内质网与线粒体接触复合物ERMES在真菌中的结构组成和功能

魏雯帆^{1,2,3*}, 郑碧玉^{1,2,3}, 符传孩^{1,2,3*}

1. 中国科学技术大学, 生命科学与医学部, 合肥 230027;

2. 中国科学技术大学, 无膜细胞器与细胞动力学教育部重点实验室, 合肥 230027

3. 中国科学技术大学, 合肥微尺度物质科学国家研究中心, 合肥 230027

* 联系人, E-mail: weiwf@ustc.edu.cn; chuanhai@ustc.edu.cn

收稿日期: 2021-05-15; 接受日期: 2021-06-25; 网络版发表日期: 2021-10-26

摘要 真核生物细胞中, 双层膜细胞器线粒体会进行持续的分裂与融合, 从而改变自身形态来满足细胞在不同生长条件下的能量代谢需求. 除此之外, 线粒体的动态与功能还依赖于与其他细胞器的互作及一些代谢产物在互作过程中的双向交流. 与线粒体互作的细胞器包括脂滴、过氧化物酶体、液泡和内质网等. 在真菌细胞中, 线粒体与内质网的互作由存在二者之间的内质网-线粒体接触复合物(ER and mitochondria encounter structure, ERMES)介导. ERMES复合物对于维持线粒体的形态和功能至关重要, 其破坏会影响线粒体的动态、钙离子信号、磷脂组分的转运、真菌耐药性和致病真菌的毒力等. 本文着重对ERMES复合物在真菌细胞中的组装、功能及其组装调控机制进行系统的总结和讨论.

关键词 线粒体, 内质网, 接触位点, 细胞器互作, ERMES, 真菌

在真核生物细胞中, 不同细胞器之间可以通过膜接触位点(membrane contact sites, MCSs)互作, 从而实现物质交流和功能协作. 线粒体作为真核细胞中的“能量工厂”, 其外膜可与多种细胞器膜发生互作^[1]. 这些与线粒体外膜互作的接触位点被统称为MAM(mitochondria associated membrane)^[2]. 与线粒体发生膜相互作用的细胞器包括内质网、液泡、脂滴、过氧化物酶体等^[3]. 线粒体与内质网在空间上的紧密连接最早在电镜下被观察发现^[4]. 之后, Vance^[5]在线粒体组分的分离实验中, 发现了内质网膜组分, 进一步验证了二类细胞器之间存在着直接的相互作用.

目前, 多种存在于线粒体与内质网接触位点的蛋白组分已经被鉴定并被广泛研究. 在哺乳动物细胞中, 多种蛋白质复合物已经被发现参与和调控线粒体与内质网的互作. 例如, 定位于内质网膜上的1,4,5三磷酸肌醇受体(IP3R)可与线粒体外膜上的阴离子通道蛋白(VDAC1)发生相互作用, 通过转运蛋白Grp75介导钙离子从内质网到线粒体的转运^[6,7]; 定位于内质网外膜的GTPase蛋白Mfn2与定位在线粒体外膜的Mfn1/2通过形成同源和异源多聚物在调控线粒体融合的过程中发挥着重要作用^[8,9]. 线粒体外膜分裂蛋白fis1被发现可与内质网上的B细胞受体蛋白BAP31发生互作, 从而

引用格式: 魏雯帆, 郑碧玉, 符传孩. 内质网与线粒体接触复合物ERMES在真菌中的结构组成和功能. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 67–75
Wei W F, Zheng B Y, Fu C H. The structural organization and functions of the ERMES complex in fungi (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 67–75, doi: 10.1360/SSV-2021-0141

招募和激活pro-caspase 8进而将细胞凋亡信号由线粒体传递到内质网^[10].

Kornmann和Walter^[11]在酵母细胞中鉴定出了内质网-线粒体接触复合物(ER-mitochondria encounter structure, ERMES). ERMES在真菌生物中高度保守, 其组分仅包括Mmm1, Mdm34, Mdm12和Mdm10四个核心组分^[11-13]. ERMES的主要功能被认为是介导磷脂组分在线粒体与内质网之间的转运^[12,14]. 近些年来, ERMES组装的结构生物学基础及其调控机制和ERMES的生物学功能均得到广泛的研究. 本文将系统总结和讨论ERMES的研究进展.

1 ERMES复合物的组成元件与组装

ERMES复合物最早在酿酒酵母细胞中被发现, 它们定位在内质网膜与线粒体外膜的接触位点并起到结构耦联的作用^[12]. 荧光显微镜观察实验发现ERMES复合物通常在细胞内形成聚集的点状结构. 该复合物包含四个核心蛋白组分, 分别为N端定位在内质网膜的蛋白Mmm1^[12,15]、定位在线粒体外膜的 β -桶状蛋白Mdm10^[16]、C端定位在线粒体外膜的蛋白Mdm34^[17]以及存在于细胞质中的蛋白Mdm12^[18](图1A, B).

