

## Zusammenfassung (Abstract in German)

Posttranslationale Modifikation ist ein wichtiger Mechanismus der Zelle um die Funktion eines Proteins zu regulieren. SUMO gehört zur Gruppe der Ubiquitin-ähnlichen Proteinen (Ubls) und hat eine ähnliche 3D-Struktur sowie einen ähnlichen Konjugationsmechanismus wie Ubiquitin. Ein besonderes Kennzeichen der Ubls ist die Konjugation in drei sukzessiven Schritten: Aktivierung, Konjugation und Ligation. Dieser Prozess ist reversibel durch die Aktivität von sog. dekonjugierenden Enzymen.

SUMO-Modifikationen sind transient und sehr dynamisch. Der Modifikationszustand kann durch die Aktivität der konjugierenden oder der dekonjugierenden Enzyme reguliert werden. In der Hefe existieren zwei SUMO dekonjugierende Enzyme, eines davon ist Ulp2. Dessen Hauptaufgabe ist die SUMO-Dekonjugation von Substratproteinen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Ulp2 Zellzyklus-abhängig phosphoryliert wird, wobei in G2/M nur die phosphorylierte Form vorliegt. Es hat sich herausgestellt, dass die Phosphorylierung unter normalen Wachstumsbedingungen nicht essentiell ist, sondern vielmehr einen Mechanismus zur Feinregulation der Aktivität darstellt, die unter Stressbedingungen gebraucht wird. Ein Beispiel dafür ist die Behandlung mit lethalen Konzentrationen des DNA-schädigenden Agens MMS. Dies führt zu einer drastischen Abnahme der Ulp2 Proteinmenge, die für phosphoryliertes Ulp2 noch drastischer ist.

Zusätzlich scheint Ulp2 in Zusammenhang mit proteasomalen Abbau zu stehen. Es konnte gezeigt werden, dass ein proteasomales Substrat in *ulp2Δ* Zellen stabilisiert wird, während es in Wildtyp-Zellen sehr schnell abgebaut wird. Die Stabilisierung scheint durch das Anhäufen von SUMO-Konjugaten im *ulp2Δ* Stamm verursacht zu werden, da die Suppressor-Mutation *uba2-ts* diesen Effekt aufheben kann. In diesen Zellen wird das Testsubstrat ähnlich wie im Wildtyp abgebaut. Weitere Analysen konnten zeigen, dass Ulp2 mit hochmolekularen Komplexen assoziiert ist, dabei handelt es sich möglicherweise um das 26S Proteasom.

Eine weitere Entdeckung war die *in vitro* Ubiquitin-Ligase-Aktivität des Proteinkomplexes Hex3/Slx8. Beide Proteine sind durch SUMO-interagierende Motive und einer RING-Finger Domäne charakterisiert. Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass der Hex3/Slx8-Komplex spezifisch mit hochmolekularen SUMO-Konjugaten interagiert und dass SUMO-Konjugate proteolytisch umgesetzt werden.

Zusammenfassend lassen diese Resultate darauf schließen, dass Hex3/Slx8 als SUMO-abhängige Ubiquitin-Ligasen fungieren und einen neuartigen Mechanismus für den Proteinabbau darstellen. Diese Daten stützen auch die Annahme, dass Ulp2 mit dem 26S Proteasom assoziiert ist und SUMO vom Substrat entfernt, um es dem freien SUMO-Pool in der Zelle wieder zuzuführen und gleichzeitig eine Blockierung des Proteasoms durch SUMO-Konjugate zu verhindern.