

Mitofilin对线粒体功能和疾病发生的影响

况凌云 董士业 刘丹慧*

(温州医科大学检验医学院、生命科学学院, 浙江省医学遗传学重点实验室, 温州 325035)

摘要 Mitofilin是一种线粒体内膜蛋白, 与多种线粒体蛋白相互作用, 共同参与线粒体内膜嵴形态的维持、线粒体内蛋白质的转运过程等。干扰mitofilin的表达不仅引起线粒体结构的异常, 而且明显抑制了线粒体功能的正常发挥。最近的研究表明, 在多种疾病中mitofilin都异常表达, 从而导致线粒体结构的完整性和功能的障碍, 促进了疾病的发生发展。

关键词 mitofilin; 线粒体; 嵴膜; 蛋白转运; 疾病

The Role of Mitofilin in the Regulation of Mitochondrial Functions and Its Implication in Diseases

Kuang Linyun, Dong Shiye, Liu Danhui*

(School of Laboratory Medicine, and Life Sciences, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetics, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

Abstract Mitofilin, a mitochondrial inner membrane protein, is involved in many important biological processes such as the maintenance of mitochondrial cristae morphology, mitochondrial protein transport processes, etc. Alteration of mitofilin expression level does not only affect mitochondrial structure, but also significantly inhibits normal mitochondrial functions. Recent studies showed that mitofilin was abnormal expressed in a variety of diseases, leading to altered mitochondrial structural integrity and functions, and promoting the development of the diseases.

Key words mitofilin; mitochondria; cristae; protein transport; disease

线粒体结构的完整性和功能的发挥, 是机体得以正常运转的前提。当线粒体结构受损后, 线粒体内相应的能量代谢、蛋白质转运、核酸的修复等功能都将受到影响, 而这些功能紊乱的线粒体很可能会打破机体的平衡状态, 促进疾病的发生。研究发现, mitofilin作为一种维持线粒体嵴膜正常结构的关键蛋白, 参与了机体内多种代谢途径, 从而影响了机体的健康状态, 加速了疾病的进程。研究mitofilin与疾病的联系, 有利于更好地理解线粒体在疾病发生发展中的重要作用。

1 Mitofilin定位于线粒体内膜

线粒体是一个双层膜结构的细胞器, 由线粒体外膜、内膜、膜间隙以及基质构成。线粒体外膜和内膜之间为膜间隙, 而线粒体基质被线粒体内膜所包绕。线粒体内膜向基质凹陷, 形成嵴膜, 与外膜相毗邻的内膜部分为内边界膜。线粒体嵴膜接点连接着嵴膜和内边界膜^[1-2]。线粒体嵴膜是氧化磷酸化发生的主要场所^[3], 线粒体内边界膜主要进行蛋白质的转运^[4]。

最初, mitofilin因为它的mRNA水平在鼠胚胎心

收稿日期: 2013-11-26 接受日期: 2013-12-31

国家自然科学基金青年基金(批准号: 81301744)和浙江省公益性技术应用研究计划项目(批准号: 2011C33041)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0577-86699651, E-mail: danhui@outlook.com

Received: November 26, 2013 Accepted: December 31, 2013

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (Grant No.81301744) and Research on Public Welfare Technology Application Projects of Zhejiang Province (Grant No.2011C33041)

*Corresponding author. Tel: +86-577-86699651, E-mail: danhui@outlook.com

网络出版时间: 2014-03-17 14:16 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.04.0393.html>

脏组织中呈现高表达,而被定义为一种心肌蛋白^[5]。Mitofilin由一条大约2.7 Kb的mRNA翻译而成^[6],由于选择性剪切的作用,mitofilin存在88 kDa和90 kDa两种亚型^[7]。借助免疫荧光电子显微镜技术和免疫电子显微镜技术发现mitofilin锚定于线粒体,而与高尔基体和内质网不存在共定位的状态^[6],并且mitofilin蛋白主要定位于线粒体膜间隙^[7]。在酵母菌中,mitofilin的氨基端为导肽,它有助于mitofilin运输到线粒体;紧接着是一个横跨线粒体内膜的跨膜区域和一个暴露在线粒体膜间隙的亲水部分。线粒体膜间隙亲水部分由一个预测的螺旋结构域中心和一个羧基末端组成^[8-9](图1)。

