БИОХИМИЯ, 2019, том 84, вып. 10, с. 1401 – 1409

УДК 577.217.5

ТРЕТИЙ ФАКТОР ИНИЦИАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ В МИТОХОНДРИЯХ: СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РОЛЬ В ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНЯХ ЧЕЛОВЕКА

Мини-обзор

© 2019 И.В. Чичерин[1,2]*, М.В. Балева[1], С.А. Левицкий[1], Э.Б. Дашинимаев[3,4], И.А. Крашенинников[1]

[1] *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119234 Москва, Россия; электронная почта: i.v.chicherin@gmail.com*

[2] *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт функциональной геномики, 119234 Москва, Россия*

[3] *Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 119334 Москва, Россия*

[4] *Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117977 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 29.03.2019
После доработки 25.04.2019
Принята к публикации 23.06.2019

Митохондрии – важнейшие органеллы эукариотической клетки, обеспечивающие дыхание посредством работы электрон-транспортной цепи. Экспрессия генов в митохондриях происходит по образцу бактериальных систем, однако между ними существует множество эволюционных различий. Одним из них является организация процесса инициации трансляции. Данный обзор посвящен третьему фактору инициации трансляции в митохондриях – белку, играющему ключевую роль в экспрессии генома органелл. Обсуждается его роль в здоровье и болезнях человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: IF3mt, митохондрии, трансляция, рибосомы, болезнь Паркинсона.

DOI: 10.1134/S0320972519100038

По современным оценкам, протеом митохондрий составляет от 1000 до 1500 индивидуальных белков [1]. Абсолютное большинство из них (~99%) кодируется в ядре, синтезируется в цитоплазме и затем попадает в органеллы по каналам импорта белков. Однако 13 белок-кодирующих генов не мигрировали в ядро в ходе эволюции и сохранились в митохондриальной ДНК [2]. Все они являются центральными компонентами комплексов электрон-транспортной цепи. Митохондрии млекопитающих обладают всем необходимым оборудованием для экспрессии этих генов.

Синтез белка в митохондриях организован по классической схеме, изученной у бактерий, и включает в себя несколько универсальных этапов, таких как инициация, элонгация, терминация и рециклинг [3]. При этом некоторые значительные различия в компонентах системы позволяют выделить митохондриальную трансляцию в отдельную группу. Одним из них является структура митохондриальных рибосом, которые характеризуются повышенным содержанием белков, измененной морфологией и перестройкой функциональных центров [4]. Другой особенностью являются структуры мРНК, в которых практически отсутствуют 5'-НТО, что предполагает альтернативный механизм инициации трансляции [5]; кроме того, тРНК митохондрий характеризуются потерей некоторых классических структурных мотивов [6]. Особенно впечатляющие различия можно найти на этапе инициации трансляции. Хорошо известно, что данный процесс управляется тремя каноническими факторами: IF1, IF2 и IF3. Однако митохондрии млекопитающих располагают только двумя из них, а именно: IF2mt (выполняет роль IF1 и IF2) и IF3mt [7]. Оба фактора следуют общему направлению организации белкового синтеза в митохондриях, являясь гомологами прокариотических факторов, и в то же время имея собственные уникальные черты.

В данном обзоре собрана вся информация о IF3mt с учетом недавно появившихся структурных и функциональных исследований, показывающих его влияние на здоровье и болезни человека.

* Адресат для корреспонденции.

СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ IF3mt ЧЕЛОВЕКА И ИХ РОЛЬ В РАБОТЕ ФАКТОРА

IF3 прокариот состоит из двух глобулярных доменов, соединенных гибким мостиком [8]. Белок выполняет несколько функций: 1) препятствует ассоциации свободных 30S и 50S субъединиц, сохраняя пул свободных 30S субъединиц для инициации трансляции; 2) способствует взаимодействию кодона с антикодоном в P-сайте и формированию 30S инициаторного комплекса; 3) обеспечивает правильное положение мРНК на 30S субъединице; 4) разрушает ложные и неправильно собранные инициаторные комплексы [9]. *N*- и *C*-концевой домены взаимодействуют с рибосомой независимо друг от друга; в то время как *C*-домен абсолютно необходим и способен выполнять всю работу фактора, *N*-домен играет скорее вспомогательную роль [10].

Человеческий IF3mt был впервые обнаружен в 2002 г. при анализе базы данных библиотек кДНК экспрессионных фрагментов (EST) человека, используя известные последовательности IF3 в качестве образцов [11]. Он относится к семейству белков IF3, в состав которого входят гомологи прокариот (*E. coli*, *T. thermophilus*), хлоропластов (*A. thaliana*, *E. gracilis*) и митохондрий дрожжей (Aim23 in *S. cerevisiae* and IF3mt of *S. pombe*) и млекопитающих (*H. sapiens*, *B. taurus*). Все члены семейства мало гомологичны по аминокислотной последовательности (от 20 до 25%), но некоторые консервативные остатки все же можно выделить у всех видов (рис. 1). Общие черты скорее прослеживаются в доменной организации этих белков, которые подобно прокариотическим предкам состоят из двух доменов, соединенных линкером (рис. 2). Функциональная роль этих элементов сильно отличалась от той, что наблюдалась в бактериальном белке, но было и небольшое сходство [12]. Все они могли взаимодействовать с 28S субъединицей, но поразному. Сила взаимодействия свободного *C*-домена была близка к таковой полноразмерного IF3mt, в то время как *N*-домен взаимодействовал с ней в 10 раз слабее. Мостик между доменами человеческого IF3mt оказался не только средством соединения, но и важным участником взаимодействия с малой субъединицей. В отличие от бактериального IF3, оба домена и мостик IF3mt необходимы для работы белка. Свободный *C*-домен способен диссоциировать 55S рибосомы, но его активность заметно снижается по сравнению с полноразмерным белком. На сегодняшний день активность отдельных доменов представителей семейства IF3 была исследована только в IF3 прокариот и митохондрий человека.

