

**АТФ-СИНТАЗА МИТОХОНДРИЙ**

Узлова Е. В., Зиматкин С. М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В настоящем обзоре собраны и проанализированы имеющиеся на сегодняшний день данные о строении и организации, расположении, механизмах работы и функциях универсального в живой природе и уникального по своим характеристикам фермента синтеза АТФ – АТФ-синтазы. Ассоциированная в димеры АТФ-синтаза митохондрий, кроме синтазной и гидролазной активности, «изгибает» внутреннюю мембрану этих органелл. С нарушениями АТФ-синтазы ассоциировано большое количество заболеваний, в том числе нейродегенеративных и митохондриальных, которые, кроме прочего, сопровождаются изменениями структуры крист митохондрий.

**Ключевые слова:** АТФ-синтаза, митохондрии, окислительное фосфорилирование, мозг.

**Для цитирования:** Узлова, Е. В. АТФ-синтаза митохондрий / Е. В. Узлова, С. М. Зиматкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 6. С. 648-654. <http://dx.doi.org/10.25298/221-8785-2020-18-6-648-654>

Синтез АТФ, как универсального источника энергии в живых организмах, – неотъемлемая часть жизнедеятельности клетки. Основным способом образования АТФ является окислительное фосфорилирование [1]. В клетках животных оно происходит в митохондриях.

Процесс окислительного фосфорилирования представляет собой результат совместной работы электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) и АТФ-синтазы митохондрий. ЭТЦ включает так называемые комплексы: I – НАДН-дегидрогеназный комплекс, II – сукцинатдегидрогеназа (единственный фермент цикла Кребса, связанный с мембраной митохондрий; служит переносчиком электронов на убихинон), III – цитохром-bc1-комплекс, IV – цитохром-с-оксидаза и АТФ-синтаза, которая иногда рассматривается как V комплекс цепи, хоть и не принимает участия в процессе переноса электронов (рис. 1).

Согласно данным Международного союза биохимиков и молекулярных биологов, принятое в настоящее время название этого фермента –  $H^+$ -транспортирующая двухсекторная АТФаза. Систематическое название – АТФ-фосфогидролаза ( $H^+$ -транспортирующая). Другие названия данного фермента – АТФ-синтаза, F<sub>1</sub>-АТФаза, F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-АТФ-аза,  $H^+$ -транспортирующая АТФаза, митохондриальная АТФаза, фак-

торы сопряжения (F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub> и CF<sub>1</sub>). В современной классификации АТФ-синтаза находится под номером 7.1.2.2 [2].

**Строение и организация АТФ-синтазы**

Современным методом определения структуры и организации АТФ-синтаз организмов является криоэлектронная микроскопия, позволяющая визуализировать структуру множества хаотически расположенных макромолекул без их кристаллизации и получать высококачественное 3D-изображение [3].

Митохондриальная АТФ-синтаза млекопитающих имеет вид грибовидной структуры с каналом внутри и включает два компонента, один из которых – F<sub>0</sub> (или фактор сопряжения F<sub>0</sub>, где индекс «0» обозначает олигомицин) – пронизывает внутреннюю мембрану митохондрий, гидрофобен; второй – F<sub>1</sub> (сокращение от «fraction 1») (часть 1), или фактор сопряжения F) – располагается в матриксе, гидрофильный. Каждый из этих компонентов в свою очередь состоит из множества субъединиц [4, 5, 6].

Компонент F<sub>1</sub> – эукариот, являющийся «головной» частью грибовидной структуры, – состоит из девяти субъединиц: трех  $\alpha$  и трех  $\beta$  и по одной  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$  [6]. Полипептидные цепи  $\alpha$  и  $\beta$  расположены таким образом, что формируют шарообразный гексамер ( $\alpha\beta$ )<sub>3</sub> с шестью сайтами связывания (три из которых – каталитические и три – некаталитические) и полостью [7]. В полости гексамера ( $\alpha\beta$ )<sub>3</sub> располагаются субъединицы  $\gamma$  и  $\epsilon$ , при этом  $\gamma$  располагается и вращается под углом 120° к гексамеру;  $\delta$ -субъединица располагается на наружной стороне. Вместе эти три субъединицы входят в состав центрального стержня [4, 7] (рис. 2).

Достаточно изучена F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-АТФ-синтаза, изоли-

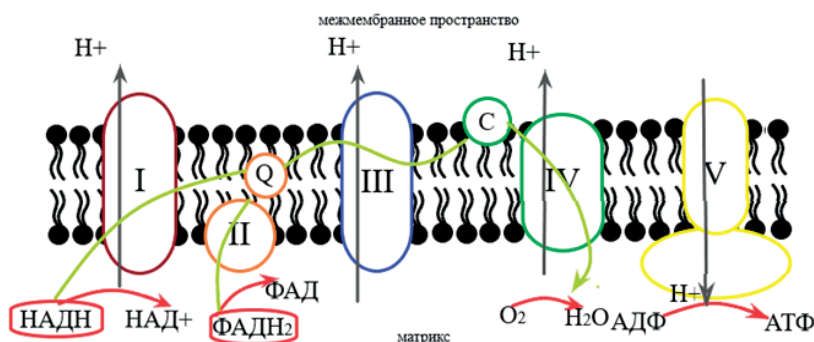
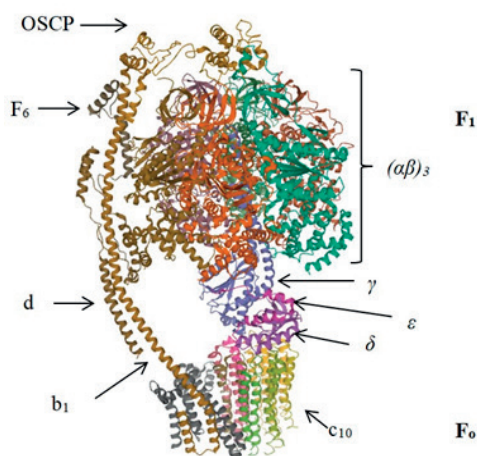


