

RESUM

El control traduccional i la traducció selectiva d'alguns mRNA representen un mecanisme regulador de les cèl·lules per a adaptar-se a diverses condicions fisiològiques i d'estrés ambiental. En el llevat, *Saccharomyces cerevisiae* l'activació de la ruta de control traduccional GCN, de la qual la quinasa Gcn2p és el transductor principal, afavoreix l'adaptació a situacions d'estrés per falta de nutrients. Gcn2p és activada per tRNA descarregats durant condicions de dejuni d'aminoàcids. Gcn2p fosforila eIF2 α (Sui2p) en Ser51 i a   inhibeix la traducció general dels mRNA, alhora que permet la traducció selectiva de determinats mRNA que són necessaris per a la supervivència cel·lular. Un d'ells és el mRNA de *GCN4*, un factor de transcripció que regula gens de biosíntesi d'amino àcids entre altres.

El pH intracel·lular modula l'activitat de molts sistemes cel·lulars, però els mecanismes de regulació i de percepció són majoritàriament desconeguts. Prèviament en el grup s'ha identificat dos gens de *S. cerevisiae* importants per a la tolerància a l'acidificació intracel·lular causada per àcids dèbils permeables: *LEU2* i *GCN2*. En la present tesi s'ha comprovat que *LEU2*, funciona eliminant la dependència de l'absorció de leucina extracel·lular en soques amb auxotrofia per a aquest aminoàcid. A més, s'ha aprofundit en els mecanismes moleculars pels quals Gcn2p respon a pH àcid intracel·lular. L'acidificació intracel·lular activa Gcn2p probablement per la inhibició de les aminoacil-tRNA sintetases perquè s'observa l'acumulació de tRNA^{leu} descarregats en condicions sense dejuni de leucina. Gcn2p   s requerida per al transport de leucina i un mutant nul *gcn2  *   s sensible a l'estr  s àcid s   aquest   s aux  trof per a leucina i Gcn4p no es requereix per a la tolerància a   cid. A més, un mutant *ser51>ala* en eIF2 α   s sensible a àcid, la qual cosa suggerix que Gcn2p, per mitjà de la fosforilació de eIF2 α , pot activar la traducció d'un regulador desconegut de transportadors d' aminoàcids diferent de Gcn4p.

En relació a l'estr  s genotòxic, evidències prèvies mostren que Gcn2p està implicat en el control del cicle cel·lular en resposta a dany al DNA regulant la transició de fase G1-S. Però,   com ocorre aquesta resposta de Gcn2p i quins efectors estan implicats? Hem descobert que distints agents lesionants del DNA activen la quinasa Gcn2p, entre ells l'agent alquilant MMS. Tots ells d'alguna manera generen estr  s replicatiu. La caracterització gen  tica en els mutants de la ruta GCN mostra que Gcn1p/Gcn20p estan implicats en la fosforilació d'eIF2 α per Gcn2p en resposta a MMS. A més Gcn1p i Gcn2p pot tindre un paper relacionat amb la toxicitat per MMS independentment del control traduccional. El rastreig de diverses proteïnes de control de dany y/o de reparació del DNA mostra que les proteïnes Xrs2p, Tel1p i Mag1p es requereixen per a l'activació de Gcn2p provocada per MMS. Les dos primeres, actuen en una ruta de senyalització i control de dany on el complex MRX és independent del control traduccional. L'activació de Gcn2p també és dependent de la prote  na de reparació codificada per *MAG1* (3-metiladenina DNA glicosilasa), la qual és necessària per a la reparació de l'DNA a causa de dany causat per agents alquilants com MMS. En la resposta a MMS mediada pel control traduccional pareix estar implicat el complex epistàtic RAD52. Per tant, Gcn2p està connectat funcionalment amb la maquinària de reparació i/o control de dany en el DNA. L'activació de Gcn2p per MMS est   mediada per la inhibició de certes aminoacil-tRNA sintetases. D'elles, pareix tindre un paper rellevant Frs2p, la subunitat α de la fenilalanil-tRNA sintetasa citosol  ica.