Значительные изменения наблюдались в *N*- и *C*-концевых участках IF3mt: оба из них имели примерно 30 нт удлинения, отсутствующие у IF3 бактерий (рис. 2). Стоит отметить, что наличие таких удлинений наблюдается у многих белков-участников митохондриального трансляционного аппарата [13]. Считается, что эти участки возникли как приспособления белков к специфическим условиям работы в органеллах, что вызывает к ним живой интерес исследователей в данной области знания.

Основная идея о том, как исследовать роль данных удлинений, довольно проста – удалить их и посмотреть, что получится. Этот подход был применен к *N*- и *C*-концам IF3mt человека [14]. К удивлению ученых, удаление концов слегка повышало инициаторную активность фактора как с митохондриальными, так и с бактериальными рибосомами. Однако, другая активность белка IF3mt, а именно разборка неправильных комплексов, собранных без мРНК, сильно зависела от наличия *C*-конца. При этом разборка других неправильных комплексов, собранных без инициаторной тРНК и факторов трансляции, от *N*- и *C*-концов никак не зависела. Дальнейшие исследования показали, что *N*- и *C*-концевые удлинения IF3mt человека участвуют в его взаимодействии с рибосомой [15]. Так, удаление *N*- и *C*-концов лишь незначительно влияло на взаимодействие IF3mt с 28S субъединицей: такой мутантный белок (IF3mt-ΔNC) освобождался из малой субъединицы и затем повторно связывался с ней медленнее, чем полноразмерный фактор. Одновременно с этим, удаление любого из концов усиливало связывание IF3mt с 39S большой субъединицей. Вероятно, поэтому мутант IF3mt-ΔNC обнаруживался во фракции 55S рибосом и давал сложную картину при их диссоциации, отличную от нормального белка.

Коровая часть гомолога IF3 из хлоропластов *E. gracilis* ($IF3_{chl}$) также имеет концевые удлинения, которые больше, чем у IF3mt человека (~150 аминокислот на *N*-конце и 60 на *C*-конце). Подобно IF3mt, удаление этих участков повышало активность фактора, что говорит об их регуляторной роли [16]. Совершенно другая ситуация наблюдалась для гомолога IF3 из митохондрий дрожжей S. *cerevisiae*, Aim23p, в котором всего лишь одного удлинения (неважно, *N*- или *C*-концевого) было достаточно для сохранения активности [17]. При этом мутант Aim23p-ΔNC был совершенно нефункционален: он не связывался с рибосомами и не разделял их на субъединицы, а его фенотип совпадал

с фенотипом делеции по гену *AIM23*. Эти факты говорят о различиях в механизмах работы среди представителей семейства IF3.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ IF3mt ЧЕЛОВЕКА С 28S СУБЪЕДИНИЦЕЙ