ERMES复合物四个核心组分中的三个(Mmm1, Mdm34, Mdm12)都含有一个SMP(synaptotagmin-like mitochondrial lipid-binding proteins, 突触结合蛋白类似的线粒体脂结合蛋白)结构域^[19,20](图1B). 具有SMP结构域的蛋白通常定位于内质网与其他细胞器的接触位点, 行使脂组分转运的功能^[21]. Mmm1的SMP结构域与哺乳动物细胞系中的PDZD8蛋白具有结构相似性. PDZD8同样也是一个定位在内质网上的蛋白, 介导内质网与线粒体膜的紧密连接^[22]. PDZD8最早被认为是Mmm1在哺乳动物细胞中的同系同源物(ortholog)^[22], 但是最新的研究结果显示其更可能是旁系同源物(paralog)^[23]. 原因有以下3点: (i) PDZD8只有SMP结构域与Mmm1相似^[22]; (ii) 在一种原生动物*Capsaspora owczarzaki*中, PDZD8被发现与ERMES复合物组分(Mmm1, Mdm34, Mdm12)同时存在^[23]; (iii) PDZD8被发现同样存在于内质网与内体(endosome)以及溶酶体(lysosome)的接触位点, 说明PDZD8在内吞途径的脂运输过程中也发挥着一定的作用^[24].

ERMES复合物的核心组分Mmm1和Mdm12的单

独以及二者复合物的晶体结构均已经得到了解析^[25-27]. 晶体结构显示, 两个Mdm12蛋白分别结合两个Mmm1的SMP结构域, 以头尾接合(head to tail)的模式形成异源四聚体^[26](图1C). Mmm1与Mdm12的直接互作, 可以在蛋白结构上形成一条长度为210 Å的疏水通道, 用以帮助磷脂分子的转运^[26]. 虽然Mdm34的结构还没有被解析, 但是生化研究结果表明Mdm34与Mdm12发生微弱或瞬时的相互作用, 而Mdm34与Mdm12的互作很可能也是依赖于其N端的SMP结构域^[25,27]. Mdm10的晶体结构目前也没有得到解析; 已有的研究显示Mdm10很可能与Mdm34紧密互作, 因为Mdm34的敲除会影响Mdm10与Mmm1和Mdm12的共纯化, 但是敲除Mmm1和Mdm12则不会影响Mdm10与Mdm34之间的相互作用^[28]. 由此可见, 详细阐述Mdm34如何借助其SMP结构域组装形成Mmm1-Mdm12-Mdm34的多元复合物将是领域内研究的焦点问题之一. Mdm10又是如何与Mdm34发生互作并参与到ERMES复合物的整体组装是另一待解决的关键科学问题.

2 ERMES复合物的功能

2.1 线粒体形态调控

在酵母细胞中, ERMES复合物的突变体普遍具有线粒体形态缺陷的表型. 正常分叉及具有管状形态的线粒体在突变体细胞中变成圆形或球状. 例如, 酿酒酵母*mmm1*的温度敏感性菌株, 在限制温度下线粒体会变成巨大的球状^[15]; 与之类似的是, *mdm10*的突变体中线粒体的网络和聚集也发生了变化^[16]; 除此之外, *mdm12*敲除的细胞中, 线粒体变成巨大的球状^[18]; *mdm34*敲除的细胞中也具有球状的线粒体^[29].

其他真菌的研究亦表明ERMES复合物组分的突变也会对线粒体形态产生较大的影响. 在构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*)中, *mdm10*的敲除会导致在20°C的条件下线粒体形态改变及菌株生长变慢, 而在37°C条件下这些表型都会消失^[30]. 在粗糙脉孢霉(*Neurospora crassa*)中, ERMES组分(Mmm1, Mdm34, Mdm12, Mdm10)的突变体也表现出线粒体管状结构尺寸的增加^[30-32]. 在白色念珠菌(*Candida albicans*)中, ERMES组分的突变体表现出线粒体形态显著缺陷^[33]. 在烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)中, ERMES复合物组

图 1 ERMES复合物的结构及组装模式图。A: ERMES复合物的核心组分及组装模式。ERMES的核心组分包括定位在内质网膜(EMR)的蛋白Mmm1, 细胞质(cytoplasm)中的蛋白Mdm12, 以及线粒体外膜(OMM)上的蛋白Mdm34和Mdm10。IMM代表线粒体内膜。B: ERMES复合物组分蛋白的结构域分布, 其中Mmm1, Mdm12和Mdm34都含有一个SMP结构域, 而Mdm10是一个 β -桶状蛋白。C: ERMES复合物组分Mmm1~Mdm12的四元异聚体晶体结构(PDB code 5YK7), 由图形处理软件Pymol^[1]生成

