

真核生物转录调控的研究进展*

章成^{1,3}, 史冬燕², 曾黎琼³, 程在全^{3**}

(1. 云南大学生命科学学院, 云南 昆明 650091; 2. 山东菏泽学院, 山东 菏泽 274015;
3. 云南省农业科学院生物与种质资源技术研究所, 云南 昆明 650223)

摘要: 真核生物基因表达的调控是目前分子生物学研究中重要的前沿领域, 形成了多个热点。真核基因表达调控是一个十分复杂而协调有序的调控过程, 这一过程不仅与基因本身的功能, 也与细胞及机体的功能表现密切相关。而转录水平的调控是基因表达过程中最重要的第一步, 由于蛋白质-蛋白质、蛋白质-DNA 之间的相互作用, 以及一些复杂大分子复合物的形成导致真核生物的转录水平的调控是一个多级的复杂过程。近年来, 随着新技术和新方法的出现, 发现了许多与基因转录调控有关的 DNA 顺式作用元件、核蛋白因子及各种因子在核内形成的多种复合物, 它们的相互作用使转录调节的效率得到了提高, 也使人们更进一步认识了某些生命现象以及细胞行为和疾病的发生机理。本文从顺式作用元件、反式作用因子、转录复合物、激素的调节、协调作用及最新研究 siRNA 调控 6 个方面进行了阐述, 同时也对目前转录调控存在的问题和前景做了分析。

关键词: 转录调控; 顺式作用元件; 反式作用因子; 协同作用; siRNA

中图分类号: Q 756 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-390X(2007)02-0164-08

Research Progress in Gene Transcription Regulation in Eukaryota

ZHANG Cheng^{1,3}, SHI Dong-yan², ZENG Li-qiong³, CHENG Zai-quan³

(1. Faculty of life Sciences, Y A U, Kunming 650091, China; 2. Hezhe College, Hezhe 274015, China;
3. Biotechnology and Genetic Germplasm Institute, Yunnan Academy of Agricultural Sciences, Kunming 650223, China)

Abstract: Research on gene expression regulation in Eukaryota is one of the leading molecular research fields. There are several research hot focuses in this field. Gene expression regulation in Eukaryota is a very complicated, programmed regulation which is not only involved in the genes themselves but also cell and/or tissue function. Regulation in transcription level is the key first step of gene expression regulation. Due to the interaction between proteins with proteins, proteins with DNA and the formation of some complicated large compounds in the gene transcription regulation, gene transcription regulation is also a very complex progress with multiple steps. In recent years, as some new techniques emerged, there are many new findings of some cis-acting DNA elements, nuclear protein factors, and some compounds with these factors which enhance transcription level. These findings make people further know more life phenomenon, cell conduction and some mechanism related to diseases. This paper reviewed the six research progress aspects related to gene transcription regulation: cis-acting elements, trans-acting factors, transcriptional compounds, hormone regulation, synergistic effect, siRNA regulation. The issues and potential development and application of research is also discussed in this paper.

Key words: transcription regulation; cis-acting elements; trans-acting factors; synergistic effect; siRNA

收稿日期: 2006-05-11

* 基金项目: 云南省自然科学基金重点项目(2004C0010E)。

** 通讯作者

作者简介: 章成(1980-), 女, 贵州贵阳人, 硕士研究生, 主要从事分子生物学研究工作。

随着 DNA 高通量测序技术的发展,基因组计划的完成,人们对基因组的认识已从结构基因组学向功能基因组学研究转变。因此,探索基因表达调控的基本规律,是阐明生命本质的基础。真核基因表达的调控是当前分子生物学中前沿研究领域。现有的研究表明,许多重要生命现象的深层次问题都集结于此,形成了众多的探索热点,在一定程度上可以说基因表达的调控是基因分子生物学乃至分子医学的核心所在。真核生物基因表达研究的主要目的之一是阐明真核生物有机体如何调控大约数 10 万个基因以适当的时空模式进行转录,使其在特定的时间和特定的细胞内激活或者抑制特定的基因,从而实现预定的、有序的、不可逆的分化发育过程,或使特定的组织器官行使不同的功能。而转录水平的调节是基因表达过程中最重要、最复杂的环节。与原核生物相比,真核生物基因组信息量大,DNA 中有很多重复序列,并有内含子序列以及复杂的染色质结构和其上的蛋白质的变化等都使真核生物的基因表达更复杂化。本文分别从基因转录水平的顺式调节、反式调节、转录复合物的形成以及 siRNA 等 6 个方面对真核生物转录调控进行介绍。

1 顺式作用元件

顺式作用元件(cis-acting element)是指 DNA 上对基因表达有调节活性的某些特定的调节序列,其活性仅影响与其自身处于同一 DNA 分子的基因。这种 DNA 序列多位于基因旁侧或内含子中,不编码蛋白质。真核基因的顺式作用元件按其功能可以分为启动子、增强子、沉默子、绝缘子。

