

# 酵母RNA聚合酶III负调控因子Maf1的研究进展

闫洪波<sup>1</sup> 蒋伶活<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; <sup>2</sup>江南大学生物工程学院, 粮食发酵工艺与技术国家工程实验室, 无锡 214122)

**摘要** 在生长受限条件下, 由RNA聚合酶III控制的tRNA合成是受抑制的, 这种抑制是通过RNA聚合酶III转录活性的负调节因子Maf1介导的。Maf1最先是酿酒酵母中通过遗传学方法发现的, 在酵母到人体的真核细胞中保守存在。Maf1的磷酸化状态决定它的亚细胞定位以及与RNA聚合酶III复合体的相互作用。目前, 多个Maf1蛋白激酶也已被证实参与了RNA聚合酶III的活性调控。此外, Maf1还可间接影响tRNA的成熟与降解。该文主要就酵母中Maf1对于RNA聚合酶III的活性调控机理及其在tRNA生物合成中的作用进行了概述。同时, 探讨了目前Maf1研究中存在的问题及其未来的研究方向。

**关键词** 酿酒酵母; RNA聚合酶III; Maf1; 转移核糖核酸

## Research Progress on the Function of Maf1 as A Negative Regulator of RNA Polymerase III in Yeast

Yan Hongbo<sup>1</sup>, Jiang Linghuo<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; <sup>2</sup>The National Engineering Laboratory for Cereal Fermentation Technology, School of Biotechnology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

**Abstract** The tRNA biosynthesis is down-regulated by RNA polymerase III (Pol III) under growth-limiting conditions in budding yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. This repression is mediated by Maf1, a negative regulator of Pol III transcription. Conserved from yeast to man, Maf1 was originally discovered in *S. cerevisiae* through a genetic approach. The phosphorylation status of Maf1 determines its subcellular localization and interaction with the Pol III complex. Several Maf1 kinases have been identified to be involved in Pol III control. Moreover, Maf1 indirectly affects tRNA maturation and decay. Here we summarize the current understanding of the mechanisms by which Maf1 mediates Pol III activity and tRNA biosynthesis in yeast.

**Key words** *Saccharomyces cerevisiae*; RNA polymerase III; Maf1; tRNA biosynthesis

在真核细胞中, 核DNA的转录通过三种不同的RNA聚合酶完成, 分别是RNA聚合酶I、RNA聚合酶II和RNA聚合酶III, 每种RNA聚合酶催化不同种类基因的特异性转录。RNA聚合酶I主要合成核

糖体RNA前体(pre-rRNA), pre-rRNA后续被加工成18S、28S和5.8S rRNA; RNA聚合酶II转录合成极为复杂, 它的产物包括所有编码蛋白的mRNA和很多非编码RNA(ncRNA), 例如小核RNA(snRNA)、小核仁RNA(snoRNA)和微型RNA(microRNA); RNA聚合酶III转录小于550 bp的短ncRNA, 主要包括tRNA、5S RNA、U6 RNA和7SL RNA, 它们与转录、拼接及其它功能相关<sup>[1-2]</sup>。RNA聚合酶III是结构最复杂的一种RNA聚合酶, 包含17个亚基, 它的总分子量约700 kDa<sup>[3]</sup>。RNA聚合酶III有两个综合辅助因子TFIIIC和TFIIIB, 酵母的TFIIIC和TFIIIB基因已经被

收稿日期: 2013-03-29 接受日期: 2013-05-23

江南大学自主科研计划-重点项目(批准号: JUSRP51313B)资助的课题

\*通讯作者: Tel: 0510-85914931, E-mail: linghuojiang@jiangnan.edu.cn

Received: March 29, 2013 Accepted: May 23, 2013

This work was supported by the Key Project of Jiangnan University Independent Scientific Research Plan (Grant No. JUSRP51313B)

\*Corresponding author: Tel: +86-510-85914931, E-mail: linghuojiang@jiangnan.edu.cn

