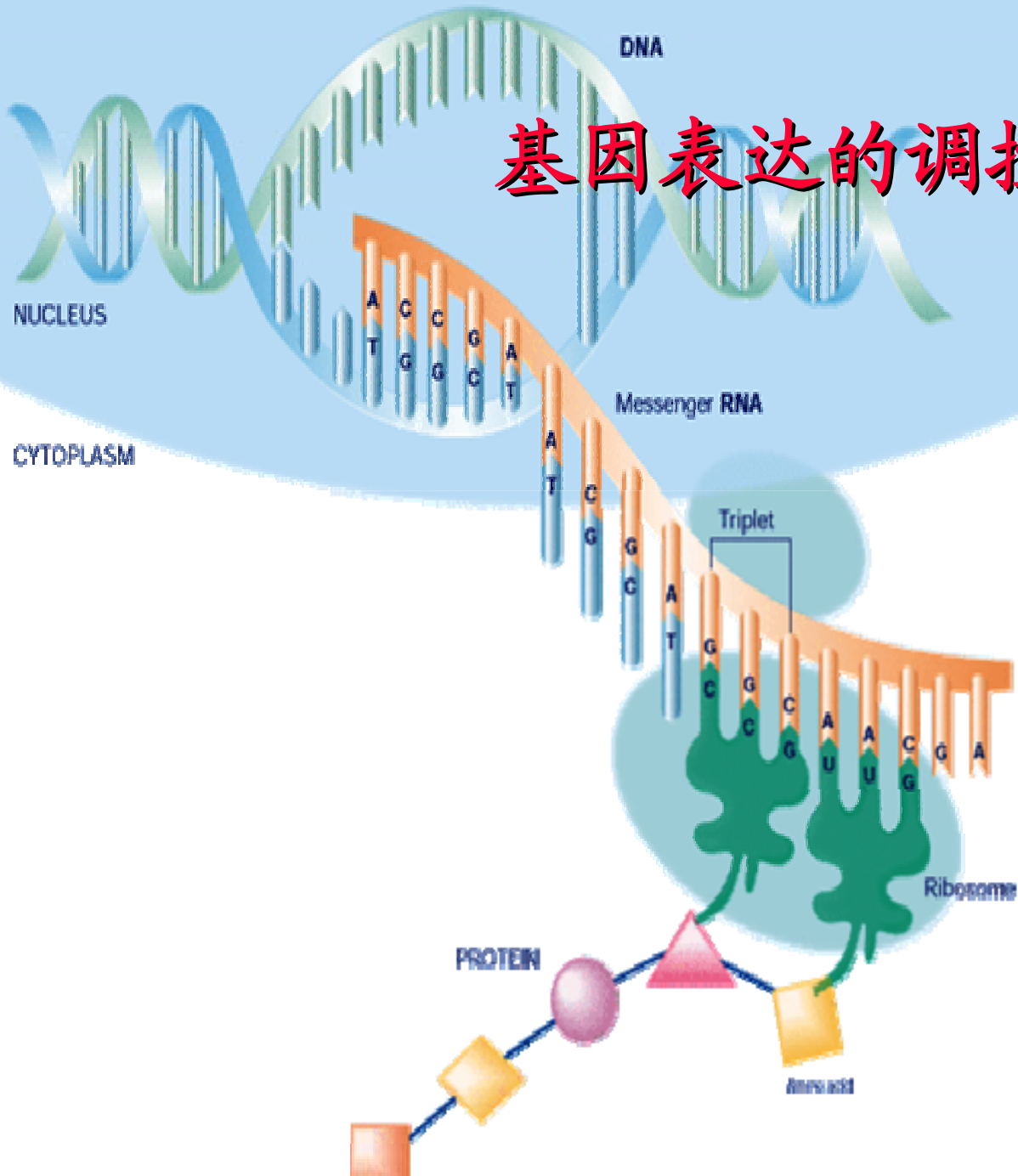


# 基因表达的调控



- 基因表达=基因转录+翻译

- 基因表达的调控:

- ◀ 生物体随时调整不同基因的表达状态,以  
适应环境、维持生长和发育需要。

- ◀ 主要是转录水平的调控

- ◀ 基因转录的调节:

1. DNA序列

2. 调控蛋白

3. DNA-蛋白质相互作用

→ RNA聚合酶  
活性的影响

● 基因表达的调控方式:

- 阻遏
- ◀ 负调控: 调控蛋白+DNA序列 → 基因的表达  
(相应蛋白质降低)
- 诱导
- ◀ 正调控: 调控蛋白+DNA序列 → 基因的表达  
(相应蛋白质增加)

# 第一节 原核生物基因表达的调控

● 方式	● 正调控 ● 负调控
● 特点	● 转录翻译偶联 ● 快速
● 调控机制 ——操纵子	● 乳糖操纵子 ——负、正调控 转录起始的调控 ● 色氨酸操纵子——负调控 转录起始、终止的调控

# 一、乳糖操纵子 (lactose operon)

- 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) .

- ◀ 一个操纵子

  - = 编码序列 (2-6)

  - + 启动序列 + 操纵序列 + (其他调节序列)

- 乳糖操纵子的发现:

- ◀ 细菌以葡萄糖为能量来源

- ◀ 葡萄糖充分时:

- 与葡萄糖代谢有关的酶基因 --- 表达

- 与其他糖代谢有关的酶基因 --- 关闭

- ◀ 葡萄糖耗尽时, 乳糖存在 (培养基):

- 与乳糖代谢有关的酶基因 --- 表达

- 与葡萄糖代谢有关的酶基因 --- 关闭

● 细菌对乳糖的利用及其相关的酶:

β 半乳糖苷酶  
(细菌中少量存在)

乳糖 (在通透酶作用下进入细菌)

β 半乳糖苷酶

(细菌中少量存在)

别位乳糖

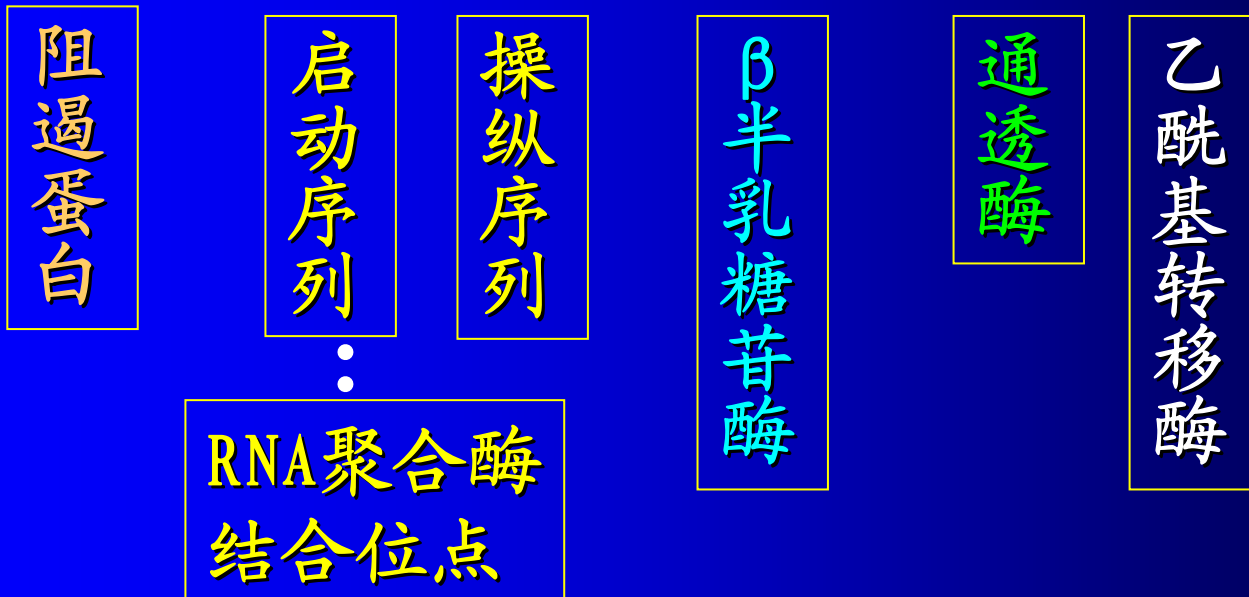
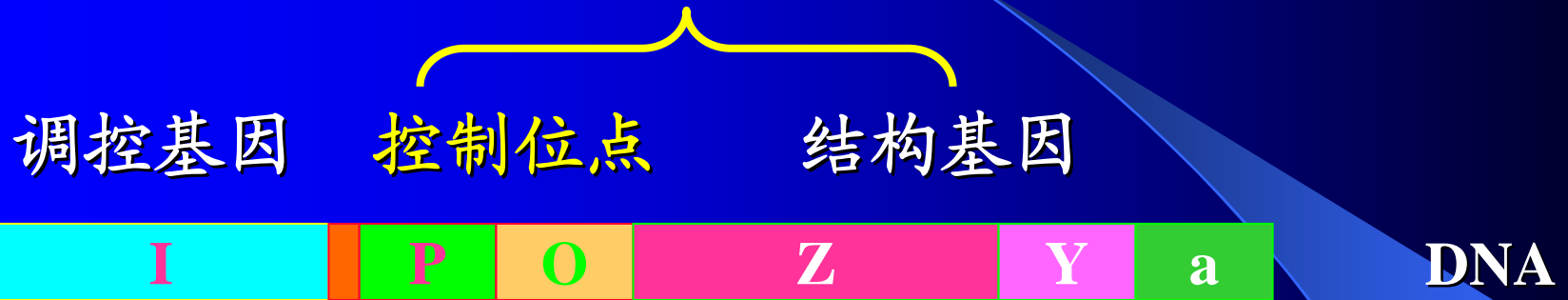
β 半乳糖苷酶

