

第十三章

基因表达调控

Regulation of Gene Expression



The biochemistry and molecular
biology department of CMU

第一节

基本概念与原理

Basic Conceptions and Principle

一、基因表达的概念

* 基因组(genome)

一个细胞或病毒所携带的全部遗传信息或整套基因。

* 基因表达(gene expression)

基因经过转录、翻译, 产生具有特异生物学功能的蛋白质分子的过程。

基因表达是受调控的

二、基因表达的时间性及空间性

(一) 时间特异性

按功能需要, 某一特定基因的表达严格按特定的时间顺序发生, 称之为基因表达的**时间特异性(temporal specificity)**。

多细胞生物基因表达的时间特异性又称**阶段特异性(stage specificity)**。

(二)空间特异性

在个体生长全过程, 某种基因产物在个体按不同组织空间顺序出现, 称之为基因表达的**空间特异性(spatial specificity)**。

基因表达伴随时间顺序所表现出的这种分布差异, 实际上是由细胞在器官的分布决定的, 所以空间特异性又称**细胞或组织特异性(cell or tissue specificity)**。

三、基因表达的方式

按对刺激的反应性，基因表达的方式分为：

(一)组成性表达

某些基因在一个个体的几乎所有细胞中持续表达，通常被称为管家基因(housekeeping gene)。

无论表达水平高低，管家基因较少受环境因素影响，而是在个体各个生长阶段的大多数或几乎全部组织中持续表达，或变化很小。区别于其他基因，这类基因表达被视为**组成性基因表达(constitutive gene expression)**。

(二) 诱导和阻遏表达

在特定环境信号刺激下，相应的基因被激活，基因表达产物增加，这种基因称为**可诱导基因**。

可诱导基因在特定环境中表达增强的过程，称为**诱导(induction)**。

如果基因对环境信号应答是被抑制，这种基因是**可阻遏基因**。可阻遏基因表达产物水平降低的过程称为**阻遏(repression)**。

在一定机制控制下，功能上相关的一组基因，无论其为何种表达方式，均需协调一致、共同表达，即为**协调表达(coordinate expression)**，这种调节称为**协调调节(coordinate regulation)**。

四、基因表达调控的生物学意义

(一) 适应环境、维持生长和增殖

(二) 维持个体发育与分化

五、基因表达调控的基本原理

(一) 基因表达的多级调控

基因
激活

转录起始

转录后加工

mRNA降解

蛋白质翻译

翻译后加工修饰

蛋白质降解等

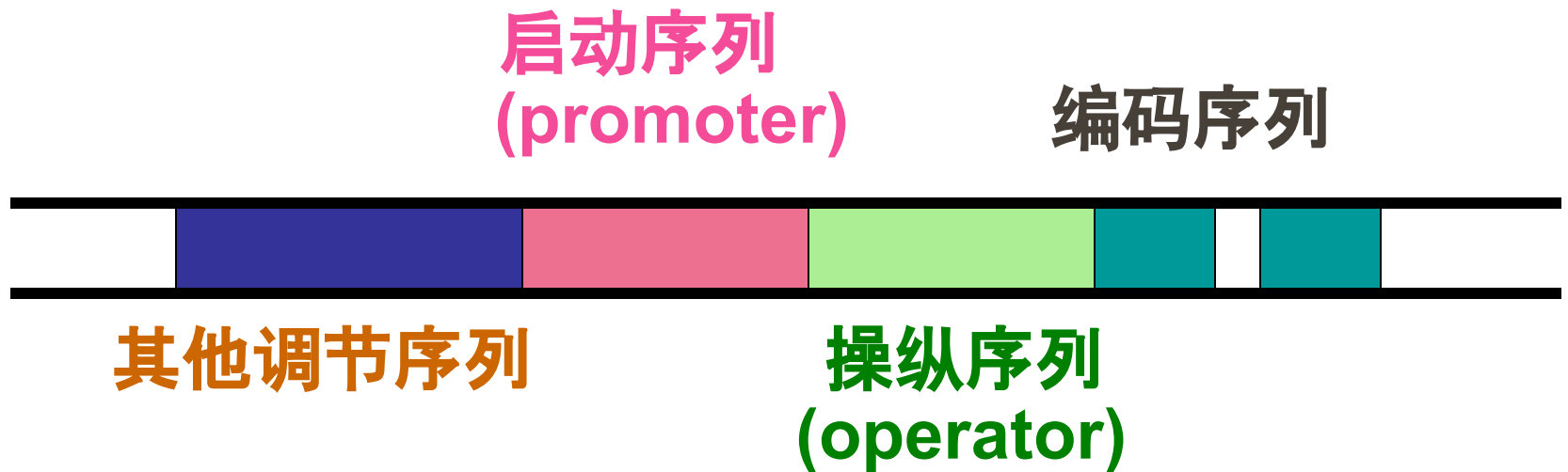
(二) 基因转录激活调节基本要素

基因表达的调节与**基因**的结构、性质，生物个体或细胞所处的内、外**环境**，以及细胞内所存在的转录**调节蛋白**有关。

1. 特异DNA序列和调节蛋白质

原核生物

—— 操纵子(operon) 机制



蛋白质因子 → 特异DNA序列

1) 启动序列

是RNA聚合酶结合并启动转录的特异DNA序列。

是

-10区

RNA转录起始

	RNA聚合酶结合并启动转录的特异DNA				
<i>trp</i>	TTGACA	N17	TTAACT	N7	A
<i>tRNA^{Tyr}</i>	TTACA	N16	TATGAT	N7	A
<i>lac</i>	TTTACA	N17	TATGTT	N6	A
<i>recA</i>	TTGATA	N16	TATAAT	N7	A
<i>Ara BAD</i>	CTGACG	N16	TACTGT	N6	A

TTGACA

TATAAT

共有序列

共有序列(consensus sequence) 决定启动序列的转录活性大小。

某些特异因子(蛋白质)决定RNA聚合酶对一个或一套启动序列的特异性识别和结合能力。

2) 操纵序列

——阻遏蛋白(repressor)的结合位点

当操纵序列结合有阻遏蛋白时，会阻碍RNA聚合酶与启动序列的结合，或是RNA聚合酶不能沿DNA向前移动，阻碍转录。



3) 其他调节序列、调节蛋白

例如

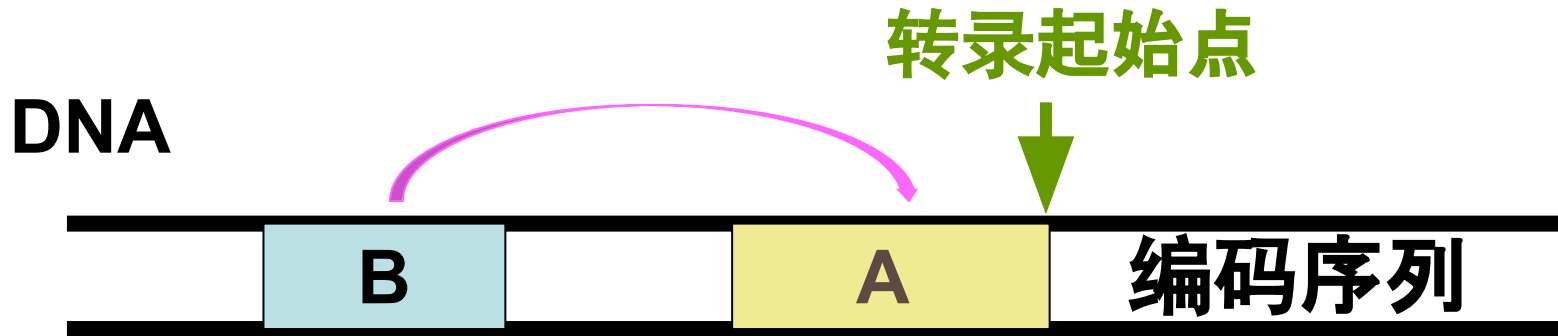
激活蛋白(activator)可结合启动序列邻近的DNA序列，促进RNA聚合酶与启动序列的结合，增强RNA聚合酶活性。

有些基因在没有激活蛋白存在时，RNA聚合酶很少或完全不能结合启动序列。

真核生物

1) 顺式作用元件(cis-acting element)

