



中山大學
SUN YAT-SEN UNIVERSITY

基因表达的调控

Regulation of Gene Expression

金 晶

中山大学药学院

什么是基因？

- ◆ 生物学定义：是携带生物体遗传信息的结构单位。
 - ◆ 基因是DNA分子上具有遗传效应的特定核苷酸序列的总称，是具有遗传效应DNA分子片段。
 - ◆ 基因分子位于染色体上，它可通过复制把遗传信息传递给下一代，从而使后代表现出与亲代相似的性状。

基因与DNA分子

- ◆ 人们对基因的研究已深入到其分子结构和功能的研究上。但基因不能被DNA化，即基因的概念与DNA分子不能等同：
 - ◆ 一方面在生物界中，并非所有的基因都是由DNA构成的，某些病毒、噬菌体等生物的遗传物质是RNA而不是DNA；
 - ◆ 另一方面DNA分子并不一定就是基因。有些DNA序列，如卫星DNA、rRNA基因间的空档区等，不论是单拷贝或多拷贝的都是非转录的，它们既不编码蛋白质又不编码RNA，是一些不能作为基因的DNA分子。

基因的分子生物学定义

- ◆ 合成有功能的蛋白质多肽链或RNA所必需的全部核酸序列（通常是DNA序列）。
- ◆ 按照这个定义，一个基因应包括：
 - ① 编码蛋白质多肽链或RNA的核酸序列；
 - ② 保证转录所必需的调控序列、5'端非翻译序列、内含子、3'端非翻译序列等所有的核酸序列。



概说：

基因表达调控基本概念与原理

一、基因表达的概念

- ◆ **基因表达**: 是指通过转录和翻译而产生其蛋白质产物，或转录后直接产生其RNA产物（如tRNA、rRNA等）的过程。
- ◆ **基因表达调控**: 围绕基因表达过程中发生的各种各样的调节方式都通称为基因表达调控。

基因表达调控的意义

- ◆ 人类基因组DNA中约含5万个基因，但在某一特定时期，只有少数的基因处于转录激活状态，其余大多数基因则处于静息状态。一般来说，在大部分情况下，处于转录激活状态的基因仅占5%。
- ◆ 通过基因表达以合成特异性蛋白质，从而赋予细胞以特定的生理功能或形态，以适应内外环境的改变。

结构基因和调节基因

- ◆ 结构基因是编码蛋白质或RNA的任何基因。
- ◆ 调节基因是参与其他基因表达调控的RNA或蛋白质的编码基因。
 - ◆ 调节物与DNA特定定位点的相互作用能以正调控的方式（启动或增强基因表达活性）调节靶基因，也能以负调控的方式（关闭或降低基因表达活性）调节靶基因。

基因的结构

包括：
调控序列和结构基因两部分

调控序列

结构基因

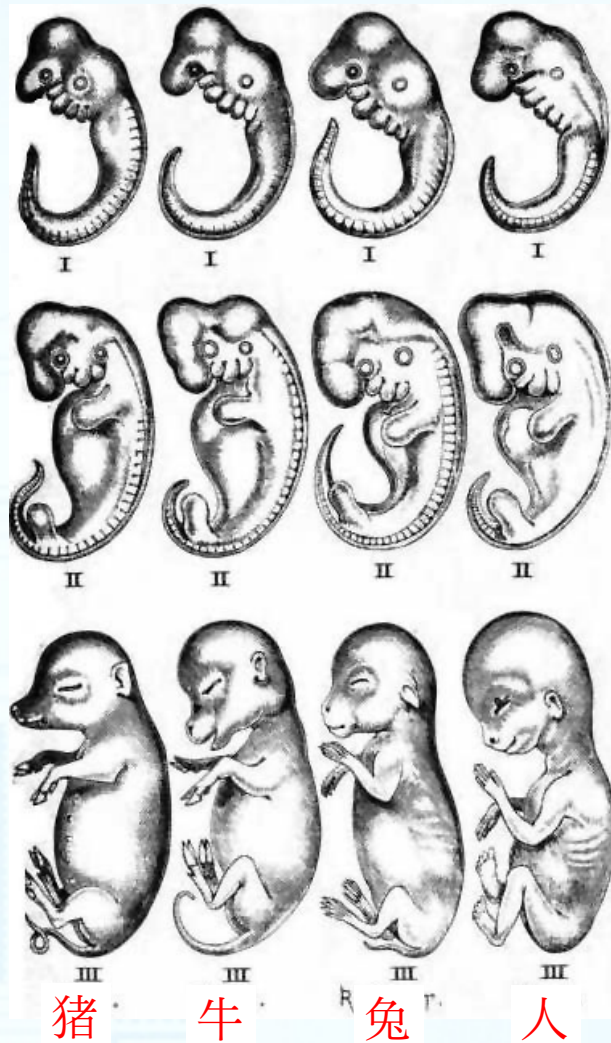
控制结构基
因的表达

表达蛋白质、
tRNA、rRNA

二、基因表达的时间性及空间性

- ◆ (一) 时间特异性：
 - ◆ 基因表达的时间特异性(temporal specificity)是指特定基因的表达严格按照特定的时间顺序发生，以适应细胞或个体特定分化、发育阶段的需要。故又称为阶段特异性。

基因表达的时间特异性:

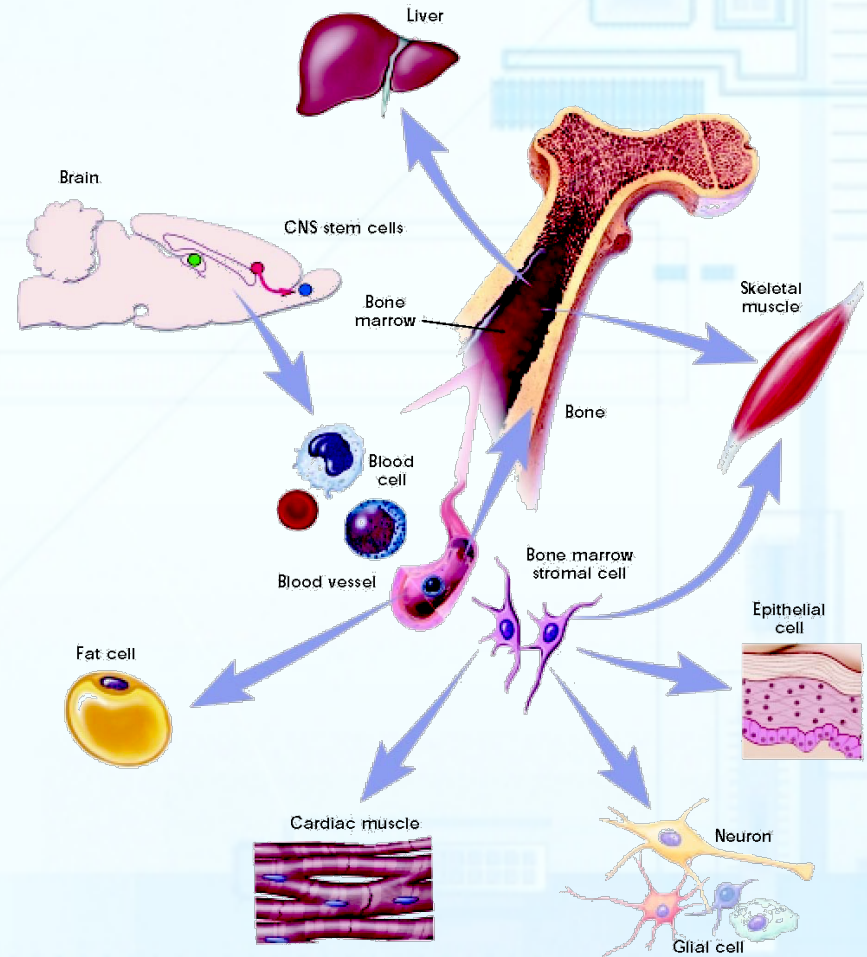


- ◆ 在多细胞生物的生长发育过程中，相应的基因按一定的时间顺序开启和关闭，决定细胞的方向分化和发育。

(二) 空间特异性:

◆ 基因表达的空间特异性

(spatial specificity) 是指多细胞生物个体在某一特定生长发育阶段, 同一基因的表达在不同的细胞或组织器官不同, 从而导致特异性的蛋白质分布于不同的细胞或组织器官。故又称为细胞特异性或组织特异性。



组织特异性

- ◆ 鸟氨酸循环酶类---肝细胞中高
- ◆ 精氨酸酶---肝脏所特有
- ◆ 胰岛素---胰岛 β 细胞；
- ◆ 降血钙素---甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)。
- ◆ 如果基因表达调控发生变化，细胞的形态与功能也会随之改变
 - ◆ 甲胎蛋白---肝癌细胞
 - ◆ 降血钙素---肺癌细胞

三、基因表达的方式

- ◆ (一) 组成性表达：
 - ◆ **组成性基因表达** (constitutive gene expression) 是指在个体发育的任一阶段都能在大多数细胞中持续进行的基因表达。
 - ◆ 其基因表达产物通常是对生命过程必需的或必不可少的，且较少受环境因素的影响。这类基因通常被称为**管家基因** (housekeeping gene) 。
 - ◆ 如微管蛋白基因、糖酵解酶系基因与核糖体蛋白基因等

(二) 诱导和阻遏表达:

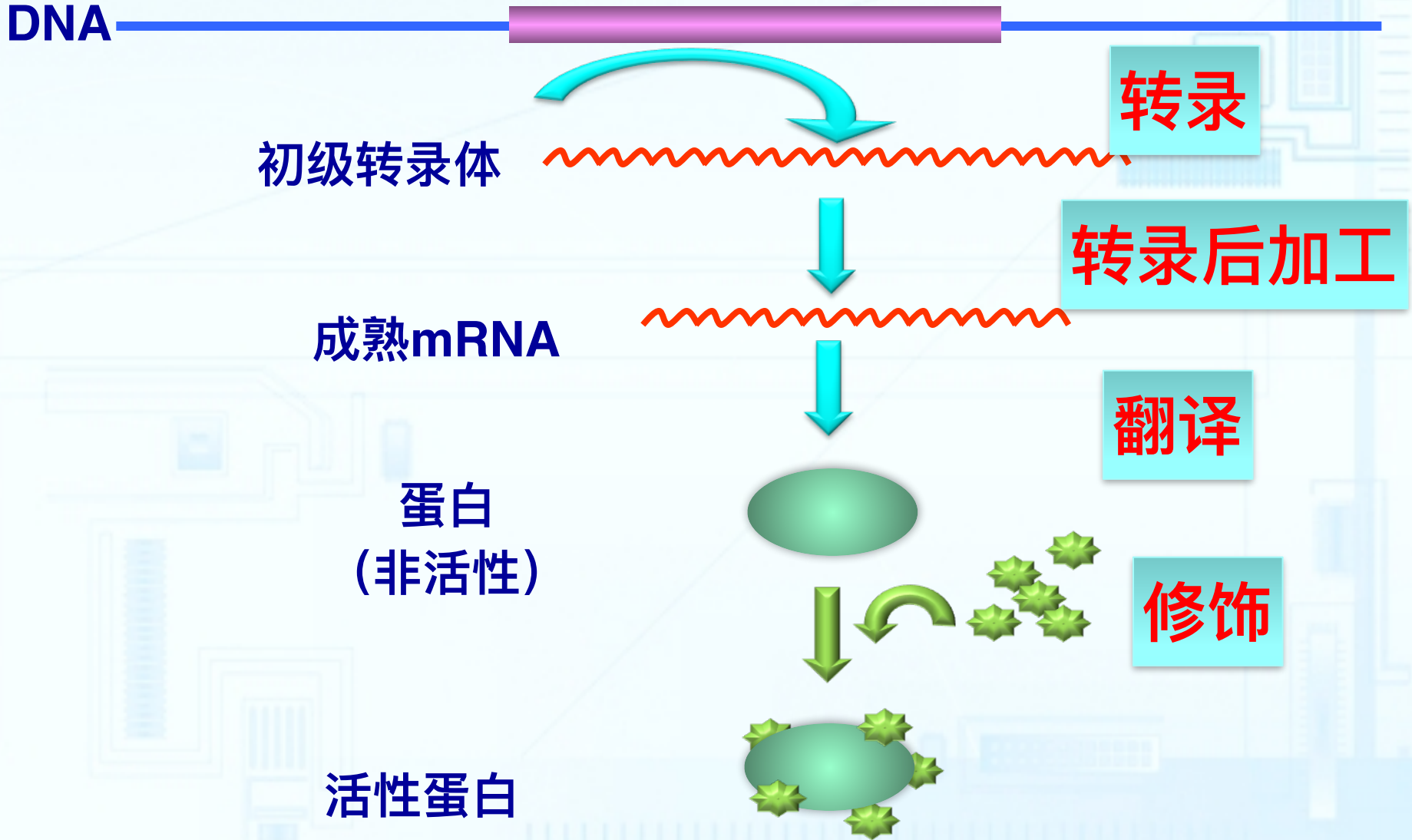
- ◆ **诱导表达** (induction) 是指在特定环境因素刺激下, 基因被激活, 从而使基因的表达产物增加。这类基因称为可诱导基因。
- ◆ **阻遏表达** (repression) 是指在特定环境因素刺激下, 基因被抑制, 从而使基因的表达产物减少。这类基因称为可阻遏基因。

五、基因表达调控的基本原理

- ◆ (一) 基因表达的多级调控：
 - ◆ 基因表达调控可见于从基因激活到蛋白质生物合成的各个阶段，因此基因表达的调控可分为转录水平（基因激活及转录起始），转录后水平（加工及转运），翻译水平及翻译后水平，但以转录水平的基因表达调控最重要。