网络出版时间: 2013-08-26 15:22

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130826.1522.007.html>

克隆, 它们是保持细胞活力的必需基因<sup>[4]</sup>。包括6个亚基的TFIIIC能够结合DNA启动子元件, 而TFIIIB是一个起始因子, 它们三者之间的相互作用构成一种三联式结构, 发挥转录功能。研究表明RNA聚合酶III转录合成的tRNA水平的异常增加会造成人体细胞的癌变<sup>[5]</sup>。Maf1是一个保守的RNA聚合酶III的阻抑蛋白, 在不同生物体内广泛存在<sup>[6-8]</sup>。Maf1复杂的调控机理正逐渐被阐明, Maf1的活性在多个水平上受到调控, 包括核定位及其特异性位点的磷酸化等。这些研究为RNA聚合酶III的转录调控机制及细胞癌变机理的阐明提供了重要的理论基础。

### 1 Maf1的发现和功能

Maf1最初是从酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中被发现的具负向调节RNA聚合酶III转录功能的一个蛋白<sup>[9-11]</sup>。此后它的同源物在小鼠及人体细胞中被发现, 也具有可抑制转录的功能。在酿酒酵母maf1-1突变株中, SUP11(编码tRNA<sup>Trp</sup>)对于无义突变株ade2-1的抑制效率降低, 且该突变株在含非发酵碳源的培养基上具有温度敏感性, Maf1基因因此得以克隆<sup>[12]</sup>。

通过对maf1-1突变株的遗传学分析, Maf1的功能被确定是作为RNA聚合酶III复合物的负调节因子<sup>[6,13]</sup>。首先, MAF1的缺失可导致tRNA水平的显著增加。其次, RNA聚合酶III调控tRNA的水平, 在maf1-1细胞中RNA聚合酶III的这种活性较野生型细胞中的高。RPC160是RNA聚合酶III最大亚基的编码基因, 敲除该基因可消除maf1-1菌株的生长缺陷并使细胞中tRNA的水平恢复正常。此外, Maf1可以与RNA聚合酶III免疫共沉淀, 证实Maf1与RNA聚合酶III在细胞内存在相互作用。

### 2 Maf1的结构特征

Maf1是一个亲水性核蛋白, 存在于人体、动物、

植物和低等真核生物中。它包含三个结构域(A、B和C), 这是Maf1蛋白家族的一个主要特征<sup>[6,14-16]</sup>。三个结构域的中间是连接区, 而Maf1序列末尾为酸性残基聚集区, 被称为酸性尾巴(acidic tail)(图1)。在结构域B和C内有2个高度保守的基序(PDYDFS和WSfnYFFYNkkIKR)。大多数物种的Maf1蛋白序列中, B和C之间的连接区只有10个氨基酸残基, 这在进化上是恒定的, 但是A和B之间的连接区在不同物种之间差异较大(图1)。

酿酒酵母Maf1由395个氨基酸组成, 富含丝氨酸和天冬酰胺残基, 蛋白分子量为44.5 kDa, 它的N-端和C-端含有2个典型的核定位序列(N-NLS:KRRK和C-NLS:RKRKR)<sup>[6]</sup>(图1)。这些结构域的重要性得到基因定点突变研究的证实<sup>[17-19]</sup>。人的Maf1具有256个氨基酸残基, 蛋白分子量是26 kDa, 但是不具备一个完整的核定位序列<sup>[12]</sup>。生物化学研究表明, 人Maf1的N-端和C-端区域不能够单独折叠, 需要共表达才能形成稳定的水溶性实体<sup>[20]</sup>。通过生物信息学、基因组学和蛋白质组学的手段, 人Maf1的一级、二级和三级结构被阐明, 它与RNA聚合酶III的相互作用也通过冷冻电镜技术得以进一步描述<sup>[21]</sup>。

### 3 Maf1的亚细胞定位

类似于许多转录因子, Maf1活性与其亚细胞定位有关。在对数生长期的酵母细胞中, 少量去磷酸化具活性的Maf1定位在细胞核内, 与RNA聚合酶III相互作用, 磷酸化的Maf1累积到细胞质内。在雷帕霉素处理或者营养受限的细胞中, 胞质内的Maf1被去磷酸化并积聚在细胞核中, 与RNA聚合酶III相互作用发挥抑制其转录的功能<sup>[17,22]</sup>。最近研究发现, Maf1从细胞核到细胞质的转移是受到蛋白激酶A(PKA)、TORC1(the target of rapamycin complex 1)、Sch9激酶及酪蛋白激酶II(CK2)的磷酸化调控的<sup>[17,19,23]</sup>。

