

遗传与发育复习

2021-2022考后回忆（简要版）

复习重点关注原核生物和真核生物的转录发育机制，会考很细。要着重理解enhancer, promoter等影响转录的非编码序列。

遗传概率计算题目不用花太多时间，出的题跟高中遗传题差不多难，不需要啃ppt的难题，不会考！（歇斯底里）然后搞清楚几个特征性的AD, AR病就行了。最后会用哈迪温伯格定律计算。

启动子、终止子的序列记一下。

基因组、基因座位这种概念性的东西一定要搞清楚，最后会出一个填空题，必须理解名次的概念才能填的出来。

最后，全英文！平常上课的时候一定要先记ppt上的一些重要的单词，不然题目看不懂！！

2022-2023考后回忆

基因调控和表达考了大题，记住整体框架

遗传计算题不难，掌握基础的以及HWE就差不多

题目中英文都有，常见单词多背一背

主观题回忆（简略版）两道中文两道英文，题干不长

1.非基因片段存在的意义 2.举例常见模式生物及其优缺点 3.list biological parts from gene to protein 4.猜测遗传性酶病的遗传方式ARorAD

INTRODUCTION 马骏

1. Gene基因 genome基因组 genomics基因组学 genetics遗传学

2. 化学层面——cell

分子层面——chromatin/chromosomes

Chromatin Packaging: DNA双链→nucleosome fiber(核小体纤维)DNA缠着组蛋白→solenoid(螺线管)→interphase nucleus

3. Mitosis:

S phase复制形成2个姐妹染色单体

Prophase出现中心体/纺锤体+染色体

Prometaphase核膜消失

Metaphase赤道板排列

Anaphase姐妹染色单体分开

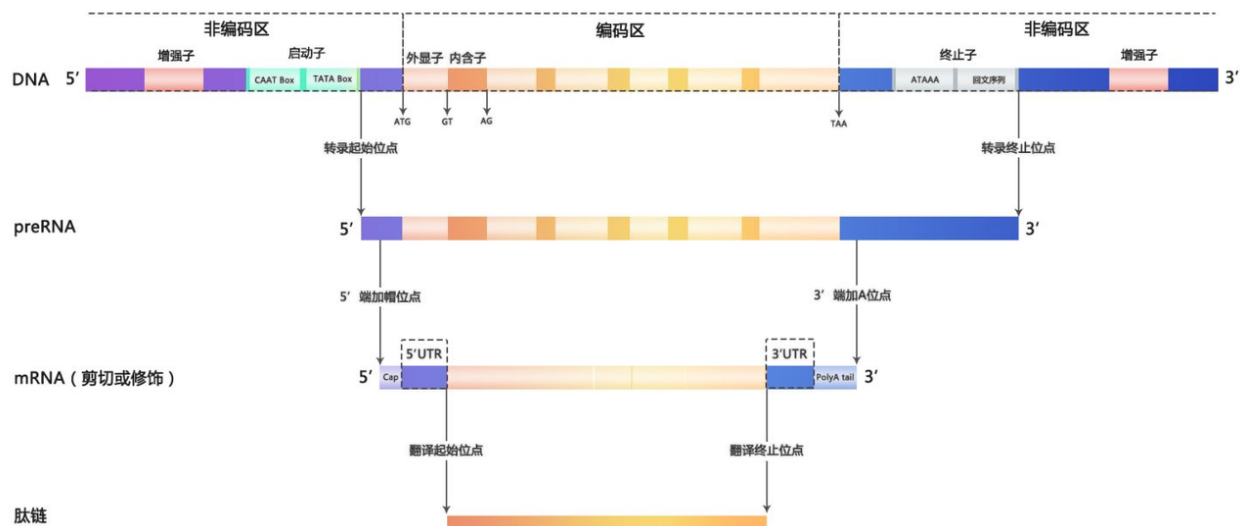
Telophase两消两现重开始

Meiosis:

1、细胞分裂前的间期，进行DNA和染色体的复制，但染色体数目不变，复制后的每条染色体包含两条姐妹染色单体，DNA数目变为原细胞的两倍。

2、减一前期同源染色体联会，形成四分体(或“四联体”)，出现纺锤体，核仁核膜消失。同源染色体非姐妹染色单体可能会发生交叉互换。

- 3、减一中期，同源染色体着丝点对称排列在赤道板两端。(与动物细胞的有丝分裂大致相同，动物细胞有丝分裂为着丝点排列在赤道板上)
- 4、减一后期，同源染色体分离，非同源染色体自由组合，移向细胞两极。
- 5、减一末期细胞一分为二，形成次级精母细胞或形成次级卵母细胞和第一极体。
- 6、减二前期次级精母细胞(次级卵母细胞)中染色体再次聚集，再次形成纺锤体。
- 7、减二中期染色体着丝点排在赤道板上。
- 8、减二后期染色体着丝点分离，染色体移向两极。
- 9、减二末期，细胞一分为二，次级精母细胞形成精细胞，次级卵母细胞形成卵细胞和第二极体。
4. 原代卵母细胞Primary oocytes (减I前)→青春期→完成减I→排卵后，至减II中→受精→完成减II
5. **Homologous Recombination**: 发生在non-sister chromatid之间; 减I前期
基因重组一般发生在减数分裂过程中，包含两种情况，一种是减一后期同源染色体上的等位基因彼此分离，非同源染色体上的非等位基因彼此结合；另一种情况是减I前联会时期的交叉互换。
6. **孟德尔三大定律**: ①law of segregation:基因对分离；不同基因自由组合 ②law of independent assortment:不相连的基因对互不相干 ③law of dominance:等位基因中其中一个偏显性



7.

