

Zusammenfassung

Die Disulfidbrückenbindung ist ein essentieller Prozess im mitochondrialen Intermembranraum, der von der Oxidoreduktase MIA40 katalysiert wird. MIA40 koppelt dabei die Oxidation von Substratproteinen mit ihrem mitochondrialen Import. Die Struktur und die enzymatische Funktion der Kerndomäne von MIA40 wurden in bisherigen Studien ausführlich analysiert. MIA40 besitzt neben seiner funktionellen Kerndomäne, N- und C-terminale Enden, wobei der N-Terminus für den mitochondrialen Import von MIA40 bedeutend ist.

In dieser Studie wurde die nicht konservierte Funktion des hoch sauren C-Terminus von MIA40 im Menschen charakterisiert. Während der C-Terminus nicht an der enzymatischen Funktion von MIA40 beteiligt ist, spielt er eine entscheidende Rolle während des posttranslationalen Imports von MIA40. Der saure C-Terminus stabilisiert und beschützt die Vorstufe von MIA40 im Zytosol vor proteasomalem Abbau und verlangsamt den mitochondrial Import von MIA40, welcher mit einer Halboxidationszeit von nahezu 90 min stattfindet. Das deutet darauf hin, dass die MIA40 Vorstufe die stabilisierende Information in ihrem C-Terminus trägt, sodass ausreichende Mengen an MIA40 importiert werden, um die volle Funktionalität des essentiellen Disulfidbrückenbildungssystems zu gewährleisten.

Abstract

Disulfide bond formation is an essential process in the mitochondrial intermembrane space. It is catalyzed by the oxidoreductase MIA40, which couples oxidation of proteins to their import. The structure and the enzymatic function of the core of MIA40 have been examined in great detail in the last years. Besides the core, human MIA40 harbors N- and C-terminal extensions. In the last years, the N-terminus of MIA40 was uncovered to be important for the mitochondrial import of MIA40.

In this study, the non-conserved functional role of the highly acidic C-terminus of human MIA40 was characterized. While it is found to be dispensable for the enzymatic function of MIA40, it is critical during the posttranslational import of MIA40. The acidic C-terminal segment stabilizes and protects the MIA40 precursor in the cytosol from proteasomal degradation and slows down the mitochondrial import of MIA40, which occurs with a half oxidation time of close to 90 min. This indicates that the MIA40 precursor contains the stabilizing information in its C-terminus to allow for the import of sufficient amounts of MIA40 for the full functionality of the essential disulfide relay.