

# 第八章

# 基因的表达与调控

Gene Expression and Regulation

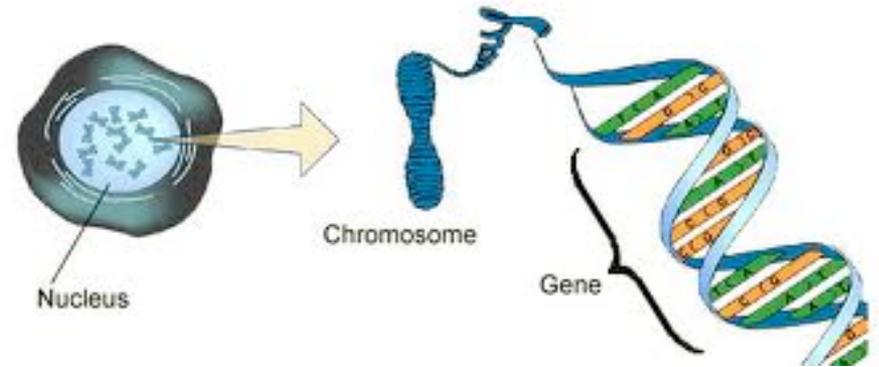
# 主要内容

1. 基因的概念
2. 基因的调控

# 第一节 基因的概念

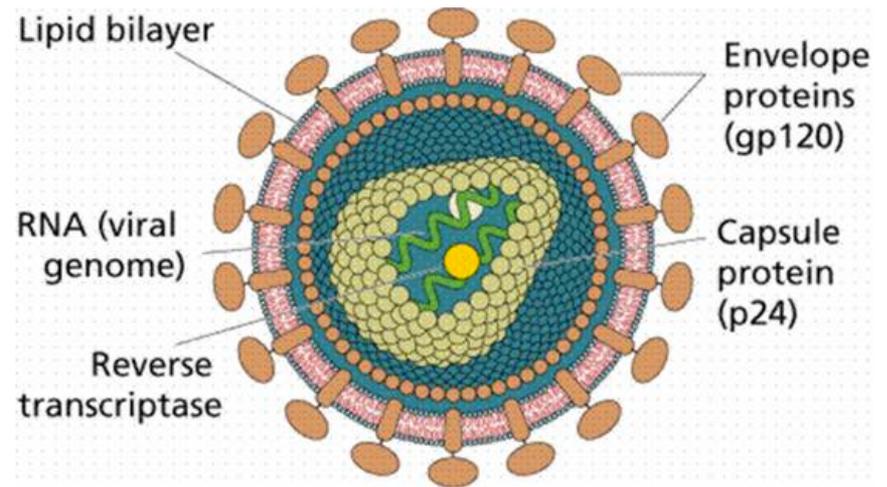
## ■ 基因 (gene)

遗传信息的功能单位  
(一个特定的**DNA**或**RNA**片段)



## ■ 基因组 (genome)

一个细胞或病毒所携带的全部遗传信息或整套基因



# 基因的概念和发展

## (一)、经典遗传关于基因的概念

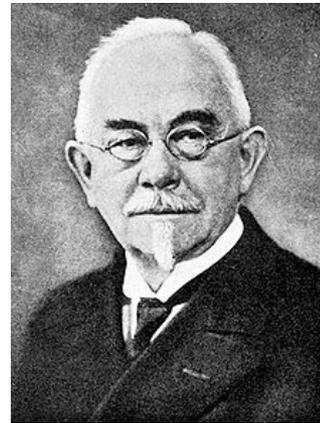


### ①. 孟德尔

把控制性状的因子称为遗传因子

### ②. 约翰生

提出基因(gene)这个名词，取代遗传因子



### ③. 摩尔根

建立了以基因和染色体为主体的经典遗传学



## 基因的共性（按照经典遗传学对基因的概念）

- ♠**染色体特性**：自我复制能力和相对稳定性，在分裂时有规律地进行分配。
- ♠**交换单位**：基因间能进重组，而且是交换的最小单位。
- ♠**突变单位**：一个基因能突变为另一个基因。
- ♠**功能单位**：控制有机体的性状。

∴**经典遗传学认为**：

基因是一个最小的单位，不能分割；  
既是结构单位，又是功能单位。

## (二)、分子遗传学关于基因的概念

### (1) 揭示遗传密码的秘密：基因→具体物质

一个基因 → DNA分子上一定区段，携带有特殊的遗传信息

→ 转录成RNA(包括mRNA、tRNA、rRNA) → 翻译成多肽链，

或对其它基因的活动起调控作用(如调节基因、启动基因、操纵基因)。

### (2) 基因不是最小遗传单位→更复杂的遗传和变异单位

例如：在一个基因区域内，仍可以划分出若干起作用的小单位。

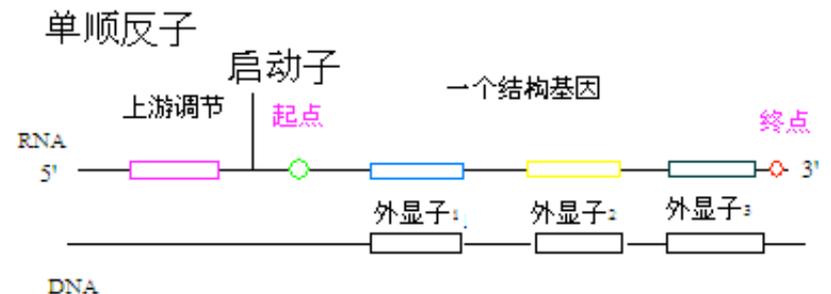
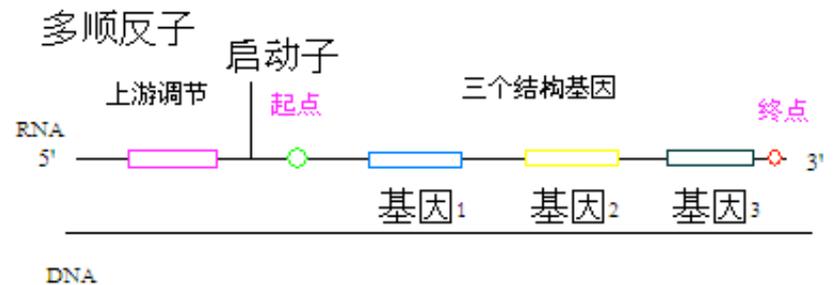
### (三)、现代遗传学上认为

①. **突变子**：是在性状突变时，产生突变的最小单位。

一个突变子可以小到只有一个碱基对

②. **重组子**：在性状重组时，可交换的最小单位称为重组子。一个交换子只包含一个碱基对。

③. **顺反子**：表示一个起作用的单位。



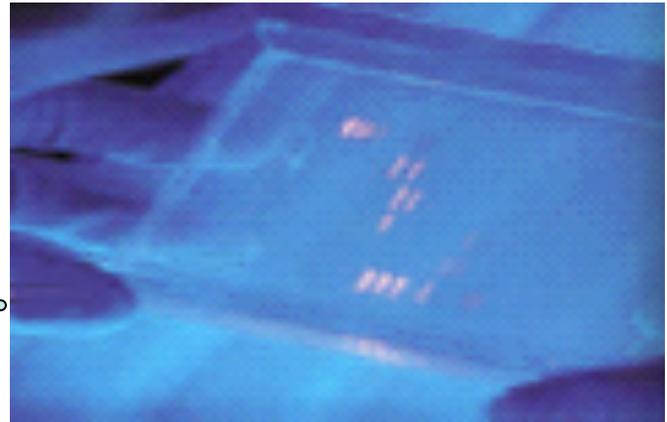
## (四)、基因概念

- ①. 可转录一条完整的**RNA**分子或编码一个多肽链
- ②. 功能上被顺反测验或互补测验所规定

→ 分子遗传学保留了**功能单位**的解释，  
而抛弃了最小结构单位说法。

**基因**：遗传信息的功能单位

紫外灯下的**DNA**



# 基因的功能类型

根据基因的功能可以将基因分为：

- ① 编码蛋白质的基因，即有翻译产物的基因
  - 如结构蛋白、酶等**结构基因**和产生调节蛋白的**调节基因**
- ② 没有翻译产物，不产生蛋白质的基因
  - 转录产物**RNA**不翻译，如编码**tRNA**、**rRNA**
- ③ 不转录的**DNA**区段
  - 如**启动基因**、**操纵基因**。启动基因是转录时**RNA**多聚酶与**DNA**结合的部位。操纵基因是阻遏蛋白、激活蛋白与**DNA**结合的部位

# 基因的几种特殊形式

## (1). 结构基因(structural gene)

可编码RNA或蛋白质的一段DNA序列

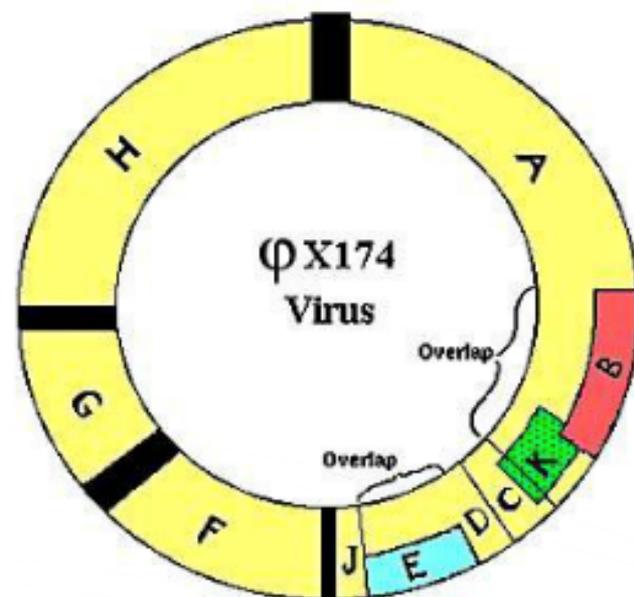
## (2). 调控基因(regulator gene)

