

Lecture 11

基因表达调控与表观遗传

授课教师：孙亚东



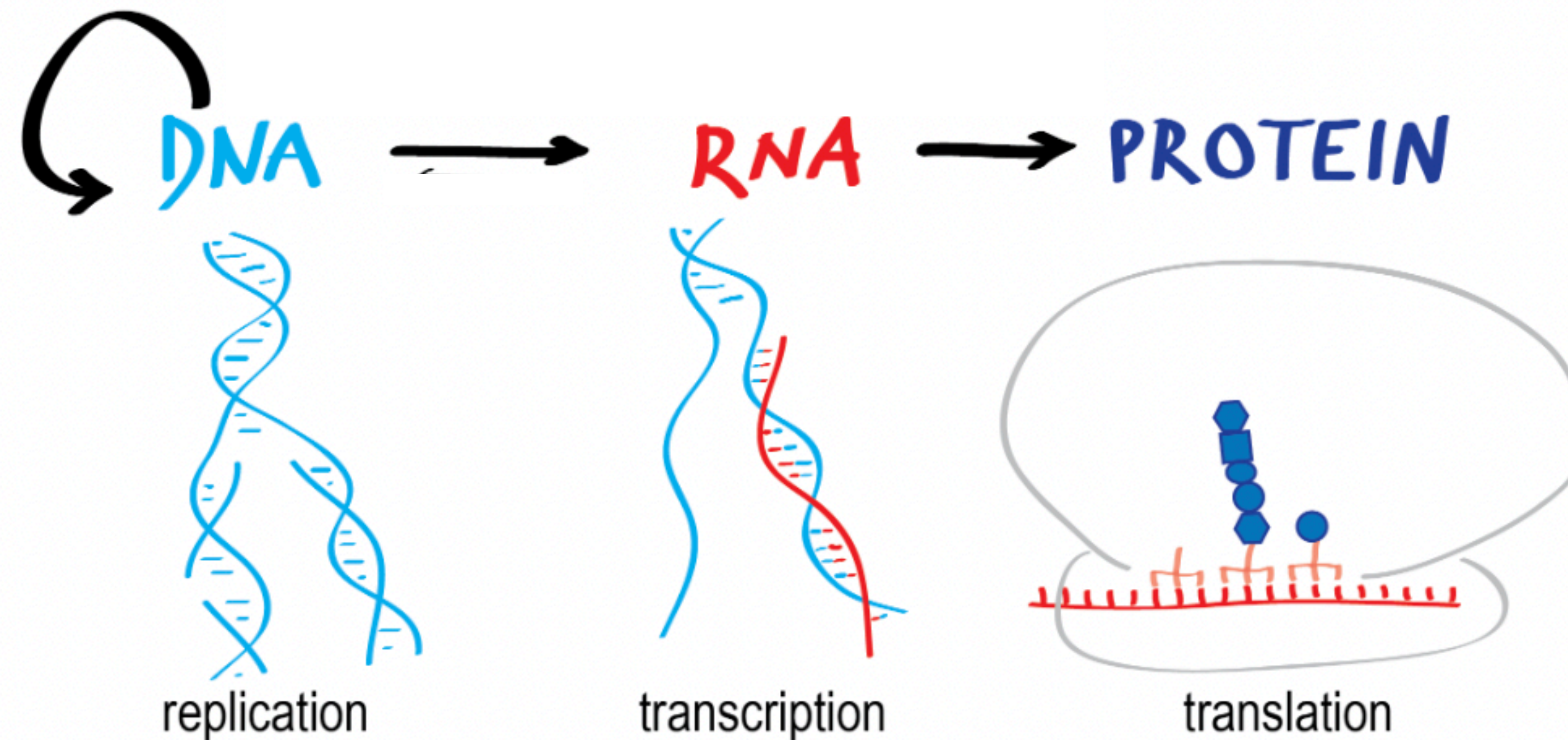
同卵双生双胞胎研究

- 基因组成100%相同
- 研究结果：——双胞胎间蛋白质差异随年龄增长逐渐变大



Mario F. Fraga, et . al. (2005) *PNAS* vol. 102 10604

基因的表达遵从中心法则



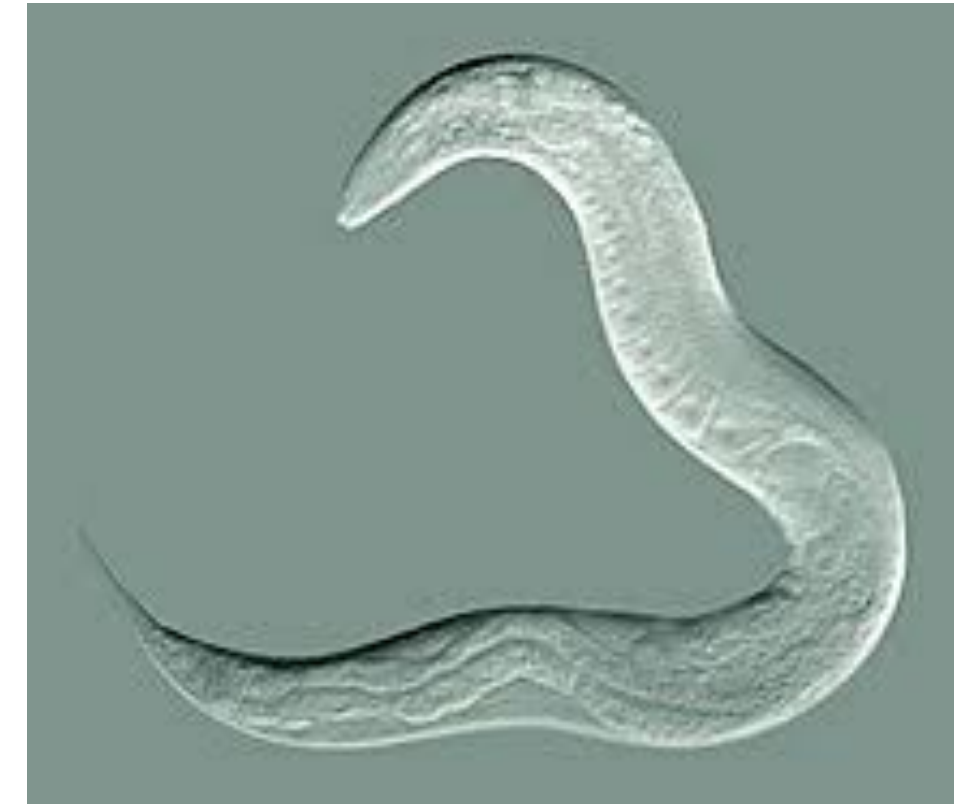
(by Francis Crick in 1957)

- 蛋白质是联系基因型和表型的关键
- 基因表达：从**DNA**到合成蛋白质

基因组的大小不能完全解释生命的复杂性



Yeast - 6,000 genes



C. elegans - 19,000 genes

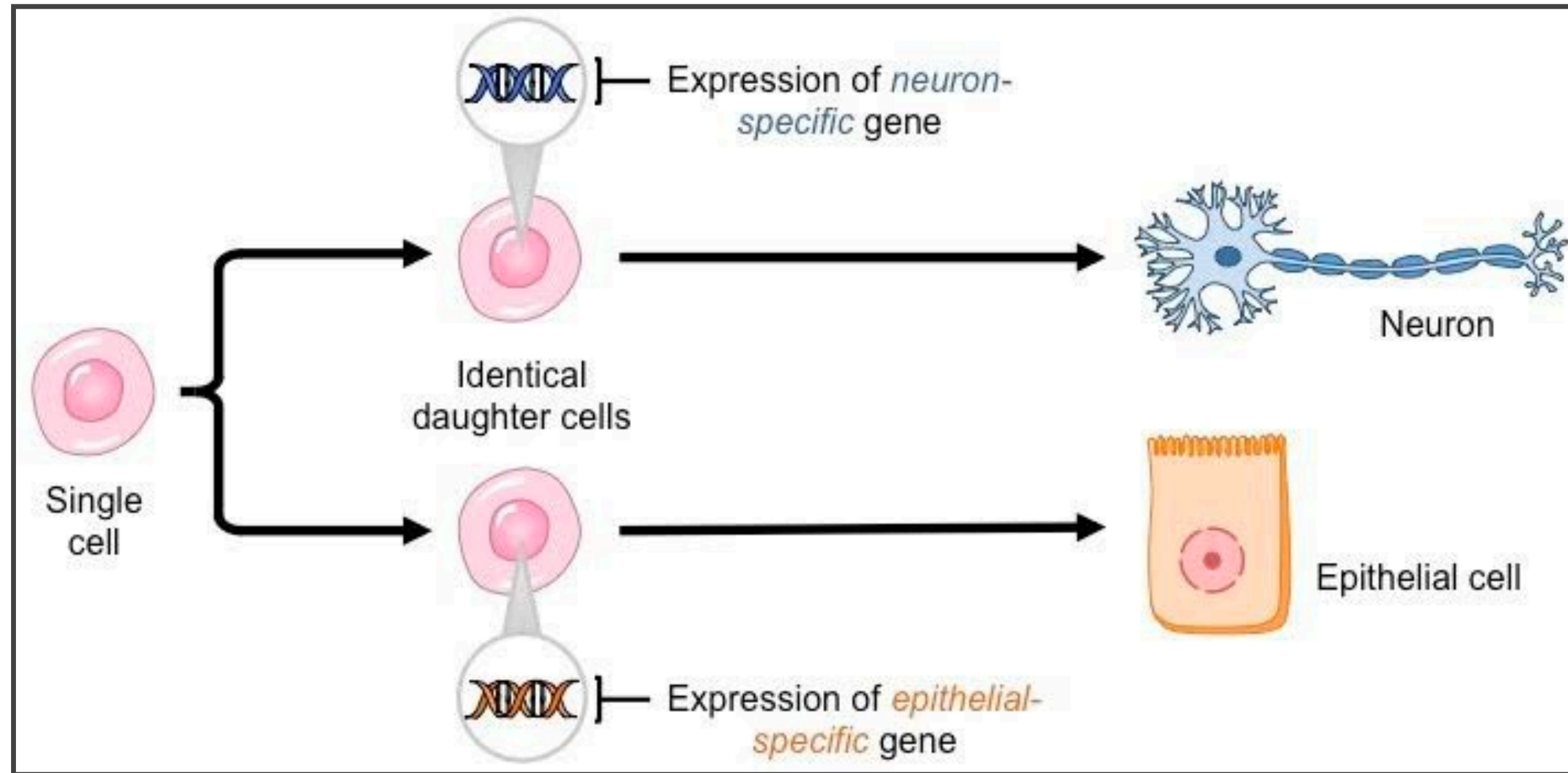


Fly - 13,000 genes



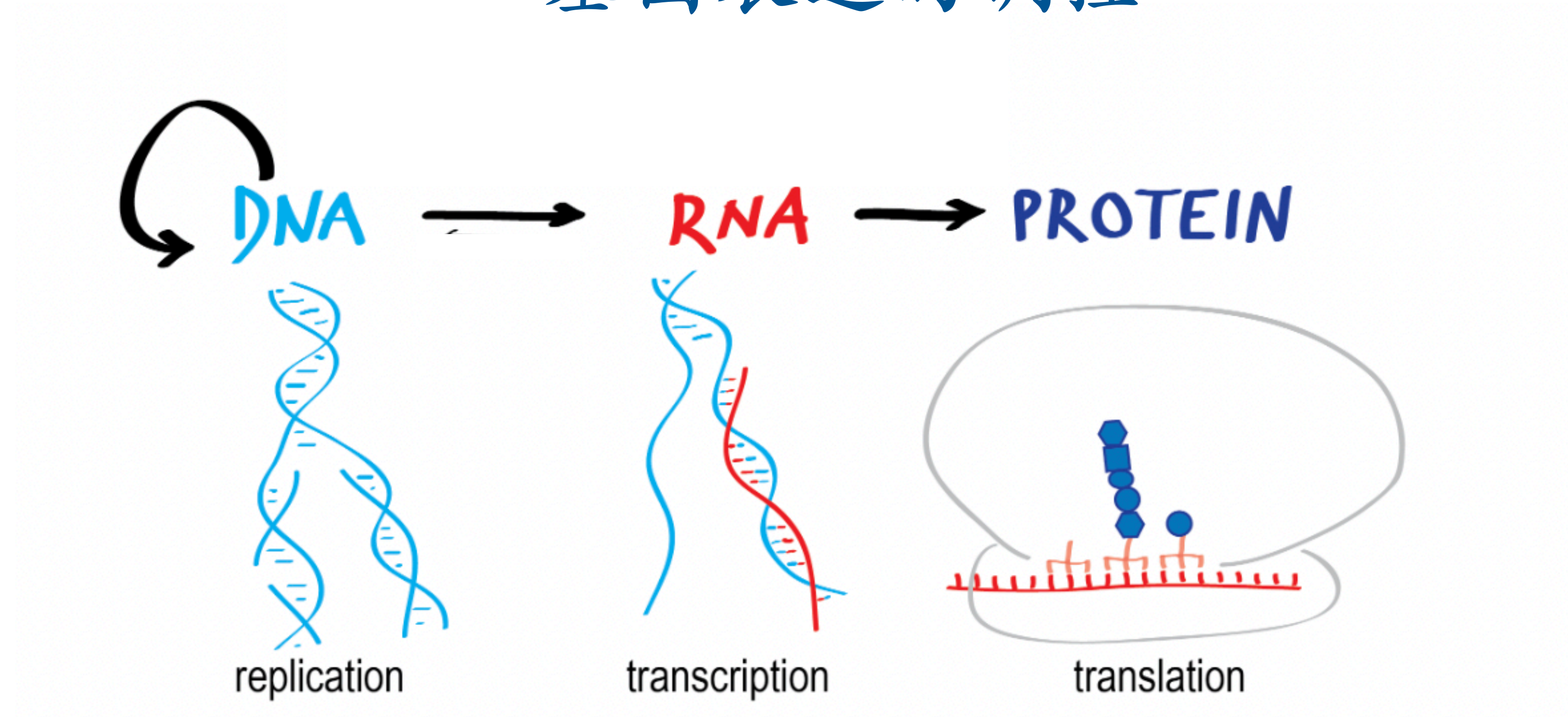
Human - 25,000 genes

基因表达的调控



四眼鱼

基因表达的调控



- 调控从DNA到蛋白质的过程
- 蛋白质按需被生产

When

How much

Where

Rate

蛋白质按需被生产举例

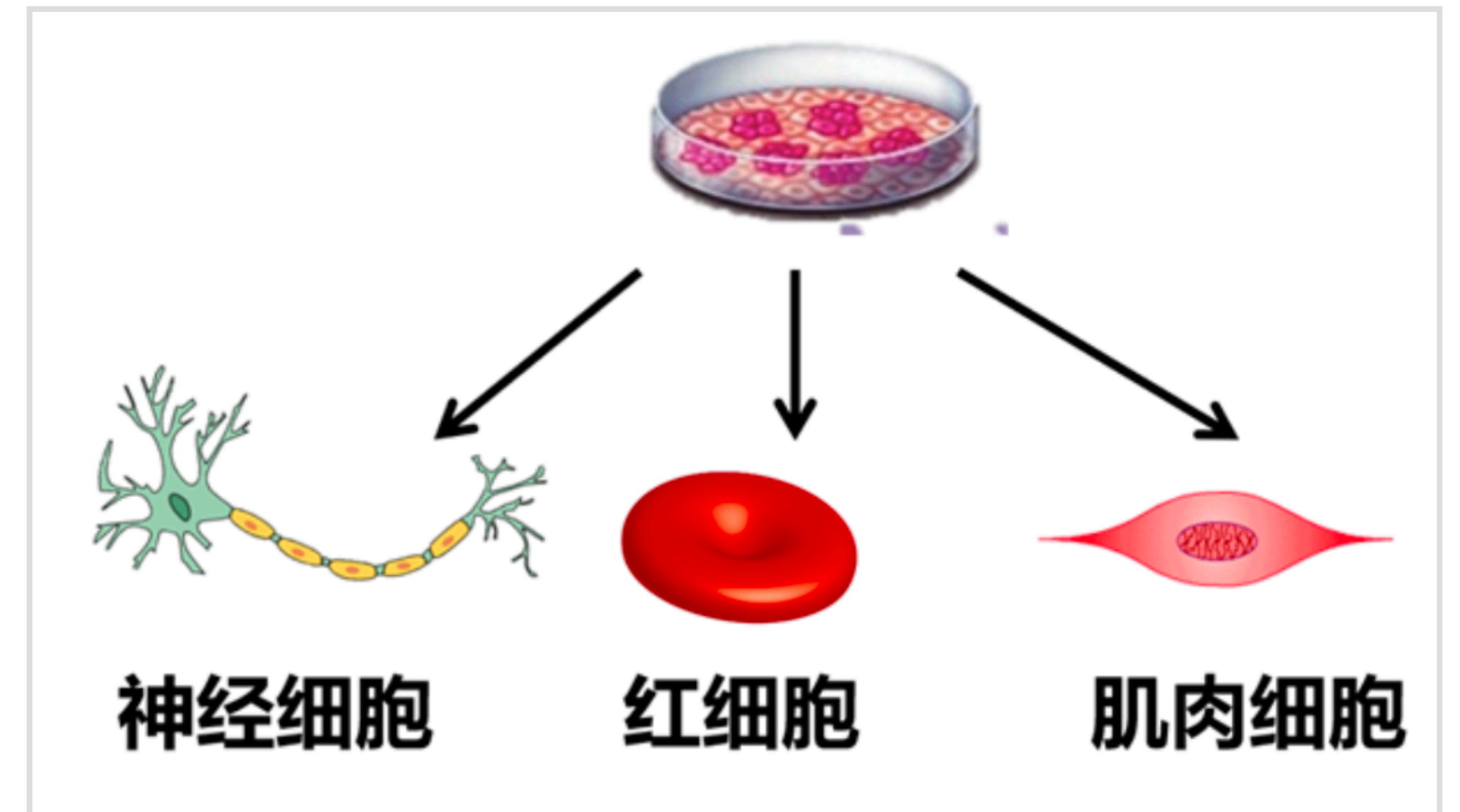
对环境刺激做出应答

- 肾上腺素的合成和分泌



发育

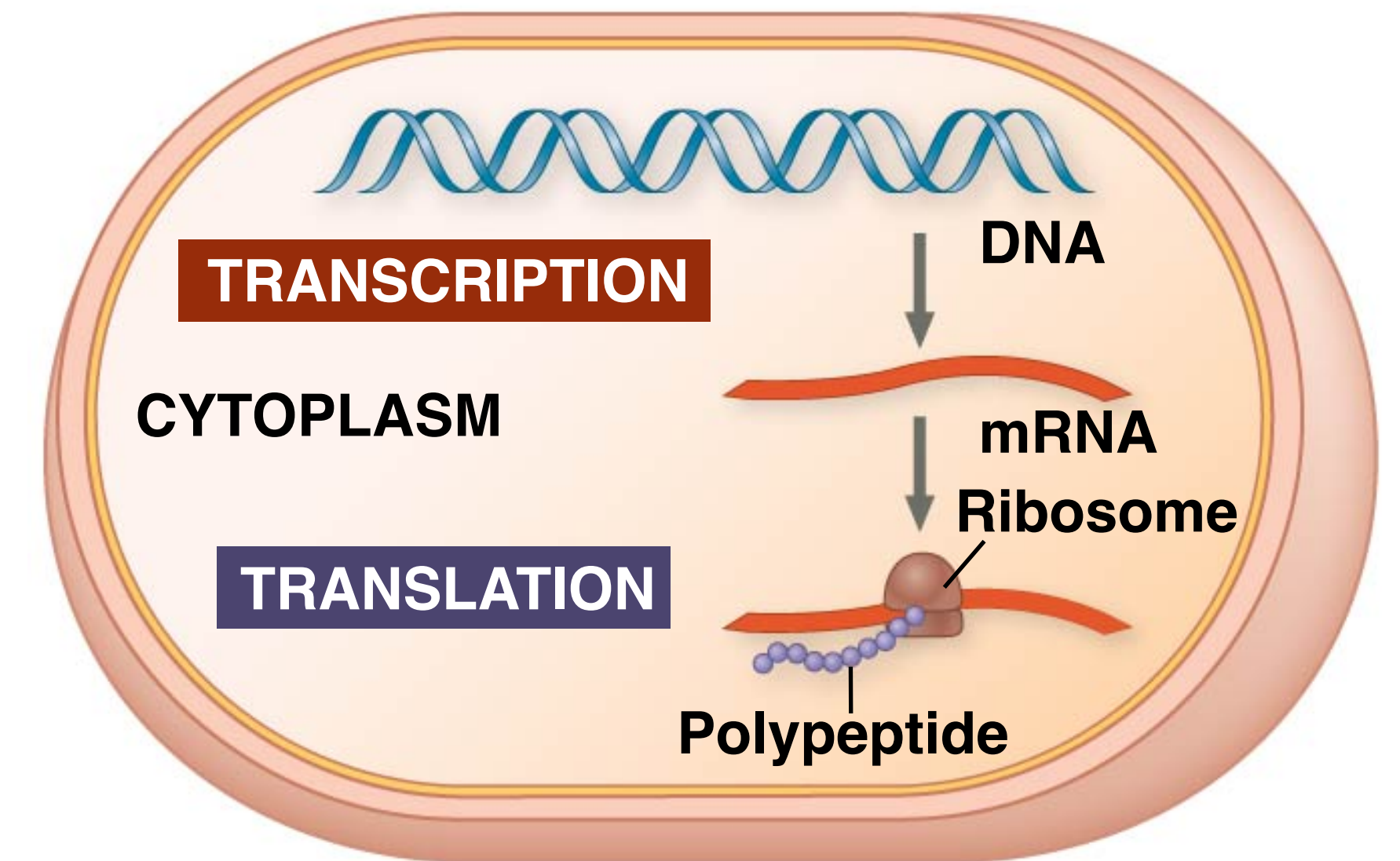
- 从受精卵发育成不同类型的细胞（蛋白不同）



为什么基因组里的基因不同时表达？

Bacteria: most efficient utilization of nutrients in the environment for survival and expansion

转录起始调控最为重要

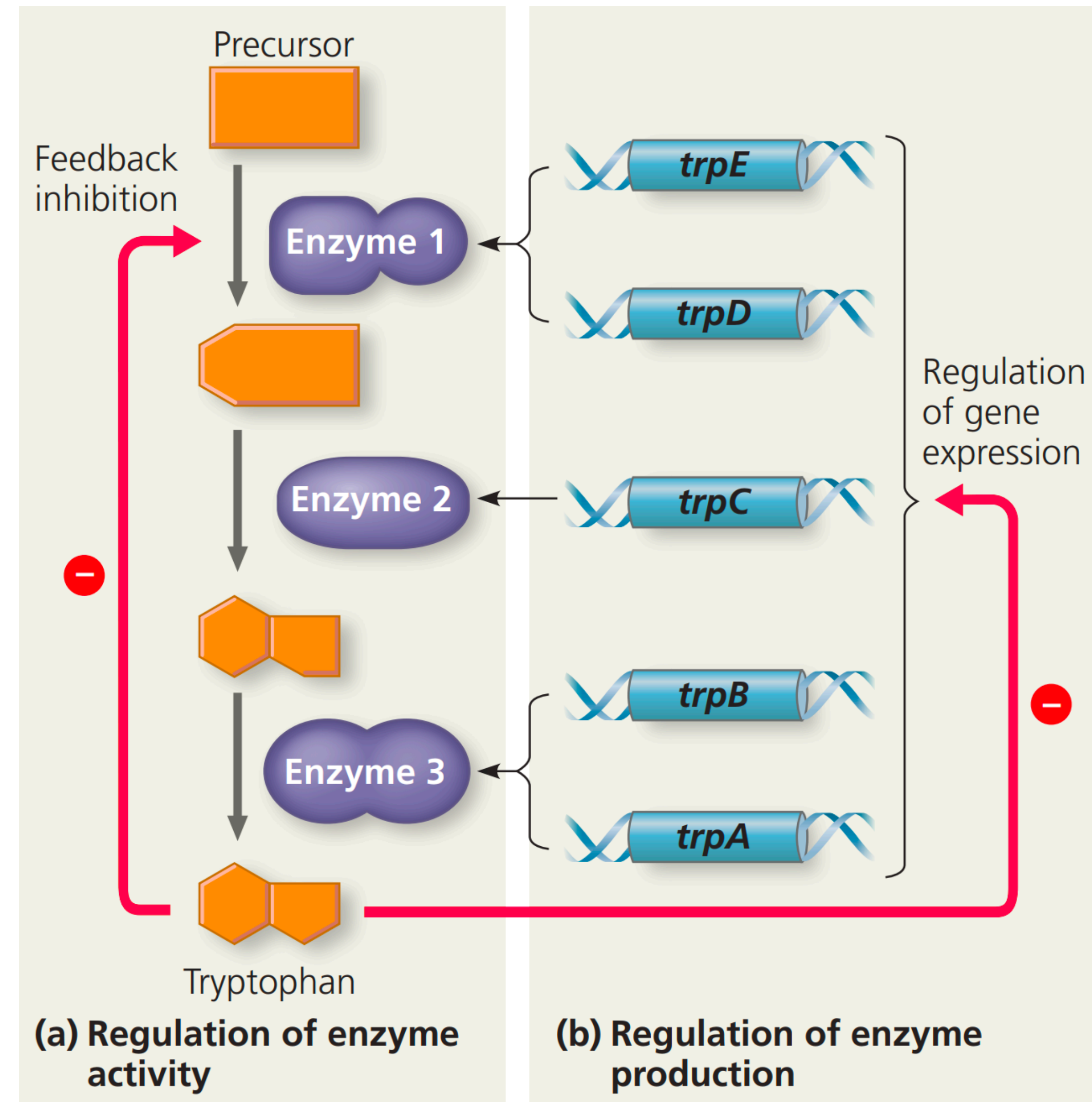
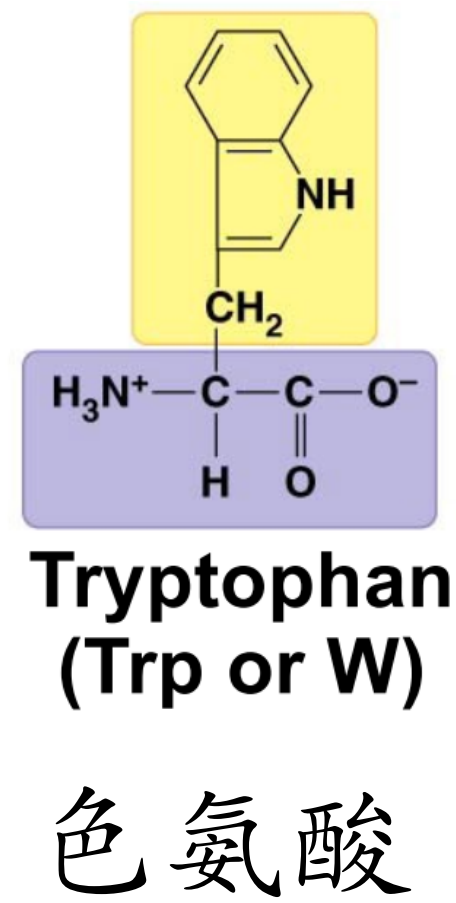


