

I. Abstract

Neural stem and progenitor cells (NSPCs) persist in few restricted regions of the adult mammalian brain where they generate new neurons throughout life, critically contributing to cognition and emotional behavior. The activity of NSPCs is regulated at multiple levels to ensure their self-renewal capacity and prevent their exhaustion over time. In particular, metabolism has recently emerged for playing a central role in regulating NSPC behavior, with a shift towards mitochondrial-dependent metabolic programs underlying the early steps of neurogenesis. However, how reversible switches in metabolism match the acquisition of distinct NSPC activity states is poorly understood. Here, by using a combination of *in vitro* omics approaches and mouse genetics, we identified a specific role for the mitochondrial *i*-AAA peptidase YME1L in rewiring the mitochondrial proteome of NSPCs during their transition into a quiescent metabolic state. Manipulation of *Yme1l* in NSPCs is sufficient to prevent the metabolic switch that promotes the re-entering into a quiescent state, resulting in NSPC depletion and compromised neurogenesis. Together, these results demonstrate a metabolic role of YME1L in regulating NSPCs self-renewal independently from mitochondrial dynamics, and suggest that compartmentalized changes in protein networks can influence metabolic programs to drive NSPC behavior.

II. Zusammenfassung

Neuronale Stamm- und Vorläuferzellen (NSPCs) existieren in wenigen eingeschränkten Regionen des erwachsenen Gehirns von Säugetieren. Dort generieren sie ihr Leben lang neue Neuronen, was maßgeblich zur Kognition und dem emotionalen Verhalten beiträgt. Die Aktivität von NSPCs wird auf mehreren Ebenen reguliert, um ihre Selbsterneuerung zu sichern und gleichzeitig ihre Erschöpfung zu verhindern. In der letzten Zeit hat sich immer mehr herausgestellt, dass insbesondere der Stoffwechsel eine zentrale Rolle in der Regulation des Verhaltens von NSPCs spielt. Eine Verschiebung in Richtung metabolischen Programmen, die abhängig von Mitochondrien sind, unterstützt die frühen Schritte der Neurogenese. Jedoch ist es weiterhin unklar, inwieweit reversible Verschiebungen des Stoffwechsels mit den unterschiedlichen Aktivitätsstadien von NSPCs übereinstimmen. Mit Hilfe einer Kombination aus *in vitro* omics Verfahren und Mausgenetik, haben wir hier eine besondere Rolle der mitochondrialen *i*-AAA Peptidase YME1L ermittelt. Sie vernetzt das mitochondriale Proteom der NSPCs während ihres Überganges in einen stillen metabolischen Zustand. Eine Manipulation von *Yme1l* in NSPCs alleine reicht aus den metabolischen Wechsel, welcher das Wiedereintreten in einen stillen Zustand fördert, zu verhindern. Dies führt zu einem Abbau der NSPCs und zu einer Komprimierung der Neurogenese. Zusammen demonstrieren diese Ergebnisse eine metabolische Funktion von YME1L in der Regulation der Selbsterneuerung von NSPCs unabhängig von mitochondrialen Dynamiken. Desweiteren weisen sie darauf hin, dass räumlich aufgeteilte Veränderungen im Proteinnetzwerk die metabolischen Programme beeinflussen und somit das Verhalten der NSPCs steuern.