

**Selective neurodegeneration during Parkinson's disease:
Impact of mitochondrial impairment and
cell type-specific properties**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Konrad Maximilian Ricke

aus Montreal

Köln, 2018

Berichtersteller:
(Gutachter)

Prof. Dr. Peter Kloppenburg
Prof. Dr. Aleksandra Trifunovic

Tag der Abschlussprüfung:

12.12.2017

Abstract

Ageing is typically considered to be the most important factor for the neurodegeneration and the development of motor symptoms during Parkinson's disease (PD). PD is characterized by the preferential loss of dopaminergic neurons (Da-Ns) in the *substantia nigra pars compacta* (SNc). Mitochondrial impairment may promote neuronal stress during ageing and PD, however it remains unclear which additional factors lead to the preferential death of SNc Da-Ns. Increased vulnerability of this neuron population could result from distinctive physiological properties. The autonomous generation of action potentials in SNc Da-Ns is associated with the activity of voltage-gated L-type calcium channels. Together with low intrinsic calcium buffering capacities, it was previously postulated that this may lead to an increased mitochondrial oxidative stress.

To investigate if the interplay between impaired mitochondrial respiration, neuronal calcium handling and mitochondrial oxidative stress causes the selective degeneration of SNc Da-Ns, we used a genetic PD mouse model, which displays severe impairment of the mitochondrial respiratory chain in these neurons. Mitochondrial dysfunction is followed by the progressive decline of the dopaminergic neuronal system, with the SNc population being the most affected. Histological analysis of these MitoPark mice revealed that presence of calcium-binding proteins increases the probability for survival of SNc Da-Ns. The combination of this PD model with mice expressing a mitochondria-targeted redox sensitive GFP-variant allowed the analysis of the oxidative state, or RedOx-ratio, of the mitochondrial matrix of susceptible SNc Da-Ns. Disturbed mitochondrial function resulted in an increased RedOx-ratio in SNc Da-Ns during the onset of neurodegeneration. Inhibiting neuronal and mitochondrial calcium channels showed that the high RedOx-ratio is due to calcium influx during pacemaking activity of the preferential vulnerable SNc Da-Ns. Altogether, this suggests that low neuronal calcium buffering capacities and a high mitochondrial RedOx-ratio promote the selective degeneration of SNc Da-Ns during the progression of PD following mitochondrial impairment.

Zusammenfassung

Der Alterungsprozess wird allgemein als Hauptursache für das Absterben von Nervenzellen und die motorischen Symptome während des Verlaufs der Parkinson-Krankheit (PD) angesehen. PD ist vor allem durch den Verlust der dopaminergen Neurone (Da-Ns) in der *substantia nigra pars compacta* (SNc) gekennzeichnet. Neuronaler Stress während des Alterungsprozesses und PD wird durch die Fehlfunktion des mitochondrialen Netzwerks begünstigt. Es bleibt jedoch ungewiss, welches Zusammenspiel von Faktoren zum bevorzugten Tod von SNc Da-Ns führt. Diese verfügen über charakteristische physiologische Eigenschaften, durch die ihre erhöhte Anfälligkeit verursacht werden könnte. Das autonome Generieren von Aktionspotentialen in SNc Da-Ns steht im Zusammenhang mit der Aktivität spannungsabhängiger L-Typ-Calciumkanäle. Mitochondrialer oxidativer Stress wird eventuell durch die geringe intrinsische Calciumpufferkapazitäten der SNc Da-Ns hervorgerufen.

Um herauszufinden, ob das Zusammenwirken von Beeinträchtigung der mitochondrialen Atmungskette, der Regulierung von intrazellulärem Calcium und mitochondrialem oxidativem Stress die gezielte Degeneration von SNc Da-Ns hervorruft, wurde ein genetisches PD-Mausmodell mit gravierender mitochondrialer Fehlfunktion in diesen Nervenzellen verwendet. Die Beeinträchtigung der mitochondrialen Aktivität führt zum allmählichen Niedergang des dopaminergen Systems, wobei SNc Da-Ns besonders betroffen sind. Histologische Analyse dieser MitoPark-Mäuse offenbarte, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der SNc Da-Ns durch Calcium puffernde Proteine gesteigert wird. Zusätzlich wurde das PD-Mausmodell mit einer Mauslinie kombiniert, in der mit Hilfe eines RedOx-sensitiven GFPs der oxidative Zustand, das RedOx-Verhältnis („RedOx-ratio“), der mitochondrialen Matrix von vulnerablen SNc Da-Ns ermittelt werden konnte. Durch die Inhibierung neuronaler und mitochondrialer Calciumkanäle wurde gezeigt, dass das hohe RedOx-Verhältnis durch den Calciumeinstrom bedingt wird, der während der intrinsisch generierten Aktionspotentiale der besonders anfälligen SNc Da-Ns auftritt. Daher fördern geringe neuronale Calciumpufferkapazitäten und das hohe RedOx-ratio in der mitochondrialen Matrix das selektive Absterben von SNc Da-Ns nach mitochondrialer Dysfunktion im Verlauf von PD.