

Za transkrypcję genów jądrowych w komórce eukariotycznej drożdży odpowiadają trzy polimerazy RNA (Pol). Każda z nich, Pol I, II i III, katalizuje transkrypcję innej klasy genów. Szczególnie zróżnicowane są transkrypty syntetyzowane przez Pol II, do których należą indywidualne mRNA kodujące białka (u drożdży jest ponad sześć tysięcy różnych mRNA) i liczne RNA, które nie kodują białek, jak lncRNA, snRNAs i snoRNAs. W odróżnieniu od Pol II, Pol I i Pol III są wyspecjalizowane w wysokowydajnej syntezie mniej zróżnicowanych transkryptów, które są kluczowe dla funkcjonowania aparatu translacji. Pol I syntetyzuje pojedynczy transkrypt, który jest prekursorem dla 28S, 5.8S and 18S rRNA, a wśród produktów Pol III dominują 5S rRNA i różne tRNA.

Jednym z kluczowych aspektów kontroli wzrostu jest koordynacja ekspresji genów przez tak różne systemy transkrypcji. Mało poznanym zagadnieniem jest komunikacja między tymi systemami. Badania na skalę genomową wykazały, że reakcją systemu Pol II na defekt transkrypcji Pol III u drożdży jest masowa indukcja genów zależnych od czynnika transkrypcyjnego Gcn4, odpowiedzialnego za tzw. generalną kontrolę aminokwasów. Reakcja ta jest prawdopodobnie związana ze zmianami fizjologicznymi komórki wynikającymi z obniżonej wydajności translacji spowodowanej niedoborem tRNA. Wykluczono jednak w tym wypadku poznany wcześniej mechanizm indukcji Gcn4 przez głód aminokwasowy (zależny od kinazy Gcn2), i nie zaproponowano dotychczas alternatywnego mechanizmu.

Tematem naszych ostatnich badań jest białko Rbs1, które fizycznie oddziałuje z kompleksem Pol III i jest uwikłane w proces składania tego kompleksu. Sekwencja białka Rbs1 zawiera domenę R3H, potencjalnie odpowiedzialną za oddziaływanie z jednoniciowymi kwasami nukleinowymi. Cecha ta sugeruje inną funkcję Rbs1 poza udziałem w składaniu kompleksu Pol III. Nasze dane wstępne potwierdzają, że Rbs1 wiąże pewne klasy RNA, wykazując preferencje do określonych sekwencji w rejonach regulatorowych, 5' i 3' UTR, w mRNA. Selekcja mRNA potencjalnie regulowanych przez Rbs1 jest silną przesłanką, że Rbs1 jest uwikłany w indukcję Gcn4 w odpowiedzi na defekt składania Pol III i wskazuje na mechanizm molekularny odpowiedzialny za tę indukcję. Weryfikacja tej hipotezy jest głównym celem obecnego projektu. Drugą ważną funkcją Rbs1 sugerowaną przez dane wstępne jest regulacja ekspresji genu kodującego ABC10 β , wspólną podjednostkę Pol I, II i III. Regulacja ta, która planujemy zbadać, może być kluczowa dla kontroli składania Pol III skoordynowanej ze składaniem Pol I i Pol II.