



ФІЛОНЕНКО
Валерій Вікторович —
член-кореспондент НАН
України, завідувач відділу
сигнальних систем клітини
Інституту молекулярної біології
і генетики НАН України

КОАЛЮВАННЯ ЯК НОВИЙ МЕХАНІЗМ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ВІД ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

Стенограма доповіді на засіданні Президії
НАН України 11 листопада 2021 року

У доповіді наведено результати співпраці вчених Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та лабораторії клітинної регуляції Університетського коледжу Лондона зі з'ясування механізму біосинтезу та визначення нових функцій коензиму А (КоА), який відіграє ключову роль у багатьох біохімічних клітинних реакціях. Уперше у світі було ідентифіковано ензим КоА-синтазу, який відповідає за два останні етапи біосинтезу КоА, а також визначено всі ензими, задіяні в цьому процесі. Встановлено новий тип посттрансляційної модифікації білків — коалювання, який виявився поширеним і універсальним механізмом антиоксидантного захисту протеїнів клітин та організму в цілому від оксидативного стресу. Наголошено на перспективності подальшого вивчення ролі коалювання в патогенезі нейродегенеративних захворювань з метою розроблення сучасних підходів до їх лікування та профілактики.

Шановний Анатолію Глібовичу!

Шановні члени Президії НАН України! Шановні присутні!

Білкові молекули відіграють центральну роль у підтриманні функціональної активності клітини. Як процеси біосинтезу білків, що відбуваються внаслідок експресії відповідних генів, так і процеси регуляції їхніх функцій у клітині, дуже чутливі до змін у позаклітинному оточенні і миттєво реагують на змінення вмісту в ньому поживних речовин, наявність факторів росту, гормонів, патогенів, а також чинників, що ініціюють оксидативний стрес.

За даними проєкту «Геном людини», який завершився в 2003 р., геном людини містить близько 20 тис. генів, які переважно кодуєть білкові молекули. При цьому транскриптом людини (сукупність усіх РНК, утворених у результаті транскрипції) на сьогодні оцінюють у щонайменше 100 тис. різно-

відів мРНК, що можна пояснити сплайсингом, а протеом (сукупність усіх експресованих білків) сягає як мінімум 400 тис.

Однак найбільше різноманіття протеїнів у клітині досягається завдяки їх посттрансляційним модифікаціям, що утворюються вже після завершення процесу біосинтезу білка. Це не є сталі утворення, навпаки, вони надзвичайно динамічні і координуються позаклітинними стимулами. Саме завдяки модифікаціям відбуваються структурні та функціональні зміни протеїнів, які відіграють ключову роль у регуляції їх ензиматичної активності, субклітинної локалізації, внутрішньоклітинного сигналювання, ініціації процесів деградації та ін.

До найбільш поширених посттрансляційних модифікацій протеїнів належать фосфорилювання (приєднання до білкової молекули фосфатної групи), ацетилювання (приєднання ацетильної групи), метилювання (приєднання метильної групи) та убіквітинування (приєднання до цільового протеїну молекули невеликого білка убіквітину). Чотири роки тому в науковій літературі з'явився термін «коалювання», який позначає новий тип посттрансляційної модифікації білка, що полягає в приєднанні коензиму А (КоА) до цільового білка з утворенням дисульфідного зв'язку з його цистеїновими залишками. Слід зазначити, що поява цього нового терміна стала результатом спільних досліджень відділу сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та лабораторії клітинної регуляції Університетського коледжу Лондона, яку очолює професор Іван Гут (Ivan Gout).

Для розуміння важливості і значущості цього відкриття варто нагадати, що Нобелівську премію з фізіології або медицини 1953 р. було присуджено двом видатним біохімікам — Фріцу Ліпману і Гансу Кребсу за відкриття молекули коензиму А та проміжного метаболізму, в якому КоА відіграє ключову роль. Як кофермент КоА залучений до каталізу близько 4 % усіх біохімічних реакцій у клітині, які забезпечують енергетичний метаболізм, біосинтез амінокислот, жирних кислот, холестеролу,

