



第七章原核生物基因表达调控

概述

第一节 乳糖操纵子

第二节 其它形式的操纵子

第三节 基因转录的翻译调控—衰减子

第四节 基因转录的时序调控

第五节 翻译水平的调控

第六节 DNA水平上基因表达的调控



概述

- * 生物个体能够根据生存环境的状况如营养条件或者理化因素来表达不同的基因。
- * 生物个体还能够不同的生理状态下表达不同的基因。（如形成芽孢）
- * 于是就有了基因表达调控的现象。

主要在三个水平上进行调控

{ DNA水平
转录水平
翻译水平



- 负调控：在没有调节蛋白时基因呈表达状态，当加入了调节蛋白后基因表达活性被关闭，这样的调控系统就叫负调控
- 正调控：在没有调节蛋白时基因呈不表达状态，当加入调节蛋白后基因表达活性被打开，这样的调控系统就叫正调控

- 阻遏蛋白：负调控系统中的调节蛋白就叫——
- 无辅基诱导蛋白：正调控系统中的调节蛋白就叫——

根据操纵子对能够调节它们表达的小分子的应答的性质可以将操纵子分为两种

可阻遏的操纵子
可诱导的操纵子



- **阻遏**：在可阻遏的操纵子中加入了对基因表达有调节作用的小分子后，关闭了基因表达活性，这种作用叫——
- **诱导**：在可诱导的操纵子中加入了对基因表达有调节作用的小分子后，开启了基因表达活性，这种作用叫——
- **辅阻遏物**：在阻遏作用中加入的分子，叫——
- **诱导物**：在诱导作用中加入的小分子，叫——



	负调控	正调控
可诱导	可诱导的负调控 (如乳糖操纵子)	可诱导的正调控 (如代谢物阻遏)
可阻遏	可阻遏的负调控 (色氨酸操纵子)	可阻遏的正调控 (尚未发现)