По данным экспериментов *in vitro*, механизм действия IF3mt отличен от такового у прокариотического IF3 [18]. Мутации ключевых аминокислот в этих белках имеют сильно разные эффекты. Так, мутации в спирали 4 *C*-домена (рис. 2) IF3 полностью нарушали его взаимодействие с 30S малой субъединицей и способность диссоциировать 70S рибосомы. Подобно этому, мутации в спирали 3 *C*-домена (рис. 2) IF3mt аннулировали диссоциативную активность фактора, однако мутантный белок по-прежнему мог связываться с 28S субъединицей в противоположность бактериальному гомологу. Это говорит о том, что две указанные активности пространственно разделены в IF3mt, но не в IF3 бактерий. Скорее всего, они осуществляются посредством двух разных функциональных сайтов IF3mt.

```
sp|P47015|AIM23_YEAST     MLKVPLSDVLSQKMLFLKSFR------YFHCTKYFSRDNASSTTDIFRNAMKRKRELANL 54
sp|Q9H2K0|IF3M_HUMAN      -----------MAALFLKRLTLQTVKSENSCIRCFGKHILQKT----------------- 32
sp|P0A707|IF3_ECOLI       ------------------------------------------------------------ 0
sp|Q5SKU2|IF3_THET8       ------------------------------------------------------------ 0

sp|P47015|AIM23_YEAST     KEQSHGNVARNAAFPKEYIKRPKQV-PRNATNRKKILI---TWSTGTDRAKEAANSVVSE 110
sp|Q9H2K0|IF3M_HUMAN      --------------------APAQLSPIASAPRLSFLIHAKAFSTAEDTQNEGKK----- 67
sp|P0A707|IF3_ECOLI       ------------------------------------------------MKGGKR----- 6
sp|Q5SKU2|IF3_THET8       ------------------------------------------------------------ 0

sp|P47015|AIM23_YEAST     IFKKNHKGNIKVVDPTTHRIEASNIRYFA-KGIDLDKVGLSIVNVEQIDNENQIPLVKIV 169
sp|Q9H2K0|IF3M_HUMAN      -----TKKNKTAFSNVGRKISQRVIHLFDEKGNDLGNMH--RANVIRLMDERDLRLVQRN 120
sp|P0A707|IF3_ECOLI       -----VQTARP--NRINGEIRAQEVRLTGLEGEQLGIVS--LREALEKAEEAGVDLVEIS 57
sp|Q5SKU2|IF3_THET8       --------MKE--YLTNERIRAKQVRVVGPDGKQLGIMD--TREALRLAQEMDLDLVLVG 48
                                          .*    ::    .* :*. :     :. .  :*  : **

sp|P47015|AIM23_YEAST     ES----RVALKKYSDFLAKKKEKELMELGVLNKSYKNLVTDKKEDNLKHIKISWQIESDD 225
sp|Q9H2K0|IF3M_HUMAN      TSTEPAEYQLMTGLQILQERQRLREMEKA---------NPKTGPTLRKELILSSNIGQHD 171
sp|P0A707|IF3_ECOLI       PNAEPPVCRIMDYGKFLYEKSKSSKEQ-----------KKKQKVIQVKEIKFRPGTDEGD 106
sp|Q5SKU2|IF3_THET8       PNADPPVARIMDYSKWRYEQQMAEKEA-----------RKKAKRTEVKSIKFRVKIDEHD 97
                           .       :    .   ::.                   .      * : :     . *

sp|P47015|AIM23_YEAST     LKRQKAHEIVSLLKKGNKVTLYLDDKNNINSNNWLENFEELDRSQKGEPPRLPESVFQKR 285
sp|Q9H2K0|IF3M_HUMAN      LDT-KTKQIQQWIKKKHLVQITIKKGKNVDV-----------------SENEMEEIFHQ- 212
sp|P0A707|IF3_ECOLI       YQV-KLRSLIRFLEEGDKAKITLRFRGREMA-----------------HQQIGMEVLNR- 147
sp|Q5SKU2|IF3_THET8       YQT-KLGHIKRFLQEGHKVKVTIMFRGREVA-----------------HPELGERILNR- 138
                           .  *   :   ::: . . : :    .                     .    ::::

sp|P47015|AIM23_YEAST     AAVLETLKEIVSEYANDPVLLGNMNSKMIMKLIPKDVKPQNNDKRALKELRKKERQEKLQ 345
sp|Q9H2K0|IF3M_HUMAN      --ILQTMPGIATFSS-RPQ--AVQGGKALMCVLRAFSKNEEKAYK---ETQETQERDTLN 264
sp|P0A707|IF3_ECOLI       --VKDDLQELAVVES-FPT--KIEGRQMIMVLAPKKKQ---------------------- 180
sp|Q5SKU2|IF3_THET8       --VTEDLKDLAVVEM-KPE---MLGRDMNMLLAPVKVSA--------------------- 171
                            : : :  :.      *      . .  * :     .

sp|P47015|AIM23_YEAST     KRIQRKKMNEM---        356
sp|Q9H2K0|IF3M_HUMAN      KDHGNDKESNVLHQ        278
sp|P0A707|IF3_ECOLI       --------------        180
sp|Q5SKU2|IF3_THET8       --------------        171
```

Рис. 1. Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей Aim23p *S. cerevisiae*, IF3mt *H. sapiens*, IF3 *E. coli* and IF3 *T. thermophilus* в программе Clustal Omega. Звездочка обозначает полностью консервативный остаток; две точки – консервативность в группе с сильно схожими свойствами; одна точка – консервативность в группе со слабо похожими свойствами. Красным цветом показаны гидрофобные аминокислоты, синим – кислые, фиолетовым – основные, зеленым – глицин и аминокислоты, содержащие -OH, -SH, =NH группы.
С цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/

