

СИСТЕМА МЕТАБОЛИЗМА CoA И АЦЕТИЛ-CoA ГОЛОВНОГО МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Обзор

© 2023 А.Г. Мойсеёнок^{1*}, Н.П. Канунникова^{1,2}

¹ Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
230023 Гродно, Беларусь; электронная почта: andrey.moiseenok@tut.by

² Гродненский государственный университет имени Я. Купалы, 230023 Гродно, Беларусь

Поступила в редакцию 11.11.2022

После доработки 18.01.2023

Принята к публикации 07.02.2023

Рассматриваются процессы биотрансформации пантотеновой кислоты (Pan) в биосинтезе и гидролизе CoA, ключевая роль пантотенаткиназы (PANK) и CoA-синтетазы (CoASY) в формировании приоритетного митохондриального пула CoA при высоком метаболическом обороте кофермента и ограничении транспорта Pan через гематоэнцефалический барьер. Система ацетил-CoA – вторичного мессенджера, основного субстрата процессов ацетилирования, включая образование N-ацетиласпартата и ацетилхолина, посттрансляционной модификации гистонов, предопределяет защиту нейронов от дегенеративных сигналов и холинергическую нейротрансмиссию. Описаны биохимические механизмы нейродегенеративных синдромов при дефекте PANK и CoASY и возможности коррекции биосинтеза CoA в нокаутных по генам, кодирующим данные ферменты, моделях. Приводятся данные посмертного изучения головного мозга пациентов с болезнями Хантингтона и Альцгеймера, доказывающие дефицит Pan в ЦНС, наиболее выраженный в патогномных патологиях нейроструктурах. Во фронтальной коре пациентов с болезнью Паркинсона выявлена сочетанная иммуофлуоресценция анти-CoA и анти-тау-белка, отражающая CoA-илирование в процессе димеризации тау-белка, и его редокс-чувствительность. Редокс-активность и антиокислительные свойства предшественников биосинтеза CoA подтверждены *in vitro* на синапсомембранных мембранах и митохондриях, при моделировании алюминиевого нейротоксикоза, сопровождающегося снижением уровня CoA в ЦНС. Способность предшественников биосинтеза CoA стабилизировать пул глутатиона в нейроструктурах, в частности в гиппокампе, рассматривается как патогенетический механизм протекции при воздействии нейротоксинов, развития нейровоспаления и нейродегенерации и обосновывает сочетанное применение производных Pan (например, D-пантенола) и предшественников глутатиона (N-ацетилцистеин). С учётом открытия новых функций CoA – редокс-зависимых процессов CoA-илирования белков, возможной ассоциации окислительного стресса и дефицита Pan (CoA) при нейродегенеративной патологии, изучение биодоступности и биотрансформации производных Pan, в частности, D-пантенола, 4'-фосфопантетеина, его ацилированных производных и композиций с редокс-фармакологическими соединениями перспективно как потенциальных этиопатогенетических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биосинтез CoA, пантотенаткиназа, CoA-синтетаза, ацетил-CoA, ацил-CoA, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, дефицит пантотеновой кислоты в ЦНС, глутатион, окислительный стресс.

DOI: 10.31857/S0320972523040036, **EDN:** AKESXW

Принятые сокращения: A β – β -амилоид; ACh – ацетилхолин; AcCoA – ацетил-CoA; ACLY – АТФ-цитратлиаза; ACS – ацил-CoA-синтетаза; ACSS – AcCoA-синтаза; AD – болезнь Альцгеймера; BHB – β -гидроксibuтират; CoASY – CoA-синтетаза; COPAN – нейродегенерация с дефектом CoASY; dPCoA – дефосфо-CoA; ENPP – эктонуклеотидпиримидинфосфатаза; GP – бледный шар; GPan – гомопантотенат; HD – болезнь Хантингтона; hSMVT – мультивитаминовый переносчик Pan в сосудах человека; NAA – N-ацетиласпарат; NAC – N-ацетилцистеин; NBIA – нейродегенерация с накоплением железа; NUDT – нуклеозиддифосфатаза (нудикс); Pan – пантотеновая кислота; PANK – пантотенаткиназа; PanSH (SS) – пантетеин (пантетин); PD – болезнь Паркинсона; PKAN – пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация; PL – D-пантенол; PPan – 4'-фосфо-пантотеновая кислота; PPanSH(SS) – 4'-фосфо-пантетеин (пантетин); VNN – пантетеиназа (ванин).

* Адресат для корреспонденции.

ВВЕДЕНИЕ

2023 год является юбилейным в истории открытия и первоначального изучения пантотеновой кислоты (Pan, витамин B5) и кофермента ацетилирования (CoA), идентификация которого связана с описанием кофактора синтеза ацетилхолина в ацетоновых экстрактах мозга (D. Nachmansohn, 1943 г.) и исследованием его структуры и основных функций (F. Lipman, 1948 г.), оценённых Нобелевской премией [1]. CoA-зависимый синтез ацетилхолина (ACh) изначально отнесён к фундаментальному процессу функционирования холинергической системы ЦНС [2]. Идентичность кофактора в реакциях ацетилирования холина и сульфаниламидов стала причиной его названия как кофермента ацетилирования, хотя последующее изучение CoA-зависимых реакций показало более правильное детерминирование как кофермента ацилирования [3, 4]. CoA и его тиоэфирные производные, предшественники биосинтеза CoA, участвуют в более чем 4% биохимических реакций, осуществляя функцию активации и переноса ацильных фрагментов, посттрансляционной модификации белков и экспрессии генов. Значение системы CoA в регуляции метаболизма, поддержании метаболического гомеостаза и обеспечении физиологических функций организма высших животных и человека рассмотрено в фундаментальных обзорах [5–10], существенно изменивших представления о биологической роли пантотеновой кислоты, CoA и их производных [3–5, 11, 12]. В последнее время интерес к данной проблеме чрезвычайно вырос в связи с новыми данными о роли системы CoA/ацетил-CoA в клетках и субклеточных структурах ЦНС, развитии окислительного стресса и обезвреживании нейротоксинов, механизмах развития нейродегенеративной патологии [8–10, 13]. Катализатором интереса исследователей и медицинского сообщества к системе CoA стало описание Zhou et al. [14] генетического дефекта фермента биосинтеза CoA при нейродегенерации, квалифицированной как пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN) и последующее выявление дефекта CoA-синтетазы (CoASY) при сходной врождённой патологии (COPAN) [15, 16].

При обстоятельном рассмотрении механизмов развития PKAN и COPAN [9, 16], а также в других обзорах не оценён статус витамина B5 при распространённой нейродегенеративной патологии и очевидный диссонанс

между высокой интенсивностью CoA-зависимых процессов и ограниченностью биодоступности Pan в структурах ЦНС. В настоящем обзоре восполняются указанные пробелы и рассматривается роль систем метаболизма CoA/ацетил-CoA в механизмах нейропротекции, ассоциированных с энергообеспечением и холинергической нейротрансмиссией головного мозга, анализируется роль системы биосинтеза CoA при развитии окислительного стресса [13] – непереносимого предшественника и спутника нейродегенеративной патологии. Обращается внимание на результаты исследований антиоксидантных свойств предшественников биосинтеза CoA – производных Pan [17], их роли в регуляции клеточного редокс-статуса [18, 19], взаимосвязи с системой глутатиона (GSH) [20, 21] и выявление CoA-илирования различных белков и ферментов основных метаболических циклов [22], что открывает перспективу для расширенного поиска технологий предупреждения и коррекции нарушений функций ЦНС, прежде всего, при возрастной патологии.

СИСТЕМА БИОСИНТЕЗА И ГИДРОЛИЗА КОФЕРМЕНТА А В ЦНС

Пантотеновая кислота представляет N-(2,4-диокси-3,3-диметил-1-бутирил)-β-аминопропионовую кислоту, фактор питания, необходимый организму высших животных и человека в количестве 0,1–2,5 мг/кг массы тела для роста и развития, обеспечения метаболического гомеостаза. Биологической активностью обладает только D(+)-изомер витамина и его производных, хотя L(–)-изомер при поступлении в фармацевтических субстанциях может препятствовать усвоению D-формы Pan и, возможно, трансформироваться в неё под действием кишечных рацемаз, дополняя несомненную роль биоценоза желудочно-кишечного тракта в физиологическом статусе обеспеченности организма витамином B5. Источником Pan и Pan-содержащих соединений являются S-сульфопроизводные витамина, а именно S-сульфо-пантетеин (S-сульфо-PanSH) и иные продукты этой группы, являющиеся рост-стимулирующими факторами бифидобактерий кишечника, преобладающими в биоценозе в младенческом возрасте [4].

В оценке потребности человека в Pan, зависящей от возраста, пола, энерготрат, воздействия экстремальных факторов, исходят из соотношений 4–5 мг/1 ккал пищевых веществ или 0,1 мг/кг массы тела, но большинство

рекомендаций для взрослого человека указывает суточную потребность, равную 4–10 мг. Потребление витамина B5 может быть критерием оценки пищевого статуса населения ЕС в возрасте до 65 лет, ассоциированного со средним ВВП на душу населения, и обнаруживает неблагоприятную картину колебаний суточного потребления Pan от 5,3–6,0 мг (Ирландия) до 2,2–2,6 мг (Польша) [23]. При этом остаётся неясной значимость основного биомаркера оценки B5-витаминного статуса – экскреции свободной Pan с мочой без исключения экскреции её фосфорилированного метаболита – 4'-фосфо-Pan (PPan) – и иных витаминсодержащих метаболитов с калом [4].

Основной источник Pan – пищевые продукты, в том числе обогащённые витамином B5, и биологически активные добавки к пище, активной субстанцией в которых могут быть Pan, пантетеин (PanSH) и ксенобиотический предшественник Pan – D-пантенол (PL). Свободная Pan абсорбируется энтероцитами посредством Na-зависимого мультивитаминного переносчика SMVT. Ранние исследования указывают на уровень Pan в диапазоне 100–380 нг/мл цельной крови [4], идентификация CoA в плазме крови (≈ 9 нМ) требует корректного подтверждения [7]. Гидролиз CoA и ацетил-CoA (≈ 3 нМ) в плазме крови происходит чрезвычайно быстро. В то же время присутствие CoA в эритроцитах (до 9,7 мкг/мл), показанное первооткрывателями кофермента в 1948 г. [7, 10], получило дополнительное обоснование по результатам наших исследований эритроцитарного биосинтеза CoA [24] и развития дефектов эритроцитарных мембран при PKAN (нейроакантоцитоз) [25]. Перспективным биомаркером статуса обеспеченности Pan является уровень CoA в лейкоцитах, который нами апробирован в целях контроля эффективности назначения препаратов Pan (Ca^{2+} -соль) и пантетина (PanSS) в комплексной терапии абстинентного синдрома и алкогольного делирия.