Mammals: appropriate cell fate choice and maintenance

Bacterial cell

细菌的代谢调控—色氨酸的合成

大肠杆菌



基因的构成

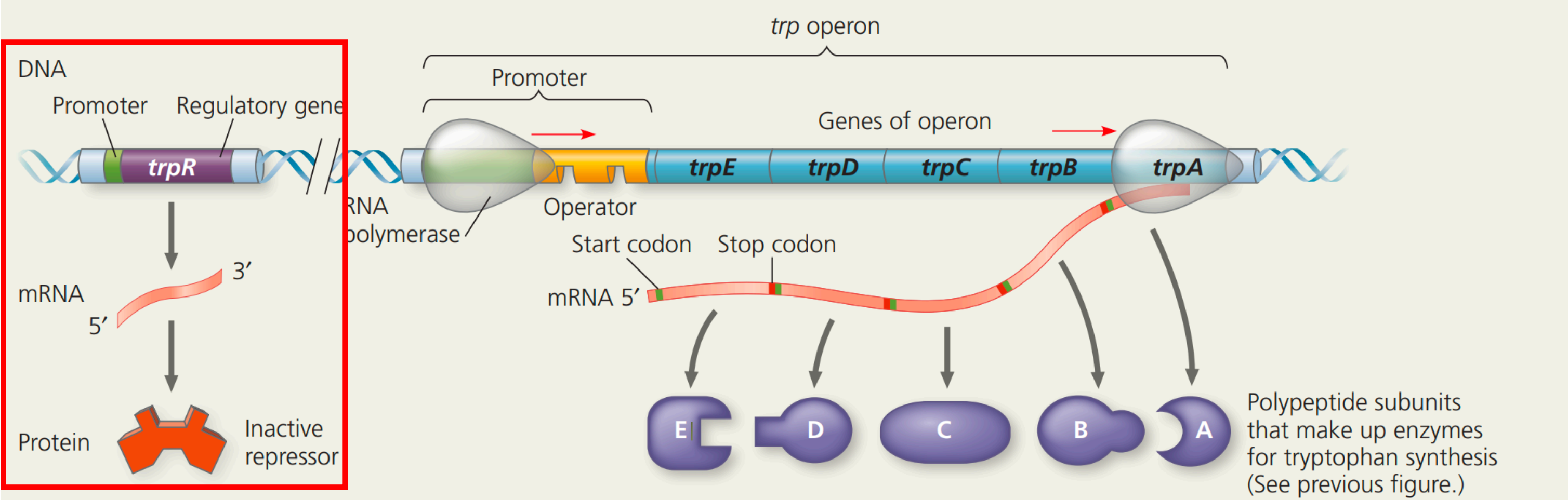
- 编码序列——产生蛋白质的序列
- 启动子序列（promoter）——和转录酶结合的序列
- 调控序列——调控蛋白结合的序列

指导基因是否能够产生蛋白



- **Trp** 色氨酸缺乏，抑制蛋白无活性，正常转录

“调控开关”

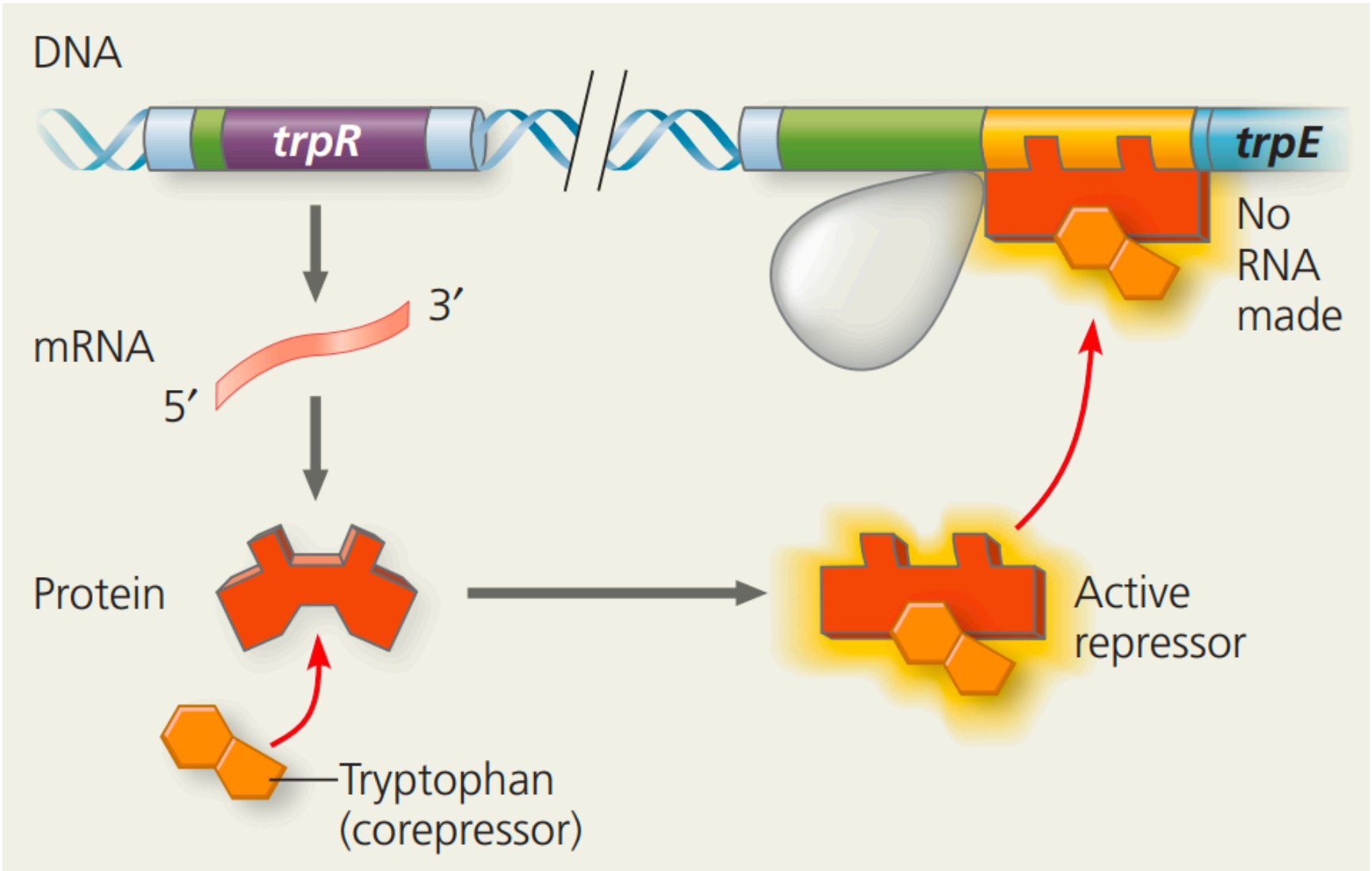


操纵子 (Operator)

抑制蛋白 (Repressor)

