

Zusammenfassung

Mitochondrien sind essentielle, von einer Doppelmembran umgebene Zellorganellen und Hauptort der zellulären Energieproduktion. Die physiologische Bedeutung von Mitochondrien wird dadurch unterstrichen, dass sie an einer Fülle von Biosynthesewegen beteiligt sind. Maßgeblich für die Aktivität ist die Ausbildung eines dynamischen Netzwerks von Mitochondrien innerhalb der eukaryotischen Zelle. Um der Vielzahl von physiologischen Ansprüchen zu genügen, die auf Mitochondrien einwirken können, wird die Integrität mitochondrialer Proteine auf das Genaueste überwacht. Auf Grund der dynamischen Natur von Mitochondrien ist die Aufrechterhaltung mitochondrialer Membranen von großer Bedeutung. Mitochondriale Membranen bestehen hauptsächlich aus Phospholipiden. Hierbei sind die beiden mitochondrialen Phospholipide Phosphatidylethanolamin (PE) und Cardiolipin (CL) besonders zu erwähnen, da diese die Zelllebensfähigkeit beeinflussen können und Störungen in deren Metabolismus mit humanen Krankheiten in Verbindung gebracht wurden. PE und CL besitzen die intrinsische Eigenschaft funktionale Membrandomänen auszubilden, welche sich vermutlich auf die mitochondriale Dynamik auswirken. Obwohl bereits bekannt ist, dass Mitochondrien an der Biogenese sowie an der zellulären Versorgung von PE und CL beteiligt sind, gilt es wesentliche Schritte des Metabolismus noch zu erforschen.

Unlängst wurden Vertreter der konservierten Ups1/PRELI-like Proteinfamilie in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* mit der Aufrechterhaltung mitochondrialer Phospholipide in Verbindung gebracht: Ups1 und Ups2 befinden sich im Intermembranraum (IMR) von Mitochondrien, wo sie die Level von CL bzw. PE beeinflussen. Trotz der sich anhäufenden Datenmenge bleiben molekulare Funktionen von Ups1 und Ups2 hinsichtlich der Regulation mitochondrialer Phospholipide weiterhin unbekannt. Ein besonderes Interesse der vorliegenden Arbeit war es weitere Einblicke in die regulatorischen Prozesse bezüglich der Instandhaltung von mitochondrialem PE und CL zu liefern. Ein Hauptfokus hierbei war die Identifikation von Faktoren, welche die Aktivität von Ups1 und Ups2 in Mitochondrien gewährleisten, sowie die Erörterung der physiologischen Relevanz von Ups1 und Ups2.

Mittels eines biochemischen Proteinaufreinigungsansatzes konnte das Protein Mdm35 als Interaktionspartner von Ups1 und Ups2 identifiziert werden. Des Weiteren assembliert Mdm35 quantitativ sowohl mit Ups1 als auch mit Ups2 im IMR. Die Assemblierung in Proteinkomplexe ist essentiell für die Stabilität, Löslichkeit und Aktivität von Ups1 und Ups2. Darüber hinaus konnte die *i*-AAA Protease Yme1 als verantwortlich für den Abbau von nicht-

assembliertem Ups1 und Ups2 nachgewiesen werden, was zu dem Konzept eines regulatorischen Netzwerk hinsichtlich der Kontrolle von mitochondrialen PE und CL Level führte. Der Verlust von Ups1 und Ups2 Komplexen resultiert in einer drastisch erniedrigten Toleranz gegenüber tiefen Temperaturen was darauf hindeutet, dass die Regulation von PE und CL unter diesen Bedingungen von äußerster Wichtigkeit ist. Abschließend sei hervorzuheben, dass alle Vertreter des beschriebenen regulatorischen Netzwerkes konserviert sind, was auf ein vergleichbares System in Menschen hindeutet.