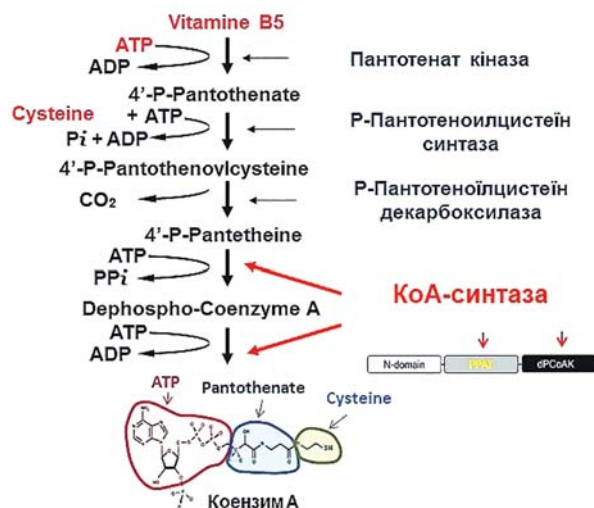


Рис. 1. Ензими, залучені до біосинтезу коензиму А

кетонів, нейротрансмітерів, адже він є універсальним переносником ацил- та ацил-груп. Крім того, ацил-КоА є важливою складовою в регуляції експресії генів завдяки його ролі в ацетилюванні гістонів.

З огляду на таке різноманіття функціональних активностей коензиму А в клітині не дивно, що тяжкі патології людини, серед яких серцево-судинні, нейродегенеративні захворювання, метаболічні розлади тощо, супроводжуються змінами в біосинтезі КоА. Проте впродовж тривалого часу молекулярні механізми біосинтезу КоА в клітині були досліджені недостатньо.

Вже давно було відомо, що біосинтез коензиму А відбувається в п'ять етапів за участі субстрату вітаміну В₅, АТФ та цистеїну, але ідентифіковано було лише ензими, відповідальні за перші три етапи біосинтезу. Спільними зусиллями нашого відділу та лабораторії професора Івана Гута вдалося ідентифікувати ензим, відповідальний за два останні етапи біосинтезу, — КоА-синтазу [1–4] (рис. 1). Клонування його гена дало змогу встановити біфункціональність цього ензиму, а саме, наявність двох каталітичних доменів, що відповідають за фосфопантетеїнаденілтрансферазну та дефосфокоакіназну активності. Це дозволило

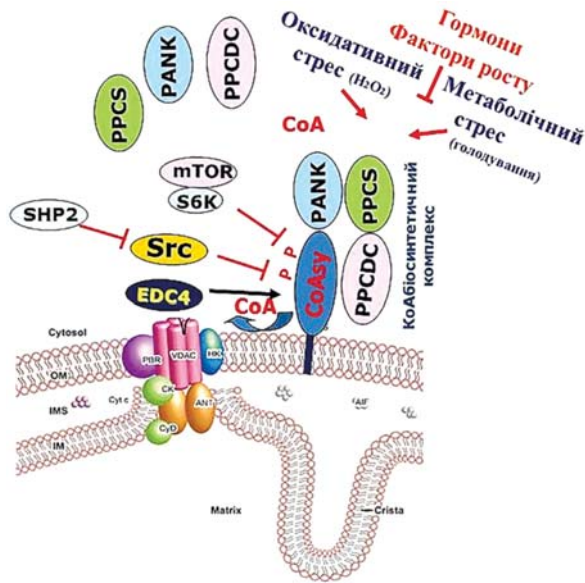


Рис. 2. Біосинтез коензиму А, який активується в умовах оксидативного та метаболічного стресів

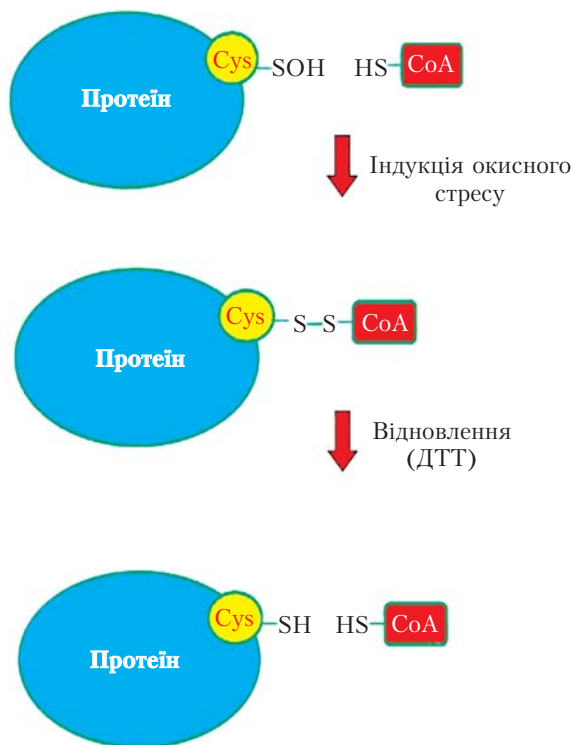


Рис. 3. Коалювання як новий тип модифікації білків

застосувати низку молекулярно-біологічних підходів для з'ясування молекулярних механізмів регуляції біосинтезу КоА, що раніше було неможливим.

