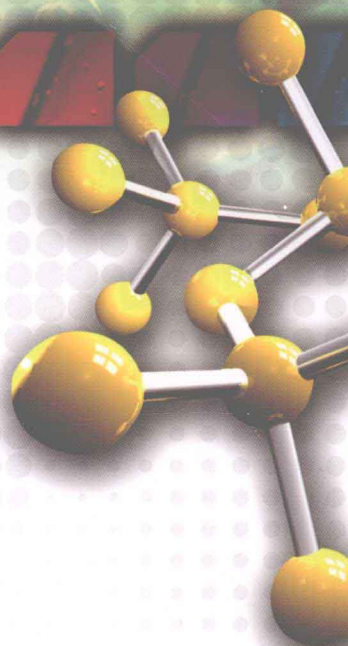


Regulation of Gene Expression

基因表达调控

郑继平 主编



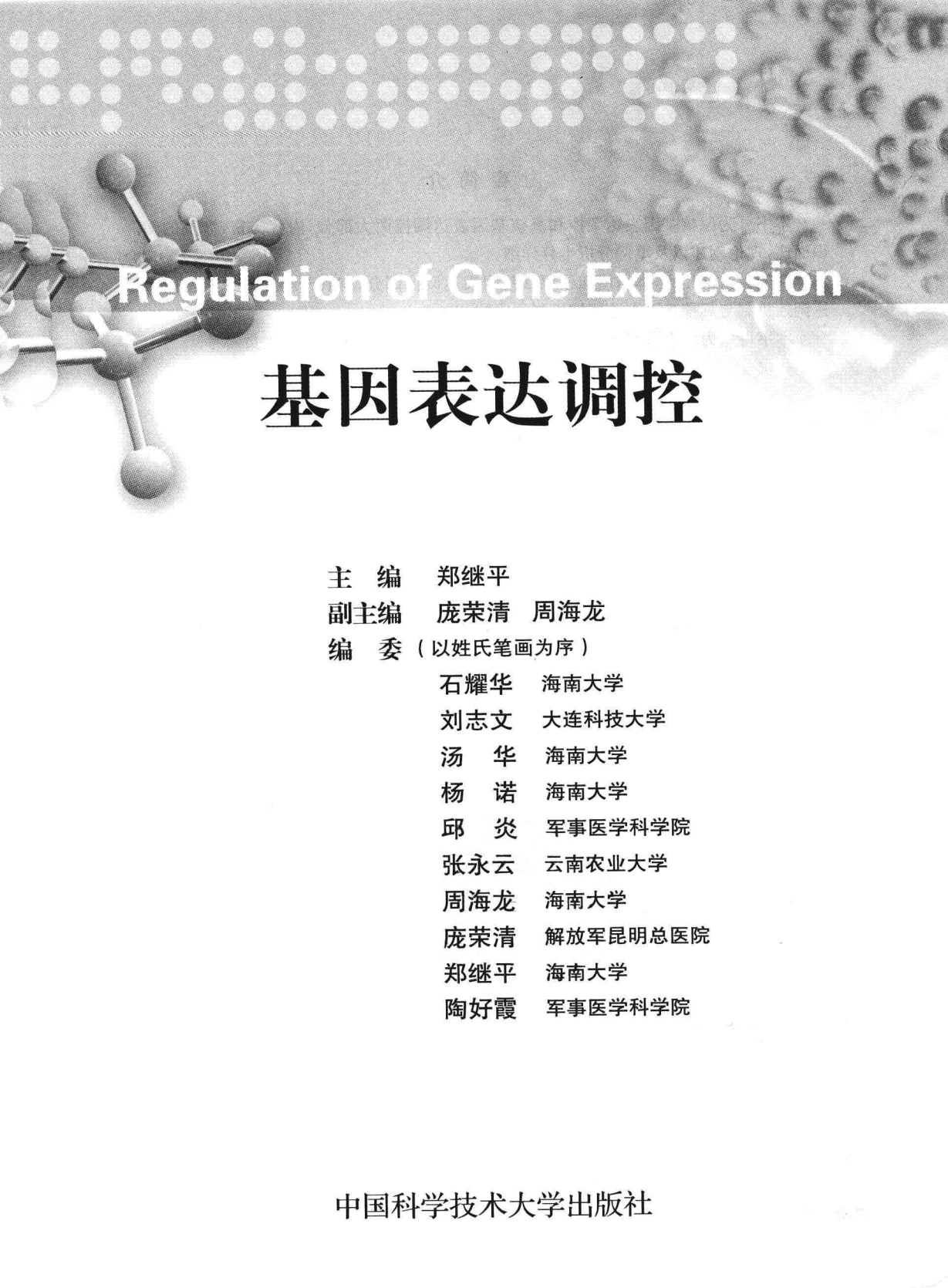
中国科学技术大学出版社

Regulation of Gene Expression

基因表达调控

第2版

中国轻工业出版社



Regulation of Gene Expression

基因表达调控

主 编 郑继平

副主编 庞荣清 周海龙

编 委 (以姓氏笔画为序)

石耀华 海南大学

刘志文 大连科技大学

汤 华 海南大学

杨 诺 海南大学

邱 炎 军事医学科学院

张永云 云南农业大学

周海龙 海南大学

庞荣清 解放军昆明总医院

郑继平 海南大学

陶好霞 军事医学科学院

中国科学技术大学出版社

内 容 简 介

本书分为原核基因表达调控和真核基因表达调控两大部分,内容丰富,涉及的知识面广,理论阐述以及事例分析十分详细。

和同类教材相比,本书增加了原核基因表达调控部分,有利于学生对原核基因表达调控机制与真核基因表达调控机制的比较。

本书可作为硕士研究生和高年级本科生的教材,也可供相关研究人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

基因表达调控/郑继平主编. —合肥:中国科学技术大学出版社,2012.8
ISBN 978-7-312-02618-8

I. 基… II. 郑… III. 基因表达调控 IV. Q786

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 135150 号

出版 中国科学技术大学出版社
安徽省合肥市金寨路 96 号,230026
<http://press.ustc.edu.cn>
印刷 合肥市宏基印刷有限公司
经销 全国新华书店
开本 710 mm×960 mm 1/16
印张 17.25
字数 338 千
