

Zusammenfassung

Mitochondriale Proteinsynthese spielt eine Schlüsselrolle in der Funktion der Mitochondrien, welche für die Energiebedürfnisse der Zelle entscheidend sind. Die Proteine Elongation Factor G 1 (EF-G1) und Mitochondrial Translation Optimisation Factor 1 (Mto1) wurden in Mikroorganismen erforscht. Bei Menschen konnten sie mit Mitochondriopathien in Zusammenhang gebracht werden. EF-G1 wird als Faktor der mitochondrialen Translation gesehen, während man Mto1 für ein mitochondriales, tRNA-modifizierendes Enzym hält. Um ihre Rollen in dem mammalischen System herauszustellen, analysierte ich ihre Abwesenheit bei murinen Knockout- Tiermodellen. Da Mitochondriopathien Gewebe auf unterschiedliche Weise beeinflussen können, wurden Mitochondrien-relevante Gewebe für die Analyse ausgewählt.

Im ersten Teil der Arbeit fokussierte ich mich auf das mammalische EF-G1. Ich erlangte die ersten gewebespezifischen EF-G1 Knockout Tiermodelle. Mit diesen wurde evaluiert, inwieweit EF-G1 erlässlich ist. Zusätzlich wurde das EF-G1 Protein dazu verwendet, ein neuartiges Proteintransduktionsmodell für mitochondriale Proteine herzustellen.

Im zweiten Teil untersuchte ich das mammalische Mto1. Die molekularen Konsequenzen des Mto1-Mangels wurden mit Hilfe des konstitutiven Mto1 Knockout Tiermodells und Zellen analysiert. Für den Phänotyp des Mto1-Mangels wurden relevante Proteine, tRNAs und anderen Transkripten analysiert. Daraufhin wurden die Konsequenzen von Mto1-Mangel zwischen den ausgewählten Geweben verglichen.

Zusammenfassend, habe ich in dieser Arbeit die Auswirkungen des Mangels von EF- G1 und Mto1 erforscht

und zum Verständnis ihrer Rollen im mammalischen System beigetragen.

Abstract

Mitochondrial protein synthesis plays a key role in the function of mitochondria, which is crucial to the energetic needs of the cell. The proteins Elongation Factor G 1 (EF-G1) and Mitochondrial Translation Optimisation Factor 1 (Mto1) have been studied in yeast and bacteria, while in humans they have been linked to mitochondrial disorders. EF-G1 is thought to be a mitochondrial translation factor, while Mto1 has been suggested as a mitochondrial tRNA modification enzyme. To elucidate their roles in the mammalian system I analyzed the consequences of their absence by murine knockout models. As mitochondrial disorders can affect tissues differentially, mitochondria-relevant tissues were selected for analysis.

In the first part of this study I focused on the mammalian EF-G1. I obtained the first tissue-specific EF-G1 knock-out models. These were used to evaluate whether EF-G1 is dispensable. Additionally, the EF-G1 protein was used to develop a novel protein transduction model for mitochondrial proteins.

In the second part, I investigated the mammalian Mto1. The molecular consequences of Mto1 deficiency were analyzed using a constitutive Mto1 knock-out model and cells. Relevant proteins, tRNA, and other transcripts were analysed to evaluate the Mto1 deficient phenotype. The consequences of Mto1 deficiency were then compared between the selected tissues.

Taken together, in this study I investigated the effect of EF-

G1 and Mto1 loss in mitochondria and contributed to the understanding of their roles in the mammalian system.