第一节 乳糖操纵子

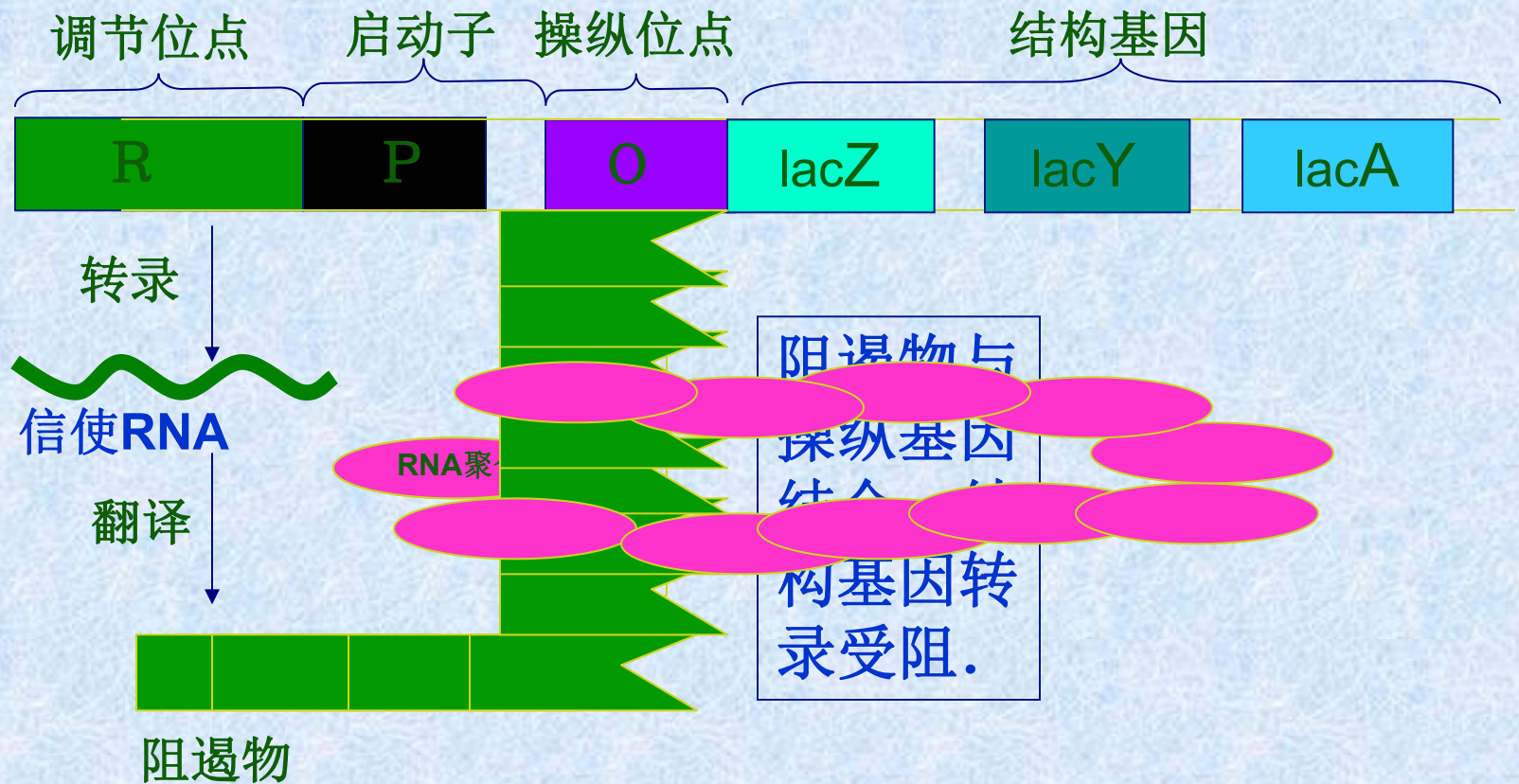
一、乳糖操纵子的负调控

1940年， Monod发现：细菌在含葡萄糖和乳糖的培养基上生长时，细菌先利用葡萄糖，葡萄糖用完后，才利用乳糖；在糖源转变期，细菌的生长会出现停顿。即产生“二次生长曲线”。