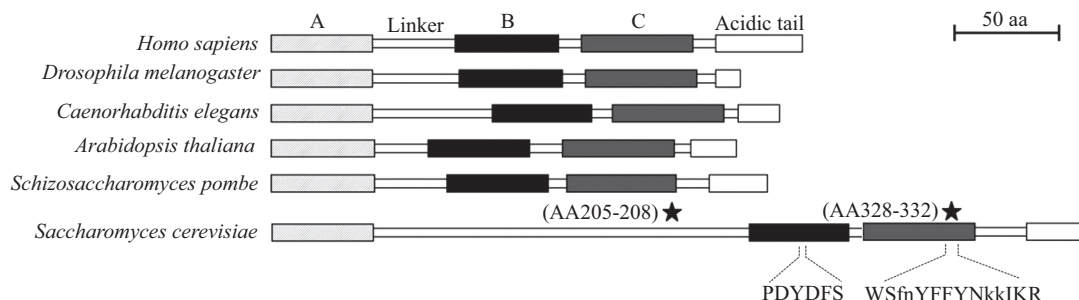


图1 不同物种的Maf1蛋白的结构域比较(根据参考文献[6,11]修改)

Fig.1 Schematic representation of structural motifs of Maf1 proteins from different species (modified from reference [6,11])

Maf1的亚细胞定位与其自身的两个核定位序列(C-NLS和N-NLS)具有密切关系,它的定位调控是通过协调这两个核定位序列而实现的<sup>[12]</sup>。有人认为,Maf1的磷酸化促进其细胞质定位是通过“关闭”N-NLS而完成的<sup>[17]</sup>,但这有待实验证实。近期研究显示,Maf1是借助于已知的核输出蛋白Msn5的帮助完成从细胞核到细胞质的输出<sup>[24]</sup>。酵母菌株S288C和W303a的一个根本区别是,前者带有*SSD1-v*基因,而后者带有*SSD1-d*基因。在带有*SSD1-d*基因的W303a菌株中,Maf1持续性定位在细胞核中,且这一核定位是受到TORC1抑制的<sup>[25]</sup>。但是,在W303a菌株中导入*SSD1-v*基因,导致Maf1转移到细胞质中,说明Maf1的细胞质定位依赖于*SSD1-v*基因<sup>[25]</sup>。在研究初期,人们认为从核到胞质的运输转移对Maf1的调控是可有可无的,但在缺失*MSN5*的酵母细胞或者在Maf1持续定位在细胞核的W303细胞中,Maf1的磷酸化和RNA聚合酶III转录是完全受到TORC1调控的,说明Maf1在细胞核内的调控作用是必不可少的<sup>[17,24-25]</sup>。酵母Maf1在细胞核内的分布呈现出动态性,它通常会停驻在核质内,而不进入核仁,但在雷帕霉素处理或者营养缺乏条件下,Maf1会从核质向核仁转移,抑制转录<sup>[25-26]</sup>。

## 4 Maf1的活性调控

Maf1是一个RNA聚合酶III特异性的转录抑制蛋白,Maf1靶标可能影响应对营养及胁迫的各种信号途径。Maf1的活性受到依赖于细胞定位的磷酸化调控,Maf1的去磷酸化抑制RNA聚合酶III的作用。

### 4.1 PKA激酶对Maf1的磷酸化调控

借助于基因组学的研究,通过体外实验证实酿酒酵母的Maf1为蛋白激酶A(PKA)的一个直接底物<sup>[17,27]</sup>。PKA是一种已知的环磷酸腺苷(cAMP)依赖蛋白激酶,具有活性的PKA可通过两个小的三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白Ras1和Ras2应答葡萄糖信号,从而促进腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)将三磷酸腺苷(ATP)转化为cAMP<sup>[28]</sup>。酿酒酵母PKA可正调控细胞生长和增殖以应答葡萄糖和营养信号,同时负调控细胞的压力应答<sup>[29]</sup>。在不受PKA调控的菌株(缺失了调控亚基Bcy1或者是*RAS2<sup>1al19</sup>*突变株)细胞中,雷帕霉素不能对RNA聚合酶III的转录发生抑制作用<sup>[17,30]</sup>。Maf1的核输入是它抑制RNA聚合酶III的转录活性的必要条件,而PKA对于Maf1的调控是

