

9 性状的决定与形成

王强

November 27, 2024

南京大学生命科学学院

Outline

9.1 遗传信息解读的中心法则

9.2 基因表达的调控

9.1 遗传信息解读的中心法则

9.1.1 性状决定的分子基础 – 基因主要通过其产物决定性状

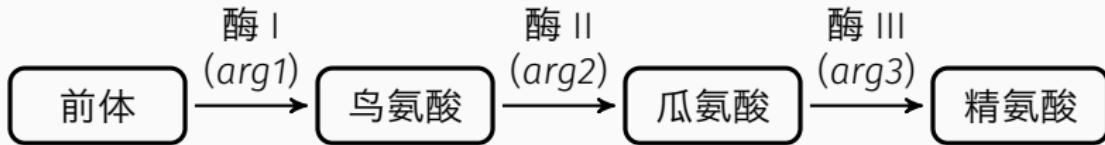
信息流是从 DNA 到 RNA 到 蛋白质

蛋白质是表型特征的分子基础

- 1909 年, A. Garrod 尿黑酸症
 - ▶ 黑色尿 (性状) – 酶 – 基因
- 1940 年代, George Beadle 和 Edward Tatum
 - ▶ 一个基因一个酶
 - ▶ 一个基因一条多肽

Table 1. 粗糙脉孢菌 3 种精氨酸依赖型

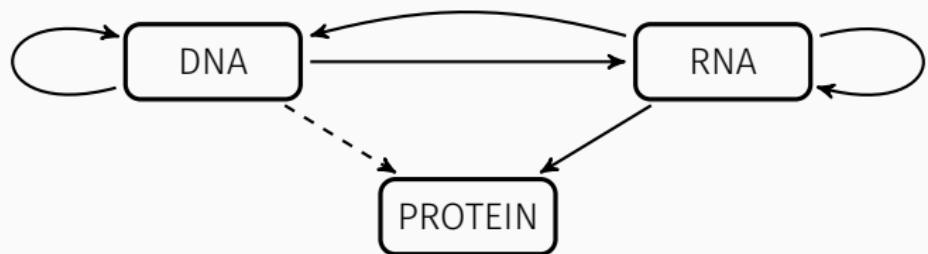
突变型	生长所需氨基酸
1	精氨酸或瓜氨酸或鸟氨酸
2	精氨酸或瓜氨酸
3	精氨酸



9.1.2 性状决定的分子机制 – 从基因到蛋白质的中心法则

中心法则 (central dogma)





RNA 的结构与功能

■ 与 DNA 相比较, 其结构特点:

- ▶ 单链
- ▶ 戊糖是核糖
- ▶ 尿嘧啶代替胸腺嘧啶

■ 功能

- ▶ 信使 RNA (mRNA)
- ▶ 核糖体 RNA (rRNA)
- ▶ 转运 RNA (tRNA)
- ▶ ...

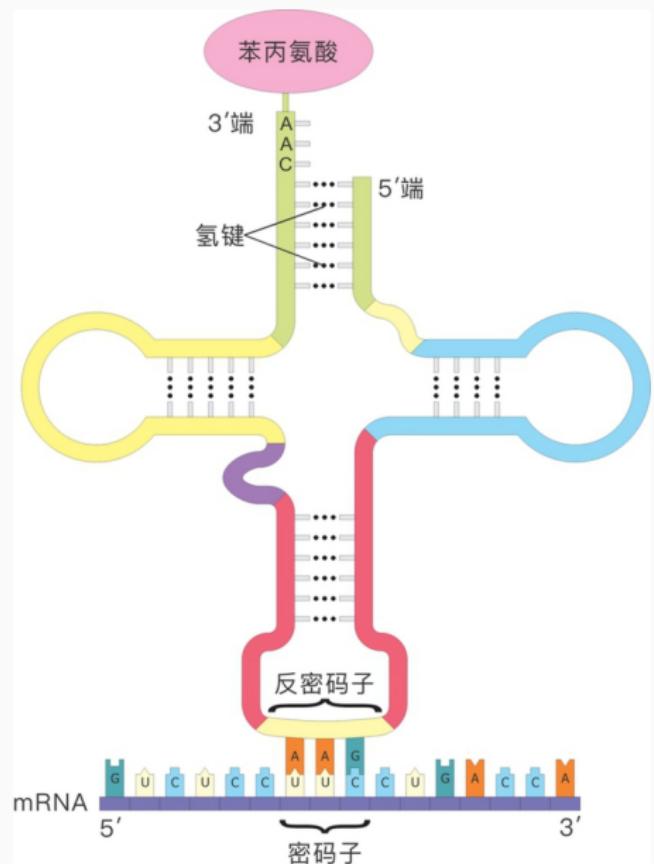


Figure 1. tRNA 结构

遗传密码

- 三联体密码子
- 密码是连续的
- 密码的简并性

		SECOND BASE					
		U	C	A	G		
FIRST BASE	U	UUU UUC UUA UUG	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC UAA UAG	UGU UGC Stop Stop	U C A G	
	C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC CAA CAG	CGU CGC CGA CGG	U C A G	Arg
	A	AUU AUC AUA AUG	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC AAA AAG	AGU AGC AGA AGG	U C A G	Ser
	G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC GAA GAG	GGU GGC GGA GGG	U C A G	Gly
		Met or start				THIRD BASE	

Figure 2. 遗传密码表

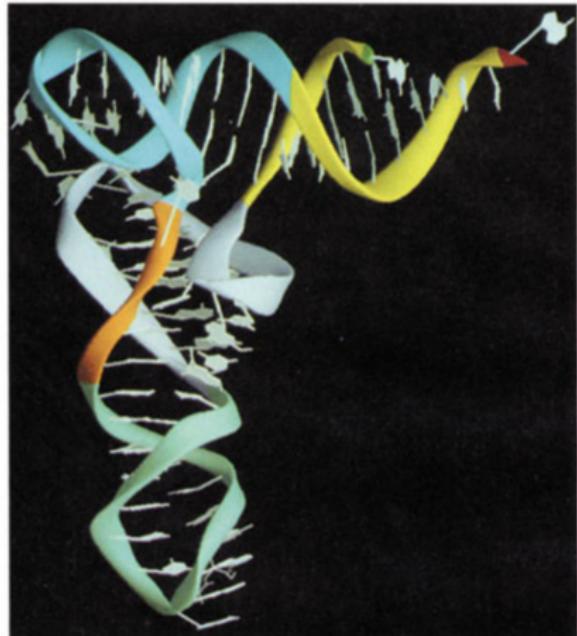
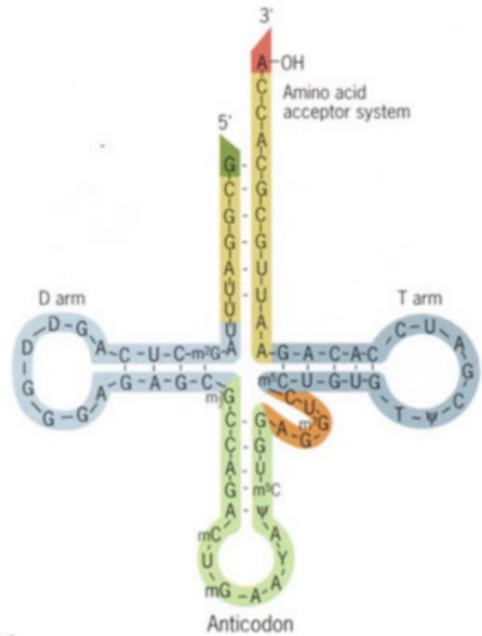
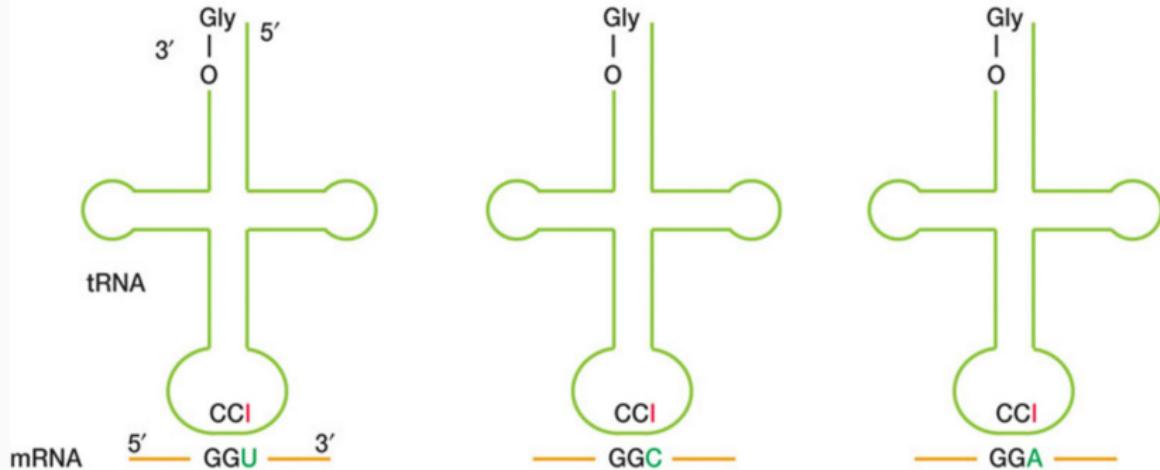