——可影响自身基因表达活性的DNA序列



不同真核生物的顺式作用元件中也会发现一些共有序列，如TATA盒、CAAT盒等，这些共有序列是RNA聚合酶或特异转录因子的结合位点。

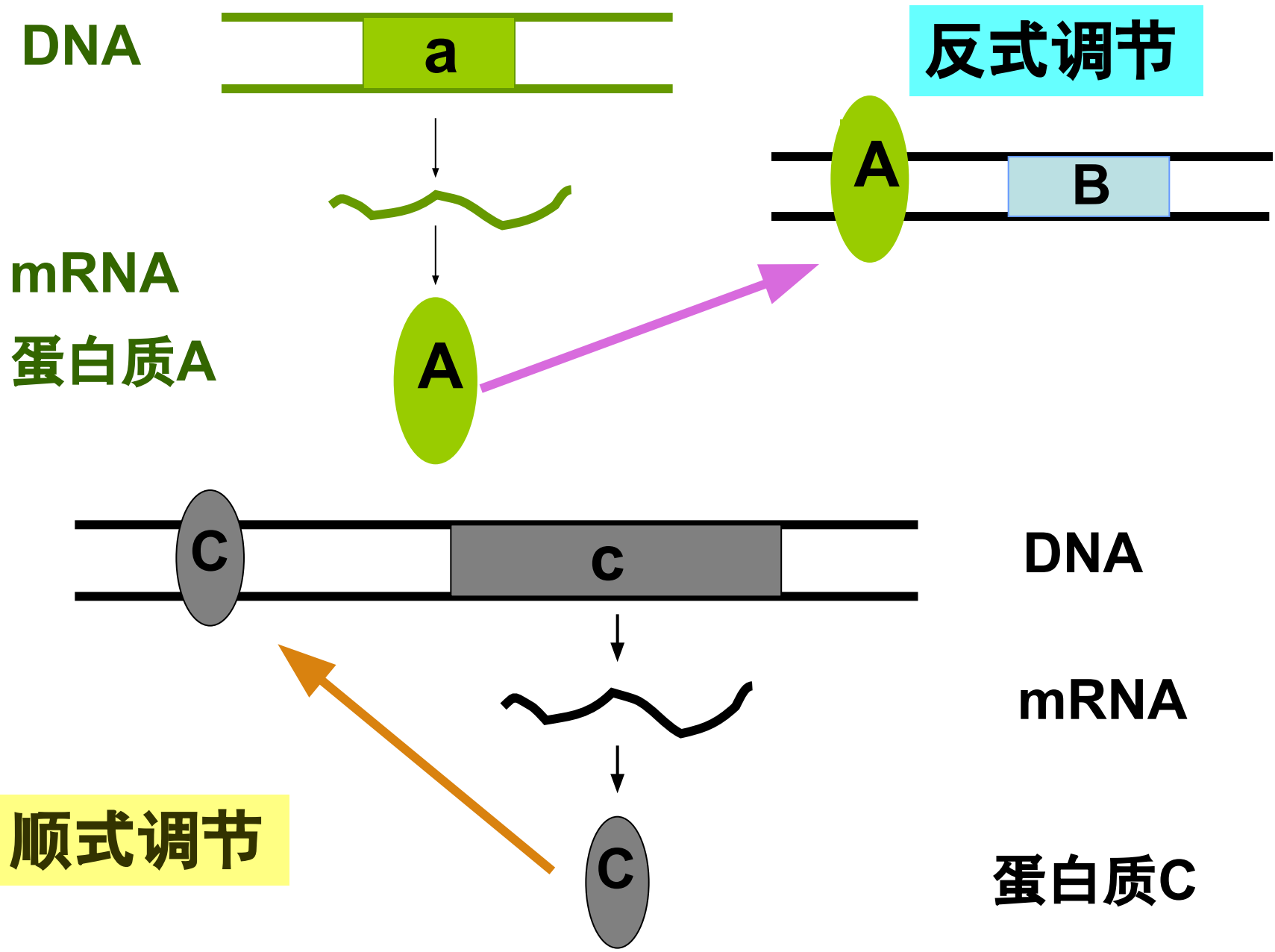
2) 真核基因的调节蛋白

反式作用因子(trans-acting factor)

由某一基因表达产生的蛋白质因子，通过与另一基因的特异的顺式作用元件相互作用，调节其表达。

这种调节作用称为**反式作用**。

还有蛋白质因子可特异识别、结合自身基因的调节序列，调节自身基因的表达，称**顺式作用**。



2. DNA - 蛋白质 蛋白质-蛋白质 的相互作用

指的是反式作用因子与顺式作用元件之间的特异识别及结合。通常是非共价结合，被识别的DNA结合位点通常呈对称、或不完全对称结构。

绝大多数调节蛋白质结合DNA前，需通过蛋白质-蛋白质相互作用，形成二聚体(dimer)或多聚体(polymer)。

3. RNA聚合酶

(1) 原核启动序列/真核启动子与RNA聚合酶活性

RNA聚合酶与其的亲和力，影响转录。

(2) 调节蛋白与RNA聚合酶活性

一些特异调节蛋白在适当环境信号刺激下表达，然后通过DNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质相互作用影响RNA聚合酶活性。