1.1 启动子的甲基化和去甲基化

启动子的甲基化和去甲基化会影响基因的转录。在真核细胞 DNA 中,CpG 序列中的胞嘧啶残基通常会被甲基化,但在转录活性区则很少甲基化。管家基因富含 CpG 岛,它们总是组成型表达,其 CpG 的胞嘧啶残基均不甲基化。研究同样表明,去甲基化制剂 AzaC 可以提高 mRNA 表达水平^[1]。例如,正常情况下或者非转移性恶性肿瘤细胞中,肝素酶启动基因被甲基化或过甲基化,一旦启动子发生去甲基化,则启动了整个转录和翻译程序^[2]。高等真核生物的核糖体蛋白基因的启动子早期研究中发现,它的启动子具有嘧啶富集的转录起始区域,往往缺失典型的 TATAbox 结构和非

甲基化的 CpG 岛,这种启动子结构往往具有持续激活的特点^[3]。很多资料表明,一个高 GC 含量启动子区很可能存在 CpG 岛及 CpG 位点的 DNA 甲基化。这种启动子区甲基化有时可能是某个或某几个 Sp1 关键结合位点的甲基化,有时可能是整个 CpG 岛甲基化。这类 DNA 甲基化可导致基因表达下调,甚至表达完全丧失^[4]。

1.2 内含子序列的调控

很多试验研究表明,真核基因的某些内含子具有调控基因转录的功能^[5-7]。酵母基因的转录频率在很大程度上受内含子调控,酵母高转录基因内含子与低转录基因内含子的序列结构有较大差异,高转录基因内含子中存在一些潜在的正调控位点,而这些内含子非常靠近基因上游区,有的内含子甚至位于 5' - UTR 区,因此,这些结果表明高转录基因内含子可能参与转录调控,并可能与上游转录调控有协同作用。上游区潜在的正调节位点富含 GC 两种碱基,而内含子中的潜在正调控位点富含 AT 两种碱基,发现每一条高转录基因的上游区都有 RAP1 潜在的结合位点。此外一些高转录基因的内含子中也有 RAP 结合位点,可能和别的转录因子有协同作用。试验表明:协同作用能极大提高基因转录的效率^[7]。

1.3 序列特异性 DNA 结合蛋白与这些顺式作用元件结合控制着转录机制

一些 DNA 结合蛋白与顺式作用元件的结合提高转录活性。小鼠的核糖体蛋白 RpL6 启动子除了具有看家基因启动子的特点外,还含有多种转录因子的识别位点而细胞因子对 RpL6 转录的提高,就是通过作用于启动子上相应的识别位点提高启动子活性而实现的^[8]。对大鼠谷胱甘肽 S2 转移酶 P1 基因转录调控的研究发现结合于增强子元件 cGPE, cGPE 上特异性的结合蛋白(反式作用因子)对 rGSTP1 基因在肿瘤细胞中的高水平转录起重要的作用^[9]。而 Dex 正是通过激活转录因子(糖皮质激素受体,GR)和 C/EBPa 一起与各自的顺式元件结合来促进 PAI-1 基因的表达^[10]。

于此类似,一些蛋白也可通过这种方式来调控基因的沉默。人核糖体大亚基蛋白 3 (ribosomal-proteinL3, RPL3)可能通过与 E2 珠蛋白基因沉默子 DNA 的结合调节 E2 珠蛋白基因的转录^[11]。神经限制性沉默元件(NRES)是一段长度为 21 ~ 23 bp 的保守 DNA 序列,存在于许多神经元特异表达

基因的转录调控区中,神经限制性沉默因子(NRSF)能特异性结合到 NRES dsDNA 上,并通过其 N 端和 C 端阻遏结构域分别连接共阻遏蛋白 Sin 3A/B 和 CoREST, Sin3A 招募 HDAC 对组蛋白进行去乙酰基化修饰,CoREST 则作为平台蛋白招募特异的“沉默组件”,以此维持基因沉默^[10]。

但也有的基因调控不依赖于与 DNA 结合的方式如:在 Bcl-2 基因的有关研究中,Myb 也能通过一种不依赖于其 DNA 结合位点的方式调控 bcl2 在 CTLL2 细胞中过量表达。一个转座形成的融合蛋白 AML1 ETO 也能激活 bcl2 基因的转录。奇怪的是,尽管 AML1 A 和 AML1B 都能与 bcl2 启动子区中的 AML1 位点结合,它们却不能激活 bcl2 启动子的活性^[12]。推测可能与其他蛋白-蛋白的相互作用有关系。

