



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

[第2版]

分子细胞 生物学

主编 陈晔光 张传茂 陈仨

Molecular Cell
Biology

清华大学出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

[第2版]

分子细胞 生物学

主编 陈晔光 张传茂 陈仨

Molecular Cell
Biology

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本书编著者对第1版内容进行了较大修订,对部分章节内容进行了整合,对原有章节内容仔细修改,增加了许多新内容。全书共分六篇,即基因表达调控和蛋白质修饰、细胞物质运输和细胞运动、细胞信号转导、细胞增殖及其调控、干细胞与细胞分化、细胞死亡。在强调基本概念的基础上,充分论述了分子细胞生物学重要领域的最新成果和发展动态。国内外众多科研单位和高校的学者共同完成本书的修订工作,本书是集体智慧的结晶。

本书可作为高等院校生命科学及相关学科专业高年级本科生和研究生的教材,也可作为细胞生物学及相关专业研究人员和高校教师的参考书。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

分子细胞生物学 / 陈晔光, 张传茂, 陈佳主编. --2版. --北京: 清华大学出版社, 2011.9
ISBN 978-7-302-24551-3

I. ①分… II. ①陈… ②张… ③陈… III. ①分子生物学: 细胞生物学 IV. ①Q7

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第009236号

责任编辑: 罗 健

责任校对: 赵丽敏

责任印制: 李红英

出版发行: 清华大学出版社

地 址: 北京清华大学学研大厦A座

<http://www.tup.com.cn>

邮 编: 100084

社 总 机: 010-62770175

邮 购: 010-62786544

投稿与读者服务: 010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈: 010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者: 北京鑫丰华彩印有限公司

经 销: 全国新华书店

开 本: 210×285 印 张: 38.25 字 数: 1282千字

版 次: 2011年9月第2版 印 次: 2011年9月第1次印刷

印 数: 1~3000

定 价: 149.80元

第2版前言

本书第1版出版五年来，受到广大读者的欢迎，很多高校将其作为研究生教材。但其在内容和编排上也存在一些不足；同时，随着近几年的生命科学快速发展，分子细胞生物学不仅在理论上有新的突破，其内容也不断丰富和系统化。因此我们在第1版的基础上做了较大的修订。在修订过程中，我们秉承第1版的理念，即在强调基本概念的基础上，充分论述了分子细胞生物学重要领域的最新成果和发展动态。

本版除了对原有章节的文字和内容进行修订之外；对蛋白质修饰、细胞核的功能、蛋白质转运、干细胞和细胞凋亡等内容进行了整合；对细胞内囊泡运输和MAPK信号转导通路的调控等内容进行了精减。另外，书中的插图全部改用了彩图。同时，新增了“细胞自噬”、“细胞迁移”、“细胞黏附”、“细胞分裂期纺锤体的装配”、“DNA损伤和修复”、“可诱导干细胞(iPS)”、“肌肉分化”、“骨骼分化”、“脂肪分化”和“程序性细胞坏死”等内容。这些内容反映了近年来细胞生物学领域的最新进展，充实了本书的内容，使本书更完整地涵盖了细胞生物学的主要内容。

本书编著得到了众多同仁的协助。感谢所有的撰稿人，他们为本书的编著花费了大量的心血；感谢中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所朱学良研究员提供封面用图，特别感谢北京大学丁明孝教授、周柔丽教授，中国医学科学院章静波教授和清华大学严晓华博士，他们在百忙之中对本书进行了认真仔细的审阅，并提出了宝贵的建议；清华大学出版社罗健编辑给予了大力支持，没有他们的帮助，本书是不可能完成的，在此一并致谢！

鉴于编者的水平所限，书中难免有不妥之处，敬请批评指正。

陈晔光 张传茂 陈 俊

2011年6月于北京

第1版序言

邀请国内外众多优秀中青年学者编写《分子细胞生物学》一书是很有意义的事。他们中有奋斗在科研第一线的科学家，有学科带头人，有重点实验室的负责人，有正在国外为科学奋力拼搏的学者，也有相关领域的高年级博士研究生。他们是科学战线的中坚力量，每天都关注学科的发展、科研的进展，工作十分繁忙，挤出时间编写本书。毫无疑问，本书的内容具有前瞻性与先进性。我要赞扬这些中青年科学家。

目前国内已有多本生物学专业和医学专业的本科细胞生物学教材，它们是几十年工作经验的积累，很多作者有丰富的写作经验，文笔优美，但是，适用于高年级本科学生和研究生的教材却不多。后者既要反映基础知识又要体现学科发展前沿，本书编者在这方面做了很大的努力，力图把这两方面有机地结合起来，本书既有细胞生物学的传统内容，又有学科前沿知识的介绍。本书内容能与过去出版的教科书内容起到互补的作用。这应该说是一件很好的事。

