

22 基因表达调控

王强

November 28, 2019

南京大学生命科学学院

Outline

22.1 基因的选择性表达是细胞特异性的基础

22.2 原核生物的基因表达调控

22.3 真核生物的基因表达调控

22.4 发育是在基因调控下进行的

22.1 基因的选择性表达是细胞特异性的基础

基因表达 是指基因组中特定的基因上所携带的遗传信息, 经转录, 翻译等信息转化系统, 指导合成具特定氨基酸序列的蛋白质分子, 或转录后直接形成 RNA 产物的过程.

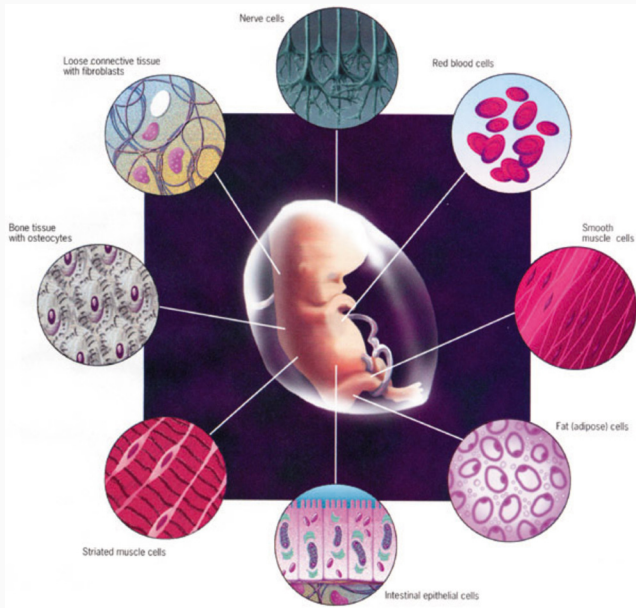


Figure 1. 不同类型的细胞

- 同一个细胞的生命周期的不同阶段, 表达不同的蛋白.
- 多细胞生物中, 不同类型的细胞表达不同的蛋白.
- 一个个体的所有的细胞都有一套相同的基因, 为什么蛋白的表达会有差异?

- 对基因表达过程的调节控制被称为基因表达调控. 基因表达调控研究可以从分子水平上揭示生命活动的本质.
- 基因是在对环境因子和遗传发育程序的反应中, 在时间和空间上选择性表达.
- 转录水平调控与翻译水平调控.

22.2 原核生物的基因表达调控

大肠杆菌的乳糖操纵子模型

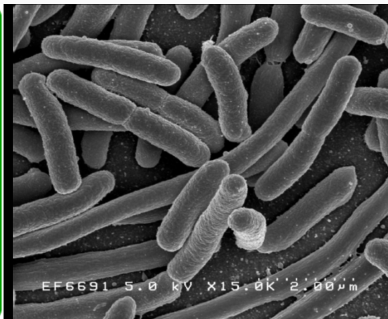
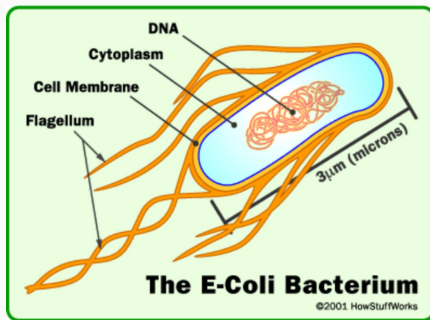


Figure 2. 大肠杆菌. 左: 结构示意图; 右: 扫描电镜照片.

