БИОХИМИЯ, 2023, том 88, вып. 11, с. 2221 – 2234

УДК 577.21

РАЗНООБРАЗИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ АППАРАТОВ МИТОХОНДРИЙ

Обзор

© 2023 М.В. Балева, У.Е. Пиунова, И.В. Чичерин, С.А. Левицкий, П.А. Каменский*

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119234 Москва, Россия; электронная почта: piotr.kamenski@gmail.com

Поступила в редакцию 18.07.2023
После доработки: 25.09.2023
Принята к публикации 26.09.2023

Эволюция митохондрий протекала независимо в разных эукариотических линиях, что отражается в многообразии митохондриальных геномов и механизмов их экспрессии, наблюдаемых у разных представителей эукариот. Митохондрии утратили подавляющее большинство генов своего бактериального предка, часть из которых была перенесена в ядро, а остальные – утрачены. Таким образом, в митохондриях практически всех эукариотических клеток сохранились сравнительно небольшие геномы, а также аппараты их репликации, транскрипции и трансляции. Зависимость от ядерного генома, особенности митохондриальных транскриптов, необходимость синтеза высокогидрофобных мембранных белков привели к тому, что аппарат митохондриальной трансляции, полученный от бактериального предка, претерпел ряд существенных изменений. Он сохранил базовую структуру, необходимую для осуществления синтеза белка, но стал более специализированным и лабильным. В данном обзоре мы рассматриваем изменения, произошедшие в процессе инициации митохондриальной трансляции, а также то, как эволюция митохондрий отразилась на функциях основных факторов инициации биосинтеза белка в этих органеллах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митохондрии, факторы инициации трансляции, регуляция трансляции, трансляция.

DOI: 10.31857/S0320972523110143, **EDN:** MPXROI

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии – двумембранные органеллы эукариотической клетки, предки которых относятся к альфа-протеобактериям, родственным современной группе Rickettsiales [1]. Роль митохондрий в жизнедеятельности клетки сложно переоценить: помимо дыхания, они участвуют в метаболизме аминокислот и нуклеотидов, в биогенезе липидов и железосерных (Fe/S) кластеров, являются ключевым сигнальным пунктом клетки и регуляторами апоптоза [2–4]. В результате эволюции митохондрии утратили большую часть генов своего бактериального предка, которые либо были полностью утеряны, либо перенесены в ядерный геном [5]. Подавляющее большинство белков митохондрий кодируются ядерным геномом, синтезируются в цитозоле, а затем импортируются в митохондрии.

Возникновение митохондрий предшествовало разделению общего эволюционного ствола древних эукариот на ряд ветвей, давших начало новым типам. Этим может быть объяснено и существующее разнообразие митохондриальных геномов, отличающихся структурой, размером, а также организацией процессов экспрессии митохондриальных генов у разных групп эукариот. Большинство животных, за исключением некоторых артропод, моллюсков и нематод, имеют исключительно компактные митохондриальные геномы (~16 тпн) в виде кольцевой молекулы с ограниченным числом некодирующих последовательностей [6]. В то же время митохондриальные геномы растений намного больше (до нескольких сотен тпн)

Принятые сокращения: 5'-НТО – 5'-нетранслируемая область; P-сайт – пептидильный участок; тпн – тысяча пар нуклеотидов; mtIF – митохондриальные факторы инициации; PPR – семейство пентатрикопептидных белков; SD – последовательности Шайна–Дальгарно.

* Адресат для корреспонденции.

и сильно отличаются по размеру даже у близкородственных видов [7]. Так, митохондриальный геном *Silene latifolia* состоит из всего одной хромосомы размером 253 тпн, в то время как у *Silene conica* он состоит из 128 хромосом, размер которых варьирует от 44 до 192 тпн. Интересна организация митохондриального генома у представителей отряда Trypanosomatida. Трипаносомная митохондриальная ДНК представляет собой сеть из многочисленных макси- и мини-колец, связанных по типу катенанов, причем основную генетическую информацию содержат в себе макси-кольца, а в миникольцах закодированы малые РНК [8]. Митохондриальные ДНК могут кодировать транспортные и рибосомные РНК, а также белки, участвующие в репликации и экспрессии митохондриального генома, митохондриальной трансляции, а также субъединицы комплексов цепи окислительного фосфорилирования. Количество оставшихся белок-кодирующих генов также варьирует от двух (*Cox1* и *Cox3*) – у *Chromera velia* до 67 – у *Reclimonas americans*, хотя большинство митохондриальных геномов содержат от 12 до 20 генов [5, 9]. Несмотря на небольшое количество генов, оставшихся в составе митохондриальной ДНК, митохондрии сохранили полностью функциональный аппарат для их транскрипции и трансляции, основанный на упрощенной бактериальной модели, дополненной в результате эволюции новыми чертами и факторами, уникальными для каждого вида эукариот.

ЭВОЛЮЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ РИБОСОМ

Процесс трансляции в митохондриях осуществляется особыми митохондриальными рибосомами (миторибосомами) – РНК-белковыми комплексами, которые преобразуют закодированную в мРНК генетическую информацию в белки. Подобно всем рибосомам, миторибосомы состоят из двух субъединиц: большой и малой. Данные структурного и филогенетического анализа миторибосомной РНК и миторибосомных белков указывают на то, что рибосомы митохондрий произошли от сходных органелл бактериального предшественника, альфа-протеобактериального предка митохондрий [10]. Миторибосомы крайне гетерогенны по содержанию рРНК. Общая масса рРНК в исследованных миторибосомах колеблется от 0,5 МДа у *Caenorhabditis elegans* до 1,6 МДа – у *Neurospora crassa*, что сопоставимо с массой рРНК в бактериальной рибосоме (1,4 МДа) [11]. Резкое уменьшение количества митохондриальной рРНК в основном характерно для билатеральных Metazoa, к которым относятся млекопитающие. Например, миторибосомы млекопитающих на 25–30% состоят из РНК, в то время как бактериальные рибосомы – на 60–70% [11]. В отличие от бактериальных и цитоплазматических рибосом, миторибосомы большинства организмов утратили 5S рРНК, но у некоторых организмов она сохранилась. По данным структурных исследований, 5S рРНК была обнаружена в составе миторибосом *Arabidopsis thaliana* [12], также неканонические 5S рРНК обнаруживаются у *Chlamydomonas reinhardtii* [13] и *Plasmodium falciparum* [14]. У млекопитающих в состав большой субъединицы миторибосом входят митохондриальные тРНК^{Val} или тРНК^{Phe}, занимающие место 5S рРНК [15].

Эволюция митохондриальных рРНК происходила в разных направлениях: как деградации, так и экспансии. Например, РНК большой субъединицы дрожжевой рибосомы характеризуется появлением значительных дополнительных участков по сравнению с бактериальной 16S рРНК. Все эти участки располагаются на периферии, некоторые из них участвуют в формировании «ножки» для ассоциации миторибосомы дрожжей с поверхностью внутренней митохондриальной мембраны [16]. Реорганизация рРНК в ходе эволюции привела к тому, что часть бактериальных белков была утрачена миторибосомой. Так, редукция петель h8, h9 и h44 в 18S рРНК малой субъединицы миторибосомы *Arabidopsis* привела к потере рибосомного белка S20. Удаление 5S рРНК у дрожжей совпало с потерей белков большой субъединицы bL25m и uL18m [9]. В целом, в процессе эволюции митохондриальная рибосома увеличила белковую массу в большинстве эукариотических линий.

Часть миторибосомных белков – гомологов рибосомных белков бактерий, имеют значительно большую массу или характеризуются наличием *N*- или *C*-концевых удлинений. Иногда это связано с компенсацией потери структурных доменов рРНК и необходимостью стабилизации структуры рибосомы. Многие эволюционно новые миторибосомные белки были рекрутированы из цитоплазмы. Чаще всего они не входят в состав кора миторибосомы, а располагаются преимущественно на периферии [11, 17]. Часть из этих белков, например mS39, mL41 и mL46, являются консервативными среди эукариот, в то время как другие белки можно отнести к видоспецифичным [18]. Нередки примеры бифункцио-

нальности некоторых приобретенных миторибосомных белков. Например, белок малой субъединицы mS29 является участником апоптоза, индуцируемого Dap3, а также способен проявлять GTPазную активность [19].

