

Kurzzusammenfassung

Mitochondrien werden in vielen Lehrbüchern lediglich als die „Kraftwerke der Zelle“ bezeichnet. Diese Bezeichnung vernachlässigt weitere wichtige Funktionen an denen Mitochondrien beteiligt sind. Neben ihrer prominenten Funktion durch Zellatmung ATP zu generieren und so die Zellen mit Energie zu versorgen, vermitteln Mitochondrien aber auch weitere wichtige Aufgaben. Unter anderem ist die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern von essentieller physiologischer Bedeutung, da diese unerlässlich für die Stabilität vieler Proteine sind. Um ihre vielfältigen Aufgaben adäquat wahrnehmen zu können sind Mitochondrien einer dauerhaften Dynamik, der Fusionierung und Fragmentierung ausgesetzt. Gesteuert wird diese Dynamik von Proteinen der GTPase Familie. Zu dieser Familie gehört unter anderem das Protein Fzo1, welches maßgeblich die Fusionierung der äußeren Mitochondrienmembran reguliert.

Ziel dieser Arbeit war es die Funktion von Fzo1 in diesen regulativen Prozessen zu charakterisieren. Dafür wurden im ersten Teil dieser Arbeit zum einen Cysteinreste identifiziert, die zu verschiedenen Zeitpunkten des Fusionsprozesses unterschiedliche Proteinkonformationen stabilisieren und somit maßgeblich für die Komplexbildung und die Stabilität des Proteins Fzo1 verantwortlich sind. Zum anderen wurde die Ligase Ufd2 identifiziert, welche für die Regulierung von Fzo1 wichtig wird, wenn dieses disfunktional ist. Damit Ufd2 diesen Regulationsmechanismus ausüben kann, ist eine Modifikation an Fzo1 unverzichtbar, die durch das Protein Ubiquitin entsteht. Dieses dient dazu, andere Proteine der Zelle durch seine Bindung in einen bestimmten Reaktions- oder Stoffwechselweg zu leiten. Ubiquitin wird durch Ubiquitinligasen an Zielproteine gebunden. Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit konnte Mar5 als neue Ligase identifiziert werden, welche unter akutem oxidativen Zellstress phosphoryliertes Ubiquitin an Fzo1 heftet. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Protein, welches normalerweise für seine Funktion während der Mitochondrienfragmentierung bekannt ist, eine wichtige Rolle in der Koordination von Fusion und Fragmentierung spielt- ganz besonders bei Zellstress oder auch beim programmierten Zelltod.

Zusammengefasst, zeichnet die vorliegende Arbeit ein neues Bild der Fzo1 Proteinregulation in unterschiedlichen zellulären Konditionen. Die vielfältigen Regulationen sind durch verschiedene Signalwege miteinander verknüpft und

beeinflussen sich gegenseitig. Die Bedeutsamkeit dieser Zusammenhänge steht außer Frage, da das Fehlverhalten nahezu jedes an der Mitochondriendynamik beteiligten Proteins mit einer neurodegenerativen Erkrankung verknüpft ist. Ein Verständnis für die Regulation von Fzo1 und anderen an der Mitochondriendynamik beteiligter Proteine ist daher unverzichtbar um die Ursachen mitochondrialer Dysfunktion zu verstehen.