通过磷酸化Maf1从而抑制了它的核累积。从葡萄糖培养基转换到非发酵性碳源培养基,由于PKA失活,从而不能检测到PKA对Maf1的磷酸化,但是Maf1仍然位于细胞质里,说明可能还有另外一个蛋白作为PKA的靶标或者细胞中存在未知的Maf1激酶<sup>[31]</sup>。

### 4.2 Sch9激酶对Maf1的磷酸化调控

随着研究的进一步深入,另一个磷酸化Maf1的激酶Sch9被发现。酿酒酵母Sch9在胁迫应答、细胞寿命和营养信号传导中发挥着关键作用<sup>[32]</sup>。在Maf1-7A突变株中,通过点突变使潜在的七个Sch9磷酸化位点(与PKA磷酸化位点相同)全部失活,能够促进Maf1的核定位和增强它与RNA聚合酶III的结合,说明Sch9确实影响Maf1和RNA聚合酶III的相互作用<sup>[19,33-34]</sup>。Maf1-7A突变细胞中,RNA聚合酶III不再是受抑制的形态,可以对雷帕霉素进行有力回应<sup>[19]</sup>。此外,在类似持续性磷酸化Maf1-7E突变株中,RNA聚合酶III仍对雷帕霉素表现出敏感性,这表明通过Sch9/PKA对RNA聚合酶III的调控是不足的,还存在额外的调控机制<sup>[11]</sup>。

### 4.3 TORC1激酶对Maf1的磷酸化调控

在上述基础上,人们发现核染色质周围的激酶TORC1对Maf1活性具有更进一步的调控作用。尽管酵母和人体TORC1都能够使Maf1磷酸化<sup>[25,35-37]</sup>,但它们的调控机理在进化中无保守性。哺乳动物mTORC1激酶通过与RNA聚合酶III辅助因子TFIIIC(可识别基因启动子)的相互作用,可结合到tRNA和5S rRNA基因上。mTORC1可磷酸化Maf1的第60、68和75位点的丝氨酸<sup>[36]</sup>。酵母的TORC1激酶结合到rDNA的核染色质的35S和5S基因上,而不是tRNA基因上<sup>[25]</sup>。酵母TORC1可以经多个位点磷酸化Sch9,这对于发挥Sch9对Maf1的催化功能是必须的<sup>[19]</sup>。因此,在核质中TORC1可以通过Sch9间接调控酵母Maf1<sup>[11]</sup>。

### 4.4 CK2激酶对Maf1的磷酸化调控

Maf1也受Casein kinase II(CK2)的调控是近期研究的一个重要发现。CK2是一个高度保守的真核生物激酶,在细胞分化、增殖和生存模式中具有重要作用,并且它对于RNA聚合酶III的高效转录是必需的。在酵母和人体细胞中,通过起始因子TFII-IB的磷酸化作用,CK2能够促进RNA聚合酶III的转录<sup>[38]</sup>。Maf1也能够结合到tRNA基因上,这可能是间接的通过与RNA聚合酶III的结合而实现的<sup>[11]</sup>,这一结论也通过免疫共沉淀技术得以证实<sup>[23]</sup>(图2A)。通