Вероятно, такое разнообразие митохондриальных рибосом определяется описанным выше разнообразием геномов митохондрий и отражает их специализацию к биосинтезу небольшого количества митохондриально кодируемых белков.

СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ИНИЦИАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ

Большинство митохондриальных белоккодирующих генов несут в себе информацию о первичной структуре субъединиц комплексов цепи окислительного фосфорилирования. Однако большая часть субъединиц этих комплексов кодируется в ядре, синтезируется в перимитохондриальных областях цитозоля и импортируется в митохондрии. Для корректной сборки комплексов необходима четкая взаимная координация митохондриальной трансляции и биосинтеза митохондриальных белков в цитозоле. По всей видимости, ключевой стадией такой регуляции является инициация трансляции, которая в митохондриях существенно отличается от бактериальной.

Трансляция у бактерий начинается с привлечения мРНК к малой рибосомной субъединице и правильного позиционирования стартового кодона, за эти процессы отвечают факторы инициации IF1, IF2 и IF3. Фактор IF3 связывается с малой рибосомной субъединицей, предотвращая ее реассоциацию с 50S-субъединицей и формируя пул свободных 30S-субъединиц, необходимых для инициации трансляции [20]. Фактор IF1 блокирует A-сайт малой субъединицы рибосомы, способствуя позиционированию инициаторной тРНК в пептидильный участок (P-сайт). Далее тройственный комплекс, состоящий из IF2, GTP и инициаторной аминоацил-тРНК (fMet-тРНК), связывается с малой рибосомной субъединицей. Благодаря узнаванию последовательности Шайна–Дальгарно (SD) в составе мРНК последовательностью анти-Шайна–Дальгарно (анти-SD) 16S рРНК происходит позиционирование стартового кодона в P-сайте рибосомы. IF2 в комплексе с GTP способствует установке инициаторной тРНК в P-сайт. При этом IF3 дискриминирует элонгаторную тРНК и стимулирует образование преинициаторного комплекса, увеличивая скорость кодон-антикодонового взаимодействия. Также IF3 способствует диссоциации псевдо-инициаторных комплексов (содержащих отличную от инициаторной тРНК) и неканонических инициаторных комплексов (содержащих стартовый кодон, отличный от AUG, GUG и UUG). Формирование правильного кодон-антикодонового взаимодействия приводит к ассоциации субъединиц 30S и 50S, диссоциации IF3, гидролизу GTP фактором IF2 и высвобождению факторов IF2 и IF1 [21].

Помимо описанного канонического способа, у бактерий существует еще два механизма инициации трансляции (рис. 1). Один из них – «сквозное прочтение» («readthrough»), заключается в том, что после терминации трансляции первого цистрона на полицистронной мРНК рибосома не диссоциирует на субъединицы, а продолжает сканирование мРНК до следующего стартового кодона [22]. Важную роль в инициации по данному механизму играет фактор IF3.

Помимо мРНК с 5'-нетранслируемой областью (5'-НТО), в составе которой есть последовательность SD, у бактерий есть и так называемые безлидерные мРНК, лишенные 5'-НТО [23]. У таких мРНК стартовый кодон находится непосредственно на 5'-конце или на небольшом расстоянии от него. В этом случае трансляция начинается путем связывания стартового кодона ассоциированной 70S-рибосомой. Результаты *in vitro* исследований указывают на то, что при данном механизме факторы инициации не играют важной роли, но их наличие оказывает стимулирующее воздействие на инициацию трансляции, а в случае некоторых мРНК они все же оказываются необходимыми [24].

Отличительной особенностью митохондриальных мРНК является использование стартовых кодонов, отличных от AUG [25]. Так, в случае млекопитающих синтез субъединицы 2 NADH-дегидрогеназы (ND2) начинается с AUU, а синтез ND1, ND3 и ND5 – с AUA. Все митохондриальные мРНК млекопитающих характеризуются очень короткой, всего 1–3 нуклеотида, 5'НТО или полным ее отсутствием, в то время как мРНК митохондрий дрожжей и растений характеризуются протяженными 5'-концевыми удлинениями [26]. Кроме того, все митохондриальные мРНК и рРНК малой рибосомной субъединицы не содержат последовательностей SD и анти-SD [27]. Все эти особенности митохондриальных мРНК указывают на то, что процесс инициации трансляции в митохондриях должен отличаться от канонического для бактерий.

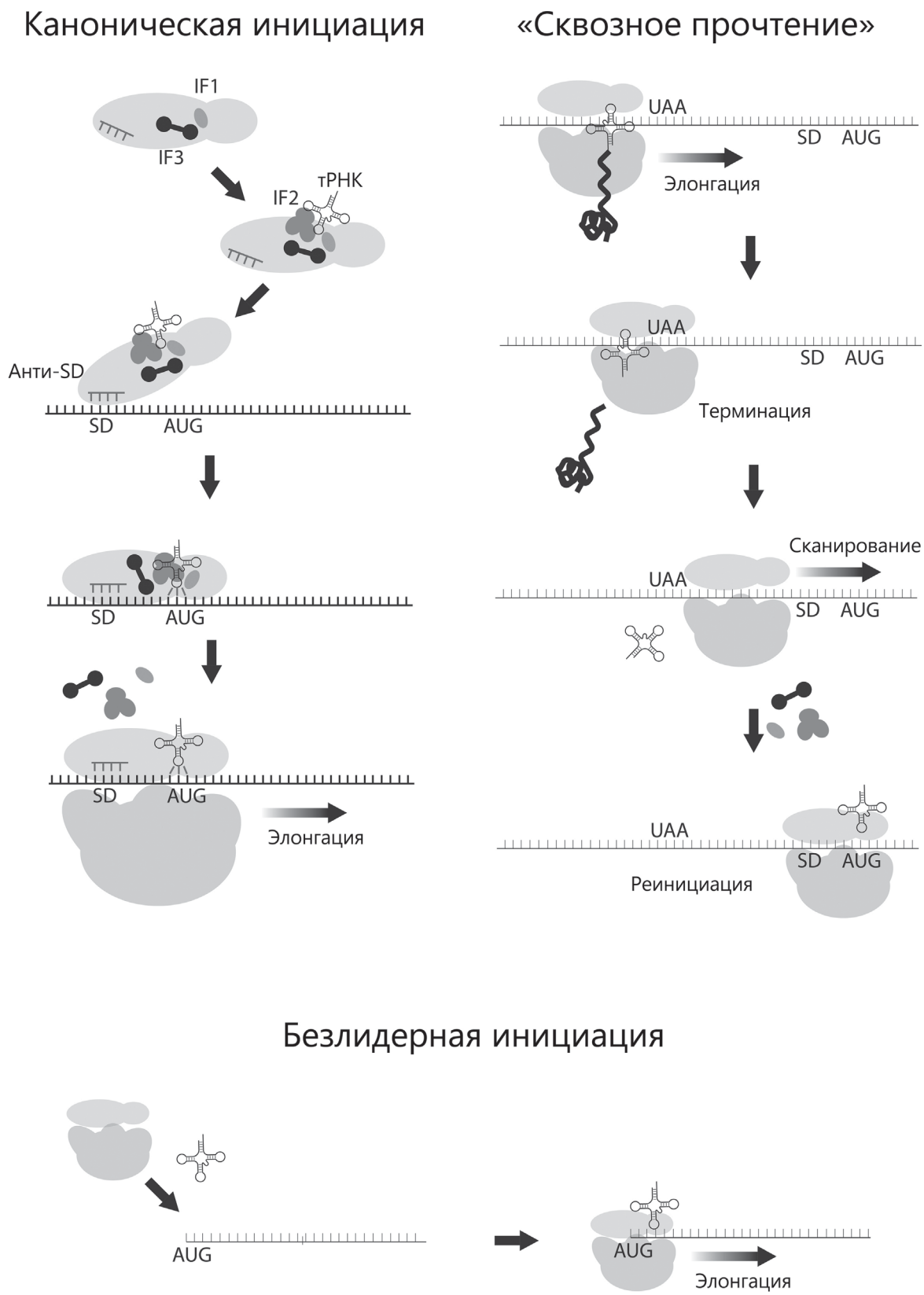

Рис. 1. Инициация трансляции у бактерий. У бактерий в основе инициации трансляции могут лежать три механизма. При канонической инициации последовательность Шайна–Дальгарно (SD) узнается последовательностью анти-Шайна–Дальгарно (anti-SD), входящей в состав 16S рРНК. Рибосома может не диссоциировать после прочтения стоп-кодона (UAA) на субъединицы, а продолжить сканирование, пока не найдет следующий стартовый (AUG) кодон. В случае безлидерных мРНК целая рибосома инициирует трансляцию, хотя механизм узнавания стартового кодона не ясен

