

文章编号: 1004-0374(2008)04-0560-06

## 简述调控线粒体形态变化的分子机制

王 斌<sup>1,2</sup>, 蒋春笋<sup>1,2,3</sup>, 肖伟明<sup>1,2,4</sup>, 陈 隼<sup>1,2\*</sup>

(1 中国科学院动物研究所, 生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 北京 100101; 2 南开大学生命科学学院, 天津 300071; 3 江汉大学, 武汉 430050; 4 北京大学生命科学学院, 北京 100871)

**摘 要:** 线粒体是细胞内高度动态变化的细胞器, 其在细胞内不断运动、融合、分裂并形成动态平衡的网状结构。线粒体的融合和分裂是由多种蛋白精确调控完成。Mfns/Fzo1p 控制线粒体外膜的融合, 而 Mgm1p/OPA1 则参与线粒体内膜的融合; Dnm1p/Drp1、Fis1p/Fis1 和 Mdv1p 介导线粒体分裂的调控。线粒体形态对于细胞维持正常生理代谢和机体发育起着重要的作用, 一旦调控出现故障会导致严重的疾病。

**关键词:** 线粒体; 融合; 分裂; 动态变化

**中图分类号:** Q731 **文献标识码:** A

## The molecular mechanism for mitochondria dynamics

WANG Bin<sup>1,2</sup>, JIANG Chun-sun<sup>1,2,3</sup>, XIAO Wei-ming<sup>1,2,4</sup>, CHEN Quan<sup>1,2\*</sup>

(1 College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China; 2 The National Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 3 Jiangnan University, Wuhan 430050, China; 4 College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract:** Mitochondria are highly dynamic organelles in a living cell, and display continuous movement, fusion and fission to form mitochondrial reticulum. Mitochondrial fusion and fission are regulated by a number of proteins. Mitochondrial fusion is mediated by the out-membrane protein, fuzzy onions (Fzo1p) in yeast, or its homologues mitofusion 1 (Mfn1) and Mfn2 in mammalian. An intermembrane protein, Mgm1p in yeast and OPA1 in mammalian, are involved in inner membrane fusion. On the other hand, mitochondrial fission is regulated by several proteins called Dnm1p, Fis1p and Mdv1p in yeast and Drp1, Fis1 in mammalian. The normal mitochondrial morphology is important for the function and physiology of mitochondria and cells, and defects in mitochondrial dynamics may cause severe diseases.

**Key words:** mitochondria; fusion; fission; dynamics

线粒体是真核细胞区别于原核细胞的一种特有且重要的细胞器, 它含有双层膜结构和独立的基因组 DNA, 在细胞生命活动中发挥着重要的作用。一方面它们是真核细胞的主要能量工厂, 其通过有氧代谢产生能量, 为众多生命活动供能; 另一方面, 它们也是细胞内信号传导中心, 主要通过活性氧的产生和作为细胞内的主要钙库调节细胞内钙信号从而调控细胞生长活动。更重要的是, 在细胞凋亡过程中, 线粒体释放促凋亡因子(如细胞色素 C), 对

细胞内凋亡信号进行整合和放大。线粒体在细胞生长、衰老和凋亡等生理、病理过程中扮演着重要的角色<sup>[1]</sup>。近年来, 随着显微成像技术的发展, 人们对细胞内的线粒体形态也有了进一步的认识。以往认为线粒体在细胞内主要以单独的线状及颗粒状

收稿日期: 2008-08-01; 修回日期: 2008-08-07

基金项目: 国家自然科学基金重点基金(30630038)

\* 通讯作者: E-mail: chenquan@nankai.edu.cn

形态存在,近几年的研究发现,与内质网的网络状结构有些类似,线粒体在大多数种类的细胞中形成一个网状组织(mitochondrial reticulum)<sup>[2]</sup>。线粒体网状组织是一个动态变化的结构,通过持续的融合和分裂事件的平衡来维持<sup>[3,4]</sup>。越来越多的证据证明线粒体形态的动态变化(dynamics)对细胞功能的多种方面具有非常重要的意义。

