



# 第八章 真核生物基因表达调控

## 第一节 DNA水平的调控

## 第二节 染色质水平上的基因调节

## 第三节 转录水平的调控

## 第四节 转录后水平的调控

## 第五节 翻译水平的调控

## 第六节 翻译后水平的调控





# 第一节 DNA水平的调控

## 一、基因丢失

在细胞分化过程中，通过**丢掉某些基因**而去除其活性。例如某些原生动物，线虫、昆虫、甲壳类动物，体细胞常丢掉部分或整条染色体，只保留将来分化产生生殖细胞的那套染色体。

例如在蛔虫胚胎发育过程中，有27%DNA丢失。

**在高等动植物中，尚未发现类似现象。**

许多生物各类不同的细胞或细胞核都具有全能性 totipotency



## 二、基因扩增

在没有发生细胞分裂，整条染色体几乎没有复制的情况下，细胞内某些特定基因的拷贝数专一性增加的现象

### 1 为满足正常的生长发育需要

如两栖类和昆虫卵母细胞rRNA基因的扩增：卵母细胞中的rDNA拷贝数比体细胞中增加了4000倍，用于转录合成卵裂期所需要的大量核糖体。

在果蝇滤泡细胞中，编码卵壳蛋白的卵壳基因的扩增

### 2 外界环境因素引起基因扩增

基因扩增与肿瘤形成及细胞衰老有关。在原发性的视网膜细胞瘤中，含myc 原癌基因的DNA区段扩增10—200倍。许多致癌剂可诱导DNA扩增。





### 三、基因重排

- 特异性调节，发生在特殊的细胞类型中  
例如：酿酒酵母接合型  
哺乳动物免疫球蛋白编码区的连接
- 无序的基因重排，发生在肿瘤细胞基因组中





## 第二节 染色质水平上的基因调节

- 一、组蛋白和有关蛋白质的改变
- 二、甲基化程度降低

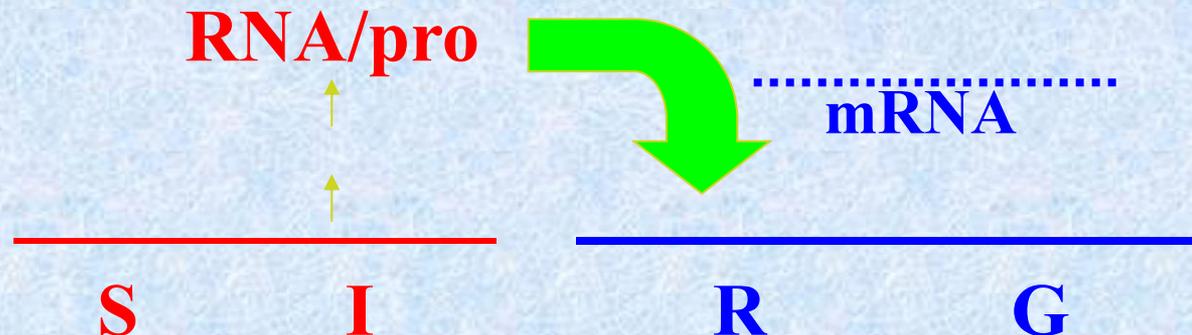




# 第三节 转录水平的调控

## 一、Britten-Davidson model

- **Integrator** 整合基因：产生激活因子
- **Sensor** 感受位点：位于整合基因5'端，接受调控信号，激活整合基因表达
- **Gene** 结构基因
- **Receptor** 接受位点：位于结构基因5'端，被激活因子识别





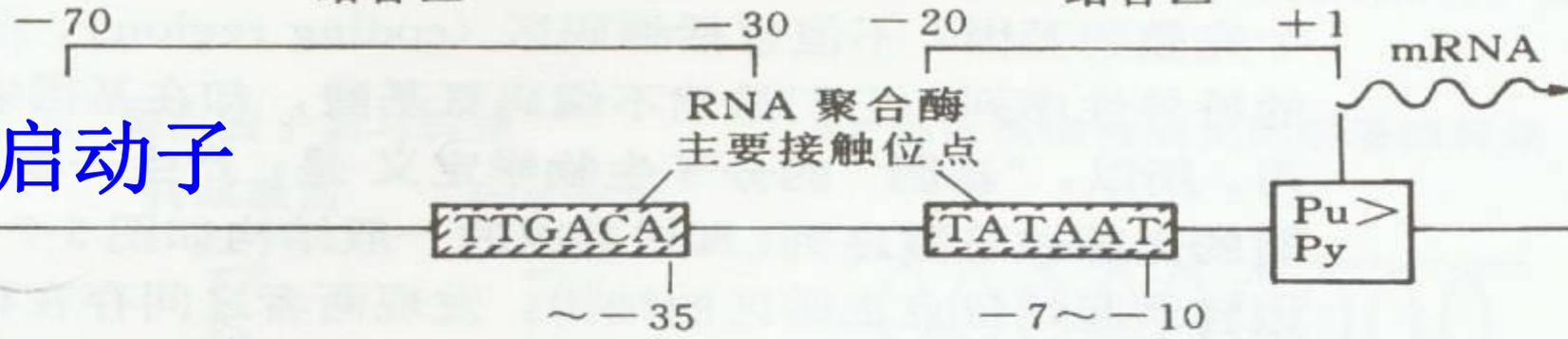
## 二、基因转录的顺式调控元件 cis-element

- 由若干可以区分的DNA序列组成，并与特定的功能基因相连，组成基因转录的调控区，通过与相应的反式作用因子结合，实现对基因转录的调控。
- 按照功能分为启动子、增强子、沉默子
- 按照调控水平分为基础转录水平的顺式调控元件，如启动子；特异诱导高效表达的顺式调控元件，如增强子