Figure 3. tRNA 三级结构

(a) Base pairing of one glycine tRNA with three codons due to wobble



(b) Glycine codons and anticodons (written in the 5' → 3' direction)

Glycine mRNA codons: GGU, GGC, GGA, GGG

Glycine tRNA anticodons: ICC, CCC

Figure 4. 摆动 (Wobble)

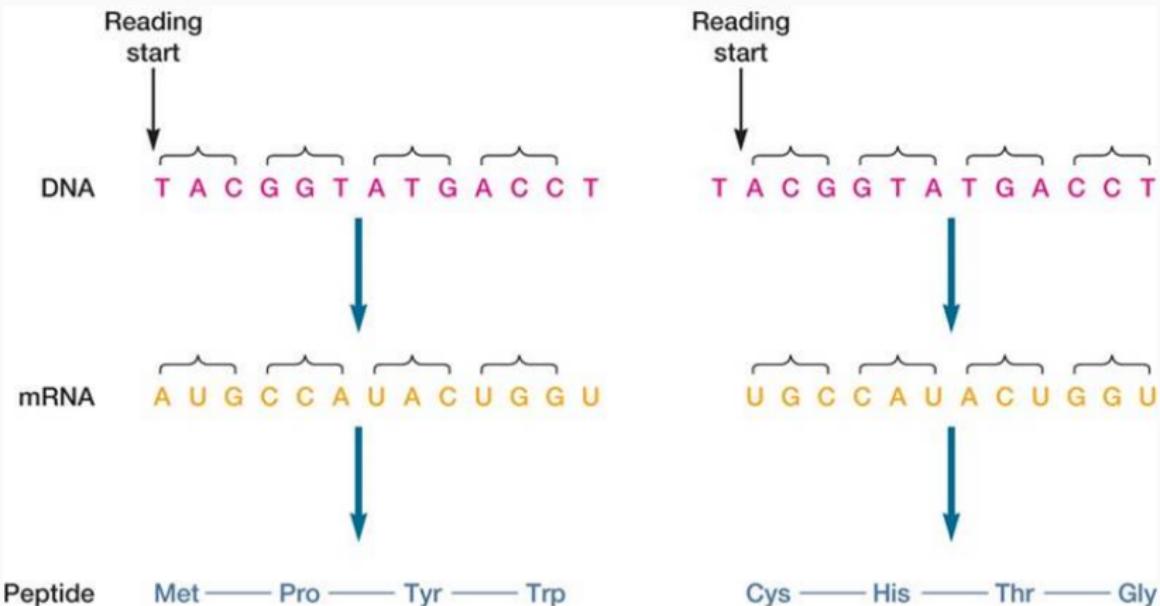


Figure 5. 阅读框及其重要性

9.1.3 基因的转录与 RNA 的加工

转录 – 从 DNA 到 RNA

- 以 DNA 为模板, 通过 RNA 聚合酶使碱基互补配对合成 RNA 的过程.
- 过程: 转录启始, 延伸和终止.

