

## СИСТЕМА БИОСИНТЕЗА КОФЕРМЕНТА А В МОДУЛЯЦИИ РЕДОКС-ЛАНШАФТА НЕЙРОСТРУКТУР ЦНС ПРИ РАЗВИТИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТРЕССА

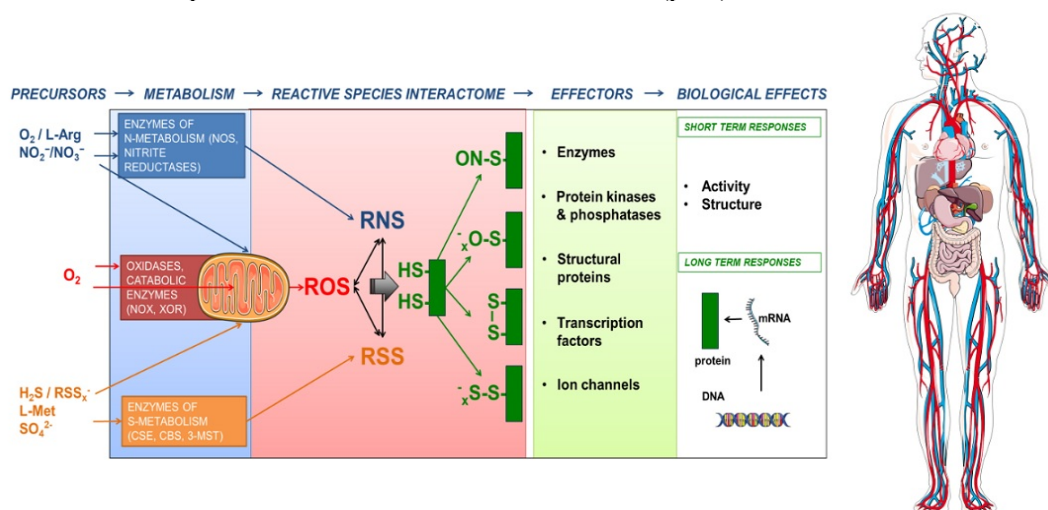
А.Г. Мойсеёнок, Н.П. Канунникова, И.Н. Катковская, О.В. Титко

ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно  
andrey.moiseenok@tut.by, n.kanunnikova@grsu.by, inna\_katkovskaya@mail.ru, o.titko@mail.ru

**Аннотация.** Обзор литературы по взаимодействию активных форм кислорода, азота, серы и их метаболитов, воздействующих на тиоловые группы цистеина белков, низкомолекулярных соединений (кофермент А, глутатион и др.), формирующих клеточный и внеклеточный редокс-ландшафт. На примере алюминиевого нейротоксикоза продемонстрирован редокс-модулирующий фактор биосинтеза кофермента А для достижения антиоксидантного и нейропротекторного эффекта.

**Ключевые слова:** окислительно-восстановительные реакции, редокс-код, алюминиевый нейротоксикоз, кофермент А, система глутатиона

Столь характерные и очевидные проявления стресса как «общего адаптационного синдрома» по Селье и «оксидативного стресса» (ОС) по Сису были интегрированы введением «редокс-кода», содержащего информацию о клеточных окислительно-восстановительных реакциях, прежде всего обеспечивающих доступность восстанавливающих эквивалентов (НАДФН, НАДН) и энергетический статус клетки [1]. В основе «редокс-кода» находятся соединения S (сероводорода, глутатион-, цистеин-содержащие белки), трансформированные активными формами кислорода, азота и серы. Выявленное проявление ОС при инициировании нейродегенеративной патологии изменяют не только окислительно-восстановительный ландшафт в ЦНС, но и приводят к глубоким изменениям редокс-сигнальных функций, т.е. дисфункции редокс-интерактома [2]. Интегрированная реакция на стресс в процессе эволюции высших организмов может быть определена как окислительно-восстановительная система взаимодействий реактивных частиц, в частности RSS, RNS, ROS, в т.ч. с биологическими мишенями, в качестве которых доминирующими являются металлоцентры и белковые тиолы. Реакция с последними влечет множество посттрансляционных модификаций с разнонаправленным функциональным или структурным изменением. Интегральную оценку происходящего алгоритма событий, включающих одно- и двухэлектронные стадии окисления и восстановления, реакции нитрозирования, нитрования, сульфурирования и полисульфидирования, радикально-радикального взаимодействия можно осуществить на основе «Интерактома реактивных видов» (Reactive Species Interactome)- RSI [3], совмещающего концепции общего адаптационного синдрома Селье и ОС по концепции Сиса (рис.).