其表达产物参与调控其它基因表达的基因

### (3). 重叠基因(overlapping gene)

指在**同一段DNA顺序**上，由于阅读框架不同或终止早晚不同，同时编码**两个以上**基因的现象。

在一些细菌和动物病毒中有重叠基因，最早由Sanger于1977年发现了 $\Phi$  X 174单链DNA病毒中有6个基因是重叠的。



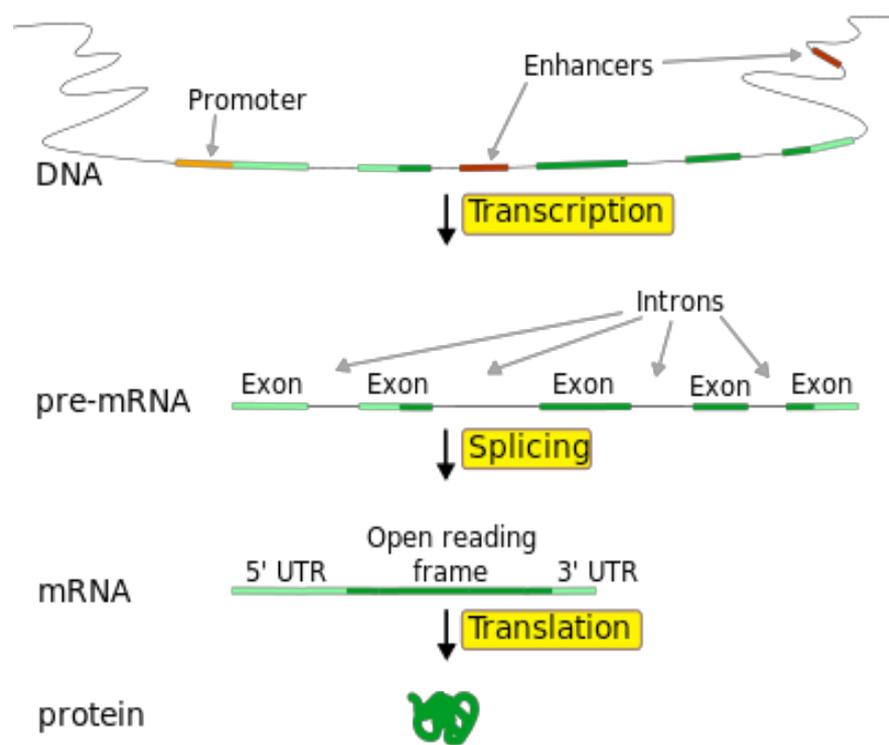
**Overlapping Protein Codes**

## (4). 隔裂基因(split gene)

指一个基因内部被一个或更多不翻译的编码顺序即  
内含子所隔裂。

**内含子:** 在DNA序列中, 不出  
现在成熟mRNA中的片段

**外显子:** 在DNA序列中, 出现  
在成熟mRNA中的片段



## (5). 跳跃基因(jumping gene)

即**转座因子**，指染色体组上可以转移的基因。

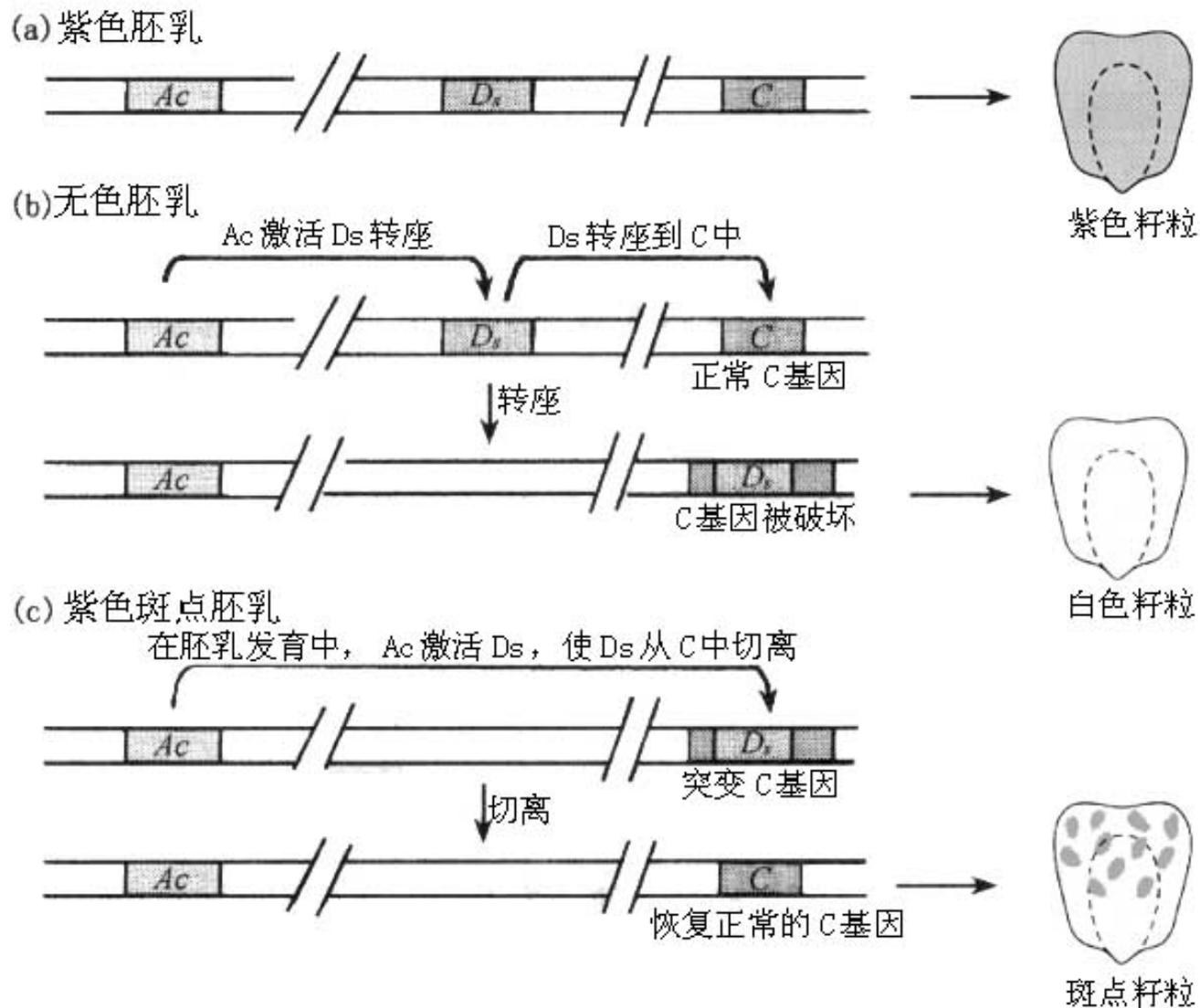
实质：能够**转移位置的DNA片断**。

功能：可从这条染色体**整合**到另一条染色体上→引起插入突变、**DNA结构变异**(如重复、缺失、畸变)。突变的结果很容易通过表现型变异得到鉴别。

遗传工程常用：转座子标签法。

玉米转座子现象



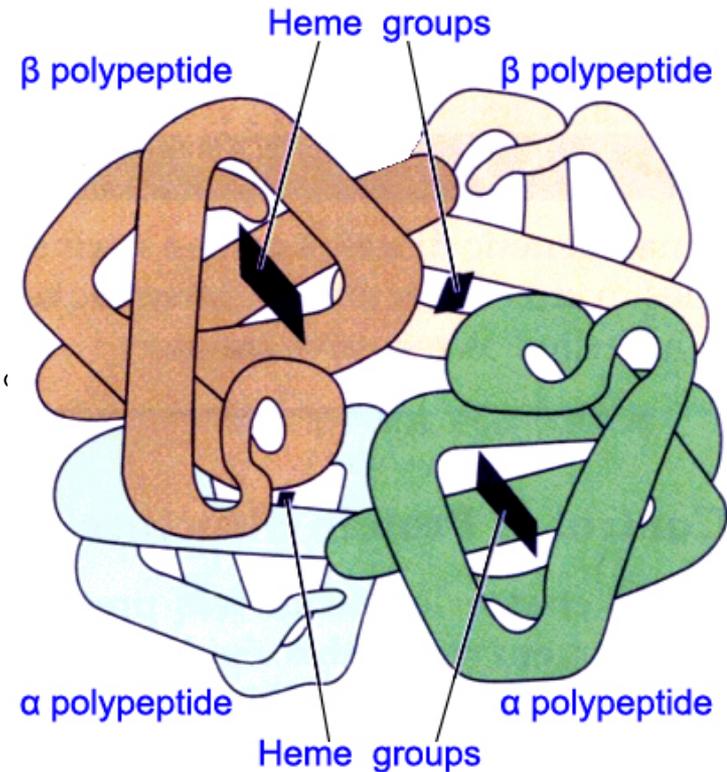


## 玉米的Ac-Ds转座元件

## (6). 假基因(pseudogene)

同已知的基因相似，处于不同的位点，因缺失或突变而不能转录或翻译，是没有功能的基因。

真核生物中的血红蛋白蛋白基因家族中就存在假基因。



# 人类镰刀形红血球贫血症

➤ 每个血红蛋白分子有四条多肽链：

两条相同的 $\alpha$ 链，141aa

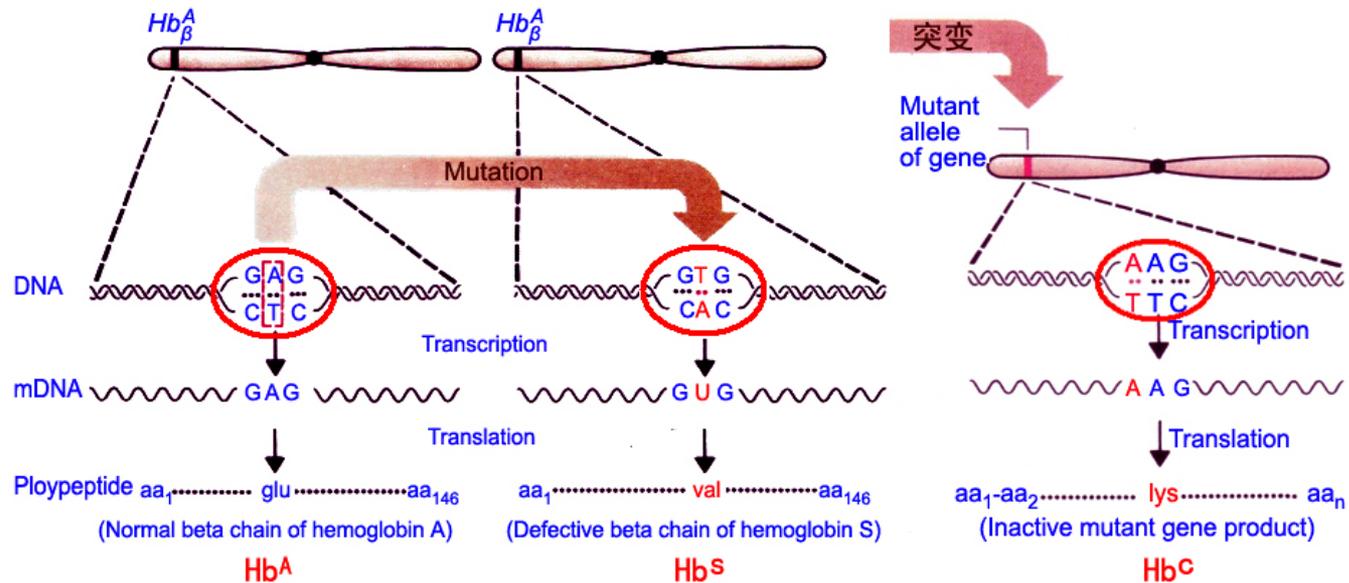
两条相同的 $\beta$ 链，146aa

➤  $Hb^A$ 、 $Hb^S$ 、 $Hb^C$ 氨基酸组成的差异在于 $\beta$ 链上第6位上氨基酸：

$Hb^A$ 第6位为谷氨酸 (GAA、GAG)

$Hb^S$ 第6位为缬氨酸 (GUA、GUG)

$Hb^C$ 第6位为赖氨酸 (AAA、AAG)



# 基因的表达

在生物的个体发育过程中，基因一旦处于活化状态，就将它携带的遗传密码，通过mRNA的转录与翻译，形成特异的蛋白质。

基因对于遗传性状表达的作用可分为直接的与间接的。

基因的变异可以直接影响到蛋白质的特性，从而表现出不同的遗传性状。

但是在更普遍的情况下，基因是通过酶的合成，间接地影响生物性状的表达。

某段  
DNA

转录

rRNA 如发生致死突变，不能形成核糖体，易死亡。

tRNA 发生突变后，多肽链改变。

mRNA

翻译

蛋白质

结构蛋白

直接



性状

生物酶

间接



# 基因表达的基本规律

无论是真核生物还是原核生物，其基因的表达都遵循一定的规律，即基因表达具有**时间特异性**和**空间特异性**

## (1) 时间特异性

- 按功能需要，某一特定基因的表达严格按特定的时间顺序发生，称之为基因表达的**时间特异性(temporal specificity)**
- 多细胞生物基因表达的时间特异性又称**阶段特异性(stage specificity)**

## (2) 空间特异性

- ▶ 在个体生长全过程，某种基因产物在个体按不同组织空间顺序出现，称之为基因表达的**空间特异性(spatial specificity)**
- ▶ 基因表达伴随时间顺序所表现出的这种分布差异，实际上是由细胞在器官的分布决定的，所以空间特异性又称**细胞或组织特异性(cell or tissue specificity)**

# 基因表达的方式

按对刺激的反应性，基因表达的方式分为：

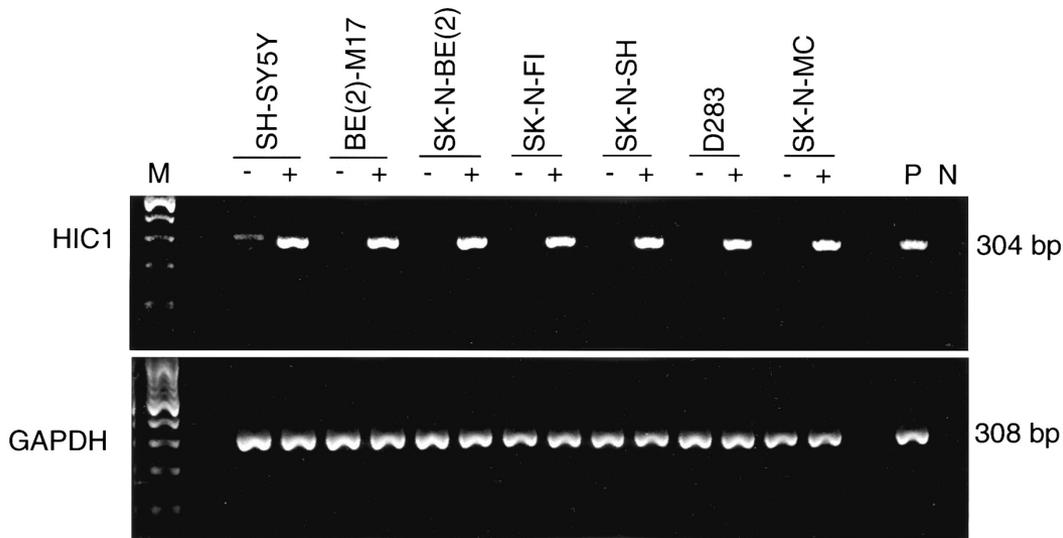
- 基本（或组成性）表达
- 诱导或阻遏表达

过表达/干扰

# (1) 基本表达

- 某些基因在一个个体的几乎所有细胞中持续表达，通常被称为**管家基因** (housekeeping gene)

- 管家基因较少受环境因素影响，而是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。这类基因表达被视为**组成性基因表达** (constitutive gene expression)



M 100 bp标志  
P 阳性对照 (正常人脑转录RNA)  
N 阴性对照 (水空白)  
- 脱氧胞苷处理前  
+ 脱氧胞苷处理后

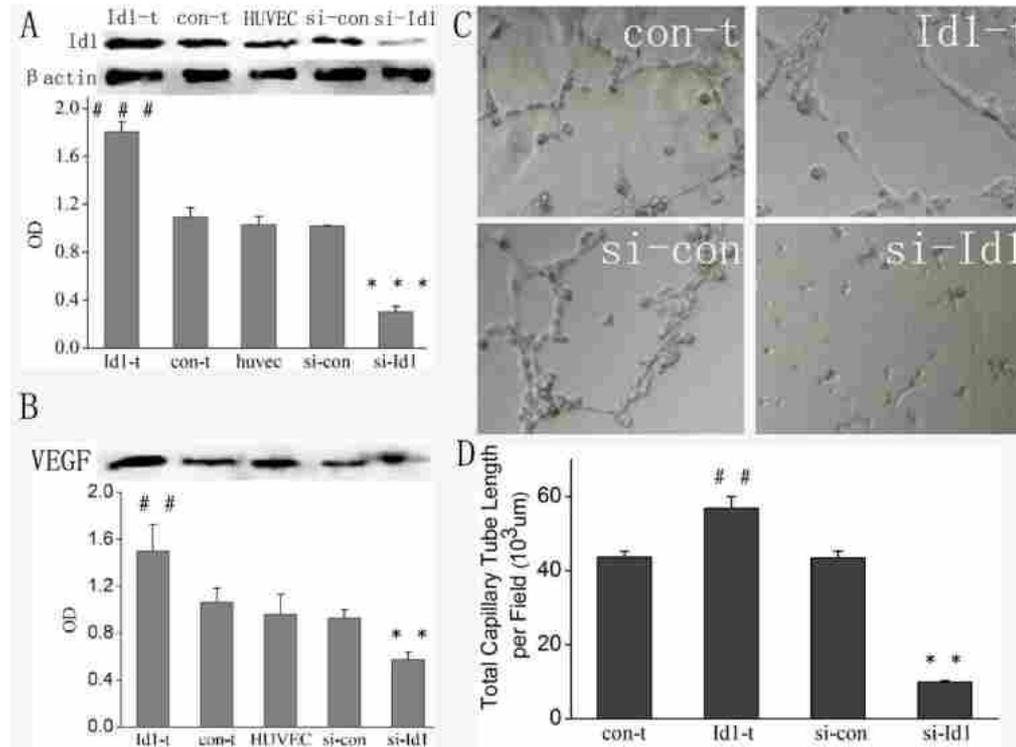
小儿细胞系HIC1RNA及**管家基因**GAPDH (磷酸甘油醛脱氢酶) 的表达

## (2) 诱导和阻遏表达

基因在特定环境中表达增强的过程，  
称为**诱导(induction)**

基因表达产物水平降低的过程，  
称为**阻遏(repression)**

Id1-t Id1过表达  
Id1-t 对照  
si-Id1 Id1干扰  
si-con 对照组



Id1过表达促进脐静脉内皮细胞的血管新生

# 基因差异表达的意义

## (1) 以适应环境、维持生长和增殖

生物体所处的内、外环境是在不断变化的。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，维持其生长和增殖。

## (2) 以维持细胞分化与个体发育

在多细胞个体生长、发育的不同阶段，或同一生长发育阶段，不同组织器官内蛋白质分子分布、种类和含量存在很大差异，这些差异是调节细胞表型的关键。

## 第二节 基因的调控

# 基因的调控

一种生物的整套遗传密码可以比作一本密码字典 → 该种生物的每个细胞中都有这本字典 → 不同细胞选用其中各自需要的密码子加以转录和翻译。

为什么基因只有在它应该发挥作用的细胞内和应该发挥作用的时间才能呈现活化状态?

结论：必然有一个基因作用的调控系统在发挥作用。

基因调控主要在三个水平上进行：

- ①. DNA水平上调控。
- ②. 转录水平上调控。
- ③. 翻译水平上调控。

# 基因的调控

不同调控机制差别很大，但通常可归为**正调控**和**负调控**两种。

## 1. 负调控：细胞中阻遏物阻止基因转录过程的调控机制。

阻遏物与DNA分子结合 → 阻碍RNA聚合酶转录 → 使基因处于关闭状态；

## 2. 正调控：经诱导物诱导转录的调控机制。

诱导物通常与蛋白质结合 → 形成一种激活子复合物 → 与基因启动子DNA序列结合 → 激活基因起始转录 → 使基因处于表达的状态。

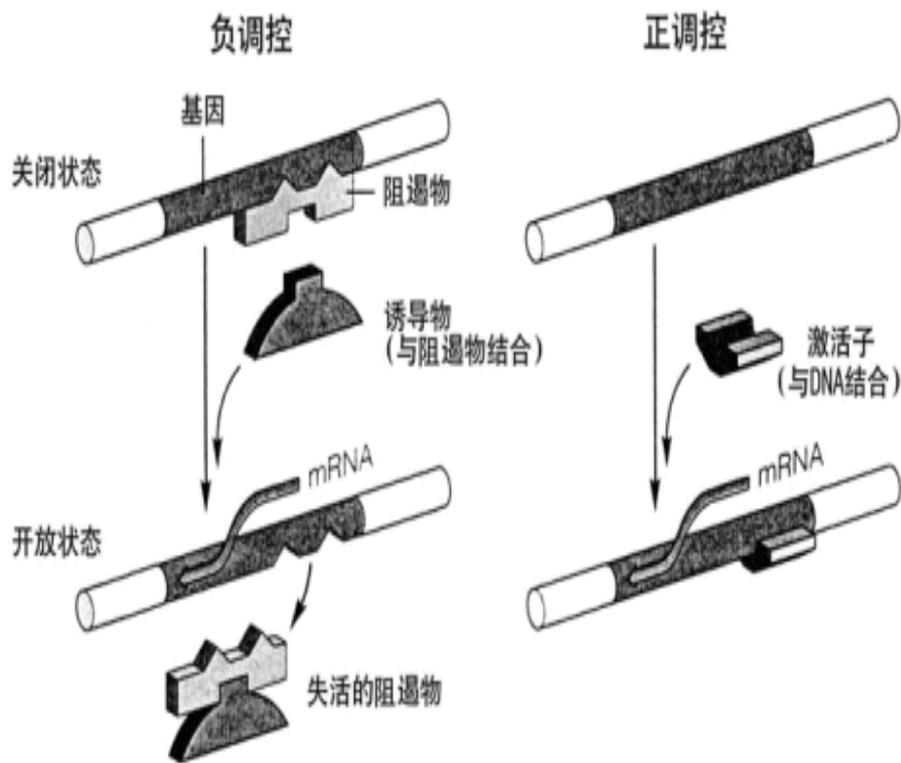


图 8-8 转录水平的负调控与正调控

# 基因的调控

正调控与负调控并非互相排斥的两种机制，而是生物体**适应环境**的需要，有的系统既有正调控又有负调控；

原核生物以**负**调控为主，真核生物以**正**调控为主；

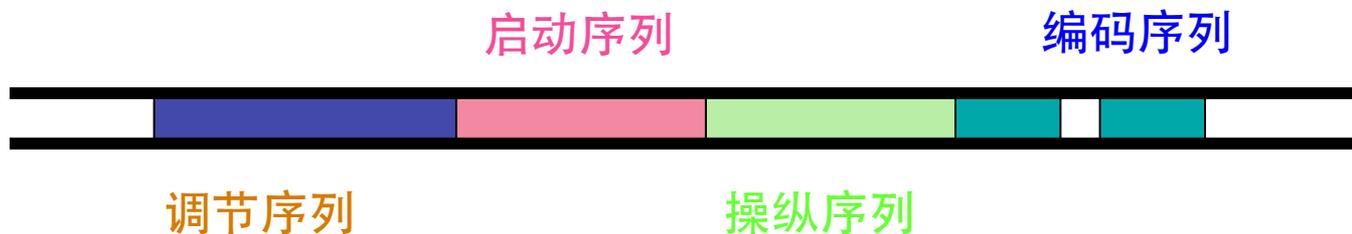
**降解代谢**途径中既有正调控又有负调控；

**合成代谢**途径中一般以负调控来控制产物自身的合成。

# 原核生物基因表达调控

- 操纵子 (operon) :

- ◀ 原核生物中几个功能相关的结构基因成簇串联排列组成的一个基因表达的协同单位 (DNA序列)
- ◀ 操纵子 = 编码序列 + 操纵序列 (operator) + 启动序列 (promoter) + 调节序列



# 乳糖操纵子模型的提出

获**1965**年诺贝尔生理学 and 医学奖



***François Jacob, 1965***



***Jacques Monod, 1965***

1961年，Jacob和Monod提出了**操纵子学说** (lac operon)，开创了基因表达调节研究的新领域。

# 乳糖操纵子 (lactose operon)

对于基因作用调控的机理，研究得比较清楚的是关于大肠杆菌乳糖代谢的调控。

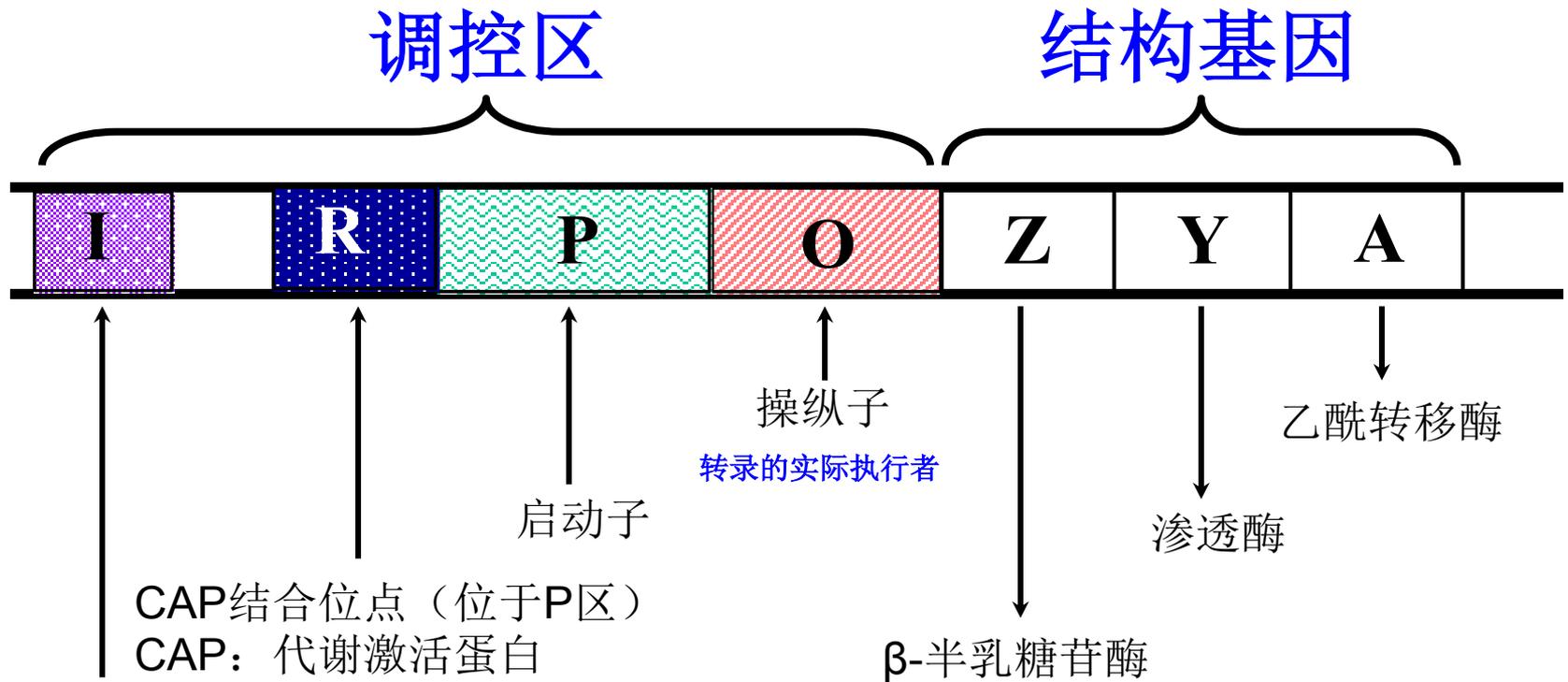
大肠杆菌乳糖代谢的调控需要三种酶参加：

- ①.  $\beta$ -半乳糖酶：将乳糖分解成半乳糖和葡萄糖；
- ②. 渗透酶：增加糖的渗透，易于摄取乳糖和半乳糖；
- ③. 乙酰转移酶： $\beta$ -半乳糖转变成乙酰半乳糖。