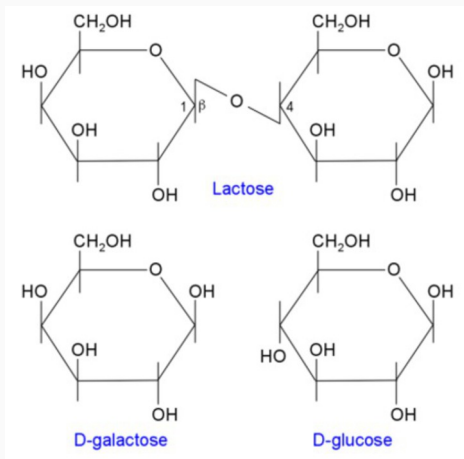


Figure 3. 乳糖 (Lactose)



(a) Francois Jacob



(b) Jacques Monod

Figure 4. 1965 年诺贝尔生理学或医学奖

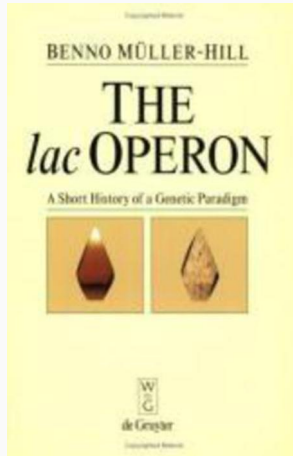


Figure 5. The *lac* Operon

■ 三个结构基因

- ▶ *lacZ*, 编码 β -galactosidase (LacZ), 位于细胞内, 将乳糖水解为葡萄糖与半乳糖.
- ▶ *lacY*, 编码 β -galactoside permease (LacY), 位于细胞膜上, 将乳糖转运到细胞内.
- ▶ *lacA*, 编码 β -galactoside transacetylase (LacA), 将乙酰基转移到 β -galactosides 上.

■ 一个调节基因

- ▶ *lacI* 编码阻遏蛋白.

■ 诱导物

- ▶ 乳糖



Figure 6. Leó Szilárd 提出了负调控模型的设想

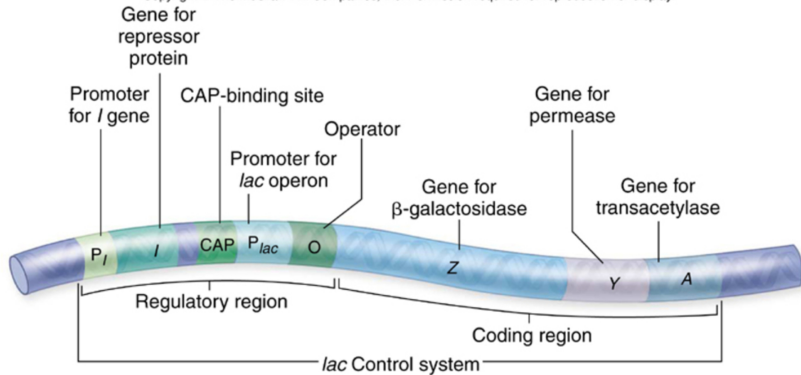


Figure 7. *lac* 操纵子在染色体上的结构

■ 操纵子: 只存在于原核生物中, 由功能上彼此相关的几个结构基因和控制区所组成.

1. 结构基因: 编码蛋白质或 RNA 的基因;
2. 调节基因: 参与其他基因表达调控的 RNA 或蛋白质的编码基因;
3. 启动子: RNA聚合酶识别和结合的核苷酸序列, 与转录起始相关;
4. 操纵基因: 调节基因所编码的阻遏蛋白的结合序列.