- **Trp** 色氨酸存在，抑制蛋白激活，转录停止

1. 产物 →

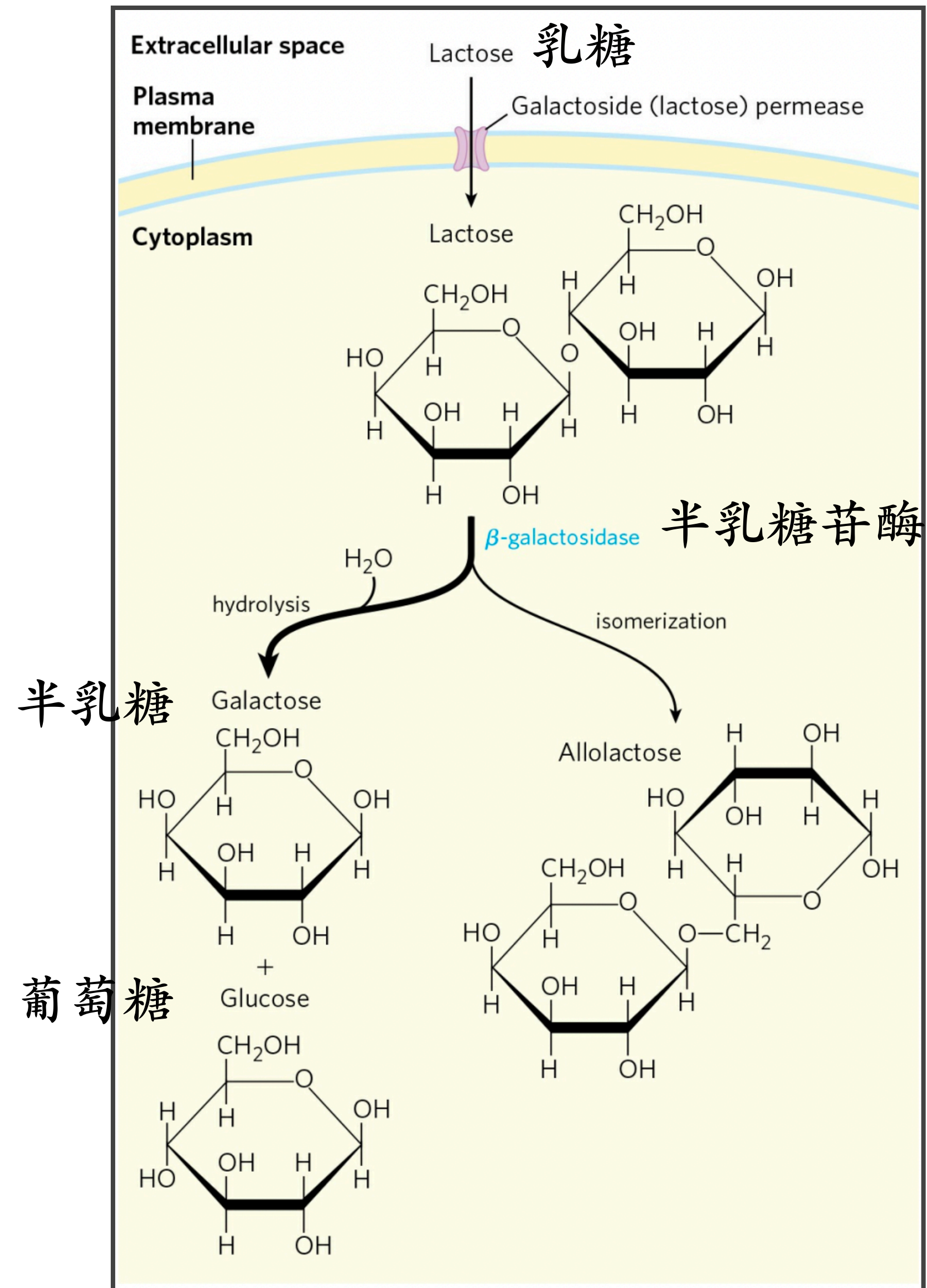


← 3. 转录终止

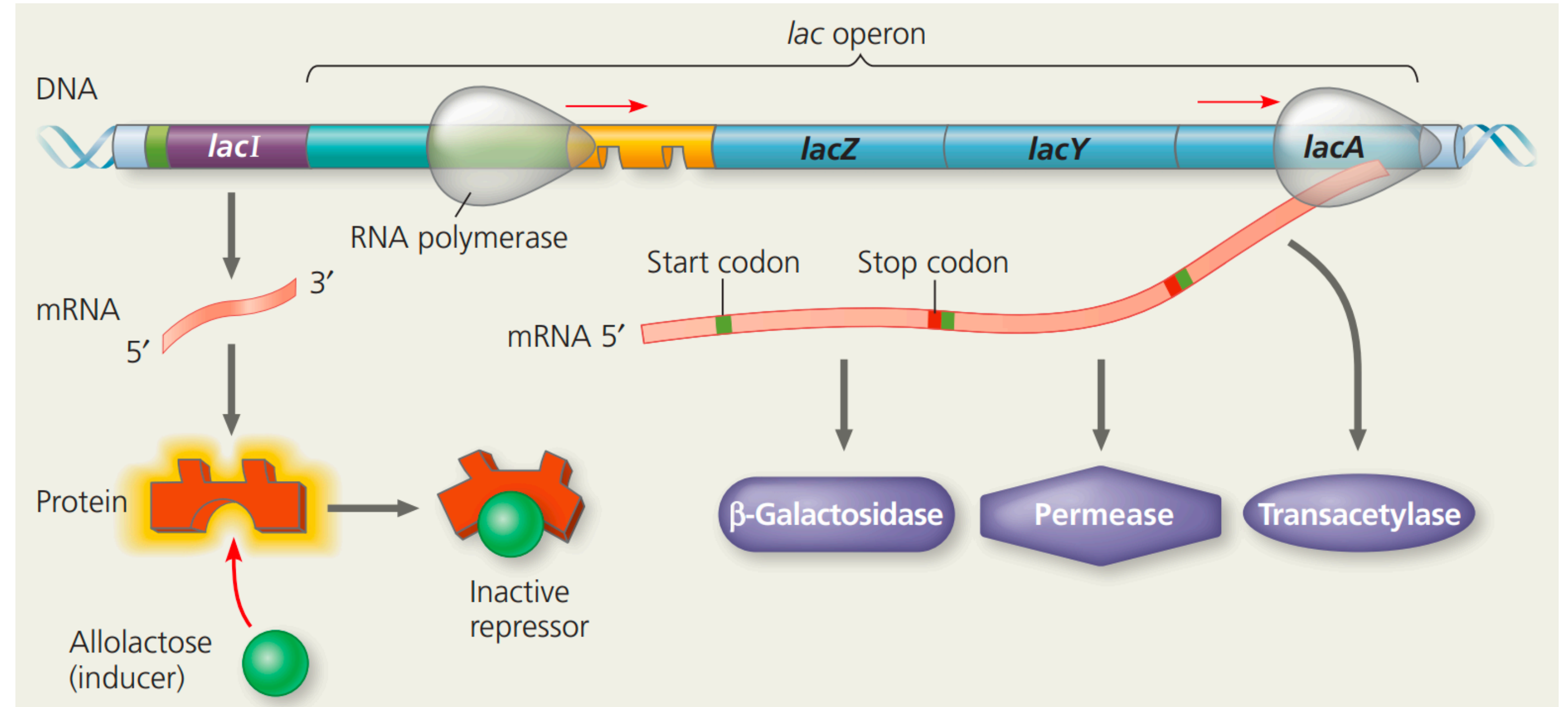
← 2. 激活

避免必须氨基酸过
量合成：负反馈

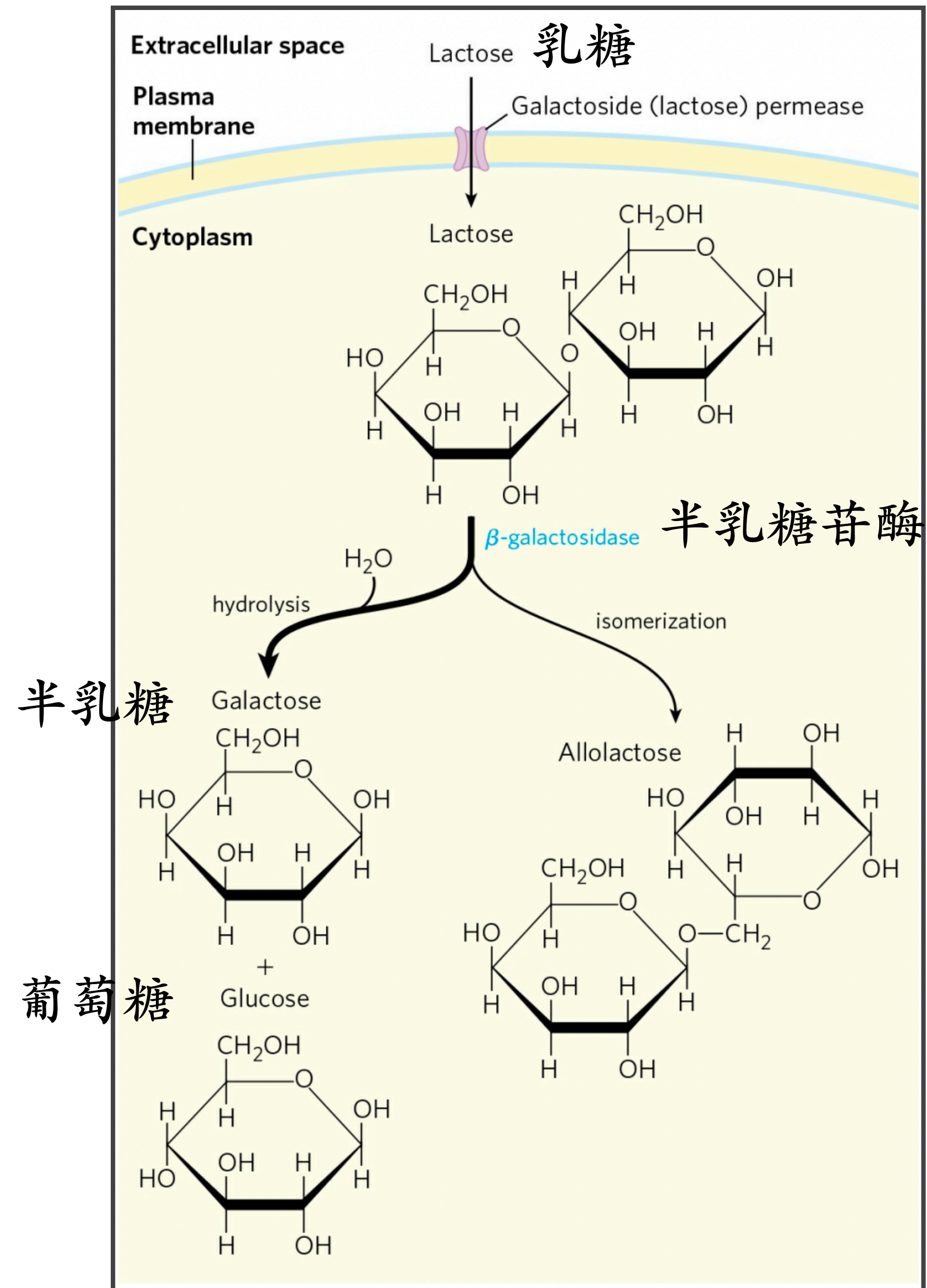
细菌的代谢调控—乳糖操纵子



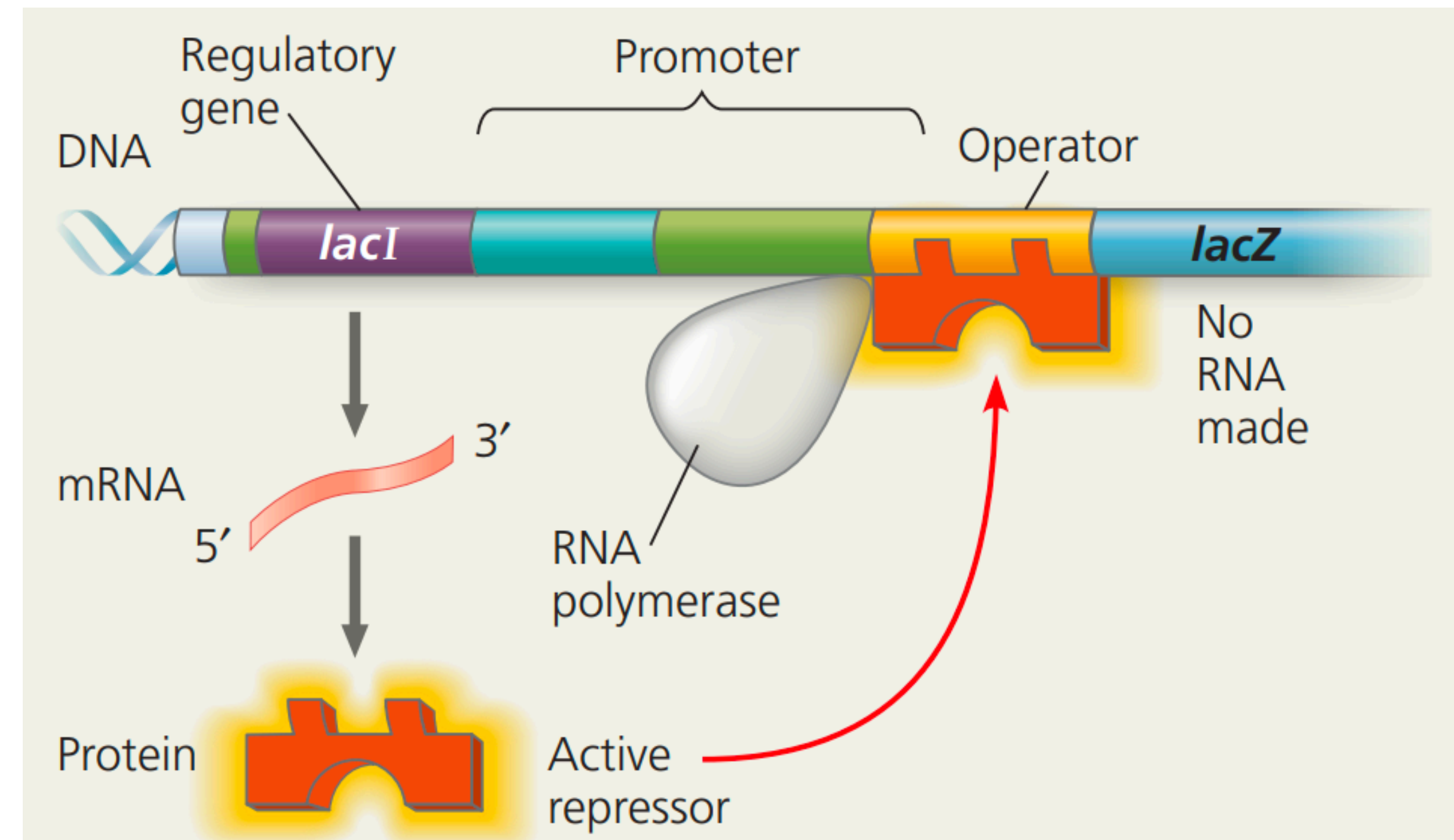
- 乳糖存在，抑制蛋白失活，转录进行



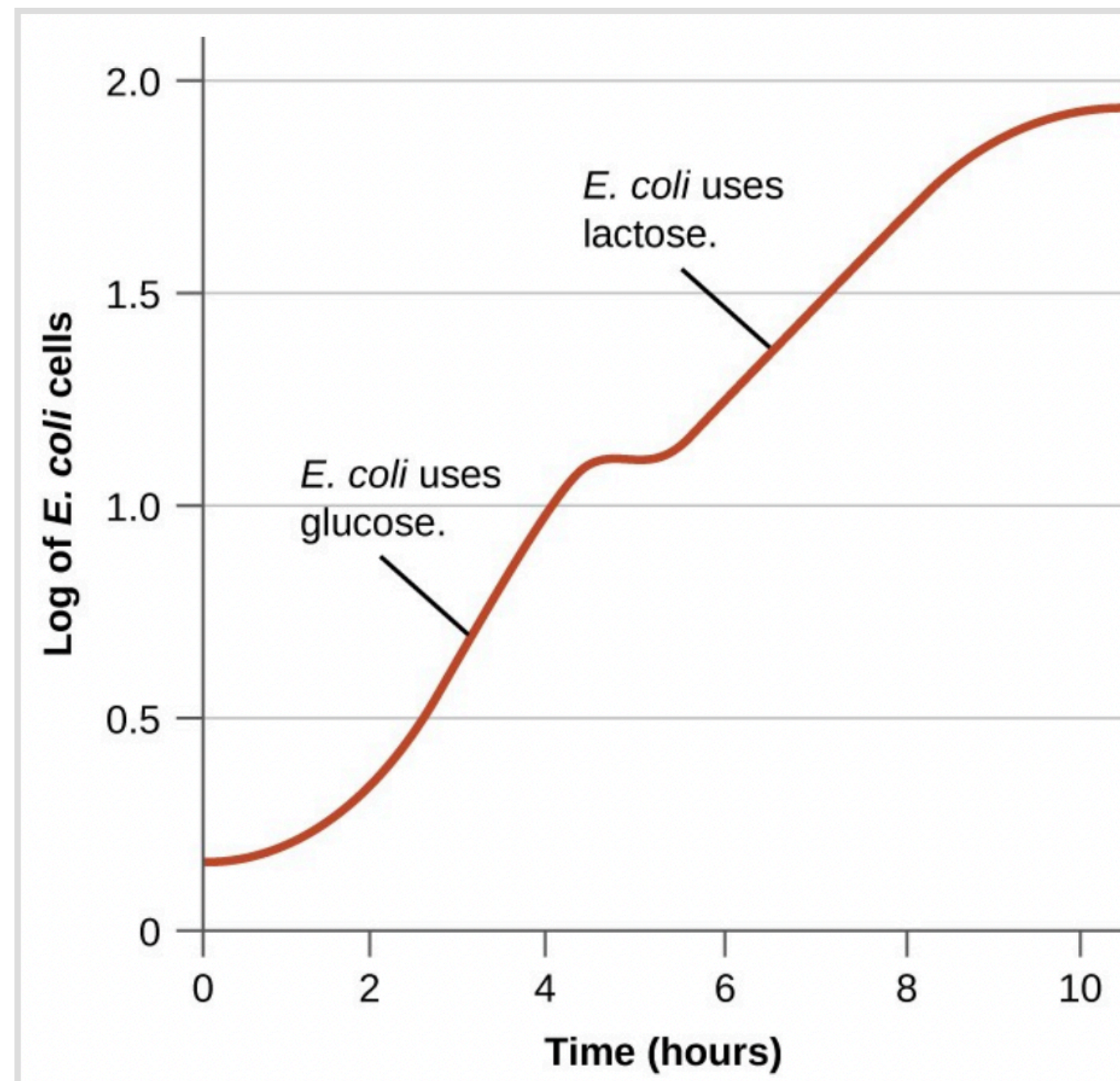
细菌的代谢调控—乳糖操纵子



- 乳糖缺乏，抑制蛋白激活，转录停止

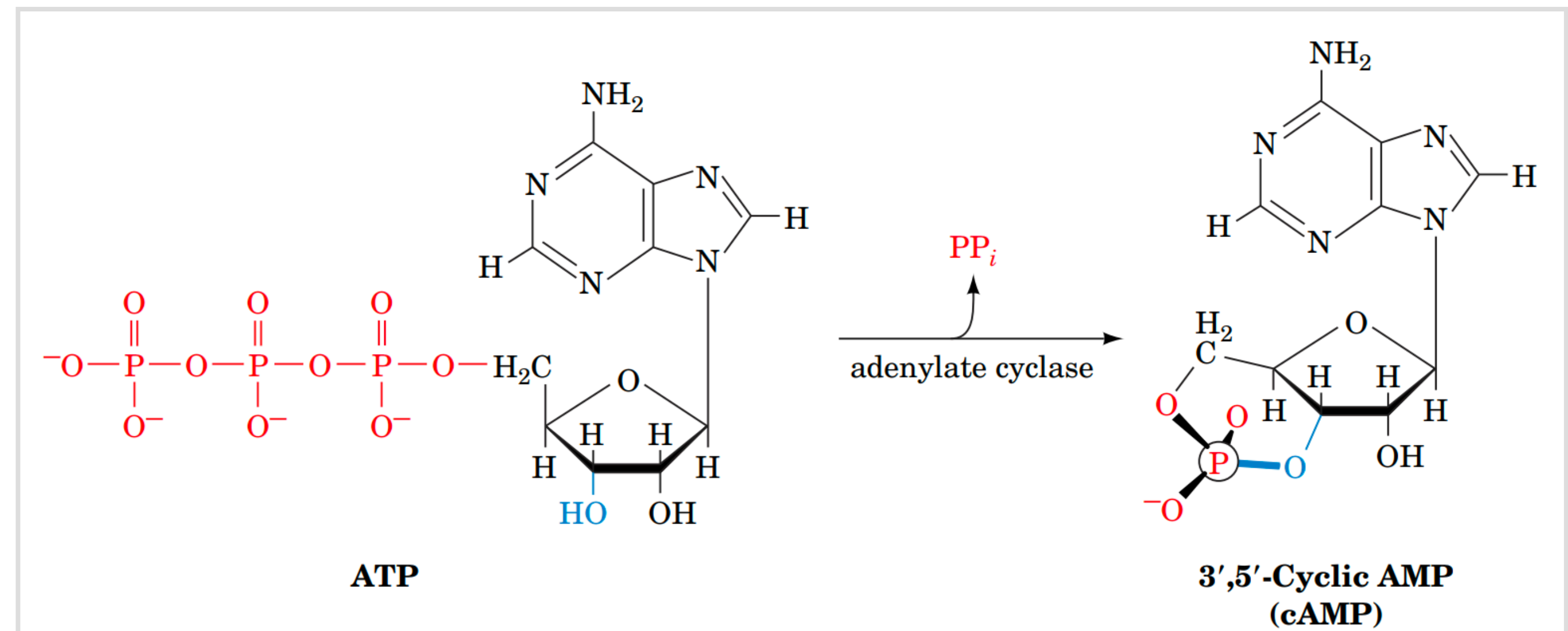


当葡萄糖和乳糖都存在的时候，细菌如何调控乳糖的分解代谢？



优先：葡萄糖

如何指征葡萄糖的含量？

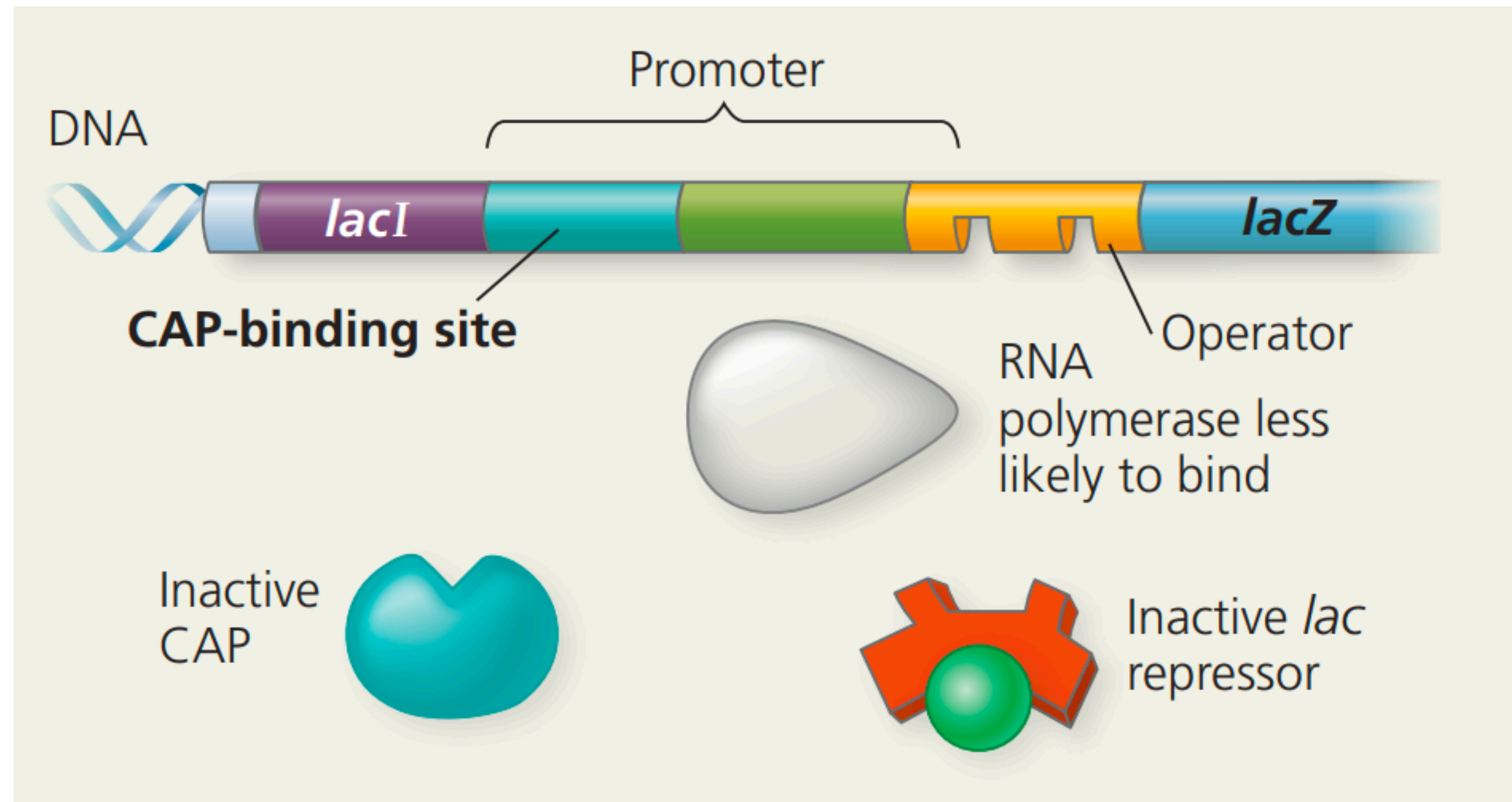


When ATP levels decrease due to depletion of glucose, some remaining ATP is converted to cAMP by adenylyl cyclase. Thus, increased cAMP levels signal glucose depletion.

当葡萄糖和乳糖都存在的时候，细菌如何调控乳糖的分解代谢？

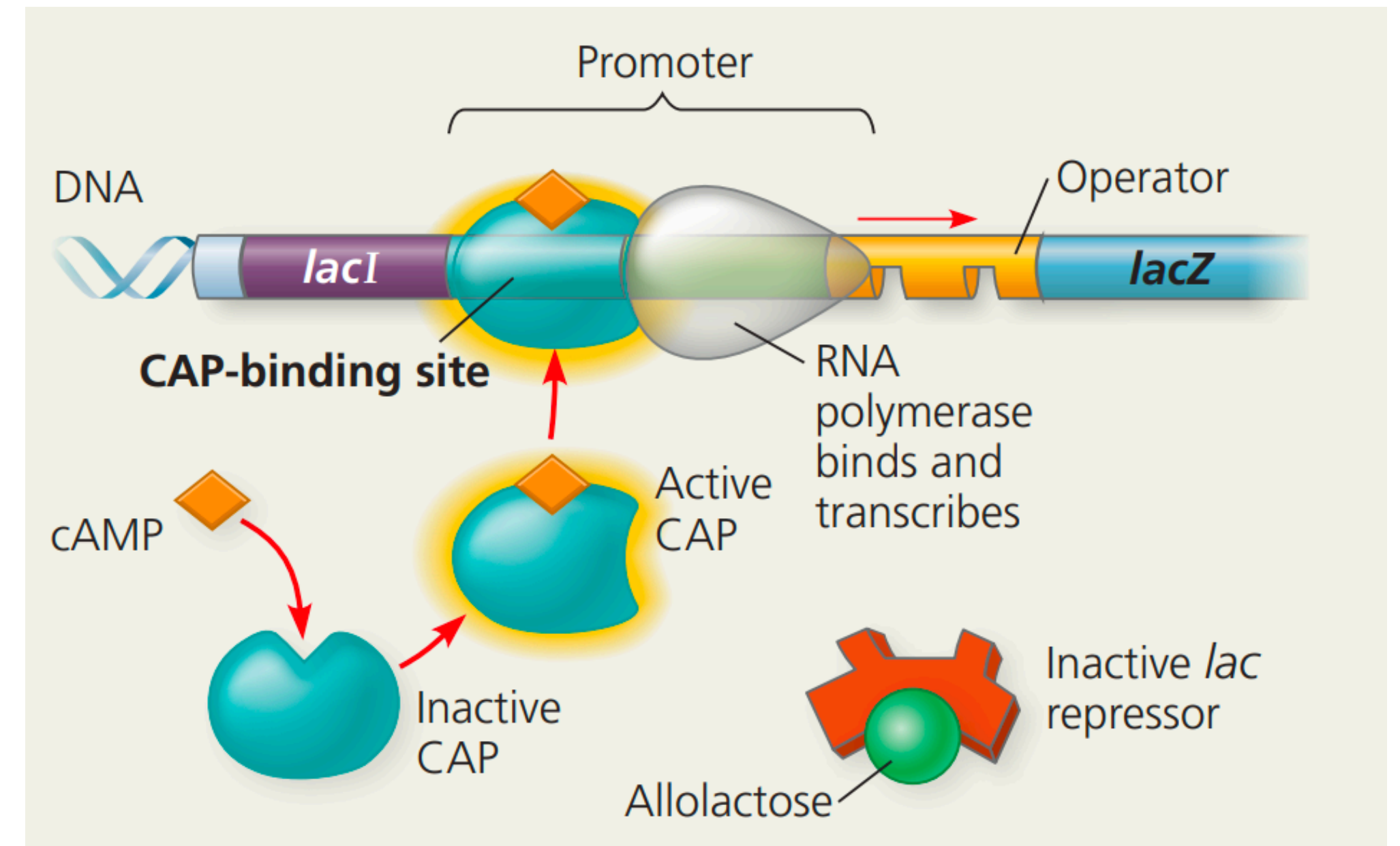
• 有乳糖，有葡萄糖（cAMP含量低）

少量转录



• 有乳糖，葡萄糖含量低（cAMP含量高）

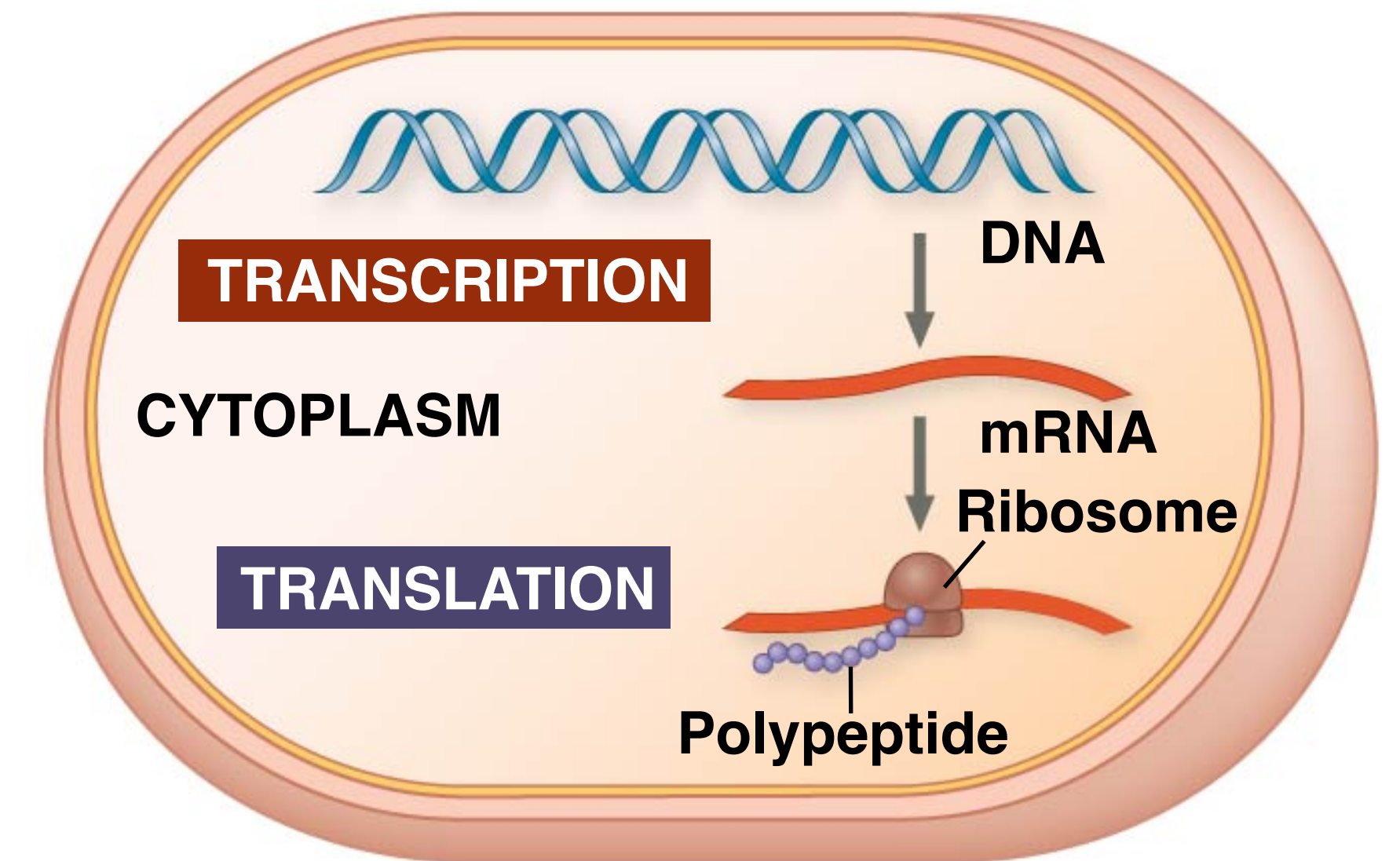
大量转录



CAP增强子，增强转录

为什么基因组里的基因不同时表达？

Bacteria: most efficient utilization of nutrients in the environment for survival and expansion



Mammals: appropriate cell fate choice and maintenance

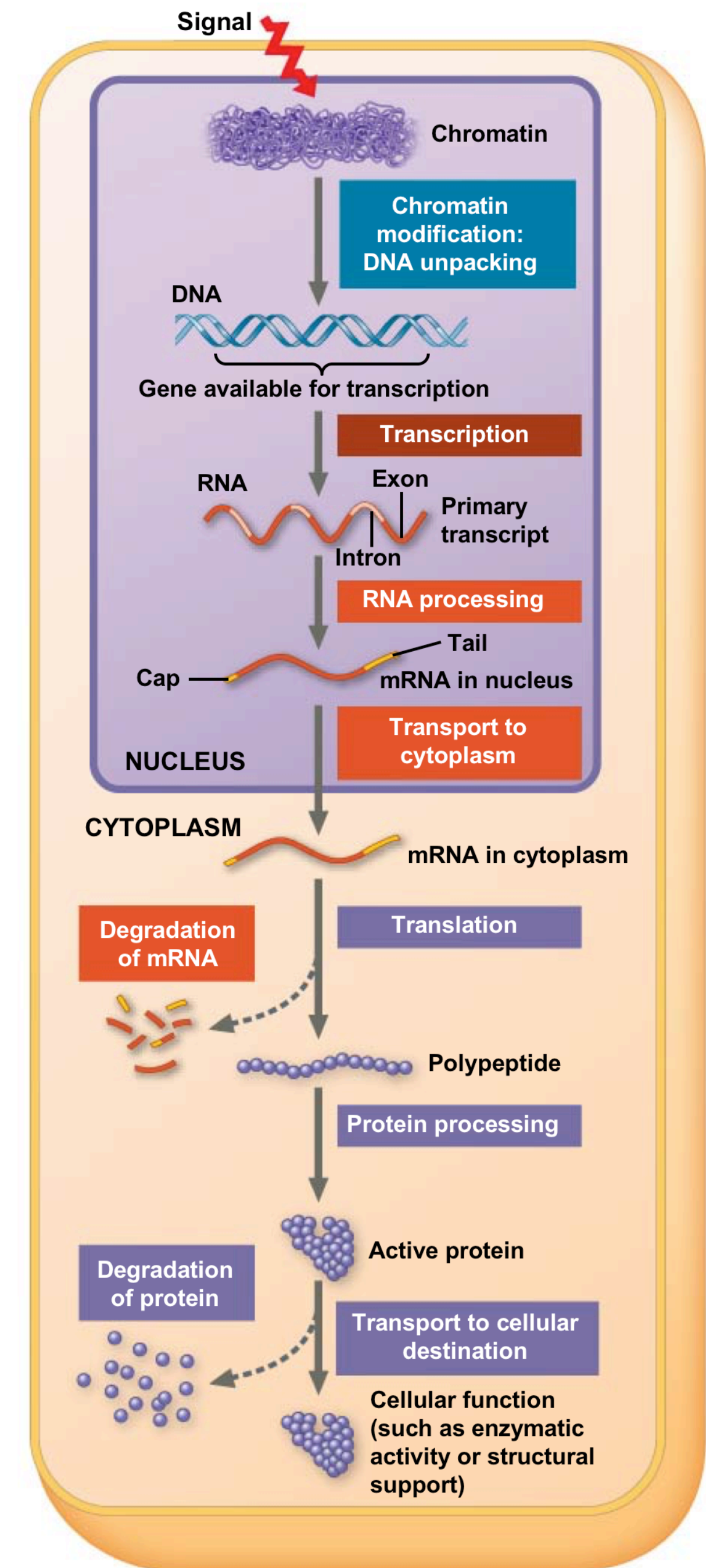
Bacterial cell

真核生物基因表达调控

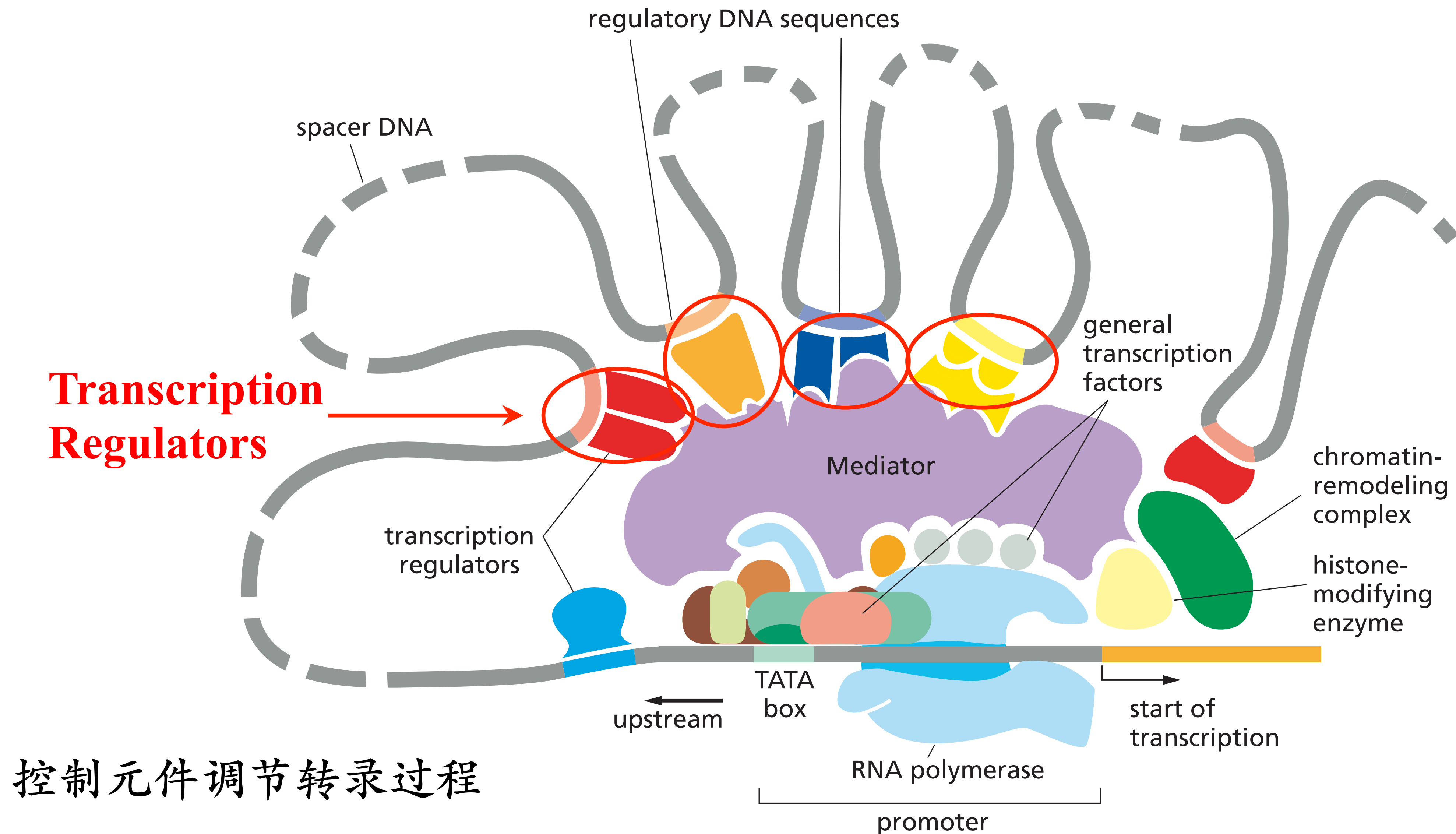
- Differences between cell types result from **differential gene expression**, the expression of different genes by cells with the same genome
- **Abnormalities in gene expression** can lead to diseases including cancer
- Gene expression is regulated **at many stages**

