

## Zusammenfassung

Die Funktion der Mitochondrien hängt von der koordinierten Expression sowohl des nuklearen als auch des mitochondrialen Genomes ab. Im Gegensatz zu unserem breiten Wissen über die molekularen Mechanismen der Transkription nuklear-kodierter mitochondrialer Proteine (NKMPs) sind die Regulatoren der Translation weitgehend unbekannt. Vor kurzem haben wir herausgefunden, dass das cytosolische Protein Clustered mitochondria homolog (CLUH) ein RNA-Bindeprotein ist, welches spezifisch an einige mRNAs bindet, die NKMPs kodieren. Der Verlust von CLUH in unterschiedlichen Zellsystemen hat gezeigt, dass CLUH die Expression seiner Ziel-mRNAs reguliert. Diese Entdeckung wirft sowohl die Frage nach dem molekularen Mechanismus, der hinter der reduzierten Expression steht, auf als auch die Frage nach der physiologischen Relevanz der Interaktion zwischen CLUH und den gebundenen mRNAs. Um diese Fragen zu beantworten, wurde zuvor ein Mausmodell mit einer *Cluh*-Defizienz generiert. Der Verlust von CLUH im gesamten Körper führt kurz nach der Geburt zum Tod aufgrund der Unfähigkeit den mitochondrialen Stoffwechsel von Anabolismus zu Katabolismus zu wechseln, um den Nährstoffmangel nach der Geburt zu überstehen. Die Funktion von CLUH ist insbesondere in der Leber essenziell. Dies wird in Leber-spezifischen knock out (KO)-Mäusen bestätigt, da diese ebenso unfähig sind ihren Stoffwechsel an Nährstoffmangel anzupassen. Die Analyse des Proteoms und Transkriptoms in *Cluh*-defizienten Lebern hat gezeigt, dass Hunderte von mRNAs und Proteinen, die zu einem zusammenhängenden Netzwerk an Stoffwechselwegen gehören, zeitgleich reduziert sind. Die betroffenen Stoffwechselwege sind beispielsweise die oxidative Phosphorylierung, der Abbau von Aminosäuren, der Zitratzyklus, die Oxidation von Fettsäuren und die Ketogenese. Bemerkenswert ist, dass alle reduzierten mRNAs NKMPs kodieren und sich teilweise mit den zuvor in HeLa-Zellen identifizierten CLUH-Ziel-mRNAs überschneiden. Dies lässt Grund zu der Annahme, dass ohne CLUH CLUH-Ziel-mRNAs instabil sind. Tatsächlich konnte ich beweisen, dass die Halbwertszeit der Ziel-mRNAs in *Cluh*-defizienten embryonalen Mausfibroblasten stark vermindert ist. Des Weiteren wurde zuvor gezeigt, dass CLUH-homologe Proteine in allen Organismen, die bisher untersucht wurden, wichtig sind um die mitochondriale Verteilung in der Zelle zu erhalten. Der Verlust von CLUH *in vitro* und *in vivo* reproduzierte diesen hoch-konservierten Phänotypen der Aggregation der Mitochondrien. Die Identifizierung von Interaktionspartnern von CLUH konnte den molekularen Grund dieses Phänotyps aufdecken. CLUH interagiert mit astrin, einem negativen Regulator von mTOR-Komplex 1 (mTORK1) in Stresssituationen. Der Verlust von CLUH führt zu einer Hyperaktivierung von mTORK1 in Situationen des Nährstoffmangels aufgrund einer unzureichenden Inhibierung von mTORK1. Dies verursacht einen Defekt im

Autophagieprozess, der wiederum die Inhibierung der Entfernung von dysfunktionalen Mitochondrien und deren Akkumulation in der Nähe des Zellkernes nach sich zieht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ich zeigen konnte, dass CLUH für die mitochondriale Fitness in Situationen des Nährstoffmangels essenziell ist, in dem es die Expression von spezifischen NKMPs, die für die Änderung des Stoffwechsels von Glykolyse hinzu Katabolismus wichtig sind, reguliert und gleichzeitig mTORK1 inhibiert, um den Flux des Autophagieprozesses zu stimulieren.