

## Vorbemerkung

Die Dipeptidylpeptidase IV (DPPIV)/CD26 ist eine Exopeptidase und wurde erstmals 1966 als „Glycyl-Prolyl-Naphthylamidase“ beschrieben. Später wurde gefunden, dass DPPIV mit dem T-Zell-Aktivierungsmarker CD26 identisch ist. Seitdem wurden folgende Eigenschaften der DPPIV/CD26 aufgezeigt: Aktivierung und Inaktivierung biologisch aktiver Peptide, Beteiligung an der Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsion, Endopeptidase-Aktivität, Ko-Stimulation bei der T-Zell-Aktivierung und Rezeptor für Adenosindesaminase (ADA). Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der molekularen Grundlagen dieser Funktionen leisten. Die hier dargestellten Ergebnisse wurden im Laufe meiner Tätigkeit am Institut für Molekularbiologie und Biochemie, Fachbereich Humanmedizin der Freien Universität Berlin, bzw. Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin gewonnen. Biochemische Eigenschaften und funktionelle Domänen wurden mit molekularbiologischen, biochemischen und zellbiologischen Methoden *in vitro* anhand von DPPIV/CD26 transfizierten Zellen studiert. Durch gezielte Mutagenese wurde das katalytische Zentrum charakterisiert, und die bis dahin noch wenig bekannte biologische Bedeutung der *N*-Glykosylierung und der Cysteinreste, sowie das Recycling und Reprocessing des Proteins untersucht. Da die DPPIV/CD26 ein multifunktionelles Protein ist, stehen Untersuchungen zur Beteiligung von DPPIV/CD26 an komplexen zellulären Mechanismen im Mittelpunkt. Untersucht wurden T-Zell-Aktivierung, Zelladhäsion und mit diesen gekoppelte Funktionen. Aus den erhobenen Befunden ergab sich die Frage, wie die DPPIV/CD26 als ein multifunktionelles Protein *in vivo* wirkt, und welche Rolle dieses Enzyms bei Krankheiten spielt. Hierzu wurde die Rolle der DPPIV/CD26 in der Immunantwort, sowie bei verschiedenen Krankheiten am Model von DPPIV/CD26-Knock-out-Mäusen untersucht. Schließlich konnte durch die Aufklärung der Raum- und Kristallstrukturen der Ratten-DPPIV/CD26 und des Komplexes aus humaner DPPIV/CD26 und der Rinder-ADA eine Basis für die Beschreibung von Struktur – Funktionsbeziehungen des multifunktionellen Proteins geschaffen werden.