



四川轻化工大学课程实施大纲

课程名称：分子生物学

授课班级：生物制药 2019 级 1、2、3 班

任课教师：蹇晓红

工作部门：化学工程学院

联系方式：15708281530(63721)

四川轻化工大学 制

2020 年 9 月

《分子生物学》课程实施大纲

基本信息

课程代码：16541020-1

课程名称：分子生物学

学 分：2

总 学 时：32

学 期：2020-2021 第一学期

上课时间：10-17 周

上课地点：N4S-701, N4S-609

答疑时间和方式：当面答疑、QQ、电话、邮件

答疑地点：授课教室、第一实验楼 517

授课班级：2019 级生物制药 1、2、3 班

任课教师：蹇晓红

学 院：化学工程学院

邮 箱：janxhm@163.com

联系电话：15708281530(63721)

目 录

1. 教学理念.....	1
2. 课程介绍.....	2
2.1 课程的性质.....	2
2.2 课程在学科专业结构中的地位、作用.....	2
2.3 课程的前沿及发展趋势.....	2
2.4 学习本课程的必要性.....	2
3. 教师简介.....	3
3.1 教师的职称、学历.....	3
3.2 教育背景.....	3
3.3 研究兴趣（方向）.....	3
4. 先修课程.....	3
5. 课程目标.....	3
6. 课程内容.....	3
6.1 课程的内容概要.....	3
6.2 教学重点、难点.....	4
6.3 学时安排.....	4
7.课程实施.....	5
7.1 教学单元一 第 1 章 绪论	5
7.2 教学单元二 第 2 章 染色体与 DNA.....	9
7.3 教学单元三 第 3 章 生物信息的传递（上）—从 DNA 到 RNA..	36

7.4 教学单元四 第4章 生物信息的传递（下）—从RNA到蛋白质	49
7.5 教学单元五 第5章 原核基因表达调控	56
7.6 教学单元六 第6章 真核基因表达调控	63
8. 课程要求	77
8.1 学生自学要求	77
8.2 课外阅读要求	78
8.3 课堂讨论要求	78
8.4 课程实践要求	78
9. 课程考核	78
9.1 出勤（迟到、早退等）、作业、报告等的要求	78
9.2 成绩的构成与评分规则说明	78
9.3 考试形式及说明	78
10. 学术诚信	79
10.1 考试违规与作弊处理	79
10.2 杜撰数据、信息处理等	79
10.3 学术剽窃处理等	79
11. 课堂规范	79
11.1 课堂纪律	79
11.2 课堂礼仪	79
12. 课程资源	80
12.1 教材与参考书	80
12.2 专业学术著作	80

12.3 专业刊物.....	80
12.4 网络课程资源.....	80
13. 教学合约.....	81
13.1 师德师风承诺.....	81
13.2 阅读课程实施大纲，理解其内容.....	81
13.3 同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望.....	81
14. 其他说明.....	81

1. 教学理念

学生是教学过程中真正的主体，在课堂教学的过程中，教师需要从学生的个人发展出发进行教学，对于制药专业的本科学生，经过四年的大学教育后，大多数将会进入到制药相关的行业。作为大学教师，需要指导学生系统的掌握本专业理论知识，帮助学生把握本专业的特点和发展方向，为其未来的发展奠定基础。

《分子生物学》是生命科学相关学科的专业核心课程，是在分子水平上研究生命现象和生命本质的科学，分子生物学的发展十分迅速，新的发现不断涌现，并渗透进入生命科学的每一个领域，全面推动生物学和医学向各个方面纵深发展。在教学过程中，结合学科新的研究进展进行分析讲解，让学生们更好的理解本专业的理论知识，结合具体案例让学生思考，查阅资料，培养利用专业理论知识解决实际问题的能力，为学生今后的工作打下扎实的基础。

2. 课程介绍

2.1 课程的性质

《分子生物学》是生命科学相关学科的专业核心课程，它是在分子水平上研究核酸、蛋白质等生物大分子的结构与功能，尤其是作为遗传信息载体的基因的结构与功能。分子生物学是当前生命科学中发展最快的一门学科，并与其它学科广泛交叉渗透。

2.2 课程在学科专业结构中的地位、作用

分子生物学是生物类专业学生必修的学科核心理论课程，分子生物学的核心内容包括遗传信息的传递与表达、基因的表达调控。通过本课程的学习，让学生较全面地掌握将来从事生物学工作所需掌握的基础理论知识，树立从分子水平分析和理解生命现象本质的理念，了解这些理论和研究手段的应用，提高科学素养，培养学生具备一定的科研

思维。

2.3 课程的前沿及发展趋势

分子生物学是生物学科各分支专业的核心理论课程，分子生物学是从分子水平研究生命本质的一门生物学前沿学科，它以核酸和蛋白质等生物大分子的结构及其在遗传信息传递中的作用和功能为主要研究内容，是当前生命科学中发展最快并正成为与其它学科广泛交叉与渗透的重要前沿领域。分子生物学的应用范围也越来越广泛，应用分子生物学的基本原理，对生物品种的进行改良，得到转基因植物、转基因动物，使其在性状、营养品质、消费品质方面向人类所需要的目标转变；在医学方面，进行基因诊断，基因治疗，利用对基因的深入机制了解设计开发疫苗、药物分子，造福人类健康；在工业方面，工业用酶改造，利用生物方法进行环境保护、监测。分子生物学从分子水平上探索生命的奥秘，从方方面面面对人类的健康生活和发展起着越来越大的作用。

2.4 学习本课程的必要性

分子生物学作为生物类专业学生必修的专业核心理论课程，将系统介绍基因的概念、DNA 复制、RNA 转录、蛋白质翻译及基因表达调控的机制等重要的生物过程。本课程内容是学生将来从事生物学研究所必须掌握的基础理论知识，对学生将来在生物医药领域的工作中起到了重要的作用。

3. 教师简介

3.1 教师的职称、学历

蹇晓红 副教授 博士

3.2 教育背景

时间	学习或工作单位	职位
----	---------	----

1993. 09-1997. 07	新疆大学	学士
1999. 09-2002. 07	新疆大学	硕士
2002. 09-2008. 04	上海交通大学	博士

3.3 研究兴趣（方向）

微生物天然生物资源的挖掘与开发利用。

4. 先修课程

《生物化学》是本课程的基础，学生如若要学习并掌握好本门课程，需要提前复习相关课程。

5. 课程目标

在知识方面，通过分子生物学课程的学习和实验，使学生了解学科的发展简史，掌握基因的结构和功能、DNA 复制、RNA 转录、蛋白质翻译、基因表达调控机理这些基本理论知识。在教学过程中，除了采用传统的讲授法向学生传授相关知识外，还通过联系最近科学进展，加深同学们对本门课程知识的理解，为其将来进入工作岗位打下坚实的理论基础。

通过本门课程的学习，不仅使学生掌握分子生物学的理论知识，而且培养学生获取新知识的能力和 Analyze 理解问题的能力，培养学生认真、实事求是的科研态度。希望这种能力及态度使学生在将来的学习、生活和工作中有所收益。

6. 课程内容

6.1 课程的内容概要

分子生物学是在分子水平上研究生命现象和生命本质的科学，本课程主要内容包括：基因的概念与发展；DNA 的生物合成；RNA 的转录；RNA 的转录后加工；蛋白质的翻译；蛋白质的翻译后加工；原核基因的表达调控；真核基因的表达调控等。本课程旨在使学生较全面地掌握分子生物学基础理论。

6.2 教学重点、难点

教学重点：DNA 的复制；RNA 的转录；蛋白质的翻译；基因的表达调控。

教学难点：基因的表达调控。

6.3 学时安排

周次及日期	讲课（教学大纲分章和题目的名称）	讲课学时
第 10 周 (11/02)	第 1 章 绪论	2
第 10 周 (11/04)	第 2 章 染色体与 DNA	2
第 11 周 (11/09)	第 2 章 染色体与 DNA	2
第 11 周 (11/11)	第 2 章 染色体与 DNA	2
第 12 周 (11/16)	第 3 章 生物信息的传递（上）—从 DNA 到 RNA	2
第 12 周 (11/18)	第 3 章 生物信息的传递（上）—从 DNA 到 RNA	2
第 13 周 (11/23)	第 3 章 生物信息的传递（上）—从 DNA 到 RNA	2
第 13 周 (11/25)	第 4 章 生物信息的传递（下）—从 RNA 到蛋白质	2
第 14 周 (11/30)	第 4 章 生物信息的传递（下）—从 RNA 到蛋白质	2
第 14 周 (12/02)	第 4 章 生物信息的传递（下）—从 RNA 到蛋白质	2
第 15 周	第 5 章 原核基因表达调控	2

(12/07)		
第 15 周	第 5 章 原核基因表达调控	2
(12/09)		
第 16 周	第 5 章 原核基因表达调控	2
(12/14)		
第 16 周	第 6 章 真核基因表达调控	2
(12/16)		
第 17 周	第 6 章 真核基因表达调控	2
(12/21)		
第 17 周	第 6 章 真核基因表达调控	2
(12/23)		

7.课程实施

7.1 教学单元一 第 1 章绪论（2 学时）

7.1.1 教学日期

第 10 周 第一讲（11/02）

7.1.2 教学目标

使学生对分子生物学的发展简史、研究内容及发展前景有全景的了解。

7.1.3 教学内容（含重点、难点）

重点：对分子生物学各发展阶段的认识。

难点：分子生物学发展阶段的重要事件。

主要知识点：分子生物学的概念，分子生物学发展中一些具有里程碑意义的事件。

7.1.4 教学过程

第一节 分子生物学的概念

一、什么是分子生物学

分子生物学（molecular biology）广义的定义是从分子水平来解释来研究生物学的

现象。分子生物学更明确的定义：从分子水平上来研究基因的结构和功能。

二、分子生物学的起源

分子生物学起源于两门与它密切相关的学科，遗传学与生物化学。在遗传学和生物化学发展到一定的阶段的时候产生了分子生物学。

第二节 分子生物学的发展简史

一、分子生物学发展的两个阶段

19 世纪中期开始的传递遗传学（Transmission Genetics）阶段，是分子生物学的奠基阶段。20 世纪中期开始的分子遗传学（Molecular Genetics）阶段，是分子生物学的发展阶段。