# 1. 启动子

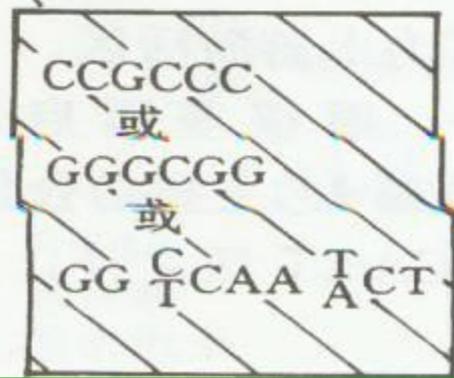
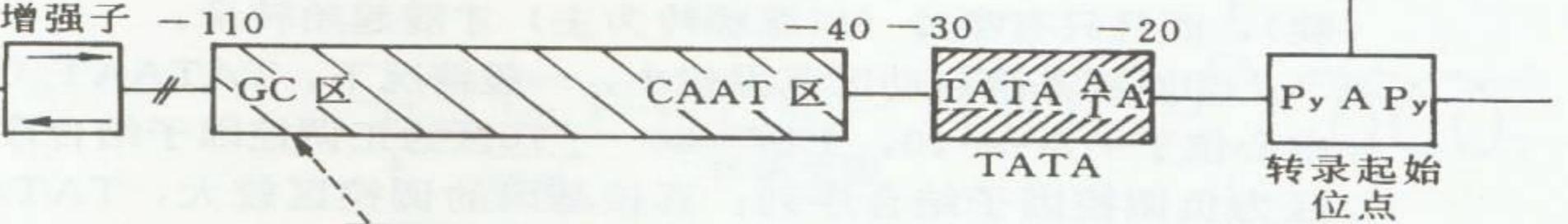
正调控因子结合区

负调控因子结合区



增强子

+1 mRNA

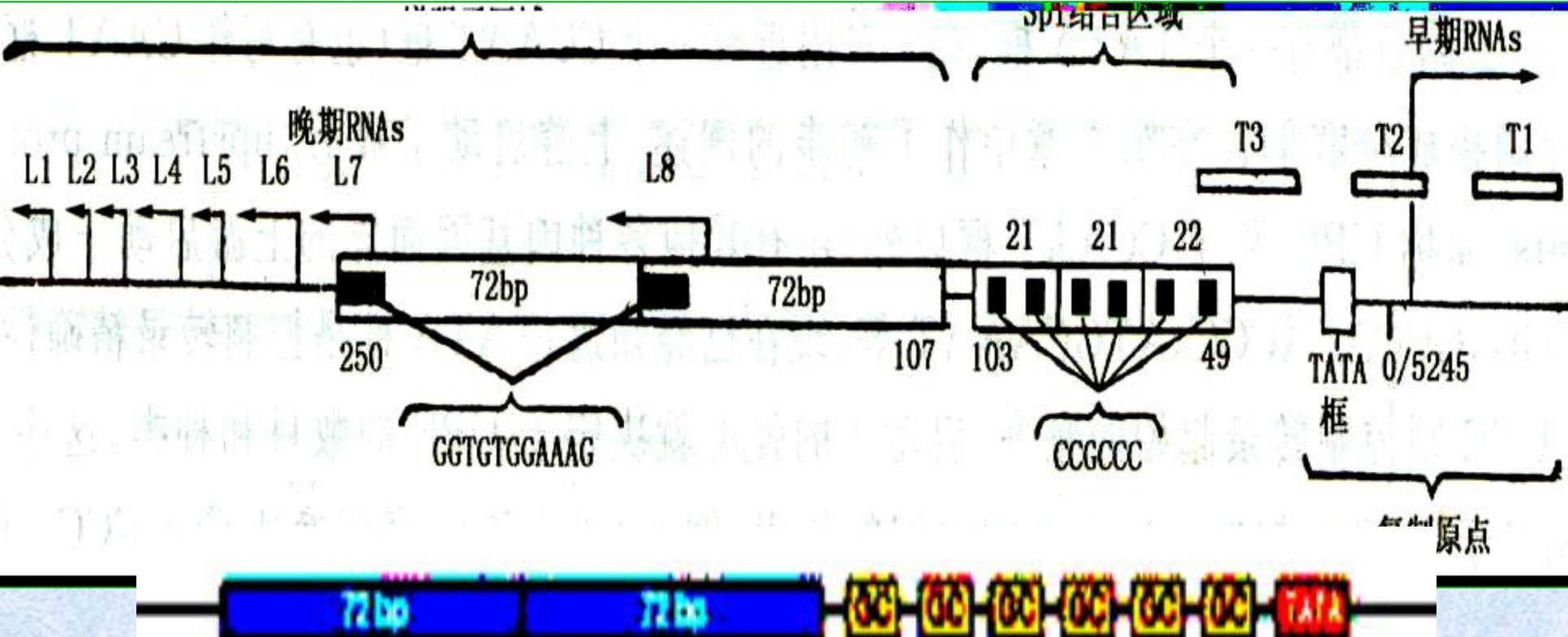


**UPE:** upstream promotor element  
**UAS:** upstream activating sequence



# 2. Enhancer

# sv40





## 增强子的特点

- 促进转录，不具有象启动子的专一性
- 功能与方向，位置无关
- 远距离发挥作用 (100~500bp, 10Kb)
- 组织或细胞特异性
- 必须有两个(以上)增强子成份紧密相连, enhanson





### 3. Response element

- 应答元件、效应元件：一组受到共同调控的基因，都有一个相同的元件（序列），此元件能与某一个(类)专一蛋白结合，使基因对其作出反应
- 含有短的共有序列；在不同基因中，拷贝相似，有时有多个拷贝；与转录起点距离不固定，一般位于上游元件或增强子内；常是启动子的上游元件或增强子