注意：转录起始在UTR之前

Intron always starts at GT ... and ends at ...AG: GT-AG Rule

Start codon: AUG

Stop codon: UAA; UAG; UGA

Enhancer: 增强子是DNA上一小段可与蛋白质结合的区域，与蛋白质结合之后，基因的转录作用将会加强。增强子可能位于基因上游，也可能位于下游。一般位于转录起始位点上游大约100个碱基以外。

Non-coding RNA(nc RNA): long nc RNA(lnc RNA) & short nc RNA eg.miRNA, siRNA 只转录，不翻译，RNA水平行使功能

miRNA: 与3'UTR结合调控mRNA的表达

lncRNA: lncRNA在细胞周期调节、染色质修饰、mRNA翻译等多种生物过程中发挥重要作用。

Promoter: 启动子的一般结构包括核心启动子元件和上游调控元件。核心启动子元件又包括转录起始点和TATA框，主要作为**RNA聚合酶结合并起始转录的位点**，上游调控元件能够通过与对应的反式作用因子相结合改变转录的效率，如 GC Box, CAAT Box.

CAAT box: 第一个外显子的5'转录起始位点(TSS)上游大约**70-80**个碱基的位置, 具有**GGCCAATCT** 共有序列的核苷酸序列。RNA聚合酶的结合位点, 其作用是控制转录起始频率。

GC box: 位于CAAT box两侧, 包含的碱基是**GGCGGG**, 它有转录调节、激活转录的功能。

TATA box: 第一个外显子的5'转录起始位点(TSS)上游大约**20-30**个碱基的位置。包含的碱基信息是**TATAATAAT**, 其作用保证RNA聚合酶可以准确识别转录起始位点并开始转录过程。它**影响转录的起始**。

Transcription start sites (TSS, 转录起始位点): TSS在启动子区下游和起始密码子上游

Terminator: 一段富含A/T的区域和一段富含G/C的区域, G/C富含区域又具有回文对称结构。这段终止子转录后形成的RNA具有茎环结构, 以此对RNA聚合酶起强终止作用

ATAAA: preRNA 在通过修剪后形成成熟mRNA 时在3'UTR产生polyA 是的加尾信号。这段序列再往下到转录终止位点 (TTS) 之前, 是一个反向重复序列(7-20个碱基对), 转录后形成一个发卡结构, 可以阻碍RNA聚合酶移动, 终止转录

mRNA:

5'帽子: 作用就是帮助mRNA跨过核膜, 进入胞质, 并且此过程中保护5'不被降解; 翻译时保证IFiii和核糖体识别

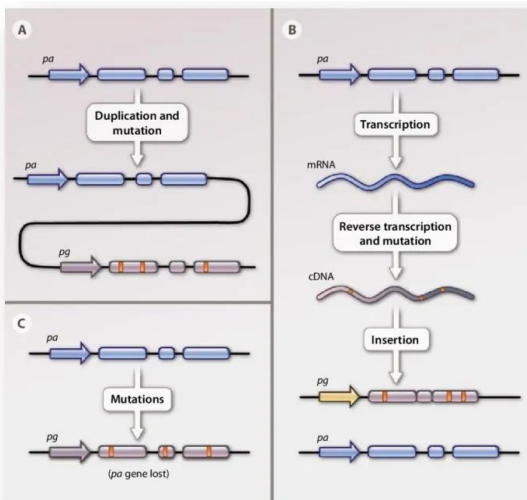
3'poly-A尾巴: 作用也是帮助mRNA跨过核膜, 进入胞质, 并且增加了mRNA在胞质中存在的稳定性。因为mRNA的降解过程是随着时间延长, A尾逐渐变短

TF (Transcription factors, 转录因子): 转录因子与RNA聚合酶II形成转录起始复合体, 共同参与转录起始的过程。

Alternative Splicing

8. **Pseudogene (假基因)**: 在演化过程中由于积累各种突变而丧失功能的基因。它与正常基因相似, 但丧失正常功能的DNA序列

假基因主要包含两大类, 重复假基因 (Duplicated pseudogene, 又称unprocessed pseudogene) 和逆转录假基因 (Retroposed pseudogene, 又称processed pseudogene)。重复假基因通过**DNA水平**重复产生; 逆转录假基因通过**RNA水平**的重复即逆转录产生。假基因数量巨大, 占已注释人类基因模型的1/4。