### 1 线粒体的网络状结构与动态变化

在不同类型的细胞中,线粒体的形态是各异的,比如在分化的肌纤维细胞中线粒体被“包埋”于肌肉纤维中,呈现相对静止的“颗粒”状,而在其他大部分细胞中,线粒体是一个网络状结构。不同的细胞中线粒体的数量也有着很大的差别,活动旺盛的细胞中的线粒体要比其他细胞多。线粒体的产能状态以及其对线粒体形态及动态变化的影响表明,线粒体依照细胞内各部位对其的需求量而定位分布<sup>[5]</sup>。当我们通过显微镜来追踪活细胞中的线粒体时,我们能看到线粒体呈现出持续的动态变化。它们在不间断地进行融合、分裂、运动、分配以及形态上的变化。

在低等的酵母中存在着线粒体融合与分裂的行为以维持着酵母细胞线粒体的网络结构。这种线粒体的融合与分裂大约每2分钟就会进行一次。利用酵母为模型,Yaffe等<sup>[6]</sup>克隆了参与调节酵母线粒体的动态变化的几种蛋白,开创了线粒体动态变化研究的新时代。目前知道,Fzo1与Mgm1p介导线粒体融合,Dnm1p、Fis1p和Mdv1p介导线粒体分裂<sup>[7]</sup>。线粒体不能自发产生,必须通过自我复制来“增殖”,它们必须从母细胞分配到子细胞中。在芽殖酵母的细胞分裂过程中,管状的线粒体连同包含在线粒体中的mtDNA一同通过微丝束转运到正在出芽的子细胞(芽殖泡)中;到达芽殖泡后,线粒体堆积在芽殖泡尖头<sup>[8]</sup>。通过细胞分裂,只有那些从母细胞继承了“线粒体网络”的芽殖泡才能正常的活下来。在芽殖泡长大的同时(S/G<sub>2</sub>期),更多的线粒体从母细胞转运至其中。

在高等哺乳动物中,也发现了酵母中参与线粒体动态变化分子的同源类似物。调控线粒体分裂的分子主要有Drp1与Fis1,调控线粒体融合的主要有Mfns与OPA1<sup>[7]</sup>。在人源的HeLa细胞间期中,典型的线粒体形态为管状的网络结构。而一旦细胞进入有丝分裂中期,线粒体则片段化成颗粒状,进而分配到子细胞中;有丝分裂完成后,子细胞中的

线粒体又会重新恢复管状的网络结构,这与Drp1被磷酸化修饰后的功能改变直接相关<sup>[9]</sup>。

### 2 线粒体融合与分裂的分子机制

线粒体融合与分裂的动态平衡维持着活细胞中线粒体的形态,并且这种融合分裂的平衡也是维持正常的线粒体及细胞功能所必须的。线粒体的网状结构可以通过动态的融合分裂迅速重建以应答细胞不同的生理需求。线粒体的融合与分裂依赖于一系列介导线粒体内外膜重建的蛋白质的作用,并需要依赖GTP的水解来激活。最早关于线粒体能够融合的证据来自于酵母中的实验,Clark-Walker等<sup>[10]</sup>发现两种具有不同mtDNA缺陷的,有氧呼吸障碍的酵母在交配后可以重新获得有氧呼吸能力,提示线粒体发生了融合,mtDNA进行了互补。由于线粒体具有双层膜结构,所以它的融合过程与其他单层膜结构的细胞器及质膜不同,它的融合分成相对较为独立同时又有协同作用的外膜融合与内膜融合两个过程,其融合的分子机制一直到近年来才逐步有所了解,线粒体融合是由其内外膜上的几种保守的蛋白调节的。