Mitofilin的跨膜区域主要负责把蛋白质锚定在内膜上,而它的螺旋结构域和羧基末端对线粒体嵴膜接点的形成至关重要^[10]。作为一种线粒体蛋白,mitofilin锚定于线粒体内膜,而它的部分结构域暴露在线粒体膜间隙,其中,螺旋结构域和羧基末端可能参与维持着线粒体正常形态。因而,mitofilin的异常表达很可能影响了线粒体的结构和功能。

2 Mitofilin与多种蛋白质互作,调控嵴膜的形态

Mitofilin定位于线粒体内膜,它不仅是MINOS (mitochondrial inner membrane organizing system)复合物的核心成分,而且与多种蛋白质相互作用,共同调控线粒体嵴膜的形态。线粒体是细胞内能量产生的主要场所,而且很多重要的代谢反应都在线粒体进行。其中,线粒体嵴膜是氧化磷酸化反应的中心,许多反应的蛋白和酶都存在于此^[11]。当线粒体嵴膜形态发生变化时,线粒体内许多生物合成会受到影响。但是,调控嵴膜合成和结构的分子机制却不是很清楚。当mitofilin敲低后,HeLa细胞的增殖水平明

显下降,并且诱导了凋亡的发生。在电子显微镜下,细胞的线粒体嵴膜形态由正常的管状或者泡状变成洋葱状,而且嵴膜接点的数目明显减少^[12]。Mitofilin突变的线虫中,线粒体嵴膜同样发生弯曲或者堆叠,而且嵴膜接点数目也大量减少^[13]。有研究表明,mitofilin可能通过蛋白的羧基末端与 F_1F_0 ATP合成酶的e、g亚单位相互拮抗,从而影响了嵴膜接点的形成^[9]。

MINOS为线粒体内膜组织系统,又名线粒体接触位点复合物(MICOS),或者线粒体组织结构(MitOS)。它主要由六个亚单位组成: Mitofilin/Fcjl、Mio10(Mcs10/Mos1)、Aim5(Mcs12)、Aim13(Mcs19)、Aim37(Mcs27)和Mio27(Mcs29和Mos2)^[8,14-16]。其中,mitofilin和Mio10是MINOS复合物的核心成分。MINOS复合物主要定位于线粒体嵴膜,靠近细胞核的线粒体比外围的线粒体中的MINOS复合物更丰富,在线粒体内均匀分布在外围,与细胞表面平行^[17]。MINOS复合物调控着线粒体嵴膜的形态,在MINOS突变的细胞中,线粒体嵴膜形态明显发生改变,嵴膜变得肥大、堆叠,与内边界膜相脱离^[8]。同样在线虫中,通过RNA干扰筛选技术,发现MOMA-1(Aim37)、CHCH-3(Aim13)和mitofilin参与线粒体嵴膜形态的维持^[18]。CHCH-3为靠近膜间隙一侧的线粒体内膜蛋白,可能通过本身的支架作用,与mitofilin发生相互反应,稳定了mitofilin的存在,并且共同调控着嵴膜的形态^[19]。而MOMA-1存在于线粒体外膜,也可能通CHCH-3的类似作用与mitofilin发生反应,影响mitofilin的稳定性^[18]。

最近发现,mitofilin除了参与MINOS复合物外,还与多种蛋白相互作用,共同调控线粒体嵴膜的形态。APOOL作为一种心磷脂结合蛋白,与包括mitofilin在内的多种MINOS复合物亚单位反应,从而也维持着线粒体嵴膜的正常形态^[20]。CHCM1/CHCHD6作为另一种线粒体蛋白,通过其羧基末端直接和mitofilin相互反应,并且协调控制着彼此的蛋白水平。因而,为了维持线粒体嵴膜结构的完整,CHCM1/CHCHD6很可能与mitofilin存在一种相互协调、彼此合作的关系^[21]。DISC1主要定位于线粒体内膜,DISC1的缺失不仅影响了线粒体的形态和功能,而且加速了mitofilin的泛素化降解。因而,DISC1对mitofilin的稳定存在至关重要。DISC1引起的线粒体形态和功能的变化,能被mitofilin部分逆