本书共分为二十五章，内容涉及基因表达调控和蛋白质修饰、细胞物质运输的分子基础、细胞增殖及其调控、细胞信号转导、细胞分化与干细胞、细胞凋亡六大热门研究领域。在分子水平上，作者试图以信号转导为基础探讨细胞生命活动的本质，同时试图探讨细胞生命活动紊乱与相关疾病发生的关系。

该书可以作为现代生物学研究生的分子细胞生物学教材，通过专题讲授的形式，使学生了解该领域的研究工作进展。本书也可以作为高年级本科学生、相关专业研究生、大学教师和科研工作者的参考书。我热忱地将该书推荐给大家。

翟中和

中国科学院院士、北京大学生命科学学院教授

2006年6月30日

第1版前言

分子细胞生物学主要在分子水平上研究细胞生命活动的基本规律，是生命科学前沿学科之一。它与发育生物学、神经生物学、免疫生物学、癌症生物学等重要前沿生命学科以及基因组学、蛋白质组学、代谢组学等新兴学科不断交叉和整合，相互借鉴，研究内容不断拓展和深入，研究进展日新月异。

为使研究生能够迅速把握该学科的研究发展方向，快速进入学习和工作状态，我们分别为各自单位的研究生开设了细胞生物学研究进展课，邀请一些在一线工作的科学家分别讲授其研究领域的进展。但在工作中仍然体会到，为更好地实现上述愿望，还迫切需要一本合适的分子细胞生物学研究生教科书或参考书，对该领域的最新研究进展和发展动向进行概述，特别是以细胞增殖、分化和程序化死亡为讨论主线，通过细胞信号转导网络的分子基础，结合相关疾病发生、发展的因果关系，深入探讨细胞重大生命活动的分子机制。要实现这一愿望，仅靠几个人的力量显然是不够的。为此，我们邀请了诸多奋斗在科研和教学一线的相关中青年科学家，撰写不同的章节，分别介绍其研究领域的最新进展和发展趋势。同时，我们还邀请了一些科学家，对分子细胞生物学最新研究领域的产生和发展，如干细胞研究、RNA 干扰技术等，进行了深入的介绍，以期为学生提供更多一些新的研究方法和思路。

本书的一个重要特点是希望尽可能的“新”，即在强调一些基本概念的基础上，充分展示分子细胞生物学重要领域的最新成果和发展动向。本书的另一个特点是编者在撰写时结合了自己的研究工作，对该领域作一较为全面和深入的介绍。因此，本书不同于一般的基础课教材，具有较强的专业性。编者在努力保持全书系统性的同时，又尽可能使每一章具有相对独立性和完整性，以适合读者进行单章阅读。这样，难以避免地造成了部分内容的重复，望读者能够予以谅解。

我们的初衷是为现代生物学研究生设计一本实用的分子细胞生物学教材或参考书。但我们也相信，本书也可以作为生命科学高年级本科学生、生物医学相关的研究生以及相关大学教师和研究工作者的参考书，对相关专业的学生参加研究生入学考试也会有所帮助。

本书的出版不仅倾注了编者的精力和汗水，也与许多同事的大力支持分不开。首先，没有罗健编辑的大力支持，此书是不可能完成的；清华大学文珺同学参与了一些图表的绘制；北京大学、清华大学和中国科学院动物研究所的相关实验室的研究生和博士后对本书有关章节进行了阅读，并提出了宝贵意见，我们在此表示衷心感谢。我们还要特别感谢清华大学王喜忠教授、北京大学丁明孝教授和陶伟副教授、北京师范大学何大澄教授、中国科学院动物研究所刘树森教授、北京市肿瘤研究所韩复生教授和厦门大学洪水根教授。他们在百忙之中审阅了部分章节，并提出了宝贵的修改建议，不仅增加了本书的正确性，同时也大大增加了本书的可读性。我们还要衷心感谢翟中和院士，他不仅在百忙中阅读了稿件，还为本书写了序言。

