial protein dihydroorotate dehydrogenase and uncoupling proteins UCPs. One of the functions of ubiquinone is gene expression regulation. He is involved in inflammatory processes and lipid metabolism via gene expression. Furthermore, CoQ₁₀ can influence on epigenetic modifications that able to determine the gene expression (DNA methylation, miRNA, histone modifications). Ubiquinone is the introduction of metabolic drugs and may be recommended for the prevention and treatment of metabolic disorders caused by various pathological conditions.

Keywords: ubiquinone (coenzyme Q₁₀), miRNA, reactive oxygen species, gene expression