



© О. В. Коченова

Кафедра генетики и селекции,
Санкт-Петербургский государс-
твенный университет

УЧАСТИЕ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

❁ Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* лишены основных компонентов, необходимых для осуществления сайленсинга генов (замалчивания) с помощью интерференции РНК. Тем не менее, регуляция экспрессии генов в клетках дрожжей *S. cerevisiae* может осуществляться посредством других типов некодирующей РНК, в частности антисмысловой. Хотя, процент нетранслируемой РНК в геноме дрожжей достаточно велик, в настоящее время известно немного примеров участия некодирующей РНК в регуляции экспрессии генов у сахаромисетов, часть из которых представлена в данном обзоре.

❁ **Ключевые слова:** нкРНК; антисмысловая РНК; *Saccharomyces cerevisiae*.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известно, что транскрибируется значительная часть генома эукариотических организмов. Так, у человека транскрибируется 90 % генома, у *Drosophila melanogaster* в течение первых 24 часов развития эмбриона транскрибируется более 85 % (Manak et al., 2006), у нематод более 70 % (He et al., 2007), у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* транскрибируется более 85 % генома (David et al., 2006). При этом только небольшая часть генома эукариот кодирует белки (например, только 1,2 % генома человека) (Каргапов et al., 2007). Остальные транскрипты представляют собой РНК, некодирующие белки (нкРНК). В ходе исследований транскриптомов различных эукариотических организмов, были идентифицированы новые классы нкРНК, которые не являются мРНК и значительно отличаются от хорошо охарактеризованных нкРНК, участвующих в транскрипции, трансляции, редактировании и созревании РНК и т. д. (такие как рРНК, тРНК и мяРНК). Как выяснилось, большая доля такой нкРНК играет важную роль в регуляции развития, дифференцировке клеток и клеточной смерти в различных организмах (Brantl, 2002). На данный момент общепринятая классификация нкРНК основана на длине транскриптов. Все некодирующие РНК делят на длинные (от 400 до десятков тысяч нуклеотидов) и короткие (20–400 н.) (Макарова, Крамеров, 2007). К длинным нкРНК относят Xist, Air, участвующие в гетерохроматинизации и инактивации X хромосомы млекопитающих женского пола (Brown et al., 1991); SRA РНК, вовлеченная в коактивацию рецепторов стероидных гормонов (Lanz et al., 1999); различные scan- (от scanning) РНК инфузорий, обеспечивающие реорганизацию генома макронуклеуса (Garnier et al., 2004) и другие. К коротким или малым РНК относят mi- (от micro) и si- (от small interfering) РНК, обеспечивающие «сайленсинг» (замолкание) генов (Fire et al., 1998), малые ядрышковые РНК (snoRNA), обеспечивающие редактирование рРНК (Weinstein, Steitz, 1999); 7SK РНК, вовлеченная в репрессию фактора элонгации транскрипции Р-TEFb (Zhou, Yik, 2006), sca- (от Cajal body-specific) РНК, участвующие в сборке малых ядерных и малых ядрышковых рибонуклеопротеиновых комплексов (мяРНП и мякРНП) (Darzacq et al., 2002).

Довольно часто нкРНК может быть полиаденилирована, частично кэпирована и около 60 % подвергается сплайсингу. Все это указывает на участие РНК-полимеразы II (RNAP II), ответственной за синтез мРНК у эукариот, в синтезе некодирующей РНК (Carninci et al., 2006; Numata et al., 2003). Тем не менее, не стоит думать, что синтез нкРНК обеспечивается только RNAP II. В клетке также присутствует значительное количество нкРНК, которая синтезируется РНК-полимеразой III (RNAP III), ответственной за синтез тРНК и 5S рРНК у эукариот (Dieci et al., 2007).

Поступила в редакцию 19.04.2010.
Принята к публикации 25.07.2010.

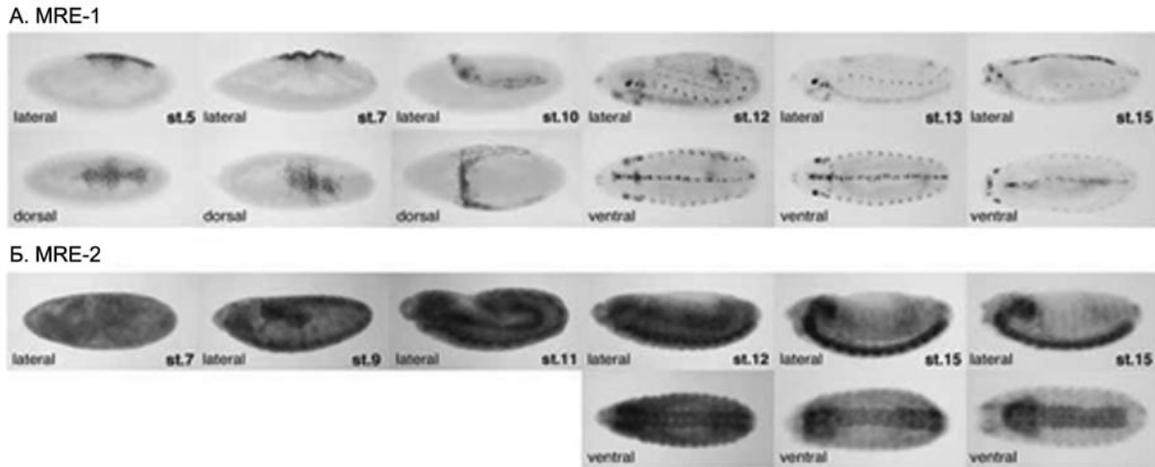


Рис. 1. Детекция синтеза длинной некодирующей РНК (MRE- от mRNA-like nc-RNA in embriogenesis) в зависимости от стадии эмбриогенеза *Dr. melanogaster* в центральной и периферической нервной системе с помощью метода *in situ* гибридизации. **А.** Локализация MRE-1 в амниотической серозной оболочке в течение раннего эмбриогенеза, а также в периферической нервной системе на средних и поздних стадиях эмбриогенеза. **Б.** Повсеместное распределение материнской MRE-2 на ранних стадиях эмбриогенеза, и специфическая экспрессия MRE-2 в центральной нервной системе на поздних стадиях (Iganaki et al., 2005)

Как упоминалось ранее, функции нкРНК чрезвычайно разнообразны. Исследования транскриптома человека показали, что экспрессия межгенных и интронных некодирующих последовательностей в значительной степени является тканеспецифичной (Karpanov et al., 2007) и зависит от внешних воздействий (Louro et al., 2007). Синтез определенной нкРНК также был обнаружен в ответ на активирование специфических сигнальных путей — Notch (Tsutsumi, Itoh, 2007), BMP (Takeda et al., 1998), Sonic Hedgehog (Kohtz, Fishell, 2004). Более того, синтез различной некодирующей РНК отличается пространственными и временными компонентами, а также может зависеть от эмбриональной стадии развития, что показано на примере *Drosophila sp.* (рис. 1) (Inagaki et al., 2005).

Основные некодирующие транскрипты были открыты совсем недавно, и только небольшая их часть подробно исследована. Тем не менее, показано, что некодирующие РНК могут изменять экспрессию генов почти на каждом уровне регуляции и посредством различных механизмов. Одним из механизмов, с помощью которого нкРНК способны регулировать экспрессию различных генов, является изменение компактизации хроматина (Amaral et al., 2008). Например, в клетках млекопитающих инактивация одной из X хромосом в соматических клетках осуществляется посредством пары некодирующих РНК — смысловой Xist и антисмысловой Tsix (Lee et al., 1999; Peppy et al., 1996). Смысловая нк РНК Xist синтезируется с одной из X хромосом и привлекает белки семейства Polycomb, которые обеспечивают гетерохроматинизацию данной X хромосомы (Heard, Distèche, 2006). Антисмысловая нкРНК Tsix препятствует транскрипции Xist на активной X хромосоме (Navarro et al., 2006). На

транскрипционном уровне некодирующие РНК способны напрямую репрессировать или активировать РНК-полимеразу. Данный механизм был обнаружен для некодирующих РНК, синтезируемых РНК-полимеразой III с Alu повторов человека (Mariner et al., 2008). Некоторые другие нкРНК позвоночных способны связываться с транскрипционными факторами и увеличивать их транскрипционную активность в некоторых локусах, так, например, SRA РНК (от Steroid receptor RNA activator) является эукариотическим транскрипционным коактиватором для рецепторов стероидных гормонов (Lanz et al., 2002). На посттранскрипционном уровне нкРНК способны ингибировать трансляцию путем связывания с 3' концом мРНК, ее процессинг и сплайсинг, в большинстве случаев это достигается за счет антисмыслового комплементарного спаривания с мРНК (Werner, 2005).