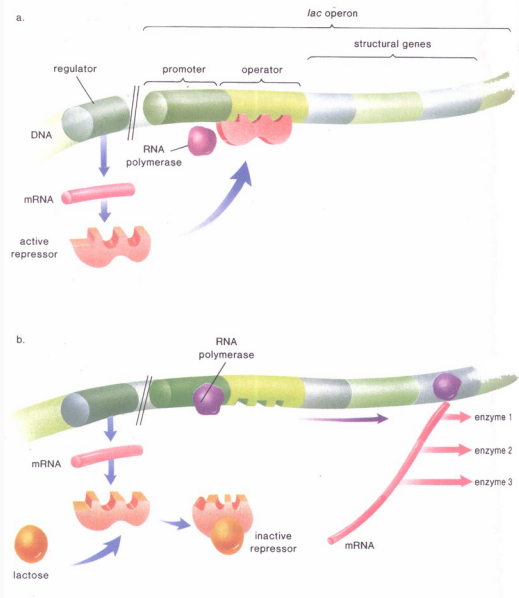


Figure 8. 乳糖操纵子模型

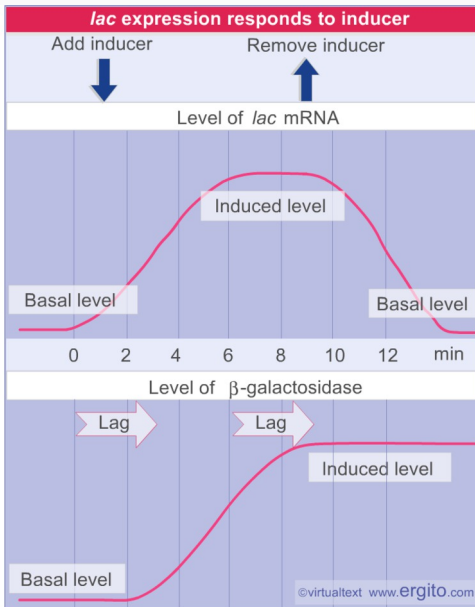


Figure 9. 对诱导物的响应

其它类型的操纵子

- 色氨酸操纵子
 - ▶ 负调控
 - ▶ 色氨酸存在时关闭
- 阿拉伯糖操纵子
 - ▶ 正调控

Repression of transcription

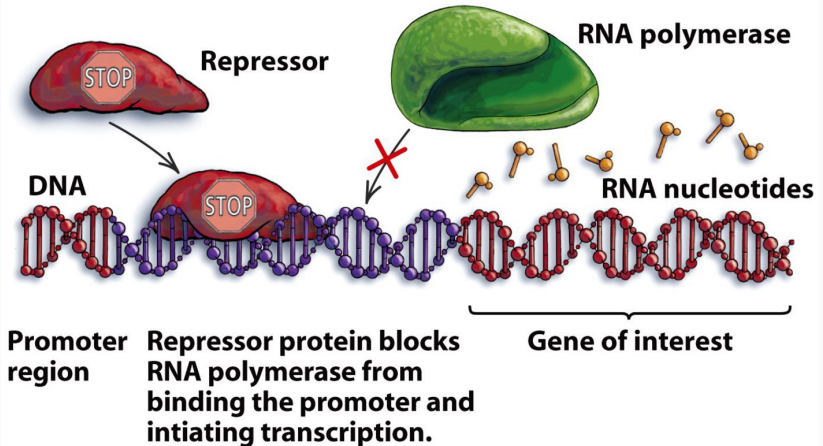


Figure 8-11a Biology: Science for Life, 2/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Figure 10. 负调控

Activation of transcription

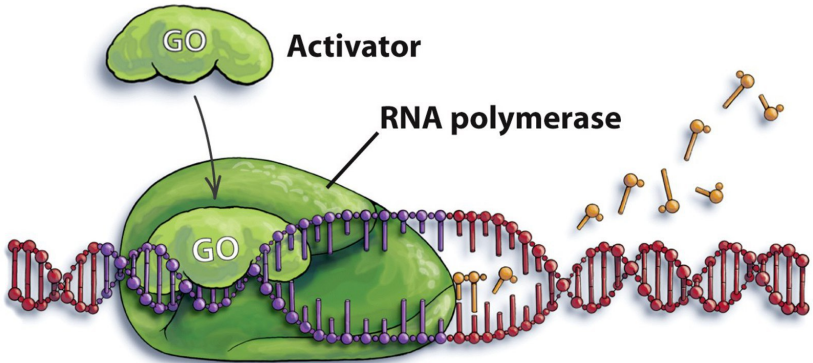


Figure 8-11b Biology: Science for Life, 2/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Figure 11. 正调控

