

Rola koenzymu Q₁₀ w organizmie ludzi i zwierząt

BOGDAN JANICKI, MATEUSZ BUZAŁA

Katedra Biologii Małych Przeżuwaczy i Biochemii Środowiska Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt UTP,
ul. Mazowiecka 28, 85-084 Bydgoszcz

Janicki B., Buzała M.

Role of coenzyme Q₁₀ in humans and animals

Summary

Coenzyme Q₁₀ may occur in the form of hydrogen peroxide-ubiquinone (CoQ₁₀), an intermediate – semiquinone radical (CoQ₁₀H[•]), and reduced – ubiquinol (CoQ₁₀H₂). It is present mainly in the mitochondria of all cells, where it forms part of the respiratory chain (the primary element responsible for the energy metabolism of the cell). Acting as a conveyor of electrons in the respiratory chain, it is involved in the biosynthesis of ATP. In providing for the uncoupling protein of protons from fatty acids, it is involved in the process of thermogenesis. Moreover, coenzyme Q₁₀ can act synergistically with α -tocopherol in the regeneration of its active form. As the only antioxidant synthesized exogenously it has a positive effect on the state of biological membranes, protecting them from free radicals and the lipid peroxidation process. In addition, it prevents endothelial dysfunction and has a direct stabilizing effect on cell membranes. The use of statins in reducing serum lipids and cholesterol in the body or the anthracyclines in the treatment of cancer can cause a deficiency of coenzyme Q₁₀ in the body.

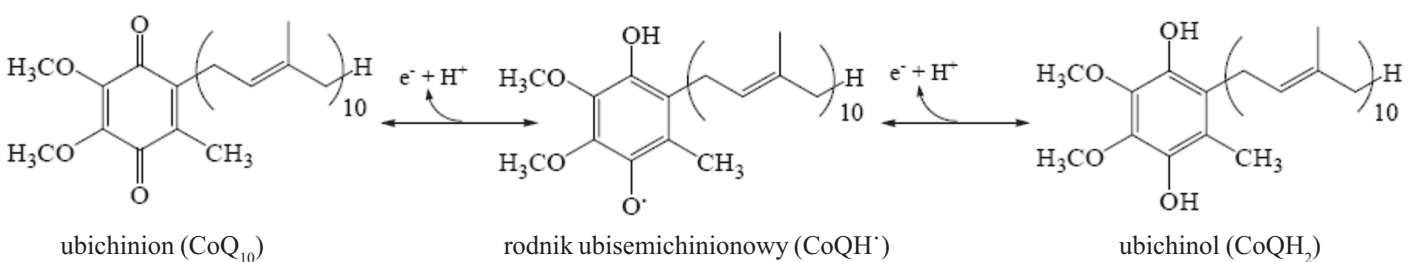
Keywords: coenzyme Q₁₀, ubiquinone, ubiquinol, oxidative phosphorylation

Koenzym Q₁₀ po raz pierwszy został wyizolowany przez Crane'a i wsp. w 1957 r. z mitochondrium komórki mięśnia sercowego wołu (8). Obecność koenzymu w różnych strukturach komórkowych sprawiła, że określono go mianem ubichinon („wszechobecny chinon”) (16).

Koenzym Q₁₀ może występować w formie utlenionej – ubichinon (CoQ₁₀), pośredniej – rodnik ubisemichinonowy (CoQ₁₀H[•]) oraz zredukowanej – ubichinol (CoQ₁₀H₂). Ulega on cyklicznej redukcji i utlenianiu, a jego budowa jest podobna strukturalnie do budowy witaminy E i K (6, 15, 33). Pomimo iż rola koenzymu Q₁₀ w organizmie ludzkim została dobrze poznana, niewiele jest badań, które dotyczą jego wpływu na organizm zwierząt hodowlanych.