Особое внимание исследователей привлекают малые mi- и siРНК, вовлеченные в подавление экспрессии генов путем интерференции РНК или РНК-сайленсинга (Lau, Bartel, 2003; Ma et al., 2003). miРНК представляют собой короткие, длиной 22 нуклеотида, одноцепочечные транскрипты. Они процессируются из шпилек длинной одноцепочечной РНК, закодированной в интронах структурных генов белков или синтезируемой с некодирующих областей ДНК. siРНК длиной в 21 нуклеотид, образуются из длинных двуцепочечных РНК которые могут также быть закодированы в геноме, либо представлять собой вирусную РНК или транскрипты транспозонов. Созревание малых РНК обеспечивает комплекс ферментов семейства РНКазы III (эндонуклеазы Drossha, Dicer). В результате образуются короткие двуцепочечные РНК. siРНК могут участвовать в регуляции экспрессии ге-

Таблица 1

Число некодирующей РНК с известными функциями (с сайта Yeast Genome Database, www.yeastgenome.org)

Классы некодирующих РНК	Число последовательностей
тРНК	299
рРНК	27*
мяРНК	6
мякРНК	77
Другие некодирующие РНК (SRG1, RUF5-1/2, RNA170 и др.)	15
Примечание: * — приведено число индивидуальных генов для рРНК, не включая тандемные повторы рДНК	

нов как на транскрипционном (TGS-transcriptional gene silencing), так и на посттранскрипционном уровнях (PTGS-posttranscriptional gene silencing). Короткие двуцепочечные siРНК участвуют в образовании комплекса RITS (RNA-induced initiation of transcriptional gene silencing). Белки данного комплекса способны привлекать метилтрансферазы для изменения компактизации хроматина в области гена-мишени и препятствовать транскрипции этого гена. Предполагаемая роль siРНК в этом процессе — комплементарное взаимодействие с ДНК гена-мишени (Farazi et al., 2008).

Сайленсинг на посттранскрипционном уровне осуществляется за счет взаимодействия коротких двуцепочечных РНК с белками семейства Argonaute и некоторыми другими белками с неизвестной функцией. Данный комплекс получил название RISC (от англ. RNA-induced silencing complex). miРНК и siРНК в комплексе RISC способны комплементарно взаимодействовать с мишенями-мРНК. Такое комплементарное взаимодействие распознается эндонуклеазой Ago (Argonaute), и далее происходит деградация мишени, либо репрессия трансляции данной мРНК (Farazi et al., 2008).

Недавно были обнаружены у разных организмов малые интерферирующие РНК ассоциированные с повторами gasiRNA (repeat associated RNA), piРНК (Piwi-interacting RNA), найденная в линии половых клеток животных, tasiРНК (trans-acting siRNA), обнаруженные у растений и способные подавлять экспрессию негомологичных генов. Тем не менее, особенности созревания данных РНК, конкретные функции и механизмы их осуществления пока остаются невыясненными (Farazi et al., 2008).

Механизм подавления экспрессии генов путем интерференции РНК был обнаружен у многих представителей эукариот, кроме дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. У них не было обнаружено ни малых РНК длиной 21–30 нуклеотидов, ни гомологов белков семейства Argonaute. Тем не менее, в транскриптом *S. cerevisiae* также присутствует большое количество некодирующей РНК. Согласно последним данным лабораторных исследований и компьютерного анализа при выращивании дрожжей на полной среде наблюдается экспрессия не 75 %, как предполагалось ранее, а 85 % последовательностей ге-

нома, при этом значительная доля идентифицированных транскриптов представляет собой некодирующую РНК (David et al., 2006). В геноме дрожжей идентифицировано около 6000 последовательностей, кодирующих белки. Путем картирования точек начала транскрипции в геноме дрожжей, было также идентифицировано еще 3303 транскрипта, синтезируемых с 5'-некодирующих областей открытых рамок считывания различных генов (таких, как например GCN4), 535 транскриптов синтезируемых с межгенных областей, 963 открытых рамок считывания с внутригенной транскрипцией и 367 генов с антисмысловой транскрипцией (Miura et al., 2006; David et al., 2006; Nagalakshmi et al., 2008). Кроме того, у дрожжей были обнаружены также криптические нестабильные транскрипты (cryptic unstable transcripts или CUTs), которые могут быть детектированы только при делеции генов, кодирующих ядерные экзосомы, отвечающие за деградацию и процессинг различных типов РНК в ядре (Schilders et al., 2006). Большинство из криптических транскриптов синтезируются РНК-полимеразой II и участвуют в регуляции экспрессии различных локусов, о чем речь пойдет далее (Wyers et al., 2005). Но лишь для незначительной части недавно идентифицированных транскриптов показана функциональная значимость (табл. 1). Кроме классов тРНК, рРНК, мя- и мяк-РНК, были также обнаружены транскрипты, участвующие в регуляции экспрессии генов и даже обширных генных локусов — область рДНК (Vasiljeva et al., 2008), GAL10 (Houseley et al., 2008). В настоящее время, пожалуй, наиболее изученными примерами регуляции экспрессии генов посредством некодирующей РНК у дрожжей-сахаромицетов являются следующие системы: это регуляция экспрессии генов *IME4*, *PHO5*, *PHO84* и *SER3*, а также регуляция экспрессии элемента Ty1.

РОЛЬ АНТИСМЫСЛОВОЙ РНК В КОНТРОЛЕ ИНИЦИАЦИИ МЕЙОЗА

Клетки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* могут принадлежать к трем клеточным типам: а, α или α/α . Гаплоидные клетки а и α спариваются друг с другом, образуя диплоидные клетки α/α . Клеточный тип контролирует локус типа спаривания *MAT*, расположенный в правом

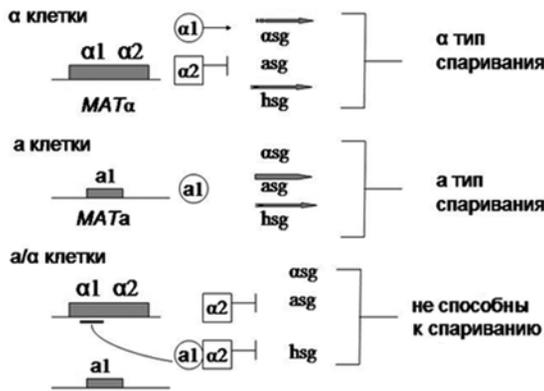


Рис. 2. Регуляция локусом *MAT* экспрессии *asg*, α *sg* и *hsg* генов в клетках *a*, α и *a/a* типов спаривания дрожжей *S. cerevisiae*. Пояснения к рисунку приведены в тексте (Strathern et al., 1981)

плече хромосомы III. Идиоморфы *MATa* и *MAT α* определяют типы спаривания *a* и α соответственно, проявление которых зависит от многих генов — *a*-специфичных (*asg*) и α -специфичных (α *sg*) (рис. 2). Кроме того, найдены гены, экспрессирующиеся как в *a*-, так и в α -клетках, но не у диплоидов. Они названы гаплоид-специфичные гены (*hsg*), эти гены также находятся под контролем локуса *MAT*. Диплоидные клетки гетерозиготные по локусу *MAT* (*MATa/MAT α*) не способны к гибридизации, но способны к мейозу и спорообразованию. В идиоморфе *MAT α* найдено две группы комплементации: *MAT α 1* и *MAT α 2*. Гены *MAT α 1* и *MAT α 2* соответствуют двум противоположно направленным транскриптам в *MAT α* , контролируемым общим промотором между ними. Продукт гена *MAT α 1* индуцирует транскрипцию *asg*, а продукт гена *MAT α 2* является негативным регулятором *asg* (Репневская и Инге-Вечтомов, 1986).