鉴于编者的水平有限和编写时间上的仓促，本书难免存在这样或那样的问题和内容上的欠缺，甚至文字上的错误，敬请读者批评赐教，以便再版时更正。

陈晔光 张传茂 陈 俊

2006年6月于北京

第一篇 基因表达调控和蛋白质修饰

第 1 章 真核基因表达调控	3
第一节 基因表达调控的基本概念及生物学意义	3
第二节 真核基因表达调控的特点	4
第三节 真核基因表达调控	10
第 2 章 表观遗传学	25
第一节 DNA 甲基化	25
第二节 组蛋白修饰	40
第三节 DNA 甲基化和组蛋白修饰之间的关系	48
第四节 表观遗传与疾病	49
第五节 表观遗传与胚胎发育	50
第 3 章 RNA 沉默——真核细胞基因表达调控的重要途径	53
第一节 转录后基因沉默现象——RNA 干扰	53
第二节 细胞内基因表达调控的新途径——miRNA 介导的基因沉默	59
第 4 章 染色质可塑性与基因组稳定性	65
第一节 DNA 损伤与基因组稳定性	65
第二节 染色质组装与染色质组装因子 1	66
第三节 RecQ 螺旋酶与基因组稳定性	70
第四节 RecQ 螺旋酶与遗传疾病	76
第 5 章 DNA 损伤与修复	83
第一节 概述	83
第二节 DNA 损伤的类型	83
第三节 DNA 损伤修复机制	85
第四节 DNA 受损后细胞的其他响应系统	92
第五节 DNA 损伤修复与疾病	92

第6章 翻译后水平的蛋白质修饰	95
第一节 蛋白质的磷酸化及去磷酸化	95
第二节 蛋白质的乙酰化	97
第三节 蛋白质的泛素化与去泛素化	98
第四节 类泛素化的蛋白质修饰	101
第五节 蛋白质的修饰在 TGF- β 信号转导中的调控作用	105
第六节 组蛋白翻译后水平的蛋白质修饰	106

第二篇 细胞物质运输和细胞运动

第7章 细胞内囊泡运输	113
第一节 细胞内囊泡运输简介	113
第二节 膜运输和维持区室多样性的分子机制	114
第三节 从内质网(ER)经高尔基体的转运	117
第四节 从反面高尔基网(TGN)到溶酶体的转运	120
第五节 胞吐作用:从反面高尔基网到细胞外的转运	121
第六节 蛋白质转运与阿尔茨海默病	124
第8章 细胞内吞作用	132
第一节 胞吞作用的类型	132
第二节 网格蛋白介导的胞吞作用	134
第三节 胞膜窖介导的内吞作用	140
第四节 泛素化与胞吞作用	141
第五节 胞吞作用与信号转导	145
第六节 胞吞作用与 TGF- β 信号	149
第七节 胞吞作用与病毒侵染	151
第9章 自吞噬的分子机制与功能	154
第一节 简介	154
第二节 自吞噬的细胞生物学过程	155
第三节 自吞噬体的核心分子构成元件	158
第四节 自吞噬的调控	162
第五节 自吞噬的生理功能	163
第六节 细胞自噬与疾病的关系	166
第10章 核膜结构、动态变化及其功能	171
第一节 核膜的基本结构和成分	171
第二节 核膜的蛋白成分	172
第三节 核膜的功能	175
第四节 核膜的动态变化	176

第五节 核膜相关疾病	178
第 11 章 微管与细胞内物质运输	183
第一节 细胞骨架的结构及其分布	183
第二节 驱动蛋白	184
第三节 细胞质动力蛋白	199
第四节 马达蛋白与人类疾病	201
第 12 章 细胞黏附	206
第一节 选凝素的特性及功能	206
第二节 整合素的特性和功能	212
第 13 章 细胞迁移	220
第一节 细胞迁移的基本过程	220
第二节 微丝骨架在细胞迁移中的作用	222
第三节 整合素介导的黏附结构的装配和解聚	223
第四节 Rho 家族小 GTP 酶的调节作用	224
第五节 微管骨架在细胞迁移中的功能	227
第六节 细胞迁移参与的生理活动及相关疾病	227

第三篇 细胞信号转导

第 14 章 MAPK 信号转导	233
第一节 MAPKs 的主要成员及其信号转导途径	233
第二节 哺乳动物中的 MAPK 信号途径	235
第三节 蛋白磷酸酶介导的 MAPK 信号失活机制	242
第四节 哺乳动物 MAPK 信号途径中的支架蛋白	243
第五节 MAPK 的生理功能	246
第 15 章 胰岛素信号转导	250
第一节 胰岛素信号分子	250
第二节 胰岛素受体及其底物	253
第三节 胰岛素信号通路的转导分子	257
第四节 胰岛素信号通路上的正、负效应分子	259
第五节 胰岛素信号转导通路上的负性调控	263
第六节 胰岛素信号转导与代谢疾病的关系	266
第七节 以胰岛素信号转导为主导促进健康长寿	273
第 16 章 JAK-STAT 信号通路	278
第一节 JAK-STAT 信号通路的发现	278
第二节 JAK 家族的结构与功能	279