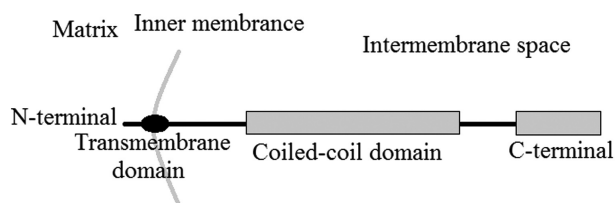


图1 Mitofilin各个区域在线粒体内分布
(根据参考文献[10]修改)

Fig.1 Distribution of mitofilin domains in mitochondria
(modified from reference [10])

转。所以,在维持线粒体嵴膜形态和功能上,两者仍然存在着协调、互补关系^[22]。Sam50与mitofilin、CHCHD3是线粒体膜间隙桥接(MIB)复合物的一部分,三者相互协调。MIB复合物同时与线粒体内膜和外膜组分反应,维持了线粒体嵴膜结构完整和功能发挥^[23]。利用单克隆抗体免疫捕获技术,研究发现,mitofilin与metaxins1、2, SAM50, CHCHD3, CHCHD6和DnaJC11存在相互作用。其中,因为metaxins1、2, SAM50, CHCHD3, CHCHD6参与蛋白质转运过程,所以mitofilin很可能也有类似的功能,从而发挥其对线粒体结构完整性的维持作用^[24]。因此,mitofilin的线粒体嵴膜形态调控作用,一方面是受其自身蛋白质的影响,另一方面是与多种蛋白相互作用共同完成。

3 Mitofilin调控蛋白质的转运过程

Mitofilin除了参与维持线粒体嵴膜形态,还与多种转运蛋白相互反应,从而调控着蛋白质的转运过程。Mitofilin作为MINOS复合物的核心成分,不仅维持着线粒体嵴膜正常的结构和功能,还参与了蛋白质的转运过程。有研究表明,mitofilin很可能和线粒体外膜偶联,并且通过线粒体膜间隙装配路径促进了蛋白质的转运过程^[8]。线粒体外膜转位酶(TOM复合物)是几乎所有线粒体前体蛋白进入线粒体通道的重要组成部分。经过TOM复合物后,前体蛋白陆续地抵达线粒体内区域的多种蛋白质排序机构^[25]。排序和组装机构(SAM复合物)调节 β 桶状蛋白前体整合到线粒体外膜。线粒体膜间隙装配机构(MIA)指导富含半胱氨酸的蛋白质进入线粒体膜间隙。以上这些都是线粒体内十分重要的蛋白质转运机构。Mitofilin不仅与TOM复合物存在着相互作用,而且在mitofilin缺乏条件下,前体蛋白在通过MIA途径进入到线粒体内膜间隙的转运过程同样受到损伤^[8]。Mitofilin主要由锚定于线粒体内膜的跨膜域和膜间隙区域构成,而膜间隙区域中包含一个螺旋结构域和一个羧基末端结构。敲除羧基末端结构或者螺旋结构域后,mitofilin与TOM复合物和SAM复合物的相互作用明显受到影响。当整个膜间隙区域敲除后,mitofilin对它们的影响更为明显^[26]。同样,mitofilin羧基末端结构的缺乏,也影响到mitofilin与TOB/SAM复合物的反应,从而扰乱了 β 桶状蛋白正常插入到线粒体外膜上^[10]。所以,mitofilin的线粒体内膜间隙区域对蛋白

质的转运过程起着非常关键的作用。

Mia40作为一种线粒体内膜间隙侧转运受体,特异性地结合即将进入线粒体的前体蛋白的第一个半胱氨酸残基,从而促进了蛋白转运^[27]。研究表明,mitofilin很可能与Mia40存在一种瞬时的反应。当前体蛋白的第一个半胱氨酸残基暴露在TOM复合物的膜间隙侧时,mitofilin通过与Mia40发生一种瞬时的反应,帮助Mia40分子在位置上更接近TOM复合物,从而有利于Mia40立即捕获前体蛋白,靶向运输前体蛋白到膜间隙^[8]。