二、分子生物学的奠基阶段

分子生物学的奠基阶段有两个代表性的人物，一个是孟德尔，一个是摩根。1865 年，孟德尔通过对种植的豌豆的遗传性状进行观察，总结出了奠定遗传学基础的性状遗传法则，遗传性状依靠独立的遗传因子传递给后代，一个亲本只传递一半的遗传因子给每一个子代。他的研究结果在之后的 30 多年中并未被人们所重视，直到 20 世纪初，孟德尔的发现被另外三位植物学家分别证实，人们才认识到孟德尔研究的价值。

摩根用果蝇作为实验材料，证明基因位于染色体上，确定了遗传的染色体理论。这使得基因不再是非实体的因子，而有了物质基础。

三、分子生物学的发展阶段

基因的结构和功能是分子生物学所要研究的内容。

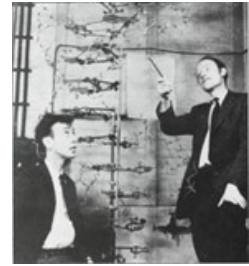
1、基因的结构

DNA 的发现。1869 年, Friedrich Miescher 从白细胞细胞核中首次分离的到了一种他

称为“核素”的化学物质，就是所说的 DNA。

DNA 的组成成分。德国化学家 Albrecht Kossel 分离得到单核苷酸；阐明核酸的主要成分是核糖、磷酸和碱基。

DNA 的空间结构。伦敦大学国王学院的 Rosalind Elsie Franklin 采用 X 射线衍射技术得到了著名的 B 型双螺旋衍射图，1953 年沃森（James Watson）和克里克（Francis Crick）在这张照片的启发下很快构建了 DNA 双螺旋模型。介绍此工作中的科学家。



2、基因的功能

① DNA 是遗传物质

1944 年，Oswald Avery 证明了 S 型肺炎双球菌中纯化了的 DNA 可以使无毒的 R 型菌株发生转化。

② DNA 的半保留复制

1958 年，Matthew Meselson 和 Franklin Stahl 用同位素标记结合氯化铯密度梯度离心的办法，证明了 DNA 的半保留复制机制。

③ 一个基因一种酶假说

1902 年，Archibald Garrod 发现尿黑酸症可能由一个突变或缺陷的基因引起。尿黑酸症的症状是尿液中黑色素沉积，认为源于某种代谢中间产物的异常积累，是酪氨酸代谢中缺乏尿黑酸酶引起的代谢遗传病。病人尿中含有尿黑酸，在碱性条件下暴露于氧气中，氧化并聚合为类似于黑色素的物质，从而使尿成黑色。Garrod 提出一个缺陷的基因导致一个缺陷的酶，即 one-gene/one-enzyme hypothesis，一个基因一种酶假说。

进一步的证明。George Beadle 和 E.L.Tatum 用链孢菌做实验，证明基因与酶之间的关系，提出一种基因一种酶的假说。

现在已知道这个假说不完全准确，更准确的表述为：**大多数基因是包含了编码一条多肽链的信息。**

④ 基因如何决定多肽？

主要包括两个步骤，转录、翻译。

⑤ 逆转录的发现

Howard Temin 和 David Baltimore 证明遗传信息不仅可以从 DNA 流向 RNA，也可以通过逆转录从 RNA 流向 DNA。

3、基因工程的兴起

基因工程的理论基础主要是一种基因决定一种多肽链。基因工程还依赖于一些关键的技术，包括限制性内切酶的发现、DNA 测序技术的建立、质粒载体病毒载体的利用。介绍 PCR 技术。

4、其他进展

介绍其他几个重要研究：跳跃基因/转座元件；核酶/Ribozyme；果蝇中的发育调控；单细胞克隆技术；朊病毒的发现；细胞周期调控；细胞凋亡；RNA 干扰；基因打靶。

第三节 分子生物学的研究概况

20 世纪是采用还原论的研究方法，从个体到染色体到基因到 DNA 到核苷酸。21 世纪的整体论：从整体上揭示生命的奥秘。从大规模的角度来研究基因的功能、蛋白质的功能，出现了组学。基因组学包括结构基因组学和功能基因组。

分子生物学已经渗透到生物学的几乎所有领域，已经成为生命科学领域的带头学科。21 世纪生命科学发展的特点：对生命现象的认识从单基因水平向全基因组整体水平发展；现代生命科学研究的理论与技术从较长期的积累走向应用。

7.1.5 教学方法

本单元的教学方法主要采用课堂讲授的形式展开，介绍分子生物学发展史上的重要进展；并介绍分子生物学现在的发展趋势。

7.1.6 作业安排及课后反思

- (1) 思考现在社会发展中分子生物学相关的事件；
- (2) 试做课后的复习思考题。

7.1.7 课前准备情况及其他相关特殊要求

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。对生物化学的基础有一定要求。

7.1.8 参考资料（具体到哪一章节或页码）

《现代分子生物学》第5版，朱玉贤 等编，第1章 绪论（p2-p18）

7.2 教学单元二第2章 染色体与DNA（6学时）

7.2.1 教学日期

第10周 第二讲 (11/04)

第11周 第三讲 (11/09)

第11周 第四讲 (11/11)

7.2.2 教学目标

介绍核酸的基本性质，掌握核酸的结构，掌握基因的概念、特征，了解基因组相关知识，掌握DNA复制的基本概念和机制，掌握DNA损伤的原因、类型和修复机制，了解DNA转座。

7.2.3 教学内容（含重点、难点）

重点：核酸的结构，核酸的变性与复性，基因的概念，基因的特征，DNA 聚合酶，原核 DNA 复制，真核 DNA 复制、DNA 复制的调控。

难点：核酸的变复性，C 值矛盾，间断基因，半不连续复制，参与复制的酶和蛋白质因子及其作用，真核生物 DNA 的复制，端粒。

主要知识点：核酸的结构，核酸的性质，C 值矛盾，基因的概念，重叠基因，间断基因，半保留复制，原核 DNA 复制，真核 DNA 复制，端粒，DNA 复制的调控，DNA 损伤，DNA 修复，基因重组，DNA 转座。

7.2.4 教学过程

第一节 遗传物质的分子本质

一、大多数生物体的遗传物质是 DNA

1、遗传物质必须具备的性质

理化性质的稳定性；能够忠实地复制并传递；一定程度的可遗传的变异。大多数生物体的遗传物质是 DNA，少数的生物体的遗传物质是 RNA。

2、如何证明 DNA 是遗传物质

经典实验 1——肺炎双球菌转化实验

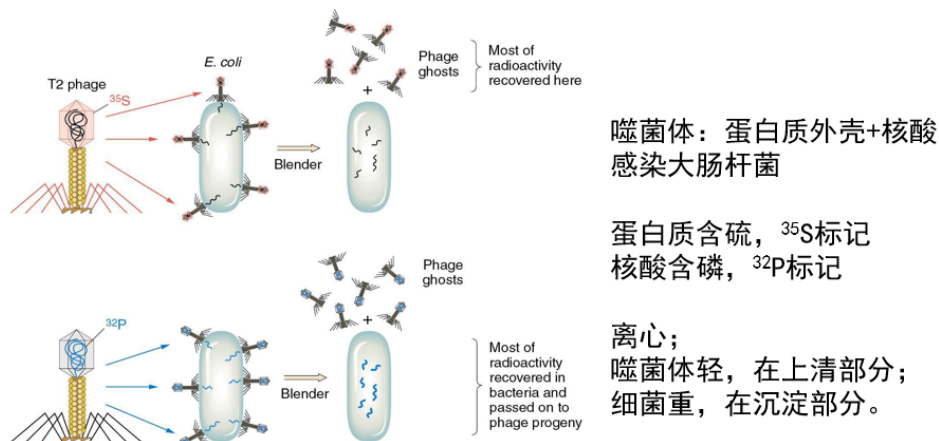
1928 年 Frederick Griffith 开展细菌毒力转化实验，他采用毒力不同的肺炎双球菌注射给小鼠，S 型菌株能够使小鼠因感染死亡，而无毒的 R 型肺炎双球菌注射后小鼠正常存活，加热灭活的 S 型菌株就失去了使小鼠致死的能力，但当把加热灭活的 S 型菌株和正常的 R 型菌株一同注射给小鼠时，小鼠死亡，且在其体内分离得到的 S 型的肺炎双球菌，这一个实验开始为“遗传物质是 DNA”提供了实验证据。

1944 年，Oswald Avery 证明了纯化了的 DNA 可以使无毒的 R 型菌株发生转化，而

且只有 DNA 酶能够抑制这种转化作用，这逐渐让人们开始接受，DNA 确实是遗传物质。

经典实验 2——噬菌体转染实验

1952 - Alfred Hershey and Martha Chase



培养持续，会释放出大量的完整的病毒颗粒，说明只有进入细菌的噬菌体核酸部分指导合成了完整的病毒颗粒。

经典实验 3——Chargaff 规则

1950 年，Erwin Chargaff 收集多种从低等到高等的不同生物体的样本，分析样本中 DNA，测定其中的碱基组成，得到两个结论：一、DNA 碱基组成具有种属特异性而没有组织特异性；二、对于同一种生物体碱基组成，A 的含量总是大致等于 T 的含量，G 的含量总是大致等于 C 的含量，即 $A=T$, $G=C$ 。这两个结论就构成了 Chargaff 规则。Chargaff 规则对于 Watson 和 Crick 揭示 DNA 的双螺旋结构来说，非常具有启发性。

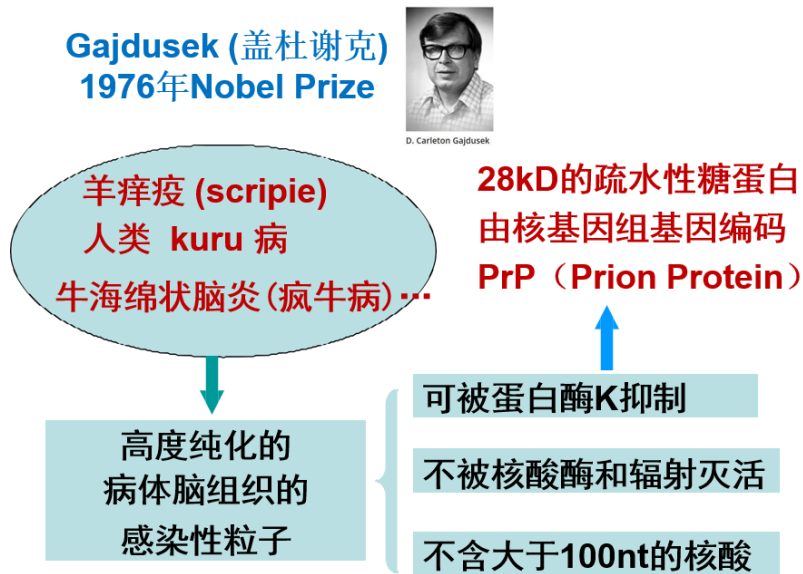
经典实验 4——DNA 双螺旋结构

伦敦大学国王学院的 Rosalind Elsie Franklin 采用 X 射线衍射技术得到了 B 型双螺旋衍射图“照片 51 号”，James Watson 和 Francis Crick 在这张照片的启发下很快构建了 DNA 双螺旋模型。在 1953 年 4 月 25 日发表，提出了 DNA 的双螺旋结构。紧接着提出 DNA 可能的复制机制。