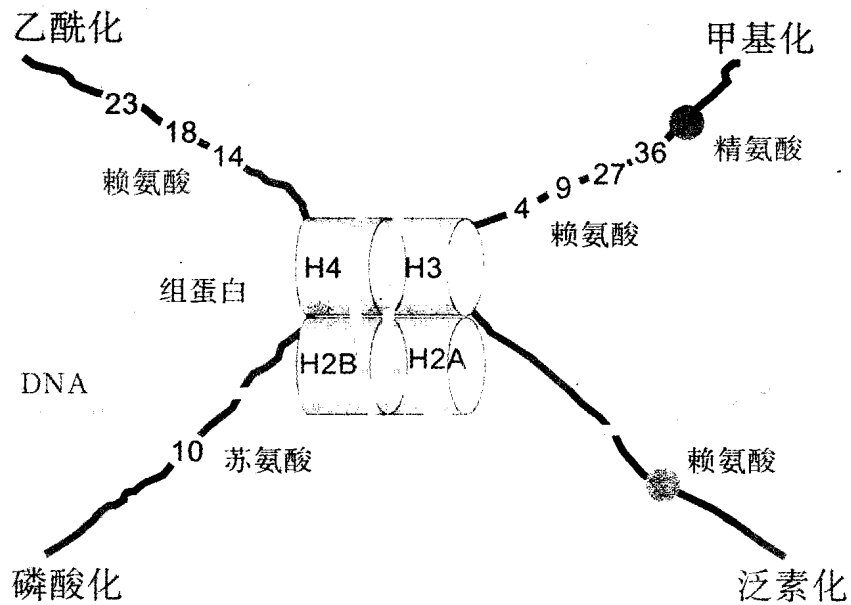
第三节	STAT 蛋白家族结构与功能	283
第四节	JAK-STAT 信号通路的其他调控机制	288
第五节	JAK-STAT 途径的负调节	292
第六节	JAK-STAT 与其他信号转导通路的相互作用	296
第七节	JAK-STAT 信号通路 with 人类疾病发生	298
第 17 章	Wnt 信号通路	304
第一节	Wnt 信号通路的组成与调控	304
第二节	Wnt 信号通路的生理功能	308
第三节	非经典 Wnt 信号通路	309
第四节	Wnt 信号通路 with 人类疾病	310
第五节	Wnt 信号通路研究历程中的重要事件	314
第 18 章	TGF-β 信号通路	317
第一节	TGF- β 超家族概述	317
第二节	TGF- β 信号传递通路	318
第三节	TGF- β 信号传递的调控	325
第四节	TGF- β 信号在细胞中的重要生理作用	328
第五节	TGF- β 在生物体内的正常生理功能及在疾病发生中的作用	331
第四篇 细胞增殖及其调控		
第 19 章	细胞周期的调控	339
第一节	细胞周期调控	339
第二节	周期蛋白	343
第三节	周期蛋白依赖性激酶	346
第四节	CDK 抑制因子	348
第五节	视网膜母细胞瘤蛋白	349
第六节	转录因子 E2F	350
第七节	Skp2 蛋白	351
第八节	细胞周期与肿瘤	352
第九节	细胞周期与心血管疾病	356
第十节	细胞周期与衰老性疾病	359
第 20 章	细胞周期检控点调控	364
第一节	概述	364
第二节	细胞周期检控点作用的分子机制	365
第三节	几个重要的细胞周期检控点	369
第四节	细胞周期检控点与癌症的发生	372
第五节	细胞周期检控点蛋白质与细胞中其他生命过程的关系	373

