

CoQ₁₀-Dps 编码基因的研究进展及其在布莱凯特黑牛分子育种中的应用

杨莉^{1,2}, 董雅娟^{1,2,3*}, 赵仕全^{1,2}, 牛召珊^{1,2}, 柏学进^{1,2,3} (1. 山东省黑牛繁育工程技术研究中心, 山东青岛 266109; 2. 青岛农业大学动物胚胎工程中心, 山东青岛 266109; 3. 山东布莱凯特黑牛科技股份有限公司, 山东淄博 256306)

摘要 CoQ₁₀ 作为生物细胞呼吸链中的重要递氢体, 广泛存在于动植物及微生物体内, 是人体唯一可利用的 CoQ 类, 而 Dps(十聚异戊二烯焦磷酸合成酶) 是决定其类别的关键酶。CoQ₁₀ 在脏器(心脏、肝脏、肾脏)、牛肉、豆油、花生等食物中含量较高, 摄入 1.0 kg 牛肉或 1.5 kg 花生均可提供约 30 mg CoQ₁₀。因此, 利用 CoQ₁₀ 合成过程中的各类关键酶编码基因对布莱凯特黑牛进行分子遗传标记辅助育种的研究, 有助于促进高档优质肉牛新品种的培育。简要概述了 CoQ₁₀ 和 CoQ₁₀-PPP(聚异戊二烯焦磷酸) 侧链的生物合成, 并对其关键酶 Dps 编码基因的研究现状及在布莱凯特黑牛分子育种中的应用进行评述。

关键词 CoQ₁₀; Dps; PDSS1; PDSS2; 布莱凯特黑牛

中图分类号 S823.2⁺9 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)01-00141-03

CoQ₁₀ (Coenzyme Q₁₀, Ubiquinone 10), 化学名称为 2,3-二甲基-5-甲基-6-异戊烯基苯醌, 广泛存在于动植物和微生物体内, 尤其是在人类和哺乳动物中。它是一种脂溶性抗氧化剂, 在细胞线粒体呼吸链中起递氢体的作用, 参与 ATP 的合成, 在治疗心脑血管疾病、帕金森综合症及皮肤性疾病等方面有显著效果。目前, 人们对 CoQ₁₀ 的生物合成途径及相关酶和基因的研究, 已取得一些突破性进展。

布莱凯特黑牛是由山东布莱凯特黑牛科技股份有限公司经过多年努力选育成功的优质肉牛。该肉牛大理石花纹明显, 已于 2009 年 7 月 29 日经专家鉴定为 21 世纪中国新型特色优质高档肉牛新种质。在布莱凯特黑牛的培育和研发中, 发现其体内富含 CoQ₁₀。基于此, 结合先进的分子遗传标记育种技术以及对 CoQ₁₀ 合成途径的了解, 笔者对布莱凯特黑牛的部分群体进行了相关试验, 研究相关基因与胴体内 CoQ₁₀ 含量的关联性。

1 CoQ₁₀

1.1 CoQ₁₀ 的研究与发现 1957 年, 美国 Crane 教授首次从牛心脏线粒体中分离到 CoQ₁₀; 同年, 英国 Morton 教授从缺乏维生素 A 的老鼠肝脏中也得到了这种化合物, 并将其命名为 ubiquinone。1958 年, Karl Folkers 教授在 Merck 公司精确测定了 CoQ₁₀ 的化学结构: 2,3-二甲氧基-5-甲基-6-异戊烯基苯醌, 并首次用化学方法合成了 CoQ₁₀。1972 年, 意大利 Gian Paolo Littarru 和 Karl Folkers 教授同时发现 CoQ₁₀ 的缺乏会导致心脏疾病。1977 年, 日本实现了微生物发酵法生产 CoQ₁₀ 工业化。1978 年, Peter Mitchell 用化学渗透理论解释了 CoQ₁₀ 在能量转换系统中起着重要的质子转移作用, 并因此获得了诺贝尔化学奖。近年来, 人们对 CoQ₁₀ 的研究也越来越多, 在日本及欧洲国家关于 CoQ₁₀ 的基础研究和临床研究已深入展开, 目前涉及 CoQ₁₀ 的独立成分或复合成分的药品

