

遗传学 (第3版)

第14章 基因表达调控

1. 大肠杆菌乳糖操纵子的结构与调控机制
2. 原核生物的其他类型操纵子及其调控机制
3. 原核生物基因表达的翻译调节
4. 真核生物基因转录水平的调节
5. 真核生物基因转录后水平的调节
6. 真核生物基因的翻译和翻译后水平的调节
7. 非编码RNA对基因表达的调控作用





14.5 真核生物基因转录后水平的调节

14.5.1 选择性剪接

一个基因的外显子和内含子共同转录在一条转录产物中，然后将内含子去除而把外显子连接起来形成成熟的RNA分子，这一过程称为**RNA剪接 (RNA splicing)**。

内含子的剪接一般都是发生在同一个基因内，切除内含子，相邻的外显子彼此连接，称为**顺式剪接 (cis-splicing)**。

组成型剪接 (constructive splicing)是指mRNA前体 (hnRNA) 只有一种剪接方式，剪接后仅产生一种成熟的mRNA分子。

选择性剪接 (alternative splicing) 又称可变剪接、变位剪接，是指同一种hnRNA可以采用几种不同的剪接方式，从而产生出不同的mRNA，有时甚至还会产生某种非编码的RNA分子。通过可变剪接产生的RNA分子又称为剪接变体 (splice variant)





武汉大学

Wuhan University

例如，原肌球蛋白基因可以为脑、肝、骨骼肌、平滑肌和成纤维细胞编码 α 原肌球蛋白，由这一基因转录出的 hnRNA 含有 11 个外显子，通过选择性剪接，可在不同细胞中产生不同的 mRNA，最终编码出不同的 α 原肌球蛋白（图 14-18）。

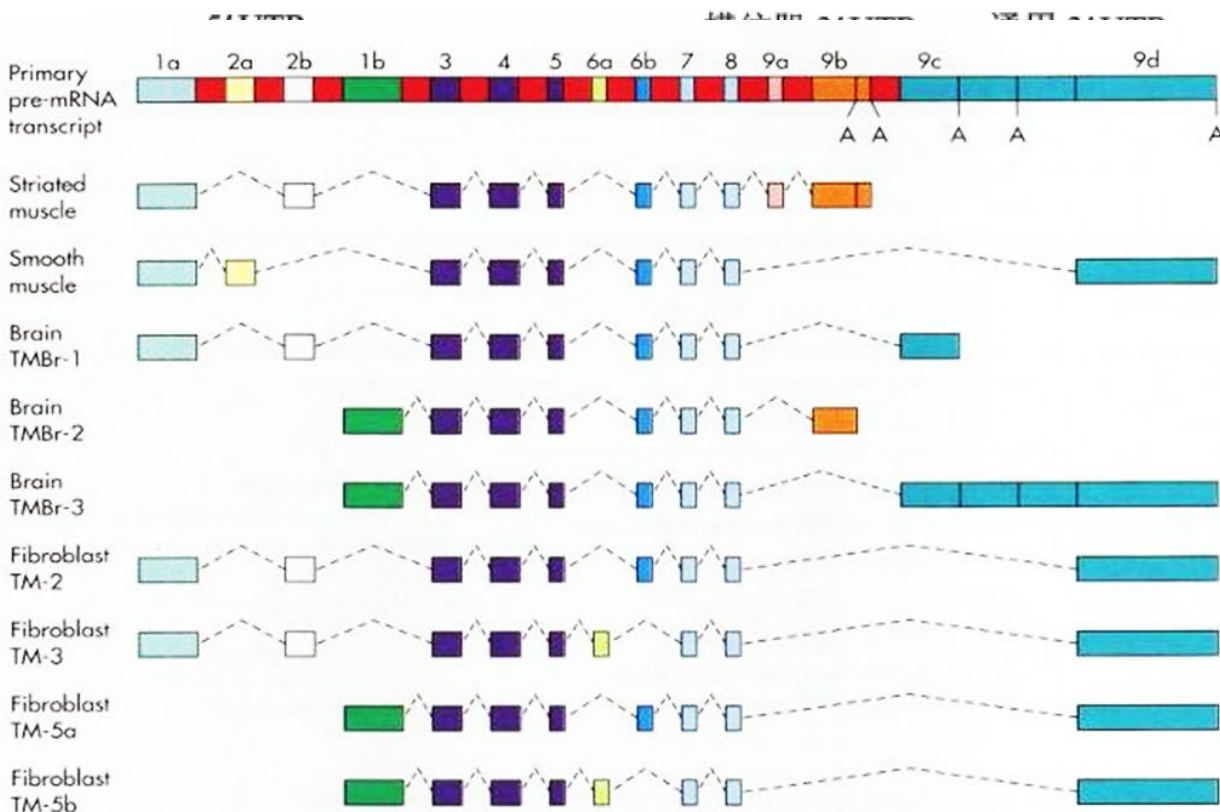


FIGURE 8-8

Complex patterns of eukaryotic mRNA splicing. The pre-mRNA transcript of the α -tropomyosin gene is alternatively spliced in different cell types. The red boxes represent introns; the other colors represent exons. Polyadenylation signals are indicated by an A. Dashed lines in the mature mRNAs indicate regions that have been removed by splicing. TM, tropomyosin. (After J. P. Lees, et al., 1990.)