Biosynteza koenzymu Q₁₀

Koenzym Q₁₀ jest syntetyzowany *de novo* we wszystkich tkankach zwierząt (15). Synteza koenzymu Q₁₀ rozpoczyna się w retikulum endoplazmatycznym, a kończy w błonach aparatu Golgiego, skąd jest transportowany do innych organelli komórkowych (11, 33). Koenzym Q₁₀ w komórkach zwierzęcych zlokalizowany jest przede wszystkim w mitochondriach (40-50%), ale występuje także w jądrze komórkowym, retikulum endoplazmatycznym i aparacie Golgiego (1). Posiada on 10 jednostek izoprenowych dołączonych do 1,4-benzochinonu, który pochodzi głównie z tyrozyny (ryc. 1) (11, 15, 16). Proces biosyntezy wymaga ponadto odpowiedniego poziomu witamin, między innymi takich, jak: kwas foliowy, niacyna, ryboflawina



Ryc. 1. Stopnie utlenienia koenzymu Q₁₀ (15)

i pirydoksyna (15). Zdolność grupy benzochinonu do przyjmowania i przekazywania elektronów ma kluczowe znaczenie dla funkcji fizjologicznych koenzymu Q_{10} (6, 15). Z kolei boczny łańcuch izoprenowy znajduje się w wewnętrznej błonie komórkowej (6). Duże różnice w stężeniu koenzymu Q między różnymi narządami, a także w różnych częściach tego samego narządu wskazują, że ilość koenzymu Q jest doskonale dostosowana do metabolicznych potrzeb poszczególnych typów komórek (9). Z tego powodu najwyższe stężenie koenzymu Q_{10} stwierdza się w komórkach i tkankach najbardziej aktywnych metabolicznie narządów (m.in. serca, wątroby, mózgu i nerek) (3, 15, 22). W organizmie ssaków mogą również występować homologi koenzymu Q_{10} różniące się długością łańcucha izoprenowego, na przykład w organizmie szczura stwierdzono głównie obecność koenzymu Q_9 , a tylko około 10-20% stanowił koenzym Q_{10} (9, 35).

Suplementacja koenzymu Q_{10}

Koenzym Q_{10} ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie i dużą masę cząsteczkową ($M_r = 863$ kDa) jest powoli wchłaniany z przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu w jelicie cienkim jest włączany do chylomikronów i transportowany przez układ limfatyczny do krwiobiegu, a następnie wbudowywany w strukturę lipoprotein w wątrobie (10). Stamtąd transportowany jest w około 60% przez lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) i mniej niż w 30% przez lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) do różnych tkanek w zależności od ich zapotrzebowania (27, 29). Dostarczany z pożywieniem lub w postaci suplementu, jest obecny głównie we krwi, redukując tym samym ilość wolnych rodników, reaktywnych form tlenu oraz chroniąc lipoproteiny o małej gęstości (LDL) przed oksydacją (21, 23, 37).

Poprzez uzupełnienie diety o koenzym Q_9 istnieje możliwość zapobiegania wodobrzuszu u kurcząt brojlerów. Karmienie tych kurcząt paszą z dodatkiem 40 mg koenzymu Q_9 /kg zmniejsza częstotliwość występowania u nich tego schorzenia. Inne badania wykazały, że koenzym Q_{10} ma korzystny wpływ na zmniejszenie śmiertelności u kurcząt brojlerów z wodobrzuszem poprzez dodanie go do diety w ilości 40 mg/kg (13). Ponadto wykazano, że suplementacja enzymu fitazy zwiększa poziom endogenego koenzymu Q_{10} i status oksydacyjny w wątrobie kurcząt brojlerów karmionych dietą na bazie kukurydzy, co sugeruje możliwość poprawy stanu zdrowia (30). Z kolei niedobór seleniu u szczurów obniża zawartość endogenego koenzymu Q w wątrobie o 50%, a także w sercu i nerkach. Spadek zawartości endogenego koenzymu Q w wątrobie nie wpływa jednak na jego zawartość w błonach komórkowych hepatocytów, które wykazują podwyższoną jego zawartość (2, 35).

Udział koenzymu Q_{10} w syntezie ATP

Metabolizm komórkowy wymaga dużych nakładów energii, której wytwarzanie jest możliwe m.in. dzięki obecności koenzymu Q_{10} w łańcuchu oddechowym (cyt. 33). Łańcuch oddechowy składa się z kompleksów enzymatycznych wbudowanych w wewnętrzną błonę mitochondrialną, pomiędzy którymi może przemieszczać się niebiałkowy przenośnik – koenzym Q_{10} . W łańcuchu oddechowym pełni on funkcję przenośnika elektronów. Odpowiada za transfer elektronów z kompleksu I (oksydoreduktaza NADH – CoQ_{10}) oraz kompleksu II (dehydrogenaza bursztynianowa – CoQ_{10}) do kompleksu III (cytochrom bc1). Koenzym Q_{10} przenosząc protony w poprzek błony, uczestniczy w tworzeniu tzw. siły protonomotorycznej. Następnie protony są wykorzystane przez kompleks V (syntazę ATP) do wytwarzania ATP (7, 20, 32, 33).