超过 100 种, 2002 年在美国的年销售额超过 2 亿。

1.2 CoQ 的作用机制与生理功能 CoQ 是线粒体电子传递链中唯一确定成分的物质, 其具体的作用机制如图 1 所示。在线粒体内膜, 它将电子从 Complex I 和 Complex II 分别传递至 Complex III^[1]; 与 Complex IV 一起, 产生一个质子梯度, 用于通过 ATP 合成酶(即 Complex V) 的回转机制来合成 ATP^[2-3]。CoQ 的还原形式 CoQH₂, 也是一种功能强大的抗氧化剂, 它可以阻止活性氧物种破坏线粒体膜及其他细胞膜^[4]。大量研究表明, CoQ 补充剂可以保护哺乳动物的细胞避免由于氧化应激、血清撤离和其他因素所致的半胱氨酸蛋白酶依赖性细胞凋亡。CoQ 的抗细胞凋亡作用对线粒体内膜上游的透化作用见效并从膜间隙释放细胞色素 c^[5-7]。

1.3 CoQ 的生物合成 从图 2 可以看出, CoQ 的生物合成是相当复杂的。最近研究表明, 基因 Coq1 (IspB)、Coq2 (ubiA) 对其合成至关重要, 前者编码的酶 Dps 决定了其侧链的长度, 即 CoQ 的种类; 后者编码的酶将侧链连接到苯醌环上, 决定了合成的速度, 是限速酶。

2 PPP 侧链的生物合成

2.1 PPP 侧链前体的生物合成 CoQ 侧链生物合成的前体是 2 个互为同分异构体的分子: DMAPP 和 IPP, 二者在 IPP/DMAPP 异构酶作用下进行互变, 然后在法尼醇焦磷酸 (FPP) 合成酶作用下合成 GPP/FPP; 然后, 在一系列聚异戊烯基焦磷酸合成酶的催化下进一步反应, 形成 CoQ 不同长度的侧链。研究表明, DMAPP 和 IPP 的合成有 2 条途径: 在大肠杆菌和其他大多数原核微生物中, 是通过甲基赤藓糖醇磷酸 (MEP) 途径获得的; 在啤酒酵母和大部分哺乳动物中, 是通过甲羟戊酸 (MVA) 途径合成的。

2.2 PPP 侧链的合成途径的研究现状 在侧链的生物合成途径中, 聚异戊二烯焦磷酸侧链的延伸是以 DMAPP 和 IPP 开始的, 首先在法尼醇焦磷酸 (FPP) 合成酶催化下, 依次合成 GPP/FPP; 进而以 FPP 为底物在相应的聚异戊二烯焦磷酸合成酶的催化下, 形成 PPP 侧链。不同生物中 FPP 合成酶催化的反应是相同的, 该酶在大肠杆菌中由 *ispA* 基因编码; 差异主要在 PPP 合成酶的种类上, 该酶决定了 CoQ 侧链的长

基金项目 国家科技支撑计划项目 (2012BAD39B05); 山东省自主创新成果转化重大专项 (2011ZHZX1A0406)。

作者简介 杨莉 (1987-), 女, 山东聊城人, 硕士研究生, 研究方向: 动物分子遗传标记辅助育种技术。* 通讯作者, 泰山学者, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事动物遗传育种与繁殖研究, E-mail: etcenter@126.com。

收稿日期 2012-11-08

度。例如,啤酒酵母、大肠杆菌、弱氧化葡萄球菌等的 PPP 合成酶依次为六聚异戊二烯焦磷酸合成酶、八聚异戊二烯焦磷酸合成酶、十聚异戊二烯焦磷酸合成酶等,从而依次得到了

