УДК 577.15(047)

# АТФ-СИНТАЗА КЛЕТОК

© 2020 г. Е. В. Узлова<sup>1, \*</sup>, С. М. Зиматкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь \*e-mail: uzlovaliza@gmail.com Поступила в редакцию 02.06.2020 г. После доработки 02.06.2020 г. Принята к публикации 07.06.2020 г.

Собраны и проанализированы данные о строении и организации, расположении, механизмах работы и функциях универсального в живой природе (присутствует во всех клетках прокариот и эукариот) и уникального по своим характеристикам фермента, синтезирующего АТФ, – АТФ-синтазы. Правильная структурная организация и работа АТФ-синтазы является ключевым условием 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.

*Ключевые слова:* АТФ-синтаза, митохондрии, прокариоты, эукариоты, окислительное фосфорилирование

DOI: 10.31857/S0042132420050075

#### введение

Аденозинтрифосфат (АТФ) – универсальный источник энергии в живых организмах, и его синтез является неотъемлемой частью жизнедеятельности клетки. Основной способ образования  $AT\Phi$  – окислительное фосфорилирование (Schapira, 2006) – представляет собой результат совместной работы электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) и АТФ-синтазы митохондрий. ЭТЦ включает так называемые комплексы: І – НАДН-дегидрогеназный комплекс, II – сукцинатдегидрогеназу (единственный фермент цикла Кребса, связанный с мембраной митохондрий; служит переносчиком электронов на убихинон), III цитохром- $bc_1$ -комплекс, IV – цитохром-c-оксидазу и АТФ-синтазу, которая иногда рассматривается как V комплекс цепи, хоть и не принимает участия в процессе переноса электронов (рис. 1). При этом особый интерес представляет АТФ-синтаза, поскольку именно она является основным компонентом в процессе синтеза АТФ и играет ключевую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний (Kucharczvk et al., 2009).

АТФ-синтаза — фермент, состоящий из белковых субъединиц и представляющий собой "молекулярную машину", снабженную уникальным роторным механизмом (Allegretti et al., 2015; Morales-Rios et al., 2015; Zhou et al., 2015). АТФ-синтаза — универсальный фермент, поскольку присутствует как в клетках прокариот, так и эукариот. Выделяют три группы АТФ-синтаз: P-, F- и V- АТФ-синтазы (Nelson, Taiz, 1989; Nelson, 1992). Они различаются как по строению, так и по функциям. Примечательно, что F-тип АТФ-синтаз перешел к эукариотическим организмам в результате симбиогенеза, поэтому он встречается и у прокариот, и в двумембранных органеллах эукариот (Nelson, 1992).

Согласно данным Международного союза биохимиков и молекулярных биологов, принятым в настоящее время названием этого фермента является H<sup>+</sup>-транспортирующая двухсекторная АТФаза. Систематическое название – АТФ-фосфогидролаза (H<sup>+</sup>-транспортирующая). Другие названия данного фермента – АТФ-синтаза, F<sub>1</sub>-АТФаза,  $F_0F_1$ -АТФ-аза, H<sup>+</sup>-транспортирующая АТФаза, митохондриальная АТФаза, факторы сопряжения (F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub> и CF<sub>1</sub>), АТФаза хлоропластов (cF<sub>0</sub>cF<sub>1</sub>), бактериальная Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> АТФаза (International Union ..., 2020).

С 1984 года АТФ-синтаза числилась в классификации ферментов как фермент 3-го класса – гидролаза – код 3.6.1.34. В 2000 году она была перенесена в 7 класс – транслоказы, но сохранила систематическое название – АТФ-фосфогидролаза. В современной классификации АТФ-синтаза обозначается как 7.1.2.2 (BRENDA ..., 2020; International Union ..., 2020).





**Рис. 1.** Расположение и взаимодействие комплексов ЭТЦ во внутренней мембране митохондрий (I–V – комплексы ЭТЦ, Q – убихинон, с – цитохром *c*).

#### ОРГАНИЗАЦИЯ АТФ-СИНТАЗЫ ПРОКАРИОТ, ДРОЖЖЕЙ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Наиболее современным методом определения структуры и организации АТФ-синтаз организмов является криоэлектронная микроскопия. Она позволяет визуализировать структуру множества хаотически расположенных макромолекул без их кристаллизации и получать высококачественное 3D-изображение (Milne et al., 2013; Nannenga, Gonen, 2014). На настоящий момент результаты криоэлектронной микроскопии указывают на аналогичную структуру функционально значимых частей АТФ-синтаз бактерий и всех эукариот (Davies et al., 2012).

Прокариотическая бактериальная  $AT\Phi$ -синтаза является наиболее просто устроенной: она содержит 8 субъединиц — пять в  $F_1$ -компоненте и три — в  $F_0$ . У Архей, кроме  $AT\Phi$ -синтаз  $F_0F_1$ -типа,



Рис. 2. Структура АТФ-синтазы *Saccharomyces cerevisiae* ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , 9, k, e, g – названия субъединиц) (модифицировано по: Berman et al., 2000; Guo et al., 2017).

был найден  $A_0A_1$ -тип, который по своему строению напоминает АТФ-синтазы везикул дрожжей, растений и животных (Deckers-Hebestreit, Altendorf, 1996; Allegretti et al., 2015).