第二节

原核基因转录调节

**Regulation of Prokaryotic
Gene Transcription**

一、原核基因转录调节特点

——调节的主要环节在**转录起始**

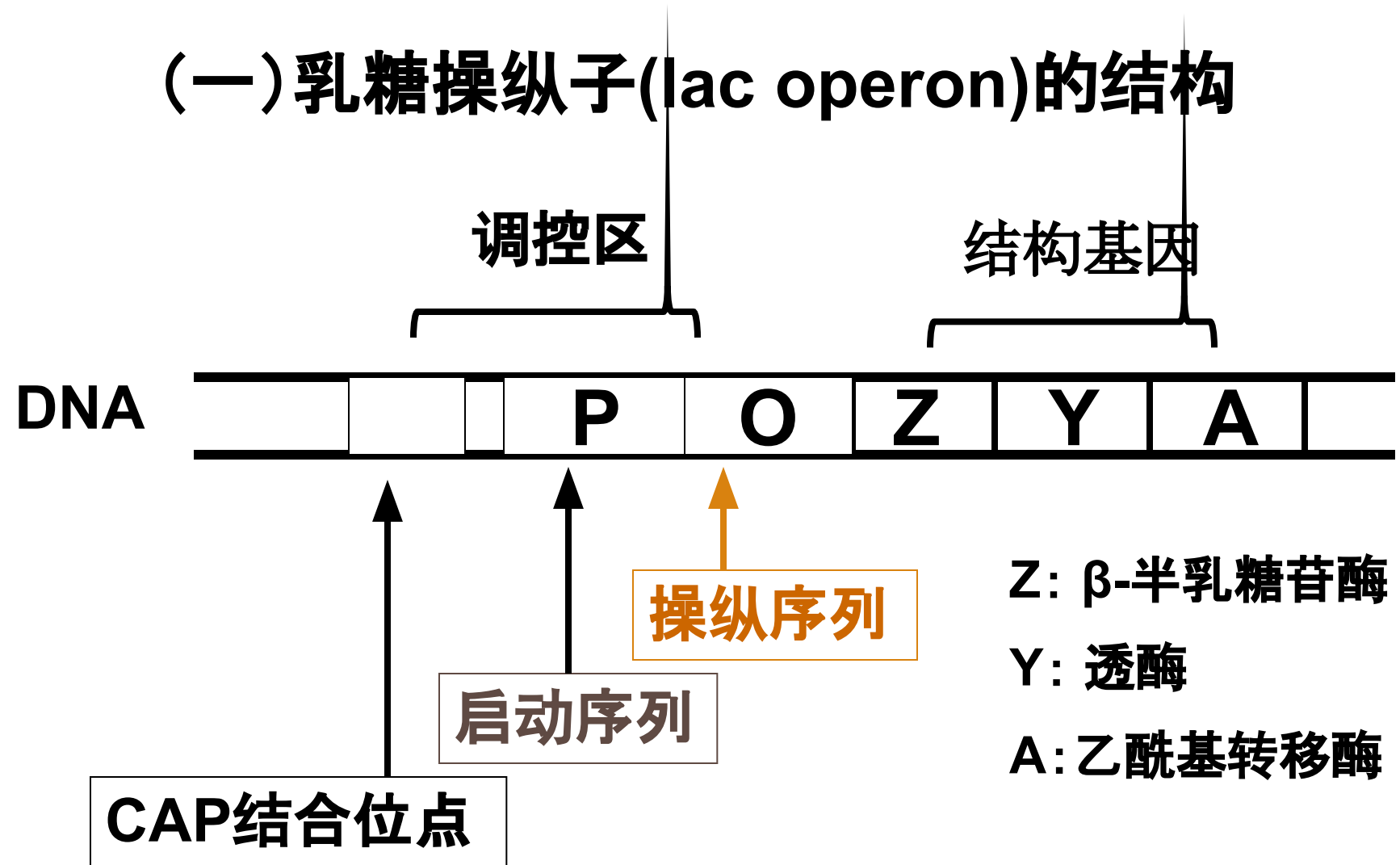
(一) σ 因子决定RNA聚合酶识别特异性

(二) 操纵子模型的普遍性

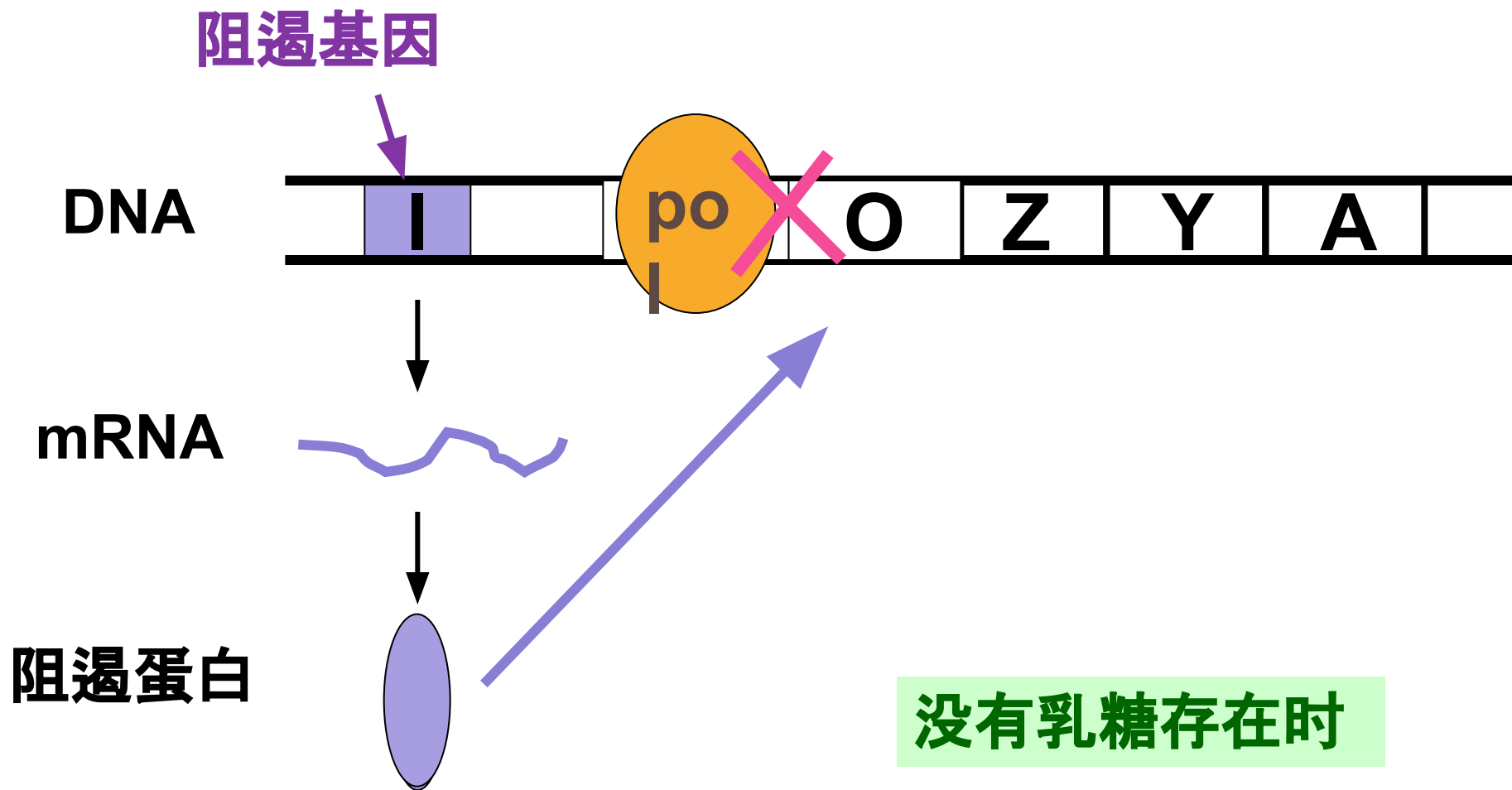
(三) 阻遏蛋白与阻遏机制的普遍性

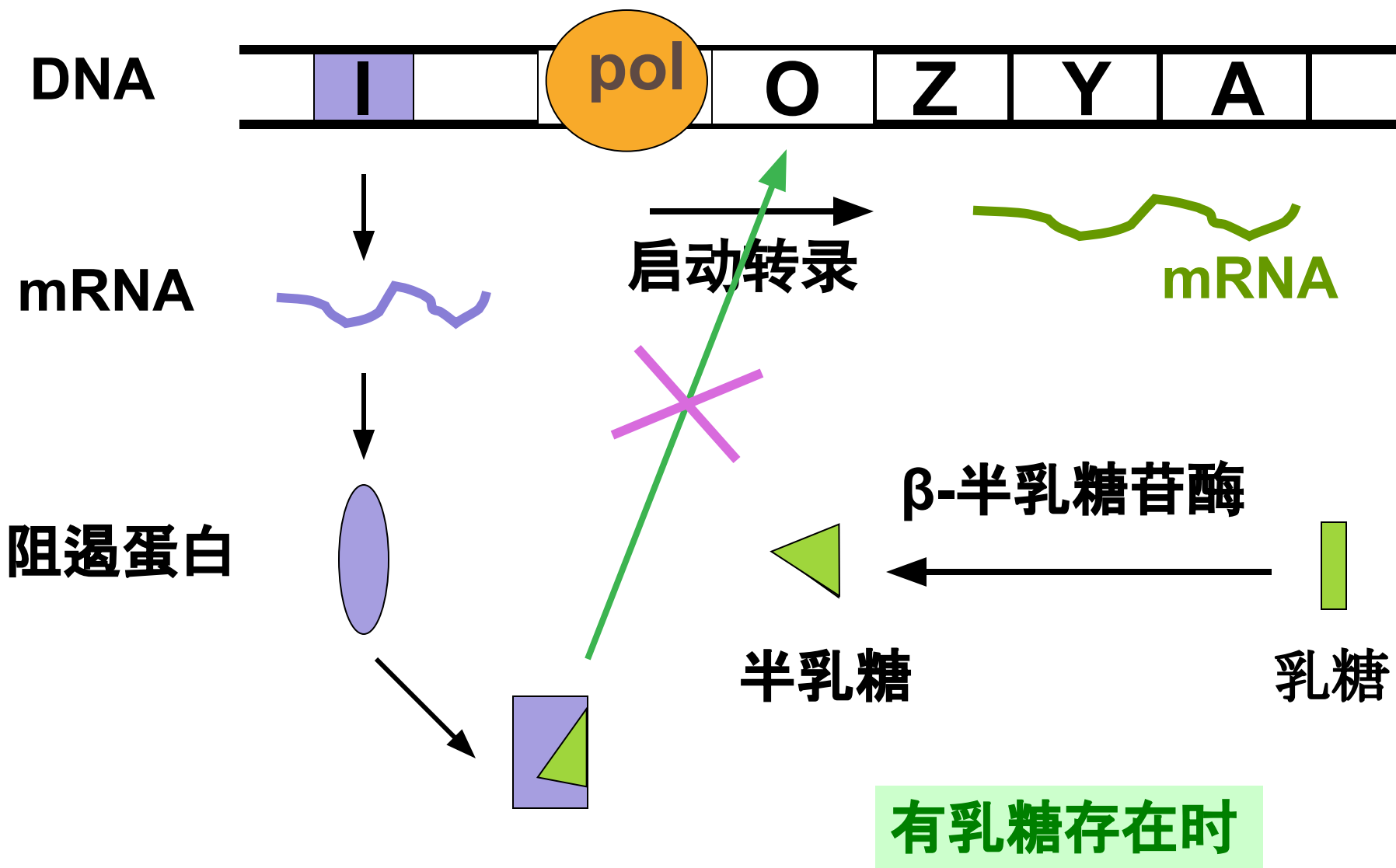
二、乳糖操纵子调节机制

(一) 乳糖操纵子(lac operon)的结构



(二) 阻遏蛋白的负性调节

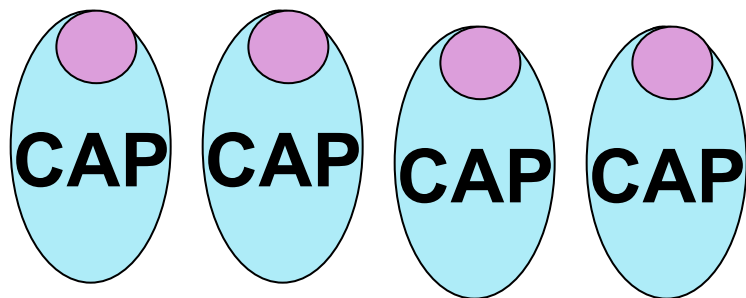
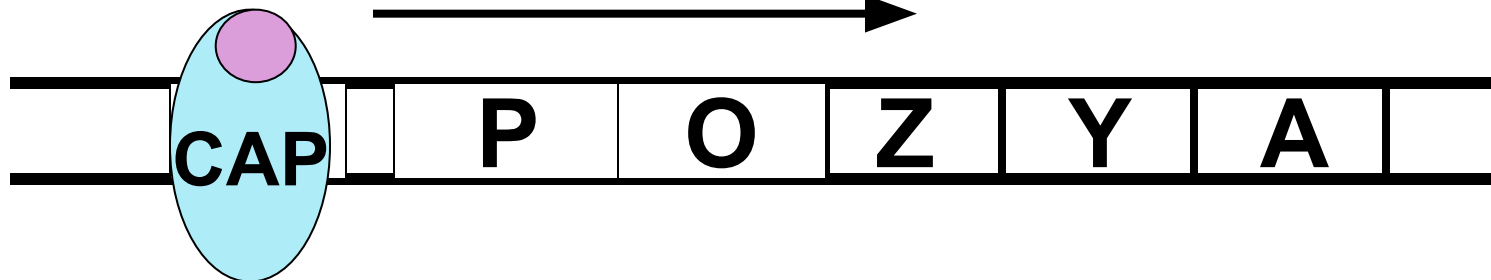




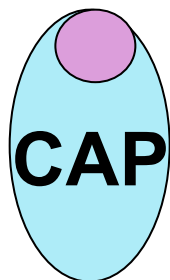
(三) CAP的正性调节

++++ 转录
→

DNA



无葡萄糖, cAMP浓度高时



有葡萄糖, cAMP浓度低时

(四)协调调节

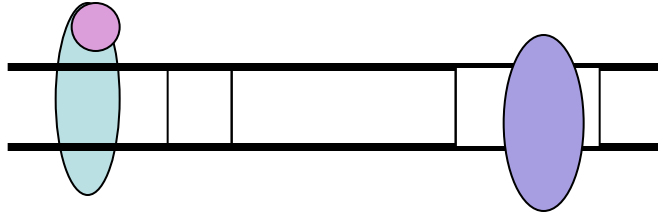
- ※当阻遏蛋白封闭转录时, CAP对该系统不能发挥作用;
- ※如无CAP存在, 即使没有阻遏蛋白与操纵序列结合, 操纵子仍无转录活性。

单纯乳糖存在时, 细菌利用乳糖作碳源;
若有葡萄糖或葡萄糖/乳糖共同存在时, 细菌首先利用葡萄糖。

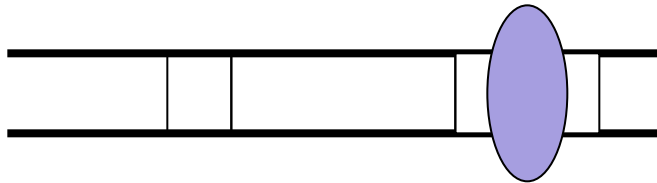
葡萄糖对 lac 操纵子的阻遏作用称**分解代谢阻遏(catabolic repression)**。