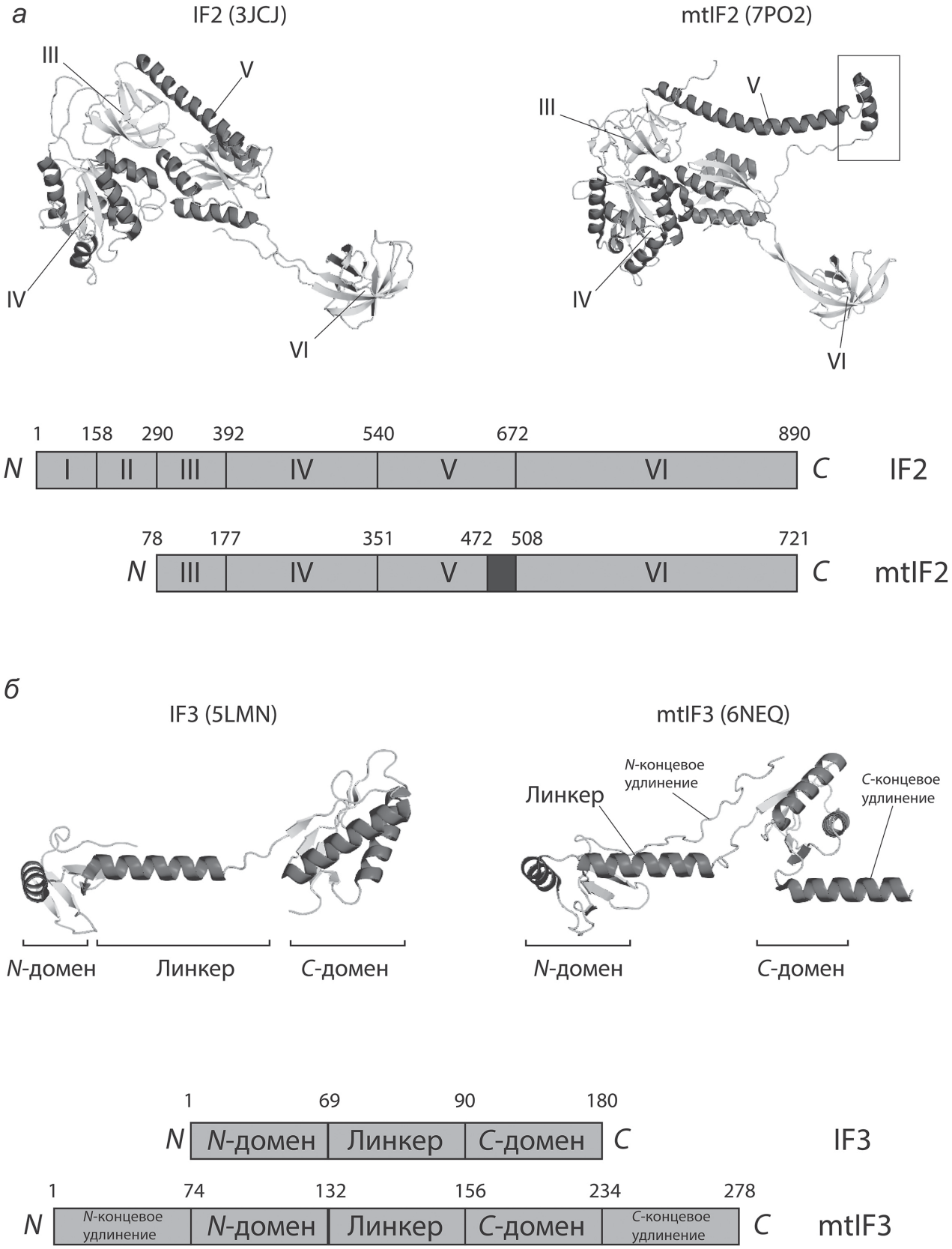

Рис. 2. Доменная организация и структура бактериальных факторов инициации и их гомологов из митохондрий млекопитающих. *а* – Структуры бактериального IF2 (PDB ID: 3JCJ) и митохондриального mtIF2 (PDB ID: 7PO2). Митохондриальный mtIF2 характеризуется отсутствием двух *N*-концевых доменов и наличием вставки между V и VI доменами, взаимодействующей с А-сайтом рибосомы, подобно бактериальному IF1 (отмечена квадратным выделением). *б* – Структуры бактериального IF3 (PDB ID: 5MLN) и митохондриального mtIF3 (PDB ID: 6NEQ)

В первую очередь различия наблюдаются в количестве факторов инициации и их функциях. Роль фактора IF2 является ключевой в процессе инициации трансляции у бактерий. Он специфически связывает инициаторную fMet-тРНК и правильно позиционирует ее в P-сайте малой субъединицы, увеличивая скорость и точность инициации трансляции [28]. Это единственный фактор инициации, для которого были обнаружены гомологи в митохондриях всех эукариот. Бактериальный IF2 состоит из дивергентных *N*-концевых доменов I и II, участвующих в связывании с малой рибосомной субъединицей, домена III, функция которого не ясна, высококонсервативного домена IV, обладающего GTPазной активностью, и двух *C*-концевых доменов (V и VI). Митохондриальные факторы инициации 2 (mtIF2) лишены первых двух доменов, однако сохранили в остальном схожую с бактериальным доменную структуру, имея в своем составе домены III–VI (рис. 2, *а*). Следует подчеркнуть, что в отличие от бактериального IF2, у которого только два *N*-концевых домена влияют на связывание с малой субъединицей рибосомы, для эффективного взаимодействия mtIF2 с 28S-субъединицей миторибосомы млекопитающих необходимо сохранение интактной мультидоменной структуры фактора [29]. Также митохондриальные IF2 имеют вставку между доменами V и VI, длина и последовательность которой отличается у разных видов. Эта вставка взаимодействует с A-сайтом рибосомы подобно бактериальному IF1, гомологов которого в митохондриях обнаружить не удалось [30]. Таким образом, функции бактериальных факторов IF1 и IF2 в митохондриях выполняются mtIF2, что также подтверждается тем, что mtIF2 может заменить IF1 и IF2 в клетках *Escherichia coli* [31], и данными структурных исследований взаимодействия mtIF2 с рибосомой *E. coli* [32]. Несмотря на функциональную и структурную схожесть, механизм действия бактериального IF2 и митохондриального mtIF2 может отличаться. Так, в митохондриях млекопитающих инициация трансляции безлидерных мРНК, как и у бактерий, может осуществляться целой рибосомой, но mtIF2, вероятно, играет важную роль в этом процессе [33]. Так, делеция в гене, кодирующем mtIF2 в клетках линии HEK293T, приводит к полной остановке митохондриальной трансляции.

Совершенно отличная ситуация характерна для дрожжей. Хотя механизм инициации трансляции в митохондриях дрожжей до сих пор остается неясным, роль mtIF2 в нем может варьировать в зависимости от вида. Например, делеция гена *mtIF2* у *Schizosaccharomyces pombe* приводит к снижению эффективности трансляции всех мРНК [34], а у *Saccharomyces cerevisiae* – всех, кроме *Cytb* и *Atp9* [35].

Митохондриальный фактор инициации трансляции 3 (mtIF3) характеризуется низкой степенью гомологии как между разными видами, так и по отношению к бактериальному IF3 (20–25% гомологии). Тем не менее данные *in vitro* исследований указывают на то, что mtIF3 функционально схож с бактериальным IF3 [36]. Митохондриальный mtIF3, подобно бактериальному IF3, состоит из двух доменов N и C, соединенных линкером, но имеет дополнительные удлинения на обоих концах протяженностью приблизительно 30 а.о. (рис. 2, *б*). В отличие от бактериального IF3, у которого с 30S-рибосомой связывается только C-домен [37], оба домена mtIF3 млекопитающих связываются с 28S малой субъединицей миторибосомы, а концевые удлинения препятствуют присоединению 39S большой субъединицы [38, 39]. Удаление концевых удлинений влияет на функции mtIF3 млекопитающих: удаление *C*-концевого удлинения нарушает способность mtIF3 дестабилизировать неканонические или псевдо-инициаторные комплексы в трансляционной системе *E. coli*, а удаление *N*-концевого удлинения многократно увеличивает сродство фактора к 39S-субъединице.