Наиболее хорошо изученной эукариотической АТФ-синтазой является АТФ-синтаза дрожжей (Saccharomyces cerevisiae) (рис. 2). Структуры фермента, необходимые для выполнения его функций, можно разделить на четыре условные структурные единицы: главная каталитическая группа  $(\alpha\beta)_3$ , центральный стержень ( $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ), периферический стержень (4, d, h) и мембранная область (9<sub>10</sub>, 6, 8, f). Первые две структурные единицы относятся к  $F_1$ -компоненту, и последние две – к  $F_0$ . Олигомицин-чувствительный белок (OSCP, oligomycin sensitivity conferring protein) соединяет периферический стержень и каталитический домен (Davies et al., 2012). Также, кроме 13 основных субъединиц, АТФ-синтаза дрожжей включает четыре дополнительные -e, g, i u k (Rubinstein et al., 2003; Lau et al., 2008). Субъединицы e, g и k были впервые обнаружены в димерах АТФ-синтазы (Arnold et al., 1998) и предполагается, что основной задачей этих субъединиц является процесс димеризации (Davies et al., 2012).

Растительная АТФ-синтаза хлоропластов (с $F_1F_0$ -АТФ-синтаза) имеет 26 субъединиц, 17 из которых полностью или частично погружены в мембрану. Гидрофильная ( $\alpha\beta$ )<sub>3</sub> каталитическая группа с $F_1$ -компонента соответствует таковой у других эукариот. с $F_0$ -компонент включает кольцо из 14 с-субъединиц, центральный стержень состоит из  $\gamma$ - и  $\epsilon$ -субъединиц, а периферический — из b, b' и  $\delta$ . Кроме того, в АТФ-синтазе хлоропластов выделяют три различных состояния, для каждого из которых была определена структура



**Рис. 3.** Структура АТФ-синтазы митохондрий бычьих кардиомиоцитов, конформация 1А (OSCP,  $F_6$ , d, b<sub>1</sub>,  $c_{10}$ ,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -субъединицы) (модифицировано по: Berman et al., 2000; Zhou et al., 2015).

посредством криоэлектронной микроскопии (Hahn et al., 2018). Наличие трех различных функционально активных состояний АТФ-синтазы хлоропластов обусловлено тремя конформационными состояниями ε-субъединицы (Richter et al., 2005).

#### ОРГАНИЗАЦИЯ АТФ-СИНТАЗЫ МИТОХОДРИЙ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Митохондриальная АТФ-синтаза млекопитающих более сложна и весьма разнообразна. Она имеет вид грибовидной структуры с каналом внутри и включает два компонента, один из которых —  $F_o$  (или фактор сопряжения  $F_o$ , где индекс "o" обозначает олигомицин) пронизывает внутреннюю мембрану митохондрий — гидрофобный; второй —  $F_1$  (сокращение от "fraction 1" (часть 1), или фактор сопряжения  $F_1$ ) располагается в матриксе — гидрофильный. Каждый из этих компонентов, в свою очередь, состоит из множества субъединиц (Walker, Dickson, 2006; Devenish et al., 2008; Watt et al., 2010).

Компонент  $F_1$  эукариот, являющийся "головной" частью грибовидной структуры, состоит из девяти субъединиц: трех  $\alpha$  и трех  $\beta$ , одной  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$ (Watt et al., 2010). 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 (Kagawa et al., 1992; Mohanty et al., 2015; Xu et al., 2015). 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 (Devenish et al., 2008; Xu et al., 2015) (рис. 3).

Диаметр фактора сопряжения  $F_1$  достигает 9 нм (Fernández-Morán et al., 1964), поэтому АТФ-синтазу возможно увидеть в электронном микроскопе на кристах внутренней мембраны митохондрий и с помощью криоэлектронной томографии (рис. 4) (Blum et al., 2019).

Хорошо изучена  $F_1F_0$ -АТФ-синтаза, изолированная из митохондрий бычьих кардиомиоцитов. В течение ротационного цикла она изменяет свою структуру, принимая различные конформа-



**Рис. 4.** Расположение АТФ-синтазы на внутренней мембране митохондрий *Polytomella* sp. (а) – кристы внутренней мембраны митохондрий, окруженные димерами АТФ-синтазы; (б) – сегментированная структура, показывающая расположение димеров АТФ-синтазы (димеры изображены в виде "шипов" на внутренней мембране); (в) – криста митохондрий, окруженная и "сформированная" димерами. Криоэлектронная томография (модифицировано по: Blum et al., 2019).

ции. Структура конформаций была определена и изучена (Zhou et al., 2015).

Весьма важен тот факт, что ключевыми компонентами для сборки АТФ-синтазы являются  $\gamma$ -и  $\delta$ -субъединицы. Недостаток этих субъединиц или их дефекты являются предпосылками для снижения количества АТФ-синтазы. В то же время, отсутствие у низших эукариот  $\gamma$ -субъединицы не является критичным — гексамер ( $\alpha\beta$ )<sub>3</sub> остается стабильным, что сопровождается компенсаторными мутациями в гене, кодирующем субъединицу  $\beta$  (Smith, Thorsness, 2005; Ресіпа et al., 2018). Так, результаты ряда исследований сообщали о димерах АТФ-синтазы дрожжей без субъединице и g, что ставит под сомнение их роль в димеризации (Paumard et al., 2002; Gavin et al., 2005; Wittig, Schagger, 2008).