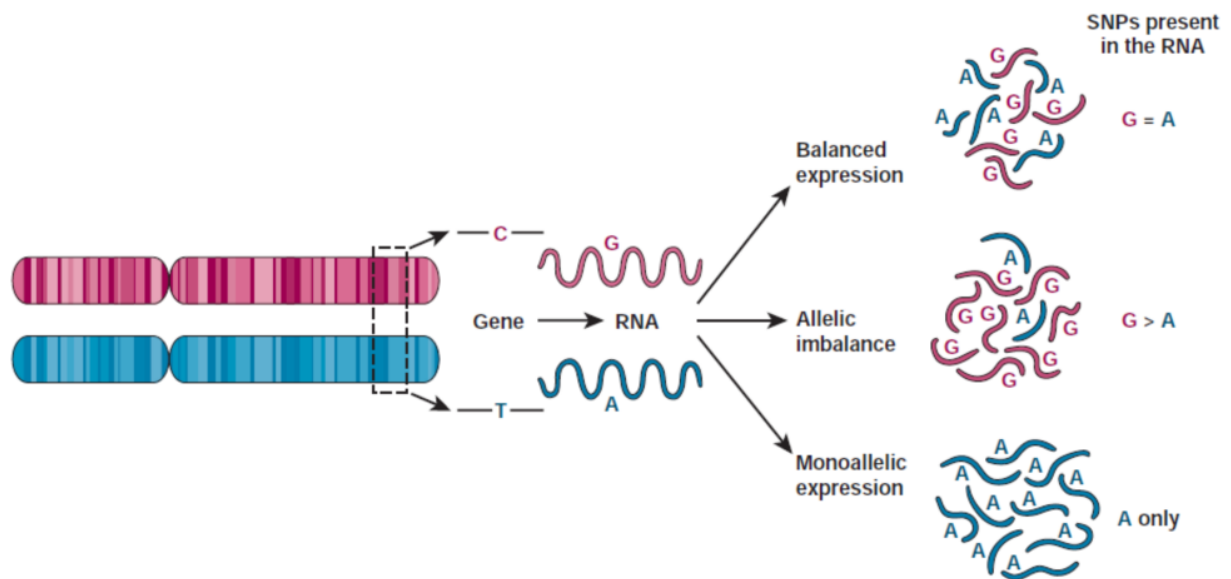


9. **gene locus(基因座)**: 基因在染色体上所占的位置。一个基因座可以是一个基因, 一个基因的一部分, 或具有某种调控作用的DNA序列。

genome (基因组), 即某种生物一个细胞内全部的DNA信息。

10. --Do all genes encode proteins? --introns, UTR,

11. **Allelic expression patterns:**



Monoallelic expression 举例: X chromosome inactivation(X染色体的失活): 巴氏小体Barr body, 哺乳动物和人类胚胎发育早期的雌性体细胞中, 两条X染色体中任一条出现异染色质化的现象。

--异染色质 (heterochromatin) ——浓缩染色质、非功能性染色质。高度螺旋和盘曲、染色深、功能上不很活跃, 碱性染料染色时着色较深

12. 同义突变: 密码子简并性, 无影响

错义突变 (missense mutation): 碱基替换使编码某种氨基酸的密码子变成编码另一种氨基酸的密码子, 从而使多肽链的氨基酸种类和序列发生改变, 影响蛋白质的功能。

无义突变 (non-sense mutation): 碱基替换使编码氨基酸的密码变成终止密码 UAA、UAG或UGA, 导致多肽链合成提前终止, 肽链长度缩短, 成为无活性的多肽片段。

终止密码突变 (termination codon mutation): 当DNA分子中一个终止密码发生突变, 成为编码氨基酸的密码子时, 多肽链的合成将继续进行下去, 肽链延长直到遇到下一个终止密码子时方停止, 因而形成了延长的异常肽链。

移码突变 (frame-shift mutation)

转座元件, 是一种跳跃基因, 是指一段DNA序列由基因组的一个位置跳跃到另一个位置。包括 retrotransposons和DNA transposons

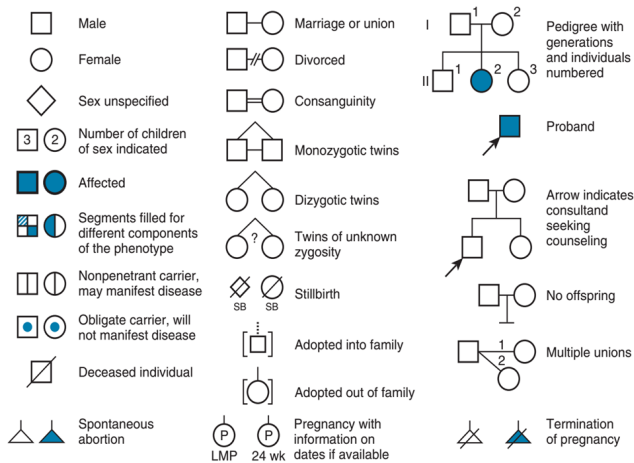
逆转录转座 (retrotransposition): 通过RNA的媒介作用, 通过RNA的反转录获得cDNA, 从而转移到其他基因组位置。sin和LINES, 从基因组的惰性区域转移到插入到其他地方的外显子中

动态突变 (dynamic mutation): 基因编码序列及基因侧翼序列中的短串联重复的核苷酸序列重复扩增, 并随着世代传递而出现累加突变效应。该突变引发的疾病统称为三核苷酸重复扩增病 (如脆性X综合征)。

13. **SNP (单核苷酸多态性)**: 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。大概几百bp中有一个突变。但其中一半的突变都出现在非编码区, 所以无影响。

Patterns of Inheritance 仓晓慧

基因多样性两大原因: 重组和自由组合



consanguinity 血缘关系

遗传漂变 (random genetic drift)：在一个小的群体中，由于所生育的子女数目少，导致的等位基因频率产生相当大的随机波动的现象。遗传漂变没有确定的方向，世代群体间基因频率变化是随机的，因此又称为随机遗传漂变。

基因流 (gene flow)：基因流（也称基因迁移）是指从一个物种的一个种群向另一个种群引入新的遗传物质，从而改变群体“基因库”的组成。通过基因交流向群体中引入新的等位基因，是遗传变异一个非常重要的来源，影响群体遗传多样性，产生新的性状组合。

1 Single-gene disorders:

1.1 AR常隐——Loss-of-function mutations

Finding **consanguinity** in the parents of a patient with a genetic disorder is strong evidence (although not proof) for the **autosomal recessive** inheritance of that condition.

在患有遗传疾病的患者的父母中发现血缘关系是该疾病常染色体隐性遗传的有力证据。

Relationship to Proband		Proportion of Alleles in Common with Proband 家谱中发主始祖的等位基因比例
First-degree relative 一级亲属	parents, children, full sibs 亲兄弟姐妹	1/2 (always for parents and children; on average for sibs)
Second-degree relative	grandparents, grandchildren, uncles, aunts, nephews, nieces, half-sibs	1/4 (on average)
Third-degree relative	first cousins etc.	1/8 (on average)

❖ Reduction-of-function:

功能缺失突变通常是隐性的，因为在大多数情况下，一个“良好”的基因拷贝就足够了。

Two exceptions:

- “Haploinsufficiency”单一等位基因不足性；单倍不足: One copy is not enough
- “Dominant negative”显性失活 or “antimorphic” mutations反效等位基因突变: The defective gene interferes with the function of the wild-type copy.