选择性剪接是一种重要的调节手段，使得一个基因所携带的遗传信息在转录后有所扩展。



14.5.2 反式剪接

反式剪接 (trans-splicing) 是指将不同基因的外显子剪接后相互连接，成为一条成熟的mRNA分子。

通常经过这种剪接方式在mRNA上游非编码区的5'端拼接上一段**剪接前导序列 (splicing leader, SL)** 或称为小外显子 (mini-exon) 的RNA片段。这些片段原本不存在于相应的编码基因内，而是由其他DNA链转录而来。

现在已知，锥虫、线虫，以及植物叶绿体与线粒体中，反式剪接是RNA的主要剪接方式。





SL RNA is *trans*-spliced

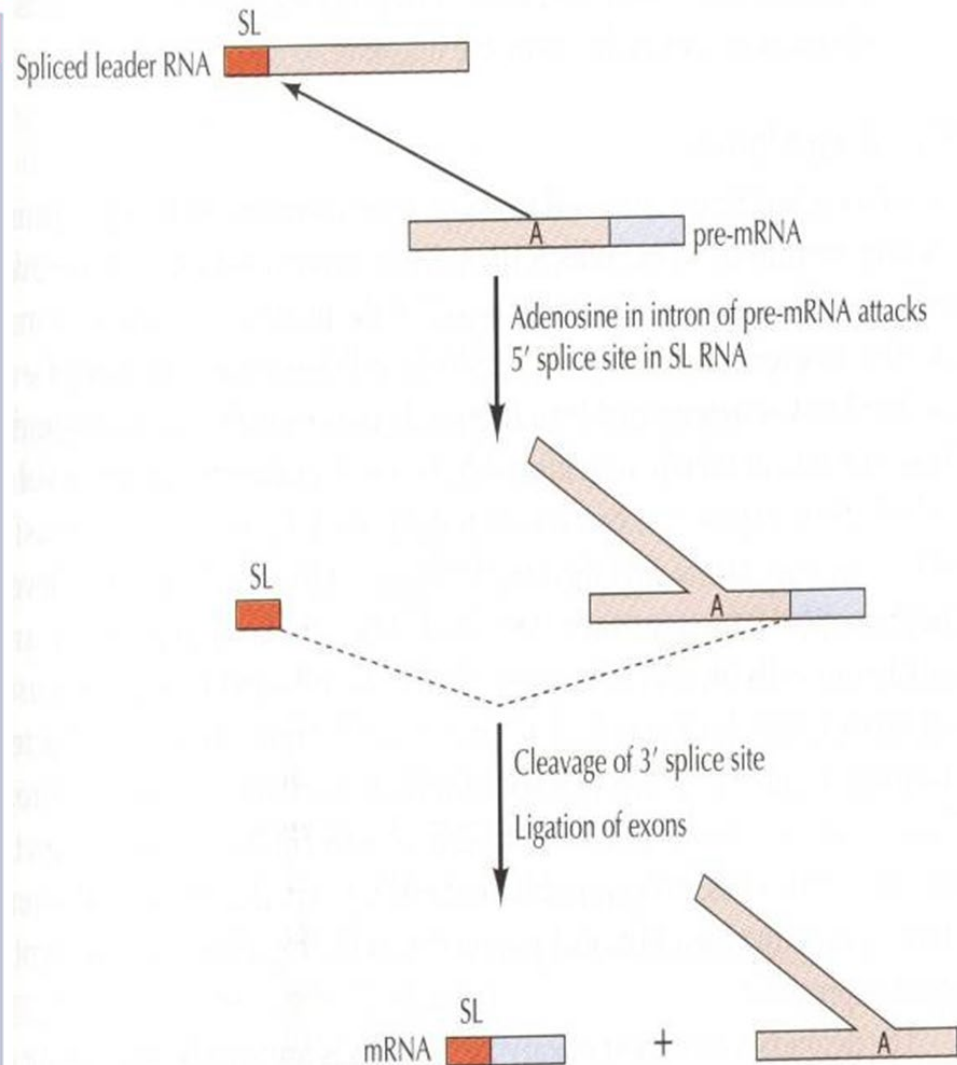
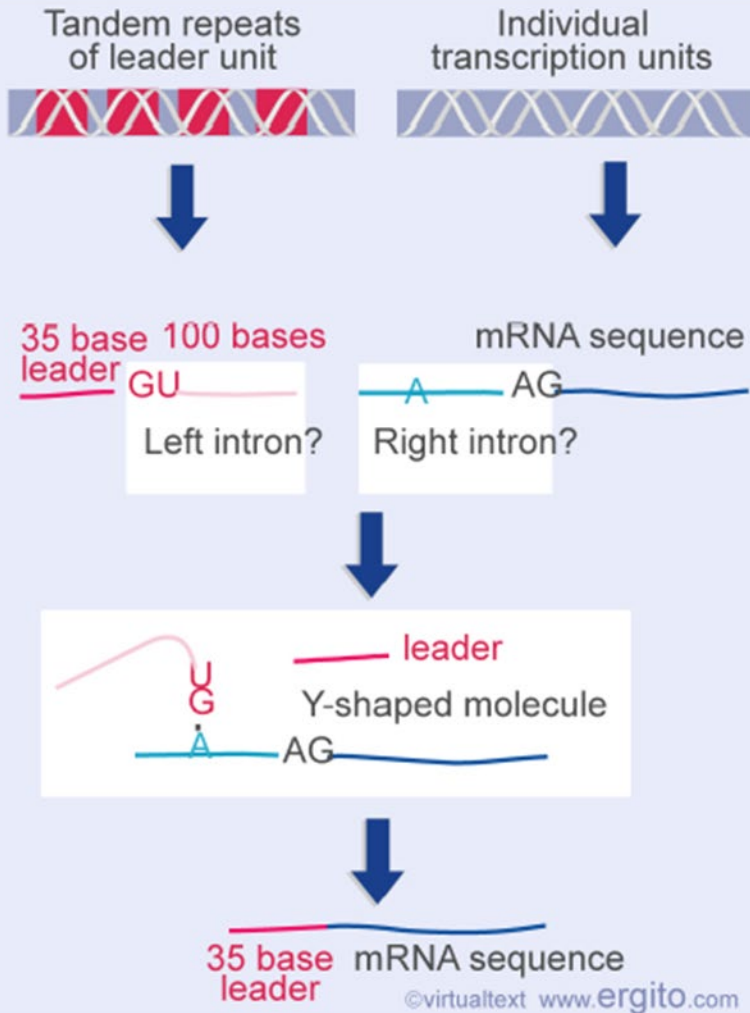


