

Deciphering the role of mitochondrial fusion dynamics in adult hippocampal neurogenesis

**Auszug aus Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln**



vorgelegt von

Sandra Manuela Verena Wendler

aus Bergisch Gladbach, Deutschland

Köln, 2020

I. Abstract

The hippocampal dentate gyrus of the adult mammalian brain harbors radial glia-like neural stem cells (NSC), which generate new neurons throughout life. By virtue of their highly regulated maturation process, these adult-born neurons critically modulate hippocampal network excitability, while integrating into the pre-existing circuit, and thus contribute to learning and memory formation. Emerging studies have revealed that NSC lineage progression relies on mitochondria, which drive stage-specific metabolic programs. However, whether and how mitochondrial dynamics may regulate new neuron development and synaptic plasticity in the hippocampus is poorly understood. Here, we investigated the influence of mitochondrial fusion on adult neurogenesis *in vivo* by a combination of mouse genetics, viral approaches, and electrophysiology. We demonstrate that loss of MFN1 and/or MFN2 significantly alters the distribution of mitochondria in adult NSCs, however, only simultaneous deletion of both proteins affects the proliferative potential of NSCs. In adult-born neurons a pronounced mitochondrial fragmentation does not impair organelle spreading to the most distal neurites, yet ablation of mitochondrial fusion is sufficient to alter new neuron excitability, prevents long-term synaptic potentiation and reduces adult-born neuron survival during a critical period of plasticity without any signs of neurodegeneration. By analyzing population dynamics of adult-born neurons in two inducible Cre-driver lines with distinct recombination penetrance (one line displaying partial recombination, the other virtually complete recombination), we revealed that survival of newly generated neurons lacking mitochondrial fusion is regulated in a competition-dependent manner, and that fusion-deficient neurons are negatively selected from hippocampal network integration. These data reveal a key role of mitochondrial fusion dynamics in adult hippocampal NSC lineage progression and provide evidence for a mitochondrial-mediated form of neuronal competition at synapses that precedes the recognized role played by mitochondrial fusion in neurodegeneration.

II. Zusammenfassung

Der hippocampale Gyrus dentatus des adulten Säugetiergehirns beherbergt radiale Glia-ähnliche neuronale Stammzellen (NSZ), die während der gesamten Lebensspanne fortwährend neue Neurone bilden. Schon während ihres komplexen Reifungsprozesses integrieren sich diese adult-geborenen Neurone in bereits vorhandenes Netzwerk und modulieren dessen Erregbarkeit und tragen somit zum Lernen und zur Bildung des Gedächtnisses bei. Neueste Studien haben gezeigt, dass die adulte Neurogenese stark von Mitochondrien abhängt, die abhängig vom Zell- und Reifestadium zentrale Stoffwechselprogramme steuern. Bisher ist jedoch ungeklärt, ob und in wie fern die Dynamik der Mitochondrien die Entwicklung von neuen Neuronen und deren synaptische Plastizität im Hippocampus reguliert. Daher haben wir den Einfluss von mitochondrialer Fusionsdynamik auf die adult Neurogenese mit einer Kombination aus Mausgenetik, Virus-Methoden und Elektrophysiologie *in vivo* erforscht. Wir haben gezeigt, dass der Verlust von MFN1 und/oder MFN2 die Verteilung von Mitochondrien in adulten NSZ signifikant beeinflusst, aber nur die kombinierte Deletion von MFN1 und MFN2 das proliferative Potential von NSZ verringert. In adult-geborenen Neuronen ist die Verteilung von Mitochondrien in distalen Neuriten nach ausgeprägter mitochondrialer Fragmentierung unverändert, jedoch beeinflusst der Verlust von mitochondrialer Fusionsdynamik die Erregbarkeit der neuen Neurone, verhindert die Ausprägung von synaptischer Langzeit-Potenzierung und reduziert die Überlebensrate zu einem kritischen Zeitpunkt synaptischer Plastizität. Anzeichen für neuronale Degeneration wurden jedoch nicht beobachtet. Mittels der Analyse von Populationsdynamiken adult-geborener Neurone in zwei induzierbaren Cre-gesteuerten Mauslinien mit unterschiedlichen Rekombinationsraten (eine Linie mit geringer Rekombination von NSZs, die andere mit nahezu vollständiger Rekombination von NSZs) haben wir gezeigt, dass die Überlebensrate von neu gebildeten Neuronen ohne mitochondriale Fusionsdynamik in konkurrenzabhängiger Art und Weise reguliert ist, dass Neurone ohne mitochondriale Fusionsdynamik negativ selektiert und von der Integration in den Hippocampus ausgeschlossen werden. Diese Daten weisen darauf hin, dass mitochondriale Fusionsdynamik eine maßgebliche Rolle in der adulten Neurogenese spielt und zeigen, dass Mitochondrien

neuronalen Konkurrenz um Synapsen regulieren, noch bevor Neurone auf Grund von fehlender mitochondrialer Fusionsdynamik degenerieren.