基因表达的多级调控

结构基因

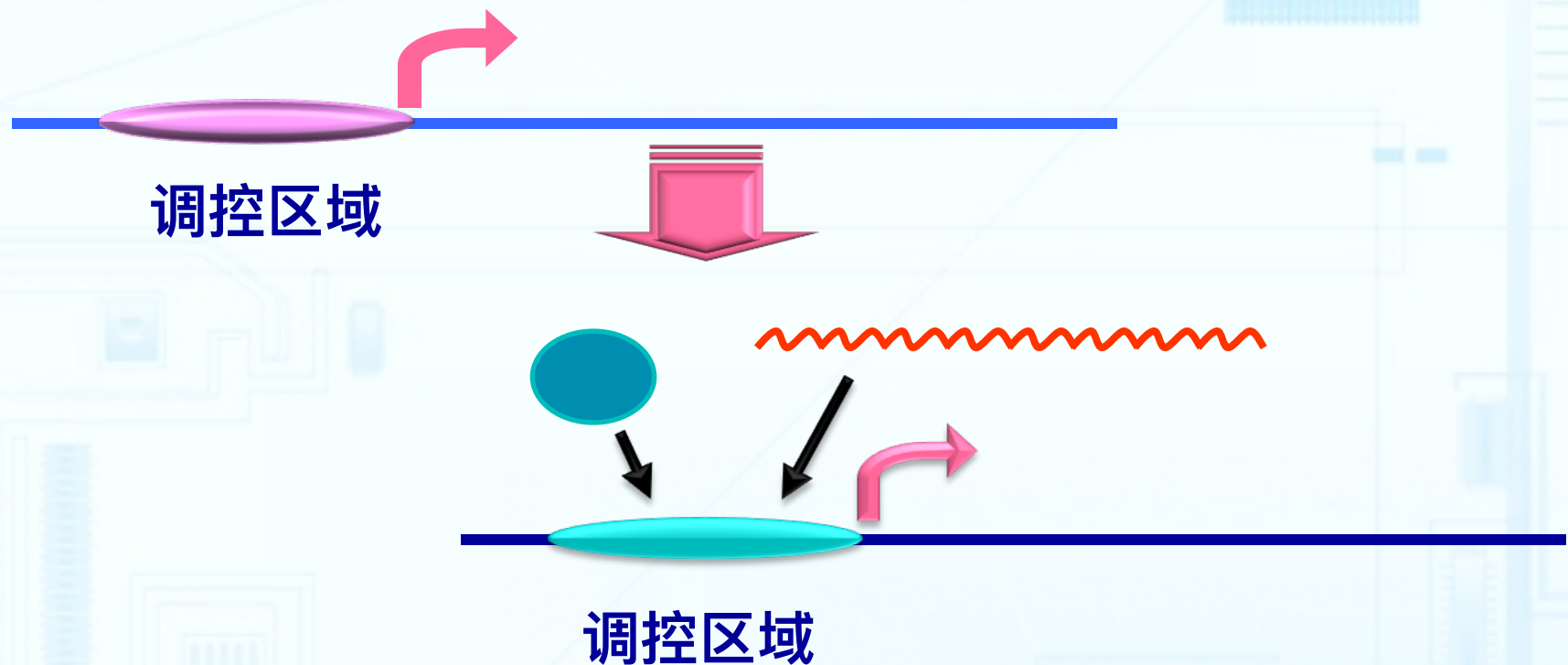


四个基本的调控点：

1. **基因结构的活化** DNA暴露碱基后RNA聚合酶才能有效结合。活化状态的基因表现为：
 - ① 对核酸酶敏感；
 - ② 结合有非组蛋白及修饰的组蛋白；
 - ③ 低甲基化。
2. **转录起始** 最有效的调节环节，通过DNA元件与调控蛋白相互作用来调控基因表达。
3. **转录后加工及转运** RNA编辑、剪接、转运。
4. **翻译及翻译后加工** 翻译水平可通过特异的蛋白因子阻断mRNA翻译翻译后对蛋白的加工、修饰也是基本调控环节。

(二) 基因转录激活调节基本要素：

顺式作用元件和反式作用元件



1. 顺式作用元件:

- ◆ **顺式作用元件** (cis-acting element) 又称分子内作用元件, 指存在于同一DNA分子上的一些与基因转录调控有关的特殊顺序。

顺式作用元件

与相关基因处于同一DNA分子上,能起到调控作用的DNA序列.

调控元件 结构基因



调控元件



调控元件



特征:

1. 不转录任何产物
2. 可位于结构基因的不同部位.
3. 是DNA序列而不是蛋白和RNA.
4. 包括启动子、终止子、增强子、衰减子等

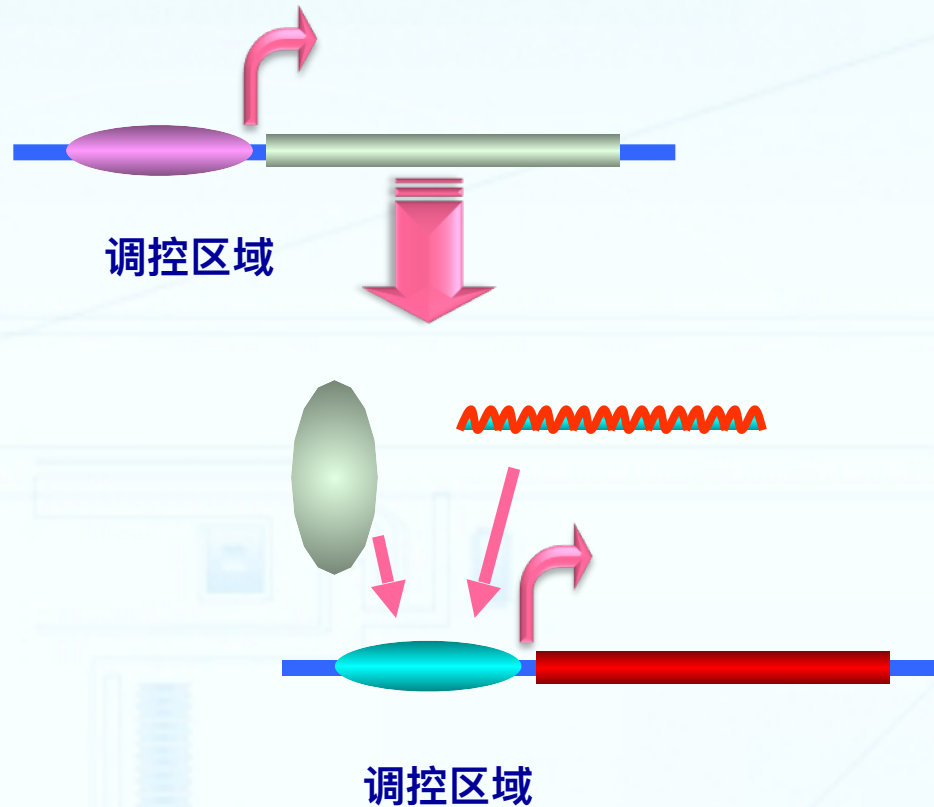
原核与真核生物的顺式作用元件

- ◆ 在原核生物中，大多数基因表达通过操纵子模型进行调控，其顺式作用元件主要由启动基因、操纵基因和调节基因组成。
- ◆ 在真核生物中，与基因表达调控有关的顺式作用元件主要有启动子（promoter）、增强子（enhancer）和沉默子（silencer）。

2. 反式作用因子:

- ◆ **反式作用因子** (trans-acting factor) 又称为分子间作用因子, 指一些与基因表达调控有关的蛋白质因子或RNA。
 - ◆ 反式作用因子与顺式作用元件之间的共同作用, 才能够达到对特定基因进行调控的目的。
 - ◆ 原核生物中的反式作用因子主要分为**特异因子**、**激活蛋白**和**阻遏蛋白**; 而真核生物中的反式作用因子通常称为**转录因子**。

反式作用因子



具有对基因表达产生调控作用的基因产物。

特征：

1. 为基因的产物，蛋白质、tRNA、rRNA。
2. 可在同一DNA分子上，也可在不同的DNA分子上。
3. 具有多效性，既对多种基因表达具有调控作用。

3. 顺式作用元件与反式作用因子之间的相互作用:

- ◆ 大多数调节蛋白在与DNA结合之前，需先通过蛋白质-蛋白质相互作用，形成二聚体或多聚体，然后再通过识别特定的顺式作用元件，而与DNA分子结合。这种结合通常是非共价键结合。

小结

- ◆ 基因
 - ◆ 合成有功能的蛋白质多肽链或RNA所必需的全部核酸序列（通常是DNA序列）。
 - ◆ 重叠基因、等位基因、复等位基因、断裂基因、跳跃基因、假基因
- ◆ 结构基因、调控基因
- ◆ 基因表达的时空性
- ◆ 基因表达的四个基本调控点
- ◆ 顺式作用元件、反式作用因子



一、原核生物基因表达调控

(一) 操纵子的结构与功能

- ◆ 在原核生物中，若干结构基因可串联在一起，其表达受到同一调控系统的调控，这种基因的组织形式称为操纵子（operon）。
- ◆ 典型的操纵子可分为控制区和信息区两部分。控制区由各种调控基因所组成，而信息区则由若干结构基因串联在一起构成。

操纵子的构成

控制区

调节基因 (Regulatory gene) ——

为阻抑蛋白编码基因

启动基因 (Promoter) ——

为 cAMP 受体蛋白 (CRP) 和 RNA 聚合酶结合区

操纵基因 (Operator) ——

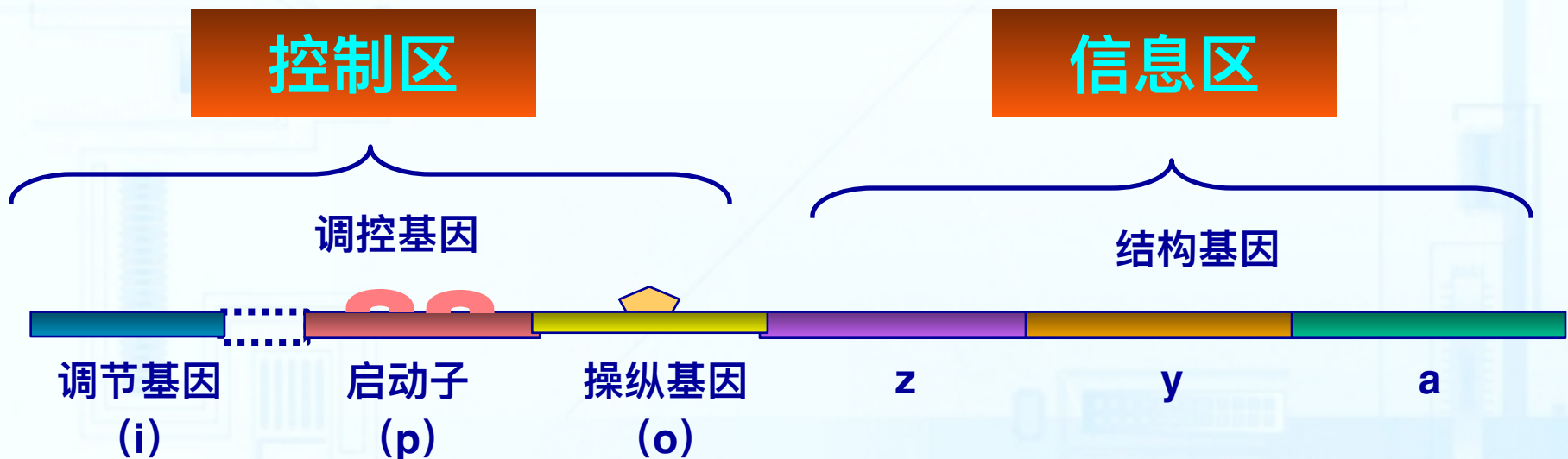
为阻抑蛋白结合位点

信息区

—— 由一个或数个结构基因串联在一起组成

操纵子的构成

- 以原核生物乳糖操纵子(Lac operon)为例，其控制区包括调节基因（阻遏基因），启动基因（其CRP结合位点位于RNA聚合酶结合位点上游）和操纵基因；其信息区由 β -半乳糖苷酶基因（lacZ），通透酶基因（lacY）和乙酰化酶基因（lacA）串联在一起构成。



操纵子(operon)的基本组成

操纵子是原核生物细胞DNA上的一段区域，由若干功能相关的结构基因和控制这些基因表达的元件组成的一个完整的连续的功能单元。

(1) 结构基因群

(2) 启动子

(3) 操纵基因

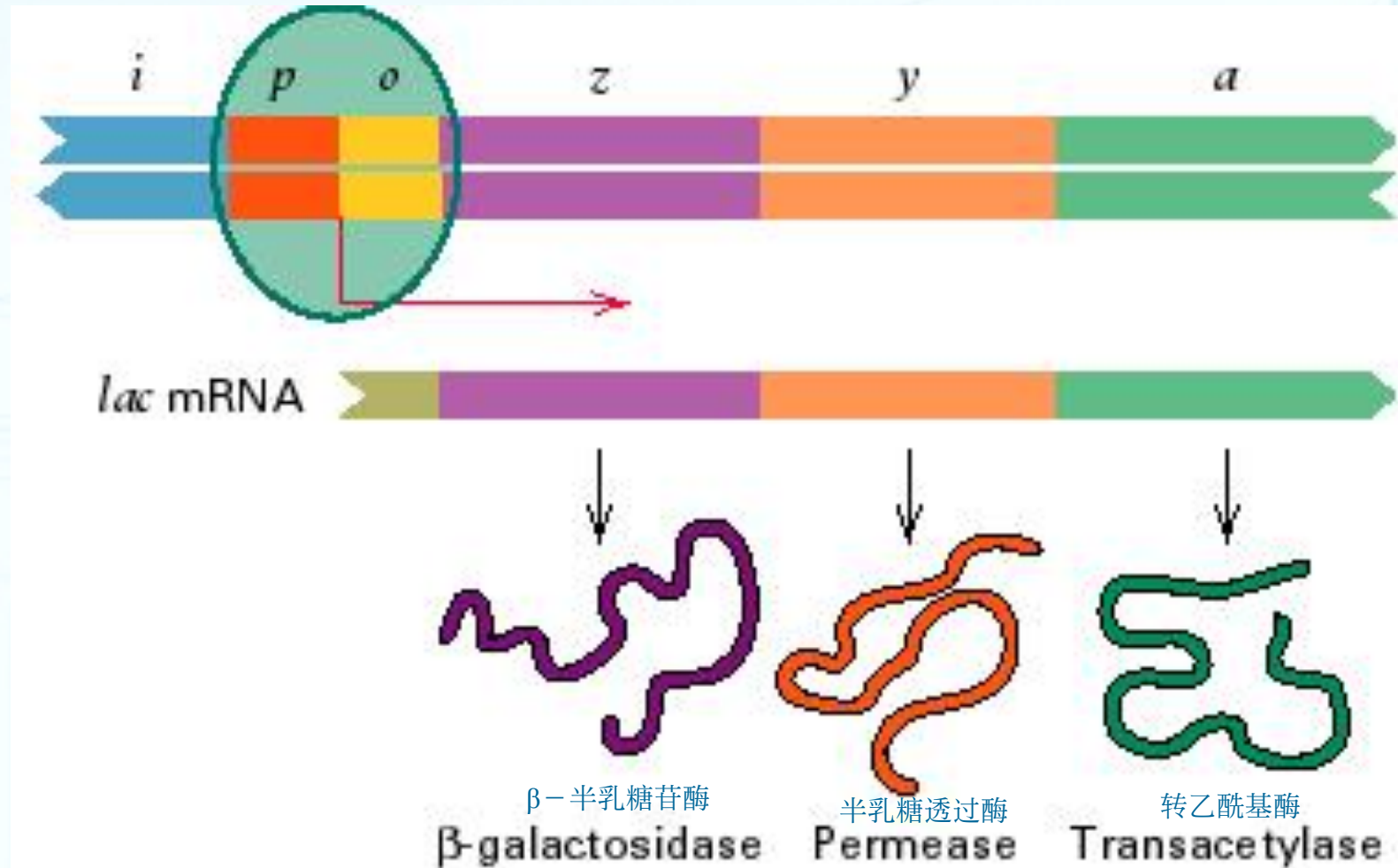
(4) 调控基因

(5) 终止子

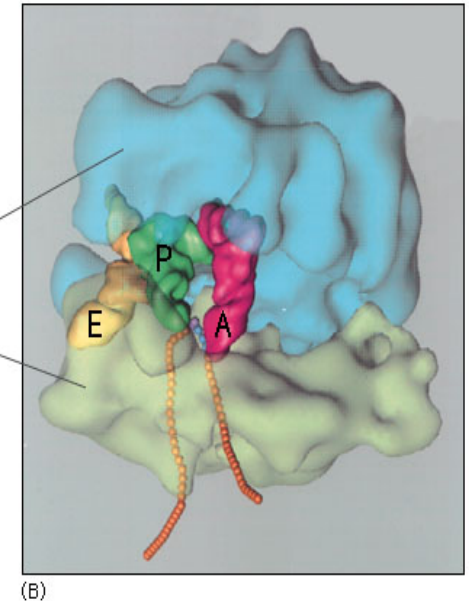
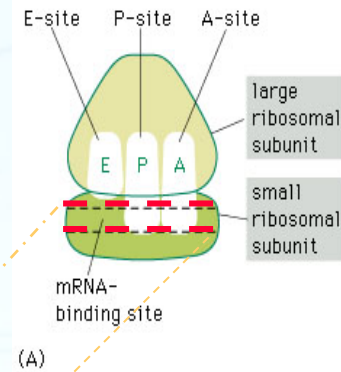
1. 结构基因群