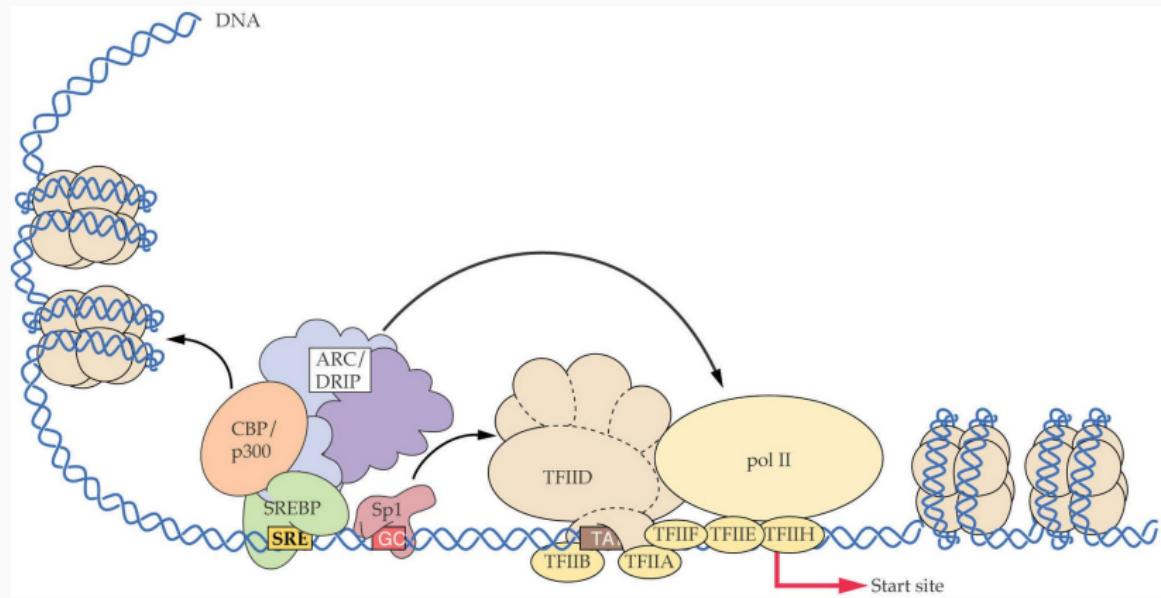


Figure 6. 基因转录起始

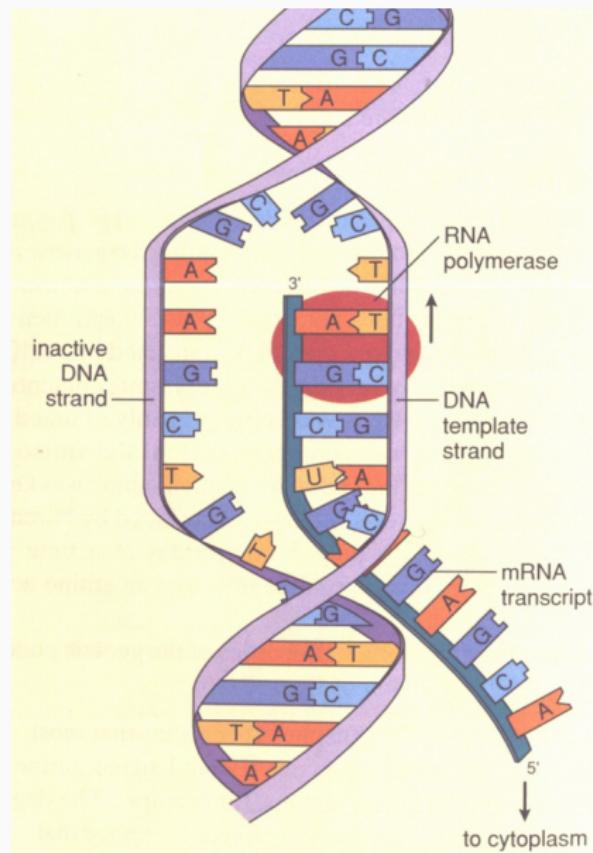


Figure 7. 转录

真核细胞的 RNA 转录后的加工

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'

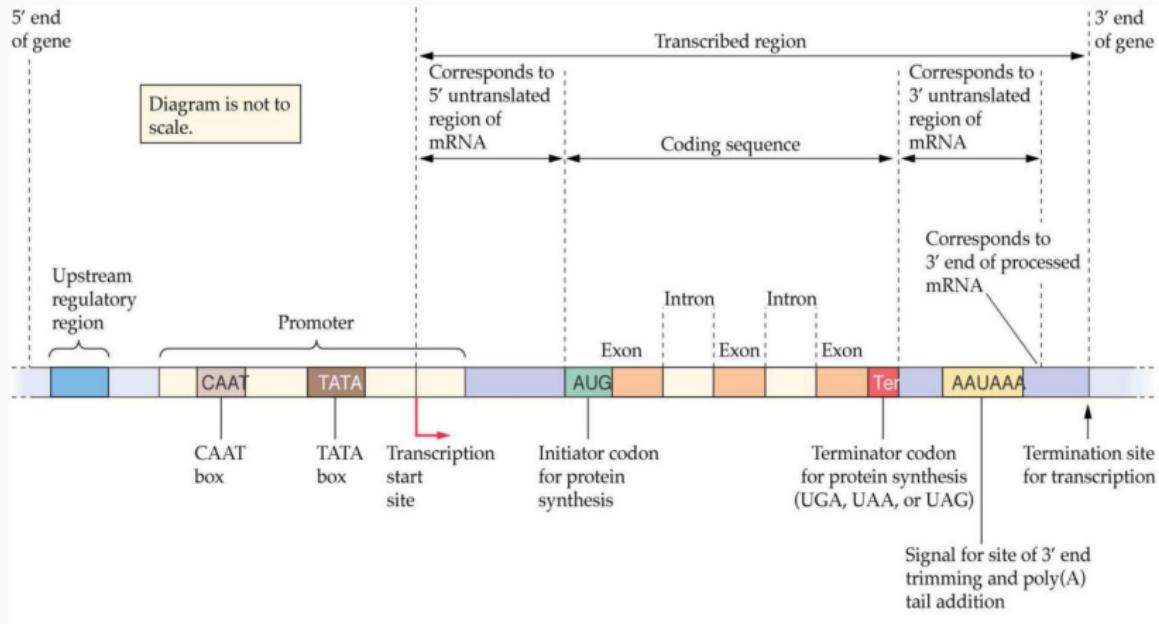


Figure 8. 真核生物基因结构

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.

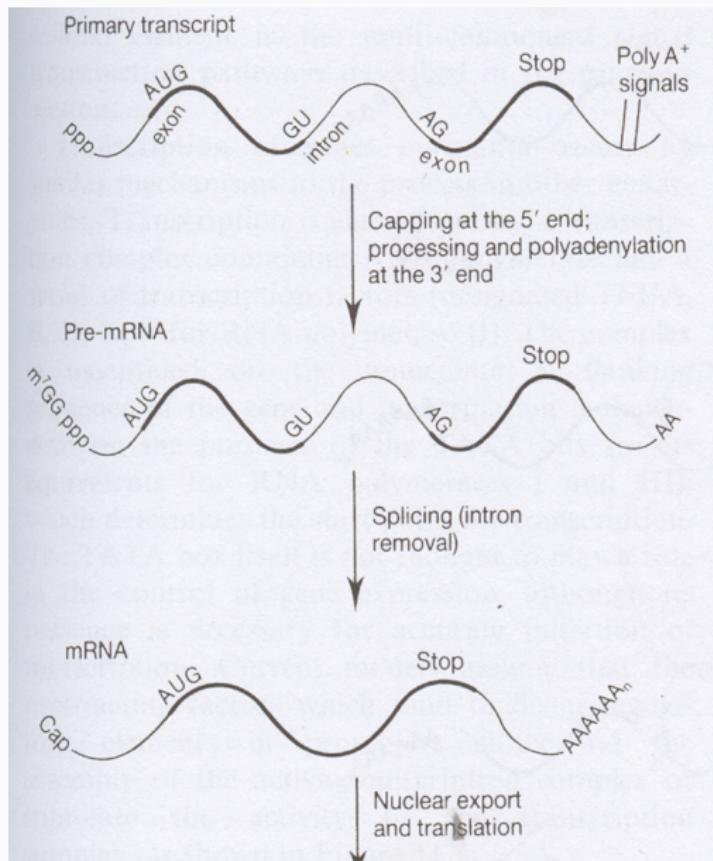


Figure 9. RNA 加帽, 多聚腺苷酸化和剪接

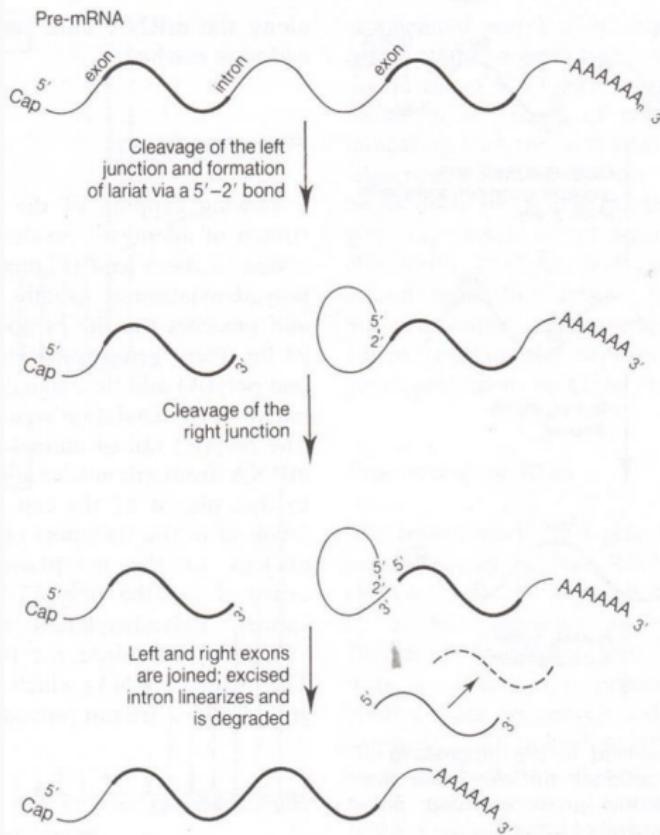
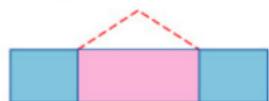
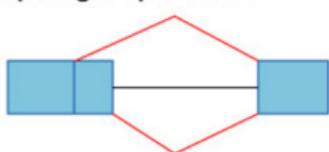