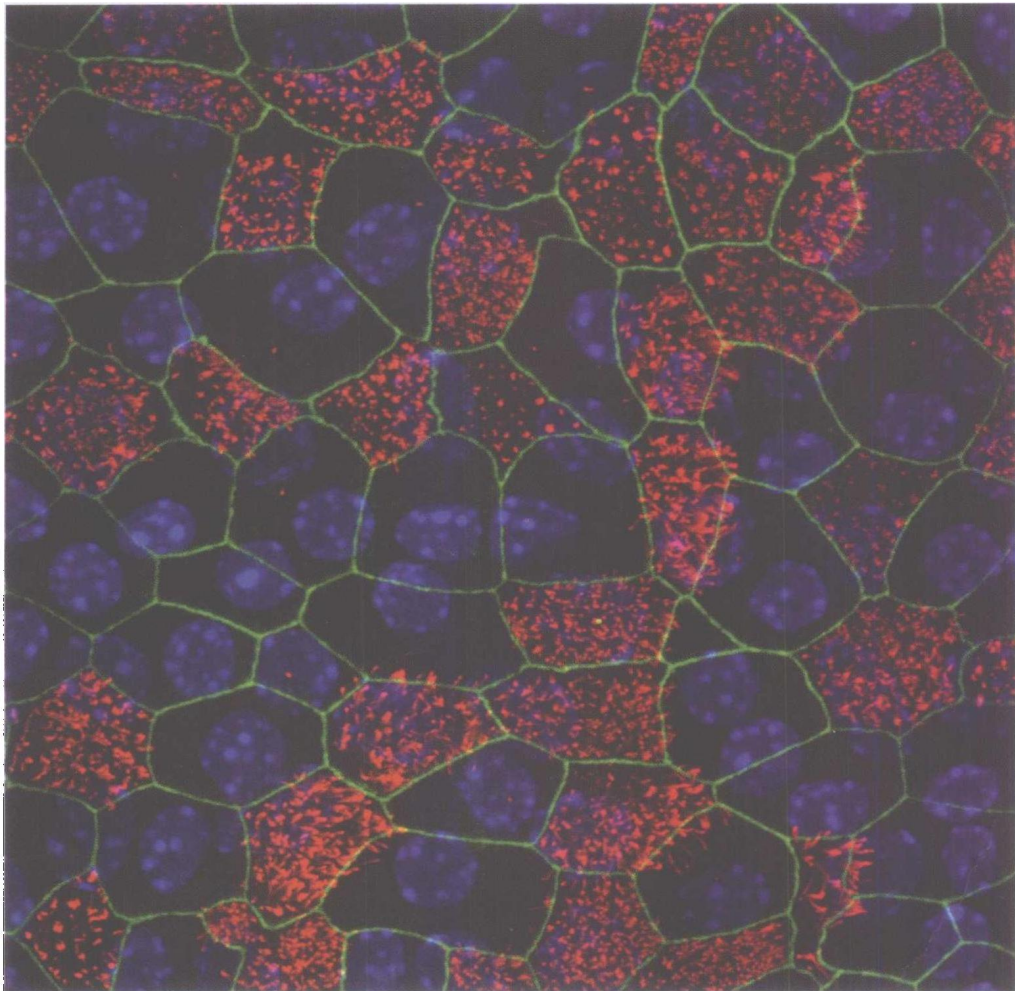
第 21 章 细胞分裂期纺锤体的组装	376
第一节 有丝分裂纺锤体的分子构成	376
第二节 纺锤体装配的主要途径	378
第三节 染色体与微管结合的分子机制研究	381
第四节 激酶在纺锤体装配中的作用	383
第五节 纺锤体装配异常与肿瘤发生	386
第 22 章 真核生物 DNA 复制的起始调控	389
第一节 DNA 复制执照假说	389
第二节 DNA 复制起始点与前 DNA 复制复合体组装	390
第三节 前 DNA 复制复合体组装过程的调节	394
第四节 DNA 复制起始的激活与 G1/S 期检控点	397
第五篇 干细胞与细胞分化	
第 23 章 干细胞	405
第一节 胚胎干细胞	405
第二节 胚胎干细胞在医学中的应用	409
第三节 干细胞与细胞衰老和凋亡	414
第四节 成体组织干细胞	415
第五节 肿瘤与干细胞	416
第 24 章 诱导多能干细胞 (iPS)	421
第一节 诱导多能干细胞技术介绍	421
第二节 iPS 技术的关键因素	423
第三节 iPS 技术机制	429
第四节 iPS 技术的应用及其意义	435
第 25 章 骨骼肌发生	441
第一节 骨骼肌细胞的胚胎起源与骨骼肌的发生过程	441
第二节 骨骼肌的发生与调控	443
第三节 调节骨骼肌发生的信号转导通路	456
第四节 骨骼肌干细胞的调控	463
第 26 章 骨细胞的分化和骨骼形成	469
第一节 骨的简介	469
第二节 骨骼中的细胞及其干细胞	470
第三节 骨转换及骨代谢平衡	474
第四节 成骨细胞的增殖与分化的信号调节网络	475
第五节 调节破骨细胞增殖与分化的信号转导途径	481

第六节 骨骼相关疾病	484
第七节 骨质疏松症及治疗	485
第 27 章 脂肪与脂肪细胞分化	490
第一节 脂肪细胞的种类、分布及功能	490
第二节 脂肪细胞的来源及形成	494
第三节 肥胖与其他代谢疾病的关系	500
第 28 章 B 淋巴细胞的发育	509
第一节 B 细胞的产生	509
第二节 B 细胞的选择	513
第三节 B 细胞的异质性	515
第 29 章 胸腺和 T 淋巴细胞的发育	520
第一节 T 细胞在胸腺中的发育	520
第二节 T 细胞受体基因重排及受体基因的表达	522
第三节 T 细胞的阳性选择和阴性选择	525
第六篇 细胞死亡	
第 30 章 细胞死亡的分子调控	535
第一节 不同细胞的程序化死亡形式	535
第二节 细胞凋亡的关键蛋白	536
第三节 细胞凋亡的信号调控	542
第四节 细胞凋亡的保守性和单细胞生物 (酵母) 的细胞凋亡	551
第五节 细胞程序化死亡与疾病	553
第六节 细胞凋亡的研究手段	556
第 31 章 程序性细胞坏死	563
第一节 能量代谢障碍引起的细胞坏死	563
第二节 钙离子介导的细胞坏死	565
第三节 活性氧诱导的细胞坏死	566
第四节 死亡受体介导的细胞坏死	567
第五节 与细胞坏死相关的蛋白酶	568
第六节 多细胞动物细胞坏死的生理功能相关性	568
中英文索引	571

