

Zusammenfassung

Die mitochondriale *m*-AAA Protease ist eine konservierte Metalloprotease, die zur Matrixseite zeigt. Die humane *m*-AAA Protease existiert als Homooligomer bestehend aus AFG3L2 oder als Heterooligomer aus AFG3L2 und PARAPLEGIN (SPG7). Neurodegenerative Krankheiten wie hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP) oder spinocerebelläre Ataxie (SCA28) werden jeweils durch Mutationen in SPG7 oder AFG3L2 ausgelöst. Durch Hilfestellung bei der Biogenese und der Qualitätskontrolle diverser Proteine, reguliert die *m*-AAA Protease mehrere mitochondriale Funktionen. Die Charakterisierung der Interaktoren und Substrate der *m*-AAA Protease liefert mehr Informationen über ihre Funktionen. In dieser Arbeit wurde der bekannte Interaktor MAIP1 (*m*-AAA protease interacting protein 1) charakterisiert. Sowohl MAIP1 als auch die *m*-AAA Protease beeinflussen die Proteinlevel von EMRE (essential mitochondrial calcium uniporter regulator protein), Regulatorprotein des mitochondrialen Calciumuniporters (MCU). Die biochemische Analyse von EMRE zeigte die Existenz einer Vorläuferform (p-EMRE) und einer prozessierten reifen Form (m-EMRE). Die Qualitätskontrolle von p-EMRE erfolgt durch die *i*-AAA Protease. Weiterhin könnte die Prozessierung von p-EMRE durch die in der Matrix lokalisierten mitochondrialen Prozessierungspeptidase MPP erfolgen, unterstützt von MAIP1 und der *m*-AAA Protease. Die *m*-AAA Protease übernimmt den Abbau von m-EMRE und bietet strukturelle Unterstützung für die Stabilität von p-EMRE. Die Prozessierung von p-EMRE zu m-EMRE ist abhängig von der Menge an MCU. MAIP1 und die *m*-AAA Protease stellen daher zusammen die Stabilität von p-EMRE sicher.

In Hefe ist die *m*-AAA Protease ein Heterooligomer aus Yta10 und Yta12 Untereinheiten. In Abwesenheit der Protease zeigen die möglichen Substrate der *m*-AAA Protease Ilv2, Pda1 und Ilv5 eine Anhäufung der Vorläuferform und eine Tendenz zur Aggregation. Die bereits vorher identifizierten Substrate der *m*-AAA Protease (Qcr8, Sdh4, Atp4, Rip1 und Mba1) aggregieren in Abwesenheit der Protease, was darauf hinweist, dass die *m*-AAA Protease die Aggregatbildung von zur Aggregation neigender Proteine durch seine Qualitätskontrollfunktion minimiert. Weiterhin, reguliert Cardiolipin in der direkten Umgebung die Aktivität der *m*-AAA Protease.