- ◆ 操纵子中被调控的编码蛋白质的基因可称为结构基因(structural gene, SG)。一个操纵单元中含有2个以上的结构基因，多的可达十几个；
- ◆ 每个结构基因是一个连续的开放读框，5'端有翻译起始码，3'端有翻译终止码；
- ◆ 各结构基因头尾衔接、串连排列，组成结构基因群；
- ◆ 至少在第一个结构基因5'侧具有核糖体结合位点(ribosome binding site, RBS, **SD**)

含有多个结构基因



核糖体结合位点



©1998 GARLAND PUBLISHING

araB
galE
lacI
lacZ
 Q β phage replicase
 ϕ X174 phage A protein
 R17 phage coat protein
 Ribosomal S12
 Ribosomal L10
trpE
trp leader

Initiation codon

- UUUGGAU	GGAG	UGAAACG	AUG	GCGAUU	-
- AGCCUAA	UGGAG	CGAAUU	AUG	AGAGUU	-
- CAAUUCAG	GGGUG	GU	GUG	AAACCA	-
- UUCACAC	AGGA	AACAGCU	AUG	ACCAUG	-
- UAAC	UAAGGA	UGAAAUGC	AUG	UCUAAG	-
- AAUCU	UGGAGG	CUUUUUU	AUG	GUUCGU	-
- UCAACC	GGGU	UUGAAGC	AUG	GCUUCU	-
- AAAACC	AGGAG	CUAUUUA	AUG	GCAACA	-
- CUACC	AGGAG	CAAAGCUA	AUG	GCUUUA	-
- CAAAA	UUAGAG	AAUAAACA	AUG	CAAACA	-
- GUAAA	AAGGG	UAUCGACA	AUG	AAAGCA	-

3' end of 16S rRNA

3' HO AUUCCUCCACUAG - 5'

2. 启动子

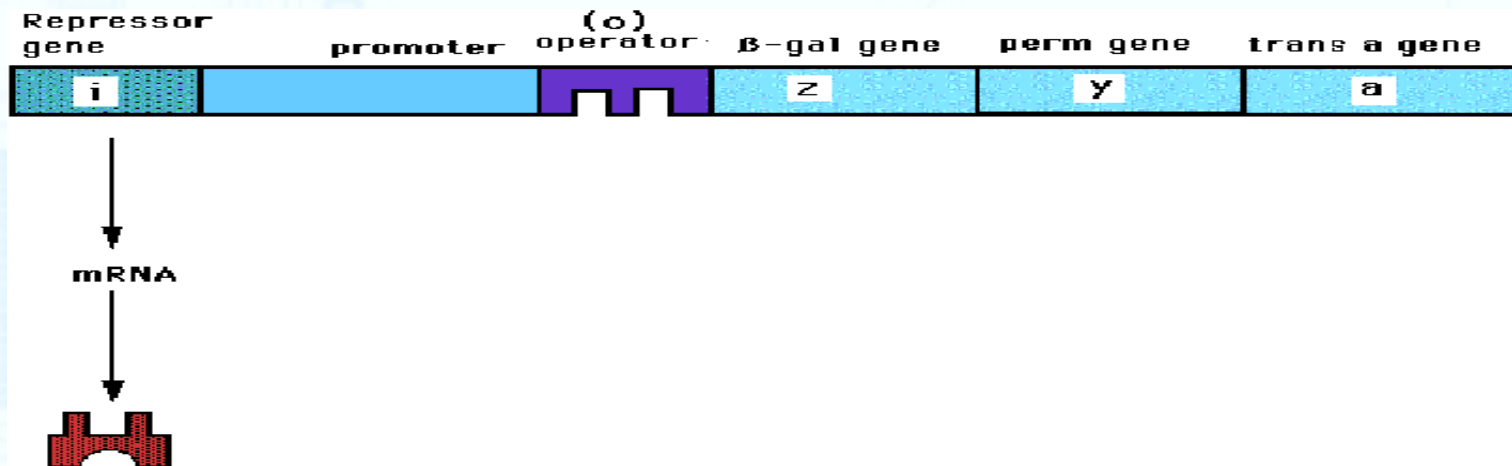
- ◆ 启动子(promoter, **P**)是指能被RNA聚合酶识别、结合并启动基因转录的一段DNA序列。
- ◆ 操纵单元至少有一个启动子，一般在第一个结构基因5'侧上游，控制整个结构基因群的转录
- ◆ 转录起始第一个碱基(通常标记位置为 + 1)最常见的是A；
- ◆ Pribnow盒(Pribnow box)：

3. 操纵基因(operator)

- ◆ 操纵基因 (O) 是指能被调控蛋白特异性结合的一段DNA序列
 - ◆ 常与启动子邻近或与启动子序列重叠，当调控蛋白结合在操纵基因序列上，会影响其下游基因转录的强弱。

操纵基因

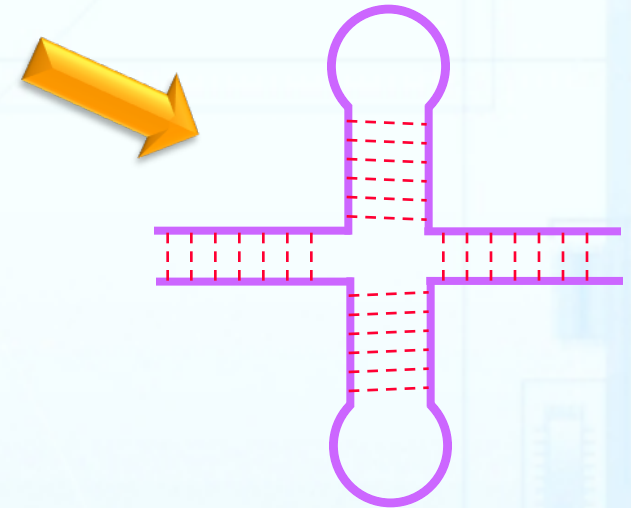
- ◆ 凡能与调控蛋白特异性结合、从而影响基因转录强弱的序列，不论其对基因转录的作用是减弱、阻止或增强、开放，都可称为操纵基因。



操纵基因的回文结构

Symmetry

GAATTGTGAGCGGATAACAATT
CTTAACACTCGGCTATTGTTAA



十字形的茎环（stem loop）构造

4. 调控基因(regulatory gene)

- ◆ 具有调控其他基因性状功能的基因，称为**调控基因 (R or I)**。
 - ◆ 调控基因**编码**能与操纵基因结合的调控蛋白的基因。
 - ◆ 与操纵基因结合后能减弱或阻止其调控基因转录的调控蛋白称为阻遏蛋白(repressive protein)，其介导的调控方式称为负性调控(negative regulation)；
 - ◆ 与操纵子结合后能增强或起动调控基因转录的调控蛋白称为激活蛋白(activating protein)，所介导的调控方式称为正性调控(positive regulation)。

5. 终止子

- ◆ **终止子**(terminator **T**)是给予RNA聚合酶转录终止信号的DNA序列。在一个操纵元中至少在结构基因群最后一个基因的后面有一个终止子。
- ◆ 依赖 ρ 因子的终止子，即其终止转录的作用需要 ρ 因子的协同，或至少是受 ρ 因子的影响。
- ◆ 不依赖 ρ 因子(蛋白性终止因子)的终止子。

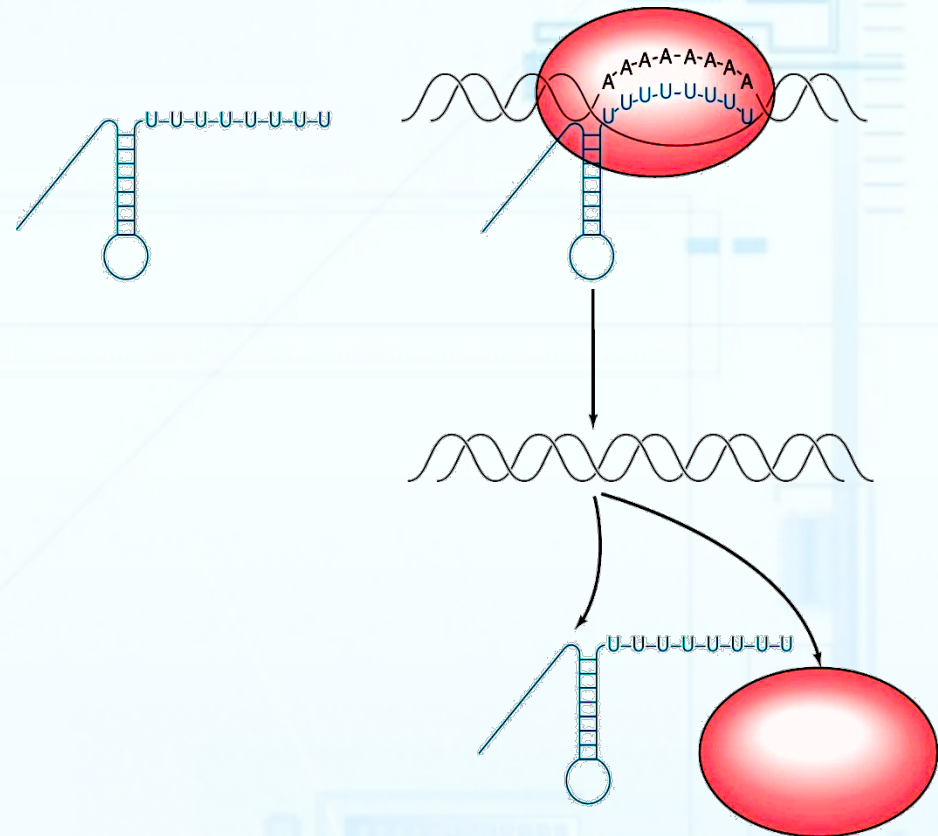
终止子的特征

- ◆ 共同特征：
 - ◆ 转录终止前有一段回文序列，回文序列的两个重复部分(每个7~22 bp)由几个碱基对的不重复区段隔开。
- ◆ 不同之处在于回文序列的碱基组成：
 - ◆ 不依赖于 ρ 因子的终止子：富含G-C碱基对，其下游又常有6~8个A-T碱基对(模板链上为A)
 - ◆ 依赖于 ρ 因子的终止子：G-C含量较少，其下游序列无固定特征，其A-T碱基含量低。

不依赖于 ρ 因子的终止子

◆ 其结构有三个特点：

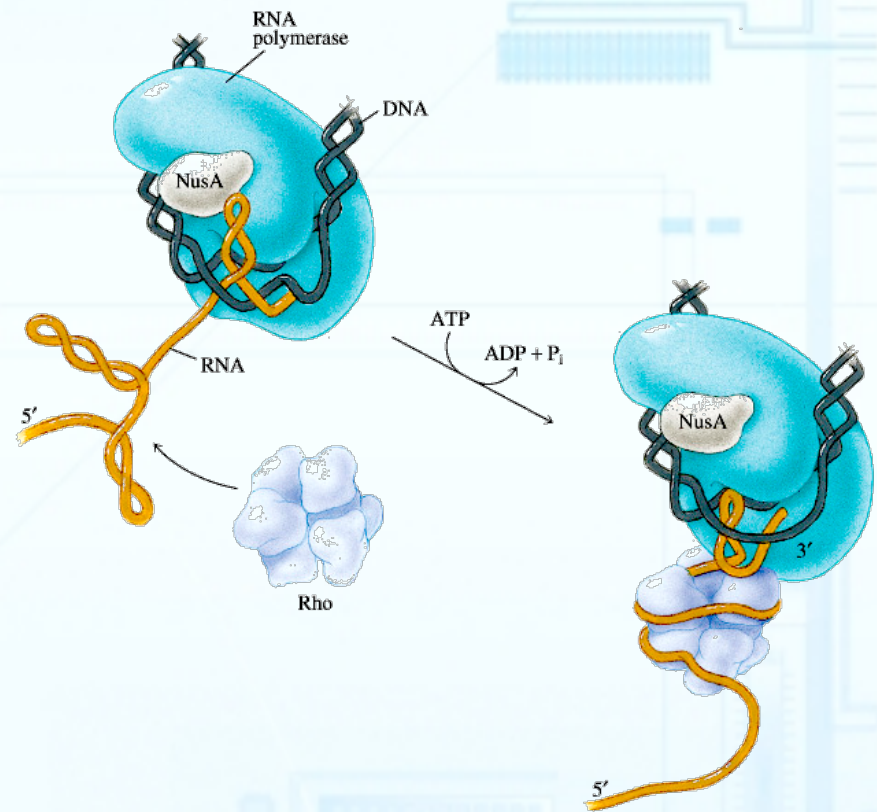
- ① 有回文结构存在。由它转录出mRNA可形成茎环结构，可阻止RNA pol的前进；
- ② 茎的区域富含G-C，使茎环不易解开；
- ③ 强终止子3'端上有6个U，由于它和模板形成的连续U-A配对较易打开，从而便于释放出RNA。



依赖于 ρ 因子的终止子

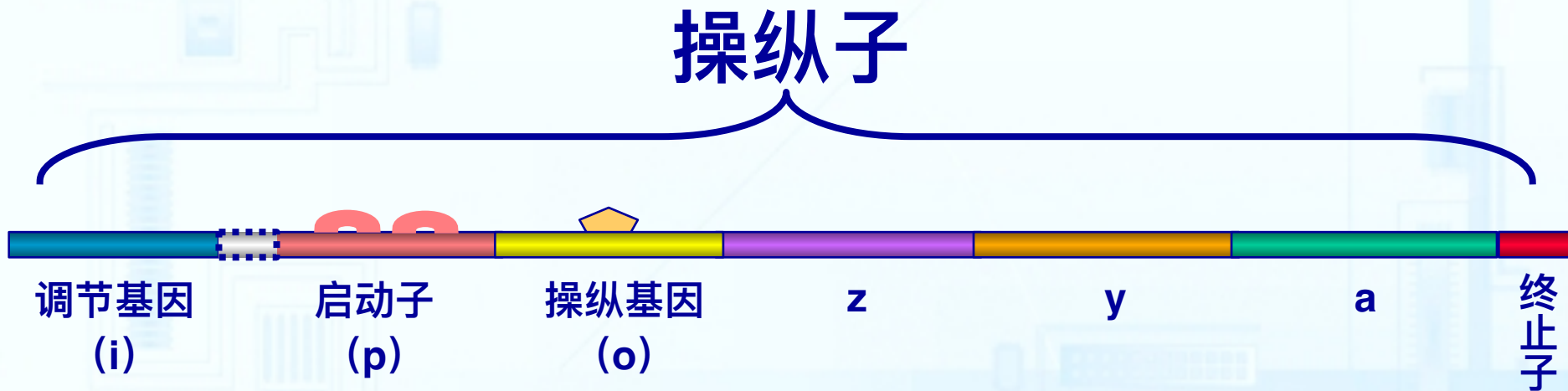
◆ 其结构特征：

- ◆ 回文序列。
- ◆ ρ 识别一个位于终止位点前的不连续区域，长50~90nt。分析这段序列发现其共同特点是C丰富，G缺乏
- ◆ 作为一般的规律， ρ -依赖性终止子的效率随着富C/贫G区域长度的增加而增加。