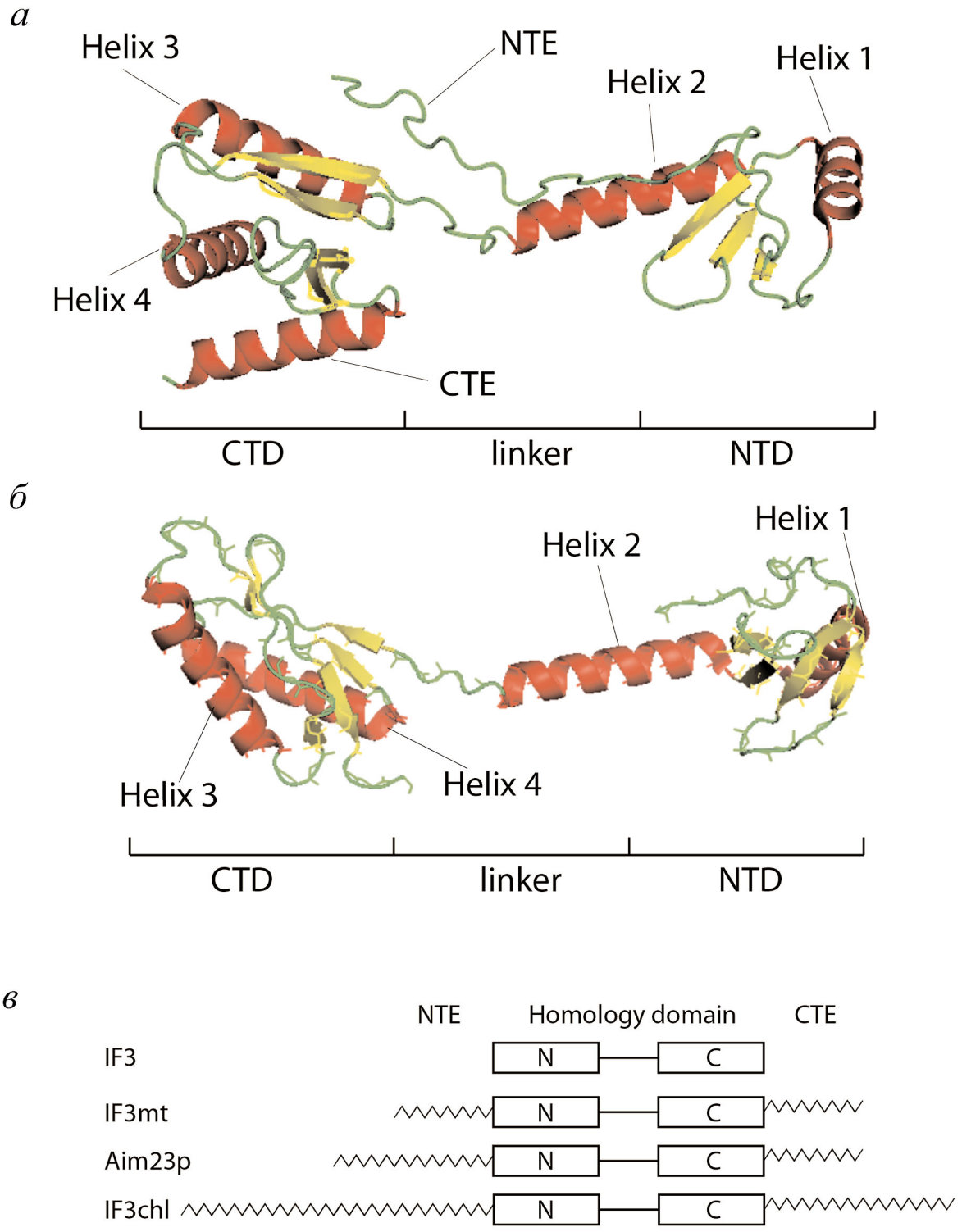

Рис. 2. *а* – Структура IF3mt *H. sapiens* (PDB ID: 6NEQ); *б* – структура IF3 *T. thermophilus* (PDB ID: 5LMN). α-Спирали показаны красным, β-листы – желтым, петли – зеленым; *в* –доменная организация IF3 *T. thermophilus* (IF3), митохондрий дрожжей *S. cerevisiae* (Aim23p), митохондрий *H. sapiens* (IF3mt) и хлоропластов *E. gracilis* (IF3chl).
С цветным вариантом рис. 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/

IF3 прокариот связывается с 30S субъединицей своим *C*-доменом рядом с P- сайтом и кодон-антикодоновым дуплексом (рис. 3), а *N*-домен взаимодействует с боковым выступом и инициаторной тРНК [19]. Первые попытки точно установить место посадки IF3mt на 28S субъединице были сделаны с помощью химической сшивки белков с последующим масс-спектрометрическим анализом [20]. Эти эксперименты показали, что IF3mt расположен рядом с 4 белками, имеющими гомологов у бактерий (MRPS5, MRPS9, MRPS10 и MRPS18-2) и 4 другими белками, специфичными для митохондрий (MRPS29, MRPS32, MRPS36 и PTCD3). Такой же набор партнеров был обнаружен для укороченной версии белка без *N*-домена. Эти наблюдения позволили установить, что IF3mt расположен в области сочленения шеи, головы и бокового выступа 28S субъединицы, подобно бактериальному гомологу. При этом его контакты с рибосомой сильно изменились и перестали включать в себя некоторые белки, гомологи которых прочно взаимодействовали с IF3.

Данные, полученные методом электронной крио-микроскопии высокого разрешения, позволили точно определить положение IF3mt на 28S субъединице [21]. В целом, оно оказалось похоже на положение IF3 на 30S субъединице прокариот. *N*-домен IF3mt NTD располагался близко к борозде, отделяющей боковой выступ от тела 28S субъединицы (рис. 3), подобно *N*-домену IF3. При этом в бактериальной системе этот домен не имеет ни одного контакта с рибосомными белками или РНК [22], но *N*-домен IF3mt взаимодействовал с одним белком (uS11) и одной спиралью 12S рРНК (h23). Междоменный мостик IF3mt расположен на краю бокового выступа 28S субъединицы и тянется от спирали h23 12S рРНК к P-сайту. В отличие от бактериального мостика, служащего лишь соединяющим элементом, мостик IF3mt формирует множество специфических контактов с нуклеотидами 12S рРНК (h23). *C*-концевой домен IF3mt расположен на боковом выступе малой субъединицы рядом с P-сайтом (рис. 3) и имеет множество взаимодействий с участками 12S rRNA, включая спирали h24, h44 и h45. Низкое разрешение в области *N*-концевого удлинения не позволило точно определить его структуру, однако, по имеющимся данным очевидно, что оно контактирует со спиралью h24 12S рРНК, увеличивая сродство IF3mt к малой субъединице. Оказалось, что *C*-концевое удлинение IF3mt совсем не взаимодействует с 28S субъединицей. Предположительно, оно проникает в межсубъединичное пространство рибосомы и препятствует связыванию инициаторной тРНК в P-сайте. Таким образом, этот структурный элемент отвечает за одну из активностей IF3mt, а именно: удаление инициаторной тРНК, связанной в P-сайте в отсутствие мРНК. Согласно более ранним экспериментам, именно эта активность теряется, если удалить *C*-концевое удлинение [18].