Компонент F<sub>o</sub> АТФ-синтазы весьма вариабелен и, в зависимости от вида организма, в нем возможно наличие большего или меньшего количества субъединиц (Meier et al., 2005; Pogoryelov et al., 2009; Vollmar et al., 2009; Jonckheere et al., 2012). F<sub>o</sub> состоит из с-кольца (роторного кольца), содержашего 8 копий субъединицы, и одной копии каждой из субъединиц а и b (Walker, Dickson, 2006; Devenish et al., 2008; Watt et al., 2010). С-кольцо связано с b-субъединицей через a-субъединицу (Devenish et al., 2008; Xu et al., 2015). Кроме этих трех основных субъединиц, которые присутствуют в том числе и у бактерий, у эукариот имеются и другие: олигомицин-чувствительный белок (свое название белок получил благодаря антибиотику олигомицину, действие которого подавляет действие АТФсинтазы) (Devenish et al., 2000; Salomon et al., 2001)), а также b, d, F<sub>6</sub>, иногда – f, е и g. Функции некоторых из этих субъединиц до сих пор не установлены. Известно, что субъединицы b, d, f, e, g и F<sub>6</sub> формируют периферический стержень АТФсинтазы (Walker, Dickson, 2006; Devenish et al., 2008) (рис. 3).

#### МЕХАНИЗМЫ РАБОТЫ АТФ-СИНТАЗЫ МИТОХОНДРИЙ

АТФ-синтаза использует энергию, созданную протонным электрохимическим градиентом, для фосфорилирования АДФ в АТФ в компоненте  $F_1$ (Nijtmans et al., 1995; Capaldi, Aggeler, 2002; Zeviani, Di Donato, 2004). Механизм ее работы носит название ротационного, или вращательного катализа (Boyer, 1975). В течение полного оборота субъединицы  $\gamma$ , каждый каталитический сайт меняет три конформации (Boyer, 1993). При этом можно выделить две функциональные части в АТФ-синтазе – движущуюся, т.н. ротор (с-кольцо,  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$ ) и статор ( $F_6$ , олигомицин-связывающий белок,  $\alpha$ ,  $\beta$ , a, b и d) (Devenish et al., 2008). Механизм работы АТФ-синтазы представляется следующим образом: генерируемая протонным градиентом энергия поставляется из межмембранного пространства в матрикс через внутреннюю мембрану с помощью  $F_0$ -компонента; затем протонный градиент создает протон-движущую силу, включающую разность рН и электрический мембранный потенциал (Campanella et al., 2009); высвобожденная за счет этого энергия приводит в движение два ротационных двигателя, связанных друг с другом – с-кольцо в  $F_0$  и  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\varepsilon$ -субъединицы в  $F_1$  (Boyer, Kohlbrenner, 1981) и именно вращение  $\gamma$ -субъединицы обеспечивает энергию для синтеза АТФ.

Значительный вклад в изучение механизма работы АТФ-синтазы внесла группа японских ученых, сумевшая "прикрепить" к  $F_1$ -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 происходил гидролиз АТФ (Itoh et al., 2004). Примечательным является и то, что АТФ-синтаза отличается чрезвычайно высоким коэффициентом полезного действия – близким к 100% (Kinosita et al., 2000).

АТФ-синтаза способна осуществлять и обратный ротационному катализу процесс – гидролиз АТФ и перекачивать протоны через внутреннюю мембрану. В нормально функционирующих митохондриях АТФ-синтаза работает в направлении синтеза АТФ. Если же нормальное течение дыхания в митохондриях подвергается риску – АТФ-синтаза начинает осуществлять процесс гидролиза АТФ, а поскольку расщепление большого количества АТФ нежелательно, АТФ-синтаза ингибируется особым белком – фактором ингибирования IF<sub>1</sub> (Pullman, Monroy, 1963; Devenish et al., 2008), akтивность которого зависит от уровня pH. IF<sub>1</sub> блокирует  $F_1$ -АТФазную активность (van Heeke et al., 1993), связываясь с двумя участками F<sub>1-</sub>компонента, и играет исключительно важную роль в защите клеток при ишемии (Campanella et al., 2008, 2009).

Иногда АТФ-синтаза не способна выполнять функцию синтеза АТФ – так происходит в бурой жировой ткани. Окислительное фосфорилирование в ее клетках находится на очень низком уровне вследствие присутствия белка термогенина UCP1 (Nicholls, 2017), 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 (LaNoue et al., 1986; Crichton et al., 2017).



**Рис. 5.** Димеры АТФ-синтазы *Polytomella* sp., изгибающие мембраны. (а) — выделенная нижняя полоса градиента содержит протеолипосомы; (б) — плотно упакованные димерами мембраны; (в) — димеры; (г) — АТФ-синтаза направлена внутрь везикулы компонентом  $F_1$ , что вызывает локальную кривизну мембраны; (д) — мембрана с параллельными рядами димеров. Криоэлектронная томография (модифицировано по: Blum et al., 2019).

Имеется и важная особенность  $F_1F_0$ -АТФ-синтазы бактерий. Она способна "переключаться" с транспорта протонов водорода на транспорт ионов натрия. Впервые это было обнаружено у *Propionigenium modestum* (Laubinger, Dimroth, 1988), позже — у метаногенных бактерий (Becher, Muller, 1994) и *Acetobacterium woodii* (Reidlinger, Muller, 1994).

Кроме энергоснабжения, АТФ-синтаза участвует и в формировании структуры крист внутренней мембраны митохондрий (Allen, 1995; Paumard et al., 2002; Davies et al., 2012). Это осуществляется за счет существования АТФ-синтазы в виде V-образных димеров с углом 70°-90° градусов между фрагментами димера, которые соединяются в т.н. "ленты", расположенные вдоль сильно изогнутых краев крист внутренней мембраны и "растягивающиеся" на сотни нанометров (Schagger, Pfeiffer, 2000; Paumard et al., 2002; Minauro-Sanmiguel et al., 2005; Strauss et al., 2008; Davies et al., 2011; Hahn et al., 2016; Blum et al., 2019). В то же время, структурно просто устроенные бактериальная и растительная АТФ-синтазы димеры не формируют вследствие отсутствия субъединиц, отвечающих за димеризацию (Lapaille et al., 2010): АТФ-синтаза хлоропластов является мономерной (Daum et al., 2010), а о наличии димеров у бактерий не сообщалось. В кристах других эукариотических организмов (дрожжей, животных) отдельных мономерных  $AT\Phi$ -синтаз обнаружено не было (Blum et al., 2019).