Figure 10. RNA 剪接

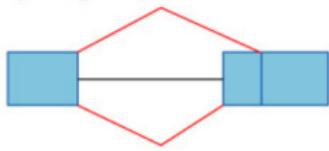
(A) Retained intron



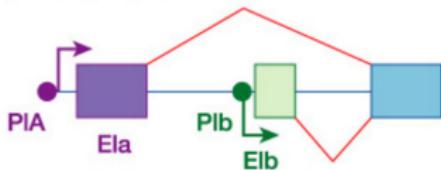
(B) Competing 5' splice sites



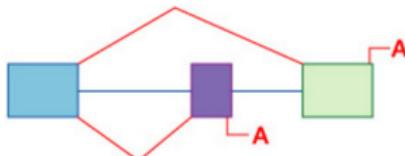
(C) Competing 3' splice sites



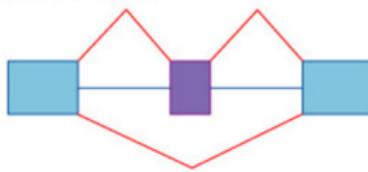
(D) Multiple promoters



(E) Multiple poly(A) sites



(F) Cassette exons



(G) Mutually exclusive exons

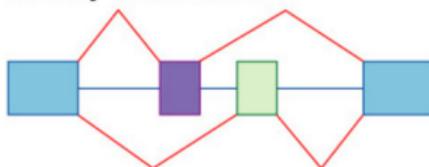
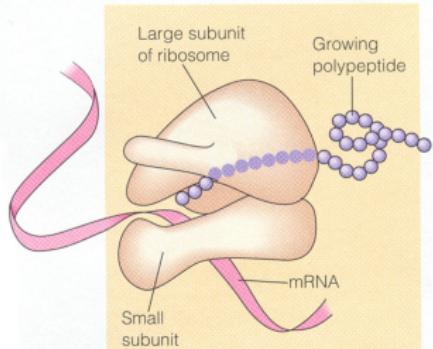


Figure 10-15 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

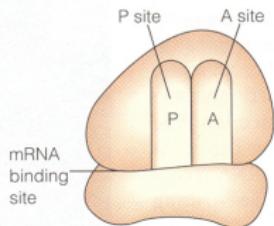
Figure 11. RNA 可变剪接

9.1.4 蛋白质的合成

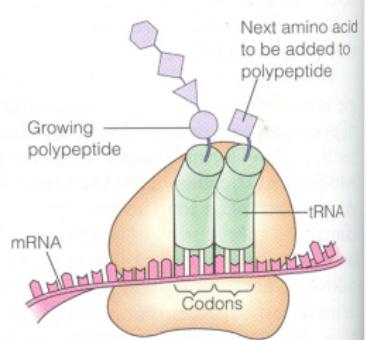
1. tRNA 携带氨基酸
2. 核糖体“阅读”密码子, 氨基酸连成多肽
 - ▶ 核糖体
 - ▶ 翻译的起始和连接
 - ▶ 翻译的终止



A. The true shape of a functioning ribosome



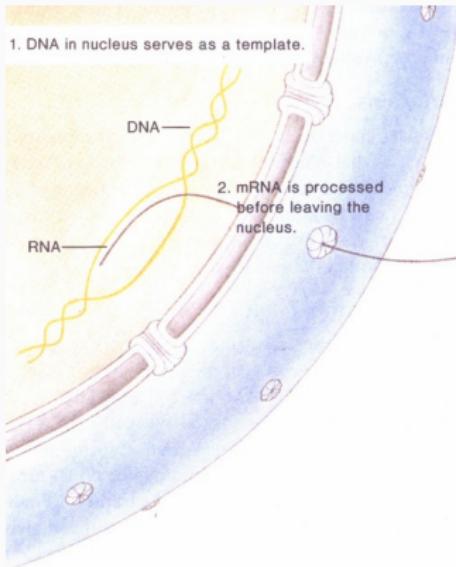
B. The binding sites of a ribosome



C. A ribosome with occupied binding sites

Figure 12. 核糖体与其中的的 tRNA 结合位点

1. DNA in nucleus serves as a template.



3. When mRNA is formed, it has codons.

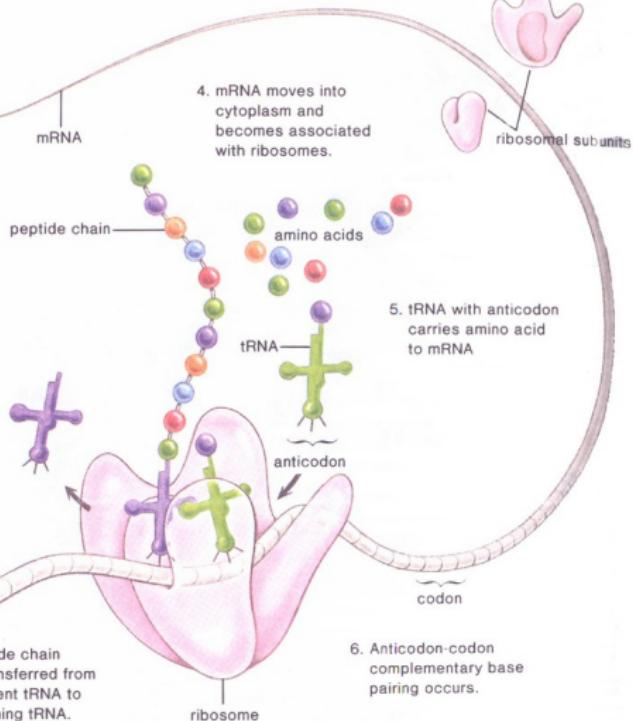


Figure 13. 转录和翻译

■ 脯粒与中心法则

- ▶ 新型克 – 雅氏病 (nv-CJD), 库鲁病 (Kuru), 牛海绵状脑病 (BSE), 羊摩擦症 (scrapie)
- ▶ 脯粒 (prion)
- ▶ *PrP*
- ▶ PrP^c , PrP^{sc}

9.2 基因表达的调控

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.