За результатами ретельно проведених досліджень [2, 4–7] було виявлено механізми як позитивної, так і негативної регуляції біосинтезу коензиму А. При цьому, з огляду на важливу роль КоА в енергетичному метаболізмі та біосинтетичних процесах у клітині, досить несподіваним виявився той факт, що поживні речовини і фактори росту пригнічували активність КоА-біосинтетичного комплексу, тоді як в умовах оксидативного та метаболічного стресів біосинтез КоА активізувався (рис. 2).

Зазначимо, що під оксидативним стресом ми маємо на увазі тривале в часі підвищення вмісту в клітині реактивних форм кисню, що призводить до окиснення білків, ліпідів та ДНК і, як наслідок, спричинює пошкодження клітинних структур та клітин у цілому, а отже, є першопричиною прискорення процесів старіння та розвитку багатьох захворювань людини, таких як серцево-судинні, нейродегенеративні хвороби, метаболічні розлади.

Слід зауважити, що на протигагу тривалому в часі підвищенню рівня реактивних форм кисню, його тимчасове зростання (зазвичай локальне) відбувається за нормальних фізіологічних умов, наприклад, є невід'ємною складовою клітинного сигналювання і, відповідно, регуляторних процесів у клітині.

Отже, на основі отриманих результатів щодо активації біосинтезу коензиму А в умовах оксидативного стресу було зроблено припущення про нові функції КоА, зокрема як антиоксиданта.

З'ясування цього питання було б неможливим без застосування специфічних моноклональних антитіл проти КоА, які успішно було створено у відділі сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Саме за допомогою цих унікальних антитіл з використанням різних методичних підходів, як-от гель-електрофорез та імуофлуоресцентна мікроскопія, і було

детектовано коалювання білків у клітині, що ініціюється окисниками і, відповідно, відбувається за умови оксидативного стресу (рис. 3) [8, 9].

З'ясувалося, що такий тип модифікації є дуже поширеним та універсальним як для прокариотів, так і для еукаріотів, і виникає за умови ініціації оксидативного чи метаболічного стресу на рівні окремих клітин, тканин чи організму в цілому. Подальший мас-спектрометричний аналіз коалюваних білків, ізольованих з клітинних та тканинних лізатів за допомогою антиКоА-моноклональних анти-тіл, дав змогу встановити, що цей тип модифікації характерний для надзвичайно широкого спектру білків – його виявлено щонайменше в 2000 білків, які мають різну функціональну активність у клітині (рис. 4) [9, 10].

Отже, детальний аналіз впливу коалювання на функціонування цілої низки білків, для яких було виявлено цей тип модифікації за індукції оксидативного стресу, дозволив встановити його захисну функцію. З'ясувалося, що за наявності в навколишньому середовищі реактивних форм кисню коалювання цистеїнових залишків білків унеможливує їх окиснення, яке спричинило б незворотну інактивацію, агрегацію та деградацію протеїнів (рис. 5).

Тому, на відміну від інших систем антиоксидантного захисту (ензиматичних та неензиматичних), спрямованих на усунення причин стресу шляхом інактивації реактивних форм кисню, антиоксидантна функція коензиму А полягає в запобіганні руйнівним наслідкам оксидативного стресу. Деякою мірою це схоже на дію глутатіону, однак, як було встановлено, спектри білків, модифікованих КоА і глутатіоном, істотно різняться.