## 4. silencer

- 负调控元件, 不受距离和方向限制, 可对异源基因的表达起作用
- 对真核生物成簇基因的选择性表达起重要作用

例如 酵母, mating type

$\beta$ -珠蛋白  $\epsilon$  基因簇

- 对细胞亚型成熟过程中特异性的选择表达起作用。





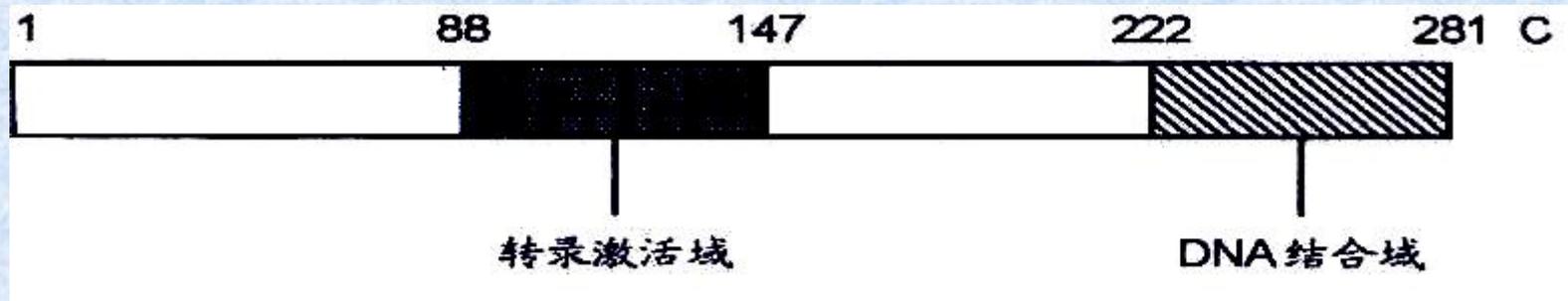
### 三、基因转录的反式作用因子

- \*调控蛋白质包括负调控因子（阻遏蛋白）  
正调控因子（转录因子）
- \*原核生物调控蛋白种类较少  
（由于启动子或操作子结构简单）
- \*真核生物调控蛋白种类较多，主要是转录因子





# 1. TF结构特征



- DNA binding domain: <100aa, 氢键, 大沟
- Transcription active domain: 30-100aa
- Regular domain: 与其它因子或调控蛋白结合



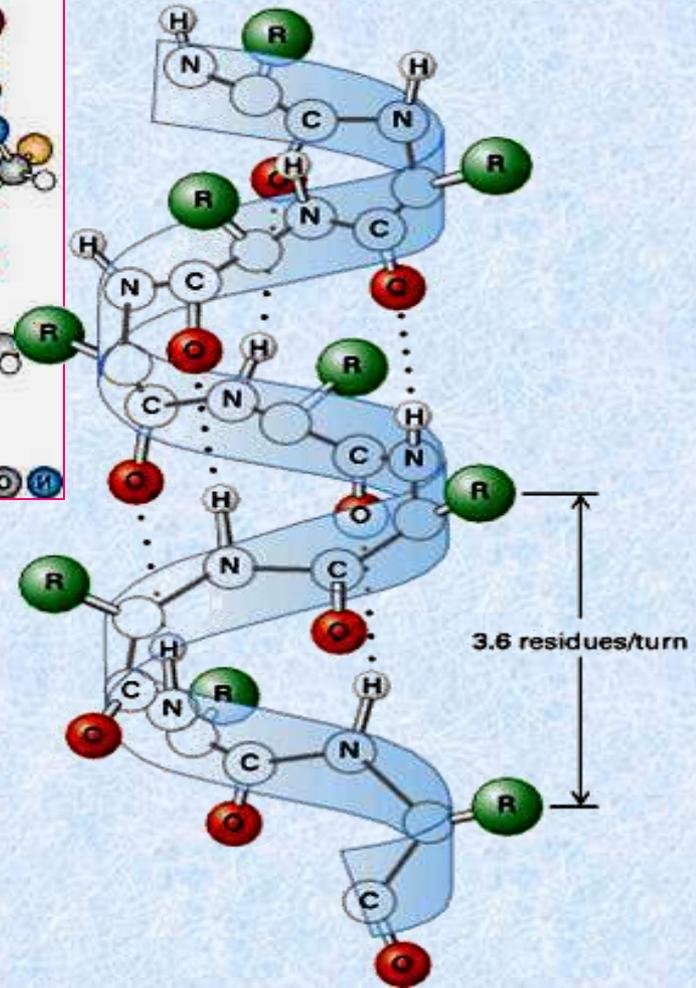
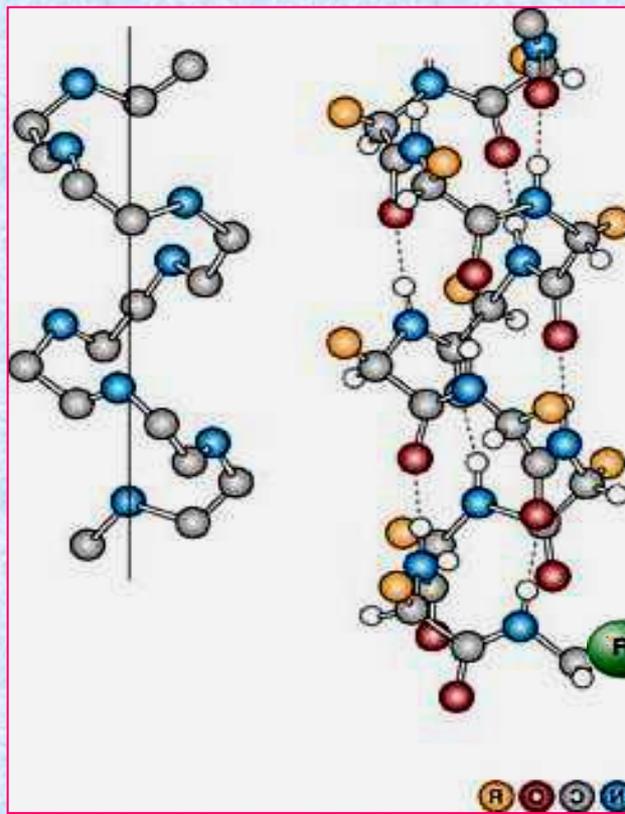
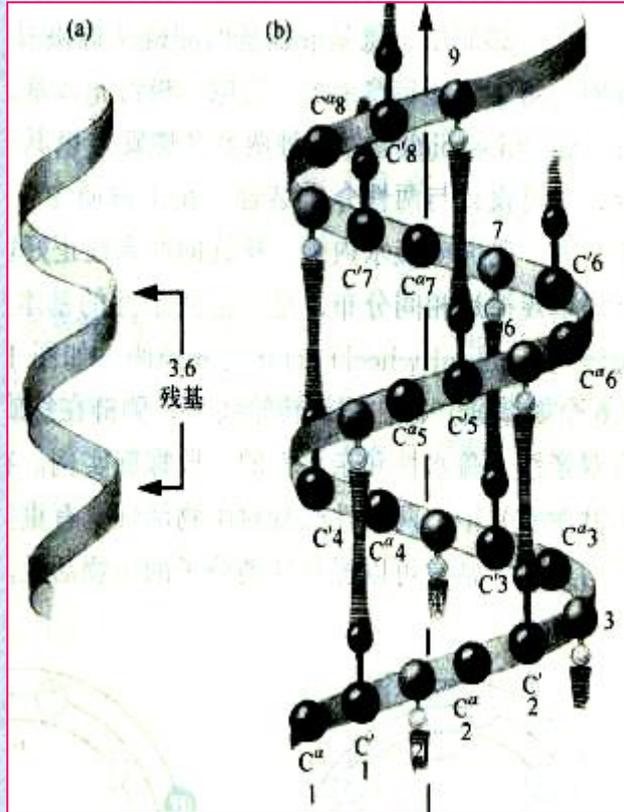
## 2. 花式，基序，基元 (motif )