Рисунок 1. – Расположение и взаимодействие комплексов ЭТЦ во внутренней мембране митохондрий (I-V – комплексы ЭТЦ, Q – убихинон, C – цитохром C)

Figure 1. – Localization and interaction of ETC complexes on the inner membrane of mitochondria (I-V – complexes, Q – ubiquinone, C – cytochrome C)

рованная из митохондрий бычьих кардиомиоцитов. В течение ротационного цикла она изменяет свою структуру, принимая разные конформации. Структура конформаций была определена и изучена [8] (рис. 2).



**Рисунок 2.** – Структура АТФ-синтазы митохондрий бычьих кардиомиоцитов, конформация 1а (OSCP, F6, d, b1, c10, α, β, γ, δ, ε – субъединицы) [8]

**Figure 2.** – Structure of ATP synthase of mitochondria of bovine cardiomyocytes (OSCP, F6, d, b1, c10, α, β, γ, δ, ε – subunits) [8]

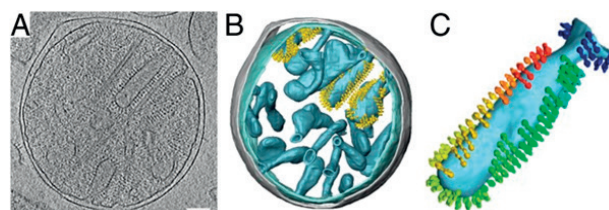
Весьма важен тот факт, что ключевыми компонентами для сборки АТФ-синтазы выступают γ и δ субъединицы. Недостаток этих субъединиц или их дефекты являются предпосылками для снижения количества АТФ-синтазы. В то же время отсутствие у низших эукариот γ-субъединицы не критично – гексамер (αβ)<sub>3</sub> остается стабильным, что сопровождается компенсаторными мутациями в гене, кодирующем субъединицу β [9, 10].

Компонент Fo АТФ-синтазы весьма вариателен, в зависимости от вида организма в нем возможно наличие большего или меньшего количества субъединиц [11]. Fo состоит из с-кольца (роторного кольца), содержащего 8 копий субъединицы, и одной копии каждой из субъединиц a и b [4, 5, 6]. С-кольцо связано с b-субъединицей через a-субъединицу [4, 7]. Кроме этих трех основных субъединиц, которые присутствуют (в том числе) и у бактерий, у эукариот имеются и другие: олигомицин-чувствительный белок, или OSCP (свое название белок получил благодаря антибиотику олигомицину, действие которого подавляет действие АТФ-синтазы) [12]), а также b, d, F6, иногда – f, e и g. Функции некоторых из этих субъединиц до сих пор не установлены. Известно, что субъединицы b, d, f, e, g и F6 формируют периферический стержень АТФ-синтазы [4, 5] (рис. 2).

Диаметр фактора сопряжения F1 достигает 9 нм, поэтому АТФ-синтазу можно увидеть в электронном микроскопе на кристах внутренней мембраны митохондрий (рис. 3) [13].

### **Функции и механизмы работы АТФ-синтазы**

АТФ-синтаза использует энергию, созданную протонным электрохимическим градиентом, для



**Рисунок 3.** – Расположение АТФ-синтазы на внутренней мембране митохондрий *Polytomella sp.* А – кристы внутренней мембраны митохондрий, окруженные димерами АТФ-синтазы; В – сегментированная структура, показывающая расположение димеров АТФ-синтазы (внутренняя мембрана – голубая, наружная мембрана – серая, АТФ-синтаза – желтая); С – криста митохондрий, окруженная и «сформированная» димерами.

**Криоэлектронная микроскопия [13]**

**Figure 3.** – Localization of ATP synthase on the inner membrane of mitochondria of *Polytomella sp.* А – cristae of the inner membrane of mitochondria, surrounded with ATP synthase dimers; В – segmented structure showing localization of ATP synthase dimers (inner membrane – blue, outer membrane – grey, ATP synthase – yellow); С – crista of mitochondria, surrounded with “formed” dimers. Cryo-EM [13]

фосфорилирования АДФ в АТФ в компоненте F1 [14]. Механизм ее работы носит название ротационного, или вращательного катализа [15]. В течение полного оборота субъединицы γ каждый каталитический сайт меняет три конформации [16]. При этом можно выделить две функциональные части в АТФ-синтазе – движущуюся, так называемый ротор (с-кольцо, γ, δ и ε) и статор (F6, олигомицин-связывающий белок, α, β, a, b и d) [4].

Механизм работы АТФ-синтазы представляется следующим: генерируемая протонным градиентом энергия поставляется из межмембранного пространства в матрикс через внутреннюю мембрану с помощью Fo компонента; затем протонный градиент создает протон-движущую силу, включающую разность рН и электрический мембранный потенциал [17]; высвобожденная за счет этого энергия приводит в движение два ротационных двигателя, связанных друг с другом – с-кольцо в Fo и γ, δ, ε субъединицы в F1 [18], причем именно вращение γ-субъединицы обеспечивает энергию для синтеза АТФ.