(细菌中少量存在)

葡萄糖+半乳糖

转乙酰基酶--功能未详

# (一) 乳糖操纵子 (lactose operon) 结构



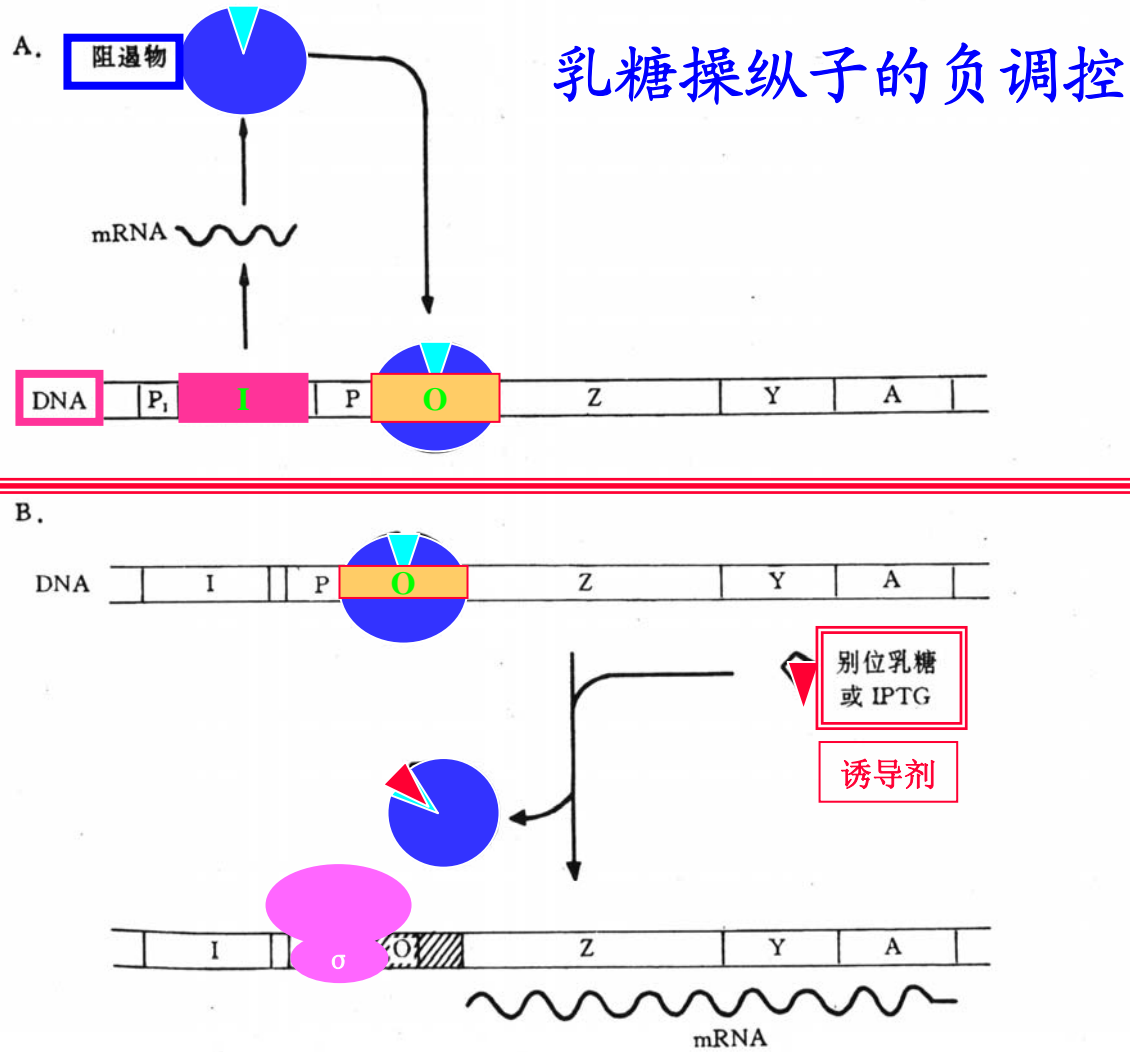


## (二) Lac阻遏物的作用——负调控

● Lac阻遏物	● 由基因I编码生成的蛋白质
● 结构特点	<ul style="list-style-type: none"><li>● 具有四级结构的蛋白质</li><li>● 具有4个相同亚基</li><li>● 每个亚基中都有一与诱导剂结合的部位</li></ul>
● 调控机制 (负调控)	● Lac阻遏物与O基因结合： 结构基因关闭
	● Lac阻遏物与诱导剂结合： 不与O基因结合，结构基因开放 RNA聚合酶结合，转录开始

## ● Lac操纵子诱导剂

● 生理性诱导剂	● 别位乳糖
● 实验常用诱导剂	● 异丙基硫代半乳糖 ( IPTG )