虽然mitofilin与TOM复合物和SAM复合物存在着相互作用,但它与这两种转位酶的反应却是相互独立的。Mitofilin通过与Sam50保守的多肽转运相关区域反应,而与SAM复合物存在联系^[28]。有文献报道,mitofilin很可能通过CHCHD3介导了与Sam50的反应。因为,CHCHD3的氨基末端很可能连接着Sam50,而它的CHCH区域与mitofilin存在着反应^[29]。这样,mitofilin可能通过自身与CHCHD3的连接,间接参与了与Sam50的相互作用。SAM复合物参与了 β 桶蛋白正常插入到线粒体外膜的过程,因而mitofilin的缺乏对外膜 β 桶状蛋白的合成有很大的影响。最初, β 桶状蛋白的前体通过TOM复合物运输并转位到线粒体内膜间隙^[30]。小TIM类型的分子伴侣复合物帮助疏水性的前体转移到SAM复合物上,从而调节蛋白质插入到线粒体外膜^[30-31]。在这个过程中,mitofilin与TOM复合物和SAM复合物都存在着重要的相互反应,从而调节着线粒体外膜 β 桶状蛋白的生物合成。

我们知道,mitofilin和多种蛋白一起形成功能复杂的网络样结构来维持线粒体嵴膜结构的完整性。在mitofilin受到干扰后,线粒体嵴膜形态明显发生变化,并且细胞凋亡的程度明显增加。在凋亡过程中,mitofilin很可能扮演着管家的角色,调控了细胞色素c从嵴膜释放到内膜间隙,进而促进了凋亡的发生^[32]。最近的研究发现,在高脂喂养的小鼠体内,mitofilin和MIB复合物的含量明显增加。同样地,蛋白质转运过程中必备的Tim蛋白的含量也明显增多,呼吸水平和ATP水平也都明显提高。我们揣测,高脂喂养老鼠的线粒体结构可能发生了重塑,从而适应过多的蛋白质含量。这时,mitofilin和MIB复合物促进了嵴膜接点的形成,以及增加了相关的转运蛋白相互作用,从而促进了脂质和蛋白的摄取^[33]。因而,mitofilin在蛋

白质的转运过程可能起着关键性的作用。

4 Mitofilin在衰老和疾病中的变化

衰老和疾病发生过程很可能涉及到线粒体结构和功能紊乱,而mitofilin对维持线粒体正常形态和功能起着关键作用。在衰老和疾病的发生过程中,线粒体结构很可能发生改变,导致mitofilin的质和量的变化,从而加速了线粒体结构和功能紊乱,促进衰老和疾病的发展;mitofilin还可以通过自身直接受到影响而诱发衰老和疾病。老年性黄斑变性(aging macular degeneration, AMD)是造成65岁以上老年人失明的主要原因^[34]。研究结果表明,在发生AMD的老年人中,mitofilin的表达量明显上调^[35]。线粒体内翻译过程、细胞核编码的蛋白质转运过程、ATP酶合成酶的活性都明显改变。这都间接反映出衰老过程中AMD造成了线粒体功能的紊乱和线粒体DNA(mtDNA)的损伤,而mitofilin的表达量上调很可能是由于线粒体内蛋白质的转运过程明显增加。同样的方法也被运用于研究骨骼肌衰老对线粒体蛋白的影响。在比较年轻组和衰老组大鼠的骨骼肌后,结果表明,mitofilin的蛋白水平有显著提升^[36]。这可能是由于在骨骼肌衰老过程中,骨骼肌的收缩强度和肌细胞数量明显下降,但是机体为了维持正常的肌肉功能运转,有氧代谢水平和线粒体的供能会逐步增加,而mitofilin对线粒体正常功能的维持起着关键作用,所以,在骨骼肌发生衰老时,mitofilin的表达量会适应性的增加。但是,mitofilin与衰老的关系仍然很不清楚。利用双向电泳技术,实验分析5个月和15个月大的衰老加速小鼠(SAMP8)和正常老化小鼠(SAMR1)的海马和皮质。研究结果显示,在15个月大的小鼠中,SAMP8小鼠脑部组织中mitofilin表达量水平明显低于SAMR1小鼠。SAMP8小鼠和SAMR1小鼠随着岁数的增加,mitofilin的表达量并没有发生显著变化,但是mitofilin的蛋白修饰水平有所变化^[37]。在SAMP8小鼠中,mitofilin不仅表达量下调了,而且存在一种潜在的等电点的修饰,从而影响了正常的线粒体功能,导致年龄相关的神经退行性病变的发生^[38]。SAMP8小鼠与SAMR1小鼠相比,它们的基因型发生改变,而这种mitofilin的表达量下调现象只存在于衰老加速模型中,很可能是由于压力应激的改变而不是年龄相关的改变。所以,在正常衰老的老鼠脑部组织,mitofilin的表达量很可能不