二、有些生物体的遗传物质是 RNA

一些病毒的遗传物质是 RNA。

三、蛋白质能否充当遗传物质



朊病毒的发现。大洋洲上一原始部落里有库鲁病，盖杜谢克（Gajdusek）分析了这个病流传的原因，并且带回了病毒样本。普汝斯（Prusiner）对这个病毒样本进行了纯化，得到一个 28KD 的疏水性的糖蛋白。这个蛋白被命名为具有传染性的病源蛋白颗粒 (proteinaceous infections particle)，统称 Prion (朊病毒)。朊病毒在正常生物体内也有，是由基因 PrP 编码。

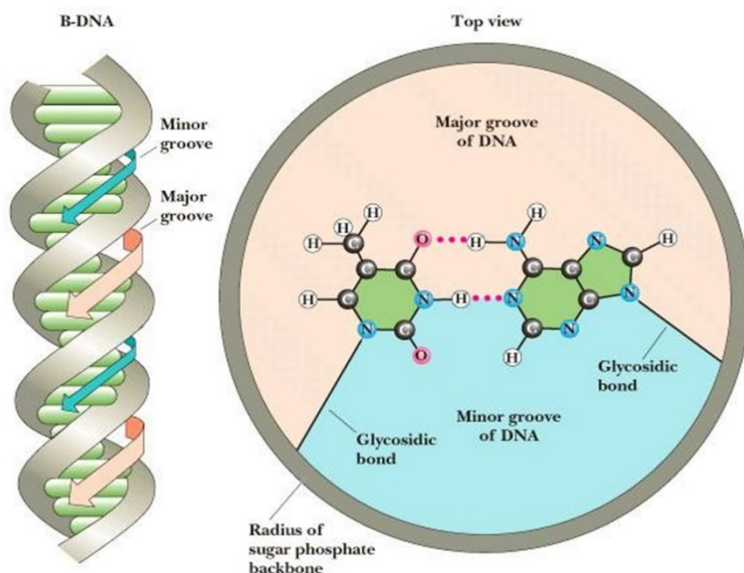
两种形式的朊病毒的比较

	PrP ^c	PrP ^{sc}
功能	不详	导致退行性神经疾病
分布	正常脑	被感染脑
抗蛋白酶性	可被完全降解	只能被部分降解
溶解性	可溶	难溶
一级结构	两者相同	
二级结构	40% α 螺旋	20% α 螺旋, 50% β 折叠

PrP^{SC} 作用需要 PrP^C 的参与。PrP^{SC} 蛋白的错误折叠形式可以催化天然 PrP^C 分子从正常的可溶性的 α 螺旋构象向不溶性的 β 折叠构象转化，最终导致疾病和感染。

第二节 核酸的结构

一、DNA 双螺旋结构的特征



B 型 DNA 结构，两条链反向的互补配对，平行地绕着一个中心轴向右旋转，形成一个右手螺旋。一个完整的 DNA 螺旋中含有约 10.5 个碱基对，螺距约为 3.4nm。两条链方向相反，序列互补。

由于碱基配对后两个糖苷键不在一条直线上，其存在一定的夹角，使得 DNA 双链在螺旋过程中形成一个大沟和一个小沟。

DNA 双螺旋大沟和小沟中的 N 和 O 都具有和其他功能基团形成氢键的潜力，但由于大沟中存在的潜在供氢或受氢体较多，且位置排布较为复杂，携带了更丰富的序列特异性信息，因而大沟也成为 DNA 和蛋白质等其他生物大分子进行序列特异性识别结合的重要位点。而小沟中可以形成氢键配对的功能基团较少，且排布简单，因此相对而言

其携带的序列特异性信息较少，但这并不意味着没有蛋白质与 DNA 小沟发生作用。

二、影响 DNA 双螺旋结构稳定性的因素

1、氢键

不同的碱基之间可以在他们的供氢基团和受氢基团之间形成微弱的氢键相互作用而形成配对，A-T 配对和 G-C 配对是两种常见的配对方式，被称为 Watson-Crick 配对或者互补配对，这就解释了 Chargaff 的发现。虽然氢键属于一种非常弱的分子间相互作用，但是 DNA 分子一般都是由成千上万甚至上百万个碱基对的多聚物，加和可观，氢键是稳定 DNA 双链结构的最重要因素。

2 碱基堆集力

碱基堆集力包括疏水作用力和范德华作用力。

碱基环本身是具有一定疏水性的基团，当相对的 DNA 两条链之间通过碱基配对互补后，相邻的两个碱基平面间会通过疏水作用将水分子排挤出去，从而使碱基平面层次叠加在一起。相邻的两个碱基对的长轴并非相互平行，而使会形成一个大约 36 度的扭转，这就使得 DNA 双链分子并非是平面的梯状结构，而成为立体的螺旋结构。

任何两个分子之间只要距离在一定的范围内都会有相互吸引的，这是范德华作用力。

疏水作用力和范德华作用力都是弱作用，加和可观，所以也是稳定的 DNA 双螺旋结构的一个主要因素。

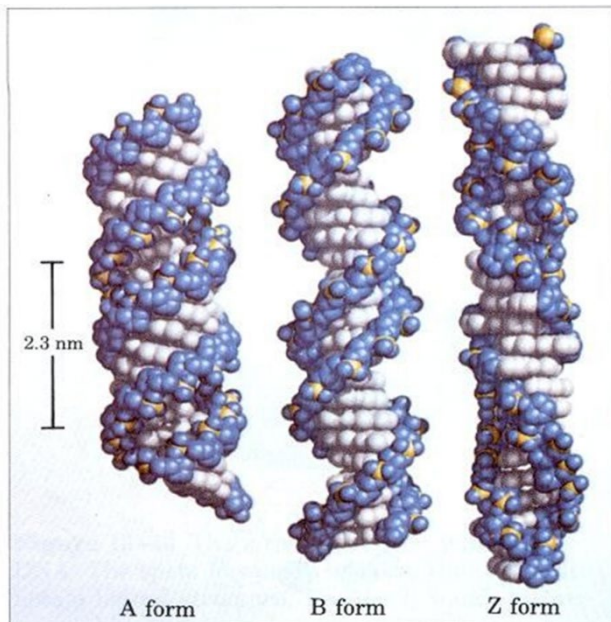
3 静电作用力

有了氢键配对及碱基堆积的相互作用，DNA 分子形成一种由两条反向平行链相互缠绕构成的右手螺旋结构，其中碱基对形成螺旋的疏水核心，螺旋的外周则是由亲水的糖磷酸骨架链包围。磷酸基团带负电，负电荷之间相排斥。此静电作用力破坏双螺旋结构的稳定性。中和负电荷能够稳定 DNA。

4 碱基的分子内能

分子运动，运动速度与温度有关。温度高，DNA 分子本身所具有的内能就会增加，就会发生对 DNA 结构的破坏，所以加热会导致 DNA 双螺旋结构的破坏，会导致 DNA 的变性。

三、DNA 结构的多态性



B 型 DNA 是生理条件下 DNA 分子的主要结构。但当环境中水份含量下降，盐离子浓度升高时，DNA 分子会变为 A 型双螺旋。A 型 DNA 双螺旋较 B 型更为短粗，其每个螺旋中具有 11 个碱基对，其大沟变得狭而深，而小沟变宽变浅。通常在细胞中很少出现 A 型 DNA 双螺旋结构，但 RNA 分子链如果形成互补双链的话，由于其戊糖 2' 位上羟基的影响，其通常形成 A 型双螺旋结构。

1979 年，Alexander Rich 和他的同事发现，交替出现 GC 序列的 DNA 片段可以在生理条件下形成一种的左手螺旋结构，由于其糖磷酸骨架链呈现一种之字形，于是被命名为 **Z 型 DNA 双螺旋**。Z 型 DNA 显得比较细长。体外环境下，如果溶液中为高盐离子浓度或者存在乙醇时会出现 Z 型双螺旋。

如果改变条件，包括改变湿度改变缓冲液的种类，可以得到不同的 DNA 晶体，可分析出各种类型的 DNA 结构。不是每一种构型都是天然存在，并不都有重要的生物学意义，但 A 型 B 型和 Z 型这三种是非常重要的，这三种结构，在天然的生物体当中都存在，都有生物学意义。

DNA 的分子构型 (B, Z, A) 比较

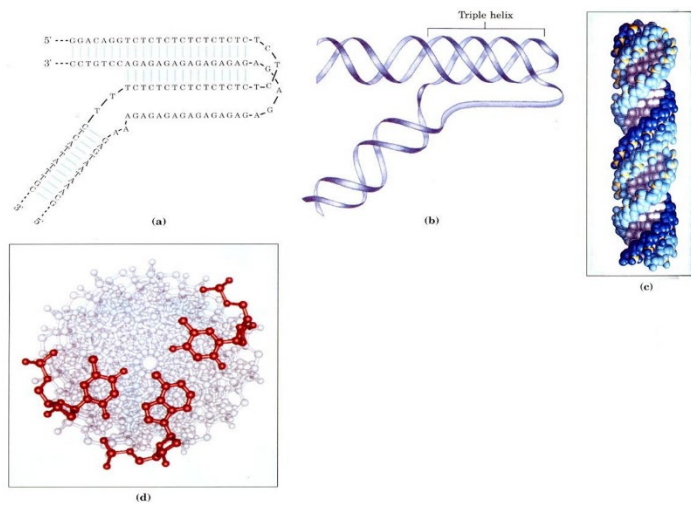
构型	A	B	Z
螺旋方向	右	右	左
碱基对数/螺旋	~11	~10	12
两螺旋间的螺距	2.46nm	3.32nm	4.56nm
螺旋体直径	2.6nm	2.0 nm	1.8nm
序列特征	Any DNA-RNA sRNA	Any dsDNA	Poly G-C Poly C-A Poly T-G Poly T-A