У дрожжей *Sac. cerevisiae* удаление концевых удлинений у Aim23p, дрожжевого митохондриального гомолога IF3, приводит к потере, функциональной активности белка, вызывая фенотип, аналогичный полной делеции белка [40]. Подобные данные указывают на то, что механизмы действия белков Aim23p и mtIF3 млекопитающих (гомологов IF3) отличаются, несмотря на общность функций. Доказательством этому могут служить и данные по исследованию делеций генов данных белков. Делеция гена, кодирующего IF3 в бактериях *E. coli*, летальна [41]. Результаты делеции генов митохондриальных факторов, гомологичных IF3, у различных организмов разнятся. Так, делеция гена, кодирующего mtIF3 у дрожжей *Sch. pombe*, никак не влияет ни на рост клеток, ни на митохондриальную трансляцию [34]. В то же время делеция гена, кодирующего Aim23 в клетках дрожжей *Sac. cerevisiae*, приводит к нарушению роста клеток на средах с несбраживаемым источником углерода, что указывает на снижение митохондриальной функции. Однако возникновение митохондриальной дисфункции в этом

случае не связано со снижением эффективности трансляции, а определяется ее разбалансировкой: происходит значительное снижение синтеза компонентов цитохром *c*-оксидазного комплекса и увеличение синтеза компонентов АТР-синтазы [42]. В дальнейшем было показано, что, по крайней мере в случае биосинтеза белка Cox2, подобный эффект может быть объясним тем, что Aim23p взаимодействует с белком Pet111 [43], который усиливает эффективность трансляции мРНК *Cox2*. Делеция в гене, кодирующем mtIF3 в некоторых линиях клеток человека, также приводит к митохондриальной дисфункции в результате снижения синтеза белка Atp6 [33, 44]. Стоит отметить, что несмотря на незначительное влияние mtIF3 на митохондриальную трансляцию в клеточных линиях, делеция в гене *mtIF3* на уровне организма у млекопитающих летальна: гомозиготные мыши, нокаутные по гену *mtIF3*, умирают на стадии эмбриона, в то время как гетерозиготные особи характеризуются развитием у них прогрессирующей кардиомиопатии. Исследование профиля митохондриальной трансляции в клетках сердечных мышц таких животных выявляет снижение уровня синтеза белка ND3 [45]. Суммируя вышеприведенные данные, mtIF3 можно рассматривать как тканеспецифический регулятор трансляции определенных мРНК в митохондриях млекопитающих, хотя механизм его действия остается неясным. В случае бицистронной мРНК *Atp8–Atp6*, mtIF3 может участвовать в «readthrough» инициации, подобно бактериальному IF3. В подтверждение этому предположению недавно проведенный анализ распределения рибосом на митохондриальных мРНК в клетках линии HEK293, нокаутной по гену *mtIF3*, выявил изменение загрузки мРНК миторибосомами на бицистронной матрице *Atp8–Atp6*: снижение количества рибосом на участке, соответствующем области кодирования белка Atp6, и увеличение – на участке кодирования белка Atp8 [33].

Таким образом, можно заключить, что митохондрии унаследовали от своего бактериального предшественника набор факторов инициации трансляции. Они сохранили большинство своих изначальных «бактериальных» функций, что подтверждается данными различных исследований, проведенных преимущественно на гетерологичных системах. Тем не менее эти факторы могли приобрести дополнительные функции, связанные с ходом эволюции мРНК, митохондриального генетического кода и миторибосом.

СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕКРУТИРОВАНИЯ мРНК

На первых этапах инициации трансляции мРНК рекрутируется рибосомой для выбора стартового кодона. У бактерий в основе этого процесса лежит механизм комплементарного взаимодействия между последовательностью SD, расположенной перед стартовым кодоном, и последовательностью анти-SD 16S рРНК. Все митохондриальные мРНК эукариот лишены последовательности SD, а у некоторых из них также нет и 5'-НТО, которые могли бы участвовать в фактор-зависимой регуляции выбора стартового кодона.

Наличие у митохондриальных мРНК пекарских дрожжей протяженных 5'-концевых удлинений при отсутствии специфических сайтов посадки рибосом должно создавать трудности при выборе стартового кодона. Подобная проблема в цитоплазматической трансляции решается тем, что преинициаторный комплекс связывается с кэпированным 5'-концом мРНК и сканирует 5'-НТО в поисках стартового кодона [46]. В митохондриях нет факторов для реализации подобного сканирующего механизма, а мРНК не кэпированы. Вместо этого у дрожжей есть набор так называемых трансляционных активаторов (см. таблицу), которые связываются с 5'-нетранслируемыми областями и миторибосомными субъединицами [47, 48], способствуя выбору правильного стартового кодона. Данные криоэлектронной микроскопии указывают на то, что область рядом с туннелем выхода пептида на миторибосоме дрожжей может служить некой общей платформой для различных активаторов [49]. Большая часть этих трансляционных активаторов относится к семейству пентатрикопептидных (PPR) белков, которые характеризуются РНК-связывающей способностью.

Все закодированные в митохондриальном геноме *Sac. cerevisiae* белки, за исключением Var1, являются коровыми компонентами комплексов цепи окислительного фосфорилирования, необходимой для обеспечения энергетических потребностей клетки [58]. Помимо митохондриально закодированных белков, в состав комплексов цепи окислительного фосфорилирования входят продукты цитоплазматической трансляции, поэтому сборка этих комплексов требует очень тонкой настройки, с одной стороны, но и достаточной пластичности – с другой, чтобы обеспечить адаптацию к быстро меняющимся энергетическим потребностям клетки. Для этого некоторые трансляционные активаторы создают петли обратной

Трансляционные активаторы в митохондриях *Saccharomyces cerevisiae*

Регулируемая мРНК	Активатор	PPR	Механизм действия	Гомолог *Homo sapiens*
Cox1	Pet309	PPR+	Pet309 связывает 5'-НТО мРНК *Cox1*, способствуя синтезу полноразмерного белка Cox1 [50]; делеция гена *Pet309* приводит к прекращению синтеза белка Cox1; правильное связывание рибосомы на мРНК регулирует так же белок Mss51; делеция гена *Mss51* приводит к изменению характера взаимодействия Pet309 с мРНК и синтезу нового белка (15 кДа) [51]	LRPPRC
	Mss51	PPR–		Zmynd17
Cox2	Pet111	PPR+	связывает мРНК *Cox2* в двух сайтах (ближе к 5'-концу и недалеко от стартового кодона), предотвращая образование вторичных структур, ингибирующих трансляцию [52]	–
Cox3	Pet54	PPR–	Pet54 непосредственно связывается с 5'-НТО мРНК *Cox3*, способствуя формированию «активационного» комплекса Pet122–Pet54–Pet494 для эффективного синтеза белка Cox3 [53, 54]	–
	Pet122	PPR–		–
	Pet494	PPR–		–
Cytb	Cbs1	PPR–	Cbs1 связывается с 5'-НТО мРНК *Cytb*, способствуя дальнейшему ее связыванию с большой субъединицей рибосомы в присутствии Cbs2 и Cbp1; при этом Cbs1 оказывает ингибирующее действие, препятствуя началу трансляции; блок трансляции снимается тогда, когда Cbs1 вытесняется из комплекса мРНК–рибосома белками Cbp3–Cbp6[55]	–
	Cbs2	PPR–		–
	Cbp1	PPR+		–
	Cbp3	PPR–		UQCC1
	Cbp6	PPR–		UQCC2
Atp6/8	Atp22	PPR+	хотя *Atp6* и *Atp8* находятся в составе бицистронного транскрипта, делеция гена, кодирующего Atp22, влияет на синтез только белка Atp6 [56]; механизм влияния Atp22 на трансляцию мРНК *Atp6* не ясен	–
Atp9	Aep1/Nca1 Aep2/Atp13	PPR+	механизм действия факторов неясен [56]	–
		PPR+		–
Var1	Sov1	PPR+	Sov1 связывает мРНК *Var1* благодаря наличию PPR-доменов, обеспечивая ее эффективную трансляцию; механизм действия неясен [57]	–

