

Kurzzusammenfassung

Mitochondriale Dysfunktion, sowie Störungen der mitochondrialen Dynamik sind ursächlich für eine Vielzahl von neurologischen Erkrankungen im Menschen. Diese Erkrankungen können sowohl das zentrale, als auch das periphere Nervensystem betreffen. Außerdem zeigen einige mitochondriale Erkrankungen eine besondere Spezifität für bestimmte Populationen innerhalb der Nervenzellen. Die Ursachen für diese Spezifität sind bis heute nicht vollständig geklärt und es bedarf neuer *in vivo* Modelle zur Untersuchung dieses Phänomens.

Die mitochondriale *i*-AAA Protease YME1L kontrolliert mitochondriale Proteostase und Dynamik und ist somit von besonderer Bedeutung für die Aufrechterhaltung mitochondrialer Funktion. Im Menschen führt die Mutation des für YME1L kodierenden Gens zu einer YME1L-Defizienz, welche die Fragmentierung des mitochondrialen Netzwerkes und eine neurologische Dysfunktion zur Folge hat. Die pathologischen Mechanismen dieser Erkrankung sind jedoch bis heute unbekannt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt ein neues Mausmodell, in welchem der Verlust des YME1L Proteins auf das Nervensystem begrenzt wurde. Diese Mäuse weisen erstaunliche Zelltyp-spezifische Dysfunktionen innerhalb des Nervensystems auf. YME1L-defiziente Mäuse zeigen eine angeborene Fehlfunktion des Auges, einschließlich Mikrophthalmie und Kataraktentwicklung.

Zu einem deutlich späteren Zeitpunkt entwickeln diese Tiere motorische Störungen der Hinterbeine, welche auf eine Degeneration von Axonen in der Wirbelsäule zurückzuführen sind. Die betroffenen Axone besitzen entscheidende Funktionen bei der Vermittlung von propriozeptiven Signalen zwischen den Hinterbeinen und dem Kleinhirn.

Des Weiteren zeigt diese Arbeit, dass YME1L essentiell ist, um axonalen Transport von Mitochondrien in isolierten Neuronen zu gewährleisten. Diese Transportdefekte könnten möglicherweise ursächlich für die axonale Degeneration *in vivo* sein. Auf molekularer Ebene führt der Verlust von YME1L im Nervensystem zu einer gestörten mitochondrialen Proteostase und einer Fragmentierung des mitochondrialen Netzwerkes. Es konnte bereits in anderen Zelltypen gezeigt werden, dass mitochondriale Fragmentierung nach Verlust von YME1L durch die Protease OMA1 vermittelt wird. Zusätzliche Deletion der OMA1 Protease im Nervensystem verhindert zwar die Fragmentierung der Mitochondrien, nicht aber die neurologischen Defekte, welche sich hingegen deutlich verstärken.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass nicht mitochondriale Fragmentierung die neurologischen Defekte hervorruft, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit die Beeinträchtigung mitochondrialer Proteostase ursächlich ist. Des Weiteren zeigt diese Arbeit eine neue Funktion der OMA1 Protease auf, deren Aktivierung gegen axonale Degeneration in der Wirbelsäule schützt.