

Maciej Szewczyk<sup>1</sup>

Piotr P. Stępień<sup>1,2,3,✉</sup>

<sup>1</sup>Instytut Genetyki i Biotechnologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa

<sup>2</sup>Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

<sup>3</sup>Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa

✉Instytut Genetyki i Biotechnologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, ul. Pawińskiego 5A, 02-106 Warszawa; e-mail: stepien@ibb.waw.pl

Artykuł otrzymano 17 maja 2016 r.

Artykuł zaakceptowano 23 maja 2016 r.

**Słowa kluczowe:** lokalizacja mitochondrialno-jądrowa, NUMTs, import RNA do mitochondriów, eksport RNA z mitochondriów, niekodujące RNA, polipeptydy mitochondrialne

**Wykaz skrótów:** Ago2 – endonukleaza związana z mechanizmem interferencji RNA; ATF (ang. *activating transcription factor*) – grupa aktywujących czynników transkrypcyjnych; COX1, COX2 – podjednostki oksydazy cytochromowej; CytB – cytochrom B; LIPCAR (ang. *long intergenic noncoding RNA predicting cardiac remodeling*) – długi niekodujący RNA związany z remodelowaniem mięśnia sercowego; miR – cząsteczka mikroRNA; mtDNA – mitochondrialne DNA; ND1 – podjednostka dehydrogenazy NADH; NFAT (ang. *Nuclear factor of activated T-cells*) – grupa czynników transkrypcyjnych aktywujących komórki T; NUMTs (ang. *nuclear mitochondrial*) – jądrowe sekwencje przypominające sekwencje mitochondrialne; piRNA – małe niekodujące RNA tworzące kompleksy z białkami piwi; snRNA – małe jądrowe RNA; snoRNA – małe jąderkowe RNA; TOR (ang. *Target Of Rapamycin*) – ścieżka sygnałowa związana z kinazą TOR; TP53 (ang. *Tumor Protein 53*) – czynnik transkrypcyjny związany z supresją nowotworów

**Podziękowanie:** Niniejsza praca była częściowo finansowana z grantu NCN Nr. 2013/11/B/NZ1/00089.

## STRESZCZENIE

Poza produkcją ATP mitochondria regulują wiele procesów, między innymi apoptozę, neurodegenerację, kancerogenezę i starzenie. Genom mitochondrialny ssaków ma zaledwie 16,5 kb i koduje mniej niż 20 polipeptydów i zestaw rRNA i tRNA. Pozostałe geny kodujące białka mitochondrialne znajdują się w jądrze komórki. Prawidłowy metabolizm wymaga stałej komunikacji pomiędzy mitochondriami a jądrem. Niniejszy artykuł przedstawia nowe odkrycia dotyczące komunikacji jądrowo-mitochondrialnej: import regulatorowych miRNA z cytosolu do wnętrza mitochondriów, eksport RNA z mitochondriów, nowe 3 peptydy kodowane przez genom mitochondrialny oraz transfer DNA mitochondrialnego do genomu jądrowego. Mechanizmy i znaczenie tych procesów nie są do końca poznane i stanowią kolejne wyzwanie dla współczesnej biologii molekularnej.

## WPROWADZENIE

Mitochondria są potomkami dawnych prokariotycznych organizmów, podobnych do współczesnych alfa-proteobakterii, które zasiedliły niegdyś wnętrze komórki proto-eukarionta i ustanowiły ścisłą symbiozę, trwającą miliardy lat. W ciągu tego czasu genom mitochondrialny został zredukowany i większość genów przeniosła się do jądra komórkowego. Pozostało jedynie kilkanaście genów kodujących białka łańcucha oddechowego, oraz komplet tRNA i dwa rybosomalne RNA. U ssaków mitochondrialny DNA ma zaledwie 16,5 kb.