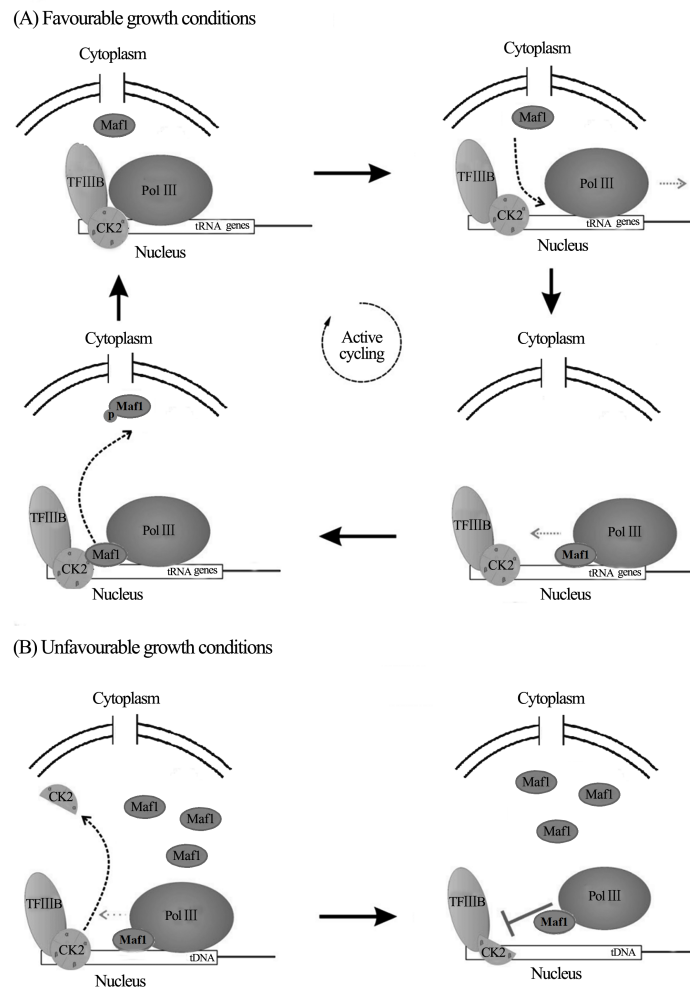


图2 CK2调控RNA聚合酶III的模型(根据参考文献[11]修改)

Fig.2 Model of Pol III regulation by CK2 (modified from reference [11])

过CK2激酶使Maf1磷酸化, 与需要RNA聚合酶III活性的重要过程相关, 如Maf1从RNA聚合酶III复合物中解离及核质中Maf1的释放<sup>[23]</sup>。图2中给出的实验模型揭示了CK2对Maf1的磷酸化在RNA聚合酶III的调控中所起的作用, 包括酵母细胞从非发酵碳源到葡萄糖碳源的生长条件转变的作用机制<sup>[23,38]</sup>。突变掉Maf1全部潜在的CK2磷酸化位点, 可导致在葡萄糖培养基中RNA聚合酶III转化效率降低<sup>[23]</sup>, 但在酵母细胞从甘油到葡萄糖的碳源转变的条件下, 这种突变几乎没有影响到RNA聚合酶III的再激活<sup>[38]</sup>。然而, CK2是一个复杂的激酶, Maf1并非唯一的底物, 因为在酵母和人体细胞中RNA聚合酶III的作用元件(TFIIB亚基和SNAP190因子)是被CK2磷酸化或被其调控的<sup>[39-41]</sup>。

#### 4.5 Maf1的去磷酸化调控

Maf1受到多种途径调控, 通过控制RNA聚合酶

III的转录效率以应对不断变化的外在生长条件。在酿酒酵母中, 已知的共有上述4种激酶可以使Maf1磷酸化, 分别为PKA、Sch9、TORC1和CK2。在有利条件下, Maf1被上述蛋白激酶磷酸化并失活, 然后被Msn5从细胞核运输到细胞质中, 荧光定位观察证明了这一点, 同时RNA聚合酶III转录保持正常水平; 而在不利生长条件下, 去磷酸化的Maf1才会发挥其抑制RNA聚合酶III转录的功能。

Maf1的脱磷酸化过程可以通过许多种磷酸酶来完成, 这些磷酸酶活性基本都由TOR途径控制, 雷帕霉素可诱导Maf1去磷酸化并且快速抑制RNA聚合酶III的转录<sup>[18,42]</sup>。Maf1的去磷酸化可以由PP2A(type 2A protein phosphatase)催化亚基(Pph21、Pph22或Pph3)催化<sup>[22]</sup>。编码PP2A复合物支架蛋白的基因突变株(tpd3Δ)中Maf1发生去磷酸化<sup>[18]</sup>, 表明对Maf1去磷酸化调控的并非PP2A。最近研究表