Начальной стадией биотрансформации Pan является пантотенаткиназная реакция, катализируемая PANK, представленной четырьмя изоформами – PANK 1 α , 1 β , 2 и 3. Субклеточная локализация изоформ (1 α – клеточное ядро, 1 β – цитозоль и эндосомы; 2 – мембранное пространство ядер и митохондрий, 3 – цитозоль) позволяет синхронизировать всю систему биосинтеза CoA в зависимости от воздействия продуктов биосинтеза и ацил-CoA (ацил-CoA угнетает PANK 2 и 3 с IC₅₀ 1 мкМ), прежде всего, от соотношения CoA-SH/ацетил-CoA. Продукт PANK конден-

сируется с цистеином в 4'-фосфо-пантотеноилцистеин, декарбоксилирующийся в 4'-фосфопантетеин (PPanSH). Этот этап катализируют 4'-фосфопантотеноилцистеинсинтетаза (PPCS) и 4'-фосфопантотеноилцистеиндекарбоксилаза (PPCDC). Окончательный этап образования CoA осуществляется бифункциональным комплексом синтетазы CoA (CoASY), включающим фосфопантетеинаденилтрансферазу (PPAT) и дефосфо-CoA-киназу (DPCK). Установлено, что CoASY является, наряду с PANK, регулятором всего пути биосинтеза CoA [5, 6, 26, 27]. Примечательно, что изоформы CoASY, кодируемые одним геном, имеют полиоргано-распространение, но преимущественной формой фермента в мозге является β -CoASY. Получены данные о локализации фермента на внутренней и внешней митохондриальной мембране, матриксе митохондрий, тогда как предшествующий ансамбль ферментов биосинтеза CoA представлен в цитозоле. Активность CoASY регулируется фосфорилированием/дефосфорилированием по остаткам тирозина и активируется фосфолипидами [28]. Субстратами CoASY могут быть PPanSH и dPCoA, происходящие из метаболизма ацил-CoA в митохондриях, лизосомах, пероксисомах и ядре. Ключевая роль здесь может принадлежать эктонуклеотидпирофосфатазам (ENPP), представленным также в микробиоте и, следовательно, пополняющим внеклеточный фонд PPanSH, относительно свободно диффундирующего через биологические мембраны и отличающегося, в целом, высокой биодоступностью [29].

Достигнут значительный прогресс в изучении процессов гидролиза CoA и его метаболитов, их участия в реутилизации Pan-содержащих соединений [6]. Внеклеточные пути деградации кофермента при усвоении пищи начинаются с дефосфорилирования CoA в дефосфо-CoA (dPCoA) под воздействием щелочной фосфатазы, а далее – с участием ENPP/фосфодиэстеразы – в PPanSH. Возможен его перенос в кровообращение и гидролиз по амидной связи пантетеиназой (VNN, ванин) с образованием Pan и цистеамина. В тканях млекопитающих идентифицированы три изоформы VNN, например, в энтероцитах тощей кишки и эпителии проксимальных канальцев почки. ENPP и VNN распространены на мембранах эпителиальных клеток и интерстициальных пространств в виде растворимых форм и обеспечивают системную деградацию CoA. Изоформа VNN3 сверхэкспрессируется при системном воспалении и окислительном стрессе [6].

В отличие от PPanSH или PanSH, процессы гидролиза CoA локализованы внутриклеточно. В митохондриях активна нуклеозиддифосфатаза (нудикс, NUDT8), гидролизующая CoA и ацил-CoA по дифосфатной связи с образованием PPanSH или ацил-PPanSH и 3',5'-ADP. Специфичность NUDT-гидролаз различна по отношению к ацил-CoA, некоторые могут также гидролизовать CoA с образованием ацил-PPanSH, который, вероятно, под действием ацил-CoA-тиоэстеразы (ACOT) метаболизируется в PPanSH [6].

Пероксисомальный путь метаболизма CoA и ацил-CoA, реагирующий на состояние голодания/кормления и структуру диеты (вероятно, через сигналинг пути PPAR α), характеризуется активностью NUDT [6, 9] и освобождением PPanSH из ацил-PPanSH под действием ACOT [6, 12] в клеточный интерстициум путём свободной трансмембранной диффузии или прямого выхода CoA из пероксисом. Депонированные в лизосомах ацил-CoA и CoA под действием кислой фосфатазы 2 теряют фосфатную группу с образованием дефосфо-CoA или ацил-dPCoA. Ассоциация фосфатазы и пальмитоилтиоэстеразы (PPT), отличающейся широкой специфичностью, делает возможным поступление dPCoA в цитозоль для реутилизации [6, 7, 9]. Стабилизация системы CoA/ацил-CoA обеспечивается разнообразием путей поступления предшественников биосинтеза CoA, прежде всего, PPanSH [29], включая биоценоз кишечника и продукты реакций деградации CoA при изменяющихся потребностях организма в витамине B5 в различных физиологических и экстремальных ситуациях [4, 29, 30].

Внутренняя мембрана митохондрий, пероксисомы и эндоплазматический ретикулум непроницаемы для метаболитов CoA, но ядерные поры и внешняя митохондриальная мембрана не являются препятствием для двустороннего переноса. Депонирование CoA в мозге не является доминирующим (высокие концентрации в печени и миокарде, ниже – в бурой жировой ткани и почках), но оборот молекулы кофермента в ЦНС чрезвычайно высок [9]. Результаты исследования уровня CoA в ЦНС несколько настораживают, поскольку микробиоанализ концентрации Pan в головном мозге показывает величину, близкую к 100 мкМ, включая 20% свободной формы [29], что может отражать, наряду с CoA, фракции предшественников CoA (PPanSH, dPCoA). Доминирует внутримитохондриальный фонд CoA (1–5 мМ), ниже – концентрация в пероксисомах (0,7 мМ), цитозоле, ядре и эндоплаз-

матическом ретикулуме (0,1–0,4 мМ) [5, 6, 9]. Высокий митохондриальный уровень CoA соответствует ключевой его роли, равно как и ацетил-CoA в регуляции активности пируватдегидрогеназного комплекса, воздействия малонил-CoA на активность карнитинпальмитоилтрансферазы 1 и стабилизации β -окисления жирных кислот [29, 30]. Обстоятельно изучен процесс посттрансляционной модификации гистонов, связующий элемент системы CoA и модуляции экспрессии генов. Ацетилирование (по лизиновому остатку) ряда ферментов и сигнальных молекул изменяет функцию, локализацию, устойчивость и ассоциацию с другими компонентами, что оценивается как прямой контроль энергопродукции, роста и митоза клеток, аутофагии и апоптоза [30], при этом важное значение принадлежит процессам ацилирования/деацилирования [31].

С учётом интенсивности CoA-зависимых процессов детоксикации и взаимодействия ацил-CoA с аминокислотами (глицин, глутамин) становится объяснимым высокий уровень метаболического оборота внутриклеточного CoA. Установлена более высокая скорость метаболизма пантотенатов в печени по сравнению с мозгом в обеих гендерных группах [32]. При пероральном введении период полураспада CoASH в печени составил 69 ± 5 ч (самцы) и 82 ± 6 ч (самки), а в мозге – 136 ± 14 ч (самцы) и 144 ± 12 ч (самки). Период полураспада ацетил-CoA составил 71–74 ч в печени и 117–158 ч – в мозге. Близкие результаты получены при внутримозговом введении фосфометпантотената (общий CoA – 144 ± 17 ч в мозге) [32]. Расчёт показывает, что всё содержание CoA в организме подвержено циклу ацетилирования/деацетилирования продолжительностью 30 с [33].

Вероятной причиной высокого оборота CoA является также и его участие в посттрансляционной модификации белков в форме CoA-илирования. Этот процесс изучен группой исследователей под руководством Gout и Filonenko [34] благодаря разработке моноклональных антител, специфических к CoA и идентифицируемых масс-спектрометрией в виде анти-CoA-иммунопреципитатов. Установлено, что CoA-илирование индуцируется голоданием, метаболическим и окислительным стрессом и модифицирует свыше 500 белков и ферментов, в том числе участвующих в системе антиоксидантной защиты [8, 22]. Обсуждается соотношение двух механизмов посттрансляционной модификации белков: упомянутых выше CoA-илирования и 4'-фосфопантетилирования, зависящих от уровня CoA

и S-глутатионилирования [8, 22]. Процесс CoA-илирования возрастает при увеличении уровня кофермента, тогда как PPanSH-илирование снижается, что может проявиться в разнонаправленных эффектах таргетных к CoA белков [8].

Применение метода близости лигирования (PLA, Proximity Ligation Assay) для изучения межбелкового взаимодействия ферментов биосинтеза CoA на культурах клеток и линии рака лёгких выявило ассоциацию белков синтеза CoA и фиксацию CoASY к внешней мембране митохондрий через гидрофобный N-конец, что контролируется сигнальными метаболическими путями и усиливается при окислительном стрессе [35].

Физиологическая концентрация CoA и ацетил-CoA в мозге грызунов составляют величины, равные $52,1 \pm 10,7$ и $6,0 \pm 1,9$ нмоль/г влажной ткани и несколько превышают данные исследований ($18-22$ нмоль/г), не использовавших микроволновую пробоподготовку [30, 36]. Это существенно ниже результата раннего анализа с применением метода N-ацетилирования (Kaplan, Lipman) [4], показавшего величины, близкие к $88,6$ нмоль/г, что можно объяснить дополнительной N-ацетилирующей активностью PPanSH и dPCoA [11, 29]. В гомогенате, синапсоммах и митохондриях мозга содержится ацетил-CoA в количествах $61,0$, $8,6$ и $31,3$ пмоль/мг белка [30, 37]. Клеточные фракции PPanSH и dPCoA, а также PPanSS, симметричных и несимметричных дисульфидов CoA (например CoASS-глутатиона) [20,29] были идентифицированы в печени, но не верифицированы современными методами. Показано, что PPanSH и dPCoA могут быть кофакторами в холинацетилазной и N-ацетилтрансферазной активности [29]. Длительное содержание крыс на диете с [^{14}C] Pan обнаруживает накопление значительных количеств этих метаболитов даже в условиях Pan-дефицита [38].

ТРАНСПОРТ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЦНС

Исследование переноса Pan через гематоэнцефалический барьер показало существование низкоскоростной насыщаемой системы в капиллярах мозга с величиной переноса 19 мкмоль/литр у крыс и 30 мкмоль/литр — у кроликов, блокируемой среднепочечными жирными кислотами и биотином в концентрации <100 мкМ, впоследствии идентифицированной у человека как hSMVT [39]. Ве-

личина K_m транспорта 10-кратно превышала концентрацию витамина в плазме. Эксперименты с перфузируемым мозгом крыс определили максимальную скорость транспорта — $0,21$ нмоль/г·мин. Изучение депонирования [^{14}C] Pan при внутривенном и внутрижелудочковом введении показало поступление преимущественно нетрансформированного витамина в плазму крови, спинномозговую жидкость, сосудистое сплетение и нейроструктуры ЦНС. Поглощение Pan сосудистым сплетением характеризуется концентрацией полунасыщения транспорта, равной 10 мкМ, и при низких концентрациях сопровождается образованием PPan и не ингибируется цистеином [39, 40].

Процесс фосфорилирования [^{14}C] Pan продемонстрирован на срезах мозга кроликов и был ограничен 17% присутствующего в перфузате радионуклида ($0,5$ мкМ). Метаболиты PPan не обнаружены при исследовании срезов, а также в осадке их гомогената. В исследованиях с длительной экспозицией метки (18 ч после внутрижелудочкового введения 37 мкКи [^3H] Pan (34 нмоль)) до 40% радиоактивности в переднем отделе головного мозга выявлено во фракции CoA [40].

Процесс поглощения и биотрансформации [^3H] Pan, PPan и PanSS (анализируемый ЖХВД) структурами ЦНС существенно различен и характеризуется относительно более выраженной интенсивностью биосинтеза CoA (Pan) или фосфопантетеина/пантетина (PPan и PanSS), причём в последнем случае наблюдается дефосфорилирование и рефосфорилирование метаболитов с относительно низкой скоростью трансформации в CoA. Высокой биодоступностью в ЦНС и биотрансформацией в PPan обладает D-пантенол [41–44].