Значительный вклад в изучение механизма работы АТФ-синтазы внесла группа японских ученых, сумевших «прикрепить» к F1-АТФ-синтазе магнитные частицы и привести ее в действие. При движении по часовой стрелке происходил синтез АТФ в количестве 5 молекул в секунду, а при движении против часовой стрелки или отсутствии движения совершался гидролиз АТФ [19]. Примечательно и то, что АТФ-синтаза отличается чрезвычайно высоким коэффициентом полезного действия – близким к 100% [20].

АТФ-синтаза способна осуществлять и обратный ротационному катализу процесс – гидролиз АТФ, перекачивать протоны через внутреннюю мембрану. В нормально функционирующих ми-

тохондриях АТФ-синтаза работает в направлении синтеза АТФ. Если же нормальное течение дыхания в митохондриях подвергается риску, АТФ-синтаза начинает осуществлять процесс гидролиза АТФ, но поскольку расщепление большого количества АТФ нежелательно, АТФ-синтаза ингибируется особым белком – фактором ингибирования IF<sub>1</sub> [4, 21]. Его активность зависит от уровня рН и блокирует F<sub>1</sub>-АТФ-азную активность [22], связываясь с двумя участками F<sub>1</sub> компонента, играет исключительно важную роль в защите клеток при ишемии [17, 23].

Иногда АТФ-синтаза не способна выполнять функцию синтеза АТФ – так происходит в бурой жировой ткани. Окислительное фосфорилирование в ее клетках находится на крайне низком уровне вследствие присутствия белка термогена UCPI [24], относящегося к трансмембранным разобщающим белкам. Механизм его действия заключается в увеличении проницаемости внутренней мембраны для протонов, что за счет разобщения клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования ведет к значительному снижению протонного градиента и снижению синтеза АТФ [25, 26].

Кроме энергоснабжения, АТФ-синтаза участвует и в формировании структуры крист внутренней мембраны митохондрий [27, 28]. Это осуществляется за счет существования АТФ-синтазы в виде V-образных димеров с углом 70-90° между фрагментами димера, которые соединяются в так называемые «ленты», расположенные вдоль сильно изогнутых краев крист внутренней мембраны и «растягивающиеся» на сотни нанометров [10, 13, 28, 29, 30, 31]. С помощью электронной криотомографии было доказано, что димеры АТФ-синтазы образуются самопроизвольно и таким образом «изгибают» мембраны, что служит первой ступенью в формировании структуры внутренней мембраны митохондрий [13].

Исследование, проведенное на мутантных мышцах с экспрессией человеческого IF<sub>1</sub> в нервных клетках, продемонстрировало и возможную связь активности АТФ-синтазы с клеточной смертью [32]. IF<sub>1</sub>, блокирующий синтазную и гидролазную активность АТФ-синтазы [33], используется раковыми клетками для ингибирования ее способности синтезировать активные формы кислорода, так как их синтез приводит к запуску апоптотических процессов. Оказалось, что опосредованное IF<sub>1</sub> метаболическое прекондиционирование приводило к «мягкому» окислительному стрессу и повышению функционального порога, на котором повреждение приводило к клеточной смерти. За счет ингибирования активности АТФ-синтазы IF<sub>1</sub>-мышцы оказались частично защищены от повреждения некоторыми агентами (например хинолиновой кислотой), несмотря на весьма низкие количества АТФ и АДФ. Таким образом, удалось избежать значительного повреждения нервных клеток за счет предотвращения синтеза активных форм кислорода, что предполагает значительную роль АТФ-синтазы в гибели клеток и делает

фермент потенциальной «мишенью» для ее предотвращения [32].

### **Нарушения АТФ-синтазы**

Правильная сборка и функционирование АТФ-синтазы – необходимые условия нормальной жизнедеятельности клетки. С нарушениями сборки и/или функции АТФ-синтазы ассоциировано достаточно большое количество разных заболеваний, среди которых нейродегенеративные и митохондриальные, ожирение, онкологические заболевания, иммунодефицит, диабет и муковисцидоз [34, 35, 36]. Мутации в некоторых субъединицах АТФ-синтазы приводят к нарушениям ее сборки, что ведет к изменениям морфологии крист [10], и это еще раз подтверждает роль АТФ-синтазы как необходимого условия для формирования крист внутренней мембраны. Например, такие изменения обнаруживаются при болезни Лея (мутация α-субъединицы), NARP-синдроме (мутация субъединицы F<sub>6</sub>), митохондриальной кардиомиопатии и др. [37, 38]. Как следствие, АТФ-синтаза стала эффективной потенциальной мишенью для лекарственных препаратов [39]. В настоящее время известно более 300 естественных и синтезируемых молекул, способных связываться с комплексом и изменять его активность [38, 40].

Литературные данные указывают на связь митохондрий и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз [41]. Имеется и ряд метаболических расстройств, обусловленных митохондриальной дисфункцией [43], основная черта которой – нарушение работы ЭТЦ [41].

Имеющаяся информация указывает прежде всего на то, что АТФ-синтаза мозга выступает «ключевой» целью для многих повреждающих факторов. Причиной систематических повреждений разных субъединиц, особенно субъединиц α и β, является липоксидирование, что ведет к потере активности комплекса V.

### **АТФ-синтаза мозга**

Поскольку нервная ткань требует для своей работы большого количества энергии, она наиболее зависима от работы митохондрий [43, 44]. При этом особый интерес представляет АТФ-синтаза, поскольку именно она – основной компонент в процессе синтеза АТФ, играет ключевую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [36].

Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о повреждении нейронов в мозге, а также о том, что модификации АТФ-синтазы обнаруживаются в разных областях коры мозга, их количество возрастает по мере старения организма, а также при патологии. При болезни Альцгеймера энторинальная кора страдает уже на самых ранних этапах болезни [45]. Липоксидирование АТФ-синтазы обнаружено также в гиппокампе и париетальной коре при болезни Альцгеймера, но на более поздних этапах, чем в энторинальной коре [45, 46]. Особенно важно, что, несмотря на инактивацию

АТФ-синтазы, уровень экспрессии компонентов белка данного фермента не снижается [45].

В клетках Пуркиньи мозжечка и клетках второго, третьего и пятого слоев фронтальной и теменной коры при холестазе происходят значительные волнообразные (повышение-снижение-нормализация) изменения количества АТФ-синтазы [47].

Исследование структур мозга крыс при гипертензии указало на митохондриальную дисфункцию и значительные нарушения в сборке и работе АТФ-синтазы в стволе мозга. На основании этого было выдвинуто предположение, что именно недостаток АТФ и увеличение активных форм кислорода приводят к нарушению кардиоваскулярного гомеостаза [48].

По строению и функциям мозг сложно организован, что предполагает и гетерогенность распределения АТФ-синтазы. Имеющаяся информация фрагментарна, поскольку затрагивает малую часть его структур и касается лишь пато-

логических состояний – этой информации недостаточно для оценки и сравнения энергетического потенциала структур мозга.

### Заключение

АТФ-синтаза представляет собой универсальный (присутствует во всех клетках прокариот и эукариот) и уникальный по своим характеристикам фермент синтеза АТФ. Правильная сборка и работа АТФ-синтазы – ключевое условие для нормального протекания окислительного фосфорилирования, результатом которого является запасание энергии в виде АТФ. С нарушениями АТФ-синтазы ассоциировано большое количество заболеваний, в том числе нейродегенеративных и митохондриальных, которые, кроме прочего, сопровождаются изменениями структуры крист митохондрий. В то же время региональное и клеточное распределение АТФ-синтазы в мозге остается неизученным.

### Литература

- Schapira, A. H. Mitochondrial disease / A. H. Schapira // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368, № 9529. – P. 70-82. – doi: 10.1016/S0140-6736(06)68970-8.
- Recommendations on Biochemical & Organic Nomenclature, Symbols & Terminology etc. [Electronic resource] / International Union of Biochemistry and Molecular biology // Queen Mary University of London. – Mode of access: <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb>. – Date of access: 29.04.2020.
- Nannenga, B. L. Protein structure determination by MicroED / B. L. Nannenga, T. Gonen // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2014. – Vol. 27. – P. 24-31. – doi: 10.1016/j.sbi.2014.03.004.
- Devenish, R. J. The structure and function of mitochondrial F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthases / R. J. Devenish, M. Prescott, A. J. Rodgers // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 267. – P. 1-58. – doi: 10.1016/S1937-6448(08)00601-1.
- Walker, J. E. The peripheral stalk of the mitochondrial ATP synthase / J. E. Walker, V. K. Dickson // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2006. – Vol. 1757, № 5-6. – P. 286-296. – doi: 10.1016/j.bbabi.2006.01.001.
- Bioenergetic cost of making an adenosine triphosphate molecule in animal mitochondria / I. N. Watt [et al.] // *PNAS*. – 2010. – Vol. 107, iss. 39. – P. 16823-16827. – doi: 10.1073/pnas.1011099107.
- Xu, T. Understanding structure, function, and mutations in the mitochondrial ATP synthase / T. Xu, V. Pagadala, D. M. Mueller // *Microb. Cell*. – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 105-125. – doi: 10.15698/mic2015.04.197.
- Structure and conformational states of the bovine mitochondrial ATP synthase by cryo-EM / A. Zhou [et al.] // *Elife*. – 2015. – Vol. 4. – P. e10180. – doi: 10.7554/Elife.10180.
- Role of the mitochondrial ATP synthase central stalk subunits  $\gamma$  and  $\delta$  in the activity and assembly of the mammalian enzyme / P. Pecina [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* – 2018. – Vol. 1859, iss. 5. – P. 374-381. – doi: 10.1016/j.bbabi.2018.02.007.
- Dimer ribbons of ATP synthase shape the inner mitochondrial membrane / M. Strauss [et al.] // *EMBO J.* – 2008. – Vol. 27, iss. 7. – P. 1154-1160. – doi: 10.1038/emboj.2008.35.
- High-resolution structure of the rotor ring of a proton-dependent ATP synthase / D. Pogoryelov [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 16, iss. 10. – P. 1068-1073. – doi: 10.1038/nsmb.1678.
- The oligomycin axis of mitochondrial ATP synthase: OSCP and the proton channel / R. J. Devenish [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2000. – Vol. 32, iss. 5. – P. 507-515. – doi: 10.1023/a:1005621125812.
- Dimer of mitochondrial ATP synthase induce membrane curvature and self-assemble into rows / T. B. Blum [et al.] // *PNAS*. – 2019. – Vol. 116, iss. 10. – P. 4250-4255. – doi: 10.1073/pnas.1816556116.
- Capaldi, R. A. Mechanism of the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-type ATP synthase, a biological rotary motor / R. A. Capaldi, R. Aggeler // *Trends Biochem. Sci.* – 2002. – Vol. 27, iss. 3. – P. 154-160. – doi: 10.1016/S0968-0004(01)02051-5.
- Boyer, P. D. A model for conformational coupling of membrane potential and proton translocation to ATP synthesis and to active transport / P. D. Boyer // *FEBS Lett.* – 1975. – Vol. 58, iss. 1. – P. 1-6. – doi: 10.1016/0014-5793(75)80212-2.
- Boyer, P. D. The binding change mechanism for ATP synthase – some probabilities and possibilities / P. D. Boyer // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1993. – Vol. 1140, iss. 3. – P. 215-250. – doi: 10.1016/0005-2728(93)90063-1.
- Regulation of mitochondrial structure and function by the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPase inhibitor protein, IF<sub>1</sub> / M. Campanella [et al.] // *Cell. Metab.* – 2008. – Vol. 8, iss. 1. – P. 13-25. – doi: 10.1016/j.cmet.2008.06.001.
- Boyer, P. D. The present status of the binding-change mechanism and its relation to ATP formation by chloroplasts / P. D. Boyer, W. E. Kohlbrenner // *Energy Coupling in Photosynthesis* / ed.: B. R. Selman, S. Selman-Reimer. – New York, 1981. – P. 231-240.
- Mechanically driven ATP synthesis by F<sub>1</sub>-ATPase / H. Itoh [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 427, № 6973. – P. 465-468. – doi: 10.1038/nature02212.
- Kinosita, K. Jr. F<sub>1</sub>-ATPase: a highly efficient rotary ATP machine / K. Jr. Kinosita, R. Yasuda, H. Noji // *Essays Biochem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 3-18. – doi: 10.1042/bse0350003.
- Pullman, M. E. A Naturally Occurring Inhibitor of Mitochondrial Adenosine Triphosphatase / M. E. Pullman,

