

ZUSAMMENFASSUNG

Dynamin ähnliche GTPasen regulieren die Teilung und Fusion eines mitochondrialen Netzwerkes. Die Proteasen OMA1 und YME1L regulieren diese Fusion durch Abbau der GTPase OPA1 an der inneren mitochondrialen Membran. Deswegen ergibt sich ein Gleichgewicht aus langen und kurzen OPA1 Proteinen. Die Stress-induzierte Aktivierung der Zink Metallprotease OMA1 resultiert in einem kompletten Abbau der langen OPA1 Isoformen, wodurch die Teilung des Netzwerkes induziert wird. Sehr stark beschädigte Mitochondrien werden unter diesen Bedingungen durch „Mitophagy“ abgebaut. Ein Kardiomyozyten-spezifischer Funktionsverlust der *i*-AAA Protease YME1L in Mäusen führt zur unkontrollierten Aktivierung von OMA1, sowie als Resultat in der Fragmentierung des mitochondrialen Netzwerkes und letztendlich zu Herzerkrankungen. Der zusätzliche Verlust der Funktion von OMA1 stabilisiert die langen OPA1 Proteinisoformen, ebenso wie das tubuläre Netzwerk und schützt das Herz vor Fibrose. Aus diesen Gründen ist die Inhibition der OMA1 Funktion ein potentiell Ziel für Medikamenten Screens.

Wir haben herausgefunden, dass OMA1 durch viele verschiedene Arten von Stress aktiviert wird, wie z.B. der Verlust des Membranpotentials, geringe ATP Konzentrationen und die Produktion von reaktivem Sauerstoff als Nebenprodukt der Atmungskette. OMA1 besteht aus einer konservierten M48 Protease Domäne und wird durch mittels einer Anhäufung von positiv geladen Aminosäuren im N-terminus aktiviert. Letztlich wurde ein Zell-freier Assay entwickelt, um die molekulare Funktion von OMA1 *in vitro* zu analysieren. Dieser Assay kann genutzt werden um den Abbau von bekannten und neuen Substraten zu simulieren und im Besonderen konnte durch diese Methode ein Luziferase-basierendes Testverfahren entwickelt werden um chemische Inhibitoren von OMA1 zu identifizieren. Die gezielte Inhibition von OMA1 wäre von großem Vorteil bei bestimmten Erkrankungen oder aber auch bei Operationen, wie unter anderem Transplantationen bei denen es zur mangelhaften Versorgung einzelner Organe mit Nährstoffen kommen kann.