

## Zusammenfassung

Das Ubiquitin-Proteasom-System ist der bedeutendste selektive Abbauweg für intrazelluläre Proteine. Das Kernstück des Abbaumechanismus bildet das 26S-Proteasom, zusammengesetzt aus dem 20S-Proteasom (katalytischer Kernkomplex) und dem 19S-Proteasom (regulatorischer Komplex). Eine genauere Betrachtung der Kristallstruktur des 20S-Proteasoms der Hefe machte deutlich, dass eine markante Verbindung zwischen den beiden  $\beta$ -Ringen durch die Untereinheit  $\beta 7$ /Pre4 vermittelt wird. Deren C-terminale Extension interkaliert zwischen den  $\beta 1$ /Pre3 and  $\beta 2$ /Pup1 Untereinheiten des gegenüberliegenden Rings.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Deletion der 19 Aminosäurereste vom C-Terminus der  $\beta 7$ /Pre4 Untereinheit zu einer Akkumulation von Halb-Proteasom-Vorläuferkomplexen führt, was deren Funktion im Hinblick auf die Stabilisierung des neugeformten Dimers verdeutlicht. Darüber hinaus sind sie für die Proteasomreifung sowie für die Wirksamkeit der Peptidylglutamylpeptid-spaltenden Aktivität, die durch  $\beta 1$ /Pre3 vermittelt wird, von Bedeutung. Die Aufreinigung des Halb-Proteasom-Komplexes zeigte, dass  $\beta 7$ /Pre4 als einzige Untereinheit in diesem Komplex nicht zu finden ist. Die Überexpression dieser Untereinheit führt zu einer schnelleren Assemblierung von Vorläuferkomplexen zu 20S-Kernpartikeln. Zusätzlich wird gezeigt, dass die Rpn4-abhängige Regulation der *PRE4*-Expression sich von der Expressionsregulation anderer proteasomaler Untereinheiten unterscheidet. Außerdem wurde Blm10 – ein 246 kDa Protein von dem angenommen wird, dass es ein Hefehomolog des PA200-Aktivators ist – ebenfalls in Halb-Proteasom-Komplexen gefunden. Während ein *blm10* $\Delta$ -Stamm keine schwerwiegenden Effekte im Hinblick auf die Assemblierung und Reifung des Proteasoms zeigte, offensichtlich aufgrund der Tatsache, dass der 19S-Regulator in der Lage war Blm10 zu ersetzen, so hatte der *blm10* $\Delta$  *pre4* $\Delta$ C19-Stamm erhebliche Defekte in Bezug auf diese Prozesse.

Zusammengenommen zeigen diese Daten, dass die Inkorporation von  $\beta 7$ /Pre4 der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Dimerisierung von Halb-Proteasomen ist, und zusammen mit Blm10 für die Stabilisierung des entstehenden 20S-Proteasoms verantwortlich ist und dessen Reifung begünstigt.