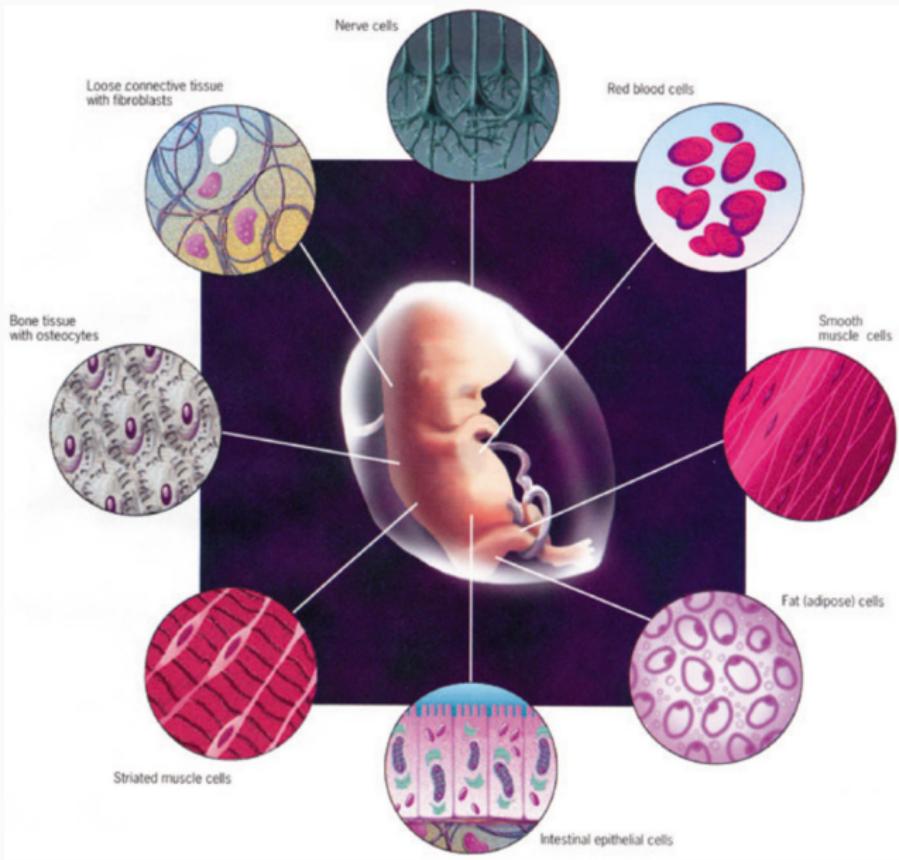


Figure 14. 不同类型的细胞

- 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.

9.2.1 原核生物的基因表达调控

大肠杆菌的乳糖操纵子模型

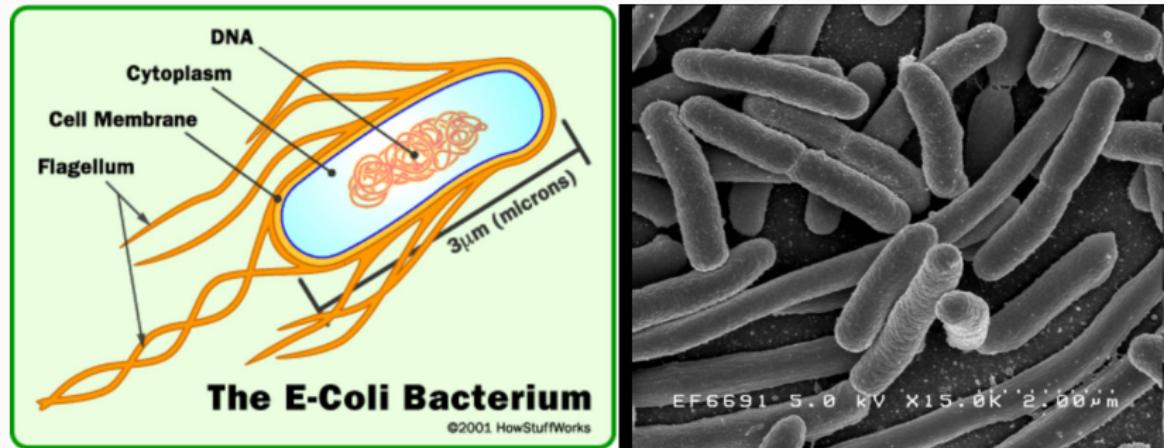


Figure 15. 大肠杆菌. 左: 结构示意图; 右: 扫描电镜照片.

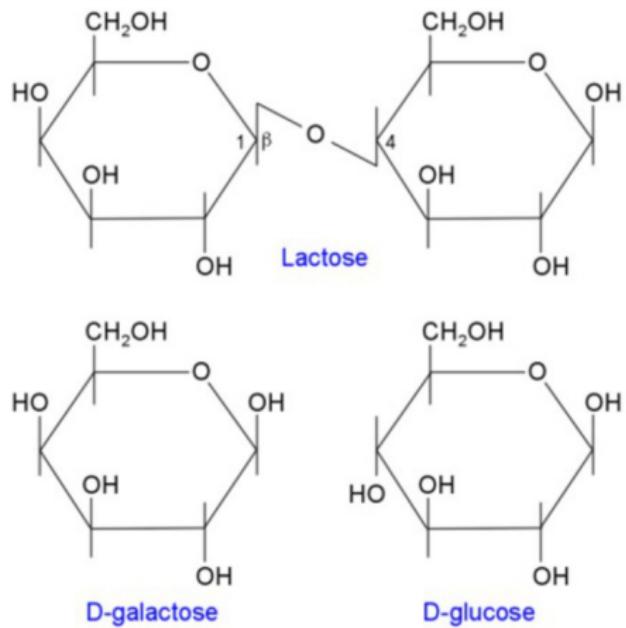


Figure 16. 乳糖 (Lactose)



(a) Francois Jacob



(b) Jacques Monod

Figure 17. 1965 年诺贝尔生理学或医学奖

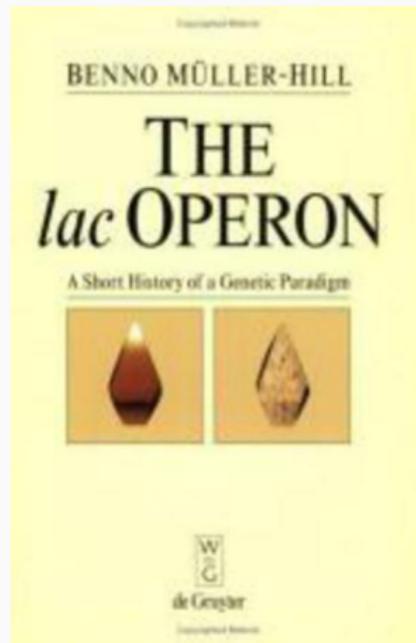


Figure 18. The *lac* Operon

■ 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 19. Leó Szilárd 提出了负调控模型的设想

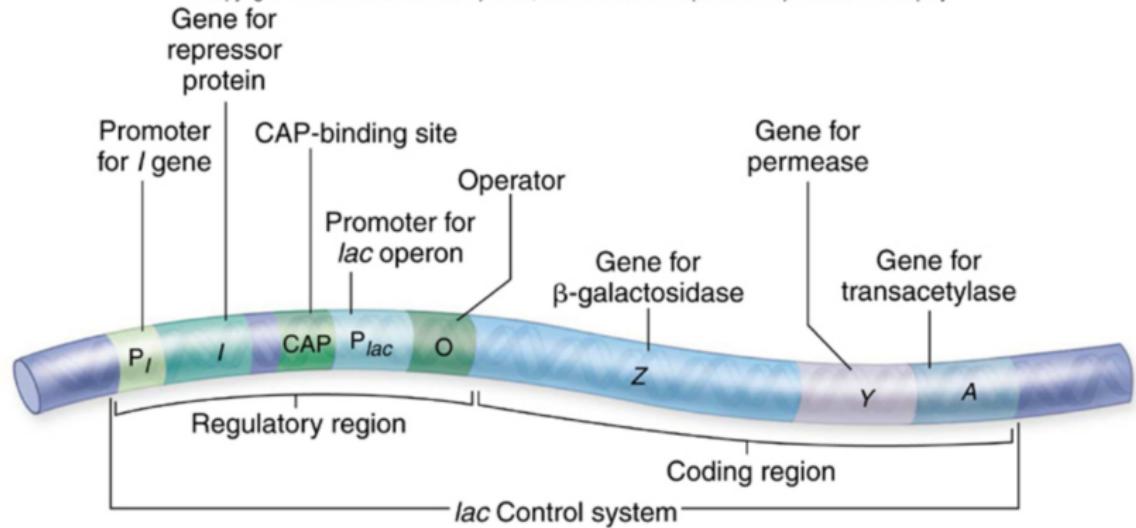


Figure 20. *lac* 操纵子在染色体上的结构

- 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, 与转录启动相关;
 4. 操纵基因: 调节基因所编码的阻遏蛋白的结合序列.