Figure 24.25 The SL RNA provides an exon that is connected to the first exon of an mRNA by *trans*-splicing. The reaction involves the same interactions as nuclear *cis*-splicing, but generates a Y-shaped RNA instead of a lariat.





14.5.3 RNA编辑

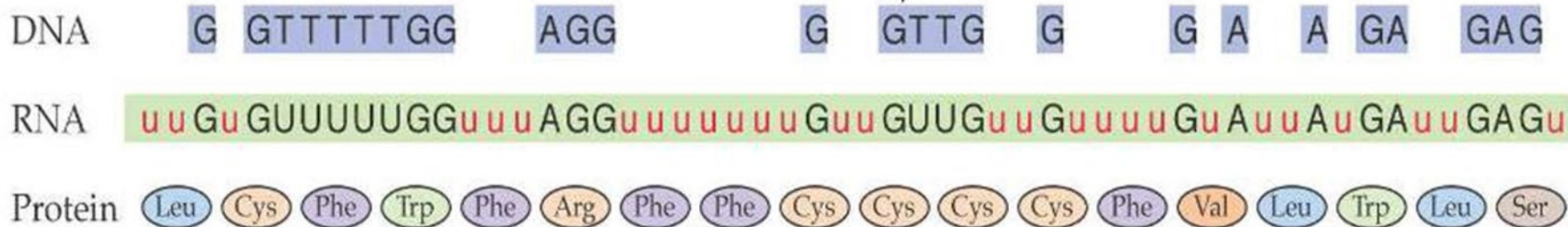
RNA编辑 (RNA editing) 是指对前信使RNA (pre-messenger RNA, pre-mRNA) 的编码区进行碱基插入、删除或替换, 以改变来源于DNA模板的遗传信息, 翻译出不同于基因原编码的氨基酸序列的蛋白质。

或: 基因转录产生的mRNA分子中, 由于核苷酸的缺失、插入或置换, 基因转录物的序列不与基因编码序列互补, 使翻译生成的蛋白质的氨基酸组成, 不同于基因序列中的编码信息, 这种现象称为**RNA编辑**。





Region of *COIII* gene transcript:



例如图 14-19 哺乳动物载脂蛋白 B 前体 mRNA 的编辑

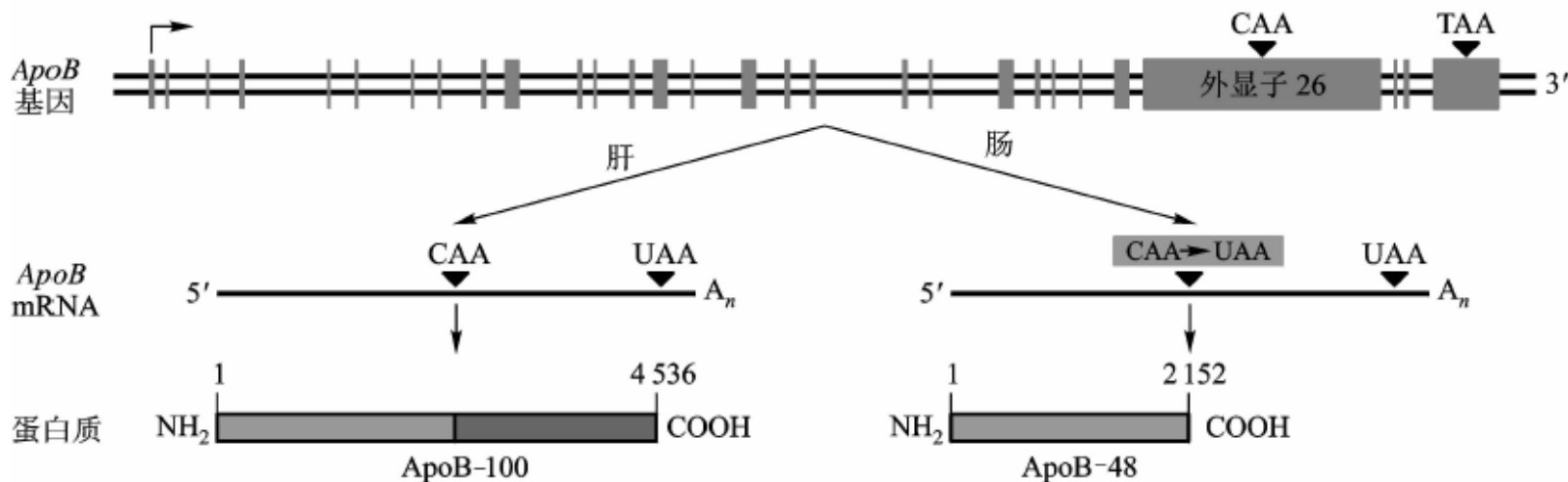


图 14-19 *ApoB* 前体 mRNA 的 RNA 编辑

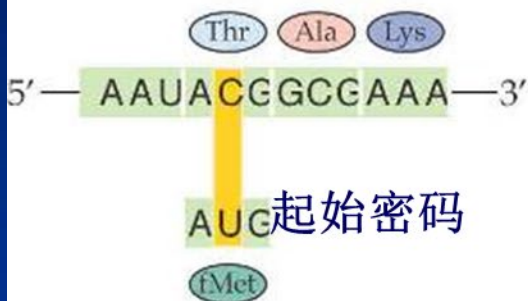
(仿自 Lodish 等, 2013)

