


关于真核生物基因 表达及调控

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 4.6×10^6 bp，编码4288个基因，每个基因约1100bp。	基因组大，人类基因组全长 3×10^9 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，操纵元控制。	DNA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，操纵元调控表达。	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DNA到蛋白质的各层次上都有调控，但多数为转录水平调控


- 一、真核基因组的复杂性 


与原核生物比较，真核生物的基因组更为复杂，可列举如下：

- 真核基因组比原核基因组大得多，大肠杆菌基因组约 4×10^6 bp，哺乳类基因组在 10^9 bp数量级，比细菌大千倍；大肠杆菌约有4000个基因，人则约有10万个基因。
- 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，核外还有遗传成分(如线粒体DNA等)，这就增加了基因表达调控的层次和复杂性。 

- ❖ 原核生物的基因组基本上是单倍体，而真核基因组是二倍体；
- ❖ 细菌多数基因按功能相关成串排列，组成操纵元的基因表达调控的单元，共同开启或关闭，转录出多顺反子(polycistron)的mRNA；真核生物则是一个结构基因转录生成一条mRNA，即mRNA是单顺反子(monocistron)，基本上没有操纵元的结构，而真核细胞的许多活性蛋白是由相同和不同的多肽形成的亚基构成的，这就涉及到多个基因协调表达的问题，真核生物基因协调表达要比原核生物复杂得多。

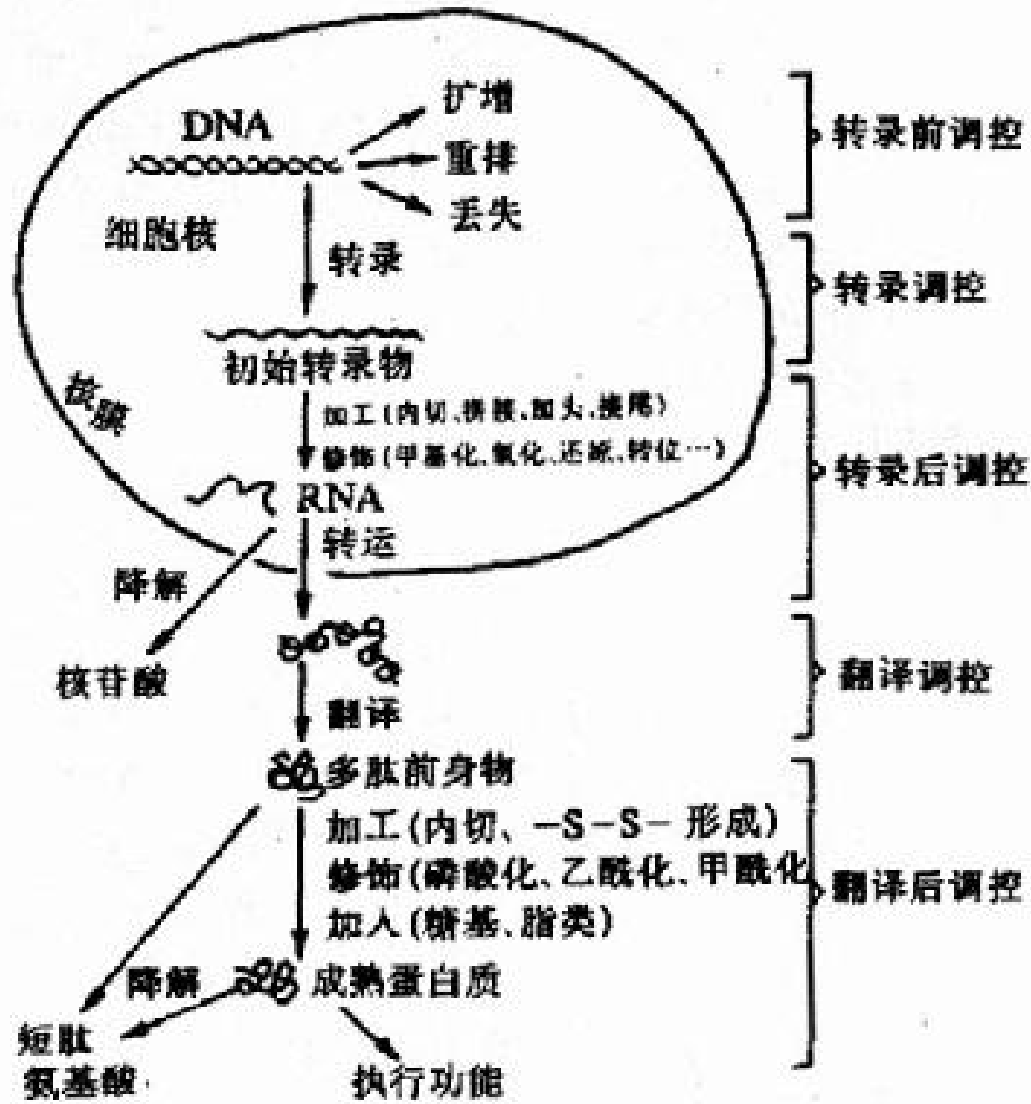
- ❖ 原核基因组的大部分序列都为基因编码，而核酸杂交等实验表明：哺乳类基因组中仅约10%的序列为蛋白质、rRNA、tRNA等编码，其余约90%的序列功能至今还不清楚。
- ❖ 原核生物的基因为蛋白质编码的序列绝大多数是连续的，而真核生物为蛋白质编码的基因绝大多数是不连续的，即有外显子(exon)和内含子(intron)，转录后需经剪接(splicing)去除内含子，才能翻译获得完整的蛋白质，这就增加了基因表达调控的环节。
- ❖ 原核基因组中除rRNA、tRNA基因有多个拷贝外，重复序列不多。哺乳动物基因组中则存在大量重复序列(repetitive sequences)。