- G. C. Monroy // *J. Biol. Chem.* – 1963. – Vol. 238. – P. 3762-3769.
22. Recombinant bovine heart mitochondrial F1-ATPase inhibitor protein: overproduction in *Escherichia coli*, purification and structural studies / G. Van Heeke [et al.] // *Biochemistry.* – 1993. – Vol. 32, № 38. – P. 10140-10149. – doi: 10.1021/bi00089a033.
  23. IF1: setting the pace of the F1F0-ATP synthase / M. Campanella [et al.] // *Trends Biochem. Sci.* – 2009. – Vol. 34, iss. 7. – P. 343-350. – doi: 10.1016/j.tibs.2009.03.006.
  24. Nicholls, D. G. The hunt for the molecular mechanism of brown fat thermogenesis / D. G. Nicholls // *Biochimie.* – 2017. – Vol. 134. – P. 9-18. – doi: 10.1016/j.biochi.2016.09.003.
  25. Crichton, P. G. The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism / P. G. Crichton, Y. Lee, E. R. Kunji // *Biochimie.* – 2017. – Vol. 134. – P. 35-50. – doi: 10.1016/j.biochi.2016.12.016.
  26. Regulation of the uncoupling protein in brown adipose tissue / K. F. La Noue [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1986. – Vol. 261, № 1. – P. 298-305.
  27. Structure of the yeast F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase dimer and its role in shaping the mitochondrial cristae / K. M. Davies [et al.] // *PNAS.* – 2012. – Vol. 109, № 34 – P. 13602-13607. – doi: 10.1073/pnas.1204593109.
  28. The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology / P. Paumard [et al.] // *EMBO J.* – 2002. – Vol. 21, iss. 3. – P. 221-230. – doi: 10.1093/emboj/21.3.221.
  29. Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria / K. M. Davies [et al.] // *PNAS.* – 2011. – Vol. 108, № 34. – P. 14121-14126. – doi: 10.1073/pnas.1103621108.
  30. Structure of a Complete ATP Synthase Dimer Reveals the Molecular Basis of Inner Mitochondrial Membrane Morphology / A. Hahn [et al.] // *Mol. Cell.* – 2016. – Vol. 63, № 3. – P. 445-456. – doi: 10.1016/j.molcel.2016.05.037.
  31. Minauro-Sanmiguel, F. Structure of dimeric mitochondrial ATP synthase: novel F<sub>0</sub> bridging features and the structural basis of mitochondrial cristae biogenesis / F. Minauro-Sanmiguel, S. Wilkens, J. J. García // *PNAS.* – 2005. – Vol. 102, № 35. – P. 12356-12358. – doi: 10.1073/pnas.0503893102.
  32. In vivo inhibition of the mitochondrial H<sup>+</sup>-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning / L. Formentini [et al.] // *EMBO J.* – 2014. – Vol. 33, iss. 7. – P. 762-778. – doi: 10.1002/emboj.201386392.
  33. Garcia-Bermudez, J. The ATPase Inhibitory Factor 1 (IF1): A master regulator of energy metabolism and of cell survival / J. Garcia-Bermudez, J. M. Cuezva // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1857, iss. 8. – P. 1167-1182. – doi: 10.1016/j.bbabi.2016.02.004.
  34. Ahmad, Z. Medicinal chemistry of ATP synthase: a potential drug target of dietary polyphenols and amphibian antimicrobial peptides / Z. Ahmad, T. F. Laughlin // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17, iss. 25. – P. 2822-2836. – doi: 10.2174/092986710791859270.
  35. Pathogenic VCP Mutations Induce Mitochondrial Uncoupling and Reduced ATP Levels / F. Bartolome [et al.] // *Neuron.* – 2013. – Vol. 78, iss. 1. – P. 57-64. – doi: 10.1016/j.neuron.2013.02.028.
  36. Structure, functioning, and assembly of the ATP synthase in cells from patients with the T8993G mitochondrial DNA mutation. Comparison with the enzyme in Rho(0) cells completely lacking mtdna / J. J. García [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, iss. 15. – P. 11075-11081. – doi: 10.1074/jbc.275.15.11075.
  37. ATP Synthase Diseases of Mitochondrial Genetic Origin / A. Dautant [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 329. – doi: 10.3389/fphys.2018.00329.
  38. Mitochondrial ATP synthase disorders: molecular mechanisms and the quest for curative therapeutic approaches / R. Kucharczyk [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1793, iss. 1. – P. 186-199. – doi: 10.1016/j.bbamer.2008.06.012.
  39. ATP Synthase: A Molecular Therapeutic Drug Target for Antimicrobial and Antitumor Peptides / Z. Ahmad [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20, iss. 15. – P. 1956-1973. – doi: 10.2174/0929867311320150003.
  40. Hong, S. ATP synthase and the actions of inhibitors utilized to study its roles in human health, disease and other scientific areas / S. Hong, P. L. Pedersen // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2008. – Vol. 72, iss. 4. – P. 590-641. – doi: 10.1128/MMBR.00016-08.
  41. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration / A. Federico [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 322, № 1-2. – P. 254-262. – doi: 10.1016/j.jns.2012.05.030.
  42. Scholte, H. R. The biochemical basis of mitochondrial diseases / H. R. Scholte // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1988. – Vol. 20, № 2. – P. 161-191. – doi: 10.1007/BF00768393.
  43. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases / M. Filosto [et al.] // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258, iss. 10. – P. 1763-1764. – doi: 10.1007/s00415-011-6104-z.
  44. Magistretti, P. J. Cellular mechanisms of brain energy metabolism. Relevance to functional brain imaging and to neurodegenerative disorders / P. J. Magistretti, L. Pellerin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 777, № 1. – P. 380-387. – doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb34449.x.
  45. Mitochondrial ATP-Synthase in the Entorhinal Cortex Is a Target of Oxidative Stress as Stages I/II of Alzheimer's Disease Pathology / B. Terni [et al.] // *Brain Pathol.* – 2010. – Vol. 20, iss. 1. – P. 222-233. – doi: 10.1111/j.1750-3639.2009.00266.x.
  46. Redox proteomic identification of 4-hydroxy-2-nonenal-modified brain proteins in amnesic mild-cognitive impairment: insight into the role of lipid peroxidation in the progression and pathogenesis of Alzheimer's disease / T. Reed [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2008. – Vol. 30, iss. 1. – P. 107-120. – doi: 10.1016/j.nbd.2007.12.007.
  47. Емельянич, С. В. Изменения иммунореактивности АТФ-синтазы в нейронах коры мозга и мозжечка крыс при холестазах / С. В. Емельянич [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 55-60.
  48. Mitochondrial dysfunction in the hypertensive rat brain: respiratory complexes exhibit assembly defects in hypertension / A. Lopez-Campistrous [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51, iss. 2. – P. 412-419. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102285.