大量乳糖时：大肠杆菌三种酶的数量急剧增加，几分钟即可达到千倍以上，这三种酶能够成比例地增加；

乳糖消耗完：这三种酶的合成也即同时停止。

# 乳糖操纵子 (lactose operon) 结构



CAP结合位点 (位于P区)  
CAP: 代谢激活蛋白

操纵子  
转录的实际执行者

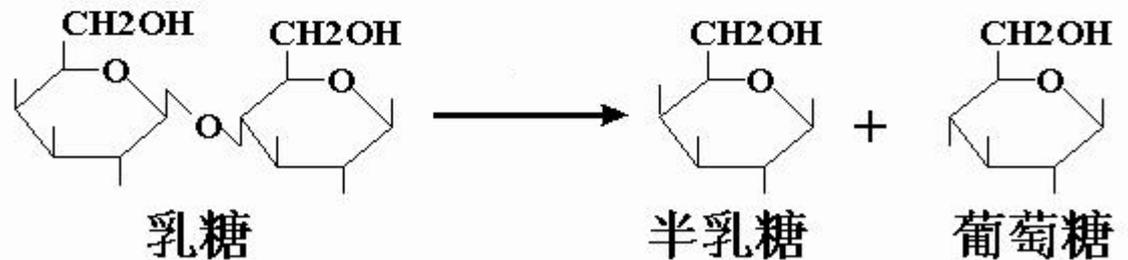
启动子

渗透酶

乙酰转移酶

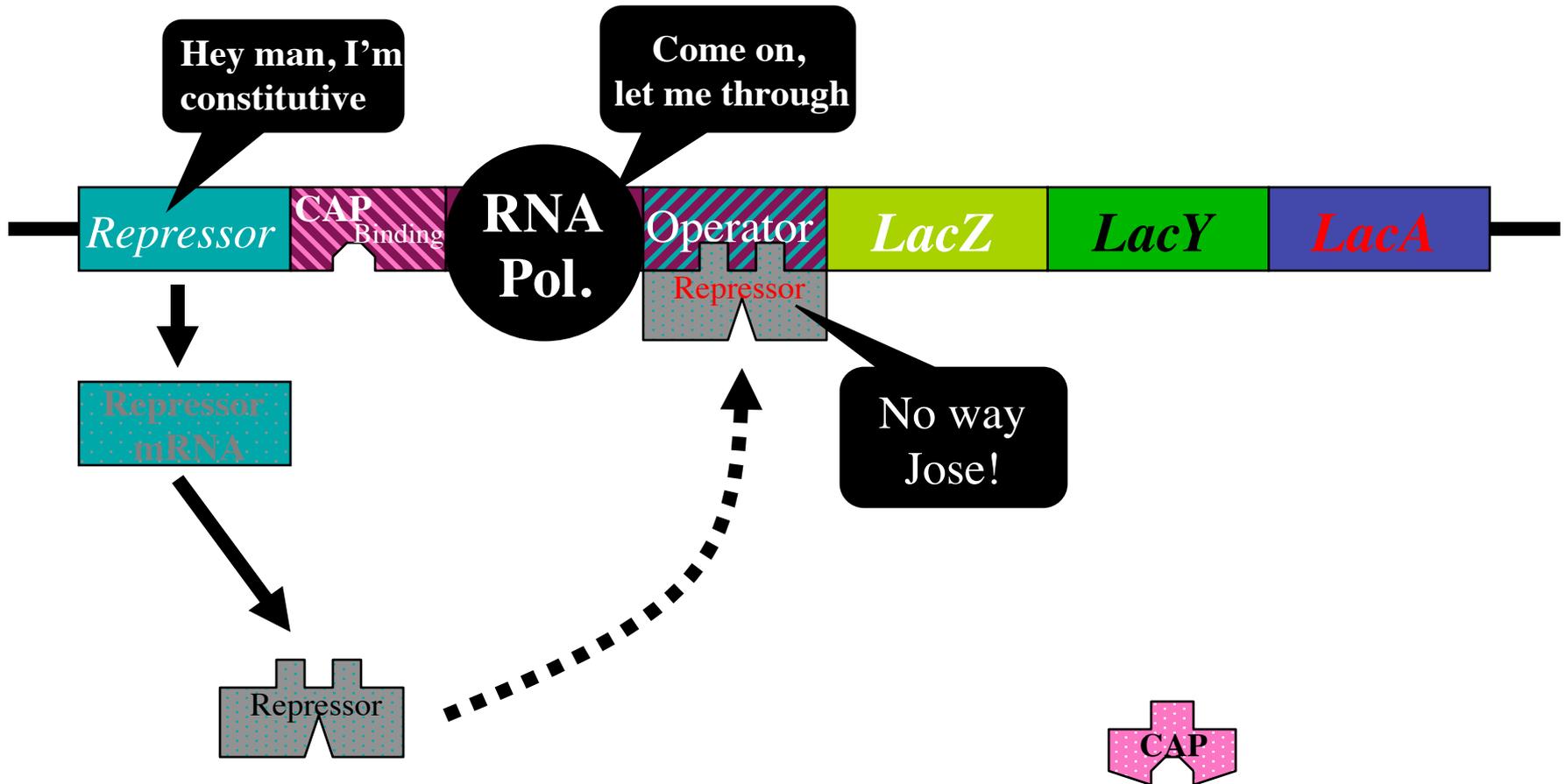
$\beta$ -半乳糖苷酶

编码阻遏蛋白的基因



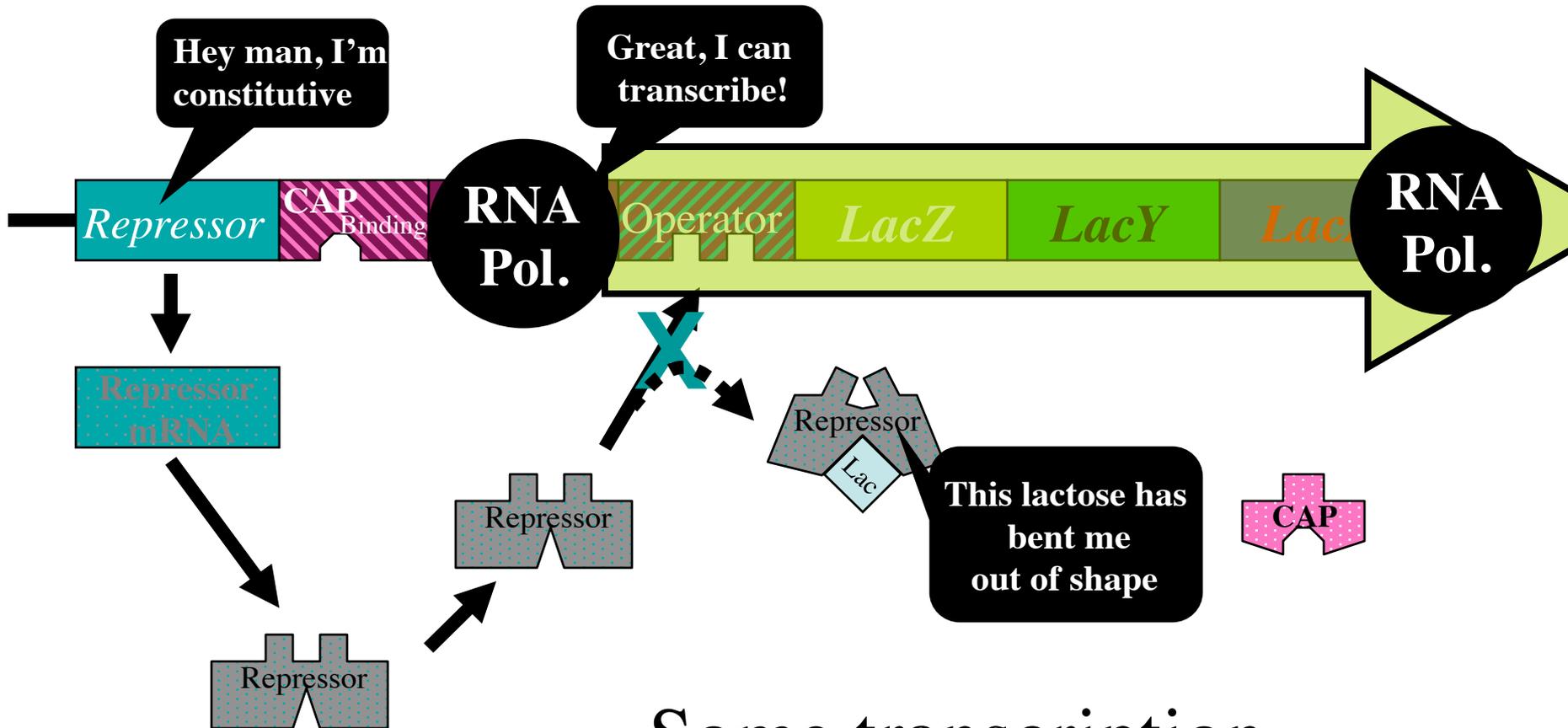
# The *Lac* Operon:

When Glucose Is Present But Not Lactose



# The *Lac* Operon:

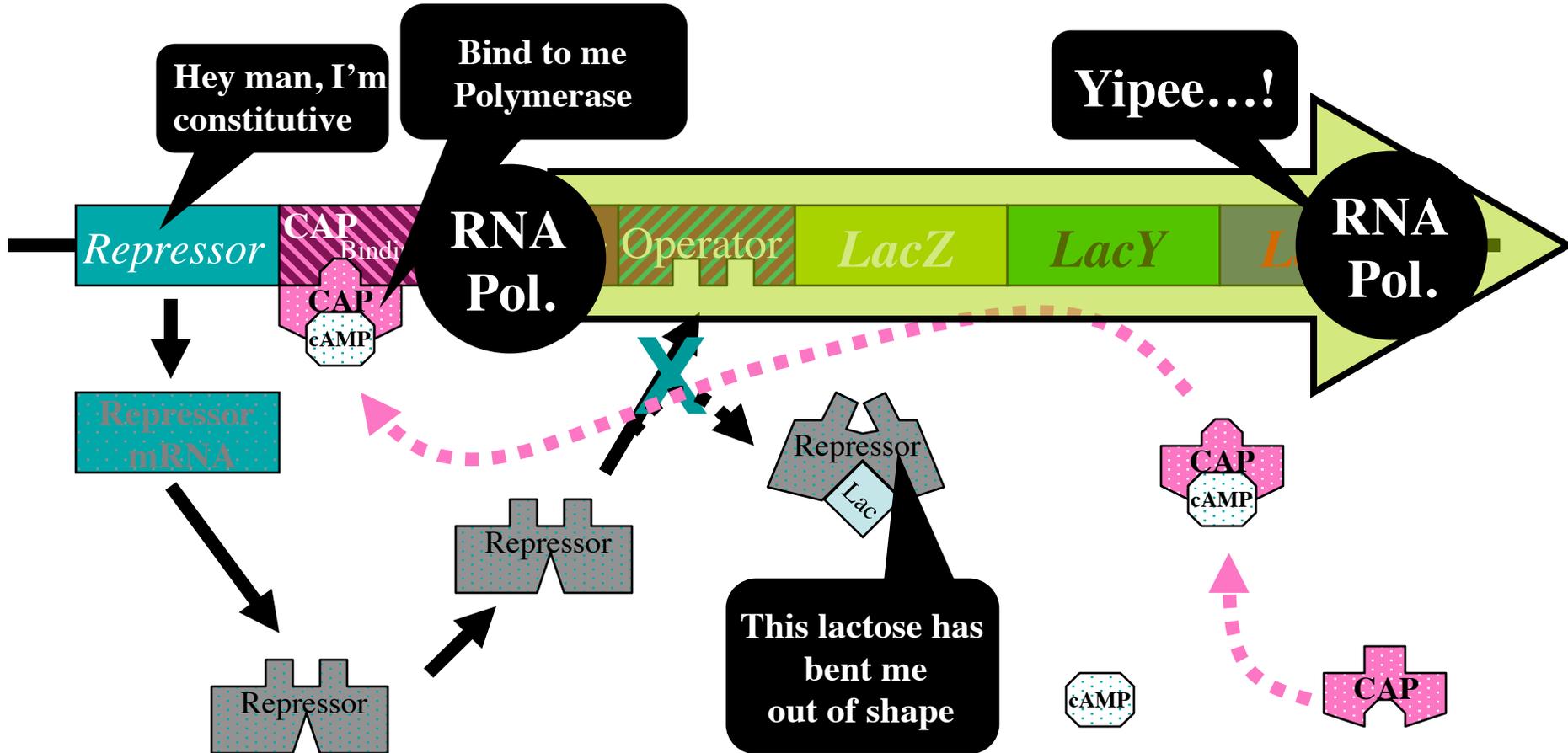
When Glucose And Lactose Are Present



Some transcription occurs, but at a slow rate

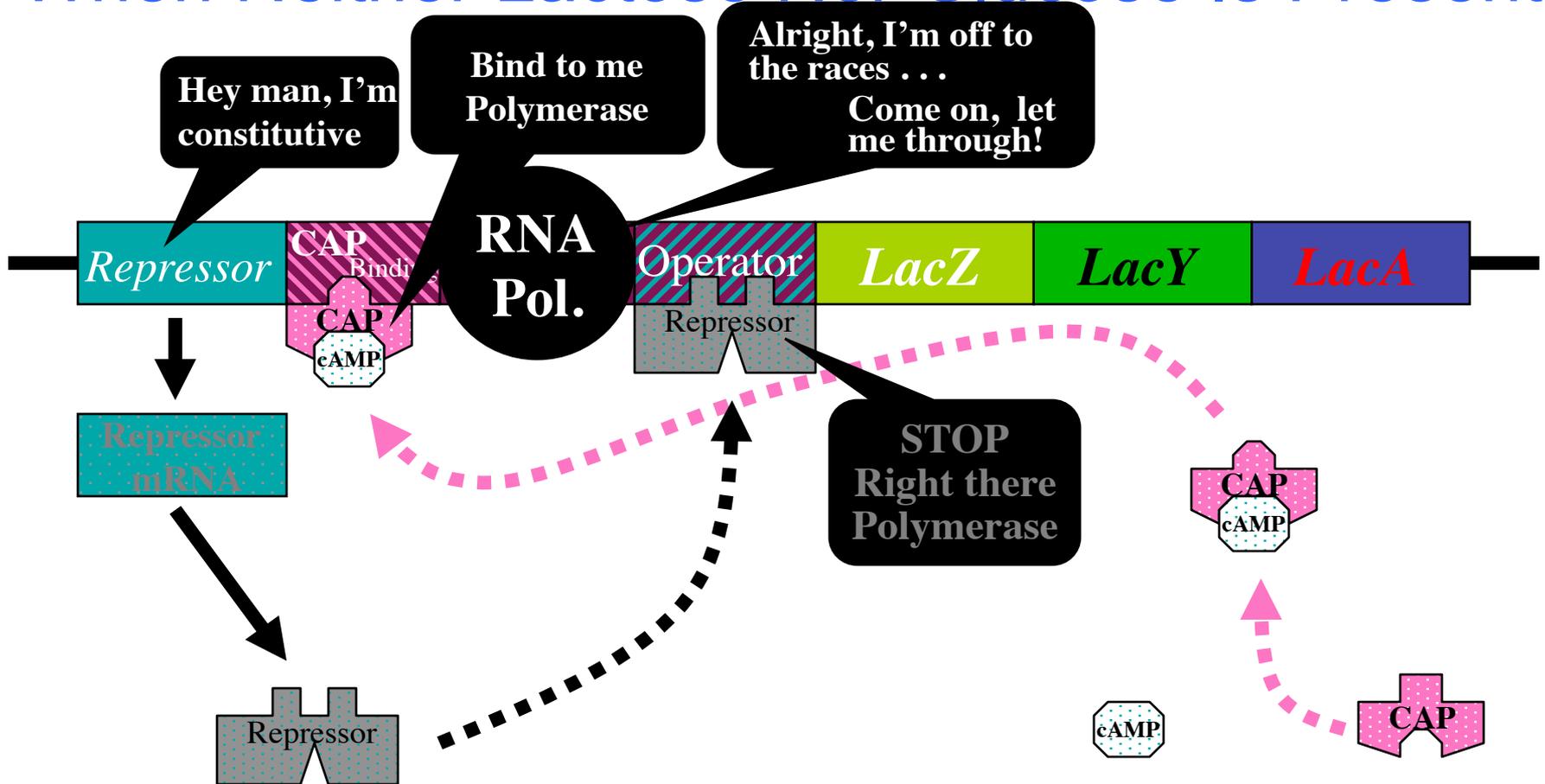
# The *Lac* Operon:

