

Abstract

DRP1 is a dynamin-related large GTPase responsible for mitochondrial fission, which ensures proper mitochondrial distribution, morphology, and quality control. Despite its relevance for cellular function, the mechanism of mitochondrial division, especially with regards to the dynamic regulation of DRP1 function, remains elusive. Here, we report that DRP1 oligomers diffuse in helical trajectories along mitochondria, browsing the organelle surface for fission sites in a “mito-scanner” fashion. Perturbation of DRP1 motility results in elongated mitochondrial networks, underscoring the functional relevance of DRP1 scanning dynamics on mitochondrial division. We also show that DRP1 dynamics on mitochondria is regulated by interactions with its adaptors, notably MID49, which co-diffuses with DRP1 promoting its motility. Our findings support a model in which mitochondrial fission operates as a diffusion-limited process, wherein receptor-regulated mitochondrial surveillance by DRP1 enables balanced mitochondrial fission. In addition, depletion of mitochondrial DNA influences DRP1 diffusion, suggesting that genome integrity influences DRP1 dynamics and function. This work provides core mechanistic insights into mitochondrial dynamics, with potential implications for targeting fission in disease.

Zusammenfassung

DRP1 ist eine dynaminverwandte große GTPase, die für die mitochondriale Teilung verantwortlich ist und somit eine korrekte Verteilung, Morphologie und Qualitätskontrolle der Mitochondrien gewährleistet. Trotz ihrer Bedeutung für die zelluläre Funktion bleibt der Mechanismus der mitochondrialen Spaltung, insbesondere im Hinblick auf die dynamische Regulation der DRP1-Funktion, weitgehend ungeklärt. Hier zeigen wir, dass DRP1-Oligomere sich in helikalen Trajektorien entlang der Mitochondrien bewegen und in einer „Mito-Scanner“-ähnlichen Weise die Organellenoberfläche nach Teilungsstellen absuchen. Eine Beeinträchtigung der DRP1-Motilität führt zu verlängerten mitochondrialen Netzwerken und unterstreicht damit die funktionelle Relevanz der DRP1-Scan-Dynamik für die mitochondriale Spaltung. Wir zeigen außerdem, dass die Dynamik von DRP1 auf Mitochondrien durch Interaktionen mit seinen Adaptorproteinen reguliert wird, insbesondere mit MID49, das gemeinsam mit DRP1 diffundiert und dessen Beweglichkeit fördert. Unsere Ergebnisse unterstützen ein Modell, in dem die mitochondriale Spaltung als diffusionslimitierter Prozess abläuft, bei dem die durch Rezeptoren regulierte mitochondriale Überwachung durch DRP1 eine ausgewogene mitochondriale Teilung ermöglicht. Darüber hinaus beeinflusst der Verlust mitochondrialer DNA die Diffusion von DRP1, was darauf hindeutet, dass die Integrität des Genoms die Dynamik und Funktion von DRP1 moduliert. Diese Arbeit liefert zentrale mechanistische Einblicke in die Dynamik der Mitochondrien und bietet potenzielle Ansatzpunkte, um die mitochondriale Spaltung bei Krankheiten gezielt zu beeinflussen.