Идиоморф *MATa* также кодирует два транскрипта, однако генетически удалось идентифицировать только одну функциональную единицу — *MATa1*. Гены *asg* экспрессируются конститутивно, поэтому мутации или делеции локуса *MAT* приводят к *Alf*-фенотипу (от англ. *a like fakers*). Они ведут себя как клетки *a* типа спаривания только в гаплоидном состоянии. В диплоидах они не кодоминантны *MAT α* , а рецессивны по отношению к нему. Поэтому такие диплоиды имеют тип спаривания α и не спорулируют (Kassir, Simchen, 1976).

Третий клеточный тип — *a/a* — определяется сложным взаимодействием аллелей *MATa* и *MAT α* (рис. 2). Совместное действие генов *MATa1* и *MAT α 2* необходимо для подавления экспрессии гена *MATa1*, а также гаплоид-специфичных генов и для индукции *a/a*-специфичных генов, например, генов, ответственных за мейоз и споруляцию (Jensen et al., 1983).

При определенных условиях окружающей среды (голоданию по азоту) диплоидные клетки могут вступать в мейоз и образовывать 4 гаплоидные аскоспоры. Одним из

генов, необходимых для инициации мейоза у диплоидов, является *IME4* (Initiator of Meiosis), кодирующий РНК-метилтрансферазу. Транскрипцию *IME4*, как и вступление клеток в мейоз, индуцирует дефицит азота. В ходе недавних исследований было показано, что эти процессы контролирует антисмысловая транскрипция того же гена *IME4*. Под антисмысловой РНК подразумевают транскрипты, комплементарные мРНК.

Хонгэй с соавт. (Hongay et al., 2006) обнаружили, что локус *IME4* продуцирует два типа транскриптов, в зависимости от клеточного типа. Смысловый транскрипт присутствует только у диплоидов, гетерозиготных по локусу *MAT*, а антисмысловый у гаплоидов, как *a*, так и альфа типов спаривания, а также у гомозигот по локусу *MAT* (*MATa/MATa* или *MAT α /MAT α*). С помощью Нозерн блот анализа было показано, что гаплоиды и диплоиды продуцируют транскрипты разной длины. Более длинный *IME4* антисмысловый транскрипт продуцируют гаплоидные клетки, и его кодирует антисмысловая цепочка ДНК. Он перекрывается с внутренним кодирующим районом *IME4*. С помощью гибридизации транскриптов со специфическими пробами к 5'-нетранслируемой области *IME4*, показано, что начало антисмысловой транскрипции находится на расстоянии 400 п. н. от 5'-нетранслируемой области *IME4* (рис. 3 А). Специфическая проба к 3'-концу антисмысловой РНК гибридизовалась с транскриптом только в гаплоидных клетках и гомозиготных диплоидных, но не в гетерозиготных диплоидах.

Антисмысловая транскрипция *IME4* регулируется гетеродимером *a1/альфа2*, который связывается с консервативным сайтом после открытой рамки считывания *IME4* (рис. 3 А). В диплоидах *a/a* гетеродимер связан с этим сайтом, что приводит к репрессии антисмысловой транскрипции и индукции смысловой транскрипции *IME4*. Доказательством роли гетеродимера в репрессии антисмысловой транскрипции в диплоидах является возможность подавления антисмысловой транскрипции и у гаплоидов *a/a* с дополнительной копией *MAT*, интегрированной в геном. В таких гаплоидах гетерозиготных по локусу *MAT* продуцируется гетеродимер *a1/α2*, который связываясь с регуляторным сайтом, приводит к блоку антисмысловой транскрипции *IME4*. Более того, такие гаплоиды продуцируют смысловой транскрипт *IME4* в условиях голодания по азоту.

При изменении тимин-богатой области участка для связывания гетеродимера происходит снижение возможности взаимодействия гетеродимера с ДНК, что также меняет и транскрипционный профиль *IME4* в таких штаммах. Гетерозиготные по локусу *MAT* диплоиды с нарушенным сайтом для связывания гетеродимера не продуцируют смысловой транскрипт, а продуцируют антисмысловую РНК (рис. 3 Б). При секвенировании такого транскрипта было показано, что он идентичен антисмысловому транскрипту из гаплоидных штаммов. Диплоиды с нарушенным сайтом связывания для гетеродимера, в ко-

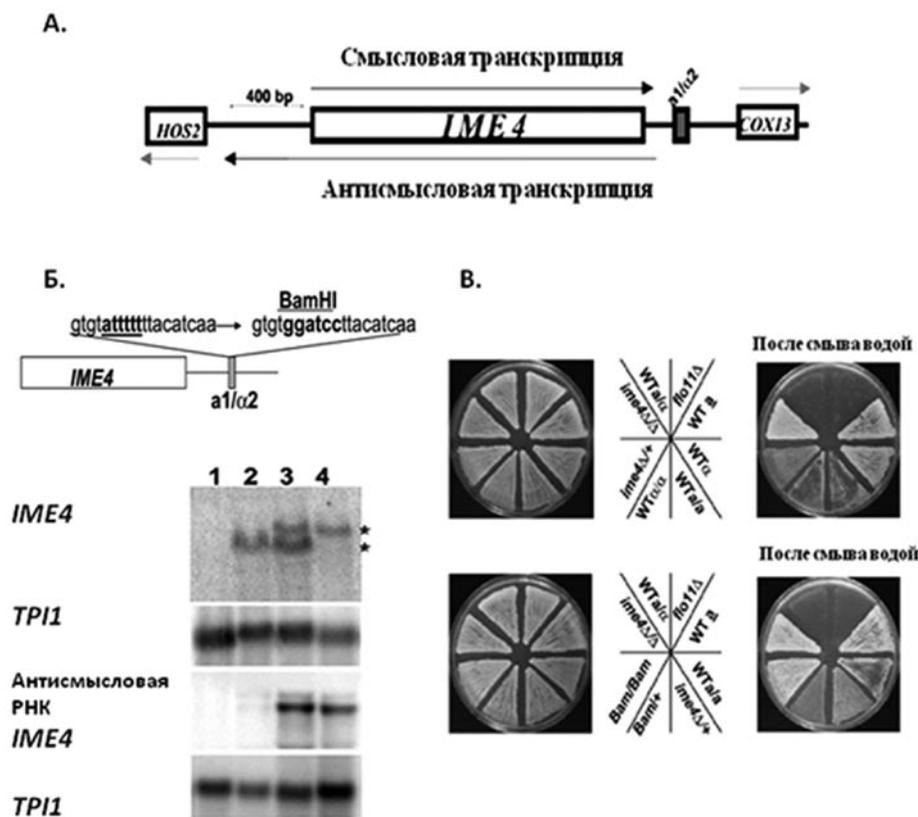


Рис. 3. Роль антисмысловой РНК *IME4* в контроле инициации мейоза у дрожжей *S. cerevisiae*. **А.** Локус *IME4* и ориентация смыслового и антисмыслового транскриптов *IME4*. *a1/a2*-сайт для связывания гетеродимера *a1/a1*. **Б.** Внесение сайта рестрикции для *Bam*HI в участок для связывания *a1/a2* приводит к продукции антисмыслового транскрипта у диплоидов *MATa/a*. На верхнем рисунке гибридизация с пробами как к смысловой, так и к антисмысловой РНК — отмечены (*). На нижнем рисунке — только с антисмысловой. Штаммы: 1. *MATa/a ime4Δ/ime4Δ*; 2. *MATa/a IME4/ime4Δ*; 3. *MATa/a IME4/IME4-BamHI*; 4. *MAT a/ a IME4-BamHI/IME4-BamHI*. **В.** Появление антисмысловой РНК *IME4* приводит к исчезновению смыслового транскрипта и увеличению адгезии клеток диплоидов *a/a* к агару (Hongay et al., 2006)

торых наблюдается антисмысловая транскрипция *IME4*, обладают фенотипом схожим с фенотипом гаплоидных клеток. Это, прежде всего, повышенная адгезия к агару. Диплоиды с делецией гена *IME4* также обладают таким фенотипом. С помощью количественной ПЦР показано, что такая повышенная адгезия связана с функционированием гена *FLO11*. Продукт гена *FLO11* необходим для адгезии клеток к агару, и транскрипция этого гена значительно снижена в клетках нормальных диплоидов *a/a* (рис. 3 В).

