

Zusammenfassung

Mitochondrien sind in fast allen Zelltypen von zentraler Bedeutung für die Energiegewinnung. Infolge der niedrigen Sauerstoffkonzentration im avaskulären Knorpelgewebe gewinnen Chondrozyten ihre Energie hauptsächlich durch die Glykolyse und nur in geringem Maße über die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien. Daher wurde lange Zeit angenommen, dass Mitochondrien nur eine untergeordnete Rolle im Knorpel spielen. In den letzten Jahren gab es jedoch zunehmend *in vitro* Studien, die mitochondriale Defekte mit pathologischer Knorpeldegeneration im Menschen in Verbindung brachten. Somit könnten Mitochondrien eine wichtige Funktion in der Knorpelhomöostase erfüllen. Die Generierung und Charakterisierung einer knorpelspezifischen mtDNA-Deletionsmaus, die durch die Expression der dominant-negativen Twinkle^{K320E}-Helikase die Akkumulation von mtDNA-Deletionen in Chondrozyten fördert, erlaubte in dieser Arbeit erstmals die Funktion der Mitochondrien in der Knorpelentwicklung und -homöostase *in vivo* zu untersuchen.

Die Expression der Twinkle^{K320E}-Helikase führte bereits im Knorpel neugeborener Mäuse zu einer starken Reduktion der mtDNA-Kopienanzahl und einer Abnahme der Komplexe der Atmungskette. Während das Skelett perinatal nicht verändert war, entwickelten ältere Tiere eine progressive Wachstumsretardierung, sowie einen Watschelgang. Eine detaillierte histomorphologische Analyse der Skelettentwicklung zeigte, dass die Reifung der Epiphysenfuge gestört war. Diese war in ein Monat alten Tieren zunächst vergrößert, schloss sich jedoch vorzeitig im Alter von vier Monaten. Die Expansion der Epiphysenfuge ging mit einer erhöhten Apoptoserate der Chondrozyten, einer deutlichen Abnahme der Kollagen X-Expression und einer reduzierten Aktivität der alkalischen Phosphatase in der hypertrophen Zone, sowie einer veränderten Mineralisierung einher. Bereits in isolierten Chondrozyten aus neugeborenen Mäusen waren die mitochondriale Masse, das Membranpotenzial, der NADH-Gehalt, der extrazelluläre pH-Wert, sowie die ROS-Produktion verändert, jedoch zeigten sich erst mit einem Monat Unterschiede in der Mitochondrien-Morphologie, im zellulären ATP-Gehalt, der Proliferation, sowie Apoptose und Autophagie. Zu diesem Zeitpunkt konnten keine Veränderungen der Calciumhomöostase detektiert werden, jedoch war die Menge des Vitamin D-Rezeptors in isolierten Chondrozyten stark reduziert. *In situ* konnte zudem eine erhöhte Menge und breitere Verteilung des PTHrP in der Epiphysenfuge ein Monat alter Tiere detektiert werden. Die Veränderungen der Vitamin D-Rezeptor- und PTHrP-Expression könnten somit die gestörte Reifung der Epiphysenfuge in CreTW^{K320E}-Tieren erklären.

Zusammengefasst konnte erstmals eine essentielle Funktion der Mitochondrien in der postnatalen Knorpelentwicklung und -homöostase *in vivo* gezeigt und zugrunde liegende molekulare Ursachen bestimmt werden. Mitochondriale Dysfunktion wurde zudem als neuer Risikofaktor für die vorzeitige Degeneration der Epiphysenfuge identifiziert.