肝中产生的 *ApoB* mRNA 与初级转录物具有同样的序列, 其 mRNA 翻译成 ApoB-100。ApoB-100 含有两个功能域: 一个是与脂质结合的 N 端域, 另一个是与质膜上的 LDL 受体结合的 C 端域。小肠产生的 *ApoB* mRNA 中, 外显子 26 中的 CAA 密码子被编辑成 UAA 终止密码子, 结果小肠细胞产生 ApoB-48, 相当于 ApoB-100 的 N 端域

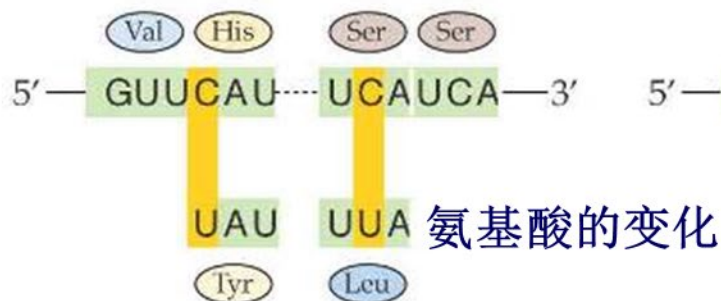


mRNA编辑的几种类型

(A) Creation of initiation codon



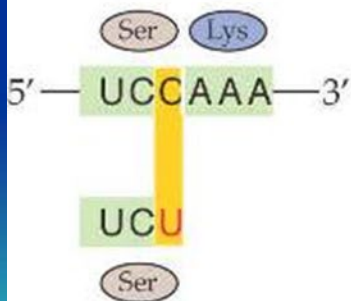
(B) Amino acid changes



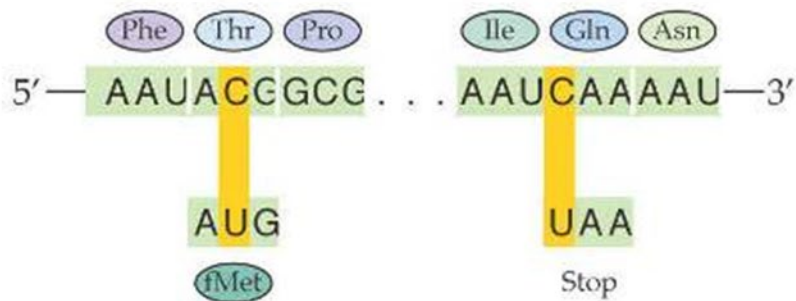
(C) Creation of a stop codon



(D) Silent editing 沉默编辑



(E) Creation of both initiation and stop codons





14.6.2 翻译后水平的调节

(1) 新生肽链的剪接

新生的多肽链经过一系列的加工修饰才能成为有活性的蛋白质。

加工包括：切除前蛋白的信号序列—信号肽；蛋白质原（或酶原）的加工；氨基酸的修饰；N端fMet或Met的切除以及二硫键的形成等

① **多肽链末端的切割和多蛋白肽链的水解加工** 多肽链末端的裂解加工常见于分泌型多肽，如胰岛素多肽链的翻译后剪接加工。胰岛素是由胰岛的 β 细胞合成，最初在内质网膜上合成的肽链前胰岛素原（preproinsulin）。信号肽段在内质网中被信号肽酶切除，产生了胰岛素原（proinsulin）。胰岛素原进入高尔基体中，被PC3和PC2两种转变酶（convertase）从C片段两端切割，除去C片段。剩下的A和B片段通过二硫键结合，成为具有活性的胰岛素（insulin）（图14-21）。