CoQ₆、CoQ₈、CoQ₁₀。由此可见,PPP 合成酶对各种 CoQ 合成十分重要,这对于进一步研究如何获得更多的 CoQ₁₀ 也提供了一定依据。

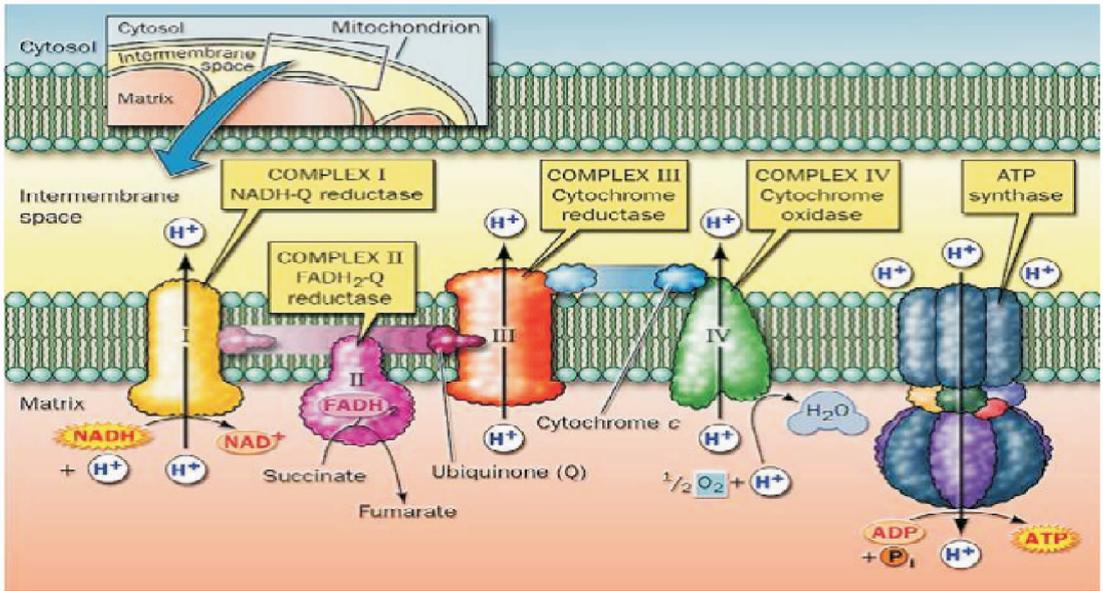
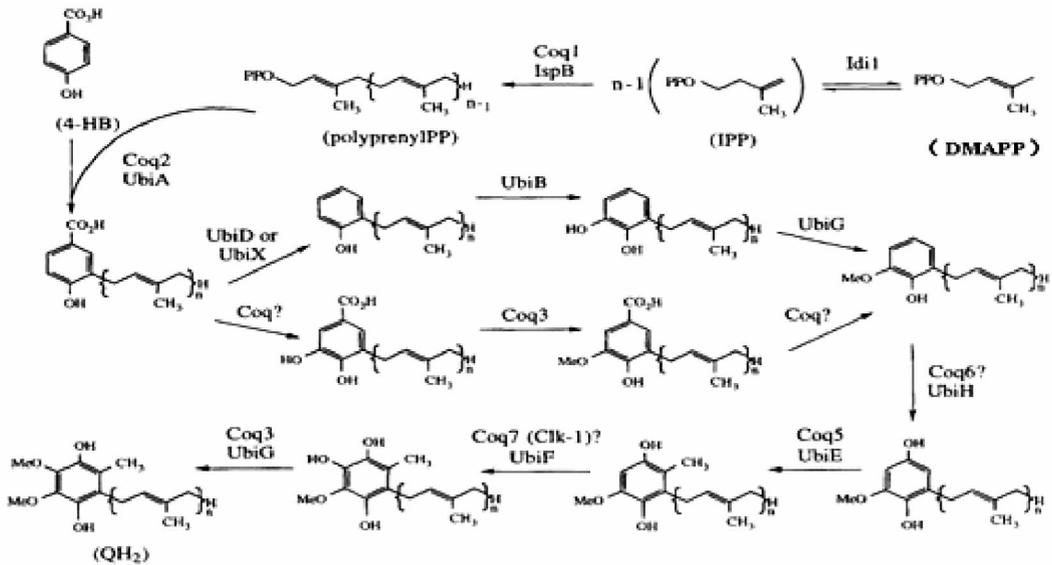


图1 CoQ 在电子传递链中的作用机制



注: *IspB* 及 *ubiA-H* 为 *E. coli* 中 CoQ 合成所需的关键酶基因; *coq1-8* 为 *S. cerevisiae* 中 CoQ 合成所需的关键酶基因。

图2 CoQ 的生物合成路径^[8]

有研究者受 PPP 侧链合成途径的启发,在加大生物体内 FPP 和 Dps 编码基因的数量,同时,切断或减弱 IPP 的其他利用支路(如 GGPP 合成酶可催化 IPP 和 DMAPP 合成 GGPP,这就抢夺了 FPP 合成酶的功能),以期提高 CoQ₁₀ 产量。目前,微生物发酵法,也利用了这一方法,将 Dps 编码基因(*dps* 或 *ddsA* 基因等)转入大肠杆菌中,原位替代其体内的 *ispB* 基因,构建新的表达体系来合成 CoQ₁₀。但是,有时也会出现异源 Dps 编码基因不表达的情况,如有研究发现来自粟酒裂殖酵母的 *dps* 基因不能在大肠杆菌和酿酒酵母中表达。