在一定的条件下，B 型 DNA 可以转变为 Z 型 DNA。有些因素可以促进转变，胞嘧啶的 5 位甲基化可促使序列从 B 型向 Z 型转变。

Z-DNA 可能的功能。Z-DNA 在热力学上不稳定，易解链，Z-DNA 遗传信息暴露在螺旋表面，容易被调控蛋白识别。生理条件下，Z 型双螺旋中的胞嘧啶常常是被甲基化的。5-甲基胞嘧啶属于基因组表观遗传修饰的一种形式，其往往和基因表达沉默有关。所以，Z 型 DNA 的结构可能在基因表达调控方面有重要的生物学意义。

四、DNA 的多链结构

在生物体当中也发现存在一些三链，四链这种结构，比如在一些由连续的嘧啶组成的链和连续的嘌呤组成的链之间形成双螺旋的话，有可能由第 3 条富含嘧啶的链，和其中富含嘌呤的链，再形成互补配对，形成这样的三链结构也称为 H 型。



Sundpuist 和 Klug 在模拟一种原生动植物棘毛虫的端粒 DNA 时,人工合成了一段 DNA 序列,发现在一定条件下模拟的富 G 单链 DNA 可形成四链体 DNA 结构,由此推测染色体端粒尾的单链之间也形成了四链体。四个 G 彼此之间形成氢键,链的走向不一样,可以形成不同的拓扑学结构。

与 DNA 双螺旋结构比较, G-四链体螺旋的热力学和动力学性质都很稳定。富 G-DNA 序列多见于一些在功能上及进化上都相当保守的基因组区域,富 G-DNA 链所形成的四链体结构可能是作为分子之间相互识别的元件之一,在生物体中起着一些特殊作用。

五、DNA 的超螺旋结构

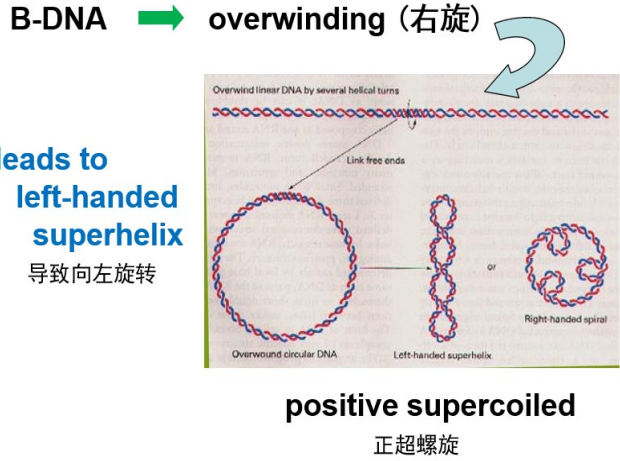
DNA 的超螺旋,英文 supercoiling,是在细胞内特定的离子浓度、pH 条件以及拓扑异构酶的作用下,闭合环状双链 DNA 分子紧密卷曲形成的三级结构。细胞内的 DNA 的超螺旋结构可通过电镜观察和凝胶电泳等方法检测。

正超螺旋是指超螺旋的方向与 DNA 双螺旋的方向相反。

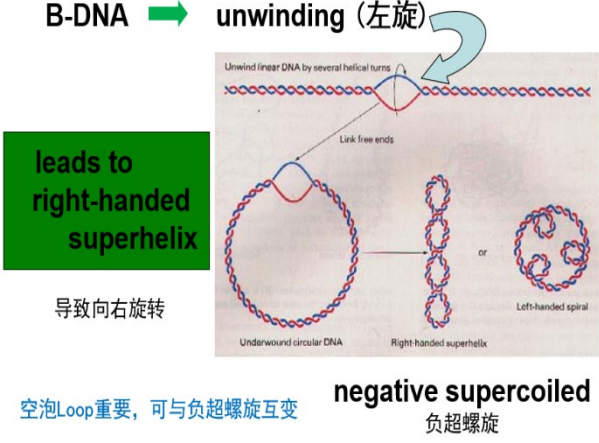
负超螺旋是指超螺旋的方向与 DNA 双螺旋的方向相同。

B 型 DNA 双链是右手螺旋,当在原有的右手螺旋上添加右旋的力,由于螺旋变紧,

环形 DNA 为了平衡额外的力量，会形成与 DNA 双螺旋相反的超螺旋，这种超螺旋的方向与 DNA 双螺旋的方向相反的情形，称之为正超螺旋。



在 B 型 DNA 双链上施加左旋的力，螺旋变松，环形 DNA 会形成右旋，即与 DNA 双螺旋相同方向的超螺旋来平衡，这种超螺旋的方向与 DNA 双螺旋的方向相同的情形，称之为负超螺旋。



DNA 在水溶液中，构型偏 B 型状态；DNA 以 10.5 bp/helix 为最稳定构型；小于 10.5bp/helix 向正超螺旋发展(紧缩态)；大于 10.5bp/helix 向负超螺旋发展(松弛态)；所有生物的 DNA 几乎有 5%为负超螺旋。

细胞中存在的拓扑异构酶(Topoisomerases) 能够调控 DNA 分子的超螺旋水平。拓

拓扑异构酶调控的超螺旋参与了 DNA 复制等生命过程，具有重要的生物学意义。

六、核酸的变复性

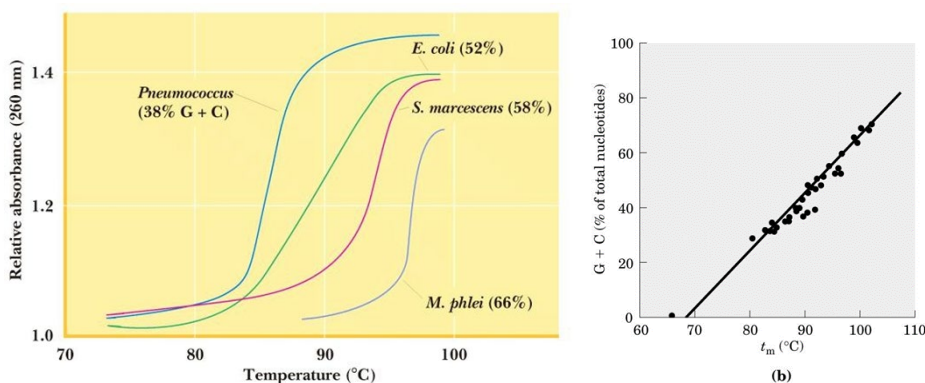
1、核酸的变性

加热 DNA 溶液，环境温度逐渐升高的时候，由于分子热运动的加剧，氢键和碱基堆积作用不再能维持 DNA 双螺旋的稳定，DNA 双链相互解离开来。这一双链解离分开的过程称之为变性（denaturation），或者叫做熔解（melting）。

核酸分子的最大吸收波长约为 260nm。但 DNA 双螺旋结构中由于相邻碱基对之间的叠加削弱了碱基环的紫外吸收能力。而当 DNA 变性成为单链时，碱基环吸收紫外线的能力可以提高 30-40%，这一现象又称为增色现象。因此，可以用 DNA 溶液紫外吸收的能力检测其变性过程。

其相对吸光度值的变化和温度并不成线性关系，而是一条 S 性的曲线。当有一半 DNA 分子解链时的温度我们称为熔解温度 T_m （melting temperature）。

哪些因素影响 DNA 分子的 T_m 值？首先是 DNA 分子的长度，一般而言，DNA 分子链越长，其变性的 T_m 值越高。那么，对于一条长度一定的 DNA 分子呢？一般来讲，这条 DNA 中 GC 的含量越高， T_m 值会越高。



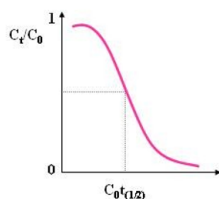
碱基堆积力和磷酸骨架链之间还有斥力，那么，影响一条 DNA 分子链 T_m 值的还包括了溶液的离子强度，是否含有有机溶剂。此外，碱基环在不同的 pH 值条件下，会

有一定的分子异构，因此 pH 值同样可以影响一条 DNA 分子的 T_m 值。

2、核酸的复性

变性 DNA 在适当条件下，恢复形成双螺旋结构的现象，称为复性（DNA annealing/renaturation）。热变性 DNA 在缓慢冷却的条件下，可以复性，称为退火。

影响复性的因素。温度，提高温度会促进碰撞，但太高导致变性；DNA 浓度，浓度越高碰撞机会越高；DNA 序列复杂性，复杂性越高，互补越困难。DNA 分子复性的 $C_0t_{1/2}$ 是一常数。



在控制反应条件相同的前提下，两种 DNA 分子的 $C_0t_{1/2}$ 值，取决于 DNA 的序列复杂性

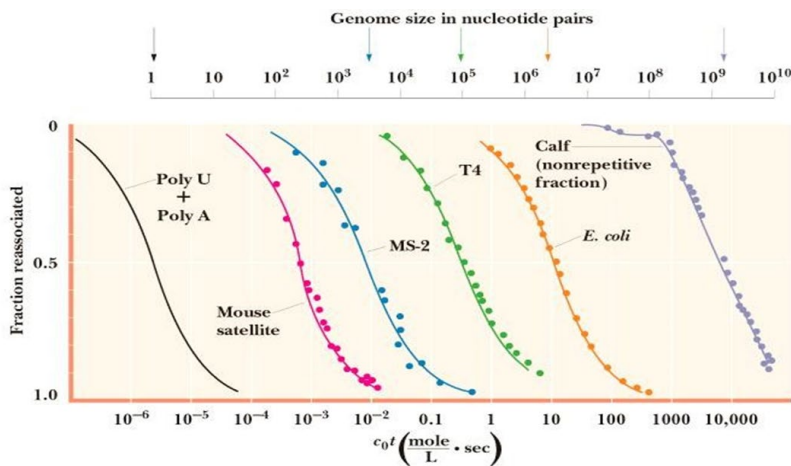
复性动力学的复杂性，**Kinetic complexity, K.C**

复性动力学复杂性：重复碱基对的数字

AAAAAAAA	K.C. = 1	$C_0t_{(1/2)} = 2 \times 10^{-6}$
ATCGATCGATCG	K.C. = 4	$C_0t_{(1/2)} = 8 \times 10^{-6}$
	K.C. = 5×10^5	$C_0t_{(1/2)} = 1$