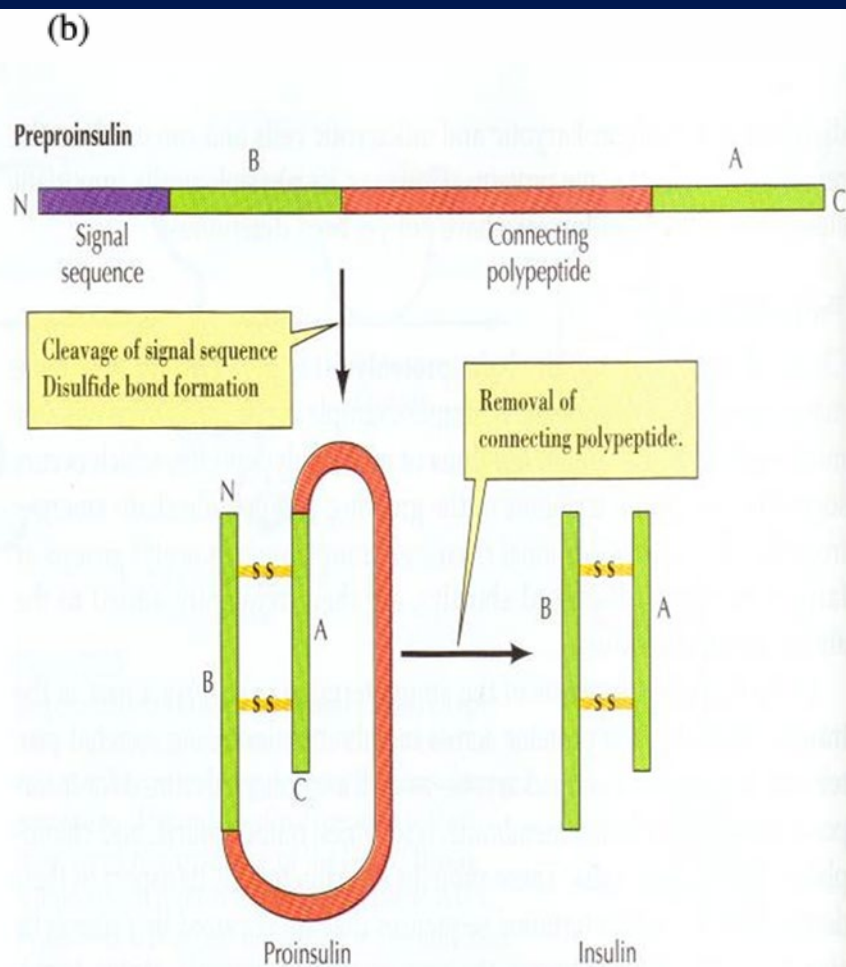
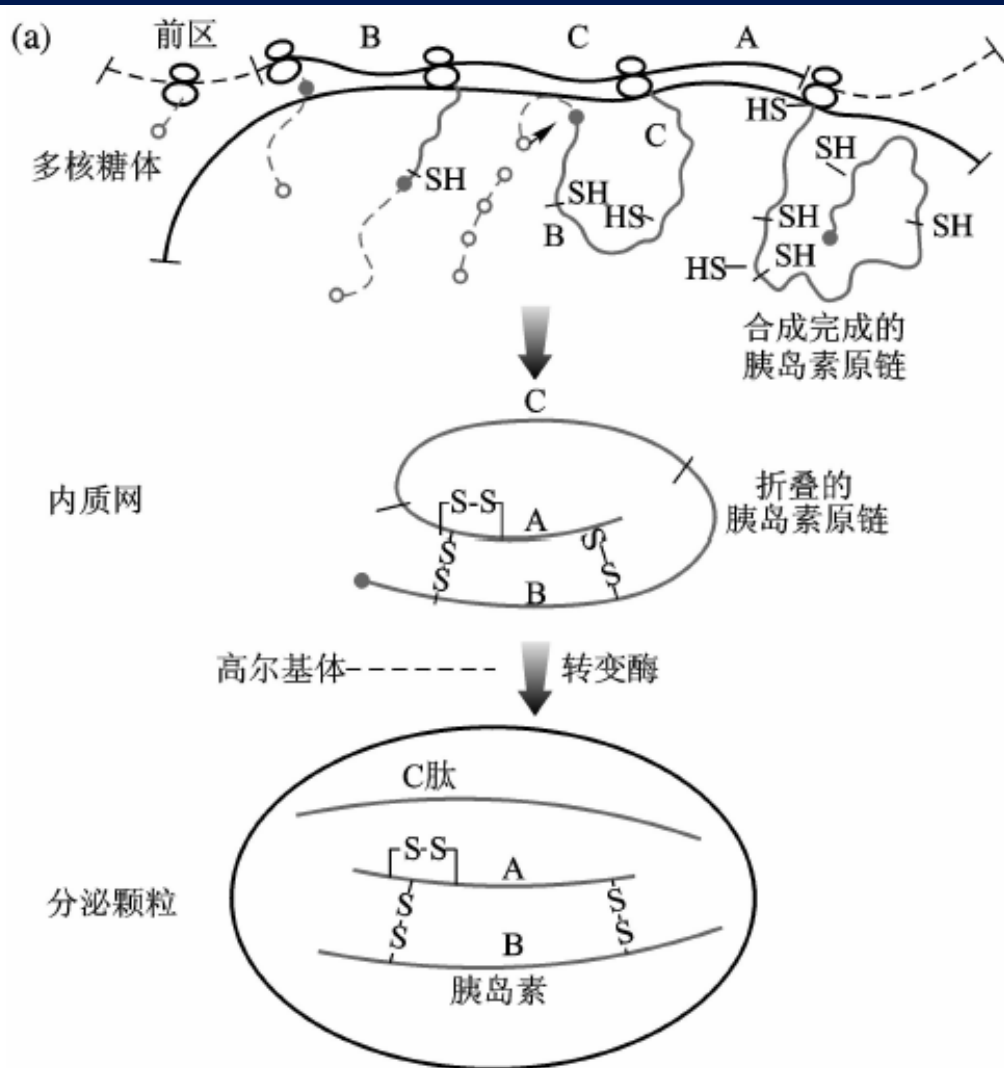


图 14-21 前胰岛素原加工成胰岛素示意图



② 内含肽剪接

蛋白内含子又称为**内含肽 (intein)** 是一种翻译后加工的产物。蛋白外显子又称为**外显肽 (extein)**。

内含肽的基因不是单独的开放阅读框 (ORF)，它是插入在外蛋白子的基因中，和内含子的区别在于它可以和外蛋白子的基因一道表达，而不是mRNA阶段被切除，它在产生前体蛋白以后再从前体中被切除掉，即**内含肽剪接 (intein splicing)**，余下的外蛋白子连接在一起成为成熟的蛋白，所以也被称为**蛋白质剪接 (protein splicing)**。