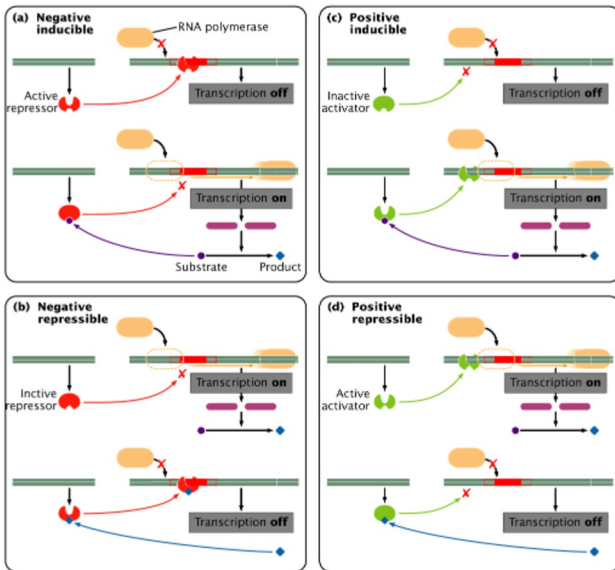


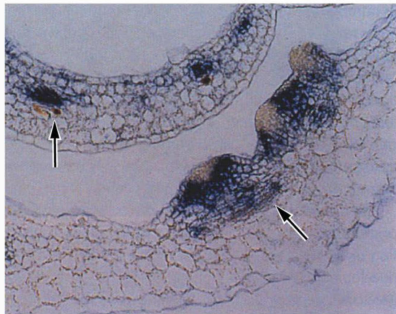
Fig. 16-06 *Genetics, Second Edition* © 2005 W.H. Freeman and Company

Figure 12. 基因表达的负调控与正调控

22.3 真核生物的基因表达调控

- 对于每一真核生物基因组来说,有成千成万个基因构成. 这些基因并不是在任何发育阶段,任何组织器官中均处于活化的阶段,只有少数看家基因始终处于活化状态.
- 多细胞生物的生长发育能够有条不紊地进行,是由于组成生物体的基因,在时间上和空间上顺序选择表达的结果.

(A)



(B)



Figure 13. *KAT1* 的表达

22.3.1 不同的细胞有特异的基因表达方式

真核细胞的特异性是他们表达特定的基因而造成的.

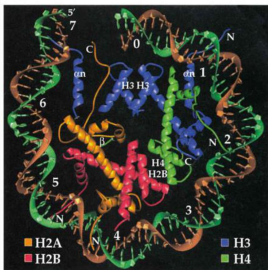
Table 1. 不同的细胞有特异的基因表达方式

	胰腺细胞	眼晶状体细胞	神经细胞
糖酵解酶基因	+	+	+
晶状体蛋白基因	-	+	-
胰岛素基因	+	-	-
血红蛋白基因	-	-	-

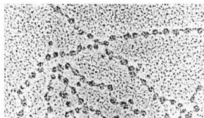
22.3.2 DNA 的包装影响基因的表达

- 在细胞周期的不同阶段遗传物质的包装形式在发生变化. 只有处在特定染色质结构变化区的基因才能表达.
- 染色质: DNA, 组蛋白, 非组蛋白和少量的 RNA.
- 染色体
 - ▶ 常染色质: 转录 (念珠状结构) 或不转录 (30nm 纤维凝缩的染色质环组成). 凝缩程度低.
 - ▶ 异染色质: 不转录. 高度凝缩, 卫星 DNA 组成.

(A)

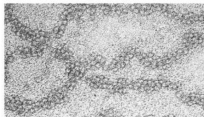


(B)