С помощью электронной криотомографии было доказано, что димеры АТФ-синтазы образуются самопроизвольно и таким образом "изгибают" мембраны, что является первой ступенью в формировании структуры внутренней мембраны митохондрий (рис. 5) (Blum et al., 2019).

Исследование структуры димеров дрожжей показало, что наиболее важными для димеризации АТФ-синтазы являются два компонента – е и g. Это подтверждено посредством их удаления, что привело к нарушениям процессов димеризации и формирования крист внутренней мембраны (Hahn et al., 2016).

Исследование, проведенное на мутантных мышах с экспрессией человеческого IF<sub>1</sub> в нервных клетках, продемонстрировало и возможную связь активностей ATФ-синтазы с клеточной смертью (Formentini et al., 2014). IF<sub>1</sub>, блокирующий синтазную и гидролазную активности ATФ-синтазы (Garcia-Bermudez, Cuezva, 2016), используется раковыми клетками для ингибирования ее способности синтезировать активные формы кислорода, т.к. 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 кото-

437

ром повреждения приводили к клеточной смерти. За счет ингибирования активностей АТФ-синтазы  $IF_1$ -мыши 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 (Formentini et al., 2014).

### НАРУШЕНИЯ АТФ-СИНТАЗЫ

Правильная сборка и функционирование АТФ-синтазы являются необходимыми условиями нормальной жизнедеятельности клетки. С нарушениями сборки и/или функции АТФ-синтазы ассоциировано достаточно большое количество различных заболеваний, среди которых нейродегенеративные и митохондриальные, ожирение, онкологические заболевания, иммунодефицит, диабет и муковисцидоз (García et al., 2000; Ahmad, Laughlin, 2010; Bartolome et al., 2013). Мутации в некоторых субъединицах АТФ-синтазы приводят к нарушениям ее сборки, что ведет к изменениям морфологии крист митохондрий (Strauss et al., 2008), и это еще раз подтверждает роль  $AT\Phi$ -синтазы как необходимого условия для формирования складок (крист) их внутренней мембраны. Например, такие изменения обнаруживаются при болезни Лея (мутация а-субъединицы), NARP-синдроме (мутация субъединицы F<sub>6</sub>), митохондриальной кардиомиопатии и др. (Kucharczyk et al., 2009; Dautant et al., 2018). Как следствие, АТФ-синтаза стала эффективной потенциальной мишенью для лекарственных препаратов (Ahmad et al., 2011). В настоящее время известно более 300 естественных и синтезируемых молекул, способных связываться с комплексом и изменять его активность (Hong, Pedersen, 2008; Ahmad et al., 2013).

Литературные данные указывают на связь митохондрий и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона и боковой амиотрофический склероз (Federico et al., 2012). Имеется и ряд метаболических расстройств, обусловленных митохондриальной дисфункцией (Scholte, 1988), основной чертой которой является нарушение работы ЭТЦ (Federico et al., 2012).

### АТФ-СИНТАЗА МОЗГА

Наиболее зависимой от нормальной работы митохондрий является центральная нервная система, поскольку нейроны требуют для своей работы большого количества энергии (Magistretti, Pellerin, 1996; Raichle, Gusnard, 2002; Peters et al., 2004; Filosto et al., 2011; Magistretti, Allaman, 2015). Поскольку уровень синтеза АТФ является центральным показателем биоэнергетики мозга, его функции, старения и нейродегенерации, а АТФ-синтаза непосредственно отвечает за данный процесс, ее исследование в структурах мозга является весьма актуальным. По строению и функциям мозг очень сложно организован, что предполагает и гетерогенность распределения в нем АТФ-синтазы. Однако имеющаяся информация фрагментарна и затрагивает очень малую часть его структур, и касается лишь патологических состояний, что недостаточно для оценки и сравнения энергетического потенциала разных микроотделов и типов клеток мозга.

Имеющаяся информация указывает на то, что АТФ-синтаза мозга является "ключевой" целью для повреждающих факторов. Причиной систематических нарушений различных субъединиц, особенно субъединиц α и β, является липоксидирование, что ведет к потере активности комплекса V. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о повреждении в мозге нейронов, а также о том, что модификации АТФсинтазы обнаруживаются в различных областях коры мозга, и их количество возрастает по мере старения организма и при патологии. При болезни Альцгеймера энторинальная кора страдает уже на самых ранних этапах болезни (Terni et al., 2010). Также липоксидирование АТФ-синтазы обнаружено в гиппокампе и париетальной коре при болезни Альцгеймера, но на более поздних этапах, чем в энторинальной коре (Reed et al., 2008; Terni et al., 2010). Особенно важно, что, несмотря на инактивацию АТФ-синтазы, уровень экспрессии компонентов белка данного фермента не снижается (Terni et al., 2010).

В клетках Пуркинье мозжечка и клетках фронтальной и теменной коры при холестазе установлены значительные волнообразные изменения (повышение, снижение, нормализация) количества АТФ-синтазы (Емельянчик и др., 2018).

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 (Lopez-Campistrous et al., 2008).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АТФ-синтаза – представляет собой универсальный и уникальный по своим характеристикам фермент. Много десятилетий АТФ-синтаза различного происхождения являлась объектом пристального изучения, и в настоящее время мы обладаем большим объемом информации: о ее структуре и организации, механизмах работы и функциях, нарушениях при патологии.

