

Die Umwandlung eines transienten Knorpelintermediats in Knochengewebe bildet die Grundlage für die Skelettentstehung, während der artikuläre Knorpel nach Abschluss der enchondralen Knochenbildung permanent zum Schutz des Gelenkknochens bestehen bleibt. Störungen der mitochondrialen Atmung werden in Verbindung mit Skelettdysplasien und degenerativen Knorpelerkrankungen gebracht, jedoch sind die molekularen Zusammenhänge weitestgehend ungeklärt. Mittels eines transgenen Mausmodells, das über die knorpelspezifische Expression einer mutierten Twinkle Helikase die Kopienzahl der mitochondrialen DNA reduziert und die Atmungskettenfunktion beeinträchtigt, wurden in dieser Arbeit die molekularen Konsequenzen einer mangelhaften mitochondrialen Atmung auf die Entwicklung und den Alterungsprozess des Knorpels *in vivo* untersucht.

Seahorse Messungen in Chondrozyten einen Monat alter Tiere zeigten, dass die Expression der Twinkle Mutante im Knorpel zu einer verringerten Atmungskettenaktivität führt. Dieses manifestierte sich in einer um zwei Monate verfrühten Vaskularisierung und Verknöcherung des transienten Knorpelgewebes. Die verfrühte Blutgefäßeinwanderung ging einher mit Änderungen in den HIF-1 α Mengen, während die VEGF Expression, Proteinmenge und Sekretion unverändert blieb. Die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies verringerte sich und eine Entzündungsreaktion im Gelenkknorpel konnte nicht nachgewiesen werden. Zudem blieb die Zusammensetzung der Immunzellpopulation in den primären und sekundären lymphatischen Organen unverändert. Fluorometrische und massenspektrometrische Messungen zeigten, dass der Verlust der Atmungskettenaktivität zu erhöhten NADH Mengen, einer Akkumulation von Intermediaten des Citratzyklus und diverser proteinogener Aminosäuren führt. Diese Anhäufung ging einher mit einer Veränderung der Matrixproteinmengen, jedoch nicht ihrer Verteilung. Unter den veränderten Metaboliten wies das Citratzyklus Intermediat Succinat die stärkste Erhöhung auf und könnte die gesteigerte Expression seines Rezeptors bewirken, der wiederum die MAPK/ERK Signalkaskade aktiviert und die Knorpel- zu Knochenumwandlung beeinflussen könnte. Neben diesen molekularen Veränderungen konnte eine Verzögerung in der knorpelvermittelten Frakturheilung beobachtet und die Bedeutung der Atmungskette für die Regeneration von verletztem Knochengewebe aufgezeigt werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die mitochondriale Atmung essentiell für die koordinierte Umwandlung von Knorpel- zu Knochengewebe ist und eine Störung zu Anhäufungen von Intermediaten des Citratzyklus und der Aminosäurebiosynthese führt, welches in einer veränderten Signalweiterleitung und verfrühten Ossifikation resultieren könnte.