- 构成任何一种特征序列或结构的基本单位，是蛋白质的超二级结构。
- 已发现4种结构花式在DNA结合中起主要作用。

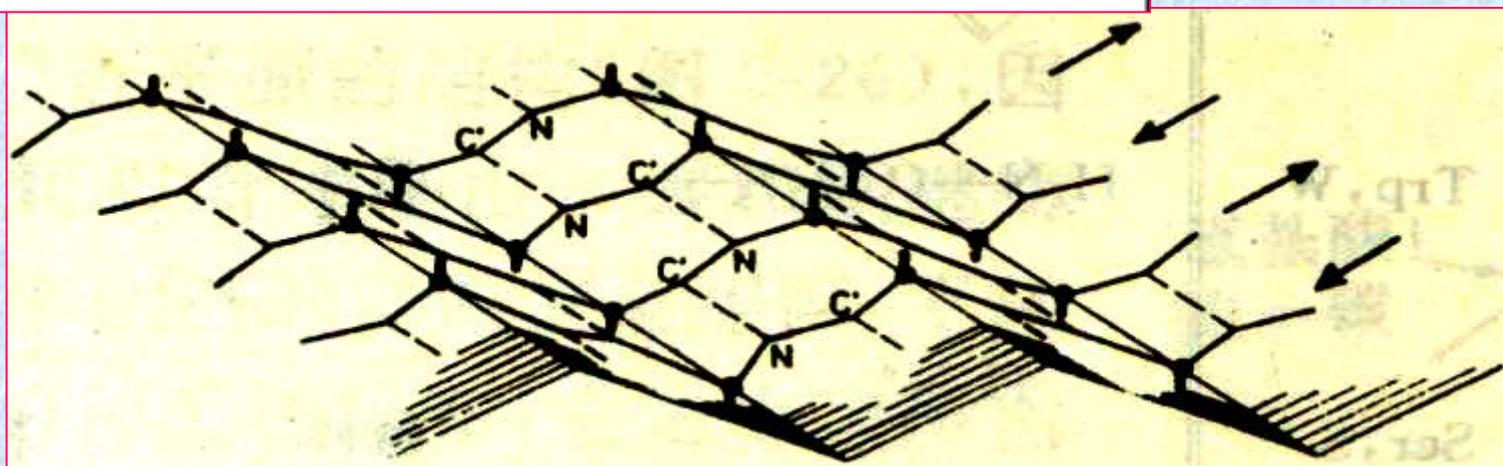
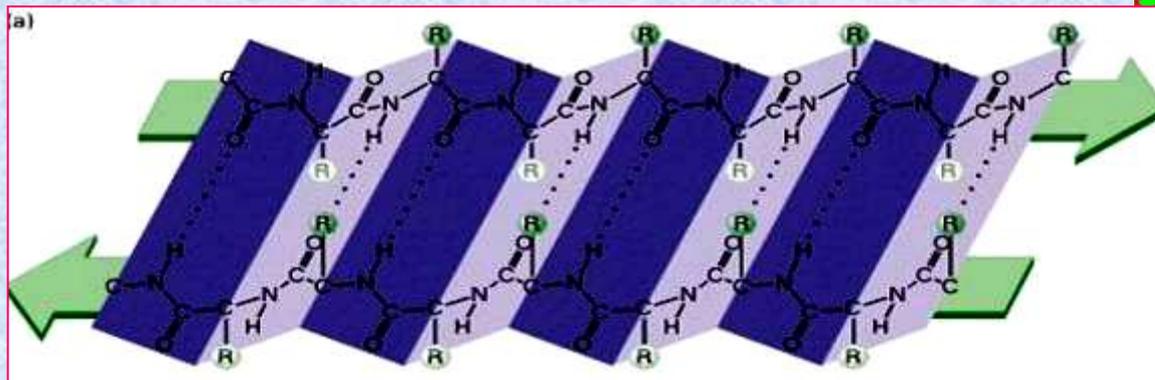