3 Dps 编码基因的研究进展

3.1 Dps 编码基因的研究意义 十聚异戊二烯焦磷酸合成

酶(Decaprenyl diphosphate synthase, Dps)为同源二聚体蛋白,也称为异源四聚体,作为合成 CoQ₁₀ 的关键酶之一,决定着十异戊二烯侧链的合成,而且具有专一性。因此,该酶编码基因的正常表达对于 CoQ₁₀ 的顺利合成与功能发挥至关重要。Dps 首次在脱氮副球菌中被发现,可以牛儿基焦磷酸(GPP)为底物,最终催化合成 CoQ₁₀ 的十聚异戊二烯焦磷酸侧链。Dps 编码基因的研究为布莱凯特黑牛分子遗传标记育种也提供了理论参考,有助于选育品质优良、营养丰富的肉牛,从而促进我国肉牛业的发展。

3.2 Dps 编码基因的研究现状 Suzuki 等在裂殖酵母和脱氮副球菌中克隆了编码 Dps 的基因命名为 *dps*(经 NCBI 网站

比对,这里的 *dps* 相当于 *PDSS1* 基因);弱氧化葡萄糖杆菌中称编码该酶的基因为 *ddsA*;但在裂殖酵母(Fission yeast)、老鼠、人类及其他哺乳动物等真核生物体内该酶由 *PDSS1* (Decaprenyl diphosphate synthase, subunit 1) 和 *PDSS2* (Decaprenyl diphosphate synthase, subunit 2) 2 个亚基组成,并分别由 *PDSS1* 和 *PDSS2* 基因编码^[9]。

在 Ensembl 网站上已经公布了牛的 *Dps* 编码基因 *PDSS1* 和 *PDSS2* 的全序列,*PDSS1* 基因在该网站的基因编号为 ENSBTAG00000006529,该基因片段位于牛第 13 号染色体 18 182 707 ~ 18 224 123 处,由 11 个外显子和 10 个内含子组成,cDNA 序列的长度为 1 574 bp,共编码 418 个氨基酸;*PDSS2* 基因在该网站的基因编号为 ENSBTAG00000021859,该基因片段位于牛第 9 号染色体 43 099 804 ~ 43 363 802 处,由 8 个外显子和 7 个内含子组成,cDNA 序列的长度为 2 078 bp,共编码 395 个氨基酸。这为布莱凯特黑牛的分子遗传标记育种提供了更多的理论和试验依据,有助于新品种的培育。

3.3 Dps 编码基因的应用 随着人们逐渐意识到 CoQ₁₀ 对身体健康的重要性,CoQ₁₀ 保健品、药品补充剂等开始盛行,关于如何提高 CoQ₁₀ 产量的研究也越来越热。*Dps* 作为合成 CoQ₁₀ 的关键酶之一,也受到众多研究者的关注,对其编码基因的研究也越来越多。

3.3.1 在微生物基因工程中的应用。孔璐等利用途径工程的基本原理对大肠杆菌 CoQ 生物合成途径中侧链控制基因 *ispB* 进行遗传操作,成功将来自弱氧化葡萄糖杆菌的 *ddsA* 基因原位替换了大肠杆菌中的 *ispB* 基因,构建了原位替换株 JKL;同时强化表达 CoQ 生物合成途径的其他相关基因,发现 *ubiCA* 和 *ddsA* 协同表达的重组菌 pDCA/JKL 中 CoQ 的合成能力比 JKL 株提高了 2.3 倍,而 CoQ₁₀ 产量提高了 2.5 倍^[10]。

有些学者将荚膜红细菌(*Rhodobacter capsulatus*)中 *ddsA* 基因分别克隆在 Lac、T7 和 Trc 启动子下游,使其在 *E. coli* JM83 中表达,产物分析发现该基因得到成功表达,并在宿主中产生 CoQ₁₀^[11]。