线粒体外膜的融合主要由Fzo家族蛋白介导,该家族蛋白是一类分子量较大的GTPase,从低等的酵母、果蝇到高等的哺乳动物中均存在,且相当保守。Fzo蛋白最早在果蝇中发现<sup>[11]</sup>,后来又在酵母中发现其同源蛋白Fzo1p,在哺乳动物中存在两种Fzo同源物,分别为Mfn1和Mfn2(mitofusin 1/mitofusin 2)<sup>[12,13]</sup>。Fzo家族蛋白均有类似的结构,包含一个位于氨基端(N端)附近的GTPase结构域,若干coiled-coil结构域,和一个位于羧基端(C端)附近的跨膜区<sup>[14]</sup>(图1)。该蛋白的GTPase区相当保守,其中的关键氨基酸发生突变就会使蛋白彻底丧失功能。Fzo家族蛋白的跨膜区富含疏水氨基酸,并包含有线粒体定位序列,通过蛋白酶保护实验验证该区域两次跨膜,从而使Fzo蛋白的N端与C端均位于胞浆中<sup>[15]</sup>,形成U型结构定位于线粒体外膜上。Fzo蛋白含有多个coiled-coil结构域,在C端以及跨膜区前各有一个coiled-coil结构域。已有的研究显示,coiled-coil所形成的 $\alpha$ 螺旋区可能介导Fzo蛋白之间的相互作用,或单个Fzo蛋白内部,或Fzo与其他蛋白之间的相互作用,而且C端的 $\alpha$ 螺旋对于Fzo家族蛋白在线粒体上的定位至关重要。Koshiba等<sup>[16]</sup>发现Mfn1/2的C端 $\alpha$ 螺旋在线粒体聚集过程中起着重要的作用,它们能形成同源/异源二聚体,从

而使两个线粒体相互靠近，进而融合。

线粒体内膜的融合是由 *Mgm1p*/*OPA1* 介导的，它们属于 *dynamin* 家族蛋白。很早以前人们就已经发现 *Mgm1p* 是出芽酵母维持线粒体基因组稳定和正常的线粒体形态所必需的<sup>[17]</sup>。Wong 等<sup>[18]</sup>建立了温度敏感型 *mgm1* 突变体酵母株，发现当转换到抑制 *Mgm1p* 表达的温度下，线粒体迅速发生片断化，而且在交配过程中，*mgm1* 突变体酵母的线粒体融合被阻断，说明 *Mgm1p* 是线粒体融合必需的。*Mgm1p* 在哺乳动物中的同源物是 *OPA1* (optic atrophy, *OPA1*)<sup>[19,20]</sup>。*Mgm1p*/*OPA1* 蛋白包括 N 端的线粒体信号肽，两个疏水区，一个 GTPase 结构域，一个中间区和羧基末端的 GED 结构域(图 1)。对 *Mgm1p* 的 GTPase 酶结构域中的保守位点进行突变后发现，GTP 结合与水解是融合所必需的，影响 GTP 酶结构域的突变会减弱或消除 *Mgm1p* 促进线粒体融合的能力。*Mgm1p* 与其他 *dynamin* 蛋白一样是一种自组装的 GTPase，可以形成同源多聚物<sup>[21]</sup>。相应的，其 GED 结构域可能和其自组装有关，该区域的突变会抑制 *Mgm1p* 介导的线粒体融合。*Mgm1p*/*OPA1* 蛋白均定位于线粒体内外膜间隙，近来的研究发现 *Mgm1p* 以两种蛋白形式存在，一种分子量较大(*l-Mgm1p*)，一种分子量较小(*s-Mgm1p*)，*s-Mgm1p* 是由线粒体膜间隙的丝氨酸蛋白酶 *Rbd1p* (*rhomboid*) 切割 *l-Mgm1p* 形成的<sup>[22,23]</sup>。近期的研究发现人的同源物 *OPA1* 也存在着这种切割，但是关于切割 *OPA1* 的酶目前有不同报道：*Cipolat* 等<sup>[24]</sup>通过对 *Par1*<sup>-/-</sup> 鼠

的研究发现 *Par1* 对于 *OPA1* 的切割和内膜的重构起重要的作用；*Ishihara* 等<sup>[25]</sup>则认为只有 L 型的 *OPA1* 在线粒体融合中起作用，而线粒体基质中的 m-AAA 蛋白酶 *paraplegin* 可以切割 *l-OPA1* 从而导致线粒体片断化。

近年来的研究发现参与线粒体外膜分裂的蛋白包括：*Dnm1p*/*Drp1*、*Fis1p*/*Fis1* 和 *Mdvlp*，前两种蛋白在多种生物中存在且比较保守，后一种蛋白目前发现仅在酵母中存在。