包括转录前染色质结构，转录，转录后加工，RNA出核转运，翻译，降解等等。

blue = DNA, red/orange = RNA, purple = protein



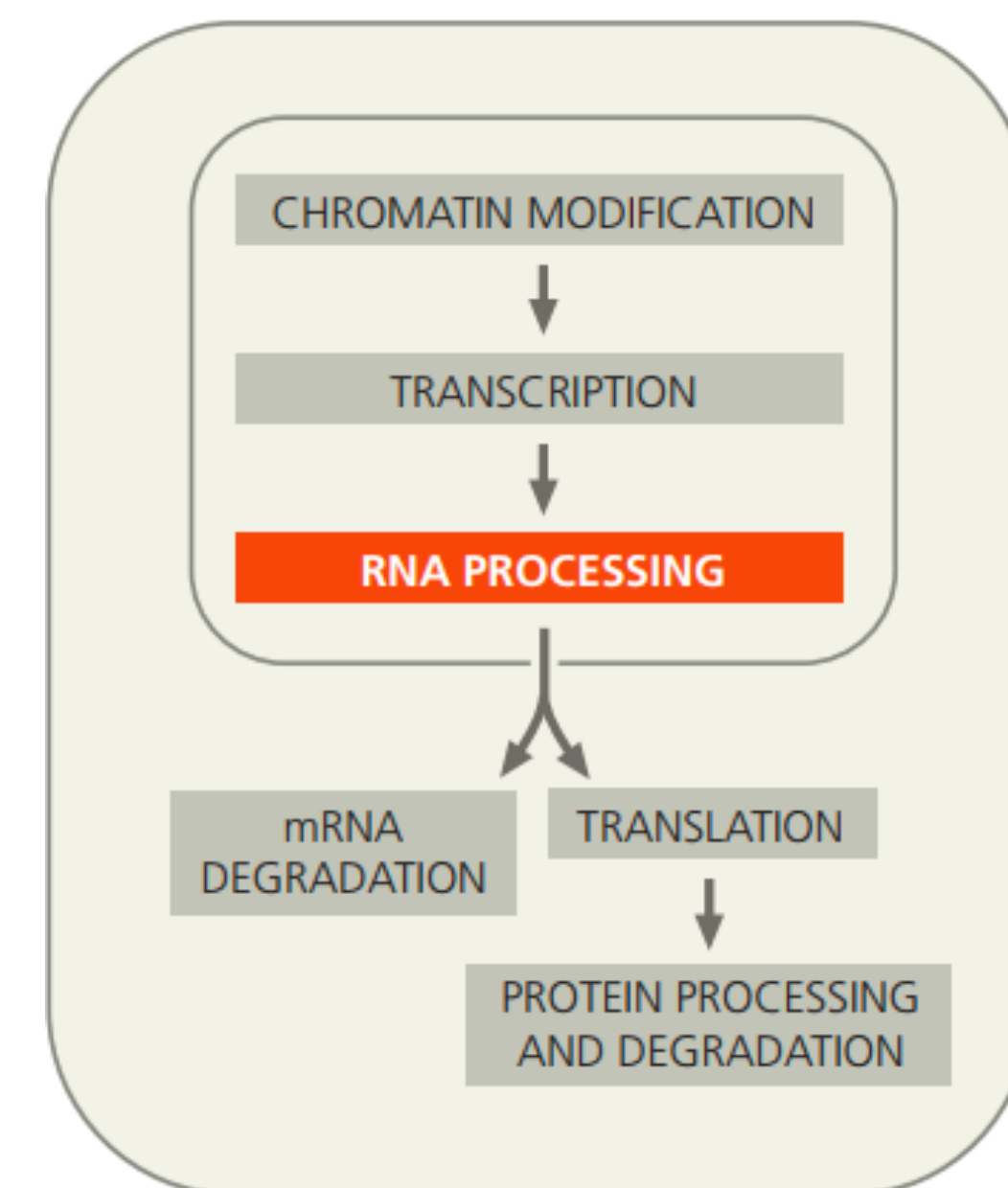
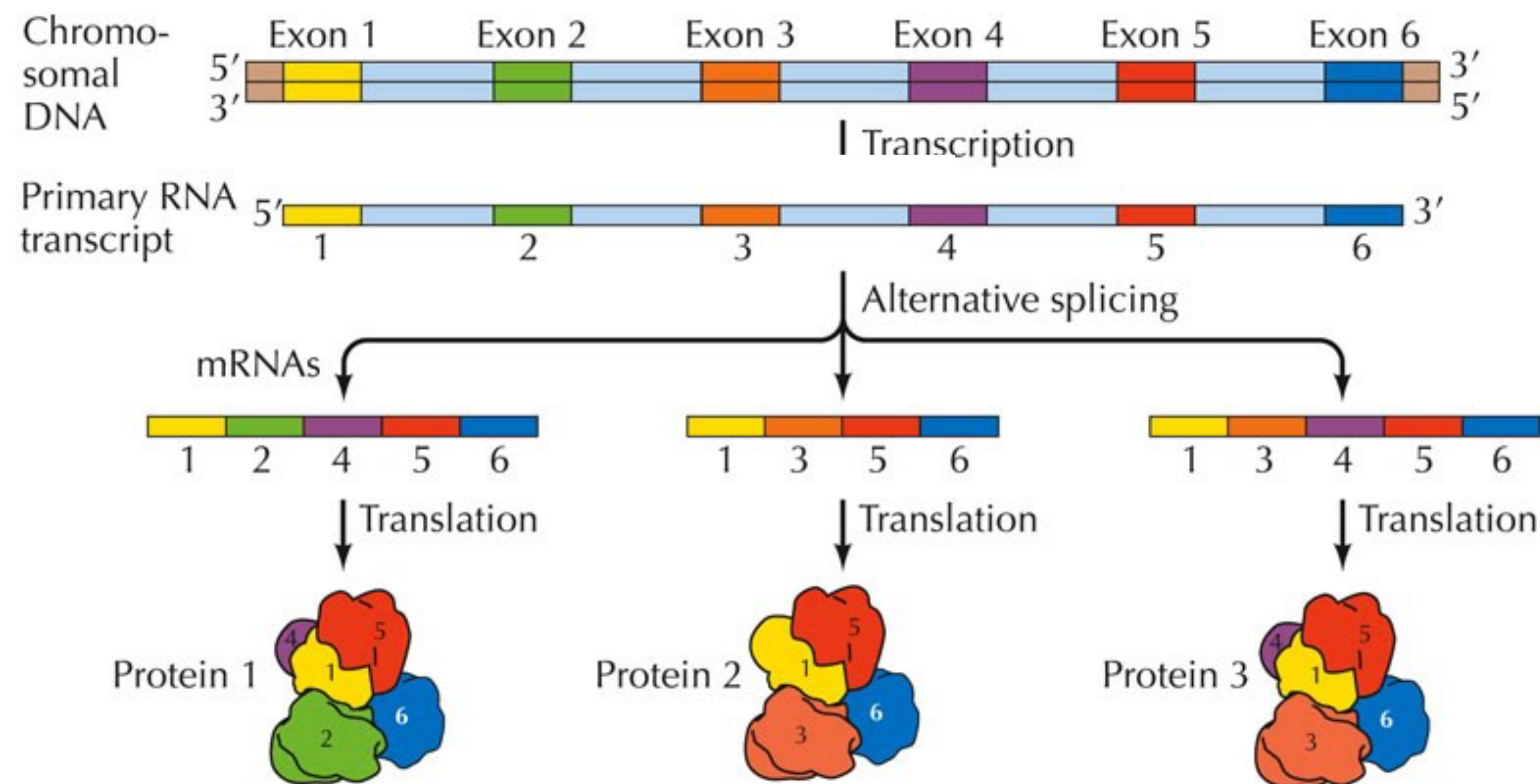
转录因子和增强子在真核生物基因表达中的主要作用：对转录调控



控制元件调节转录过程

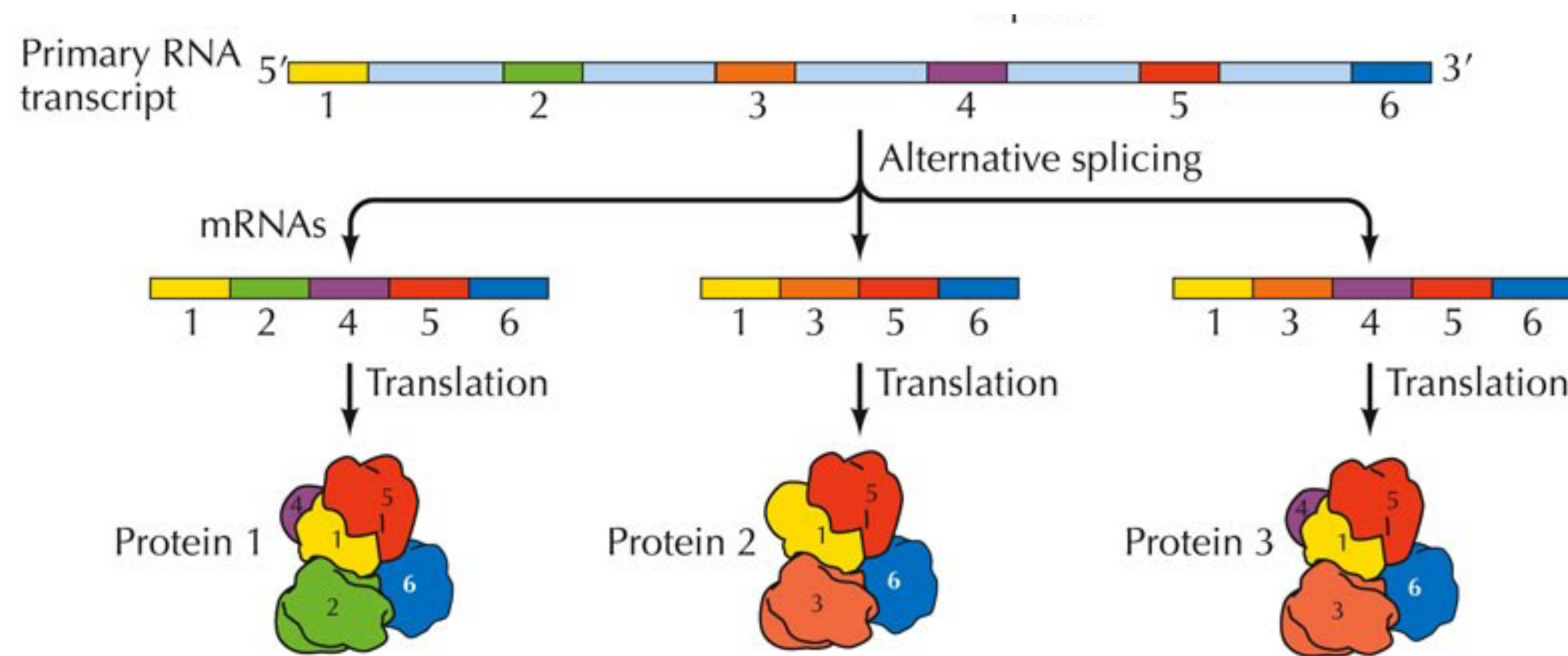
基因表达调控—选择性剪接

Alternative splicing



基因表达调控—选择性剪接

Alternative splicing: Some pre-mRNAs can be spliced in more than one way , generating alternative mRNAs



真核生物广泛
存在

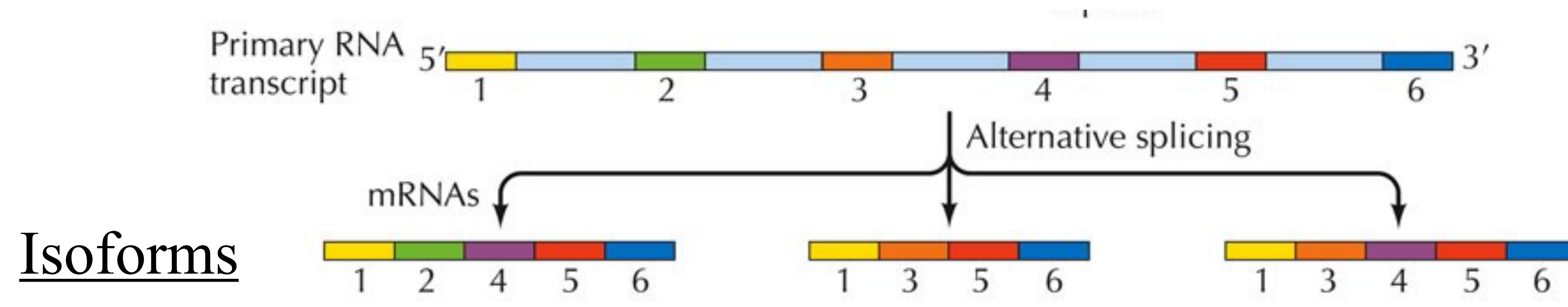
重要!

人类约**95%**的含有多个外显子的基因都是要经历可变剪接的。

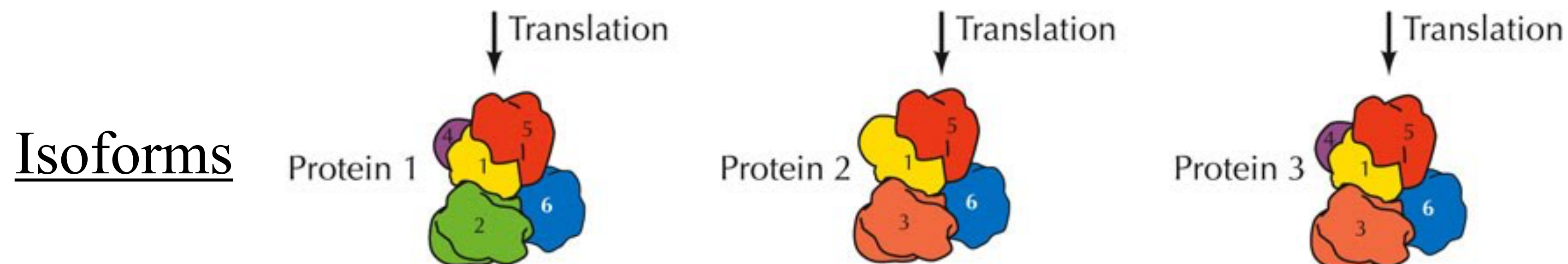
人类约**15%**的遗传性疾病是由于错误的可变剪接造成的。

The outcome of alternative splicing **Diversity**

- Single gene can produce multiple protein products, called isoforms (异构体).



不同的序列

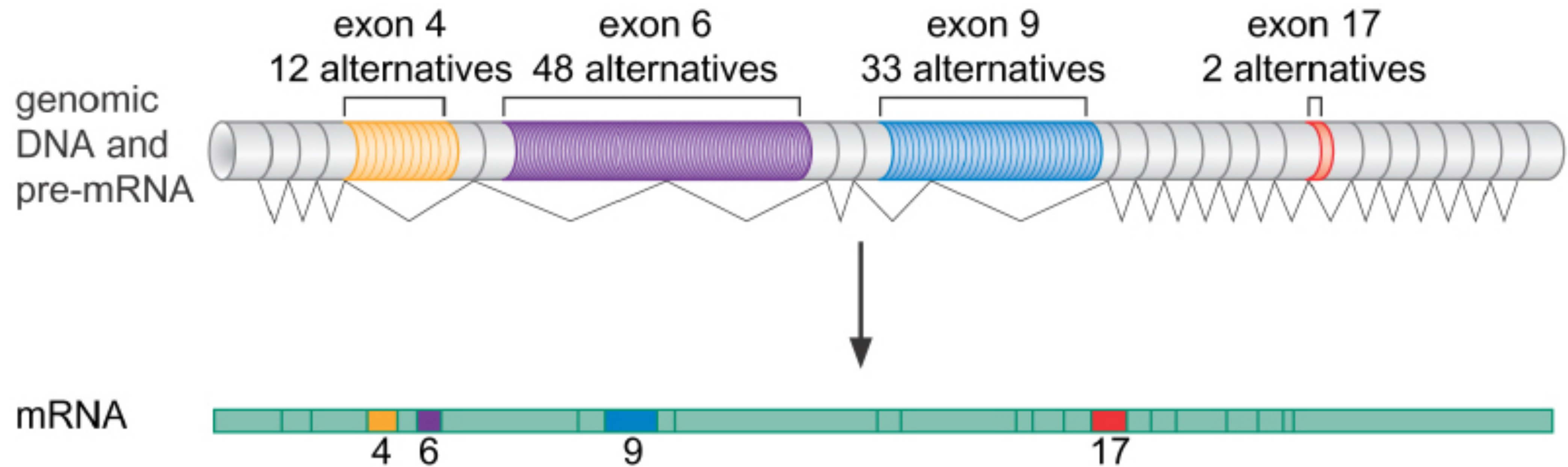


不同的结构，不同的功能

An example

How many different proteins can be made from one gene?

Drosophila DSCAM gene: record-holder, axonal guidance in the brain



$$12 \times 48 \times 33 \times 2 = 38,016$$

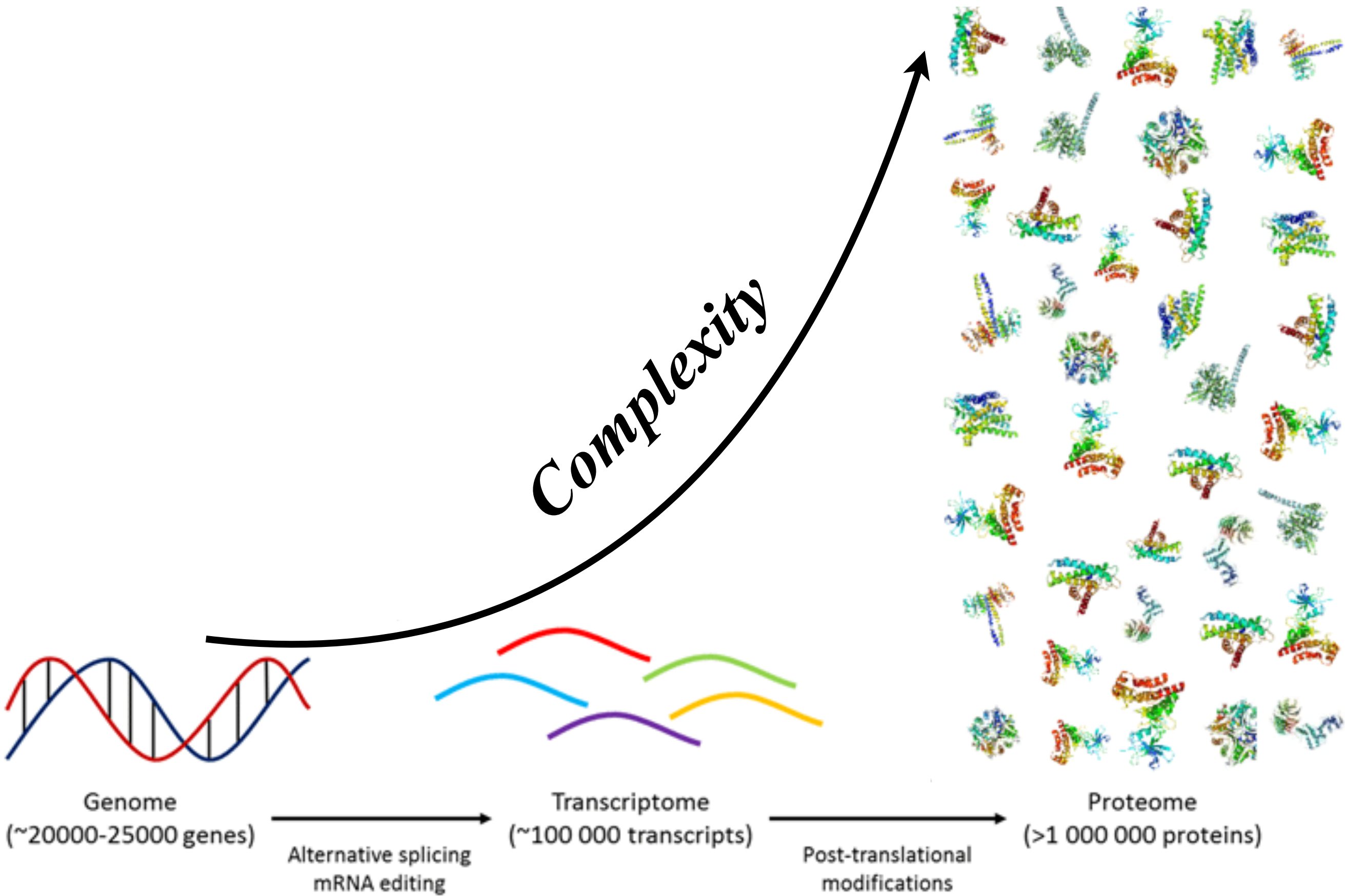
The outcome of alternative splicing

多样性

复杂性

适应性

Organism	Approx. No. of genes	No. of Introns
<i>E.coli</i>	4,400	No
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5,538	258
Drosophila (fruit fly)	13,350	41,000
Mus musculus	29,000	178,000
Homo sapiens	27,000	207,344

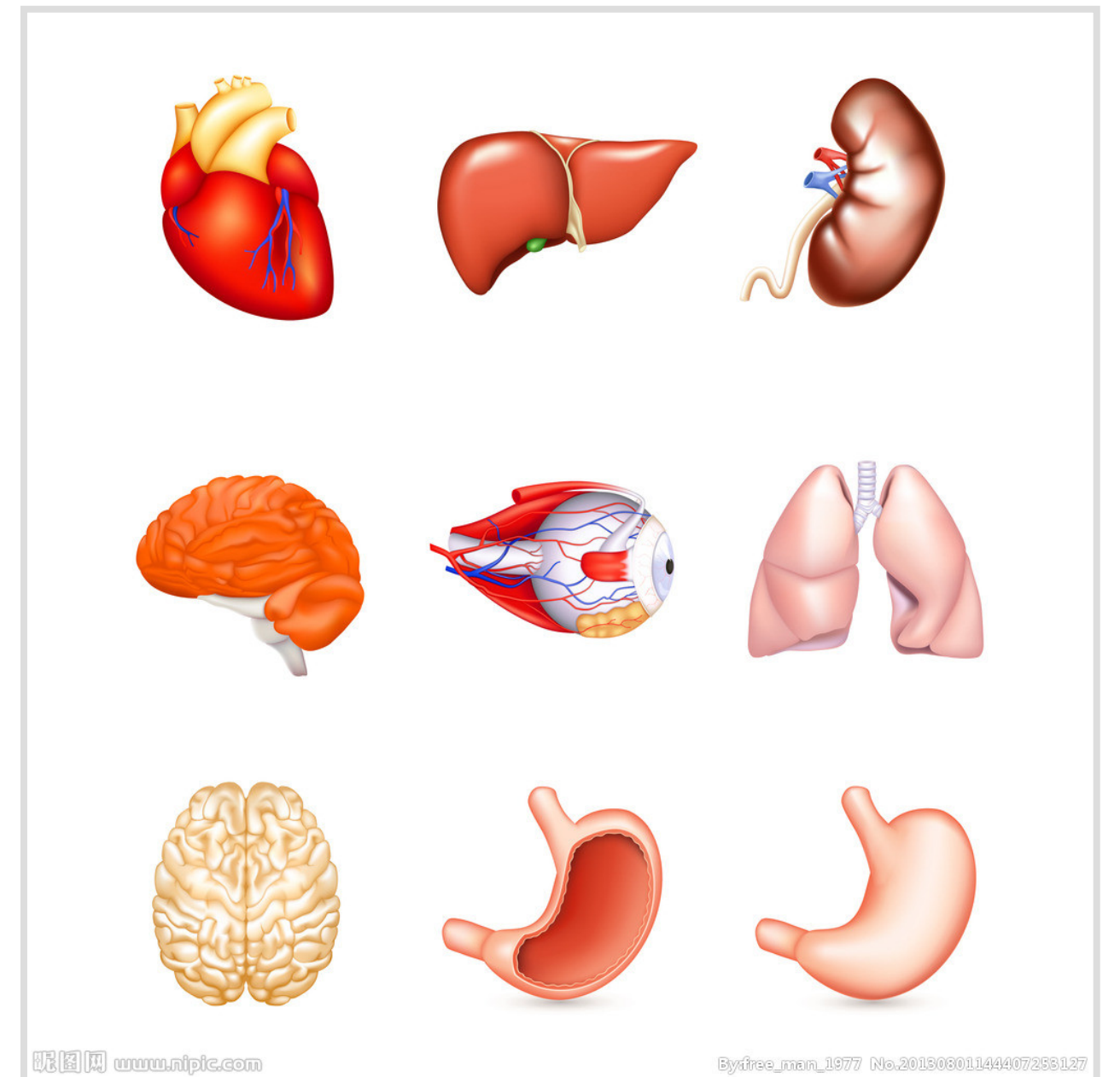


□ 基因表达的调控

□ 表观遗传学

一些常见的生物学问题

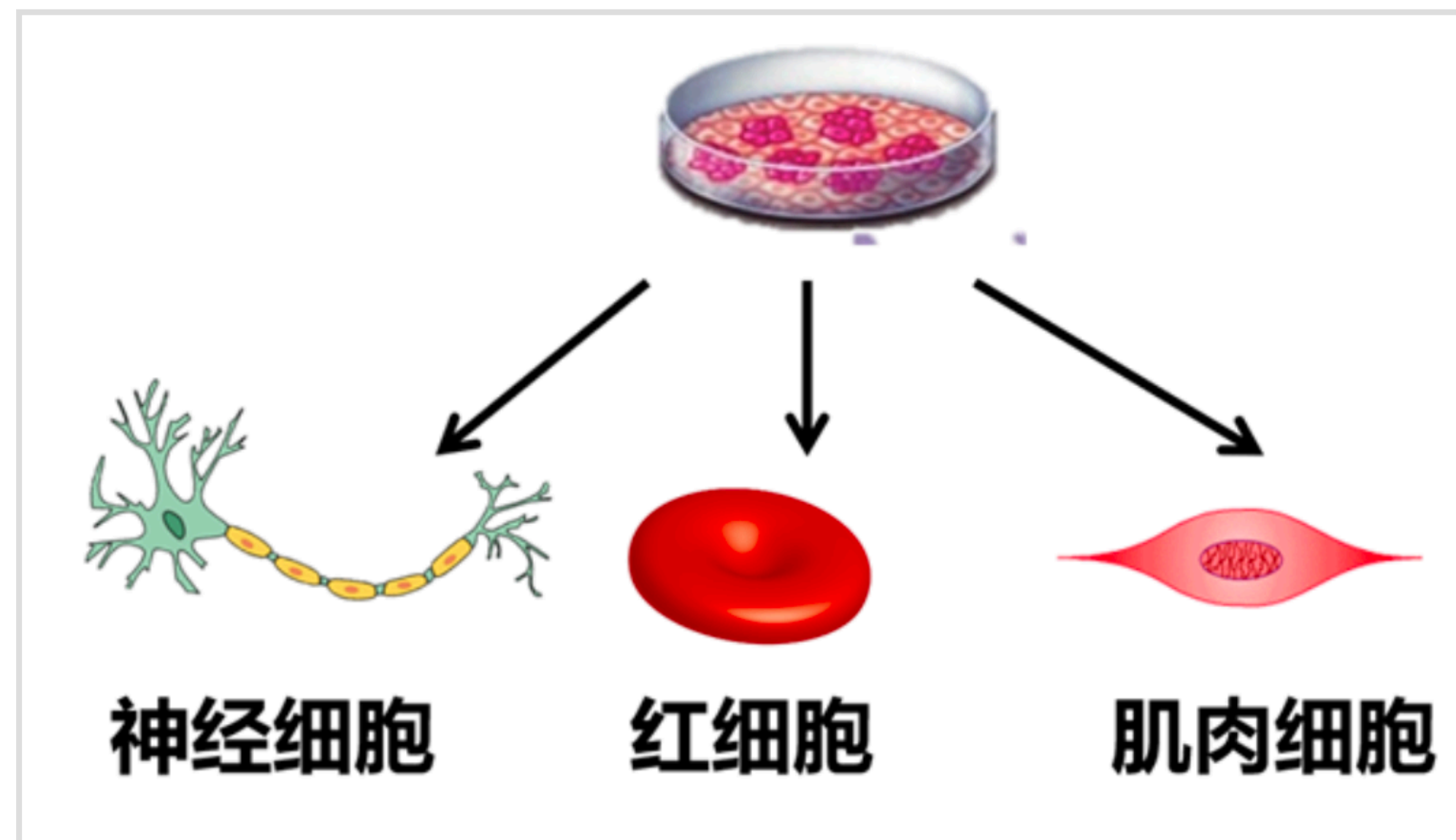
- 同卵双生的双胞胎虽然具有相同的**DNA**序列，却存在表型的差异和疾病易感性的差异
- 组织特异性基因的表达
- 复杂疾病的发生，例如生长发育畸形、智力发育迟缓、白血病、肿瘤、巨人综合征等



- 单单从DNA序列上寻找众多疾病的病因是片面的，往往事倍功半，对于某些疾病甚至可能永远找不到答案。
- 随着对实验动物特别是克隆动物生物学性状的了解以及人们对众多疾病的深入研究，科学家发现，除了基因组DNA外，还有基因组之外的大量遗传学信息调控着基因的表达，表观遗传(epigenetic inheritance)和表观遗传学(epigenetics)应运而生。

什么是表观遗传?