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ IF3 УЧАСТВУЕТ В РАБОТЕ МЫШЦ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Недавние работы показали, что экспрессия генов митохондрий млекопитающих тесно связана с режимом питания и физической активностью. Одна из них посвящена анализу трансляции мРНК, кодирующих компоненты аппарата белкового синтеза митохондрий в мышиной модели ожирения, спровоцированного высококалорийной диетой [23]. Ожирение является широко распространенной проблемой во всем мире, особенно в странах с высоким уровнем жизни. Оно развивается вследствие употребления большого количества сладкой и жирной пищи и вызывает проблемы с сердцем, почками и кровеносными сосудами. Исследователи сравнили содержание нескольких митохондриальных белков (IF2mt, IF3mt, TUFM, TACO1, цитохром *b* и ND4) в мышцах физически активных мышей и мышей, ведущих малоподвижный образ жизни в двух разных режимах питания: нормальный и с повышенным содержанием жиров и холестерина. Результаты экспериментов показали, что количество IF3mt значительно повышалось при физических нагрузках у мышей, питающихся высококалорийной пищей. Похожий эффект наблюдался и при нормальном режиме питания, но был не так сильно выражен. Количество IF2mt при физических упражнениях увеличивалось в условиях нормальной диеты, однако снижалось, если мышей кормили высококалорийной пищей. Количество TUFM не изменялось при физических упражнениях в нормальных условиях, но сильно повышалось в условиях, моделирующих ожирение. Содержание TACO1, цитохрома b и ND4 возрастало у физически активных мышей в обоих режимах питания.

Эти открытия подтверждены в другой работе, посвященной изучению связи между физическими упражнениями и уровнем факторов митохондриальной трансляции в мышцах млекопитающих [24]. Результаты показали повышение содержания большинства факторов, участвующих во всех стадиях процесса: инициации (IF2mt и IF3mt), элонгации (mtEFTs, mtEFTu, и mtEFG1), терминации (mtRF1L) и рециклинга

