

2 Zusammenfassung

Der MIA40-abhängige Import von Proteinen in den Intermembranraum von Mitochondrien ist einer der Haupt-Proteinimportwege dieser Organellen und von essentieller Bedeutung. In der vorliegenden Studie wurde die Adenylatkinase 2 (AK2) als neues und besonderes Substrat dieses Importmechanismus charakterisiert. AK2 versorgt die ATP-Synthase mit ADP, indem es unter ATP-Verbrauch AMP phosphoryliert.

Es wurde gezeigt, dass AK2 von MIA40 oxidiert und importiert wird. Zusätzlich vollzieht AK2 noch eine interne Isomerisierung, welche zum finalen Redoxstatus führt. Dieser Mechanismus ist bisher einzigartig für MIA40-Substrate und steht deshalb beispielhaft für das diverse Substratspektrum von MIA40. Eine weitere Folge des oxidativen Imports von AK2 ist die erhöhte thermische Stabilität durch die strukturelle Disulfidbrücke, welche eine Spezialisierung von AK2 an die erhöhte Temperatur in Mitochondrien nahelegt.

Der Import von AK2 steht in Konkurrenz zur schnellen und unabhängigen Faltung im Cytosol, welche eine duale Lokalisierung von AK2 in Mitochondrien und Cytosol ermöglicht. Zusätzlich wird cytosolisches AK2 N-terminal durch DPP9 prozessiert und so zum Abbau bestimmt. Die Balance dieser Prozesse erlaubt eine Feinjustierung der dualen Lokalisierung. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass AK2 im Cytosol falten und somit aktiv werden kann. Dieser Mechanismus könnte der Schlüssel zur Erklärung der wachstumsregulierenden Funktion von AK2 sein. Verlust von AK2 hat eine Blockierung der Differenzierung von Immunzellen zur Folge. Im Gegensatz dazu konnte kein Effekt von cytosolisch lokalisiertem AK2 auf das Überleben und die Differenzierung von Immunzellen beobachtet werden.

Außerdem wurden sowohl AK2 als auch sein cytosolisches Isozym AK1 enzymatisch charakterisiert. Es konnte demonstriert werden, dass AK2 eine sehr hohe Affinität zu AMP besitzt, wodurch es bei sehr niedrigen AMP-Konzentrationen in der Zelle aktiv bleiben kann. Die starke und abrupte Substratinhibition von AK2 erlaubt hingegen hohe Aktivität nur in einem engen Substratkonzentrationsrahmen. Diese Eigenschaft stellt einen intrinsischen Abschaltmechanismus dar, welcher möglicherweise eine wichtige Rolle in Stoffwechselsignalwegen spielt.

Die Regulation von Lokalisierung und Aktivität von AK2 ermöglichen daher eine tiefere Beurteilung der physiologischen Rolle von AK2.