K.C与 $C_0t_{(1/2)}$ 呈正比， $C_0t_{(1/2)}$ 可反映 DNA 序列的复杂性

原核生物 DNA 的复性动力学。不同生物曲线形状相似，都是单一序列；一般只有两个数量级；基因组越大越靠右。



第三节 基因的概念

一、基因认识的三个阶段

基因是能够表达和产生基因产物（蛋白质或 RNA）的核苷酸序列。包括编码序列、调控序列、内含子和编码区两端的非编码序列。

二、基因的一些特征、性质

1、跳跃基因（jumping gene; or movable gene）

是一些可以在染色体基因组上从一个位置转移到另一个位置，甚至在不同染色体之间跃迁的 DNA 成分。DNA 序列在基因组中的位置发生转移的现象称为转座（transposition）。这样的 DNA 序列称为转座子（transposon）或者转座元件（transposable element）。

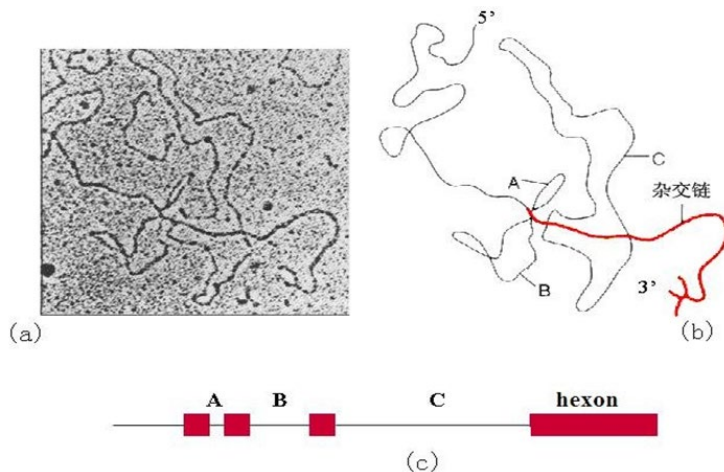
跳跃基因是由美国女科学家 B. McClintock 于上个世纪的 40 年代后期在玉米中首先发现。当时称为激活-解离元件（activator-dissociation element, Ac/Ds 元件）。McClintock 的发现是革命性的，因为这一发现提示：生物体的基因组不是一成不变的整体，而是可以改变和重组的。这一观点在当时很难被接受，直到 60 年代晚期，James Shapiro 等人在细菌中也发现了转座现象，McClintock 的工作才逐渐得到肯定，并在 81 岁获得 1983 年的诺贝尔生理或医学奖。

转座现象普遍存在于原核和真核生物中，但低等生物中较少而高等生物中较多。对不同生物体基因组序列的分析表明，人、小鼠和水稻的基因组序列中约有 40% 来自转座，而这一比例在低等生物中一般小于 5%。

2、断裂基因（splitting gene）

真核基因的核苷酸序列中间有与氨基酸编码无关的 DNA 间隔区，使一个基因分隔

成不连续的若干区段。这种编码序列不连续的间断基因称为断裂基因/不连续基因。



到 1977 年末已经非常清楚地认识到断裂基因是高等真核生物中普遍存在的现象。不仅真核生物中编码蛋白质的核基因多数是断裂基因，编码 rRNA 或 tRNA 的核基因也是断裂基因。植物和低等真核生物的细胞器基因组如酵母中的线粒体基因、植物中的叶绿体基因也有断裂基因。在某些古细菌和大肠杆菌噬菌体中也发现了断裂基因。但是真细菌基因组中一般不含断裂基因。

间隔基因(split gene)，由若干 exon 和 intron 相间隔排列组成的基因。主要在真核生物中。

3、假基因

核苷酸序列与其相应的正常功能基因基本相同、但却不能合成出功能蛋白质的失活基因。

4、重叠基因 (overlapping genes)

不同基因的核苷酸序列有时是可以共用的，即这些基因的核苷酸序列是彼此重叠的，这样的基因称为重叠基因或嵌套基因 (nested genes)。

5、基因家族 (gene family)

真核生物基因组中，来源相同、结构相似、功能相关的一组基因。

6、重复基因

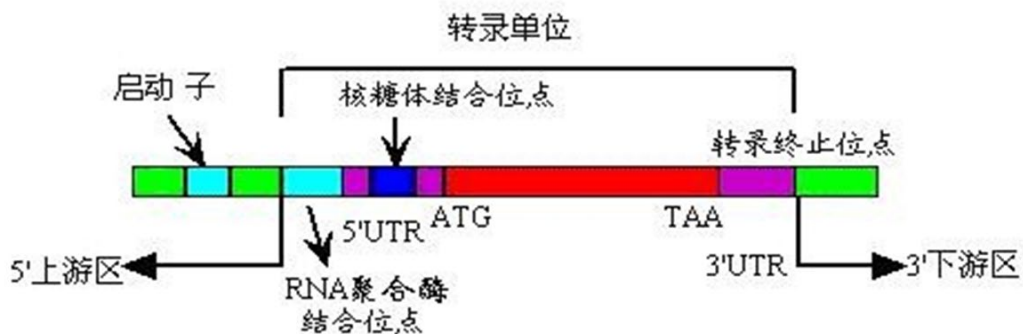
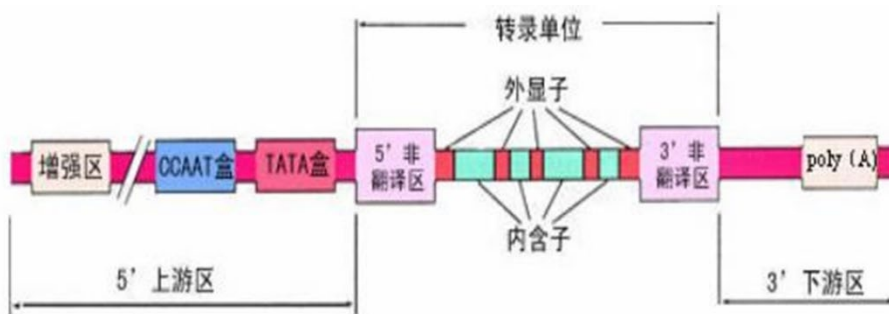
染色体上存在多个拷贝的基因，主要存在于真核生物基因组中，这些基因往往是与生命活动最基本、最重要的功能相关的基因，如组蛋白基因、rRNA 基因、tRNA 基因等。

三、基因的分类

根据基因的功能不同，可以分为两大类：结构基因和调控基因。结构基因：能够表达出功能产物的基因，包括编码蛋白质的基因和编码 RNA 的基因。调控基因：参与调控结构基因表达的 DNA 或 RNA 序列单元。

四、基因的结构

真核基因与原核基因比较



基本结构相似：5' 非转录区、3' 非转录区
5' 非翻译区、3' 非翻译区

区别：

真核基因	原核基因
单顺反子	多顺反子
不连续	连续
启动子区不同	
polyA	无
无	RBS

五、基因的大小

蛋白质的平均分子量: 40,000D; 氨基酸的平均分子量: 100D; 每个蛋白质分子中的平均氨基酸数: 400 aa; 基因的平均大小: 1200bp。真核生物基因的大小取决于所含内含子的数目和长度。

六、基因的数目

一般而言, 生物体基因组大小和所含的基因数随着生物体结构功能复杂性的增加而增加。

N 值矛盾：生物体的复杂性与基因数之间并不总是正相关。

K 值矛盾：生物体的复杂性与染色体数之间并不总是正相关。

七、基因组

基因组 (genome) 一词最早由德国汉堡大学的植物学教授 Hans Winkler 于 1920 年提出, 由基因 (gene) 和染色体 (chromosome) 组合而成。最初基因组被定义为一个单倍体细胞中的全套染色体, 现代分子生物学和遗传学则将基因组定义为一个生物体中的所有遗传信息, 由 DNA 或者 RNA 编码, 包括所有的基因和非编码序列。

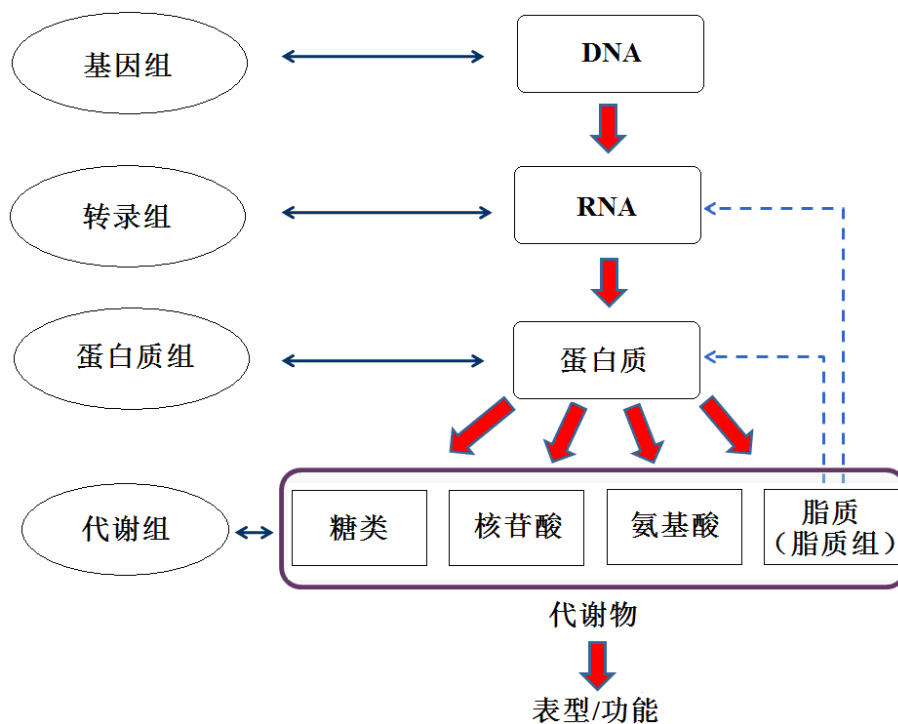
C 值 (C-value)：一个单倍体细胞中基因组所包含的 DNA 碱基对总数。