另外,在基因上游调控转录机理的研究表明,TATA 元件是绝大多数基因转录所必需的,它的缺失会大大降低转录水平。但也有例外,核糖体蛋白基因大多缺乏 TATA 元件,而由其他因子如 RAP1, TAF 等行使激活转录的功能^[13]。

2 反式作用因子

反式作用因子(trans-acting factor)在转录调节中具有特殊的重要性。它是能直接或间接地识别或结合在顺式作用元件 8~12bp 核心序列上,参与调控靶基因转录效率的一组蛋白质。这类 DNA 结合蛋白有多种,能特异性识别这类蛋白的序列也有多种,正是不同的 DNA 结合蛋白与不同的识别序列之间的空间结构上的相互作用,以及蛋白质与蛋白质之间的相互作用构成了复杂的基因转录调控机制的基础。

2.1 反式作用因子的结构

反式作用因子作为特异识别或结合 DNA 的细胞核内转录调控蛋白必定具有共同的特征。基本结构中有 3 种主要的功能结构域:(1)DNA 识别或结合域;(2)激活基因转录的功能结构域;(3)结合其它因子或调节蛋白的调节结构域。

溴区结构(bromodomain)是近年来发现的广泛分布于多种生物中的一种高度保守的结构域,较多存在于转录相关蛋白质(如染色质组装分子和组蛋白乙酰化酶等)中,可特异性地与组蛋白末端乙酰化的赖氨酸位点结合,并将核内的组蛋白乙酰化信号传递给转录相关的蛋白质复合物,通过改变

染色质的构象,协调多个转录复合物与染色质模板的有序结合而参与信号依赖性基因转录调控^[14~17]

BRD7 基因是一个新的 bromodomain 基因 KAHYSHKOWSKA 等^[18]报道,BRD7 作为核转录因子,与 E1B-AP5 形成复合物在核内发挥转录调控作用,并通过溴区结构域与组蛋白 H2A, H2B, H 和 H4 结合,通过溴区结构域以外的结构域与 E1B-AP5 蛋白相结合,阻断 E1B-AP5-BRD7 复合物的形成可以增加 E1B-AP5 的基础转录的负性调节活性,使 E1B-AP5 从一个激素依赖性启动子的激活子转变为一个强抑制子。

GOODRICH 等^[19]提出如下 3 种模型来解释活化蛋白增强基因转录的机制:(1)活化蛋白直接或通过辅因子的作用募集通用转录因子和 RNA 聚合酶 II;(2)通过化学修饰作用调节通用转录因子和 RNA 聚合酶 II 的活性;(3)通过因子间结合产生的变构作用等机制,促进转录起始复合物在启动子上组装,调节转录起始复合物的活性,从而增强基因的转录。

2.2 抑制因子和共抑制因子的调节

基因表达也经常受抑制因子和共抑制因子的调节。但对抑制机制的了解相对较少。早期的研究对真核生物的转录抑制提出了不同概念和机制上的分类,通常分为 3 类。(1)抑制是由于使激活因子失活所致;(2)抑制由与 GTF 紧密相连、阻遏前起始复合体形成的蛋白质介导;(3)通过特异 DNA 元件和 DNA 结合蛋白介导,主要抑制某一基因的活化转录和基本转录。最新研究发现抑制因子可与聚合酶竞争结合位点而达到对转录的抑制。NodD 蛋白与 RNA 聚合酶竞争结合位点,这可能是 nodD 基因转录受 NodD 蛋白抑制的作用机制^[20]。no2dA 的 -10 区在 RNA 聚合酶保护区内;-35 区处在 RNA 聚合酶保护区和 NodD 蛋白保护区重叠部分,nod 框是结瘤诱导基因共有的保守序列,不是大肠杆菌 R70 识别的保守序列,所以在没有 NodD 和诱导剂的条件下,R70 类 R 因子可能识别 nodA 的启动子,且转录水平较低^[21]。另外还有通过使激活子失活实现抑制调节。NFκB 属于一个高度保守的反式激活因子家族,NFκB 活性受胞浆内抑制蛋白 IκBS 调节,IκBS 蛋白通过遮蔽 NFκB 的核转位信号区,使 NFκB 不能进入核内而抑制其发挥转录活性。IκBα 存在两个特异磷酸化位点 Ser32, Ser36, 突变后能阻断 IκBα 磷酸化,将这样

的 I κ B α 显性负性突变子(DNM I κ B α)导入肿瘤细胞中能完全阻断组成性的或诱导性的 NF κ B 活性^[22]。LMP1 羧基端胞浆区通过 NF κ B 激活端粒酶^[11]。