When Lactose Is Present But Not Glucose



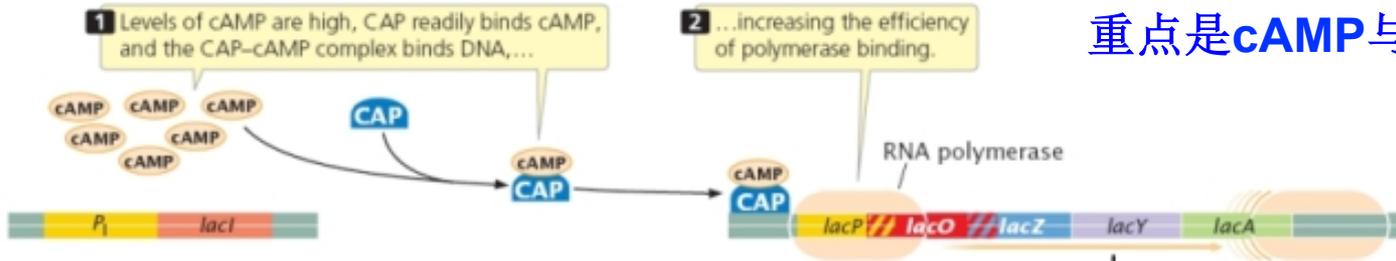
# The *Lac* Operon:

When Neither Lactose Nor Glucose Is Present



# cAmp-CAP的作用——正调节

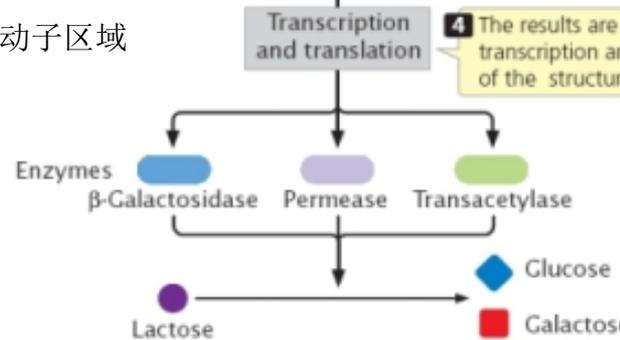
When glucose is low



无葡萄糖时，cAMP含量增加，同CAP形成复合体，与启动子区域(P)的CAP位点结合，激活转录，形成乳糖代谢酶

结构基因大规模转录和翻译

4 The results are high rates of transcription and translation of the structural genes...

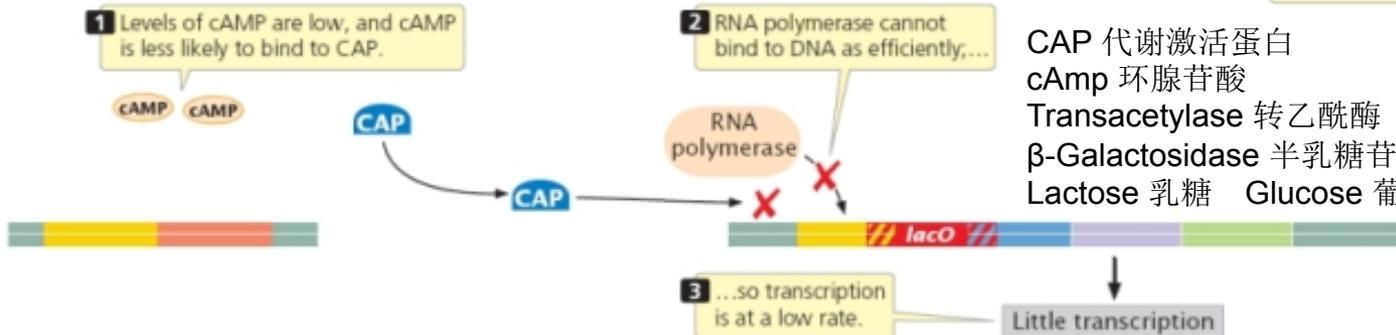


有葡萄糖时，cAMP含量降低，不能与CAP形成复合体

产生葡萄糖和半乳糖

5 ...and the production of glucose from lactose.

When glucose is high



CAP 代谢激活蛋白  
 cAmp 环腺苷酸  
 Transacetylase 转乙酰酶  
 $\beta$ -Galactosidase 半乳糖苷酶 Permease 透酶  
 Lactose 乳糖 Glucose 葡萄糖 Galactose 半乳糖

# 乳糖操纵子存在的遗传分析

	基因型	$\beta$ 半乳糖苷酸活性	
		有乳糖	无乳糖
一	$I^+O^+Z^+$	+	-
	$I^+O^+Z^-$	-	-
	$I^-O^+Z^+$	+	+
	$I^+O^cZ^+$	+	+
二	$I^-O^+Z^+/F'I^+$	+	-
	$I^+O^cZ^+/F'O^+$	+	+
三	$I^+O^+Z^+/F'I^-$	+	-
	$I^+O^+Z^+/F'O^c$	+	-
四	$I^sO^+Z^+$	-	-
	$I^sO^+Z^+/F'I^+$	-	-

# 色氨酸操纵子的表达调控

色氨酸是构成蛋白质的组分，一般的环境难以给细菌提供足够的色氨酸，细菌要生存繁殖通常需要经过许多步骤合成色氨酸，但是一旦环境能够提供色氨酸时，细菌就会充分利用外界の色氨酸、减少或停止合成色氨酸，以减轻自己的负担。细菌所以能做到这点是因为有色氨酸操纵子 (*trp operon*) 的调控。

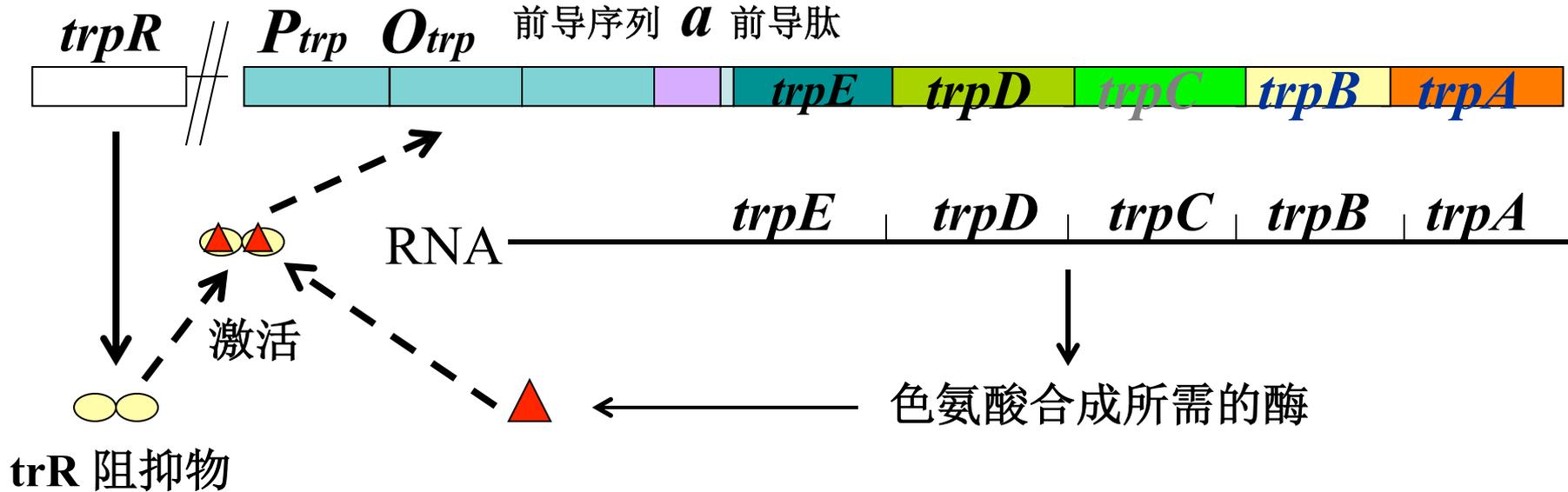
# 色氨酸操纵子

色氨酸的调控作用主要有三种方式：阻遏作用、弱化作用以及终产物Trp对合成酶的反馈抑制作用。

细菌不少生物合成系统的操纵子都属于这种类型，其调控可使细菌处在生存繁殖**最经济最节省**的状态。

# 色氨酸操纵元

- 色氨酸操纵元的结构和色氨酸阻抑物的功能

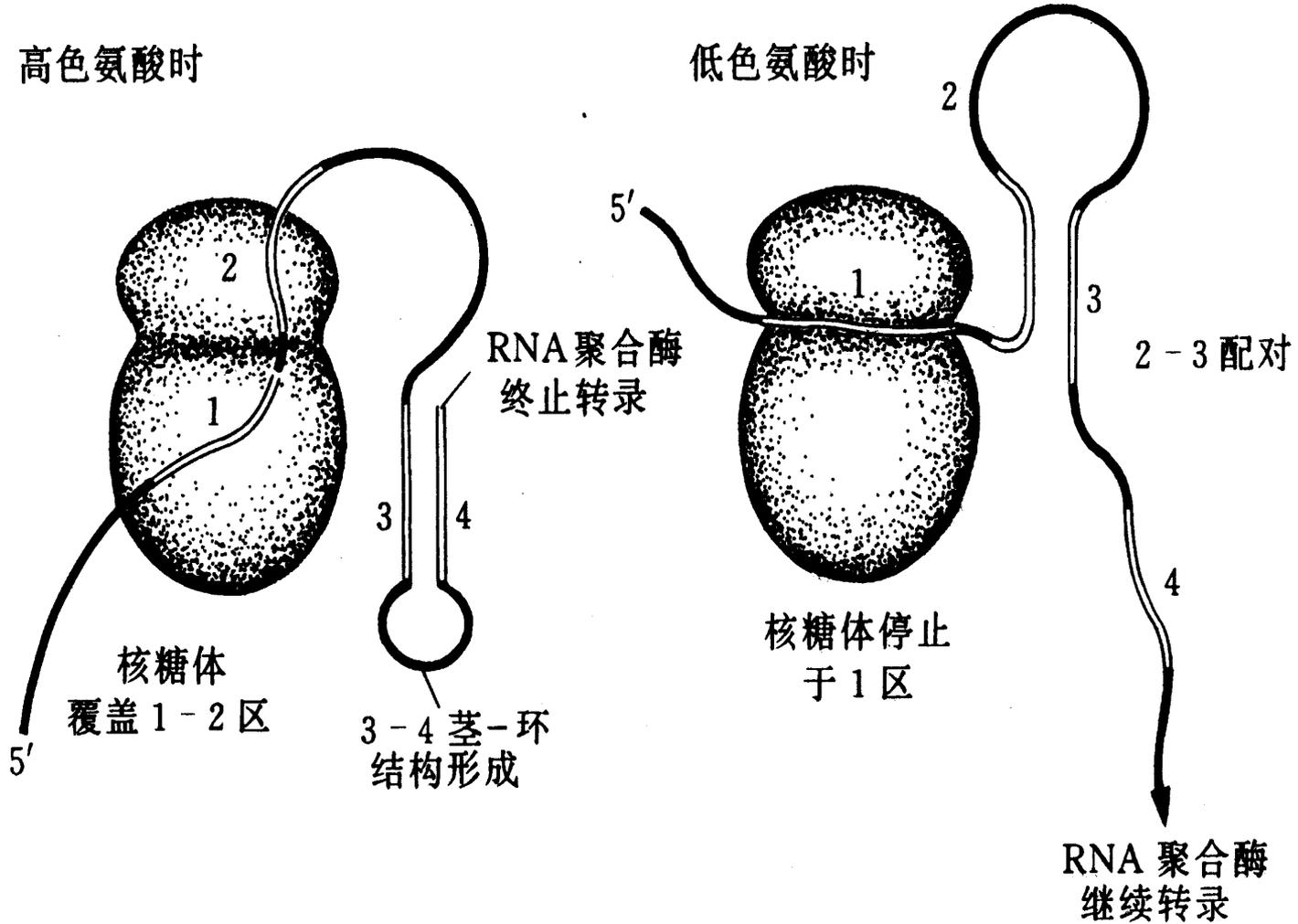


*trR*基因编码一种无辅基阻遏物，单独的无辅基阻遏物不能与操纵子结合。只有形成无辅基阻遏物-色氨酸复合物后，才能成为有活性的色氨酸阻遏物，与操纵子结合，阻止转录。

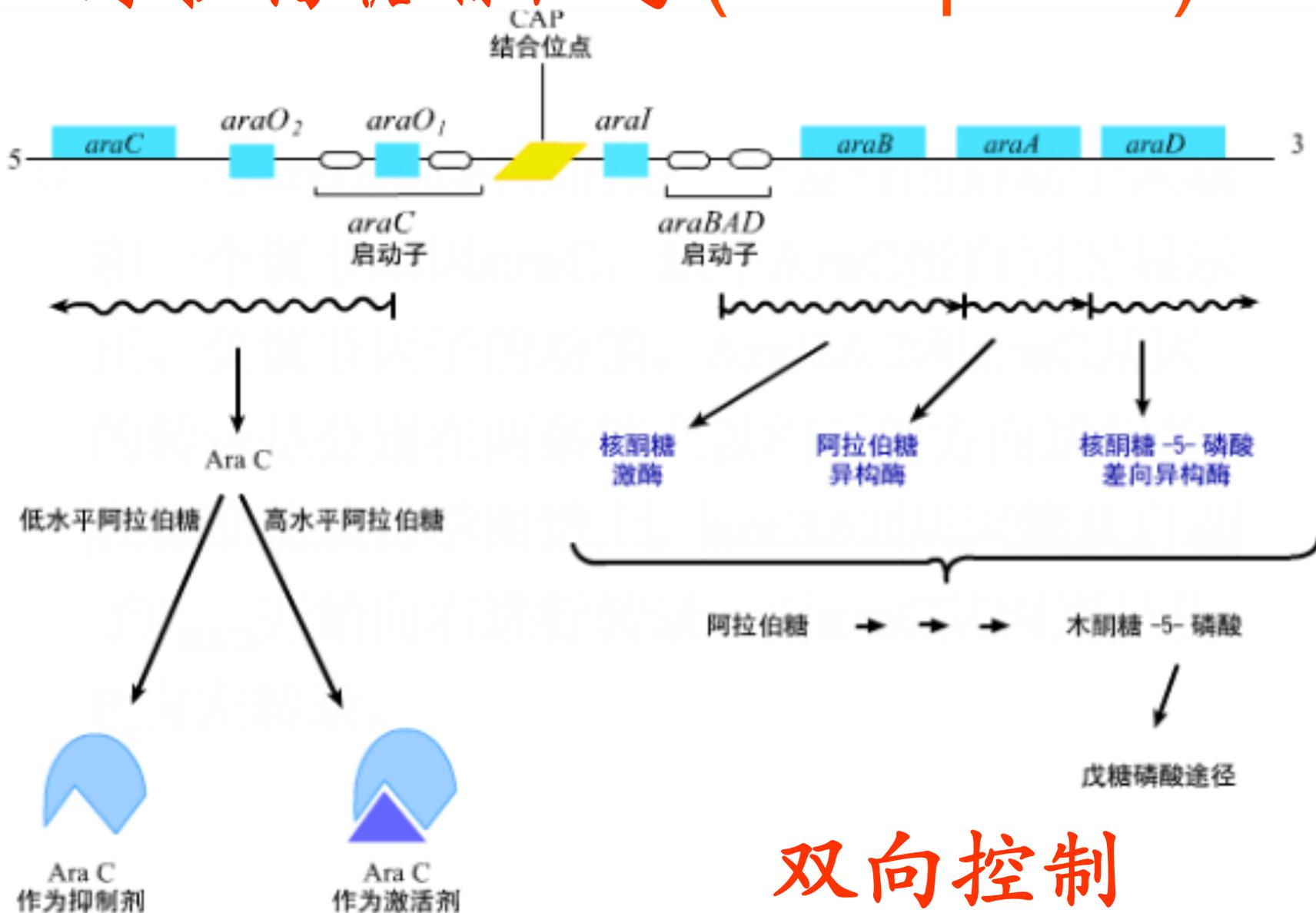
# 弱化子及其作用

实验观察表明：当色氨酸达到一定浓度、但还没有高到能够活化R使其起阻遏作用的程度时，产生色氨酸合成酶类的量已经明显降低，而且产生的酶量与色氨酸浓度呈负相关。研究发现这种调控现象与色氨酸操纵子特殊的结构有关。