## WSPÓŁPRACA JĄDROWO-MITOCHONDRIALNA

Ze względu na miniaturowe rozmiary genomu mitochondrialnego, biogeneza mitochondriów wymaga ekspresji 1000-1500 genów jądrowych. Ekspresja ta jest regulowana tkankowo-specyficznie, zależna od stadium rozwoju organizmu oraz od różnorodnych wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych bodźców. Tak więc oba genomy, jądrowy i mitochondrialny, muszą ze sobą ściśle współpracować, aby utrzymać homeostazę komórki. Ścieżki sygnałowe regulacji jądrowo-mitochondrialnej bieżą w dwóch kierunkach: od mitochondriów do jądra (tzw. regulacja *retrograde*) oraz od jądra do mitochondriów (tzw. regulacja *anterograde*).

Pionierem badania regulacji typu *retrograde* był Ronald A. Butow, który skończył z faktu, że drożdże piekarskie *Saccharomyces cerevisiae* mogą przeżywać bez genomu mitochondrialnego, uzyskując ATP z procesu fermentacji. Badając w latach 80' i 90' XX wieku, które geny jądrowe zmieniają ekspresję u drożdży po usunięciu genomu mitochondrialnego, R.A. Butow uzyskał pierwsze dane na temat regulacji typu *retrograde*. Późniejsze badania na modelach komórek ssących wykazały, że regulacja *retrograde* jest związana ze ścieżkami sygnałowymi TOR, a także ze ścieżkami sygnałowymi Ca<sup>2+</sup> aktywującymi NFκappaB, NFAT i ATF [1] W dalszym ciągu jednak precyzyjny model regulacji jądrowo-mitochondrialnej nie jest opracowany.

Regulacja funkcji komórkowych przez mitochondria ma podstawowe znaczenie dla wielu procesów biologicznych. Mysie modele sugerują, że starzenie się ssaków jest zależne od funkcji mitochondriów [2], z kolei upośledzenie aktywności mitochondriów powoduje zmianę komórek rakowych w bardziej agresywne i dające przerzuty [3]. Nieprawidłowe funkcjonowanie mitochondriów spowodowane mutacjami w mtDNA jest przyczyną ciężkich i nieuleczalnych chorób (więcej w artykule Ewy Bartnik w tym wydaniu Postępow Biochemii).

Z powyższych przyczyn badanie wzajemnej regulacji ekspresji genów jądrowych i mitochondrialnych ma fundamentalne znaczenie dla rozwoju biologii i medycyny. Ostatnie lata przyniosły wiele nieoczekiwanych odkryć w tej dziedzinie, głównie dotyczących nieoczekiwanych wędrówek mitochondrialnych

białek, RNA i DNA. Niniejszy artykuł skupia się na takich nowych aspektach regulacji.

## WĘDRÓWKI BIAŁEK

Prawie wszystkie białka mitochondrialne są kodowane przez genom jądrowy i syntetyzowane w cytosolu, a następnie transportowane do wnętrza mitochondriów. Większość tych białek posiada na N-końcu sekwencję sygnałową, którą tworzy kilkadziesiąt aminokwasów, a która jest rozpoznawana przez mitochondrialny system importu białek. Ostatnie lata przyniosły jednak wiele danych na temat nieoczekiwanej obecności niektórych białek w mitochondriach. Białka takie nie posiadają sekwencji sygnałowej, a jednak w określonych stanach fizjologicznych mogą znaleźć się w mitochondriach: należą tu między innymi TP53, telomeraza czy białko Ago2 (*Argonaute*). Ich funkcje w mitochondriach są przedmiotem intensywnych badań. Taka podwójna lokalizacja, zwana „*dual targeting*” czy „*moonlighting*”, jest stwierdzana dla coraz większej liczby białek, uprzednio uważanych za wyłącznie cytosolowe lub jądrowe [4].