2.3 转录激活子与转录抑制子的转变

试验表明,某些蛋白质因子可以是转录激活子,也可以是转录抑制子。据报道 FKLf 是 C2 和 E2 珠蛋白基因的转录激活因子, hBKLF 是这些基因的转录抑制因子,推测它们之间在体内可能存在着一种平衡,共同控制这两种珠蛋白基因的转录输出^[23]。转录激活子与转录抑制子的转变机理有两种:一是转录因子受到附近其他因子的影响而改变其生物学效应,二是通过结合 Groucho 这样强辅助抑制子在 DNA 长距离范围内起作用,这与局部抑制效应而产生的转录抑制现象不同^[24]。

2.4 不同浓度梯度的表达蛋白对特定结构形成的影响

特定的基因在一定的时间和区域被激活,在局部形成表达蛋白质的浓度梯度而对生物体特定结构的形成产生影响。多个调控胚胎发育的基因构成级联信号系统在组织分化中起重要作用;同时某些系统中的信号表现为可扩散的转录因子,作用于胚胎中特定区域的细胞使之定向发育。某一转录因子的浓度梯度,是形成特定组织的关键。下游靶基因结合位点亲和力的高低是决定胚胎发育方向的重要因素之一。靶基因结合位点的协同作用,将靶基因的 Bicoid 结合位点以串联的方式排列后,靶基因转录活性增强。在发育过程中多个转录因子可能共同作用于一个靶基因,在胚胎的特定区域启动表达。以 Dorsal 靶基因 rhomboid(上皮发育所必需)为例,其增强子对 Dorsal 亲和力较低。事实上, rhomboid 在胚胎腹部的表达水平较高,其原因可能是腹部细胞核内高浓度的 Dorsal 可激活转录 twist,转译出的 Twist 则与 Dorsal 相互协同作用,共同激活 rhomboid,基因激活后表达的蛋白质,最初在胚胎的某区域内呈梯度分布,随后的抑制作用使其明显区域化,以至出现组织间的界限。

此外,局部转录抑制作用在组织分化过程中具有非常关键的作用。编码转录抑制子 Snail(介导果蝇中枢神经系统形成)的基因,可被高浓度 Dorsal 激活而抑制 rhomboid 等基因转录,使其表达局限在神经原性外胚层,否则这些基因就会在整个腹部区域表达,导致胚胎畸形。在分子水平上对于

Dorsal 的浓度有两个不同的阈值导致形成了 3 种不同的细胞形态。当细胞核内没有 Dorsal 时, zen 与 dpp 出现非特异部位表达;当 Dorsal 浓度达到第 1 个阈值时, zen 与 dpp 被抑制;当 Dorsal 浓度达到第 2 个阈值时, twist 与 snail 则被启动^[24]。

3 转录复合物

真核细胞 RNA 聚合酶自身对启动子并无特殊亲和力,单独不能进行转录,也就是说基因是无活性的。因此,转录需要众多的转录因子(见表 1)和辅助转录因子形成复杂的转录装置。

3.1 转录因子的调控

在真核生物中转录因子的调控是最重要,也是研究得最多的。蛋白质相互作用在转录因子活性的调控方面具有重要的意义。在转录因子激活蛋白 AP1 调控机制的研究中使其从单一的转录水平延伸至磷酸化水平^[25]。转录因子在磷酸化水平的调控效应主要有以下 3 类。第 1 类是调控其胞核移位。第 2 类是调控其 DNA 结合能力。第 3 类是调控转录激活能力。胞外信号可以调控转录因子激活蛋白 1(AP 1)蛋白的表达量与转录因子活性从而调节转录。近年的研究表明转录调控因子核转录因子- κ B 是细胞分化、凋亡等信号通路的交汇点,调控细胞凋亡与抗凋亡过程,成为许多研究关注点。核因子 kappaB(NF- κ B)是一组重要的转录调节因子,当细胞处于静息状态时,它与抑制蛋白 I κ B 结合以非活性的形式存在于胞浆中。当细胞受到多种外界信号刺激, NF- κ B I κ B 分别在核定位信号(NLS)的介导下经核孔复合物(NPC)转运入核。在核内, NF- κ B 与 I κ B 再次结合成复合物,在核转出信号(NES)介导下,经 CRM1 依赖的途径出核。该过程是能量依赖的主动转运过程,涉及小分子 Ran 蛋白及多种可溶性因子^[26]。

3.2 中介体的调控

与原核中调节蛋白能直接靶定于 RNA 聚合酶不同,除了复杂的真核染色质结构外,真核生物蛋白编码基因的转录由 RNA 聚合酶 II 负责,转录开始前需要在启动子部位形成一个转录前起始复合物(PIC)。哺乳动物的基本转录机构由 Pol II,通用转录因子 TF II A, TF II B, TF II D, TF II E, TF II F, TF II H(Orphanides et al. 1996)以及中介体和共激活因子复合体组成。