**弱化子：** 缺失导致转录水平上升的不依赖于 $\sigma$ 因子的DNA序列，如果形成发夹结构就可以作为一个高效的转录终止子

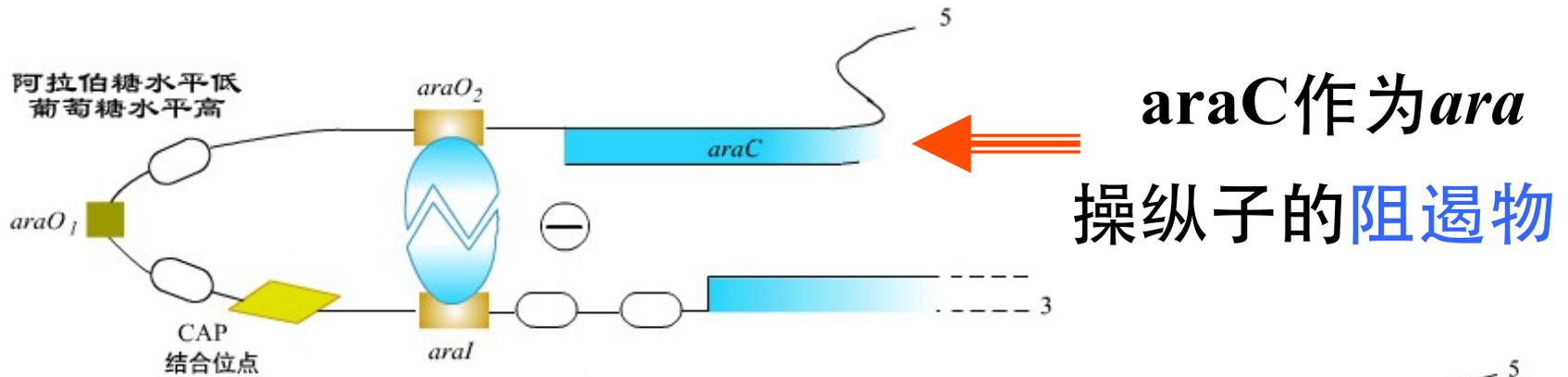


# 阿拉伯糖操纵子 (*ara* operon)

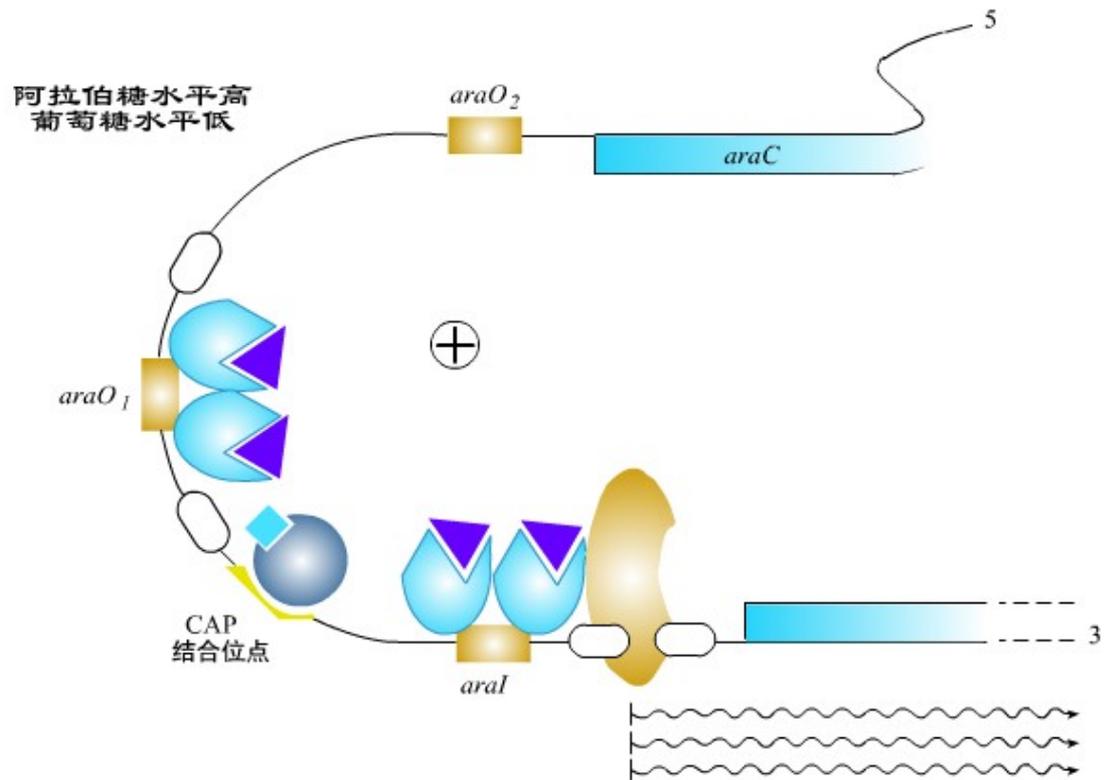


双向控制

# 阿拉伯糖操纵子 (*ara* operon)



**araC**作为*ara*操纵子的激活剂

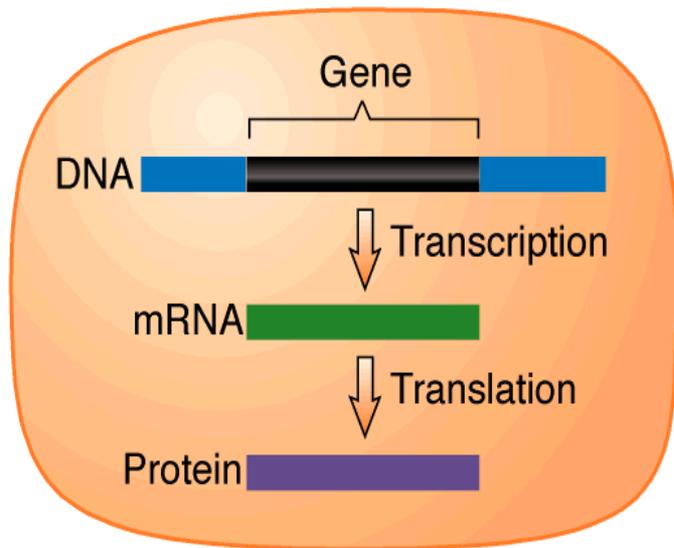


## *ara*操纵子的调控特点

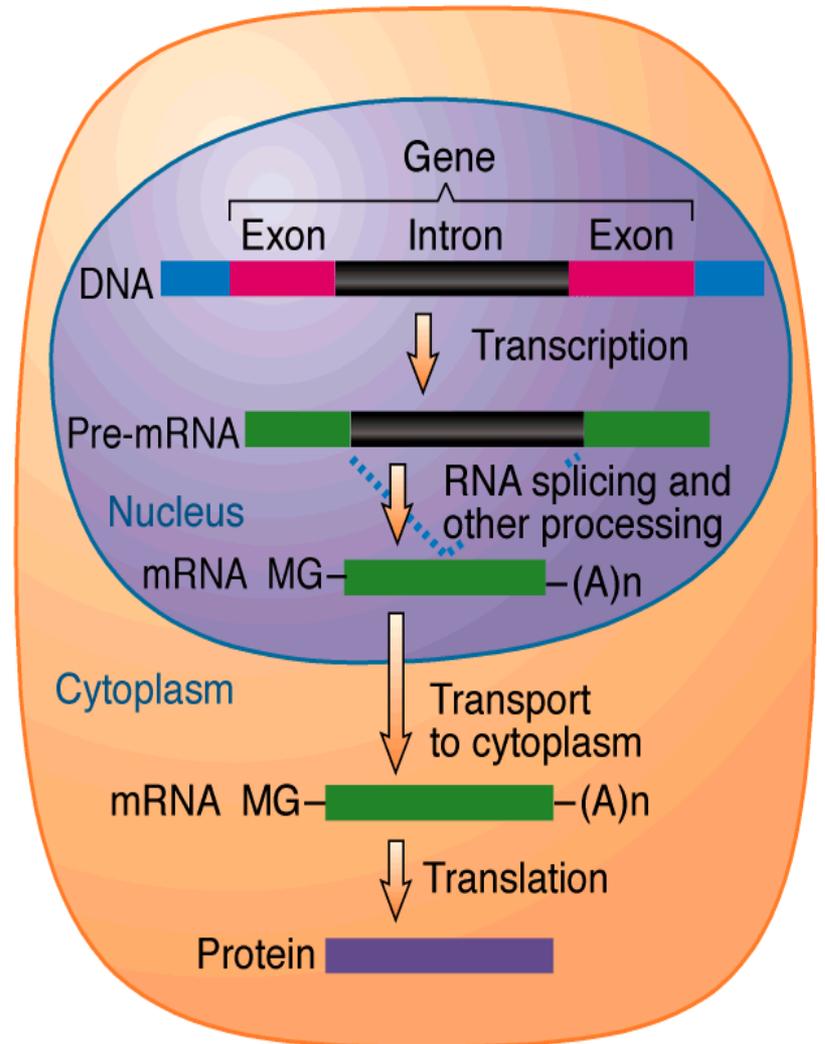
- *araC*的表达受到自身产物*araC*的自动调控
- *araC*即可以充当阻遏物，也可以充当激活剂
- *araC*和CAP结合可以充分诱导*ara*操纵子

# 真核生物的 基因表达调控

# The difference of gene expression between prokaryotes and eukaryotes



(a) Prokaryotes.



(b) Eukaryotes.

## 真核生物与原核生物的调控差异

原核生物	真核生物
操纵元调控	多样化调控，更为复杂
基因组小，大肠杆菌:总长 $4.6 \times 10^6 \text{bp}$ ，编码4288个基因，每个基因约1100bp	基因组大，人类基因组全长 $3 \times 10^9 \text{bp}$ ，编码10万个基因，其余为重复序列
基因分布在同一染色体上，操纵子控制	<b>DNA</b> 与组蛋白结合成染色质，染色质的变化调控基因表达；基因分布在不同的染色体上，存在不同染色体间基因的调控问题
适应外界环境，操纵子调控表达	基因差别表达是细胞分化和功能的核心
转录和翻译同时进行，大部分为转录水平调控	转录和翻译在时间和空间上均不同，从 <b>DNA</b> 到蛋白质的各层次上都有调控，但多数为转录水平调控

# 真核生物的基因表达调控

- DNA水平上的调控
- 转录水平的调控
- 转录后的调控
- 翻译水平上的调控
- 翻译后调控

在多个层次上对基因表达进行调控

# 1. DNA水平上的调控



## (1) 基因剂量与基因扩增

一些昆虫、鱼、两栖的卵母细胞发育癌细胞中的致癌基因。



## (2) DNA丢失



## (3) DNA重排



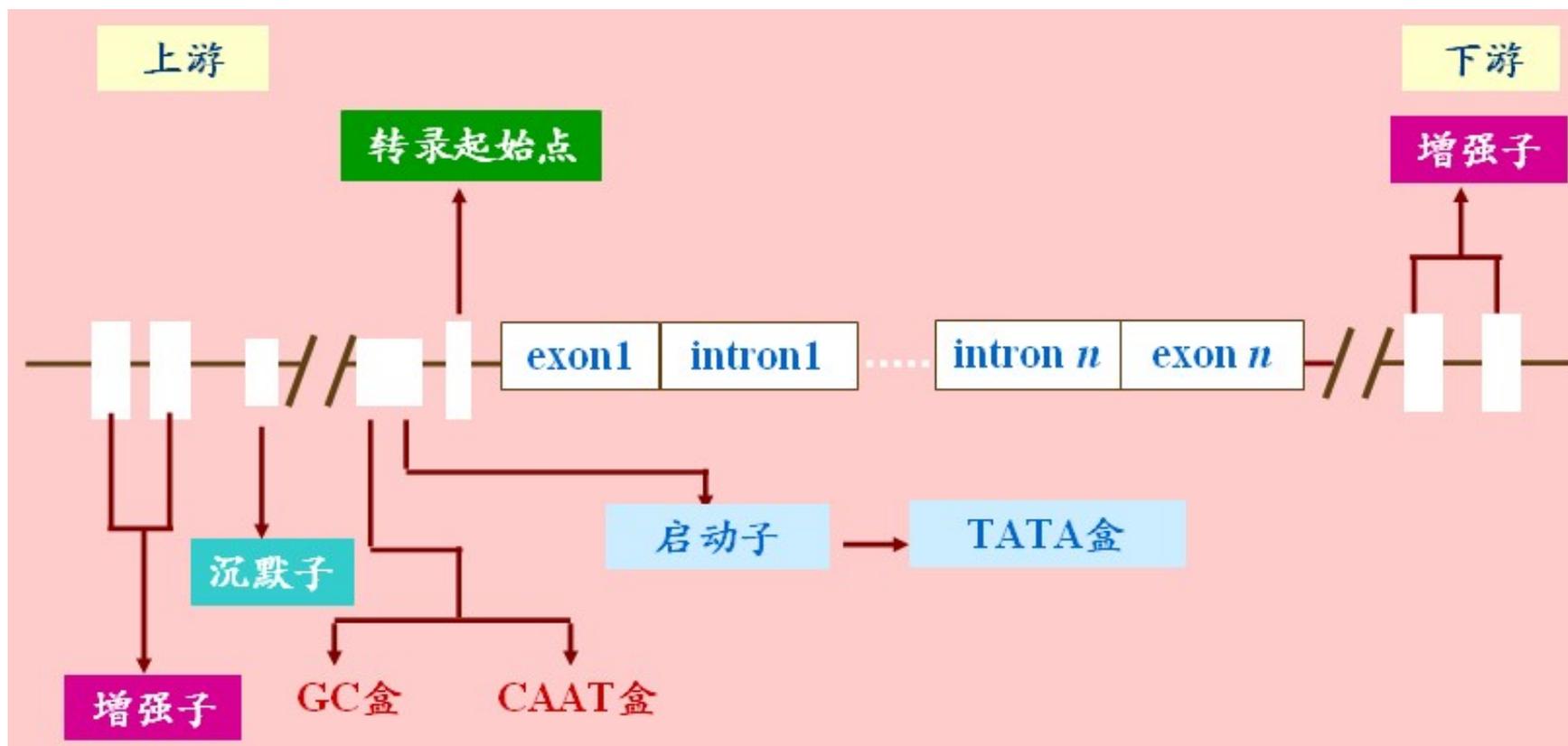
## (4) DNA甲基化（去甲基化）

5-mC — CpG岛

N<sup>6</sup>-mA

7-mG

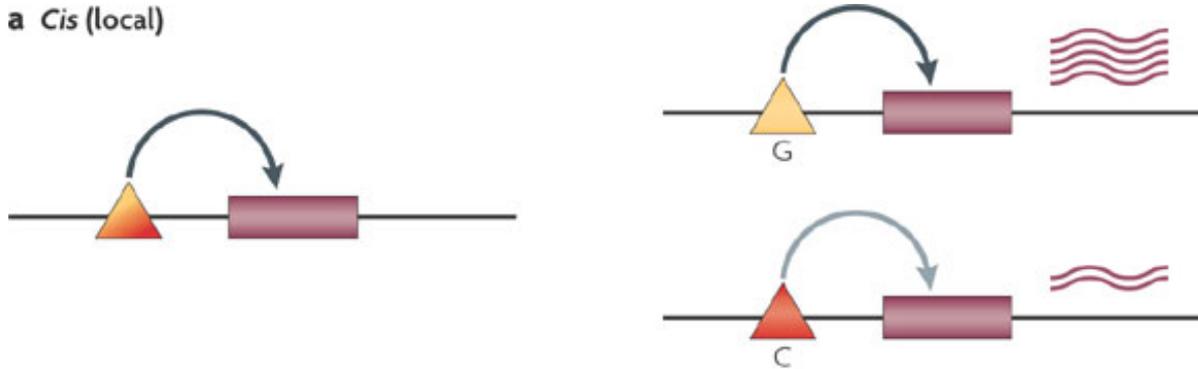
## 2. 转录水平的调控



真核基因的结构示意图

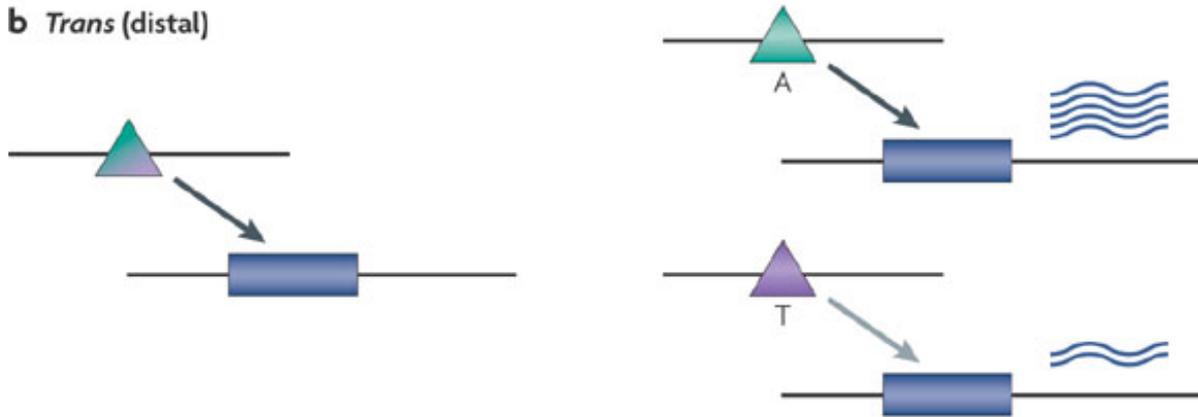
# 反式与顺式作用

a Cis (local)



顺式作用  
调节自身基因

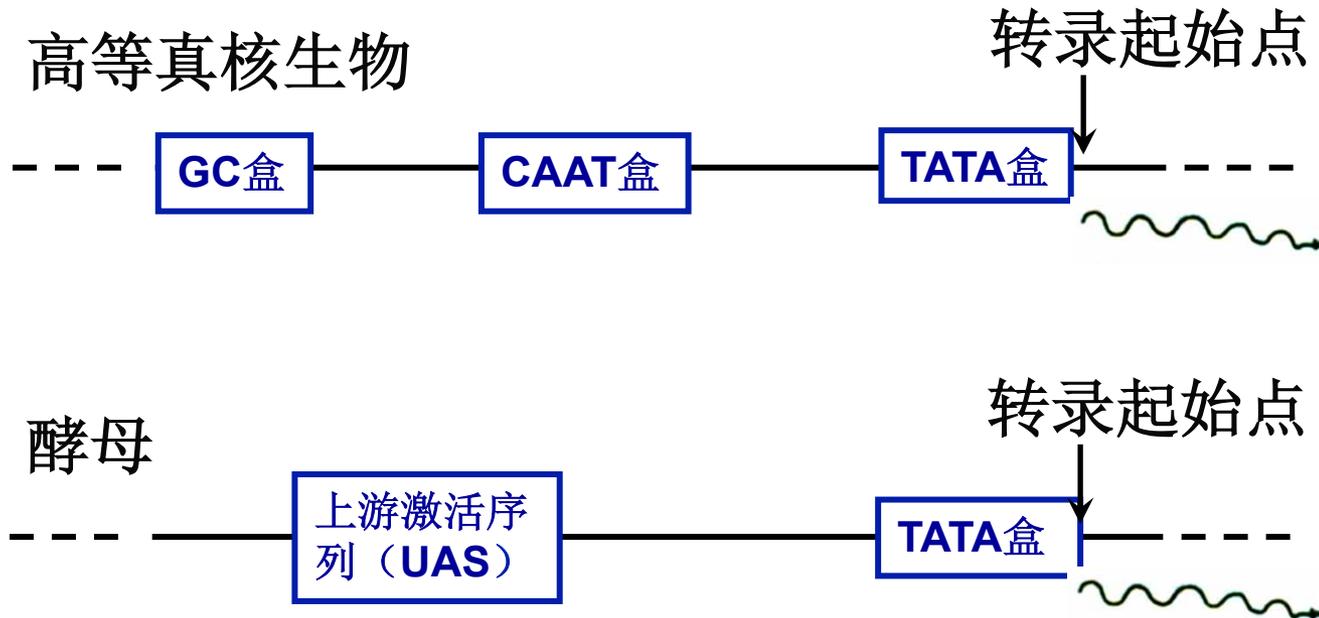
b Trans (distal)