作用和野生型等位基因相对抗的突变基因。（有缺陷的基因干扰了野生型拷贝的功能）

- Cystic Fibrosis (**CF**, 囊性纤维化)
发病率0.5/1000
汗液中高钠高氯
caused by mutations of the **CFTR gene**
- Spinal muscular atrophy (**SMA**, 脊髓性肌肉萎缩)
发病率0.1/1000
caused by a genetic defect in the **SMN1 gene**

1.2 AD常显——Gain of function mutations

50%得病几率

homozygotes 纯合子 heterozygotes 杂合子

Features: 1. **Reduced penetrance**外显率（出现任何临床症状的突变个体的比例）

2. **Variable expressivity**

3. **High frequency of new mutations**

- Huntington's Disease (**HD**)
发病率0.3/1000
Cause: Unstable (**CAG**)_n trinucleotide repeat expansion in Exon 1 of Huntingtin (HTT) gene---The slipped mispairing mechanism for repeat expansion.重复扩展的滑动错配机制
Anticipation: 遗传早现
- Marfan Syndrome (**MFS**, 马凡氏综合症)
发病率0.2/1000
caused by “**dominant negative**（显性失活突变）” mutations in FBN1 gene[显性基因突变，使表达蛋白丧失功能]
Pleiotropy基因多效性: 一个变异基因能够导致多种临床异常现象，MFS就是其最著名的例子

1.3 X-Linked Inheritance

1.3.1 X-linked Recessive (XR) Inheritance

- **fragile X syndrome**(脆性 X 综合征)
Caused by (**CGG**)_n in the 5' UTR of the *FMR1* gene.
---扩增的重复序列提供了更多的DNA甲基化位点(5' -CG-3'), 并导致FMR1启动子中的胞嘧啶过度甲基化, 导致基因沉默。
- 红绿色盲

1.3.2 X-linked Dominant (XD) Inheritance

- Rett Syndrome（雷特综合征）
属于ASD
Caused by mutation of the gene MECP2（甲基CpG结合蛋白2）

2 mitochondrial disease——Maternal Inheritance

- Small -16569 base pairs
- Circular DNA
- 37 genes (22 tRNAs, 2rRNA, 13 proteins)

2.1 Homoplasmy and Heteroplasmy

1. Heteroplasmic 异质性：单个个体线粒体中存在不止一种类型的线粒体DNA（即mtDNA）。(为主)
2. Homoplasmic 同质性：单个个体线粒体中只存在一种线粒体DNA类型。
3. Threshold effect 阈值效应：疾病的表达要求突变型mtDNA超过一定的阈值水平。细胞携带突变型mtDNA少时，能量生成不会受到明显影响，大量突变型mtDNA存在时将会发生能量短缺，从而影响细胞正常功能。

2.2 Mitochondrial genetic bottleneck线粒体遗传瓶颈

在线粒体DNA遗传过程中, 仅有一小部分的线粒体DNA能“被选中”在后代个体中保留下来

Replicative Segregation复制分离

➤ 两者共同决定了线粒体遗传的多样性

2.3 Correlating Genotype and Phenotype

• **Allelic heterogeneity**: There may be a number of different mutant alleles at a single locus, e.g.: >1400 mutations in CFTR among patients with cystic fibrosis (CF)

等位基因异质性: 单个位点可能存在多个不同的突变等位基因, 如: 囊性纤维化(CF)患者CFTR中>1400突变

• **Locus heterogeneity**: The production of identical phenotypes by mutations at two or more different loci. e.g.: or Brittle bone disease: Chr 7 or Chr17. Retinitis pigmentosa: can be caused by mutations in at least 56 different genes!

位点异质性: 在两个或多个不同的位点发生突变而产生相同的表型。如: 脆骨病: chr7或ch17。色素性视网膜炎: 可能是由至少56个不同的基因突变引起的!

• **Clinical heterogeneity**: The occurrence of clinically different phenotypes from mutations in the same gene. e.g.: RET gene mutation caused Hirschsprung disease or multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A) and 2B (MEN 2B) or both.

临床异质性: 同一基因突变导致临床不同表型的发生。例如: RET基因突变导致巨结肠病或多发性内分泌瘤型2A(男性2A)和2B(男性2B)或两者兼有。

EPIGENETICS 许志宏

Epigenetic information is mainly carried by epigenetic modifications.

1 表观遗传学主要研究内容

1.1 DNA甲基化 (DNA methylation)

在哺乳动物中，DNA甲基化主要发生在胞嘧啶碱基的第五个碳上，形成5-甲基胞嘧啶(5-mC)。主要位点是CpG二核苷酸。基因启动子甲基化的CpG簇或CpG岛与基因失活有关。

Common writers and erasers for DNA methylation:

1. DNA甲基化是由**DNA甲基转移酶(DNMT)**催化的，包括DNMT1、DNMT3a和DNMT3b。
2. DNMT3a和DNMT3b是一种从头开始的甲基转移酶，能够甲基化之前未甲基化的CpG二核苷酸。
3. 相反，DNMT1是一种**维持**甲基转移酶，它在复制过程中修饰**半甲基化DNA**。

MeCP2: 甲基化的CpG结合蛋白。①促进组蛋白去乙酰化，抑制基因沉默②促使组蛋白H3的赖氨酸甲基化。

细胞分化过程中DNA甲基化将导致组蛋白性状的变化。某些酶（如DNMT1）对甲基化胞嘧啶有较高的亲和力。如果这种酶达到DNA的“半甲基化”部分（两条DNA链中只有一个甲基胞嘧啶），这种酶将催化另一部分。

The fate of hemimethylated DNA 半甲基化DNA的命运

The Erasers for DNA methylation

1.2 组蛋白修饰(Histone modification)

组蛋白修饰包括乙酰化，甲基化，泛素化，磷酸化和SUMO修饰作用。

- 1、组蛋白八聚体包含8个组蛋白，分别为(H2A, H2B, H3, H4)*2。核小体核心粒子由大约146个碱基对DNA组成，以1.67个左旋超螺旋绕在组蛋白八聚体周围。