操纵子的5种元件

- ◆ 以上5种元件是每一个操纵单元必定含有的。
- ◆ 其中启动子、操纵基因和终止子属于顺式作用元件
- ◆ 调控基因属于反式作用元件



预习： 乳糖操纵子调控机制

[https://www.bilibili.com/video/
BV1NN4y1Z7hX/?
vd_source=3cf7cf54f29fa6fc27bac494bb5288
7e](https://www.bilibili.com/video/BV1NN4y1Z7hX/?vd_source=3cf7cf54f29fa6fc27bac494bb52887e)

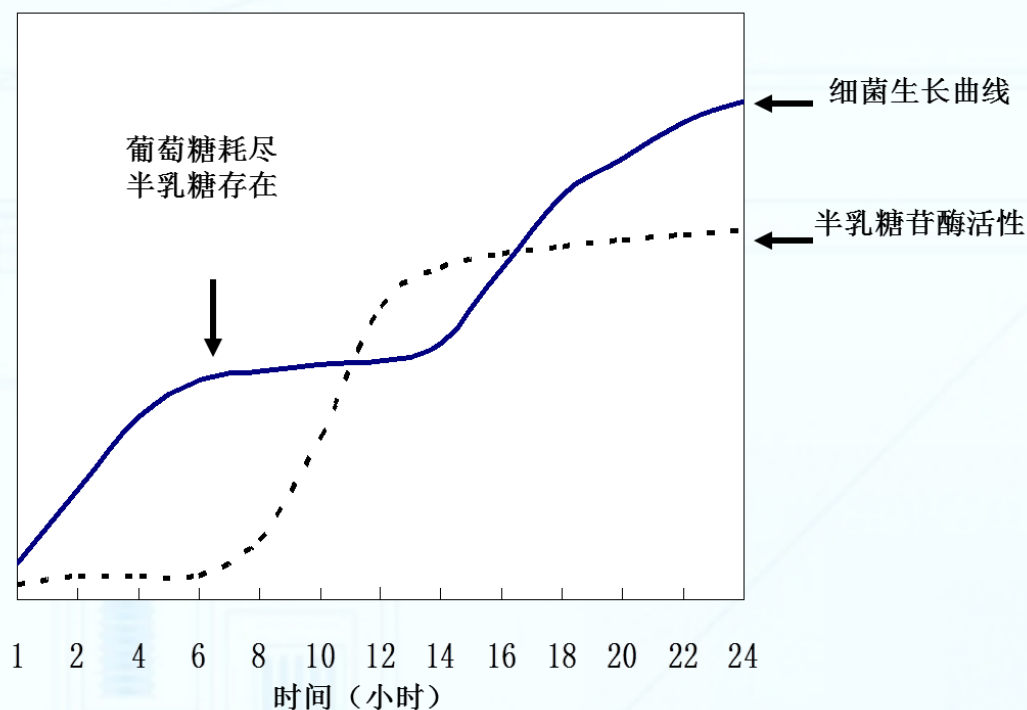
(二) 乳糖操纵子的调控机制

1. 乳糖操纵子：



**François
Jacob,
Jacques
Monod,
André Lwoff,
Prize Nobel
1965**

大肠杆菌增殖曲线



- 大肠杆菌可以利用葡萄糖、乳糖、麦芽糖、阿拉伯糖等作为碳源而生长繁殖。当培养基中有葡萄糖和乳糖时，细菌优先使用葡萄糖，当葡萄糖耗尽，细菌停止生长，经过短时间的适应，就能利用乳糖，细菌继续呈指数式繁殖增长、

乳糖操纵单元含有z、y和a三个结构基因

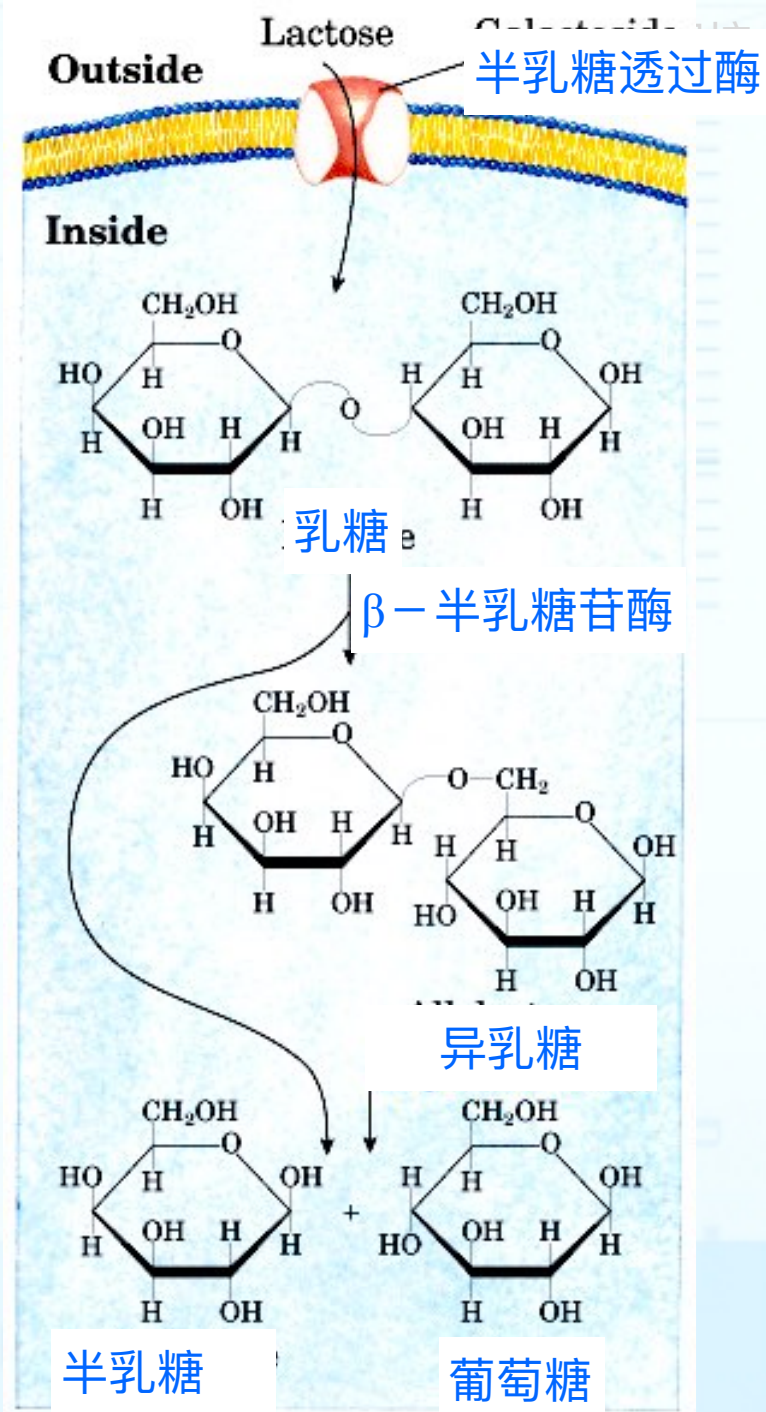
- ◆ **z基因**长3510bp，编码含1170个氨基酸、分子量为135000的多肽，以四聚体形式组成有活性的 β -半乳糖苷酶，催化乳糖（lactose, **Lac**）转变为别乳糖(allolactose)，再分解为半乳糖和葡萄糖；
- ◆ **y基因**长780bp，编码由260个氨基酸组成、分子量30000的半乳糖透过酶，促使环境中的乳糖进入细菌；
- ◆ **a基因**长825bp，编码含275氨基酸、分子量为32000的转乙酰基酶，以二聚体活性形式催化半乳糖的乙酰化。



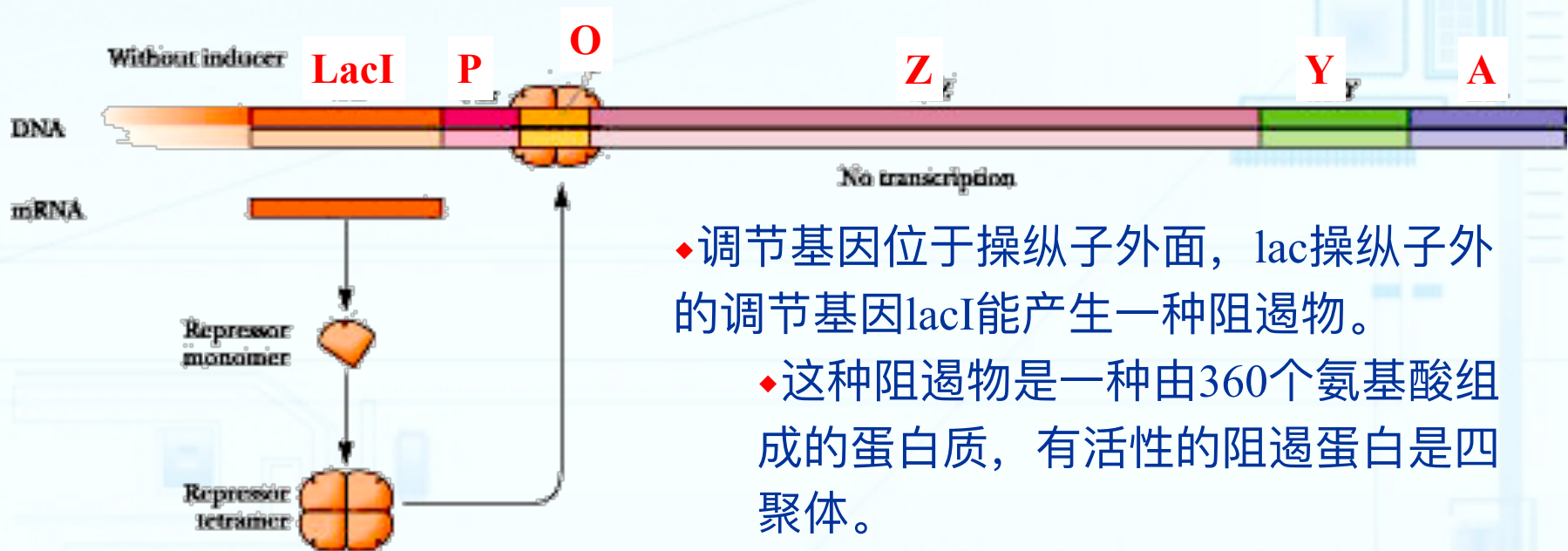
乳糖代谢

• β -半乳糖苷酶(β -galactosidase)酶是乳糖代谢的第一个酶，它将乳糖水解为葡萄糖和半乳糖。

• β -半乳糖苷透膜酶是一种膜结合蛋白，能促进乳糖进入细胞。

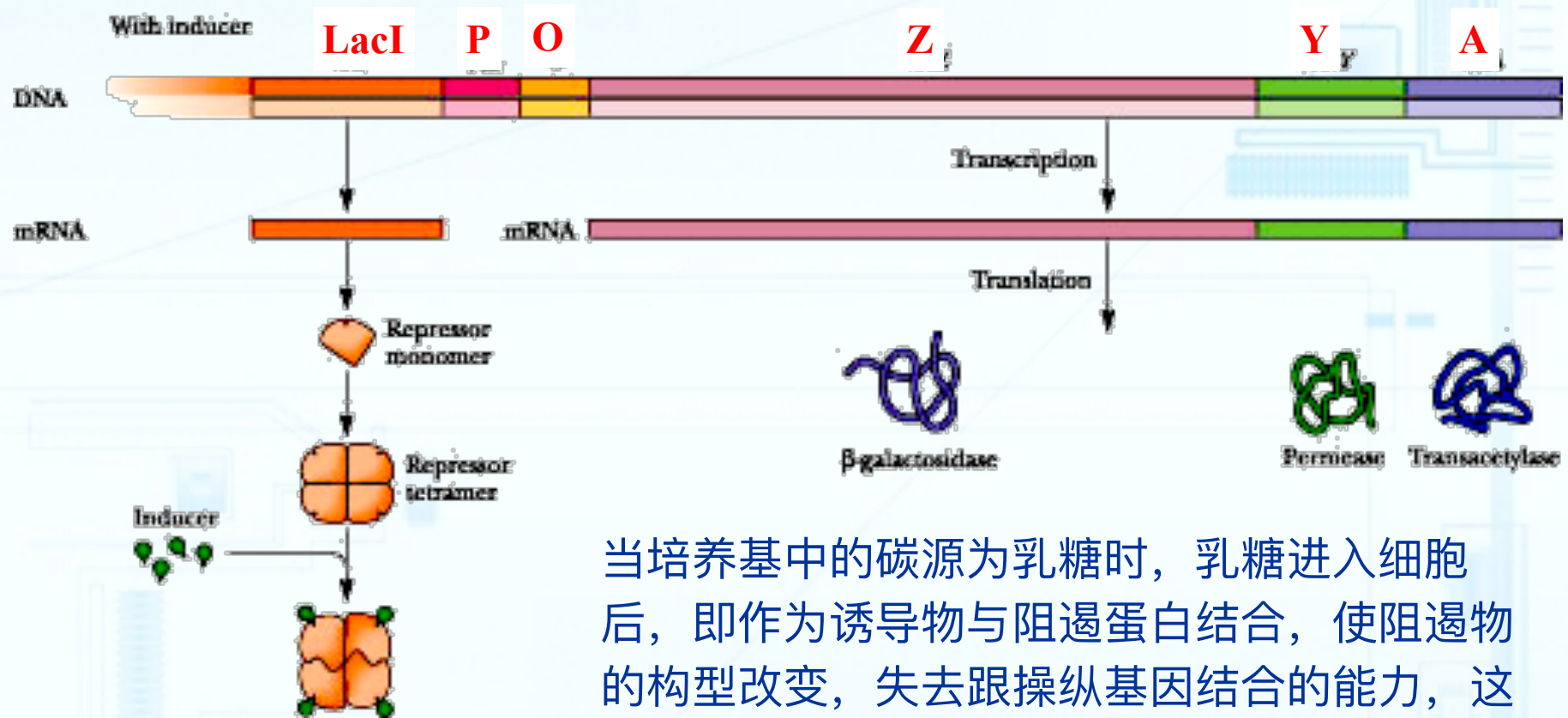


2. 阻遏蛋白的负性调控



- ◆ 调节基因位于操纵子外面，lac操纵子外的调节基因lacI能产生一种阻遏物。
- ◆ 这种阻遏物是一种由360个氨基酸组成的蛋白质，有活性的阻遏蛋白是四聚体。
- ◆ 当培养基中没有乳糖时，阻遏蛋白便与结构基因紧密连接的操纵子相结合，阻断了RNA聚合酶与操纵基因的结合，结构基因形成mRNA的转录过程不能开始，从而乳糖代谢所必需的3种酶不能合成。

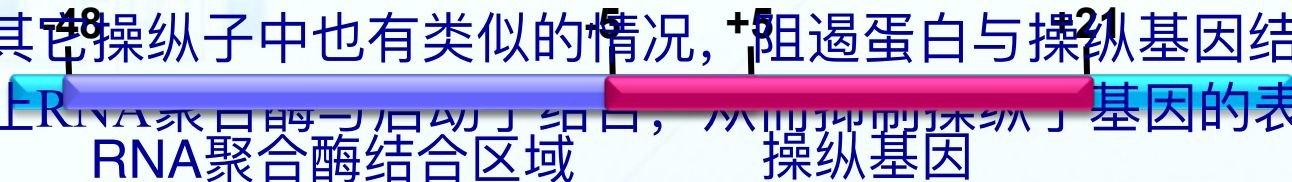
阻遏蛋白的负性调控



当培养基中的碳源为乳糖时，乳糖进入细胞后，即作为诱导物与阻遏蛋白结合，使阻遏物的构型改变，失去跟操纵基因结合的能力，这时mRNA聚合酶便与启动基因结合，从而结构基因产生mRNA的转录过程和蛋白质的合成过程得以开始，所产生的3种酶即作用于乳糖上。乳糖被分解后，阻遏物又发生作用，酶的合成便又停止进行。