Крім захисної функції отримані результати дали змогу виявити й регуляторну функцію коалювання, яка пов'язана як з конформаційними змінами білка внаслідок коалювання, так і з наявністю АДФ у складі коензиму А, завдяки чому він здатен конкурувати з АТФ за зв'язування з активним центром ензимів. Для ензиму гліколізу гліцеральдегідфосфат-дегідрогенази встановлено, що коалювання

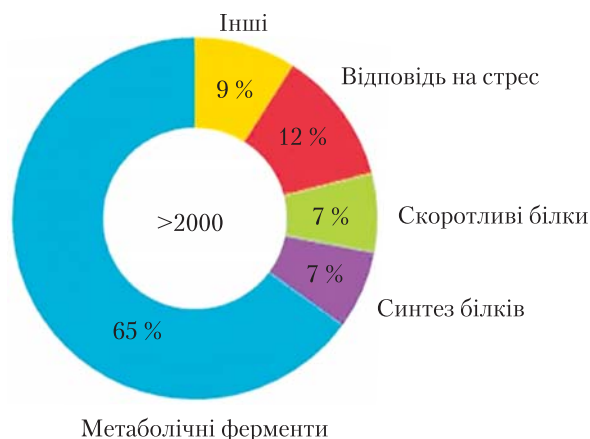


Рис. 4. Мас-спектроскопічне визначення та розподіл за функціональною активністю коалюваних за умови оксидативного стресу білків у клітинах бактерій, ссавців та тканинах тварин

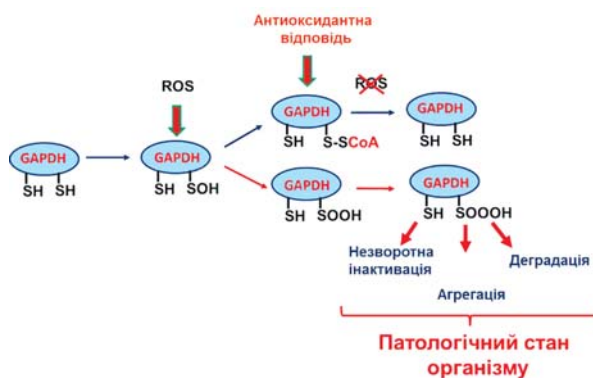


Рис. 5. Механізм антиоксидантної дії коензиму А

пригнічує його активність, однак це має оборотний характер. Виявилось, що коалювання транскрипційного фактора AgrA перешкоджає його зв'язуванню з промоторною ділянкою ДНК і тим самим негативно впливає на транскрипцію генів. Для кінази Аугога встановлено факт коалювання тільки фосфорильованої і, відповідно, активованої форми ензиму й показано негативний вплив цієї модифікації на активність ензиму, що, за даними кристалграфічного аналізу, призводить до блоку-

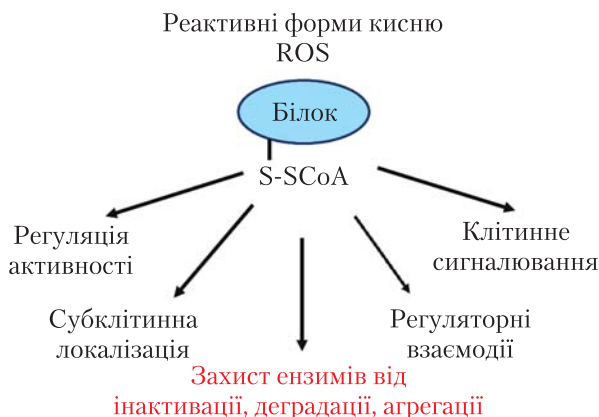


Рис. 6. Клітинні функції коалювання білків

вання його активного центру, а саме – АТФ-зв'язувального сайту [11].

Таким чином, за умови фізіологічного тимчасового підвищення вмісту реактивних форм кисню коалювання може бути важливим регуляторним елементом. В умовах оксидативного стресу коалювання білків виконує захисну функцію (рис. 6). Тому, зважаючи на все зазначене вище, логічно припустити важливу роль коалювання білків у патогенезі захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом. Нас особливо зацікавила роль коалювання в розвитку нейродегенеративних захворювань, адже мутації в генах, ключових у біосинтезі КоА-ензимів, а саме: фосфопантотенат кінази та відкритої нами КоА-синтази, було виявлено при нейродегенерації, яка супроводжується накопиченням у нейронах заліза (NBIA).

З використанням імуногістохімічного аналізу зразків головного мозку хворих на NBIA дійсно було виявлено структури, які містили коалювані білки. Однак коалювання було виявлено і при інших нейродегенераціях, зокрема при хворобі Паркінсона та хворобі Альцгеймера. В разі хвороби Альцгеймера встановлено, що модифікація відбувається з тау-білком, що задіяний у формуванні нейрофібрилярних клубків, які поряд з амілоїдними бляшками є головними патоморфологічними ознаками хвороби Альцгеймера. Більш того, з'ясувалося,

що саме коалювання тау-білка запобігає утворенню ним димерів, індукованих окисниками, що є першим етапом формування нейрофібрилярних клубків нейронів, і призводить до їх деструкції [12]. Тому отримані результати дають усі підстави вважати, що коалювання тау-білка є важливою складовою розвитку хвороби Альцгеймера, і, відповідно, буде доцільним розглянути можливість його впливу на перебіг захворювання.