- 从上述可见：真核基因组比原核基因组复杂得多，至今人类对真核基因组的认识还很有限，现在国际上制订的人基因组研究计划(human gene project)完成，绘出人全部基因的染色体定位图，测出人基因组 10^9 bp全部DNA序列后，要搞清楚人全部基因的功能及其相互关系，特别是要明了基因表达调控的全部规律，还需要经历很长期艰巨的研究过程。 

- 二、真核基因表达调控的特点
- 与原核生物比较它具有有一些明显的特点：
- (一)真核基因表达调控的环节更多 

基因表达是基因经过转录、翻译、产生有生物活性的蛋白质的整个过程。同原核生物一样，转录依然是真核生物基因表达调控的主要环节。但真核基因转录发生在细胞核(线粒体基因的转录在线粒体内)，翻译则多在胞浆，两个过程是分开的，因此其调控增加了更多的环节和复杂性，转录后的调控占有了更多的分量。

真核基因表达的调控



- (二)真核基因的转录与染色质的结构变化相关。
- 真核基因组DNA绝大部分都在细胞核内与组蛋白等结合成染色质，染色质的结构、染色质中DNA和组蛋白的结构状态都影响转录，至少有以下现象：
 - 1.染色质结构影响基因转录
 - 2.组蛋白的作用：组蛋白与DNA结合阻止DNA上基因的转录，去除组蛋白基因又能够转录。组蛋白是碱性蛋白质，带正电荷，可与DNA链上带负电荷的磷酸基相结合，从而遮蔽了DNA分子，妨碍了转录，可能扮演了非特异性阻遏蛋白的作用；染色质中的非组蛋白成分具有组织细胞特异性，可能消除组蛋白的阻遏，起到特异性的去阻遏促转录作用。🔥

- ❖ 3. 转录活跃的区域也常缺乏核小体的结构。这些都表明核小体结构影响基因转录。
- ❖ 4. 转录活跃区域对核酸酶作用敏感度增加。活跃进行转录的染色质区域受DNase I 消化常出现100—200bp的DNA片段，且长短不均一，说明其DNA受组蛋白掩盖的结构有变化，出现了DNase I 高敏感点(hypersensitive site)。这种高敏感点常出现在转录基因的5'侧区(5' flanking region)、3'末端或在基因上，多在调控蛋白结合位点的附近，分析该区域核小体的结构发生变化，可能有利于调控蛋白结合而促进转录。