第一篇 基因表达调控和蛋白质修饰

第 1 章	真核基因表达调控	3
第 2 章	表观遗传学	25
第 3 章	RNA 沉默——真核细胞基因表达调控的重要途径	53
第 4 章	染色质可塑性与基因组稳定性	65
第 5 章	DNA 损伤与修复	83
第 6 章	翻译后水平的蛋白质修饰	95





体外培养的小鼠气管上皮细胞的紧密连接和动纤毛
(红色表示纤毛；绿色表示紧密连接；蓝色表示细胞核)
(曹景利、朱学良 提供)

真核基因表达调控

从 Watson 和 Crick 发现 DNA 双螺旋结构至今，人们对基因的结构和组成有了比较深入的了解。众所周知，多细胞生物都是由一个受精卵细胞、一套遗传基因组，经过精确的时间和空间调控，程序性地发育、分化形成的。在同一生物体内，由于不同的组织细胞产生各自专一性蛋白质，使得不同组织和器官具有迥然不同的功能并适应不断变化着的内外环境。那么为什么具有相同遗传信息的不同组织细胞能产生不同的蛋白质呢？遗传物质在体内是怎样进行有条不紊、可调控的表达的呢？经过人们长期的研究探索，目前已经知道细胞内千万个基因都能有调节地、有序地、有节制地表达，并且这些基因表达的程序、时间和位置受不同层次的调控元件所控制。这种控制不仅决定了基因表达的水平，而且也决定了基因表达的时空秩序性。生物的正常生长、发育和分化都是由于基因受控于有序表达的结果。这就是本章所要讲述的内容。

第一节 基因表达调控的基本概念及生物学意义

一、基因表达和基因表达调控

不同生物的基因组 (genome) 含有不同数量的基因。酵母的基因组约含 6 000 个基因，人类基因组约含 20 000 ~ 25 000 个基因。在某一特定的时期或生长阶段，基因组中只有一小部分基因处于表达状态。通常真核细胞中只有 2% ~ 5% 的基因处于转录活性状态，其余大多数基因不表达或表达水平极低。但这些少数表达活跃的基因也不是固定不变的。例如，与细菌蛋白质合成有关的延长因子编码基因表达活跃，而参与 DNA 损伤修复的酶分子编码基因却很少表达。另外，某些基因表达会随时间和环境的变化而变化。例如，当摄入的食物改变或耗尽时，在特定代谢途径中所需的酶就会随之而改变。在多细胞器官进化的过程中，一些对形成细胞差异性有影响的蛋白质仅在少数细胞中短时期表达。

基因表达 (gene expression) 就是在一定的调控机制下，基因经过激活、转录、翻译等过程产生具有生物学功能的蛋白质分子，从而赋予细胞一定的功能或表型，即基因的转录和翻译过程。但并非所有基因表达过程都产生蛋白质。rRNA、tRNA 编码基因转录产生 RNA 的过程也属于基因表达。基因表达调控 (regulation of gene expression) 指细胞或生物体接受环境信号刺激或适应环境营养供给状况的变化在基因表达水平上作出应答的分子机制。

二、基因表达的方式

生物只有适应环境才能生存。当外界的营养、温度、湿度、酸度等条件变化时，生物体就会调整体内相应功能蛋白质的种类和数量，改变基因表达状况来适应环境。但由于不同种类的生物遗传背景不同，即使同种生物不同个体生活环境也不完全相同，加之不同的基因功能和性质不同，对内外环境刺激信号的反应也不同，因此基因的表达方式存在很大差异。根据对刺激的反应性，可以把基因表达大致分为两类。

(一) 基础基因表达

基础基因表达是一类不易受环境变化而改变的基因表达，又称持续性基因表达 (constitutive gene expression)。其中某些基因表达产物是细胞或生物体整个生命过程中都持续需要或必不可少的，这类基因称为管家基因 (housekeeping gene)。管家基因表达水平受环境因素影响小，在个体各个生长阶段的大多数或几乎全部组织中持续表达，或变化很小。

(二) 可调节基因表达

可调节基因表达 (regulated gene expression) 是一类很容易受环境变化而改变的基因表达。随环境变化基因表达水平增强的过程称为诱导 (induction)，该过程中被激活的基因称为可诱导基因 (inducible gene)。例如，DNA 损伤时，修复酶基因就会在细