版次 2012 年 8 月第 1 版
印次 2012 年 8 月第 1 次印刷
定价 30.00 元

前 言

基因表达(gene expression)是指基因经过一系列步骤表现出其储存遗传信息,即基因经转录、翻译产生有生物活性 RNA 和蛋白质的过程,如 rRNA 或 tRNA 的基因经转录产生成熟 rRNA 或 tRNA 的过程。

基因组(genome)是指含有一个生物体生长、发育、代谢和繁殖所需要的全部遗传信息的整套核酸。相同生物个体的细胞一般具有相同的基因组。基因组所含遗传信息在不同组织细胞中的表达受到严格调控,基因表达具有显著的时间特异性及空间特异性。通常在特定的时段,各组织细胞只合成维持其自身结构和功能所需要的蛋白质,即便是最简单的病毒,其基因组所含基因也非同样强度同时表达的。对于简单的单细胞生物,如大肠杆菌基因组约有 4 000 个基因,通常仅有 5%~10%为高水平表达,而多数基因要么为基础水平表达,要么不表达。对于复杂的哺乳类基因组更是如此,人类基因组约含有 3 万个基因,对于代谢最为活跃的肝细胞,一般也只有不超过 20%的基因处于表达状态。

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,以适应细胞或个体的特定分化、发育阶段的需要。细胞分化发育的不同时期,基因表达的数量、种类和强度也不相同,这就是基因表达的阶段性(stage specificity)。一个受精卵含有发育成一个成熟个体的全部遗传信息,在个体发育分化的各个阶段,各种基因有序表达,一般在胚胎时期基因开放的数量最多,随着分化发展,细胞中某些基因关闭、某些基因开放,胚胎发育不同阶段、不同部位的细胞中,开放的基因及其开放的程度不一样,合成蛋白质的种类和数量也不相同,显示出基因表达调控在空间和时间上的高度有序性,从而逐步生成形态与功能各不相同、极为协调、巧妙有序的组织脏器。即使是同一细胞,处在不同的细胞周期状态,其基因的表达和蛋白质合成的情况也不相同,这种细胞生长发育过程中基因表达调控的变化,正是细胞生长、发育、繁殖的基础,更是多细胞高等生物赖以存在的前提。