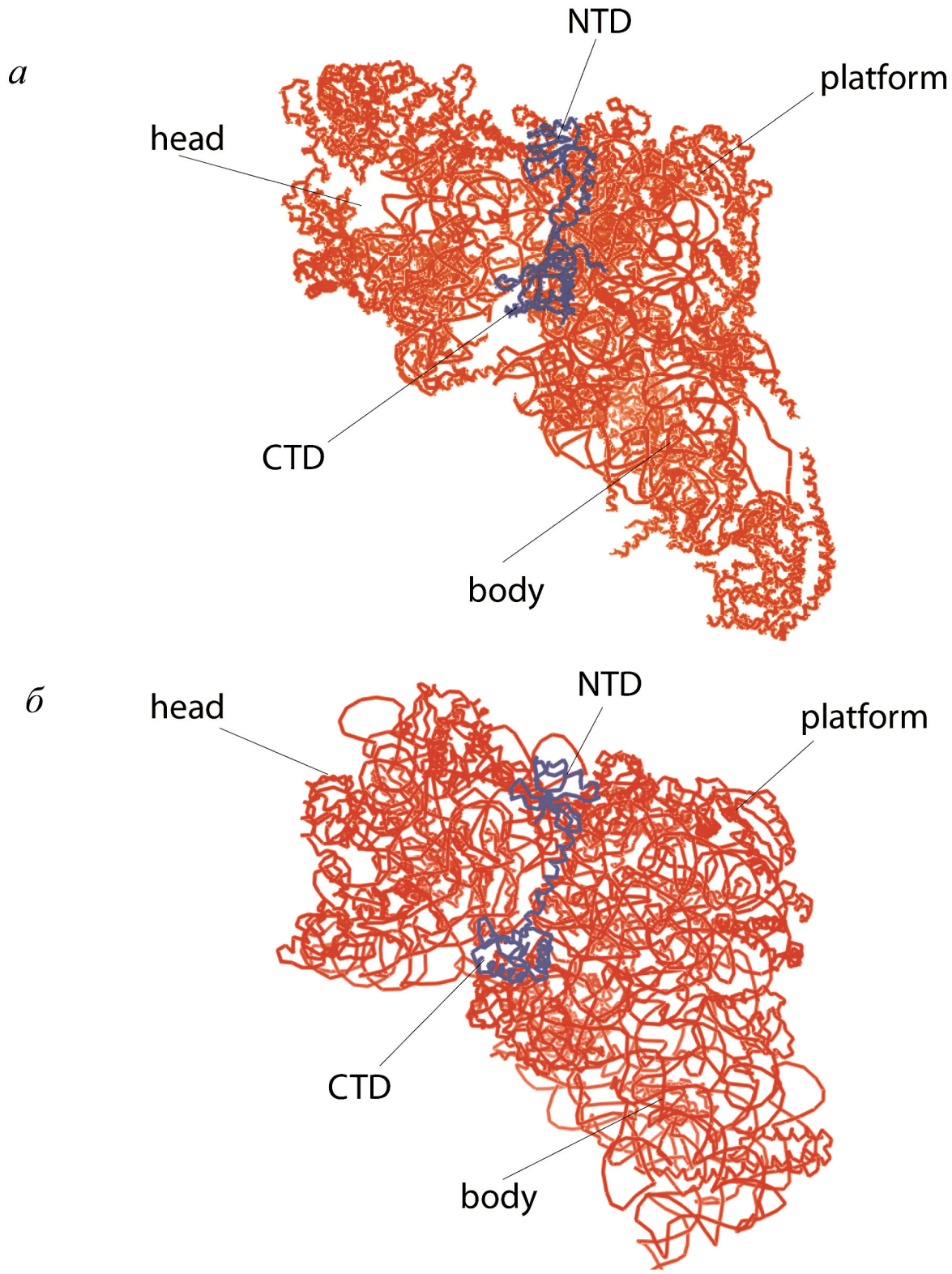

Рис. 3. *а* – Положение IF3mt *H. sapiens* на 28S субъединице миторибосомы, вид со стороны межсубъединичной поверхности (PDB ID: 6NEQ); *б* – положение IF3 *T. thermophilus* на 30S субъединице в такой же ориентации (PDB ID: 5LMN). Малая субъединица показана серым, IF3 и IF3mt – синим.
С цветным вариантом рис. 3 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/

(mtRRF1 и mtRRF2) – у активных мышей. Это хорошо коррелировало с экспрессией генов митохондриальной ДНК. Кроме того, работа показала метаболическую неоднородность мышц. Значительные различия наблюдались между красными и белыми мышцами, последние из которых имели пониженные экспрессию митохондриальных генов и содержание факторов митохондриальной трансляции. Мышцы поразному реагировали на физические нагрузки. Так, масса мышцы *soleus* у физически активных мышей была выше, чем у малоподвижных, однако мышцы *plantaris* в обеих группах весили одинаково. Указанные выше различия в содержании митохондриальных факторов были выявлены в *plantaris*, тогда как в *soleus* их не наблюдалось, за исключением IF2mt, уровень которого повышался и mtRRF2, которого, к удивлению, стало меньше после физических нагрузок. Физиологические и молекулярные механизмы, определяющие столь различное поведение мышц при физических нагрузках, в настоящее время неясны. Авторы исследования считают, что причина может заключаться в различном участии мышц в данном специфическом упражнении (бег в колесе). Эти работы показали, что здоровье и работа мышц млекопитающих зависит от работы их митохондрий и IF3mt играет важную роль в этих процессах.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ IF3 УЧАСТВУЕТ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным расстройством, клиническими симптомами которого являются тремор, гипокинезия, мышечная ригидность и постуральная неустойчивость. Оно связано с когнитивными и психиатрическими проблемами, нарушением обоняния, сна и требует постоянного присмотра за пациентом [25]. Несмотря на то, что развитие БП сложно и включает в себя множество факторов, таких как генетика, возраст и факторы окружающей среды, известно, что генетическими причинами болезни могут быть гены, кодирующие белки митохондрий [25]. Развитие БП является сложным процессом и результатом взаимодействия индивидуальных генетических факторов, возраста и окружающей среды. Основными молекулярными причинами, вызывающими болезнь, считаются окислительный стресс, нарушение работы митохондрий, воспаления, нарушения в работе системы транспорта и деградации клетки, а также ошибки в сворачивании белков. Неудивительно, что мутации и полиморфизмы в ядерных генах, кодирующих факторы биогенеза и работы митохондрий, такие как NDUFV2, PGC-1α, HSPA9, LRPPRC, MTIF3, POLG1, TFAM, TFB1M и TFB2M, вызывают предрасположенность к болезни [25]. Современная модель участия митохондрий в развитии БП предполагает, что нарушения в работе органелл вызывает окислительный стресс и повышение количества активных форм кислорода, что, в свою очередь, приводит к деградации нейронов и создает предпосылки для болезни.

Методами генетики человека была проанализирована группа из 192 пациентов, в результате чего была обнаружена однонуклеотидная замена C798>T в гене *IF3MT*, показывающая сильную аллельную ассоциацию с болезнью Паркинсона [26]. Эти данные полностью были подтверждены в другой работе с большим размером выборки, состоящей из 2434 пациентов [27]. Удивительно, что этот полиморфизм не вызывает аминокислотной замены в белке (Asp266>Asp), что говорит о том, что молекулярные основы патологии возникают скорее на уровне мРНК, чем на уровне белка. Действительно, моделирование *in silico* показало, что замена C798>T SNP изменяет структуру мРНК IF3MT в области экзона 5, придавая ей бóльшую стабильность [28]. В той же работе продемонстрировано статистически значимое снижение содержания мРНК IF3MT в клетках с заменой C798>T. Эти наблюдения не объясняют полностью роль IF3mt в развитии БП, но задают направление исследования. Одним из возможных объяснений является снижение количества IF3mt, что может приводить к окислительному стрессу митохондрий и тем самым создавать предпосылки для развития болезни.

ПЕРСПЕКТИВЫ БУДУЩЕГО

Выше мы обсудили множество исследований IF3mt *in vitro*. Удивительно, что ни одного детального исследования *in vivo* до сих пор не проведено с этим белком. При этом они могли бы дать ценную информацию о гене *IF3MT* и показать неожиданные результаты, как это случилось с гомологичным белком митохондрий дрожжей *S. cerevisiae*, Aim23p [29]. В настоящее время неясно, является ли ген абсолютно необходимым для жизни культур клеток и целых организмов млекопитающих. По данным глобальных скринингов, ген не является необходимым, однако в литературе не описано ни одной нокаутной линии или модели.