Хонгэй с соавт. (Hongay et al., 2006) показали, что регуляция транскрипции гена *IME4* осуществляется посредством цис-регуляторного механизма. Важную роль играет сила специфичных для клеточного типа промоторов смысловых и антисмысловых транскриптов. С помощью метода количественной полимеразной цепной реакции было показано, что некоторое количество антисмысловой РНК присутствует в диплоидных клетках дикого типа *MATa/a*, и *a* в гаплоидных клетках — смысловой РНК *IME4*. Таким образом, антисмысловая

транскрипция эффективно снижает количество смысловой РНК, но не полностью нарушает ее продукцию, и наоборот. Дальнейшие исследования сверхэкспрессии смысловой РНК *IME4* в гаплоидных клетках дрожжей подтверждают важность концентрации смысловых или антисмысловых РНК в клетке для подавления транскрипции друг друга.

В данном исследовании использовались два сильных гетерологичных промотора: индуцибельный *GAL1* и конститутивный промотор *GPD*. Авторы сконструировали гаплоидные штаммы дрожжей, в которых смысловая транскрипция гена *IME4* находилась под контролем одного из данных промоторов. Оба промотора были способны индуцировать высокий уровень смысловых транскриптов в гаплоидных клетках дрожжей. Высокая концентрация смысловых транскриптов *IME4* значительно снижала концентрацию антисмыслового транскрипта в данных штаммах. Более того, при изменении условий — помещении клеток на среду для индукции споруляции, такие клетки продуцировали *IME2*, белок

специфичный для мейоза. И, таким образом, смысловой транскрипт, продуцируемый в гаплоидах также являлся активным. Появление смыслового транскрипта *IME4* у гаплоидов индуцировало мейоз с формированием четырех нежизнеспособных аскоспор.

Продукты как смысловой, так и антисмысловой транскрипции являются зрелыми РНК, полиаденилированными и экпированными, далее не претерпевают процессинга как мiРНК и siРНК у организмов, с обнаруженной интерференцией РНК. Более того, антисмысловая РНК синтезируется с того же гена, который она и регулирует впоследствии, в то время как мiРНК и siРНК закодированы в другом месте генома, а не непосредственно в регулируемом ими гене.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что ключевой момент в развитии клеток дрожжей *S. cerevisiae* переключение с митоза на мейоз, по всей видимости, находится под контролем не только белков, но и РНК.

РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА СЕРИНА С ПОМОЩЬЮ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК

Еще один пример «антисмысловой» регуляции — экспрессия гена *SER3*, контролирующего биосинтез серина (Martens et al., 2004). При недостатке серина в среде он синтезируется в клетках дрожжей *S. cerevisiae* в ходе трех последовательных реакций из 3-фосфоглицерата, образующегося в результате гликолиза. Первая стадия находится под контролем двух ферментов фосфоглицерат дегидрогеназ — *Ser3p* и *Ser33p*, кодируемых генами *SER3* и *SER33*, соответственно (рис. 4 А). Оба фермента необходимы для нормального роста клеток дрожжей (Albers et al., 2003). В условиях высокой концентрации серина, экспрессии *SER3* не происходит, несмотря на то, что с промоторной областью этого гена по-прежнему связываются белки необходимые для интенсивной транскрипции. Как выяснилось, в этом районе имеется еще одна консервативная *TATA* последовательность, с которой связано появление РНК длиной 550 н. Эта РНК, названная *SRG1* (*SER3* regulatory gene1) синтезируется в условиях избытка серина. С помощью делеционного анализа показано, что эта область функционирует как регуляторная последовательность для экспрессии гена *SER3* (рис. 4 Б). При нарушении второй последовательности *TATA* (мутация *srg1-1*), РНК *SRG1* в клетках обнаружено не было, и более того, в этих клетках появлялся белок — *Ser3* (рис. 4 В). При высоких концентрациях серина вне клетки *SRG1* связывается с промоторной областью гена *SER3* и репрессирует транскрипцию гена, препятствуя связыванию активаторов транскрипции с районами *UAS* и *TBP* с *TATA* боксом. Согласно данным этого исследования, *SRG1* представляет собой полиаденилированную, консервативную, интенсивно

синтезируемую некодирующую РНК (Martens et al., 2004). Экспрессия гена *SRG1* также зависит от концентрации серина. Показано, что в условиях избытка серина с промоторной областью гена *SRG1* связывается белок *Cha4* и комплексы *Swi/Snf* и *SAGA*, что активирует интенсивную транскрипцию *SRG1* и репрессию гена *SER3*. В то же время происходит активация гена *CHA1*, необходимого для катаболизма серина (рис. 4 Г) (Martens et al., 2005). При голодании по серину белок *Cha4* больше не способен взаимодействовать с активаторами транскрипции *Swi/Snf* и *SAGA*, что приводит к подавлению транскрипции гена *CHA1* и блокированию катаболизма серина, а также к изменению транскрипционного статуса гена *SER3* (рис. 4 Г) (Martens et al., 2005). Скоординированная регуляция катаболизма и биосинтеза серина, в которой принимают участие некодирующие РНК и белки, позволяет клеткам дрожжей *S. cerevisiae* быстро приспосабливаться к меняющимся условиям среды.

РОЛЬ АНТИСМЫСЛОВОЙ РНК В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *PHO5*

Приведенные примеры касались регуляции экспрессии генов, когда некодирующая РНК выступала в роли репрессора транскрипции.

Недавно появились данные о роли некодирующей РНК в активации экспрессии гена дрожжей *PHO5*, кодирующего кислотную фосфатазу. Синтез кислотной фосфатазы, кодируемой геном *PHO5*, регулируется доступностью свободного фосфата. При голодании по фосфату активатор *Pho4* транслоцируется в ядро и, связываясь с активирующими последовательностями (*UASp1*, *UASp2*) вместе с другим активатором *Pho2*, вытесняет расположенные в этой области четыре нуклеосомы, что приводит к экспрессии гена *PHO5*. При высоких концентрациях фосфата *Pho4* накапливается в цитоплазме, а на промоторе сохраняются четыре нуклеосомы и транскрипции *PHO5* не происходит (Boeger et al., 2003; Reinke, Horz, 2003).