表 1 真核细胞部分转录调控因子

Tab. 1 The part of transcription factors in Eukaryota

转录因子 transcription factors	DNA 结合区的特征 DNA bonding pad	DNA 结合区序列 DNA bonding sequence	在生物体内的分布 the distribution in an organism
组成型转录因子 constitutive transcription factors			
CTF/NF1	CAAT 区 CAAT region	5' - GCCAATCT - 3'	广泛 universality
CP	CAAT 区 CAAT region	5' - GCCAATCT - 3'	广泛 universality
C/EBP	CAAT 区 CAAT region	5' - GCCAATCT - 3'	广泛 universality
Sp1	GC 区 GC region	5' - GGGCCC - 3'	广泛 universality
Oct - 1	八碱基区 eight base region	5' - ATGCAAAT - 3'	广泛 universality
Oct - 2	八碱基区 eight base region	B 淋巴细胞 B lymphocyte	
应答蛋白 responsive protein			
热激因子 hot shock factor	HSE		受热刺激 stimulated by hot
血清反应因子 serum response factor	SRE		受血清生长因子刺激 stimulated by serum growth factor
细胞特异性因子 cell specific factor			
GATA - 1	-		成红细胞 erythroblast
Pit - 1	-		腺体细胞 gland cell
MyoD1	E 区 E region		成肌细胞 myoblast
NF - KB	KB 位点 KB site		淋巴细胞 lymphocyte

中介体在 PIC 的形成中扮演着重要角色。已有的研究表明,中介体伸展造成的构象改变会产生一个用以对包括 RNA 聚合酶 II 在内的 PIC 组分进行募集和组装的表面,这是中介体在转录调节中发挥作用的一个重要方面。中介体与 RNA 聚合酶 II 的联系和功能的发挥主要涉及聚合酶大亚基 Rpb1 的羧基端结构域(carboxy terminal domain, CTD)。CTD 的磷酸化状态调节 RNA 聚合酶 II 在转录中的作用,中介体复合物与非磷酸化的 CTD 形式直接相互作用,而不能与磷酸化的 CTD 形式结合,所以在转录延伸开始后 RNA 聚合酶 II 就脱离了与中介体的接触。中介体调节 RNA 聚合酶 II 负责的转录的详细机制尚未完全了解,但有一点是明确的,即在该机制中存在一个在中介体、转录活化蛋白或阻抑蛋白、RNA 聚合酶 II、通用转录因子和其他辅转录因子之间相互作用的复杂的网络^[27],见图 1 所示。

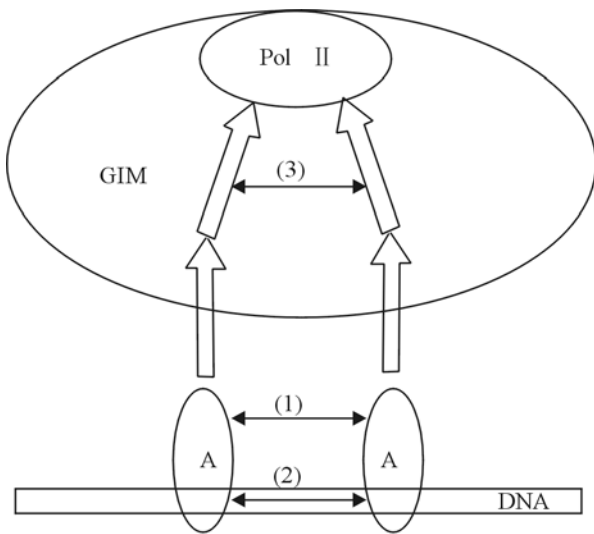
3.3 增强体

增强体是由多个转录因子在基因启动子/增强子段上形成三维立体的大分子复合物,它通过影响或参与转录起始复合物形成从而起上调基因表达的作用。前面提到的 HMG 与 DNA 结合后 DNA 发

生弯曲,一方面促进了其他转录因子与其作用位点的结合!;另一方面通过弯曲使各调节蛋白空间上彼此靠近,形成立体特异的增强体^[28]。

4 激素的调节

多细胞真核生物的一些表达常受体内外激素的控制,许多甾类激素如糖皮质激素,盐皮质激素,雌激素,雄激素,孕酮和一些多肽激素等都可以诱导某些基因的转录。甾体激素是一类相对分子量小于 300 的小分子激素,在细胞含量很低,只有 $1.0 \times 10^{-11} \sim 1.0 \times 10^{-12}$ mol/L,但却引起细胞功能的巨大改变,而且同一个甾核上仅 1~2 个基因的差异就可以成为不同的激素,对细胞的作用也截然不同。再者,同一激素可以进入所有细胞,但只对靶细胞起作用。研究发现激素是通过与它们对应的受体蛋白结合才起作用的。激素在细胞中与其相应的受体蛋白结合成复合物,在细胞核内能识别其靶基因 DNA 上的顺式作用成分——激素应答成分(HRE),并与之结合,在和其它因子协同作用来调控该基因的转录。前列腺素 I₂(PGI₂)通过核受体 PPAR 起作用,PPAR 与 DNA 结合伴侣 RXR 形成二聚体后才能调节转录,PPAR 可以识别并与