### References

1. Schapira AH. Mitochondrial disease. *Lancet.* 2006;368(9529):70-82. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68970-8.
2. International Union of Biochemistry and Molecular biology. Recommendations on Biochemical & Organic Nomenclature, Symbols & Terminology etc. [Internet]. Available from: <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb>
3. Nannenga BL, Gonen T. Protein structure determination by MicroED. *Curr Opin Struct Biol.* 2014;27:24-31. doi: 10.1016/j.sbi.2014.03.004.

4. Devenish RJ, Prescott M, Rodgers AJ. The structure and function of mitochondrial F1F0-ATP synthases. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2008;267:1-58. doi: 10.1016/S1937-6448(08)00601-1.
5. Walker JE, Dickson VK. The peripheral stalk of the mitochondrial ATP synthase. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1757(5-6):286-96. doi: 10.1016/j.bbabi.2006.01.001.
6. Watt IN, Montgomery MG, Runswick MJ, Leslie AG, Walker JE. Bioenergetic cost of making an adenosine triphosphate molecule in animal mitochondria. *PNAS.* 2010;107(39):16823-16827. doi: 10.1073/pnas.1011099107.
7. Xu T, Pagadala V, Mueller DM. Understanding structure, function, and mutations in the mitochondrial ATP synthase. *Microb Cell.* 2015;2(4):105-125. doi: 10.15698/mic2015.04.197.
8. Zhou A, Rohou A, Schep DG, Bason JV, Montgomery MG, Walker JE, Grigorieff N, Rubinstein JL. Structure and conformational states of the bovine mitochondrial ATP synthase by cryo-EM. *Elife.* 2015;4:e10180. doi: 10.7554/eLife.10180.
9. Pecina P, Nusková H, Karbanová V, Kaplanová V, Mráček T, Houštek J. Role of the mitochondrial ATP synthase central stalk subunits  $\gamma$  and  $\delta$  in the activity and assembly of the mammalian enzyme. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018;1859(5):374-381. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.02.007.
10. Strauss M, Hofhaus G, Schröder RR, Kühlbrandt W. Dimer ribbons of ATP synthase shape the inner mitochondrial membrane. *EMBO J.* 2008;27(7):1154-1160. doi: 10.1038/emboj.2008.35.
11. Pogoryelov D, Yildiz O, Faraldo-Gómez JD, Meier T. High-resolution structure of the rotor ring of a proton-dependent ATP synthase. *Nat Struct Mol Biol.* 2009;16(10):1068-1073. doi: 10.1038/nsmb.1678.
12. Devenish RJ, Prescott M, Boyle GM, Nagley P. The oligomycin axis of mitochondrial ATP synthase: OSCP and the proton channel. *J Bioenerg Biomembr.* 2000;32(5):507-515. doi: 10.1023/a:1005621125812.
13. Blum TB, Hahn A, Meier T, Davies KM, Kühlbrandt W. Dimer of mitochondrial ATP synthase induce membrane curvature and self-assemble into rows. *PNAS.* 2019;116(10):4250-4255. doi: 10.1073/pnas.1816556116.
14. Capaldi RA, Aggeler R. Mechanism of the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-type ATP synthase, a biological rotary motor. *Trends Biochem Sci.* 2002;27(3):154-160. doi: 10.1016/s0968-0004(01)02051-5.
15. Boyer PD. A model for conformational coupling of membrane potential and proton translocation to ATP synthesis and to active transport. *FEBS Lett.* 1975;58(1):1-6. doi: 10.1016/0014-5793(75)80212-2.
16. Boyer PD. The binding change mechanism for ATP synthase – some probabilities and possibilities. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1140(3):215-250. doi: 10.1016/0005-2728(93)90063-1.
17. Campanella M, Casswell E, Chong S, Farah Z, Wiekowski MR, Abramov AY, Tinker A, Duchén MR. Regulation of mitochondrial structure and function by the F1Fo-ATPase inhibitor protein, IF1. *Cell Metab.* 2008;8(1):13-25. doi: 10.1016/j.cmet.2008.06.001.