- 第一层含义：环境**不改变基因序列**的前提下影响生物体特征



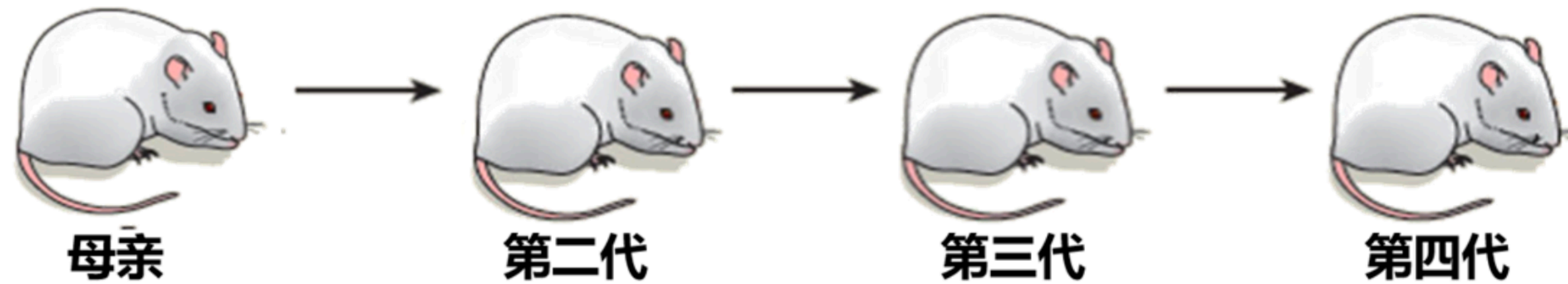
环境信号不同

蛋白质不同

细胞的结构和功能不同

什么是表观遗传?

- 第二层含义：环境对生物体的影响可以遗传



Michael Skinner, et. al. (2014) *PLoS One* Jul 24;9(7)

实验发现：雌鼠在有杀虫剂的环境下生长 → 患病

连续三代均患有同样的疾病

和DNA序列无关（非突变导致）

表观遗传

- 表观遗传是指在**没有DNA序列变化**的基础上，基因表达时发生的**可遗传的改变**，最终导致表型的改变。
- 表观遗传学是研究基因组DNA序列未发生变化、而基因表达及基因功能的诱导和维持却发生可遗传变化的科学。



twins



Barr body

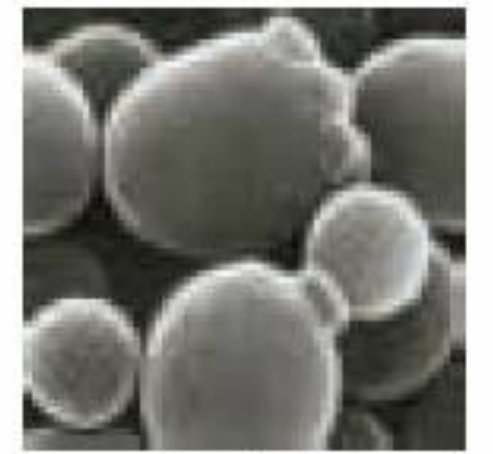


polytene
chromosomes



cloned cat

epigenetic
biology



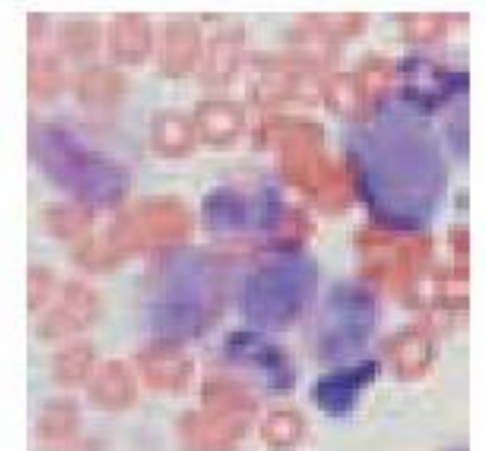
yeast mating types



mutant plant



tumor tissue

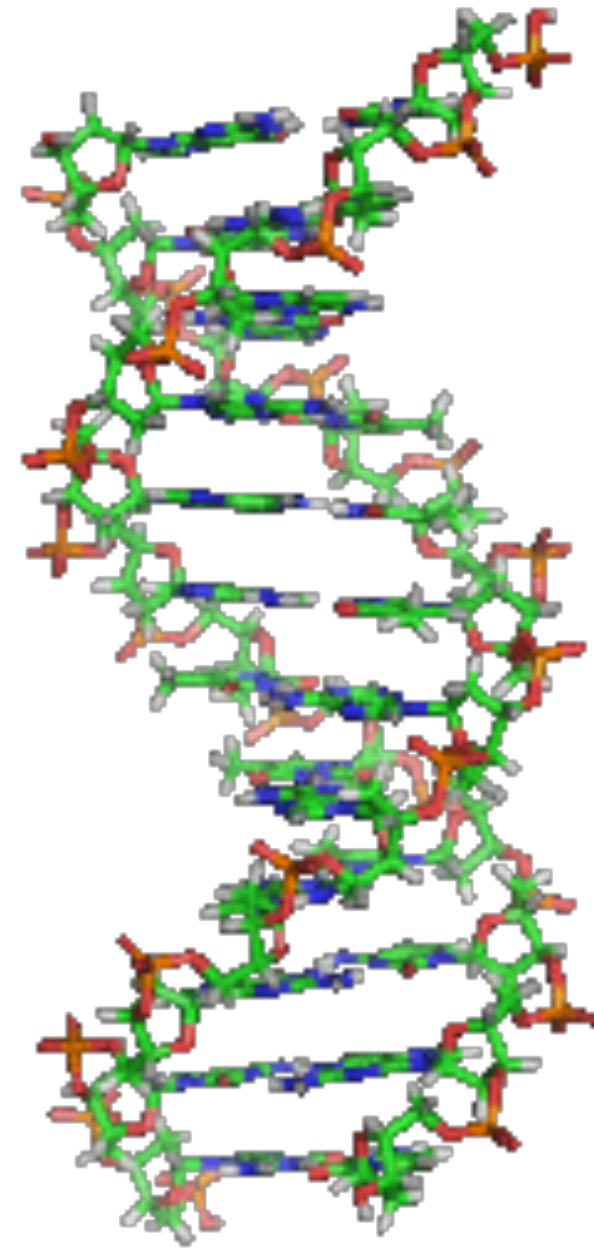


blood smear

表观遗传学的特点

- 可遗传的，即这类改变通过有丝分裂或减数分裂，能在细胞或个体世代间遗传
- 可逆性，基因表达调节，也有较少的学者描述为基因活性或功能的改变
- 没有DNA序列的改变或不能用DNA序列变化来解释

(经典) 遗传学



基因型

基因表达模式



表观遗传学

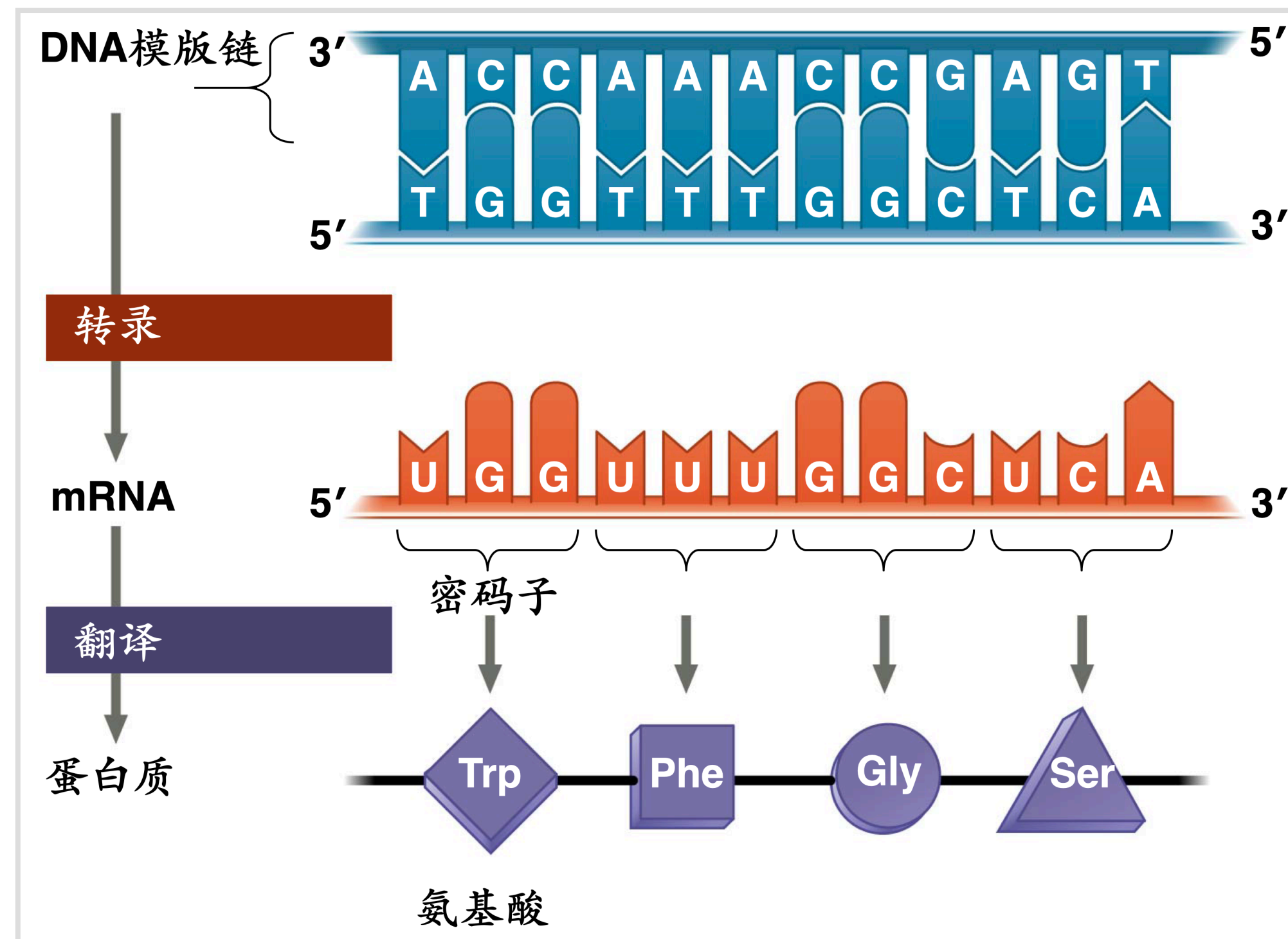


表现型

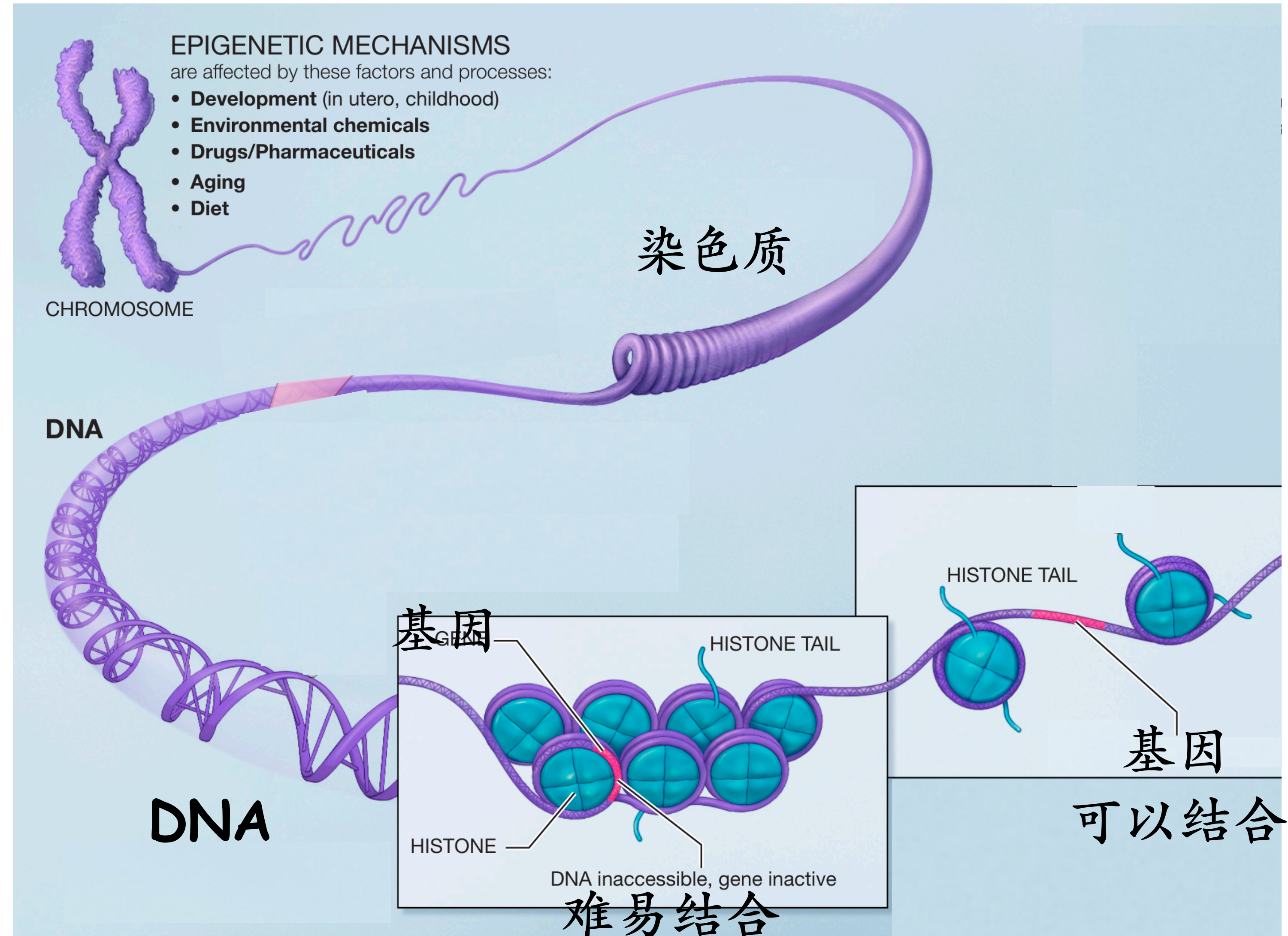
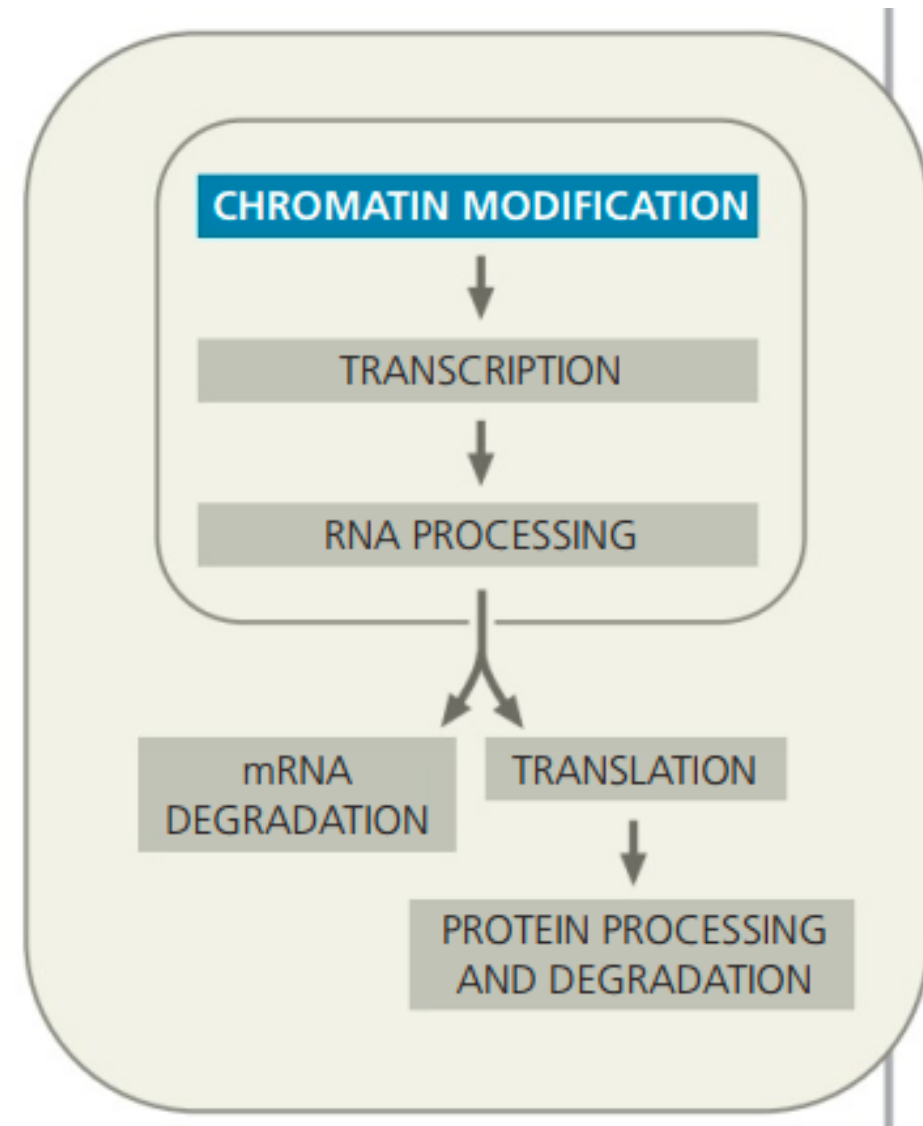
- 决定细胞类型（表型）的**不是基因本身，而是基因表达模式**，通过细胞分裂来传递和稳定地维持具有组织和细胞特异性的基因表达模式对于整个机体的结构和功能协调是至关重要的。
- 基因表达模式由**表观遗传修饰**决定。