W 2015 roku opublikowano przełomową pracę na temat eksportu białek z przestrzeni międzybłonowej mitochondriów do cytosolu [5]. Odkrycie to uwodniło istnienie mechanizmu regulującego wyrzucanie nieprawidłowo sfałdowanych białek po ich uprzednim imporcie poprzez zewnętrzną błonę mitochondrialną. Szczegóły znajdzie Czytelnik w artykule Wasilewskiego i wsp., opublikowanym w niniejszym zeszycie Postępów Biochemii.

## WĘDRÓWKI RNA

### IMPORT RNA DO MITOCHONDRIÓW

Mitochondria otoczone są podwójną błoną białkowo-lipidową, uważaną dawniej za nieprzepuszczalną dla kwasów nukleinowych. Jednak od wielu lat znany był fakt importu do wnętrza mitochondriów kilku rodzajów RNA: na przykład mitochondria roślinne wymagają kilku tRNA, które nie są kodowane w mtDNA, zaś mitochondria wszystkich gatunków importują cytosolowy rybosomalny 5SRNA, który najprawdopodobniej nie wchodzi w skład mitochondrialnych rybosomów, a jego rola w mitochondriach jest niejasna ([6]; N. Entelis, informacja ustna).

Fakt importu niektórych RNA z cytosolu do mitochondriów oznaczał konieczność istnienia systemu zdolnego do translokacji RNA przez błony mitochondrialne. Kluczowym elementem takiego systemu okazało się białko PNP (PNPaza, fosforylaza polinukleotydowa), enzym o aktywnościach rybonukleazy i syntetazy ogonów poliA [7]. PNPaza ma podwójną funkcję w ludzkich mitochondriach, razem z helikazą hSuv3 enzym ten jest bowiem częścią kompleksu zwanego degradosomem mitochondrialnym, który lokalizuje się w macierzy mitochondrialnej [8,9].

Ostatnie lata przyniosły nowe dane na temat importu RNA z cytosolu do mitochondriów. Okazało się, że cząsteczki cytosolowego mikro RNA (miRNA) są w stanie wnikać do mitochondriów i regulować ekspresję niektórych genów mitochondrialnych. miRNA są małymi, niekodującymi cząsteczkami RNA o długości ok. 18-25

nukleotydów, które regulują potranskrypcyjną ekspresję genów poprzez komplementarne oddziaływanie z cząsteczkami mRNA. Wyciszenie konkretnych mRNA poprzez miRNA może odbywać się poprzez destabilizację mRNA lub zahamowanie translacji. Ludzki genom jądrowy koduje ok. 1000 miRNA, z których każdy może mieć wiele docelowych cząsteczek mRNA, w ten sposób ok. 60% genów może ulegać regulacji poprzez miRNA. Nieprawidłowości w regulacji poprzez konkretne miRNA są związane z wieloma stanami patologicznymi, jak nowotwory, choroby serca, cukrzyca, choroby neurodegeneracyjne i immunologiczne.

Odkrycie w mitochondriach ludzkich obecności wielu miRNA, które są importowane z cytosolu było dużym zaskoczeniem. Barrey i wsp. [10] wykazali obecność w mitochondriach miR : Let-7b, miR-365, pre-Let-b oraz pre-miR-302a. Lakshmi Sripada i wsp. [11] na podstawie tzw. głębokiego sekwencjonowania RNA zidentyfikowali 428 znanych i 196 nowych miRNA w mitochondriach ludzkiej linii komórkowej HEK293 oraz 327 znanych i 13 nieznanymi miRNA w mitochondriach komórek HeLa. Ponadto wykryli oni w mitochondriach populacji małych RNA pochodzenia jądrowego, należących do klas snRNA i snoRNA. Nieoczekiwane było także znalezienie piRNA, którym dotychczas przypisywano jedynie rolę w supresji retrotranspozonów podczas spermatogenezy.