反式作用  
与另一基因  
顺式作用元件  
结合

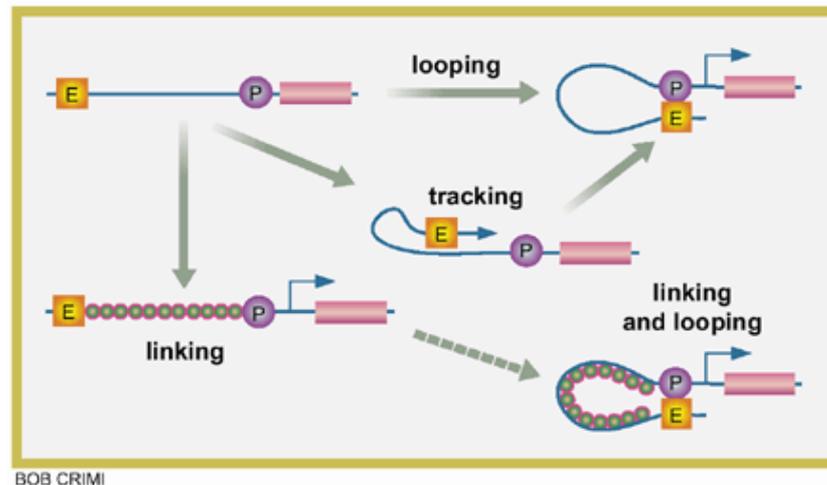
## 2.1 顺式作用元件调控作用

- a. **启动子**: 真核基因启动子是RNA聚合酶结合位点周围的一组转录控制组件，至少包括一个**转录起始点**以一个以上的**功能组件**。



## 2.1 顺式作用元件调控作用

b. 增强子：位于转录起始点上游（多数）、下游、内含子，有的相距达 1 kb 的 DNA 序列，长度  $\leq 20\text{bp}$ ，与转录激活子结合，在合适转录因子存在时表达某一基因，或通过竞争转录不同的基因。



增强子与启动子的通讯机制 E增强子/P启动子

## 2.1 顺式作用元件调控作用

- c. 沉默子: 某些真核基因转录调控区中抑制或阻遏基因转录的一段（数百bp）DNA序列。沉默序列促进局部DNA的染色质形成致密结构，从而阻止转录激活因子结合DNA，是基因转录的负性调节因素。

## 2.2 反式作用因子

转录因子按照功能分类:

### ①基本转录因子(general transcription factors)

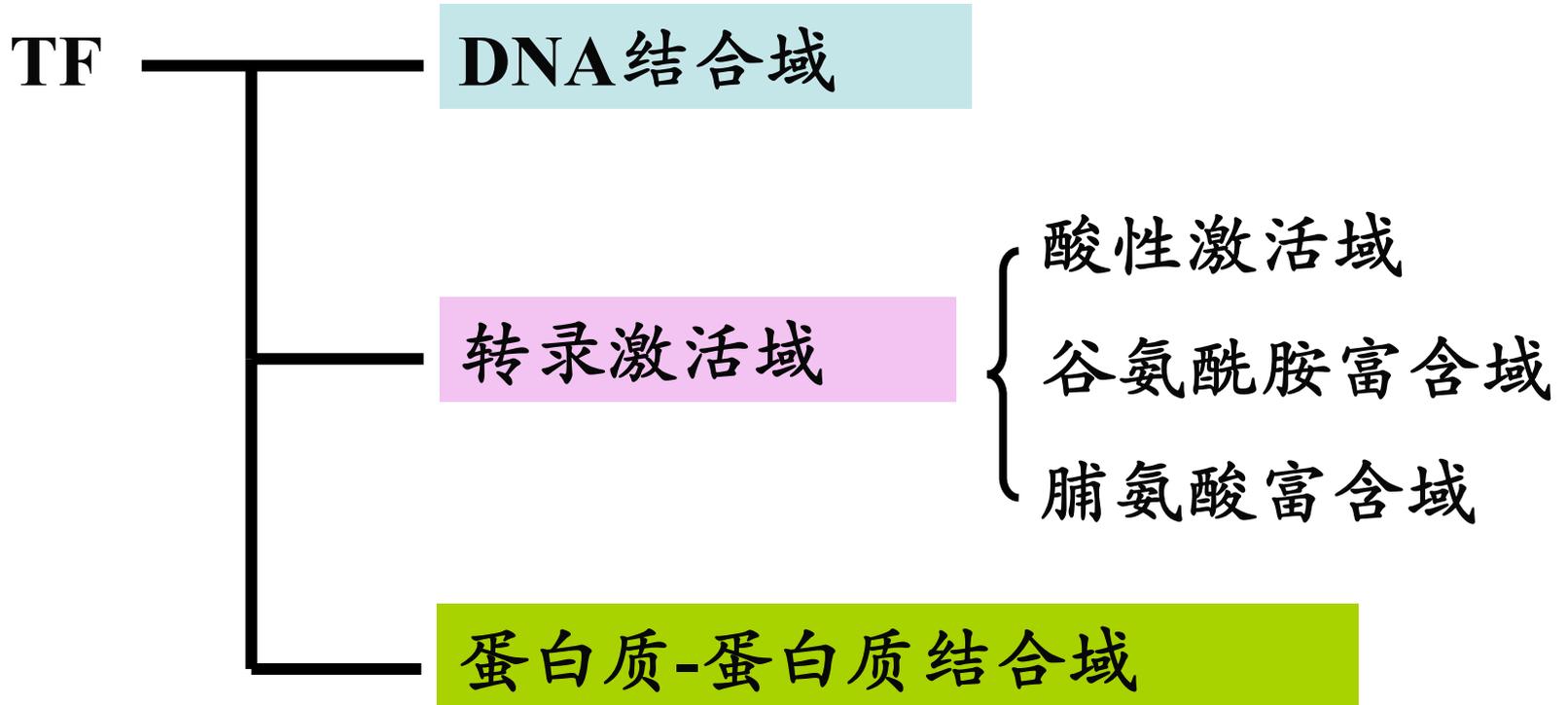
是RNA聚合酶结合启动子所必需的一组蛋白因子，决定三种RNA(mRNA、tRNA及rRNA)转录的类别。

### ②特异转录因子(special transcription factors)

为个别基因转录所必需，决定该基因的时间、空间特异性表达。

- 转录激活因子
- 转录抑制因子

# 转录因子的结构



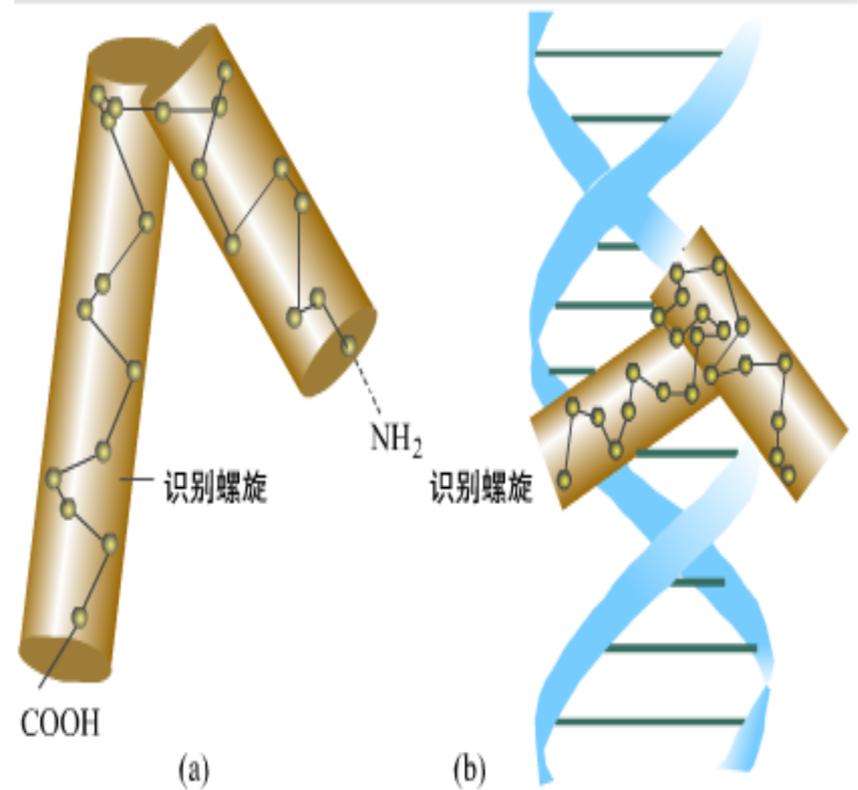
(二聚化结构域)

# 转录因子含有不同的DNA结合域

- 螺旋-转角-螺旋是转录因子中的常见的DNA结合域
- 同源异型域结构与HTH结构域类似
- 锌指结构是一类含锌离子转录因子的DNA结合域
- 亮氨酸拉链结构域既可介导结合DNA又可介导蛋白质二聚体化
- 碱性螺旋-环-螺旋结构域也可同时介导结合DNA和蛋白质二聚体化

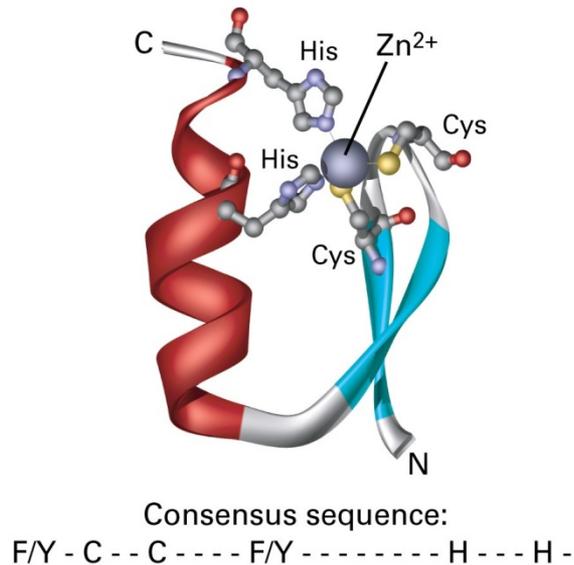
## ① 螺旋-转角-螺旋 (Helix-turn-helix)

- 最常见DNA结合域之一
- 最早在原核生物中发现 (例: CAP)
- $\alpha$  螺旋识别、进入DNA双螺旋结构的大沟



转录因子中螺旋-螺旋结构(a)以及与DNA的相互作用(b)

## ② 锌指 (Zinc-fingers)



Cys 半胱氨酸  
His 组氨酸

- 最常见**DNA**结合域之一
- 约有**30**个氨基酸残基
- 其中**4**个**AA**残基  
(**2**个**Cys**, **2**个**His**或**4**个**Cys**)

配位键

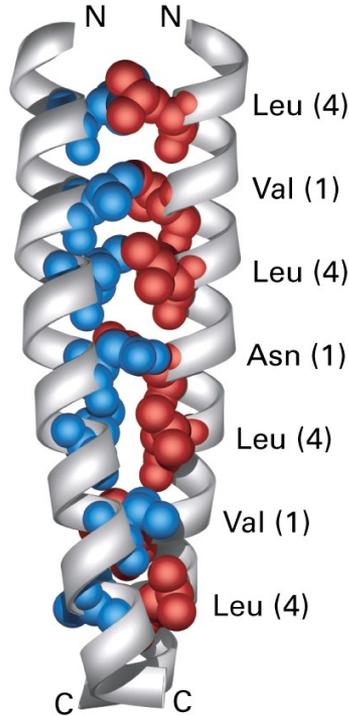
$Zn^{2+}$

↓  
锌指

- 与**DNA**双螺旋大沟结合。
- 存在于多种真核转录因子
- 具多个**锌指**结构

### ③ 亮氨酸拉链 (Leucine-zippers)

(c) Coiled coil motif



Heptad repeat:  
[V/N/M] -- L ---

Leu 亮氨酸  
Val 缬氨酸  
Asn 天冬酰胺

- 一段肽链中每隔**6**个氨基酸即有一个**Leu**  
亲水面：亲水氨基酸组成  
疏水面：**Leu**组成  
(亮氨酸拉链条)
- 可形成二聚体 (发挥作用)  
(同二聚体/异二聚体)
- **DNA**的结合域：  
拉链区以外结构

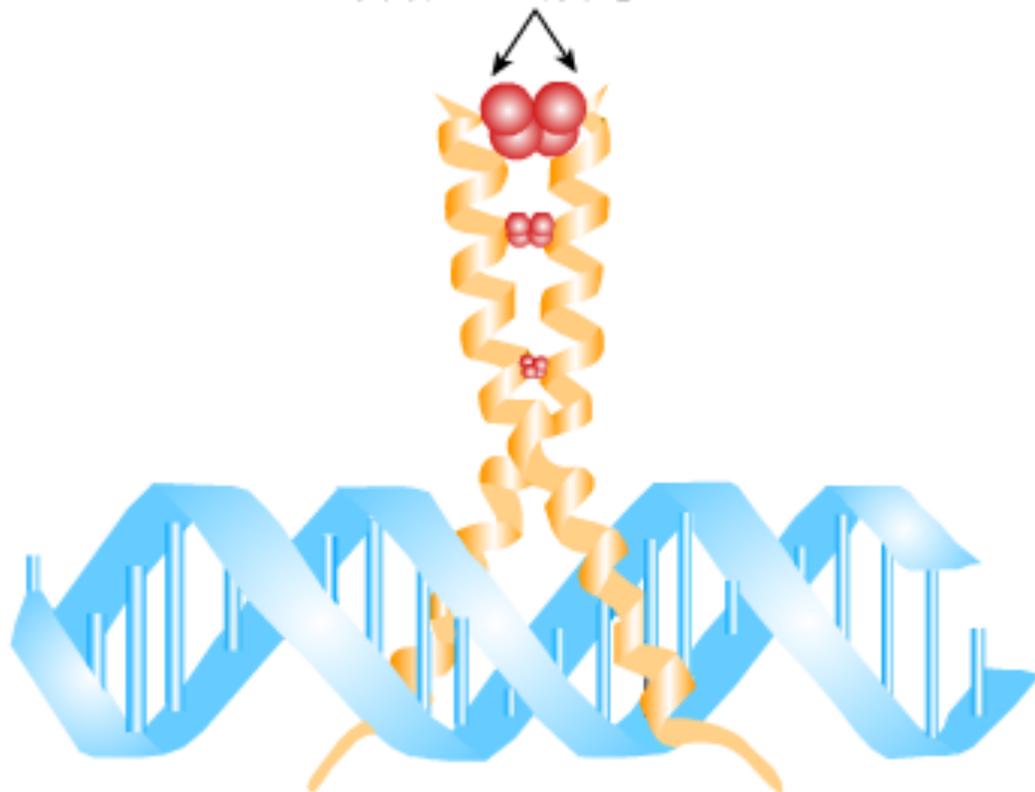
位于两个 $\alpha$ 螺旋上的  
Leu彼此通过  
疏水相互作用  
形成二聚体

结合DNA部分



(a)

球代表Leu的侧链基团



(b)

- (a) 两个 $\alpha$ -螺旋通过螺旋中的亮氨酸拉链区形成倒Y型二聚体  
(b) 亮氨酸拉链二聚体结合DNA双螺旋的大沟

#### ④ helix-loop-helix (螺旋-环-螺旋)

- $\alpha$ -螺旋有兼性
- 形成二聚体
- 有利于其与DNA结合



## 2.3 激素反应元件

固醇类激素、甲状腺激素、维甲酸类激素等激素与细胞核内的特异性受体，即特异基因调节蛋白结合，形成的激素-受体复合物结合到DNA特定的基因调节序列——激素反应元件(hormone response elements, HREs)，再通过与其他调节因子的相互作用，活化或抑制相邻基因的表达。

# 几种不同的激素反应元件

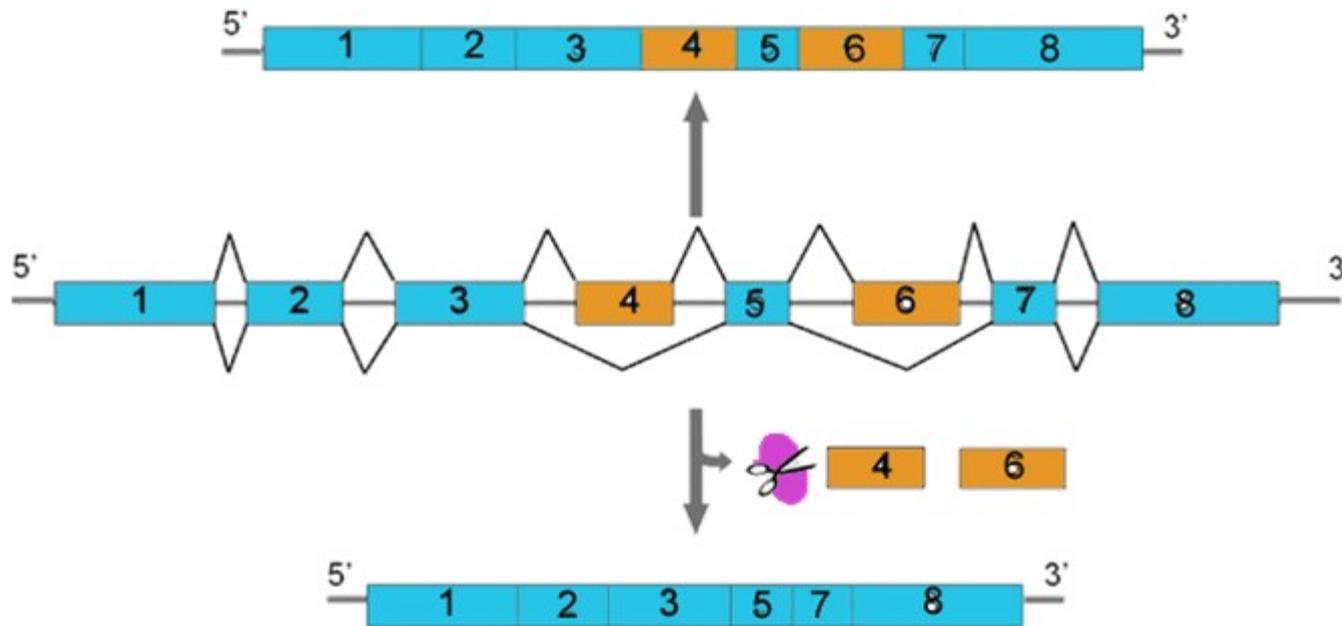
受体	共同结合序列*
男性激素 (Androgen)	GG(A/T)ACAN <sub>2</sub> TGTTCT
糖皮质激素 (Glucocorticoid)	GGTACAN <sub>3</sub> TGTTCT
维甲酸 (Retinoic acid)	AGGTCAN <sub>5</sub> AGGTCA
维生素D (Vitamin D)	AGGTCAN <sub>3</sub> AGGTCA
甲状腺激素 (Thyroid hormone)	AGGTCAN <sub>3</sub> AGGTCA
类维生素A (Retinoid X <sup>+</sup> )	AGGTCANAGGTCANAGGTCANAGGTCA

