

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.045

## 吡咯喹啉醌(PQQ)营养作用研究进展\*

张 鹏<sup>1,2,3Δ</sup> 孙慧玲<sup>1,2</sup> 孙静娴<sup>1</sup> 杜 阳<sup>1,2</sup> 李淑英<sup>3</sup>

(1 大连海洋大学 农业部北方海水增养殖重点实验室 辽宁 大连 116023; 2 辽宁省水生生物学重点实验室 辽宁 大连 116023;  
3 大连赛姆生物工程技术有限公司博士后工作站 辽宁 大连 116620)

**摘要:**吡咯喹啉醌(PQQ)是细菌脱氢酶氧化还原反应的辅助因子,广泛存在于微生物、植物、动物及人体中。迄今为止,PQQ 催化氧化还原反应的能力远超过已知的生物活性分子。体内外研究表明,PQQ 能够刺激微生物生长,增强其对极端环境的适应能力,并对植物和动物的生长、发育和繁殖十分重要。本文阐述了 PQQ 的理化性质、自然分布和营养作用的研究进展,以推动其在食品、医疗及农林渔业领域的发展应用。

**关键词:**吡咯喹啉醌;天然活性物质;营养作用;氧化还原反应

**中图分类号:**Q151 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1987-04

## Research Progress in the Nutrition Function of Pyrroloquinoline Quinone (PQQ)\*

ZHANG Peng<sup>1,2,3Δ</sup>, SUN Hui-ling<sup>1,2</sup>, SUN Jing-xian<sup>1</sup>, DU Yang<sup>1,2</sup>, LI Shu-ying<sup>3</sup>

(1 Key Laboratory of Mariculture & Stock Enhancement in North China's Sea, Ministry of Agriculture, Dalian Ocean University, Dalian, Liaoning, 116023, China;

2 Key Laboratory of Hydrobiology in Liaoning Province, Dalian, Liaoning, 116023, China;

3 Dalian SEM Bio-Engineering Technology Company Postdoctoral Research Center, Dalian, Liaoning, 116620, China)

**ABSTRACT:** Pyrroloquinoline quinone (PQQ) is a redox cofactor of bacterial dehydrogenases and also exists in various organisms including microorganisms, plants, animals and even human body tissues. Its ability to catalize redox cycling is significantly superior to other natural active substances. In vivo as well as in vitro experimental studies have shown that PQQ is very important not only to growth, development and reproduction of microorganisms, plants and animals, but also could enhance their ability to adapt to variable extreme environments. This article presented a brief review focused on physicochemical properties, natural distribution and nutrition function in order to improve PQQ's development in foods industry, medication, agriculture, forestry and fisheries.

**Key words:** Pyrroloquinoline Quinone; Natural Active Substance; Nutrition Function; Redox

**Chinese Library Classification(CLC):** Q151 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)10-1987-04

### 前言

吡咯喹啉醌(pyrroloquinoline quinone, PQQ)是一种不同于烟酰胺核苷酸(NAD<sup>+</sup>和NADP<sup>+</sup>)和黄素核苷酸(FAD和FMN)的新有机辅酶,上世纪60年代在研究非磷酸化细菌的葡萄糖代谢过程中被首次发现。1979年,Durine等分离了该辅酶,随后由Salisbury等人确定其结构式为4,5-二氢-4,5-二氧-1-氢-吡咯并(2,3-f)喹啉-2,7,9-三羧酸。从微生物到人体组织,PQQ在自然界的分布范围极广。动物和人类通过饮食途径获取PQQ以满足机体需要。PQQ具有极其独特的理化性质,其促生长、抗应激和在动植物发育繁殖方面的营养作用越来越受到重视。但国内专门针对PQQ在营养学方面研究现状的报道较少。

### 1 理化性质

PQQ具有高度的水溶性和热稳定性,在中性和弱酸性条件下,其脱去酸性基团羧基上的氢成为阴离子。以PQQ为辅酶的酶蛋白按其结构分为两类:一类是活性中心只有PQQ,另一类是除了PQQ,还含有1个或多个血红素分子,因此为了区分两者,前者称为醌蛋白,后者称为醌血红素蛋白。研究证实,PQQ都是通过与Ca<sup>2+</sup>或Mg<sup>2+</sup>形成非共价配位键连接于酶蛋白上,参与电子在醌酶内的传递,协助醌酶完成特定的催化作用,其化学结构中的邻位醌和3个羧基是其重要的功能基团。与NAD<sup>+</sup>(-320 mV)和FAD(-45mV)明显不同,PQQ是在一个较高的氧化还原电势(+90mV)获得2个电子被还原。在细胞中PQQ醌酶的天然电子受体也不是O<sub>2</sub>,而是CoQ10或细胞色素<sup>[1]</sup>。

