

Deciphering the role of mitochondria in competition dynamics during adult hippocampal neurogenesis

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



**vorgelegt von
Meret Nathalie Cepero Malo
aus Bad Urach, Deutschland
Köln, 2022**

I. Abstract

In the hippocampus, the process of adult neurogenesis underlies strict regulation, as new-born neurons compete with each other for stable circuit incorporation. This competition process depends upon network activity, yet how this is locally regulated at developing dendrites and synapses remains unclear. Although mitochondria have recently been implicated in regulating aspects of neuronal lineage progression, little is known about how they adapt their metabolism and morphology to provide state-specific support to adult-born neurons. Here, we investigated how mitochondrial fusion could modulate competition dynamics between cohorts of adult-born neurons during a critical period of plasticity via the use of viral-based approaches, mouse genetics and imaging techniques. We observed a transient peak in mitochondrial fusion that led to the elongation and stabilization of mitochondrial compartments in the dendrites of maturing granule neurons. By conditionally interfering with mitochondrial fusion (i.e. via deletion of *Mfn1* and/or *Mfn2*) in only a subpopulation of adult-born neurons, and months before any signs of neurodegeneration, we found a net reduction in the proportion of mutant neurons successfully incorporating into the hippocampal network. Conversely, ablation of mitochondrial fusion in the remaining fraction of new-born neurons was sufficient to restore neuronal survival despite profuse mitochondrial fragmentation, suggesting a role of mitochondrial fusion in ensuring plasticity of developing synapses. Our results provide evidence for a mitochondrial mediated form of neuronal competition at new synapses independent from the recognized role played by mitochondrial fusion in neurodegeneration. In a second part of this study, we further present some preliminary exploratory work aimed at better understanding the role of mitochondrial calcium signaling in astrocyte reactivity.

II. Zusammenfassung

Im Hippocampus unterliegt der Prozess der adulten Neurogenese einer strengen Regulierung, da neugeborene Neuronen miteinander um eine stabile Schaltkreiseinbindung konkurrieren. Dieser Wettbewerbsprozess hängt von der Aktivität des Netzwerks ab, doch wie er an den sich entwickelnden Dendriten und Synapsen lokal gesteuert wird, ist noch ungeklärt. Obwohl Mitochondrien in aktuellen Studien mit der Koordinierung von Aspekten der neuronalen Heranreifung in Verbindung gebracht worden sind, ist nur wenig darüber bekannt, wie sie ihren Stoffwechsel und ihre Morphologie anpassen, um den im Erwachsenenalter geborenen Neuronen zustandsspezifische Unterstützung zu bieten. Daher haben wir untersucht, wie die mitochondriale Fusion die Wettbewerbsdynamik zwischen neugeborenen Nervenzellen während einer kritischen Phase der Plastizität in der adulten Neurogenese moduliert. Dies erreichten wir durch den kombinierten Einsatz von virenbasierten Methoden, Mausgenetik und bildgebenden Verfahren. So konnten wir in dieser Studie beobachten, wie ein vorübergehender Anstieg der mitochondrialen Fusion zur Verlängerung und Stabilisierung mitochondrialer Abteile in den Dendriten reifender Körnerneuronen führte. Durch eine gezielte Beeinträchtigung der mitochondrialen Fusion (d. h. durch Deletion von *Mfn1* und/oder *Mfn2*) in einer Teilpopulation der neuentstandenen Nervenzellen konnten wir eine gesamtheitliche Verringerung des Anteils der mutierten Neuronen feststellen, die in der Lage waren, sich erfolgreich in das Hippocampus-Netzwerk einzufügen. Umgekehrt reichte der Verlust der Fähigkeit zur mitochondrialen Fusion in der verbleibenden Fraktion der neugeborenen Neuronen aus, um ihr Überleben trotz der ausgeprägten mitochondrialen Fragmentierung wiederherzustellen. Da wir das verringerte Überleben fusionsbeeinträchtigter Körnerzellen noch Monate vor den ersten Anzeichen für Neurodegeneration verzeichnen konnten, vermuten wir eine Rolle der mitochondrialen Fusion bei der Unterstützung von Plastizität an sich entwickelnden Synapsen. Unsere Ergebnisse belegen eine durch Mitochondrien kontrollierte Form des interneuronalen Wettbewerbs an neuen Synapsen, die unabhängig ist von der anerkannten Rolle der mitochondrialen Fusion während neurodegenerativer Prozesse. In einem zweiten Teil dieser Studie stellen wir anfängliche explorative Grundlagenforschungsversuche vor, die darauf abzielen, die Rolle mitochondrialer Kalzium-Signale bei der reaktiven Astroglie besser zu verstehen.