

KURZZUSAMMENFASSUNG

Das Ubiquitin/Proteasom System ist hauptverantwortlich für den selektiven intrazellulären Proteinabbau. Viele essentielle Funktionen werden über dieses System gesteuert und seine Inhibierung ist letal. Das riesige, ca. 2 MDa große 26S-Proteasom erkennt zelluläre Ubiquitin-Konjugate und ist für deren Abbau verantwortlich. 26S-Proteasomen bestehen aus mehr als 30 verschiedenen Untereinheiten und werden in einem komplizierten Prozess ausgehend von kleineren Vorstufen zusammengebaut.

Äußerst wichtige Schritte während des Entstehungsprozesses sind die Reifung des Proteasoms (d.h. die Prozessierung der inaktiven β -Untereinheiten), die Dimerisierung von zwei Halb-Proteasomen und der proteolytische Abbau des Reifungsfaktors Ump1.

Verschiedene Hypothesen bezüglich dieses Reifungsprozesses wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl mittels biochemischer als auch genetischer Methoden in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* getestet. Insbesondere wurde untersucht, ob dem 19S-Regulator dabei eine Rolle zukommt. In der Tat konnte gezeigt werden, daß der 19S-Regulator stark stimulierend auf die Proteasom-Reifung wirkt.

Weitergehende Analysen von Mutanten mit defekten 19S-Komplexen zeigten, daß die 19S-Untereinheit Rpn2 eine wichtige Rolle für die strukturelle Integrität des 26S-Proteasoms einnimmt.

Nas6, ein Protein dessen Funktion bisher nicht genau charakterisiert ist, ist offenbar eine neue Untereinheit des 19S "Lid" Komplexes, wie Affinitätsreinigungen und Aufteilung des 19S Komplexes in seine zwei funktionellen Bestandteile "Base" und "Lid" gezeigt haben.

Desweiteren wurde ein in vitro System etabliert, welches es nun erstmalig erlaubt, den Reifungsprozess detailliert und unter kontrollierten Bedingungen zu verfolgen. Dieses experimentelle System bildet eine wichtige Grundlage für zukünftige Untersuchungen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit führten zu einer Erweiterung des bestehenden Modells der Proteasom-Reifung in der Hinsicht, dass einzelne Schritte des Reifungsprozesses von der Funktion des Hsp90-Chaperons, der Hydrolyse von ATP und dem 19S-Komplexes abhängig sind.