связи, которые координируют синтез митохондриальных полипептидов и сборку функционально активных комплексов дыхательной цепи. Так, например, синтез апоцитохрома *b* зависит сразу от пяти активаторов: Cbs1, Cbs2, Cbp1, Cbp3 и Cbp6. При этом Cbs1, Cbs2 и Cbp1 связывают 5'-НТО мРНК *Cytb* и рекрутируют ее к большой субъединице миторибосомы, связываясь с выходным туннелем. Далее Cbs1, связанный с 5'-НТО мРНК *Cytb*, вытесняется комплексом Cbp3–Cbp6. Таким образом, 5'-НТО мРНК становится способной связаться с малой субъединицей миторибосомы для инициации трансляции. Новосинтезированный белок связывается с комплексом Cbp3–Cbp6, который участвует в сборке комплекса коэнзим Q–цитохром *c* редуктаза [55]. Подобным образом регулируется и синтез субъединицы цитохром *c*-оксидазы Cox1 в пекарских дрожжах. Так, трансляционный активатор Pet309 связывает 5'-НТО мРНК *Cox1* в присутствии белка Mss51. Далее, Mss51 в комплексе с другими факторами связывает новосинтезированный белок и участвует в сборке цитохром *c*-оксидазы [59]. При нарушениях сборки происходит накопление незрелых интермедиатов, ассоциированных с Mss51, в результате чего уменьшается пул свободного Mss51, что приводит, в свою очередь, к снижению эффективности инициации трансляции мРНК *Cox1* [60].

У млекопитающих митохондриальные мРНК безлидерные: почти все они содержат стартовый кодон непосредственно на 5'-конце. Согласно данным криоэлектронной микроскопии, в связывании этих мРНК участвует белок малой рибосомной субъединицы mS39, расположенный у входа в туннель для мРНК. Своим пентатрикопептидным доменом mS39 связывает мРНК в U-богатом участке в непосредственной близости от седьмого кодона мРНК. Подобный участок достаточно консервативен у большинства из 11 мРНК млекопитающих [30]. Кроме того, для эффективного связывания мРНК митохондриальная рибосома млекопитающих взаимодействует с комплексом белков LRPPRC–SLIRP. Этот комплекс связывается с миторибосомным белком mS39, обеспечивая рекрутирование мРНК и регулируя скорость ее трансляции. Таким образом, комплекс LRPPRC–SLIRP может являться универсальным активатором трансляции в митохондриях млекопитающих [61, 62]. Также более тонкую регуляцию трансляции у млекопитающих, как и у дрожжей, обеспечивают специфические белки-активаторы. Первым найденным белком с такой функцией стал TACO1. Мутации в гене этого белка, обнаруженные у некоторых пациентов, связаны с развитием синдрома Лея и нарушением функции цитохром *c*-оксидазного комплекса. Последнее связано со специфичным влиянием TACO1 на синтез митохондриально кодируемого белка Cox1 [63], корового компонента цитохром *c*-оксидазы. Было показано, что TACO1 имеет несколько участков связывания в 5'-области мРНК *Cox1*, а также имеет сродство к митохондриальной рибосоме, преимущественно связываясь с малой субъединицей, но в меньшей степени взаимодействуя и с ассоциированной миторибосомой [64]. Таким образом, TACO1 может способствовать рекрутированию мРНК *Cox1* к рибосоме, регулируя инициацию трансляции, а также может оказывать влияние и на стадию элонгации.

Еще одним белком – активатором трансляции в митохондриях млекопитающих, является PTCD2, для которого было показано, что он способен специфически регулировать синтез субъединицы Cox3 цитохром *c*-оксидазного комплекса [65]. Было показано, что PTCD2 ассоциирован с моносомой, что может указывать на то, что его механизм регуляции также основан на привлечении мРНК *Cox3* к митохондриальной рибосоме. Активаторы других мРНК в митохондриях млекопитающих к настоящему времени не выявлены.

Подобно дрожжевым, мРНК растений имеют выраженные 5'-НТО. Около половины растительных мРНК имеет А-богатую последовательность (АхААА), расположенную на 19 нуклеотидов выше стартового AUG. В узнавании данной последовательности может участвовать миторибосомный белок mS83, относящийся к семейству PPR [12]. Тем не менее наличие ряда митохондриальных мРНК без последовательности АхААА предполагает существование альтернативных механизмов рекрутирования мРНК в митохондриях растений. Так, в состав митохондриальных рибосом растений входят многочисленные PPR-белки, при том что у дрожжей нет ни одного миторибосомного белка, принадлежащего семейству PPR, а у млекопитающих их всего два – mS39 и mS27. Большинство миторибосомных PPR-белков растений выполняют только структурную роль, за исключением рибосомного белка PPR1, делеция по гену которого существенно влияет на трансляцию всех митохондриальных мРНК [66]. Тем не менее не исключено, что какие-то PPR-белки, входящие в состав миторибосомы, могут выполнять роль трансляционных активаторов, подобно активаторам дрожжей и млекопитающих. Вероятными кандидатами для роли трансляционных активаторов могут служить белки из семейства Rf-PPR, в частности, недавно описанный RFL8. Этот белок специфически активирует трансляцию мРНК *ccmFN2*, кодирующую одну из цепей гем-лиазного комплекса [67].

СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ

Гены, которые практически всегда присутствуют в митохондриальной ДНК, кодируют основные компоненты дыхательной цепи: субъединицы ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 и ND6 NADH-дегидрогеназы; апоцитохром *b* – коэнзим Q–цитохром *c* редуктазы; Cox1, Cox2 и Cox3 – цитохром *c*-оксидазы, а также субъединицы Atp6 и Atp9 АТР-синтазы. Тем не менее бывают исключения. Так, у дрожжей произошла полная потеря комплекса NADH-дегидрогеназы и, следовательно, соответствующих митохондриальных генов [68].

Митохондриально кодируемые субъединицы дыхательной цепи являются крайне гидрофобными белками, синтез которых требует сопряжения со встройкой растущего полипептида во внутреннюю митохондриальную мембрану [69]. Эволюция митохондриального

генома шла по пути увеличения процента генов гидрофобных белков в его составе, что привело к соответствующей специализации миторибосом. Ряд существенных изменений претерпел туннель выхода растущего полипептида [70]. У миторибосом млекопитающих он выстлан белками с более гидрофобными, в сравнении с бактериальными рибосомами, аминокислотами в составе для создания условий корректного фолдинга. Туннель большой субъединицы миторибосом пекарских дрожжей характеризуется наличием двух уникальных адаптаций. Во-первых, вход в туннель сужается из-за образования дополнительной пары оснований в 21S рРНК, а во-вторых, имеется митохондриально-специфическое расширение белка uL23m, приводящее к изгибу выходного туннеля. Миторибосомы связаны с внутренней мембраной митохондрий. У млекопитающих мембранным «якорем» выступает белок mL45 [30], расположенный в области выхода растущего пептида из туннеля на большой субъединице рибосомы. У дрожжей прикрепление миторибосом к мембране осуществляет белок Mba1 и 96-й сегмент рРНК большой субъединицы [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все процессы в митохондриях зависят от белков, которые кодируются ядерным геномом. Кроме этого, процесс трансляции в митохондриях связан со сборкой и функционированием цепи окислительного фосфорилирования. Резонно предполагать, что процессы митохондриальной трансляции должны были адаптироваться к эволюционным изменениям как митохондриального, так и ядерного геномов, а также эволюции дыхания [11]. Подобная адаптация привела к формированию особых митохондриальных рибосом, специализированных для синтеза гидрофобных белков, а также возникновению особых процессов регуляции для обеспечения адаптации синтеза белка к метаболическому статусу клетки.