低半乳糖时

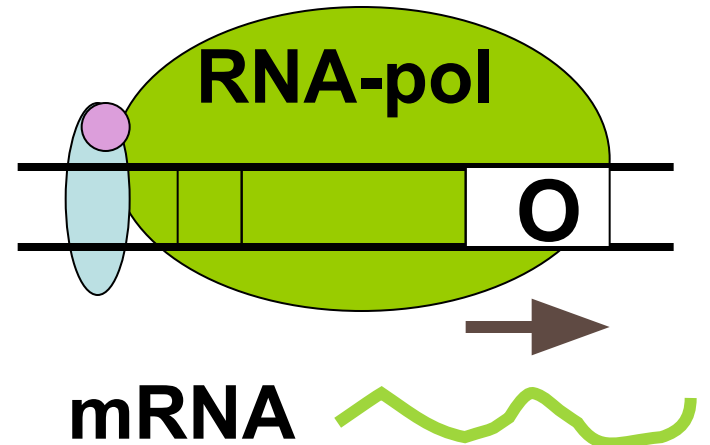
葡萄糖低
cAMP浓度高



葡萄糖高
cAMP浓度低

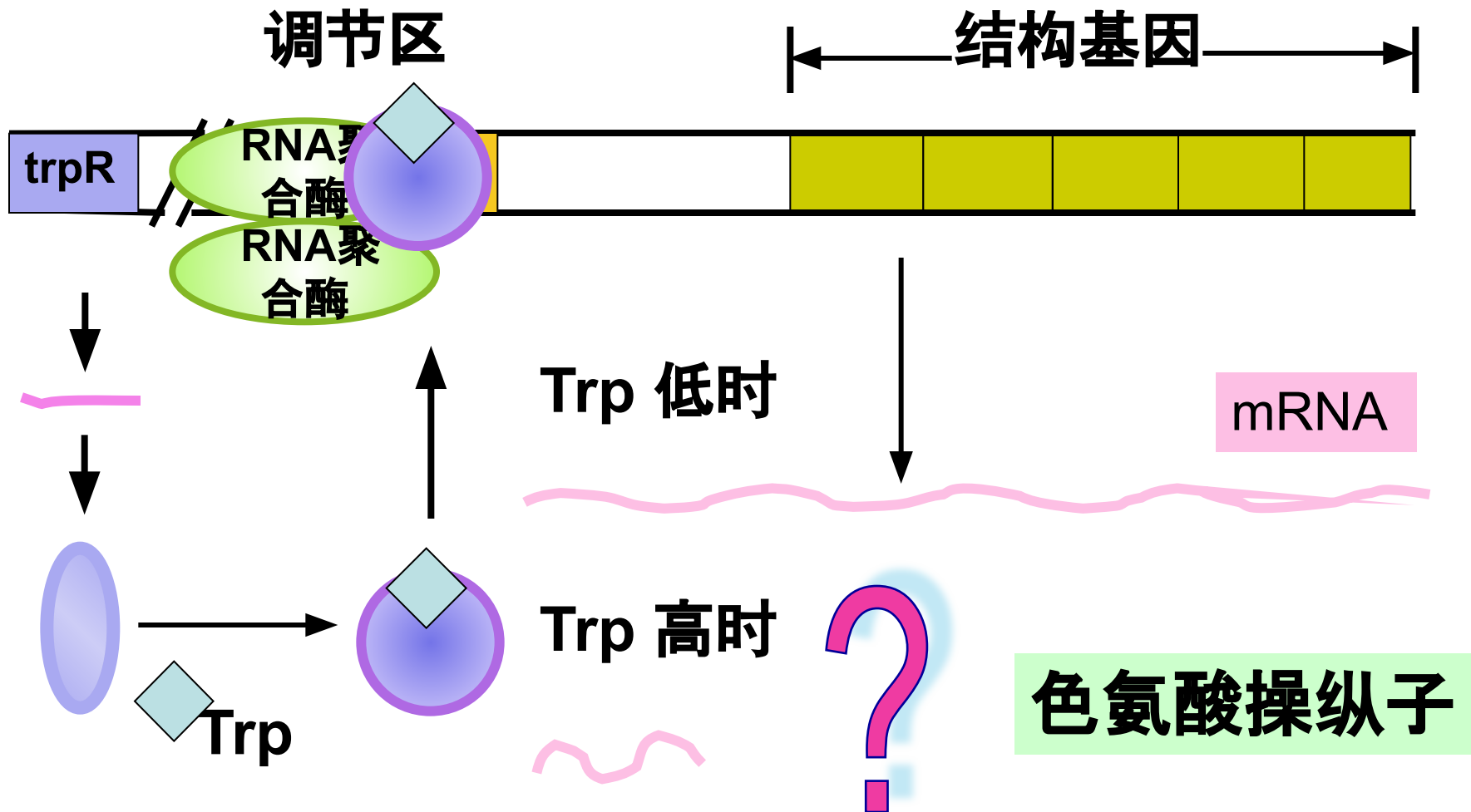


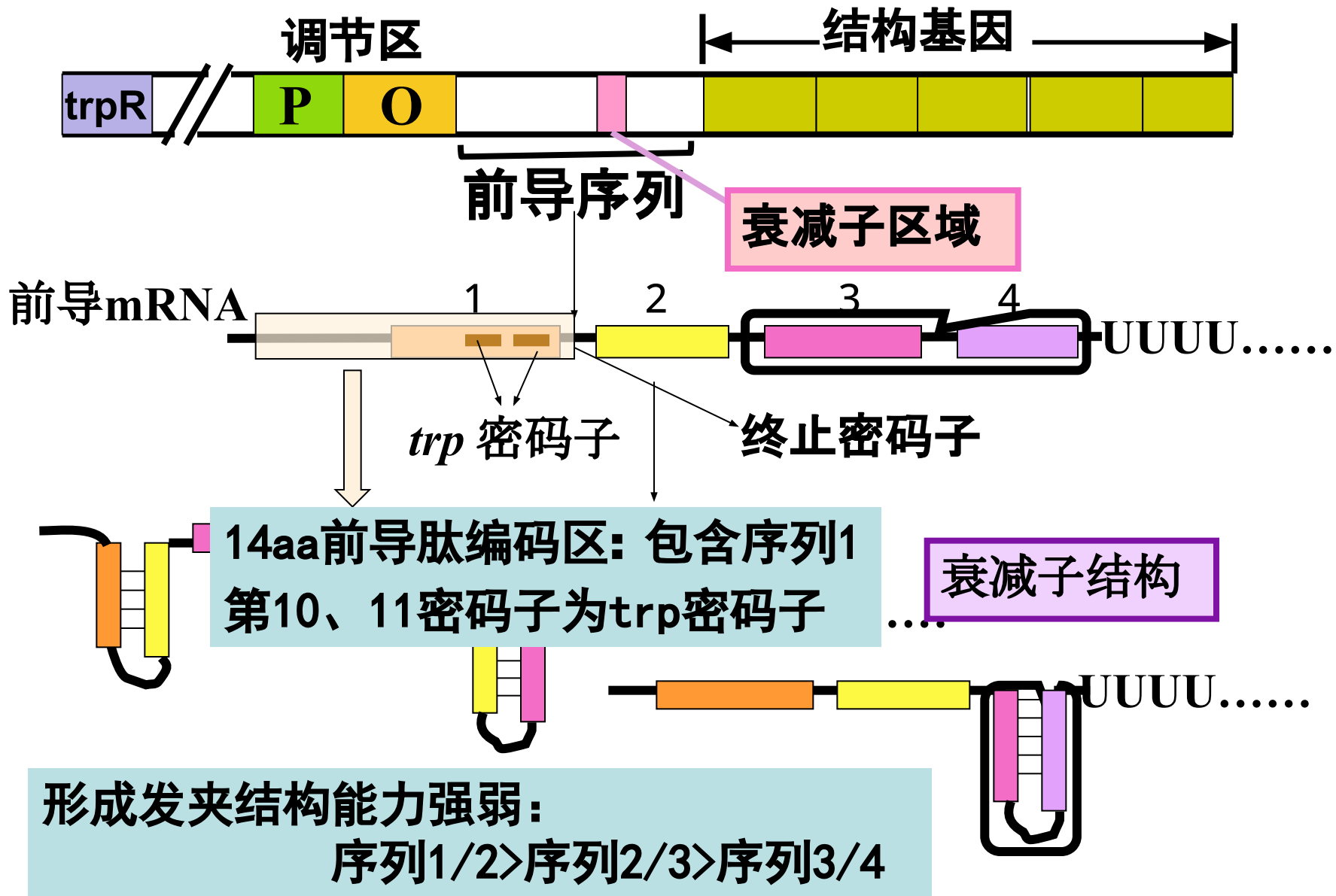
高半乳糖时



三、其他转录调节机制

(一) 转录衰减





转录衰减机制

前导DNA

RNA聚合酶

前导mRNA

UUUU 3'