РОЛЬ АЦЕТИЛ-CoA В МЕХАНИЗМАХ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ

Головной мозг может рассматриваться как уникальная биологическая структура, перенасыщенная процессами ацетилирования, продуктами которого являются N-ацетиласпартат (NAA), другие ацетилированные аминокислоты и амины, прежде всего, ACh, белки, компоненты метаболизма жирных кислот и липидов, гистонов, локализующиеся в различных субклеточных структурах, клетках и нейроструктурах в широком диапазоне концентраций ($10^{-2}-10^{-9}$ М) [30]. Основной субстрат реакций ацетилирования — ацетил-CoA (AcCoA) —

используется ацетилтрансферазами с различной специфичностью и локализацией, а также выполняет роль вторичного мессенджера [9, 29, 30] в процессах, обеспечивающих основные функции ЦНС. Например, изменение уровня АсСоА в холинергических нейронах базальной части лобных долей высших животных модулирует когнитивные функции, включая разные виды памяти, обучение, внимание и сенсорную информацию выбора избирательности и точности [45, 46]. Стратегически АсСоА можно рассматривать как метаболическую точку распределения между энергопродуцирующим циклом трикарбоновых кислот (ЦТК) и множественными ацетилтрансферазными реакциями, направленность и преобладание которых различно в субклеточных и клеточных структурах, отделах мозга и при изменении функционального состояния ЦНС. Есть все основания полагать, что синтез ацетил-СоА, катализируемый пируватдегидрогеназным комплексом (PDHC), является общей мишенью для различных нейродегенеративных сигналов. Существует мнение о том, что оптимальные уровни АТФ и АсСоА являются маркерами функциональной активности нейронов и других клеток мозга [47].

Митохондриальный компартмент нейронов является источником NAA, транспортирующейся в олигодендроциты и метаболизирующейся в синтезе жирных кислот и холестерина для образования миелина. Существенным источником β -гидроксibuтирата (ВНВ) являются астроциты, в которых относительно высокая скорость окисления жирных кислот. Митохондрии нейронов утилизируют АсСоА в ЦТК и в синтезе NAA. В цитозоле нейронов АсСоА происходит из различных источников: в цитратлиазной реакции (ACLY, АТФ-цитратлиаза), из ацетоацетата и ацетилкарнитина в соответствующих метаболических путях. Отдельный пул АсСоА существует в ядре и эндоплазматическом ретикулуме, где происходит ацетилирование гистонов и белков, АсСоА-опосредованная регуляция экспрессии генов и утилизации ряда белков. Нейрональный аксональный компартмент содержит ацетилированный белок, ассоциированный с тубулином, что обеспечивает аксональный транспорт [30].

АCh является филогенетически старейшим нейромедиатором [2]. Синтез АCh осуществляется холинацетилтрансферазой (ChAT), экспрессируемой исключительно в цитозоле холинергических нейронов. Снижение синтеза АсСоА и последующего образования энергии, например при старении, обуславливает возрастное снижение пластичности мозга и

повышение чувствительности к воздействию факторов нейродегенерации [48, 49]. Холинергические нейроны предрасположены к нейродегенерации в связи с высоким расходом АсСоА при синтезе АCh и NAA. Равновесие между гликолитическим синтезом АсСоА и его разнообразным потреблением, по-видимому, является ключевым фактором поддержания функциональной и структурной целостности нейронов и глиальных клеток [30]. Известны факторы возникновения дефицита АсСоА, воздействие которых приводит к холинергической энцефалопатии, такие как синтез и накопление β -амилоида (А β), гипоксия, гипогликемия, черепно-мозговая травма, вызывающие эксайтотоксическую активацию глутаматергических синапсов с высвобождением глутамата и ионов цинка [30, 46, 47]. Последующее их накопление в постсинаптических нейронах стимулирует образование кислородных и нитрозильных свободных радикалов, обладающих прямым ингибирующим действием на PDHC и обуславливающих подавление синтеза АсСоА, NAA и АТФ. Аналогичный процесс характерен для воздействия нейротоксических сигналов, инициируемых А β , Zn^{2+} , избытком NO, Ca^{2+} , дефицитом тиамина, воздействием ионов алюминия и гипоксии [30, 47].

Роль метаболизма цитрата в холинергических нейронах чрезвычайно велика, поскольку до 90% митохондриального АсСоА вступает в ЦТК посредством цитратсинтазы. Скорость высвобождения цитрата из астроцитов превышает таковую для нейронов в 12 раз [50]. Дальнейшая судьба продуктов ACLY связана с синтезом жирных кислот и холестерина в цитозоле нейронов и олигодендроцитов. Использование митохондриального АсСоА в синтезе NAA достаточно ограничено (1–3%) в реакции, катализируемой аспартат-N-ацетилтрансферазой, локализованной исключительно в митохондриях нейронов. Содержание NAA в цельном мозге оценивается в 10 мМ [30], но, вероятно, значительно выше – внутри митохондрий. При этом содержание АсСоА в митохондриях близко к величине 12 мкМ [46].

Механизмы деацетилирования ряда ацетилированных белков, гистонов и низкомолекулярных соединений, а также активность гидролазы АсСоА предполагают интенсивное накопление в клетках и структурах мозга ацетата. Его активация осуществляется АсСоА-синтазами (ACSS) 1 или 2, которые локализованы в митохондриях, цитозоле и ядре. Активность ACSS в нейронах более высокая, чем в астроцитах. Процесс утилизации NAA через аспартоацилазу и ACSS1 характерен

и для олигодендроцитов. Ацетат последних является оптимальным предшественником в синтезе жирных кислот и холестерина, используемых для синтеза структур миелина, обеспечения миелинизации и роста аксонов [46, 51].

В физиологических условиях поглощение мозгом кетоновых тел (ВНВ, ацетоацетат) происходит с низкой скоростью и соответствует их сродству к переносчику МСТ-2. Образование АсСоА происходит в реакции, катализируемой β -гидроксibuтиратдегидрогеназой, 3-кетоацил-СоА-тиолазой. В условиях кетонемии за счёт ВНВ может образовываться до 30% нейронального АсСоА [52]. Периодическое включение/выключение указанных путей образования АсСоА повышает пластичность нейронов и устойчивость мозга к стрессорному воздействию и механической травме, а также способствует улучшению когнитивных функций [53]. Предполагается, что ВНВ является предшественником в синтезе АСh при критических состояниях и очевидной блокаде процесса окисления пирувата [30].

Окисление жирных кислот (С8–С10), т.е. со средней длиной цепи, также осуществляется после их поглощения из кровообращения в цепи реакций, запускаемых АсСоА-дегидрогеназой митохондрий астроглии, что ассоциировано с образованием оксоглутарата, глутамина и его экспортом глутаматергическими и ГАМК-ергическими нейронами [54].

Ядерная мембрана с порами в 5–10 нм проницаема для АсСоА из цитозоля, равно как и большинства нуклеотидных аналогов АсСоА. Ядерный синтез последнего катализируется ферментами ACLY, ACSS2, PDHC и карнитин-ацетилтрансферазой. Пул АсСоА обеспечивает ацетилирование нескольких сотен белков, в числе которых гистоны, факторы транскрипции, шапероны и ферменты. Степень ацетилирования гистонов регулируется N-ацетилтрансферазой (NAT) и гистоновыми деацетилазами [55], что играет ключевую роль в регуляции промоторных сайтов и экспрессии генов в широком спектре фенотипических модификаций.

Митохондриальный АсСоА может быть ключевым метаболитом в защите нейронов от различных нейродегенеративных сигналов, в то время как цитозольный АсСоА в холинэргических нейронах регулирует скорость синтеза ацетилхолина и холинэргическую нейротрансмиссию, ответственную за поддержание когнитивных функций, а также внутриядерное ацетилирование [30]. За рамки обсуждения роли системы СоА/АсСоА в нейропротекции выходит рассмотрение участия ацил-СоА

в метаболизме фосфолипидов (подробнее см. обзор Fernandes и Ellis [31] о регуляторной роли ацил-СоА-синтетаз (ACS) в формировании разнообразия ацильных цепей фосфолипидов мозга).

Можно прогнозировать, что дальнейшие исследования роли Рап в метаболизме головного мозга будут сосредоточены на изучении липида, который является вторым по жировому компоненту (до 50% веса мозга, преимущественно, фосфолипиды) после жировой ткани. Все основные варианты метаболизма жирных кислот (окисление, депонирование в триацилглицерины или для синтеза и ремоделирования фосфолипидов) могут быть осуществлены только через стадию образования или гидролиза ацил-СоА, причём в некоторых физиологических и патологических ситуациях значимость ферментов, метаболизирующих ацил-СоА, является критической [56].

СИНДРОМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИСТЕМОЙ БИОСИНТЕЗА СоА

Генетически детерминированный дефект гена *PANK2* проявляется в дистонии, дизартрии, ригидности и дегенерации сетчатки и ранее был известен как синдром Галлервордена–Шпатца [14]. Исключительно редкое (1–2/1 000 000) гетерогенное заболевание было отнесено к категории нейродегенераций с накоплением железа в головном мозге (NBIA) и детерминировано как PKAN (пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, OMIM-234200). Визуализация области гиперинтенсивности в регионе медиального бледного шара (GP) сочеталась с проявлениями астроглиоза, микроглиоза, дегенерацией нейронов и аксональных сфероидов в GP. Описаны и атипичные формы PKAN с различным временем прогрессирования, невропсихическими и когнитивными нарушениями. Хотя гипотеза о дефиците СоА в нейроструктурах ЦНС не была окончательно подтверждена, предложено несколько экспериментальных моделей PKAN, демонстрирующих нарушение метаболизма железа, митохондриальную дисфункцию, прогрессирующий окислительный стресс и нарушения метаболизма жирных кислот [9, 16, 57]. При этом нокаутные мыши *PANK2* (KO) не проявляли симптомов нейродегенерации и не имели дефекта СоА в мозге, что проявлялось только при селективном удалении *PANK1* и *PANK2* из нейронов либо при сверхэкспрессии в них *NUDT* [9, 16].

Более определёнными оказались результаты изучения причины роста лабильного пула железа (LIP) в GP, ассоциированные с высоким уровнем рецептора трансферритина 1 (TfR1) и низким уровнем ферритина, приводящим, судя по активности аконитазы и содержанию гема, к дефекту Fe-зависимого биосинтеза белкового комплекса в митохондриях. В последних развивались дисфункция, метаболический стресс и повышение уровня GSH [9, 25]. Установлено нарушение при NBIA функции железосернистого кластера, сопряжённого с окислительным фосфорилированием и ассоциированного с регуляцией PDHC за счёт механизмов липоилирования ферментного комплекса и 4'-фосфопантетеинилирования ацил-переносающего белка митохондрий [58].

Нейродегенеративный синдром, обусловленный мутацией гена, кодирующего CoASY, проявляется симптоматикой, сходной с PKAN. Это исключительно редкое, аутосомально-рецессивное расстройство раннего детского возраста с симптомами дистонии, дизартрии, спастического парапареза, пассивно-компульсивным поведением и когнитивными нарушениями, квалифицируемое как COPAN (OMIM-615643) [15]. Магнитно-резонансная томография выявляет гиперинтенсивность и отёчность хвостатого ядра, покрышки и таламуса, однако исследования фибробластов пациентов не обнаружили снижения уровня CoA [16]. Разработка экспериментальных моделей, в т.ч. с селективной делецией гена *COASY* в нейронах, воспроизводила фенотипические признаки патологии, рост аккумуляции железа в мозге, но не дефект фонда CoA в ЦНС. Экспериментальная терапия в моделях PKAN и COPAN предполагала коррекцию уровня CoA и предупреждение аккумуляции железа в структурах GP. В клинических условиях применение Pan в коррекции нейродегенеративных синдромов оказалось неэффективным, хотя предлагалось более детально изучить активность PANK в эритроцитах человека [59]. Это может быть ценным биомаркером с учётом CoA-синтезирующей активности клеток крови [24] и симптома нейроакантоцитоза при PKAN [25]. Пантетин, дисульфидная форма PanSH, был успешно апробирован в экспериментальной терапии, но не проявил эффективности в клиническом наблюдении [60], что объяснялось высокой активностью VNN в крови. Обнадёживающие результаты получены с фосметпантотенатом, который является формой 4'-PPan с высокой способностью переноса через гематоэнцефалический барьер [9]. Однако многоцентровое клиническое изучение не

выявило эффективности препарата [61]. Экспериментальное изучение PPanSH выявило CoA-стимулирующую активность в моделях дефицита PANK или PPCDC, но не дефицита CoASY. Тем не менее проводится клиническое испытание этого предшественника CoA (<https://nbiacure.org/coaz-clinical-trial/>).