*Dnm1p*/*Drp1* 蛋白也是 *dynamin* 家族的成员之一，它的氨基酸序列与 *dynamin* 具有很高的同源性，有多个保守结构域，都有 GTPase 结构域(*dynamin domain*)、中间区(*middle domain, dynamin-2 domain*)和介导自组装的羧基末端的 GTPase 效应结构域(*GTPase effector domain, GED*)<sup>[26]</sup>(图 1)。此外 *Drp1* 缺少 *dynamin* 独有的 *pleckstrin homology*(*PH*)结构域，而此结构域具有膜定位的功能，说明 *Drp1* 可能需要其他的蛋白辅助定位至线粒体<sup>[27]</sup>。*Drp1*/*Dnm1p* 在膜重构的过程中能形成同源多聚体。酵母双杂交和免疫共沉淀实验结果显示，*Dnm1p* 蛋白之间存在相互作用。纯化的 *Drp1* 能够在体外组装成环形或螺旋形结构；而不能水解 GTP 的 *Drp1* 突变体则引起线粒体的过度网络化(*tubulation*)。通过 *RNAi* 的方式降低内源 *Drp1* 的量，除了能抑制线粒体的分裂外，也能导致线粒体的增长以及网状结构更为复杂。同时 *Drp1* 在线粒体周围呈条纹状排列，这提示 *Dnm1p*/*Drp1* 家族蛋白可能类似于 *dynamin* 能在线

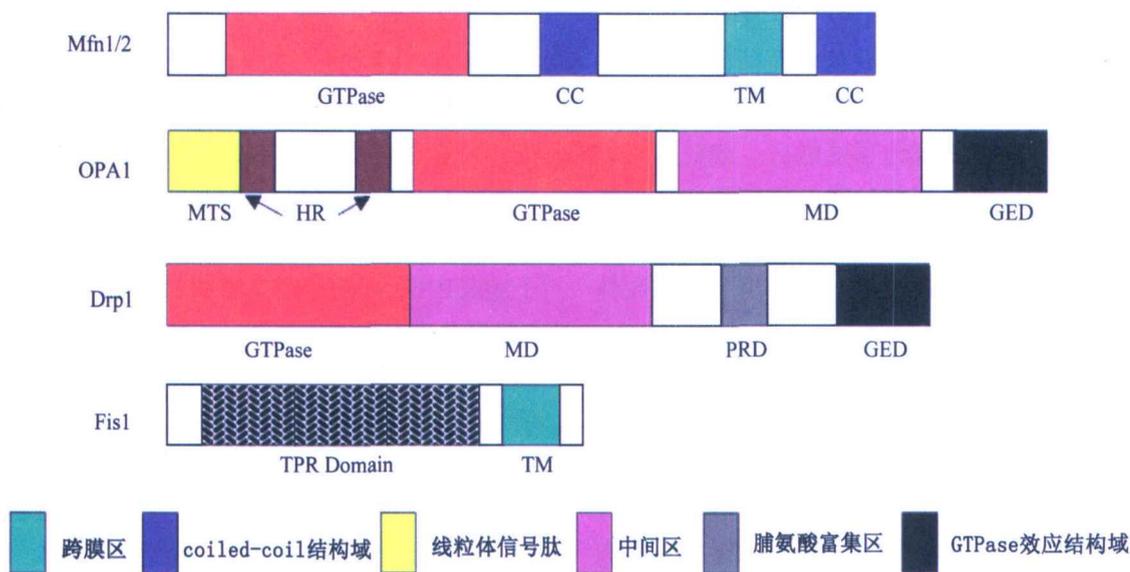


图1 线粒体融合分裂相关蛋白结构示意图

粒体膜上形成环状结构, 并通过水解 GTP 产生能量, 促进环收缩, 从而推动膜分裂<sup>[28]</sup>。然而也有观点认为 Drp1 与小分子 GTPase 一样, 可以作为信号分子将其他活性组分募集到分裂位点, 从而促进膜分裂。支持这种模型的证据来自于对 Dnm1p 的 GED 区的一种突变的研究, 这种突变不具有 GTP 水解能力, 因此可以以 Dnm1p-GTP 形式稳定存在, 而在酵母中表达这种 Dnm1p 突变体, 则导致线粒体分裂的增加<sup>[29]</sup>。