18. Boyer PD, Kohlbrenner WE. The present status of the binding-change mechanism and its relation to ATP formation by chloroplasts. In: Selman BR, Selman-Reimer S, editors. *Energy Coupling in Photosynthesis.* New York: Elsevier; 1981. p. 231-240.
19. Itoh H, Takahashi A, Adachi K, Noji H, Yasuda R, Yoshida M, Kinosita K. Mechanically driven ATP synthesis by F1-ATPase. *Nature.* 2004;427(6973):465-468. doi: 10.1038/nature02212.
20. Kinosita K Jr, Yasuda R, Noji H. F1-ATPase: a highly efficient rotary ATP machine. *Essays Biochem.* 2000;35:3-18. doi: 10.1042/bse0350003.
21. Pullman ME, Monroy GC. A Naturally Occurring Inhibitor of Mitochondrial Adenosine Triphosphatase. *J Biol Chem.* 1963;238:3762-3769.
22. Van Heeke G, Deforce L, Schnizer RA, Shaw R, Couton JM, Shaw G, Song PS, Schuster SM. Recombinant bovine heart mitochondrial F1-ATPase inhibitor protein: overproduction in Escherichia coli, purification and structural studies. *Biochemistry.* 1993;32(38):10140-10149. doi: 10.1021/bi00089a033.
23. Campanella M, Parker N, Tan CH, Hall AM, Duchén MR. IF1: setting the pace of the F1Fo-ATP synthase. *Trends Biochem Sci.* 2009;34(7):343-350. doi: 10.1016/j.tibs.2009.03.006.
24. Nicholls DG. The hunt for the molecular mechanism of brown fat thermogenesis. *Biochimie.* 2017;134:9-18. doi: 10.1016/j.biochi.2016.09.003.
25. Crichton PG, Lee Y, Kunji ER. The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism. *Biochimie.* 2017;134:35-50. doi: 10.1016/j.biochi.2016.12.016.
26. La Noue KF, Strzelecki T, Strzelecka D, Koch C. Regulation of the uncoupling protein in brown adipose tissue. *J Biol Chem.* 1986;261(1):298-305.
27. Davies KM, Anselmi C, Wittig I, Faraldo-Gómez JD, Kühlbrandt W. Structure of the yeast F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase dimer and its role in shaping the mitochondrial cristae. *PNAS.* 2012;109(34):13602-13607. doi: 10.1073/pnas.1204593109.
28. Paumard P, Vaillier J, Coulyar B, Schaeffer J, Soubannier V, Mueller DM, Bréthes D, di Rago JP, Velours J. The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology. *EMBO J.* 2002;21(3):221-230. doi: 10.1093/emboj/21.3.221.
29. Davies KM, Strauss M, Daum B, Kief JH, Osiewacz HD, Rycovska A, Zickermann V, Kühlbrandt W. Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria. *PNAS.* 2011;108(34):14121-14126. doi: 10.1073/pnas.1103621108.
30. Hahn A, Parey K, Bublitz M, Mills DJ, Zickermann V, Vonck J, Kühlbrandt W, Meier T. Structure of a Complete ATP Synthase Dimer Reveals the Molecular Basis of Inner Mitochondrial Membrane Morphology. *Mol Cell.* 2016;63(3):445-456. doi: 10.1016/j.molcel.2016.05.037.
31. Minauro-Sanmiguel F, Wilkens S, Garcia JJ. Structure of dimeric mitochondrial ATP synthase: novel F<sub>0</sub> bridging features and the structural basis of mitochondrial cristae biogenesis. *PNAS.* 2005;102(35):12356-12358. doi: 10.1073/pnas.0503893102.
32. Formentini L, Pereira MP, Sánchez-Cenizo L, Santacatterina F, Lucas JJ, Navarro C, Martínez-Serrano A, Cuezva JM. In vivo inhibition of the mitochondrial H<sup>+</sup>-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning. *EMBO J.* 2014;33(7):762-778. doi: 10.1002/emboj.201386392.
33. Garcia-Bermudez J, Cuezva Garcia-Bermudez JM. The ATPase Inhibitory Factor 1 (IF1): A master regulator of energy metabolism and of cell survival. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1857(8):1167-1182. doi: 10.1016/j.bbabi.2016.02.004.