# $\alpha$ -螺旋



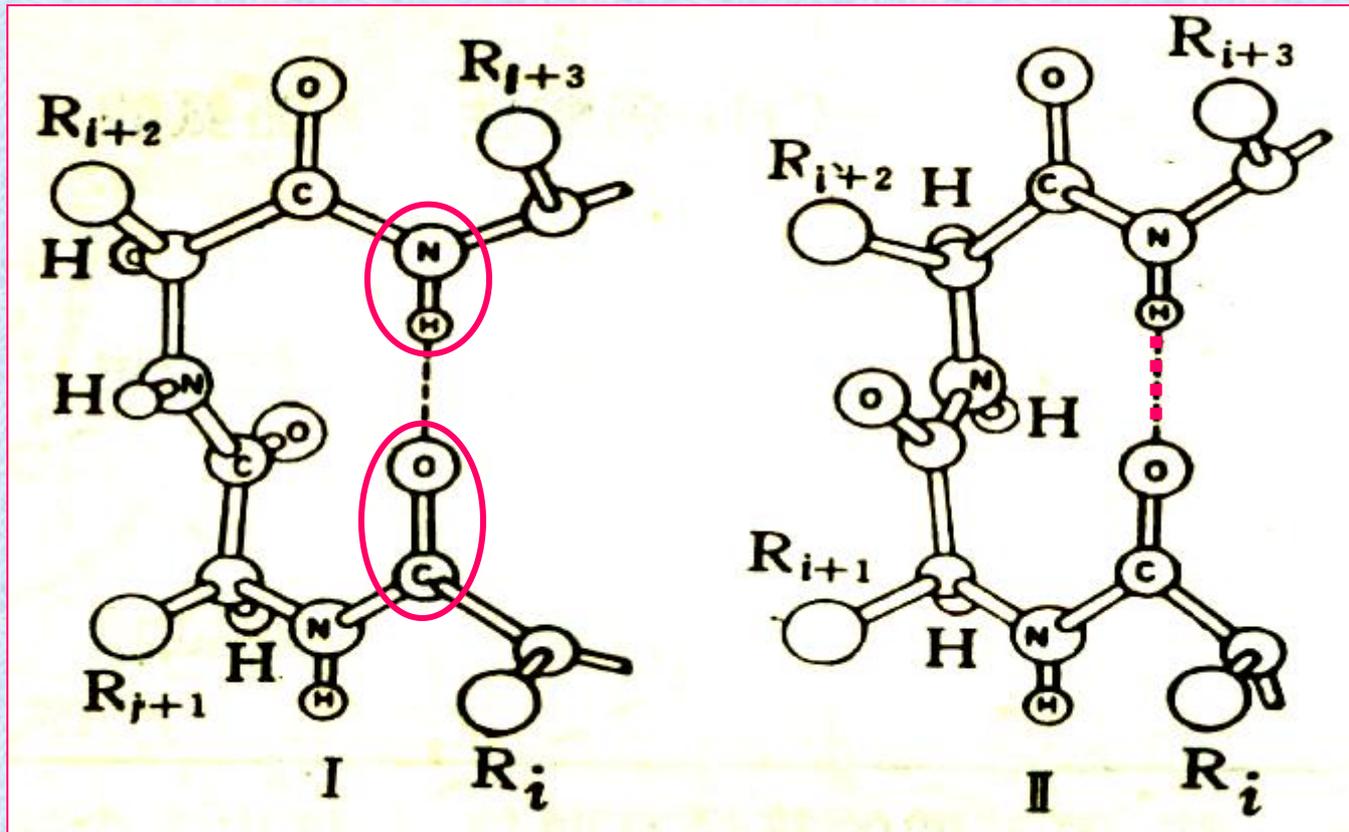
# $\beta$ -折叠





# $\beta$ -turn, 转角

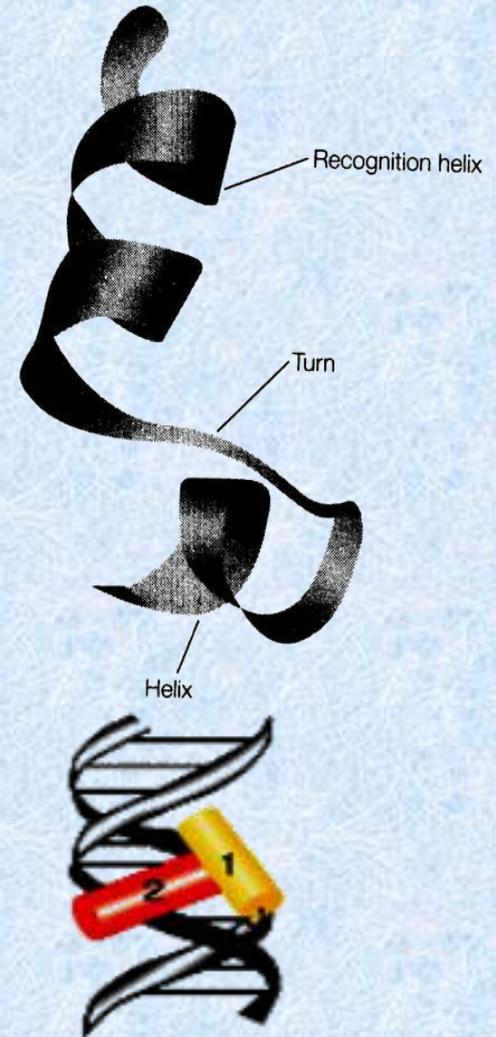
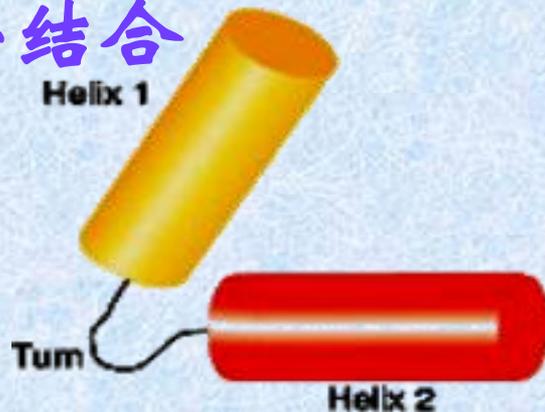
R1的  $\text{>C=O}$  与 R4的  $\text{>NH}$  形成氢键