Fis1p/Fis1 是个相对较小的膜蛋白, C 端部分跨过线粒体外膜, N 端的大部分结构面向胞浆, 其在线粒体膜上的分布不像 Dnm1p/Drp1 位于线粒体表面的内陷点(puncta)上, 而是均匀分布于整个线粒体外膜<sup>[30]</sup>。Fis1 的跨膜区对其功能非常重要, 一旦缺失, 其定位即变为整个胞浆, 并丧失促进线粒体分裂的功能。通过 X 光晶体衍射和 NMR 光谱对人的 Fis1 蛋白进行分析显示, 蛋白的胞浆区由一个靠近 C 端的臂和 6 个反平行的  $\alpha$  螺旋组成<sup>[31]</sup>。这 6 个  $\alpha$  螺旋形成 TPR(tetratricopeptide repeat, TPR)样折叠, 从而形成一个疏水的凹陷, 类似一个口袋, 以利于与其他蛋白的结合(图 1)。

Mdv1p 只存在于酵母中, 其 N 端包含一个 N 末端延伸结构域(N-terminal extension, NTE), 而在 C 端有 7 个 WD40 重复区和一个 coiled-coil 区。Mdv1p 的 coiled-coil 区和 WD40 区可能是蛋白相互作用的关键所在, 酵母双杂交实验发现, coiled-coil 区可以和全长的 Mdv1p 蛋白相互作用, 提示 Mdv1p 可能可以形成同源多聚体<sup>[32]</sup>。Mdv1p 可以通过 Dnm1p 依赖的方式定位于线粒体表面的内陷处, 如果没有 Dnm1p, Mdv1p 就以 Fis1p 依赖的方式均匀地分散在线粒体上, 参与酵母线粒体分裂的调控。

### 3 线粒体融合分裂的意义

线粒体的融合具有重要的生物学意义。在 *S. cerevisiae* 中, 线粒体融合使得有不同 mtDNA 突变的呼吸缺陷株能够互补, 从而恢复其呼吸功能<sup>[10,33]</sup>。而抑制线粒体融合则会导致 mtDNA 的丢失, 降低有氧代谢的能力。而在多细胞生物中线粒体间 mtDNA 互补可能使得病理性线粒体 DNA 突变的影响降到最小, 从而延长细胞的生命。线粒体融合在发育过程中起着重要作用, 在许多非哺乳动物的高等生物的精子发生过程中, 线粒体会发生融合。在果蝇和其他昆虫中, 所有减数分裂第二次分裂后的精子细胞的线粒体都聚集在细胞核周围, 融合成两

个巨大的线粒体衍生物, 以拓扑方式交织成一个球形结构的复合体, 称为 Nebenkern<sup>[34]</sup>。Nebenkern 中的两个线粒体衍生物接下来相互解开(这一过程可能需要线粒体发生分裂), 并在鞭毛的侧面延伸。如果精子发生在线粒体融合阶段受阻, 则会导致雄性不育。哺乳动物精子中的线粒体在精子中部周围形成一个末端螺旋结构(end-to-end helical array), 但没有发生线粒体融合; 然而, 这个区域的特点是在相邻的线粒体之间存在一些连接, 可能允许线粒体基质之间进行交换。对 Mfn 的敲除是胚胎致死的, 提示哺乳动物的 Mfns 可能对胚胎的正常发育有重要的意义<sup>[35]</sup>。研究表明 Mfn2 被敲除后滋养层细胞会发育不正常从而导致胚胎致死。