1961年，F. Jacob & J. Monod提出了乳糖操纵子模型，此后得到不断完善。因此，荣获1965年诺贝尔生理学 and 医学奖

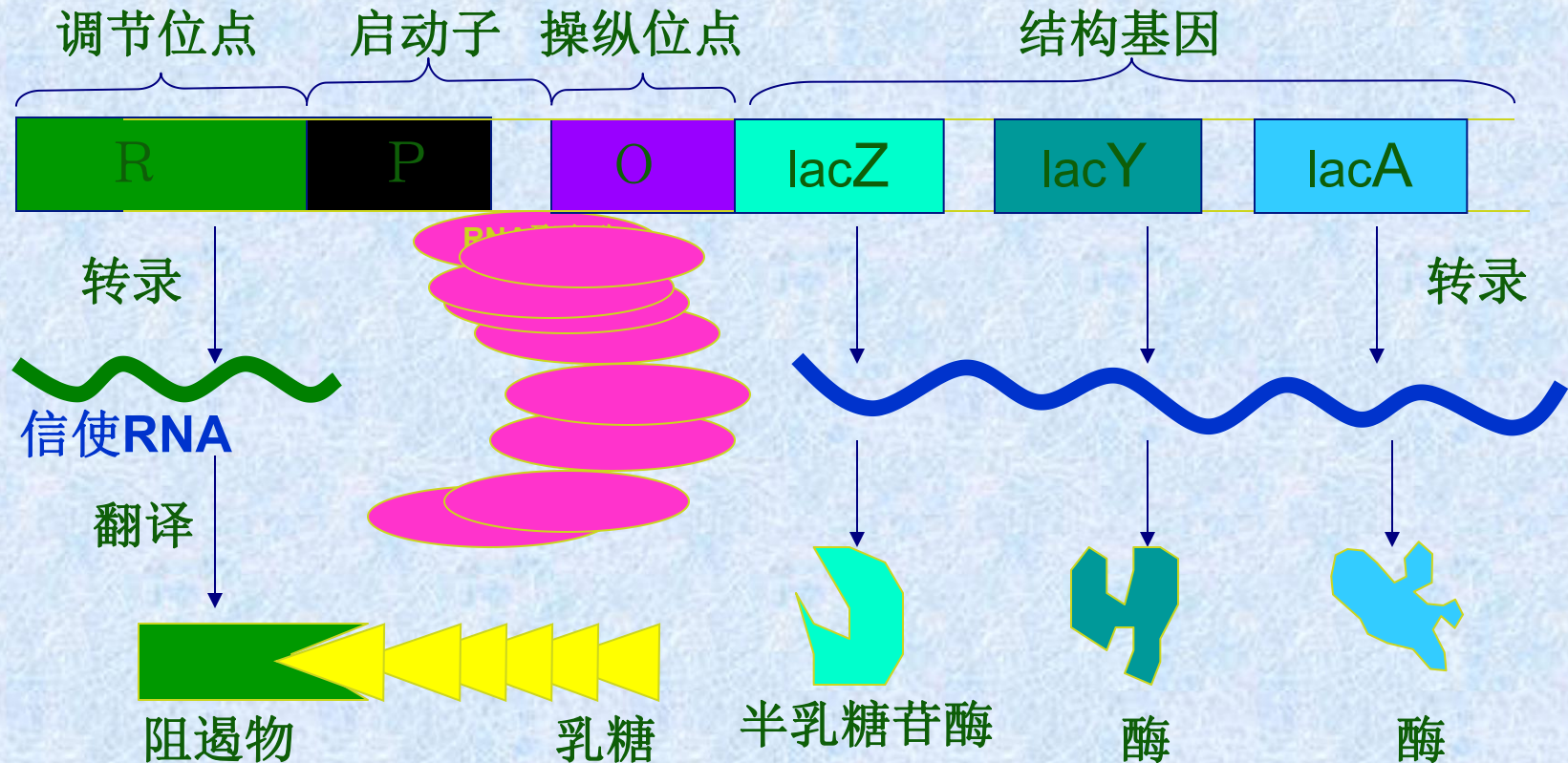


乳糖代谢基因表达调控图解：(没有乳糖时)





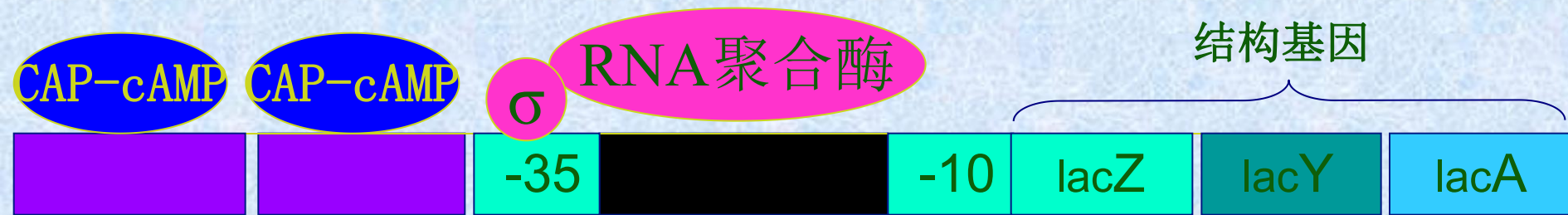
乳糖代谢基因表达调控图解：(有乳糖时)



阻遏物与乳糖结合后构象发生了改变，因而不能与操纵位点结合，使得结构基因进行转录。



二、乳糖操纵子的正调控（分解代谢物阻遏）



- * 无辅基诱导蛋白为CAP，诱导物为cAMP
- * 无葡萄糖时，腺苷酸环化酶能够将ATP转变成cAMP，cAMP与CAP形成复合物，这个复合物就可以结合在CAP位点上，从而开启基因表达。
- * 有葡萄糖时，腺苷酸环化酶的活性受到葡萄糖分解代谢物抑制，无法形成CAP-cAMP复合物。基因表达无法被开启。