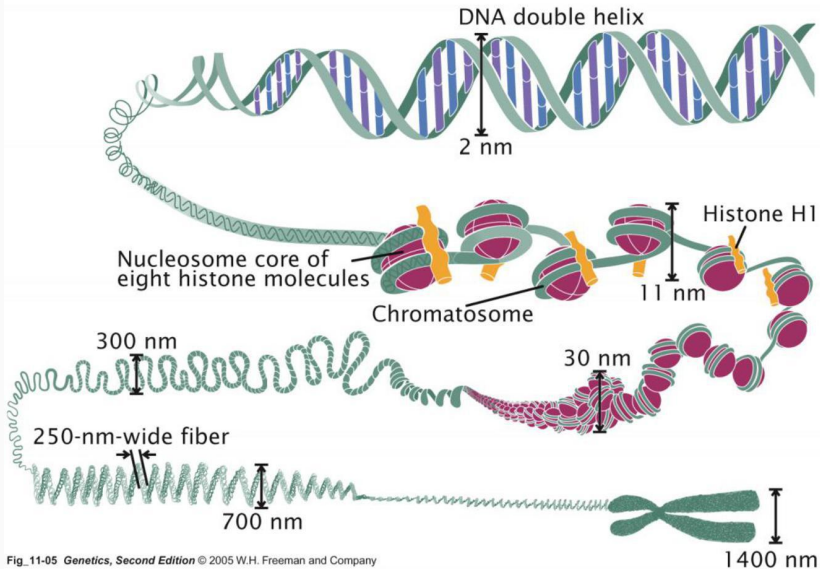
10-nm nucleosome array

(C)



30-nm solenoid

Figure 14. 染色体结构



Fig_11-05 Genetics, Second Edition © 2005 W.H. Freeman and Company

Figure 15. DNA 包装的层次

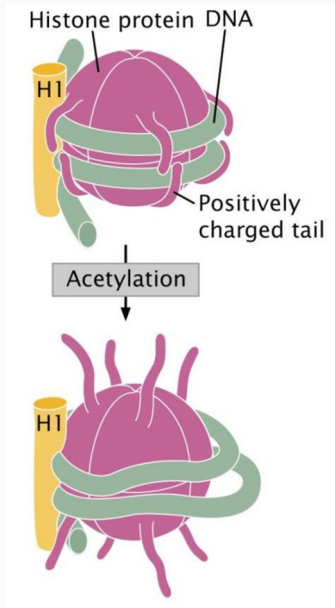


Figure 16. 组蛋白的乙酰化

22.3.3 异染色质化与基因的表达失活

- 性染色质体 (巴氏小体)
- 玳瑁猫



Figure 17. 玳瑁猫 Rainbow 和 cc

22.3.4 蛋白质组装启动真核细胞的转录

- 真核生物基因表达调控是多层次的, 包括基因组水平, 转录水平, 转录后, 翻译水平, 翻译后. 但主要机制是转录水平的调节.
- 转录水平的调控主要涉及3个组成成分的相互作用:
 - ▶ RNA 聚合酶
 - ▶ 顺式作用元件 (cis-)
 - ▶ 反式作用因子 (trans-)

22.3.5 真核细胞的 RNA 转录后的加工

1. 断裂基因

- ▶ 外显子 (编码功能)
- ▶ 内含子 (无编码功能)
- ▶ 内含子边界保守: 5' GT ... AG 3'

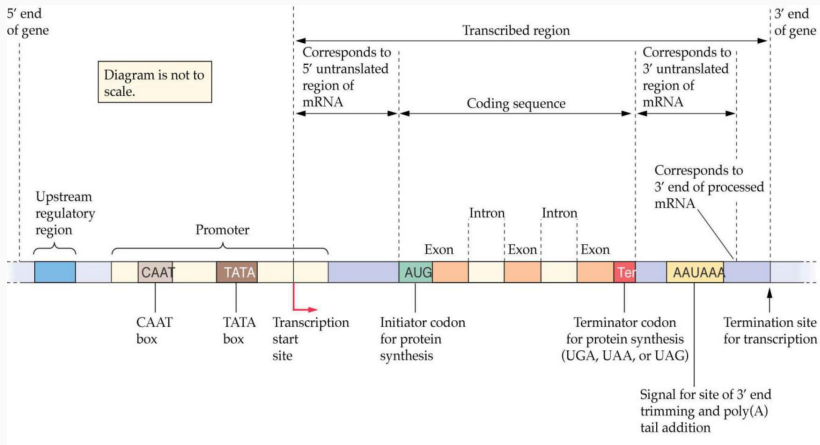


Figure 18. 真核生物基因结构

2. RNA 剪接

■ RNA 转录后加工

▶ 加帽

- 7'-甲基化鸟苷
- 保护前体 RNA 免受外切核酸酶的降解, 与 40S 核糖体亚基识别.