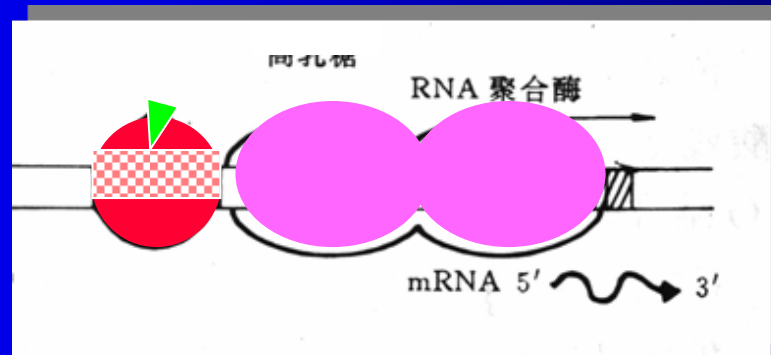


**图15-4** 在不存在诱导剂时,阻遏物对乳糖操纵子结构基因表达的阻遏作用;  
B. 诱导剂与阻遏物结合,使结构基因表达

### (三) CAP-cAMP复合物在乳糖操纵子表达中的作用——乳糖操纵子的正调控

低葡萄糖、高乳糖、高cAMP时：

- ❖ Lac 阻遏蛋白不封闭转录，
- ❖ CAP+ cAMP 加强转录。



## ● 葡萄糖存在时:

- 优先利用葡萄糖为能源。
- 与阻遏蛋白的存在有关  
—乳糖操纵子的负调控

### ➢ 与cAMP有关:



## ● 只有乳糖存在时:

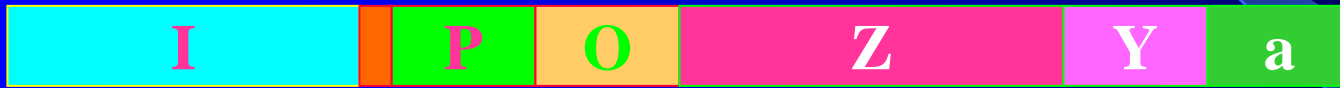
- 只能利用乳糖
- 解除阻遏蛋白的作用
- CAP-cAMP复合物的激活作用



- ❖ cAMP 在原核生物中的作用  
(饥饿信号)
- ❖ CAP (分解物基因激活物蛋白):
  - 有二个相同亚基的蛋白质
  - 一个与DNA结合的domain
  - 一个与cAMP结合的domain

# 乳糖操纵子 (lactose operon) 结构

调控基因    控制位点    结构基因



阻遏蛋白

启动序列

操纵序列

$\beta$ 半乳糖苷酶

通透酶

乙酰基转移酶

cAMP-CAP  
结合位点

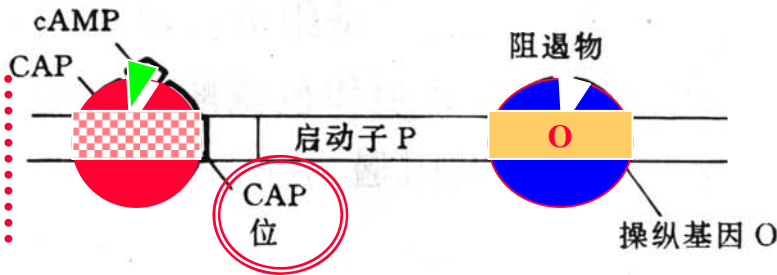
RNA聚合酶  
结合位点

# ➤ CAP- cAMP复合物 在乳糖操纵子表达中的作用---正调控

Lac 阻遏蛋白封闭转录时,  
CAP对该系统不发挥作用

条件2:

低葡萄糖  
高 cAMP  
低乳糖



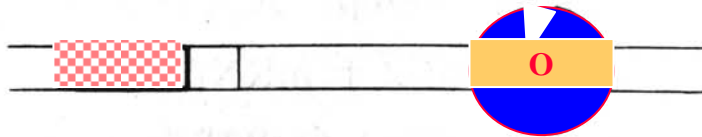
条件1:  
低葡萄糖  
高cAMP  
高乳糖

Lac 阻遏蛋白不封闭转录,  
CAP+ cAMP 加强转录。



条件3:

高葡萄糖  
低 cAMP  
低乳糖



条件4:

高葡萄糖  
低cAMP  
高乳糖

Lac 阻遏蛋白不封闭转录时,  
没有CAP存在,也无高效转录活性。



图15-5 葡萄糖和乳糖在乳糖操纵子基因表达中的联系效应

## ➤ 原核生物基因表达的一般情况 (乳糖操纵子)

● 环境条件的变化是相关基因表达的外界信号	➤ 葡萄糖、乳糖浓度的变化
● 基因表达的负调控	➤ Lac阻遏物与操纵基因
● 基因表达的正调控	➤ cAMP+CAP与相应的DNA序列
● 正、负调控协同表达	



## 二、色氨酸操纵子 (利用色氨酸作为能量来源)

### 1. 阻遏物对色氨酸操纵子的负调控 (转录起始)



催化分支酸转变为色氨酸  
的酶

## ● 阻遏物对色氨酸操纵子的负调控

➤ 阻遏物 + Trp → 结合操纵基因

相同二个  
亚基组成  
的蛋白质

共阻遏物

➤ 高Trp时: 阻遏物+Trp → 结合操纵基因

➤ 低Trp时: 阻遏物 → 不结合操纵基因

## 2. 衰减作用对色氨酸操纵子的调控(转录的终止)

➤ 衰减子 (attenuator) ---DNA

❖ 位于L基因中, 离E基因5'端约30-60bp, 长度140bp左右.

❖ 衰减子可转录形成**转录终止结构**, 使转录终止, 同时产生前导肽。

➤ 衰减作用:

高Trp 时: **衰减子 (DNA)** 起作用。



形成**转录终止结构**, 产生“**前导RNA**” (衰减子转录产物)



转录、翻译偶联, 同时产生“**前导肽**”

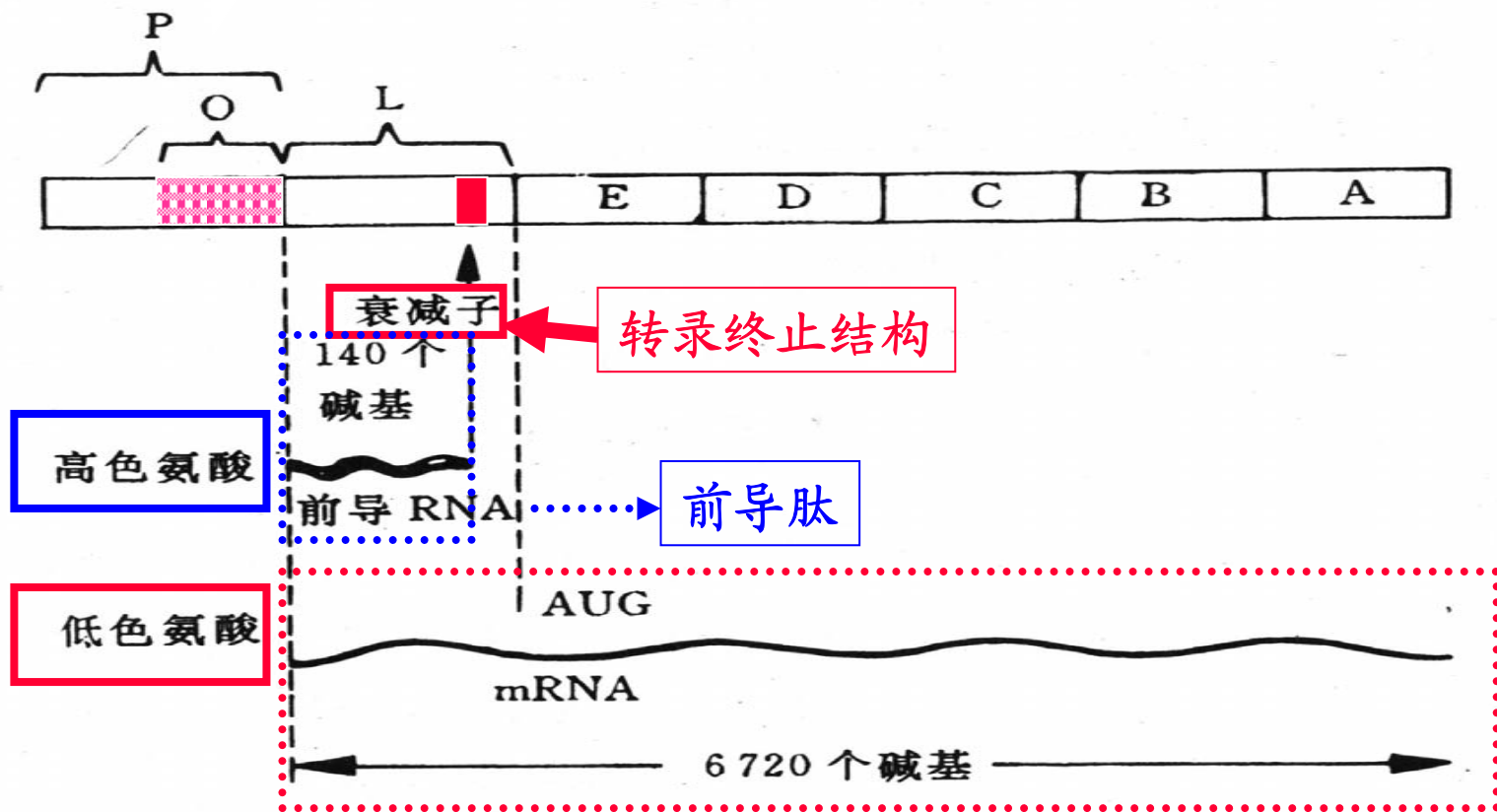
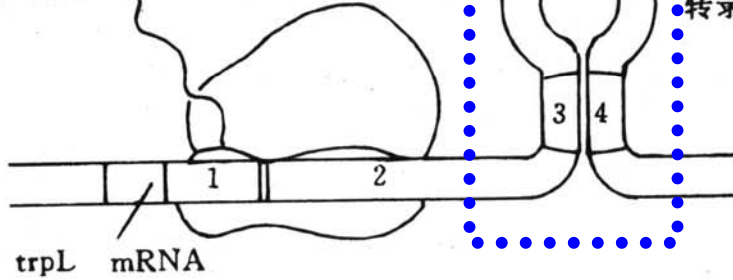