В геноме дрожжей *S. cerevisiae* довольно часто встречается межгенная транскрипция, затрагивающая промоторы различных генов (Miura et al., 2006; David et al., 2006; Nagalakshmi et al., 2008). Недавно было обнаружено, что кинетика реорганизации хроматина в районе промотора гена *PHO5* зависит от межгенной транскрипции, что послужило основанием для предположения о роли межгенной транскрипции некодирующей области в регуляции экспрессии данного гена (Uhler et al., 2007). При анализе транскриптома у мутанта по гену *rrp6* (кодирующего компонент ядерной экзосомы РНК), растущих на среде с высокой концентрацией фосфата (10 mM), была обнаружена еще одна РНК *PHO5* длиной 2400 н. При этом транскрипция происходила в обратном направлении по отношению к гену *PHO5*, т. е. с анти-

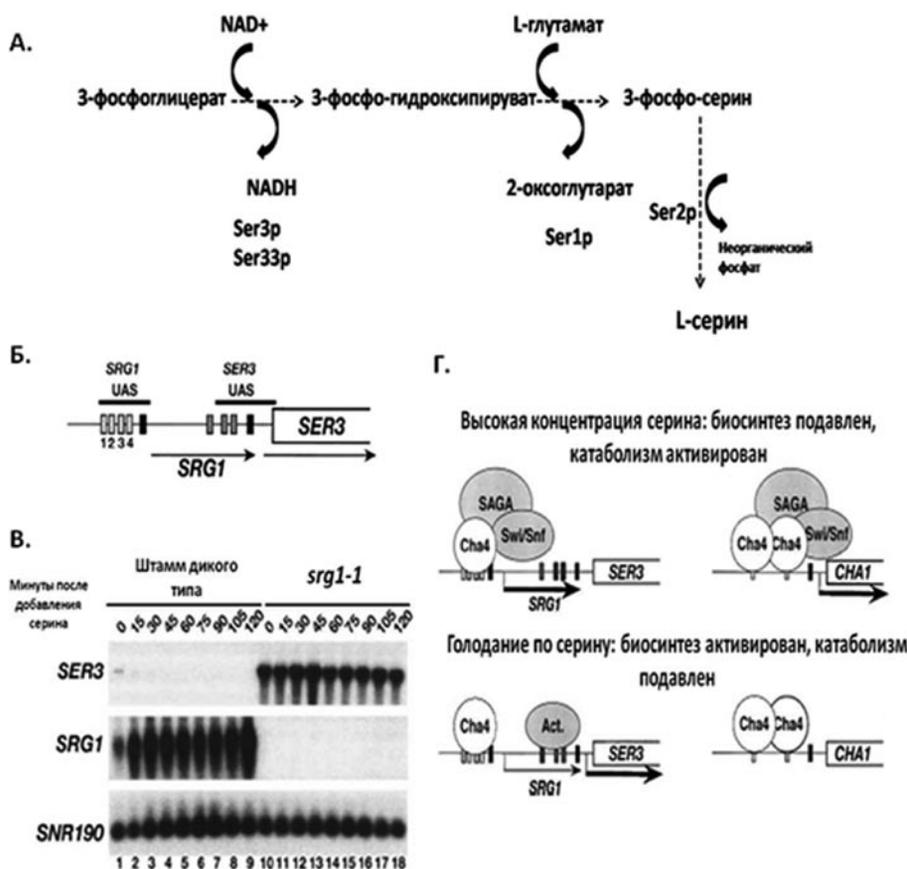


Рис. 4. Участие некодирующей РНК *SRG1* в регуляции биосинтеза серина в клетках дрожжей *S. cerevisiae*. **А.** Схема биосинтеза серина в клетках дрожжей. Ser3p и Ser33p — 3-фосфоглицератдегидрогеназы, Ser1p-фосфосеринтрансминаза, Ser2p-фосфосеринфосфатаза (Albers et al., 2003). **Б.** Схема расположения генов *SER3* и *SRG1*, а также их регуляторных последовательностей: черные квадраты символизируют TATA-регуляторные последовательности *SER3* и *SRG1*, светло-серые квадраты соответствуют UAS (upstream activation sequence) гена *SRG1*, а темно-серые — UAS гена *SER3* (Martens et al., 2004). **В.** С помощью Нозерн блот анализа показано, что при добавлении в среду серина происходит подавление транскрипции гена *SER3* и активация транскрипции гена *SRG1* в штаммах дикого типа (левая колонка). В штаммах с мутацией *srg1-1* (в области TATA-бокса) синтез РНК *SER3* сохраняется. Контроль — положительная гибридизация к транскрипту гена *SNR190* (Martens et al., 2005). **Г.** Модель скоординированной регуляции биосинтеза и катаболизма серина в условиях повышенной концентрации серина (верхний рисунок) и при голодании по серину (нижний рисунок). Подробности в тексте (Martens et al., 2005)

смысловой цепи ДНК. Путем гибридизации нескольких специфичных проб с РНК, изолированной из мутанта *rrp6* и штамма дикого типа, было показано, что синтез антисмысловой РНК начинается в области 3'-конца гена РНО5, а заканчивается на расстоянии — 950 п.н. от начала транскрипции РНО5 (рис. 5 А). Антисмысловую транскрипцию осуществляет, также как и смысловую транскрипцию, РНК-полимераза II. В связи с этим дальнейшие исследования проводились на штаммах, несущих различные мутации по генам, кодирующим субъединицы РНК-полимеразы II, а также на штамме дикого типа, обработанного ингибитором элонгации транскрипции 6-а-зоурацилом.

После добавления в среду фосфата в штаммах с температуро-чувствительной мутацией *rpb1-1* (в гене,

кодирующем субъединицу *RNAPII*), также как и в штамме дикого типа, происходила сборка нуклеосом на промоторе гена *PHO5*. Это свидетельствует о том, что антисмысловая транскрипция не влияет на плотность гистонов в области промотора гена *PHO5*, а также на поддержание их стабильности во время репрессии. Таким образом, антисмысловой транскрипт не влияет на репрессию гена *PHO5* (Uhler et al., 2007). Тем не менее, такая транскрипция необходима для нормальной кинетики реорганизации нуклеосом при голодании по фосфату. Через 6 часов после переноса клеток дрожжей на среду с дефицитом ионов фосфора в клетках штамма дикого типа было обнаружено на 80 % меньше гистонов на промоторе, чем при высоких концентрациях фосфата. У штамма *rpb1-1* при рестриктивной температуре 37°C

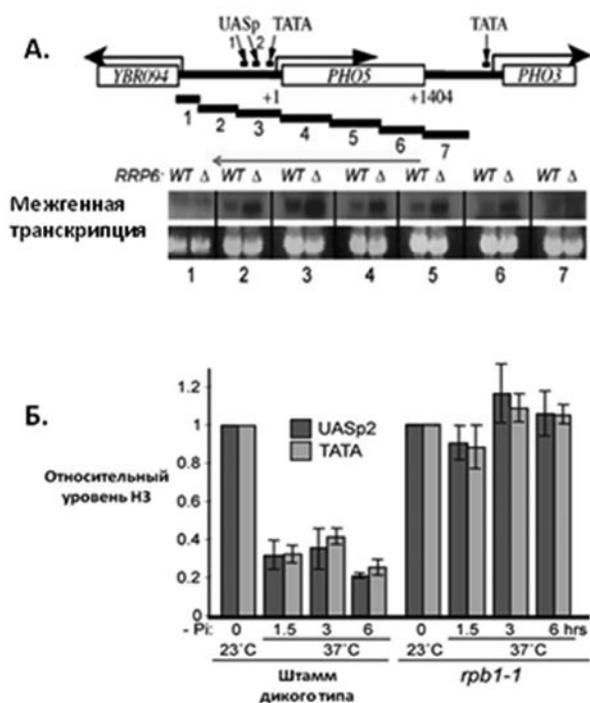


Рис. 5. Регуляция экспрессии гена *PHO5* с помощью антисмысловой РНК у дрожжей *S. cerevisiae*. А. Схематическое изображение области гена *PHO5*. +1 и +1404 обозначают открытую рамку считывания *PHO5*; UASp1 и -2, TATA-боксы-регуляторные элементы промоторов генов *PHO5* и *PHO3*. Цифрами 1–7 обозначено расположение специфических проб к данной области. Ниже приведены результаты Нозерн анализа штаммов дикого типа и с мутацией гтрб. Антисмысловой транскрипт обнаружен при гибридизации с пробками 2–6 (сигнал сильнее у штамма гтрб). Серая стрелка обозначает направление синтеза антисмысловой РНК. Б. Относительная плотность гистона H3 (H3C-иммунопреципитация) в промоторе гена *PHO5* (TATA бокс и UAS2) у штаммов дикого типа и температурочувствительного *rpb1-1* при голодании на фосфату (Uhler et al., 2007)

все гистоны сохранили свое место расположения, даже при недостатке фосфата (рис. 5 Б). При обработке клеток 6-азоурацилом было показано, что специфический блок антисмысловой транскрипции приводил к замедлению реорганизации хроматина в области промотора гена *PHO5*. Эти данные позволяют предположить, что антисмысловая транскрипция нужна для открытия промотора. Оказалось, что активатор гена *PHO5* — *Pho4* нормально транслоцируется в ядро как в штамме дикого типа, так и в мутанте *rpb1-1*. Был проведен также дополнительный эксперимент, доказывающий, что отсутствие реорганизации хроматина происходит не из-за нарушения работы продукта гена *PHO4*.