阻遏蛋白结合如何能阻止操纵子的转录？

- ◆ 阻遏蛋白与操纵基因的结合如何能阻止操纵子的转录呢？
 - ◆ 对操纵基因及其邻近部分顺序分析表明，操纵基因的位置在-5—+21bp之间，而RNA聚合酶保护区域是-48—+5bp之间，也就是说，RNA聚合酶和阻遏蛋白的结合位点是重叠的。这两种蛋白质中的任何一种与DNA结合后，就会阻止另一种蛋白质的结合。
- ◆ 在其它操纵子中也有类似的情况，阻遏蛋白与操纵基因结合即会阻止RNA聚合酶与启动子结合，从而抑制操纵子基因的表达。



异丙基硫代半乳糖苷

- ◆ 异丙基硫代半乳糖苷(isopropylthiogalactoside, IPTG) 为化学合成的乳糖类似物，是很强的诱导剂。不受 β -半乳糖苷酶的催化分解，不被细胞代谢而十分稳定，可与阻遏蛋白特异性结合，使其构象变化，诱导lac操纵元的开放。
- ◆ 实验中用于诱导大肠杆菌表达基因重组蛋白的常用试剂。

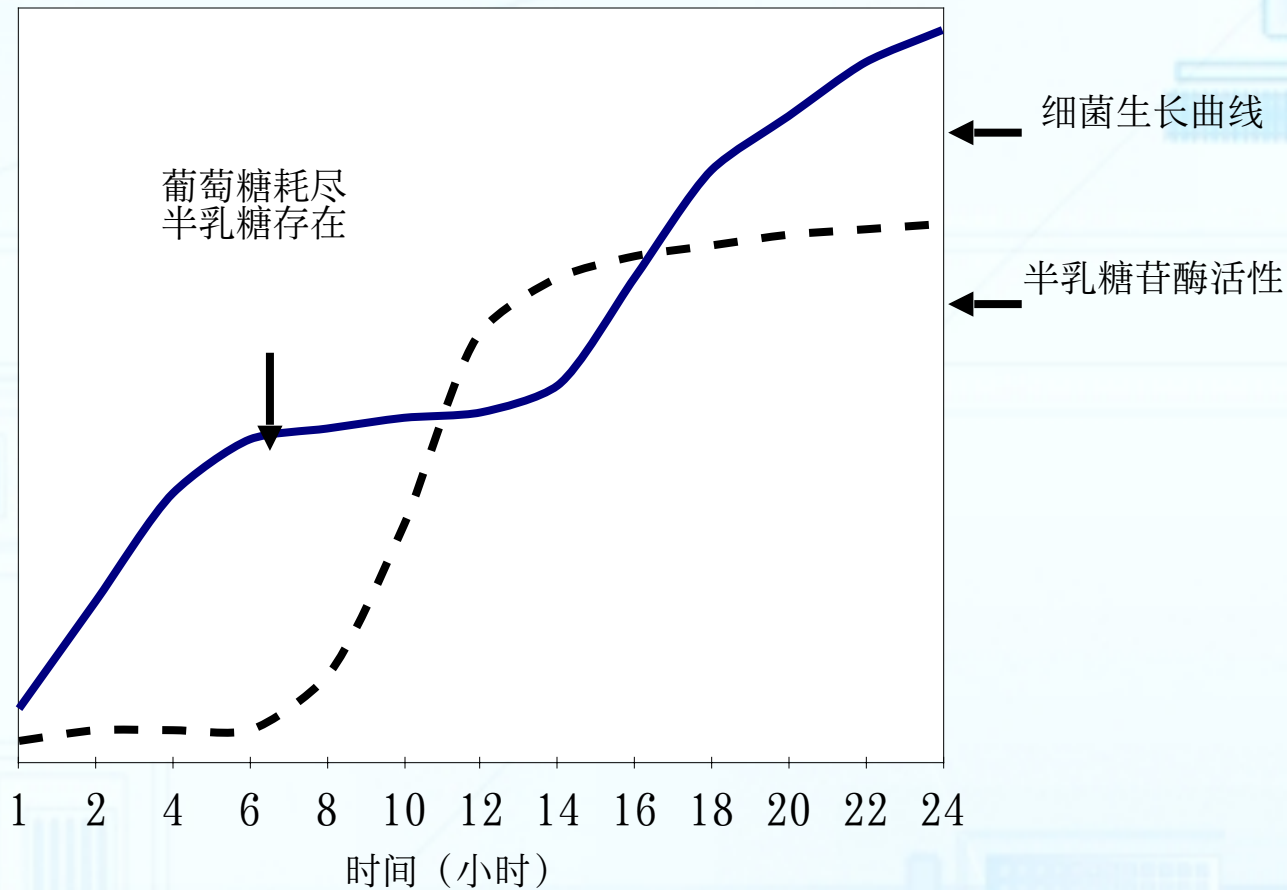
X-gal

- ◆ X-gal(5-溴-4-氯-3-吲哚- β -半乳糖苷)也是一种人工化学合成的半乳糖苷，可被 β -半乳糖苷酶水解产生兰色化合物，因此可以用作 β -半乳糖苷酶活性的指示剂。X-gal被广泛应用在分子生物学和基因工程的工作中。

小结

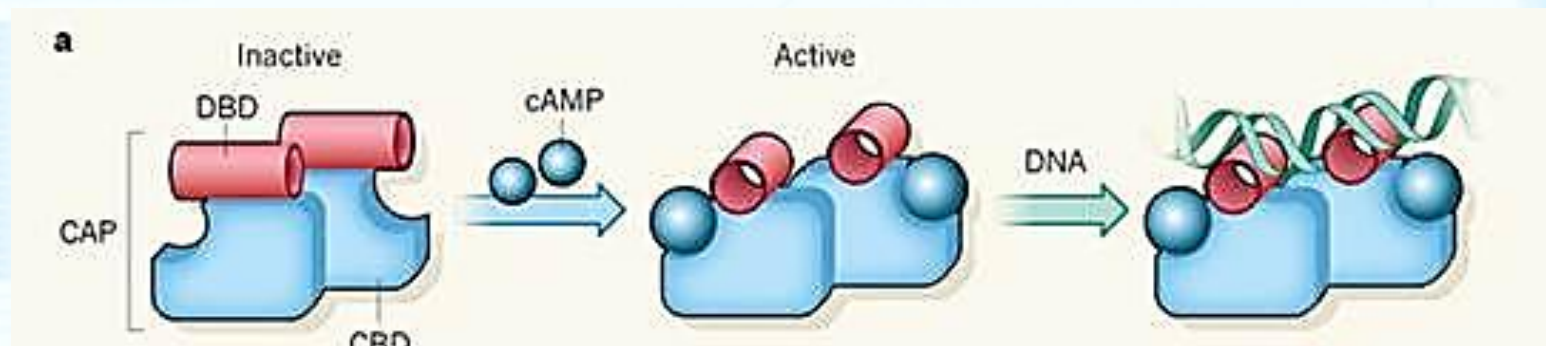
- ◆ 操纵子的结构与功能：
 - ◆ 结构基因群、启动子、操纵基因、调控基因、终止子
- ◆ 乳糖操纵子及其阻遏蛋白的负性调控。

3. CAP的正性调控



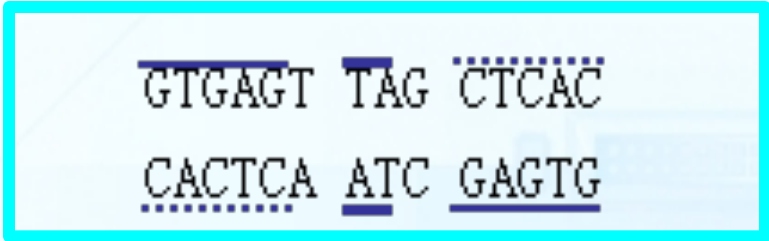
CAP与 CRP

- ◆ cAMP受体蛋白(cAMP receptor protein. CRP)
- ◆ 又称分解物基因激活蛋白(catabolite gene activation protein, CAP)
- ◆ 是一种二聚体蛋白质，每个亚基含209个氨基酸残基，可起转录起始因子的作用，并在有cAMP时，能使操纵子有效地进行转录。



CAP结合位点的结构

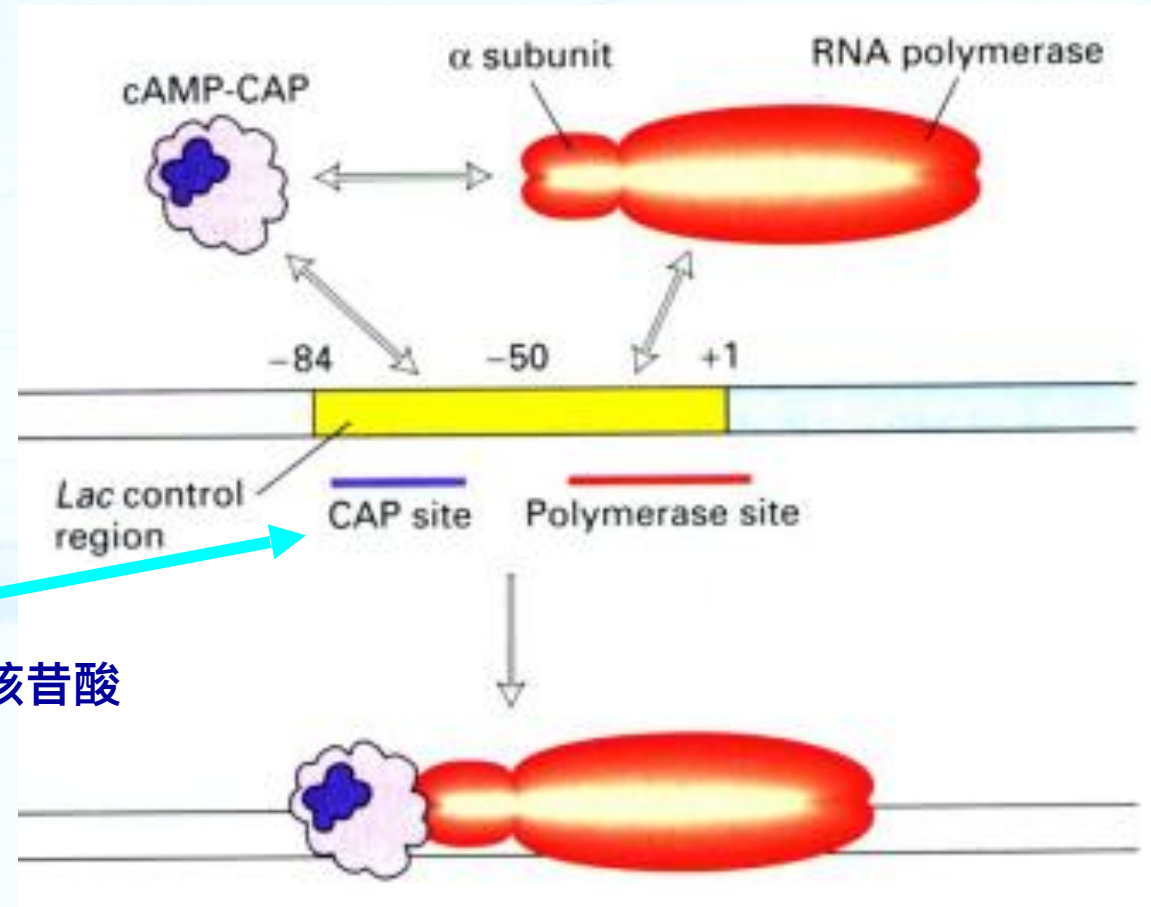
- ◆ CAP结构变化与cAMP的结合有关。
 - ◆ 采用保护降解法的分析，可知在lac P区上游-72~-52核苷酸处有一个CAP结合位点，但只有在cAMP存在时，CAP才能结合于此位点。
 - ◆ CAP结合位点中有一段对称反向重复序列：这一序列的第3位和倒数第3位的G / C对之一突变成A / T对后，也影响cAMP-CAP与它的结合，而成为启动子下降突变。



GTGAGT TAG CTCAC
CACTCA ATC GAGTG

The diagram shows a DNA sequence within a cyan rectangular box. The top strand is 5' to 3' (left to right): GTGAGT TAG CTCAC. The bottom strand is 3' to 5' (left to right): CACTCA ATC GAGTG. The sequence is a palindromic repeat. The third base pair (G-C) and the third base pair from the end (G-C) are underlined. A red triangle points to the third base pair (G-C) in the top strand, and another red triangle points to the third base pair from the end (G-C) in the bottom strand.

CAP结合位点



lac P区上游-72~-52核苷酸

可增强转录效率50倍

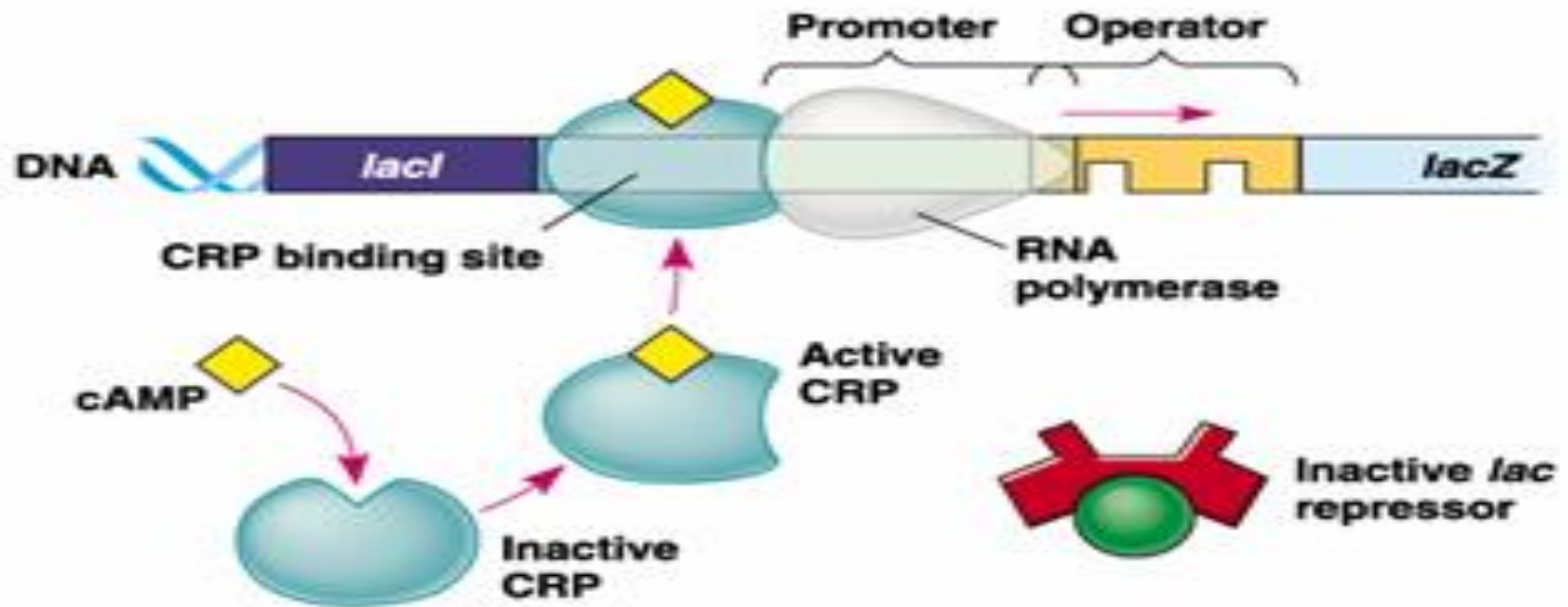
cAMP含量与葡萄糖的关系

- ◆ 细菌中的cAMP含量与葡萄糖的分解代谢有关；
- ◆ 葡萄糖的分解代谢产物可使腺苷酸环化酶活性降低；
- ◆ 当细菌利用葡萄糖分解供给能量时，cAMP生成少而分解多，cAMP含量低；相反，当环境中无葡萄糖可供利用时，cAMP含量就升高。