图15-6 色氨酸操纵子及相应的转录产物

(a) 高色氨酸

前导肽



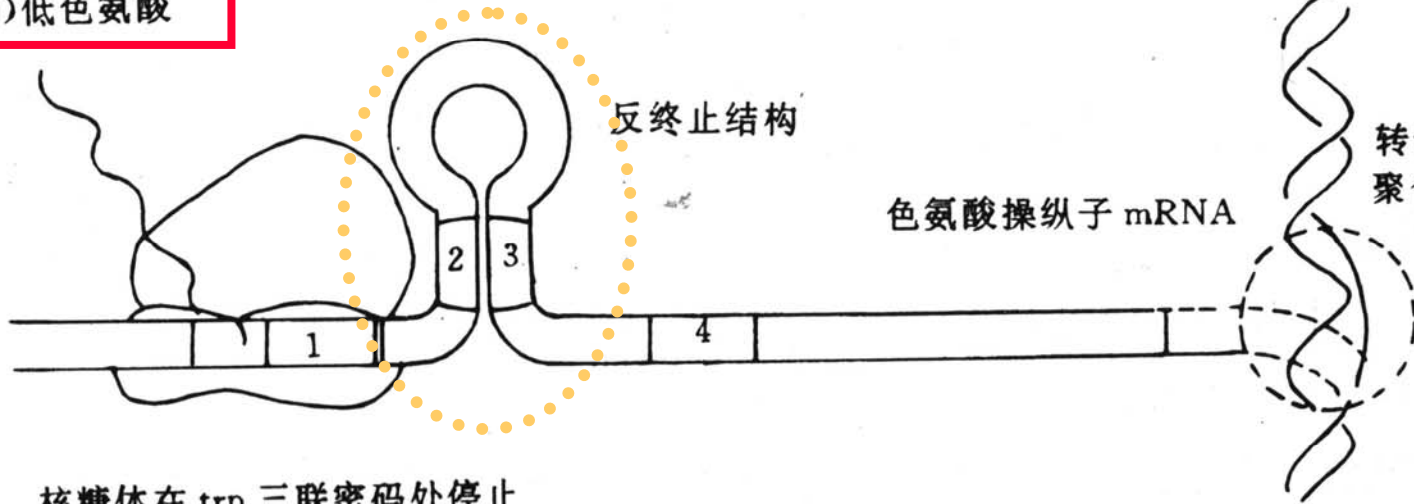
转录终止结构

原核生物转录、翻译偶联



终止的 RNA 聚合酶

(b) 低色氨酸



反终止结构

色氨酸操纵子 mRNA

转录 RNA 聚合酶

核糖体在 trp 三联密码处停止

图15-8

色氨酸操纵子的衰减作用



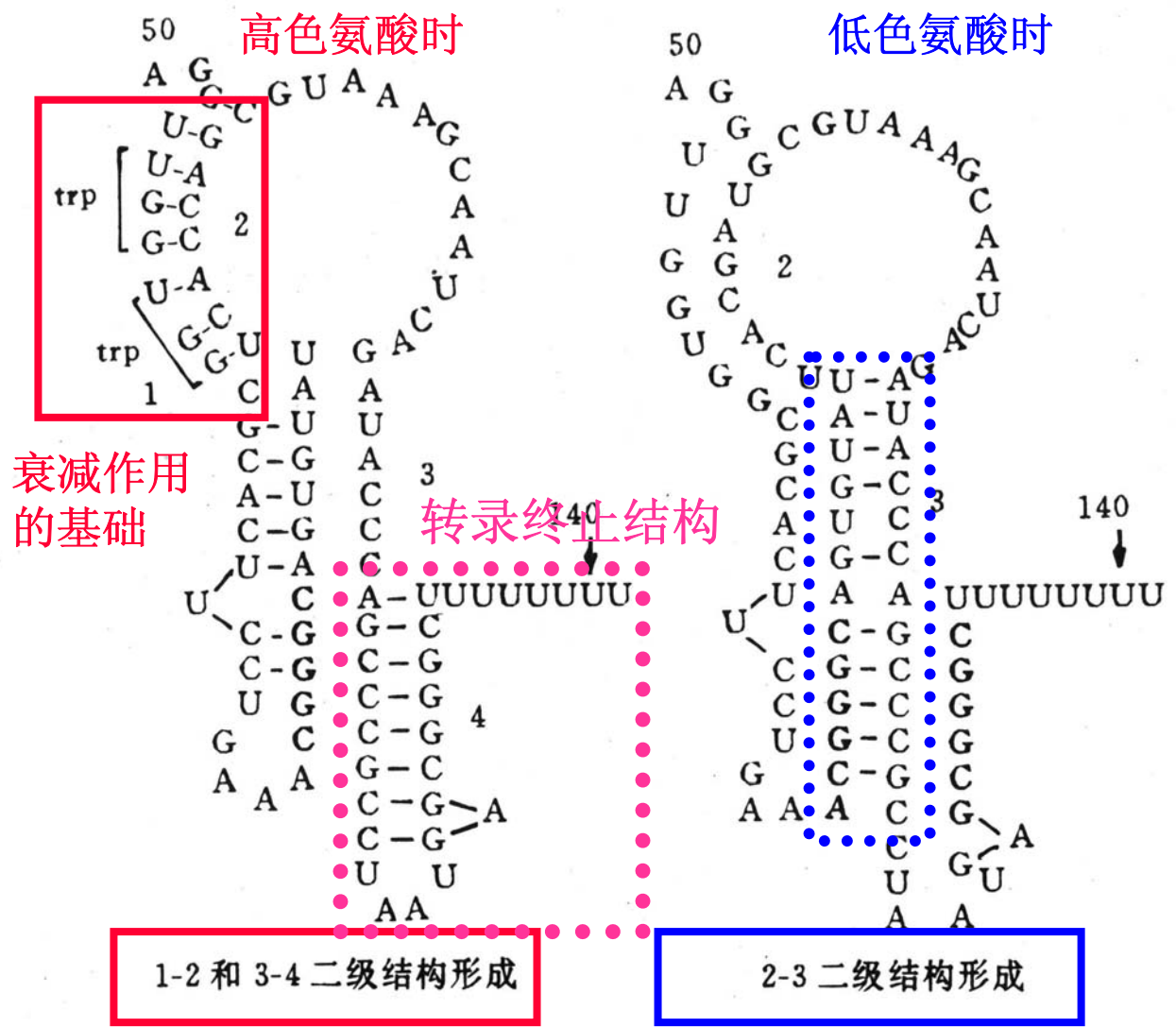


图15-7 前导 mRNA 部分序列形成的二级结构

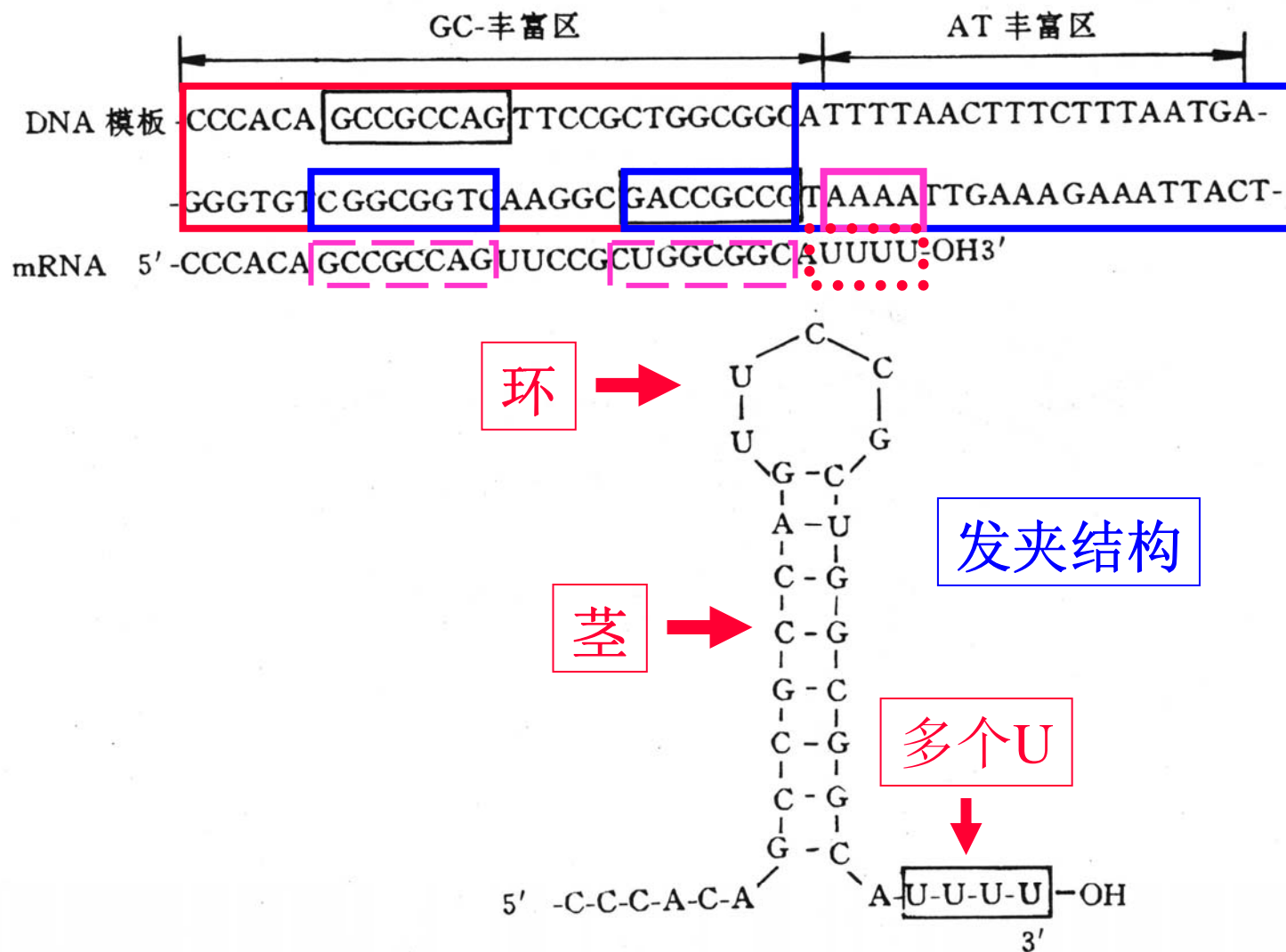


图 12-7 DNA 终止信号及 mRNA 3' 端的发夹结构

● 高Trp时:

Trp-tRNA<sup>Trp</sup> 存在

核糖体通过片段1 (2个Trp密码子)  
封闭片段2

片段3, 4形成发夹结构  
类似于不依赖  $\rho$  因子的转录终止序列

RNA聚合酶停止转录, 产生衰减子转录产物

转录、翻译偶联, 产生前导肽



- 低Trp时:

Trp-tRNA<sup>Trp</sup> 没有供应

核糖体翻译停止在片段1  
(2个Trp密码子)

片段2, 3  
形成发夹结构

转录不终止

RNA聚合酶继续转录

## 第二节 真核生物基因表达的调控

### 一. 真核生物调控的特征:

#### ➤ 真核生物基因表达的调控核心途径:

环境信号转导 → 染色质活化 → 转录的激活

#### ➤ 基因表达以正调控为主

(激活蛋白激活靶基因)

#### ➤ 转录与翻译在不同的亚细胞区域进行

## 二、参与基因调控的顺式作用元件和反式作用因子

### ● (一) 顺式作用元件

➤ 真核生物DNA序列

➤ 和被转录的结构基因距离较近

➤ 包括: { 启动子 (启动子上游近侧序列)  