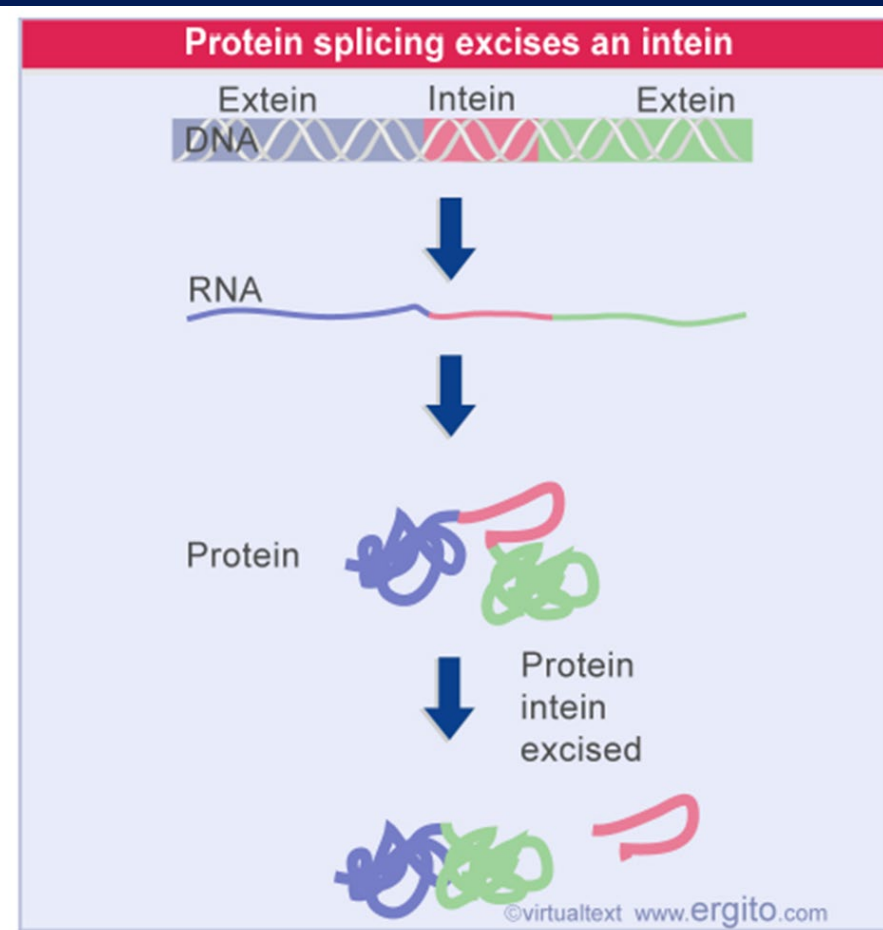


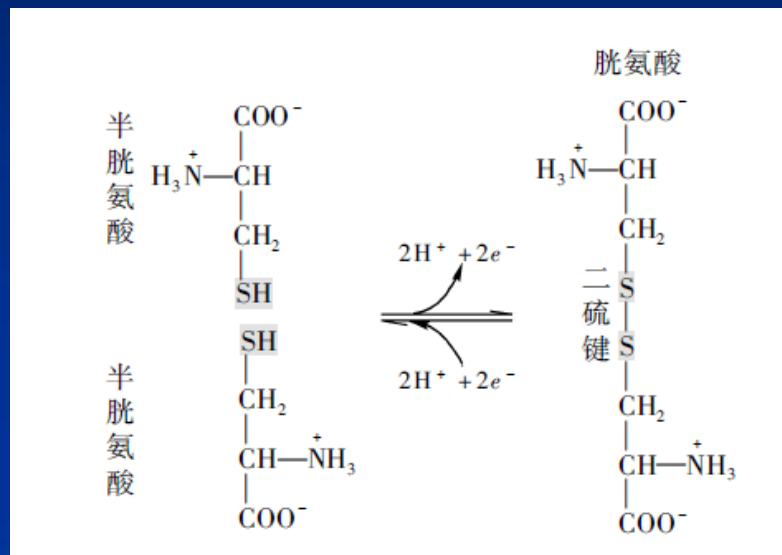
Figure 26.24 In protein splicing the exteins are connected by removing the intein from the protein.



(2) 新生肽链的化学修饰

白质的氨基酸组成一般有20种，但在成熟蛋白质中常存在非常规氨基酸，这些氨基酸是在翻译后经化学修饰形成的，从而增加了氨基酸的种类，以适应蛋白质功能的需要。例如：胱氨酸的形成

最简单的化学修饰类型是氨基酸的侧链或多肽链末端氨基酸的氨基或羧基加上小的化学基团，如乙酰基、甲基或磷酸基。修饰的方式有多种，如胶原中的脯氨酸和赖氨酸的羟基化。目前已发现



有150余种修饰氨基酸，每一种都有特定的修饰方式。这些修饰往往对蛋白质的精确活性起决定作用。如组蛋白乙酰化、甲基化对确定染色质的精细结构和表观遗传调控具有重要作用

(3) 肽链的折叠

新生肽链经过上述几种方式修饰后，还必须进行正确的折叠，形成特定的三维构型和构象，才能成为有功能的蛋白质。无论是原核细胞还是真核细胞，都含有一类能使蛋白质肽链正确折叠的蛋白质，这类蛋白质称为**分子伴侣（chaperone）**。在蛋白质折叠和组装过程中，分子伴侣能够防止多肽链的链内和链间错误折叠或聚集作用，并且还能破坏多肽链中已形成的错误结构，但自身不参加最终产物的组成。