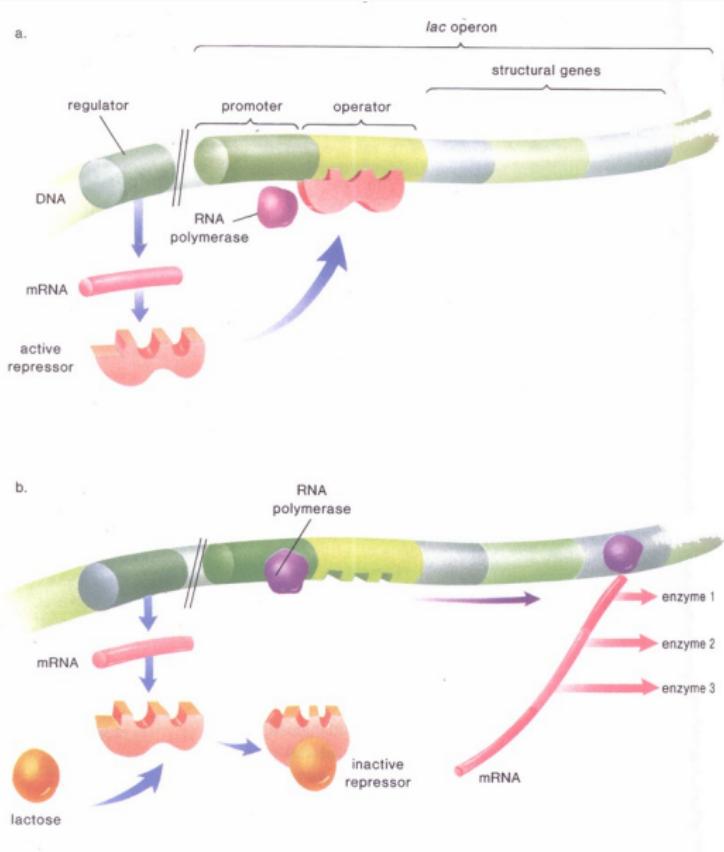


Figure 21. 乳糖操纵子模型

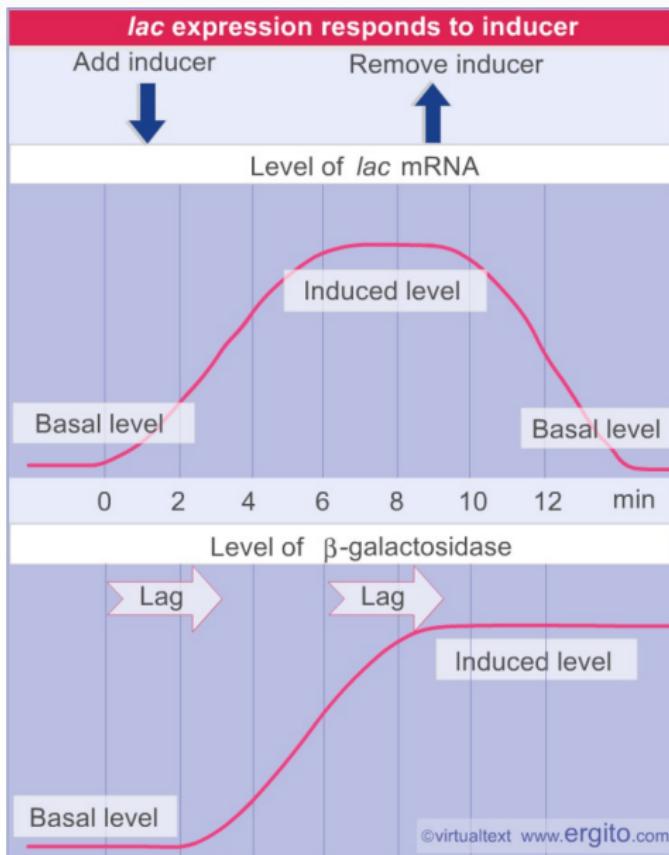


Figure 22. 对诱导物的响应

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

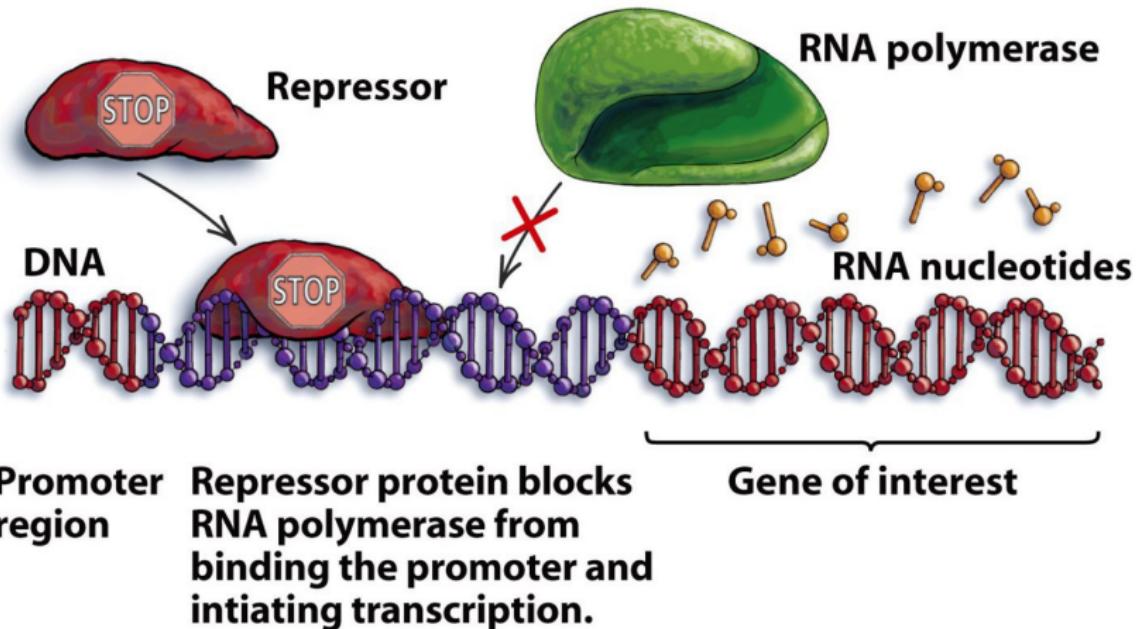


Figure 8-11a Biology: Science for Life, 2/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Figure 23. 负调控