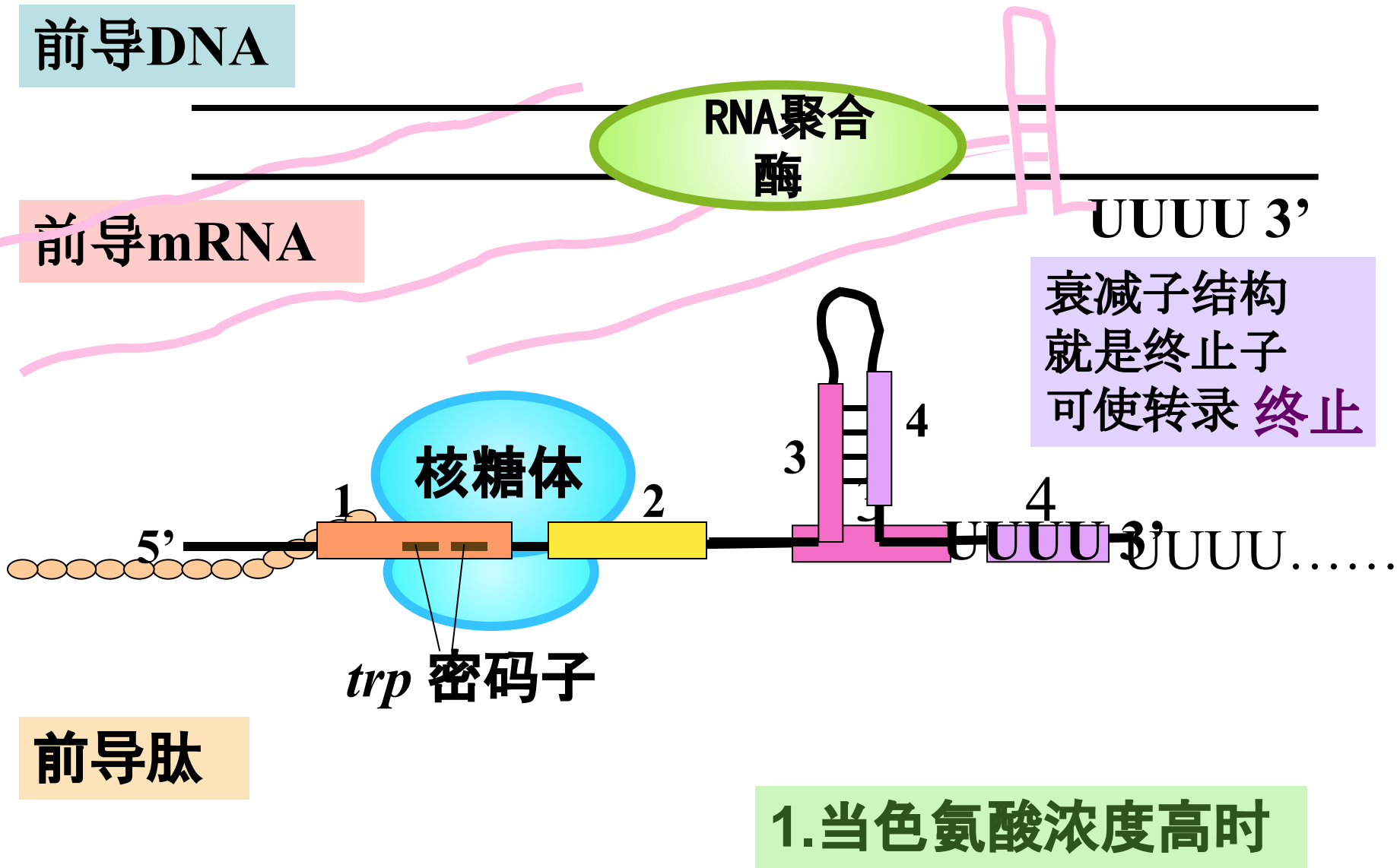
衰减子结构就是终止子
可使转录 **终止**

核糖体

trp 密码子

前导肽

1. 当色氨酸浓度高时



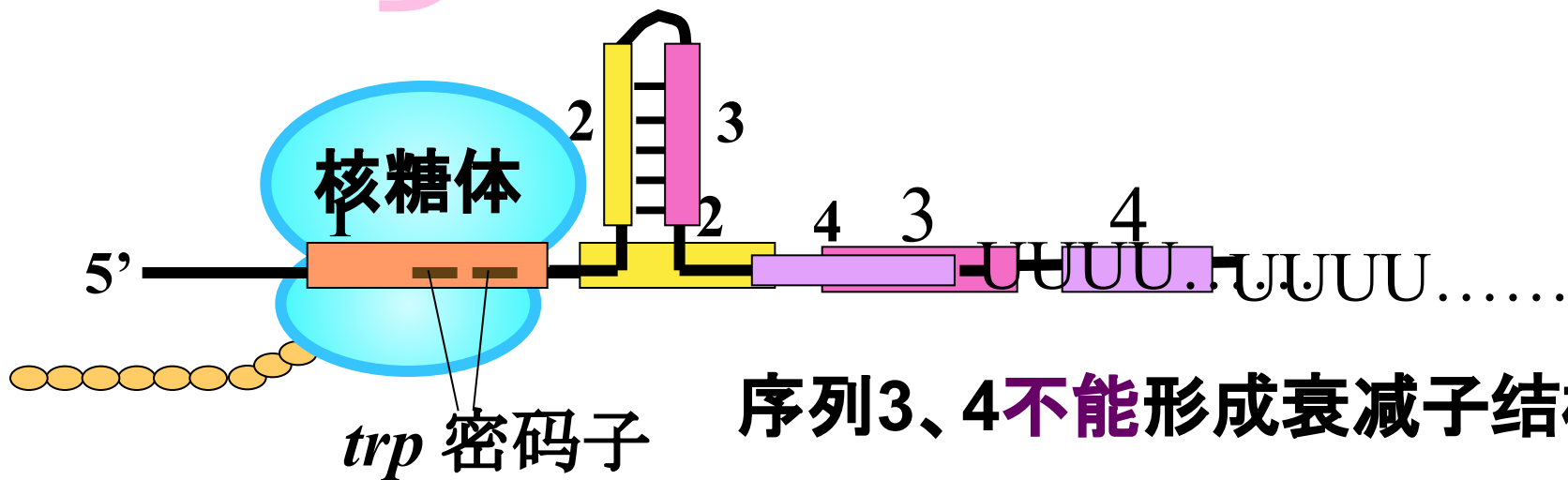
前导DNA

Trp合成酶系相关
结构基因被转录

前导mRNA

RNA聚合
酶

结构基因

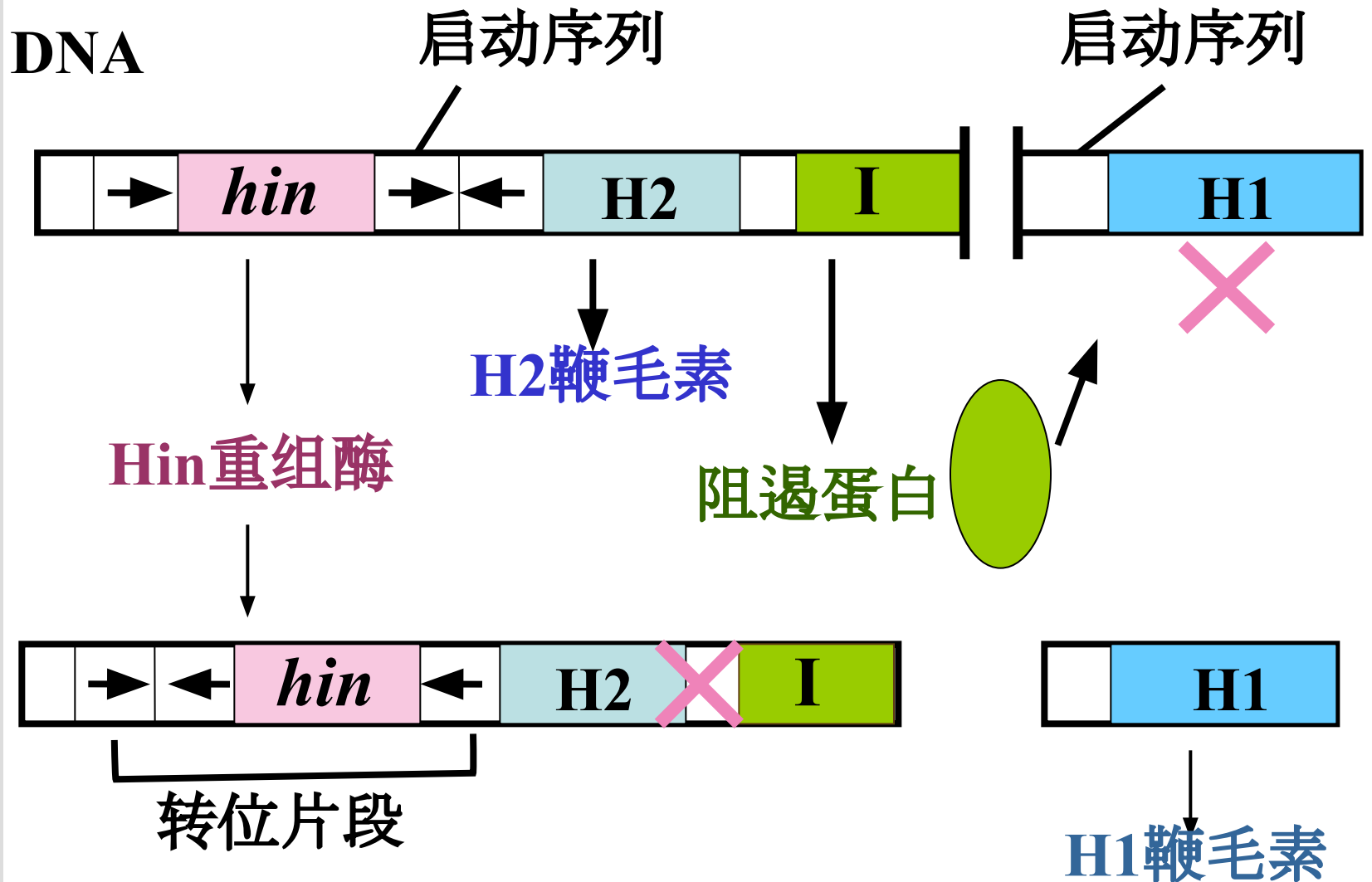


前导肽

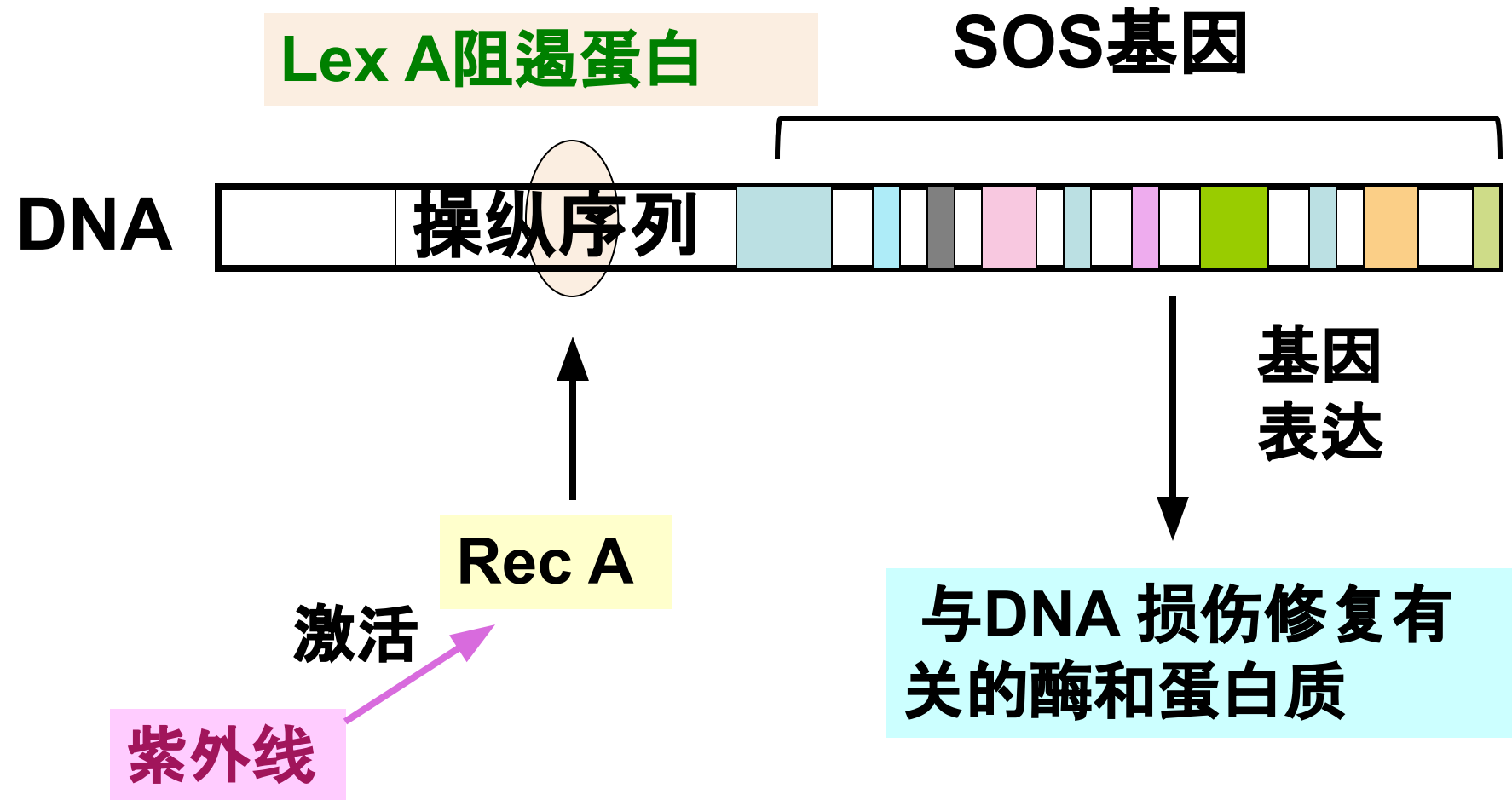
2.当色氨酸浓度低时

(二) 基因重组

沙门菌鞭毛素基因的调节



(三) SOS反应



第三节

真核基因转录调节

Regulation of Eukaryotic
Gene Transcription

一、真核基因组结构特点

(一) 真核基因组结构庞大

哺乳类动物基因组

DNA 约 3×10^9 碱基对

编码基因约有 40000 个, 占总长的6 %

rDNA等重复基因约占 5% ~ 10%

(二) 单顺反子

单顺反子(monocistron)

即一个编码基因转录生成一个mRNA分子, 经翻译生成一条多肽链。

(三) 重复序列

多拷贝序列 { 高度重复序列(10^6 次)