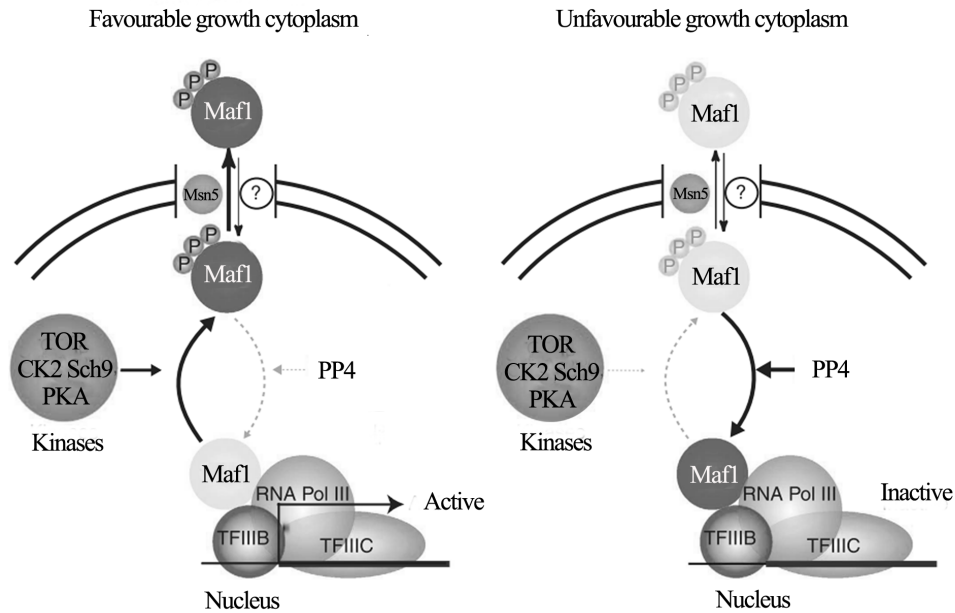


图3 PP4对Maf1的活性调控模型(根据参考文献[43]修改)

Fig.3 Model for PP4-dependent regulation of Maf1 action (modified from reference [43])

明, 另外一种在DNA损伤应答中起作用的蛋白磷酸酶4(PP4)也可以去磷酸化Maf1<sup>[43]</sup>。PP4复合物包含催化单元(Pph3)、支架结构(Psy2)和调控亚基(Rrd1, Tip41)(图3), PP4复合物的任何一个组分突变后Maf1去磷酸化作用消失。此外, PP4的细胞核定位及其催化亚基Pph3与Maf1的免疫共沉淀证实了PP4对于Maf1的直接作用<sup>[43]</sup>。

## 5 结语

在酵母到人体的真核细胞中Maf1的作用是高度保守的, 它是RNA聚合酶III转录的抑制因子。作为一种单细胞生物, 酵母的遗传操作非常容易, 所以是研究RNA聚合酶III转录调控的理想模型。虽然我们目前对RNA聚合酶III的结构、附属因子的召集以及调控模型有了大量的研究, 但还有许多问题有待进一步研究。比如, RNA聚合酶III的循环过程中, Maf1什么时候结合Pol III复合物; *MAF1*缺失条件下, Pol III复合物如何工作; 蛋白激酶CK2在Pol III复合物活性调控中的作用以及Maf1是如何调控CK2与Pol III复合物的结合的; 调控Maf1的其它蛋白激酶还有哪些, 它们的作用机理是什么等问题还有待进一步研究。近来报导, 果蝇中, 抑制Maf1的活性造成tRNA合成增多, 会影响果蝇幼体的发育速度及个体大小<sup>[8,44]</sup>。但是, Maf1的研究尚未在模式生物拟南芥、线虫和人体病原真菌白念珠菌中报导, 这些生物体

中Maf1的作用机理的明确对于Maf1蛋白家族的整体功能的阐明具有重要意义。

## 参考文献 (References)

- Dieci G, Fiorino G, Castelnovo M, Teichmann M, Pagano A. The expanding RNA polymerase III transcriptome. *Trends Genet* 2007; 23(12): 614-22.
- Moss T, Stefanovsky VY. At the center of eukaryotic life. *Cell* 2002; 109(5): 545-8.
- Schramm L, Hernandez N. Recruitment of RNA polymerase III to its target promoters. *Genes Dev* 2002; 16(20): 2593-620.
- Chedin S, Ferri ML, Peyroche G, Andrau JC, Jourdain S, Lefebvre O, *et al.* The yeast RNA polymerase III transcription machinery: A paradigm for eukaryotic gene activation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1998; 63: 381-9.
- Johnson SA, Dubeau L, Johnson DL. Enhanced RNA polymerase III-dependent transcription is required for oncogenic transformation. *J Biol Chem* 2008; 283(28): 19184-91.
- Pluta K, Lefebvre O, Martin NC, Smagowicz WJ, Stanford DR, Ellis SR, *et al.* Maf1p, a negative effector of RNA polymerase III in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 2001; 21(15): 5031-40.
- Johnson SS, Zhang C, Fromm J, Willis IM, Johnson DL. Mammalian Maf1 is a negative regulator of transcription by all three nuclear RNA polymerases. *Mol Cell* 2007; 26(3): 367-79.
- Rideout EJ, Marshall L, Grewal SS. Drosophila RNA polymerase III repressor Maf1 controls body size and developmental timing by modulating tRNAiMet synthesis and systemic insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(4): 1139-44.
- Upadhyaya R, Lee J, Willis IM. Maf1 is an essential mediator of diverse signals that repress RNA polymerase III transcription. *Mol Cell* 2002; 10(6): 1489-94.
- Murawski M, Szczesniak B, Zoladek T, Hopper AK, Martin NC, Boguta M. Maf1 mutation alters the subcellular localization of