Изменение последовательности TATA промоторной области гена *PHO5* также приводило к снижению

транскрипции гена, поскольку нарушало взаимодействие промотора с РНК-полимеразой, однако не влияло на ремоделирование хроматина. Из этих данных, авторы заключили, что кинетика ремоделирования хроматина не зависит от взаимодействия РНК-полимеразы II с промотором гена *PHO5*.

Все приведенные данные дают основание предположить, что синтез некодирующей РНК вдоль промоторного участка *PHO5* влияет на скорость ремоделирования нуклеосом в этом участке, а не на репрессию гена. Существует несколько предположений о механизме данного феномена. Во-первых, антисмысловый транскрипт может выступать сам в роли акцептора гистонов, изменяя их взаимодействие с ДНК. Во-вторых, перемещение РНК-полимеразы в районе промотора может увеличивать уровень модификаций гистонов или привлечение гистона *H2A*. И, наконец, перемещение полимеразы может вызывать временное локальное изменение положения гистонов, которое может привести к потере части гистонов и активации локуса (Uhler et al., 2007).

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *PHO84* В СТАРЕЮЩИХ КЛЕТКАХ ДРОЖЖЕЙ *S. CEREVISIAE*

Изучение экспрессии гена *PHO84*, кодирующего транспортер неорганического фосфата (Persson et al., 1998), показало, что концентрация мРНК данного гена значительно снижается со временем роста культуры (Camblong et al., 2007). После 10 дней роста культуры дрожжей *S. cerevisiae* на минимальной среде концентрация мРНК *PHO84* в 20 раз ниже, чем в культуре после трехдневного роста на той же среде. Наблюдаемый эффект снижения транскрипции оказался специфичным для *PHO84*, поскольку транскрипция соседних по отношению к *PHO84* генов *GTR1* и *TUB3* не изменяется в стареющей культуре. Кроме того, исследователи обнаружили интересный факт, отсутствие транскрипции гена *PHO84* наследуется при росте на минимальной среде, но транскрипция восстанавливается при пассаже зрелых клеток на свежую полную среду — YAPD.

Путем анализа транскриптома зрелых клеток дрожжей показано, что со временем в клетках дрожжей накапливается два антисмысловых транскрипта. Более длинный транскрипт *PHO84*, который также охватывал соседнюю предполагаемую открытую рамку считывания *YML122C* (рис. 6 А), синтезируется с криптического старта транскрипции в 3'-некодирующей области гена *PHO84*, который, скорее всего, определяется статусом хроматина в этой области. В зрелых клетках имеется еще один антисмысловый транскрипт гена *PHO84*, по длине соответствующий мРНК данного гена (рис. 6 А). Камблонг с соавт. (Camblong et al., 2007) показали, что *Rrp6* принимает непосредственное участие в регуляции экспрессии гена *PHO84*. Из ряда исследований известно, что *Rrp6* спо-

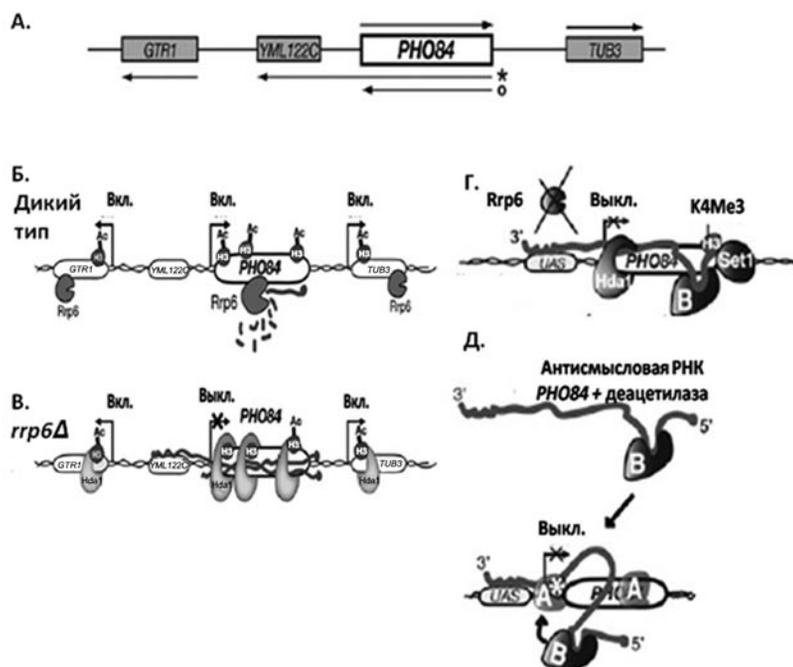


Рис. 6. Участие антисмысловой РНК в регуляции экспрессии гена *PHO84*. **А.** Схема расположения гена *PHO84* в геноме дрожжей *S. cerevisiae*. Стрелки обозначают направление транскрипции генов *PHO84*, *GTR1* и *TUB3*. Стрелки под схемой обозначают антисмысловую транскрипцию. Более длинный антисмысловой транскрипт обозначен символом «*», короткий антисмысловой транскрипт обозначен символом «°» (из Camblong et al., 2007). **Б.** Модель регуляции экспрессии гена *PHO84* с помощью антисмысловой РНК: активная транскрипция *PHO84* в молодых клетках дикого типа. **В.** Подавление транскрипции в клетках штамма *rrp6Δ*, как модель для изучения сайленсинга *PHO84* в стареющих клетках. Подробности в тексте (из Camblong et al., 2007). Модели цис (**Г**) и транс (**Д**) сайленсинга гена *PHO84*. Вследствие метилирования гистона H3K4 белком *Set1*, происходит продукция антисмыслового транскрипта. В случае цис-сайленсинга антисмысловый транскрипт запускает деацетилирование гистона H3 с помощью комплекса *Hda1/2/3*, либо другим путем, независимым от данного белка (по всей видимости, с помощью *Gur5* и *YJR129C*). В случае транс-сайленсинга антисмысловая РНК взаимодействует с промоторной областью гена *PHO84*. Предположительно, в этом случае требуются дополнительные факторы сайленсинга (обозначенные литерами А и В) (Camblong et al., 2009)

собен связываться с эухроматином (Andrulis et al., 2002; Hieronymus et al., 2004). Камблонг с соавт. (Camblong et al., 2007) обнаружили, что связывание *Rrp6* в области гена *PHO84* значительно сокращается по мере старения культуры, что приводит к стабилизации антисмысловых транскриптов *PHO84*. В то же время, взаимодействие *Rrp6* с другими генами мишенями данного белка не изменяется (Camblong et al., 2007). Предполагается, что в молодых клетках *Rrp6* связывается с хроматином гена *PHO84* и способен очень быстро разрушать синтезируемый антисмысловой транскрипт (рис. 6 Б). В зрелых клетках или в клетках дрожжей, лишенных *Rrp6* (*rrp6Δ*), не происходит деградации антисмысловых транскриптов. Накопление антисмысловых транскриптов тесно коррелирует с привлечением комплекса деацетилаз *Hda 1/2/3*, что приводит к деацетилированию *LYS18* в гистоне *H3* и репрессии гена *PHO84* (рис. 6 В).