 { 中度重复序列($10^3 \sim 10^4$ 次)

单拷贝序列(一次或数次)

(四) 基因不连续性

二、真核基因表达调控特点

(一) RNA聚合酶

(二) 活性染色体结构变化

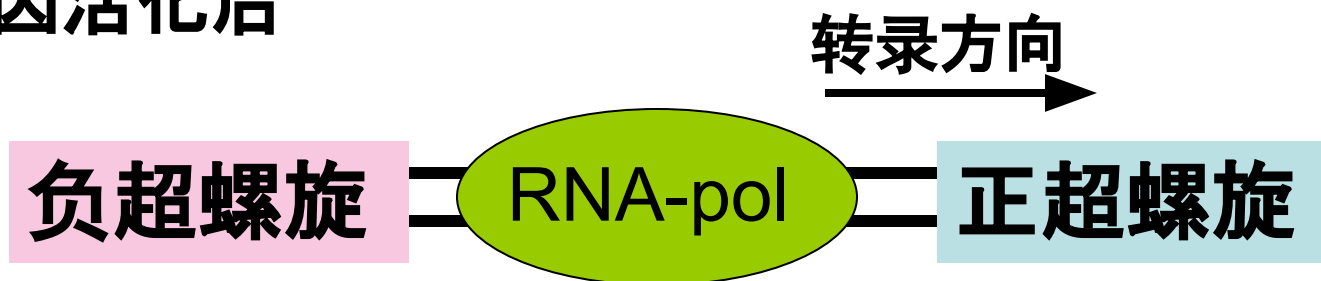
1. 对核酸酶敏感

活化基因常有超敏位点，位于调节蛋白结合位点附近。

2. DNA拓扑结构变化

天然双链DNA均以负性超螺旋构象存在；

基因活化后



3. DNA碱基修饰变化

真核DNA约有5%的胞嘧啶被甲基化，
甲基化范围与基因表达程度呈反比。

4. 组蛋白变化

- ① 富含Lys组蛋白水平降低
- ② H2A, H2B二聚体不稳定性增加
- ③ 组蛋白修饰
- ④ H3组蛋白巯基暴露

(三) 正性调节占主导

(四) 转录与翻译分隔进行

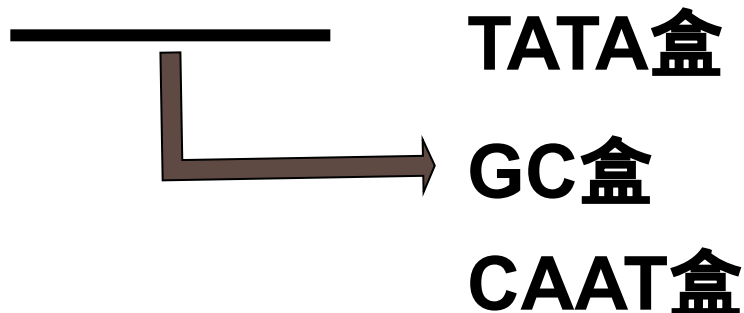
(五) 转录后修饰、加工

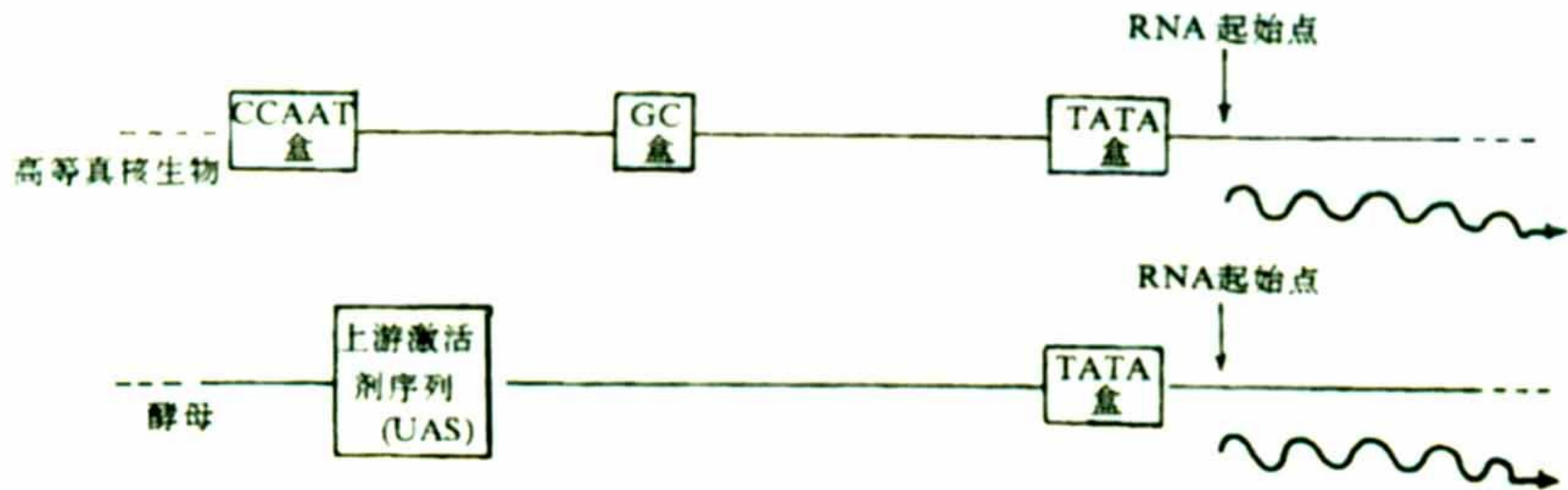
三、真核基因转录激活调节

(一) 顺式作用元件

1. 启动子

真核基因启动子是RNA聚合酶结合位点周围的一组转录控制组件，至少包括一个**转录起始点**以及一个以上的**功能组件**。





真核启动子的典型结构

2. 增强子(enhancer)