发生变化。综上所述,我们推测,mitofilin虽然很可能参与了衰老的发生,但是它与衰老的联系是组织特异性的。

帕金森病是一种神经退行性疾病,越来越多的实验证明,它的发生与线粒体功能紊乱和氧化应激相关^[39-40]。在多巴胺酞诱导的帕金森病模型中,大鼠脑组织的mitofilin含量明显下降^[41],将多巴胺酞¹⁴C标记后,发现mitofilin被反应性的多巴胺酞共价修饰^[42]。研究表明,mitofilin对氧化应激非常敏感,它的半胱氨酸和色氨酸残基极易受到氧化修饰^[43-44],从而导致了mitofilin蛋白水平的下调。Mitofilin的缺失影响了线粒体形态和功能,从而促进了帕金森病的发生。PINK1被证实参与帕金森病的发生过程,而且影响线粒体的结构和功能。蛋白相互作用结果表明,mitofilin和PINK1存在结构和功能上的联系。PINK1缺失后,线粒体嵴膜形态发生变化,而mitofilin是嵴膜结构和功能维持不可或缺的成分。我们猜测,在帕金森病发病过程中,很可能反应性多巴胺酞共价修饰mitofilin,造成mitofilin蛋白的丢失。Mitofilin的缺失,一方面影响了正常的线粒体形态和功能,另一方面影响了PINK1的相互作用,造成PINK1的缺失,加剧了线粒体功能失调,促进了帕金森病的发展进程。

Mitofilin除了与衰老和帕金森病存在联系,也与阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)相关。Aftin-4作为一种AD的诱导剂,增加了A β 42肽的水平,从而加剧AD的发生。研究表明,Aftin-4与mitofilin有着重要联系,Aftin-4很可能干扰了mitofilin在线粒体内的活性,从而影响了线粒体的结构和功能,加速了AD的形成^[45]。因而,mitofilin对于疾病的发生起着十分重要的作用,它的这种作用很可能是通过影响疾病关键蛋白的变化,或者通过介导线粒体形态和功能的紊乱而诱发疾病发生。

5 Mitofilin的其他功能

Mitofilin除了在衰老和疾病发生过程中发挥着重要作用,还参与维持线粒体DNA(mtDNA)的稳定性和修复功能。Mitofilin的异常影响了PARP-1在线粒体的定位,减弱了PARP-1对mtDNA稳定性的维持作用,从而导致mtDNA损伤加剧^[46]。而PNKP存在于线粒体和细胞核内,参与mtDNA的修饰功能。研究发现,PNKP与mitofilin存在相互作用,mitofilin很可能帮助PNKP转移到线粒体内,从而维持mtDNA

正常修复功能^[47]。

除了上述功能外, 研究还报道在丹酚酸B对抗缺血再灌注损伤中, mitofilin异常增加, 并且mitofilin受丹酚酸B诱导的增加现象是与EGFR的结合为基础的。这样, mitofilin很可能具有保护心脏缺血再灌注损伤的作用^[48]。

Mitofilin作为一种潜在的抗原, 可以用来预测黑色素相关视网膜病(melanoma-associated retinopathy, MAR)癌前综合征。Mitofilin定位于线粒体内膜, 很可能在抗原提呈细胞的作用下得以暴露后, 作为分子标记物预测MAR^[49]。但是, mitofilin对MAR的预测的机制仍不明确。运用双向电泳技术寻找神经元标志蛋白, 发现mitofilin很可能作为一种标志蛋白, 用于区分中枢神经系统的正常组织和肿瘤组织^[50]。同样地, mitofilin也被认为是一种特异性的分子标记, 用来比较空间上线粒体数目的差别^[51]。但是, mitofilin的多种标志物作用仍有待于更多实验证明。