Эволюция процессов регуляции привела к возникновению факторов, которые влияют на синтез конкретной мРНК. Наличие подобных факторов регуляции, располагающихся на периферии миторибосом, позволяет предположить существование отдельных субпопуляций миторибосом, специализированных для бисинтеза конкретных митохондриально кодируемых белков или их групп. Явление специализации известно для цитоплазматических рибосом [72, 73], хотя в этом случае оно достигается либо внесением модификаций в рРНК или рибосомные белки, либо использованием различных паралогов рибосомных белков.

Факторы регуляции трансляции митохондриальных мРНК не только формируют петли обратной связи, но и участвуют в рекрутировании мРНК к рибосоме, а также определяют выбор стартового кодона. Возможно, расширение функций факторов регуляции привело и к изменению роли факторов инициации трансляции: их универсальные функции стали менее востребованы.

Тем не менее подобные предположения можно сделать лишь для некоторых хорошо изученных объектов, таких как дрожжи или млекопитающие. В то же время для большинства организмов устройство аппарата митохондриальной трансляции остается загадкой.

Вклад авторов. М.В. Балева, У.Е. Пиунова – анализ литературы; М.В. Балева, И.В. Чичерин – написание текста; С.А. Левицкий, П.А. Каменский – редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-14-00008).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andersson, S. G. E., Zomorodipour, A., Andersson, J. O., Sicheritz-Pontén, T., Alsmark, U. C. M., Podowski, R. M., Näslund, A. K., Eriksson, A. S., Winkler, H. H., and Kurland, C. G. (1998) The genome sequence of Rickettsia prowazekii and the origin of mitochondria, *Nature*, **396**, 133-140, doi: 10.1038/24094.
2. Read, A. D., Bentley, R. ET., Archer, S. L., Dunham-Snary, K. J. (2021) Mitochondrial iron-sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology, *Redox Biol.*, **47**, 102164, doi: 10.1016/j.redox.2021.102164.
3. Kastaniotis, A. J., Autio, K. J., Kerätär, J. M., Monteuuis, G., Mäkelä, A. M., Nair, R. R.,

Pietikäinen, L. P., Shvetsova, A., Chen, Z., and Hiltunen, J. K. (2017) Mitochondrial fatty acid synthesis, fatty acids and mitochondrial physiology, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1862**, 39-48, doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.011.

4. De Vitto, H., Arachchige, D. B., Richardson, B. C., and French, J. B. (2021) The intersection of purine and mitochondrial metabolism in cancer, *Cells*, **10**, 2603, doi: 10.3390/cells10102603.
5. Sloan, D. B., Warren, J. M., Williams, A. M., Wu, Z., Abdel-Ghany, S. E., Nair, R. R., Pietikäinen, L. P., Shvetsova, A., Chen, Z., and Hiltunen, J. K. (2018) Cytonuclear integration and co-evolution, *Nat. Rev. Genet.*, **19**, 635-648, doi: 10.1038/s41576-018-0035-9.
6. Boore, J. L. (1999) Animal mitochondrial genomes, *Nucleic Acids Res.*, **27**, 1767-1780, doi: 10.1093/nar/27.8.1767.
7. Gualberto, J. M., Mileshina, D., Wallet, C., Niazi, A. K., Weber-Lotfi, F., and Dietrich, A. (2014) The plant mitochondrial genome: Dynamics and maintenance, *Biochimie*, **100**, 107-120, doi: 10.1016/j.biochi.2013.09.016.
8. Callejas-Hernández, F., Herreros-Cabello, A., del Moral-Salmoral, J., Fresno, M., and Gironès, N. (2021) The complete mitochondrial DNA of *Trypanosoma cruzi*: maxicircles and minicircles, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **11**, 672448, doi: 10.3389/fcimb.2021.672448.
9. Petrov, A. S., Wood, E. C., Bernier, C. R., Norris, A. M., Brown, A., and Amunts, A. (2019) Structural patching fosters divergence of mitochondrial ribosomes, *Mol. Biol. Evol.*, **36**, 207-2019, doi: 10.1093/molbev/msy221.
10. Gray, M. W. (2015) Mosaic nature of the mitochondrial proteome: implications for the origin and evolution of mitochondria, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 10133-10138, doi: 10.1073/pnas.1421379112.
11. Van Der Sluis, E. O., Bauerschmitt, H., Becker, T., Mielke, T., Frauenfeld, J., Berninghausen, O., Neupert, W., Herrmann, J. M., and Beckmann, R. (2015) Parallel structural evolution of mitochondrial ribosomes and OXPHOS complexes, *Genome Biol. Evol.*, **7**, 1235-1251, doi: 10.1093/gbe/evv061.
12. Waltz, F., Soufari, H., Bochler, A., Giegé, P., and Hashem, Y. (2020) Cryo-EM structure of the RNA-rich plant mitochondrial ribosome, *Nat. Plants*, **6**, 377-383, doi: 10.1038/s41477-020-0631-5.
13. Waltz, F., Salinas-Giegé, T., Englmeier, R., Meichel, H., Soufari, H., Kuhn, L., Pfeffer, S., Förster, F., Engel, B. D., Giegé, P., Drouard, L., and Hashem, Y. (2021) How to build a ribosome from RNA fragments in *Chlamydomonas* mitochondria, *Nat. Commun.*, **12**, 7176, doi: 10.1038/s41467-021-27200-z.
14. Feagin, J. E., Harrell, M. I., Lee, J. C., Coe, K. J., Sands, B. H., Cannone, J. J., Tami, G., Schnare, M. N., and Gutell, R. R. (2012) The fragmented mitochondrial ribosomal RNAs of *Plasmodium falciparum*, *PLoS One*, **7**, e38320, doi: 10.1371/journal.pone.0038320.
15. Chrzanowska-Lightowlers, Z., Rorbach, J., and Minczuk, M. (2017) Human mitochondrial ribosomes can switch structural tRNAs – but when and why? *RNA Biol.*, **14**, 1668-1671, doi: 10.1080/15476286.2017.1356551.
16. Amunts, A., Brown, A., Bai, X., Llácer, J. L., Hussain, T., Emsley, P., Long, F., Murshudov, G., Scheres, S. H. W., and Ramakrishnan, V. (2014) Structure of the yeast mitochondrial large ribosomal subunit, *Science*, **343**, 1485-1489, doi: 10.1126/science.1249410.
17. Smits, P., Smeitink, J. A. M., van den Heuvel, L. P., Huynen, M. A., and Ettema, T. J. G. (2007) Reconstructing the evolution of the mitochondrial ribosomal proteome, *Nucleic Acids Res.*, **35**, 4686-4703, doi: 10.1093/nar/gkm441.
18. Scaltsoyiannes, V., Corre, N., Waltz, F., and Giegé, P. (2022) Types and functions of mitoribosome-specific ribosomal proteins across eukaryotes, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 3474, doi: 10.3390/ijms23073474.
19. Koc, E. C., Ranasinghe, A., Burkhart, W., Blackburn, K., Koc, H., Moseley, A., and Spremulli, L. L. (2001) A new face on apoptosis: death-associated protein 3 and PDCD9 are mitochondrial ribosomal proteins, *FEBS Lett.*, **492**, 166-170, doi: 10.1016/S0014-5793(01)02250-5.
20. Hussain, T., Llácer, 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.e13, doi: 10.1016/j.cell.2016.08.074.
21. Laursen, B. S., Sørensen, H. P., Mortensen, K. K., and Sperling-Petersen, H. U. (2005) Initiation of protein synthesis in bacteria, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **69**, 101-123, doi: 10.1128/mmbr.69.1.101-123.2005.
22. Yamamoto, H., Wittek, D., Gupta, R., Qin, B., Ueda, T., Krause, R., Yamamoto, K., Albrecht, R., Pech, M., and Nierhaus, K. H. (2016) 70S-scanning initiation is a novel and frequent initiation mode of ribosomal translation in bacteria, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E1180-E1189, doi: 10.1073/pnas.1524554113.
23. Zheng, X., Hu, G.-Q., She, Z.-S., and Zhu, H. (2011) Leaderless genes in bacteria: clue to the evolution of translation initiation mechanisms in prokaryotes, *BMC Genomics*, **12**, 361, doi: 10.1186/1471-2164-12-361.
24. Leiva, L. E., and Katz, A. (2022) Regulation of Leaderless mRNA Translation in Bacteria, *Microorganisms*, **10**, 723, doi: 10.3390/microorganisms10040723.
25. Temperley, R. J., Wydro, M., Lightowlers, R. N., and Chrzanowska-Lightowlers, Z. M. (2010) Human mitochondrial mRNAs – like members of all families, similar but different, *Biochim. Biophys. Acta*, **1797**, 1081-1085, doi: 10.1016/j.bbabio.2010.02.036.
26. Kazama, T., Yagi, Y., Toriyama, K., and Nakamura, T. (2013) Heterogeneity of the 5'-end in plant mRNA