## (1) 螺旋转角螺旋 (HTH, Helix-turn-helix)

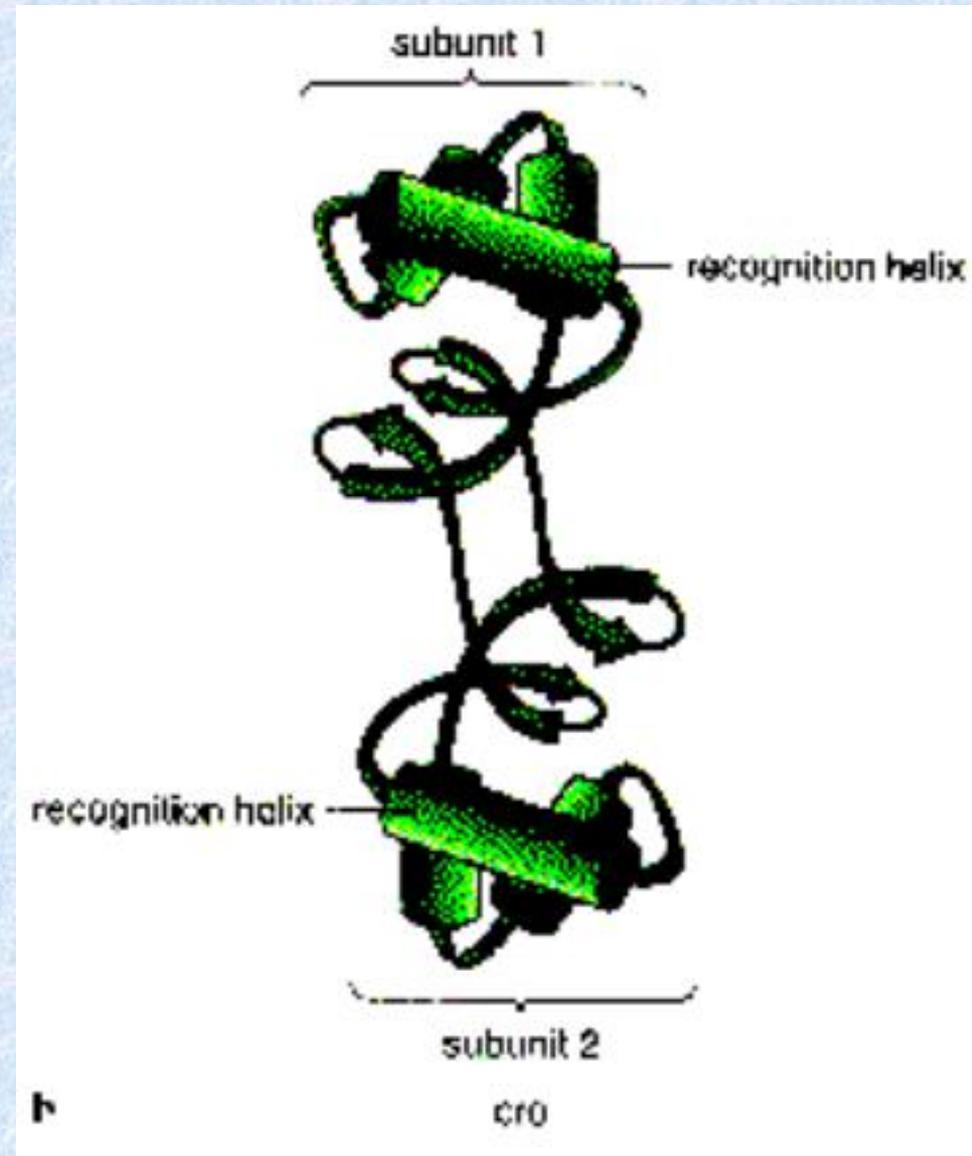
- 2个 $\alpha$ 螺旋被一个 $\beta$ 转角隔开
- 识别螺旋，与DNA在大沟中特异结合
- 穿过大沟，与DNA非特异结合





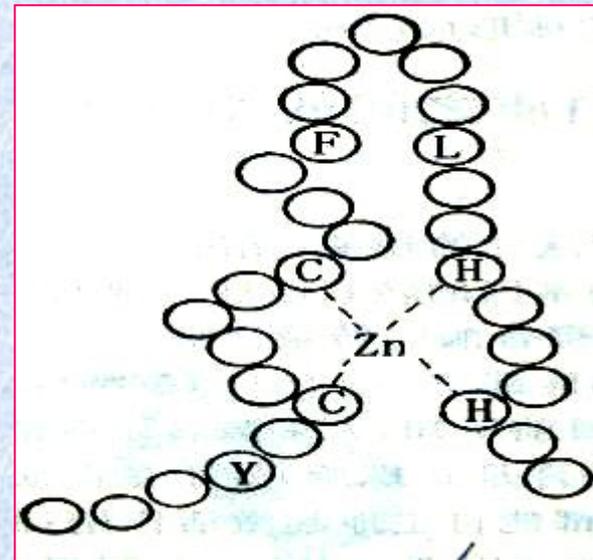
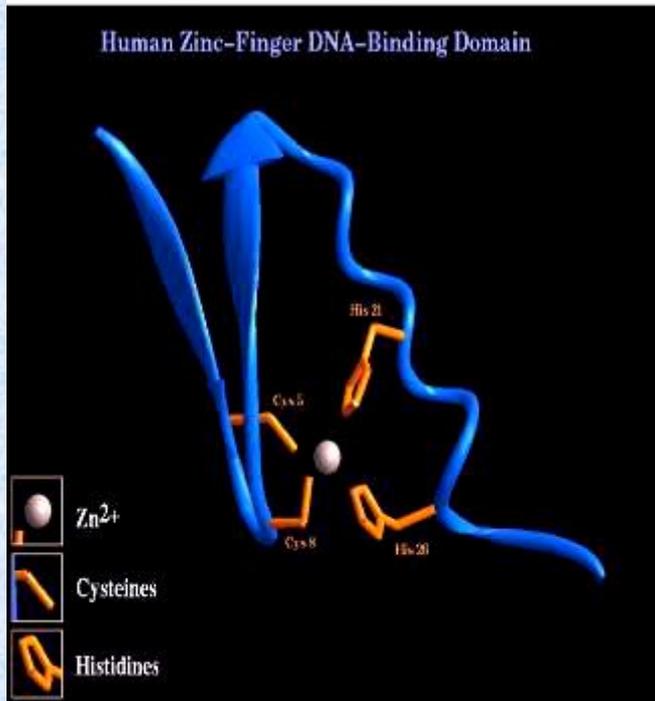
## 许多调控蛋白都有HTH