Udział koenzymu Q_{10} w termogenezie

Białka rozprzegające, występujące głównie w tkance tłuszczowej brunatnej (BAT – brown adipose tissue), biorą udział w procesie termogenezy. Obecne w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, mogą przenosić protony z przestrzeni międzybłonowej mitochondrium do macierzy mitochondrialnej. Protony dostarczane są z kwasów tłuszczowych do białek rozprzegających za pomocą utlenionego koenzymu Q_{10} , który jest w tym procesie kofaktorem. Gradient protonów utworzony przez łańcuch oddechowy jest odłączony od fosforylacji oksydacyjnej i zamiast energii związanej w formie ATP, wytwarzane jest ciepło (2, 18, 35).

Właściwości antyoksydacyjne

Działanie antyoksydacyjne wykazuje tylko ubichinol, który jest jedynym znanym, rozpuszczalnym w tłuszczach przeciwutleniaczem, syntetyzowanym endogennie (2, 11, 16). Koenzym Q_{10} najprawdopodobniej ulega przekształceniu w ubichinol w erytrocytach. Tak więc zazwyczaj w większości występuje we krwi pod postacią zredukowaną, zgodnie z jego antyoksydacyjną funkcją w krwiobiegu (29). Poziom koenzymu Q_{10} w tkankach regulowany jest za sprawą czynników fizjologicznych, które są związane z aktywnością oksydacyjną organizmu. Zwiększa się ona pod wpływem stresu oksydacyjnego, np. podczas wysiłku fizycznego, adaptacji do zimna, a zmniejsza się wraz z wiekiem (11).

Mechanizm działania biologicznego ubichinolu dotyczy neutralizacji wolnych rodników powstałych za sprawą stresu oksydacyjnego (19). Zredukowana postać koenzymu Q_{10} hamuje peroksydację lipidów w błonach biologicznych, chroni białka mitochondrialne i DNA przed uszkodzeniami oksydacyjnymi (2, 29, 36). W badaniach nad mitochondriami z serca wołowego wykazano, że endogeny koenzym Q_{10} zapobiega peroksydacji lipidów wywołanej przez askorbinian

i ADP-Fe³⁺, a działanie to nie zależy od obecności witaminy E (12).

Koenzym Q₁₀ może działać synergistycznie z α -tokoferolem w regeneracji jego formy aktywnej (15). Ubichinol nie wymaga pośrednictwa witaminy E w działaniu antyoksydacyjnym (11, 12, 29). Występuje on razem z α -tokoferolem w błonach komórkowych, a jego stężenie jest od 3 do 30 razy wyższe od zawartości α -tokoferolu (6). Oba przeciwutleniacze mogą reagować z wolnymi rodnikami, dlatego też ich stężenia wystarczają do ochrony antyoksydacyjnej dwuwarstwy lipidowej błony (19). Koenzym Q₁₀ może także zwiększać dostępność innych przeciwutleniaczy, takich jak: witamina C czy β -karoten (34).

Koenzym Q₁₀ w formie zredukowanej jako ubichinol skutecznie hamuje utlenianie lipoprotein *in vivo* i *in vitro*, a tym samym może opóźniać rozwój miażdżycy. U królików suplementacja koenzymu Q₁₀ znacznie zwiększyła odporność lipidów osocza na utlenianie *ex vivo*. Po suplementacji wzrastała jego zawartość w aorcie i hepatocytach wątroby, ale nie w mózgu, mięśniach szkieletowych, nerkach czy sercu (5). Koenzym Q₁₀ jest bardziej efektywny w zapobieganiu utleniania LDL niż α -tokoferol, likopen czy β -karoten (15).

