

Zusammenfassung

Proteolytische Prozesse spielen bei der Qualitätskontrolle mitochondrialer Proteine und der Biogenese von Mitochondrien eine wichtige Rolle. So führt eine Inaktivierung der ATP-abhängigen *m*-AAA-Protease in verschiedenen Organismen zu einer gestörten Atmung, einer veränderten mitochondrialen Morphologie und zur axonalen Degeneration bei hereditären spastischen Paraplegien des Menschen. Um den molekularen Mechanismus dieser Defekte zu verstehen, sollten in dieser Arbeit Substratproteine, die möglicherweise regulatorische Funktionen ausüben, identifiziert werden. In einem ersten Ansatz sollte mit Hilfe von zweidimensionalen Gelanalysen eine mögliche Akkumulation von potentiellen Substratproteinen in *m*-AAA-Protease-defizienten Hefe-Mitochondrien nachgewiesen werden. Es war mit dieser Methode jedoch nicht möglich, kurzlebige Proteine zu identifizieren. Vielmehr zeigten diese Analysen eine hohe Stabilität des mitochondrialen Proteoms auf.

Unter Verwendung einer proteolytisch inaktiven Variante der *m*-AAA-Protease sollten in einem zweiten Ansatz mögliche interagierende Substrate über eine Affinitätschromatographie gereinigt werden. Mit diesem Ansatz konnte MrpL32, eine Komponente der großen Untereinheit mitochondrialer Ribosomen, als ein Substrat der *m*-AAA-Protease identifiziert werden. MrpL32 wird in Abhängigkeit von der *m*-AAA-Protease sowohl am N- als auch am C-Terminus prozessiert. Die N-terminale Reifung führt dazu, dass MrpL32 in direkter Nachbarschaft zur inneren Mitochondrienmembran in fast vollständig assemblierte Ribosomen integriert werden kann. Die Translation der mitochondrial kodierten Proteine erfolgt entsprechend in direkter Nähe zur inneren Mitochondrienmembran. Der Ausfall der Prozessierung von MrpL32 in Abwesenheit der *m*-AAA-Protease führt zum Verlust der Atmungskompetenz. Da die Expression der reifen Form von MrpL32 in *m*-AAA-Protease-defizienten Zellen den Atmungsdefekt komplementieren kann, stellt die Reifung von MrpL32 offenbar eine zentrale Aufgabe der *m*-AAA-Protease während der mitochondrialen Biogenese dar. Dabei handelt es sich um einen konservierten Prozess. Der Verlust von Paraplegin, einer Untereinheit der murinen *m*-AAA-Protease, führt in Mitochondrien der Maus sowohl zu einem MrpL32-Prozessierungs- als auch zu einem Translationsdefekt. Die Verbindung zwischen der *m*-AAA-Protease und der Assemblierung der Ribosomen bzw. der mitochondrialen Translation könnte helfen, die zellulären Grundlagen der hereditären spastischen Paraplegie beim Menschen zu verstehen.