

2 Zusammenfassung

Das mitochondrielle Proteom ist hauptsächlich im Kerngenom kodiert. Dementsprechend müssen Proteine aus dem Zytosol in Mitochondrien importiert werden. Die Mehrzahl der Proteine des mitochondriellen Intermembranraums wird mittels eines Disulfid-abhängigen Import-Mechanismus importiert. Die Oxidoreduktase MIA40 ist die zentrale Komponente dieses Import-Mechanismus und ermöglicht sowohl den Import von Proteinen als auch deren Faltung. In jüngsten Studien wurde beschrieben, dass MIA40 mit AIFM1 seinen eigenen Importfaktor besitzt.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Funktion von AIFM1 darüber hinausgeht und AIFM1 funktionell eine neue Schlüsselkomponente des Disulfid-abhängigen Import-Mechanismus darstellt. MIA40 und AIFM1 formen miteinander einen beständigen Komplex. Die funktionelle Entkopplung von AIFM1 und MIA40 in humanen AIFM1KO Zellen ermöglichte die Untersuchung der Funktion des AIFM1-MIA40-Komplexes. Unter diesen Bedingungen wird MIA40 in Mitochondrien importiert und weist Redox-Aktivität auf, obwohl AIFM1 nicht präsent ist. Trotzdem sind die Levels der MIA40 Substrate, die zum Komplex I der Atmungskette zählen, reduziert und die Assemblierung von Komplex I ist behindert. Die Assemblierung von Komplex I stagniert nach der Bildung der frühen Komplex I-Zwischenstufen. Die Integration der MIA40 Substrate NDUF8, NDUF7 und NDUF10 in Komplex I-Zwischenstufen ist nicht betroffen, wohingegen die Integration von NDUF5 betroffen ist. NDUF5 weist eine verlangsamte Oxidation auf. Dies reflektiert einen beeinträchtigten Import in Mitochondrien, wobei NDUF5 einen starken proteasomalen Abbau im Zytosol aufweist. Dies weist darauf hin, dass NDUF5 eine Schlüsselfunktion in der Assemblierung von Komplex I einnimmt, wobei der mitochondrielle Import von NDUF5 entscheidend durch den AIFM1-MIA40 Komplex kontrolliert wird. Obwohl die Assemblierung von Komplex I unter diesen Bedingungen behindert ist, wird immer noch eine kleine Fraktion von vollständig assemblierten Komplex I gebildet. Die Beeinträchtigung in der Assemblierung von Komplex I führt zu reduzierter Atmungsaktivität von Komplex I. Die Aktivität der anderen Komplexe, die Teil des Respirasoms sind, ist jedoch nicht betroffen. Ergebnisse früherer Studien unterstützend, konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass die reine Überexpression von MIA40 die Mengen an MIA40 Substraten wiederbringt. Demnach konnte in dieser Studie AIFM1 als neue Kernkomponente des Disulfid-abhängigen Import-Mechanismus charakterisiert werden. Der AIFM1-MIA40 Komplex erhöht die Effizienz von MIA40 als Oxidoreduktase und erleichtert die richtige Integration von NDUF5 in Komplex I.