Отже, наведені експериментальні дані, які було отримано в тісній співпраці відділу сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та лабораторії клітинної регуляції Університетського коледжу Лондона, свідчать про наявність нового типу посттрансляційної модифікації білків – коалювання, що має як регуляторну функцію, так і функцію захисту білків, клітин та організму в цілому від можливих наслідків оксидативного стресу. З огляду на виявлені функції коалювання надзвичайно перспективними є подальші дослідження щодо з'ясування ролі цієї білкової модифікації в патогенезі захворювань людини, пов'язаних з оксидативним стресом, насамперед нейродегенеративних захворювань.

Дякую за увагу!



Гут Іван Тарасович
(Ivan T. Gout)
професор Університетського
коледжу Лондона

Шановний пане Президенте!

Шановні члени Президії!

Дуже дякую за запрошення виступити на засіданні Президії НАН України і розповісти про багаторічну співпрацю з групою Валерія Філоненка. Наші робочі стосунки розпочалися ще наприкінці минулого століття, і впродовж цих років ми опублікували 52 спільні наукові

роботи. Ці дослідження були підтримані науковими грантами INTAS, Wellcome Trust, Лондонської королівської академії наук, Людвігівського інституту дослідження раку (Нью-Йорк, США) та ін.

У доповіді йшлося лише про один напрям нашої співпраці, пов'язаний з останніми досягненнями у вивченні антиоксидантної функції коензиму А. Однак я хотів би коротко нагадати про ту роль, яку відіграли співробітники відділу Валерія Філоненка в дослідженні пухлинних антигенів, особливо у створенні та характеристиці моноклональних антитіл проти специфічного антигену МХ35. Коли я працював у Людвігівському інституті, це був один з основних напрямів у вивченні раку. Кілька лабораторій у Нью-Йорку і Лондоні працювали над тим, щоб визначити антиген, який розпізнається моноклональними антитілами, і тільки завдяки роботам наших українських колег антиген було ідентифіковано. Це був визначний здобуток, і Валерій Філоненко зі співробітниками є авторами патенту на ці моноклональні антитіла, які зараз перебувають на стадії клінічних випробувань як засіб для лікування раку.

Повертаючись до теми сьогоднішньої доповіді, хотів би зупинитися на тому, чому вивчення антиоксидантної функції коензиму А є важливим і що тут, власне, нового. Зараз у всьому світі антиоксидантам приділяють надзвичайно велику увагу, оскільки вони пов'язані з процесами старіння й активним довголіттям. Коензим А є вкрай необхідним для організму, оскільки всі продукти, які ми споживаємо, розпадаються в клітинах до карбоксильних кислот, а КоА їх зв'язує і переносить у різні частини організму. Цю важливу функцію КоА виконує за нормальних умов. Однак, коли клітини зазнають впливу стресових чинників, пов'язаних з метаболічними розладами, хворобами, інфекціями (як бактеріальної, так і вірусної природи), дією навколишнього середовища, КоА починає працювати як антиоксидант. Він захищає важливі білки від пошкодження їх реактивними сполуками кисню. Тому встановлення механізму антиоксидантної дії КоА,

який продукується в організмі майже в таких самих кількостях, як і АТФ, є дуже актуальним завданням.

Особливо це важливо в разі онкологічних і нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона чи хвороба Альцгеймера. Білки, які регулюють процеси коалювання, є дуже перспективними для створення діагностичних і терапевтичних засобів проти цих хвороб.

На завершення хотів би підкреслити, що це фундаментальна наука, і, може, її результати не відразу стануть доступними у клінічній практиці, але без розуміння механізмів тих чи інших процесів, які відбуваються в організмі людини, неможливо створити нові лікувальні засоби.



Комісаренко Сергій Васильович
академік НАН України,
в.о. академіка-секретаря
Відділення біохімії, фізіології
і молекулярної біології НАН
України, директор Інституту
біохімії ім. О.В. Палладіна
НАН України

Шановні колеги!