- $\lambda$  阻遏蛋白与cro蛋白
- CAP
- 果蝇的触角足基因 *Antp*
- 玉米的 *Kn1*
- 水稻的 *OSH1*





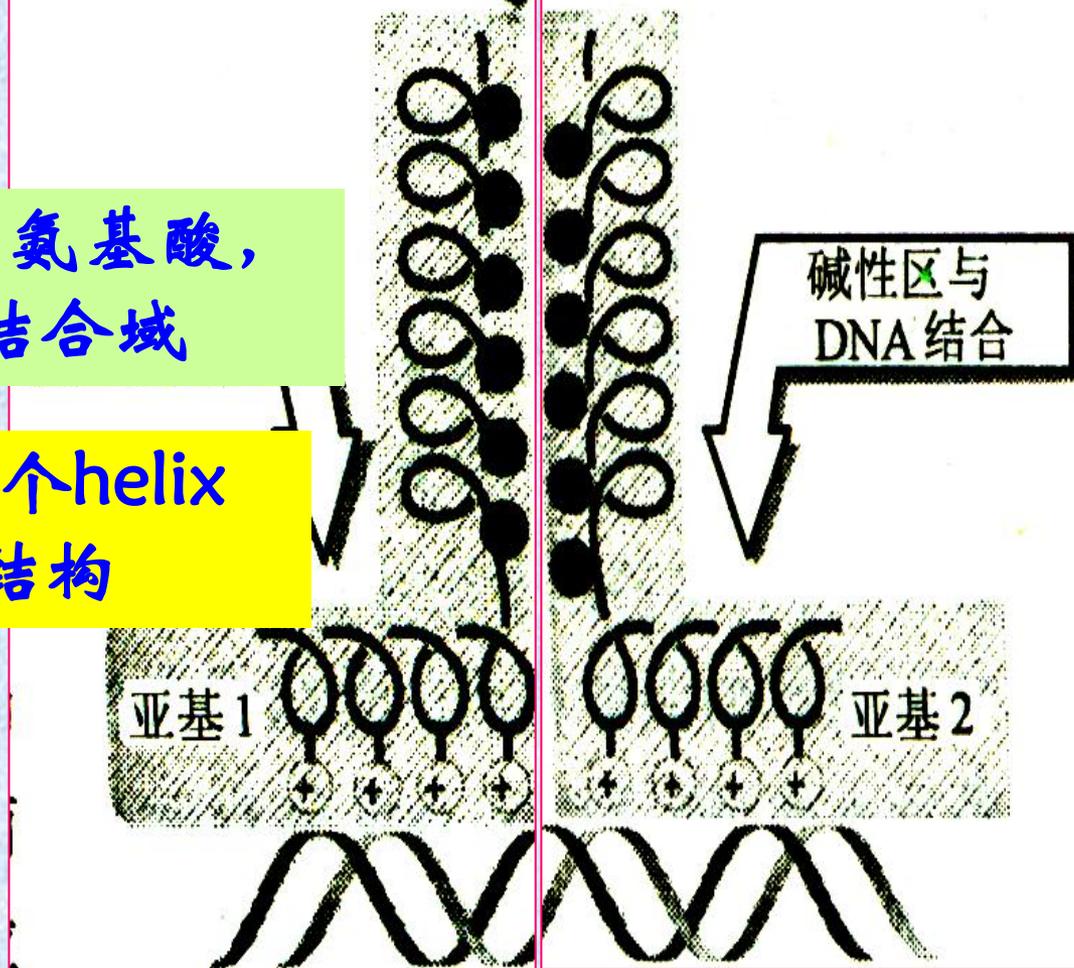
## (2) 锌指结构 (Zinc finger)



-COOH, 每隔7个氨基酸出现一个Leu, 所有Leu出现在同一侧面, 成直线排列, 形成疏水面

-NH<sub>2</sub>, 富含碱性氨基酸, +, 碱性DNA结合域

依靠Leu的疏水作用, 2个helix相互缠绕, 形成拉链结构





### 3. 反式作用因子的种类

- TF(I,II,III)