PQQ存在醌型(PQQ,氧化型)、半醌型(PQQ·)和氢醌型(PQQH<sub>2</sub>,还原型)三种形式,通过电子和质子的转移而相互转化,且容易和很多亲核物质如氨基酸等发生加成反应形成咪唑

\* 基金项目:大连海洋大学引进人才博士启动项目(017164);大连海洋大学校列科研项目(017266)

作者简介:张鹏(1979-),男,硕士生导师,讲师,主要研究方向:水生生物营养生理与生态毒理学

Δ通讯作者:张鹏,电话:0411-84762886, E-mail: whesley@163.com

(收稿日期:2013-09-28 接受日期:2013-10-15)

衍生物(IPQ)或恶唑衍生物(OPQ)。

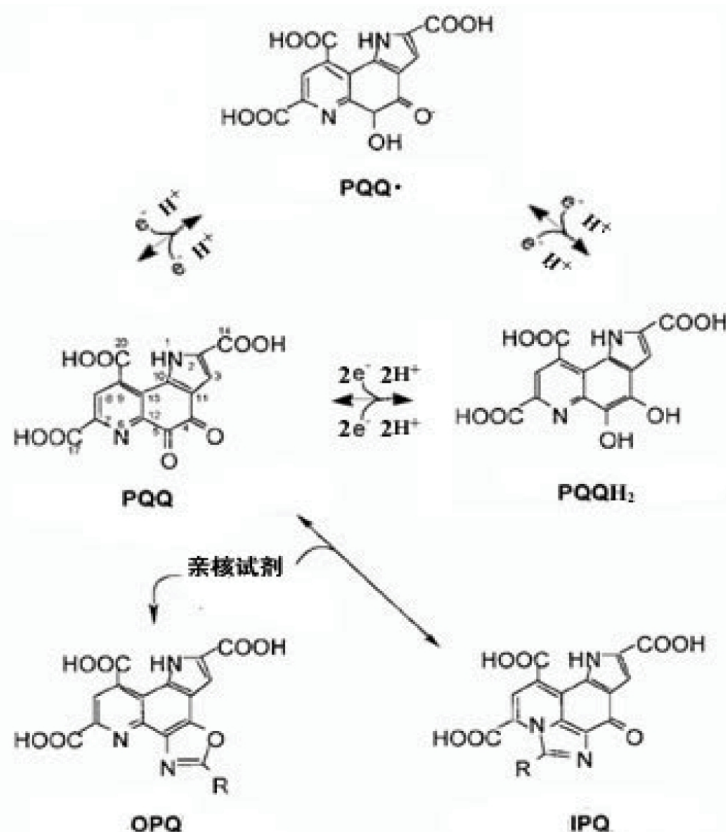


图1 PQQ 及其相关衍生物

Fig.1 PQQ and its related derivatives

PQQ 的分子结构使其兼具了维生素 C(还原电势)、核黄素(氧化还原反应)和吡哆醛(羰基活性)的理化优势,且比维生素 C、甲萘醌和所有的异黄酮类、多酚化合物的氧化还原电势都高出至少 100 倍。氧化还原反应体系能够反复催化氧化还原反应,其催化次数部分取决于催化分子的化学稳定性。PQQ 化学结构相对比较稳定,而很多生物活性醌类或烯二醇类(如维生素 C)则由于自身氧化、多聚化和化学结构的变化不够稳定。稳定的化学结构和较高的氧化还原电势使其成为迄今为止催化氧化还原反应能力最强的生物活性分子。PQQ 催化氧化还原反应的次数高达 20000 次,远高于槲皮素(800)、表儿茶素(700)、肾上腺素(100)、多巴胺(20)和维生素 C(4)等,甚至超过了菲醌(3600)<sup>[2]</sup>。