Насамперед хотів би висловити задоволення від почутої нами доповіді, блискучої не лише за формою, а й насамперед за змістом. Це, мабуть, одна з найкращих робіт, виконаних у нашому Відділенні біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України за останні кілька років.

Загалом коензим А — одна з ключових молекул у біохімії. За функціональністю вона стоїть в одному ряду з молекулою АТФ. Слід зауважити, що крім згаданої в доповіді Нобелівської премії 1953 р. цією найвищою науковою нагородою у 1964 р. було відзначено також Конрада Блоха і Феодора Лінена саме за роботи, пов'язані з вивченням ролі КоА в регуляції обміну холестерину та жирних кислот.

На мою думку, коалювання відіграє центральну роль не стільки в зменшенні вмісту реактивних форм кисню чи їх блокуванні в клітині, скільки саме в процесі регуляції рівнів реактивних форм кисню, які, як ми знаємо, задіяні в найрізноманітніших метаболічних процесах, що відбуваються в організмі.

Окремо хотів би привернути вашу увагу до особистості Івана Тарасовича Гута. Колишній співробітник Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, він уже багато років працює за кордоном, але не втратив зв'язок зі своїми українськими колегами, активно співпрацює з ними і часто допомагає українській науці. Ми познайомилися з ним у Лондоні, коли я працював послом України у Великій Британії. Іван Тарасович звернувся до мене з пропозицією. Він тоді вже здобув відповідний досвід у Людвігівському інституті і мав бажання розвивати в Україні спільні дослідження антигенів злоякісного росту пухлин. Я порекомендував йому кілька наших установ, але саме з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України надалі склалися добрі творчі стосунки. Спочатку спільні роботи були пов'язані з вивченням антигенів злоякісного росту, потім з пошуком моноклональних антитіл проти цих антигенів і, зрештою, привели до дуже цікавих і вагомих результатів з коалювання протеїнів, про які ми сьогодні почули.



Тукало
Михайло Арсенійович
академік НАН України,
директор Інституту
молекулярної біології
і генетики НАН України

Шановний Анатолію Глібовичу!
Шановні присутні!

Сьогодні ми заслухали результати досліджень дійсно високого світового рівня. Після Нобелівської премії 2004 р., яку Агарон Чехановер, Аврагам Гершко та Ірвін Роуз отримали за з'ясування ролі убіквітину в клітинній системі деградації білків у протеосомах, відкриття коалювання стало новим і певною мірою несподіваним проривом у вивченні посттрансляційних модифікацій протеїнів.

Окремо хотів би підкреслити, що надзвичайно цікавими є отримані дослідниками дані щодо регуляторної функції коензиму А, особливо у випадку кінази Aurora. Сподіваюся, що найближчим часом їм вдасться знайти й інші регуляторні функції коалювання білків, а також мішені, що відкриє нові можливості для розроблення сучасних підходів до лікування та профілактики нейродегенеративних захворювань.

*За матеріалами засідання
підготувала О.О. Мележик*

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

- Zhyvoloup A., Nemazany I., Babich A., Panasyuk G., Pobigailo N., Vudmaska M., Naidenov V., Kukharenko O., Palchevskii S., Savinska L., Ovcharenko G., Verdier F., Valovka T., Fenton T., Rebholz H., Wang M.-L., Shepherd P., Matsuka G., Filonenko V., Gout I.T. Molecular cloning of CoA Synthase. The missing link in CoA biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 2002. **277**(25): 22107–22110. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.C200195200>
- Zhyvoloup A., Nemazany I., Panasyuk G., Valovka T., Fenton T., Rebholz H., Wang M.-L., Foxon R., Lyzogubov V., Usenko V., Kyamova R., Gorbenko O., Matsuka G., Filonenko V., Gout I.T. Subcellular localization and regulation of coenzyme A synthase. *J. Biol. Chem.* 2003. **278**(50): 50316–50321. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M307763200>
- Nemazany I., Panasyuk G., Zhyvoloup A., Panayotou G., Gout I.T., Filonenko V. Specific interaction between S6K1 and CoA synthase: a potential link between the mTOR/S6K pathway, CoA biosynthesis and energy metabolism. *FEBS Lett.* 2004. **578**(3): 357–362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.10.091>
- Nemazany I., Panasyuk G., Breus O., Zhyvoloup A., Filonenko V., Gout I.T. Identification of a novel CoA synthase isoform, which is primarily expressed in the brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. **341**(4): 995–1000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.01.051>