Figure 1 The composition and structural organization of the ERMES complex. A: Diagram illustrating the organization of the ERMES complex. The ERMES complex is composed of Mmm1, Mdm12, Mdm34, and Mdm10. Mmm1 is inserted into the ER membrane (ERM), Mdm12 localizes within the cytoplasm, and Mdm34 and Mdm10 localize to the outer membrane of mitochondria (OMM). IMM represents the inner membrane of mitochondria. B: Domain structures of the ERMES components. Mmm1, Mdm12, and Mdm34 contain a SMP (synaptotagmin-like mitochondrial lipid-binding proteins) domain while Mdm10 is a β -barrel protein. C: Structural model of the Mmm1-Mdm12 hetero-tetramer (PDB code 5YK7). The image is generated using Pymol^[1]

分的条件突变体同样具有巨大的、无规则形状的线粒体, 或者很小的、缺失mtDNA的线粒体^[34]。这些研究表明, ERMES复合物对线粒体形态的调控功能在真菌生物中普遍存在。

2.2 钙信号调控

Ca^{2+} 作为重要的信号分子, 在细胞信号传递中的广泛作用众所周知。 Ca^{2+} 在细胞内主要储存于内质网, 少量储存于线粒体, 在特定应激时释放到胞浆中激活钙信号相关通路, 产生特定的生理学作用^[35]。哺乳动物细胞中的研究表明, 线粒体-内质网结构偶联中的许多蛋白分子都与 Ca^{2+} 在这两个细胞器之间的转运有关, 如IP3R, VDAC, 各种 Ca^{2+} 协助的内质网转运蛋白等^[36]。荧光显微镜观察的结果显示, 内质网上过多的 Ca^{2+} 会被释放到线粒体中, 从而可以阻碍胞浆中过多的 Ca^{2+} 产生细胞毒性并且可以控制线粒体活性以及调控细胞命运^[11]。 Ca^{2+} 在线粒体中的功能主要体现在影响呼吸链中的几类脱氢酶(丙酮酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶)以及 F_1F_0 ATP水解

酶^[37]。除此之外, 线粒体中的脂肪酸氧化和氨基酸代谢同样受到了 Ca^{2+} 的影响^[37]。如果线粒体中 Ca^{2+} 过多摄取, 则会导致能量代谢出现问题和过多的细胞色素C释放到细胞质中, 最终导致细胞凋亡^[37]。

酵母中的研究表明ERMES复合物的核心组分(Mmm1, Mdm34, Mdm12, Mdm10)并没有直接参与调控 Ca^{2+} 从内质网到线粒体的转运, 但是ERMES很可能间接通过其调控蛋白Gem1影响 Ca^{2+} 从内质网向线粒体转运^[11]。Gem1与其在哺乳动物中的同源蛋白Miro都具有 Ca^{2+} 结合位点, 而Miro在哺乳动物细胞中依赖于 Ca^{2+} 可以调控线粒体在微管上的运动^[38]。除此之外, 在哺乳动物细胞中Mmm1的同源蛋白PDZD8也被发现对于 Ca^{2+} 从内质网到线粒体的转运非常重要^[22]。这些研究结果提示ERMES介导的内质网-线粒体结构偶联对于 Ca^{2+} 的转运以及 Ca^{2+} 介导的细胞信号传递和细胞器功能都非常重要。

2.3 磷脂合成转运

磷脂的合成主要发生在内质网上, 少部分在线粒

体上合成但是也需要内质网参与。例如, 磷脂酰丝氨酸(phosphoserine, PS)从内质网转运到线粒体上, 在线粒体内膜上由Psd1转变为磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE), 再重新运输回内质网中^[12](图2)。PS和PE在线粒体膜和内质网之间的转运依赖于ERMES复合物。如果将ERMES复合物的组分敲除, 内质网与线粒体的结构偶联将发生解离并且磷脂组分运输出现异常。而在ERMES组分突变菌株中表达“人造”嵌合体质粒, 可重新恢复内质网与线粒体之间的结构连接, 进而可以恢复磷脂组分的转运^[12]。除此之外, 与内质网连接的线粒体膜上被发现大量富集PS的合成酶Chol^[39]。

体外生化重组的结果也表明, Mmm1~Mdm12可以组成磷脂在细胞膜之间运输的最小单位^[14,26,27]。Mmm1~Mdm12异源四聚体晶体结构的解析, 揭示了磷脂在ERMES组分中结合转运的结构基础^[26]。在Mdm34~Mdm12复合物结构中, SMP结构域组装形成疏水的凹陷通道, 并且一次性可以结合两个磷脂分子^[26]。Mdm12同样可以与Mdm34结合, 因此在Mmm1与Mdm34之间架起借助于SMP结构域的磷脂运输桥梁^[14,25~27]。这些结果都表明, ERMES复合物不仅介导内质网与线粒体之间的结构偶联, 而且直接调控磷脂组分在这两个细胞器膜之间的来回转运。