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,基因的表达在不同的细胞或组织器官中有所不同,从而导致特异性的蛋白质分布于不同的细胞或组织器官,又称为细胞特异性或组织特异性。不同

组织细胞中不仅基因表达的数量不同,而且基因表达的强度和种类也不同,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 β 细胞合成胰岛素;甲状腺滤泡旁细胞专分泌降血钙素等。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。

基因表达的时空特异性异常是细胞癌变发生的重要前提。例如,肝细胞的癌变与在胚胎时期才表达的甲胎蛋白(alfa fetal protein, AFP)基因的异常开放有关,它已成为肝癌早期诊断的一个重要指标;正常肺组织并不合成降血钙素,而癌变肺组织细胞中的降血钙素基因表达却异常活跃。

生物只有适应环境才能生存,仔细观察基因表达随环境变化的情况,可以大致把基因表达分成两种类型:一种是组成型基因表达;另一种是调节型基因表达。

组成型基因表达(constitutive gene expression)是指基因在个体发育的各个阶段较少受环境因素的影响,都能持续表达,其表达产物通常对生命是必需的或必不可少的,这类基因通常被称为管家基因(housekeeping gene)。值得一提的是,组成型基因表达是相对的,并非一成不变的,其表达强弱也受一定机制调控。

调节型基因表达(regulated gene expression)是指基因表达受环境及生理状态的调控。它可分为诱导和阻遏两种类型。随环境条件变化基因表达水平增高的现象称为诱导(induction),相应的基因被称为可诱导基因(inducible gene);相反,随环境条件变化而基因表达水平降低的现象称为阻遏(repression),相应的基因被称为可阻遏基因(repressible gene)。

由此可见,基因表达调控的生物学意义在于:适应环境、维持生长和增殖、维持个体发育与分化。对于原核生物,营养状况和环境因素对基因表达影响重大。在真核生物尤其是高等真核生物中,激素水平和发育状况是基因表达调控的主要影响因素,而营养和环境因素的影响力大为下降。基因表达是一个多级调控的过程,涉及从基因转录激活到蛋白质生物合成的各个阶段,具体来说,基因表达的调控可分为转录水平调控、转录后水平调控、翻译水平调控及翻译后水平调控,但以转录水平的基因表达调控最为重要。基因的转录水平调控需要顺式调控元件和反式作用因子的参与和共同作用,才能够达到对特定基因进行调控的目的。

以上相关内容将在本书中逐一阐述。

本书为海南大学资助教材(No. hdzbjc0801),并获得国家自然科学基金(No. 41161077)的资助。

编 者
2012 年 5 月

目 录

前言	(i)
----------	-------

上篇 原核基因表达调控

第 1 章 原核基因的转录	(3)
1.1 原核 RNA 聚合酶和基本转录元件	(3)
1.1.1 原核 RNA 聚合酶	(3)
1.1.2 原核启动子	(5)
1.1.3 操纵子	(6)
1.1.4 终止子	(6)
1.2 原核基因转录	(8)
1.2.1 转录的过程	(8)
1.2.2 抗终止作用	(9)
第 2 章 原核基因的转录调控	(10)
2.1 转录调控系统	(10)
2.1.1 负转录调控系统	(10)
2.1.2 正转录调控系统	(11)
2.2 乳糖操纵元	(12)
2.2.1 阻遏蛋白的负调控机制	(14)
2.2.2 CAP 的正调控机制	(16)
2.2.3 <i>lac</i> 操纵元的基础水平表达	(17)
2.3 色氨酸操纵元	(17)
2.3.1 色氨酸操纵元的结构与阻遏蛋白的负性调控	(17)
2.3.2 弱化子及其作用	(18)
2.3.3 弱化作用的重要性的意义	(21)