Stabilizacja błon i dysfunkcja śródbłonna

Koenzym Q₁₀ wykazuje bezpośrednie działanie stabilizujące błony komórkowe w wyniku interakcji z białkami błonowymi, zapewniając prawidłową aktywność pompy sodowo-potasowej (ATPaza Na⁺-K⁺) w mięśniu sercowym (22). Koenzym Q₁₀ stabilizuje integralność wolnych kanałów wapniowych i zapobiega wyczerpaniu metabolitów istotnych dla syntezy ATP. Zaangażowany jest również w stabilizację błon poprzez zwiększenie metabolizmu prostaglandyn, szczególnie zaś prostacyklin (15, 22). Ponadto błony komórkowe większości komórek zawierają koenzym Q₁₀ zależny od oksydazy NADH, który reguluje w cytozolu stosunek NAD⁺ do NADH i redukuje kwas askorbinowy oraz bierze udział w regulacji wzrostu i różnicowania komórek (2).

Koenzym Q₁₀ pomaga również przeciwdziałać dysfunkcji śródbłonna poprzez stymulowanie uwalniania tlenu azotu i przeciwdziałanie jego utlenianiu (2, 22). Ponadto zmniejsza poziom ekspresji antygenu CD11b z grupy β 2 integryn w monocytach, który zapobiega interakcji monocytów z komórkami śródbłonna (2). Śródbłonek związany jest z pozakomórkową aktywnością dysmutazy ponadtlenu, która jest głównym enzymem antyoksydacyjnym ściany naczyń krwionośnych (22). Koenzym Q₁₀ może również obniżać lepkość krwi, przez co polepsza jej przepływ do mięśnia sercowego (2, 22). Poprawia również funkcje śródbłonna, rozszerzając naczynia krwionośne (22). Badania *in vitro* wykazały, że koenzym Q₁₀ może skutecznie

zapobiec wysokiemu stężeniu glukozy w osoczu, wywołaniu apoptozy komórek śródbłonna i adhezji monocytów, które są istotne w patogenezie miażdżycy (22).

Statyny

W stanach chorobowych zwiększa się niedobór koenzymu Q₁₀. Jego stężenie we krwi może ulec obniżeniu nawet do 40% w wyniku niekorzystnych interakcji z lekami, m.in. z inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – statynami (22). Blokują one konwersję HMG-CoA do mewalonianu – substratu do biosyntezy koenzymu Q i cholesterolu. Wyróżniamy statyny lipofilowe (takie jak lowastatyna lub symwastatyna) i hydrofilowe (prawastatyna). Symwastatyna jest około 200 razy bardziej lipofilowa niż prawastatyna. Statyny są zwykle stosowane jako bardzo skuteczne preparaty zmniejszające stężenie lipidów i cholesterolu w organizmie (14, 17, 28). Obniżają one poziom koenzymu Q₁₀ w mięśniu sercowym, wątrobie i nerkach, ale ich wpływ na jego poziom w mięśniach szkieletowych jest już kontrowersyjny. Choć niektóre badania na królikach wykazały spadek do 72% (p < 0,005) ilości koenzymu Q₁₀ w terapii symwastatyną lub prawastatyną, to inne badania nie wykazują żadnych zmian stężenia tego koenzymu w mięśniach szkieletowych, a jeszcze inne wykazują z kolei poważne uszkodzenia tych mięśni (20, 27, 28). U królików, a także u szczurów stwierdzono miopatię wywołaną eksperymentalnie przez inhibitory HMG-CoA (28). Tak więc statyny hamując biosyntezę koenzymu Q₁₀ w tkankach, powodują zaburzenie dostarczania energii do mięśni szkieletowych, prowadząc tym samym niekiedy do miopatii (24).

Antracykliny

Dokсорubicyna (adriamycyna) i inne antracykliny należą do najsilniejszych chemioterapeutyków w leczeniu nowotworów, które hamują koenzym Q₁₀ zależny od enzymów. Wcześniejsze podanie koenzymu Q₁₀ może zmniejszać działanie kardiotoksyczne dokсорubicyny poprzez hamowanie peroksydacji lipidów i usuwanie wolnych rodników (4, 15). Kardiomiopatie wywołane przez antracykliny mogą wynikać głównie z nieodwracalnego, oksydacyjnego uszkodzenia mitochondrii komórek serca. Te organelle są bardzo podatne na działanie antracyklin ze względu na obecność specyficznego enzymu dehydrogenazy NADH zlokalizowanego w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Enzym ten może katalizować reakcję redukcji antracyklin do rodnika semichinonowego, który poprzez oksydacyjne uszkodzenie mitochondrialnego DNA prowadzi do apoptozy kardiomiocytów. Działanie oksydacyjne koenzymu Q₁₀ i jego wysokie stężenie w wewnętrznej błonie mitochondrialnej może zmniejszać ten stres oksydacyjny (29). Zwierzęta le-