2.4 致病真菌的耐药性及致病性

因为线粒体在真菌的生长、形态转变、生物膜形成、细胞壁合成等方面都发挥十分重要的作用, 所以线粒体功能缺陷往往会导致真菌的药物敏感性增强^[40~42]。因此, ERMES复合物的突变体不仅影响线粒体的形态与功能, 而且对于一些抗真菌药物也表现出显著敏感性^[43,44]。在酿酒酵母中, ERMES复合物组分的突变体表现出对细胞壁合成抑制剂卡泊芬净(caspofungin)和细胞壁染料calcofluor white(CFW)的敏感性^[43]。在白色念珠菌中, *mmm1*, *mdm10*, *mdm12*的条件性突变体也同样表现出对卡泊芬净更加敏感^[44]。除此之外, 线粒体形态与功能的改变通常也会引起细胞内钙信号通路的失常, 从而导致对唑类(azoles)抗真菌药物的敏感性改变^[41]。有意思的是, 目前还没有任何关于ERMES复合物组分的突变体对唑类(azoles)抗真菌药物敏感性的研究报道。

ERMES复合物组分的突变体还会导致致病真菌

图2 磷脂成分在内质网与线粒体之间通过ERMES复合物进行转运的模式图。在内质网中, CDP-DAG(CDP-二酯酰甘油)在Cho1的催化下形成PS(磷脂酰丝氨酸)。PS在ERMES复合物的帮助下转运到线粒体内膜(IMM)并在Psd1的催化下形成PE(磷脂酰乙醇胺), 之后通过ERMES转运回线粒体。内质网中的PS也可以由Psd2催化形成PE

Figure 2 The phospholipid metabolic pathways at the ER and mitochondria interaction interface. In ER, PS (phosphoserine) is synthesized by Cho1 from CDP-DAG (CDP-diacylglycerol), is then converted to PE (phosphatidylethanolamine) in mitochondria by Psd1, and in the ER by Psd2. The transfer of PS and PE between mitochondria and the ER is through the ERMES complex

侵染宿主能力的减弱。在白色念珠菌中, *mmm1*的条件突变体表现出被巨噬细胞杀灭及激活炎症小体能力的减弱, 同时在小鼠侵染实验中毒力显著降低^[33]。在烟曲霉中, ERMES复合物组分(*mmm1*, *mdm10*, *mdm12*, *mdm34*)的突变体都表现出不同程度的菌丝生长缓慢; 其中, *mmm1*的条件突变体在大蜡螟侵染实验中表现出毒力的显著减弱^[45]。正是由于ERMES复合物在药物敏感性及真菌致病性中所发挥的重要作用, 且ERMES复合物只在真菌中保守而在哺乳动物中没有相似度高的同源蛋白, 因此ERMES复合物被认为是潜在的新型抗真菌药物靶点。

2.5 其他功能

除了以上所述, ERMES复合物也在一些其他线粒体相关的功能中表现出重要的调控作用。在线粒体自噬中, ERMES组分Mdm12和Mdm34被发现与自噬相关蛋白Atg11和Atg8发生共定位^[46], 并且线粒体自噬的有效发生需要Mdm12和Mdm34被E3连接酶Rsp5所泛素化^[47]。在蛋白质从细胞质向线粒体转运的过程中, ERMES组分 β -桶状蛋白Mdm10同时也是线粒体外膜分选与组装复合物(sorting and assembly machinery, SAM)的重要组分, 因此Mdm10调控了线粒体前

体蛋白的运输与组装^[31]. ERMES还被发现参与细胞内ROS的转运, 在ERMES组分(*mdm10*, *mdm12*和*mdm34*)的突变体中, 过氧化物酶体中的重要调控蛋白Pex11的细胞定位发生了改变, 并且Pex11与Mdm34存在直接的相互作用^[48]. 流式细胞实验也发现ERMES组分(*mdm10*, *mdm12*, *mdm34*)的突变会导致细胞ROS累积的降低^[49].

3 ERMES复合物的上游调控蛋白

近期的研究表明ERMES复合物的组装及其功能还受到了一些其他蛋白的调控.