第3章 原核基因转录后调控	(23)
3.1 mRNA 的结构和稳定性与翻译调节	(23)
3.1.1 翻译的起始调节	(23)
3.1.2 mRNA 的二级结构影响翻译的进行	(26)
3.1.3 重叠基因对翻译的影响	(28)
3.1.4 poly(A)对翻译的影响	(29)
3.1.5 mRNA 的稳定性对翻译效率的影响	(30)
3.2 蛋白质的调控作用	(31)
3.2.1 释放因子 RF ₂ 合成的自调控	(32)
3.2.2 核糖体蛋白与翻译调控	(33)
3.2.3 翻译的阻遏	(34)
3.3 严谨反应	(36)
3.4 密码子的选择对翻译的影响	(37)
3.4.1 起始密码子的选择	(37)
3.4.2 稀有密码子对翻译的影响	(37)
3.5 小分子 RNA 在基因表达中的调控作用	(38)
3.5.1 反义 RNA 在基因表达中的调控作用	(39)
3.5.2 RNA 干扰与基因表达调控	(42)
3.5.3 细菌中的其他 RNA 调节物	(43)
3.6 其他水平上的一些调控方式	(46)
3.6.1 RNA 转录后的加工成熟	(46)
3.6.2 蛋白质生物合成的干扰和抑制剂	(46)
3.6.3 细菌蛋白质的分泌调控	(47)
第4章 环境与基因表达调控	(49)
4.1 逆境休克与基因表达	(49)
4.1.1 逆境类型和热休克	(49)
4.1.2 HSP 的功能	(50)
4.1.3 热休克蛋白的表达调节机制	(53)
4.2 细菌的逆境反应机制	(54)
4.2.1 大肠杆菌逆境反应机制	(54)
4.2.2 枯草芽孢杆菌逆境反应机制	(55)

4.2.3 囚徒困境(Prisoner's Dilemma)	(56)
4.3 芽孢形成与基因表达	(56)
4.3.1 芽孢形成中的重要形态变化	(57)
4.3.2 不同形态时期的基因表达	(58)
4.3.3 芽孢形成过程中的 sigma 因子	(60)
4.4 双组分信号传导系统对基因表达的调节	(62)
4.4.1 双组分信号传导系统及其基本组分	(62)
4.4.2 双组分信号传导模式	(63)
4.4.3 大肠杆菌的渗透压调控系统	(64)
4.4.4 细菌的趋化性调控系统	(64)
4.5 群体感应与基因表达	(65)
4.5.1 群体感应现象及其特点	(65)
4.5.2 群体感应系统的信号分子	(67)
4.5.3 群体感应系统的调节机制	(69)
4.5.4 群体感应的应用	(71)

下篇 真核基因表达调控

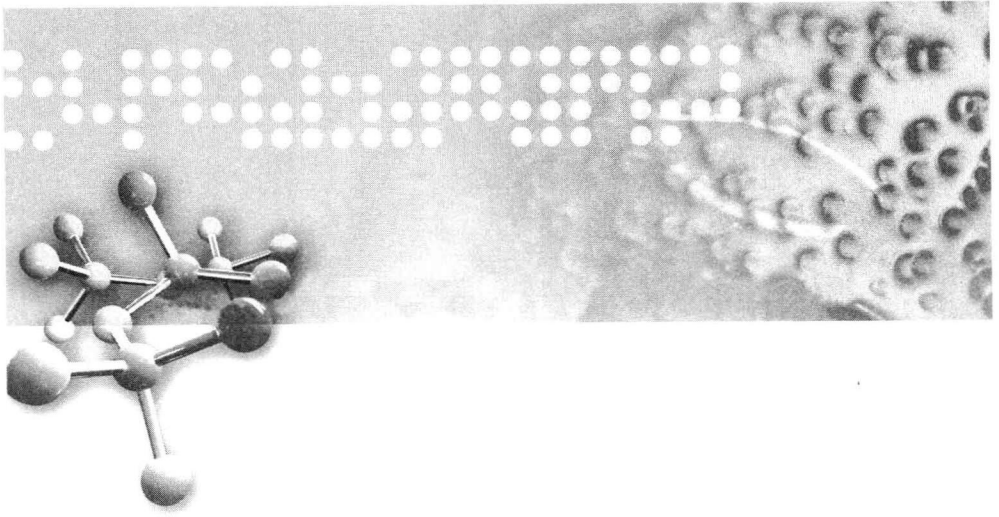
第5章 真核细胞染色质结构与基因活化	(75)
5.1 真核细胞遗传物质的组成与结构	(75)
5.1.1 真核细胞染色质的组成	(75)
5.1.2 染色质的基本类别	(80)
5.1.3 真核生物基因的结构	(81)
5.2 染色质水平上的基因活化调节	(92)
5.2.1 染色质结构的动态变化	(92)
5.2.2 异染色质化	(93)
5.2.3 组蛋白和非组蛋白的修饰限制	(94)
5.2.4 基因重排、扩增、丢失与基因活性的调节	(99)
5.3 核基质与基因活化	(100)
5.3.1 染色质的边界元件类别	(101)
5.3.2 核基质结合区结合的核基质蛋白	(102)
5.4 DNA 甲基化与真核基因表达	(103)

