

ZUSAMMENFASSUNG

Der Helix-loop-helix- und Leucin-Zipper-Transkriptionsfaktor TFEB wurde als Transkriptionsregulator der Lysosomenbiogenese und der Autophagie identifiziert. Unsere Daten in *Salmonella Typhimurium* (*S. Typhimurium*)-infizierten Zellen zeigen, dass TFEB neben seiner gut beschriebenen Rolle als Transkriptionsfaktor auch cytosolische Funktionen besitzt. Mit einem unvoreingenommenen Proteomikansatz konnte die Interaktion von TFEB mit mehreren mitochondrialen Proteinen gezeigt werden, welche jedoch bei Infektion durch *S. Typhimurium* verloren geht. Durch mikroskopische und biochemische Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass TFEB in den Mitochondrien lokalisiert ist. Außerdem verhindert eine Mutation des vorausgesagten TOMM20 Bindungsmotivs TFEBs seine Translokation in die Mitochondrien. Wir zeigen in dieser Arbeit, dass sich ein Anteil TFEBs in den Mitochondrien befindet. Allerdings wird durch zellulären Stress, beispielsweise durch Inhibition von mTOR, die Translokation von TFEB induziert. Der mitochondriale Anteil an TFEB ist unphosphoryliert und reguliert die korrekte Zusammensetzung sowie Funktion von Komplex I durch direkte Interaktion mit der mitochondrialen Protease LonP. Weiterhin zeigen wir, dass ein Mangel an mitochondrialem TFEB eine stärkere Entzündungsreaktion während der Infektion durch *S. Typhimurium* und verstärktes Zellwachstum hervorruft. Dies ist abhängig von erhöhtem LonP-Proteingehalt und daraus folgender erhöhter Komplex I-Aktivität. Funktionsstörungen von Komplex I und in der Elektronen-Transport-Kette regulieren nicht nur den Energiestoffwechsel, sondern werden auch mit der Entstehung altersbedingter neurodegenerativer Krankheiten, dem Fortschreiten von Krebserkrankungen und Entzündungen in Zusammenhang gebracht. Daher birgt die Beeinflussung des Pendelns von TFEB zwischen Cytosol, Zellkern und Mitochondrien das Potential diese Komplex I-abhängigen Krankheiten zu mildern.

ABSTRACT

The helix-loop-helix leucine zipper transcription factor, TFEB, was identified to transcriptionally regulate lysosome biogenesis and autophagy. Our data in *Salmonella Typhimurium* (*S. Typhimurium*)-infected cells show that TFEB harbours additional cytosolic functions besides its well-characterised role as a transcription factor. An unbiased proteomics approach strikingly revealed that TFEB interacts with several mitochondrial proteins, which is lost when infected with *S. Typhimurium*. Microscopical and biochemical examinations further confirmed that TFEB localizes in mitochondria. Furthermore, mutation of a predicted TOMM20 binding motif prevented its mitochondrial translocation. Here, we show that a fraction of TFEB resides in mitochondria however, its translocation is induced upon cellular stress, for instance upon mTOR inhibition. The mitochondrial pool of TFEB is unphosphorylated and regulates the correct assembly and function of complex I by directly binding the mitochondrial protease LonP.

Furthermore, we show that loss of TFEB in mitochondria results in increased inflammation during *S. Typhimurium* infection and enhances cell proliferation. Which is dependent on increased LonP protein levels and subsequently enhanced complex I activity. Dysfunctions in complex I and in the electron transport chain not only regulate energy metabolism but are also associated to the insurgence of ageing-related neurodegenerative diseases, in cancer progression and inflammation. Therefore, modulating the shuttling of TFEB between cytosolic, nuclear and mitochondrial compartments has the potential to mitigate these complex I associated diseases.