表观遗传的机制

- 影响蛋白质的产生（影响基因表达）
- 决定某种蛋白质是否产生的关键：转录调控



基因表达受染色质结构影响

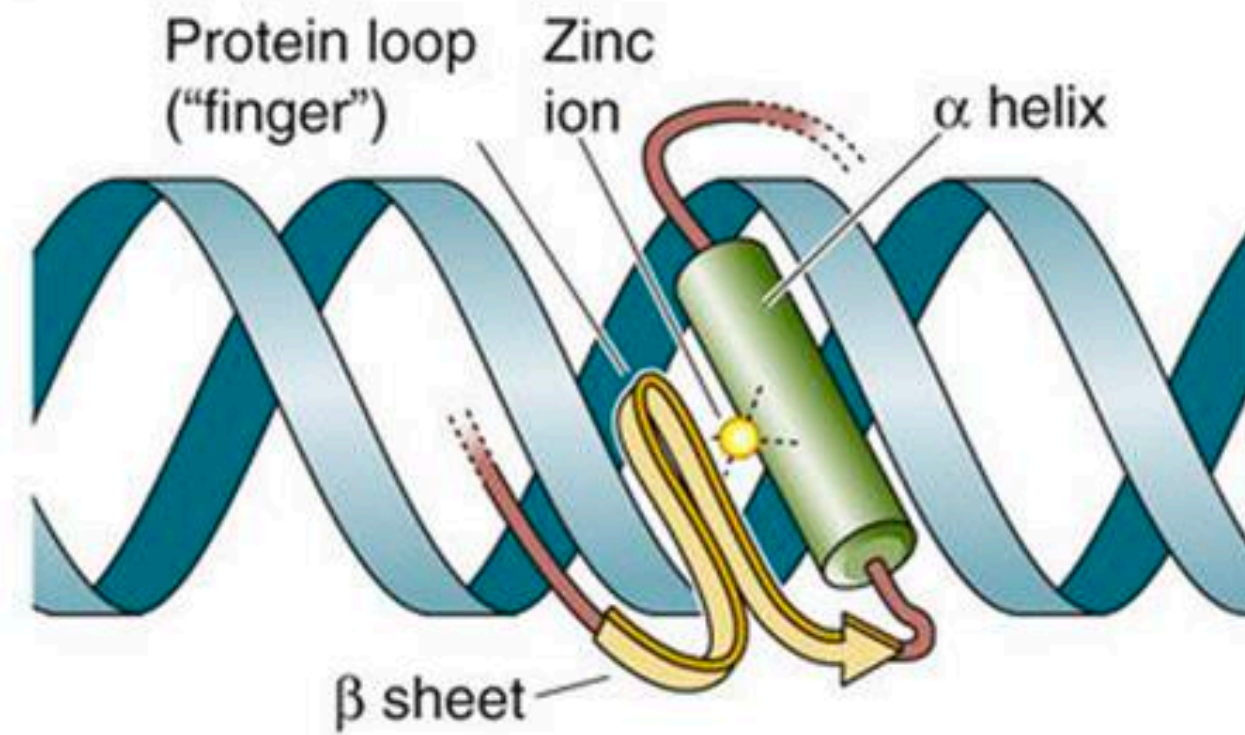


染色质可及性

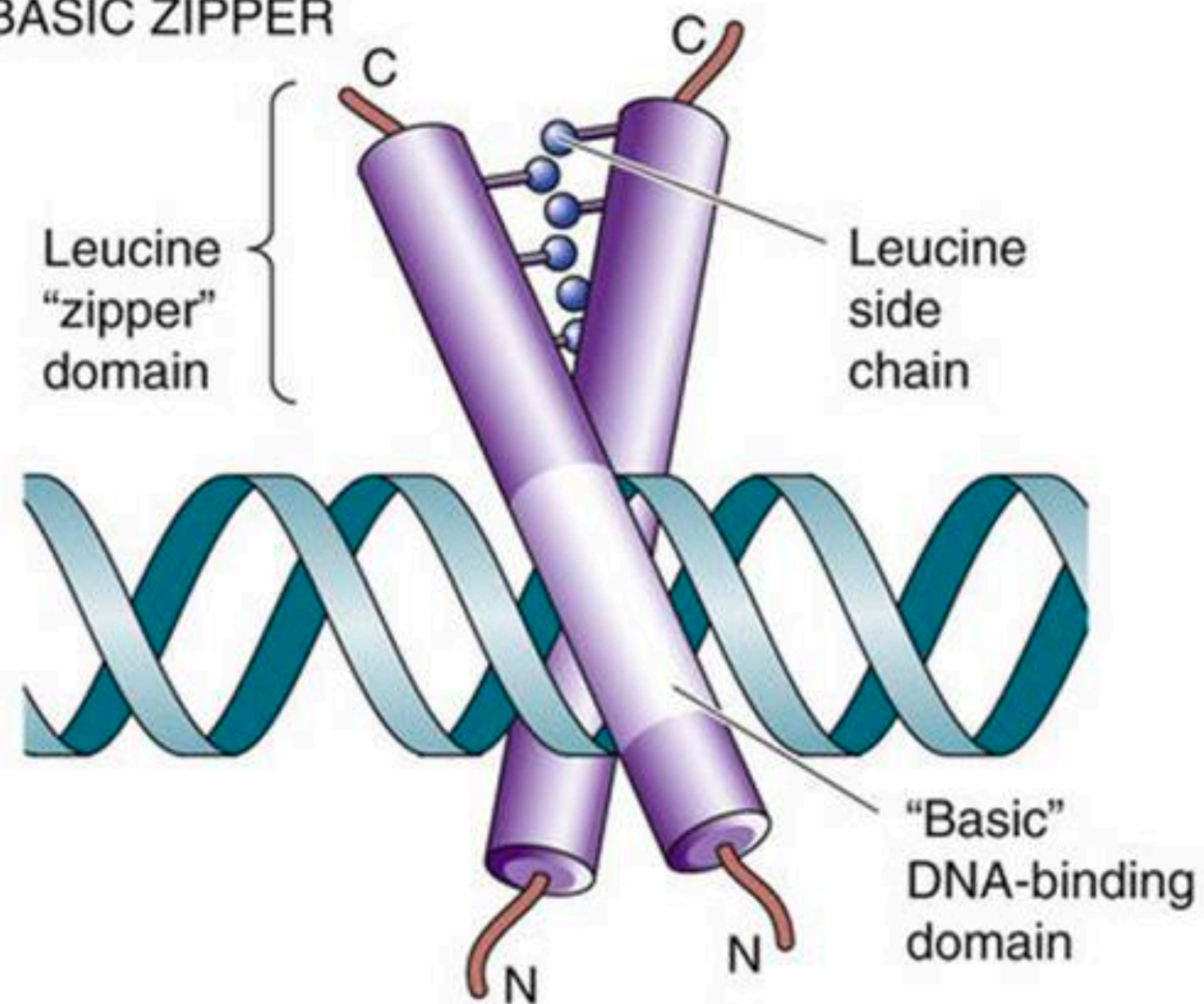
Chromatin accessibility

转录因子与DNA识别

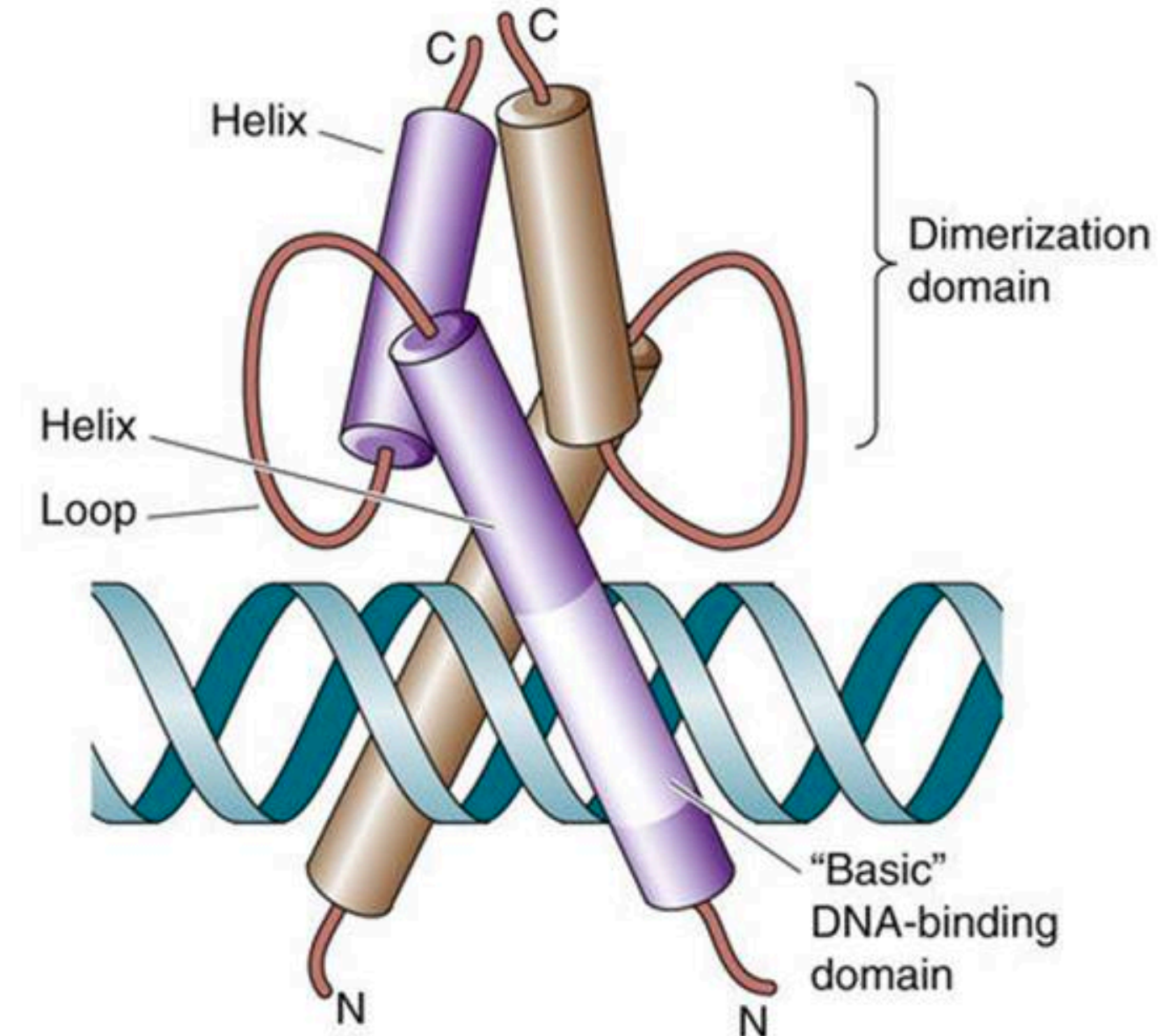
A ZINC FINGER



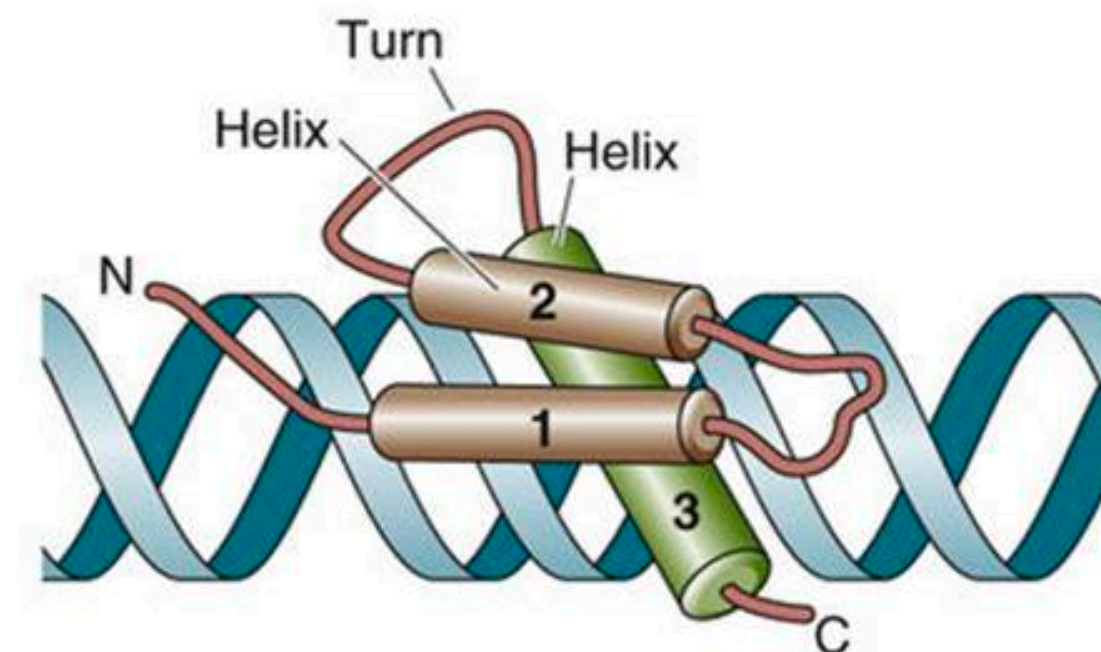
B BASIC ZIPPER



C BASIC HELIX-LOOP-HELIX



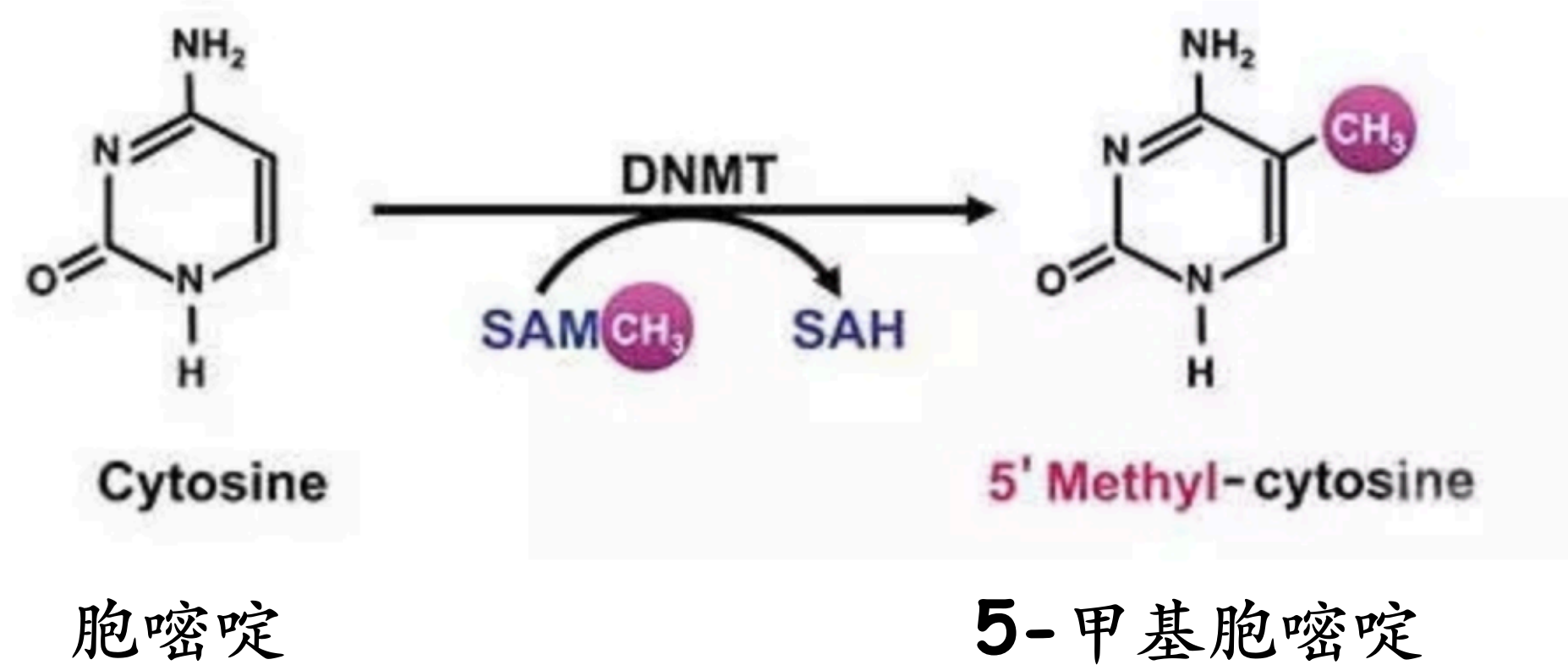
D HELIX-TURN-HELIX



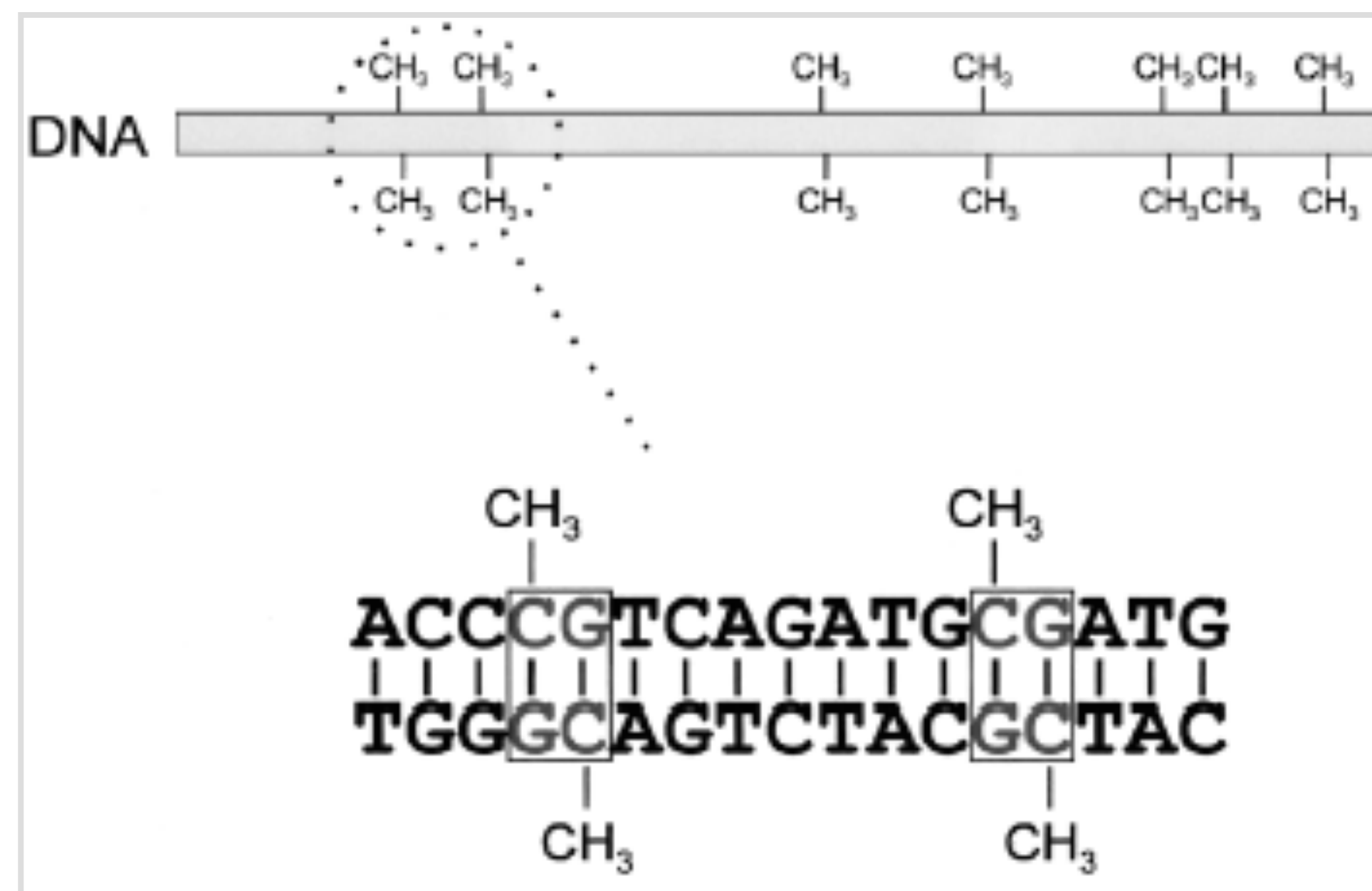
- 1 DNA 甲基化
- 2 组蛋白修饰
- 3 染色质重塑
- 4 RNA 调 控

DNA 甲基化

- DNA 甲基化(DNA methylation)是**最早被发现**，研究最清楚的重要表观遗传修饰形式，主要是基因组DNA上的**胞嘧啶第5位碳原子和甲基间的共价结合**，胞嘧啶由此被修饰为**5 甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)**。
- 哺乳动物基因组中5mC占胞嘧啶总量的2%-7%，约70%的5mC存在于**CpG二连核苷**。

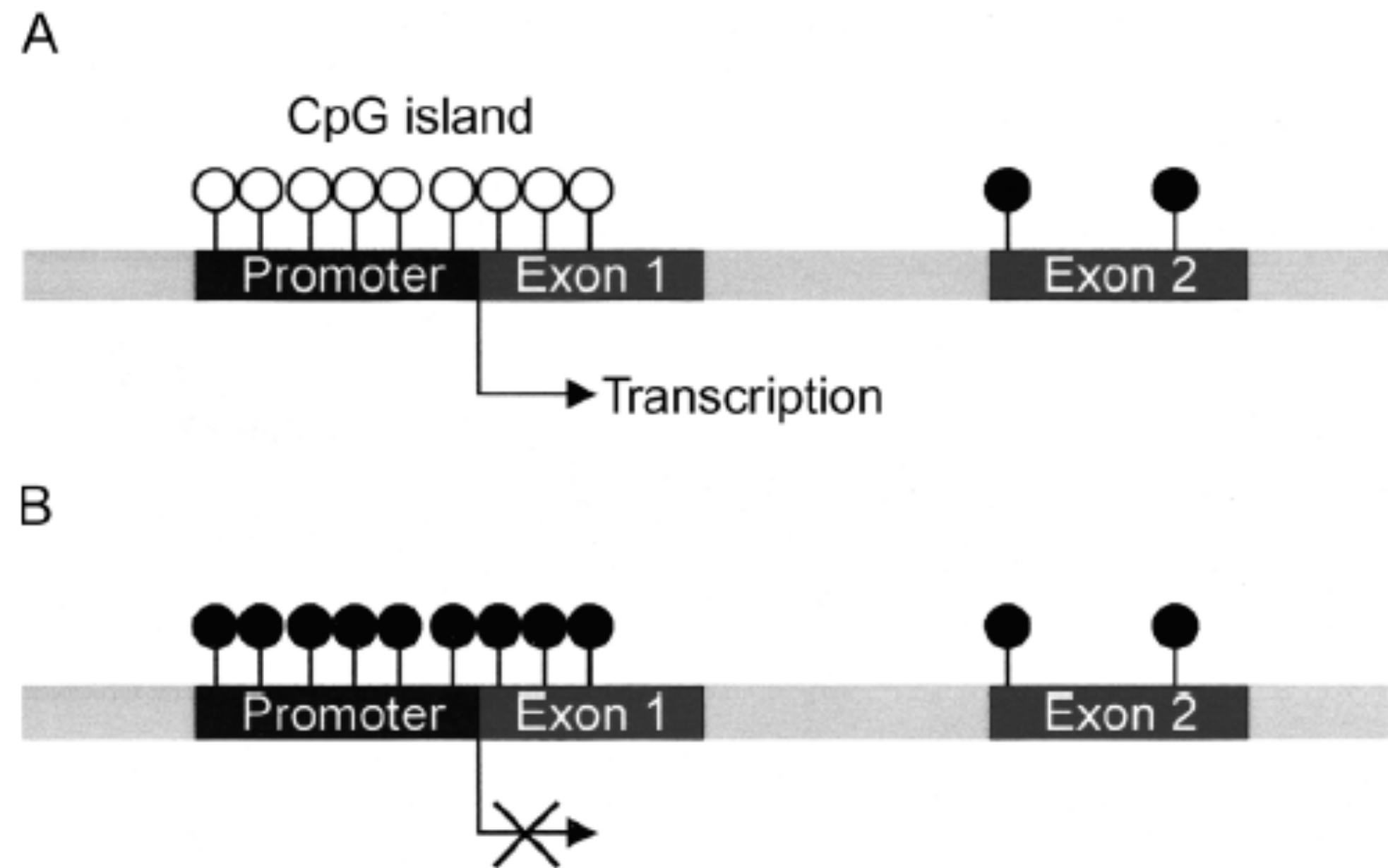


胞嘧啶甲基化反应



DNA甲基化的作用

- 在结构基因的5'端调控区域, CpG二连核苷常常以成簇串联形式排列



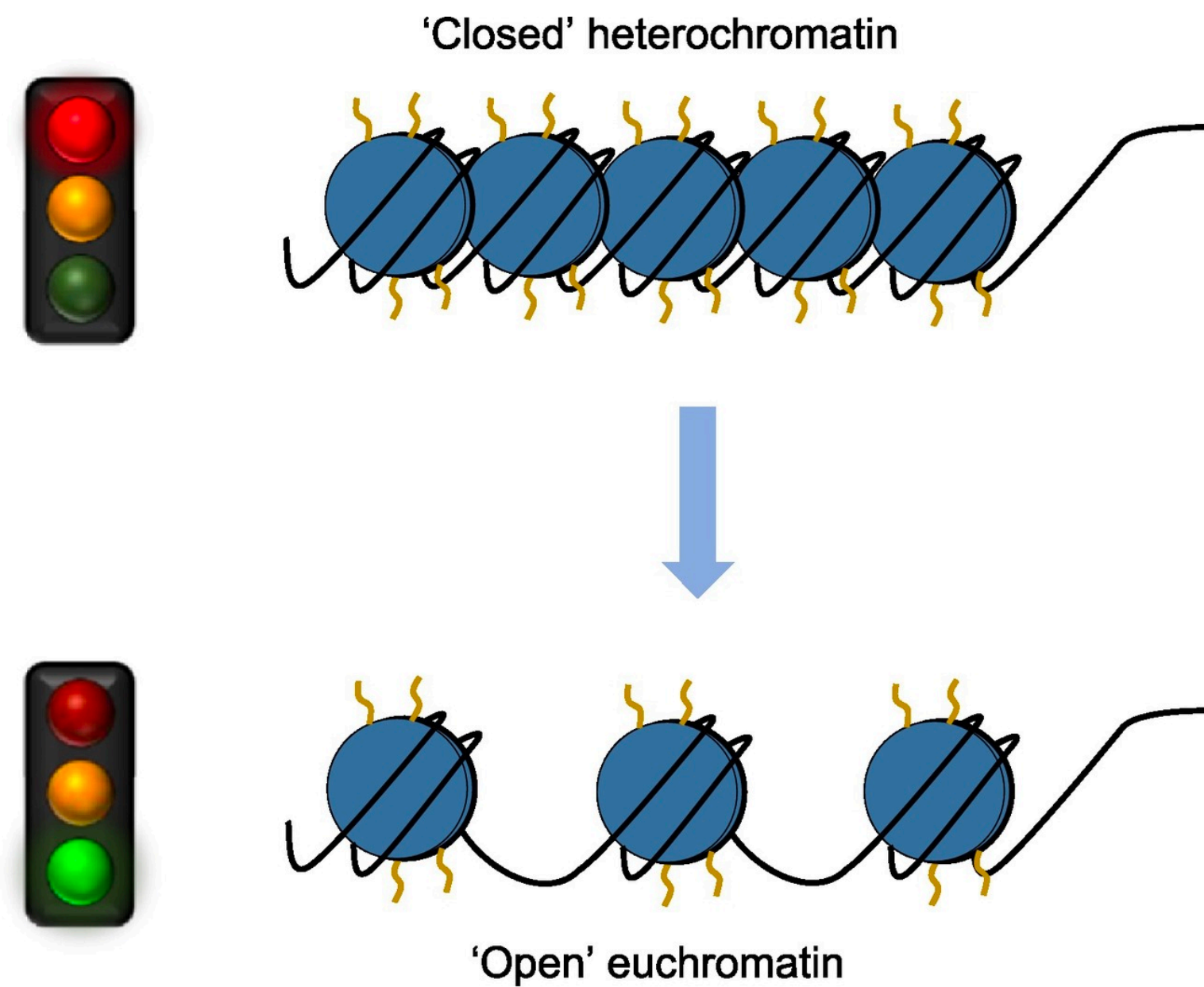
未甲基化, 转录

甲基化, 转录沉默

- CpG岛中的5mC会阻碍转录因子复合体与DNA的结合

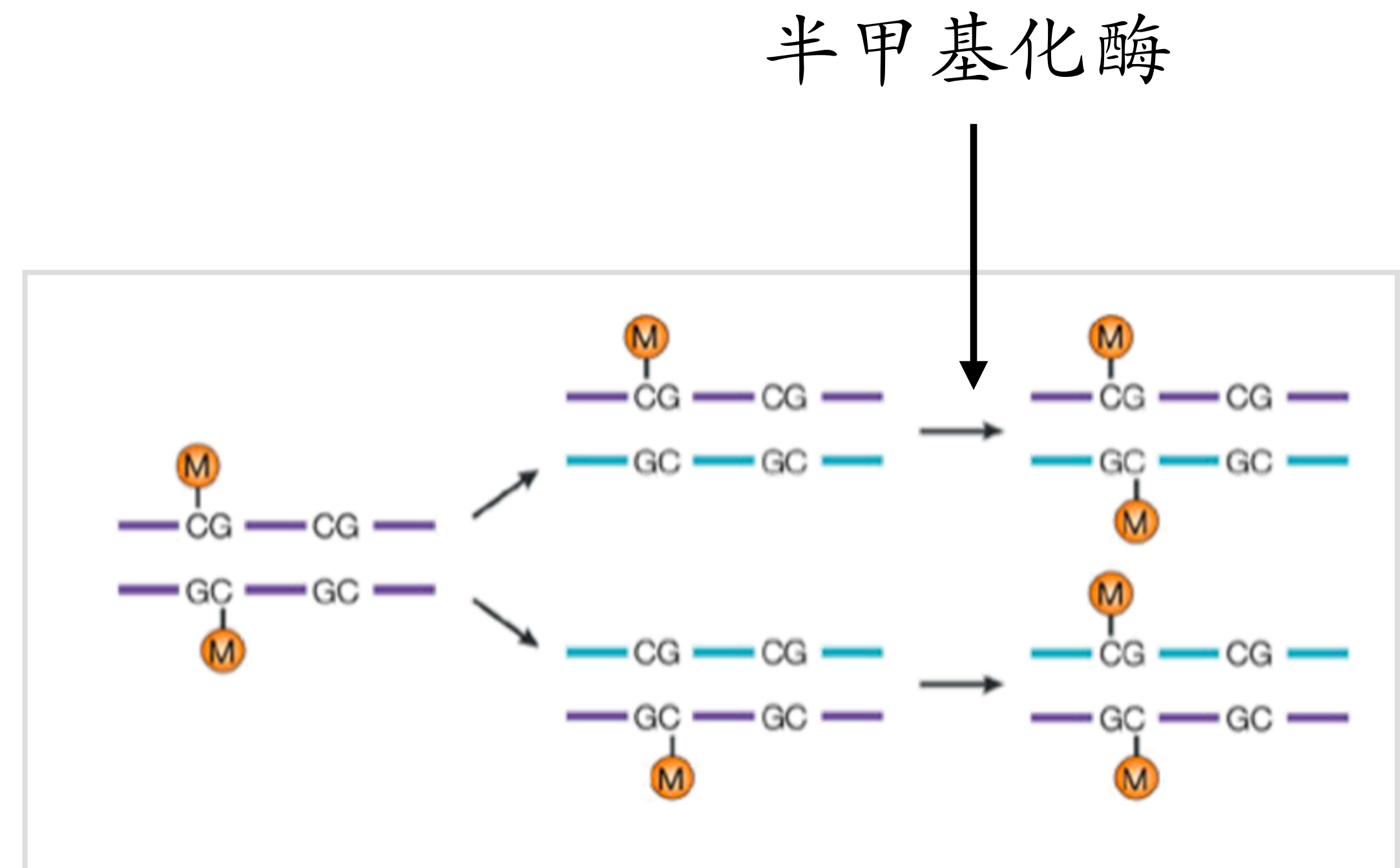
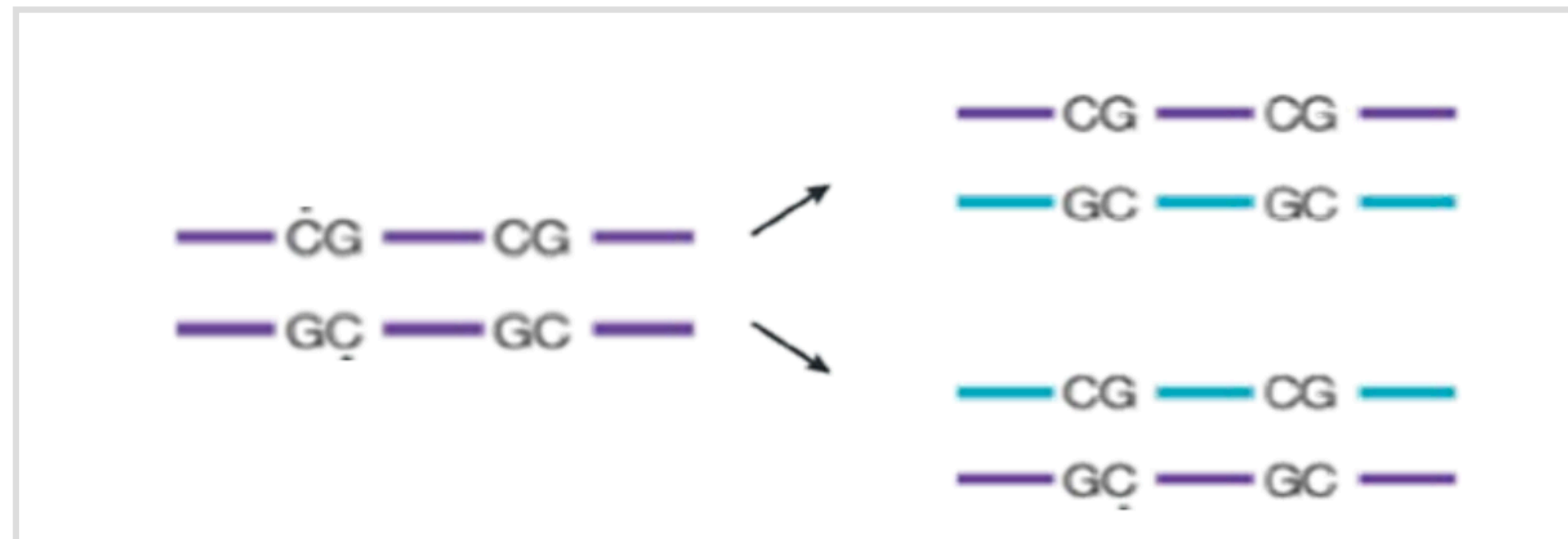
DNA甲基化的作用