5.4.1	DNA 甲基化和去甲基化	(104)
5.4.2	DNA 甲基化抑制基因转录的机理	(108)
第 6 章	真核基因转录水平的调控	(109)
6.1	真核基因的基础转录	(109)
6.1.1	RNA 聚合酶 I 与核糖体 RNA 的合成	(109)
6.1.2	RNA 聚合酶 II 与 mRNA 转录的起始和终止	(112)
6.1.3	RNA 聚合酶 III 与 tRNA 及 5S rRNA 的合成	(112)
6.1.4	真核生物基因表达调控的 Britten-Davidson 模型	(114)
6.2	基因转录水平的顺式调节	(117)
6.3	基因转录的反式作用因子	(120)
第 7 章	转录后遗传信息的扩展	(125)
7.1	mRNA 前体加工的分子基础	(125)
7.1.1	核不均一 mRNA	(126)
7.1.2	具有催化活性的小核 RNA	(129)
7.1.3	剪接蛋白	(130)
7.1.4	剪接体	(133)
7.2	内含子的剪接	(135)
7.2.1	剪接体参与的内含子	(135)
7.2.2	自我剪接机制	(137)
7.3	变位剪接和反式剪接	(139)
7.3.1	变位剪接	(139)
7.3.2	反式剪接	(144)
7.4	RNA 编辑	(145)
7.4.1	RNA 编辑现象的发现	(145)
7.4.2	RNA 编辑的方式	(145)
7.4.3	RNA 编辑位点的特征	(146)
7.4.4	RNA 编辑的作用	(147)
第 8 章	信使 RNA 与翻译水平的调控	(149)
8.1	蛋白质合成的起始调控	(149)
8.1.1	翻译的起始	(150)

8.1.2 mRNA 5'末端帽子结构的识别与蛋白质合成	(152)
8.1.3 蛋白质生物合成起始反应的机制	(154)
8.2 3'-UTR 结构对翻译的调控	(155)
8.3 翻译因子的可逆磷酸化与蛋白质合成的控制	(157)
8.3.1 eIF-4F 的磷酸化对蛋白质合成速率的激活作用	(157)
8.3.2 eIF-2 的磷酸化对翻译的抑制作用	(158)
8.3.3 其他因子磷酸化对翻译激活的研究	(160)
8.4 酵母 GCN4 mRNA 翻译起始作用的调节	(160)
8.5 转铁蛋白 mRNA 的翻译调控	(162)
第 9 章 RNA 干扰与基因表达	(165)
9.1 RNA 干扰及其机制	(165)
9.1.1 RNAi 现象的发现	(165)
9.1.2 RNA 干扰的机制	(165)
9.1.3 RNAi 的特点	(168)
9.2 RNAi 与基因沉默	(169)
9.2.1 转录水平的基因沉默	(170)
9.2.2 转录后水平的基因沉默	(177)
9.3 RNAi 的研究方法	(182)
9.3.1 siRNA 的设计	(182)
9.3.2 siRNA 的制备	(183)
9.3.3 siRNA 的导入	(186)
9.4 RNA 干扰的应用	(188)
9.4.1 研究基因功能	(188)
9.4.2 研究信号传导通路	(189)
9.4.3 基因治疗	(189)
9.4.4 新药研发	(191)
第 10 章 真核细胞的信号传导与基因表达	(192)
10.1 细胞信号传导的物质基础	(192)
10.1.1 第一信使	(192)
10.1.2 受体	(193)