          { 增强子

➤ 和转录调控有关

(可影响自身编码基因表达活性)

- 1. 启动子和启动子上游近侧序列
  - 是RNA聚合酶结合位点周围的DNA序列
  - 位于转录起始点的上游
  - 按其对RNA聚合酶的影响分为两类:
    - ❖ 位于较上游的元件，强烈影响转录起始  
CAAT box , GC box
    - ❖ 离转录点较近，起转录起始调控作用  
TATA box

❖ 去甲基化的CpG岛对转录起始是必需的

○ CpG岛：基因的5'末端调控区存在一段富含成对的胞嘧啶、鸟嘧啶（CpG）的序列

## ● 2. 增强子

- 一类能增强真核生物启动子功能的顺式作用元件（DNA序列）
- 增强子、启动子交错覆盖/连续
  - ❖ 没有增强子 → 启动子不表现活性
  - ❖ 没有启动子 → 增强子无法发挥作用
- 增强子作用不受序列方向的制约
- 有组织特异性

### ● 3. 反应元件

- 真核细胞处于某一特定环境时  
有反应的基因具有相同的顺式作用元件  
这一类顺式作用元件--反应元件 (DNA序列)
- 特点：
  - (1) 具较短的保守序列
  - (2) 与转录起始点的距离不固定
  - (3) 可位于启动子或增强子内
- 举例：激素反应元件 (HRE)

糖皮质激素  
反应元件

GRE

5' AGAACA(N), TGTTCT3'  
3' TCTTGT(N), ACAAGA5'

雌激素  
反应元件

ERE

5' AGGTCA(N), TGACCT3'  
3' TCCAGT(N), ACTGGA5'

维生素 D  
反应元件

VDRE

5' AGGTCA(N), AGGTCA3'  
3' TCCAGT(N), TCCAGT5'

维甲酸  
反应元件

RARE

5' AGGTCA(N), AGGTCA3'  
3' TCCAGT(N), TCCAGT5'