## 2 自然分布

上世纪 80 年代开始,人们对 PQQ 的自然分布展开探索。PQQ 由某些革兰氏阴性菌以谷氨酸和酪氨酸为底物合成,作为酶蛋白的辅助因子发挥作用。某些细菌虽然不能合成 PQQ,但是却能合成醌酶蛋白,当基质中存在 PQQ 时,即可与其组合为有活性的酶。迄今为止,发现的以 PQQ 作为辅基的酶大致有十几类,包括甲醇脱氢酶(MDH)、乙醇脱氢酶(EDH)、醇脱氢酶(ADH)、葡萄糖脱氢酶(GDH)、奎尼酸脱氢酶(QDH)、聚乙烯醇脱氢酶(PVDH)、聚乙二醇脱氢酶(PGDH)、四氢糠醇脱氢酶(TDH)、羽扇烧宁羟化酶(LUH)、果糖脱氢酶(FDH)和山梨(糖)醇脱氢酶(SDH)等。

在真核生物体内目前尚未明确利用 PQQ 的醌酶,但在植

物、动物包括人体内却都发现了痕量的 PQQ,含量水平与维生素 K、生物素相当。人体的脾、胰腺、肺、肠、肝脏和睾丸组织以及血浆和尿液中,大鼠的小肠、肝脏和睾丸中都存在痕量水平的 PQQ。其中人体的脾脏中含量最高,为 5.9 ng/g,其次为胰腺和肺<sup>[3]</sup>。PQQ 广泛存在于水果、蔬菜、谷物和饮品等各种常见食物中,其浓度范围在 3.65-61.0 ng/g 或 ng/mL<sup>[4]</sup>。在人体红细胞、嗜中性粒细胞、脑脊髓液、滑液和胆汁中也含有 PQQ。人乳中 PQQ 及 IPQ 总含量为 140-180 ng/ml,提示其可能对新生婴幼儿的生长发育起到非常重要的作用<sup>[5]</sup>。

采用 <sup>14</sup>C 标记的 PQQ 饲喂小鼠,发现 PQQ 主要是在肠道被吸收,24 小时后吸收量的 81%通过肾脏随尿液排出体外,只有皮肤和肾脏中仍保留有 PQQ,且皮肤中的含量由 6 小时的 0.3%增加到了 1.3%。另外,血液中的 PQQ 超过 95%存在于红细胞内,而不是血浆中,这表明 PQQ 是通过主动运输的方式而不是被动扩散的方式被动物体吸收<sup>[6]</sup>。目前认为,通常的肠道菌无法合成 PQQ。例如,埃希氏大肠杆菌能够合成 PQQ 依赖性的酶,只有在 PQQ 存在时才能发挥活性。因此,外源性的 PQQ 对于维持人类和动物组织的 PQQ 水平以及最佳的肠道环境是非常重要的。

## 3 营养作用

### 3.1 刺激微生物生长

在早期的研究中发现,PQQ 既是某些微生物体内氧化还原酶的辅助因子,也是一种刺激生长代谢的营养因子。这种刺激作用可分为两种类型:一种是提高菌体的生长速度和生物产

量,但不能缩短其迟缓期;另一种是能显著缩短菌体生长的迟缓期,但对指数期的生长速度和静止期生物产量没有影响。

近年陆续有报道证实,PQQ 还能够显著增强微生物的对极端环境的适应能力。耐辐射球菌(*Deinococcus radiodurans*)是一种抗辐射能力超强的细菌,能够组成型表达 PQQ。对耐辐射球菌 pqqE 合成基因突变株的研究发现,突变型对  $\gamma$  射线的抗性降低为野生型的 1/3,而对丝裂霉素 C 的耐受性降低了 1/2。进一步对  $\gamma$  射线处理的突变株掺入  $^{32}\text{P}$  标记的磷酸基,发现突变株 DNA 单链结合蛋白的磷酸化程度明显低于野生型,这表明 PQQ 直接参与了辐射引起的 DNA 链断裂修复过程<sup>[7]</sup>。将耐辐射球菌的 pqq 合成基因转入大肠杆菌(*Escherichia coli*)中表达,发现转基因 *E.coli* 增强了对活性氧损伤的耐受性,推测 PQQ 可能是通过上调抗氧化酶的活力发挥了保护作用<sup>[8]</sup>。