Наиболее эффективный путь преодоления дефицита CoA (вероятно, и предшественников его биосинтеза) в нейронах, порождающего симптомы тяжёлой нейродегенерации, был предложен в результате энзимологического подхода, направленного на альтернативную активацию PANK1 и PANK2 для преодоления врождённой или моделируемой патологии [62]. В результате скрининга среди соединений группы пантазина – активаторов и ингибиторов PANK3 – был избран препарат PZ-2891, обладающий высокой кооперативностью связи с протомером фермента и блокирующим эффектом ингибирования ацил-CoA по типу обратной связи [62]. На модели дефицита нейронального CoA, проявившегося снижением мРНК двух форм пантотенаткиназы (PANK1, PANK2), с применением PZ-2891 в составе рациона, установлено защитное действие препарата на двигательные нарушения, продолжительность жизни, развитие экспериментальных животных. Проводится клиническое изучение безопасности и эффективности препарата пантазина на здоровых добровольцах (<https://clinicaltrials.gov>). Можно предполагать, что в ближайшее время станут возможными клинические испытания препарата на основе PZ-2891 и вместе с тем откроется возможность направленной коррекции системы AcCoA/CoA при ряде нейродегенеративных заболеваний.

К числу чрезвычайно редких наследственных нейродегенеративных синдромов относятся нарушения функции митохондриального транспортёра CoA SLC25A42 (OMIM 610823) и транспортёра AcCoA эндоплазматического ретикулума SLC33A1 (OMIM 603690) [63], не ассоциированных с биосинтезом CoA [16, 57], но обусловленных нарушением гомеостаза CoA/AcCoA [9].

ДЕФИЦИТ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В рамках исследования «метаболома мозга» при болезни Хантингтона (Huntington's disease, HD) использован прецизионный метод анализа посмертного материала посредством

газовой хроматографии/масс-спектрометрии TMS-derivatизированных образцов после предварительной проверки их устойчивости и воспроизводимости [64]. На фоне нарушений гликолиза, ЦТК, полиолового пути и цикла мочевины обнаружено драматическое снижение содержания Pan в большинстве исследованных структур мозга пациентов с HD (47,63 мкмоль/г) по сравнению с контролем (86,8 мкмоль/г) [64]. Анализ изменений в 5 основных кластерах, включающих 63 низкомолекулярных соединения, показал глубокое падение уровня Pan в мозжечке и верхней лобной извилине, а также относительно более низкое содержание в 8 из 12 проанализированных структур мозга (например, сенсорная кора, GP, височная извилина, черная субстанция, гиппокамп). Низкий уровень Pan не был ассоциирован со степенью утраты массы или объёма нервных структур. Степень мутации гена *HTT*, оценённая по биомаркеру *HTT GAG* и накоплению железа в нейроструктурах, также не коррелировали с уровнем витамина B5 [64], равно как не была установлена связь показателя с причинами смерти при HD. Предполагалось потенциальное ослабление биосинтеза CoA у пациентов с HD, как это может иметь место при синдромах PKAN, поскольку характерное для PKAN накопление железа наблюдалось в базальных ганглиях обследованных образцов. По мнению авторов, изменения метаболических профилей при HD отражают чрезвычайную нагрузку на систему AcCoA/CoA (например, через N-ацетилглутаматсинтазу в цикле мочевины) и ЦТК. Вероятность дефекта переносчика пантотеновой кислоты hSMVT, кодируемого геном *SLC5A9*, у пациентов с HD велика, так как диетический дефицит витамина B5 по причине широкого его распространения в продуктах маловероятен [4, 23, 65].

Использование вышеуказанной методологии в исследованиях посмертных образцов мозга пациентов с болезнью Альцгеймера (AD) по сравнению с образцами, аналогичными по возрасту, полу и посмертному времени исследования, выявило падение концентрации Pan с 40,5 (35,8–45,2) в контроле до 17,3 (15,2–19,2) мкмоль/кг при AD, особенно выраженным в структурах наиболее подверженных патологии при AD (гиппокамп, энторинальная кора и средняя височная извилина). В расчёте на цельный мозг падение уровня витамина B5 составило 60% [65]. Метаболомные исследования указывают на схожесть выявленных нарушений с HD и ассоциируются с патохимическими сдвигами в полиольном и гликолитическом путях метаболома. Выдвинута гипотеза,

предполагающая глобальный дефицит Pan в ЦНС при AD, приводящий к нарушению биосинтеза CoA и течения CoA-зависимых (AcCoA-зависимых) метаболических процессов, предопределяющих, вероятно, патогенез деменции. Гипотеза аргументируется данными о низкой активности PDHC и ChAT в головном мозге при AD [65]. Обращается внимание на локализацию Pan в миелиновых структурах белого вещества и необходимость включения препаратов Pan в терапию AD.

Топография распределения Pan в нейроструктурах изучена в эксперименте на крысах иммуногистохимическим методом с применением антисыворотки к витамину B5 и дополнена масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (ISP-MS). Исходя из предположения, что нарушения биодоступности Pan в ЦНС могут проявляться на ранних стадиях нейродегенерации, и сходстве нарушений метаболома при HD и AD и сахарном диабете 2-го типа [64, 66], моделировали стрептозотоциновый диабет у крыс и исследовали иммунофлуоресценцию в хвостатом ядре и мозжечке, т.е. в областях с разной степенью повреждений, характерных для HD [64]. Установлено, что распределение Pan идентично в обеих структурах и не изменяется при диабетической патологии, при том что предыдущее исследование посмертного материала выявило значительное различие такового (~150 мкмоль/кг – в мозжечке и ~60 мкмоль/кг – в хвостатом ядре) [64]. Авторы обращают внимание на участие ацетил-CoA и ацил-CoA в биосинтезе миелина и роли демиелинизации в механизмах возрастных изменений при различных видах нейродегенерации [9, 66]. Это соответствует относительно высокому содержанию Pan в нейроструктурах, отличающихся высокой интенсивностью синтеза миелина [66]. Метаболомные исследования подтвердили возникновение на фоне снижения депонирования Pan в ЦНС при AD активности митохондриальных ферментов – пируватдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, 2-оксоглутаратдегидрогеназы и сукцинил-CoA-синтетазы, ассоциированных с коферментной формой Pan – CoA [30, 65, 67]. Показано также, что большинство структур мозга пациентов с деменцией при болезни Паркинсона (PD) характеризуется падением концентрации витамина B5, особенно выраженным в мозжечке, чёрной субстанции и продолговатом мозге. Делается концептуальный вывод об избирательном нарушении депонирования Pan в нейроструктурах при разных нейродегенеративных заболеваниях [68].

Исследование CoA-модификации белков и пептидов с использованием моноклонального антитела IF10, связывающегося с CoA, и последующий иммуногистохимический анализ открыли возможность исследования процесса CoA-илирования в посмертных образцах мозга пациентов с NBIA и основными нейродегенеративными заболеваниями. Установлено, что детектируемый иммунореактивный сигнал анти-CoA [34] при NBIA выявляется преимущественно в ядрах нейронов и глии, а также в крупных нейронах серого вещества. Иммунореактивность анти-CoA не проявилась в сером и белом веществе мозга пациентов с множественной системной атрофией мозга (MSA) и прогрессирующим надъядерным параличом (PSP), но наблюдалась в поясной извилине и среднем мозге пациентов с PD, а также в аксонах нейронов базальных ганглиев пациентов с кортикобазальной дегенерацией [69]. Во фронтальной коре мозга пациентов с AD выявлен интенсивный анти-CoA-сигнал, ассоциированный с нитями нейропиля и внутриклеточными нейрофибрилярными клубками (NFT), но анти-CoA-иммунореактивность была характерна для всех областей мозга за исключением базальных ганглиев. Сходный по интенсивности с фронтальной корой сигнал наблюдался в височной коре и гиппокампе. Выявление иммунореактивных сигналов на антитела тау-белка обнаружило совместную локализацию обоих антител в NFT, хотя не установлено частотного совпадения обеих иммунофлуоресцентных меток (среднее количество CoA-позитивных сигналов на м² оказалось 10, а тау-позитивных – 22) [69].

Последующая экспрессия и очистка тау-белков 2NSR и 2N4K, отличающихся локализацией цистеиновых остатков Cys291 и Cys322, но структурно эквивалентных и относительно малореакционных, обнаружили феномен CoA-илирования по остаткам цистеина преимущественно в мономерной форме тау-белка. Параллельные эксперименты на клетках НЕК 293/Pank 1β, сверхэкспрессирующих тау-белок HIS-2N4R, показали, что последний подвергается CoA-илированию при иницировании окислительного стресса диамидом, и при этом наблюдается увеличение димеризации белка. H₂O₂-индуцированная димеризация изоформы 2N3R приводила к образованию межмолекулярной дисульфидной связи, в отличие от изоформы 2N4R, способной к образованию внутримолекулярной дисульфидной связи Cys291 и Cys322. Установлено, что указанная димеризация 2N3R почти полностью ингибируется в присутствии CoA.

Предполагается, что процесс CoA-илирования защищает тау-белок 2NSR от димеризации, вызванной дисульфидообразованием и, следовательно, CoA играет защитную роль против чрезмерного окисления остатков цистеина в тау-белке при окислительном стрессе [69]. Авторы исследования осторожно оценивают роль CoA в защите тау-белка от димеризации, имея в виду сложный характер его участия в регуляции перестройки и пространственной организации микротрубочек, в частности, в ответ на изменения окислительно-восстановительного потенциала и развитие окислительного стресса. При этом тау-белок проявляет собственную активность ацетилтрансферазы и способен к аутоацетилированию после обратимого ингибирования и CoA-модификации. Ацетилирование Lys321, Lys259 и Lys353 ингибирует фосфорилирование Ser324, Ser262 и Ser356 соответственно [69]. Тем самым феномен ацетилирования может быть связан с активированием функции изомеризации тау-белка в формировании цитоскелета. Эта функция может иметь критическое значение при окислительном стрессе, который инициирует сборку полного биосинтетического комплекса ферментов биосинтеза CoA [34] и его непосредственную активацию, сопровождающуюся ростом ацетилирования белков, а также возросшее обеспечение AcCoA ацетилтрансфераз гистонов [7, 10, 30]. Можно полагать, что структурные перестройки микроструктур в ЦНС являются редокс-чувствительными и подвержены воздействию ключевых факторов стабилизации редокс-баланса и механизмов редокс-сигналинга [13, 70].

ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТЕМЫ CoA И ГЛУТАТИОНА В РЕГУЛЯЦИИ РЕДОКС-БАЛАНСА В МОЗГЕ

Нарушения окислительно-восстановительного равновесия играют важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, причём в степени выраженности окислительного стресса имеет значение не только интенсивность образования свободнорадикальных продуктов, но и поддержание редокс-статуса нейроструктур [71, 72]. В головном мозге основным компонентом редокс-баланса является система глутатиона [73, 74]. Концентрация GSH в ткани мозга почти в 400 раз больше, чем в крови. GSH выполняет роль редокс-буфера, нуклеофильной ловушки электрофильных компонентов, регулятора синтеза и репарации ДНК, защитника тиольных групп белков,

стабилизатора клеточных мембран, участвует в детоксикации ксенобиотиков, а также регулирует отдельные сигнальные пути [73–75]. Нарушения системы GSH в мозге наблюдаются в процессе старения и при нейродегенеративных заболеваниях, таких как AD, PD, HD [76–80].

Исследование функциональной связи систем CoA и GSH при окислительном стрессе, непереносимого фактора развития нейродегенеративной патологии, аргументировано не только прямой идентификацией смешанного дисульфида глутатиона и CoA [20, 81], но и выявленным нами деингибированием пантотенаткиназы реакцией дисульфидообразования между CoASH и GSSG [82]. Система биосинтеза CoA характеризуется возможностью образования нескольких редокс-пар (PPCSH/SS, PPanSH/SS, dPCoASH/SS, CoASH/SS, PanSH/SS), каждая из которых может взаимодействовать с основными клеточными тиол-дисульфидными парами (цистеин/цистин, GSH/GSSG и др.) и серосодержащими белками. Эти пары, как и цистеиновые остатки белков, являются мишенями в редокс-сигналинге и возможными эффекторами в поддержании редокс-статуса клеток [83, 84]. Универсальное представительство системы CoA в клеточных системах (разнообразные функции в метаболизме ЦНС) позволяет более широко оценить её вклад в действия редокс-модулирующих соединений и редокс-чувствительных факторов в нейровоспалении, окислительном стрессе и нейродегенерации [19, 83, 84].

Редокс-статус неокортекса и гиппокампа крыс, оцениваемый по соотношению белковых и небелковых тиолов, обнаруживает значительную их модуляцию при введении провоспалительного ФНО α и фрагмента (25–35) A β на фоне разнонаправленных изменений активностей синтазы оксида азота и каспазы-3 [85]. Тиол-дисульфидный статус белков синаптосомальных мембран, подвергнутых воздействию бутионинсульфоксимины и реагента Фентона, характеризовался резким снижением соотношения SH/SS и, напротив, его существенным ростом при инкубации синаптосом с пантотенатом, хотя этот рост уменьшается при воздействии реагента Фентона. Наблюдали аналогичные изменения системы GSH/GSSG и отсутствие эффекта пантотената при инкубации синаптосом с бутионинсульфоксимином, вероятно, в связи с блокированием синтеза GSH, что подтверждается уменьшением активности глутатионредуктазы [86].

Изучение эффектов структурного ингибитора пантотенаткиназной реакции – гомопантотената (GPan) и его композиции с панте-

нолом – на свободнорадикальные процессы и уровень кортикостерона в гиппокампе и неокортексе крыс с интероцептивным стрессом выявило селективную чувствительность гиппокампа к стрессорному воздействию и модуляцию метаболического ответа ингибитором и предшественником биосинтеза CoA. В частности, повторное введение GPan снижало уровень кортикостерона и увеличивало уровень метаболитов NO в сыворотке крови, а также увеличивало их содержание в гиппокампе. Эти эффекты нивелировались при сочетанном введении GPan и пантенола [87].

Детально изучена роль предшественников биосинтеза CoA в характере поведенческих реакций, стабилизации системы CoA и GSH в гиппокампе и больших полушариях мозга в модели амнезии, индуцированной скопол-амином, у крыс, предварительно получавших модулятор глутаматергической системы мемантин. Негативное влияние скополамина на память подопытных животных сопровождалось снижением содержания GSH и CoA, а предварительное воздействие композиции мемантина с PL или пантотенатом кальция способствовало улучшению памяти и нормализации уровня CoA в гиппокампе. Одновременное исследование редокс-статуса глутатиона и белков больших полушарий мозга выявило роль глутатионредуктазной и глутатионтрансферазной реакций в стабилизации редокс-ландшафта ЦНС при моделировании амнезии и существенную роль системы биосинтеза CoA в потенцировании эффекта мемантина. Предполагается, что антагонистический эффект скополамина и мемантина, опосредованный мускариновыми рецепторами ACh (mAChR) и глутамата (NMDAR), вовлекает процесс модуляции редокс-статуса нейроструктур и подвержен воздействию предшественников биосинтеза CoA [88].

Устойчивость системы CoA в ЦНС при моделировании нейродегенеративной патологии [9, 16] была преодолена сочетанным воздействием *in vivo* системного воспаления (бактериальный липополисахарид) и нейротоксического фактора (хлористый алюминий). На 14-й день эксперимента в больших полушариях головного мозга и в гиппокампе наблюдали уменьшение суммарных фракций CoA с $109,5 \pm 4,8$ до $88,5 \pm 4,6$ нмоль/г и с $102,5 \pm 5,1$ до $82,5 \pm 4,7$ нмоль/г соответственно. Синхронно снижалась фракция CoASH, как и обе фракции в печени крыс. При стабильной активности пантотенаткиназы (печень) биотрансформация [^3H] Pan в PPan и CoA снижалась, что предполагает роль механизмов

транспорта Pan (и метаболитов), и/или дисбаланс ферментов биосинтеза CoA при нейротоксическом воздействии [89].

Характерные признаки нейродегенеративных заболеваний – это нарушения фолдинга белков и образование белковых агрегатов. Образование дисульфидных связей является критическим моментом в фолдинге и поддержании трёхмерной конформации многих белков [75]. В свою очередь, специфические белки, образующиеся при определённых видах нейродегенеративных патологий, могут влиять на функции митохондрий. Введение животным с моделью PD ксенобиотического предшественника CoA (PL) приводит к снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления, уменьшению нарушений окислительного фосфорилирования и восстановлению тиол-дисульфидного баланса в мозге. При совместном введении PL с предшественником биосинтеза глутатиона N-ацетилцистеином (NAC) и наноселеном корригирующее действие пантенола усиливается [90].

Развитие окислительного стресса и выраженных нарушений тиол-дисульфидного баланса, включая систему глутатиона, сопряжённых с падением уровня CoA в больших полушариях мозга крыс при поступлении в организм карбонильного железа или бактериального липополисахарида, оценивали как патогенетические механизмы нейровоспаления и нейродегенерации [91]. Защитный эффект в отношении предупреждения окислительного стресса, нейровоспаления и нарушений редокс-статуса нейроструктур при моделировании PD и HD наблюдали при введении PL и его композиций с NAC и сукцинатом [90, 92]. Развитие наших предыдущих исследований [89] на модели алюминиевого нейротоксикоза, квалифицированного как альтернативная экспериментальная модель AD [93], показало, что он является патогномичной моделью дефицита CoA в ЦНС.

В структурах головного мозга крыс при алюминиевом нейротоксикозе происходит снижение содержания уровня GSH и уменьшение соотношения GSH/GSSG в больших полушариях, гиппокампе и базальных ганглиях [94]. На этом фоне усиливаются процессы S-глутатионилирования белков, наблюдается торможение его биосинтеза [94, 95]. Активация биосинтеза CoA посредством введения его предшественников PL и D-пантетина, но не гомопантотената, на фоне действия хлорида алюминия приводит к ослаблению явлений окислительного стресса и восстановлению тиол-дисульфидного баланса и системы глутатиона [94].

По-видимому, происходящий на фоне алюминиевого нейротоксикоза, сдвиг редокс-баланса за счёт изменений тиол-дисульфидного статуса системы GSH может быть связан с ослаблением интенсивности реакций ЦТК, образованием AcCoA и одновременной активацией дегидрогеназ пентозофосфатного пути, усилением образования NADPH⁺ для биосинтеза глутатиона [96]. Снижение активности ферментов ЦТК, характерное для нейродегенеративной патологии, может быть связано с посттрансляционной модификацией ферментов ЦТК, глутатионилированием [97], что влечёт нарушения взаимодействия компонентов мультиферментного комплекса [35, 70]. Выраженное защитное действие в отношении процессов перекисного окисления липидов и редокс-потенциала системы GSH обнаруживается при введении в состав корригирующей композиции NAC, предшественника глутатиона. Комбинация NAC + PL + сукцинат снижает образование свободнорадикальных продуктов и способствует восстановлению редокс-потенциала системы глутатиона и уровня S-глутатионилированных белков до значений в контрольных пробах [98].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что воздействие нейротоксических факторов приводит к нарушению системы глутатиона, и применение предшественников биосинтеза CoA в значительной мере стабилизирует редокс-баланс в нейроструктурах, прежде всего, восстанавливая пул глутатиона. Возможные механизмы взаимосвязи систем CoA и GSH могут включать активирование глутатионсинтетазы, альтернативное деглутатионилирование белков, уменьшение его экстраклеточного экспорта и тиол-дисульфидного взаимодействия [84, 97, 99]. В механизмах нейропротекции столь же очевидно участие системы CoA, AcCoA, в особенности ацил-CoA, в синтезе и метаболизме миелина, структурных белков цитоскелета и формировании редокс-ландшафта холинергической системы.

ВОЗМОЖНОСТЬ ЦЕЛЕВОЙ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ CoA ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

В 1980–1990-е гг. было проведено доклиническое изучение (фармакологические и фармакокинетические свойства, коферментная активность) следующих производных Pan: PPan, PL, PanSS, сульфо-PanSH, гомо-Pan (GPan) и дисульфидной формы CoA, полученной в результате микробиосинтеза [24, 29, 100, 101].

Осуществлено клиническое изучение препаратов Pan, PanSS, PL и GPan, в том числе как детоксикационных и нейропротекторных средств, при ишемической, алкогольной патологии и в лечении инволюционных психозов [24, 100, 102, 103].

Устранение дефицита Pan в организме пациентов с основными нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающегося снижением депонирования витамина в нейроструктурах [64, 65, 67], с вероятным нарушением системы CoA и метаболома ацил-CoA, а также коррекция системы биосинтеза CoA представляется целевым патогенетическим подходом. Поиск эффективных технологий является актуальной задачей и включает подходы с направленной экспрессией ферментов биосинтеза CoA (пантозин), применение соединений Pan с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера или разработку лекарственных форм 4'-фосфопантетеина (4',4"-дифосфопантетина), их S-ацилов как соединений с чрезвычайно высокой биодоступностью [9, 29, 62]. Совершенно не изучен комплексный подход коррекции пула Pan в организме, включающий метаболизм витаминов в биоценозе кишечника, например, при использовании S-сульфопантетеина и его метаболитов [4, 29]. Не исчерпаны возможности изучения D-пантенола в неврологической клинике, хотя его фармакокинетические свойства и фармакологическая активность

могут быть оценены достаточно высоко [24, 44, 92, 98]. Равным образом необходимо реализовать накопленный опыт контроля уровня CoA в периферических клетках крови [102–104], чему может способствовать развивающаяся методология исследований в этой области коферментологии. Вероятно, можно прогнозировать комплексное воздействие на системы CoA/ацил-CoA и редокс-код ЦНС при нейродегенеративной патологии, что включает, наряду с предшественниками биосинтеза CoA, редокс-фармакологические средства и направленную коррекцию пути транссульфирования [105], обеспечивающего митохондриальный гомеостаз, пулы цистеина/цистина и глутатиона, ассоциированные с системой CoA.