(4) 蛋白质更换

在真核生物中，一个细胞内各种蛋白质的数量，既取决于新生肽链的合成速率，又取决于它们存活的寿命，所以在一定时期内，细胞内的一些蛋白质会被降解，用以调节特定蛋白质的数量。除了可以通过溶酶体水解外，还具有蛋白酶解（proteolysis）的专门途径。这一专门的蛋白酶解活动与细胞的生理活动、细胞周期以及细胞分化等过程密切相关。



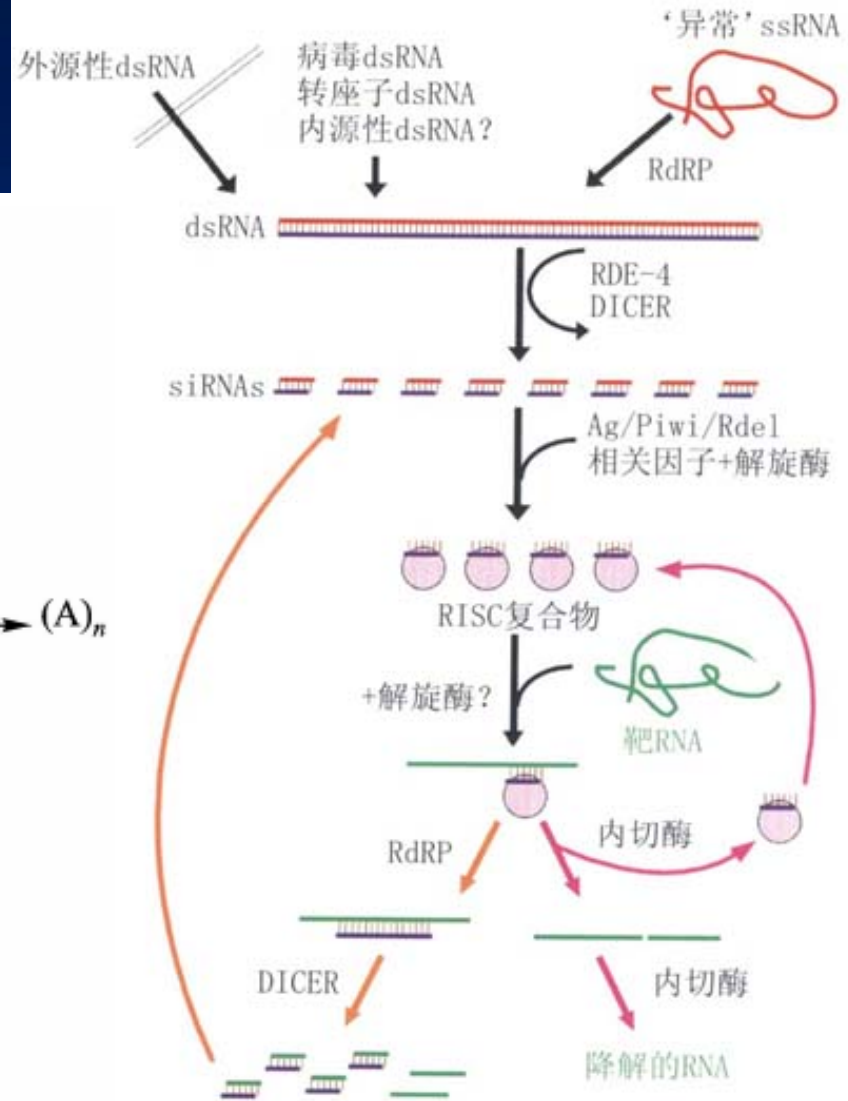


14.7 非编码RNA对基因表达的调控作用

14.7.1 RNA干扰

RNA干扰(RNA interference, RNAi)是正常生物体内一些小的双链RNA可以抑制特定基因表达的一种现象。当向细胞中导入与内源性mRNA编码区同源的小的双链RNA (double stranded RNA, dsRNA)时,可以通过促使该mRNA降解来高效、特异的阻断体内特定基因的表达,从而导致基因表达沉默的现象,因发生在转录后水平,又称为转录后基因沉默(post-transcriptional gene silencing, PTGS)。这些小的双链RNA称为siRNA (Small /short interfering RNA, siRNA)。

有关RNA干扰的分子机制已经研究得比较清楚(图14-22)。目前认为RNAi主要包括几个重要步骤: ①首先, dsRNA被Dicer切割, 产生siRNA; ②RISC复合体(RNA-induced silencing complex)识别并结合siRNA, 导致靶基因mRNA降解; ③最后, 在RNA聚合酶RdRP (RNA-dependent RNA polymerase,)作用下合成更多新的dsRNA, 新合成的dsRNA再由Dicer切割产生大量的次级siRNA, 从而使RNAi的作用进一步放大, 最终将靶mRNA完全降解。