指远离转录起始点、决定基因的时间、空间特异性、增强启动子转录活性的DNA序列。

3. 沉默子(silencer)

某些基因的负性调节元件，当其结合特异蛋白因子时，对基因转录起阻遏作用。

(二)反式作用因子

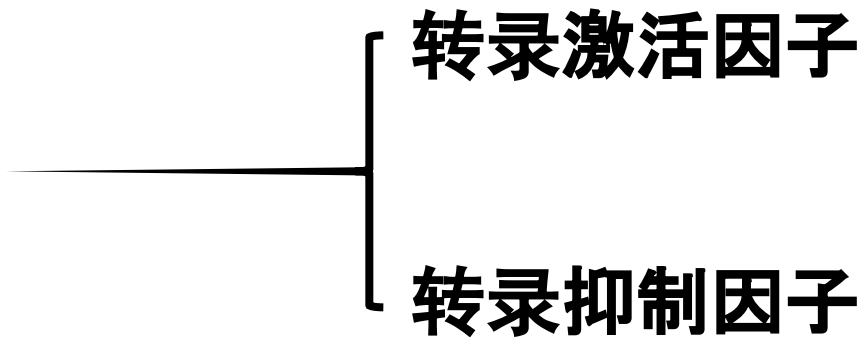
1. 转录调节因子分类(按功能特性)

* 基本转录因子(general transcription factors)

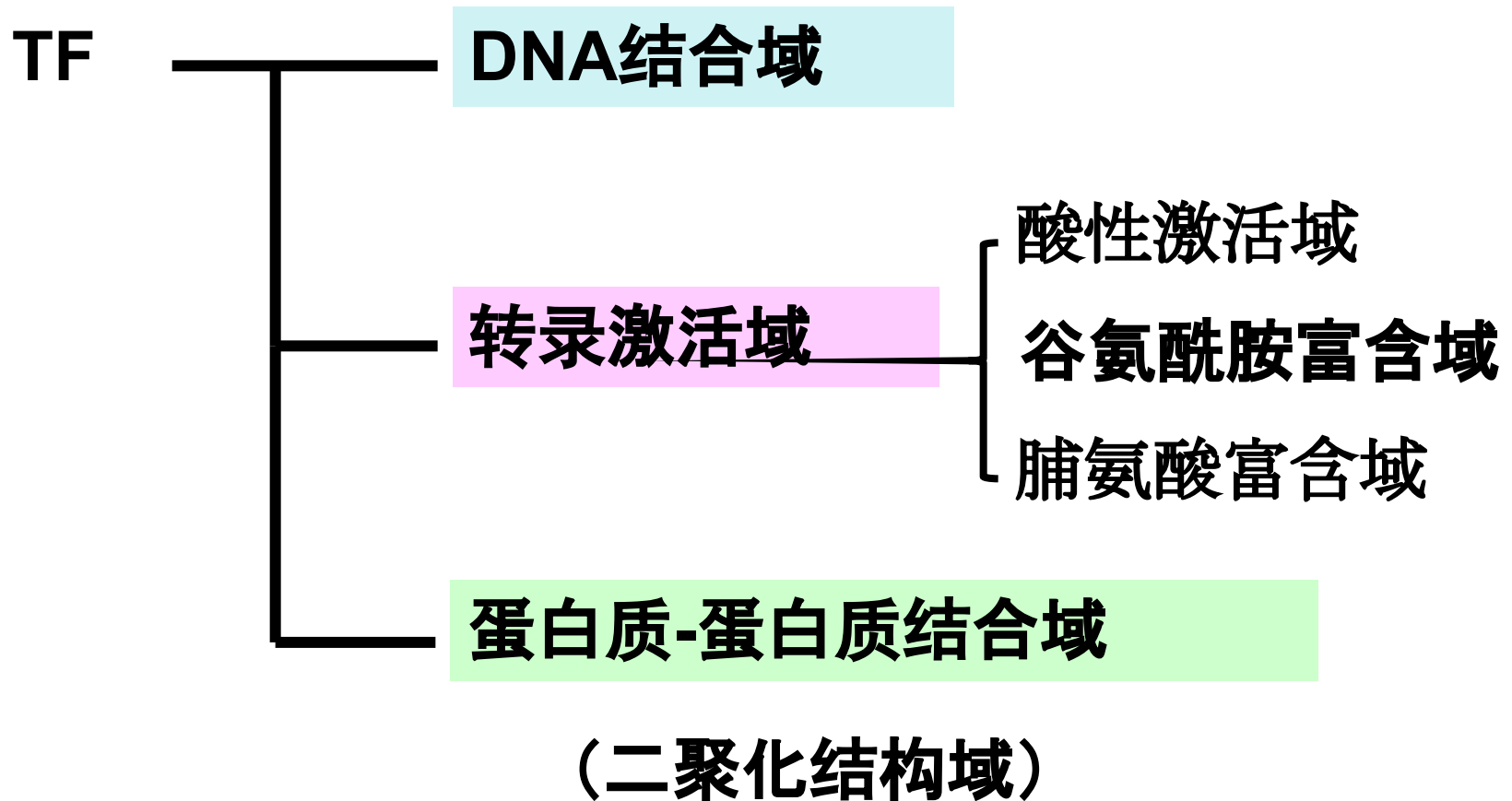
是RNA聚合酶结合启动子所必需的一组蛋白因子, 决定三种RNA(mRNA、tRNA及rRNA)转录的类别。

* 特异转录因子(special transcription factors)