Вклад авторов. Мойсеёнок А.Г. – формирование концепции обзора, подготовка текста введения, первого, второго, третьего (совместно с Канунниковой Н.П.), четвертого разделов и заключения; Канунникова Н.П. – участие в подготовке третьего раздела и заключения, подготовка пятого раздела, составление литературного указателя и резюме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мойсеёнок А. Г. (2019) 2018 – год юбилеев в изучении пантотеновой кислоты и CoA, *Биохимия и мол. биология, сб. науч. тр.*, Минск, **3**, 87-89.
2. Nachmansohn, D. (1959) *Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity*, Academic Press, New York and London.
3. Decker, K. (1959) *Die aktivierte Essigsäure. Das Coenzym A und seine Acylderivate in Stoffwechsel der Zelle*, Stuttgart.
4. Мойсеёнок А. Г. (1980) *Пантотеновая кислота (биохимия и применение витамина)*, Минск, Наука и техника.
5. Leonardi, R., Zhang, Y.-M., and Rock, C. O. (2005) Coenzyme A: back in action, *Progr. Lipid Res.*, **44**, 125-153, doi: 10.1016/j.plipres.2005.04.001.
6. Naqueta, P., Kerrb, E.W., Vickersb, S. D., and Leonardi, R. (2020) Regulation of coenzyme A levels by degradation: the 'Ins and Outs', *Progress in Lipid Res.*, **78**, 101028, doi: 10.1016/j.plipres.2020.101028.
7. Czumaj, S., Szrok-Jurga, A., Hebanowska, J., Turyn, J., Swierczynski, T., Sleszynski, T., and Stelmanska, E. (2020) The pathophysiological role of CoA, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 9057, doi: 10.3390/ijms21239057.
8. Yu, Y., Moretti, I. F., Grzeschik, N. A., Sibon, O. C. M., and Schepers, H. (2021) Coenzyme A levels influence protein acetylation, CoAlation and 4' phosphopantetheinylation: expanding the impact of a metabolic nexus molecule, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1868**, 118965, doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.118965.
9. Mignani, L., Gnutti, B., Zizioli, D., and Finazzi, D. (2021) Coenzyme A biochemistry: from neurodevelopment to neurodegeneration, *Brain Sci.*, **11**, 1031, doi: 10.3390/brainsci11081031.
10. Dobrzyn, P. (2022) CoA in health and disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 4371. doi: 10.3390/ijms23084371.
11. Wieland, O. (1966) Oxydo-Reductasen. Coenzym A-enzyme/Hoppe-Seyler/Thierfelder, *Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse*, **10**, Aufl., Bd. VI/B., 1-181.
12. Abiko, Y. (1975) *Metabolism of coenzyme A*, Metabolic Pathway (Greenberg, D. S., ed) Academic Press, New York.

13. Мойсеёнок А. Г., Гуринович В. А., Катковская И. Н., Лукиенко Е. П., Максимчик Ю. З. (2022) Кофермент А – модулирующий компонент развития окислительного и метаболического стресса в структурах ЦНС, *Кислород и свободные радикалы*, сб. мат., Гродно, ГрГМУ, стр. 116-118.
14. Zhou, B., Westaway, S., Levinson, B., Johnson, M., Gitschier, J., and Hayflick, S. (2001) A novel gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome, *Nat. Genet.*, **28**, 345-349, doi: 10.1038/ng572.
15. Dusi, S., Valletta, L., Haack, T. B., Tsuchiya, Yu., Venco, P., Pasqualato, S., Goffrini, P., Tigano, M., Demchenko, N., Wieland, T., Schwarzmayr, T., Strom, T., Invernizzi, F., Garavaglia, B., Gregory, A., Sanford, L., Hamada, J., Bettencourt, C., Houlden, H., Chiapparini, L., Zorzi, G., Kurian, M. A., Nardocci, N., Prokisch, H., Hayflick, S., Gout, I., and Tiranti, V. (2014) Exome sequence reveals mutations in CoA Synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation, *Am. J. Hum. Genet.*, **94**, 11-22, doi: 10.1016/j.ajhg.2013.11.008.
16. Hayflick, S. J. (2014) Defective pantothenate metabolism and neurodegeneration, *Biochem. Soc. Trans.*, **42**, 1063-1068, doi: 10.1042/BST20140098.
17. Moiseenok, A. G., Komar, V. I., Khomich, T. I., Kanunnikova, N. P., and Slyshenkov, V. S. (2000) Pantothenic acid in maintaining thiol and immune homeostasis, *Bio Factors*, **11**, 53-55, doi: 10.1002/biof.5520110115.
18. Slyshenkov, V., Rakovska, M., Moiseenok, A., and Wojtczak, L. (1995) Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich as cites tumor cells against lipid peroxidation, *Free Radic. Biol. Med.*, **19**, 767-772, doi: 10.1016/0891-5849(95)00084-b.
19. Гуринович В. А., Семенович Д. С., Катковская И. Н., Канунникова Н. П., Мойсеёнок А. Г. (2019) Тиол-дисульфидный статус системы КоА при моделировании системного воспаления и введении редокс-модулирующих соединений, *Актуал. вопросы физиол.*, сб. м. (ред. В. В. Зинчук.), Гродно, ГрГМУ, стр. 84-87.
20. Lushchak, V. I. (2012) Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions, *J. Amino Acids*, **2012**, 736837, doi: 10.1155/2012/736837.
21. Мойсеёнок А. Г. (2019) Биосинтез и редокс-активность CoA – механизмы биологической и фармакологической активности производных пантотеновой кислоты, *Биохимия и мол. биология, сб. науч. тр.* (ред. колл., Семененя И. Н., Мойсеёнок А. Г. и др.), Минск, ИВЦ Минфина, **3**, 91-93.
22. Tsuchiya, Y., Peak-Chew, S. Y., Newell, C., Miller-Aidoo, S., Mangal, S., Zhyvoloup, A., Bakovic, J., Malanchuk, O., Pereira, G. C., Kotiadis, V., Szabadkai, G., Duchon, M. R., Campbell, M., Cuenza, S. R., Vidal-Puig, A., James, A. M., Murohy, M. P., Filonenko, V., Skehel, M., and Gout, I. (2017) Protein CoAlation: a redox-regulated protein modification by coenzyme A in mammalian cells, *Biochem. J.*, **474**, 2489-2508, doi: 10.1042/BCJ20170129.
23. Башун Н. З., Рагин П. В., Мойсеёнок А. Г. (2020) *Неинвазивные методы исследования пищевого статуса*, ГрГУ им. Янки Купалы, Гродно.
24. Мойсеёнок А. Г. (отв. ред.) (1998) *Пантенол и другие производные пантотеновой кислоты: биохимия, фармакология и медицинское применение*, мат. межлун. симп. НАН Беларуси, Институт биохимии, Гродно.
25. Prohaska, R., Sibon, O. C. M., Rudnicki, D. D., Danek, A., Hayflick, S. J., Verhaag, E. M., Vonk, J. J., Margolis, R. L., and Walker, R. H. (2012) Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration, *Neurobiol. Dis.*, **46**, 607-624, doi: 10.1016/j.nbd.2012.03.006.
26. Jackowski, S., and Rock, C. O. (1981) Regulation of coenzyme A biosynthesis, *J. Bacteriol.*, **148**, 926-932, doi: 10.1128/jb.148.3.926-932.1981.
27. Jackowski, S. (1996) Biosynthesis of pantothenic acid and coenzyme A, in *Escherichia coli and Salmonella typhimurium: Cellular and Molecular Biology* (Neidhardt, F. C., Curtiss, R., Ingraham, J. L., Lin, E. C. C., Low, K. B., Magasanik, B., Reznikoff, W. S., Riley, M., Schaechter, M., and Umberger, H. E., eds) Washington, D.C., pp. 687-694.
28. Zhyvoloup, A., Nemazanyy, I., Panasyuk, G., Valovka, T., Fenton, T., Rebholz, H., Wang, M. L., Foxon, R., Lyzogubov, V., Usenko, V., Kyuamova, R., Gorbenko, O., Matsuka, G., Filonenko, V., and Gout, I. T. (2003) Subcellular localization and regulation of coenzyme A synthase, *J. Biol. Chem.*, **278**, 50316-50321, doi: 10.1074/jbc.M307763200.
29. Мойсеёнок А. Г., Копелевич В. М., Шейбак В. М., Гуринович В. А. (1989) *Производные пантотеновой кислоты. Разработка новых витаминных и фармакотерапевтических средств* (под ред. В. И. Гунара и П. И. Лукиенко) Минск, Наука и техника, стр. 216.
30. Jankowska-Kulawy, A., Klimaszewska-Łata, J., Gul-Hinc, S., Ronowska, A., and Szutowicz, A. (2022) Metabolic and cellular compartments of acetyl-CoA in the healthy and diseased brain, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 10073, doi: 10.3390/ijms231710073.
31. Fernandes, R. F., and Ellisa, J. M. (2020) Acyl-CoA synthetases as regulators of brain phospholipid acylchain diversity, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **161**, 102175, doi: 10.1016/j.plefa.2020.102175.
32. Orsatti, L., Orsale, M. V., Pasquale, P., Vecchi, A., Colaceci, F., Ciammaichella, A., Rossetti, I., Bonelli, F., Baumgaertel, K., Liu, K., Elbaum, D., and Monteagudo, E. (2021) Turnover rate of coenzyme A in mouse brain and liver, *PLoS One*, **16**, e0251981, doi: 10.1371/journal.pone.0251981.
33. Yang, H., Zhao, C., Tang, M. C., Wang, Y., Wang, S. P., Allard, P., Furtos, A., and Mitchell, G. A.