3.1 Gem1

Gem1是最早被发现的ERMES调控蛋白, 是人类细胞Miro-1 GTPase的同源蛋白, 具有两个GTPase结构域和两个结合Ca²⁺的EF hand结构域^[50]. 已有研究表明, Gem1靠近N端的GTPase结构域和EF hand结构域参与调控ERMES复合物的正确定位, 而靠近C端的GTPase结构域对于磷脂组分在内质网与线粒体之间的运输交换则非常重要^[13,50,51]. Gem1对线粒体功能的调控作用在真菌中广泛存在. 在酿酒酵母和白色念珠菌中, 敲除Gem1都会导致线粒体形态的显著改变及线粒体DNA的丢失^[44,50,52]. 然而, 也有研究表明ERMES组分的组装及聚集点的数目在Gem1敲除的细胞中并不受显著影响, 因此, Gem1是否为ERMES的关键调控蛋白目前还存在着一定的争议^[53].

3.2 Lam6

Lam6是一个在酵母和高等真核生物中都保守存在的蛋白, 它被发现定位在三个主要的细胞器接触位点, 分别是: 内质网与线粒体的接触位点(ERMES)、细胞核与液泡的接触位点(nucleus and vacuole junction, NVJ)以及液泡与线粒体的接触位点(vacuole and mitochondria patch, vCLAMP)^[54,55]. Lam6的敲除并不影响上述接触位点的存在, 但是过表达则会导致接触位点区域的显著扩张, 因此被认为是这些接触位点的调控蛋白. Lam6如何调控上述不同细胞器接触位点的互作, 特别是调控ERMES与vCLAMP这两个接触位点之间的相互作用^[56], 仍然不甚清楚, 是领域内待解决的科学问题.

3.3 Tom7

Tom7与ERMES的核心组分Mdm10一样, 具有在ERMES和线粒体外膜分选与组装复合物(sorting and assembly machinery, SAM)处的双重定位模式, 参与调控Mdm10在ERMES与SAM复合物之间的转运^[28]. Tom7倾向于帮助自由态的Mdm10蛋白结合到ERMES中去^[28], 但是其具体如何调控ERMES的组装和功能仍待进一步深入研究.

3.4 Emr1

近期的研究发现ERMES的新调控蛋白Emr1 (ERMES regulator 1, ERMES调控蛋白1)^[57]. Emr1是一个只有7 kD的线粒体外膜蛋白; 在裂殖酵母中, *emr1*基因的敲除会导致线粒体形态异常并显著减少ERMES聚集点的数目^[57]. 在*emr1*敲除的菌株中表达人造的介导内质网与线粒体连接的嵌合体蛋白, 虽然可以回复线粒体异常的表型, 但是不能恢复ERMES聚集点的数目^[57]. 该实验结果表明, Emr1通过调控ERMES复合物来影响线粒体形态. 除此之外, Emr1还与ERMES的核心组分Mdm12在细胞内共定位, 体外生化实验也表明二者之间存在直接的相互作用, 进一步确认了Emr1对ERMES复合物存在直接的调控作用^[57]. Emr1在酿酒酵母的同源蛋白为Mco6, 将Mco6在*emr1*敲除的菌株中表达则可以部分回补线粒体形态及ERMES的表型, 说明Emr1是一个在真菌中保守的新型ERMES调控蛋白^[57]. Emr1与已知的ERMES调控蛋白Gem1, Lam6, Tom7在ERMES动态变化及功能调控中有无协同作用, 将是值得进一步探索的研究方向.

4 总结与展望

细胞器膜上的接触位点促进细胞器间的互作交流, 对于细胞的存活、生长及正常行使其各种生物学功能都发挥着十分重要的作用^[58]. 细胞器接触位点的形成需要多种类型的蛋白协同作用, 从而实现对两种细胞器膜的连接^[58,59]. 内质网与线粒体接触复合物在真菌中高度保守, 介导内质网与线粒体之间互作^[11,12,60]. ERMES复合物包含四个核心组分: Mmm1, Mdm34, Mdm12, Mdm10, 其中, Mmm1, Mdm34,

Mdm12都具有保守的SMP结构域^[25]。体外生化实验和结构解析表明, SMP结构域对于磷脂的结合转运和ERMES复合物的组装都具有十分重要的作用^[14,25-27]。目前, ERMES复合物在体外的完全组装及ERMES复合物整体的结构解析仍没有实现, 这主要受限于Mmm1, Mdm34, Mdm10是较难表达的膜蛋白。因此, 人们对ERMES介导脂质转运的具体作用机制的理解仍然不深。未来的研究可能需要借助于将ERMES固定在脂质体膜上, 并使用更高分辨率冷冻电镜进行结构解析, 从而推动理解ERMES复合物功能及其组装的具体分子机制。

通过对ERMES缺失的菌株进行表型分析, 人们已经对ERMES在真菌生物中的功能有了一定程度的了解。例如, ERMES调控线粒体形态、钙离子信号、磷脂组分转运、真菌耐药性和致病性等^[60]。这些研究大多将ERMES缺失所导致的细胞表型归咎于线粒体的形态的异常变化, 很少去深入探索内质网的形态及功能变化。这有可能是限制于在真菌中观察内质网和分离内质网组分存在较大技术挑战。为了系统理解ERMES介导的内质网与线粒体互作的生理学和细胞