Histone H1 associates with linker DNA:

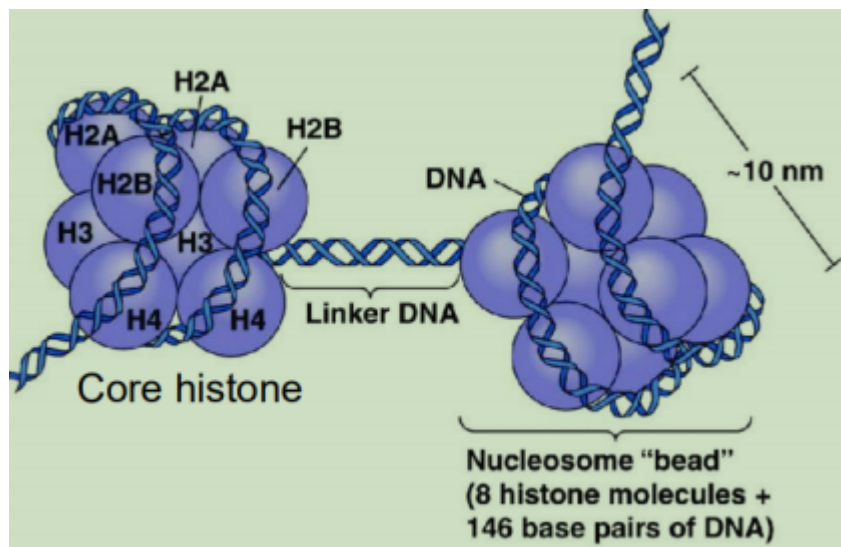
- a. Histone H1 is not in the nucleosome. 组蛋白H1不在核小体中
- b. Histone H1 is important for forming Higher order structure (chromatin condensation)

组蛋白H1对形成高阶结构(染色质凝聚)很重要

- 2、两个组蛋白八聚体之间会有linker DNA.

- 3、H1不在核小体里，但是对高凝聚的核小体很重要。

- 4、Histones的N-terminal tails是带正电的，而DNA是带负电的。N-terminal 的乙酰化可以降低histones的正电，使其与DNA的结合没有那么紧密，从而容易翻译。



Tadpole-like shape of histone 组蛋白的蝌蚪状形状:

Histone N-Terminal Tails 组蛋白的n端尾部带正电荷，这使得与带负电荷的DNA分子结合得更紧密。减少组蛋白的正电荷减少了组蛋白和DNA之间的结合强度，使其更容易被基因转录。

Crosstalk between chromatin marks 染色质标记之间的串扰

Crosstalk enforcing gene activation

Forming modifier (writer, reader, eraser) complex 形成修饰符(writer, reader, eraser)复合体

writer就是某种上修饰的酶，例如HAT'S (组蛋白乙酰化转移酶)，eraser顾名思义就是去修饰转移酶，例如HDAC'S (组蛋白去乙酰化转移酶)，以及reader，能够和某种修饰标记特异性结合并读取识别的酶。

- Mutual regulation 共同监管
- Feedback loops 反馈回路
- Histone acetyltransferase 组蛋白乙酰转移酶

Repressive markers: H3K9me, H3K27me, DNA methylation



Active markers: H3ace, H4ace, H3K4me, H3K36me, H3K79me

- 组蛋白甲基化也证实了由相关因素导致的对接模块作为一种修饰方式的推断。组蛋白H3赖氨酸9的甲基化与组成型转录沉默染色质（组成型异染色质）有关。
- 组蛋白乙酰化和去乙酰化

乙酰化是这些修饰中研究得最多的。组蛋白乙酰化与基因活化以及DNA复制相关，组蛋白的去乙酰化和基因的失活相关。乙酰化转移酶（HATs）主要是在组蛋白H3、H4的N端尾上的赖氨酸加上乙酰基，去乙酰化酶（HDACs）则相反，不同位置的修饰均需要特定的酶来完成。乙酰化酶家族可作为辅激活因子调控转录，调节细胞周期，参与DNA损伤修复，还可作为DNA结合蛋白。去乙酰化酶家族则和染色体易位、转录调控、基因沉默、细胞周期、细胞分化和增殖以及细胞凋亡相关。

1.3 染色质重塑

1. 两类酶调控染色质重塑的过程：组蛋白修饰因子 (histone modifiers) 以及ATP依赖的染色质重塑因子 (chromatin remodelers)
2. 组蛋白修饰因子并不改变核小体的位置，而是在DNA上作标记，以招募其他的活性成分 (组蛋白密码)
3. 染色质重塑因子：水解ATP释放能量，从而改变染色质的结构

染色质重塑复合物（chromatin remodeling complex）通过水解ATP提供能量打破核小体（染色质的基本重复单位）中DNA与组蛋白之间的相互作用，从而改变染色质的组成与结构。

1.4 RNA调控

RNA干涉(RNAi)是有效沉默或抑制目标基因表达的双链RNA，如小干扰RNA（siRNA）和短发夹RNA（shRNA）。RNA干涉是研究人类疾病的重要手段，通过其它物质调节RNA干涉的效果以及实现RNA干涉在特异的组织中发挥作用是未来RNA干涉的研究重点。

功能性非编码RNA在基因表达中发挥重要的作用，按照它们的大小可分为长链非编码RNA和短链非编码RNA。长链非编码RNA在基因簇以至于整个染色体水平发挥顺式调节作用。长链RNA常在基因组中建立单等位基因表达模式，在核糖核蛋白复合物中充当催化中心，对染色质结构的改变发挥着重要的作用。

短链RNA在基因组水平对基因表达进行调控，其可介导mRNA的降解，诱导染色质结构的改变，决定着细胞的命运，还对外源的核酸序列有降解作用以保护本身的基因组。常见的短链RNA为小干扰RNA（siRNA）和微小RNA（miRNA），前者是RNA干涉的主要执行者，后者也参与RNA干涉但有自己独立的作用机制。