- (2019) In born errors of mitochondrial acyl-coenzyme a metabolism: Acyl-CoA biology meets the clinic, *Mol. Genet. Metab.*, **128**, 30-44, doi: 10.1016/j.yimgme.2019.05.002.
34. Malanchuk, O. M., Panasyuk, G. G., Serbin, N. M., Gout, I. T., and Filonenko, V. V. (2015) Generation and characterization of monoclonal antibodies specific to Coenzyme A, *Biopolym. Cell*, **31**, 187-192, doi: 10.7124/bc.0008DF.
 35. Baković, J., Martínez, D. L., Nikolaou, S. Yu, Tossounian, M.-A., Tsuchiya, Y., Thrasivoulou, C., Filonenko, V., and Gout, I. (2021) Regulation of the CoA biosynthetic complex assembly in mammalian cells, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 1131, doi: 10.3390/ijms22031131.
 36. Deutsch, J., Rapoport, S. I., and Purdon, A. D. (1997) Relation between free fatty acid and acyl-CoA concentrations in rat brain following decapitation, *Neurochem. Res.*, **22**, 759-765, doi: 10.1023/a:1022030306359.
 37. Bielarczyk, H., and Szutowicz, A. (1989) Evidence for the regulatory function of synaptoplasmic acetyl-CoA in ACh synthesis in nerve endings, *Biochem. J.*, **262**, 337-380, doi: 10.1042/bj2620377.
 38. Мойсеёнок А. Г., Гуринович В. А., Омелянчик С. Н., Слышенков В. С. (2004) Биосинтез кофермента А как универсальный механизм сопряженности экзогенности и множественности функций пантотеновой кислоты, *Укр. Биохим. Журн.*, **76**, 68-81.
 39. Spector, R., and Boose, B. (1984) Accumulation of pantothenic acid by the isolated choroid plexus and brain slices *in vitro*, *J. Neurochem.*, **43**, 472-478, doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb00923.x.
 40. Spector, R., Sivesind, C., and Kinzenbaw, D. (1986) Pantothenic acid transport through the blood-brain barrier, *J. Neurochem.*, **47**, 966-971, doi: 10.1111/j.1471-4159.1986.tb00705.x.
 41. Мойсеёнок А. Г., Гуринович В. А., Катковская И. Н., Бадун Г. А., Гуляева Н. В. (2008) Биотрансформация предшественников биосинтеза кофермента А в структурах мозга, *Вестн НАН Беларуси Сер. Мед. Наук*, **4**, 48-54.
 42. Мойсеёнок А. Г., Гуринович В. А., Евкович И. Н., Бадун Г. А., Тясто З. А., Степаничев М. Ю., Лазарева Н. А., Онуфриев М. В., Гуляева Н. В. (2007) Синтез 4'-[³H]-фосфо-пантотеновой кислоты и исследование ее метаболизма в структурах головного мозга, *Нейрохимия*, **24**, 211-217.
 43. Мойсеёнок А. Г., Катковская И. Н., Гуринович В. А., Денисов А. А., Пашкевич С. Г., Кульчицкий В. А. (2010) Поглощение и биотрансформация предшественника биосинтеза КоА D-пантетина в гиппокампе белых крыс, *Нейрохимия*, **27**, 286-293.
 44. Гуринович В. А., Евкович И. Н., Бадун Г. В., Мойсеёнок А. Г. (2006) Распределение и биотрансформация [³H]-D-пантенола в отделах головного мозга в норме и при моделировании алюминиевого нейротоксикоза, *Вестн НАН Беларуси Сер. Мед. Наук*, **3**, 66-72.
 45. Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., and Ribeiro, F. M. (2016) Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system, *Curr. Neuropharmacol.*, **14**, 101-115, doi: 10.2174/1570159x13666150716165726.
 46. Ronowska, A., Szutowicz, A., Bielarczyk, H., Gul-Hic, S., Klimaszewska-Łata, A., Dys, A., Zysk, M., and Jankowska-Kulaw, A. (2018) The regulatory effects of acetyl-CoA distribution in the healthy and diseased brain, *Front. Cell Neurosci.*, **12**, 169-189, doi: 10.3389/fncel.2018.00169.
 47. Szutowicz, A., Bielarczyk, H., Zyśk, M., Dyś, A., Ronowska, A., Gul-Hinc, S., and Klimaszewska-Łata, J. (2017) Early and late pathomechanisms in Alzheimer's disease: from zinc to amyloid-β neurotoxicity, *Neurochem. Res.*, **42**, 891-904, doi: 10.1007/s11064-016-2154-z.
 48. Zhou, Q., Lam, P. Y., Han, D., and Cadenas, E. (2009) Activation of c-jun-N-terminal kinase and decline of mitochondrial pyruvate dehydrogenase activity during brain aging, *FEBS Lett.*, **583**, 1132-1140, doi: 10.1016/j.febslet.2009.02.043.
 49. Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., Garibotto, V., Law I., Morbelli, S., van de Giessen, E., Agosta, F., Barkhof, F., Brooks, D. J., Carrillo, M., Dubois, B., Fjell, A. M., Frisoni, J. B., Hansson, O., Herholz, K., Hutton, B., Clifford, R. J., Lammertsma, A., Landau S., Minoshima, S., Nobili, F., Nordberg, A., Ossenkoppele, R., Oyen, W. J., Perani, D., Rabinovici, G. D., Scheltens, Ph., Villemagne, V., Zetterberg, H., and Drzezga, A. (2020) Amyloid-PET and 18 F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias, *Lancet Neurol.*, **19**, 951-962, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30314-8.
 50. Westergaard, N., Waagepetersen, H. S., Belhage, B., and Schousboe, A. (2017) Citrate, a ubiquitous key metabolite with regulatory function, *Neurochem. Res.*, **42**, 1583-1588, doi: 10.1007/s11064-016-2159-7.
 51. Currais, A., Huang, L., Goldberg, J., Petrascheck, M., Ates, G., Pinto-Duarte, A., Shokhirev, M., Schubert, D., and Maher, P. (2019) Elevating acetyl-CoA levels reduces aspects of brain aging, *Elife*, **8**, e47866, doi: 10.7554/eLife.47866.
 52. Simpson, I. A., Carruthers, A., and Vannucci, S. J. (2007) Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **27**, 1766-1791, doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600521.
 53. Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., and Cheng, A. (2018) Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health, *Nat. Rev. Neurosci.*, **19**, 63-80, doi: 10.1038/nrn.2017.156.
 54. Andersen, J. V., Westi, E. W., Jakobsen, E., Urruticoechea, N., Borges, K., and Aldana, B. I. (2021) Astrocyte metabolism of the medium-chain fatty acids octanoic acid and decanoic acid promotes

- GABA synthesis in neurons via elevated glutamine supply, *Mol. Brain*, **14**, 132, doi: 10.1186/s13041-021-00842-2.
55. Bradshaw, P. C. (2021) Acetyl-CoA metabolism and histone acetylation in the regulation of aging and lifespan, *Antioxidants*, **10**, 572, doi: 10.3390/antiox10040572.
 56. Dobrzyn, P., Bednarski, T., and Dobrzyn, A. (2015) Metabolic reprogramming of the heart through stearoyl-CoA desaturase, *Prog. Lipid Res.*, **57**, 1-12, doi: 10.1016/j.plipres.2014.11.003.
 57. Venco, P., Dusi, S., Valletta, L., and Tiranti, V. (2014) Alteration of the coenzyme A biosynthetic pathway in neurodegeneration with brain iron accumulation syndromes, *Biochem. Soc. Trans.*, **42**, 1069-1074, doi: 10.1042/BST20140106.
 58. Vranken, J. G., Jeong, M. Y., Wei, P., Chen, Y. C., Gygi, S. P., Winge, D. R., and Rutter, J. (2016) The mitochondrial acyl carrier protein (ACP) coordinates mitochondrial fatty acid synthesis with iron sulfur cluster biogenesis, *Elife*, **5**, e17828, doi: 10.7554/eLife.17828.
 59. Werning, M., Müllner, E.W., Mlynek, G., Dobretzberger, V., Djinic-Carugo, K., Baron, D. M., Prokisch, H., Büchner, B., Klopstock, T., and Salzer, U. (2020) PKAN neurodegeneration and residual PANK2 activities in patient erythrocytes, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, **7**, 1340-1351, doi: 10.1002/acn3.51127.
 60. Chang, X., Zhang, J., Jiang, Y., Yao, B., Wang, J., and Wu, Y. (2020) Pilot trial on the efficacy and safety of pantethine in children with pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a single-arm, open-label study, *Orphanet. J. Rare Dis.*, **15**, 248, doi: 10.1186/s13023-020-01530-5.
 61. Klopstock, T., Videnovic, A., Bischoff, A. T., Bonnet, C., Cif, L., Comella, C., Correa-Vela, M., Escolar, M. L., Fraser, J. L., Gonzalez, V., Hermanowicz, N., Jech, R., Jinnah, H. A., Kmiec, T., Lang, A., Martí, M. J., Mercimek-Andrews, S., Monduy, M., Nimmo, G. A. M., Perez-Dueñas, B., Pfeiffer, H. C. V., Planellas, L., Roze, E., Thakur, N., Tochen, L., Vanegas-Arroyave, N., Zorzi, G., Burns, C., and Greblikas, F. (2021) Fosmetpantotenat randomized controlled trial in Pantothenate kinase-associated neurodegeneration, *Mov. Disord.*, **36**, 1342-1352, doi: 10.1002/mds.28392.
 62. Sharma, K. L., and Jackowski, S. (2018) A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration, *Nat. Commun.*, **9**, 4399, doi: 10.1038/s41467-018-06703-2.
 63. Lin, P., Li, J., Liu, Q., Mao, F., Li, J., Qiu, R., Hu, H., Song, Y., Yang, Y., Gao, G., Yan, C., Yang, W., Shao, C., and Gong, Y. (2008) A missense mutation in SLC33A1, which encodes the acetyl-CoA transporter, causes autosomal-dominant spastic paraplegia (SPG42), *Am. J. Hum. Genet.*, **83**, 752-759, doi: 10.1016/j.ajhg.2008.11.003.
 64. Patassini, S., Begley, P., Xu, J., Church, S. J., Reid, S. J., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., Snell, R. G., Unwin, R. D., and Cooper, G. J. S. (2019) Cerebral vitamin B5 (D-pantothenic acid) deficiency as a potential cause of metabolic perturbation and neurodegeneration in Huntington's disease, *Metabolites*, **9**, 113, doi: 10.3390/metabo9060113.
 65. Xu, J., Patassini, S., Begley, P., Church, S., Waldvogel, H. J., Faull, R., Unwin, R., and Cooper, G. (2020) Cerebral deficiency of vitamin B5 (D-pantothenic acid; pantothenate) as a potentially-reversible cause of neurodegeneration and dementia in sporadic Alzheimer's disease, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **527**, 676-681, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.015.
 66. Ismail, N., Kureishy, N., Church, S. J., Scholefield, M., Unwin, R. D., Xu, J., Patassini, S., and Cooper, G. (2020) Vitamin B5 (D-pantothenic acid) localizes in myelinated structures of the rat brain: potential role for cerebral vitamin B5 stores in local myelin homeostasis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **552**, 220-225, doi: 10.1016/j.bbrc.2019.11.052.
 67. Sang, C., Philbert, S. A., Hartland, D., Unwin, R. D., Dowsey, A. W., Xu, J., and Cooper, G. (2022) Coenzyme A-dependent tricarboxylic acid cycle enzymes are decreased in Alzheimer's disease consistent with cerebral pantothenate deficiency, *Front. Aging Neurosci.*, **14**, 893159, doi: 10.3389/fnagi.2022.893159.
 68. Scholefield, M., Church, S. J., Xu, J., Patassini, S., Hooper, N. M., Unwin, R. D., and Cooper, G. (2021) Substantively lowered levels of pantothenic acid (Vitamin B5) in several regions of the human brain in Parkinson's disease dementia, *Metabolites*, **11**, 569, doi: 10.3390/metabo11090569.
 69. Lashley, T., Tossounian, M.-A., Heaven, N. C., Wallworth, S., Peak-Chew, S., Bradshaw, A., Cooper, J., de Silva, R., Srai, S. K., Malanchuk, O., Filonenko, V., Koopman, M. B., Rudiger, S., Skehel, M., and Gout, I. (2021) Extensive anti-CoA immunostaining in Alzheimer's disease and covalent modification of tau by a key cellular metabolite coenzyme A, *Front. Cell Neurosci.*, **15**, 739425, doi: 10.3389/fncel.2021.739425.
 70. Martinez-Banaclocha, M. (2022) N-Acetyl-cysteine: modulating the cysteine redox proteome in neurodegenerative diseases, *Antioxidants (Basel)*, **11**, 416, doi: 10.3390/antiox11020416.
 71. Kim, G. H., Kim, J. I., Rhie, S. J., and Yoon, S. (2015) The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Exp. Neurobiol.*, **24**, 325-340, doi: 10.5607/en.2015.24.4.325.
 72. Sies, H. (2015) Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine, *Redox Biol.*, **4**, 180-183, doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
 73. McBean, G. J., Aslan, M., Griffiths, H. P., and Torrao, R. C. (2015) Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease, *Redox Biol.*, **5**, 186-194, doi: 10.1016/j.tedox.2015.04.004.