10.1.3	蛋白激酶	(196)
10.1.4	衔接蛋白	(196)
10.1.5	G 蛋白	(196)
10.1.6	第二信使	(196)
10.2	参与细胞信号传导的转录因子	(197)
10.2.1	AP-1 转录因子	(197)
10.2.2	NF- κ B 与 I κ B	(199)
10.2.3	STATs	(202)
10.2.4	其他转录因子	(205)
10.3	信号传导调控基因表达的作用机制	(208)
10.3.1	信号传导与染色质活性调控	(209)
10.3.2	信号传导与基因转录调控	(210)
第 11 章	程序化细胞死亡相关基因的表达调控	(212)
11.1	程序化细胞死亡的概念与意义	(212)
11.2	程序化细胞死亡与肿瘤	(213)
11.2.1	程序化细胞死亡与肿瘤发生	(214)
11.2.2	程序化细胞死亡与肿瘤转移	(214)
11.2.3	程序化细胞死亡与肿瘤治疗	(216)
11.3	免疫系统中程序化细胞死亡	(217)
11.3.1	淋巴细胞的成熟与免疫耐受的建立	(217)
11.3.2	程序化细胞死亡与外周免疫系统自身的稳定	(218)
11.3.3	程序化细胞死亡与疾病	(219)
11.4	程序化细胞死亡相关基因及表达调控	(220)
11.4.1	caspase 家族	(221)
11.4.2	Fas	(222)
11.4.3	p53	(223)
11.4.4	Bcl-2 家族	(224)
11.4.5	IAP 家族	(225)
11.4.6	c-myc	(226)
11.4.7	NF- κ B	(227)
11.4.8	凋亡素	(227)

11.4.9 Apaf-1	(227)
11.5 程序化细胞死亡与信号传导	(228)
第 12 章 原癌基因和抑癌基因的表达与调控	(231)
12.1 原癌基因和抑癌基因	(231)
12.1.1 原癌基因的概念	(231)
12.1.2 抑癌基因的概念	(232)
12.1.3 原癌基因与抑癌基因的生物学意义	(233)
12.2 原癌基因的表达	(234)
12.2.1 重要原癌基因简介	(234)
12.2.2 原癌基因的分类	(237)
12.2.3 原癌基因的表达	(238)
12.3 原癌基因表达的调控	(242)
12.3.1 转录水平的调控	(242)
12.3.2 加工水平的调控	(248)
12.3.3 翻译水平的调控	(248)
12.3.4 翻译后调控	(248)
12.4 抑癌基因的表达及其调控	(249)
12.4.1 重要的抑癌基因	(249)
12.4.2 抑癌基因表达的调控	(253)
参考文献	(256)



上篇 原核基因表达调控

第 1 章 原核基因的转录

细菌能随环境条件的变化,迅速改变某些基因的表达状态,以适应环境而生存,人们就是从研究这种现象开始,打开了认识基因表达调控分子机理的窗口。与真核生物相比,原核细胞没有核膜和组蛋白,基因组通常为一条环状的裸露 DNA,分子量相对较小,其特点为:① 结构紧凑。基因组内绝大部分序列用于编码蛋白质,只有很小部分是调控序列,不能被转录和翻译。② 存在转录单元。在功能上密切相关的基因,常集中在一个或几个特定部位,形成一个功能单位或转录单元,即操纵元(operon),它们转录形成能编码多个蛋白质的 mRNA 分子,即多顺反子 mRNA。例如,大肠杆菌乳糖操纵元(lactose operon)包括 *Z*(*beta*-galactosidase hydrolyzes)、*Y*(lactose permease)和 *A*(transacetylase)(分别编码 β -半乳糖苷酶、透过酶、乙酰基转移酶)三个结构基因以及启动子(*P*)、操纵子(*O*)和终止子(*T*)等。③ 有重叠基因。它表示同一段 DNA 区段携带编码两种不同蛋白质的信息。一些细菌和动物病毒中存在重叠基因,基因的重叠性使原核生物有限的 DNA 序列能包含更多的遗传信息,是原核生物对遗传物质的一种经济而高效的利用形式。