6 讨论

线粒体结构的完整性是维持线粒体、细胞以及组织正常功能发挥的必要前提。Mitofilin作为一种线粒体内膜蛋白, 与多种蛋白质复合物相互作用, 共同维持着线粒体嵴膜的正常形态, 从而确保了线粒体功能的正常发挥。而且, mitofilin参与到蛋白质的转运过程, 指导着蛋白质的正确定位, 以便发挥其主要功能。Mitofilin还维持着线粒体DNA的稳定性和修复功能, 同时, 也作为一种新的分子标记物被广泛研究。Mitofilin的缺失造成线粒体功能紊乱和蛋白质转运水平低下, 最终打破了机体的健康状态, 引发相应的疾病。因此, 我们可以发现线粒体紊乱与疾病的发生存在很大的联系。但是, mitofilin与一些疾病的关系仍然不是很明确, 需要进一步研究来阐明具体机制。

参考文献 (References)

- Zick M, Rabl R, Reichert AS. Cristae formation-linking ultra-structure and function of mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(1): 5-19.
- Frey TG, Mannella CA. The internal structure of mitochondria. *Trends Biochem Sci* 2000; 25(7): 319-24.
- Gilkerson RW, Selker JM, Capaldi RA. The cristal membrane of mitochondria is the principal site of oxidative phosphorylation. *FEBS Lett* 2003; 546(2/3): 355-8.
- Wurm CA, Jakobs S. Differential protein distributions define two sub-compartments of the mitochondrial inner membrane in yeast. *FEBS Lett* 2006; 580(24): 5628-34.
- Icho T, Ikeda T, Matsumoto Y, Hanaoka F, Kaji K, Tsuchida N. A novel human gene that is preferentially transcribed in heart muscle. *Gene* 1994; 144(2): 301-6.
- Odgren PR, Toukatly G, Bangs PL, Gilmore R, Fey EG. Molecular characterization of mitofilin (HMP), a mitochondria-associated protein with predicted coiled coil and intermembrane space targeting domains. *J Cell Sci* 1996; 109(9): 2253-64.
- Gieffers C, Koriath F, Heimann P, Ungermann C, Frey J. Mitofilin is a transmembrane protein of the inner mitochondrial membrane expressed as two isoforms. *Exp Cell Res* 1997; 232(2): 395-9.
- von der Malsburg K, Muller JM, Bohnert M, Oeljeklaus S, Kwiatkowska P, Becker T, *et al.* Dual role of mitofilin in mitochondrial membrane organization and protein biogenesis. *Dev Cell* 2011; 21(4): 694-707.
- Rabl R, Soubannier V, Scholz R, Vogel F, Mendl N, Vasiljev-Neumeyer A, *et al.* Formation of cristae and crista junctions in mitochondria depends on antagonism between Fcj1 and Su e/g. *J Cell Biol* 2009; 185(6): 1047-63.
- Korner C, Barrera M, Dukanovic J, Eydt K, Harner M, Rabl R, *et al.* The C-terminal domain of Fcj1 is required for formation of crista junctions and interacts with the TOB/SAM complex in mitochondria. *Mol Biol Cell*; 2012; 23(11): 2143-55.
- Chaban Y, Boekema EJ, Dudkina NV. Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilisation. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1837(4): 418-26.
- John GB, Shang Y, Li L, Renken C, Mannella CA, Selker JM, *et al.* The mitochondrial inner membrane protein mitofilin controls cristae morphology. *Mol Biol Cell* 2005; 16(3): 1543-54.
- Mun JY, Lee TH, Kim JH, Yoo BH, Bahk YY, Koo HS, *et al.* *Caenorhabditis elegans* mitofilin homologs control the morphology of mitochondrial cristae and influence reproduction and physiology. *J Cell Physiol* 2010; 224(3): 748-56.
- Alkhaja AK, Jans DC, Nikolov M, Vukotic M, Lytovchenko O, Ludewig F, *et al.* MINOS1 is a conserved component of mitofilin complexes and required for mitochondrial function and cristae organization. *Mol Biol Cell* 2012; 23(2): 247-57.
- Harner M, Korner C, Walther D, Mokranjac D, Kaesmacher J, Welsch U, *et al.* The mitochondrial contact site complex, a determinant of mitochondrial architecture. *EMBO J* 2011; 30(21): 4356-70.
- Hoppins S, Collins SR, Cassidy-Stone A, Hummel E, Devay RM, Lackner LL, *et al.* A mitochondrial-focused genetic interaction map reveals a scaffold-like complex required for inner membrane organization in mitochondria. *J Cell Biol* 2011; 195(2): 323-40.
- Jans DC, Wurm CA, Riedel D, Wenzel D, Stagge F, Deckers M, *et al.* STED super-resolution microscopy reveals an array of MINOS clusters along human mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(22): 8936-41.
- Head BP, Zulaika M, Ryazantsev S, van der Blik AM. A novel mitochondrial outer membrane protein, MOMA-1, that affects cristae morphology in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Biol Cell* 2011; 22(6): 831-41.
- Darshi M, Mendiola VL, Mackey MR, Murphy AN, Koller A, Perkins GA, *et al.* ChChd3, an inner mitochondrial membrane protein, is essential for maintaining crista integrity and mitochondrial function. *J Biol Chem* 2011; 286(4): 2918-32.
- Weber TA, Koob S, Heide H, Wittig I, Head B, van der Blik A,