74. Forman, H. J. (2016) Glutathione – from antioxidant to post-translational modifier, *Arch. Biochem. Biophys.*, **595**, 64–67, doi: 10.1016/j.abb.2015.11.019.
75. Канунникова Н. П., Семенович Д. С., Мойсеёнок А. Г. (2017) Основные редокс-пары поддержания тиол-дисульфидного баланса в нервной ткани, *Новости Мед.-Биол. Наук*, **15**, 84–89.
76. Smeyne, M., and Smeyne, R. J. (2013) Glutathione metabolism and Parkinson's disease, *Free Radic. Biol. Med.*, **62**, 13–25, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.001.
77. Gu, F., Chauhan, V., and Chauhan, A. (2015) Glutathione redox imbalance in brain disorders, *Clin. Nutr. Metab. Care*, **18**, 89–95, doi: 10.1097/MCO.000000000000134.78.
78. Канунникова Н. П. (2018) Изменения тиол-дисульфидного баланса при болезни Паркинсона, *Вестн НАН Беларуси Сер. Мед. Наук*, **15**, 108–118.
79. Liu, Z., Zhou, T., Ziegler, A. C., Dimitrion, P., and Zuo, L. (2017) Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 2525967, doi: 10.1155/2017/2525967.
80. Cha, S. J., Kim, H., Choi, H.-J., Lee, S., and Kim, K. (2017) Protein glutathionylation in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 1–9, doi: 10.1155/2017/2818565.
81. Dyar, R. E., and Wilken, D. R. (1972) Rat liver levels of coenzyme A-glutathione and of enzymes in its metabolism, *Arch. Biochem. Biophys.*, **153**, 619–626, doi: 10.1016/0003-9861(72)90381-5.
82. Мойсеёнок А. Г., Хомич Т. И., Резяпкин В. И. (1988) Восстановление активности пантотенаткиназы низкомолекулярными дисульфидами, *Докл. Акад. наук СССР*, **300**, 485–487.
83. Мойсеёнок А. Г. (2003) Пантотеновая кислота: от универсального распространения к универсальным функциям, *Биохимия, фармакология и клиническое применение производных пантотеновой кислоты*, сб. науч. ст. (ред. А. Г. Мойсеёнок), Гродно, стр. 107–113.
84. Мойсеёнок А. Г. (2018) Опосредованный коферментом А универсальный механизм реализации редокс-модулирующего и антиоксидантного потенциала клетки, *Кислород и свободные радикалы*, сб. матер. науч.-практ. конф. с междуна. уч. (ред. В. В. Зинчук), Гродно: ГрГМУ, стр. 137–142.
85. Степаничев М. Ю., Онуфриев М. В., Моисеева Ю. В. (2006) Влияние фактора некроза опухоли альфа- и бета-амилоидного пептида (25–35) на показатели свободнорадикального окисления и активность каспазы-3 в мозге крыс, *Нейрохимия*, **23**, 217–222.
86. Слышенков В. С., Шевалье А. А., Мойсеёнок А. Г. (2006) Предупреждение пантотенатом нарушений системы глутатиона синапсом и функционального состояния синаптосомальной мембраны при окислительном стрессе, *Нейрохимия*, **23**, 313–317.
87. Степаничев М. Ю., Онуфриев М. В., Пискунов А. К., Моисеева Ю. В., Лазарева Н. А., Мойсеёнок А. Г., Гусев П. В., Гуляева Н. В. (2013) Эффекты производных пантотеновой кислоты на свободнорадикальные процессы и уровень кортикостерона в гиппокампе и неокортексе крыс при интероцептивном стрессе, *Нейрохимия*, **30**, 152–157.
88. Степаничев М. Ю., Марков Д. А., Фрейман С. В., Фролова С. В., Омелянчик С. Н., Бородина Т. А., Новикова М. Р., Канунникова Н. П., Онуфриев М. В., Мойсеёнок А. Г., Гуляева Н. В. (2016) Производные пантотеновой кислоты при применении с мемантином снижают вызванную скополамином амнезию у крыс: участие редокс-состояния тиолов и кофермента А, *Нейрохимия*, **33**, 128–139.
89. Мойсеёнок, А. Г., Омелянчик, С. Н., Гуринович, В. А., Евкович, И. Н., Петухова, Т. П. (2005) Система биосинтеза CoA при интоксикации липополисахаридом и хлористым алюминием, *Новости Мед.-Биол. Наук*, **1**, 51–55.
90. Семенович Д. С., Лукиенко Е. П., Канунникова Н. П. (2021) Модуляция показателей окислительного стресса и тиол-дисульфидного баланса в структурах мозга производными пантотеновой кислоты в экспериментальной модели болезни Паркинсона, *Нейрохимия*, **38**, 21–28, doi: 10.31857/S102781332101012X.
91. Семенович Д. С., Канунникова Н. П., Лукиенко Е. П., Бородина Т. А., Омелянчик С. Н., Филипович Н. А., Гуринович В. А., Мойсеёнок А. Г. (2016) Модуляция системы биосинтеза CoA и тиол-дисульфидный баланс в больших полушариях мозга крыс при системном воспалении и насыщении железом, *Вестник ГрДУ імя Я. Купалы. Сер. 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія*, **6**, 140–147.
92. Semenovich, D. S., Lukiyenko, E. P., Titko, O. V., and Kanunnikova, N. P. (2018) Panthenol and succinate as modulators of changes of redox balance and energy metabolism in the experimental model of Parkinson's disease, *Indian J. Appl. Res.*, **8**, 436–438.
93. Nobakht, M., Hoseini, S. M., Mortazavi, P., Sohrabi, I., Esmailzade, B., Rooshandel, N., and Omidzahir, S. (2011) Neuropathological changes in brain cortex and hippocampus in a rat model of Alzheimer's disease, *Iran Biomed. J.*, **15**, 51–58.
94. Семенович Д. С., Канунникова Н. П. (2019) Система глутатиона и S-глутатионилирование белков в структурах головного мозга крыс при алюминиевом нейротоксикозе и введении модуляторов биосинтеза CoA, *Вестник ГрДУ ім. Я. Купалы. Сер. 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія*, **9**, 144–151.
95. Semenovich, D. S., and Kanunnikova, N. P. (2020) S-glutathionylation of proteins in various types of neurodegenerative pathology and protective effects of

- pantothenic acid derivatives, *J. Integr. OMICS*, **10**, 19-25. doi: 10.5584/jiomics.v10i1.307.
96. Канунникова Н. П., Семенович Д. С., Гуринович В. А., Лукиенко Е. П., Титко О. В., Мамчиц Д. К., Песняк А. В., Мойсеенок А. Г. (2019) Нейрохимические эффекты модуляции системы CoA при алюминиевом нейротоксикозе, *Биохим. Мол. Биол. Сб. Науч. Тр.*, **3**, Минск, 95-98.
 97. Семенович Д. С., Канунникова Н. П., Мойсеенок А. Г. (2020) Окислительный стресс в митохондриях мозга при алюминиевом нейротоксикозе и введении модуляторов биосинтеза глутатиона и кофермента А, *Доклады НАН Беларуси Сер. Мед. Наук*, **64**, 78-85, doi: 10.29235/1561-8323-2020-64-1-78-85.
 98. Semenovich, D. S., Plotnikov, E. Yu., Lukiyenko, E. P., Titko, O. V., and Kanunnikova, N. P. (2021) Effects of panthenol and N-acetylcysteine on changes in the redox state of brain mitochondria under oxidative stress *in vitro*, *Antioxidants*, **10**, 1699, doi: 10.3390/antiox10111699.
 99. Мойсеенок А. Г., Омелянчик С. Н., Гуринович В. А., Шевалье А. А., Катковская И. Н., Недосекина Т. П., Гуляева Н. В. (2008) Взаимосвязь реакций S-ацилирования, нитрозилирования, дисульфидообразования и биосинтеза кофермента А в механизмах нейропротекции и нейродегенерации, *Функцион. системы организма в норме и при патол.*, сб. науч. тр. (ред. В. С. Улащик, А. Г. Чумак), Минск, РИВШ, стр. 407-412.
 100. Утно Л. Я. (ред.) (1991) *Пантетин: метаболизм, фармакология и регуляция обмена липидов*, Рига, Зинатне.
 101. Гунар В. И. (ред.) (1997) *Кофермент «А» и его предшественники: синтез, анализ и экспериментальное изучение*: сб. тр., Москва.
 102. Moiseenok, A. G. (ed.) (2013) *Biological Functions of Pantothenic Acid. Pantothenic Acid and the Brain. New Opportunities in Metabolic and Dietary Therapies. Proceedings of the International Symposium*, Grodno.
 103. Мойсеенок А. Г., Цвербаум Е. А., Рыбалко М. А. (1981) Биотрансформация пантотеновой кислоты в условиях витаминной недостаточности у человека, *Вопр. Мед. Хим.*, **27**, 780-784.
 104. Мойсеенок А. Г. (1979) Пантотеновая кислота, *Экспериментальная витаминология* (ред. Ю. М. Островский) Минск, Наука и техника, стр. 267-320.
 105. Berry, T., Abohamza, E., and Moustafa, A. A. (2020) A disease-modifying treatment for Alzheimer's disease: focus on the trans-sulfuration pathway, *Rev. Neurosci.*, **31**, 319-334, doi: 10.1515/revneuro-2019-0076.

BRAIN CoA AND ACETYL CoA SYSTEM IN MECHANISMS OF NEURODEGENERATION

Review

A. G. Moiseenok^{1*} and N. P. Kanunnikova^{1,2}

¹ *Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances, National Academy of Sciences of Belarus, 230023 Grodno, Belarus; e-mail: andrey.moiseenok@tut.by*

² *Yanka Kupala's Grodno State University, 230023 Grodno, Belarus*

The processes of biotransformation of pantothenic acid (Pan) in the biosynthesis and hydrolysis of CoA, the key role of pantothenate kinase (PANK) and CoA synthetase (CoASY) in the formation of the priority mitochondrial pool of CoA, with a high metabolic turnover of the coenzyme and limited transport of Pan across the blood-brain barrier are considered. The system of acetyl-CoA, a secondary messenger, the main substrate of acetylation processes, including the formation of N-acetylaspartate and acetylcholine, post-translational modification of histones, determines the protection of neurons from degenerative signals and cholinergic neurotransmission. The biochemical mechanisms of neurodegenerative syndromes in PANK and CoASY defects and the possibility of correcting the development of CoA biosynthesis in knock-out models for these enzymes are described. The data of a post-mortem study of the brain of patients with Huntington's and Alzheimer's diseases are presented, proving Pan deficiency in the CNS, which is especially pronounced in pathognomonic neurostructures. In the frontal cortex of patients with Parkinson's disease, combined immunofluorescence of anti-CoA- and anti-tau protein was detected, reflecting CoAlation during dimerization of the tau protein and its redox sensitivity. The redox activity and antioxidant properties of the precursors of CoA biosynthesis were confirmed *in vitro* on synaptosomal membranes and mitochondria in the modeling of aluminum neurotoxicosis, accompanied by a decrease in the level of CoA in the CNS. The ability of CoA biosynthesis precursors to stabilize the glutathione pool in neurostructures, in particular, in the hippocampus, is considered as a pathogenetic protection mechanism when exposed to neurotoxins, the development of neuroinflammation and neurodegeneration, and justifies the combined use of Pan derivatives (for example, D-panthenol) and glutathione precursors (N-acetylcysteine). Taking into account

the discovery of new functions of CoA – redox-dependent processes of CoAlation of proteins, the possible association of oxidative stress and deficiency of Pan (CoA) in neurodegenerative pathology, the study of the bioavailability and biotransformation of Pan derivatives, in particular, D-panthenol, 4'-phospho-pantethine, its acylated derivatives and compositions with redox pharmacological compounds are promising as potential etiopathogenetic agents.

Keywords: CoA biosynthesis, pantothenate kinase, CoA-synthetase, acetyl-CoA, acyl-CoA, neurodegeneration, Alzheimer's disease, pantothenic acid deficiency in the CNS, glutathione, oxidative stress