

Kurzzusammenfassung

Zelluläre Funktionen sind abhängig von einer geeigneten Protein- und Lipidzusammensetzung ihrer Organellen. Mitochondrien besitzen ausgeklügelte Mechanismen um ihre Membraneigenschaften zu regulieren und dadurch eine breite Vielfalt von Funktionen, wie die zelluläre Energiebereitstellung, zu ermöglichen. Die mitochondriale Phospholipidsynthese ist wichtig um eine funktionale Lipidkomposition der zwei mitochondrialen Membranen zu gewährleisten. Ebenfalls üben Mitochondrien kritische Funktionen im zellulären Lipidmetabolismus aus und fördern die Synthese von Hauptbestandteilen anderer zellulärer Membranen wie Phosphatidylethanolamin (PE) und Phosphatidylcholin (PC). Die Synthese von Phospholipiden in Mitochondrien benötigt einen koordinierten Transfer von Lipiden zwischen Membranen. Zum Beispiel geht der Synthese von PE in der Innenmembran von Mitochondrien durch Phosphatidylserine-Decarboxylase1 (Psd1) der Import des Vorgängers Lipids Phosphatidylserin (PS) aus dem Endoplasmatischen Reticulum (ER) über den Intermembranraum voraus. Ferner kann synthetisiertes PE exportiert und im ER in PC umgewandelt werden. Obwohl diese Transportschritte von PS und PE zwischen Membranen bekannt sind, sind bisher die meisten molekularen Komponenten verantwortlich für den Transport in Mitochondrien im Verborgenen geblieben.

In dieser Studie wurden zwei Stoffwechselwege für die Synthese von PE in Mitochondrien in *Saccharomyces cerevisiae* charakterisiert. Es wurde gezeigt, dass das Intermembranraumprotein Ups2 zusammen mit Mdm35 als PS-spezifischer Lipidtransferproteinkomplex PS durch den mitochondrialen Intermembranraum transportiert und somit PE-Synthese in der mitochondrialen Innenmembran fördert. Der Verlust von Ups2 führte zu reduziertem PE-Gehalt in Mitochondrien, aber erstaunlicherweise beeinflusste dieser nicht die Synthese von PC aus mitochondrialem PE. Vielmehr existiert ein zweiter Stoffwechselweg, in welchem Psd1 die Apposition mitochondrialer Membranen und den Mitochondrialen Kontaktstellen und Cristae-Organisations-System (MICOS) benötigt. Dieser Stoffwechselweg ist wichtig für die Verfügbarkeit von mitochondrialem PE für die Synthese von PC im ER. Demzufolge demonstriert diese Studie wie ein löslicher Lipidtransferkomplex und eine Kontaktstelle effizienten Lipidtransport und Lipidsynthese in Mitochondrien sicherstellen. Bemerkenswerterweise bewahrt eine limitierte mitochondriale PE Akkumulation durch das Entfernen von *UPS2* respiratorisches Wachstum und die Ausbildung von Cristae in MICOS-defizienten Zellen. Dies hebt besonders die kombinierte Funktion von Protein- und Lipidhomöostase für die Aufrechterhaltung der mitochondrialen Struktur und Funktion hervor.