

Abstract

Centrosomes, composed of a pair of centrioles surrounded by pericentriolar material (PCM) are the main microtubule organizing centers of cells (MTOCs), playing crucial roles in accurately regulating cell division. The centriole consists of microtubules attached to the cartwheel structure, a main component of which is Sas-6 that self-oligomerizes through its N-terminal head domain to template the 9-fold symmetry, typically characteristic of centrosomes. Here, I study Sas-6's role in centrosome biology, stem cell regulation and aging using *Drosophila melanogaster*. In the first part of my thesis, I show that Sas-6 and proper Sas-6 self-oligomerization is required for the structural integrity of centrosomes. Sas-6 loss and mutating conserved residues within Sas-6's N-terminus (Sas-6^{4A} and Sas-6^{F143E}) disrupting intermediate structure formation, leads to fragmented centrosomal structures. Analysis of *Drosophila* testis show reduced male germline stem cells (GSCs) within their niche upon perturbation of Sas-6 function. Further studies show that reduced GSCs are potentially due to prolonged mitotic arrest of GSCs, leading to symmetric GSC differentiation and loss of GSCs from the hub. Reduced GSCs during aging could be partially rescued by Sas-6 overexpression, demonstrating that proper Sas-6 function plays a role in regulating *Drosophila* male GSCs. In the second part of my thesis, I study centrosomes and centrosomal proteins during aging, which depict cell- and tissue-specific changes. Whereas reduced centrosomal protein recruitment together with aberrant centrosomal structures are observed in male germ cells, in intestinal cells, increased aggregation of centrosomal proteins occur during aging. Decreasing Sas-6 expression at the whole organism level is sufficient to extend lifespan, while increasing Sas-6 expression shortens lifespan. Lifespan extension in flies expressing reduced Sas-6 is accompanied by better maintenance in both numbers and functionality of male GSCs during aging. Taken together, this work provides a firm foundation on which to further explore not only the importance of centrosome function, but also centrosomal proteins for cellular regulation in an organism, especially during aging.

Zusammenfassung

Zentrosomen, bestehend aus einem Zentriolenpaar und umgeben von einer perizentriolaren Matrix, sind die wichtigsten zellulären Mikrotubuliorganisationszentren und spielen eine entscheidende Rolle bei der exakten Regulation der Zellteilung. Das Zentriol besteht aus Mikrotubuli, die mit einer wagenradartige Struktur verbunden sind. Eine Hauptkomponente dieser Struktur ist Sas-6, welches durch seine N-terminale Kopfdomäne, selbst oligomerisieren kann, um so eine Neunersymmetrie aufzubauen, die typisch für Zentrosomen ist. In der vorliegenden Arbeit untersuche ich die Rolle von Sas-6 in der Zentrosomenbiologie, der Stammzellenregulation und der Alterung mittels des Modellorganismus *Drosophila melanogaster*. Im ersten Teil meiner Arbeit zeige ich, dass Sas-6 und die korrekte Selbstoligomerisierung von Sas-6 für die strukturelle Integrität von Zentrosomen erforderlich ist. Weiterhin wird gezeigt, dass der Verlust von Sas-6 und die Mutation von konservierten Aminosäuren innerhalb des N-Terminus von Sas-6 (Sas-6^{4A} and Sas-6^{F143E}), die intermediäre Strukturbildung stören und zu fragmentierten Zentrosomenstrukturen führt. Störungen der Sas-6-Funktion führen in der Hodennische von *Drosophila* zu reduzierten männlichen Keimbahnstammzellen, die möglicherweise auf eine verlängerte mitotische Arretierung zurückzuführen sind. Weitere Untersuchungen zeigen dass eine mitotische Arretierung, symmetrische Stammzellendifferenzierung verursachen kann, was zum Verlust von Stammzellen von der Nische führt. Eine reduzierte Keimbahnstammzellen, die auch während des Alterns beobachtet wird, konnten teilweise durch Sas-6-Überexpression wiederhergestellt werden, was zeigt, dass die richtige Sas-6-Funktion eine Rolle bei der Regulierung männlicher Keimbahn-Stammzellen von *Drosophila* spielt. Im zweiten Teil meiner Arbeit beschäftige ich mich mit Zentrosomen und zentrosomalen Proteinen während des Alterns, die zell- und gewebespezifische Veränderungen abbilden. Während eine reduzierte zentrosomale Proteinrekrutierung und eine abnormalen Zentrosomenstruktur in den männlichen Keimzellen beobachtet werden kann, kommt es in den Darmzellen während des Alterns zu einer erhöhten Aggregation der Zentrosomenproteine. Eine Reduktion der Sas-6-Expression in der gesamten Fliege verlängert die Lebensdauer der Fliegen, während eine Erhöhung der Sas-6-Expression die Lebensdauer verkürzt. Fliegen mit reduzierter Sas-6-Expression und verlängerter Lebensdauer zeigen auch eine verbesserte Aufrechterhaltung der Anzahl sowie der Funktionalität der männlichen Keimbahnstammzellen während des Alterns. Zusammenfassend dient die vorliegende Arbeit als solide Basis um die Funktion von Zentrosomen und zentrosomalen Proteinen in der zellulären Regulation eines Organismus weiter zu erforschen, besonders während des Alterns.