Activation of transcription

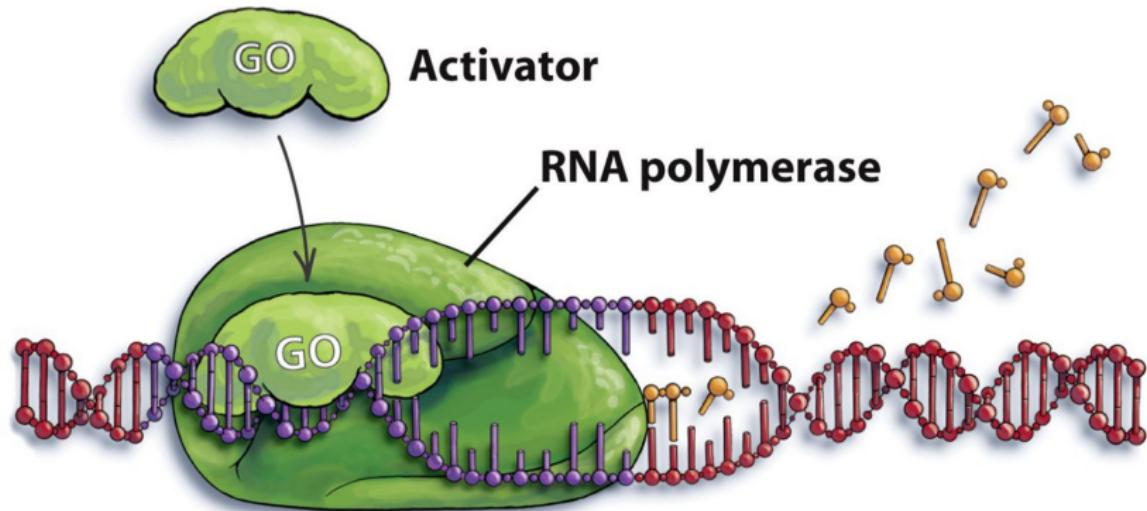
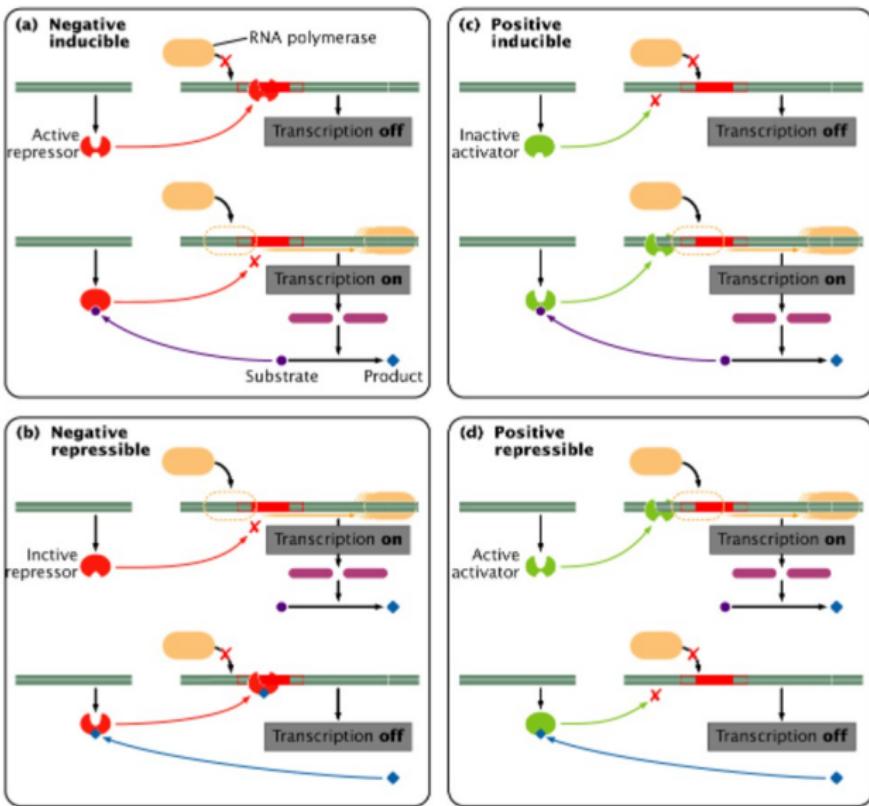


Figure 8-11b Biology: Science for Life, 2/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Figure 24. 正调控



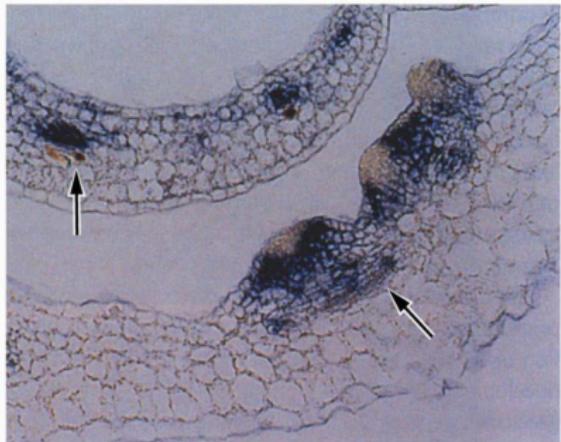
Fig_16-06 Genetics, Second Edition © 2005 W.H. Freeman and Company

Figure 25. 基因表达的负调控与正调控

9.2.2 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 26. *KNAT1* 的表达

Table 2. 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	-	-	-

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.

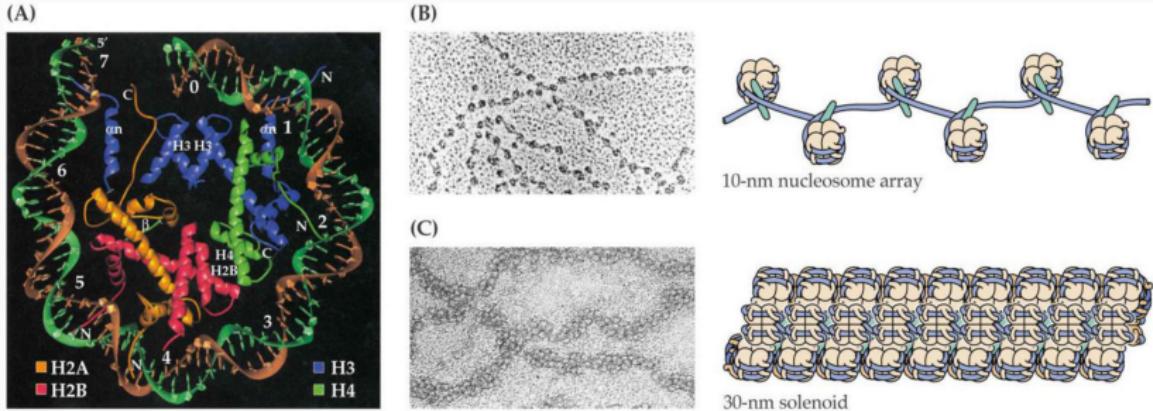
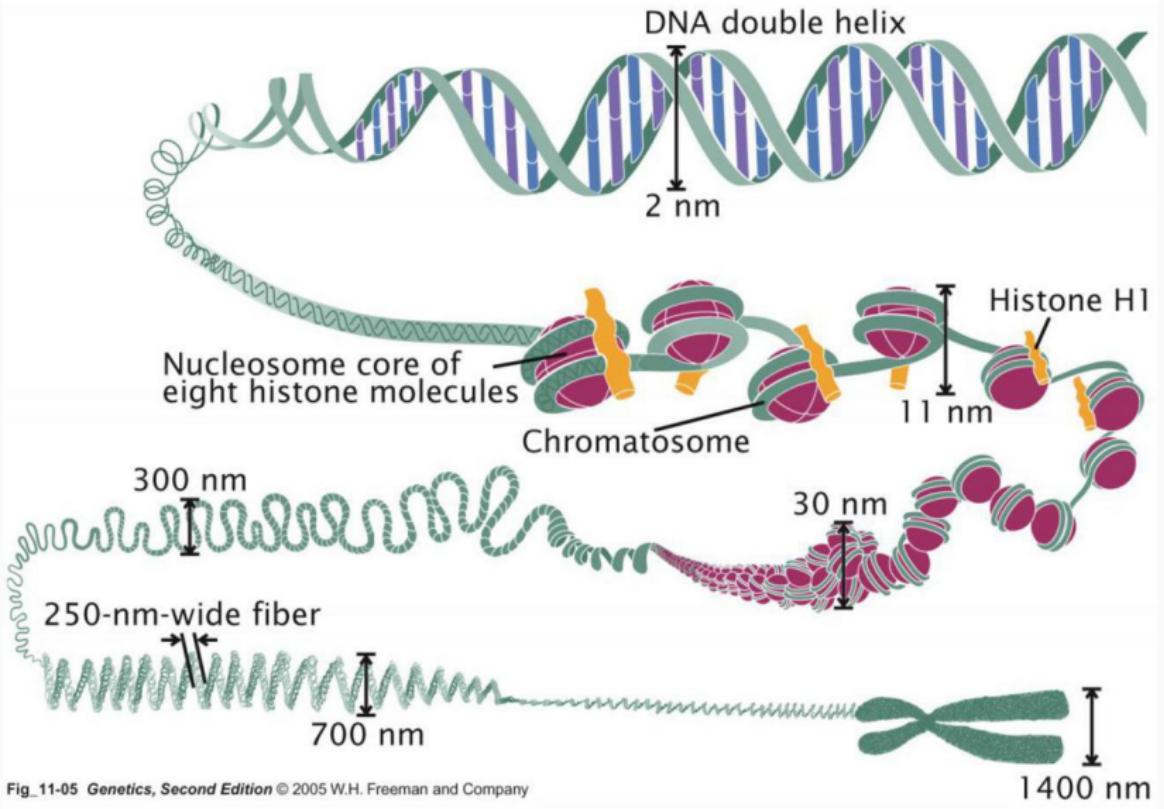