(A) 无葡萄糖时

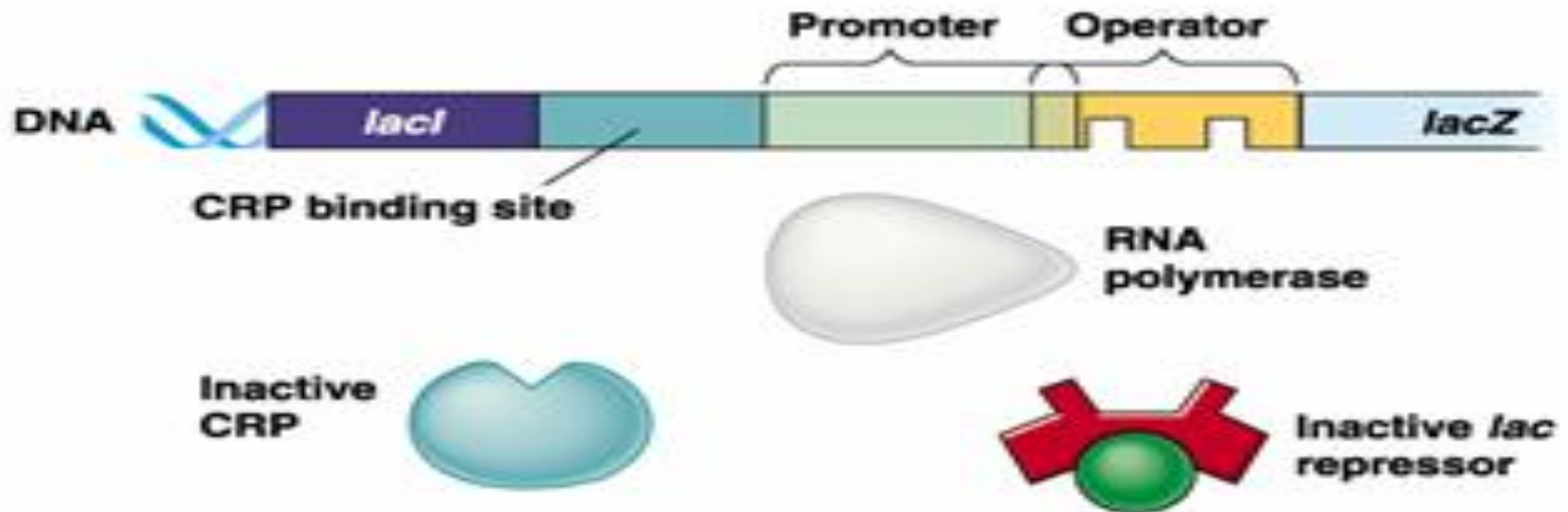
无葡萄糖时，cAMP含量增加，可同CAP结合形成具有活性的CAP- cAMP复合体，与启动子区域的CAP位点结合，激活转录起始。



(a) Lactose present, glucose absent (cAMP level high): abundant *lac* mRNA synthesized

(B) 有葡萄糖时

有葡萄糖时，cAMP含量减少，不能形成CAP-cAMP复合体，不能启动转录的起始。



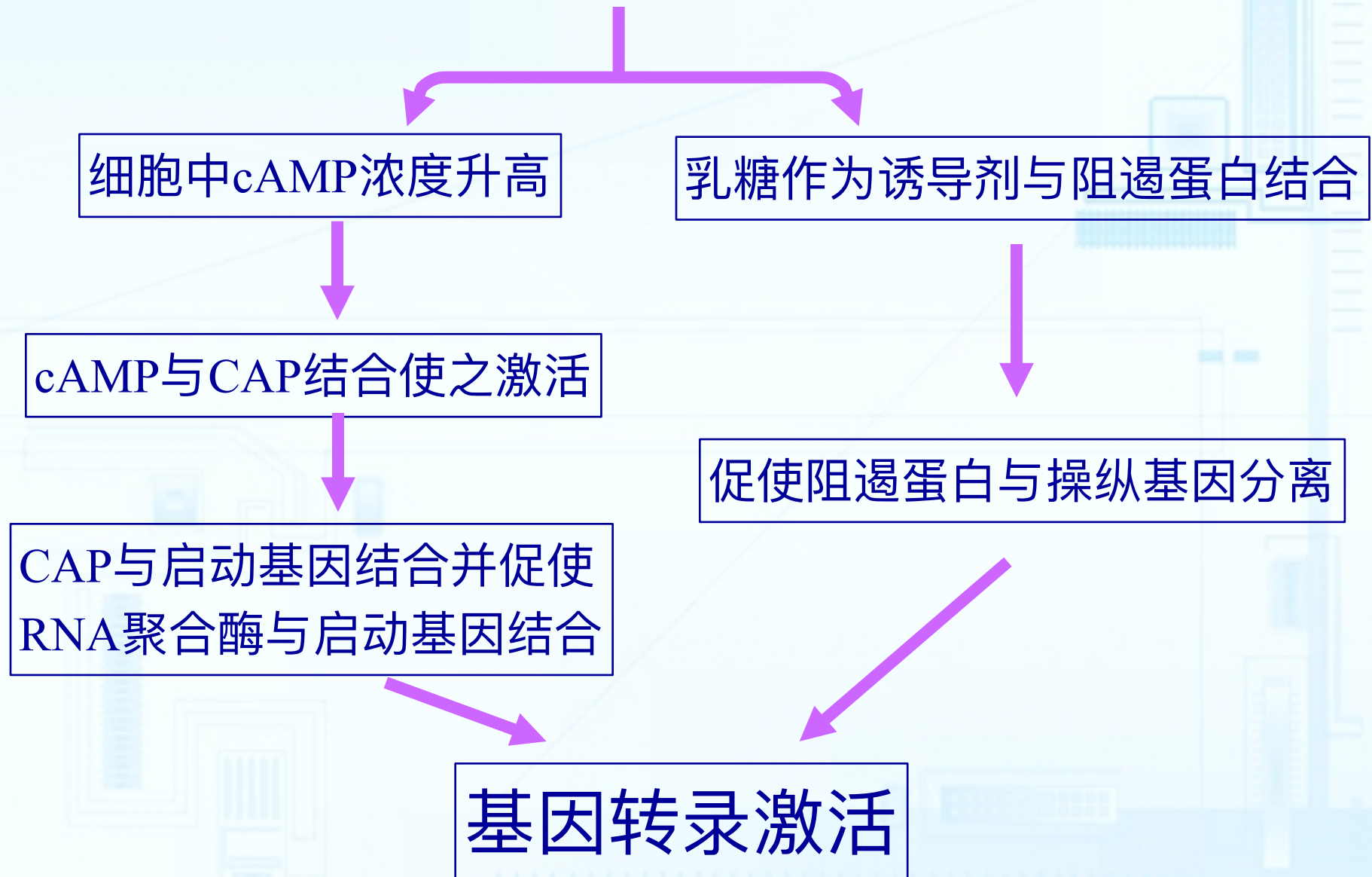
(b) Lactose present, glucose present (cAMP level low):
little *lac* mRNA synthesized

©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

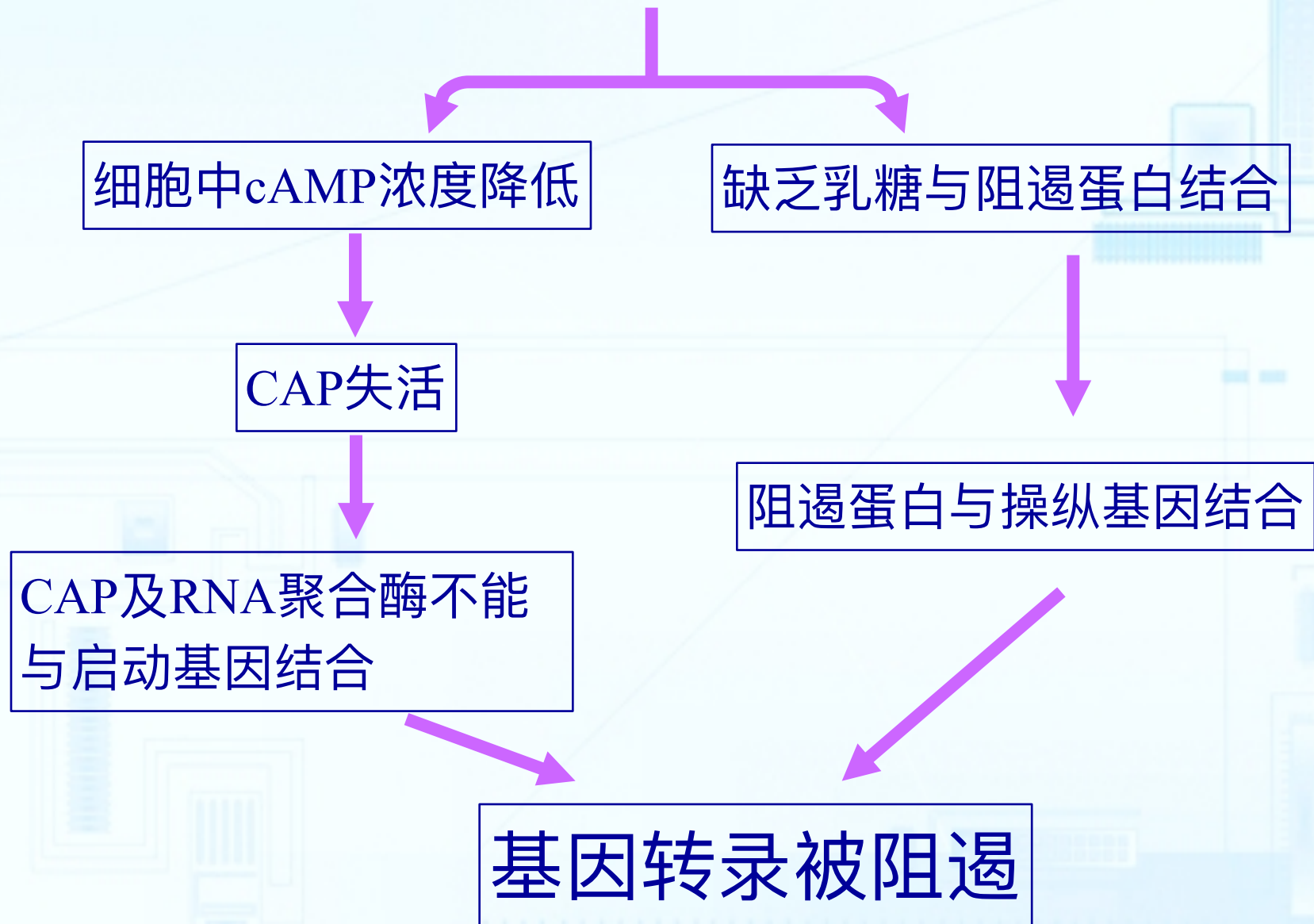
CAP的作用

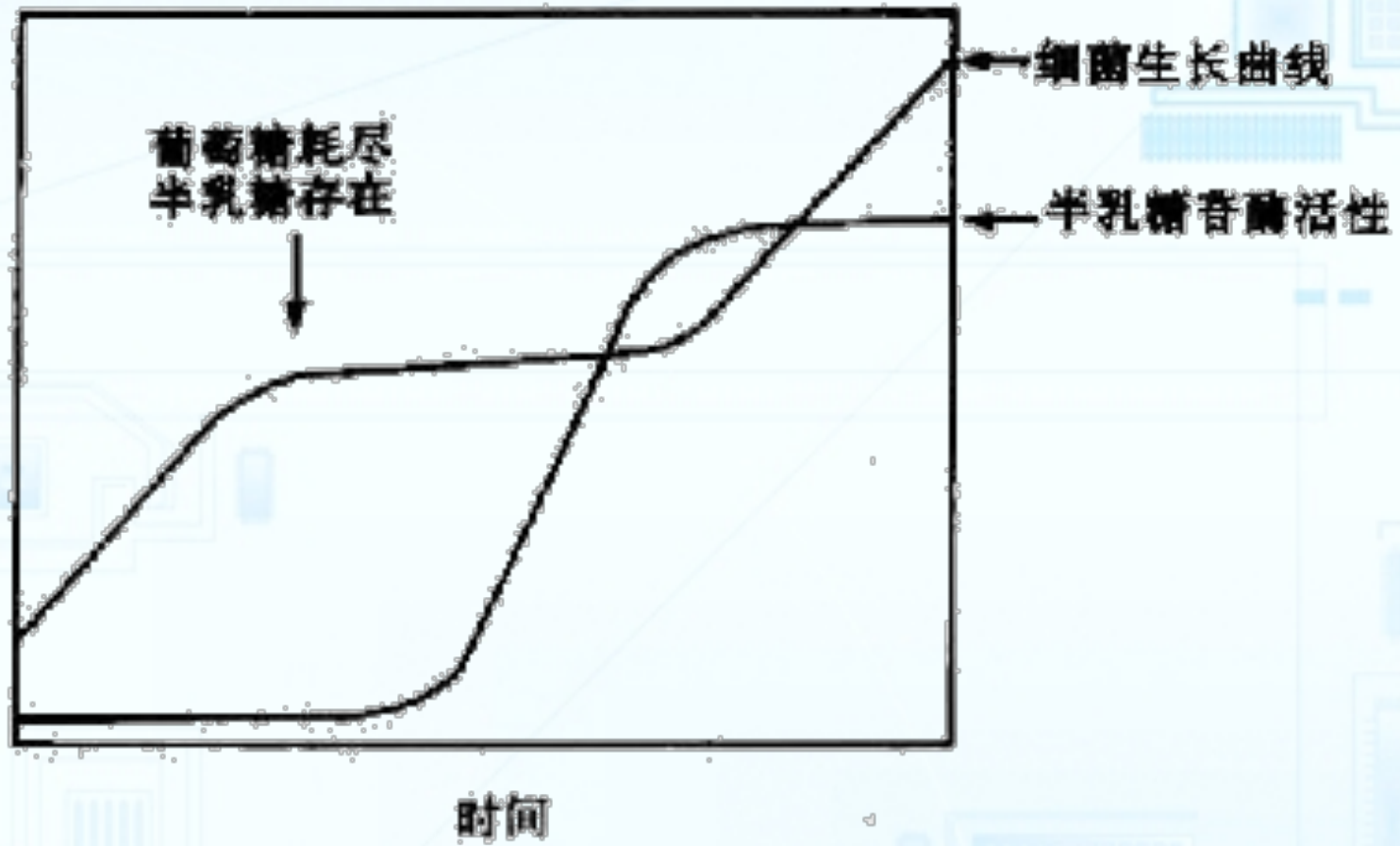
- ◆ 由于 $lacP$ 是弱启动子，单纯因乳糖的存在所产生的去阻遏使 lac 操纵单元转录开放，还不能生产足够的代谢酶使细菌很好利用乳糖，必须同时有CAP来加强转录活性，才能合成足够的酶来利用乳糖。
- ◆ lac 操纵单元的强诱导既需要有乳糖的存在，又需要没有葡萄糖可供利用。通过这种机制，细菌优先利用环境中的葡萄糖，只有无葡萄糖而又有乳糖时，细菌才去充分利用乳糖。

