

ABSTRACT

Cardiac and skeletal muscle display a remarkable plasticity to adapt to changing energy demands during exercise. Compared to other tissues, striated muscle increases physical exertion related processes like mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism more efficiently. Main regulators in this process are the peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) of transcriptional coactivators and the estrogen related receptor (ERR) families that alter mitochondrial content, oxidative capacity, and vascularization. In this context, the PGC-1- and ERR-induced regulator in muscle 1 (PERM₁) has been identified to tissue-specifically enhance the activity of oxidative phosphorylation complexes and mitochondrial biogenesis upon physical exercise. Moreover, levels of PERM₁ were found to be reduced in numerous disease states like amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and duchenne muscular dystrophy (DMD). The mechanism behind PERM₁ has so far not been elucidated.

The aim of the presented thesis was to further characterize PERM₁ and its function *in vivo*. Primarily, I could demonstrate that PERM₁ is a mitochondrially associated protein localizing to the outer mitochondrial membrane. Comprehensive protein interaction studies and complexome profiling analysis revealed a role for PERM₁ in the mitochondrial cristae organizing system (MICOS) and mitochondrial intermembrane space bridging (MIB) complex.

Perm1 deletion in a mouse model led to changes in mitochondrial respiration via complex I within skeletal muscle but not in cardiac tissue. Furthermore, alterations in mitochondrial localization were observed in these mice. Cross sections of *Perm1*^{-/-} heart and muscle tissue displayed loss of subsarcolemmal mitochondria in skeletal muscles and formation of mitochondrial clusters in the heart. Similarly, ankyrin B (ANKB), in this study identified to be interacting with PERM₁, displayed miss-localization within muscle fibers.

Overall, the interaction of PERM₁ with the MICOS/MIB complex and AnkB, and an altered mitochondrial localization upon *Perm1* ablation indicated a possible function of PERM₁ in regulating the mitochondrial network in muscle tissue. PERM₁ might be linked to mitochondrial transport and anchoring revealing a novel mechanism of muscle adaptation upon exercise.

ZUSAMMENFASSUNG

Herz- und Muskelgewebe besitzen eine bemerkenswerte Plastizität, um sich während körperlicher Betätigung schnell an die sich ändernden Energiebedürfnisse anzupassen. Verglichen mit anderen Geweben besitzt die quergestreifte Muskulatur effizientere Mechanismen für diese Anpassung, zum Beispiel die schnelle Erhöhung der mitochondrialen Biogenese und die sofortige Verbesserung des oxidativen Stoffwechsels. Die Proteinfamilien der "Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Coactivator-1" (PGC-1) und der "Estrogen Related Receptor" (ERR) sind die wichtigsten Faktoren, die diese Anpassung durch Regulierung der mitochondrialen Masse, der oxidativen Kapazität und der Vaskularisierung des Gewebes steuern. In diesem Zusammenhang wurde das muskel- und herzspezifisch exprimierte Protein „PCG-1 and ERR-induced Regulator in Muscle Protein 1“ (PERM₁) entdeckt, das bei körperlicher Aktivität durch die oben genannten Faktoren induziert wird, die oxidative Phosphorylierung verbessert und die Neubildung von Mitochondrien anregt. Des Weiteren wurde festgestellt, dass Krankheitsbilder wie die Amyotrophen Lateralsklerose und die Muskeldystrophie Duchenne zu einer reduzierten Menge des PERM₁ Proteins führen. Die genauen mechanistischen Funktionsweisen von PERM₁ sind bisher jedoch unzureichend erforscht.

Das Ziel dieser Dissertation ist die weitreichende Charakterisierung des Proteins PERM₁ und die Aufklärung dessen Funktion im lebenden Organismus. Es konnte nachgewiesen werden, dass PERM₁ ein hauptsächlich mitochondrial lokalisiertes Protein ist, das mit der äußeren Mitochondrienmembran assoziiert. Umfassende Komplexanalysen ergaben eine Verbindung von PERM₁ mit dem „Mitochondrial Cristae Organizing System“ (MICOS) und dem „Mitochondrial Intermembrane Space Bridging“ (MIB) Komplex.

Das Abschalten des Genes, das PERM₁ in der Maus kodiert, hatte Veränderungen der mitochondrialen Atmung via Komplex I im Skelettmuskel zur Folge. Diese Veränderungen konnten im Herzen nicht beobachtet werden. Zusätzlich wurde eine veränderte Lokalisierung der Mitochondrien in diesen Mäusen festgestellt. Im Skelettmuskel verringerte sich die normalerweise unterhalb des muskulären Sarkolemmas befindliche Mitochondrienpopulation. Querschnittsbilder des Herzens zeigten die Bildung ungewöhnlich großer Mitochondriencluster.

Interessanterweise wies das als Interaktor des PERM₁ Proteins identifizierte Strukturprotein Ankyrin B eine ähnliche Veränderung der Lokalisierung innerhalb der Muskelfasern auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen erstmalig eine Verbindung von PERM₁ mit dem MICOS/MIB Komplex und dem Strukturprotein Ankyrin B nach. In Kombination mit der veränderten Mitochondrienlokalisierung deuten die Erkenntnisse auf eine entscheidende Rolle des PERM₁ Proteins in der Regulierung des Mitochondriennetzwerks hin. PERM₁ könnte dabei eine bisher unbekannte Aufgabe im mitochondrialen Transport und der Verankerung der

Mitochondrien innerhalb der Muskelfasern besitzen. Eine entsprechende Funktion wäre eine neue Erklärung für die schnelle Anpassung des Muskelgewebes an körperliche Betätigung.