- et al.* APOOL is a cardiolipin-binding constituent of the Mitofilin/MINOS protein complex determining cristae morphology in mammalian mitochondria. *PLoS One* 2013; 8(5): e63683.
- 21 An J, Shi J, He Q, Lui K, Liu Y, Huang Y, *et al.* CHCM1/CH-CHD6, novel mitochondrial protein linked to regulation of mitofilin and mitochondrial cristae morphology. *J Biol Chem* 2012; 287(10): 7411-26.
- 22 Park YU, Jeong J, Lee H, Mun JY, Kim JH, Lee JS, *et al.* Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) plays essential roles in mitochondria in collaboration with Mitofilin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(41): 17785-90.
- 23 Ott C, Ross K, Straub S, Thiede B, Gotz M, Goosmann C, *et al.* Sam50 functions in mitochondrial intermembrane space bridging and biogenesis of respiratory complexes. *Mol Cell Biol* 2012; 32(6): 1173-88.
- 24 Xie J, Marusich MF, Souda P, Whitelegge J, Capaldi RA. The mitochondrial inner membrane protein mitofilin exists as a complex with SAM50, metaxins 1 and 2, coiled-coil-helix coiled-coil-helix domain-containing protein 3 and 6 and DnaJC11. *FEBS Lett* 2007; 581(18): 3545-9.
- 25 Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N. Importing mitochondrial proteins: Machineries and mechanisms. *Cell* 2009; 138(4): 628-44.
- 26 Zerbes RM, Bohnert M, Stroud DA, von der Malsburg K, Kram A, Oeljeklaus S, *et al.* Role of MINOS in mitochondrial membrane architecture: Cristae morphology and outer membrane interactions differentially depend on mitofilin domains. *J Mol Biol* 2012; 422(2): 183-91.
- 27 Kawano S, Yamano K, Naoe M, Momose T, Terao K, Nishikawa S, *et al.* Structural basis of yeast Tim40/Mia40 as an oxidative translocator in the mitochondrial intermembrane space. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(34): 14403-7.
- 28 Bohnert M, Wenz LS, Zerbes RM, Horvath SE, Stroud DA, von der Malsburg K, *et al.* Role of mitochondrial inner membrane organizing system in protein biogenesis of the mitochondrial outer membrane. *Mol Biol Cell* 2012; 23(20): 3948-56.
- 29 Darshi M, Trinh KN, Murphy AN, Taylor SS. Targeting and import mechanism of coiled-coil helix coiled-coil domain-containing protein 3 (ChChd3) into the mitochondrial intermembrane space. *J Biol Chem* 2012; 287(47): 39480-91.
- 30 Paschen SA, Waizenegger T, Stan T, Preuss M, Cyrklaff M, Hell K, *et al.* Evolutionary conservation of biogenesis of beta-barrel membrane proteins. *Nature* 2003; 426(6968): 862-6.
- 31 Wiedemann N, Kozjak V, Chacinska A, Schonfisch B, Rospert S, Ryan MT, *et al.* Machinery for protein sorting and assembly in the mitochondrial outer membrane. *Nature* 2003; 424(6948): 565-71.
- 32 Yang RF, Zhao GW, Liang ST, Zhang Y, Sun LH, Chen HZ, *et al.* Mitofilin regulates cytochrome c release during apoptosis by controlling mitochondrial cristae remodeling. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 428(1): 93-8.
- 33 Guo Y, Darshi M, Ma Y, Perkins GA, Shen Z, Haushalter KJ, *et al.* Quantitative proteomic and functional analysis of liver mitochondria from high fat diet diabetic mice. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12(12): 3744-58.
- 34 Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, *et al.* Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 477-85.