**Рисунок – Представление о взаимодействии реактивных видов с составляющими элементами интерактома активных частиц (RSI) – активных форм кислорода (ROS), активных форм азота (RNS) и активных форм серы (RSS) вместе с тиолами в качестве их биологических мишеней [3].**

Кофермент А (КоА) – важнейший и универсальный кофактор метаболизма, активирующий ацильные группы и субстраты в виде тиоэфиров КоА (ацил-КоА) практически во всех субклеточных структурах. Эта классическая роль КоА в последние годы существенно дополнена функциями аллостерической регуляции ряда ключевых ферментов и посттрансляционного ацилирования гистонов и многих иных белков. Установлено и прямое взаимодействие кофермента с остатками цистеина белков-мишеней в условиях окислительного стресса, что определено как КоА-илирование белков. Аналогичные свойства выявлены у 4'-фосфопантотеина (ФПН) – предшественника биосинтеза КоА. Дефекты генов, ответственных за протекание ферментативных реакций на пути пантотенат → ФПН → дефосфо-КоА → КоА выявлены у пациентов, страдающих редкими нейродегенеративными заболеваниями. В наших исследованиях мы наблюдали высокую нейропротекторную активность предшественников биосинтеза КоА таких как D-пантенол, D-пантетин и их композиций с N-ацетилцистеином, сукцинатом, проявляющуюся в стабилизации систем КоА и глутатиона, т.е. модуляцией редокс-статуса нейроструктур на фоне алюминиевого нейротоксикоза или системного воспаления. Одним из вероятных биохимических механизмов, инициируемых при активации биосинтеза КоА, является редокс-сигналинг, опосредованный статусом глутатиона, насыщение компартментов клеток ФПН и ацил-КоА (ацетил-КоА, малонил-КоА и др.) и, в случае окислительного или метаболического стресса, модификацией белков КоА-илированием альтернативным S-глутатионилированию или необратимой инактивации [4].

Ионы алюминия ( $Al^{3+}$ ) проникают в головной мозг через специфические рецепторы для трансферрина, экспрессирующихся в гематоэнцефалическом барьере. Нейротоксический эффект  $Al^{3+}$  заключается в инициировании ОС, снижении активности ацетилхолинэстеразы с нарушением функционирования холинергических нейронов, характерным для болезни Альцгеймера. Токсические эффекты алюминия проявляются на биоэнергетических функций митохондрий, усилением продукции ROS и снижением активности антиоксидантных ферментов.  $Al^{3+}$  угнетает активность репарационных ферментов ДНК, модулирует сигнальные пути с участием ядерного фактора NF- $\kappa$ B, MAPK-сигнальные пути – p53 и JNK, вызывает снижение активности РНК-полимеразы путем связывания с цинковыми пальцами белковых факторов транскрипции, вызывает нарушения в самоагрегации высокофосфорилированных белков цитоскелета (нейрофиламентов) или связанных с ними микротрубочек и белка А $\beta$ , которые участвуют в патогенезе болезни Альцгеймера [5].

В частности, полученные нами данные свидетельствуют, что алюминиевый нейротоксикоз сопровождается выраженным развитием ОС в митохондриях и постмитохондриальном супернатанте больших полушарий головного мозга на фоне выраженного нарушения редокс-потенциала системы глутатиона и возможности его коррекции курсовым назначением предшественников глутатиона (N-ацетилцистеин), биосинтеза КоА (пантенол, пантетин, фосфопантотенат) и модулятора биосинтеза КоА – гомопантотената. Для обоих клеточных компартментов было характерно падение активности ферментов биосинтеза глутатиона и увеличение степени S-глутатионилирования белков, что практически полностью нормализовалось введением *in vivo* использованных соединений [6].