Jakie są funkcje importowanych cząsteczek RNA do mitochondriów? Na drodze analiz informatycznych uzyskano dane na temat możliwych sekwencji docelowych dla miRNA w mitochondriach [10,11]. Równocześnie z tymi badaniami uzyskano dane na temat obecności w mitochondriach białka Ago2 i Ago3, które są pośrednikami w potranskrypcyjnej regulacji poprzez mikro RNA. Wreszcie uzyskano dane na temat regulacji konkretnych genów mitochondrialnych poprzez miRNA translokowane do mitochondriów: w kardiomiocytach szczura miR-181c hamował specyficznie translację mRNA genu COX1 (podjednostka oksydazy cytochromowej) [12]. Nieoczekiwanym wynikiem była obserwacja, że w mioblastach mysich miR-1 stymulował translację mitochondrialnych genów ND1 i COX1 [13]; jest to dotychczas jedyny przypadek podwyższenia ekspresji genu poprzez mikro RNA. Mechanizm tego zjawiska jest dotychczas niewyjaśniony.

Dane uzyskane w ostatnich kilku latach nie pozostawiają wątpliwości, że cytosolowe RNA są w stanie regulować ekspresję genów mitochondrialnych. Obraz jest bardzo złożony, nie jest jasne jakie białka uczestniczą w imporcie małych RNA do mitochondriów. Wstępne dane sugerują, że mitochondria różnych tkanek mają specyficzne dla siebie profile małych, importowanych RNA.

### EKSPORT RNA Z MITOCHONDRIÓW

Mitochondria nie tylko są w stanie importować RNA z cytosolu, ale także mogą eksportować RNA kodowane przez genom mitochondrialny. Analiza informatyczna 16,5 kb mitochondrialnego DNA ujawniła sekwencje prekurso- rowe, które mogą kodować miRNA. Pierwsza taka analiza została opublikowana przez Barreya i wsp. [10], nasze dane

uzyskane z wykorzystaniem nowszych algorytmów sugerują, że takich presekwenencji jest 25 (R. Jaksik, J. Rzeszowska i P. P. Stępień; dane nieopublikowane). Udowodnienie, że eksport takich miRNA rzeczywiście zachodzi jest bardzo trudne technicznie (według ustnych informacji E. Barreya z 2015 r.).

Najciekawszym przykładem funkcjonowania mitochondrialnego RNA poza mitochondriami jest szpilka mt16SrRNA odkryta przez grupę Luisa O. Burzio z Chile [14,15]. Częsteczką ta jest zbudowana z antysensownego fragmentu mitochondrialnego 16SrRNA kowalencyjnie złączonego z sensownym fragmentem mt16SrRNA. Komplementarność tych sekwencji RNA powoduje utrzymywanie struktury szpilki do włosów z pętlą. Sposób powstawania tej cząsteczki jest niejasny, sugerowano nawet udział zmieniającej matrycy RNA-zależnej polimerazy RNA [16]. Wyciszenie tego hybrydowego RNA powoduje apoptozę komórek nowotworowych, bez żadnego wpływu na żywotność komórek normalnych. Obserwacja ta stała się podstawą do opracowania leku przeciwnowotworowego. W 2015 roku FDA zezwoliła na przeprowadzenie pierwszej fazy badań klinicznych. Dwuniciowy fragment szpilki wydaje się być substratem do powstawania trzech mikroRNA regulujących proliferację komórek [16].

Innym, nie mniej fascynującym transkryptem mitochondrialnym jest LIPCAR, który jest fuzją dwóch antysensownych fragmentów mitochondrialnych RNA: pochodzących z genów CytB i COX2. LIPCAR ma długość 781 nt, zaś kodujące go loci na mitochondrialnym DNA są odległe o ok. 8 kbp. Tak więc sposób powstawania tej niewielkiej antysensownej hybrydowej cząsteczki RNA jest nieznan. Jedną z możliwości jest transkrypcja w jądrze komórkowym, na matrycy sekwencji mtDNA, które są tam obecne w licznych kopiach (zwane NUMTS, patrz poniżej). LIPCAR występuje w krwi obwodowej pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i może być istotnym czynnikiem prognostycznym [17, 18].