线粒体分裂在细胞内线粒体的分布方面发挥着重要的作用。线粒体分裂尤其对细胞分裂后保证线粒体分配到子细胞中非常重要。在酵母进行减数分裂和配子形成的不同时期, 线粒体会发生明显的形态变化。在减数分裂第一次分裂的前期, 线粒体片断化, 随后在第一次分裂的 S 期前重新形成网状结构, 直到完成第一次分裂并形成四分体, 在四分体成熟后, 线粒体重新片断化, 直至形成孢子。尽管缺失分裂相关蛋白 Dnm1p、Mdv1p 或 Fis1p 时减数分裂仍能进行, 并能形成孢子, 但孢子成活率明显下降, 这可能是分裂受损引起的。有意思的是, 缺少分裂相关蛋白的酵母四分体成熟时其线粒体仍能片断化, 是否存在新的分裂相关蛋白调控这一过程目前尚不清楚<sup>[36]</sup>。对于哺乳动物细胞, 处于细胞间期时大多数线粒体形成管状的网络结构。而一旦细胞进入有丝分裂中期, 线粒体则片段化成颗粒状, 进而分配到子细胞中; 有丝分裂完成后, 子细胞中的线粒体又会重新恢复管状的网络结构<sup>[9]</sup>。

最新研究发现线粒体的快速融合-分裂与细胞内消除不正常线粒体的机制相关<sup>[37]</sup>。Gilad 等<sup>[38]</sup>发现线粒体总是不断的进行融合-分裂的循环, 每一次的融合与分裂都是配对进行的, 每一轮的融合都会引发紧接着的分裂, 平均一小时线粒体大约要经历 5 个融合-分裂的循环。分裂事件经常会产生两个不对称的子代线粒体单位, 其中一个膜电位升高的子代线粒体会进入下一轮的融合-分裂循环, 而另一个膜电位下降的去极化的子代线粒体很有可能不进入下一轮的融合过程, 最终从线粒体的网络状结构中分离出来并成为自吞的目标而被消除。这种融合-分裂-自吞整合的机制可能是细胞内线粒体质量

维持与控制的重要保障。

#### 4 线粒体融合分裂与疾病

近年的研究表明线粒体融合分裂与多种疾病密切相关,很多疾病都是由于线粒体融合分裂发生异常而引起的。线粒体融合相关基因的突变和神经疾病关系密切。最近发现在CMT2A神经疾病(Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A, CMT2A)患者中发现存在Mfn2的突变<sup>[39,40]</sup>。CMT是一种常见的外周神经疾病,主要表现为远端肌肉无力、萎缩,腱反射减弱或消失,足畸形等临床症状。最近的研究表明Mfn2突变是疾病产生的一个原因。CMT2A中Mfn2的突变主要集中在GTPase结构域和两个coiled-coil区,而这两个区域的突变可能影响了GTPase的活性,进而影响到线粒体融合。Mfn2与CMT2A的病理联系目前尚不清楚,一个可能的原因是Mfn2突变影响了线粒体分布和ATP合成,从而损伤了线粒体运输导致疾病。OPA1在常染色体遗传性视神经萎缩症(autosomal dominant optic atrophy, ADOA)患者中是突变的<sup>[41]</sup>。虽然这个基因在多种细胞类型中都表达,但患者只是在眼睛中显示出症状,并由于视网膜胶质(ganglion)细胞的退化而视力受损。发病原因可能是由于ADOA患者的线粒体形态产生缺陷导致了一定的线粒体呼吸障碍,造成供能不足,而视网膜ganglion细胞对此异常敏感,从而引起视神经萎缩症<sup>[19]</sup>。

最近关于果蝇神经细胞的研究提示线粒体分裂在神经信号传递过程中发挥着重要的作用,Drp1突变的果蝇在突触处缺少线粒体,尽管其神经信号的传递与突触囊泡的释放与融合在突变体中不受影响,但在同样的信号刺激下,突变体不能进行正常的神经肌肉接头信号传递,可能是Drp1突变影响了线粒体分布,从而导致突触处线粒体缺乏,能量合成障碍<sup>[42]</sup>。最近新英格兰医学杂志报道了首例Drp1突变的病例,该突变位于Drp1中间区,可以引起线粒体和过氧化物酶体形态改变,并引起出生后大脑发育障碍、视神经萎缩、高乳酸血症、血长链脂肪酸浓度升高等一系列严重的并发症,为致死突变<sup>[43]</sup>。

#### 5 总结与讨论

线粒体是高度动态变化的细胞器,其在细胞内不断运动、融合、分裂以保持一定的形态,管状的网络状结构与片断化的线粒体维持着动态平衡。抑制线粒体分裂和促进线粒体融合导致线粒体在细