转录协同性的本质是结合在 DNA 调控位点上的多个激活蛋白之间直接或间接的相互作用。这些相互作用包括:(1)直接作用方式为蛋白质相互结合激活蛋白改变 DNA 构象;(2)间接作用方式为改变转录机器构象;(3)空心箭头表示募集作用,实心箭头为激活蛋白之间的相互作用

Transcriptional synergy is caused by direct or indirect interactions among activators bound to multiple regulatory sites upstream of a gene. These interactions include: (1) the direct interactions through the combination of proteins to activate the proteins so as to transform the DNA conformation and; (2) the indirect interactions through the change of the transcriptional machinery's conformation; (3) the hollow arrows indicate the recruitment, the solid arrows indicate the interactions among activators

图 2 转录协同性的本质

Fig. 2 The hypostasis of transcriptional synergy

基因的沉默。dsRNA 能在转录水平与蛋白直接作用,而不是作为 siRNA 或 miRNA 在转录后水平启动基因的表达。而 siRNA 诱导的转录水平基因沉默是通过指导基因组表观修饰完成的,包括指导基因组 DNA 甲基化和指导组蛋白修饰^[32]。

siRNA 指导的 DNA 甲基化修饰是真核生物基因表达调控的重要方式,基因启动子区域 DNA 的超甲基化能够使该基因表达沉默。最近, KAWASAKI 和 TAIRA 两位科学家^[33]用试验揭示了在人类乳腺癌细胞和非转化的乳腺上皮细胞中, siRNA 能通过 RdDM 诱导转录水平基因沉默。最新的研究发现, RNAi 与异染色质的沉默机制有着关系。在酵母和四膜虫中发现了 RNAi 产生的小 RNA 与染色质沉默的关系,可能揭示了一种在细

胞分化过程中普遍存在的诱导染色质结构改变及染色质沉默的机制。在 *C. elegans* 中, Polycomb-group (Pc - G) (基因沉默相关的蛋白) 基因的突变可阻碍 RNAi^[34]。而且在果蝇中小 RNA 直接与剂量补偿相关^[35]。因此, RNAi 参与异染色质的沉默机制还可能在复杂的有机体中存在。

7 前景与展望

由于真核生物基因表达调控的特点就决定了真核生物的基因表达调控必然是一个多级的复杂过程,其包含了蛋白质 - 蛋白质、蛋白质 - DNA 间广泛的相互作用,大量调节蛋白质的参与以及复杂的大分子复合物的形成。由上所述可知,作为基因表达的第一环节,转录起始水平的调控最为重要和复杂。近年来关于转录调控的研究很多,研究活跃的是在各种转录因子的研究上,大概分为 3 类:有关癌细胞或者肿瘤细胞中引起转录活性大大提高的因子;基本转录因子;在特定时间或者空间引起转录活性增高的因子;还有一些转录辅激活因子如研究比较热的是 PGC (过氧化物酶体)、增殖受体辅激活因子如 AAKIMOTO TE 等^[36,37]。除此之外以往对于转录调控主要是指特定时空基因的激活,而现今很多研究都着眼于转录的抑制包括很多不同的抑制因子;从 1998 年,发现 siRNA 以来有关于它对于转录调控的研究也在不断增加。可以使我们从转录水平或者转录后水平控制各种特定的转录变成可能。

随着功能基因组学研究领域的快速发展,人们已经开始系统的研究全基因组的转录以及全部基因发挥功能的动态机制。要揭示转录调节的机制,必须首先确定有哪些调节因子参与了基因转录,这些因子有哪些功能,它们自身的表达和活性是如何调节的以及染色质上一些蛋白的变化是如何调控的、其机理又怎样?另外是确定这些转录调节因子与 DNA 元件是如何发生相互作用的、转录因子之间的作用又是如何的网络关系以及转录复合物按什么样次序、机制组装、如何进行调节的机制制等等都是目前所要进一步研究和待解决的问题。

现已发展的转基因技术、基因敲除、LM - PCR、免疫共沉淀等技术能在一定程度上研究体内真实的作用机制,但这些方法仍具有一定的局限性,需要不断完善,此外,在转录组的研究中海量数据的处理也是研究转录动态机制的瓶颈,有望通过

计算生物学的发展来解决这一问题。再结合转录组和蛋白组的研究比较,可能从全局来研究基因的表达和调控^[38]。所以,随着新技术、新思路的出现,人们将逐步认识转录调控过程中各影响因素、复合物的结构,确定转录调节的各个细节,甚至可以根据获得的知识设计新的调节复合物或新的调节过程,改变基因表达模式,造福人类。