**通用转录因子**，基础因子：结合在TATA盒上的蛋白质因子，转录必须，TFIIA、TFIIB、TFIID、TFIIE等

**转录调控因子**，上游因子：识别并结合在上游元件UPE上，

**诱导型因子**：结合在应答元件上，活性受调控

- constitutive expression
- inducible expression



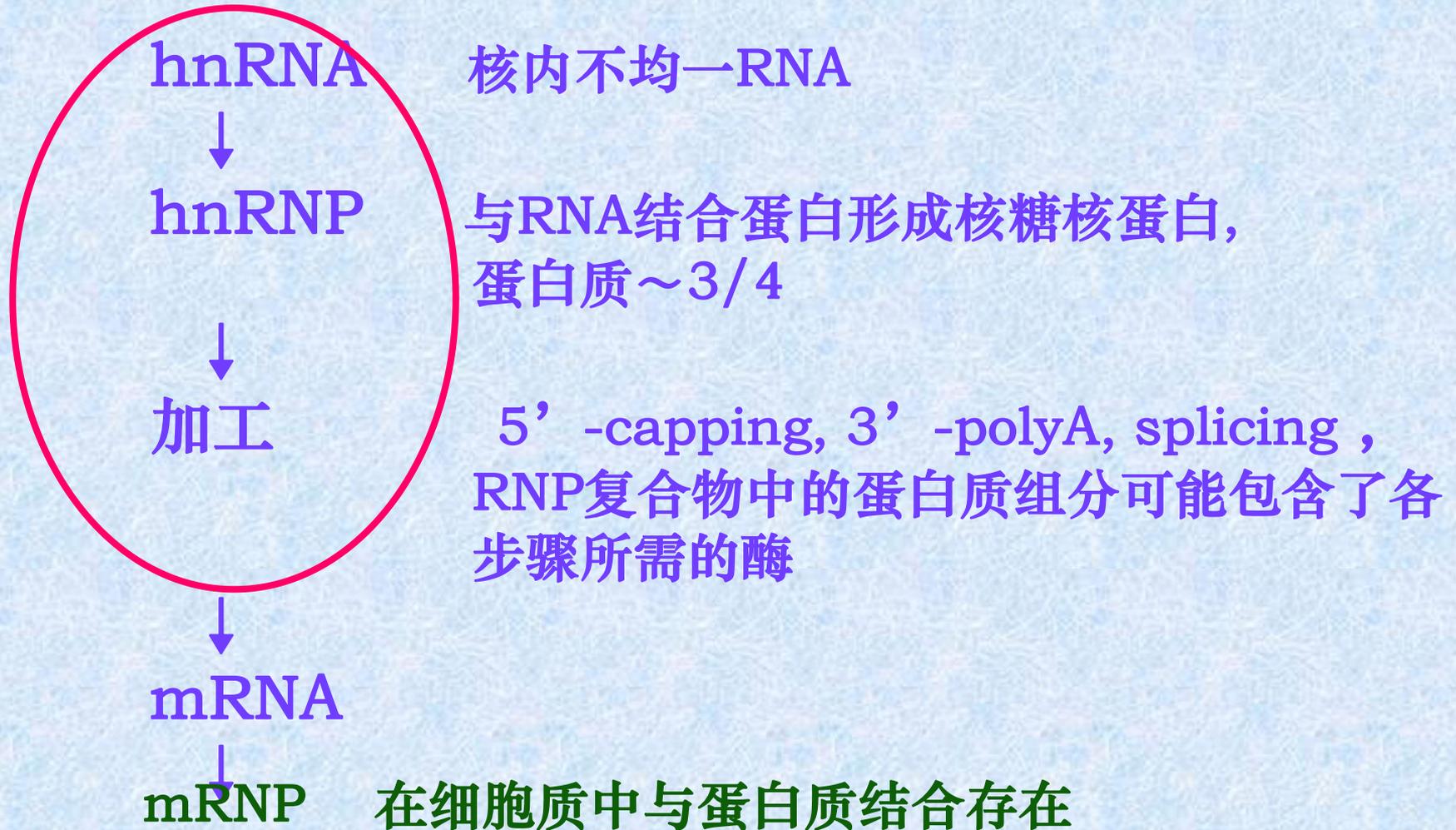
# 第四节 转录后水平的调控

## 一、hnRNA选择加工及运输

- 实验发现，在海胆囊胚细胞中，约有2万种不同序列的hnRNA，其中1.3万种加工形成mRNA；在成体肠细胞中，约有2.5万种hnRNA，只有3000种加工成mRNA。在囊胚中存在，而肠细胞中没有的mRNA序列，大多数可在肠hnRNA中发现。
- 说明海胆中许多基因的转录并不因组织的不同而有很大的差异。不同组织调控自己mRNA水平的主要方式似乎不在转录水平，而在对hnRNA的选择加工，似乎只有一小部分基因的调控发生在转录水平。



除了转录水平调控外，mRNA水平还决定于hnRNA加工、mRNA运输，但对其机制了解不多





## 二、alternative splicing

### 1. 概念

- **组成型拼接**: 一个基因的mRNA前体按一种方式剪切, 产生一种mRNA, 一种蛋白质
- **选择性拼接**: 有些基因的mRNA前体, 按不同方式剪切, 产生两种以上mRNA, 翻译产生多种蛋白质

### 2. 产生原因及类型

- 有两个以上的启动子, 未发现实例
- 有多个加尾信号, 如免疫球蛋白
- 选用不同的拼接位点, 如SV40的T,t抗原
- 几者兼有, 如大鼠降钙素基因相关产物



### 3. 选择性剪接的意义

- Intron的功能之一是使同一个基因表达出多种蛋白质，即扩大DNA中遗传信息的含量
- 高等真核生物基因组很大，完全能容纳更多的基因。为什么一方面它的许多基因非常分散，而另一方面它又使一个基因产生出多种产物？





由于可变剪接机制的多样化，一个基因可以在转录后通过hnRNA的剪接加工而产生两个或更多的蛋白质。因此基因的定义也应随之扩展，即不应以多肽产物为单位，应以**独立转录的一段DNA**作为确定一个基因的标准





## 4. trans-splicing (已经讲述)





### 三、RNA editing

#### 细胞色素氧化酶亚基 II (cox II)

RNA编辑是指遗传信息在mRNA水平上发生改变的过程。即RNA的编码序列与转录产生它的DNA序列不同。





- RNA编辑相继在真核生物和病毒中发现  
如小鼠脑中的谷氨酸受体，哺乳动物载脂蛋白B，植物线粒体中的细胞色素氧化酶亚基
- editing signal? editosome structure?
- 生物学意义：生物适应中的保护措施之一





# 第五节 翻译水平的调控

- 一、翻译起始因子的磷酸化
- 二、mRNA结构
- 三、mRNA稳定性
- 四、蛋白质合成的自体调控





## 第六节 翻译后水平的调控

- 翻译后产生的多数蛋白质无生物活性，必须经过切割加工、水解、化学修饰、剪接
- 某些蛋白质有选择的受到抑制
- 某些蛋白质必须位于细胞内特定位置，如溶酶体、线粒体、叶绿体
- 需同其他蛋白质结合，组装成功能单位，如血红蛋白、微管蛋白、核糖体等，都是由多条蛋白质分子结合在一起形成的功能单位