胞内融合程度增加,形成分支化和高度融合的线粒体;反之,抑制线粒体融合和促进线粒体分裂导致线粒体片断化。线粒体分裂和融合的异常不仅导致线粒体形态和功能的变化,同时对细胞功能的多种方面具有非常重要的意义,并和疾病的发生密切相关。

近年来,对于线粒体形态的分子机制的研究尽管取得了一定的进展,但仍然有大量的问题需要解决。从理论上来说,线粒体必需根据细胞的状态和功能的需要通过融合与分裂改变其形状,但在这一过程中还有哪些未知蛋白参与线粒体融合与分裂,细胞内信号是如何精确传导与调控的,那些已知的控制线粒体形态的蛋白本身在转录水平或是转录后水平又是如何被修饰调控的(例如磷酸化或泛素化修饰),线粒体形态变化又是如何和细胞生理状态偶联的,目前都不清楚,解决这些问题还需要进行大量的研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Yaffe MP. The machinery of mitochondrial inheritance and behavior. *Science*, 1999, 283: 1493-7
- [2] Bereiter-Hahn J, Voth M. Dynamics of mitochondria in living cells: shape changes, dislocations, fusion, and fission of mitochondria. *Microsc Res Tech*, 1994, 27: 198-219
- [3] Bleazard W, McCaffery JM, King EJ, et al. The dynamin-related GTPase Dnm1 regulates mitochondrial fission in yeast. *Nat Cell Biol*, 1999, 1: 298-304
- [4] Sesaki H, Jensen RE. Division versus fusion: Dnm1p and Fzo1p antagonistically regulate mitochondrial shape. *J Cell Biol*, 1999, 147: 699-706
- [5] Logan DC. The mitochondrial compartment. *J Exp Bot*, 2006, 57: 1225-43
- [6] Yaffe MP. Dynamic mitochondria. *Nat Cell Biol*, 1999, 1: E149-50
- [7] Suen DF, Norris KL, Youle RJ. Mitochondrial dynamics and apoptosis. *Genes Dev*, 2008, 22: 1577-90
- [8] Yang HC, Palazzo A, Swayne TC, et al. A retention mechanism for distribution of mitochondria during cell division in budding yeast. *Curr Biol*, 1999, 9: 1111-4
- [9] Taguchi N, Ishihara N, Jofuku A, et al. Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. *J Biol Chem*, 2007, 282: 11521-9
- [10] Clark-Walker GD, Miklos GL. Complementation in cytoplasmic petite mutants of yeast to form respiratory competent cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72: 372-5
- [11] Hales KG, Fuller MT. Developmentally regulated mitochondrial fusion mediated by a conserved, novel, predicted GTPase. *Cell*, 1997, 90: 121-9
- [12] Hermann GJ, Thatcher JW, Mills JP, et al. Mitochondrial fusion in yeast requires the transmembrane GTPase Fzo1p. *J Cell Biol*, 1998, 143: 359-73