- DNA甲基化一般与基因沉默相关联；
- 非甲基化一般与基因的活化相关联；
- 而去甲基化往往与一个沉默基因的重新激活相关联。



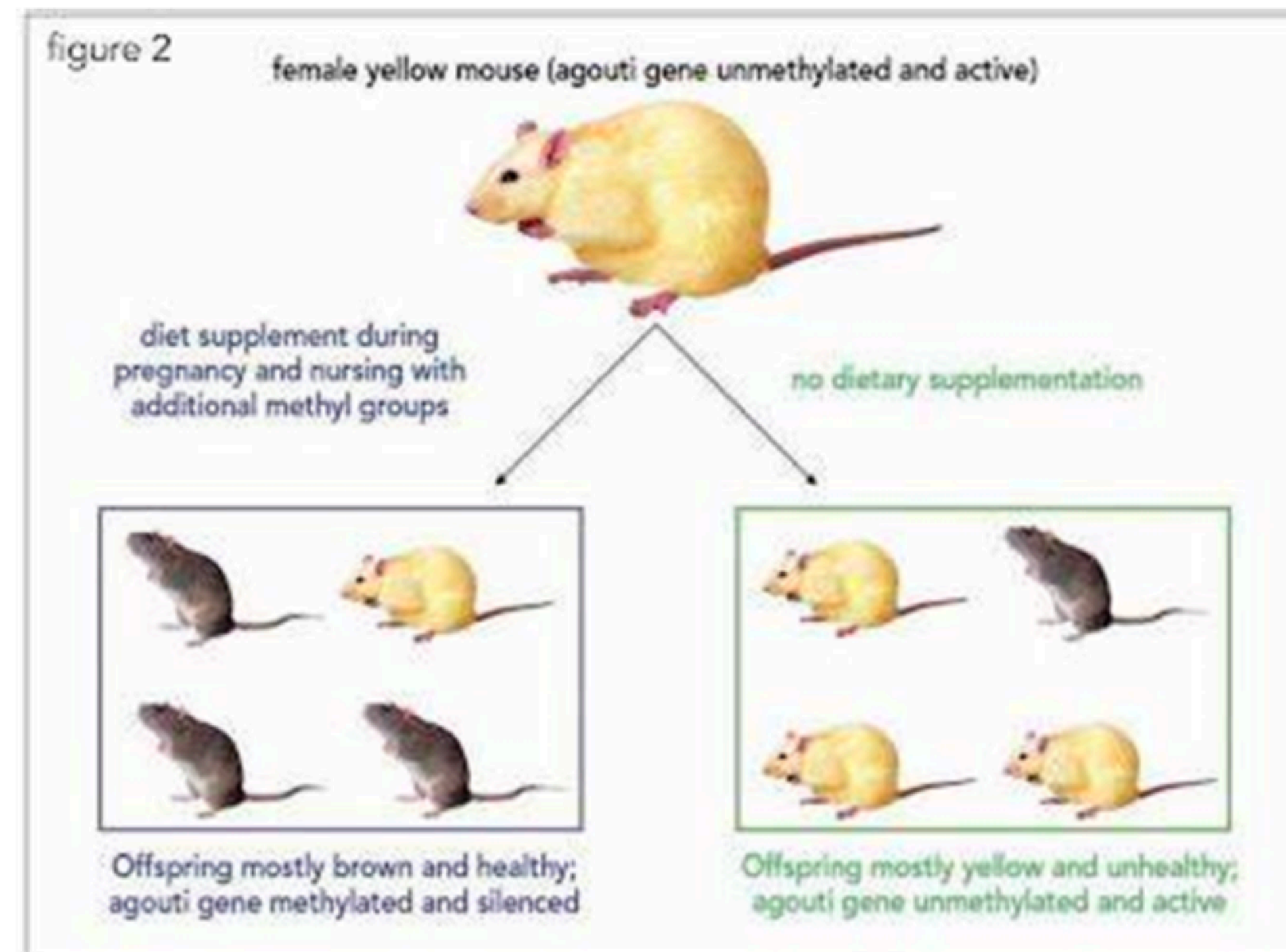
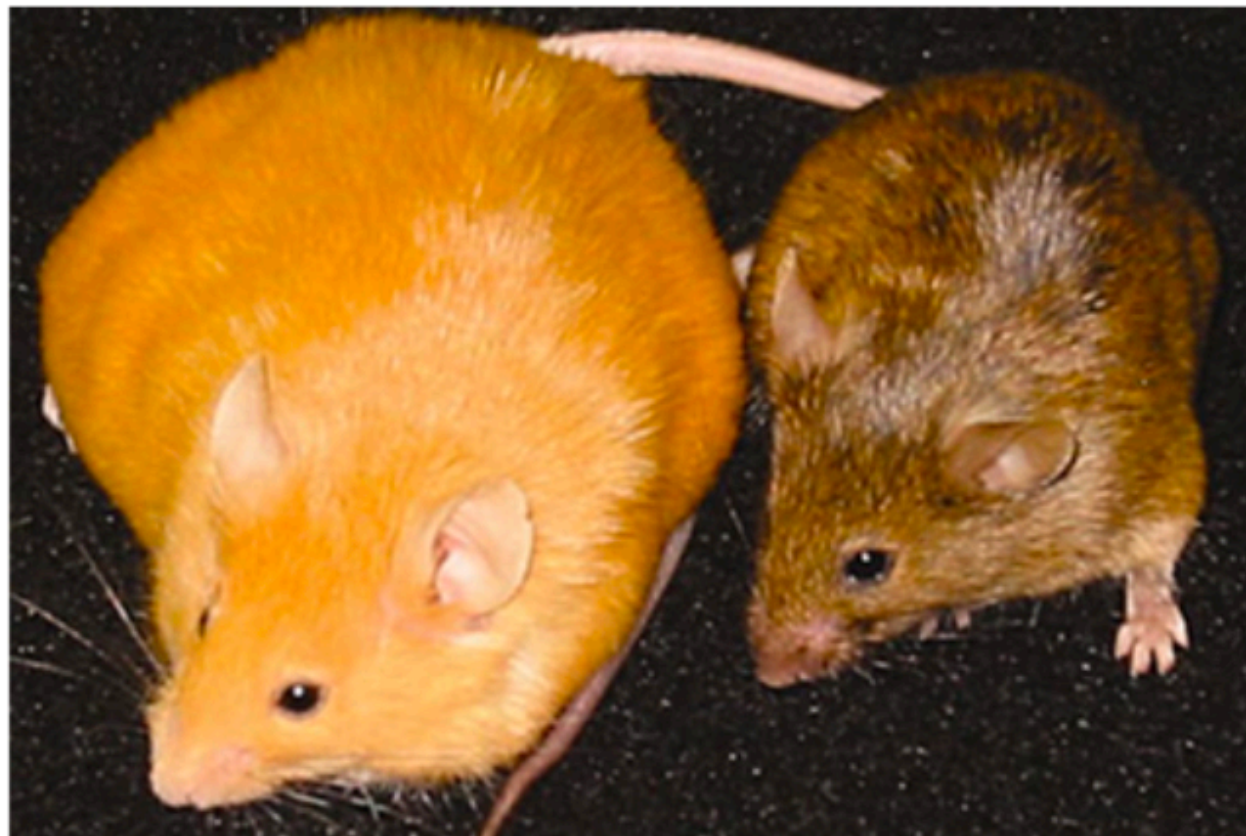
DNA 甲基化如何遗传?

- 半甲基化酶催化：添加甲基基团



举例：Agouti老鼠

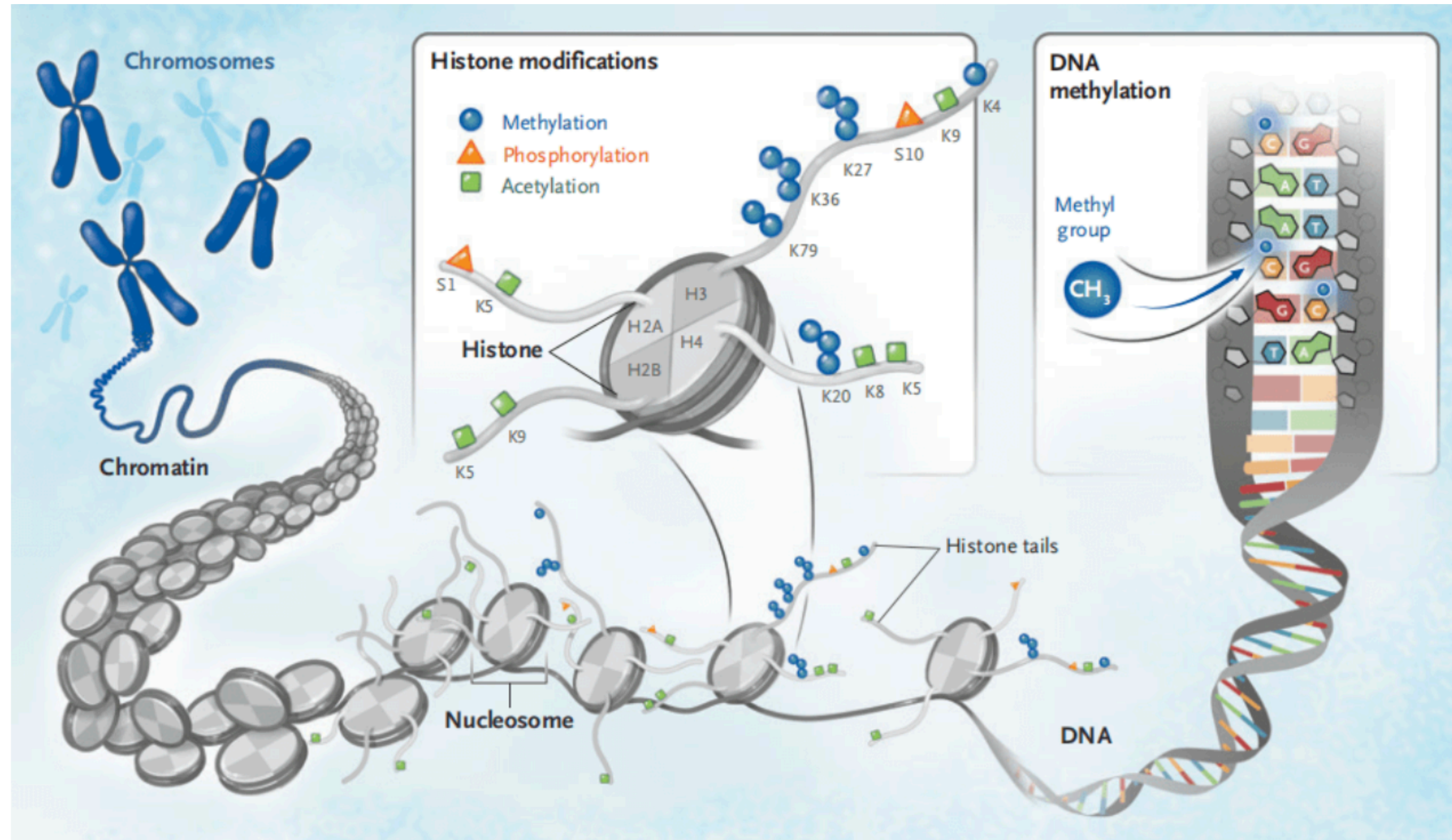
- Agouti基因：导致老鼠毛色变黄&导致老鼠肥胖
- 改变环境：添加甲基供体→ Agouti基因不表达



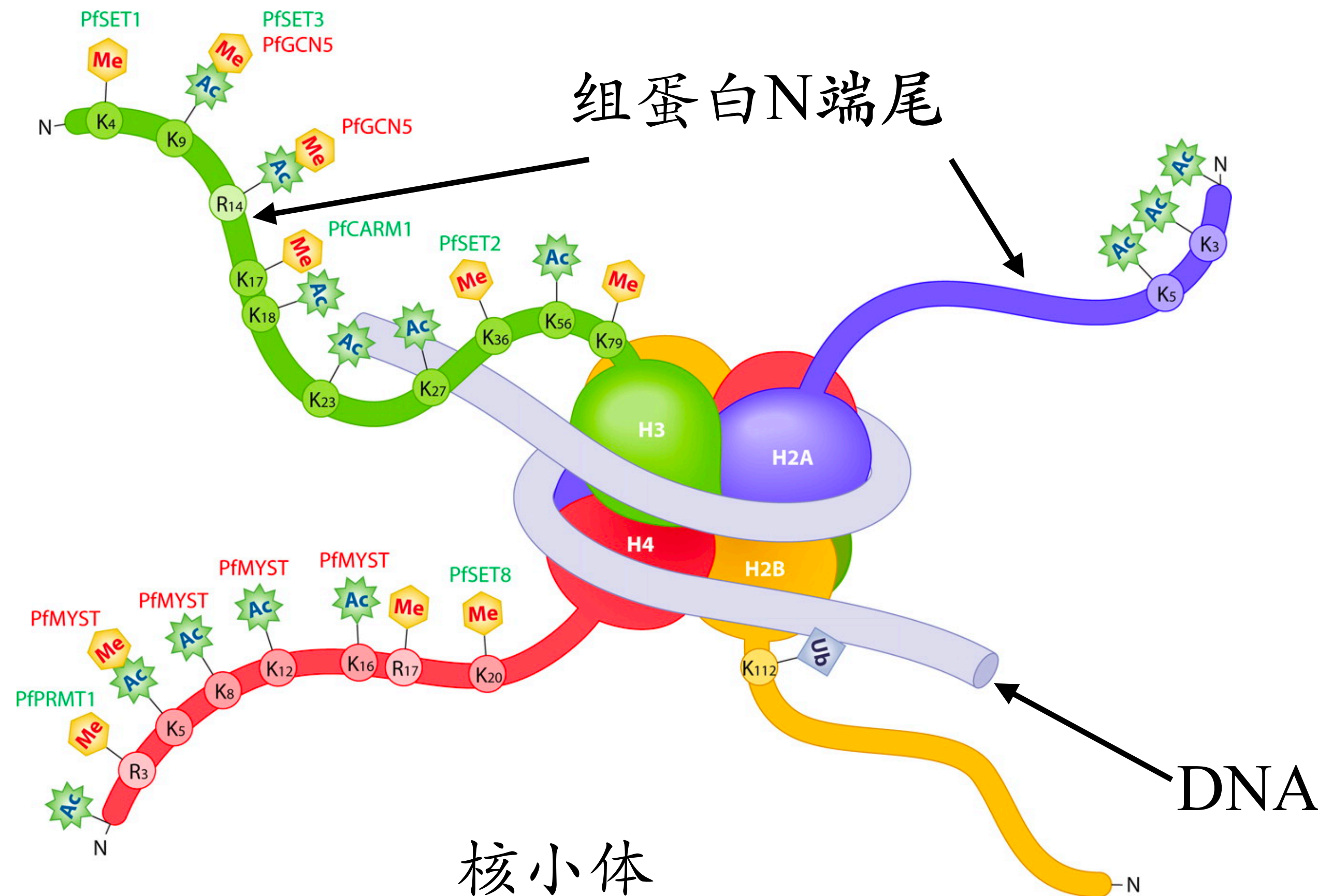
- 1 DNA 甲基化
- 2 组蛋白修饰
- 3 染色质重塑
- 4 RNA 调 控

组蛋白修饰

- 组蛋白修饰是表观遗传研究的重要内容。
- 组蛋白的 **N端是不稳定的**，其延伸至核小体以外，会受到不同的化学修饰，与基因的表达调控密切相关。



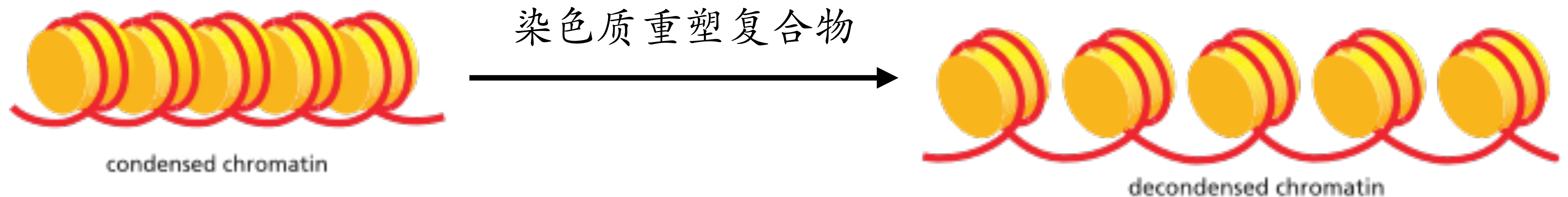
组蛋白的主要修饰类型有：**乙酰化**、**甲基化**、磷酸化、泛素化、SUMO化和ADP-核糖化，其中最常见修饰形式是组蛋白甲基化和乙酰化。组蛋白甲基化和乙酰化状态是否正常通常都会影响各类疾病发生，特别是在肿瘤、免疫等疾病中。



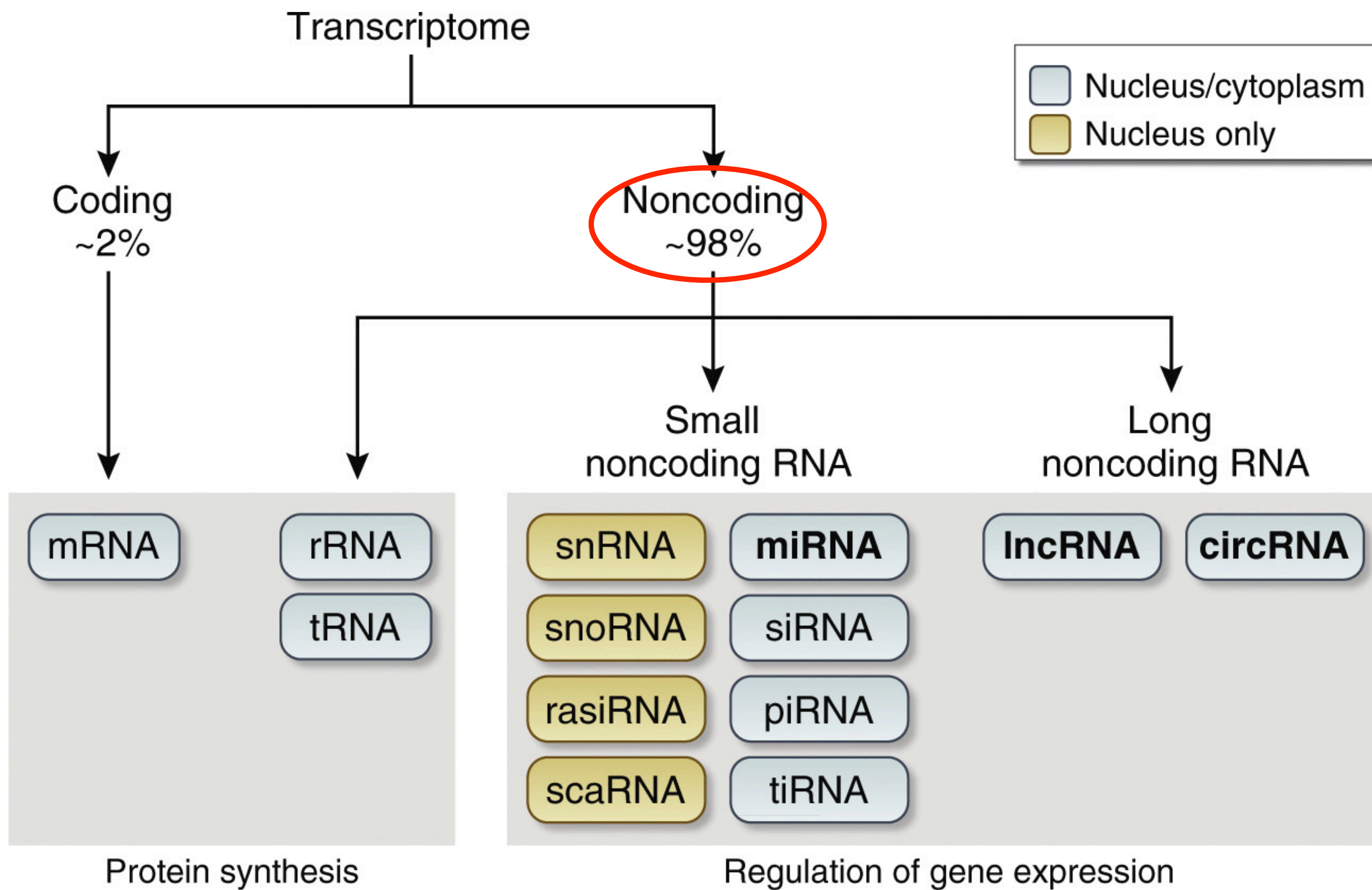
要改变组蛋白的修饰状态，使其与DNA的结合由紧变松，这样靶基因才能与转录复合物相互作用。

染色质重塑

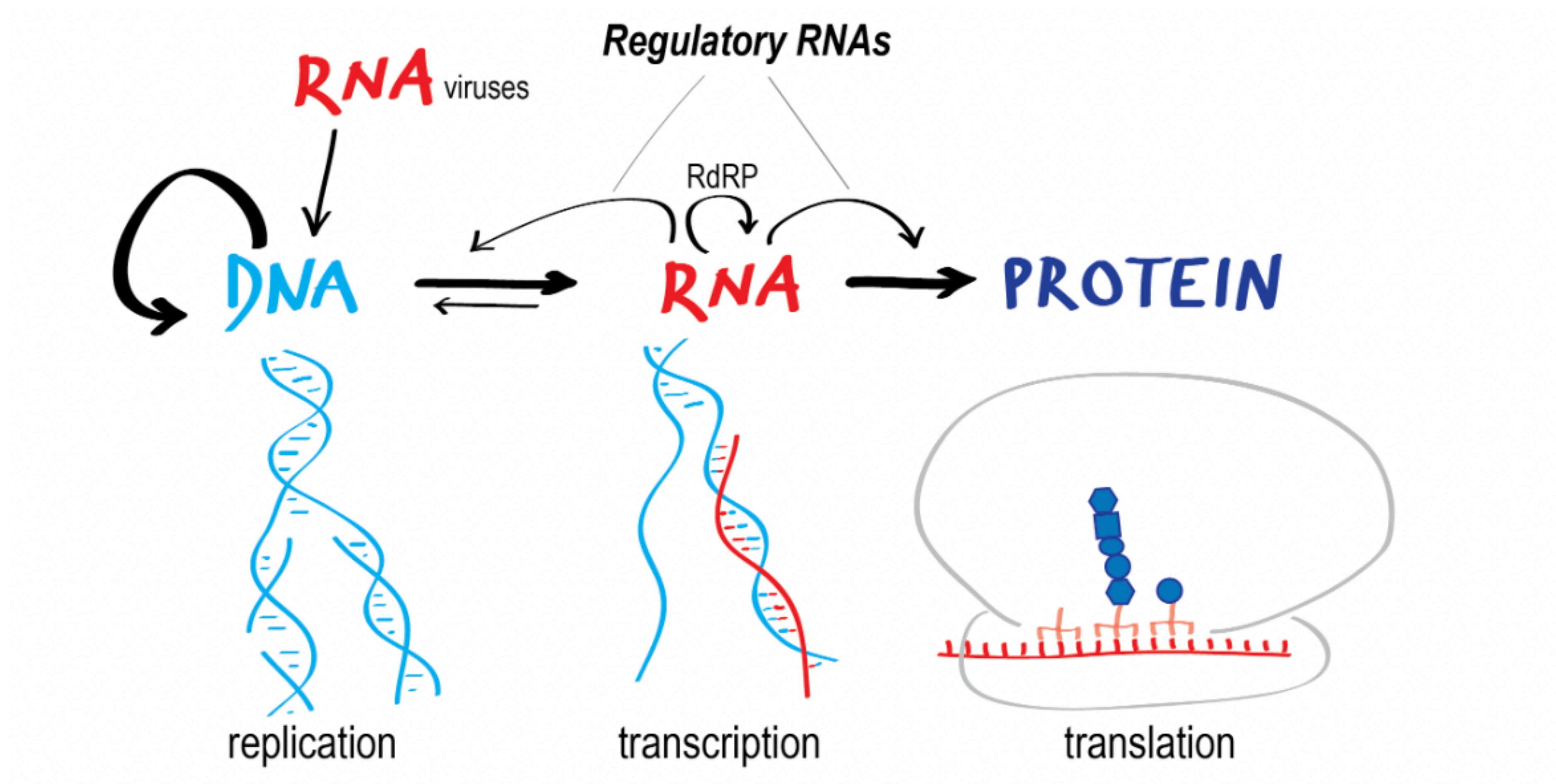
- 核小体常常对DNA转录构成天然障碍。
- 染色质重塑可移动或改变核小体结构，使得转录发生。
- 染色质重塑（chromatin remodeling）： 主要涉及染色质在核小体连接处发生松解、移动等变化造成染色质解压缩，从而暴露基因转录启动子区中的顺式作用元件（启动子、增强子等），反式作用因子(转录因子)与之结合提供一种可接近状态。



