

Zusammenfassung

Die zentromerische Region in der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* zeichnet sich durch ein einzelnes Nukleosom aus, an dem das Kinetochor bindet. Wie in allen Eukaryoten, wird hier das kanonische Histon H3 durch eine zentromerische Histon H3 Variante ersetzt, welche als Cse4 bezeichnet wird. Diese Struktur ermöglicht die Assemblierung des Kinetochors und garantiert die Weitergabe der genetischen Information an die Tochterzellen während der Mitose. In der vorliegenden Arbeit wurden posttranslationale Modifikationen an Cse4 ermittelt und deren Rolle in der Chromosomensegregation untersucht. Dabei konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass Cse4 posttranslational durch Phosphorylierung am Serin 33, Methylierung am Arginin 37 und Acetylierung am Lysin 49 modifiziert wird. Sowohl durch Massenspektrometrie als auch durch modifikationsspezifische Cse4 Antikörper konnten die Methylierung am Arginin 37 und die Acetylierung am Lysin 49 nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Mutation der Modifikationsstellen im Cse4 keinen Phänotyp in Wildtypzellen zeigte. Jedoch führte die Mutation von Arginin 37 in Stämmen, in denen einzelne Kinetochorproteine mutiert wurden, zu Letalität und Wachstumsdefekten. Interessanterweise führte die Mutation von Cse4 R37 zu einem mitotischen Effekt in Abwesenheit des Kinetochorproteins Cbfl und zu einem erhöhten Plasmid- und Chromosomenverlust von Fragmenten ohne Cbfl Bindesequenz (CDEI). Diese Ergebnisse zeigten, dass die Methylierung von Arginin 37 eine Rolle während der Chromosomensegregation spielt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Argininmethylierung keinen Einfluss auf die Lokalisation des Proteins am Zentromer hat, jedoch führte die Mutation von Cse4 R37 zu einer geringeren Assoziation zweier Kinetochorproteine am Zentromer. Zusätzlich dazu wurde eine erhöhte Methylierung am Arginin 37 in S-phase arretierten Zellen beobachtet. Dies deutete darauf hin, dass die Argininmethylierung eine Rolle in der Rekrutierung des Kinetochors zum Zentromer spielt. Überraschenderweise führte die zusätzliche Mutation vom Lysin 49 zu Arginin zu einer Suppression des Wachstumsdefekts von *cse4-R37A*, welches auf einen möglichen antagonistischen Effekt zwischen beiden Modifikationsstellen hindeutet. Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die zentromerische Histon H3 Variante posttranslational modifiziert wird und die Methylierung am Arginin 37 eine entscheidende Rolle in der Rekrutierung und Formierung des Kinetochors übernimmt um somit eine korrekte Chromosomensegregation zu gewährleisten.