生物学意义, 将来的研究可以聚焦探索ERMES在内质网结构和功能上的调控作用。

鉴于ERMES复合物所发挥的重要细胞生物学功能, 不难想象ERMES复合物可能存在较多调控蛋白。目前鉴定出的ERMES调控蛋白有: Gem1^[44,50,52], Lam6^[56], Tom7^[31], Emr1^[57]。其中, Gem1, Lam6, Tom7的缺失都不会对ERMES复合物的组装及其在细胞内聚集点的数目产生显著影响。在以裂殖酵母为模式生物的最新研究中, 我们发现*emr1*基因的敲除会导致线粒体形态异常并且显著减少ERMES聚集点的数目^[57]。此外, Emr1还与ERMES复合物的核心组分Mdm12共定位并且直接互作。这些强有力的证据都表明Emr1是ERMES复合物的关键调控蛋白。Emr1如何调控ERMES复合物聚集点数目? Emr1是否是ERMES的第五个关键组分? 这些问题的解答需要在今后的研究为实现ERMES复合物与Emr1的体外共重组。目前, 被鉴定的ERMES调控蛋白多为定位于线粒体的蛋白。是否有内质网上或细胞质中蛋白参与调控ERMES复合物的动态与组装仍待深入探讨。另外, 有效靶向ERMES的化学小分子仍待被发现。

参考文献

- DeLano W L. Use of pymol as a communications tool for molecular science. *Ab Papers Am Chem Soc*, 2004, 228: U313-U314
- Rusiñol A E, Cui Z, Chen M H, et al. A unique mitochondria-associated membrane fraction from rat liver has a high capacity for lipid synthesis and contains pre-golgi secretory proteins including nascent lipoproteins. *J Biol Chem*, 1994, 269: 27494-27502
- Szymański J, Janikiewicz J, Michalska B, et al. Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1576
- Palade G E. The endoplasmic reticulum. *J Biophys Biochem Cytol*, 1956, 2: 85-98
- Vance J E. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria. *J Biol Chem*, 1990, 265: 7248-7256
- Szabadkai G, Bianchi K, Varnai P, et al. Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca^{2+} channels. *J Cell Biol*, 2006, 175: 901-911
- Szabadkai G, Simoni A M, Bianchi K, et al. Mitochondrial dynamics and Ca^{2+} signaling. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Res*, 2006, 1763: 442-449
- de Brito O M, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature*, 2008, 456: 605-610
- de Brito O M, Scorrano L. Mitofusin 2: a mitochondria-shaping protein with signaling roles beyond fusion. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10: 621-634
- Iwasawa R, Mahul-Mellier A L, Datler C, et al. Fis1 and bap31 bridge the mitochondria-er interface to establish a platform for apoptosis induction. *EMBO J*, 2011, 30: 556-568
- Kornmann B, Walter P. Ernes-mediated er-mitochondria contacts: molecular hubs for the regulation of mitochondrial biology. *J Cell Sci*, 2010, 123: 1389-1393
- Kornmann B, Currie E, Collins S R, et al. An ER-mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen. *Science*, 2009, 325: 477-481