1.5 遗传印迹（基因组印迹）

与传统的孟德尔遗传方式不同，分别来自父母方的两个等位基因中只有一方呈现表达，另一方被印迹，即不表达或表达甚微，这种遗传方式称为印迹遗传。动物基因组的这种依赖单亲传递遗传信息的现象称为基因组印迹，又称亲代印迹或基因印迹。出现印迹遗传的基因称为印迹基因。

mono-allelic expression: 单等位基因表达

基因组印迹是指来自父方和母方的等位基因在通过精子和卵子传递给子代时发生了修饰，使带有亲代印记的等位基因具有不同的表达特性，这种修饰常为DNA甲基化修饰，也包括组蛋白乙酰化、甲基化等修饰。在生殖细胞形成早期，来自父方和母方的印记将全部被消除，父方等位基因在精母细胞形成精子时产生新的甲基化模式，但在受精时这种甲基化模式还将发生改变；母方等位基因甲基化模式在卵子发生时形成，因此在受精前来自父方和母方的等位基因具有不同的甲基化模式。

1.6 X染色体失活

女性有两条X染色体，而男性只有一条X染色体，为了保持平衡，女性的一条X染色体被永久失活，这便是“剂量补偿”效应。哺乳动物雌性个体的X染色体失活遵循n-1法则，不论有多少条X染色体，最终只能随机保留一条的活性。

Population Genetics and Evolution 群体遗传学和进化 何峰

Genetic variation

Copy number variants(CNVs)基因拷贝数变异: 多个基因组片段发生改变。

SNP

Major allele

Minor allele

Risk allele, major allele和minor allele都有可能是risk allele

Reference allele

Wildtype allele

Population genetics

Founder Effect

Bottleneck Effect

Complete Selection

Hardy-Weinberg平衡: 第一部分是假设: 在一个无穷大的随机交配的群体中, 没有进化的压力(突变、迁移和自然选择); 第二部分是基因频率逐代不变; 第三部分: 随机交配一代以后基因型频率将保持平衡: p^2 表示AA的基因型的频率, $2pq$ 表示Aa基因型的频率 q^2 表示aa基因型的频率。其中 p 是A基因的频率; q 是a基因的频率。基因型频率之和应等于1, 即 $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

- Influential Factors在人口水平上, LD受许多因素的影响, 包括

Genetic linkage and recombination rate遗传连锁和重组率

mutation突变

Gene flow基因流

selection选择

Genetic drift遗传漂变

inbreeding近亲繁殖

Gene expression and regulation 梁洪青

1. 真核生物转录:

三种不同的RNA聚合酶有不同的target

与原核生物不同的转录起始位点

需要大量的辅助蛋白来启动转录 eg. TATA box binding by TBP from TFIID, Loading of RNA polymerase by multiple TFI complex proteins, Releasing RNA polymerase through phosphorylation

转录调控机制很复杂

Type of Polymerase	Genes Transcribed
RNA polymerase I	most rRNA genes
RNA polymerase II	all protein-coding genes, miRNA genes, plus genes for other noncoding RNAs (e.g., those of the spliceosome)
RNA polymerase III	tRNA genes, 5S rRNA gene, genes for many other small RNAs

真核生物和原核生物转录的不同点：

- 1.真核生物的转录在细胞核内进行，原核生物则在拟核区进行。
- 2.真核生物mRNA分子一般只编码一个基因，原核生物的一个mRNA分子通常含多个基因。
- 3.真核生物有三种不同的RNA聚合酶催化RNA合成，而在原核生物中只有一种RNA聚合酶催化所有RNA的合成。
- 4.真核生物的RNA聚合酶不能独立转录RNA，三种聚合酶都必须在蛋白质转录因子的协助下才能进行RNA的转录，其RNA聚合酶对转录启动子的识别也比原核生物要复杂得多。原核生物的RNA聚合酶可以直接起始转录合成RNA。真核生物和原核生物翻译的不同点：

氨基酸的活化：原核起始氨基酸是甲酰甲硫氨酸，真核是从生成甲硫氨酰-tRNA_i开始的。翻译的起始：原核的起始tRNA是tRNA^{fMet}，30s小亚基首先与mRNA模板相结合，再与tRNA^{fMet}结合，最后与50s大亚基结合。真核中起始tRNA是tRNA^{Met}，40s小亚基首先与tRNA^{Met}相结合，再与模板mRNA结合，最后与60s大亚基结合生成起始复合物。肽链的延伸：没有区别