概述和第一节小结

- 正负调控的概念
- 阻遏与诱导的概念
- 阻遏蛋白和无辅基诱导蛋白
- 诱导物和辅阻遏物
- 乳糖操纵子的正负调控机制



第二节 其它形式的操纵子

一、具有双启动子的半乳糖操纵子

二、阿拉伯糖操纵子（同时具有正负调控）

调控元(regulon)：由同一个调节基因控制的几个操纵子组成一个功能系统叫——

三、可阻遏的色氨酸操纵子

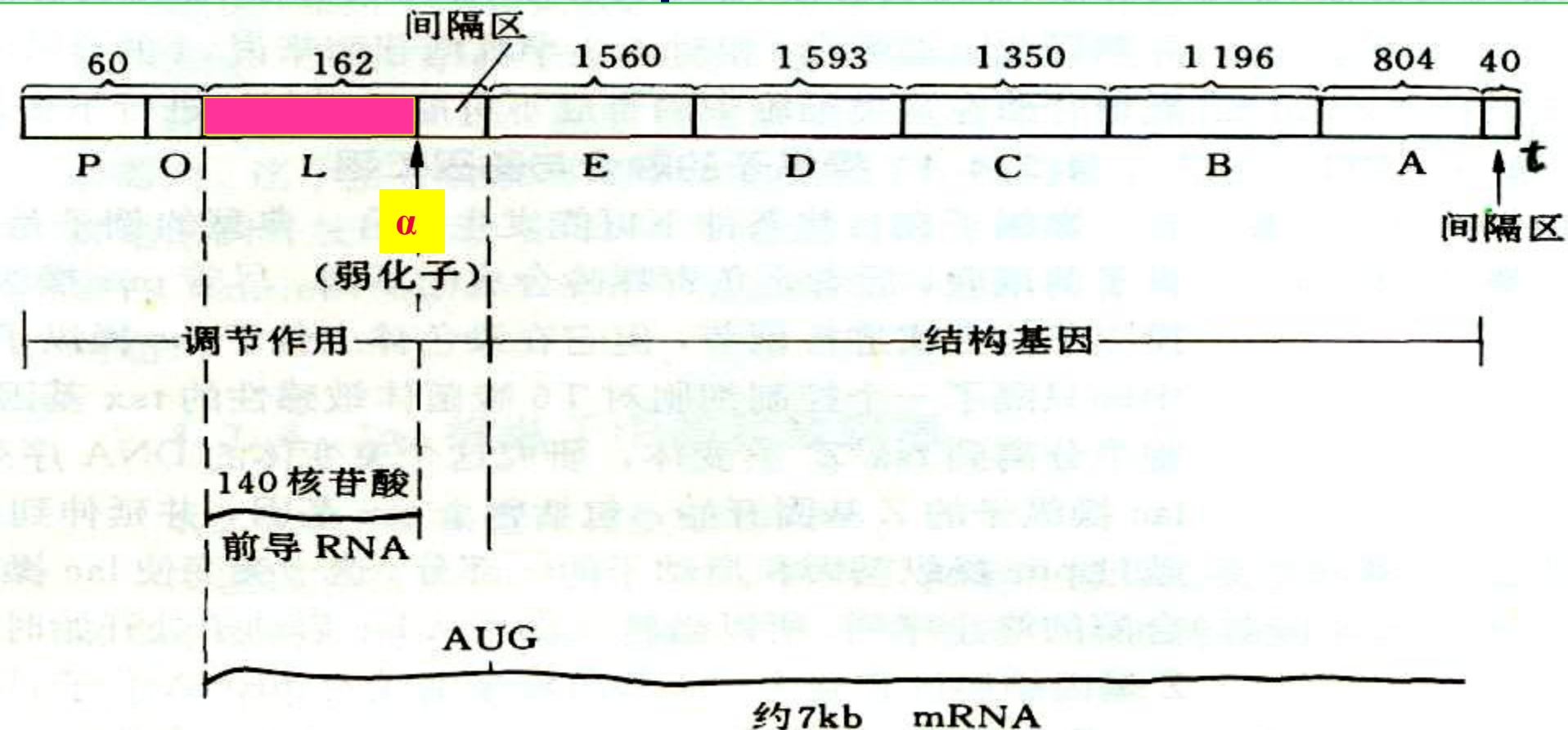
Lac, gal, ara三种操纵子都是负责将某一营养基质分解的操纵子，它们的诱导物就是需要分解的底物或其变构形式。细菌中还有负责合成某些物质的操纵子，如负责氨基酸合成的操纵子。当无外源氨基酸时，这类操纵子就表达；当有外源氨基酸时，这类操纵子就被阻遏；因为不需要自身合成了，从环境中摄取更经济一些。这种可以被终产物所阻遏的操纵子就叫可阻遏的操纵子，如色氨酸操纵子就是一个典型例子。