АТФ-синтазы всех организмов содержат хорошо изученные одинаковые основные структурные единицы, необходимые для выполнения ферментом своих функций. При этом "уникальные" единицы некоторых конкретных видов АТФ-синтаз остаются не изученными. Учитывая, что функции АТФ-синтазы включают не только синтез или гидролиз  $AT\Phi$ , но и формирование структуры крист митохондрий у эукариот – можно утверждать, что правильная сборка и работа АТФ-синтазы являются ключевыми условиями для нормальной жизнедеятельности клеток. С нарушениями АТФ-синтазы ассоциировано большое количество заболеваний, в том числе нейродегенеративных и митохондриальных. Одним из наименее изученных вопросов остается вопрос о распределении АТФ-синтазы в различных отделах и типах клеток мозга. Актуальность этого вопроса определяется тем, что АТФ-синтаза является молекулярным маркером митохондрий и характеризует ее "энергетический потенциал".

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо материалов исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Емельянчик С.В., Карнюшко О.А., Зиматкин С.М. Изменения иммунореактивности АТФ-синтазы в нейронах коры мозга и мозжечка крыс при холестазе // Вестн. Смол. гос. мед. акад. 2018. Т. 17 (2). С. 55–60.
- Ahmad Z., Laughlin T.F. Medicinal chemistry of ATP synthase: a potential drug target of dietary polyphenols and amphibian antimicrobial peptides // Curr. Med. Chem. 2010. V. 17 (25). P. 2822–2836. https://doi.org/10.2174/092986710791859270
- Ahmad Z., Okafor F., Azim S., Laughlin T. F. ATP synthase: a molecular therapeutic drug target for antimicrobial and antitumor peptides // Curr. Med. Chem. 2013. V. 20 (15). P. 1956–1973. https://doi.org/10.2174/0929867311320150003
- Ahmad Z., Okafor F., Laughlin T.F. Role of charged residues in the catalytic sites of Escherichia coli ATP synathse // J. Amino Acids. 2011. V. 2011. 785741. https://doi.org/10.4061/2011/785741
- *Allegretti M., Klusch N., Mills D.J. et al.* Horizontal membrane-intrinsic α-helices in the stator a-subunit of an F-type ATP synthase // Nature. 2015. V. 521 (7551).

P. 237–240.

https://doi.org/10.1038/nature14185

- Allen R.D. Membrane tubulation and proton pumps // Protoplasma. 1995. V. 189. P. 1–8. https://doi.org/10.1007/BF01280286
- Arnold I., Pfeiffer K., Neupert W. et al. Yeast mitochondrial F1F0-ATP synthase exists as a dimer: identification of three dimer-specific subunits // EMBO J. 1998. V. 17 (24). P. 7170–7178.

https://doi.org/10.1093/emboj/17.24.7170

- Bartolome F., Wu H.C., Burchell V.S. et al. Pathogenic VCP mutations induce mitochondrial uncoupling and reduced ATP levels // Neuron. 2013. V. 78 (1). P. 57–64. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.028
- Becher B., Muller V. Delta mu Na+ drives the synthesis of ATP via an delta mu Na(+)-translocating F1F0-ATP synthase in membrane vesicles of the archaeon Methanosarcina mazei Go1 // J. Bacteriol. 1994. V. 176 (9). P. 2543–2550.
  https://doi.org/10.1129/fb.176.0.2542.2550.1004

https://doi.org/10.1128/jb.176.9.2543-2550.1994

- Berman H.M., Westbrook J., Feng Z. et al. The protein data bank // Nucl. Acids Res. 2000. V. 28. P. 235–242. https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235
- *Blum T.B., Hahn A., Meier T. et al.* Dimer of mitochondrial ATP synthase induce membrane curvature and self-assemble into rows // PNAS USA. 2019. V. 116 (10). P. 4250–4255.

https://doi.org/10.1073/pnas.1816556116

Boyer P.D. A model for conformational coupling of membrane potential and proton translocation to ATP synthesis and to active transport // FEBS Lett. 1975. P. 56 (1). P. 1–6.

https://doi.org/10.1016/0014-5793(75)80212-2

- *Boyer P.D.* The binding change mechanism for ATP synthase some probabilities and possibilities // Biochim. Biophys. Acta. 1993. V. 1140 (3). P. 215–250.
- Boyer P.D., Kohlbrenner W.E. The present status of the binding-change mechanism and its relation to ATP formation by chloroplasts // Energy Coupling in Photosynthesis / Eds B.R. Selman, S. Selman-Reimer. Amsterdam, New York: Elsevier/North-Holland Biomed. Press, 1981. V. 20. P. 231–240.
- BRENDA:EC3.6.3.14. H<sup>+</sup>-transporting two-sector ATPasa [Electronic resource] // BRENDA. The Comprehensive Enzyme Information System. Mode of access: https://www.brenda-enzymes.org/index.php. Date of access: 29.04.2020.
- Campanella M., Casswell E., Chong S. et al. Regulation of mitochondrial structure and function by the  $F_1F_0$ -ATPase inhibitor protein, IF1 // Cell. Metab. 2008. V. 8 (1). P. 13–25.

https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.06.001

- *Campanella M., Parker N., Tan C.H. et al.* IF<sub>1</sub>: setting the pace of the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase // Trends Biochem. Sci. 2009. V. 34 (7). P. 343–350. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.03.006
- *Capaldi R.A., Aggeler R.* Mechanism of the F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-type ATP synthase, a biological rotary motor // Trends Biochem. Sci. 2002. V. 27 (3). P. 154–160. https://doi.org/10.1016/s0968-0004(01)02051-5
- Crichton P.G., Lee Y., Kunji E.R. The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochon-