当培养基中乳糖浓度升高而葡萄糖浓度降低时



当培养基中乳糖浓度降低而葡萄糖浓度升高时



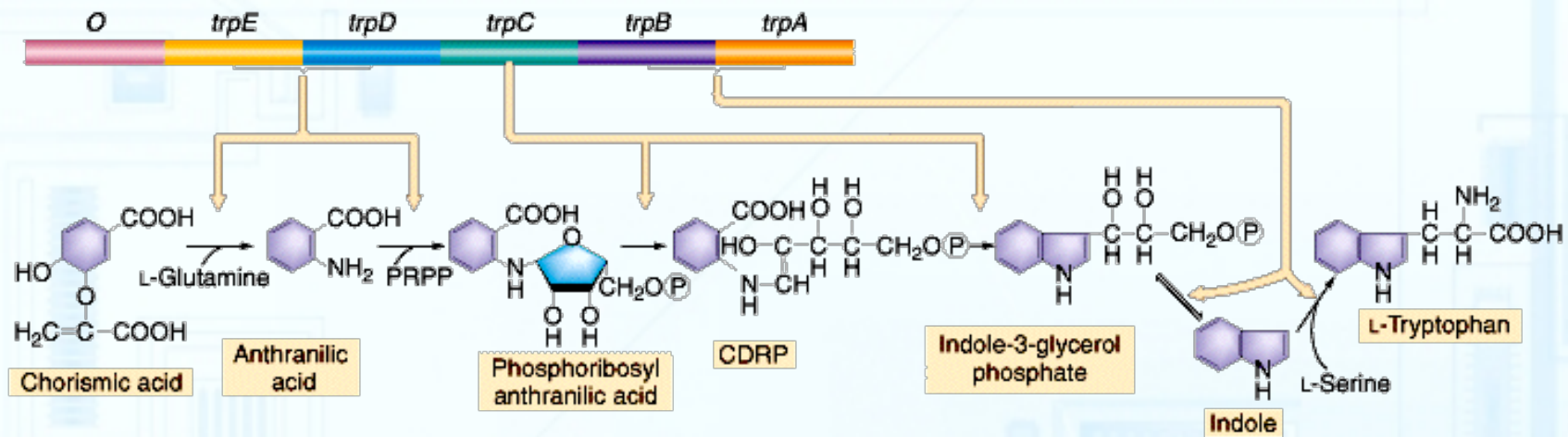


(三) 色氨酸操纵子的调控机制

- ◆ 色氨酸操纵子(tryptophane operon, trp)负责色氨酸的**生物合成**，主要参与调控一系列用于色氨酸**合成代谢**的酶蛋白的转录合成。
- ◆ 色氨酸操纵子 (trp operon) 属于**阻遏型操纵子**，当培养基中有足够的色氨酸时，这个操纵子自动关闭，缺乏色氨酸时操纵子被打开，trp基因表达，色氨酸与其代谢有关的某种物质在阻遏过程（而不是诱导过程）中起作用。
- ◆ 由于trp体系参与生物合成而不是降解，它不受葡萄糖或cAMP-CAP的调控。

色氨酸的合成

- 色氨酸的合成分5步完成。每个环节需要一种酶，编码这5种酶的基因紧密连锁在一起，被转录在一条多顺反子mRNA上，
 - 分别以trpE、trpD、trpC、trpB、trpA代表，编码了邻氨基苯甲酸合成酶、邻氨基苯甲酸焦磷酸转移酶、邻氨基苯甲酸异构酶、色氨酸合成酶和吲哚甘油-3-磷酸合成酶。



1. 色氨酸操纵单元的结构

1. 结构基因群合成色氨酸所需要酶类的基因E、D、C、B、A等头尾相接串连排列组成
2. 启动子 *trpP* 和操纵基因 *trp o*
3. 调控基因 *trpR* 的位置远离 *P-o* -结构基因群，编码分子量为47000的调控蛋白R
4. 前导区 *trpL* 转录140bp的mRNA

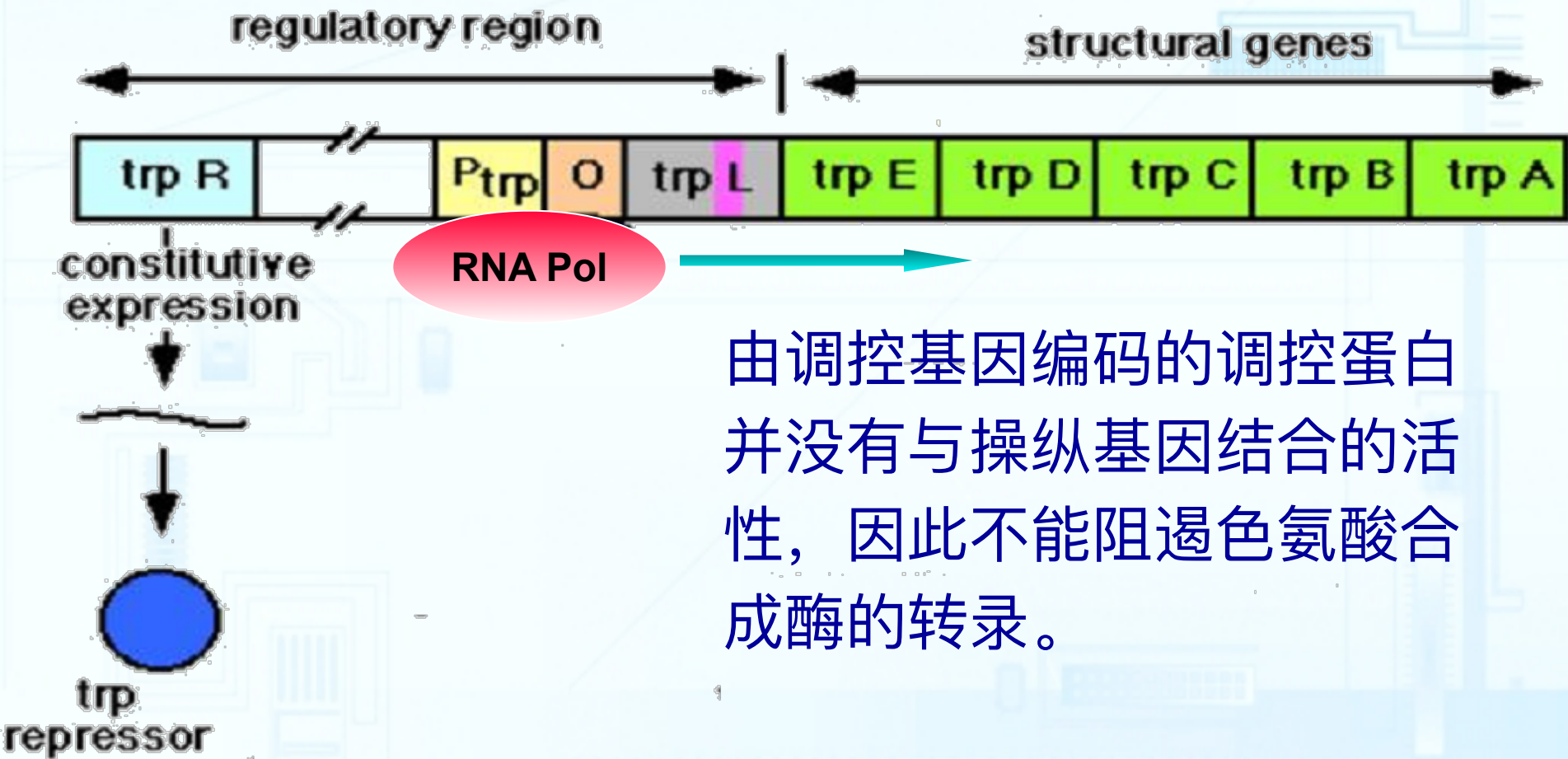


2. 阻遏蛋白的负性调控

- ◆ 色氨酸操纵子的调控机制与乳糖操纵子类似，但通常情况下，操纵子处于开放状态，其辅阻遏蛋白不能与操纵基因结合而阻遏转录。
 - ◆ 因此这是属于一种负性调控的、可阻遏的操纵元（repressible operon），即这操纵元通常是开放转录的，有效应物（色氨酸为阻遏剂）作用时则阻遏关闭转录。
- ◆ trp操纵子中产生阻遏物的基因是trpR，该基因距trp基因簇很远。
- ◆ 细菌不少生物合成系统的操纵元都属于这种类型，其调控可使细菌处在生存繁殖最经济最节省的状态。

无色氨酸时

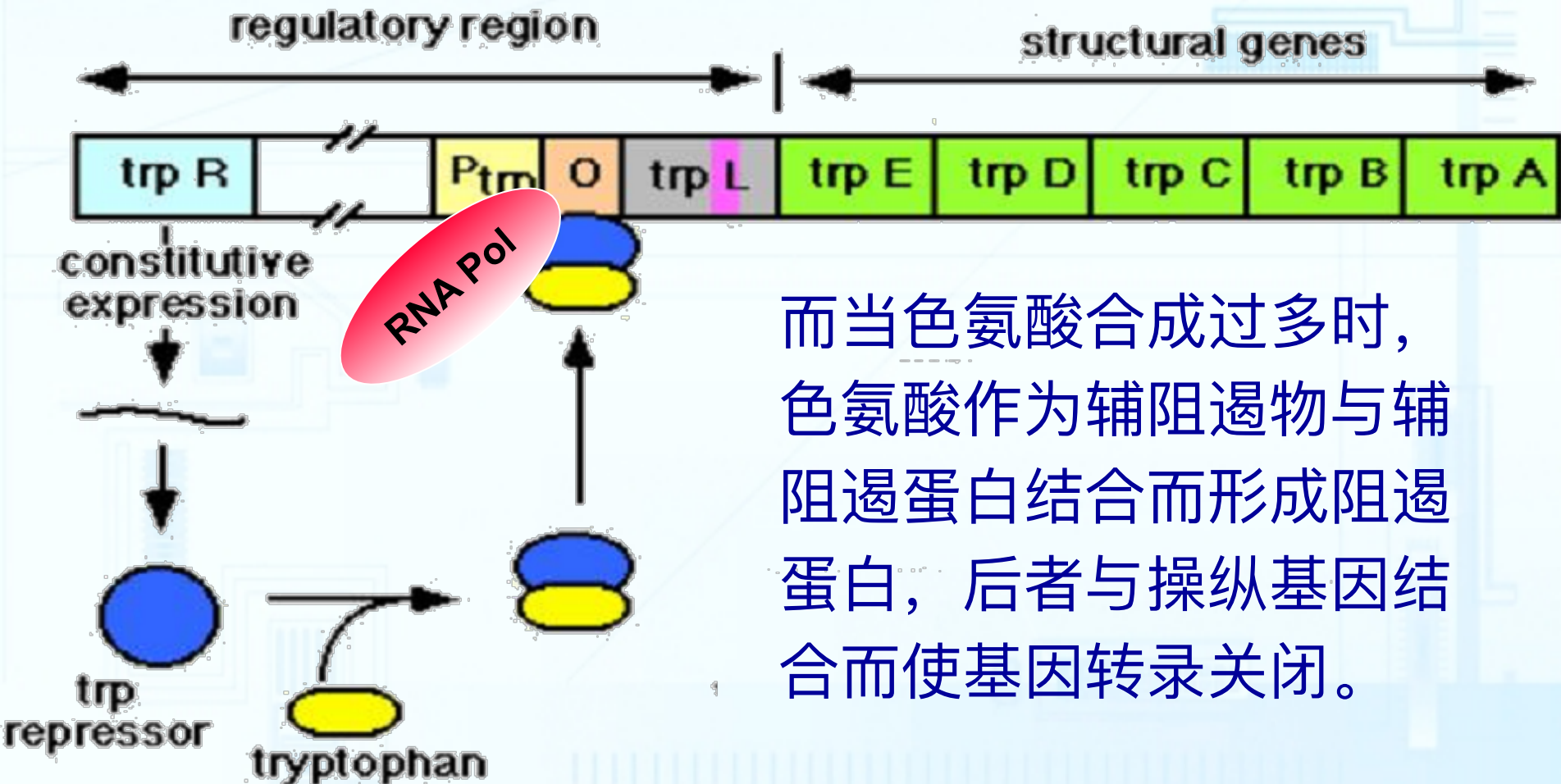
The Tryptophan Operon



由调控基因编码的调控蛋白并没有与操纵基因结合的活性，因此不能阻遏色氨酸合成酶的转录。

有色氨酸时

The Tryptophan Operon



而当色氨酸合成过多时，色氨酸作为辅阻遏物与辅阻遏蛋白结合而形成阻遏蛋白，后者与操纵基因结合而使基因转录关闭。

3. 衰减子及其作用

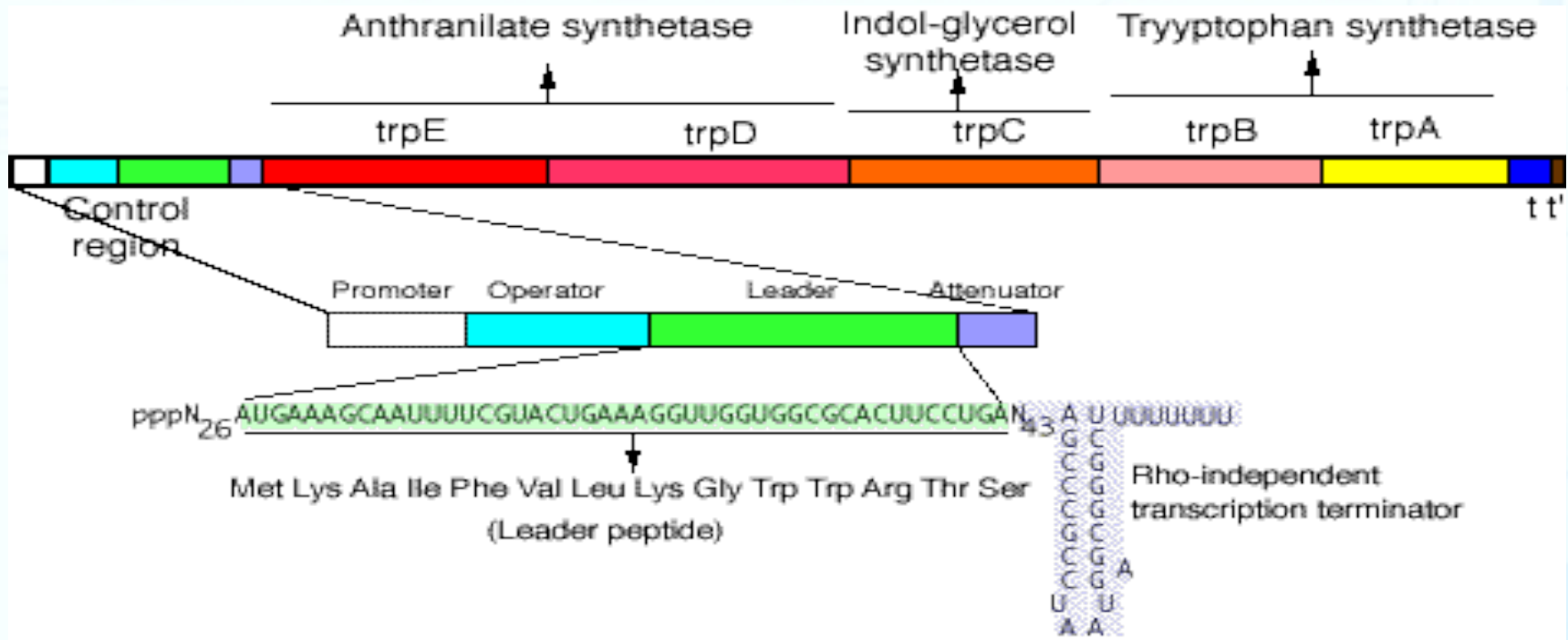
- ◆ 阻遏-操纵机制对色氨酸来说是一个一级开关，主管转录是否启动，相当于粗调开关。
- ◆ trp操纵子中对应于色氨酸生物合成的还有另一个系统进行细调控，指示已经启动的转录是否继续下去。
 - ◆ 该**细微调控**是通过转录达到第一个结构基因之前的过早终止来实现的，**由色氨酸的浓度来调节这种过早终止的频率。**

