

Mitochondriale Erkrankungen können verschiedene genetische Ursachen haben und sind sehr heterogen in ihrem klinischen Erscheinungsbild. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind jedoch noch unzureichend verstanden. Der mitochondriale Elongationsfaktor G1 (EFG1), welcher durch das *Gfm1* Gen codiert wird, und der mitochondriale Translations-Optimierungsfaktor 1 (MTO1) werden beide für die mitochondriale Translation benötigt. Der Verlust dieser essentiellen Proteine ist daher mit starker mitochondrialer Fehlfunktion verbunden welche zu vielfältigen klinischen Ausprägungen führen kann. Mitochondriale Erkrankungen treten oft im Kindesalter auf und zeigen einen schweren Krankheitsverlauf

Obwohl die Funktion von EFG1 in Bakterien und Hefen detailliert untersucht wurde ist die genaue Aufgabe in Säugern noch nicht vollständig geklärt. Auch die pathologischen Auswirkungen einer EFG1-Defizienz sind noch weitestgehend unverstanden. Um Aufschluss über die räumliche und zeitliche Entwicklung der pathologischen Veränderungen zu bekommen wurden im Rahmen dieser Arbeit eine neue Patientenzelllinie sowie ein Mausmodell mit Neuronen-spezifischem Genverlust untersucht. Die vorliegenden Daten zeigen, dass durch den Mangel an EFG1 ein starker Defekt in der Proteinsynthese entsteht, welcher sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in einer Fehlfunktion mehrerer OXPHOS Komplexe resultiert. Desweiteren führt die Deletion des *Gfm1* Gens im Vorderhirn eventuell zu Neuroinflammation. Signalwege der sekundären Stressantwort, wie zum Beispiel die Qualitätskontrolle mitochondrialer Proteine oder die oxydative Stressantwort werden jedoch nicht aktiviert.

MTO1 ist evolutionär stark konserviert. Deshalb wurde prognostiziert, dass das Protein für die Tm^5U -Modifikation an der Wobble-Position bestimmter tRNAs benötigt wird. Zurzeit ist die genaue Funktion *in vivo* jedoch noch nicht bekannt. Mit Hilfe eines Mausmodells mit MTO1-Defizienz wurde untersucht wie wichtig MTO1 für die Tm^5U -Modifikation ist. Das verwendete Mausmodell zeigt keinen starken Krankheitsphänotyp und ist daher für mechanistische Studien besonders geeignet. Die vorliegenden Ergebnisse beweisen, dass weder die Stabilität der tRNA noch die 2-thiouridine Modifikation durch den Verlust von MTO1 beeinflusst wird. Durch den Einsatz von massenspektrometrischen Untersuchungen mitochondrialer tRNA konnte des Weiteren bestätigt werden, dass MTO1 *in vitro* und *in vivo* unentbehrlich für die Tm^5U -Modifikation ist. In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass die Tm^5U -Modifikation eine wichtige Rolle bei der mitochondrialen Translation spielt und die fehlende Verbindung zwischen dem Translationsdefekt, der in Patienten beobachtet wurde, und der Mutationen im *MTO1* Gen darstellt.