RNA 调控

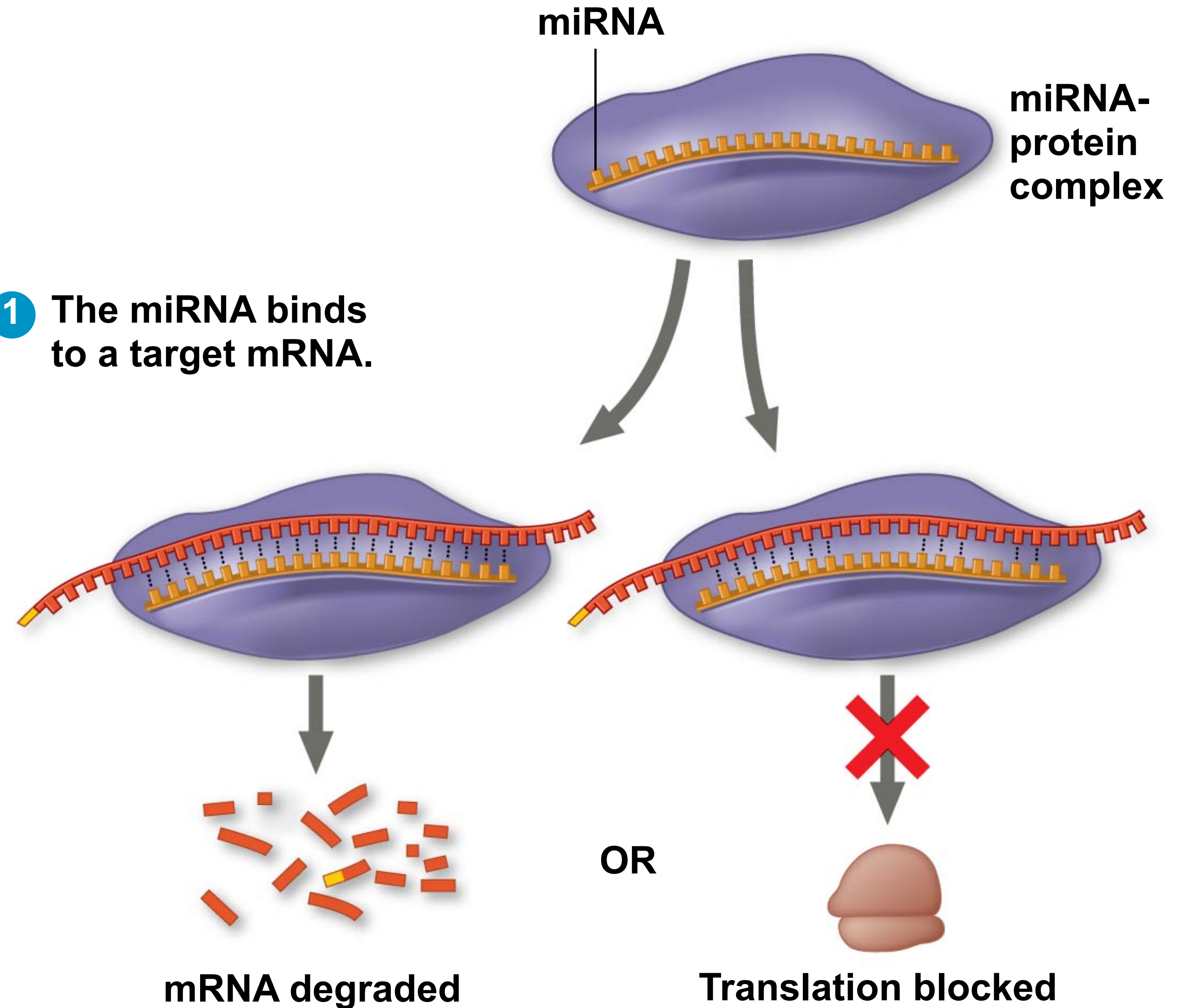


中心法则的扩充



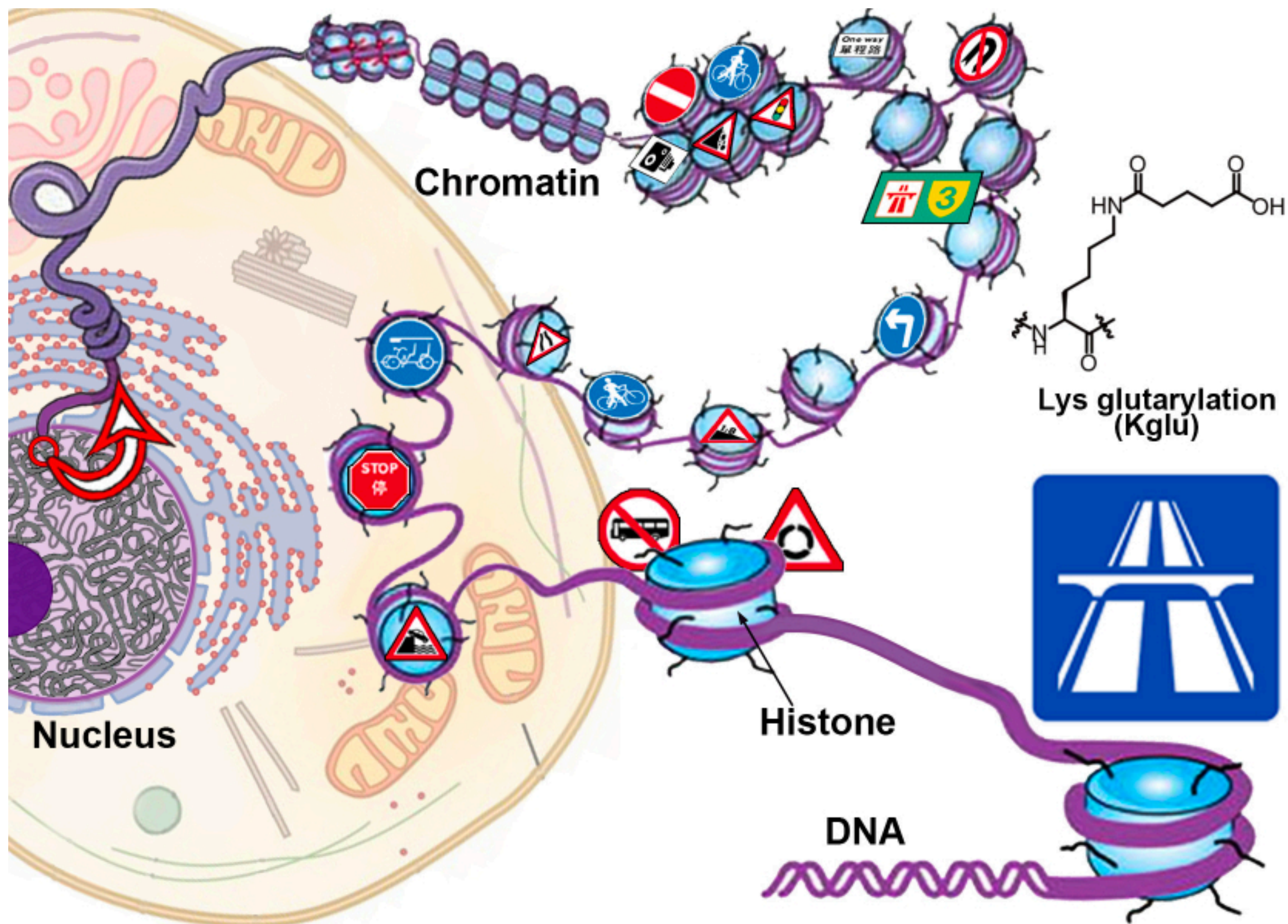
- **MicroRNAs (miRNAs)** are small single-stranded RNA molecules that can bind to mRNA
- These can **degrade mRNA or block its translation**
- It is estimated that expression of at least **half of all human genes may be regulated by miRNAs**

1 The miRNA binds to a target mRNA.



2 If bases are completely complementary, mRNA is degraded.
If match is less than complete, translation is blocked.

迷宫



C. David Allis, Ph.D.

JOY AND JACK FISHMAN PROFESSOR
TRI-INSTITUTIONAL PROFESSOR

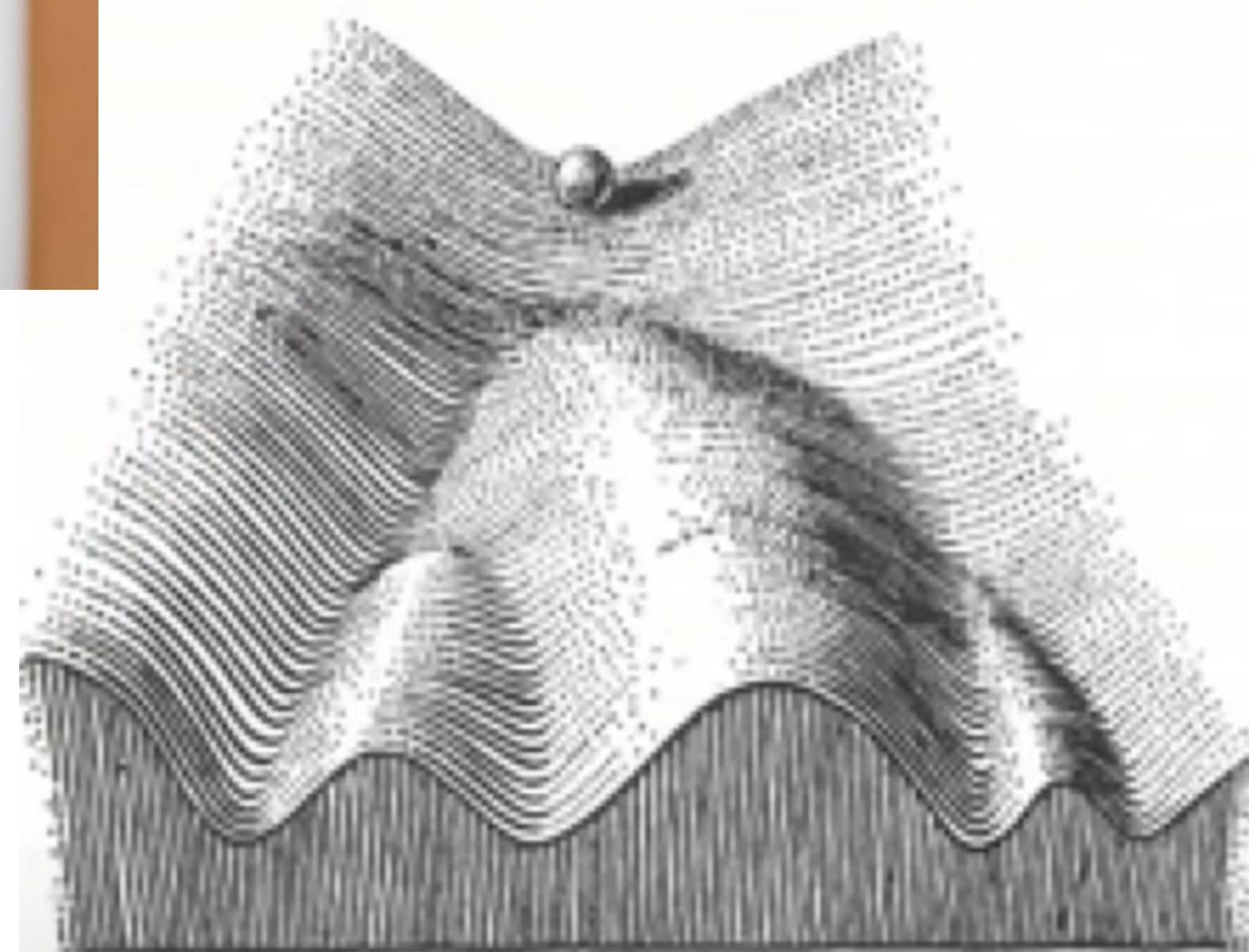
BIOCHEMISTRY, BIOPHYSICS, CHEMICAL BIOLOGY, AND STRUCTURAL BIOLOGY | CANCER BIOLOGY |
CELL BIOLOGY | GENETICS AND GENOMICS | MECHANISMS OF HUMAN DISEASE | STEM CELLS,
DEVELOPMENT, REGENERATION, AND AGING

Studies the role of DNA packaging proteins in gene expression, DNA replication, and repair.



表观遗传是一种将环境压力和基因表达联系起来的
重要机制。

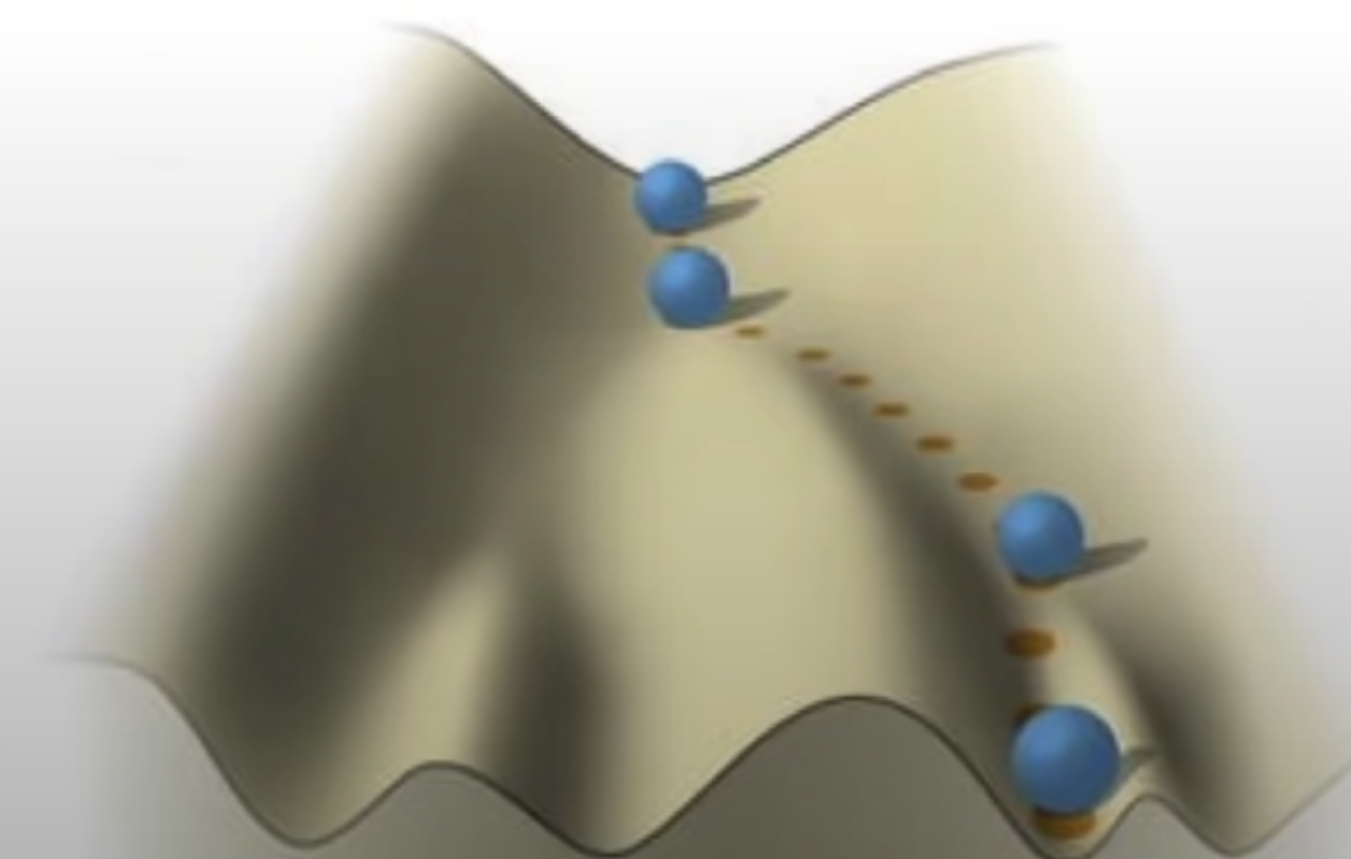
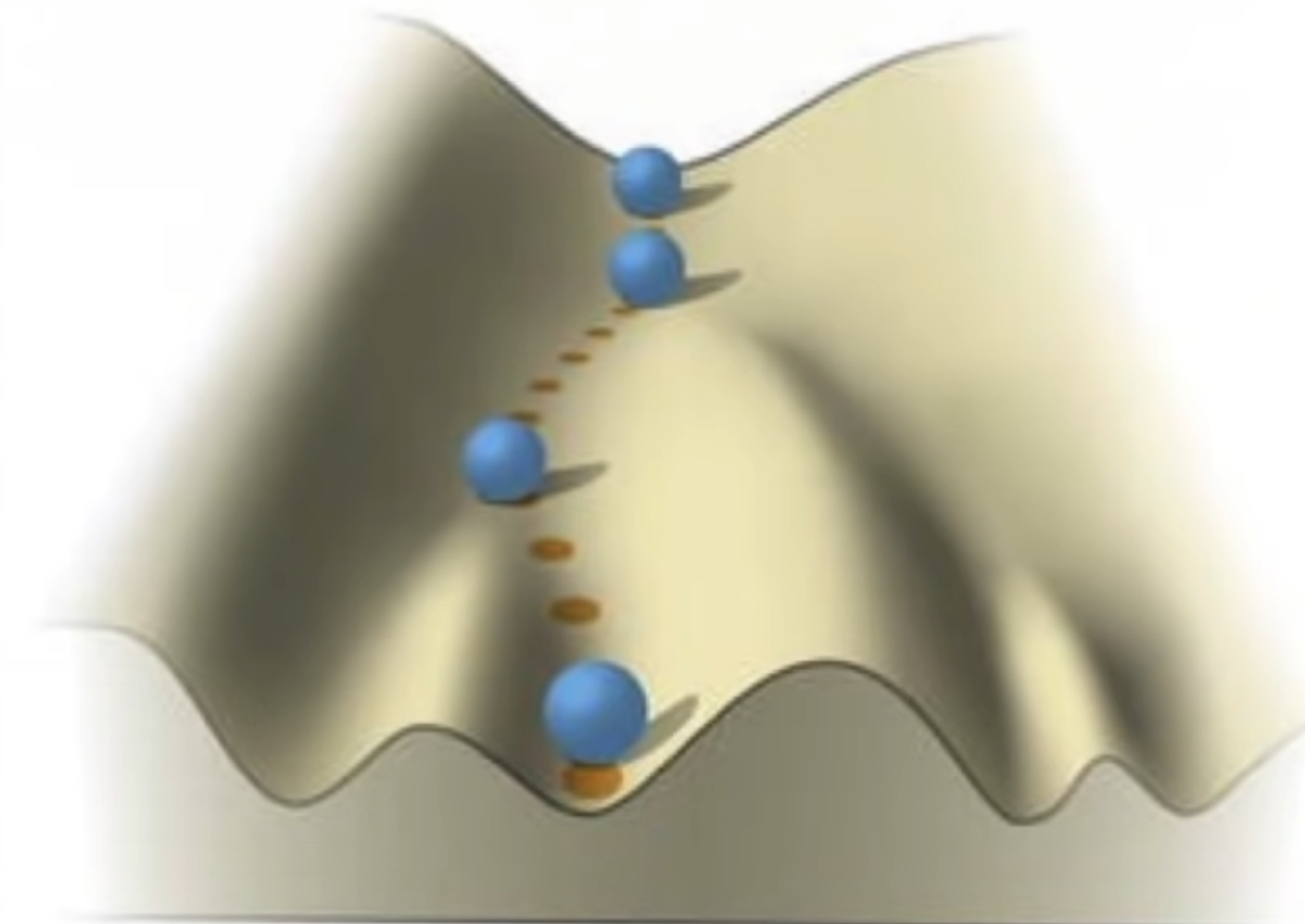
Epigenetic “landscapes”:
genes + environment = phenotypes



Conrad Waddington, 1942

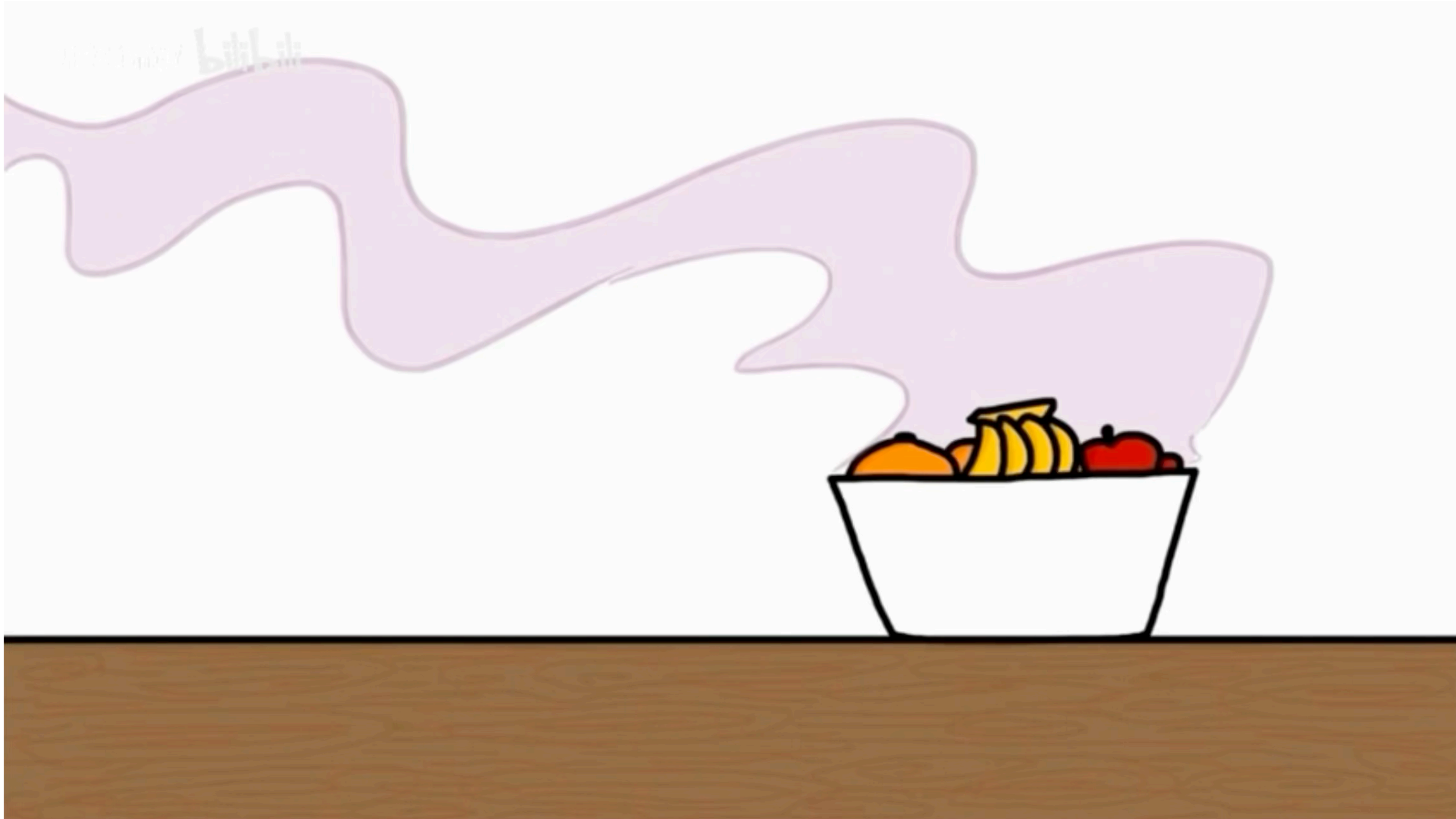
***EPI*-GENETICS**

(Greek: over, above, in addition to...)



David Allis, <https://www.youtube.com/watch?v=PSLnivqiF8k&t=1513s>

表观遗传

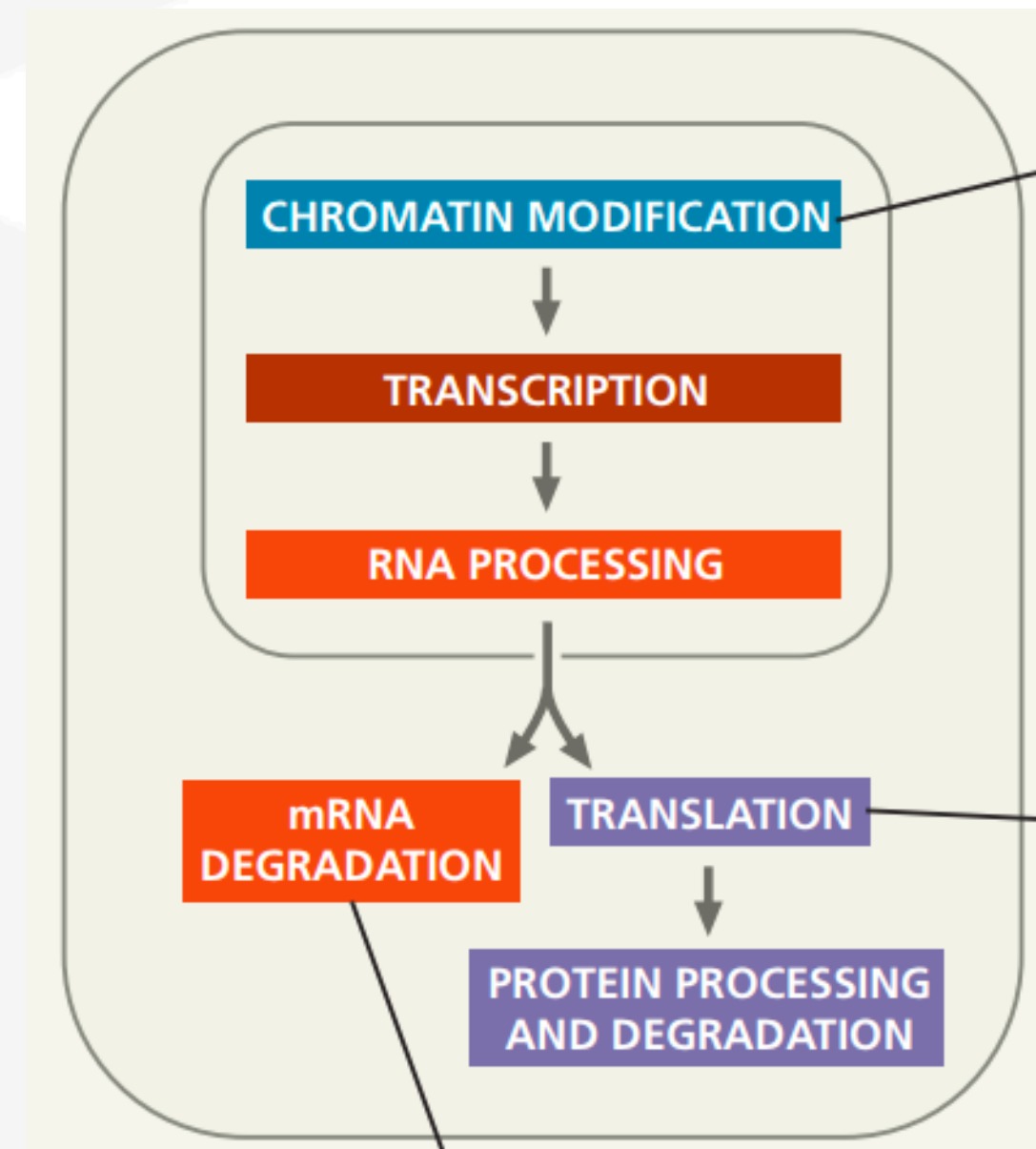


https://www.bilibili.com/video/BV1YE411o7Wk/?spm_id_from=333.337.search-card.all.click&vd_source=646582f16039c76a8018f57c52400d61



Summary

- Eukaryotic gene expression is regulated at many stages



- 表观遗传修饰: DNA 甲基化, 组蛋白修饰, 染色质重塑, RNA 调控