周质脂蛋白 YfgL 对大肠杆菌在辐射引起的 DNA 损伤修复和同源重组中发挥着极大的作用。在紫外线处理后转入 PQQ 合成基因,大肠杆菌的生存能力提高近 4 个对数周期,而对  $\gamma$  射线的抗性提高近 10 倍。研究表明,PQQ 能够强烈地刺激大肠杆菌 YfgL 的蛋白激酶活性,使其参与辐射引起的 DNA 损伤修复过程,增强了细菌的抗辐射能力<sup>[9]</sup>。另外,有报道指出提高醋酸浓度可以在转录后水平诱导 PQQ 依赖性的乙醇脱氢酶(ADH)高表达,从而有助于葡萄糖醋酸杆菌(*Gluconacetobacter europaeus*)适应高酸环境。

### 3.2 促进植物生长、发育与繁殖

PQQ 能够缩短植物的花粉萌发时间,但是对花粉管生长没有影响。PQQ 能够促进烟草种子萌发,提高脂肪酶活性和种子呼吸速率。用 PQQ 喷施烟草幼苗叶片并做灌根处理,发现叶片和根系中吡啶乙酸、玉米素和玉米核苷含量明显增加,同时叶片中 DNA 和 RNA 含量也均有提高<sup>[10]</sup>。在冷胁迫条件下,PQQ 可以通过提高 SOD、APX 酶活性和抑制 GSH 含量的下降,减轻低温胁迫对黄瓜幼苗的伤害<sup>[11]</sup>。在冬小麦生理代谢旺盛和小花退化高峰的孕穗期,通过喷洒 PQQ 能够提高叶片中叶绿素含量,进而提高光合速率,并且增加硝酸还原酶和谷丙转氨酶活性,这对改善冬小麦植株有机营养和无机营养的供应,调节植株体内生理代谢,减少穗部小花败育,提高结实率等方面起到了有益作用<sup>[12]</sup>。PQQ 可以促进玫瑰红和红富士苹果花粉萌发和花粉管生长,但浓度过高则会减弱效果,甚至产生抑制效应,且红富士较玫瑰红更为敏感,PQQ 高于  $1\text{ }\mu\text{mol/L}$  即产生明显的抑制效应<sup>[13]</sup>。

植物根际促长细菌(plant growth-promoting rhizobacteria, PGPR)是指存在于植物根际周围并且能够促进植物生长的微生物。PGPR 细菌荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)B16(能够合成 PQQ 的野生型菌株)能够增加西红柿植株的高度、花数量、果实数量和果实总重量,而所有不能合成 PQQ 的突变型菌株 K818 则没有促进效果。另外,5~1000 nmol/L 的 PQQ 能够增加黄瓜秧苗的鲜重,将 PQQ 或 B16 菌株与黄瓜叶圆片共温育后, $\text{O}_2\cdot^-$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$  含量明显减少,而 PQQ 缺陷型突变菌株 BK433 则无此作用<sup>[14]</sup>。因此,PQQ 很可能是 PGPR 发挥重要作用的原因之一,并且与其抗氧化作用存在联系。此外,PQQ 作为 PGPR 细菌脱氢酶的辅酶,能够使土壤环境趋于酸化,有助于不溶性的磷变成可溶性磷被植物吸收利用,且对于抗植物

真菌病也有一定的作用<sup>[15,16]</sup>。国内外对于植物体内 PQQ 的来源一直没有定论,但根据目前的研究推测植物可能是通过根系吸收了 PGPR 菌产生的 PQQ<sup>[17]</sup>。

### 3.3 促进动物生长、发育与繁殖

营养学研究表明 PQQ 是动物生长、发育和繁殖必需的营养因子。小鼠缺乏 PQQ 会出现皮肤脆弱、脱毛、身体弯曲、腹部出血甚至死亡等典型的缺乏症状。PQQ 缺乏组小鼠胶原溶解度增加到正常组的 2 倍,而赖氨酰氧化酶活性降低到了正常值的 10~30%。因此,推测 PQQ 可能是赖氨酰氧化酶的辅助因子<sup>[18]</sup>。当饲料中 PQQ<100 ng/g 时,新生小鼠在 T 细胞增殖期形成的 IL-2 含量会减少。IL-2 可促进 T 淋巴细胞增殖与分化,诱导具有细胞毒样活力的杀伤细胞,诱导并增强杀伤性 T 细胞、单核细胞、巨噬细胞的活力。因此当 IL-2 分泌减少时,B 细胞和 T 细胞的敏感性下降。当 PQQ 含量达到 300 ng/g 时,B 细胞和 T 细胞的敏感性达到最大,幼鼠生长发育即可恢复正常<sup>[19]</sup>。