may be involved in mitochondrial translation, *Front. Plant Sci.*, **4**, 517, doi: 10.3389/fpls.2013.00517.
27. Soto, I., Couvillion, M., Hansen, K. G., McShane, E., Moran, J. C., Barrientos, A., and Churchman, L. S. (2022) Balanced mitochondrial and cytosolic translatomes underlie the biogenesis of human respiratory complexes, *Genome Biol.*, **23**, 170, doi: 10.1186/s13059-022-02732-9.
28. Marzi, S., Knight, W., Brandi, L., Caserta, E., Soboleva, N., Hill, W. E., Gualerzi, C. O., and Lodmell, J. S. (2003) Ribosomal localization of translation initiation factor IF2, *RNA*, **9**, 958-969, doi: 10.1261/rna.2116303.
29. Spencer, A. C., and Spremulli, L. L. (2005) The interaction of mitochondrial translational initiation factor 2 with the small ribosomal subunit, *Biochim. Biophys. Acta*, **1750**, 69-81, doi: 10.1016/j.bbapap.2005.03.009.
30. Kummer, E., Leibundgut, M., Rackham, O., Lee, R. G., Boehringer, D., Filipovska, A., and Ban, N. (2018) Unique features of mammalian mitochondrial translation initiation revealed by cryo-EM, *Nature*, **560**, 263-267, doi: 10.1038/s41586-018-0373-y.
31. Gaur, R., Grasso, D., Datta, P. P., Krishna, P. D. V., Das, G., Spencer, A., Agrawal, R. K., Spremulli, L., and Varshney, U. (2008) A single mammalian mitochondrial translation initiation factor functionally replaces two bacterial factors, *Mol. Cell*, **29**, 180-190, doi: 10.1016/j.molcel.2007.11.021.
32. Yassin, A. S., Haque, Md. E., Datta, P. P., Elmore, K., Banavali, N. K., Spremulli, L. L., and Agrawal, R. K. (2011) Insertion domain within mammalian mitochondrial translation initiation factor 2 serves the role of eubacterial initiation factor 1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 3918-3923, doi: 10.1073/pnas.1017425108.
33. Remes, C., Khawaja, A., Pearce, S. F., Dinan, A. M., Gopalakrishna, S., Cipullo, M., Kyriakidis, V., Zhang, J., Dopico, X. C., Yukhnovets, O., Atanassov, I., Firth, A. E., Cooperman, B., and Rorbach, J. (2023) Translation initiation of leaderless and polycistronic transcripts in mammalian mitochondria, *Nucleic Acids Res.*, **51**, 891-907, doi: 10.1093/nar/gkac1233.
34. Luo, Y., Su, R., Wang, Y., Xie, W., Liu, Z., and Huang, Y. (2019) *Schizosaccharomyces pombe* Mti2 and Mti3 act in conjunction during mitochondrial translation initiation, *FEBS J.*, **286**, 4542-4553, doi: 10.1111/febs.15021.
35. Ostojić, J., Panozzo, C., Bourand-Plantefol, A., Herbert, C. J., Dujardin, G., and Bonnefoy, N. (2016) Ribosome recycling defects modify the balance between the synthesis and assembly of specific subunits of the oxidative phosphorylation complexes in yeast mitochondria, *Nucleic Acids Res.*, **44**, 5785-5797, doi: 10.1093/nar/gkw490.
36. 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.
37. 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**, e00051-17, doi: 10.1128/JB.00051-17.
38. 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, *iScience*, **12**, 76-86, doi: 10.1016/j.isci.2018.12.030.
39. 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, *Nucleic Acids Res.*, **36**, 589-597, doi: 10.1093/nar/gkm1072.
40. Derbikova, K., Kuzmenko, A., Levitskii, S., Klimontova, M., Chicherin, I., Baleva, M., Krasheninnikov, I., and Kamenski, P. (2018) Biological and evolutionary significance of terminal extensions of mitochondrial translation initiation factor 3, *IJMS*, **19**, 3861, doi: 10.3390/ijms19123861.
41. Springer, M., Graffe, M., and Grunberg-Manago, M. (1977) Characterization of an *E. coli* mutant with a thermolabile initiation factor IF3 activity, *Mol. Gen. Genet.*, **151**, 17-26, doi: 10.1007/BF00446908.
42. 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**, 18749, doi: 10.1038/srep18749.
43. Chicherin, I., Levitskii, S., Baleva, M. V., Krasheninnikov, I. A., Patrushev, M. V., and Kamenski, P. (2020) Yeast mitochondrial translation initiation factor 3 interacts with pet111p to promote COX2 mRNA translation, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 3414, doi: 10.3390/ijms21103414.
44. Chicherin, I. V., Baleva, M. V., Levitskii, S. A., Dashinimaev, E. B., Krasheninnikov, I. A., and Kamenski, P. (2020) Initiation factor 3 is dispensable for mitochondrial translation in cultured human cells, *Sci. Rep.*, **10**, 7110, doi: 10.1038/s41598-020-64139-5.
45. Rudler, D. L., Hughes, L. A., Perks, K. L., Richman, T. R., Kuznetsova, I., Ermer, J. A., Abudulai, L. N., Shearwood, A. M. J., Viola, H. M., Hool, L. C., Siira, S. J., Rackham, O., and Filipovska, A. (2019) Fidelity of translation initiation is required for coordinated respiratory complex assembly, *Sci. Adv.*, **5**, eaay2118, doi: 10.1126/sciadv.aay2118.
46. Gu, Y., Mao, Y., Jia, L., Dong, L., and Qian, S.-B. (2021) Bi-directional ribosome scanning controls the stringency of start codon selection, *Nat. Commun.*, **12**, 6604, doi: 10.1038/s41467-021-26923-3.