▶ 加尾

- 多聚腺苷酸化 (100-200 个腺苷酸)
- 免受核酸酶降解, 与 mRNA 从核内输入细胞质有关.

■ RNA剪接

- ▶ 剪接体 (spliceosome), snRNP 和 snRNA.

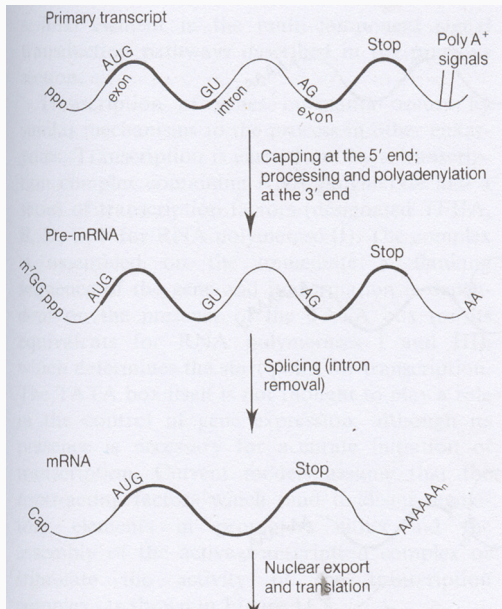


Figure 19. RNA 加帽, 多聚腺苷酸化和剪接

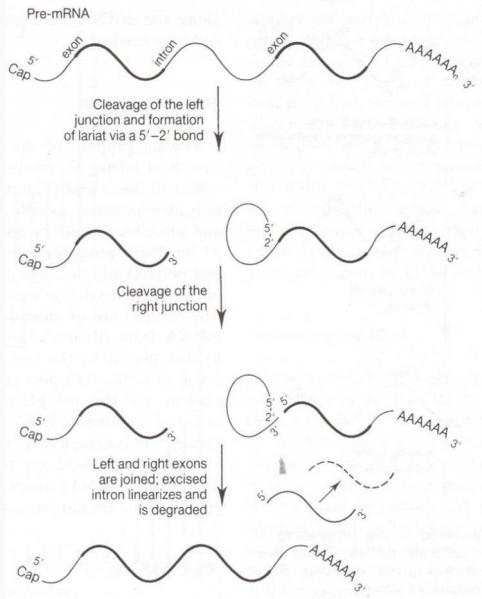
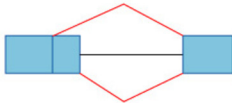


Figure 20. RNA 剪接

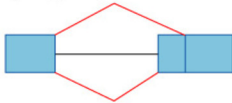
(A) Retained intron



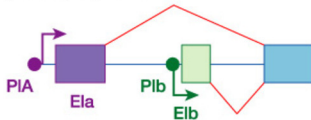
(B) Competing 5' splice sites



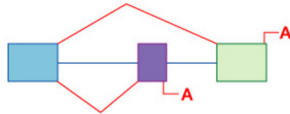
(C) Competing 3' splice sites



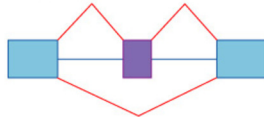
(D) Multiple promoters



(E) Multiple poly(A) sites



(F) Cassette exons



(G) Mutually exclusive exons

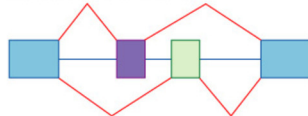


Figure 10-15 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

Figure 21. RNA 可变剪接

22.4 发育是在基因调控下进行的

22.4.1 果蝇是研究发育的理想模式生物

22.4.2 基因在果蝇胚胎前后轴发育中的作用

22.4.3 基因在果蝇器官形成中的作用