菌内被激活,使修复酶被诱导而反应性地增加。相反,对环境信号应答时被抑制的基因称为可阻遏基因(repressible gene),可阻遏基因表达使产物水平降低的过程称为阻遏(repression)。例如,当培养基中色氨酸供应充分时,在细菌内与色氨酸合成相关酶的编码基因就会被抑制。

三、基因表达的规律

所有生物的基因表达都遵循严格的规律,生物物种越高级,基因表达规律越复杂,越精细。

(一) 组织特异性

不同组织细胞中表达的基因不仅数量和种类不同,基因表达的强度也各不相同,这就是基因表达的组织特异性(tissue specificity)。例如肝细胞中涉及编码鸟氨酸循环的酶类的基因表达水平高于其他组织细胞,合成的某些酶(如精氨酸酶)为肝脏所特有;胰岛素只在胰岛 β 细胞中合成等。基因产物在个体的不同空间出现,是由细胞在器官的分布决定的。因此,基因表达的组织特异性又称空间特异性(spatial specificity)或细胞特异性(cell specificity)。细胞特定的基因表达状态,决定了这个组织细胞特有的形态和功能。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。例如,人肝细胞在胚胎时期合成甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP),成年后就很少合成AFP了,但当肝细胞转化成肝癌细胞时编码AFP的基因又会被激活,合成AFP的量会大幅度提高,因此,AFP成为肝癌早期诊断的一个重要指标。人肺组织并不合成降血钙素(calcitonin, CT),但某些肺组织细胞癌变时,合成降血钙素的基因会被激活,从而分泌降血钙素,引起血钙降低的症状。

(二) 时间特异性

某一特定基因的表达严格按一定的时间顺序发生,这就是基因表达的时间特异性(temporal specificity)。多细胞生物在从受精卵发育成个体的各个阶段中,各种基因极为有序地表达,一般在胚胎时期基因开放的数量最多。随着分化发展,在不同的发育阶段,细胞中某些基因关闭(turn off)而某些开放(turn on)。不同部位的细胞中开启的基因及其开启的程度不一样,从而逐步形成形态与功能各不相同、极为协调、巧妙有序的组织脏器等。因此,多细胞生物基因表达的时间特异性又称阶段特异性(stage specificity)。

四、基因表达调控的生物学意义

(一) 适应环境,维持生长和增殖

生物体所处的内外环境总在不断变化,为了适应这种变化着的环境,生物细胞就必须作出适当的反应,这与某种或某些蛋白质分子的功能有关。而这些功能蛋白质分子的变化则是由编码它们的基因表达与否,表达水平高低等状况决定的。通过一定的程序调控基因的表达,可使生物体表达出合适的蛋白质分子,以便更好地适应环境,维持其生存、生长及功能。

(二) 维持个体发育与分化

基因表达调控可以维持个体的发育和分化。在多细胞生物生长发育的不同阶段,细胞中蛋白质分子种类和含量变化很大,即使在同一生长发育阶段,不同组织器官内蛋白质分子分布也存在很大差异,这些差异是调节细胞表型的关键。高等哺乳类动物各种组织、器官的发育、分化都是由一些特定基因控制的。当某种基因缺陷或表达异常时,就会出现相应组织或器官的发育异常。

第二节 真核基因表达调控的特点

与原核基因表达相比,真核基因的表达则复杂得多,调控系统也更为完善。这种差异的根本原因在于真核细胞的结构特性:首先,真核细胞拥有庞大的基因组,结构更复杂,含有大量重复序列,基因组的大部分序列为非编码蛋白质的序列,而编码蛋白质的序列绝大多数又是不连续的,即基因内部常被内含子(intron)隔开,在转录后经剪接(splicing)去除内含子,才能翻译获得完整的蛋白质;其次,真核细胞是一个结构基因转录生成一条mRNA,即mRNA是单顺反子(monocistron),基本上没有操纵元件的结构,而真核细胞的许多活性蛋白质是由相同和不同的多肽链形成的亚基构成的,这就涉及多个基因协调表达的问题;再次,以核小体为单位的染色质结构,以及众多同DNA相互结合的蛋白质,成为调节基因开闭的重要因素;更为重要的是,随着核被膜的出现,真核生物主要的遗传物质与组蛋白等构成染色质,被包裹在核膜内,转录和翻译在时间和空间上被分隔开,转录本及翻译产物需经过复杂的加工与转运过程,使得基因的表达受到细胞核内外诸多层次的调节,而核外的遗传成分如线粒体DNA等,增加了基因表达调控的层次性和复杂性。

