

PARL ist eine Intramembran-protease in der inneren Membran von Säugetier Mitochondrien, die zur übergeordneten Familie der Rhomboid Proteasen gehört. Eine Deletion des Parl kodierenden Genes in Mäusen führt zum Tod, 6 – 8 Wochen nach der Geburt, verursacht durch eine multisystemische Atrophie von Thymus, Spleen und Skelettmuskulatur. Gewebefärbungen zeigten vermehrten apoptotischen Zelltod in den atrophischen Geweben. *In vitro* Analysen an embryonalen Maus Fibroblasten (MEF) Zellen identifizierten eine erhöhte Sensitivität bezüglich Apoptose induzierender Stimuli als ursächlich für die *in vivo* beobachtete Gewebe-Atrophie. Obwohl ein Defekt in der Prozessierung des mitochondrialen Fusionsfaktors OPA1 als molekulare Ursache postuliert wurde, konnte die Rolle von PARL nicht zweifelsfrei bewiesen werden. Daher wurde im Rahmen dieser Studie untersucht, ob bisher unbekannt Interaktoren und Substrate der Rhomboid-Protease PARL die beobachteten Phänotypen erklären könnten. Eine biochemische Analyse einschließlich Affinitätschromatographien, Immunopräzipitationen und Größen-Ausschluss-Chromatographie führte schließlich zur Identifikation eines multi-Protein Komplexes in der inneren mitochondrialen Membran bestehend aus PARL, der ATP abhängigen Protease YME1L und dem SPFH protein SLP2. Auf Grund seiner Zusammenstellung wurde der Name SPY-Komplex eingeführt (für SLP2-PARL-YME1L-Komplex). Weiterführende Analysen zeigten, dass der Komplex höchstwahrscheinlich ein spezifisches Mikrokompartment in der inneren mitochondrialen Membran definiert um bestimmte proteolytische Aktivitäten sowohl von PARL als auch von YME1L zu regulieren. Im Rahmen dieser Studie wurde gezeigt, dass vor allem die Aktivität von YME1L durch die Anreicherung des mitochondrien-spezifischen Phospholipids Cardiolipin im Mikrokompartment des SPY-Komplexes erst ermöglicht wird. Die proteolytische Prozessierung von langen OPA1 Isoformen durch YME1L ist kritisch für die Aufrechterhaltung eines dynamischen mitochondrialen Retikulums, wodurch auch der SPY-Komplex mit eben diesem assoziiert ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Sensitivität gegenüber Apoptose induzierenden Stimuli von *Parl* defizienten MEF Zellen durch RNA-Interferenz vermittelte Depletion von YME1L oder SLP2 komplementiert werden konnte. Zusammenfassend zeigen die Befunde in dieser Arbeit, die Identifikation des SPY-Komplexes und die beginnende Definition seiner Rolle als wichtiger Regulator mitochondrialer Funktionalität in Säugerzellen.