- 13 Michel A H, Kornmann B. The ERMES complex and ER-mitochondria connections. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40: 445–450
- 14 Kawano S, Tamura Y, Kojima R, et al. Structure-function insights into direct lipid transfer between membranes by Mmm1–Mdm12 of ERMES. *J Cell Biol*, 2018, 217: 959–974
- 15 Burgess S M, Delannoy M, Jensen R E. Mmm1 encodes a mitochondrial outer membrane protein essential for establishing and maintaining the structure of yeast mitochondria. *J Cell Biol*, 1994, 126: 1375–1391
- 16 Sogo L F, Yaffe M P. Regulation of mitochondrial morphology and inheritance by mdm10p, a protein of the mitochondrial outer membrane. *J Cell Biol*, 1994, 126: 1361–1373
- 17 Youngman M J, Hobbs A E A, Burgess S M, et al. Mmm2p, a mitochondrial outer membrane protein required for yeast mitochondrial shape and maintenance of mtDNA nucleoids. *J Cell Biol*, 2004, 164: 677–688
- 18 Berger K H, Sogo L F, Yaffe M P. Mdm12p, a component required for mitochondrial inheritance that is conserved between budding and fission yeast. *J Cell Biol*, 1997, 136: 545–553
- 19 Lee I, Hong W. Diverse membrane-associated proteins contain a novel SMP domain. *FASEB J*, 2006, 20: 202–206
- 20 Kopec K O, Alva V, Lupas A N. Homology of SMP domains to the tulip superfamily of lipid-binding proteins provides a structural basis for lipid exchange between ER and mitochondria. *Bioinformatics*, 2010, 26: 1927–1931
- 21 Toulmay A, Prinz W A. A conserved membrane-binding domain targets proteins to organelle contact sites. *J Cell Sci*, 2012, 125: 49–58
- 22 Hirabayashi Y, Kwon S K, Paek H, et al. ER-mitochondria tethering by PDZD8 regulates Ca^{2+} dynamics in mammalian neurons. *Science*, 2017, 358: 623–630
- 23 Wideman J G, Balacco D L, Fieblinger T, et al. PDZD8 is not the “functional ortholog” of Mmm1, it is a paralog. *F1000Research*, 2018, 7: 1088
- 24 Guillén-Samander A, Bian X, De Camilli P. Pdzd8 mediates a Rab7-dependent interaction of the ER with late endosomes and lysosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 22619–22623
- 25 AhYoung A P, Jiang J, Zhang J, et al. Conserved SMP domains of the ERMES complex bind phospholipids and mediate tether assembly. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: E3179–E3188
- 26 Jeong H, Park J, Jun Y, et al. Crystal structures of Mmm1 and Mdm12–Mmm1 reveal mechanistic insight into phospholipid trafficking at ER-mitochondria contact sites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E9502–E9511
- 27 Jeong H, Park J, Lee C. Crystal structure of Mdm12 reveals the architecture and dynamic organization of the ERMES complex. *EMBO Rep*, 2016, 17: 1857–1871
- 28 Ellenrieder L, Opaliński Ł, Becker L, et al. Separating mitochondrial protein assembly and endoplasmic reticulum tethering by selective coupling of Mdm10. *Nat Commun*, 2016, 7: 13021
- 29 Dimmer K S, Fritz S, Fuchs F, et al. Genetic basis of mitochondrial function and morphology in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Biol Cell*, 2002, 13: 847–853
- 30 Koch K V, Suelmann R, Fischer R. Deletion of MdmB impairs mitochondrial distribution and morphology in *Aspergillus nidulans*. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2003, 55: 114–124
- 31 Wideman J G, Go NE, Klein A, et al. Roles of the Mdm10, Tom7, Mdm12, and Mmm1 proteins in the assembly of mitochondrial outer membrane proteins in *Neurospora crassa*. *Mol Biol Cell*, 2010, 21: 1725–1736
- 32 Wideman J G, Lackey S W K, Srayko M A, et al. Analysis of mutations in *Neurospora crassa* ERMES components reveals specific functions related to β -barrel protein assembly and maintenance of mitochondrial morphology. *PLoS ONE*, 2013, 8: e71837
- 33 Tucey T M, Verma-Gaur J, Nguyen J, et al. The endoplasmic reticulum-mitochondrion tether ERMES orchestrates fungal immune evasion, illuminating inflammasome responses to hyphal signals. *mSphere*, 2016, 1
- 34 Rößler S, Bader O, Stölzel F, et al. Progressive dispersion of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: fatal invasive aspergillosis in a patient with acute myeloid leukemia infected with an *A. fumigatus* strain with a *cyp51A* TR₄₆ Y121F M172I T289A allele. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61
- 35 Clapham D E. Calcium signaling. *Cell*, 2007, 131: 1047–1058
- 36 Decuyper J P, Monaco G, Missiaen L, et al. IP₃ receptors, mitochondria, and Ca^{2+} signaling: implications for aging. *J Aging Res*, 2011, 2011: 1–20
- 37 Finkel T, Menazza S, Holmström K M, et al. The ins and outs of mitochondrial calcium. *Circ Res*, 2015, 116: 1810–1819
- 38 Frederick R L, Shaw J M. Moving mitochondria: establishing distribution of an essential organelle. *Traffic*, 2007, 8: 1668–1675