[参考文献]

- [1] SHTEPER P J, ZCHARIA E, ASGGAB Y, et al. Role of promoter methylase in regulation of the mammalian heparanase gene [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (49): 7737 - 7749.
- [2] 张怡, 岑国欣. 硫酸乙酰肝素酶基因表达及其内切酶活性调控对肿瘤细胞浸润、转移作用的影响 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2005, 32 (9): 817 - 821.
- [3] MAGM W H. Control of ribosomal protein gene expression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1988, 949 (1): 1 - 15.
- [4] MURUMAGI A, VAGAMURTO P, PETERSON P. Characterization of regulatory elements and ethylase pattern of the autoimmune regulator promoter [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278 (22): 19784 - 19790.
- [5] BRINSTER R L, ALLEN J M, BEHRINGER R R, et al. Introns increase transcriptional efficiency in transgenic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85 (31): 836 - 840.
- [6] KATHARINA H S, COX T C, MAV B K. Identification and characterization of a conserved erythroid-specific enhancer located in intron 8 of the human 5-aminolevulinic synthase 2 gene [J]. *Biol Chem*, 1998, 273 (27): 16798 - 16809.
- [7] BHATTACHARYAN N, BANERJEE D. Transcriptional regulatory sequences within the first intron of the chicken apolipoprotein A 1 (apoA 1) [J]. *Gene*, 1999, 234 (2): 371 - 380.
- [8] 王冀妹, 韩骅. 几种细胞因子对小鼠核糖体蛋白 L6 表达的调控 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2002, 29 (4): 533 - 537.
- [9] LIU D Y, LIAO M X, ZUO J, et al. Effect of trans-acting factor on rat glutathione S-transferase P1 gene transcription regulation in tumor cells [J]. *Chinese Medical Journal*, 2002, 115 (1): 103 - 106.
- [10] CHEN K Y, MA C G, TANG Q Q. Analysis of a Novel Dexamethasone Response Element and a Putative C/EBPs cis-Motif: Controlling PAI-1 Gene Expression During Adipocyte Differentiation [J]. *Prog. Biochem. Biophys.*, 2002, 29 (4): 550 - 555.
- [11] HUANG J, HOU C H, QIAN R L. Screening of genes related to expression of human E-globin gene by using yeast one-hybrid system [J]. *Acta Biochim Biophys Sin.*, 2001, 33 (2): 246 - 250.
- [12] 季红斌, 翟琦巍, 刘新垣. Bcl-2 基因的转录调控 [J]. *生物化学与生物物理学报*, 2000, 32 (2): 95 - 99.
- [13] MENDA M, MOQTADERI Z, GELSBERG J V, et al. Activator-specific recruitment of TF II D and regulation of ribosomal protein genes in yeast [J]. *Mol Cell*, 2002, 9 (4): 823 - 833.
- [14] FILEL P, OMGHI P, BALLARIO P. The bromodomain chromatin browser [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2001, (1): 866 - 876.
- [15] DYSON M H, ROSE S, MAHADEVAN L C, et al. Acetyllysine-binding and function of bromodomain-containing proteins in chromatin [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2001, (1): 853 - 865.
- [16] HORN P J, PETERSON C L. The bromodomain a regulator of ATP-dependent chromatin remodeling [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2001, 6 (1): 1019 - 1023.
- [17] GERALD V D. Bromodomain motifs and "scaffolding" [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2001, 6 (1): 1065 - 1068.
- [18] KZHYSHKOWSKA J, RUSCH A, WOLF H, et al. Regulation of transcription by the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein E1B-AP5 is mediated by complex formation with the novel bromodomain-containing protein BRD7 [J]. *Biochem.*, 2003, 371 (Pt2): 385 - 393.
- [19] GOODRICH J A, CUTLER G, TJIAN R. Contacts in context: promoter specificity and macromolecular interactions in transcription [J]. *Cell*, 1996, 84 (6): 825 - 830.
- [20] HN H L, LIU S T, YANG Y, et al. In *Rhizobium leguminosarum*, NodD represses its own transcription by competing with RNA polymerase for binding sites [J]. *Nucleic Acids Res.*, 2000, 28 (14): 2784 - 2793.
- [21] 张磊, 洪国藩. 可诱导结瘤基因 nodA 的体外转录 [J]. *生物化学与生物物理学报*, 2002, 34 (1): 73 - 76.
- [22] YIN L Q, LIAO W, CAO Y, et al. LMP1 activates NFκB via degradation of IκBα in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Chinese Medical Journal*, 2001, 114 (7): 718 - 722.
- [23] 马晓芸, 王茫桔, 瞿祥虎. 碱性 Krüppel 样因子对 γ-和 ε-珠蛋白基因的转录调控作用 [J]. *生物化学与生物物理学学报*, 2003, 35 (3): 271 - 276.