- 5. DNA碱基修饰变化：真核DNA中的胞嘧啶约有5%被甲基化为5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytidine, m^5C)，而活跃转录的DNA段落中胞嘧啶甲基化程度常较低。这种甲基化最常发生在某些基因5'侧区的CG序列中，实验表明这段序列甲基化可使其后的基因不能转录，甲基化可能阻碍转录因子与DNA特定部位的结合从而影响转录。如果用基因打靶的方法除去主要的DNA甲基化酶，小鼠的胚胎就不能正常发育而死亡，可见DNA的甲基化对基因表达调控是重要的。

- 由此可见，染色质中的基因转录前先要有一个被激活的过程，但目前对激活机制还缺乏认识。
- (三)真核基因表达以正性调控为主：真核RNA聚合酶对启动子的亲和力很低，基本上不依靠自身来起始转录，需要依赖多种激活蛋白的协同作用。真核基因调控中虽然也发现有负性调控元件，但其存在并不普遍；真核基因转录表达的调控蛋白也有起阻遏和激活作用或兼有两种作用者，但总的是以激活蛋白的作用为主。即多数真核基因在没有调控蛋白作用时是不转录的，需要表达时就要有激活的蛋白质来促进转录。换言之：真核基因表达以正性调控为主导。

- 三、真核基因转录水平的调控

真核细胞的三种RNA聚合酶(I、II和III)中,只有RNA聚合酶II能转录生成mRNA,以下主要讨论RNA聚合酶II的转录调控。

- (一)顺式作用元件(cis-acting elements) 

真核基因的顺式调控元件是基因周围能与特异转录因子结合而影响转录的DNA序列。其中主要是起正性调控作用的顺式作用元件,包括启动子(promoter)、增强子(enhancer);近年又发现起负性调控作用的元件静止子(silencer) 

- 1.启动子

与原核启动子的含义相同，是指RNA聚合酶结合并启动转录的DNA序列。但真核启动子间不像原核那样有明显共同一致的序列，而且单靠RNA聚合酶难以结合DNA而起动转录，而是需要多种蛋白质因子的相互协调作用，不同蛋白质因子又能与不同DNA序列相互作用，不同基因转录起始及其调控所需的蛋白因子也不完全相同，因而不同启动子序列也很不相同，要比原核更复杂、序列也更长。真核启动子一般包括转录起始点及其上游约100—200bp序列，包含有若干具有独立功能的DNA序列元件，每个元件约长7—30bp。最常见的哺乳类RNA聚合酶II启动子中的元件序列见表1。



哺乳类RNA聚合酶 II 启动子中的元件序列

元件名称	共同序列	结合的蛋白因子		
		名称	分子量	结合DNA长度
TATAbox	TATAAAA	TBP	30,000	~10bp
GC box	GGGCGG	SP-1	105,000	~20bp
CAAT box	GGCCAATCT	CTF/NF1	60,000	~22bp
Octamer	ATTTGCAT	Oct-1	76,000	~10bp
		Oct-2	53,000	~20bp
kB	GGGACTTCC	NFkB	44,000	~10bp
ATF	GTGACGT	AFT	?	20bp

- 启动子中的元件可以分为两种：



- ①核心启动子元件(core promoter element) 指RNA聚合酶起始转录所必需的最小的DNA序列，包括转录起始点及其上游-25/-30bp处的TATA盒。核心元件单独起作用时只能确定转录起始位点和产生基础水平的转录。



❖ ②上游启动子元件(upstream promoter element)包括通常位于-70bp附近的CAAT盒和GC盒、以及距转录起始点更远的上游元件。这些元件与相应的蛋白因子结合能提高或改变转录效率。不同基因具有不同的上游启动子元件，其位置也不相同，这使得不同的基因表达分别有不同的调控。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/627024160043010004>