第三节 基因转录的翻译调控—衰减子

一、弱化子，衰减子， α

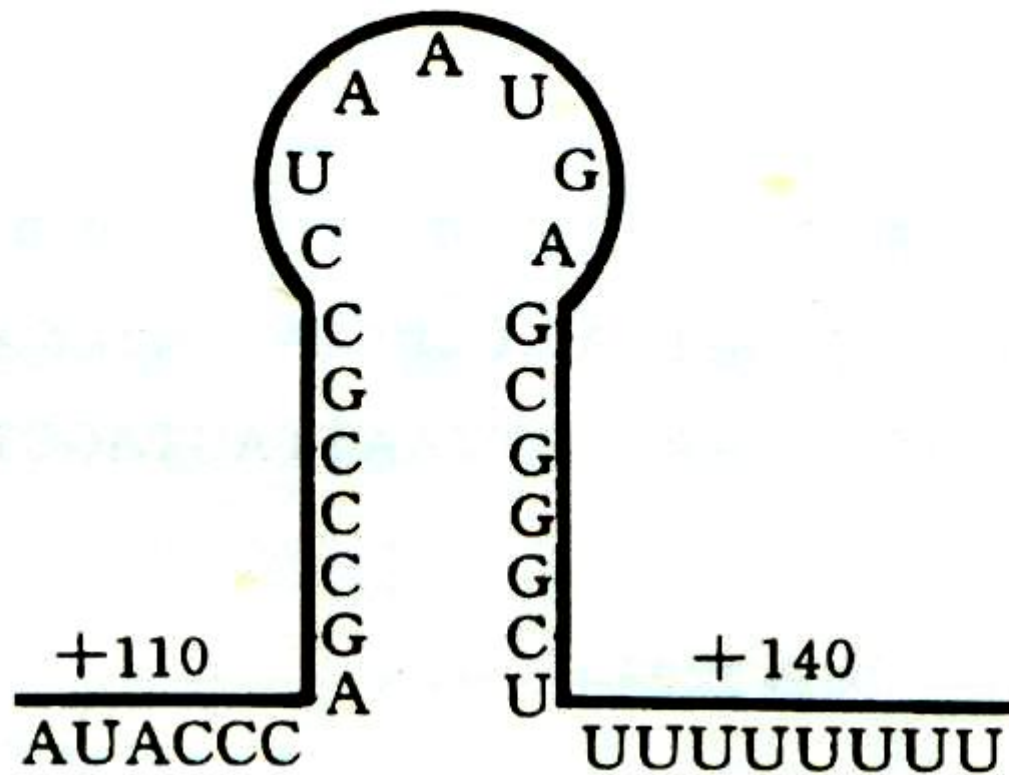
- 前导RNA, 140bp





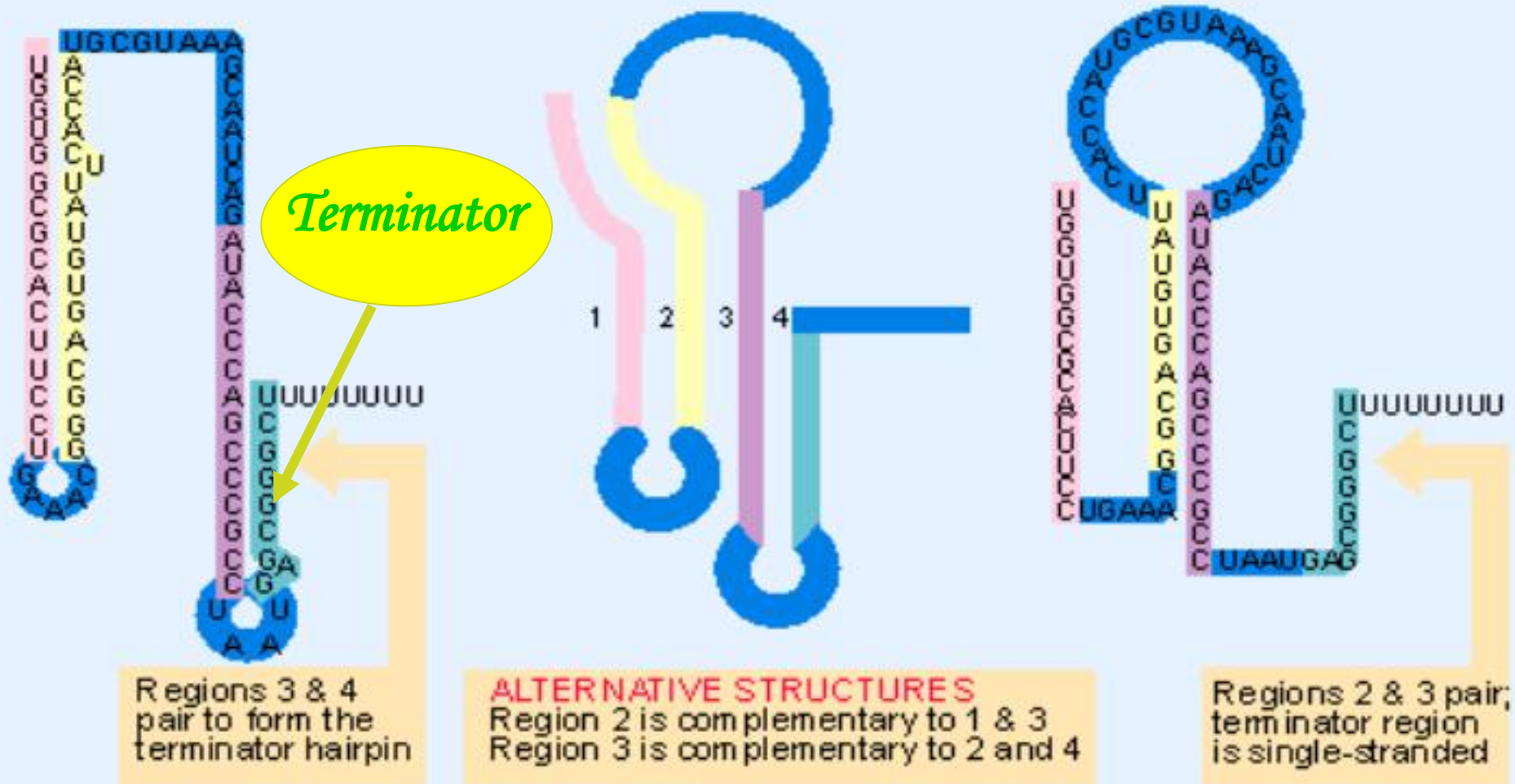
+110 +120 +130 +140
AUACCCAGCCCGCCUAAUGAGCGGGCUUUUUUUUUU