3.3.2 在水稻基因工程中的应用。Sakiko Takahashi 等利用转基因技术,首次将弱氧化葡萄糖杆菌的 *ddsA* 基因成功转入水稻(*Oryza sativa* L. cv. Nipponbare)线粒体内,并得到很好的表达,经检测,植株 S14:*ddsA* 种子的总 CoQ 含量比非转化株的高 2~3 倍,尽管在 ER 中存在 CoQ₉ 的内源性代谢途径,但 CoQ₉ 的生产已经几乎完全被 CoQ₁₀ 所代替^[12]。

3.3.3 在人类保健和疾病治疗方面的应用。CoQ₁₀ 是人类生命不可缺少的重要元素之一,能激活人体细胞和细胞能量的营养,具有提高人体免疫力、增强抗氧化、延缓衰老和人体活力等功能。经研究,人体主要内脏中 CoQ₁₀ 含量在出生时并不高,大 20 岁左右时达到最高,然后随着年龄的增长而逐步减少,所以及时补充 CoQ₁₀ 对保持人体健康和疾病的治疗是非常重要的^[13]。因此,医学上广泛将其用于心血管系统疾病治疗,国内外广泛将其用于营养保健品及食品添加剂。

Dps 作为合成 CoQ₁₀ 的关键酶之一,成为研究人类某些

可能相关疾病的切入点。例如,国外在人类临床医学方面对该酶的相关基因也进行了大量试验,研究表明该酶 2 个亚基的编码基因 *PDSS1* 和 *PDSS2* 共同负责 CoQ₁₀ 异戊烯基侧链的延伸,人体中 *PDSS1* 或 *PDSS2* 的基因突变,都会引起少见的婴幼儿脏器疾病^[14]。对于 *PDSS1*,在其催化区的 1 个隐性点突变都会引起早发型脑神经病、失聪和网状青斑^[15-16];对于 *PDSS2*,1 个复合杂合子突变也会引发肾病、肌病和 Leigh 综合征的激进式神经退行性疾病^[17]。除了原发性 CoQ₁₀ 缺乏症,食用 CoQ₁₀ 补充剂对啮齿类动物的神经退行性疾病(如肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、亨廷顿氏病和帕金森氏病)有显著疗效;另外,小规模的人体临床试验也表明 CoQ₁₀ 补充剂可以减缓某些疾病的功能恶化^[18-19]。因此,如何提高 CoQ₁₀ 产量并合成相应的食品或药品成为目前各国研究的热点。

3.3.4 在布莱凯特黑牛分子遗传标记育种中的应用。目前,笔者正在利用分子遗传标记育种技术对布莱凯特黑牛进行改良。前期董懿等为已利用 10 个微卫星标记分析了鲁西黄牛、布莱凯特肉牛、渤海黑牛和日本和牛 4 个肉牛群体,结果表明利用微卫星标记分析的 4 个肉牛群体内和群体间的遗传多样性和亲缘关系是有效的,可为正确评估布莱凯特肉牛新品种遗传多样性的资源价值、制定合理可行的保种方案提供分子水平的遗传学依据^[20];同时李兴芳等还对该肉牛心脏脂肪酸结合蛋白基因(*H-FABP*)的序列进行分析,这些都为今后的分子遗传标记育种实验提供了理论指导。本着培育出营养更加丰富(如 CoQ₁₀ 等)的优质高档肉牛,结合笔者所在实验室的试验基础及对 *Dps* 编码基因的了解,相关试验已经展开,并取得了一些成绩。

4 展望

随着现代生物技术的发展,人们对于 CoQ₁₀ 的研究将越来越精细、完善,同时这为人们的健康和经济的发展也提供更多理论基础。目前,对 CoQ₁₀ 的生物合成还主要集中在微生物生产及人类保健、疾病治疗等方面,在其他动物方面的研究还比较少。笔者正利用分子遗传标记育种技术,将 CoQ₁₀ 的关键合成酶如 *Dps* 等的编码基因与肉牛体内 CoQ₁₀ 的含量相关联进行深入研究,从而对布莱凯特黑牛新种质进行遗传改良,为新品种的培育奠定基础。