czony adriamycyną wykazują niższy poziom koenzymu Q₁₀ w osoczu. Wykazano, że chroni on hodowlane kardiocyty myszy przed uszkodzeniami spowodowanymi przez adriamycynę. Inni autorzy wykazali działanie ochronne tego koenzymu przed kardiotoksycznością wywołaną przez adriamycynę w izolowanym sercu królika (31).

Nasienie

Koenzym Q₁₀ jest odpowiedzialny za procesy zależne od energii w plemnikach (15, 26). Jego niedobór może przyczynić się do zmniejszonej ich ruchliwości (25). Suplementacja koenzymu Q₁₀ może odgrywać pozytywną rolę w leczeniu nieprawidłowej ruchliwości plemników (asthenozoospermii) ze względu na jego właściwości oksydacyjne. Nadmiar reaktywnych form tlenu osłabia funkcję plemników, przyczyniając się często do niepłodności (15, 26). Koenzym Q₁₀ pełni funkcję antyoksydacyjną w organizmie, może zapobiegać również peroksydacji lipidów w błonach plemników (25).

Podsumowanie

Koenzym Q₁₀ pełni istotną rolę w wielu procesach ważnych dla organizmu ludzi. W dostępnej literaturze brakuje informacji dotyczących wpływu tego związku na funkcjonowanie organizmu zwierząt. Dalsze badania mogą wykazać korzystny wpływ suplementacji farmakologicznej i żywieniowej koenzymu Q₁₀ na organizm zwierząt hodowlanych.

