

Dissertation

Kim Jasmin Lapacz

Zusammenfassung

AK2 wurde kürzlich als einzigartiges und unkonventionelles Substrat des MIA40 Disulfidtransfersystem entdeckt. Seine Stabilität unterliegt der Regulierung durch Prozessierung, die von den Dipeptidylpeptidasen DPP8 und DPP9 vollzogen wird, welche AK2 über seinen prozessierten N-terminus für den proteasomalen Abbau sensitiviert. Jedoch sind die zugrunde liegenden Mechanismen, sowie zusätzlich involvierte Faktoren, die an diesem Prozess beteiligt sind, noch nicht vollständig erforscht. Diese Studie zeigt, dass der zytosolische Abbau von AK2 durch sogenannte Inhibitors of Apoptosis (IAPs), eine Klasse von E3-Ligasen, vermittelt wird, die mit spezifischen Zielproteinen über deren IAP-Bindemotiv (IBM) interagieren. Wir haben ein solches IBM am Ende des neuen N-terminus von AK2 identifiziert, welches aufgrund der Prozessierung durch DPP8 und DPP9 freigelegt wird. Die Acetylierung des N-terminus, vermittelt durch die N-acetyltransferase NatA, verhindert diese Interaktion mit IAPs und stabilisiert damit AK2 im Zytosol. Dies fügt eine weitere Ebene der Komplexität zur Regulation des zytosolischen AK2 Levels hinzu.

Darüber hinaus haben wir eine mögliche Redundanz zwischen AK2 und seinem zytosolischen Isozym AK1 untersucht. In Hefe als niedrigerer Eukaryot ist nur eine Adenylatkinase (Adk) vorhanden, die sich sowohl im Zytosol als auch im Intermembranraum befindet. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Vorhandensein einer der beiden Adenylatkinasen AK1 und AK2 tatsächlich ausreicht, um Störungen im zellulären Energiemetabolismus und darüber hinaus auszugleichen. Um die Notwendigkeit von AK1 sowie AK2 in menschlichen Zellen zu verstehen, wurde eine mögliche Austauschbarkeit untersucht indem auf die einzigartigen Eigenschaften jeder der Adenylatkinasen fokussiert wurde. Dabei wies die Disulfidbrücke von AK2, die während des Imports gebildet wird, *in vivo* eine stabilisierende Funktion auf.