1.1 原核 RNA 聚合酶和基本转录元件

1.1.1 原核 RNA 聚合酶

在原核生物中,对大肠杆菌 RNA 聚合酶的研究最为深入透彻。大肠杆菌的 RNA 聚合酶是由五个亚基组成(图 1-1,表 1-1),包括两个 α 亚基,一个 β 亚基,一个 β' 亚基和一个 σ 因子亚基,有时还有一个 ω 亚基,其中 $\alpha_2\beta\beta'$ 四个亚基组成 RNA 聚合酶的核心酶(core enzyme),加上 σ 因子后组成 RNA 聚合酶的全酶(holoenzyme) $\alpha_2\beta\beta'\sigma$,其中 σ 因子与核心酶的结合不紧密,易脱落。

α 亚基的游离状态常以二聚体的形式存在,与核心酶的组装及启动子识别有

关,并参与 RNA 聚合酶和部分调节因子的相互作用。

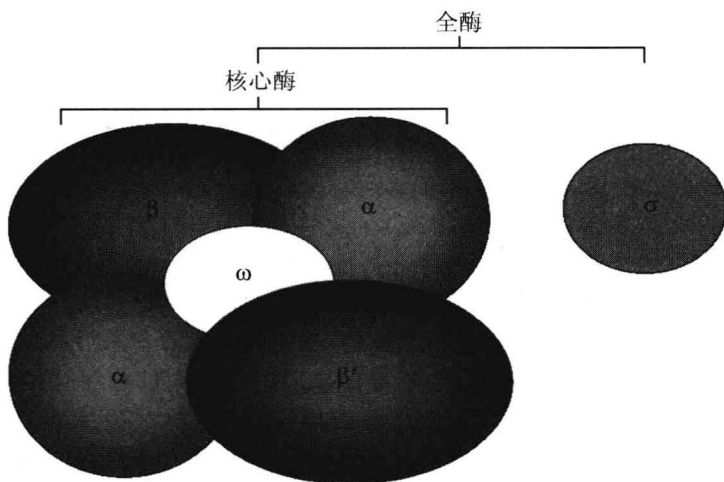


图 1-1 大肠杆菌 RNA 聚合酶的亚基组成

表 1-1 大肠杆菌 RNA 聚合酶的组成

亚单位	分子量(Da)	亚单位数目	功能
α	36 512	2	决定哪些基因被转录
β	150 618	1	与转录全过程有关
β'	155 613	1	结合 DNA 模板
σ	70 263	1	辨认转录起始点

β 亚基对 RNA 聚合酶的功能至关重要,参与 RNA 合成、终止信号的识别。由于 β 亚基与核苷三磷酸具有很高的亲和力,推测它可能参与底物的结合以及催化磷酸二酯键的形成。

β' 亚基是酶与 DNA 模板结合的主要成分,可使聚合酶结合到模板 DNA 上,确保 RNA 聚合酶在转录过程中不会从模板链上脱落下来。

σ 亚基没有催化活性,但负责识别 DNA 模板上的转录起始部位,参与启动子的识别和结合以及转录起始复合物的形成。DNA 转录的模板链的选择、转录方向与转录起点的选择都与 σ 亚基有关。

离体实验表明:全酶所转录的 RNA 和细胞内所转录出的 RNA,其起始点相同,序列相同,若仅用核心酶进行转录,则模板链和起始点的选择都有很大的随意性,而且往往同一段 DNA 的两条链都被转录。σ 因子可大大增加 RNA 聚合酶对启动子的亲和力(达 10^3 倍),降低 RNA 聚合酶对非专一性位点的亲和力(达 10^4