Камблонг с соавт. (Camblong et al., 2009) также показали, что более длинный антисмысловой транскрипт способен к взаимодействию с геном *PHO84* как в цис, так и в транс положении. Показано, что в цис- и транс-сай-

ленсинге участвует метилтрансфераза *Set1*, активирующая продукцию антисмыслового транскрипта. В случае цис — сайленсинг гена *PHO84* осуществляется комплексом *Hda1/2/3*, а в случае транс — сайленсинг *PHO84* осуществляется другими пока неидентифицированными деацетилазами (рис. 6 Г, Д). Короткий антисмысловой транскрипт также может осуществлять транс-сайленсинг, но менее эффективно. По всей видимости, короткий транскрипт теряет способность к взаимодействию с дополнительными репрессорами гена *PHO84*. Таким образом, регуляция экспрессии данного гена в транс положении является вторым примером подобной регуляции у почкующихся дрожжей. Ранее была обнаружена регуляция экспрессии элемента *Ty1* посредством транс-действующей антисмысловой РНК (подробно данный механизм описан в обзоре Harrison et al., 2009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дрожжи *S. cerevisiae* считаются одними из наиболее изученных в генетическом отношении организмов среди

эукариот и служат основным модельным объектом во многих исследованиях. Тем не менее, только в последние годы появляются данные о процентном соотношении некодирующей и кодирующей РНК в геноме дрожжей, а также о механизмах регуляции экспрессии генов посредством некодирующей РНК. Становится очевидным, что наличие большого числа транскрибируемых, но не транслируемых последовательностей вблизи промоторов различных генов, является вполне обычным явлением. Участие этих последовательностей в регуляции экспрессии генов еще предстоит изучить. Среди генов с антисмысловой транскрипцией большой процент составляют гены, продукты которых участвуют в различных путях метаболизма *QCR6*, *PHO8*, *RIB3*, *HCH1*, *UBI4*, *SEC53*, *RPS26A*, *ADE13* и пр., что дает основание полагать о необходимости данного способа регуляции экспрессии в изменяющихся условиях окружающей среды.

Известно, что в геноме почкующихся дрожжей *S. cerevisiae* (в отличие, например, от делящихся дрожжей *Schizosaccharomyces pombe*) до сих пор не было идентифицировано некодирующей РНК, которая претерпела бы дальнейший процессинг в siРНК или miРНК, не обнаружено и ферментов, способных это осуществлять (Agrawal et al., 2000). Изучение явления интерференции РНК показало, что аналогичный механизм регуляции экспрессии генов существует также у бактерий, и что последний общий предок эукариот (LECA), возможно, обладал способом изменения активности генов как на транскрипционном (с помощью Piwi), так и на трансляционном (с помощью белка Ago) уровнях (Shabalina, Koopin, 2009). Таким образом, существуют веские основания полагать, что *S. cerevisiae* утратили интерференцию РНК вторично, как и некоторые другие одноклеточные эукариоты: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania major*, *Cyanidioschyzon merolae*, *Plasmodium falciparum* (Cerutti, Casas-Mollano, 2006). По всей видимости, интерференция РНК в одноклеточных эукариотах не является настолько жизненно важной, как в многоклеточных. Примеры независимой утраты интерференции РНК у различных представителей одноклеточных эукариот только подтверждают данное предположение. В последние годы накапливается все больше подтверждений тому, что почкующиеся дрожжи *S. cerevisiae* пошли по другому пути эволюции, а именно усовершенствованию регуляции экспрессии генов с помощью антисмысловой РНК. Данный механизм не является уникальным для дрожжей. Из литературы известно много примеров регуляции экспрессии генов посредством антисмысловой РНК как у представителей низших, так и высших эукариот. Антисмысловые транскрипты участвуют в регуляции разнообразных процессов в организме: циркадных ритмов у *Neurospora crassa* (локус *frq*), компенсации дозы половых хромосом у млекопитающих (пара *Xist-Tsix*), развития некоторых типов нейронов в мозге *Mus musculus* (Zfh-5) и т. д. (Amaral, Mattick,

2008). Участие некодирующих РНК в регуляции разнообразных физиологических процессов у представителей всех групп живых организмов (от бактерий до человека) подтверждает предположение о том, что некодирующие РНК играют более значительную роль в обеспечении жизнедеятельности клетки, чем предполагалось ранее.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность академику РАН, д. б. н., проф. Сергею Георгиевичу Инге-Вечтомову за неоценимую помощь и участие в обсуждении рукописи.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 09-04-13778-офи_ц и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Биоразнообразие и динамика генофондов».

Литература

1. Макарова Ю. А., Крамеров Д. А., 2007. Некодирующие РНК // Биохимия. Т. 72. Вып. 11. С. 1427–1448.
2. Репневская М. В., Инге-Вечтомов С. Г., 1986. Структура и функции локуса, определяющего тип спаривания у дрожжей-сахаромицетов // Молекулярная биология. Т. 20. Вып. 5. С. 1176–1191.
3. Albers E., Laizé V., Blomberg A. et al., 2003. Ser3p (Yer081wp) and Ser33p (Yil074cp) are phosphoglycerate dehydrogenases in *Saccharomyces cerevisiae* // J Biol Chem. Vol. 278. N 12. P. 10264–10272.
4. Amaral P. P., Dinger M. E., Mercer T. R., Mattick J. S., 2008. The eukaryotic genome as an RNA machine // Science. Vol. 319. P. 1787–1789.
5. Amaral P. P., Mattick J. S., 2008. Noncoding RNA in development // Mamm. Genome. Vol. 19. P. 454–492.
6. Andrulis E. D., Werner J., Nazarian A. et al., 2002. The RNA processing exosome is linked to elongating RNA polymerase II in *Drosophila* // Nature. Vol. 420. N 6917. P. 837–841.
7. Boeger H., Griesenbeck J., Strattan J. S., Kornberg R. D., 2003. Nucleosomes unfold completely at a transcriptionally active promoter // Mol. Cell. Vol. 11. N 6. P. 1587–1598.
8. Brantl S., 2002. Antisense-RNA regulation and RNA interference // Biochim. Biophys. Acta. Vol. 1575. N 1–3. P. 15–25.
9. Brown C. J., Lafreniere R. G., Powers V. E. et al., 1991. Localization of the X inactivation centre on the human X chromosome in Xq13 // Nature. Vol. 349. N 6304. P. 82–84.
10. Camblong J., Beyrouthy N., Guffanti E. et al., 2009. Trans-acting antisense RNAs mediate transcriptional gene cosuppression in *Saccharomyces cerevisiae* // Genes Dev. Vol. 23. N 13. P. 1534–1545.