Figure 27. 染色体结构



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

Figure 28. DNA 包装的层次

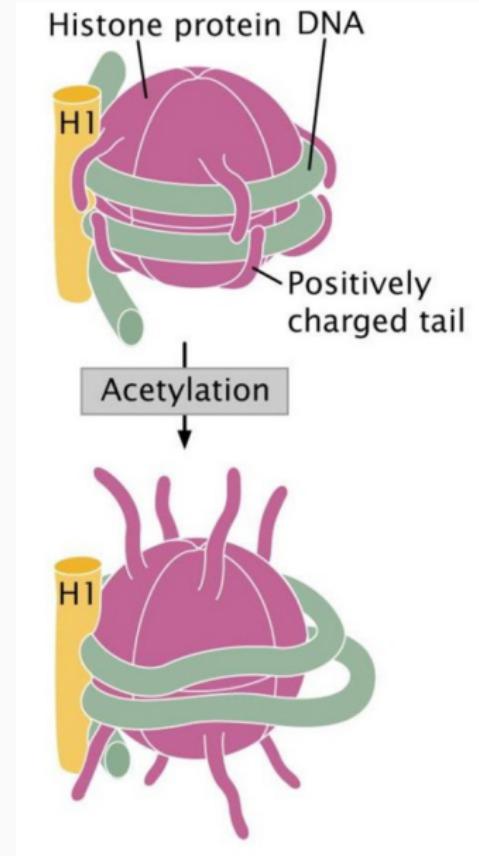


Figure 29. 组蛋白的乙酰化

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 30. 犹太猫 Rainbow 和 cc

基因表达失调与肿瘤的产生

肿瘤 正常的细胞增殖和凋亡失控, 扩张性增生的细胞群形成肿块.
恶性肿瘤 (癌症).

部分患者可以归因于遗传因素.

原癌基因和抑癌基因

1. 病毒癌基因和原癌基因

- ▶ 1910年, Peyton Rous, 鸡肉瘤的无细胞的抽提液, 诱发新的肉瘤
- ▶ 1970年, Martin 等确定反转录病毒病毒基因与细胞癌变有关
- ▶ 1976年, 分离出该基因 *src*

2. 抑癌基因

- ▶ 使细胞不癌变或机体不长癌

癌症的遗传学基础

1. 基因突变
2. 多次遗传改变的致癌作用
 - ▶ 结肠癌: 内壁细胞非正常分裂 → 良性肿瘤 → 癌

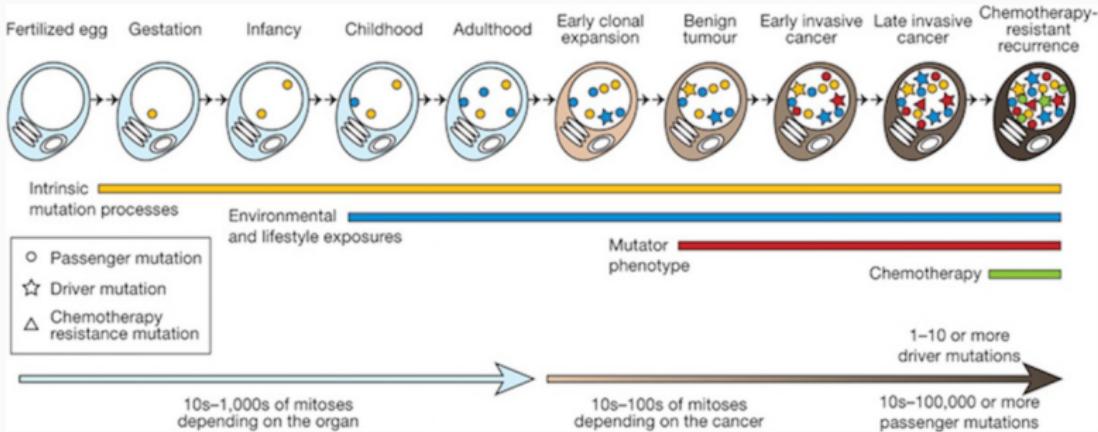


Figure 31. 体细胞突变的积累

能够改变 DNA 的结构, 引起 DNA 损伤的物质, 可以使细胞癌变.

在生活中应该避免接触或摄入这些物质.

9.2.3 基因表达的表观遗传调控

- 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
- 主要机制是转录水平的调节.

基因表达的转录调控

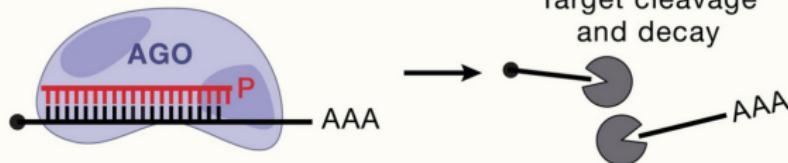
■ 转录水平的调控主要涉及3个组成成分的相互作用:

- ▶ RNA 聚合酶
- ▶ 顺式作用元件 (cis-)
- ▶ 反式作用因子 (trans-)

基因表达的转录后调控

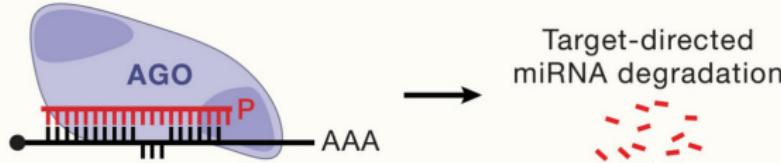
- RNA 干扰, 2006 年诺贝尔生理学或医学奖
- microRNA, 2024 年诺贝尔生理学或医学奖

Full pairing



Target cleavage
and decay

Extended pairing



Target-directed
miRNA degradation