

Kurzfassung

Mitochondrien werden von verschiedenen intrazellulären Parasiten gezielt angegriffen, da sie zentrale Rollen in zahlreichen zellulären Signalwegen, einschließlich der Immunantwort, einnehmen. Während einer Infektion assoziiert der Parasit *Toxoplasma gondii* mit den Mitochondrien der Wirtszelle und induziert das Abstoßen ihrer äußeren mitochondrialen Membran. Dieser Prozess hängt von der Interaktion zwischen dem Effektorprotein TgMAF1 des Parasiten und dem mitochondrialen Wirtsprotein TOM70 ab. Nicht alle TgMAF1-Isoformen binden an TOM70; nur TgMAF1b, im Gegensatz zu TgMAF1a, interagiert mit TOM70. Die molekulare Grundlage der TgMAF1b-Bindung an TOM70 sowie die spezifische Auswahl von TOM70 gegenüber anderen mitochondrialen Proteinen blieb jedoch bislang ungeklärt. Hier zeigen wir, dass TgMAF1 ein TOM70-interagierendes Chaperon imitiert, indem es sein C-Terminus nutzt, um an die Klammerdomäne von TOM70 zu binden. Wir fanden heraus, dass sich TgMAF1b im Laufe der Evolution am C-Terminus von TgMAF1a unterschied, um das Chaperon HSP90 zu imitieren. Wenige Aminosäuresubstitutionen am C-Terminus ermöglichen es TgMAF1b, das EEVD-Motiv von HSP90 nachzuahmen und so an das TPR-Strukturelement von TOM70 zu binden. Darüber hinaus entdeckten wir, dass diese Interaktion die Bildung von HMA und SPOTs antreibt und die Bindung von MAVS an TOM70 verhindert. Unsere Ergebnisse zeigen, wie Parasiten durch molekulare Imitation Wirtswege gezielt ausnutzen, um Immunantworten zu unterdrücken. Wir erwarten, dass unsere Ergebnisse zu einem besseren Verständnis beitragen, wie Effektoren gezielt Wirtsfunktionen modulieren. Diese Erkenntnisse könnten darüber hinaus grundlegende Prinzipien der Wirtsabwehrmechanismen aufdecken und neue Ansätze für die Arzneimittelentwicklung ermöglichen. Strukturelle Motive, die von *Toxoplasma gondii* ausgenutzt werden, könnten beispielsweise als Vorlage für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien dienen.