11. *Camblong J., Iglesias N., Fickentscher C. et al.*, 2007. Antisense RNA stabilization induces transcriptional gene silencing via histone deacetylation in *Saccharomyces cerevisiae* // *Cell*. Vol. 131. N 4. P.706–717.
12. *Cerutti H., Casas-Mollano J. A.*, 2006. On the origin and functions of RNA-mediated silencing: from protists to man // *Curr. Genet.* Vol. 50. N 2. P.81–99.
13. *Darzacq X., Jády B., Verheggen C. et al.*, 2002. Cajal body-specific small nuclear RNAs: a novel class of 2'-O-methylation and pseudouridylation guide RNAs // *EMBO J.* Vol. 21. N 11. P.2746–2756.
14. *David L., Huber W., Granovskaia M. et al.*, 2006. A high-resolution map of transcription in the yeast genome // *PNAS*. Vol. 103. N 14. P.5320–5325.
15. *Farazi T. A., Juranek S. A., Tuschl T.*, 2008. The growing catalog of small RNAs and their association with distinct Argonaute/Piwi family members // *Development*. Vol. 135. P.1201–1214.
16. *Fire A., Xu S., Montgomery M. et al.*, 1998. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. Vol. 391. N 6669. P.806–811.
17. *Garnier O., Serrano V., Duhaucourt S., Meyer E.*, 2004. RNA-mediated programming of developmental genome rearrangements in *Paramecium tetraurelia* // *Mol. Cell. Biol.* Vol. 24. N 17. P.7370–7379.
18. *Harrison B. R., Yazgan O., Krebs J. E.*, 2009. Life without RNAi: noncoding RNAs and their functions in *Saccharomyces cerevisiae* // *Biochem. Cell Biol.* Vol. 87. N 5. P.767–779.
19. *He H., Wang J., Liu T. et al.*, 2007. Mapping the *C. elegans* noncoding transcriptome with a whole-genome tiling microarray // *Genome Res.* Vol. 17. N 10. P.1471–1477.
20. *Heard E., Disteche C. M.*, 2006. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome // *Genes. Dev.* V. 20. P.1848–1867.
21. *Hieronymus H., Yu M. C., Silver P. A.*, 2004. Genome-wide mRNA surveillance is coupled to mRNA export // *Genes Dev.* Vol. 18. N 21. P.2652–2662.
22. *Hongay C. F., Grisafi P. L., Galitski T., Fink G. R.*, 2006. Antisense transcription controls cell fate in *Saccharomyces cerevisiae* // *Cell*. Vol. 127. N 4. P.735–745.
23. *Houseley J., Rubbi L., Grunstein M. et al.*, 2008. A ncRNA modulates histone modification and mRNA induction in the yeast GAL gene cluster // *Mol. Cell*. Vol. 32. N 5. P.685–695.
24. *Inagaki S., Numata K., Kondo T. et al.*, 2005. Identification and expression analysis of putative mRNA-like non-coding RNA in *Drosophila* // *Genes Cells*. Vol. 10. P.1163–1173.
25. *Jensen R., Sprague G. F., Jr., Herskowitz I.*, 1983. Regulation of yeast mating-type interconversions: feedback control of HO gene expression by mating type locus // *PNAS*. Vol. 80. P.3035–3039.
26. *Kassir Y., Simchen G.*, 1976. Regulation of mating and meiosis in yeast by mating-type region // *Genetics*. Vol. 82. P.187–202.
27. *Kapranov P., Cheng J., Dike S. et al.*, 2007. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription // *Science*. Vol. 316. N 5830. P.1484–1488.
28. *Kohtz J. D., Fishell G.*, 2004. Developmental regulation of EVF-1, a novel non-coding RNA transcribed upstream of the mouse *Dlx6* gene // *Gene Expr. Patterns*. Vol. 4. P.407–412.
29. *Lanz R. B., McKenna N. J., Onate S. A. et al.*, 1999. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex // *Cell*. Vol. 97. N 1. P.17–27.
30. *Lanz R. B., Razani B., Goldberg A. D., O'Malley B. W.*, 2002. Distinct RNA motifs are important for coactivation of steroid hormone receptors by steroid receptor RNA activator (SRA) // *PNAS*. Vol. 99. N 25. P.16081–16086.
31. *Lee J. T., Lu N., Han Y.*, 1999. Genetic analysis of the mouse X inactivation center defines an 80-kb multi-function domain // *PNAS*. V. 96. P.3836–3841.
32. *Louro R., Nakaya H. I., Amaral P. P. et al.*, 2007. Androgen responsive intronic non-coding RNAs // *BMC Biol.* Vol. 5. P.4.
33. *Manak J. R., Dike S., Sementchenko V. et al.*, 2006. Biological function of unannotated transcription during the early development of *Drosophila melanogaster* // *Nat. Genet.* Vol. 38. N 10. P.1151–1158.
34. *Mariner P. D., Walters R. D., Espinoza C. A. et al.*, 2008. Human Alu RNA is a modular transacting repressor of mRNA transcription during heat shock // *Mol. Cell*. Vol. 29. P.499–509.
35. *Martens J. A., Laprade L., Winston F.*, 2004. Intergenic transcription is required to repress the *Saccharomyces cerevisiae* *SER3* gene // *Nature*. Vol. 429. P.571–574.
36. *Martens J. A., Wu P. Y., Winston F.*, 2005. Regulation of an intergenic transcript controls adjacent gene transcription in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genes Dev.* Vol. 19. N 22. P.2695–2704.
37. *Miura F., Kawaguchi N., Sese J. et al.*, 2006. A large-scale full-length cDNA analysis to explore the budding yeast transcriptome // *PNAS*. Vol. 103. N 47. P.17846–17851.
38. *Nagalakshmi U., Wang Z., Waern K. et al.*, 2008. The transcriptional landscape of the yeast genome defined by RNA sequencing // *Science*. Vol. 320. N 5881. P.1344–1349.
39. *Penny G. D., Kay G. F., Sheardown S. A. et al.*, 1996. Requirement for Xist in X chromosome inactivation // *Nature*. V. 379. P.131–137.
40. *Persson B. L., Berhe A., Fristedt U. et al.*, 1998. Phosphate permeases of *Saccharomyces cerevisiae* // *Biochim. Biophys. Acta*. Vol. 1365. N 1–2. P.23–30.

41. Reinke H., Hörz W., 2003. Histones are first hyperacetylated and then lose contact with the activated PHO5 promoter // *Mol. Cell*. Vol. 11. N 6. P. 1599–1607.
42. Schilders G., van Dijk E., Raijmakers R., Pruijn G. J., 2006. Cell and molecular biology of the exosome: how to make or break an RNA // *Int. Rev. Cytol.* Vol. 251. P. 159–208.
43. Shabalina S. A., Koonin E. V., 2008. Origins and evolution of eukaryotic RNA interference // *Trends Ecol. Evol.* Vol. 23. N 10. P. 578–587.
44. Takeda K., Ichijo H., Fujii M. et al., 1998. Identification of a novel bone morphogenetic protein-responsive gene that may function as a noncoding RNA // *J. Biol. Chem.* Vol. 273. P. 17079–17085.
45. Tsutsumi M., Itoh M., 2007. Novel transcript not is a downstream target gene of the Notch signaling pathway in zebrafish // *Gene Expr. Patterns*. Vol. 7. P. 227–232.
46. Uhler J. P., Hertel C., Svejstrup J. Q., 2007. A role for noncoding transcription in activation of the yeast *PHO5* gene // *Genetics*. Vol. 104. P. 8011–8016.
47. Vasiljeva L., Kim M., Terzi N. et al., 2008. Transcription termination and RNA degradation contribute to silencing of RNA polymerase II transcription within heterochromatin // *Molecular Cell*. Vol. 29. P. 313–323.
48. Wang H., Iacoangeli A., Lin D. et al., 2005. Dendritic BC1 RNA in translational control mechanisms // *J. Cell Biol.* Vol. 171. P. 811–821.
49. Weinstein L. B., Steitz J. A., 1999. Guided tours: from precursor snoRNA to functional snoRNP // *Curr. Opin. Cell Biol.* Vol. 11. N 3. P. 378–384.
50. Werner A., 2005. Natural antisense transcripts // *RNA Biol.* Vol. 2. P. 53–62.
51. Wyers F., Rougemaille M., Badis G. et al., 2005. Cryptic pol II transcripts are degraded by a nuclear quality control pathway involving a new poly (A) polymerase // *Cell*. Vol. 121. P. 725–737.
52. Yeast Genome Database, *Saccharomyces cerevisiae* Genome Snapshot/Overview. URL: <http://yeastgenome.org/cache/genomeSnapshot.html> (дата обращения: 11.04.2010).
53. Zhou Q., Yik J. H., 2006. The Yin and Yang of P-TEFb regulation: implications for human immunodeficiency virus gene expression and global control of cell growth and differentiation // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* Vol. 70. N 3. P. 646–659.

NONCODING RNA PARTICIPATION IN GENE EXPRESSION REGULATION IN YEAST *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

Kochenova O. V.

✪ **SUMMARY:** *Saccharomyces cerevisiae* lacks the main components of RNAi-dependent gene silencing. Nevertheless, regulation of gene expression in *S. cerevisiae* could be accomplished via some other types of noncoding RNA, particularly via antisense RNA. Although, there is a high percent of untranslated RNA in yeast genome only few evidences of noncoding RNA gene regulation exist in yeast *S. cerevisiae*, some of them are reviewed in the present paper.

✪ **KEY WORDS:** ncRNAs; antisense RNA; *Saccharomyces cerevisiae*.

✪ Информация об авторах

Коченова Ольга Вадимовна —

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра генетики и селекции.

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

E-mail: olga.elka@gmail.com.

Kochenova Olga Vadimovna —

Dept. of Genetics and Breeding, St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9.

E-mail: olga.elka@gmail.com.