肽链的终止：原核含有三种释放因子RF1,RF2,RF3。真核只有eRF1和eRF3。

蛋白质前体的加工蛋白质的折叠蛋白质的合成抑制这三步过程过于复杂，因具体物种而异。

相同点：相同点都是由DNA到RNA；都需要相关的酶系统；都有启动子、都有调控，如原核生物的终止子和真核的增强子等等。

2. Eukaryotic mRNA processing

RNA capping+Polyadenylation (poly-A tail) +RNA splicing+mRNA export from nucleus

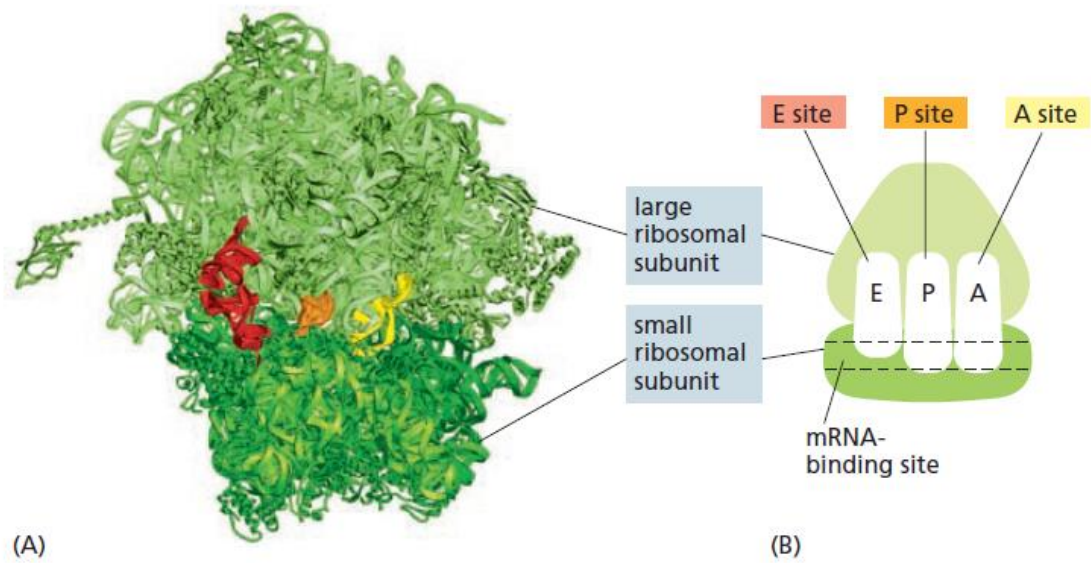
- Splicing is mediated by **spliceosome (+snRNA)**
- Only mature mRNA will be exported to cytoplasm for translation
- “Quality-check” by nuclear pore complex (NPC) 出门先质检

3. Translation

tRNA——翻译官

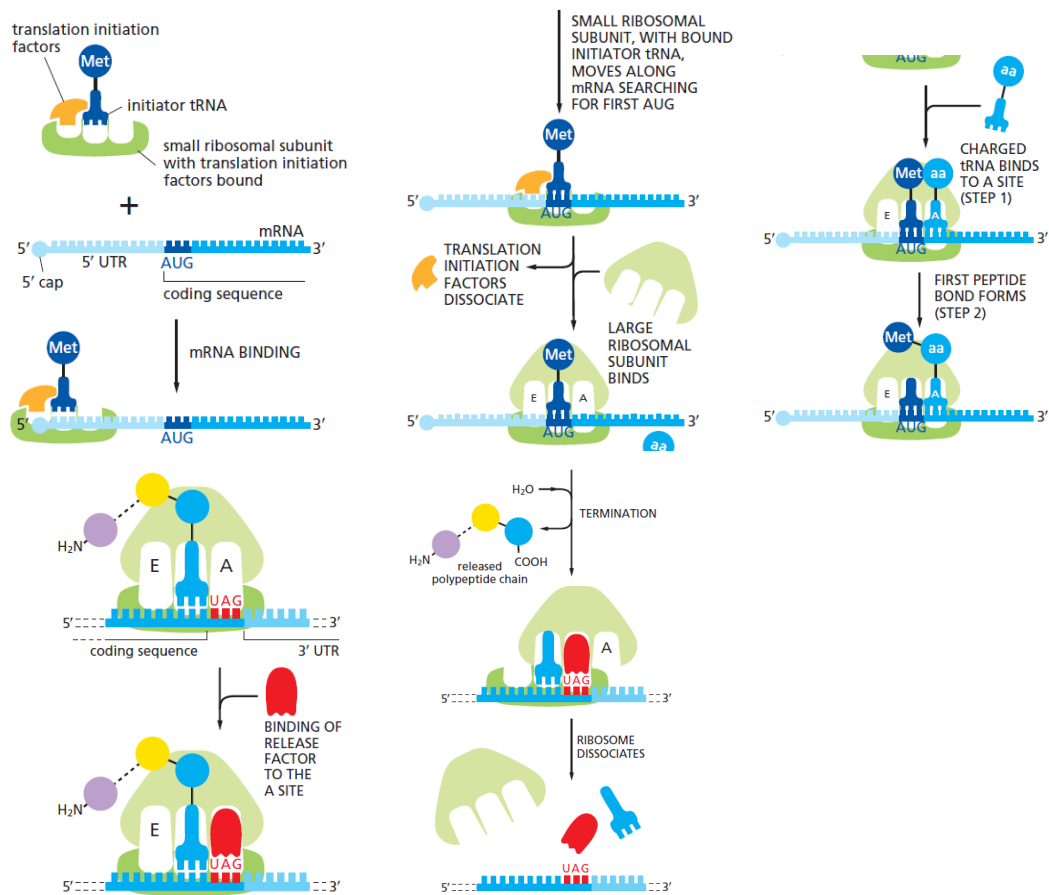
tRNA合酶 (**tRNA synthase**) 将tRNA与氨基酸结合

Ribosome:

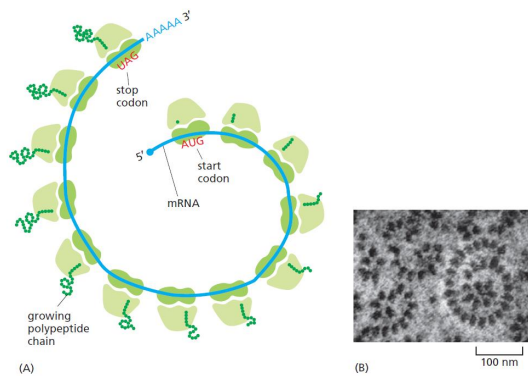


translation initiation factor 翻译起始因子

AUG前面是RBS序列



Polysomes:



homeostasis of proteome 蛋白质组内稳态：

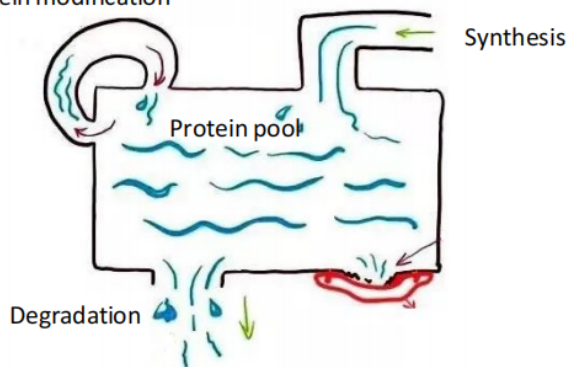
Protein degradation 蛋白质降解：

Mediated by proteasome or lysosome pathway 由蛋白酶体或溶酶体途径介导

Homeostasis and quality control of protein 蛋白质的稳态和质量控制

Proteins to be degraded are marked by **Ubiquitin** 被降解的蛋白质用泛素标记

Protein modification



Proteins are post-translationally modified (翻译后修饰)