- scripts of several mitochondrial genes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(17):10032 - 10037.
- [24] PATHANIA A, BHAT S R, KUMAR V D, et al. . Cytoplasmic male sterility in alloplasmic Brassica juncea carrying *Diplotaxis catholica* cytoplasm: molecular characterization and genetics of fertility restoration [J]. Theor Appl Genet, 2003, 107:455 - 461.
- [25] WEN L, CHASE C D. Pleiotropic effects of a nuclear restorer-of-fertility locus on mitochondrial transcripts in male-fertile and male-sterile maize [J]. Curr Genet, 1999, 35:521 - 526.
- [26] SINGH M, BROWN G G. Suppression of cytoplasmic male sterility by nuclear genes alters expression of a novel mitochondrial gene region [J]. Plant Cell, 1991, 3:1349 - 1362.
- [27] GRAY M W, HANIC-JOYCE P J, COVELLO P S. Transcription, processing and editing in plant mitochondria [J]. Annu Rev Plant Physiol, 1994, 43:145 - 175.
- [28] KAZAMA T, TORIYAMA K A. Pentatricopeptide repeat-containing gene that promotes the processing of aberrant *atp6* RNA of cytoplasmic male-sterile rice [J]. FEBS Lett, 2003, 544:99 - 102.
- [29] HERNOULD M, SUHARSONO S, LITVAK S, et al. . Male-sterility induction in transgenic tobacco plants with an unedited *atp9* mitochondrial gene from wheat [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90:2370 - 2374.
- [30] LEAVER C J. Mitochondrial genome organization and expression in higher plants [J]. Annu Rev Plant Physiol, 1982, 33:373 - 402.
- [31] BELLAOUI M, GRELON M, PELLETIER G, et al. . The restorer *Rf* gene acts post-translationally on the stability of the ORF138 *Ogura* CMS-associated protein in reproductive tissues of rapeseed cybrids [J]. Plant Molecular Biology, 1999, 40:893 - 902.
- [32] KRISHNASAMY S, MAKAROFF C A. Organ-specific reduction in the abundance of a mitochondrial protein accompanies fertility restoration in cytoplasmic male-sterile radish [J]. Plant Molecular Biology, 1994, 26:935 - 946.

=====

(上接第 171 页)

- [24] 许亚杰. 基因转录调控与早期三维生命体模式的构建 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2000, 29(2):180 - 183.
- [25] 张令强, 贺福初. *c-Jun* / 激活蛋白_1 活性调节研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(6):872 - 876.
- [26] 沈利群, 徐祥, 吕凤林. 核因子 κ B 的跨核膜转运及其调控机制 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(3):368 - 371.
- [27] 金龙金, 明镇寰, 吕建新. 中介体: 结构与功能 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(8):712 - 717.
- [28] 徐佳, 刘志锋, 姜勇. 高迁移率族蛋白与真核基因表达调控 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(5):397 - 402.
- [29] 陈瑛, 栾黎明, 杨增明. 前列腺素核受体系统信号传导及基因表达调控 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2004, 31(3):209 - 212.
- [30] 薛文, 王进, 黄启来, 等. 真核基因转录激活的多位点协同调控 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(4):510 - 513.
- [31] DENLIA M, HANNONG J. RNAi: an ever-growing puzzle [J]. Trends Biochemci, 2003, 28(4):196 - 201.
- [32] 郭维锐, 殷勤. siRNA 诱导的 DNA 甲基化与肿瘤的发生 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(1):10 - 16.
- [33] KAWASAKI H, TAIRA K. Induction of DNA methylation and gene silencing by short interfering RNAs in human cells [J]. Nature, 2004, 431(7005):211 - 217.
- [34] DUDLEY N R, LABBE J C, GOLSTEIN B. Using RNA interference to identify genes required for RNA interference [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(7):4191 - 4196.
- [35] BRODSKY M H, NORDSTROM W, TSANG G, et al. . *Drosophila* p53 binds a damage response element at the reaper locus [J]. Cell, 2000, 101(1):103 - 113.
- [36] PILEGAARD H, SALTIN B, NEUFER P D. Exercise Induces Transient Transcriptional Activation of the PGC-1 α Gene in Human Skeletal Muscle [J]. J Physiol, 2003, 546(Pt3):851 - 858.
- [37] AKIMOTO T, POHNERT S C, LI P, et al. . Exercise Stimulates Pgc-1 α Transcription in Skeletal Muscle Through Activation of the p38 MAPK Pathway [J]. J Biol Chem, 2005, 280:19587 - 19593.
- [38] 吴松峰, 朱云平, 贺福初. 转录组与蛋白质组比较研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2000, 32(2):99 - 105.