### 3。转录后调控

- 在真核生物中，蛋白质基因的转录产物必须经过加工才能成为成熟的mRNA分子。
- 加工过程包括三个方面：
  - 加帽
  - 加尾
  - 去掉内含子。
- 内含子剪切过程在基因表达的调控中具有重要意义。

# 选择性剪接

同一初级转录产物在不同细胞中可以用不同方式切割加工，形成不同的成熟mRNA分子，使翻译成的蛋白质在含量或组成上都可能不同。



人视黄醛还原酶mRNA的选择性剪接

# 编辑加工可增加mRNA分子信息的内涵

某些mRNAs在翻译前被编辑(editing)。

**结果：**转录后编辑过程插入了4个U残基，从而改变了转录本的翻译读码框。

**机制：**尚不清楚。研究人员已经发现线粒体转录一类特殊的RNA分子，其3'端有一段 poly(U)，其5'端序列与mRNAs被编辑的区域互补，被称为引导RNA (guide RNA)。引导RNA可能作为编辑过程的模板，并将其3'端的U转移给被编辑的mRNAs。

# RNA干涉是一种基因转录后沉默机制

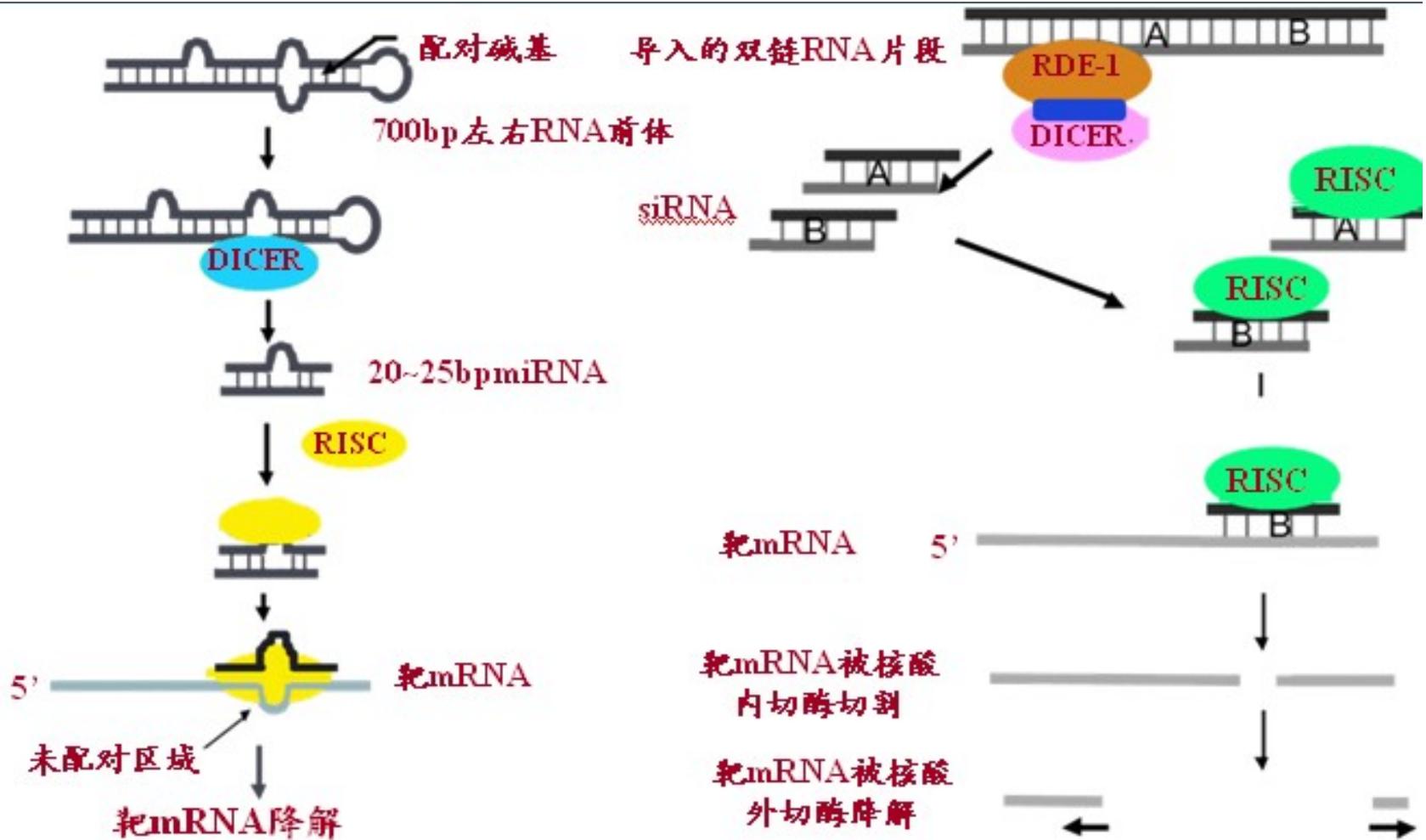
## RNA干涉

在高等真核生物中发现有一类**小RNAs** (small RNAs)介导的特殊基因的沉默。这是由于此类小RNAs与mRNAs（经常是3'UTR）相互作用，导致mRNA降解或者翻译抑制，使mRNA及其相应基因无法表达而沉默（silence）。

### 意义:

控制至少某些生物体的适时发育。它也是一种保护生物体免受RNA病毒侵袭和控制转座子活性的机制。

# miRNA 与 siRNA 使靶 mRNA 沉默机制



## 4. 翻译水平的调控

(1) mRNA 加尾: 20 PolyA → hundreds of Poly A.

种子中mRNA加尾后才翻译。

(2) 阻抑蛋白与 mRNA 结合 → 翻译受阻。

低铁状态



高铁状态



IRE-BP对铁蛋白mRNA翻译的调节

## 5。 翻译后的调控

a. 蛋白质折叠： 蛋白质 + 分子伴侣 → 折叠

b. 蛋白酶切割：

末端切割： 原蜂毒（无毒） → 蜂毒（有毒）

多聚蛋白质的切割：

c. 蛋白质化学修饰：

乙酰基、甲基、磷酸基、糖基 → N端、C端 或者侧链。

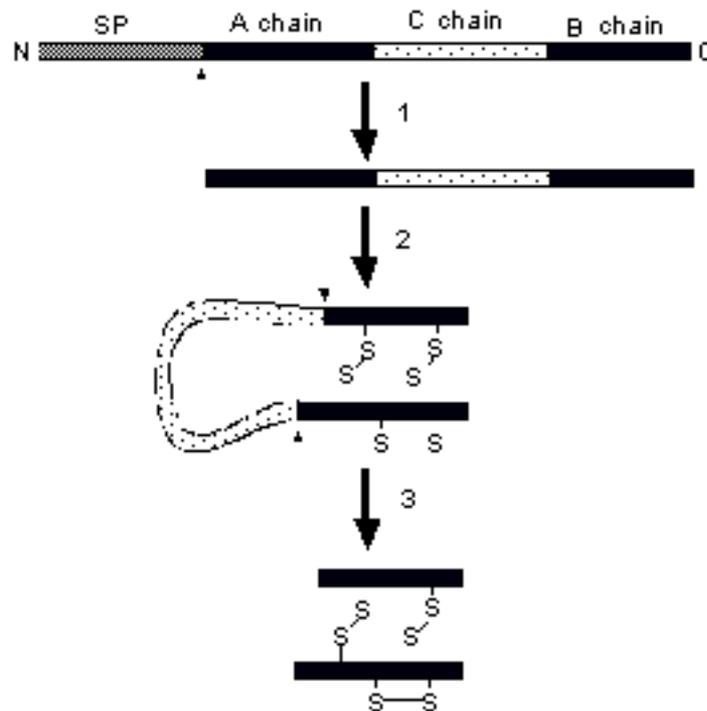
磷酸化：

糖基化： Ser、Thr O-糖基化

Asn N-联糖基化

d. 蛋白质内含子

## 胰岛素的切割



前体胰岛素

胰岛素原

胰岛素

图 8-36 前体胰岛素原的加工过程

1. 信号肽切除后形成胰岛素原; 2. 切除中间的 C 链; 3. 经二硫键将 A、B 链连接成胰岛素分子. 小箭头处表示切割位点。

信号肽:

N-端疏水性强的氨基酸组成, 与膜脂容易结合,



内质网膜运输。切除后蛋白质有活性。

# 人类的ABO血型

- 控制**ABO**血型的是一个复等位基因座位，编码负责将糖基加到红细胞膜上的糖蛋白分子上的酶。
- 三个等位基因，编码三个不同的酶
- 将**N - 乙酰 - 半乳糖胺 (N - acety - galactosamine)** 加到糖蛋白上，**A**血型
- 将半乳糖 (**galactose**) 加到糖蛋白上，**B**血型
- 第三个基因编码的酶无功能，不能将任何糖加到糖蛋白上，**O**血型

# 蛋白质内含子

**Intein**

**Extein**

**Intein**



成熟蛋白质



有核酸内切酶活性

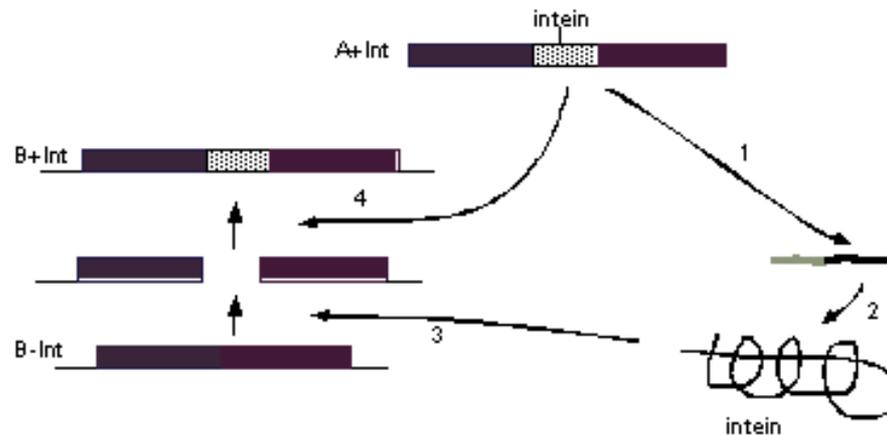
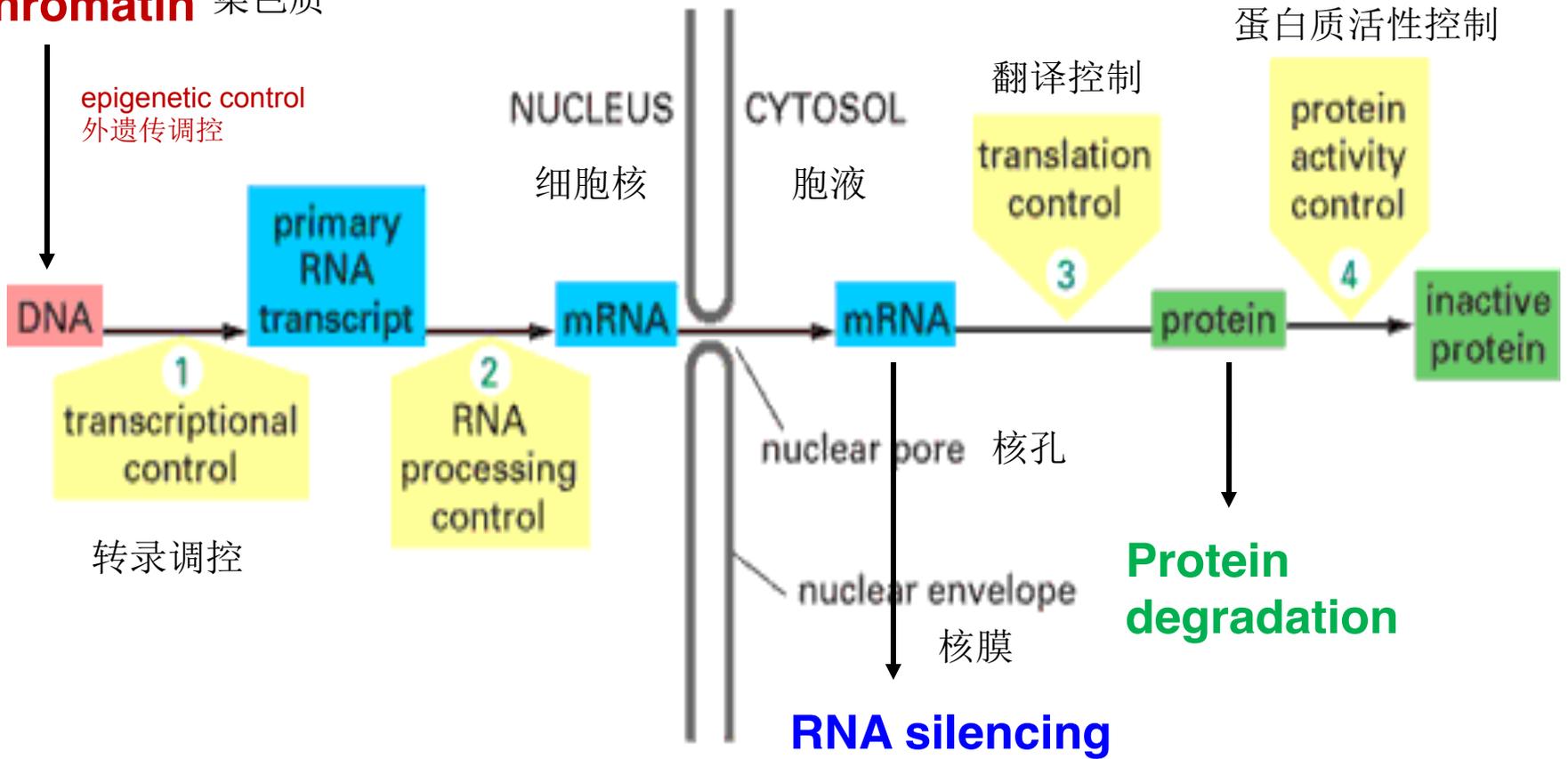


图 8-37 蛋白质内含子的切割及跳跃。

1. 具有内含子的基因(A+Int)转录翻译形成蛋白质；2. 蛋白质内含子从多肽链上切割下来；3. 切下来的内含子作为内切酶将不含内含子的等位基因(B-Int)切开；4. A+Int 基因中的内含子序列插入到 B-Int 中，形成 B+Int 基因。

# 基因表达的多级调控

**Chromatin** 染色质



一般而言的基因表达调控范畴

谢 谢

# 基因扩增

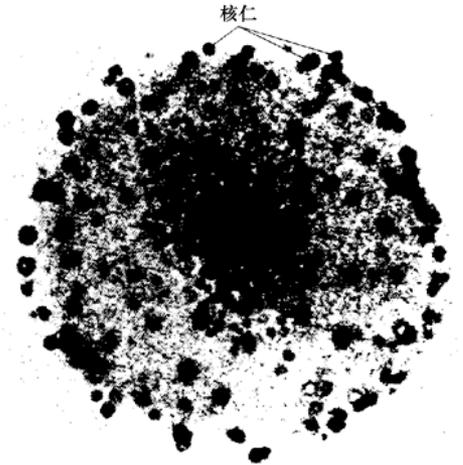
某些基因的拷贝数**专一性**大量增加的现象，它使细胞在短期内产生大量的基因产物以满足生长发育的需要，是基因表达调控的一种方式

## 非洲爪蟾的卵母细胞

rDNA的拷贝数目：

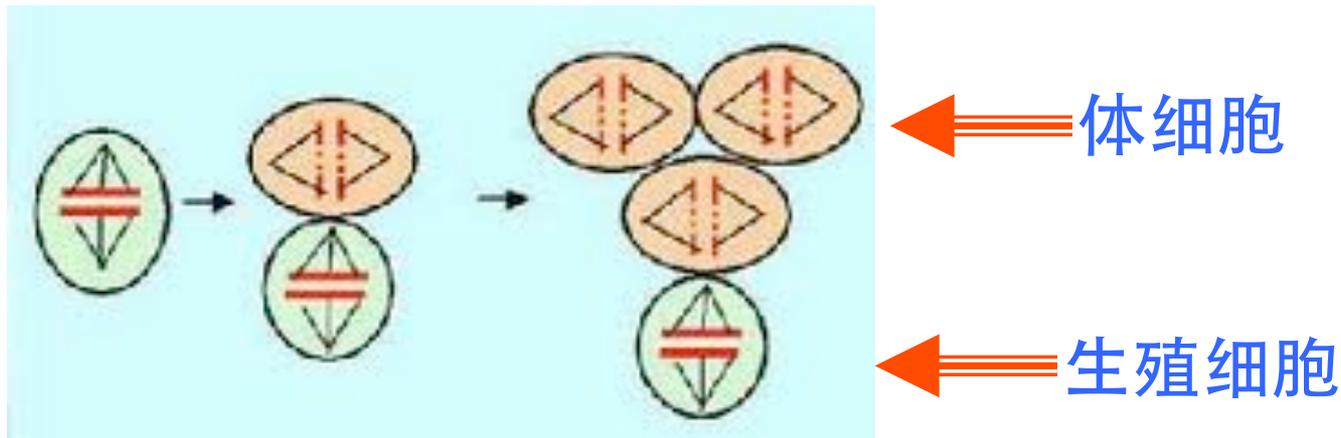
500份  $\Rightarrow$   $2 \times 10^6$ 份，可装配 $10^{12}$ 个核糖体