真核基因的表达调控贯穿于从DNA到有功能的蛋白质的全过程,即DNA \rightarrow RNA \rightarrow 蛋白质的信息

传递过程。这一过程中的每一步都要经过调节：转录的起始（基因结构的活化、基因的扩增或重排、染色质结构的改变）、转录本的加工与运输（RNA 剪接过程的调控、mRNA 从细胞核转运至细胞浆及在细胞浆中定位的调节及稳定性的调控）、翻译的调控和蛋白质活性调控等（图 1-1）。因此，真核基因表达调控可以发生在不同水平上，是一个复杂的多级调控系统。其中转录水平的调控，尤其是转录起始的调节，对基因表达起着至关重要的作用。mRNA 转录起始是基因表达调控的基本控制点。

一、染色质结构

真核基因组 DNA 在细胞核中以染色质 (chromatin) 的结构方式存在。而染色质是以 DNA 和组蛋白 (histone) 结合形成的核小体 (nucleosome) 为基本单位的高度有序的结构。按照功能状态不同，可将染色质划分为活性染色质 (active chromatin) 和非活性染色质 (inactive chromatin)。前者是指那些具有转录活性的染色质，而后者是指缺乏转录活性的染色质。非活性染色质是以 30nm 的间期染色质纤维为基础，在结构上压缩 40 ~ 50 倍的致密区域。典型的间期核染色质可分为高度密集状态的异染色质 (heterochromatin) 和较为松散的常染色质 (euchromatin)。在常染色质中大约 10% 处于更为开放的伸展型结构，即为活性染色质。此时，30 nm 的纤维仅压缩 6 倍，即电镜下的串珠状结构。该区域的

结构较为疏松，以便结合转录调节因子并利于 RNA 聚合酶沿模板的滑动。染色质的伸展或压缩状态是可逆的，一旦转录停止，这些基因又重新分布到非活化的压缩状态中。而在浓集的异染色质，基因的转录呈抑制状态，原本在常染色质中表达的基因如移到异染色质内也会停止表达。哺乳类雌体细胞的两条 X 染色体，到间期其中一条变成异染色质，这条 X 染色体上的基因转录就大部分失活，紧密的染色质结构阻止基因表达。可见转录前染色质结构发生的一系列重要变化是基因转录的前提，染色质是否处于活化状态是决定 RNA 聚合酶能否有效转录的关键。活性染色质具有以下重要特征。

1. DNA 酶 I 超敏位点

DNase I、DNase II 和微球菌核酸酶等非特异性内切酶可用于检测核小体构象的变化。在染色质中，DNase I 的切割首先发生在少数特异性位点，其敏感性超出其他区域 100 倍以上，因而被称为 DNase I 超敏感位点。这些位点对其他核酸酶或化学试剂同样高度敏感，它反映了染色质中 DNA 的暴露程度。DNase I 超敏位点由大约 100 ~ 200 bp 碱基组成，主要出现在已起始或即将起始转录的活化基因 5' 侧翼区 (1 kb 以内)，通常位于调节蛋白结合位点附近。在某些基因中，超敏位点离 3' 侧翼区近，甚至可在转录区域内。研究发现具有转录活性的染色体区域对核酸酶 DNase I 的敏感性增强，此区域含有一个或几个 DNase I 超敏感位点。DNase I 超敏感位点的存在是活性染色质的重要特征，具有组织特异性，并

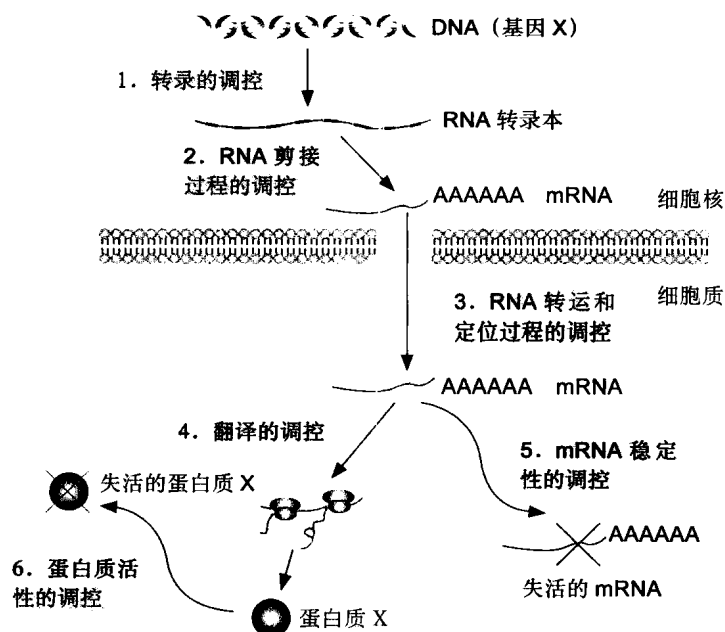


图 1-1 基因表达过程及其调控