47. Herbert, C. J., Labarre-Mariotte, S., Cornu, D., Sophie, C., Panozzo, C., Michel, T., Dujardin, G., and Bonnefoy, N. (2021) Translational activators and mitoribosomal isoforms cooperate to mediate mRNA-specific translation in *Schizosaccharomyces pombe* mitochondria, *Nucleic Acids Res.*, **49**, 11145-11166, doi: 10.1093/nar/gkab789.
48. Haastrup, M. O., Vikramdeo, K. S., Singh, S., Singh, A. P., and Dasgupta, S. (2023) The journey of mitochondrial protein import and the roadmap to follow, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 2479, doi: 10.3390/ijms24032479.
49. Desai, N., Brown, A., Amunts, A., and Ramakrishnan, V. (2017) The structure of the yeast mitochondrial ribosome, *Science*, **355**, 528-531, doi: 10.1126/science.aal2415.
50. Zamudio-Ochoa, A., Camacho-Villasana, Y., García-Guerrero, A. E., and Pérez-Martínez, X. (2014) The Pet309 pentatricopeptide repeat motifs mediate efficient binding to the mitochondrial *COX1* transcript in yeast, *RNA Biol.*, **11**, 953-967, doi: 10.4161/rna.29780.
51. Zambrano, A., Fontanesi, F., Solans, A., de Oliveira, R. L., Fox, T. D., Tzagoloff, A., and Barrientos, A. (2007) Aberrant translation of cytochrome *c* oxidase subunit 1 mRNA species in the absence of Mss51p in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Mol. Biol. Cell*, **18**, 523-535, doi: 10.1091/mbc.e06-09-0803.
52. Jones, J. L., Hofmann, K. B., Cowan, A. T., Temiakov, D., Cramer, P., and Anikin, M. (2019) Yeast mitochondrial protein Pet111p binds directly to two distinct targets in COX2 mRNA, suggesting a mechanism of translational activation, *J. Biol. Chem.*, **294**, 7528-7536, doi: 10.1074/jbc.RA118.005355.
53. Brown, N. G., Costanzo, M. C., and Fox, T. D. (1994) Interactions among three proteins that specifically activate translation of the mitochondrial COX3 mRNA in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mol. Cell. Biol.*, **14**, 1045-1053, doi: 10.1128/MCB.14.2.1045.
54. Kaspar, B. J., Bifano, A. L., and Caprara, M. G. (2008) A shared RNA-binding site in the Pet54 protein is required for translational activation and group I intron splicing in yeast mitochondria, *Nucleic Acids Res.*, **36**, 2958-2968, doi: 10.1093/nar/gkn045.
55. Salvatori, R., Kehrein, K., Singh, A. P., Aftab, W., Möller-Hergt, B. V., Forne, I., Imhof, A., and Ott, M. (2020) Molecular wiring of a mitochondrial translational feedback loop, *Mol. Cell*, **77**, 887-900.e5, doi: 10.1016/j.molcel.2019.11.019.
56. Zeng, X., Hourset, A., and Tzagoloff, A. (2007) The *Saccharomyces cerevisiae ATP22* gene codes for the mitochondrial ATPase subunit 6-specific translation factor, *Genetics*, **175**, 55-63, doi: 10.1534/genetics.106.065821.
57. Seshadri, S. R., Banarjee, C., Barros, M. H., and Fontanesi, F. (2020) The translational activator Sov1 coordinates mitochondrial gene expression with mitoribosome biogenesis, *Nucleic Acids Res.*, **48**, 6759-6774, doi: 10.1093/nar/gkaa424.
58. Tang, J. X., Thompson, K., Taylor, R. W., and Oláhová, M. (2020) Mitochondrial OXPHOS biogenesis: co-regulation of protein synthesis, import, and assembly pathways, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 3820, doi: 10.3390/ijms21113820.
59. Fontanesi, F., Clemente, P., and Barrientos, A. (2011) Cox25 teams up with Mss51, Ssc1, and Cox14 to regulate mitochondrial cytochrome *c* oxidase subunit 1 expression and Assembly in *Saccharomyces cerevisiae*, *J. Biol. Chem.*, **286a**, 555-566, doi: 10.1074/jbc.M110.188805.
60. Barrientos, A., Zambrano, A., and Tzagoloff, A. (2004) Mss51p and Cox14p jointly regulate mitochondrial Cox1p expression in *Saccharomyces cerevisiae*, *EMBO J.*, **23**, 3472-3482, doi: 10.1038/sj.emboj.7600358.
61. Chujo, T., Ohira, T., Sakaguchi, Y., Goshima, N., Nomura, N., Nagao, A., and Suzuki, T. (2012) LRPPRC/SLIRP suppresses PNPase-mediated mRNA decay and promotes polyadenylation in human mitochondria, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 8033-8047, doi: 10.1093/nar/gks506.
62. Lagouge, M., Mourier, A., Lee, H. J., Spåhr, H., Wai, T., Kukat, C., Ramos, E. C., Motori, E., Busch, J. D., Siira, S., German Mouse Clinic Consortium, Kremmer, E., Filipovska, A., and Larsson, N.-G. (2015) SLIRP regulates the rate of mitochondrial protein synthesis and protects LRPPRC from degradation, *PLoS Genet.*, **11**, e1005423, doi: 10.1371/journal.pgen.1005423.
63. Weraarpachai, W., Antonicka, H., Sasarman, F., Seeger, J., Schrank, B., Kolesar, J. E., Lochmüller, H., Chevrette, M., Kaufman, B. A., Horvath, R., and Shoubridge, E. A. (2009) Mutation in TACO1, encoding a translational activator of COX I, results in cytochrome c oxidase deficiency and late-onset Leigh syndrome, *Nat. Genet.*, **41**, 833-837, doi: 10.1038/ng.390.
64. Richman, T. R., Spåhr, H., Ermer, J. A., Davies, S. M. K., Viola, H. M., Bates, K. A., Papadimitriou, J., Hool, L. C., Rodger, J., Larsson, N.-G., Rackham, O., and Filipovska, A. (2016) Loss of the RNA-binding protein TACO1 causes late-onset mitochondrial dysfunction in mice, *Nat. Commun.*, **7**, 11884, doi: 10.1038/ncomms11884.
65. Baleva, M. V., Chicherin, I., Piunova, U., Zgoda, V., Patrushev, M. V., Levitskii, S., and Kamenski, P. (2022) Pentatricopeptide protein PTCD2 Regulates COIII translation in mitochondria of the HeLa cell line, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 14241, doi: 10.3390/ijms232214241.
66. Waltz, F., Nguyen, T.-T., Arrivé, M., Bochler, A., Chicher, J., Hammann, P., Kuhn, L., Quadrado, M., Mireau, H., Hashem, Y., and Giegé, P. (2019) Small is big in *Arabidopsis* mitochondrial ribosome, *Nat. Plants*, **5**, 106-117, doi: 10.1038/s41477-018-0339-y.

67. Nguyen, T.-T., Planchard, N., Dahan, J., Arnal, N., Balzergue, S., Benamar, A., Bertin, P., Brunaud, V., Dargel-Graffin, C., Macherel, D., Martin-Magniette, M.-L., Quadrado, M., Namy, O., and Mireau, H. (2021) A case of gene fragmentation in plant mitochondria fixed by the selection of a compensatory restorer of fertility-like PPR gene, *Mol. Biol. Evol.*, **38**, 3445-3458, doi: 10.1093/molbev/msab115.
68. Matus-Ortega, M. G., Cárdenas-Monroy, C. A., Flores-Herrera, O., Mendoza-Hernández, G., Miranda, M., González-Pedrajo, B., Vázquez-Meza, H., and Pardo, J. P. (2015) New complexes containing the internal alternative NADH dehydrogenase (Ndi1) in mitochondria of *Saccharomyces cerevisiae*: mitochondrial complexes containing the alternative NADH dehydrogenase, *Yeast*, **32**, 629-641, doi: 10.1002/yea.3086.
69. Ott, M., and Herrmann, J. M. (2010) Co-translational membrane insertion of mitochondrially encoded proteins, *Biochim. Biophys. Acta*, **1803**, 767-775, doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.11.010.
70. Bieri, P., Greber, B. J., and Ban, N. (2018) High-resolution structures of mitochondrial ribosomes and their functional implications, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **49**, 44-53, doi: 10.1016/j.sbi.2017.12.009.
71. Pfeffer, S., Woellhaf, M. W., Herrmann, J. M., and Förster, F. (2015) Organization of the mitochondrial translation machinery studied in situ by cryoelectron tomography, *Nat. Commun.*, **6**, 6019, doi: 10.1038/ncomms7019.
72. Ferretti, M. B., and Karbstein, K. (2019) Does functional specialization of ribosomes really exist? *RNA*, **25**, 521-538, doi: 10.1261/rna.069823.118.
73. Shi, Z., Fujii, K., Kovary, K. M., Genuth, N. R., Röst, H. L., Teruel, M. N., and Barna, M. (2017) Heterogeneous ribosomes preferentially translate distinct subpools of mRNAs genome-wide, *Mol. Cell*, **67**, 71-83.e7, doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.021.

DIVERSITY AND EVOLUTION OF MITOCHONDRIAL TRANSLATION APPARATUS

Review

M. V. Baleva, U. E. Piunova, I. V. Chicherin, S. A. Levitskii, and P. A. Kamenski*

Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia; email: piotr.kamenski@gmail.com

The evolution of mitochondria proceeded independently in different eukaryotic lines, reflected in the diversity of mitochondrial genomes and mechanisms of their expression observed in different eukaryotic species. Mitochondria lost most of the genes of their bacterial ancestor, partially transferred them to the nucleus or completely eliminated. However, the mitochondria of almost all eukaryotic cells retain relatively small genomes, as well as their replication, transcription, and translation apparatuses. Dependence on the nuclear genome, features of mitochondrial transcripts, and the necessity to synthesize highly hydrophobic membrane proteins led to a number of significant changes in translation apparatus derived from the bacterial ancestor. It retained the basic structure necessary for protein synthesis but became more specialized and labile. In this review, we consider what changes take place during the initiation of mitochondrial translation, and how the evolution of mitochondria affected the functions of the main factors initiating protein biosynthesis in these organelles.

Keywords: mitochondria, translation initiation factors, regulation of translation, translation