## DNA MITOCHONDRIALNE W GENOMIE JĄDROWYM

Prastara ewolucyjnie ścieżka transferu genów mitochondrialnych do jądra komórkowego jest ciągle czynna. Wynikiem jej działania są liczne miejsca w genomie jądrowym, zasiedlone przez większe lub mniejsze fragmenty DNA mitochondrialnego. W genomie człowieka takich loci zwanych NUMT (ang. *nuclear mitochondrial*) jest 755, niektóre reprezentują ponad 90% sekwencji mtDNA [19]. Znane są nieliczne przypadki chorób związanych z transferem *de novo* mitochondrialnego DNA do genomu jądrowego: przykładem jest pacjent z polidaktylią z obszaru dotkniętego katastrofą w Czarnobylu [20].

Generacja nowych NUMTs odbywa się także w komórkach nowotworowych, jednak znaczenie tego procesu jest niejasne [19]. Panuje pogląd, że NUMTS są nieaktywnymi pseudogenami, jednak problem ten wymaga dalszych badań, szczególnie w kontekście kontrowersji na temat jądrowego czy mitochondrialnego pochodzenia białka zwanego humaniną (omawianego poniżej).

## NOWO ODKRYTE POLIPEPTYDY KODOWANE PRZEZ GENOM MITOCHONDRIALNY

Przez kilkadziesiąt lat wydawało się, że mitochondrialny DNA ssaków koduje jedynie 13 polipeptydów, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania łańcucha oddechowego. W ostatnich latach okazało się, że istnieją jeszcze dodatkowe trzy krótkie polipeptydy pochodzenia mitochondrialnego: humanina, Gau i MOTS.

### HUMANINA

Humanina jest peptydem o długości 24 reszt aminokwasowych, który jest kodowany przez krótki ORF w obrębie mitochondrialnego genu kodującego 16S rybosomalny RNA. Z uwagi na występowanie takich ORFów w NUMTs, czyli jądrowych sekwencjach przypominających mitochondrialne, miejsce transkrypcji i translacji humaniny jest przedmiotem kontrowersji. Humanina została odkryta w 2001 u pacjenta z chorobą Alzheimera. Okazało się później, że peptyd ten występuje w wielu tkankach oraz w płynach ustrojowych. Humanina ma działanie cytoprotekcyjne, ochrania komórki przed stresem oksydacyjnym, neurodegeneracją, stanami zapalnymi, wspomaga wrażliwość komórek na insulinę, hamuje apoptozę, działa także bezpośrednio na mitochondria powodując wzrost syntezy ATP [21,22]. Z drugiej strony, podwyższone poziomy humaniny stwierdzano w chłoniaku skórnym T-komórkowym (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*) [23] i sugerowano rolę humaniny w powstawaniu i przeżywaniu komórek rakowych. Możliwe efekty terapeutyczne humaniny są przedmiotem badań.

### GAU (GENE ANTISENSE UBIQUITOUS)

Nowo odkrytym polipeptydem kodowanym przez genom mitochondrialny jest GAU, którego ORF znajduje się w mitochondrialnym genie COX1. Sekwencja kodująca ten polipeptyd obecna jest na antysensownym RNA COX1. Taki mRNA jest poliadenylowany i koduje polipeptyd o długości 33 reszt aminokwasowych, lokalizujący się w mitochondriach. Sekwencja GAU jest zachowana w ewolucji na poziomie białka u Protista, grzybów, roślin, i u Metazoa. Fakt ten jest podstawą spekulacji na temat istotności funkcji GAU, która jednak pozostaje nieznana [24].