小鼠缺乏 PQQ,还会导致不产(仅半数产仔)或少产(每窝产仔数仅约为正常组的一半)幼鼠,甚至残食新生幼鼠。幸存的 F1 代幼鼠也仅有约 50%可以存活至断奶期(4 周),且生长十分缓慢,PQQ 缺乏症状表现的更为严重。虽然 F1 代幼仔继续用不含 PQQ 的饲料喂养至第 8 周后,体重与正常组相比没有很大差异,但是这些小鼠的生育能力却明显下降<sup>[20]</sup>。PQQ 缺乏时的症状与其它维生素和矿物质缺乏症状有一定的相似性。日本学者建议将其作为一种新的水溶性维生素,归入 B 族维生素行列<sup>[21]</sup>。但目前 PQQ 是新维生素的观点尚未得到学术界的一致认同。

PQQ 缺乏还会引起线粒体能量代谢障碍。饮食中缺乏 PQQ,会造成小鼠肝中线粒体数量减少,线粒体 DNA 相对含量降低,呼吸控制率和呼吸商降低,线粒体质量和功能上的紊乱直接造成了葡萄糖和氨基酸代谢发生障碍,使得血浆中葡萄糖和氨基酸水平升高<sup>[22]</sup>。近年,国内学者又报道饲料中 PQQ 的含量达到 0.01mg/(d·只)时,蛋鸡的产蛋率和蛋品质会有所提高,蛋鸡的抗氧化应激能力也明显增强,这种营养效应很可能也与调节线粒体功能有关<sup>[23]</sup>。

## 4 结语

PQQ 的营养作用研究虽已开展了二十多年,但尚有太多问题需要探索。目前,国内外关于 PQQ 的研究都集中在陆地生物体系中,对水生生物的营养作用尚无报道。广泛开展 PQQ 对水生生物的生长、发育、繁殖及抗应激能力的研究,不仅有助于更深刻地了解其生理作用机制,还会为其早日应用于水产经济动植物的养殖生产,促进人类营养健康提供科学依据。

### 参考文献(References)

- [1] Matsushita K, Toyama H, Yamada M, et al. Quinoproteins: structure, function, and biotechnological applications[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2002, 58(1): 13-22
- [2] Stites TE, Mitchell AE, Rucker RB. Physiological importance of quinoenzymes and the O-quinone family of cofactors[J]. J Nutr, 2000, 130(4): 719-727
- [3] Kumazawa T, Seno H, Urakami T, et al. Trace levels of pyrroloquinoline quinone in human and rat samples detected by gas chromatography/mass spectrometry[J]. Biochim Biophys Acta, 1992, 1156(1): 62-66