C 值矛盾 (C value paradox)：与预期的编码蛋白质的基因数量相比, 基因组的 DNA

含量过多；一些物种的 C 值与生物体的结构功能复杂性不是正相关。

研究整个基因组的结构和功能的学科。包含两方面的内容：以全基因组测序为目标的结构基因组学（structural genomics），以基因组功能研究为目标的功能基因组学（functional genomics）。

几个重要组之间的关系

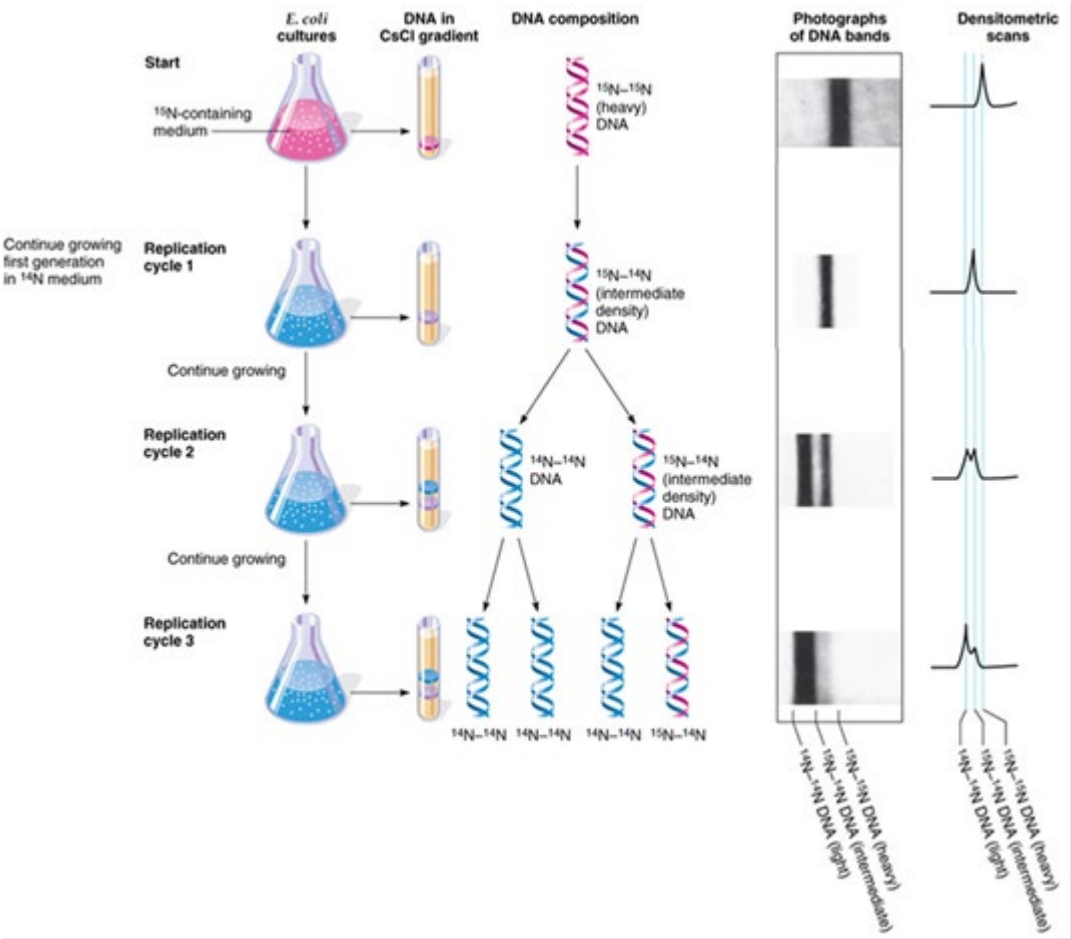


第四节 DNA 复制的基本特征

一、 DNA 的半保留复制

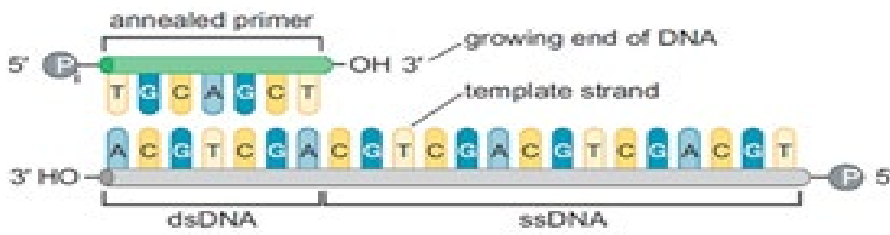
1958 年加州理工的 Meselson 和 Stahl 利用同位素示踪加氯化铯密度梯度离心的办法确定了 DNA 复制的半保留方式。先把大肠杆菌放在重 N 标记的培养基中培养若干代，使得 DNA 中的碱基都成为 ^{15}N 标记，其密度也会大于普通 ^{14}N 标记的 DNA。之后，将 ^{15}N 标记的菌体再转移到正常标记的 ^{14}N 标记的培养基中，继续培养，一代，两代，并

分别提取不同子代菌体 DNA 进行氯化铯密度梯度离心。他们在分裂一代后的菌体中只检测到了一条 DNA 的亲代，其密度介于含 ^{15}N 和 ^{14}N 的 DNA 之间。说明子代 DNA 分子的两条链中一条是来自亲代 ^{15}N 标记的，一条是在普通培养基中新合成的只含 ^{14}N 的 DNA。而培养两代之后，他们在子代的菌体中检测到两种不同 DNA 密度的条带，一条带的密度介于 ^{15}N 和 ^{14}N 的 DNA 之间，而另一条对应的是只含有 ^{14}N 的低密度 DNA 带。这个实验的结果和 DNA 半保留复制的方式非常吻合。这也说明了 DNA 双链互补的生物学意义。

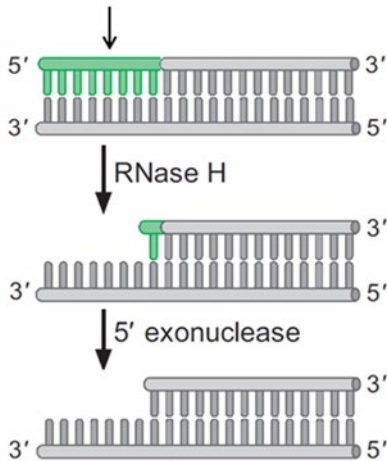


要进行 DNA 的复制有三个必要条件，4 种脱氧核苷三磷酸 dNTP；能添加底物的 DNA 聚合酶，DNA 聚合酶只能在已有 3'末端-OH 上添加新的脱氧核苷；需要一个“引物-模板接头”的特殊结构，为 DNA 聚合酶提供一个游离的 3-OH 末端。

引物-模板接头 / Primer-template junction

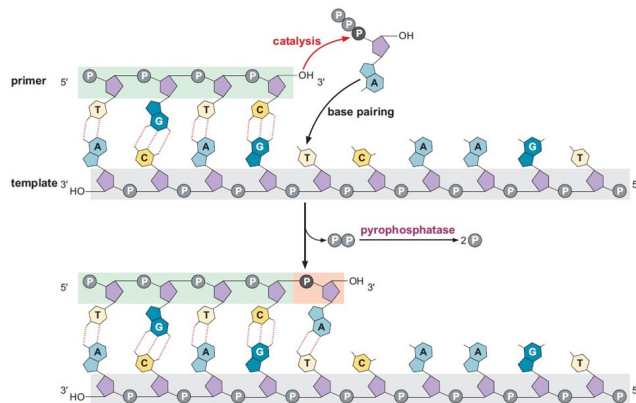


RNA引物 / RNA primer



引物链是怎么来的？在 DNA 体内复制的时候，最初的引物链并不是 DNA，而是由具有 RNA 合成能力的引物酶合成的一小段 RNA 引物。RNA 引物在合成之后，很快就能被 DNA 聚合酶识别，在 RNA 引物的 3'末端上继续添加新的脱氧核糖核苷了，而这一小段 RNA 引物会在随后被水解掉，并不会出现在最终的 DNA 复制产物中。

DNA 新生链的合成是引物链 3'末端按照模板链互补序列延伸的过程。反应中，引物链 3'的-OH 基团攻击新进入的 dNTP 的 α -磷酸基基团，并与之形成磷酸酯键， β 、 γ 磷酸则以焦磷酸的状态离开，并迅速被水解为两个单磷酸。核苷酸的添加和焦磷酸的水解，净结果是两个高能磷酸键的断裂，其反应的平衡常数约为 105，这就意味着 DNA 合成的反应是不可逆的，在这个过程中，它并没有消耗额外的 ATP。



二、DNA 聚合酶

目前研究发现细胞中存在的多种 DNA 聚合酶，在原核细胞中目前已发现五种 DNA 聚合酶，而真核生物中发现 DNA 聚合酶已经达到了 15 种之多，这些 DNA 聚合酶并不仅仅是在 DNA 复制的过程中发挥作用，当 DNA 发生损伤需要修复的时候也需要 DNA 聚合酶。

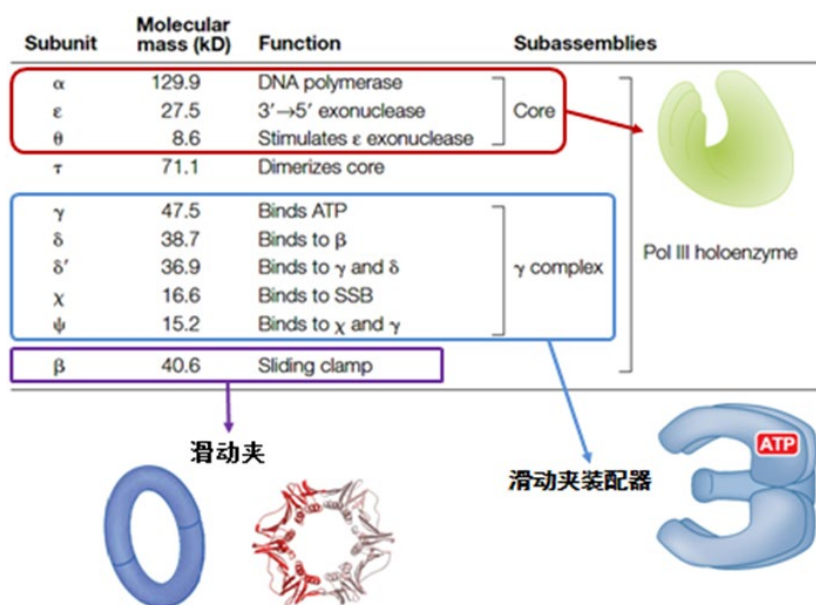
1 大肠杆菌中的 DNA 聚合酶

以大肠杆菌为例，在 *E. coli* 当中 5 种 DNA 聚合酶，DNA 聚合酶 I 是最先被纯化鉴定出来的 DNA 聚合酶，也是 *E. coli* 当中含量最丰富的 DNA 聚合酶。后来的研究发现它并不是 *E. coli* 当中主要负责 DNA 复制的酶。