图 16-20 几种脂溶性细胞外分子的 DNA 反应元件

当糖皮质激素作用时,真核细胞中有反应的基因具有此类顺式作用元件

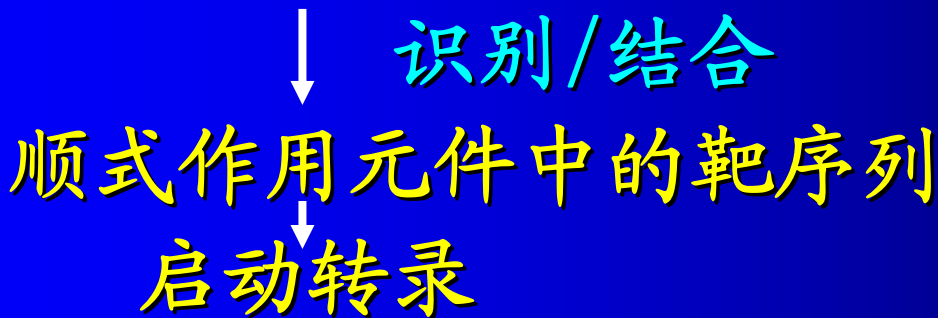


## (二) 反式作用因子

(转录因子, transcription factor)

- 一类在真核细胞核中发挥作用的蛋白质因子

- 反式作用因子



❖ 例:	转录因子 TF II D	识别结合	TATA box
	转录因子 SP1	识别结合	GC box
	转录因子 CTF1	识别结合	CCAATbox

- 反式因子有两个必需的结构域

- DNA 结合结构域: 与顺式元件识别、结合
- 转录激活结构域: 与RNA聚合酶结合

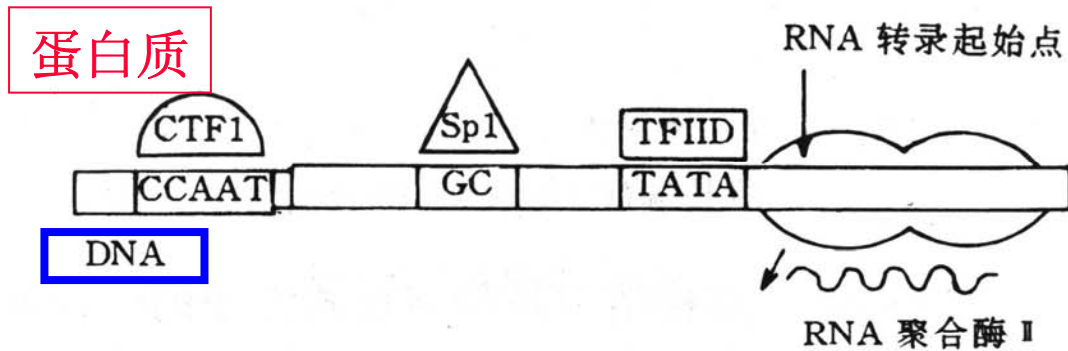


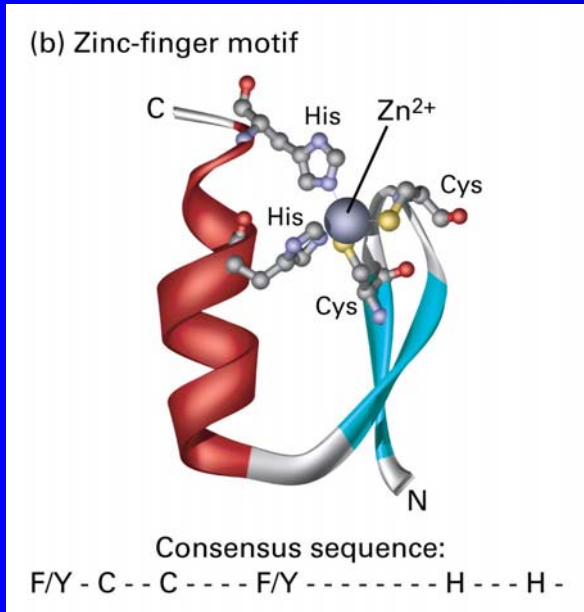
图15-9 典型的真核生物反式作用因子与相应的顺式作用元件结合后影响 RNA 聚合酶 II

# ●反式作用因子（DNA结合域）结构模式 --蛋白质

- Helix-turn-helix  
 $\alpha$  螺旋- $\beta$  转角- $\alpha$  螺旋

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

- Zinc-fingers  
锌指



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

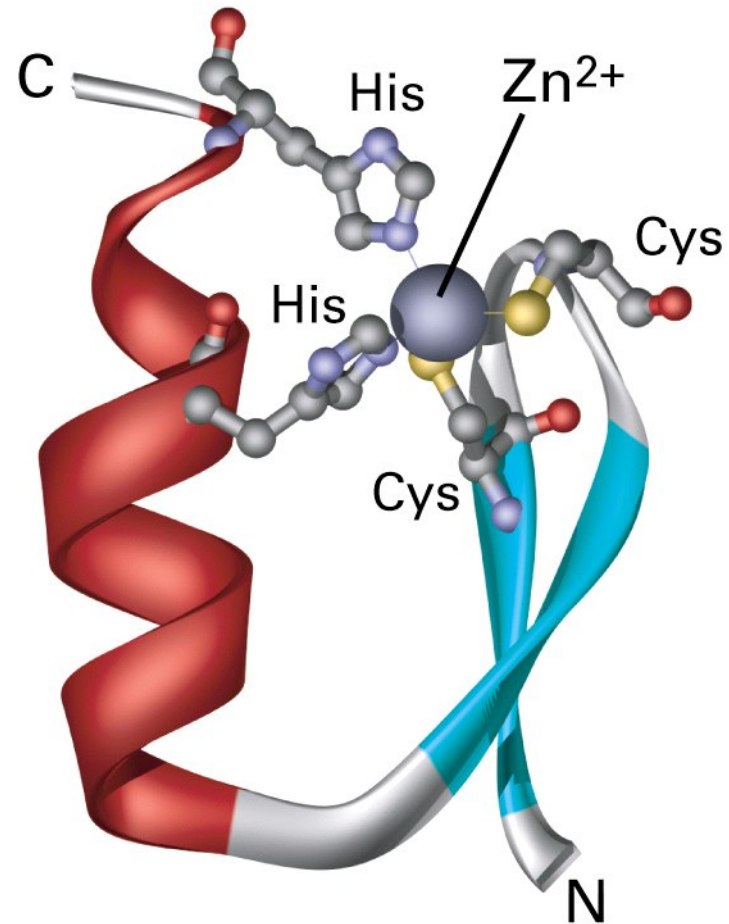
↓ 配位键

Zn<sup>2+</sup>

↓ 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

(b) Zinc-finger motif



Consensus sequence:

