

## Zusammenfassung

Eine verminderte Aktivität der mitochondrialen Atmungskette geht einher mit verschiedenen pathologischen Veränderungen und einem beschleunigten Alterungsprozess. In diesem Zusammenhang konnte in Vorarbeiten gezeigt werden, dass das knorpelabhängige Skelettwachstum postnatal von der Atmungskettenaktivität abhängig ist, jedoch sind die zu Grunde liegende molekularen Zusammenhänge kaum untersucht.

In dieser Arbeit wurde mit Hilfe eines transgenen Mausmodells die Bedeutung der Atmungskette im Knorpel untersucht. In diesem Tiermodell wurde die mitochondriale Atmungskette spezifisch im Knorpelgewebe der Mäuse inaktiviert. Mit Hilfe von massenspektrometrischen Untersuchungen wurden zunächst die metabolischen Auswirkungen eines Verlustes der Atmungskettenaktivität auf den Stoffwechsel der Chondrozyten und die Signalübertragung im Knorpel des Hüftgelenkscopfs untersucht. Hier zeigte sich, dass eine gestörte Atmungskettenaktivität anaplerotische Reaktionen aktiviert, die dem TCA Zyklus zusätzliche Stoffwechselintermediate zur Verfügung stellen und in einer Anhäufung von Aminosäuren resultieren. Letztere stimulieren den mTORC1 Signalweg, der die SREBP-abhängige Lipogenese aktiviert. Dieser Zusammenhang konnte mit Hilfe von Phosphoproteom-, Immunoblot- und Lipidomanalysen belegt werden. Immunfluoreszenzstudien bestätigten die chronische Aktivierung des mTORC1 Signalweges und die damit einhergehende Anhäufung von SQSTM1<sup>+</sup>-autophagischen Vesikeln im Bereich der vergrößerten Reservezone des Hüftgelenkscopfs. Mittels hochauflösender Einzelzell-RNA-Sequenzierung konnte eine erhöhte Expression von Genen der extrazellulären Matrix (EZM) wie Matrilin-1 (*Matn1*) und Thrombospondin 1 (*Thbs1*) in Chondrozyten detektiert werden. Nachfolgende Validierungsexperimente zeigten, dass eine gestörte Atmungskettenaktivität mit einer Anhäufung der entsprechenden Proteine MATN1 und THBS1 im Bereich der erweiterten Reservezone einhergeht. Des Weiteren konnte eine erhöhte Kollagenvernetzung, sowie eine erhöhte Steifigkeit der EZM und einer gestörte Verknöcherung des Hüftgelenkscops nachgewiesen werden. Somit führt eine Inaktivierung der Atmungskette zu einer Anpassung der biochemischen Reaktionswege, die den mTORC1-Signalweg chronisch aktivieren, den autophagischen Flux hemmen und sekundär die ER/Golgi-abhängige Sekretion der EZM im Knorpel stören. Diese Zusammenhänge wurden auch in Bezug auf die knorpelvermittelte Frakturheilung in den transgenen Tieren untersucht. Hier deuten erste Experimente auf eine veränderte EZM-Homöostase im Frakturkallus der transgenen Tiere mit gestörter Atmungskettenaktivität hin.

Zusammenfassend, konnte in dieser Arbeit die molekularen Zusammenhänge zwischen dem Verlust der Atmungskettenaktivität im Knorpel, der Beeinträchtigung des Skelettwachstums und der Störung der knorpelvermittelten Frakturheilung aufgeklärt werden.