	Number per cells	Maximum initial rate (Nt/sec.)	Progression	Function
Pol-I	400	16-20	3-200	DNA replication. RNA primer cleaving
Pol II	100	2-5	10000	Repair enzyme
Pol-III	10	250-1000	500000	Replicative elongation
Pol IV	-	-	-	SoS Repair enzymes
Pol V	-	-	-	SoS Repair enzymes

E. coli 的 DNA 聚合酶 I 有两个亚基，其中一个具有 5'-3' 的 DNA 合成能力，叫做 Klenow 大片段，两个亚基合起来叫做 DNA 聚合酶 I 的全酶。

DNA 聚合酶 I 的延伸能力并不强，它一次只能合成 20 到 100 个核苷酸左右，所以它的 DNA 聚合酶能力主要用于 DNA 单链缺口之间的填充，如冈崎片段之间的填充，而其外切酶活性则主要在 DNA 合成时 RNA 引物去除中 RNA 酶 H 所不能去除的最后一个核苷酸引物的去除中。

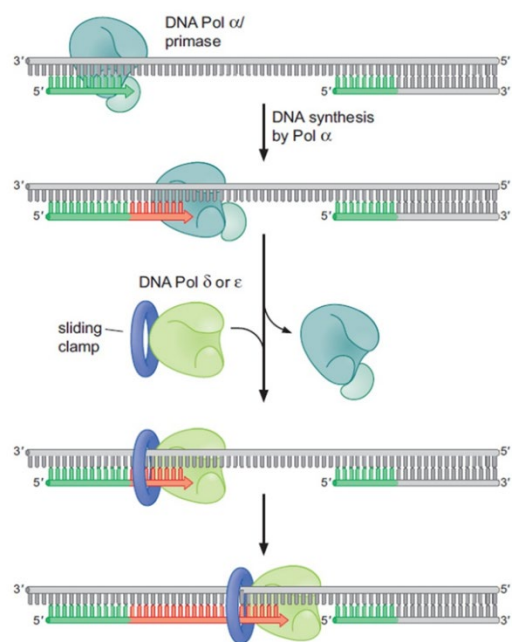


E. coli 当中主要负责 DNA 复制的是 DNA 聚合酶III，它的全酶含有 10 个亚基，其中 α 、 δ 、 ϵ 亚基构成的是核心酶，而其他的亚基主要构成 DNA 聚合酶的滑动夹以及滑动夹的装配器。DNA 聚合酶 II、IV 和 V 则主要在 DNA 的修复过程中发挥作用。

2 真核细胞 DNA 聚合酶

真核细胞当中目前发现的 DNA 聚合酶已经有 15 种之多，其中参与 DNA 复制的包括：DNA 聚合酶 α /引物酶、DNA 聚合酶 δ 和 DNA 聚合酶 ϵ 。

DNA 聚合酶 α /引物酶主要参与 DNA 新合成链的起始，它是一个四亚基的蛋白，其中两个亚基具有引物酶的活性用于合成 RNA 的引物，而另外两个亚基用于合成 DNA。在引物酶合成了 RNA 引物之后，它迅速的将引物模板接头交给 DNA 聚合酶 α ，开始 DNA 链



的合成，但是 DNA 聚合酶 α 的延伸能力不强，在 DNA 合成一段之后 DNA 聚合酶 α 将由 DNA 聚合酶 δ 或者是 ϵ 所取代，这个过程叫做 DNA 聚合酶的替换。真核细胞当中的其他 DNA 聚合酶在 DNA 的修复过程中发挥作用。

第五节 DNA 的复制过程

DNA 复制是由多种酶类共同参与的一个复杂的酶促反应过程，包括了拓扑异构酶，DNA 解旋酶，单链结合蛋白，引物酶，DNA 聚合酶 III，DNA 聚合酶 I 和连接酶等在内的众多酶分子的参与。

DNA 的复制过程可以分为 DNA 复制的起始，这里包括了 DNA 复制起始的几种方式。DNA 双链的解旋，链的延长，这里包括了前导链和后随链不同的延伸方式，以及 DNA 复制的终止几个阶段。

1、DNA 复制起始的不同方式

DNA 复制起始过程有几种不同的模型描述，包括了最为常见的复制叉式又称为 De novo initiation——从头起始模式。在大肠杆菌中的单链环状噬菌体中，其常见的 DNA 复制方式为滚轮式，又称为共价延伸方式。而线粒体 DNA 则具有其特殊的 DNA 复制方式，称为置换式或 D 环式。

在 DNA 复制起始，首先需要拓扑异构酶协助打开高度螺旋的 DNA。由于 DNA 聚合酶解离双链 DNA 的能力较差，在复制叉上是由解旋酶（helicase）来催化 DNA 双链的分离的。解旋酶是一个环形六聚体蛋白，它利用 ATP 水解的能量结合到 DNA 单链上并沿着其定向移动。

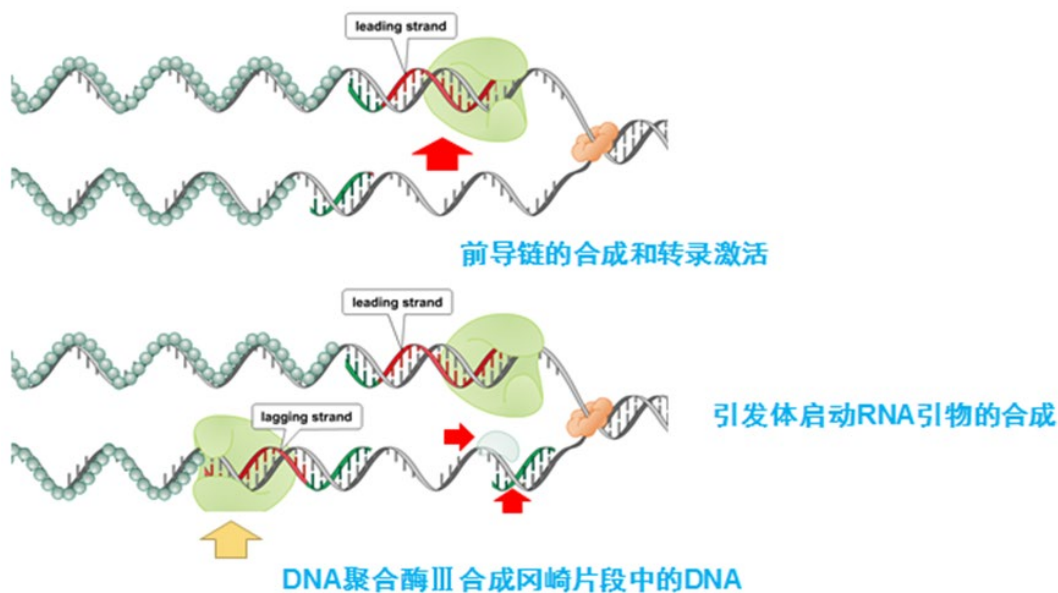
2、DNA 的半不连续复制

除了半保留机制，DNA 还是以半不连续的方式复制的。

在解旋酶解旋双链 DNA 后，根据新生 DNA 分子延伸方向与复制叉运动方向的异同，可以将两条模板链分为后随链（lagging strand）和先导链（leading strand）。后随链上不连续复制的 DNA 片段称为冈崎片段。细菌中的冈崎片段长度一般为 1000-2000 个核苷酸，而在真核生物中，为 100-200 个核苷酸。

冈崎片段的合成与前导链上 DNA 合成相似，必须有 RNA 作为引物。只是这里的 RNA 引物不再是由 RNA 聚合酶催化合成，而是在引发体中由引物酶 Primase 催化合成的。同时这一 RNA 引物的合成还具有转录激活特性，也就是引发酶催化的后随链上 RNA 引物的合成严格受到前导链上 RNA 引物合成的调控，它们具有明确的前后关系。

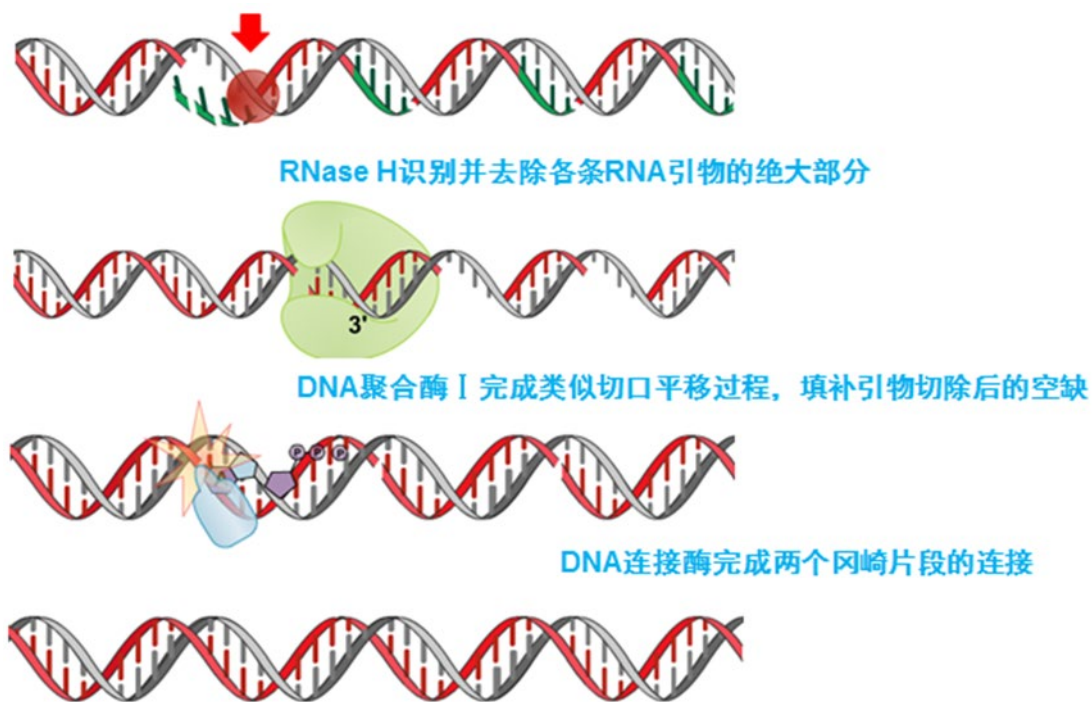
半不连续复制的过程包括转录激活，后随链上 RNA 引物的合成，冈崎片段的合成，RNA 引物的切除、DNA 缺口填补和冈崎片段的连接等几个关键过程。