当胚胎期开始，增加的rDNA便失去功能并逐渐**消失**



# 基因丢失

有的生物在个体发育的早期在体细胞中要丢失部分染色体，而在生殖细胞中保持全部的基因组。



马蛔虫受精卵的早期分裂

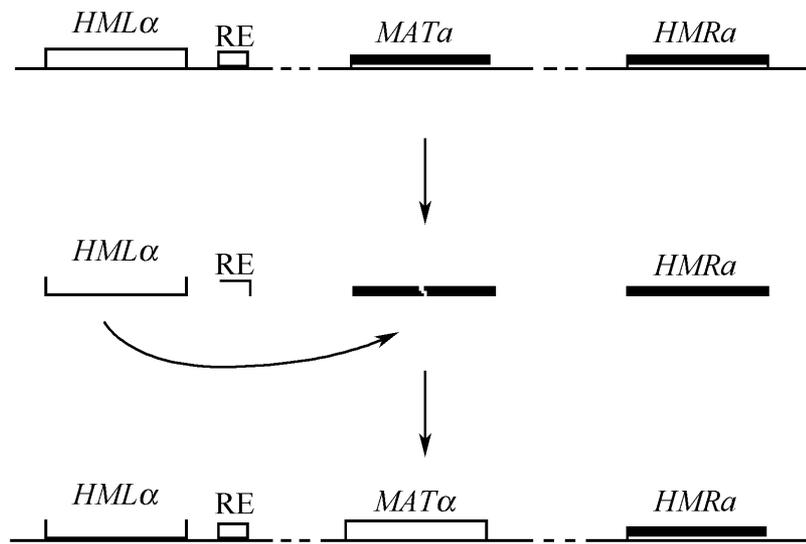
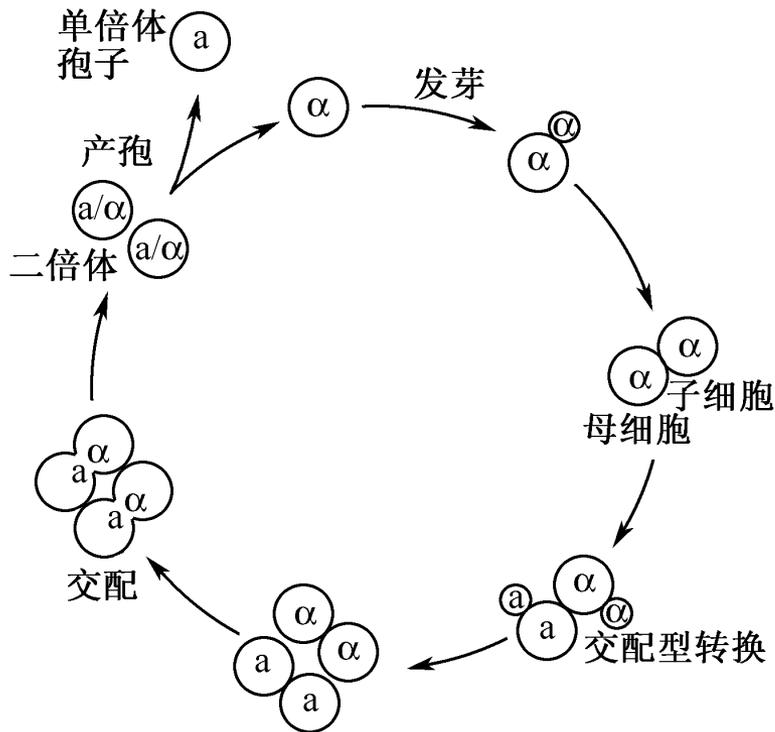


# 基因重排

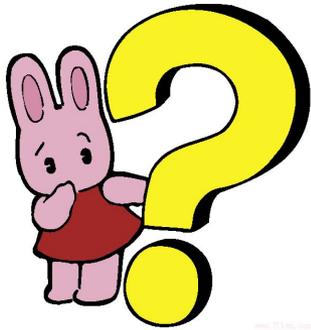
DNA分子中核苷酸序列的重新排列。序列重排可以形成新的基因，也可以调节基因的表达。

重排是由基因组中特定的遗传信息决定的，重排后的基因序列转录成mRNA，翻译成新的蛋白质。

# 基因重排----酵母交配型转换



## 基因重排----动物抗体基因重排



- **抗体**：指机体的免疫系统在**抗原**刺激下，由**B淋巴细胞**或**记忆细胞**增殖分化成的浆细胞所产生的、可与相应抗原发生**特异性结合**的**免疫球蛋白**。
- 人体可产生 $10^8$ 以上不同的抗体分子。
- 人类基因组中编码蛋白质的基因大概只有**30000**个左右。
- 编码抗体分子需要的基因是人体基因总数的**1000**倍!

# 抗体的基本结构

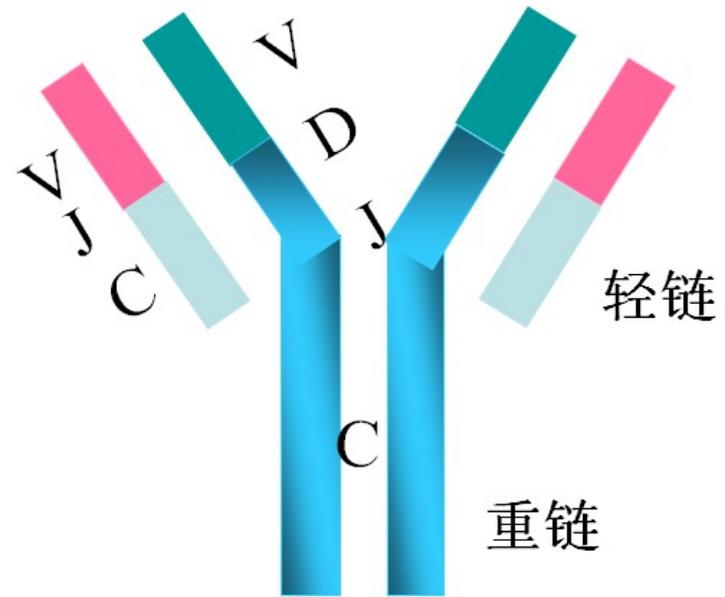
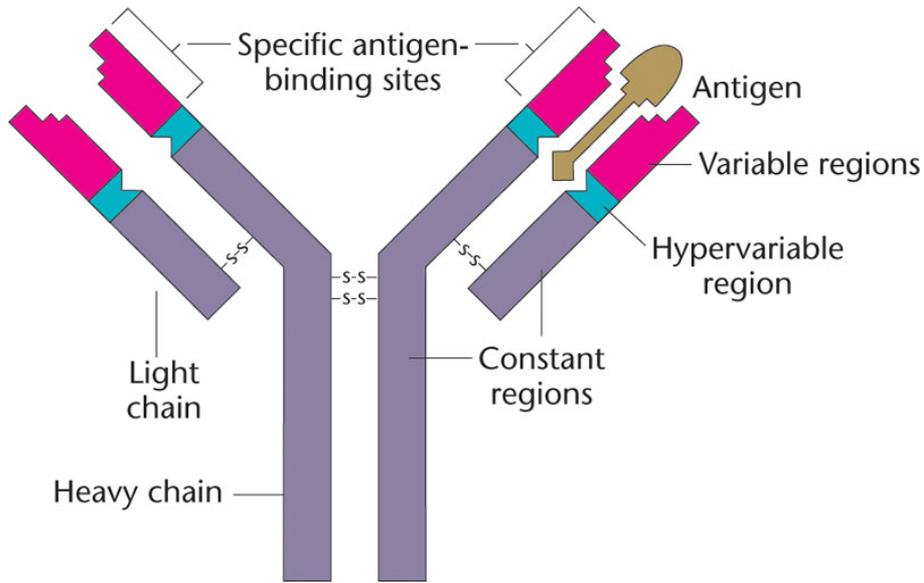


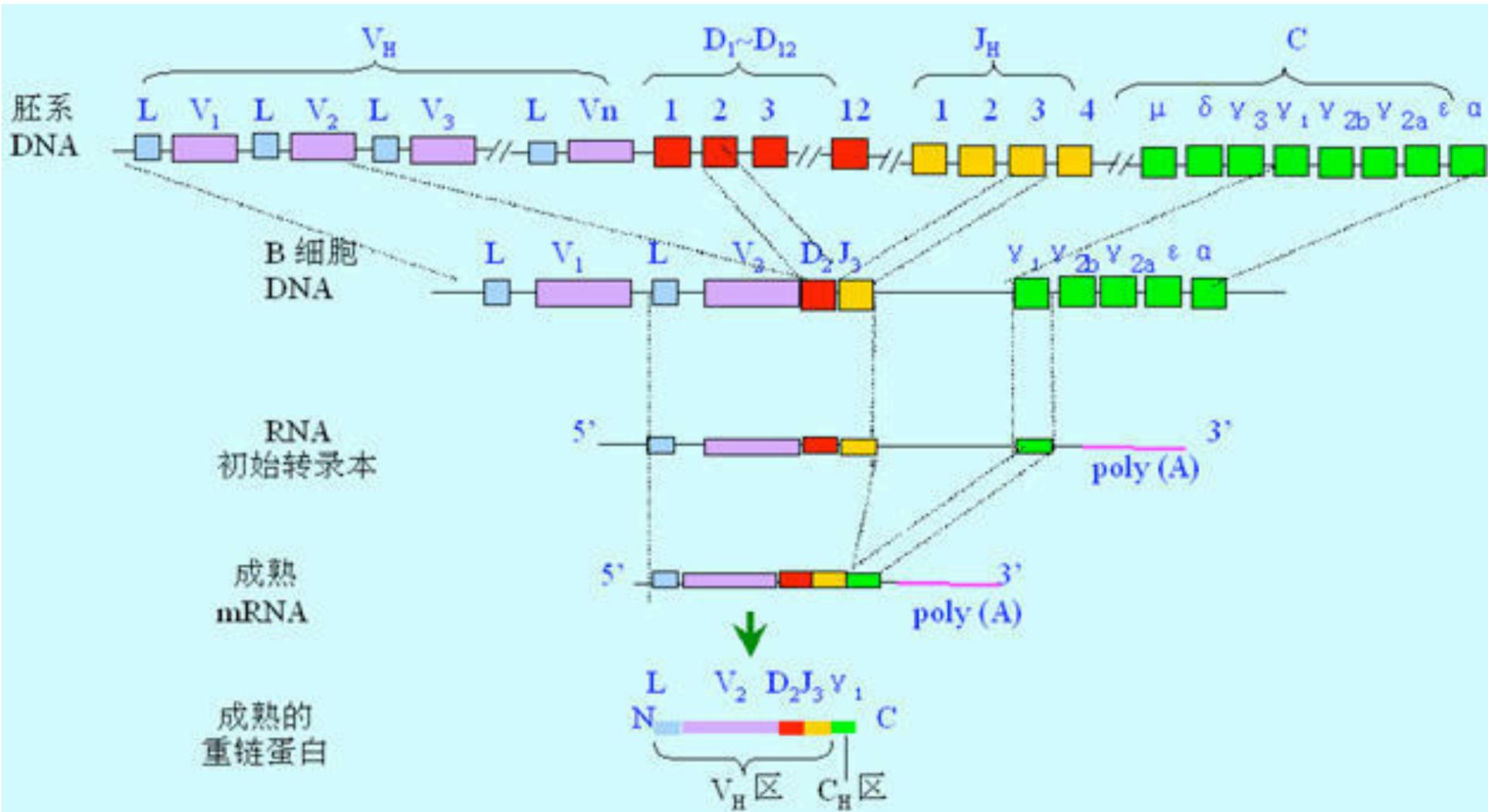
表18-5 不同的Ig家族的V.D.J.C基因数

家族	V		D		J		C	
	人	小鼠	人	小鼠	人	小鼠	人	小鼠
L $\lambda$	<300	2			76	4	>6	4
L $\kappa$	<300	~1000			5	5	1	1
H	~300	>1000	~30	12	4	4	9	8

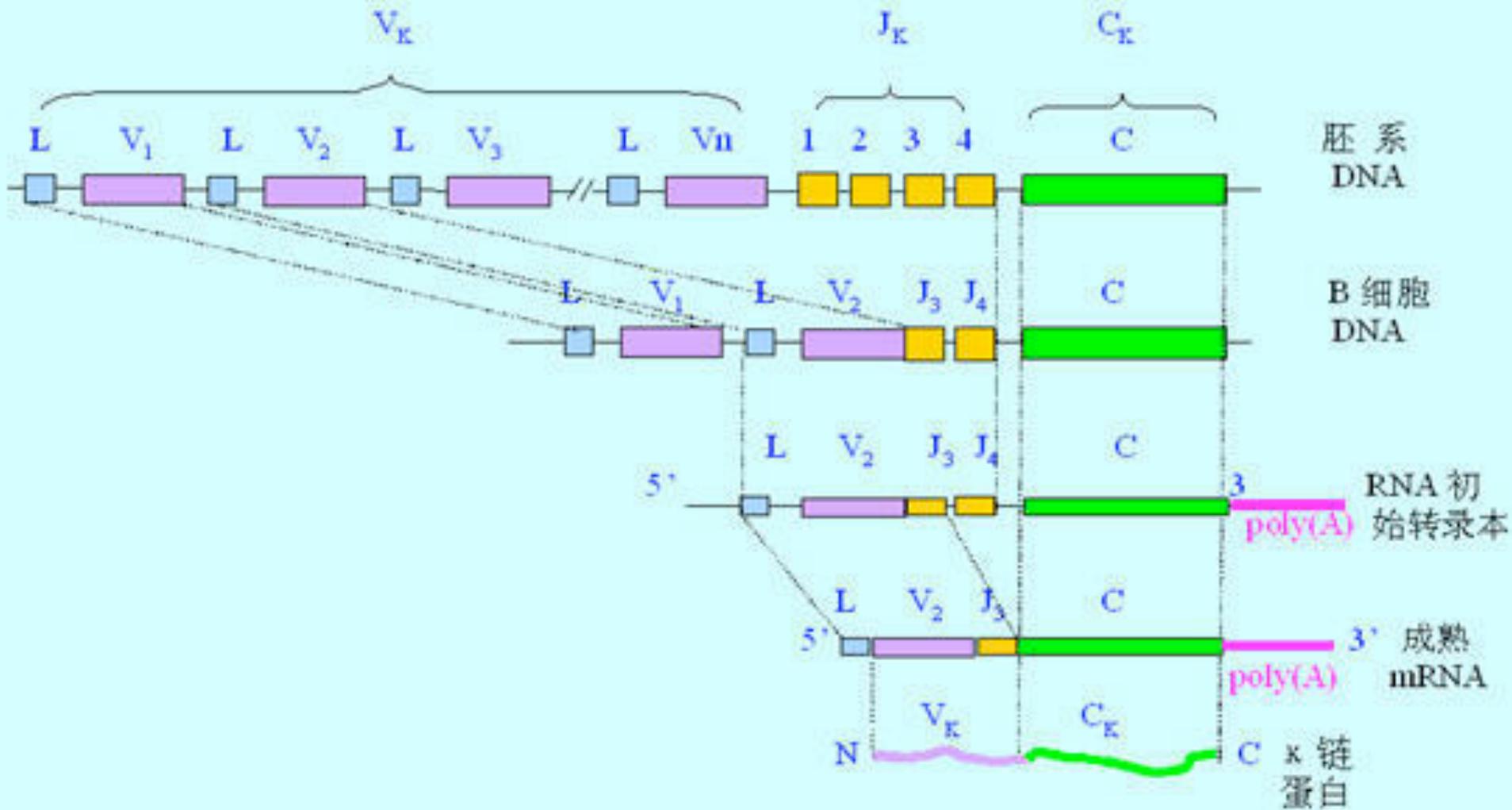
# 产生免疫球蛋白分子多样性的遗传控制

- ▶ 重链和轻链的**不同组合**， $\kappa$ 、 $\lambda$ 、H；
- ▶ 在**重链**中，V、D、J和C片段的组合；
- ▶  **$\kappa$ 轻链**中V和C的组合；
- ▶  **$\lambda$ 轻链**中V、J和C的组合；
- ▶ 基因片段之间的连接点也可以在几个bp的范围内移动。
- ▶ 因此，可以从约300个抗体基因片段中产生 **$10^9$** 数量级的免疫球蛋白分子。

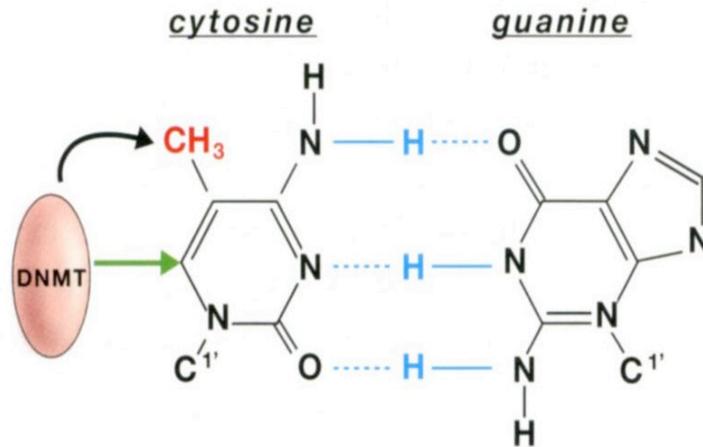
# 重链基因的重排



# κ轻链基因的重排



# DNA的甲基化



- 甲基化多发生在5' —CG—3' 二核苷酸对上。
- 有时CG二核苷酸对上的两个C都甲基化，称为**完全甲基化**，只有一个C甲基化称为**半甲基化**。

## 甲基化可以调控基因表达

- DNA的甲基化可以引起基因的失活。
- 活跃表达的基因都是甲基化不足的基因。表达活性与甲基化程度呈负相关。
- 甲基化的程度可以在转录的充分激活和完全阻遏之间起调节作用。