5. Breus O., Panasyuk G., Gout I., Nemazanyy I. CoA synthase is in complex with p85alphaPI3K and affects PI3K signaling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. **385**(4): 581–585. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.102>
6. Breus O., Panasyuk G., Gout I., Filonenko V., Nemazanyy I. CoA Synthase is phosphorylated on tyrosines in mammalian cells, interacts with and is dephosphorylated by Shp2PTP. *Mol. Cell Biochem.* 2010. **335**(1-2): 195–202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0255-6>
7. Gudkova D., Panasyuk G., Nemazanyy I., Zhyvoloup A., Monteil P., Filonenko V., Gout I.T. EDC4 interacts with and regulates the dephosphoCoA kinase activity of CoA synthase. *FEBS Lett.* 2012. **586**(20): 3590–3595. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.08.033>
8. Malanchuk O.M., Panasyuk G.G., Serbin N.M., Gout I.T., Filonenko V.V. Generation and characterization of monoclonal antibodies specific to Coenzyme A. *Biopolymers and Cell.* 2015. **31**(3): 187–192. DOI: <https://doi.org/10.7124/bc.0008DF>
9. 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., Rodriguez Cuenca S., Vidal-Puig A., James A.M., Murphy M.P., Filonenko V., Gout I. Protein CoAlation: A Redox-Regulated Protein Modification by Coenzyme A in Mammalian Cells. *Biochem. J.* 2017. **474**(14): 2489–2508. DOI: <https://doi.org/10.1042/BCJ20170129>
10. Tsuchiya Y., Zhyvoloup A., Baković J., Thomas N., Yu B.Y.K., Das S., Orengo C., Newell C., Ward J., Saladino G., Comitani F., Gervasio F.L., Malanchuk O.M., Khoruzhenko A.I., Filonenko V., Peak-Chew S.Y., Skehel M., Gout I. Protein CoAlation and antioxidant function of Coenzyme A in prokaryotic cells. *Biochem. J.* 2018. **475**(11): 1909–1937. DOI: <https://doi.org/10.1042/BCJ20180043>
11. Tsuchiya Y., Byrne D.P., Burgess S.G., Bormann J., Baković J., Huang Y., Zhyvoloup A., Kun Yu B.Y., Peak-Chew S., Tran T., Bellany F., Tabor A.B., Chan A.E., Guruprasad L., Garifulin O., Filonenko V., Vonderach M., Ferries S., Eyers C.E., Carroll J., Skehel M., Bayliss R., Eyers P.A., Gout I. Covalent Aurora A regulation by the metabolic integrator coenzyme A. *Redox Biol.* 2020. **28**: 101318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101318>
12. Lashley T., Tossounian M.-A., Costello Heaven N., Wallworth S., Peak-Chew S., Bradshaw A., Cooper J.M., de Silva R., Srai S.K., Malanchuk O., Filonenko V., Koopman M.B., Rüdiger S.G.D., Skehel M., Gout I. Extensive Anti-CoA Immunostaining in Alzheimer's Disease and Covalent Modification of Tau by a Key Cellular Metabolite Coenzyme A. *Front. Cell. Neurosci.* 2021. **15**: 739425. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.739425>

Valeriy V. Filonenko

Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORGID: <https://orcid.org/0000-0003-1839-3335>

COALATION AS A NEW MECHANISM OF PROTECTION OF THE BODY FROM OXIDATIVE STRESS

Transcript of report at the meeting of the Presidium of NAS of Ukraine, November 11, 2021

The report presents the results of cooperation between scientists from the Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine and the Cell Regulation Laboratory of University College London to elucidate the mechanism of biosynthesis and new functions of coenzyme A (CoA), which plays a key role in many biochemical cell reactions. For the first time in the world, the enzyme CoA synthase, which is responsible for the last two stages of CoA biosynthesis, is identified, and all enzymes involved in this process are determined. A new type of post-translational modification of proteins is established: coagulation, which has proved to be a common and universal mechanism of antioxidant protection of cell proteins and the body as a whole from oxidative stress. Emphasis is placed on the prospects of further study of the role of CoAlation in the pathogenesis of neurodegenerative diseases in order to develop modern approaches to their treatment and prevention.

Keywords: Coenzyme A, post-translational modifications, CoAlation, CoA synthase, antioxidant protection, tau protein CoAlation, Alzheimer's disease.