- [4] Kumazawa T, Sato K, Seno H, et al. Levels of pyrroloquinoline quinone in various foods[J]. *Biochem J*, 1995, 307(2): 331-333
- [5] Mitchell AE, Jones AD, Mercer RS, et al. Characterization of pyrroloquinoline quinone amino acid derivatives by electrospray ionization mass spectrometry and detection in human milk [J]. *Anal Biochem*, 1999, 269(2): 317-325
- [6] Smidt CR, Unkefer CJ, Houck DR, et al. Intestinal absorption and tissue distribution of [<sup>14</sup>C]pyrroloquinoline quinone in mice[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1991, 197(1): 27-31
- [7] Rajpurohit YS, Gopalakrishnan R, Misra HS. Involvement of a protein kinase activity inducer in DNA double strand break repair and radioreistance of *Deinococcus radiodurans*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(11): 3948-3954
- [8] Khairnar NP, Misra HS, Apte SK. Pyrroloquinoline-quinone synthesized in *Escherichia coli* by pyrroloquinoline-quinone synthase of *Deinococcus radiodurans* plays a role beyond mineral phosphate solubilization [J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2003, 312(2): 303-308
- [9] Khairnar NP, Kamble VA, Mangoli SH, et al. Involvement of a periplasmic protein kinase in DNA strand break repair and homologous recombination in *Escherichia coli* [J]. *Molecular Microbiology*, 2007, 65(2): 2994-304
- [10] 刘卫群, 杨铁钊, 李文, 等. 吡咯喹啉醌对烟草幼苗中 IAA 和玉米素加玉米素核苷及核酸含量的影响[J]. *植物生理学通讯*, 1998, 34(4): 259-260
- Liu Wei-qun, Yang Tie-zhao, Li Wen, et al. Effect of Pyrroloquinoline Quinone on the Contents of IAA, Z+ZR and Nucleic Acid in Tobacco Seedling[J]. *Plant physiology communication*, 1998, 34(4): 259-260
- [11] 刘卫群, 朱云集, 王永华等. 低温胁迫下 PQQ 对黄瓜幼苗子叶防御系统的影响[J]. *武汉大学学报*, 1998, 44(4): 485-488
- Liu Wei-qun, Zhu Yun-ji, Wang Yong-hua, et al. Effects of PQQ on Protective System in Cucumber Cotyledons under Low Temperature Stress [J]. *J Wuhan Univ*, 1998, 44(4): 485-488
- [12] 朱云集, 王永华, 郭天财等. 吡咯喹啉醌对冬小麦某些生理特性和穗部性状的影响[J]. *植物生理学通讯*, 2000, 36(4): 330-332
- Zhu Yun-ji, Wang Yong-hua, Guo Tian-cai, et al. Effects of Pyrroloquinoline Quinone on Some Physiological Characteristics and Ear Properties in Wheat [J]. *Plant physiology communication*, 2000, 36(4): 330-332(In Chinese)
- [13] 卫秀英, 李秀菊, 朱坤华等. 吡咯喹啉醌对苹果花粉萌发和花粉管生长的影响[J]. *植物生理学通讯*, 2000, 36(4): 320-321
- Wei Xiu-ying, Li Xiu-ju, Zhu Kun-hua, et al. Effect of Pyrroloquinoline Quinone on Pollen Germination and Pollen Tube Growth of Apple[J]. *Plant physiology communication*, 2000, 36(4): 320-321
- [14] Choi O, Kim J, Kim JG, et al. Pyrroloquinoline quinone is a plant growth promotion factor produced by *Pseudomonas fluorescens* B16 [J]. *Plant Physiol*, 2008, 146(2): 657-668
- [15] Han SH, Kim CH, Lee JH, et al. Inactivation of pqq genes of *Enterobacter intermedium* 60-2G reduces antifungal activity and induction of systemic resistance[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2008, 282(1): 140-146
- [16] Rodríguez H, Gonzalez T, Selman G. Expression of a mineral phosphate solubilizing gene from *Erwinia herbicola* in two rhizobacterial strains[J]. *Journal of Biotechnology*, 2001, 84(2): 155-161
- [17] Ahmed N, Shahab S. Involvement of bacterial pyrroloquinoline in plant growth promotion: a novel discovery [J]. *World Applied Sciences Journal*, 2010, 8: 57-61
- [18] Killgore J, Smidt C, Duich L, et al. Nutritional importance of pyrroloquinoline quinone[J]. *Science*, 1989, 245(4920): 850-852
- [19] Steinberg FM, Gershwin ME, Rucker RB. Dietary pyrroloquinoline quinone: growth and immune response in BALB/c mice [J]. *J Nutr*, 1994, 124(5): 744-753
- [20] Steinberg F, Stites TE, Anderson P, et al. Pyrroloquinoline quinone improves growth and reproductive performance in mice fed chemically defined diets[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2003, 228(2): 160-166
- [21] Kasahara T, Kato T. Nutritional biochemistry: A new redox-cofactor vitamin for mammals[J]. *Nature*, 2003, 422(6934): 832
- [22] Stites T, Storms D, Bauerly K, et al. Pyrroloquinoline quinone modulates mitochondrial quantity and function in mice [J]. *J Nutr*, 2006, 136(2): 390-396
- [23] 徐磊, 张海军, 武书庚, 等. 吡咯喹啉醌对蛋鸡生产性能、蛋品质及抗氧化功能的影响[J]. *动物营养学报*, 2011, 23(8): 1370-1377
- Xu Lei, Zhang Hai-jun, Wu Shu-geng, et al. Effect of Dietary PQQ on Performance, Egg Quality and Antioxidant Function of Laying Hens [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2011, 23(8): 1370-1377