F/Y - C - - C - - - - F/Y - - - - - H - - - H -

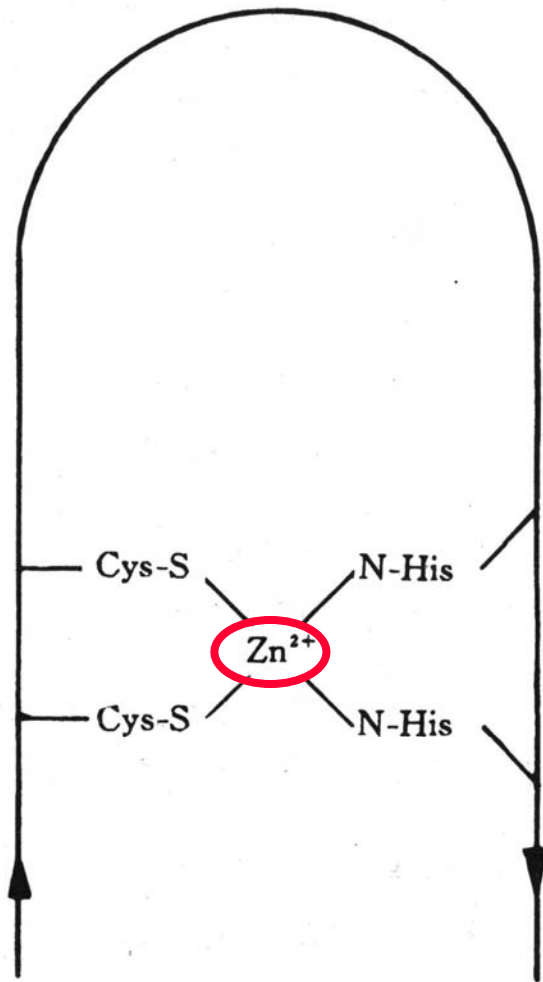


图15-10 锌指结构域

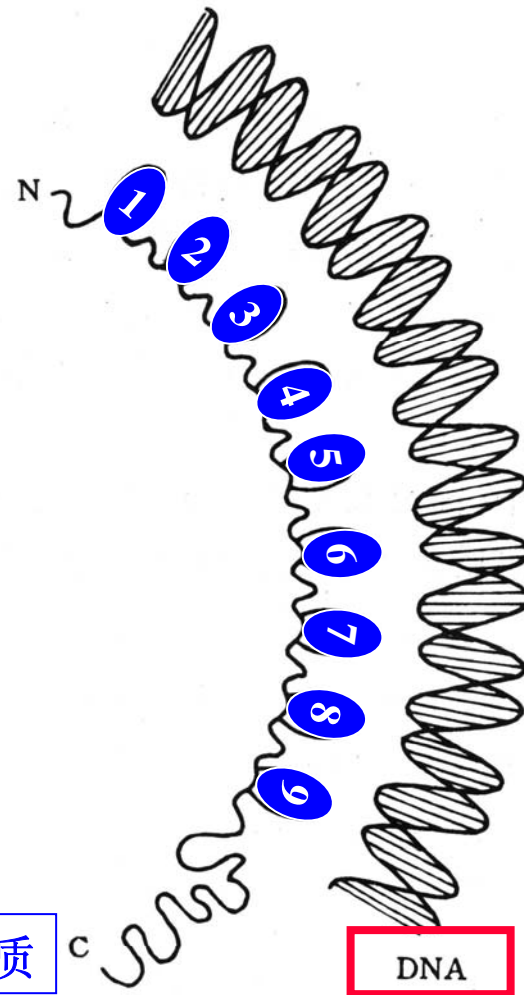
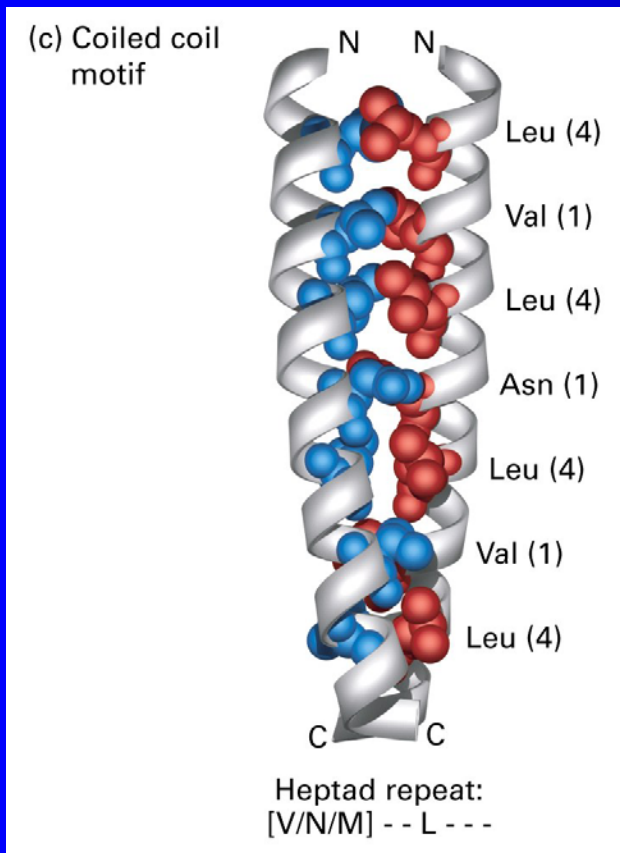