Роль IF3mt в болезни Паркинсона практически не исследована. Следующим шагом в этом

направлении может стать оценка количества белка в клетках с заменой C798>T методом вестерн-блоттинга и анализа митохондриальных параметров, таких как поглощение кислорода, активность комплексов дыхательной цепи и митохондриальная трансляция.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-74-00016). Работа Дашинимаева Э.Б. была финансово поддержана гос. заданием ИБР РАН (0108-2019-004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводили при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы привести к потенциальному конфликту интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calvo, S.E., and Mootha, V.K. (2010) The mitochondrial proteome and human disease, *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **11**, 25–44, doi: 10.1146/annurev-genom-082509-141720.
2. Anderson, S., Bankier, A.T., Barrell, B.G., de Bruijn, M.H., Coulson, A.R., Drouin, J., Eperon, I.C., Nierlich, D.P., Roe, B.A., Sanger, F., Schreier, P.H., Smith, A.J., Staden, R., and Young, I.G. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome, *Nature*, **290**, 457–465, doi: 10.1038/290457a0.
3. Christian, B.E., and Spremulli, L.L. (2012) Mechanism of protein biosynthesis in mammalian mitochondria, *Biochim. Biophys. Acta*, **1819**, 1035–1054, doi: 10.1016/j.bbagrm.2011.11.009.
4. Amunts, A., Brown, A., Toots, J., Scheres, S.H., and Ramakrishnan, V. (2015) The structure of the human mitochondrial ribosome, *Science*, **348**, 95–98, doi: 10.1126/science.aaa1193.
5. Montoya, J., Ojala, D., and Attardi, G. (1981) Distinctive features of the 5'-terminal sequences of the human mitochondrial mRNAs, *Nature*, **290**, 465–470, doi: 10.1038/290465a0.
6. Salinas-Giege, T., Giege, R., and Giege, P. (2015) tRNA biology in mitochondria, *Int. J. Mol. Sci.*, **16**, 4518–4559, doi: 10.3390/ijms16034518.
7. Kuzmenko, A., Atkinson, G.C., Levitskii, S., Zenkin, N., Tenson, T., Hauryliuk, V., and Kamenski, P. (2014) Mitochondrial translation initiation machinery: conservation and diversification, *Biochimie*, **100**, 132–140, doi: 10.1016/j.biochi.2013.07.024.
8. Biou, V., Shu, F., and Ramakrishnan, V. (1995) X-ray crystallography shows that translational initiation factor IF3 consists of two compact alpha/beta domains linked by an alpha-helix, *EMBO J.*, **14**, 4056–4064.
9. Petrelli, D., LaTeana, A., Garofalo, C., Spurio, R., Pon, C.L., and Gualerzi, C.O. (2001) Translation initiation factor IF3: two domains, five functions, one mechanism? *EMBO J.*, **20**, 4560–4569, doi: 10.1093/emboj/20.16.4560.
10. Ayyub, S.A., Dobriyal, D., and Varshney, U. (2017) Contributions of the *N*- and *C*-terminal domains of initiation factor 3 to its functions in the fidelity of initiation and antiassociation of the ribosomal subunits, *J. Bacteriol.*, **199**, 1–12, doi: 10.1128/JB.00051-17.
11. Koc, E.C., and Spremulli, L.L. (2002) Identification of mammalian mitochondrial translational initiation factor 3 and examination of its role in initiation complex formation with natural mRNAs, *J. Biol. Chem.*, **277**, 35541–35549, doi: 10.1074/jbc.M202498200.
12. Haque, M.E., and Spremulli, L.L. (2008) Roles of the *N*- and *C*-terminal domains of mammalian mitochondrial initiation factor 3 in protein biosynthesis, *J. Mol. Biol.*, **384**, 929–940, doi: 10.1016/j.jmb.2008.09.077.
13. Brown, A., Amunts, A., Bai, X.C., Sugimoto, Y., Edwards, P.C., Murshudov, G., Scheres, S.H., and Ramakrishnan, V. (2014) Structure of the large ribosomal subunit from human mitochondria, *Science*, **346**, 718–722, doi: 10.1126/science.1258026.
14. Bhargava, K., and Spremulli, L.L. (2005) Role of the *N*- and *C*-terminal extensions on the activity of mammalian mitochondrial translational initiation factor 3, *Nucl. Acids Res.*, **33**, 7011–7018, doi: 10.1093/nar/gki1007.
15. Haque, M.E., Grasso, D., and Spremulli, L.L. (2008) The interaction of mammalian mitochondrial translational initiation factor 3 with ribosomes: evolution of terminal extensions in IF3mt, *Nucl. Acids Res.*, **36**, 589–597, doi: 10.1093/nar/gkm1072.
16. Yu, N.J., and Spremulli, L.L. (1998) Regulation of the activity of chloroplast translational initiation factor 3 by NH_2- and COOH-terminal extensions, *J. Biol. Chem.*, **273**, 3871–3877, doi: 10.1074/jbc.273.7.3871.
17. Derbikova, K., Kuzmenko, A., Levitskii, S., Klimontova, M., Chicherin, I., Baleva, M.V., Krasheninnikov, I.A., and Kamenski, P. (2018) Biological and evolutionary significance of terminal extensions of mitochondrial translation initiation factor 3, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 1–15, doi: 10.3390/ijms19123861.
18. Christian, B.E., and Spremulli, L.L. (2009) Evidence for an active role of IF3mt in the initiation of translation in mammalian mitochondria, *Biochemistry*, **48**, 3269–3278, doi: 10.1021/bi8023493.
19. Hussain, T., Llacer, J.L., Wimberly, B.T., Kieft, J.S., and Ramakrishnan, V. (2016) Large-scale movements of IF3 and tRNA during bacterial translation initiation, *Cell*, **167**, 133–144, doi: 10.1016/j.cell.2016.08.074.
20. Haque, M.E., Koc, H., Cimen, H., Koc, E.C., and Spremulli, L.L. (2011) Contacts between mammalian mitochondrial translational initiation factor 3 and ribosomal proteins in the small subunit, *Biochim. Biophys. Acta*, **1814**, 1779–1784, doi: 10.1016/j.bbapap.2011.09.013.
21. Koripella, R.K., Sharma, M.R., Haque, M.E., Risteff, P., Spremulli, L.L., and Agrawal, R.K. (2019) Structure of human mitochondrial translation initiation factor 3 bound to the small ribosomal subunit, *Science*, **12**, 76–86, doi: 10.1016/j.isci.2018.12.030.
22. Lopez-Alonso, J.P., Fabbretti, A., Kaminishi, T., Iturrioz, I., Brandi, L., Gil-Carton, D., Gualerzi, C.O., Fucini, P., and Connell, S.R. (2017) Structure of a 30S pre-initiation complex stalled by GE81112 reveals structural parallels in bacterial and eukaryotic protein synthesis initiation pathways, *Nucl. Acids Res.*, **45**, 2179–2187, doi: 10.1093/nar/gkw1251.
23. Lee, D.E., Brown, J.L., Rosa, M.E., Brown, L.A., Perry, R.A., Washington, T.A., and Greene, N.P. (2016) Translational machinery of mitochondrial mRNA is pro-