弱化子，
衰减子， α





序列分析发现，其中4个片段进行配对，
形成不同的二级结构



2 前导肽14aa

前导肽

Met Lys Ala Ile Phe Val Leu Lys Gly Trp Trp Arg Thr Ser 70

pppAAGUUCACGUAAAAAGGGUAUCGACAAUGAAAGCAAUUUUCGUACUGAAAGGUUGGUGGCGCACUCCUGA

140

AACGGGCAGUGUAUUCACCAUGCGUAAAGCAAUCAGAUACCCA GCCCGCCUAAUGAGCGGGCUUUUUUUU

162

衰减子序列

前导序

列终止点

GAACAAAUAUAGAGAAUAA CAAUGCAAACACAAAAACCG---

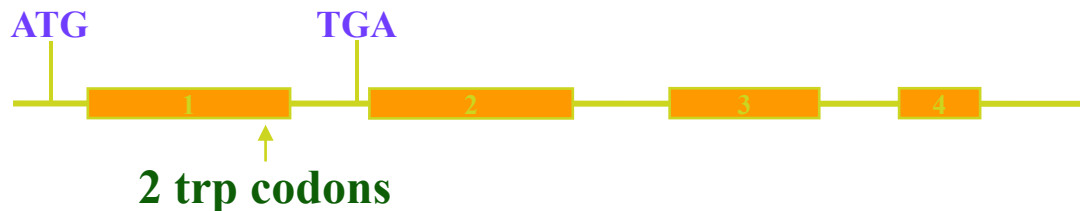
Met Gln Thr Gln Lys Pro ...