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 140 № 5 2020

drial carrier-like mechanism // Biochimie. 2017. V. 134. P. 35–50.

https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.12.016

Daum B., Nicastro D., Austin J. 2<sup>nd</sup> et al. Arrangement of photosystem II and ATP synthase in chloroplast membranes of spinach and pea // Plant Cell. 2010. V. 22 (4). P. 1299–1312.

https://doi.org/10.1105/tpc.109.071431

*Dautant A., Meier T., Hahn A. et al.* ATP synthase diseases of mitochondrial genetic origin // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 329.

https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00329

*Davies K.M., Anselmi C., Wittig I. et al.* Structure of the yeast F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP synthase dimer and its role in shaping the mitochondrial cristae // PNAS USA. 2012. V. 109 (34). P. 13602–13607.

https://doi.org/10.1073/pnas.1204593109

*Davies K.M., Strauss M., Daum B. et al.* Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria // PNAS USA. 2011. V. 108 (34). P. 14121– 14126.

https://doi.org/10.1073/pnas.1103621108

- Deckers-Hebestreit G., Altendorf K. The F<sub>1</sub>F<sub>o</sub>-type ATP synthases of bacteria: structure and function of F<sub>o</sub> complex // Ann. Rev. Microbiol. 1996. V. 50. P. 791–824. https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.791
- Devenish R.J., Prescott M., Boyle G.M., Nagley P. The oligomycin axis of mitochondrial ATP synthase: OSCP and the proton channel // J. Bioenerg. Biomembr. 2000. V. 32 (5). P. 507–515.

https://doi.org/10.1023/a:1005621125812

- Devenish R.J., Prescott M., Rodgers A.J. The structure and function of mitochondrial F1F0-ATP synthases // Int. Rev. Cell Mol. Biol. 2008. V. 267. P. 1–58. https://doi.org/10.1016/S1937-6448(08)00601-1
- Federico A., Cardaioli E., Da Pozzo P. et al. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration // J. Neurol. Sci. 2012. V. 322 (1–2). P. 254–262. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.030
- *Fernández-Morán H., Oda T., Blair P.V., Green D.E.* A macromolecular repeating unit of mitochondrial structure and function // J. Cell Biol. 1964. V. 22 (1). P. 63–100.

https://doi.org/10.1083/jcb.22.1.63

- *Filosto M., Scarpelli M., Cotelli M.S. et al.* The role of mitochondria in neurodegenerative diseases // J. Neurol. 2011. V. 258 (10). P. 1763–1764. https://doi.org/0.1007/s00415-011-6104-z
- Formentini L., Pereira M.P., Sánchez-Cenizo L. In vivo inhibition of the mitochondrial H<sup>+</sup>-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning // EMBO J. 2014. V. 33 (7). P. 762–778. https://doi.org/10.1002/embj.201386392
- García J.J., Ogilvie I., Robinson B.H., Capaldi R.A. 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. V. 275 (15). P. 11075–11081. https://doi.org/10.1074/jbc.275.15.11075
- *Garcia-Bermudez J., Cuezva J.M.* The ATPase inhibitory factor 1 (IF1): a master regulator of energy metabolism

and of cell survival // Biochim. Biophys. Acta. 2016. V. 1857 (8). P. 1167–1182.

https://doi.org/0.1016/j.bbabio.2016.02.004

- Gavin P.D., Prescott M., Devenish R.J. Yeast F1F0-ATP synthase complex interactions in vivo can occur in the absence of the dimer specific subunit e // J. Bioenerg. Biomembr. 2005. V. 37 (2). P. 55–60. https://doi.org/10.1007/s10863-005-4128-8
- Guo H., Bueler S.A., Rubinstein J.L. Atomic model for the dimeric F<sub>o</sub> region of mitochondrial ATP synthase // Science. 2017. V. 358 (6365). P. 936–940. https://doi.org/10.1126/science.aao4815
- Hahn A., Parey K., Bublitz M. et al. Structure of a complete ATP synthase dimer reveals the molecular basis of inner mitochondrial membrane morphology // Mol. Cell. 2016. V. 63 (3). P. 445–456. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.037
- Hahn A., Vonck J., Mills D.J. et al. Structure, mechanism and regulation of the chloroplast ATP synthase // Science. 2018. V. 360 (6389). pii: eaat4318. https://doi.org/10.1126/science.aat4318
- Hong S., Pedersen P.L. 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. V. 72 (4). P. 590–641. https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-08
- International Union of Biochemistry and Molecular biology. Recommendations on Biochemical & Organic Nomenclature, Symbols & Terminology etc. [Electronic resource] // Queen Mary University of London. Mode of access: https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb. Date of access: 29.04.2020.
- Itoh H., Takahashi A., Adachi K. et al. Mechanically driven ATP synthesis by F1-ATPase // Nature. 2004. V. 427 (6973). P. 465–468. https://doi.org/10.1038/nature02212
- Jonckheere A.I., Smeitink J.A., Rodenburg R.J. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology // J. Inherit. Metab. Dis. 2012. V. 35 (2). P. 211– 225. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10545-011-9382-9

*Kagawa Y., Ohta S., Harada M. et al.* The α3β3 and α1β1 complexes of ATP synthase // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1992. V. 671. P. 366–376. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb43810.x

Kinosita K. Jr., Yasuda R., Noji H. F1-ATPase: a highly efficient rotary ATP machine // Essays Biochem. 2000. V. 35. P. 3–18.