参考文献

- [1] TURUNEN M, OLSSON J, DALLNER G. Metabolism and function of coenzyme Q[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1660: 171-199.
- [2] STOCK D, GIBBONS C, ARECHAGA I, et al. The rotary mechanism of ATP synthase[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2000, 10: 672-679.
- [3] YOSHIDA M, MUNIYUKI E, HISABORI T. ATP synthase - a marvellous rotary engine of the cell[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 669-677.
- [4] NAVAS P, VILLALBA J M, DE CABO R, et al. The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses[J]. *Mitochondrion*, 2007, 7: 34-40.
- [5] MOON Y, LEE K H, PARK J H, et al. Mitochondrial membrane depolarization and the selective death of dopaminergic neurons by rotenone: protective effect of coenzyme Q₁₀[J]. *Neurochem*, 2005, 93: 1199-1208.
- [6] PAPUCCI L, SCHIAVONE N, WITFORT E, et al. Coenzyme Q₁₀ prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property[J]. *Biol Chem*, 2003, 278: 28220-28228.
- [7] WU K L, HSU C, CHAN J Y. Impairment of the mitochondrial respiratory enzyme activity triggers sequential activation of apoptosis-inducing factor-dependent and caspase-dependent signaling pathways to induce apoptosis after spinal cord injury[J]. *Neurochem*, 2007, 101: 1552-1566.

构上,并同氢自由基充分接触,从而有效地利用多孔 Ni 良好催化性能进行脱氯反应。并且,微波效应在 Ni 的表面形成热点,反应能够在较低的温度下发生,从而使得反应发生迅速,同时反应条件较温和。

由此可见,在微波辅助条件下,1,4-二氯苯在雷尼镍-铝合金催化下发生的是一步脱氯反应。1,4-二氯苯脱氯反应产物的 GC-MS 检测中未发现有氯苯的存在,说明 1,4-二氯苯的脱氯是两个有机氯原子同时脱除,反应途径简单,反应速度较快。

3 结论

在微波辅助雷尼镍-铝合金催化剂条件下,1,4-二氯苯还原脱氯反应符合二级动力学方程。1,4-二氯苯脱氯的反应速率常数 k_1 在 35 和 50 °C 下分别为 0.037 6 和 0.151 mol/(L·min),反应活化能为 76.66 kJ/mol。在微波辅助雷尼镍-铝合金催化剂条件下,35 °C 时,1,4-二氯苯 10 min 的转化率为 88.75%;50 °C 下,1,4-二氯苯 10 min 的转化率为 96.75%,且在反应中间产物中未检测到氯苯,说明 1,4-二氯苯能一步快速脱氯形成苯。由此可知,微波辅助雷尼镍-铝合金催化脱氯的方法应用于多氯苯类物质脱氯取得良好的效果。

参考文献

[1] GOLUBINA E V, LATEVS E S, LUNIN V V, et al. The role of Fe addition on the activity of Pd-containing catalysts in multiphase hydrodechlorination [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2006, 302(1): 32-41.

[2] HAN Y, LI W, ZHANG M, et al. Catalytic dechlorination of monochlorobenzene with a new type of nanoscale Ni(B)/Fe(B) bimetallic catalytic reductant [J]. *Chemosphere*, 2008, 72(1): 53-58.

[3] JANIAK T. Kinetics of o-chlorotoluene hydrogenolysis in the presence of 3%, 5% and 10% Pd/C catalysts [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2008, 335(1): 7-14.

[4] EVDOKIMOVA G, PEROSA A, ZINOVYEV S, et al. Selectivity issues in the catalytic multiphase reduction of functionalized halogenated aromatics over Pd/C, Pt/C, and Raney-Ni [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2004, 271(1/2): 129-136.

[5] XU X, ZHOU M, HE P, et al. Catalytic reduction of chlorinated and recalcitrant compounds in contaminated water [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2005, 123(1/3): 89-93.

[6] ZHU B W, LIM T T, FENG J. Reductive dechlorination of 1,2,4-trichlorobenzene with palladized nanoscale FeO particles supported on chitosan and silica [J]. *Chemosphere*, 2006, 65(7): 1137-1145.

[7] TUNDO P, PEROSA A, ZINOVYEV S. Modifier effects on Pt/C, Pd/C, and Raney-Ni catalysts in multiphase catalytic hydrogenation systems [J]. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2003, 204/205: 747-754.

[8] ZINOVYEV S, PEROSA A, YUFIT S, et al. Hydrodechlorination and Hydrogenation over Raney-Ni under Multiphase Conditions: Role of Multiphase Environment in Reaction Kinetics and Selectivity [J]. *Journal of Catalysis*, 2002, 211(2): 347-354.