moted by physical activity in Western diet-induced obese mice, *Acta Physiol. (Oxf.)*, **218**, 167–177, doi: 10.1111/apha.12687.
24. Yokokawa, T., Kido, K., Suga, T., Isaka, T., Hayashi, T., and Fujita, S. (2018) Exercise-induced mitochondrial biogenesis coincides with the expression of mitochondrial translation factors in murine skeletal muscle, *Physiol. Rep.*, **6**, 1–13, doi: 10.14814/phy2.13893.
25. Gaweda-Walerych, K., and Zekanowski, C. (2013) The impact of mitochondrial DNA and nuclear genes related to mitochondrial functioning on the risk of Parkinson's disease, *Curr. Genomics*, **14**, 543–559, doi: 10.2174/1389202-914666131210211033.
26. Abahuni, N., Gispert, S., Bauer, P., Riess, O., Kruger, R., Becker, T., and Auburger, G. (2007) Mitochondrial translation initiation factor 3 gene polymorphism associated with Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.*, **414**, 126–129, doi: 10.1016/j.neulet.2006.12.053.
27. Behrouz, B., Vilarino-Guell, C., Heckman, M.G., Soto-Ortolaza, A.I., Aasly, J.O., Sando, S., Lynch, T., Craig, D., Uitti, R.J., Wszolek, Z.K., Ross, O.A., and Farrer, M.J. (2010) Mitochondrial translation initiation factor 3 polymorphism and Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.*, **486**, 228–230, doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.059.
28. Anvret, A., Ran, C., Westerlund, M., Thelander, A. C., Sydow, O., Lind, C., Hakansson, A., Nissbrandt, H., Galter, D., and Belin, A. C. (2010) Possible involvement of a mitochondrial translation initiation factor 3 variant causing decreased mRNA levels in Parkinson's disease, *Parkinsons Dis.*, **2010**, 1–5, doi: 10.4061/2010/491751.
29. Kuzmenko, A., Derbikova, K., Salvatori, R., Tankov, S., Atkinson, G.C., Tenson, T., Ott, M., Kamenski, P., and Hauryliuk, V. (2016) Aim-less translation: loss of Saccharomyces cerevisiae mitochondrial translation initiation factor mIF3/Aim23 leads to unbalanced protein synthesis, *Sci. Rep.*, **6**, 1–9, doi: 10.1038/srep18749.

MITOCHONDRIAL TRANSLATION INITIATION FACTOR 3: STRUCTURE, FUNCTIONS, INTERACTIONS, AND IMPLICATION IN HUMAN HEALTH AND DISEASE

Mini-review

I. V. Chicherin[1,2]*, M. V. Baleva[1], S. A. Levitskii[1], E. B. Dashinimaev[3,4], and I. A. Krasheninnikov[1]

[1] *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, 119234 Moscow, Russia; E-mail: i.v.chicherin@gmail.com*

[2] *Institute of Functional Genomics, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia*

[3] *Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, Russia; E-mail: dashinimaev@gmail.com*

[4] *Pirogov Russian National Research Medical University, 117977 Moscow, Russia*

Received March 29, 2019
Revised April 25, 2019
Accepted June 23, 2019

Mitochondria are essential organelles of a eukaryotic cell, providing the respiratory function by means of the electron transfer chain. Mitochondrial gene expression is organized in bacterial-like manner, however multiple evolutionary deviations are observed between the two systems. One of them resides in the translation initiation machinery. The current review is dedicated to mitochondrial translation initiation factor 3, which plays a key role in protein synthesis in the organelles. Its involvement in human health and disease is discussed.

Keywords: IF3mt, mitochondria, translation, ribosome, Parkinson's disease