- [13] Rapaport D, Brunner M, Neupert W, et al. Fzo1p is a mitochondrial outer membrane protein essential for the biogenesis of functional mitochondria in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*, 1998, 273: 20150-5
- [14] Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *J Cell Sci*, 2001, 114: 867-74
- [15] Fritz S, Rapaport D, Klanner E, et al. Connection of the mitochondrial outer and inner membranes by Fzo1 is critical for organellar fusion. *J Cell Biol*, 2001, 152: 683-92
- [16] Koshiba T, Detmer SA, Kaiser JT, et al. Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes. *Science*, 2004, 305: 858-62
- [17] Jones BA, Fangman WL. Mitochondrial DNA maintenance in yeast requires a protein containing a region related to the GTP-binding domain of dynamin. *Genes Dev*, 1992, 6: 380-9
- [18] Wong ED, Wagner JA, Gorsich SW, et al. The dynamin-related GTPase, Mgm1p, is an intermembrane space protein required for maintenance of fusion competent mitochondria. *J Cell Biol*, 2000, 151: 341-52
- [19] Delettre C, Lenaers G, Griffoin JM, et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet*, 2000, 26: 207-10
- [20] Alexander C, Votruba M, Pesch UE, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet*, 2000, 26: 211-5
- [21] Shepard KA, Yaffe MP. The yeast dynamin-like protein, Mgm1p, functions on the mitochondrial outer membrane to mediate mitochondrial inheritance. *J Cell Biol*, 1999, 144: 711-20
- [22] Herlan M, Vogel F, Bornhoveid C, et al. Processing of Mgm1 by the rhomboid-type protease Pcp1 is required for maintenance of mitochondrial morphology and of mitochondrial DNA. *J Biol Chem*, 2003, 278: 27781-8
- [23] McQuibban GA, Saurya S, Freeman M. Mitochondrial membrane remodelling regulated by a conserved rhomboid protease. *Nature*, 2003, 423: 537-41
- [24] Cipolat S, Rudka T, Hartmann D, et al. Mitochondrial rhomboid PARL regulates cytochrome c release during apoptosis via OPA1-dependent cristae remodeling. *Cell*, 2006, 126: 163-75
- [25] Ishihara N, Fujita Y, Oka T, et al. Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *EMBO J*, 2006, 25: 2966-77
- [26] Labrousse AM, Zappaterra MD, Rube DA, et al. *C. elegans* dynamin-related protein DRP-1 controls severing of the mitochondrial outer membrane. *Mol Cell*, 1999, 4: 815-26
- [27] Bossy-Wetzel E, Barsoum MJ, Godzik A, et al. Mitochondrial fission in apoptosis, neurodegeneration and aging. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15: 706-16
- [28] Smirnova E, Griparic L, Shurland DL, et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Mol Biol Cell*, 2001, 12: 2245-56
- [29] Fukushima NH, Brisch E, Keegan BR, et al. The GTPase effector domain sequence of the Dnm1p GTPase regulates self-assembly and controls a rate-limiting step in mitochondrial fission. *Mol Biol Cell*, 2001, 12: 2756-66
- [30] Mozdy AD, McCaffery JM, Shaw JM. Dnm1p GTPase-mediated mitochondrial fission is a multi-step process requiring the novel integral membrane component Fis1p. *J Cell Biol*, 2000, 151: 367-80
- [31] Suzuki M, Jeong SY, Karbowski M, et al. The solution structure of human mitochondria fission protein Fis1 reveals a novel TPR-like helix bundle. *J Mol Biol*, 2003, 334: 445-58
- [32] Tieu Q, Okreglak V, Naylor K, et al. The WD repeat protein, Mdv1p, functions as a molecular adaptor by interacting with Dnm1p and Fis1p during mitochondrial fission. *J Cell Biol*, 2002, 158: 445-52
- [33] Clark-Walker GD, Miklos GL. Complementation in cytoplasmic petite mutants of yeast to form respiratory competent cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72: 372-5
- [34] Hales KG, Fuller MT. Developmentally regulated mitochondrial fusion mediated by a conserved, novel, predicted GTPase. *Cell*, 1997, 90: 121-9
- [35] Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, et al. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J Cell Biol*, 2003, 160: 189-200
- [36] Gorsich SW, Shaw JM. Importance of mitochondrial dynamics during meiosis and sporulation. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 4369-81
- [37] Twig G, Hyde B, Shirihai OS. Mitochondrial fusion, fission and autophagy as a quality control axis: The bioenergetic view. *Biochim Biophys Acta*, 2008, [Epub ahead of print]
- [38] Twig G, Elorza A, Molina AJ, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J*, 2008, 27: 433-46
- [39] Zuchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet*, 2004, 36: 449-51
- [40] Kijima K, Numakura C, Izumino H, et al. Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutation in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Hum Genet*, 2005, 116: 23-7
- [41] Alexander C, Votruba M, Pesch UE, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet*, 2000, 26: 211-5
- [42] Verstreken P, Ly CV, Venken KJ, et al. Synaptic mitochondria are critical for mobilization of reserve pool vesicles at *Drosophila* neuromuscular junctions. *Neuron*, 2005, 47: 365-78
- [43] Waterham HR, Koster J, van Roermund CW, et al. A lethal defect of mitochondrial and peroxisomal fission. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1736-41