为个别基因转录所必需，决定该基因的时间、空间特异性表达。



2. 转录调节因子结构



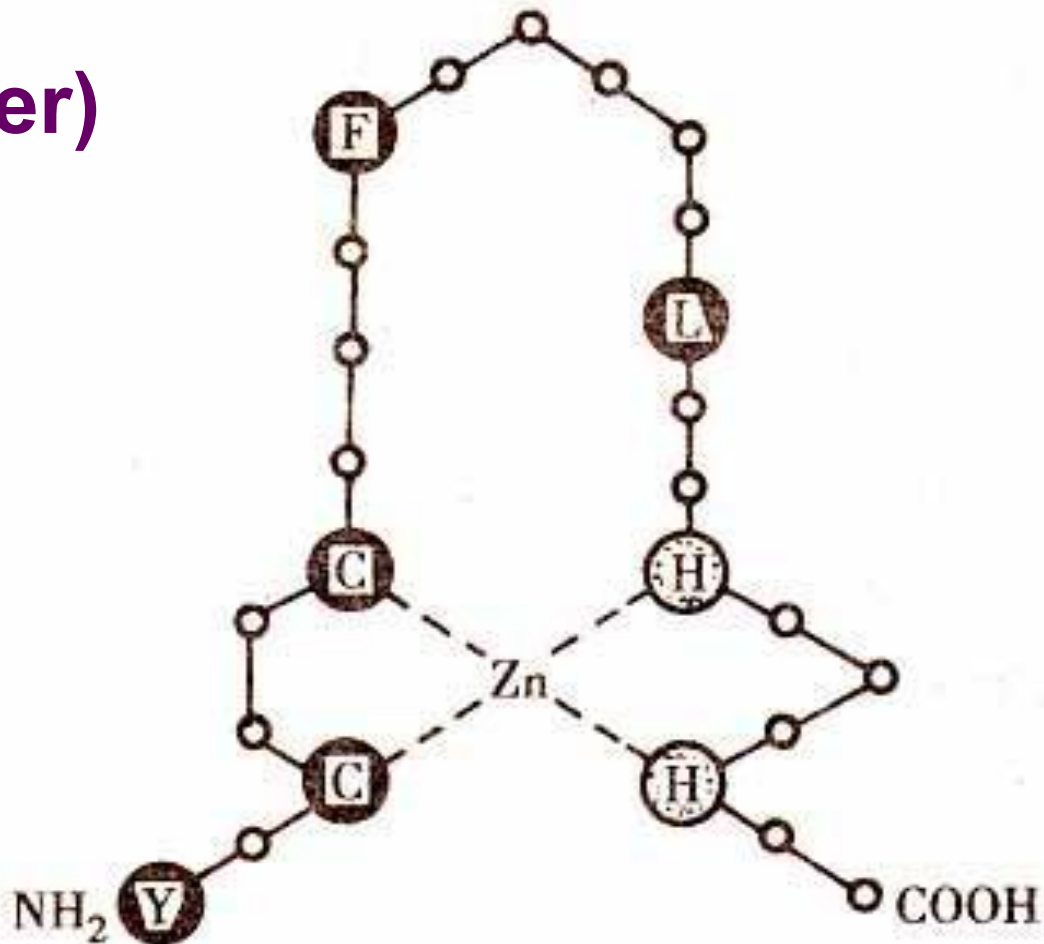
最常见的DNA结合域

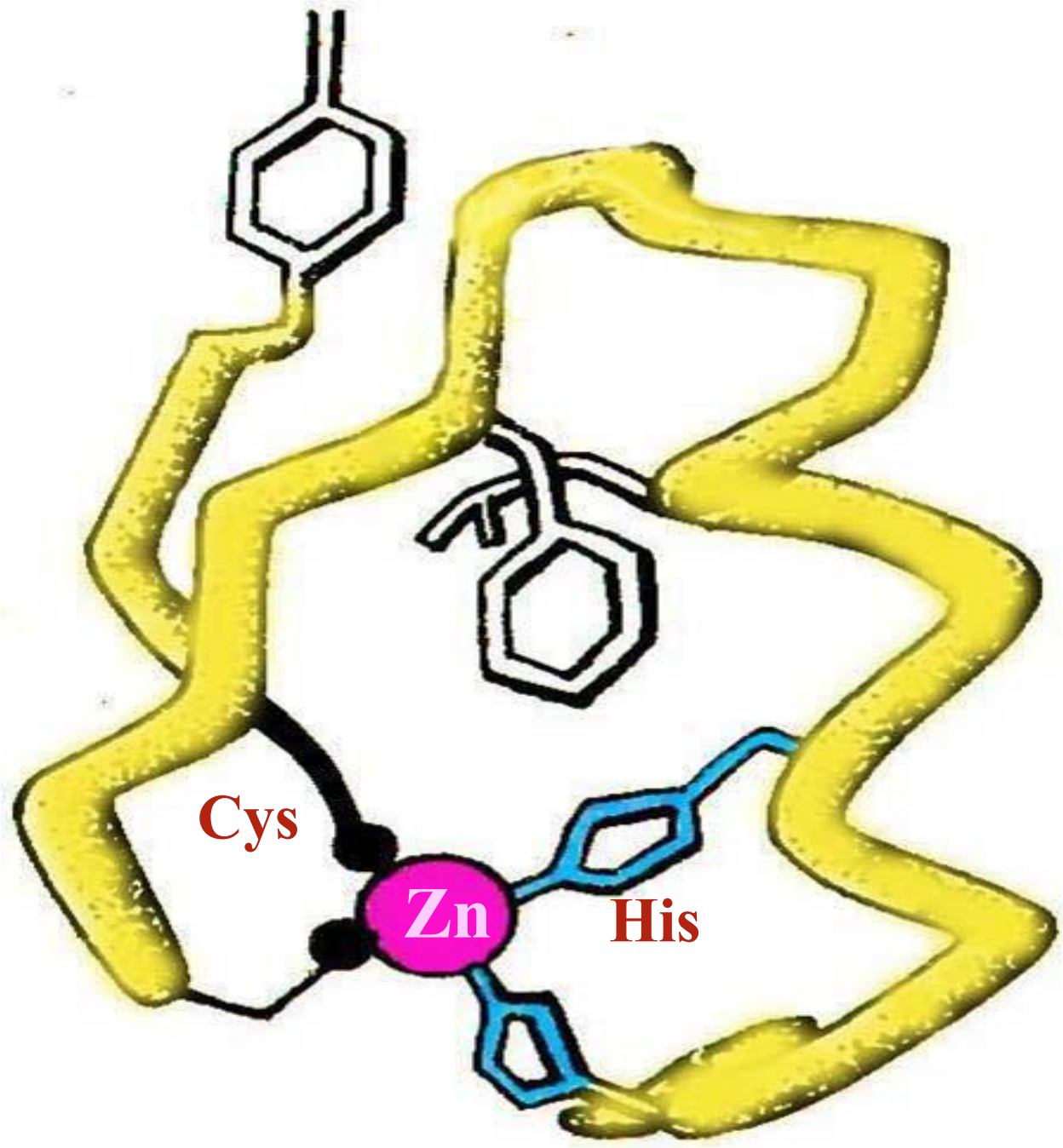
1. 锌指(zinc finger)

常结合GC盒

C — Cys

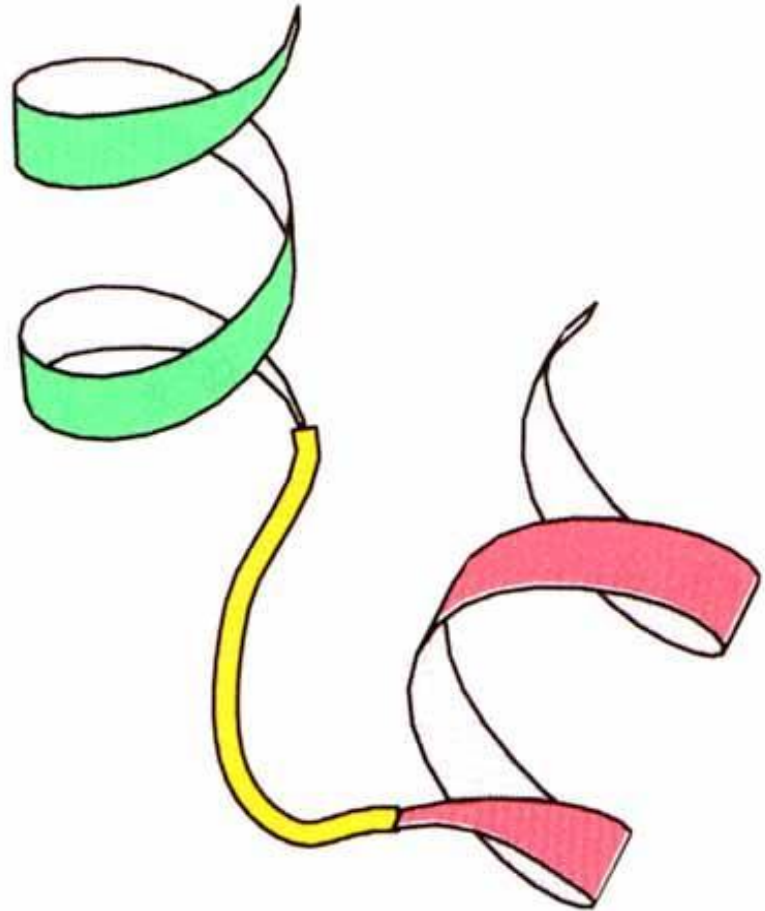
H — His





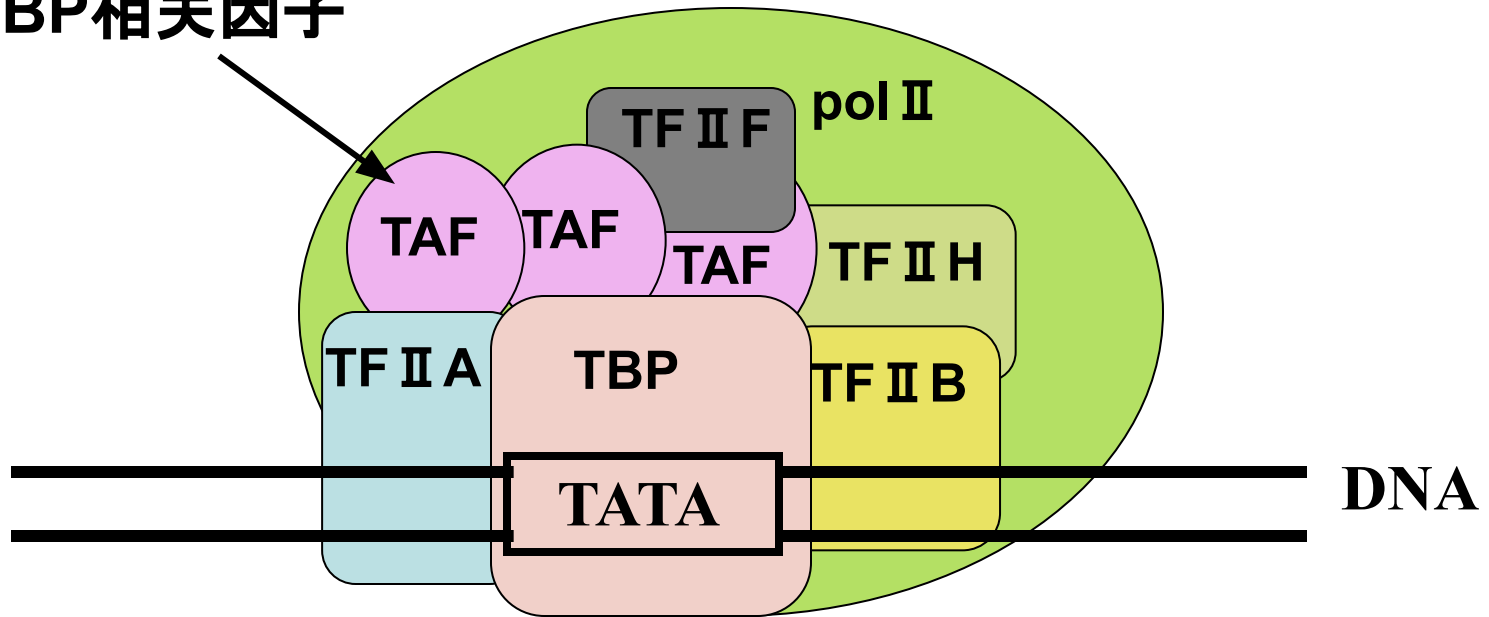
2. α -螺旋

常结合CAAT盒



(三)mRNA 转录激活及其调节

TBP相关因子



真核RNA聚合酶 II 在转录因子帮助下，形成的转录起始复合物

真核基因转录调节是**复杂的、多样的**

- *不同的DNA元件组合可产生多种类型的转录调节方式；**
- *多种转录因子又可结合相同或不同的DNA元件。**
- *转录因子与DNA元件结合后，对转录激活过程所产生的效果各异，有正性调节或负性调节之分。**