- 35 Nordgaard CL, Karunadharm PP, Feng X, Olsen TW, Ferrington DA. Mitochondrial proteomics of the retinal pigment epithelium at progressive stages of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(7): 2848-55.
- 36 O'Connell K, Ohlendieck K. Proteomic DIGE analysis of the mitochondria-enriched fraction from aged rat skeletal muscle. *Proteomics* 2009; 9(24): 5509-24.
- 37 Zhu L, Yu J, Shi Q, Lu W, Liu B, Xu S, *et al.* Strain- and age-related alteration of proteins in the brain of SAMP8 and SAMR1 mice. *J Alzheimers Dis* 2011; 23(4): 641-54.
- 38 Wang Q, Liu Y, Zou X, An M, Guan X, He J, *et al.* The hippocampal proteomic analysis of senescence-accelerated mouse: Implications of Uchl3 and mitofilin in cognitive disorder and mitochondria dysfunction in SAMP8. *Neurochem Res* 2008; 33(9): 1776-82.
- 39 Palacino JJ, Sagi D, Goldberg MS, Krauss S, Motz C, Wacker M, *et al.* Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *J Biol Chem* 2004; 279(18): 18614-22.
- 40 Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53 Suppl 3: S26-36; discussion: S36-8.
- 41 van Laar VS, Dukes AA, Cascio M, Hastings TG. Proteomic analysis of rat brain mitochondria following exposure to dopamine quinone: Implications for Parkinson disease. *Neurobiol Dis* 2008; 29(3): 477-89.
- 42 van Laar VS, Mishizen AJ, Cascio M, Hastings TG. Proteomic identification of dopamine-conjugated proteins from isolated rat brain mitochondria and SH-SY5Y cells. *Neurobiol Dis* 2009; 34(3): 487-500.
- 43 Suh SK, Hood BL, Kim BJ, Conrads TP, Veenstra TD, Song BJ. Identification of oxidized mitochondrial proteins in alcohol-exposed human hepatoma cells and mouse liver. *Proteomics* 2004; 4(11): 3401-12.
- 44 Taylor SW, Fahy E, Murray J, Capaldi RA, Ghosh SS. Oxidative post-translational modification of tryptophan residues in cardiac mitochondrial proteins. *J Biol Chem* 2003; 278(22): 19587-90.
- 45 Bettayeb K, Oumata N, Zhang Y, Luo W, Bustos V, Galons H, *et al.* Small-molecule inducers of Abeta-42 peptide production share a common mechanism of action. *FASEB J* 2012; 26(12): 5115-23.
- 46 Rossi MN, Carbone M, Mostocotto C, Mancone C, Tripodi M, Maione R, *et al.* Mitochondrial localization of PARP-1 requires interaction with mitofilin and is involved in the maintenance of mitochondrial DNA integrity. *J Biol Chem* 2009; 284(46): 31616-24.
- 47 Tahbaz N, Subedi S, Weinfeld M. Role of polynucleotide kinase/phosphatase in mitochondrial DNA repair. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(8): 3484-95.
- 48 Feng LX, Jing CJ, Tang KL, Tao L, Cao ZW, Wu WY, *et al.* Clarifying the signal network of salvianolic acid B using proteomic assay and bioinformatic analysis. *Proteomics* 2011; 11(8): 1473-85.
- 49 Pfohler C, Preuss KD, Tilgen W, Stark A, Regitz E, Fadler N, *et al.* Mitofilin and titin as target antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* 2007; 120(4): 788-95.
- 50 Peyrl A, Krapfenbauer K, Slave I, Strobel T, Lubec G. Proteomic characterization of the human cortical neuronal cell line HCN-2. *J Chem Neuroanat* 2003; 26(3): 171-8.
- 51 Ferreira RM, Vitorino R, Padrao AI, Moreira-Goncalves D, Alves RM, Duarte JA, *et al.* Spatially distinct mitochondrial populations exhibit different mitofilin levels. *Cell Biochem Func* 2012; 30(5): 395-9.