图15-11 转录因子 III A (TF III A) 的结构, 其锌指结构能与 DNA 结合, 羧基端(C)与 RNA 聚合酶和其他转录因子形成复合物

- **Leucine-zippers**  
**亮氨酸拉链**



- 一段肽链中每隔7个AA  
即有一个Leu  
▼  
 $\alpha$ 螺旋

亲水面：亲水AA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



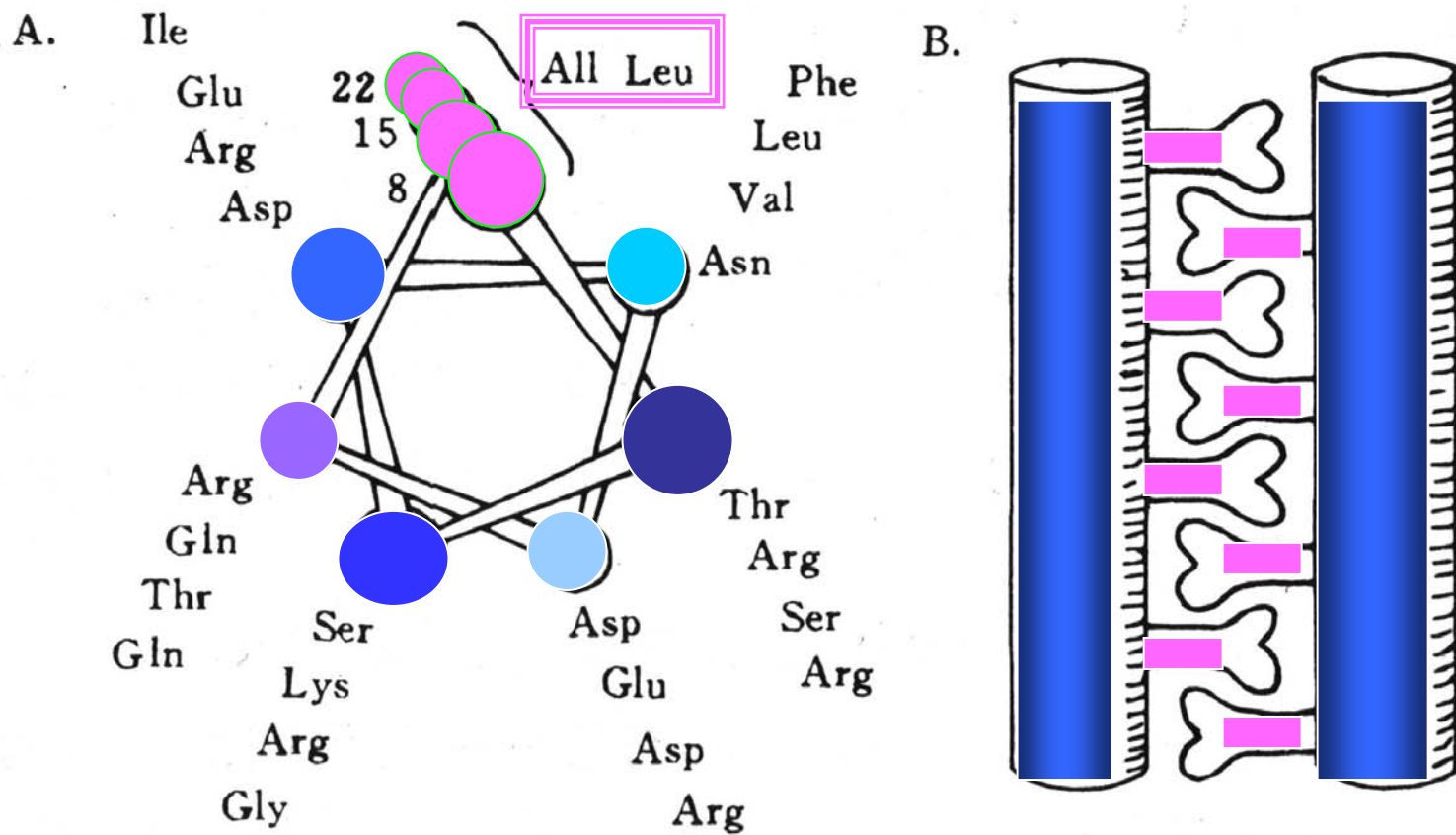


图15-12 “亮氨酸拉链”结构

A: DNA—结合蛋白 C/EBP 的羧端 28 个氨基酸残基的螺旋轮状结构；

B: 两个具有亮氨酸残基疏水“条”的  $\alpha$ -螺旋之间形成“拉链”结构



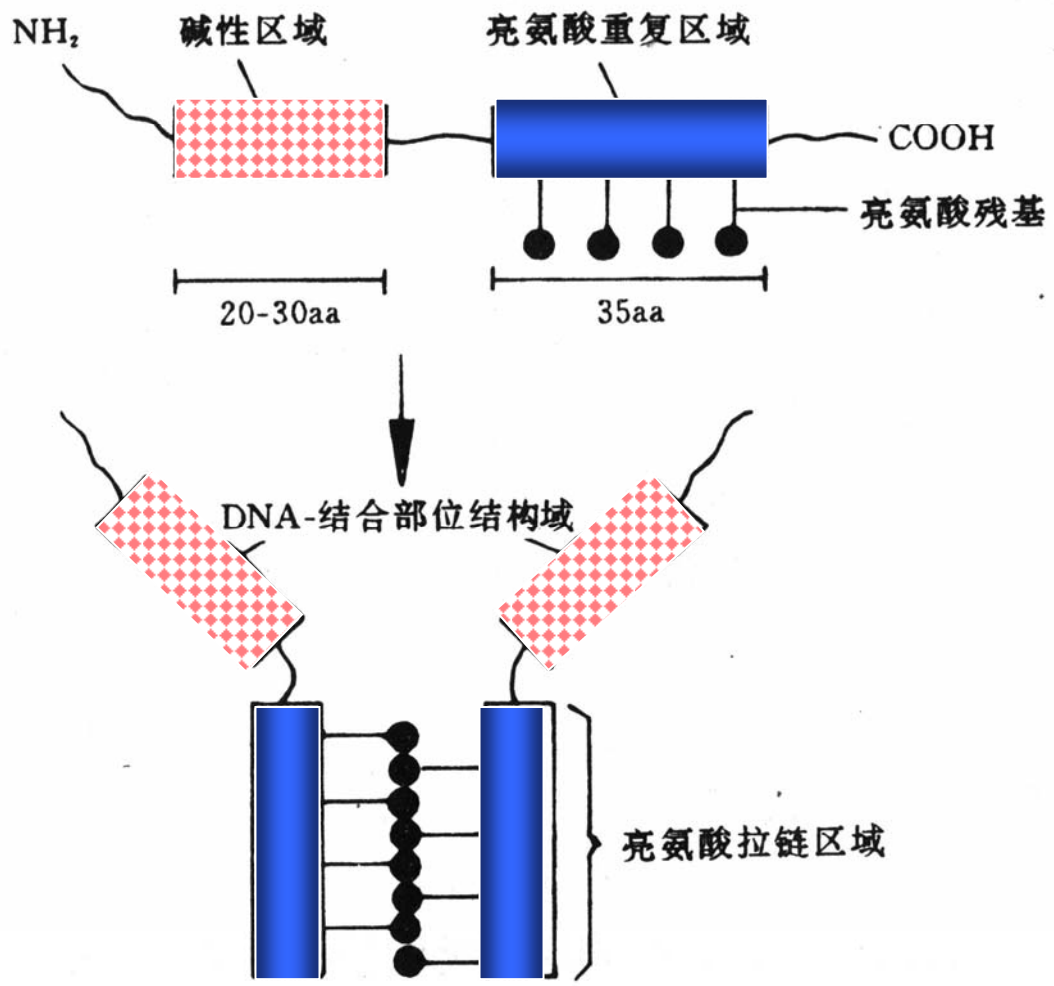


图15-13 具有亮氨酸拉链结构的转录因子(C/EBP)的单体和二聚体结构

- 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

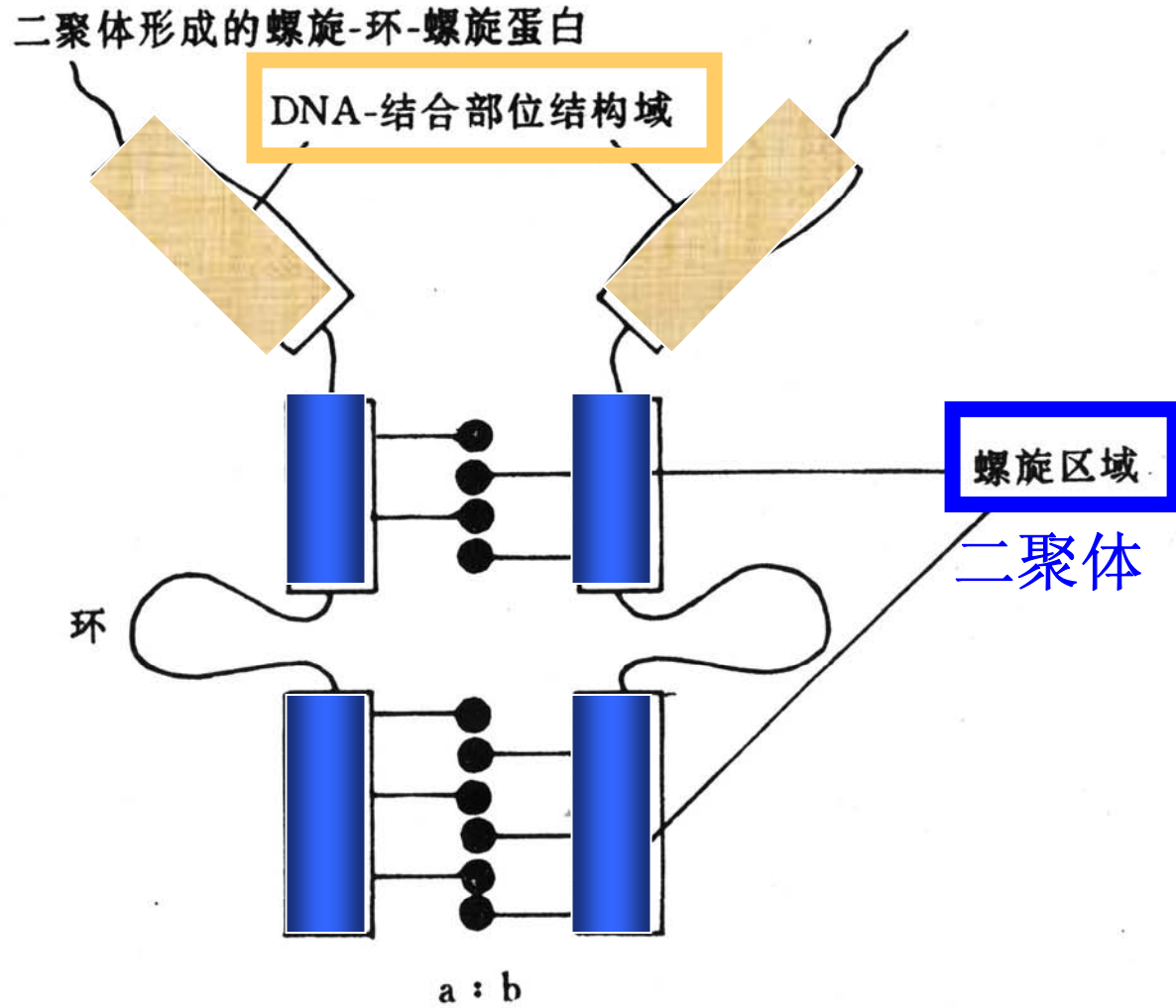


图 14-14 两个具有兼性  $\alpha$ -螺旋的反式因子形成二聚体, a, b 为两个不同的蛋白因子