- the Mod5 protein in yeast. *Acta Biochim Pol* 1994; 41(4): 441-8.
- 11 Boguta M. Maf1, a general negative regulator of RNA polymerase III in yeast. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1829(3/4): 376-84.
- 12 Wei Y, Zheng XS. Maf1 regulation: A model of signal transduction inside the nucleus. *Nucleus* 2010; 1(2): 162-5.
- 13 Boguta M, Czerska K, Zoladek T. Mutation in a new gene *MAF1* affects tRNA suppressor efficiency in *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene* 1997; 185(2): 291-6.
- 14 Desai N. Two steps in Maf1-dependent repression of transcription by RNA polymerase III. *J Biol Chem* 2005; 280(8): 6455-62.
- 15 Reina JH, Azzouz TN, Hernandez N. Maf1, a new player in the regulation of human RNA polymerase III transcription. *PLoS One* 2006; 1: e134.
- 16 Callebaut I, Labesse G, Durand P, Poupon A, Canard L, Chomilier J, *et al.* Deciphering protein sequence information through hydrophobic cluster analysis (HCA): Current status and perspectives. *Cell Mol Life Sci* 1997; 53(8): 621-45.
- 17 Moir RD, Lee J, Haeusler RA, Desai N, Engelke DR, Willis IM. Protein kinase A regulates RNA polymerase III transcription through the nuclear localization of Maf1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(41): 15044-9.
- 18 Roberts DN, Wilson B, Huff JT, Stewart AJ, Cairns BR. Dephosphorylation and genome-wide association of Maf1 with Pol III-transcribed genes during repression. *Mol Cell* 2006; 22(5): 633-44.
- 19 Huber A, Bodenmiller B, Uotila A, Stahl M, Wanka S, Gerrits B, *et al.* Characterization of the rapamycin-sensitive phosphoproteome reveals that Sch9 is a central coordinator of protein synthesis. *Genes Dev* 2009; 23(16): 1929-43.
- 20 Gajda A, Towpik J, Steuerwald U, Muller CW, Lefebvre O, Boguta M. Full repression of RNA polymerase III transcription requires interaction between two domains of its negative regulator Maf1. *J Biol Chem* 2010; 285(46): 35719-27.
- 21 Vannini A, Ringel R, Kusser AG, Berninghausen O, Kassavetis GA, Cramer P. Molecular basis of RNA polymerase III transcription repression by Maf1. *Cell* 2010; 143(1): 59-70.
- 22 Oficjalska-Pham D, Harismendy O, Smagowicz WJ, Gonzalez de Peredo A, Boguta M, Sentenac A, *et al.* General repression of RNA polymerase III transcription is triggered by protein phosphatase type 2A-mediated dephosphorylation of Maf1. *Mol Cell* 2006; 22(5): 623-32.
- 23 Graczyk D, Debski J, Muszynska G, Bretner M, Lefebvre O, Boguta M. Casein kinase II-mediated phosphorylation of general repressor Maf1 triggers RNA polymerase III activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(12): 4926-31.
- 24 Towpik J, Graczyk D, Gajda A, Lefebvre O, Boguta M. Derepression of RNA polymerase III transcription by phosphorylation and nuclear export of its negative regulator, Maf1. *J Biol Chem* 2008; 283(25): 17168-74.
- 25 Wei Y, Tsang CK, Zheng XFS. Mechanisms of regulation of RNA polymerase III-dependent transcription by TORC1. *The EMBO J* 2009; 28(15): 2220-30.
- 26 Wei Y, Zheng XF. Sch9 partially mediates TORC1 signaling to control ribosomal RNA synthesis. *Cell Cycle* 2009; 8(24): 4085-90.
- 27 Budovskaya YV, Stephan JS, Deminoff SJ, Herman PK. An evolutionary proteomics approach identifies substrates of the cAMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(39): 13933-8.