trpE

L



DNA



RNA

Protein Anthranilate synthetase

Indole-glycerol
synthetase

Tryptophan synthetase
B chain A chain

Gene *trpE*

trpD

trpC

trpB

trpA

t *t*

Control region

Promoter Operator

Leader

Attenuator

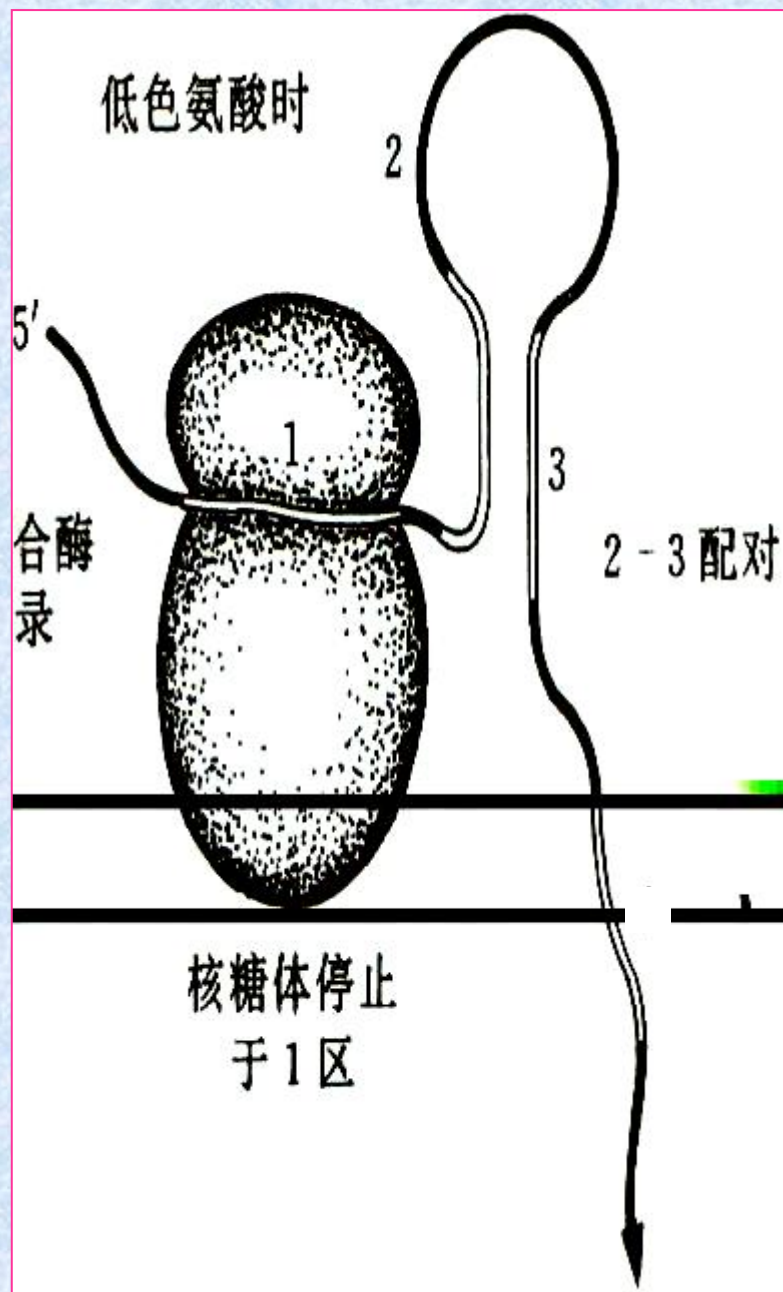
pppN₂₆ AUGAAAGCAUUUUCGUACUGAAAGGUUGGUGGCGCACUUCUGAN₄₃ AUUUUUUUU

Leader peptide

Met Lys Ala Ile Phe Val Leu Lys Gly Trp Trp Arg Thr Ser

G-C-rich hairpin/
U-rich single strand
terminator

ω
转录弱化作用



Lack of trp



Lack of aminoacyl tRNA



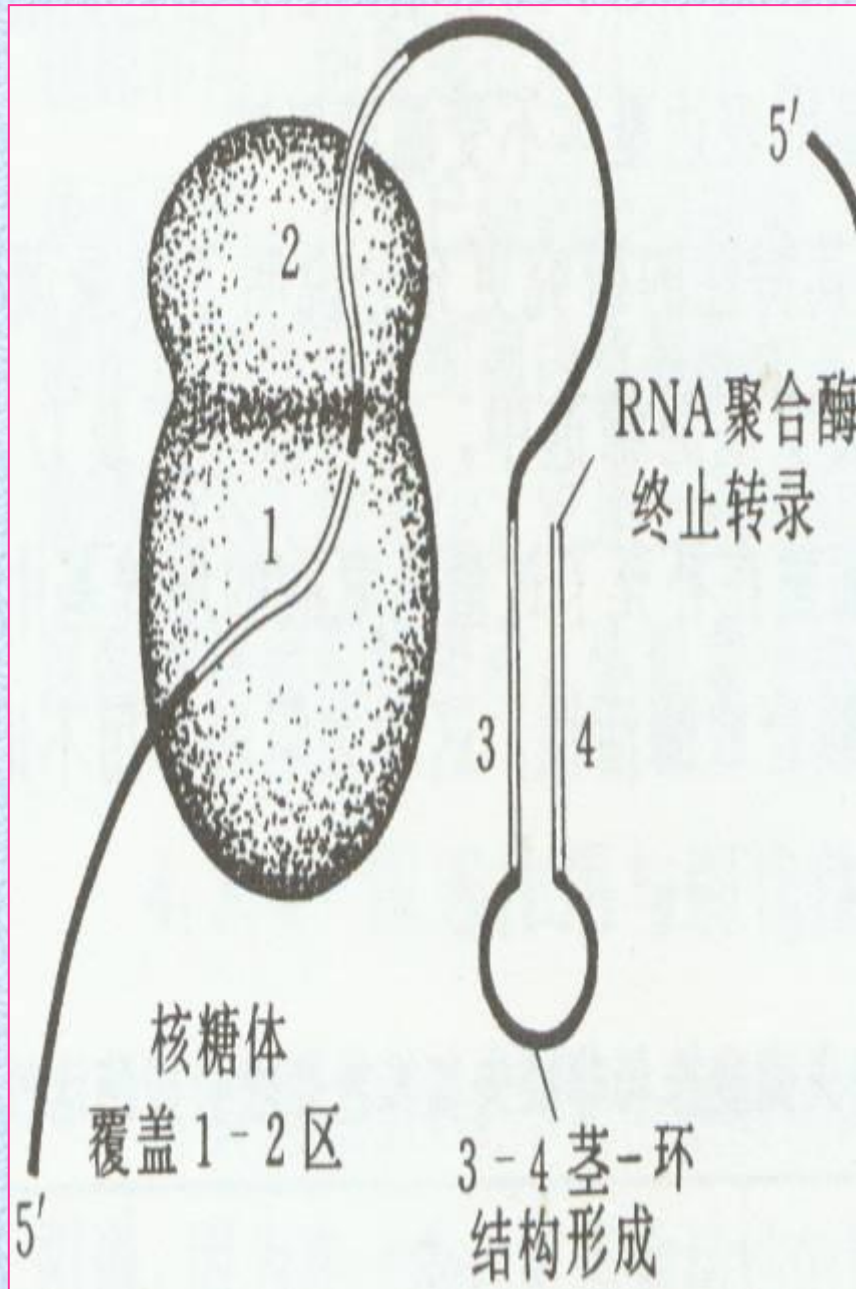
Ribosome pause at trp codons , occluding sequence 1



Form 2:3 hairpin **anti-terminator**



Transcription into trpE and beyond



High trp



Trp is inserted at the trp codons



Translate to the end of leader message



Ribosome occlude sequence 2



Terminate transcription at (3:4 form **terminator**)