○ 如何证明生物中不同表型细胞的遗传信息是相同的？--体细胞核移植

Transcription regulators (转录调节因子) 识别DNA的特定序列，同时招募转录调节因子来确定转录的特异性

○ Enhancer：同一基因的不同增强子在不同的细胞类型中被利用

4. Chromatins：

动态三维结构

内在染色质组织调节基因表达

真核生物基因受多种因素控制

5. 基因表达由一系列转录因子控制，还有分子要控制转录因子...所以是如何开始的呢？

细胞外因子启动了信号的流动

细胞外信号决定转录

One signals can control multiple genes，一个转录因子在不同的细胞中可以引起不同的功能，且通过组合控制生成不同的细胞类型

通过表观遗传加强转录记忆，且随着细胞周期遗传

6. Post-transcription controls: RNA代谢控制:稳定性、修饰、定位、翻译效率等

miRNA:22nt in length/PolIII转录/靶向mRNA抑制降解

piRNA:来源于单链RNA;23-36个核苷酸/与PIWI相关/不普遍表达，通常在动物性腺中表达，与生育有关

Circular RNA:<100 nt/大多数来源于编码mrna的外显子/稳定信使mrna;调节转录

LncRNA

7. controlling of cell fates

Master transcription regulator 主转录调节器:

convert one cell type to another

initiate the formation of the whole organ/tissue启动整个器官/组织的形成

From Genes to Genome 何峰

基因组是生物体所有遗传物质的总和。一个基因组中包含一整套基因。

Centimorgan as a Unit of Genetic Distance

厘摩是一种测量单位，用来估计同一染色体上基因之间的距离。“Centi”的意思是百分之一。摩根证明，染色体上的两个基因分离得越远，重组的可能性就越大。1厘摩根(也写为1cM)等于1%的重组频率，一个染色体上的一个标记与同一染色体上的另一个标记在一个世代中由于重组而分离的概率为1%。

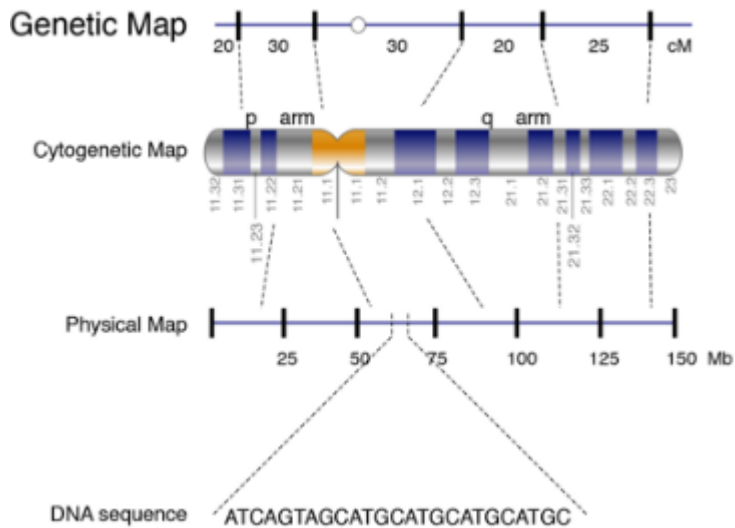
然而，centimorgan并不是一个真正的距离度量。由于不同染色体区域和个体之间的重组率不同，cM与碱基对数之间不存在线性关系。这取决于不同生物体的基因组厘摩代表的距离。考虑到人类的平均重组率，1cM相当于人类基因组中大约100万个DNA序列碱基对。

Using a Map for Gene Hunt

什么是基因图谱 (genetic map)?遗传图谱显示了两个遗传性状的相对位置。这种方法基于连锁的思想，也就是说染色体上的两个基因越接近，它们一起遗传的可能性越大;例如，头发颜色和眼睛颜色。同时拥有这两种特征的后代的比例越高，负责这些特征的基因在染色体上的位置就越近。通过遵循遗传模式，基因沿染色体的相对位置被建立。遗传图谱由一组有序的遗传标记组成，用以追踪尚未被识别的邻近基因的遗传情况。基因标记本身可能是基因的一部分，也可能没有已知的功能。

什么是细胞遗传学图谱 (a cytogenetic map)?在我们知道染色体是由DNA组成之前，用显微镜就能看到染色体了。细胞遗传学图谱是染色体染色后在显微镜下观察的外观。特别重要的是视觉上不同的区域，称为亮带和暗带，它们赋予每个染色体独特的外观。

什么是物理地图 (a physical map)?物理地图反映了染色体上遗传标志的位置。至少，物理地图描述了染色体上地标的相对顺序;更精细的物理地图实际上显示了相邻地标之间的精确距离。现在，可以根据染色体的实际序列构建非常精确的物理地图，从而提供标记之间的精确碱基对距离。



ncRNA

MicroRNA (miRNA)是一类转录后调控基因表达的关键分子。

小核RNA (snRNA)是一种局限于细胞核内的小RNA。

小核仁RNA (Small nucleolar RNA, snoRNA)是一种主要引导其他RNA(如rRNAs、tRNAs和snRNAs)化学修饰的小RNA。