### MOTS-C

Peptyd MOTS-c jest kodowany przez ORF w obrębie mitochondrialnego genu 12SrRNA. Peptyd ten reguluje wrażliwość komórek na insulinę. Co ciekawe, istnieje korelacja wariantu jego sekwencji z długowiecznością obserwowaną w populacji Japończyków. [25]

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, badania ostatnich lat przyniosły wiele ciekawych danych na temat wzajemnej regulacji jądrowo-mitochondrialnej. Mitochondria stanowią ciągle fascynujący obiekt dla biologii molekularnej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Butow RA, Avadhani NG (2004) Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell* 14: 1-15
2. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, Bohlooly-Y M, Gidlof S, Oldfors A, Wibom R, Tornell J, Jacobs HT, Larsson N-G (2004) Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429: 417-423
3. Chen EI (2012) Mitochondrial dysfunction and cancer metastasis. *J Bioenerg Biomembr* 44: 619-622
4. Yogeve O, Pines O (2011) Dual targeting of mitochondrial proteins: Mechanism, regulation and function. *Biochim Biophys Acta - Biomembranes* 1808: 1012-1020
5. Wrobel L, Topf U, Bragoszewski P, Wiese S, Sztolsztener ME, Oeljeklaus S, Varabyova A, Lirski M, Chroscicki P, Mroczek S, Januszewicz E, Dziembowski A, Koblowska M, Warscheid B, Chacinska A (2015) Mistargeted mitochondrial proteins activate a proteostatic response in the cytosol. *Nature* 524: 485-488
6. Entelis N, Kolesnikova O, Kazakova H, Brandina I, Kamenski P, Martin RP, Tarassov I (2002) Import of nuclear encoded RNAs into yeast and human mitochondria: experimental approaches and possible biomedical applications. *Genet Eng (NY)* 24: 191-213
7. Wang G, Shimada E, Koehler CM, Teitell MA (2012) PNPASE and RNA trafficking into mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1819: 998-1007
8. Borowski LS, Dziembowski A, Hejnowicz MS, Stepien PP, Szczesny RJ (2013) Human mitochondrial RNA decay mediated by PNPase-hSuv3 complex takes place in distinct foci. *Nucleic Acids Res* 41: 1223-124
9. Szczesny RJ, Borowski LS, Brzezniak LK, Dmochowska A, Gewartowski K, Bartnik E, Stepien PP (2010) Human mitochondrial RNA turnover caught in flagranti: involvement of hSuv3p helicase in RNA surveillance. *Nucleic Acids Res* 38: 279-298
10. Barrey E, Saint-Auret G, Bonnamy B, Damas D, Boyer O, Gidrol X (2011) Pre-microRNA and mature microRNA in human mitochondria. *PLoS ONE* 6: e20220
11. Sripada L, Tomar D, Prajapati P, Singh R, Singh AK, Singh R (2012) Systematic analysis of small RNAs associated with human mitochondria by deep sequencing: detailed analysis of mitochondrial associated miRNA. *PLoS ONE* 7: e44873
12. Das S, Ferlito M, Kent OA, Fox-Talbot K, Wang R, Liu D, Raghavachari N, Yang Y, Wheelan SJ, Murphy E, Steenbergen C (2012) Nuclear miRNA regulates the mitochondrial genome in the heart. *Circ Res* 110:1596-1603
13. Zhang X, Zuo X, Yang B *et al* (2014) MicroRNA directly enhances mitochondrial translation during muscle differentiation. *Cell* 158: 607-619
14. Villegas J, Burzio V, Villota C, Landerer E, Martinez R, Santander M, Martinez R, Pinto R, Vera MI, Boccardo E, Villa LL, Burzio LO (2007) Expression of a novel non-coding mitochondrial RNA in human proliferating cells. *Nucleic Acids Res* 35: 7336-7347
15. Burzio VA, Villota C, Villegas J, Landerer E, Boccardo E, Villa LL, Martinez R, Lopez C, Gaete F, Toro V, Rodriguez X, Burzio LO (2009) Expression of a family of noncoding mitochondrial RNAs distinguishes normal from cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 9430-9434
16. Bianchessi V, Badi I, Bertolotti M, Nigro P, D'Alessandra Y, Capogrossi MC, Zanobini M, Pompilio G, Raucci A, Lauri A (2015) The mitochondrial lncRNA ASncmtRNA-2 is induced in aging and replicative senescence in endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 81: 62-70
17. Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, Maury F, Fetisch J, Holzmann A, Lemesle G, de Groote P, Pinet F, Thum T (2014) Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. *Circ Res* 114: 1569-1575
18. Dorn GW (2014) LIPCAR: a mitochondrial lnc in the noncoding RNA chain? *Circ Res* 114: 1548-1550
19. Ramos A, Barbena E, Mateiu L, del Mar González M, Mairal Q, Lima M, Montiel R, Aluja MP, Santos C (2011) Nuclear insertions of mitochondrial origin: Database updating and usefulness in cancer studies. *Mitochondrion* 11: 946-953
20. Turner C, Killoran C, Thomas NS, Rosenberg M, Chuzhanova NA, Johnston J, Kemel Y, Cooper DN, Biesecker LG (2003) Human genetic disease caused by *de novo* mitochondrial-nuclear DNA transfer. *Hum Genet* 112: 303-309
21. Bodzioch M, Lapicka-Bodzioch K, Zapala B, Kamysz W, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A (2009) Evidence for potential functionality of nuclearly-encoded humanin isoforms. *Genomics* 94: 247-256
22. Gong Z, Tas E, Muzumdar R (2014) Humanin and age-related diseases: a new link? *Front Endocrinol* 5: 210
23. Hartmann TB, Mattern E, Wiedemann N, van Doorn R, Willemze R, Niikura T, Hildenbrand R, Schadendorf D, Eichmüller SB (2008) Identification of selectively expressed genes and antigens in CTCL. *Exp Dermatol* 17: 324-334
24. Faure E, Delaye L, Tribolo S, Levasseur A, Seligmann H, Barthélémy RM (2011) Probable presence of an ubiquitous cryptic mitochondrial gene on the antisense strand of the cytochrome oxidase I gene. *Biol Direct* 6: 56
25. Fuku N, Pareja-Galeano H, Zempo H, Alis R, Arai Y, Lucia A, Hirose N (2015) The mitochondrial-derived peptide MOTS-c: a player in exceptional longevity? *Aging Cell* 14: 921-923

