ETH zürich

ETH Library

Identification of novel nuclear export factors for mRNA and the 40S preribosome in S. cerevisiae

Doctoral Thesis

Author(s):
Faza, Marius B.

Publication date:
2012

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-007230019

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

DISS. ETH NO. 20175

Identification of novel nuclear export factors for mRNA and the 40S preribosome in *S. cerevisiae*

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by

MARIUS BOULOS FAZA

Master of Science
University of Amsterdam
date of birth 10.12.1981
citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Vikram Panse
Prof. Matthias Peter
Prof. Andrés Aguilera

2012

SUMMARY

Transport of messenger RNA (mRNA) as well as 40S and 60S preribosomes from the nucleus to the cytoplasm is a prerequisite for protein synthesis in eukaryotic cells. In yeast, the heterodimeric export receptor Mex67-Mtr2 is involved in nuclear export of mRNA and the pre60S subunit. The TREX and TREX-2 complexes are essential for maturation and export of mRNA and serve additional functions in preventing transcription-associated genomic instability. In this study, we identified additional factors that function in export of mRNA and the 40S preribosomal subunit.

We found that Sem1, a component of the 19S regulatory particle of the proteasome is a *bona-fide* subunit of TREX-2 and required for efficient mRNA export. Like other TREX-2 components, *sem1* mutants are impaired in transcription elongation and induce transcription-associated hyperrecombination phenotypes. In addition to the regulatory particle and TREX-2, we observed that Sem1 coenriches with the Thp3-Csn12 complex, which is involved in transcription and splicing. Hence, Sem1 is a versatile protein that serves moonlighting functions inside the cell.

Furthermore, a genetic analysis revealed Mex67-Mtr2 as a novel nuclear export receptor for pre40S subunits. We found that overexpression of Mex67-Mtr2 rescues the slow growth and nuclear pre40S accumulation that is observed upon deletion of *SLX9,* a gene implicated in 40S biogenesis. We demonstrate that Mex67 as well as Mtr2 coenrich with pre40S particles and that this association is dependent on loop insertions present on the NTF2-like domains of Mex67 and Mtr2.

ZUSAMMENFASSUNG

Transport von boten RNA (mRNA) sowie 40S und 60S ribosomalen Untereinheiten aus dem Zellkern in das Zytoplasma ist eine Voraussetzung für die Proteinbiosynthese in eukaryotischen Zellen. In Hefe ist der heterodimere Exportrezeptor Mex67-Mtr2 am Export von mRNA und der 60S ribosomalen Untereinheit beteiligt. Die TREX und TREX-2 Komplexe sind für die Reifung und den Export von mRNA zuständig und verhindern zusätzlich Transkriptions-assoziierte genomische Instabilität. In dieser Studie haben wir zusätzliche Faktoren charakterisiert, die in dem Export von mRNA und der 40S ribosomalen Untereinheit fungieren.

Wir fanden, dass Sem1, eine Komponente des 19S regulatorischen Partikels des Proteasoms, gleichzeitig eine Untereinheit des TREX-2 Komplex ist und somit im Export von mRNA mitwirkt. Wie andere TREX-2 Komponenten sind *sem1* Mutanten in Transkription beeinträchtigt und zeigen Transkriptions-assoziierte hyperrecombinations Phänotypen. Wir beobachteten, dass Sem1, abgesehen von dem regulatorischen Partikel und TREX-2, mit dem Thp3-Csn12 Komplex assoziiert, der eine Rolle in Transktiption und Splicing spielt. Daher ist Sem1 ein vielseitiges Protein, das als Komponente mehrerer Komplexe verschiedene Funktionen innerhalb der Zelle erfüllt.

Darüber hinaus resultierte eine genetische Analyse in der Identifikation von Mex67-Mtr2 als Exportrezeptor für prä40S ribosomale Untereinheiten. Überexpression von Mex67 verhindert die Akkumulation von prä40S ribosomalen Untereinheiten im Zellkern, die beim Löschen von *SLX9*, einem Gen dass in der 40S Biogenese wirkt, entsteht. Wir zeigen, dass Mex67 sowie Mtr2 mit prä40S Untereinheiten assoziieren und dass diese Assoziation abhängig von loop-Insertionen auf den NTF2-ähnlichen Domänen von Mex67 und Mtr2 ist.