RNAi的作用模型

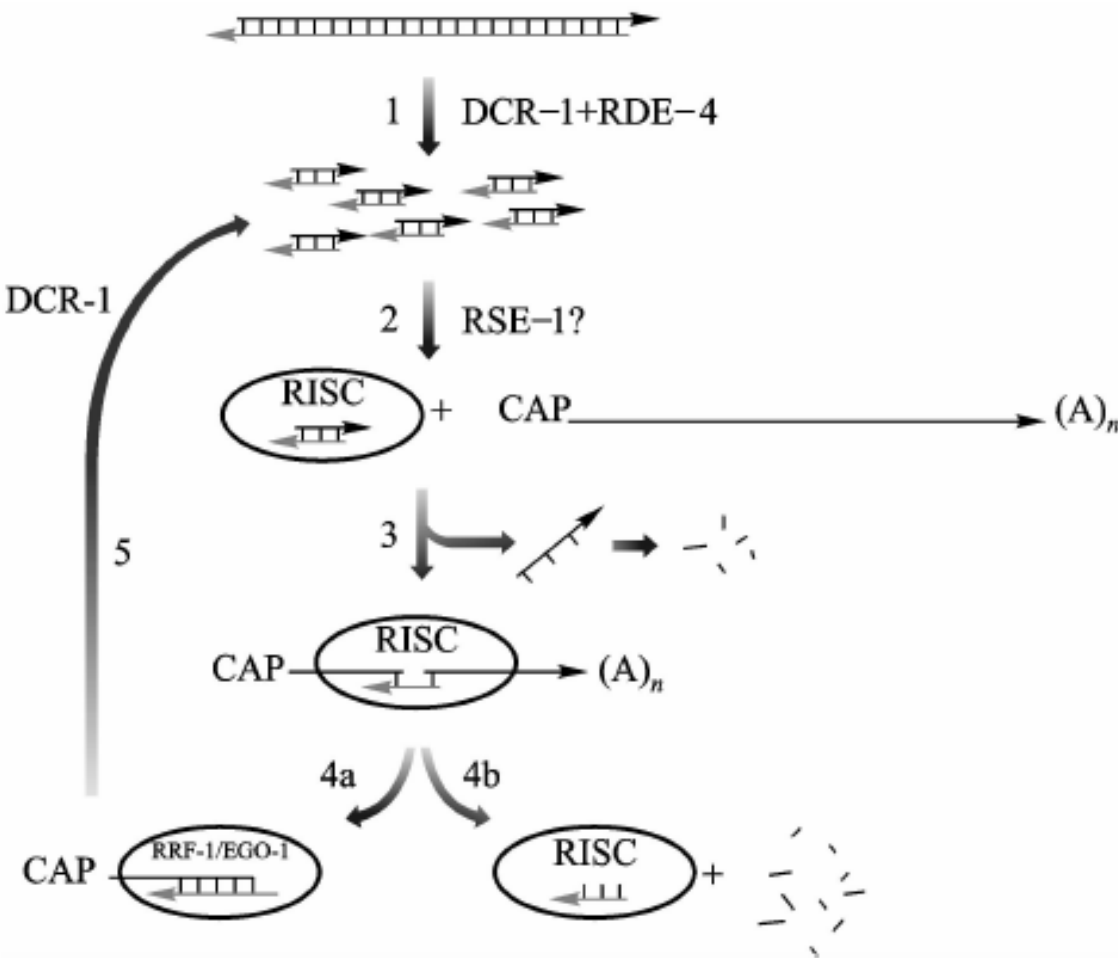


图 14-22 RNAi 的作用机制模型
(引自 Ketting 等, 2003)

RNA Interference

nature REVIEWS



RNA interference (RNAi) is a form of post-transcriptional gene silencing in which double-stranded RNA induces degradation of the homologous endogenous transcripts, mimicking the effect of the reduction, or loss, of gene activity.

Please click on the green button below to load the first of three sequential animations.

In addition, you can download the entire movie by clicking the red button below.

Mouse over and click the grey buttons to view the glossary.

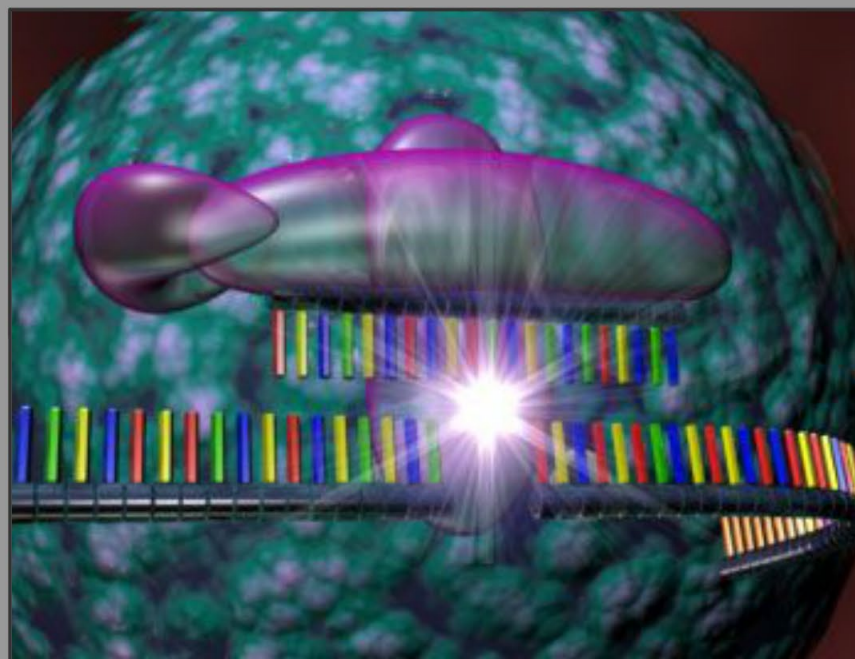


Glossary



Clear

 Download



Copyright © 2003 Nature Publishing Group. Created by [Arkitek](#) for *Nature Reviews Genetics*



武汉大学

Wuhan University

谢谢！

本章结束