https://doi.org/https://doi.org/10.1042/bse0350003

- *Kucharczyk R., Zick M., Bietenhader M. et al.* Mitochondrial ATP synthase disorders: molecular mechanisms and the quest for curative therapeutic approaches // Biochim. Biophys. Acta. 2009. V. 1793 (1). P. 186–199. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.06.012
- LaNoue K.F., Strzelecki T., Strzelecka D., Koch C. Regulation of the uncoupling protein in brown adipose tissue // J. Biol. Chem. 1986. V. 261 (1). P. 298–305.
- Lapaille M., Thiry M., Perez E. et al. Loss of mitochondrial ATP synthase subunit beta (Atp2) alters mitochondrial and chloroplastic function and morphology in *Chlam-ydomonas* // Biochim. Biophys. Acta. 2010. V. 1797 (8).

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 140 № 5 2020

P. 1533-1539.

https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2010.04.013

- Lau W.C., Baker L.A., Rubinstein J.L. Cryo-EM structure of the yeast ATP synthase // J. Mol. Biol. 2008. V. 382 (5). P. 1256–1264. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.08.014
- Laubinger W., Dimroth P. Characterization of the ATP synthase of *Propionigenium modestum* as a primary sodium pump // Biochemistry. 1988. V. 27 (19). P. 7531–7537. https://doi.org/10.1021/bi00419a053
- Lopez-Campistrous A., Hao L., Xiang W. et al. Mitochondrial dysfunction in the hypertensive rat brain: respiratory complexes exhibit assembly defects in hypertension // Hypertension. 2008. V. 51 (2). P. 412–419. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107. 102285
- Magistretti P.J., Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism. Relevance to functional brain imaging and to neurodegenerative disorders // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1996. V. 777 (1). P. 380–387. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb34449.x
- Raichle M.E., Gusnard D.A. Apprasing the brain's energy budget // PNAS USA. 2002. V. 99. №16. P. 10237– 10239. https://doi.org/10.1073/pnas.172399499
- *Meier T., Yu J., Raschle T. et al.* Structural evidence for a constant c11 ring stoichiometry in the sodium F-ATP synthase // FEBS J. 2005. V. 272 (21). P. 5474–5483. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04940.x
- Milne J.L., Borgnia M.J., Bartesaghi A. et al. Cryo-electron microscopy – a primer for the non-microscopist // FEBS J. 2013. V. 280 (1). P. 28–45. https://doi.org/10.1111/febs.12078
- Minauro-Sanmiguel F., Wilkens S., Garcia J.J. Structure of dimeric mitochondrial ATP synthase: novel F<sub>0</sub> bridging features and the structural basis of mitochondrial cristae biogenesis // PNAS USA. 2005. V. 102 (35). P. 12356–12358.
  - https://doi.org/10.1073/pnas.0503893102
- Mohanty S., Jobichen C., Chichili V.P. et al. Structural basis for a unique ATP synthase core complex from *Nanoarcheaum equitans* // J. Biol. Chem. 2015. V. 290 (45). P. 27280–27296.

https://doi.org/10.1074/jbc.M115.677492

- Morales-Rios E., Montgomery M.G., Leslie A.G., Walker J.E. Structure of ATP synthase from *Paracoccus denitrificans* determined by X-ray crystallography at 4.0 A resolution // PNAS USA. 2015. V. 112 (43). P. 13231–13236. https://doi.org/10.1073/pnas.1517542112
- Nannenga B.L., Gonen T. Protein structure determination by MicroED // Curr. Opin. Struct. Biol. 2014. V. 27. P. 24–31.

https://doi.org/10.1016/j.sbi.2014.03.004

- Nelson N. Evolution of organellar proton-ATPases // Biochim. Biophys. Acta. 1992. V. 1100 (2). P. 109–124. https://doi.org/10.1016/0005-2728(92)90072-a
- Nelson N., Taiz L. The evolution of H+-ATPases // Trends Biochem. Sci. 1989. V. 14 (3). P. 113–116. https://doi.org/10.1016/0968-0004(89)90134-5
- Nicholls D.G. The hunt for the molecular mechanism of brown fat thermogenesis // Biochimie. 2017. V. 134.

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ том 140 № 5 2020

P. 9–18.

https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.09.003

- Nijtmans L.G., Klement P., Houstěk J. Assembly of mitochondrial ATP synthase in cultured human cells: implications for mitochondrial diseases // Biochim. Biophys. Acta. 1995. V. 1272 (3). P. 190–198. https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00087-9
- Paumard P, Vaillier J., Coulary B. et al. The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology // EMBO J. 2002. V. 21 (3). P. 221–230. https://doi.org/10.1093/emboj/21.3.221
- Pecina P., Nůsková H., Karbanová V. et al. 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. V. 1859 (5). P. 374–381.

https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2018.02.007

Peters A., Schweiger U., Pellerin L. et al. The selfish brain: competition for energy resources // Neurosci. Biobehav. Rev. 2004. V. 28 (2). P. 143–180. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.002