目录



衰减子对转录调控的关键

- 在空间结构上，两个色氨酸密码子的位置十分重要，不可随意变更，否则不能实现衰减作用。
- 在时间上，当核糖体停顿在2个Trp 密码子上时，此时4区必须还没有转录出来，否则就不会出现序列2和3的配对，而只能是3和4配对，也就无法使转录越过衰减子而继续下去。
- 这种时间上的巧合是细胞有意安排来实现的，因为RNA聚合酶在转录到+90位置时会产生一次延宕，也就是说，如果一旦出现RNA聚合酶跑得太快的情况，它就会在+90处停下来，等一等，让核糖体有机会追上来，从而实现有效的调控。
- 从某种意义上来说，衰减子相当于一个可阻遏的正调控模型，核糖体相当于一个正调控蛋白，而色氨酰tRNA相当于一个辅阻遏物。



本节小结

- 衰减子（弱化子）的作用机制
- 核糖体的停顿和**RNA**聚合酶的延宕



第四节 基因转录的时序调控

- 概念：原核生物在生长发育的各个阶段，基因的表达是按照一定时间顺序进行的
- 意义：有效利用能源，避免不适当的表达，造成的危害
- 途径
 - σ 亚基的更换（枯草杆菌，*E. coli*，T4 phage）
 - T7噬菌体生长过程中RNA pol的替代
 - λ 噬菌体基因表达的调控



σ 亚基的更换

σ 因子负责识别启动子的保守序列，是转录起始唯一需要的因子。许多细菌能生产多种可取代的 σ 因子，以识别不同的启动子。当细胞从基本的转录机制转入各种特定基因表达时，需要不同的 σ 因子指导RNA聚合酶与各种启动子结合

1、枯草杆菌噬菌体SP01早中晚基因表达的转换

- SP01，烈性噬菌体
- 如何实现早中晚基因表达的转换？

通过更换 σ 亚基，使SP01的早中晚基因有条不紊地表达



枯草杆菌中每个 σ 因子都能识别具有特征性的一致序列的一组启动子

σ 因子	用 途	-35 序 列	-10 序 列
σ^{55}	营养生长	TTCACA	TATAAT
σ^{28}			ATAT
σ^{32}	孢子生成	AAATC	TANTGTTNTA
σ^{37}	孢子生成	AGGNTTT	GGNATTGNT
σ^{29}	孢子生成等	TTNAAA	CATATT
gp^{28}	SPO _I 中期基因表达	AGGAGA	TTTNTTT
gp^{33-34}	SPO _I 晚期基因表达	CGTTAGA	GATATT

调节蛋白质相互取代的原因，
可能是它们与核心酶的亲和力所决定的



第五节 翻译水平的调控

一、反义RNA的调控作用

- 1983年, Mizuno, Simon几乎同时发现RNA可作为调节因子, 与调节蛋白一样, RNA合成后, 可扩散到靶位点。
- 反义RNA, 可与mRNA结合
结合位点是S-D, AUG, 部分N端密码子
与RNA形成双螺旋结构, 作为内切酶底物
与转录产物结合, 使转录提前终止

能够与mRNA结合进行基因表达调控的RNA又叫干扰mRNA的互补RNA (mRNA—interfering complementary RNA, micRNA)



RNAi 技术

- 1998年2月，Andrew Fire等将单链RNA纯化后注射线虫时发现，基因抑制效应变得十分微弱，而经过纯化的双链RNA却正好相反，能够高效特异性阻断相应基因的表达。将这一现象称为RNA干扰

可以应用于抗病毒药物的开发和基因治疗。
成熟的产品是转基因番茄（PG 酶的反义RNA）

基因治疗目前还处于实验阶段，思路是将反义RNA注射到体内，以阻断致病基因的表达，也在考虑将相关基因导入到体内，以源源不断产生反义RNA



二、其它形式的翻译水平上的调控

- mRNA本身的二级结构对翻译的影响
- mRNA寿命对基因表达的调控
- 蛋白质合成的自体调控（**RF**和核糖体蛋白）



第六节 DNA水平上的基因表达的调控

一、反义核酸

二、DNA重排

鼠伤寒沙门氏菌鞭毛基因的相变控制就是由基因重排来实现的。

- * 沙门氏菌的鞭毛蛋白由两个不同的基因HI和HII所编码。一个细菌中如果HI表达，HII不表达，细菌就处于I相；反之就处于II相。处于I相或II相的细菌在进行细胞分裂时会以1/1000的频率产生另一相的后代，这种现象叫相变。原因是控制HII基因表达的调控序列可以进行倒位，从而实现HII基因的开启和关闭。

生物学意义是什么呢？