

Kurzzusammenfassung

Mitochondrien sind kritisch für das Überleben von Zellen und partizipieren in einer breiten Vielfalt von zellulären Funktionen, welche von der Produktion von ATP bis zur Pufferung von Ca^{2+} reichen. Ein ausgeklügeltes Überwachungssystem von Chaperonen und Proteasen bewahrt die mitochondriale Proteinhomöostase und beseitigt selektiv schadhafte Proteine. Die *m*-AAA Protease, bestehend aus den Untereinheiten SPG7 (paraplegin) und AFG3L2, überwacht die Proteinhomöostase auf der Matrixseite der inneren Membran und ist notwendig für die mitochondriale Morphologie und effiziente OXPHOS-Aktivität. Pathogene Mutationen in *SPG7* und *AFG3L2* sind die Ursache für progressive neurodegenerative Krankheiten, namentlich hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP7), spinocerebelläre Ataxie (SCA28) und spastische-ataktisches Neuropathie Syndrom (SPAX5). Obwohl verschiedene Mausmodelle humane Krankheitssymptome rekapitulieren, blieb der zugrundeliegende Krankheitsmechanismus bisher rätselhaft.

Diese Studie identifiziert das bisher nicht charakterisierte Matrixprotein C2ORF47, neu benannt MAIP1 (*m*-AAA Protease interagierendes Protein 1), als spezifisch-interagierendes Protein der *m*-AAA Protease. MAIP1 assembliert mit *m*-AAA Proteasen und Prohibitinen in einen ~2.3 MDa Proteinkomplex, welcher dem Zelltod entgegenwirkt. Das TIMM44-like Domänen beinhaltende Protein MAIP1 besitzt Chaperon-ähnliche Aktivität und unterstützt den Import und die Membraninsertion von EMRE, welches eine essentielle Untereinheit des mitochondrialen Ca^{2+} Uniporters (MCU) ist. Auf diese Weise verknüpft MAIP1 die *m*-AAA Protease mit dem mitochondrialen Proteinimport. Darüber hinaus führt der Verlust der *m*-AAA Protease oder von MAIP1 zu erhöhter Sensitivität gegenüber Apoptose, was mit dem Verlust von anderen essentiellen Komponenten der Importmaschinerie wie TIMM23 und TIMM44 korreliert. Interessanterweise ist die Sensitivität gegenüber Apoptose von Zellen ohne *m*-AAA Protease oder MAIP1 durch die zusätzliche Erniedrigung von MCU wiederhergestellt, was auf eine physiologische Verbindung zwischen Proteinbiogenese und Ca^{2+} Einstrom hindeutet.

Außerdem zeigt diese Studie, dass die *m*-AAA Protease nicht-assembliertes EMRE abbaut, wodurch dessen Assemblierung mit MCU limitiert wird. Der Verlust der *m*-AAA Protease verringert die Abundanz von ~1.1 MDa MCU Holo-Komplexen, welche die negativen Regulatoren MICU1-3 beinhalten, und führt gleichzeitig zu einer Anhäufung von konstitutiv aktiven ~400 kDa MCU-EMRE Kanälen, welche eine mitochondriale Ca^{2+} Überladung fördern. Gleichsinnig damit erhöht der Verlust der *m*-AAA Protease das Öffnen der mitochondrialen Permeabilitätspore *in vitro* und *in vivo*, korrelierend mit neuronalem Zelltod.

Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse auf ein neues Model für die Assemblierung von MCU hin und erklären den neuronalen Zelltod im Krankheitsfall durch deregulierte mitochondriale Ca^{2+} Homöostase.