转录衰减

- ◆ 人们发现当色氨酸达到一定浓度、但还没有高到能够活化R使其起阻遏作用的程度时，产生色氨酸合成酶类的量已经明显降低，而且产生的酶量与色氨酸浓度呈负相关。
- ◆ **转录衰减(attenuation)机制**：即在色氨酸操纵子第一个结构基因与启动基因之间存在有一衰减区域，当细胞内色氨酸浓度很高时，通过与转录相偶联的翻译过程，形成一个衰减子结构，使RNA聚合酶从DNA上脱落，导致转录终止。
- ◆ 这种调控现象与色氨酸操纵元特殊的结构有关。

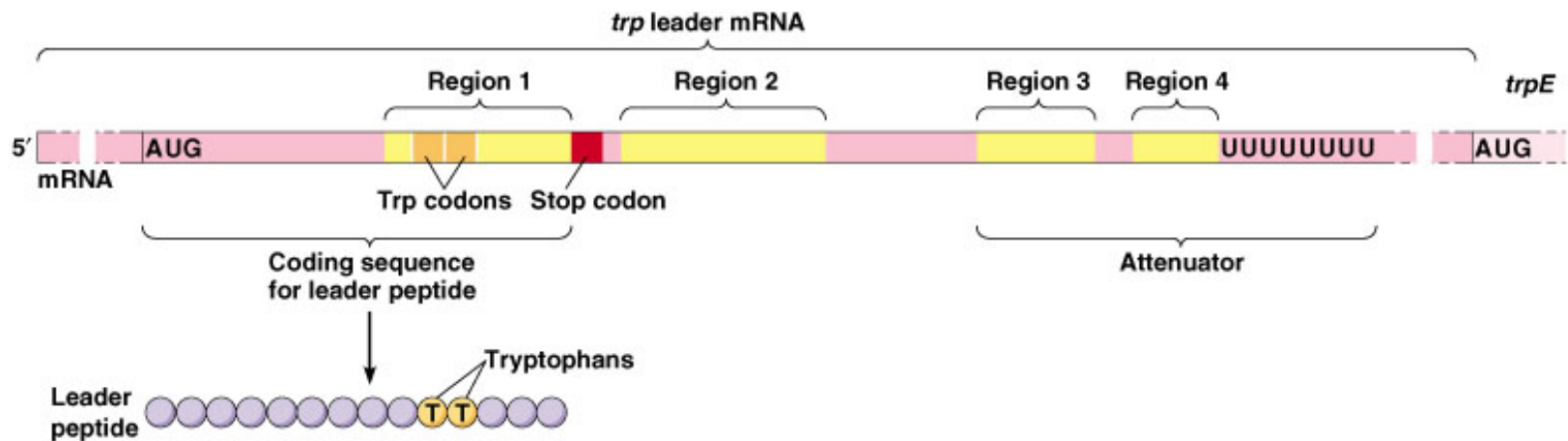
先导序列

- 在色氨酸操纵元P_{trp}-o与第一个结构基因trpE之间有162bp的一段先导序列（leading sequence, L），实验证明当色氨酸存在一定浓度时，RNA聚合酶的转录会终止在这里。



前导肽序列

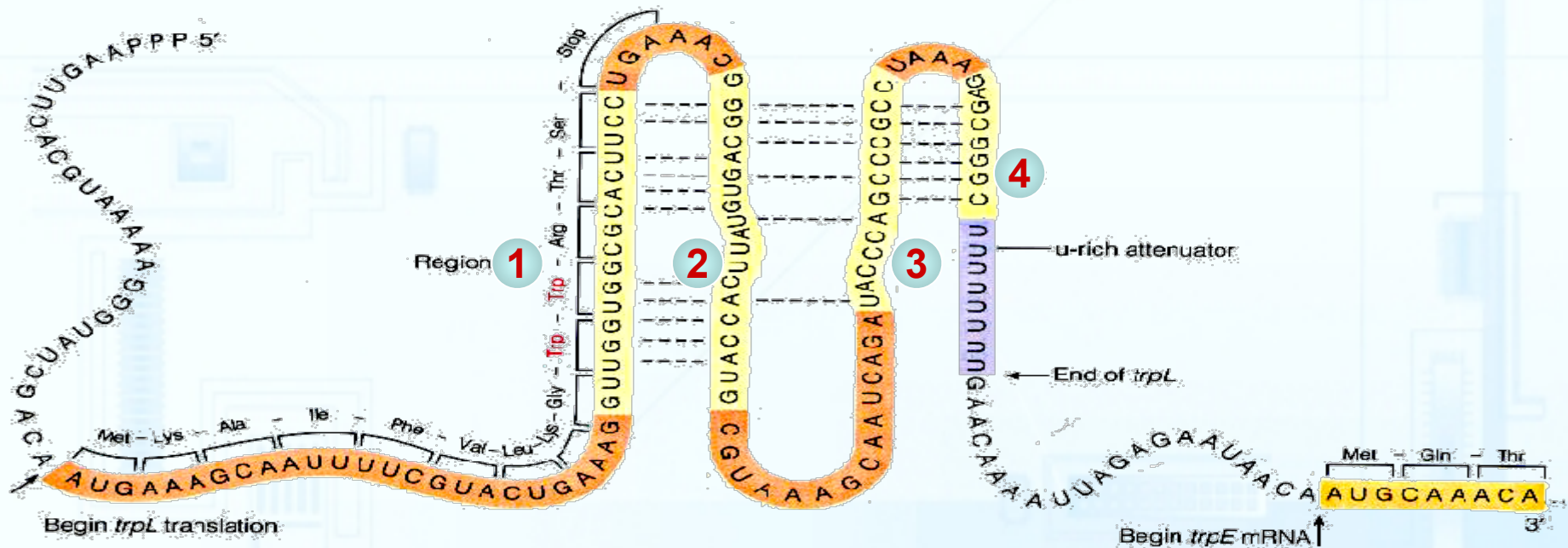
- 分析前导肽序列，发现它包括起始密码子AUG和终止密码子UGA，编码了一个14个氨基酸的多肽。该多肽有一个特征，其第10位和11位有相邻的两个色氨酸密码子。正是这两个相连的色氨酸密码子（组氨酸、苯丙氨酸操纵子中都有这种现象）调控了蛋白质的合成。



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

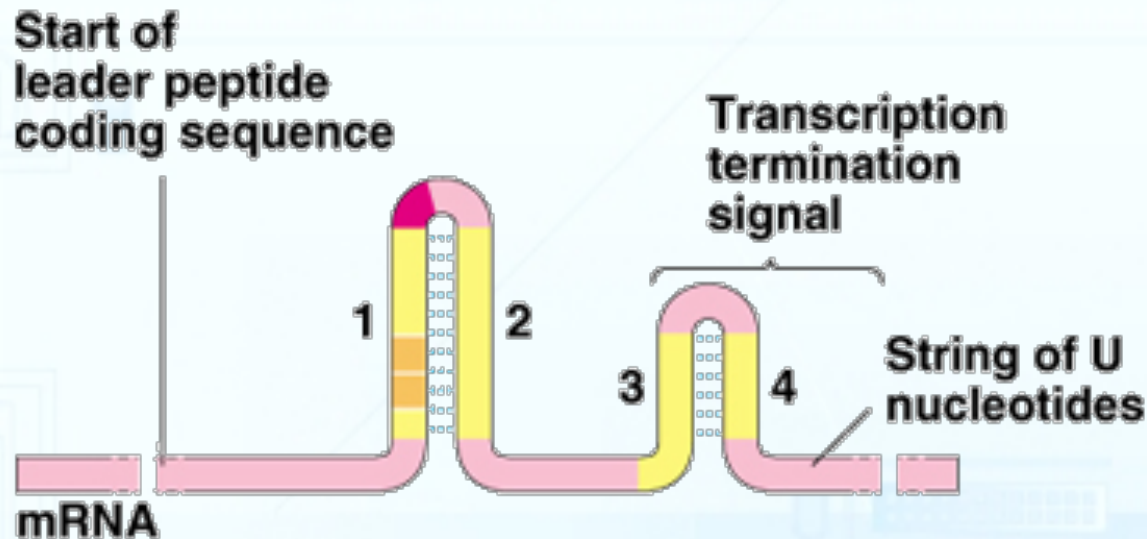
先导序列发夹结构的形成

- ◆ 片段1-和2配对可形成发夹结构，片段3和4同时能配对形成发夹结构；
- ◆ 而片段2和3形成发夹结构时，其他片段配对二级结构就不能形成。



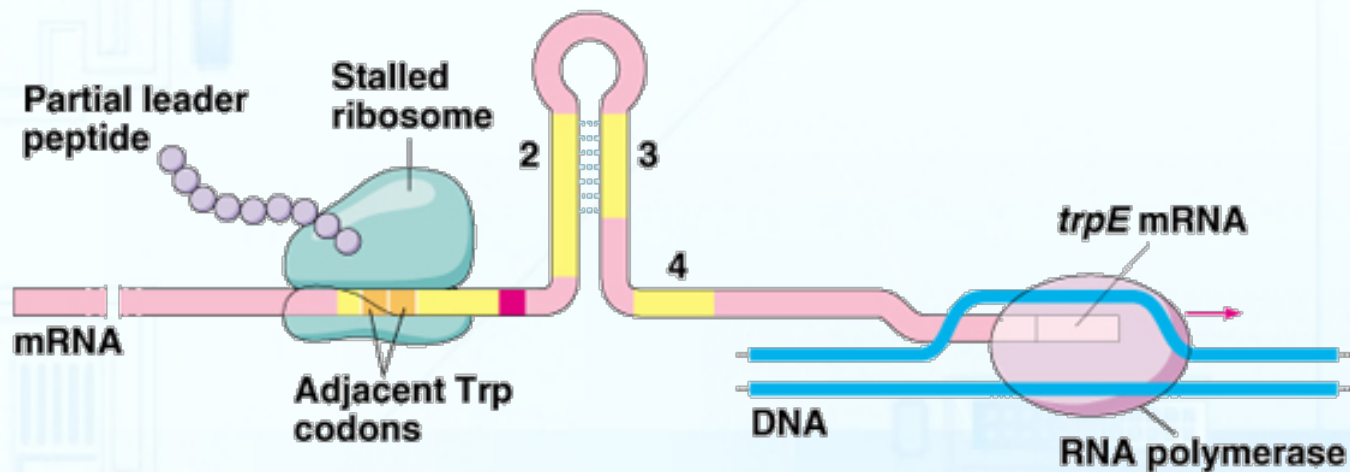
衰减结构的形成

- ◆ 片段3和4及其下游的序列与 ρ 因子不依赖转录终止有关序列相似，形成终止结构。



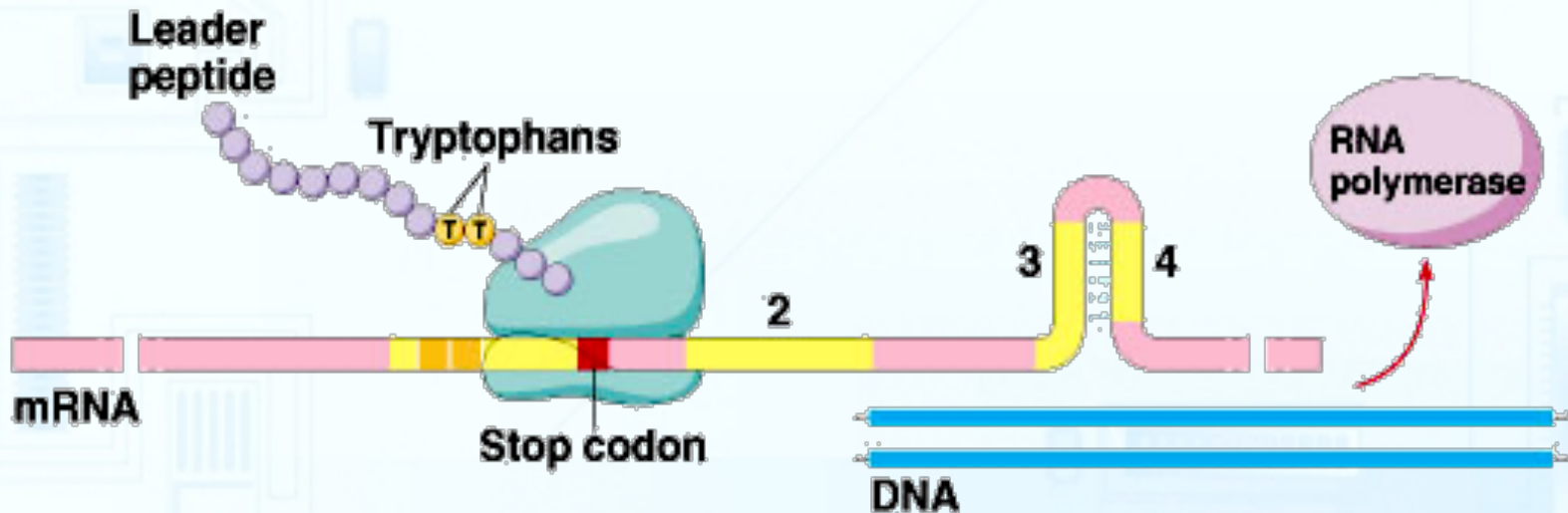
色氨酸浓度低时

- 当色氨酸浓度低时，生成的tRNA^{trp}-色氨酸量就少，使核糖体沿mRNA翻译移动的速度慢，赶不上RNA聚合酶沿DNA移动转录的速度，这时核糖体占据短开放读框的机会较多，使1、2不能生成发夹结构，于是2、3就形成发夹结构，阻止了3、4生成终止信号的结构，RNA聚合酶得以沿DNA前进，继续去转录其后 $trpE$ 等基因， trp 操纵元就处于开放状态。



色氨酸浓度增高时

- 当色氨酸浓度增高时，tRNA^{trp}-色氨酸浓度随之升高，核糖体沿mRNA翻译移动的速度加快，占据到2段的机会增加，2、3生成发夹结构的机会减少，3、4形成终止结构的机会增多，RNA聚合酶终止转录的几率增加，于是转录减弱。



当所有的氨基酸都不足时

- ◆ 如果当其他氨基酸短缺或所有的氨基酸都不足时，核糖体翻译移动的速度就更慢，甚至不能占据1的序列，结果有利于1、2和3、4发夹结构的形成，RNA聚合酶停止转录。
- ◆ 有何生物学意义？

小结

- ◆ 乳糖操纵子的正性调控：
 - ◆ cAMP-CAP复合物
- ◆ 色氨酸操纵子的调控模式：
 - ◆ 阻遏蛋白的负性调控
 - ◆ 衰减子的作用机制