Piśmiennictwo

- Albano C. B., Muralikrishnan D., Ebadi M.: Distribution of coenzyme Q homologues in brain. *Neurochem. Res.* 2002, 27, 359-368.
- Bentinger M., Tekle M., Dallner G.: Coenzyme Q – biosynthesis and functions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010, 396, 74-79.
- Bonakdar R. A., Guarneri E.: Coenzyme Q₁₀. *Am. Fam. Physician* 2005, 72, 1065-1070.
- Boratynski Z., Pedrycz A., Siermontowski P., Kocki J., Zajac A.: Apoptotic index and histological assessment of hepatocytes after adriamycin treatment. *Med. Weter.* 2011, 67, 467-469.
- Choy K. J., Deng Y., Hou J. Y., Wu B., Lau A., Witting P. K., Stocker R.: Coenzyme Q₁₀ supplementation inhibits aortic lipid oxidation but fails to attenuate intimal thickening in ballooninjured New Zealand White Rabbits. *Free Radic. Biol. Med.* 2003, 35, 300-309.
- Crane F. L.: Biochemical functions of coenzyme Q₁₀. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001, 20, 591-598.
- Crane F. L.: Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion* 2007, 7, 2-7.
- Crane F. L., Hatefi Y., Lester R. L., Widmer C.: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* 1957, 25, 220-221.
- Dallner G., Sindelar P. J.: Regulation of ubiquinone metabolism. *Free Radic. Biol. Med.* 2000, 29, 285-294.
- Ercan P., El S. N.: Changes in content of coenzyme Q₁₀ in beef muscle, beef liver and beef heart with cooking and in vitro digestion. *J. Food Compos. Anal.* 2010, 1-18.
- Ernster L., Dallner G.: Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim. Biophys. Acta* 1995, 1271, 195-204.
- Forsmark-Andree P., Dallner G., Ernster L.: Endogenous ubiquinol prevents protein modification accompanying lipid peroxidation in beef heart sub-mitochondrial particles. *Free Radic. Biol. Med.* 1995, 19, 749-757.
- Geng A. L., Guo Y. M., Yang Y.: Reduction of ascites mortality in broilers by coenzyme Q₁₀. *Poult. Sci.* 2004, 83, 1587-1593.
- Glińska K., Nicpoń J., Pawlas M.: Mechanizm działania statyn i możliwość ich zastosowania w terapii psów. *Med. Weter.* 2006, 62, 254-256.
- Gurkan A. S., Bozdog-Dundar O.: Coenzyme Q₁₀. *J. Fac. Pharm. Ankara* 2005, 34, 129-154.
- Hathcock J. N., Shao A.: Risk assessment for coenzyme Q₁₀ (Ubiquinone). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006, 45, 282-288.
- Hayashi T., Rani P. J. A., Fukatsu A., Matsui-Hirai H., Osawa M., Miyazaki A., Tsunekawa T., Kano-Hayashi H., Iguchi A., Sumi D., Ignarro L. J.: A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 2004, 176, 255-263.
- Janicki B., Cygan-Szczegielniak D.: Hibernacja zwierząt. *Med. Weter.* 2006, 62, 366-369.
- Kagan V. E., Fabisiak E. J., Quinn J. E.: Coenzyme Q and vitamin E need each other as antioxidants. *Protoplasma* 2000, 214, 1-18.
- Kalra S., Agrawal N., Kalra B., Sharma A., Kamboj R.: The role of coenzyme Q₁₀ in statin-associated myopathy. *Electron. Physician* 2009, 1, 2-8.
- Kontush A., Reich A., Baum K., Spranger T., Finckh B., Kohlschütter A., Beisiegel U.: Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 1997, 129, 119-126.
- Kumar A., Kaur H., Devi P., Mohan V.: Role of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacol. Ther.* 2009, 124, 259-268.
- Legendijk J., Ubbink J. B., Delport R., Vermaak W. J., Human J. A.: Ubiquinol/ubiquinone ratio as marker of oxidative stress in coronary artery disease. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1997, 95, 11-20.
- Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Kukharchuk V. V., Konovalova G. G., Pisarenko O. I., Kaminyi A. I., Shumaev K. B., Belenkov Y. N.: Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy with statins. *Mol. Cell. Biochem.* 2003, 249, 129-140.
- Lewin A., Lavon H.: The effect of coenzyme CoQ₁₀ on sperm motility and function. *Molec. Aspects Med. (Supplement)*, 1997, 18, 213-219.
- Littarru G. P., Tiano L.: Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q₁₀: Recent developments. *Mol. Biotechnol.* 2007, 37, 31-37.
- Marcoff L., Thompson P. D.: The role of coenzyme Q₁₀ in statin-associated myopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 49, 2231-2237.
- Nakahara K., Kuriyama M., Sonoda Y., Yoshidome H., Nakagawa H., Fujiyama J., Higuchi I., Osame M.: Myopathy induced by HMG-CoA reductase inhibitors in rabbits: A pathological, electrophysiological, and biochemical study. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998, 152, 99-106.
- Pepe S., Marasco S. F., Haas S. J., Sheeran F. L., Krum H., Rosenfeldt F. L.: Coenzyme Q₁₀ in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 2007, 154-167.
- Pirgozliev V., Karadas F., Pappas A., Acamovic T., Bedford M. R.: The effect on performance, energy metabolism and hepatic carotenoid content when phytase supplemented diets were fed to broiler chickens. *Res. Vet. Sci.* 2010, 89, 203-205.
- Quiles J. L., Huertas J. R., Battino M., Mataix J., Ramirez-Tortosa M. C.: Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology* 2002, 180, 79-95.
- Ravada R. S., Emani L. E., Garaga M. R., Meka B., Golakoti T.: Synthesis of coenzyme Q₁₀. *Am. J. Infect. Dis.* 2009, 5, 83-89.
- Siemieniuk E., Skrzydlewska E.: Koenzym Q₁₀ – biosynteza i znaczenie biologiczne w organizmach zwierząt i ludzi. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2005, 59, 150-159.
- Singh R. B., Shinde S. N., Chopra R. K., Niaz M. A., Thakur A. S., Onouchi Z.: Effect of coenzyme Q₁₀ on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis* 2000, 148, 275-282.
- Turunen M., Olsson J., Dallner G.: Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta* 2004, 1660, 171-199.
- Wajda R., Zirkel J., Schaffer T.: Increase of bioavailability of coenzyme Q₁₀ and vitamin E. *J. Med. Food* 2007, 10, 731-734.
- Yamamoto Y., Yamashita S., Fujisawa A.: Oxidative stress in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma evaluated by plasma antioxidants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998, 247, 166-170.