- 39 Kannan M, Lahiri S, Liu L K, et al. Phosphatidylserine synthesis at membrane contact sites promotes its transport out of the ER. *J Lipid Res*, 2017, 58: 553–562
- 40 Calderone R, Li D, Traven A. System-level impact of mitochondria on fungal virulence: to metabolism and beyond. *FEMS Yeast Res*, 2015, 15
- 41 Li Y, Zhang Y, Zhang C, et al. Mitochondrial dysfunctions trigger the calcium signaling-dependent fungal multidrug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 1711–1721
- 42 Shingu-Vazquez M, Traven A. Mitochondria and fungal pathogenesis: drug tolerance, virulence, and potential for antifungal therapy. *Eukaryot Cell*, 2011, 10: 1376–1383
- 43 Dagley M J, Gentle I E, Beilharz T H, et al. Cell wall integrity is linked to mitochondria and phospholipid homeostasis in *Candida albicans* through the activity of the post-transcriptional regulator Ccr4-pop2. *Mol Microbiol*, 2011, 79: 968–989
- 44 Koch B, Tucey T M, Lo T L, et al. The mitochondrial GTPase Gem1 contributes to the cell wall stress response and invasive growth of *Candida albicans*. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2555
- 45 Geißel B, Penka M, Neubauer M, et al. The ER-mitochondria encounter structure contributes to hyphal growth, mitochondrial morphology and virulence of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*. *Int J Med Microbiol*, 2017, 307: 37–43
- 46 Mao K, Klionsky D J. Mitochondrial fission facilitates mitophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Autophagy*, 2013, 9: 1900–1901
- 47 Belgareh-Touzé N, Cavellini L, Cohen M M. Ubiquitination of ERMES components by the E3 ligase Rsp5 is involved in mitophagy. *Autophagy*, 2017, 13: 114–132
- 48 Mattiazzi Ušaj M, Brložnik M, Kaferle P, et al. Genome-wide localization study of yeast Pex11 identifies peroxisome-mitochondria interactions through the ERMES complex. *J Mol Biol*, 2015, 427: 2072–2087
- 49 Martins V M, Fernandes T R, Lopes D, et al. Contacts in death: the role of the ER-mitochondria axis in acetic acid-induced apoptosis in yeast. *J Mol Biol*, 2019, 431: 273–288
- 50 Kornmann B, Osman C, Walter P. The conserved GTPase Gem1 regulates endoplasmic reticulum-mitochondria connections. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 14151–14156
- 51 Stroud D A, Oeljeklaus S, Wiese S, et al. Composition and topology of the endoplasmic reticulum-mitochondria encounter structure. *J Mol Biol*, 2011, 413: 743–750
- 52 Frederick R L, McCaffery J M, Cunningham K W, et al. Yeast miro GTPase, Gem1p, regulates mitochondrial morphology via a novel pathway. *J Cell Biol*, 2004, 167: 87–98
- 53 Nguyen T T, Lewandowska A, Choi J Y, et al. Gem1 and ERMES do not directly affect phosphatidylserine transport from ER to mitochondria or mitochondrial inheritance. *Traffic*, 2012, 13: 880–890
- 54 Gatta A T, Wong L H, Sere Y Y, et al. A new family of start domain proteins at membrane contact sites has a role in ER-PM sterol transport. *eLife*, 2015, 4: e07253
- 55 Murley A, Sarsam R D, Toulmay A, et al. Ltc1 is an ER-localized sterol transporter and a component of ER-mitochondria and ER-vacuole contacts. *J Cell Biol*, 2015, 209: 539–548
- 56 Elbaz-Alon Y, Eisenberg-Bord M, Shinder V, et al. Lam6 regulates the extent of contacts between organelles. *Cell Rep*, 2015, 12: 7–14
- 57 Rasul F, Zheng F, Dong F, et al. Emr1 regulates the number of foci of the endoplasmic reticulum-mitochondria encounter structure complex. *Nat Commun*, 2021, 12: 521
- 58 Gatta A T, Levine T P. Piecing together the patchwork of contact sites. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 214–229
- 59 Scorrano L, De Matteis M A, Emr S, et al. Coming together to define membrane contact sites. *Nat Commun*, 2019, 10: 1287
- 60 Kundu D, Pasrija R. The ERMES (endoplasmic reticulum and mitochondria encounter structures) mediated functions in fungi. *Mitochondrion*, 2020, 52: 89–99

The structural organization and functions of the ERMES complex in fungi

WEI WenFan^{1,2,3}, ZHENG BiYu^{1,2,3} & FU ChuanHai^{1,2,3}

¹ Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;

² Ministry of Education Key Laboratory for Membrane-less Organelles & Cellular Dynamics, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;

³ Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

In eukaryotic cells, mitochondria, the double-membrane bound organelle, form different networks by undergoing constant fission and fusion to meet the changing energy demands. The proper function of mitochondria and the regulation of mitochondrial dynamics depend on the proper contact of mitochondria with other subcellular organelles and the materials exchanged between the two contacting organelles. Mitochondria form contact sites with many organelles including lipid droplets, peroxisomes, vacuoles, and the endoplasmic reticulum (ER). The ER-mitochondria encounter structure (ERMES) mediates the contact between the ER and mitochondria and plays important roles in regulating mitochondrial morphology and functions. Malfunctions of the ERMES complex affect mitochondrial dynamics, calcium signalling, lipid transport, drug resistance and tolerance in fungi, and the virulence of pathogenic fungi. In this review, we discuss the structural organization, functions, and the regulation of the ERMES complex.

mitochondria, endoplasmic reticulum, contact sites, organelle interaction, ERMES, fungi

doi: [10.1360/SSV-2021-0141](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0141)