



GÖTEBORGS UNIVERSITET

# Revealing functional details of the mitochondrial Lon

## Protease by NMR spectroscopy

Ylber Sallova

Institutionen för kemi och molekylärbiologi  
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i naturvetenskap, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras fredag den 9/6-2023, kl. 09:00 i Gösta Sandels, Institutionen för kemi och molekylärbiologi, Medicinargatan 4b, Göteborg.

ISBN: 978-91-8009-309-7 (TRYCKT)

ISBN:978-91-8009-310-3 (PDF)



# GÖTEBORGS UNIVERSITET

## Svensk summering

Det mänskliga Lon-proteinkomplexet är ett ATP-beroende proteas som finns i den mitokondriella matrisen. Lon-proteinet är en produkt av den kärnkodade genen LONP1 och spelar en avgörande roll i underhåll och reparation av mitokondriellt DNA. Tre huvudsakliga funktionella roller har hittills associerats med Lon, nedbrytning av oxiderade dysfunktionella proteiner, proteolytisk reglering av vitala enzymer såsom TFAM (mitokondriella transkriptionsfaktorn) samt koopererande funktioner tillsammans med andra proteiner som är involverade i mitokondriell proteinkvalitetskontroll (MPQC). Följaktligen har Lon också en viktig roll i olika sjukdomar på grund av dess inblandning i den mitokondriella oxidativa stressresponsen som triggas av en mängd olika syndrom. Även om Lon:s avgörande betydelse i mitokondrien är uppenbar är den underliggande funktionella mekanismerna och dess mekanokemiska principer inte fullständigt förstådda. För att uppdaga dessa egenskaper har jag börjat ta itu med dessa utestående frågor genom att studera strukturen av Lon samt dess underliggande dynamiska egenskaper med hjälp av kärnmagnetisk resonansspektroskopi (NMR). På grund av proteinets storlek använder jag en divide-and-conquer-teknik, där jag delar upp proteinet i dess mindre funktionella enheter och underlättar därmed den efterföljande detaljerade karakteriseringen med hjälp av NMRspektroskopi. Lon kan delas upp i tre subdomäner: den aminoterminala domänen (som antas fungera i substratigenkänning och bindning), AAA+-domänen (ATP-bindande och substrat-unfoldase-domänen) och dess proteasdomän (proteolytiskt aktiva domänen)

### Nyckelord:

Kärnmagnetisk resonansspektroskopi (NMR), mitokondriell proteinkvalitetskontroll (MPQC), Humana Lon Proteaset