- Magistretti P.J., Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging // Neuron. 2015. V. 86 (4). P. 883–901. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035
- Pogoryelov D., Yildiz O., Faraldo-Gómez J.D., Meier T. High-resolution structure of the rotor ring of a protondependent ATP synthase // Nat. Struct. Mol. Biol. 2009. V. 16 (10). P. 1068–1073. https://doi.org/10.1038/nsmb.1678
- Pullman M.E., Monroy G.C. A naturally occurring inhibitor of mitochondrial adenosine triphosphatase // J. Biol. Chem. 1963. V. 238 (11). P. 3762–3769.
- Reed T., Perluigi M., Sultana R. et al. Redox proteomic identification of 4-hydroxy-2-nonenal-modified brain proteins in amnestic mild-cognitive impairment: insight into the role of lipid peroxidation in the progression and pathogenesis of Alzheimer's disease // Neurobiol. Dis. 2008. V. 30 (1). P. 107–120. https://doi.org/10.1016/i.nbd.2007.12.007
- *Reidlinger J., Muller V.* Purification of ATP synthase from *Acetobacterium woodii* and identification as a Na(+)-translocating F1F0-type enzyme // Eur. J. Biochem. 1994. V. 223 (1). P. 275–283. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb18992.x
- Richter M.L., Samra H.S., He F., Giessel A.J., Kuczera K.K. Coupling proton movement to ATP synthesis in the chloroplast ATP synthase // J. Bioenerg. Biomembr. 2005. V. 37 (6). P. 467–473. https://doi.org/10.1007/s10863-005-9493-9
- Rubinstein J.L., Walker J.E., Henderson R. Structure of the mitochondrial ATP synthase by electron cryomicroscopy // EMBO J. 2003. V. 22 (23). P. 6182–6192. https://doi.org/10.1093/emboj/cdg608
- Salomon A.R., Voehringer D.W., Herzenberg L.A., Khosla C. Apoptolidin, a selective cytotoxic agent, is an inhibitor of F0F1-ATPase // Chem. Biol. 2001. V. 8 (1). P. 71–80. https://doi.org/10.1016/s1074-5521(00)00057-0
- Schagger H., Pfeiffer K. Supercomplexes in the respiratory chain of yeasts and mammalian mitochondria // EMBO J. 2000. V. 19 (8). P. 1777–1783. https://doi.org/10.1093/emboj/19.8.1777

*Schapira A.H.* Mitochondrial disease // Lancet. 2006. V. 368 (9529). P. 70–82.

https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61305-6

- Scholte H.R. The biochemical basis of mitochondrial diseases // J. Bioenerg. Biomembr. 1988. V. 20 (2). P. 161–191. https://doi.org/10.1007/BF00768393
- Smith C.P., Thorsness P.E. Formation of an energized inner membrane in mitochondria with a γ-deficient F<sub>1</sub>-ATPase // Eukaryot. Cell. 2005. V. 4 (12). P. 2078–2086. https://doi.org/10.1128/EC.4.12.2078-2086.2005
- Strauss M., Hofhaus G., Schröder R.R., Kühlbrandt W. Dimer ribbons of ATP synthase shape the inner mitochondrial membrane // EMBO J. 2008. V. 27 (7). P. 1154– 1160.

https://doi.org/10.1038/emboj.2008.35

- *Terni B, Boada J., Portero-Otin M. et al.* 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. V. 20 (1). P. 222–233. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00266.x
- van Heeke G., Deforce L., Schnizer R.A. et al. Recombinant bovine heart mitochondrial F1-ATPase inhibitor protein: overproduction in *Escherichia coli*, purification and structural studies // Biochemistry. 1993. V. 32 (38). P. 10140–10149.

https://doi.org/10.1021/bi00089a033

*Vollmar M., Schlieper D., Winn M. et al.* Structure of the c14 rotor ring of the proton translocating chloroplast ATP // J.

Biol. Chem. 2009. V. 284 (27). P. 18228–18235. https://doi.org/10.1074/jbc.M109.006916

- *Walker J.E., Dickson V.K.* The peripheral stalk of the mitochondrial ATP synthase // Biochim. Biophys. Acta. 2006. V. 1757 (5–6). P. 286–296. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2006.01.001
- Watt I.N., Montgomery M.G., Runswick M.J. et al. Bioenergetic cost of making an adenosine triphosphate molecule in animal mitochondria // PNAS USA. 2010. V. 107 (39). P. 16823–16827. https://doi.org/10.1073/pnas.1011099107
- Wittig I., Schagger H. Structural organization of mitochondrial ATP synthase // Biochim. Biophys. Acta. 2008.
  V. 1777 (7–8). P. 592–598. https://doi.org/10.1016/j.bbabio.2008.04.027
- *Xu T., Pagadala V., Mueller D.M.* Understanding structure, function, and mutations in the mitochondrial ATP synthase // Microb. Cell. 2015. V. 2 (4). P. 105–125. https://doi.org/10.15698/mic2015.04.197
- Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders // Brain. 2004. V. 127 (10). P. 2153–2172. https://doi.org/10.1093/emboj/17.24.7170
- Zhou A., Rohou A., Schep D.G. et al. Structure and conformational states of the bovine mitochondrial ATP synthase by cryo-EM // Elife. 2015. V. 4. P. e10180. https://doi.org/10.7554/eLife.10180

# **ATP Synthase of Cells**

## E. V. Uzlova<sup>*a*</sup>, \* and S. M. Zimatkin<sup>*a*</sup>

<sup>a</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus \*e-mail: uzlovaliza@gmail.com

In the following review we collected and analyzed the currently available data on structure and organization, localization, working mechanisms and functions of a universal (is present in all prokaryotic and eukaryotic cells) in nature and unique on their characteristics enzyme, synthesizing ATP – ATP synthase. Proper assembly and functioning of ATP synthase are the required conditions for the normal process of oxidative phosphorylation, the result of which is energy storage in the form of ATP. A large number of diseases, including neurodegenerative and mitochondrial, are associated with ATP synthase disorders.

Keywords: ATP synthase, mitochondria, prokaryotes, eukaryotes, oxidative phosphorylation