## Dialogues between cell nuclei and mitochondria

Maciej Szewczyk<sup>1</sup>, Piotr P. Stępień<sup>1,2,3,✉</sup>

<sup>1</sup>Institute of Genetics and Biotechnology, Faculty of Biology, University of Warsaw, Pawińskiego 5A, 02-106 Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Biophysics, Polish Academy of Sciences, 5a Pawińskiego St., 02-106 Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Centre of New Technologies, University of Warsaw, Warsaw, Poland

✉e-mail: stepien@ibb.waw.pl

**Key words:** nucleo-mitochondrial localization, NUMTs, RNA import to mitochondria, RNA export from mitochondria, non-coding RNA, mitochondrial polypeptides

### ABSTRACT

Mitochondria are not only ATP producing organelles, but they play pivotal roles in apoptosis, neurodegeneration, cancer and aging. Mammalian mitochondrial genome is a small DNA molecule of about 16.5 kb, encoding less than 20 polypeptides and a set of ribosomal RNAs and tRNAs. In order to ensure proper cell functioning a continuous communication between cell nucleus and mitochondria must be maintained. This review presents novel developments in the field of nucleo-mitochondrial communications. We discuss the import of regulatory cytosolic miRNAs into mitochondria, export of RNA from mitochondria, the existence of novel 3 polypeptides encoded by the mitochondrial genome and the transfer of mitochondrial DNA to nuclear genomes. Mechanisms of these processes and their significance for cellular homeostasis are poorly known and present an important challenge for molecular biology.