34. Ahmad Z, Laughlin TF. Medicinal chemistry of ATP synthase: a potential drug target of dietary polyphenols and amphibian antimicrobial peptides. *Curr Med Chem*. 2010;17(25):2822-2836. doi: 10.2174/092986710791859270.
35. Bartolome F, Wu HC, Burchell VS, Preza E, Wray S, Mahoney CJ, Fox NC, Calvo A, Canosa A, Moglia C, Mandrioli J, Chiò A, Orrell RW, Houlden H, Hardy J, Abramov AY, Plun-Favreau H. Pathogenic VCP Mutations Induce Mitochondrial Uncoupling and Reduced ATP Levels. *Neuron*. 2013;78(1):57-64. doi: 10.1016/j.neuron.2013.02.028.
36. Garcia JJ, Ogilvie I, Robinson BH, Capaldi RA. Structure, functioning, and assembly of the ATP synthase in cells from patients with the T8993G mitochondrial DNA mutation. Comparison with the enzyme in Rho(0) cells completely lacking mtdna. *J Biol Chem*. 2000;275(15):11075-11081. doi: 10.1074/jbc.275.15.11075.
37. Dautant A, Meier T, Hahn A, Tribouillard-Tanvier D, di Rago J.P. Kucharczyk R. ATP Synthase Diseases of Mitochondrial Genetic Origin. *Front Physiol*. 2018;9:329. doi: 10.3389/fphys.2018.00329.
38. Kucharczyk R, Zick M, Bietenhader M, Rak M, Couplan E, Blondel M, Caubet SD, di Rago JP. Mitochondrial ATP synthase disorders: molecular mechanisms and the quest for curative therapeutic approaches. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(1):186-199. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.012.
39. Ahmad Z, Okafor F, Azim S, Laughlin TF. ATP Synthase: A Molecular Therapeutic Drug Target for Antimicrobial and Antitumor Peptides. *Curr Med. Chem*. 2013;20(15):1956-1973. doi: 10.2174/0929867311320150003.
40. Hong S, Pedersen PL. ATP synthase and the actions of inhibitors utilized to study its roles in human health, disease and other scientific areas. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008;72(4):590-641. doi: 10.1128/MMBR.00016-08.
41. Federico A, Cardaioli E, Da Pozzo P, Formichi P, Gallus GN, Radi E. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):254-262. doi: 10.1016/j.jns.2012.05.030.
42. Scholte HR. The biochemical basis of mitochondrial diseases. *J Bioenerg Biomembr*. 1988;20(2):161-191. doi: 10.1007/BF00768393.
43. Filosto M, Scarpelli M, Cotelli MS, Vielmi V, Todeschini A, Gregorelli V, Tonin P, Tomelleri G, Padovani A. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases. *J Neurol*. 2011;258(10):1763-1764. doi: 10.1007/s00415-011-6104-z.
44. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism. Relevance to functional brain imaging and to neurodegenerative disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;777(1):380-387. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb34449.x.
45. Terni B, Boada J, Portero-Otin M, Pamplona R, Ferrer I. Mitochondrial ATP-Synthase in the Entorhinal Cortex Is a Target of Oxidative Stress as Stages I/II of Alzheimer's Disease Pathology. *Brain Pathol*. 2010;20(1):222-233. doi: 10.1111/j.1750-3639.2009.00266.x.
46. Reed T, Perluigi M, Sultana R, Pierce WM, Klein JB, Turner DM, Coccia R, Markesbery WR, Butterfield DA. Redox proteomic identification of 4-hydroxy-2-nonenal-modified brain proteins in amnesic mild-cognitive impairment: insight into the role of lipid peroxidation in the progression and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2008;30(1):107-120. doi: 10.1016/j.nbd.2007.12.007.
47. Emelyanchik SV, Karnyushko OA, Zimatkin SM. Izmnenenija immunoreaktivnosti ATF-sintazy v nejronah kory mozga i mozzhechka krysa pri holestaze [Changes in the immunoreactivity of ATP-synthase in neurons of cerebral cortex and cerebellum of rats with cholestasis]. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii* [Vestnik of the Smolensk State Medical Academy]. 2018;17(2):55-60. (Russian).
48. Lopez-Campistrous A, Hao L, Xiang W, Ton D, Semchuk P, Sander J, Ellison MJ, Fernandez-Patron C. Mitochondrial dysfunction in the hypertensive rat brain: respiratory complexes exhibit assembly defects in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(2):412-419. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102285.

## MITOCHONDRIAL ATP SYNTHASE

Uzlova E. V., Zimatkin S. M.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*In the following review we collected and analyzed the currently available data on the structure and organization, localization, working mechanisms and functions of a universal and unique in its characteristics enzyme of ATP synthesis – ATP synthase. In addition to synthase and hydrolase activity, associated into dimers mitochondrial ATP synthase is responsible for “bending” the inner membrane of mitochondria. A large number of diseases, including neurodegenerative and mitochondrial ones, are associated with ATP synthase disorders, and among other things they are accompanied by structural changes of mitochondrial cristae.*

**Keywords:** ATP synthase, mitochondria, oxidative phosphorylation, brain.

**For citation:** Uzlova EV, Zimatkin SM. Mitochondrial ATP synthase. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(6):648-654. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-648-654>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

\*Узлова Елизавета Валентиновна / Uzlova Elizaveta, e-mail: uzlovaliza@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5916-4390  
Зиматкин Сергей Михайлович / Zimatkin Siarhei, e-mail: smzimatkina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5728-2588

\* автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 29.05.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 17.11.2020