[9] ZINOVYEV S, SHELEPCHIKOV A, TUNDO P. Design of new systems for transfer hydrogenolysis of polychlorinated aromatics with 2-propanol using a Raney nickel catalyst [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2007, 72(3/4): 289-298.

[10] ZINOVYEV S, TUNDO P. On the promoting effect by quaternary ammonium salts in the multiphase hydrodechlorination with hydrogen gas on Raney nickel catalyst [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2007, 75(1/2): 124-128.

[11] ZINOVYEV S S, SHINKOVA N A, PEROSA A, et al. Liquid phase hydrodechlorination of dieldrin and DDT over Pd/C and Raney-Ni [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2005, 55(1): 39-48.

[12] ZINOVYEV S S, SHINKOVA N A, PEROSA A, et al. Dechlorination of lindane in the multiphase catalytic reduction system with Pd/C, Pt/C and Raney-Ni [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2004, 47(1): 27-36.

[13] GUO H, DING K. Reduction of 1,1'-binaphthyls to octahydro-1,1'-binaphthyl derivatives with Raney Ni-Al alloy in aqueous solution [J]. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41(51): 10061-10064.

[14] LIU G B, TSUKINOKI T, KANDA T, et al. Organic reaction in water. Part 2. A new method for dechlorination of chlorobiphenyls using a Raney Ni-Al alloy in dilute aqueous alkaline solution [J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39(33): 5991-5994.

[15] LIU G B, DAI L, GAO X, et al. Reductive degradation of tetrabromobiphenol A (TBBPA) in aqueous medium [J]. *Green Chemistry*, 2006, 8: 781-783.

[16] RYAZANOV A I, PAVLOV S P, KIRITANI M. Effective temperature rise during propagation of shock wave and high-speed deformation in metals [J]. *Materials Science and Engineering A*, 2003, 350(1/2): 245-250.

[17] HAQUE K E. Microwave energy for mineral treatment processes—a brief review [J]. *International Journal of Mineral Processing*, 1999, 57(1): 1-24.

(上接第 143 页)

[8] CLARKE C F. New advances in coenzyme Q biosynthesis [J]. *Protoplasma*, 2000, 213: 134-147.

[9] SAIKI R, LUNCEFORD A L, SHI Y, et al. Coenzyme Q₁₀ supplementation rescues renal disease in Pds2kd/kd mice with mutations in prenyl diphosphate synthase subunit 2 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295: 1535-1544.

[10] 孔璐, 傅楠, 叶江, 等. 大肠杆菌链长控制基因 ddsA 原为替换及多基因共表达对辅酶 Q₁₀ 合成能力的影响 [J]. *食品与药品*, 2009, 11(9): 9-14.

[11] 刘欣毅, 张惠展, 袁勤生. 荚膜红细菌十聚异戊二烯焦磷酸合成酶异源表达及纯化的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(1): 13-16.

[12] TAKAHASHI S, OGIYAMA Y, KUSANO H, et al. Metabolic engineering of coenzyme Q by modification of isoprenoid side chain in plant [J]. *FEBS Letters*, 2006, 580: 955-959.

[13] 李伟静. 辅酶 Q₁₀ 的生理作用及临床应用 [J]. *生物技术通讯*, 2007, 18(5): 882-884.

[14] GRANT J, SALDANHA J W, GOULD A P. A Drosophila model for prima-

ry coenzyme Q deficiency and dietary rescue in the developing nervous system [J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2010, 3: 799-806.

[15] MOLLET J, GIURGEA I, SCHLEMMER D, et al. Prenyl diphosphate synthase subunit 1 (PDSS1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (CoQ2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders [J]. *Clin Invest*, 2007, 117: 765-762.

[16] ROTIG A, MOLLET J, RIO M, et al. Infantile and pediatric quinone deficiency diseases [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7: 112-121.

[17] LOPEZ L C, SCHUELKE M, QUINZILI C M, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ₁₀ deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79: 1125-1129.

[18] GALPERN W R, CUDKOWICZ M E. Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7: 146-153.

[19] YOUNG A J, JOHNSON S, STEFFENS D C, et al. Coenzyme Q₁₀: a review of its promise as a neuroprotectant [J]. *CNS Spectr*, 2007, 12: 62-68.

[20] 董懿为, 李兴芳, 封纪武, 等. 利用微卫星标记对 4 个肉牛品种进行遗传多样性分析 [J]. *中国畜牧兽医*, 2010, 37(8): 121-129.