- 28 Broach JR. RAS genes in *Saccharomyces cerevisiae*: Signal transduction in search of a pathway. *Trends Genet* 1991; 7(1): 28-33.
- 29 Thevelein JM, de Winde JH. Novel sensing mechanisms and targets for the cAMP-protein kinase A pathway in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Microbiol* 1999; 33(5): 904-18.
- 30 Matgorzata C, Magdalena B. Regulation of RNA polymerase III transcription by Maf1 protein. *Acta Biochim Pol* 2008; 55(2): 215-25.
- 31 Ciesla M, Towpik J, Graczyk D, Oficjalska-Pham D, Harismendy O, Suleau A, *et al.* Maf1 is involved in coupling carbon metabolism to RNA polymerase III transcription. *Mol Cell Biol* 2007; 27(21): 7693-702.
- 32 Liu W, Zhao J, Li X, Li Y, Jiang L. The protein kinase CaSch9p is required for the cell growth, filamentation and virulence in the human fungal pathogen *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res* 2010; 10(4): 462-70.
- 33 Lee J, Moir RD, Willis IM. Regulation of RNA polymerase III transcription involves SCH9-dependent and SCH9-independent branches of the target of rapamycin (TOR) pathway. *J Biol Chem* 2009; 284(19): 12604-8.
- 34 Boguta M. Control of RNA polymerases I and III by the TOR signaling pathway. *Cell Cycle* 2009; 8(24): 4023-4.
- 35 Michels AA, Robitaille AM, Buczynski-Ruchonnet D, Hodroj W, Reina JH, Hall MN, *et al.* mTORC1 directly phosphorylates and regulates human MAF1. *Mol Cell Biol* 2010; 30(15): 3749-57.
- 36 Kantidakis T, Ramsbottom BA, Birch JL, Dowding SN, White RJ. mTOR associates with TFIIC, is found at tRNA and 5S rRNA genes, and targets their repressor Maf1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(26): 11823-8.
- 37 Shor B, Wu J, Shakey Q, Toral-Barza L, Shi C, Follettie M, *et al.* Requirement of the mTOR kinase for the regulation of Maf1 phosphorylation and control of RNA polymerase III-dependent transcription in cancer cells. *J Biol Chem* 2010; 285(20): 15380-92.
- 38 Moir RD, Lee J, Willis IM. Recovery of RNA polymerase III transcription from the glycerol-repressed state: Revisiting the role of protein kinase CK2 in Maf1 phosphoregulation. *J Biol Chem* 2012; 287(36): 30833-41.
- 39 Ghavidel A, Schultz MC. TATA binding protein-associated CK2 transduces DNA damage signals to the RNA polymerase III transcriptional machinery. *Cell* 2001; 106(5): 575-84.
- 40 Johnston IM, Allison SJ, Morton JP, Schramm L, Scott PH, White RJ. CK2 forms a stable complex with TFIIB and activates RNA polymerase III transcription in human cells. *Mol Cell Biol* 2002; 22(11): 3757-68.
- 41 Hu P, Samudre K, Wu S, Sun Y, Hernandez N. CK2 phosphorylation of Bdp1 executes cell cycle-specific RNA polymerase III transcription repression. *Mol Cell* 2004; 16(1): 81-92.
- 42 Zaragoza D, Ghavidel A, Heitman J, Schultz MC. Rapamycin induces the G<sub>0</sub> program of transcriptional repression in yeast by interfering with the TOR signaling pathway. *Mol Cell Biol* 1998; 18(8): 4463-70.
- 43 Oler AJ, Cairns BR. PP4 dephosphorylates Maf1 to couple multiple stress conditions to RNA polymerase III repression. *EMBO J* 2012; 31(6): 1440-52.
- 44 Marshall L, Rideout EJ, Grewal SS. Nutrient/TOR-dependent regulation of RNA polymerase III controls tissue and organismal growth in *Drosophila*. *EMBO J* 2012; 31(8): 1916-30.