Как следует из результатов последующих экспериментов для алюминиевого нейротоксикоза характерно аналогичное поражение редокс-системы глутатиона в гиппокампе, проявившегося значительным падением уровня GSH и соотношения GSH/GSSG при одновременной активации ферментов его метаболизма (GR, GPx, GST). Наблюдаемый рост фракции S-глутатионилированных белков отражает общий редокс-дисбаланс, отражающийся в резком увеличении как SH-групп белков и их соотношения с белковыми дисульфидами. Вводимые предшественники КоА в полной мере оказались способны нормализовать редокс-статус глутатиона, процесс S-глутатионилирование белков, активность GR и GST. Защитный эффект предшественников КоА проявился в полной мере, равно как и их способность сдерживать в условиях инициирования биосинтеза кофермента перекисное окисление липидов и манифестацию ОС [4,6]. Избранная модель альцгеймер-подобной патологии впервые продемонстрировала падение уровня КоASH в гиппокампе и лишь частичное его восстановление при назначении предшественников. С учетом антикоферментных свойств ГПК – конкретного ингибитора пантотенаткиназы (ключевого фермента биосинтеза КоА) есть все основания полагать, что механизм действия производных пантотеновой кислоты и вовлечение системы биосинтеза КоА вовсе не означает значимость только КоА и его ацил-производных в процессах нейродегенерации и антистрессорной активности. Проявился неожиданный эффект актива-

ции предшественниками КоА ферментов окислительного звена пентозофосфатного цикла – главного источника восстановительных эквивалентов для анаболических процессов, «окислительного взрыва» и глутатионредуктазной реакции. Если возвратиться к раннему понятию «редокс-кода» [1,2], следует исходить из контролируемого ответа организма на стрессорный агент, связанного с доступностью восстанавливающих эквивалентов (НАДФН, НАДН) и энергетическим статусом. Очевиден факт активации ферментов митохондрий [6] и потенциального восстановления доступности НАДФН при назначении производных пантотеновой кислоты, что, вероятно способствовало устранению нарушений регуляции передачи окислительно-восстановительных сигналов. В действительности все обстоит значительно сложнее с вовлечением в механизмы ОС окислительно-восстановительных систем химических взаимодействий реактивных частиц RSS, RNS, ROS и их биологических мишеней (см.рис.1), равно как и газотрансмиттеров NO, H<sub>2</sub>S, CO, COS [3]. Все это является компонентами редокс-ландшафта и может вносить свой вклад в предпринятую нами попытку его модулирования в условиях алюминиевого нейротоксикоза как модели окислительного и метаболического стресса, опосредованного дисбалансом системы глутатиона и демонстрирующего протекторные свойства системы биосинтеза КоА. Несомненно, что плеiotропные свойства предшественников КоА могут затрагивать более широкий спектр окислительно-восстановительных реакций нежели опосредованных ROS и RSS и затрагивать эффекты RNS и газотрансмиттеров. Следует обратить внимание на существование в системе биосинтеза КоА нескольких редокс-пар и универсальное распространение в ЦНС [7] и в целом в биологических структурах. Для выяснения этих антиоксидантных и нейропротекторных механизмов необходимы дополнительные исследования.

#### **Список использованных источников**

1. Jones D.P., Sies H. The redox code // *Antioxid Redox Signal.* – 2015. – Vol. 23. – P. 734-746.
2. The redox architecture of physiological function / J. Santolini, S. F. Wootton, A. A. Jackson et al. // *Curr Opin Physiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 34-47.
3. The reactive species interactome : evolutionary emergence, biological significance, and opportunities for redox metabolomics and personalized medicine / M.M. Cortese-Krott, A. Koning, G.G.C. Kuhnle et al. // *Antioxid Redox Signal.* – 2017. – Vol. 27. – P. 684-712.
4. Мойсеёнок А.Г. Опосредованный коферментом А универсальный механизм реализации редокс-модулирующего и антиоксидантного потенциала клетки // *Кислород и свободные радикалы: сборник материалов международной научно-практической конференции, 15-16 мая 2018 года [Электронный ресурс]* / под ред. проф. В. В. Зинчука. - Электрон. текст. дан. и прогр. (объем 3,5 Мб). - Гродно: ГрГМУ, 2018. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - С. 137-140.
5. Molecular toxicity of aluminium in relation to neurodegeneration / V. Bharathi [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 128, № 4. – P. 545–556.
6. Семенович Д.С., Канунникова Н.П., Мойсеёнок А.Г. Окислительный стресс в митохондриях мозга при алюминиевом нейротоксикозе и введении модуляторов биосинтеза глутатиона и кофермента А // *Доклады НАН Беларуси.* - 2020. - Т. 64, № 1. - С. 78-85.
7. Канунникова Н.П., Семенович Д.С., Мойсеёнок А.Г. Основные редокс-пары поддержания тиол-дисульфидного баланса в нервной ткани / *Обзорные и проблемные статьи // Новости медико-биол. наук; редкол.: В.С. Улащик (гл. ред.) [и др.].* - 2017. - Т. 15. - № 2. - С. 84-89.