在 RNA 聚合酶作用下，前导链上的 RNA 引物首先被合成，实现 DNA 复制的转录激活。然后在引物酶的催化下，后随链的 RNA 引物被合成，其合成与前导链的启动相比会落后一个冈崎片段。完成 10 个核苷酸左右的 RNA 引物合成后，DNA 聚合酶 III 连接在 RNA 引物的 3'端进行 DNA 链的延伸而合成冈崎片段。

3、引物的去除与冈崎片段的连接

在所有冈崎片段都被合成完毕后，RNase H (核糖核酸酶 H)识别并去除各条 RNA 引物的绝大部分；与 DNA 末端直接相连的核糖核苷酸由 DNA 聚合酶 I 的 5'-3'外切酶活性去除，RNA 引物去除后 DNA 聚合酶填补缺口直至每个核苷酸都正确配对。此时，DNA 分子上仍有一缺口存在，这一缺口将被 DNA 连接酶修复，形成一条完整的 DNA 分子。这是整个后随链的复制过程。



4、单链状态的保持需要单链结合蛋白

由于后随链上子链 DNA 的合成总是延迟于前导链，因此，解旋酶解开双链 DNA 后，后随链上会有一段裸露的单链 DNA。为了稳定这一单链 DNA，单链结合蛋白 SSB 会以非特异性结合方式与单链 DNA 结合，使单链 DNA 保持伸直状态，从而有利于其作为模板进行 DNA 合成。同时，一个单链结合蛋白的结合会促进另一个单链结合蛋白与其紧邻的单链 DNA 结合，因此，SSB 的结合具有协同效应。

合成时，首先引物酶周期性的与 DNA 解旋酶结合并在后随链模板上合成新的引物。合成一定长度的引物后，引物酶从模版-引物接头上释放，滑动夹装配器很快会在新形成的引物模板接头上装配滑动夹。滑动夹随后与 DNA 聚合酶核心酶结合，核心酶就开始在引物的 3'末端上开始 DNA 的合成了。而当后随链上 DNA 聚合酶核心酶完成一个冈崎片断的合成之后，它就会从滑动夹和 DNA 上脱落，准备装配到下一个引物模板接头上，如此周而复始，复制复合体在复制叉上进行着前导链和后随链的协同复制。

第六节 真核细胞的 DNA 末端复制问题

真核细胞线性染色体的末端是被做端粒结构保护。端粒是由一系列串联排列的富含鸟苷酸的序列组成。**端粒酶**被证实是一种依赖于 RNA 模板进行 DNA 合成的反转录酶。因此，某一物种中端粒的序列就取决于端粒酶中的 RNA 模板序列。

端粒酶结合在端粒 3'端游离的单链上，其自身作为模板的部分 RNA 与 DNA 发生退火，退火之后 RNA 模板的一部分仍保持单链，形成引物-模板接头，并在这里开始 DNA 的延伸。新合成的 DNA 链延伸至 RNA 模板的末端，但不会继续复制出模板区域之外的序列，此时 RNA 模板与 DNA 产物解离，向前移动并在此与端粒上最后三个核苷酸退火，然后不断重复这一过程继续延伸端粒序列。

端粒区域的序列上有一些特殊的蛋白质——端粒庇护蛋白——结合在上面，端粒庇护蛋白与端粒序列的结合一方面能够保证端粒末端不会受到核酸外切酶的攻击而降解，端粒区域也不会被 DNA 损伤修复系统识别而进行非特异的末端连接，除此之外，端粒结合蛋白还可以帮助端粒区域形成一些特殊结构。更重要的是，端粒结合蛋白还可以在一定程度上调控端粒酶的活性，控制端粒的长度。

第七节 DNA 突变与修复

一 DNA 突变

发生在 DNA 上的可遗传的永久性结构变化统称为突变。

点突变是指 DNA 分子某一位点上所发生的一种碱基对变成另外一种碱基对的突变，可分为转换和颠换两种形式，其中，转换是指两种嘌呤碱基或两种嘧啶碱基之间的相互转变，颠换是指嘌呤碱基和嘧啶碱基之间的互变

移码突变是指在一个蛋白质基因的编码区发生的一个或多个核苷酸(非3的整数倍)的缺失或插入。

导致自发性突变的原因：自发的点突变：DNA 复制过程中的错配，自发脱氨基，活性氧的氧化，碱基的烷基化；自发的移码突变：“复制打滑”，转座作用。

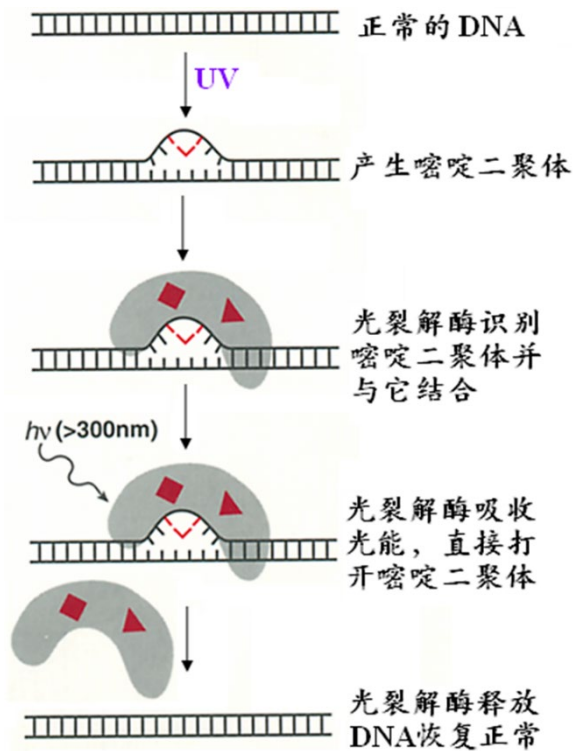
诱发突变。回复突变。校正突变。

二、DNA 损伤的修复

损伤类型	实例/原因
碱基丢失	自发脱碱基(热、酸)，脱嘌呤>脱嘧啶， 10^4 嘌呤脱落/天/细胞(恒温动物)
碱基修饰	形成碱基加合物，例如，8-羟基脱氧鸟嘌呤(离子辐射或活性氧)，6-烷基鸟嘌呤(烷基化试剂)
碱基交联	嘧啶二聚体和6-4光产物(UV)
碱基转换	C→U, A→I(自发脱氨基)，100碱基脱氨基/天/细胞
碱基错配	GT(4种dNTP浓度不平衡、碱基的互变异构或碱基之间的差别不足)
DNA链断裂	因磷酸二酯键被破坏引起单链断裂或双链断裂(离子辐射或特殊的化学试剂)，因脱氧核糖环3号位发生断裂引起的DNA链断裂(博来霉素)
DNA链间交联	互补双链之间产生交联(双功能试剂的作用)
DNA与蛋白质的交联	UV、甲醛

DNA 修复机制

1、直接修复



2、切除修复

切除修复先切除损伤的碱基或核苷酸，再重新合成正常的核苷酸，最后经连接酶重新连接，将原来的切口缝合。整个切除修复过程包括识别、切除、重新合成和重新连接。切除修复又分为碱基切除修复（BER）和核苷酸切除修复（NER），两者的主要差别在于识别损伤的机制上，前者是直接识别具体的受损伤的碱基，而后者并不识别具体的损伤，而是识别损伤对 DNA 双螺旋结构造成的扭曲。

3、抢救修复

第八节 DNA 的转座

DNA 的转座，或称移位(transposition)是由可移位因子(transposable element)介导的遗传物质重排现象。

在转座的过程中，可移位因子的一个拷贝常常留在原来的位置上，在新位点上出现的仅仅是拷贝。转座有别与同源重组，它依赖于 DNA 的复制。

转座子分为两大类：插入序列(insertional sequence, IS)及复合型转座子(composite transposon)。

7.2.5 教学方法

教学方法主要采用课堂讲授和举例分析的方法进行。

7.2.6 作业安排及课后反思

课后习题。

7.2.7 课前准备情况及其他相关特殊要求

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

7.2.8 参考资料（具体到哪一章节或页码）

《现代分子生物学》第 5 版，朱玉贤 等编，第 2 章 染色体与 DNA (p19-p68)

7.3 教学单元四 第 3 章 RNA 的转录第 3 章 生物信息的传递（上）—从 DNA 到 RNA (6 学时)

7.3.1 教学日期

第 12 周 第五次课 (11/16)

第 12 周 第六次课 (11/18)

第 13 周 第七次课 (11/23)

7.3.2 教学目标

掌握原核生物和真核生物 RNA 聚合酶的结构、原核基因和真核基因启动子结构特

征，转录的基本原理和过程。

7.3.3 教学内容（含重点、难点）

重点：大肠杆菌 RNA 聚合酶的基本组成；真核生物 RNA 聚合酶的种类及其生物学功能；RNA 酶促合成的基本特征；启动子与增强子的作用特点；RNA 合成的基本过程---起始、延伸及终止全过程；大肠杆菌的两种终止子及其作用机理。

难点：RNA 转录起始的特异性控制。

主要知识点：转录，有义链，反义链，启动子，增强子，转录过程，RNA 的加工。

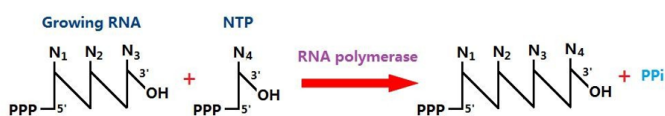
7.3.4 教学过程

第一节 转录的概念

1 转录 就是以双链 DNA 为模板合成 RNA 的过程，这个过程实际上是读取 DNA 当中所蕴藏遗传信息的过程。

2 RNA 聚合酶

RNA聚合酶的一般特征



模板：DNA；

引物：**不需要**；

底物：NTP；

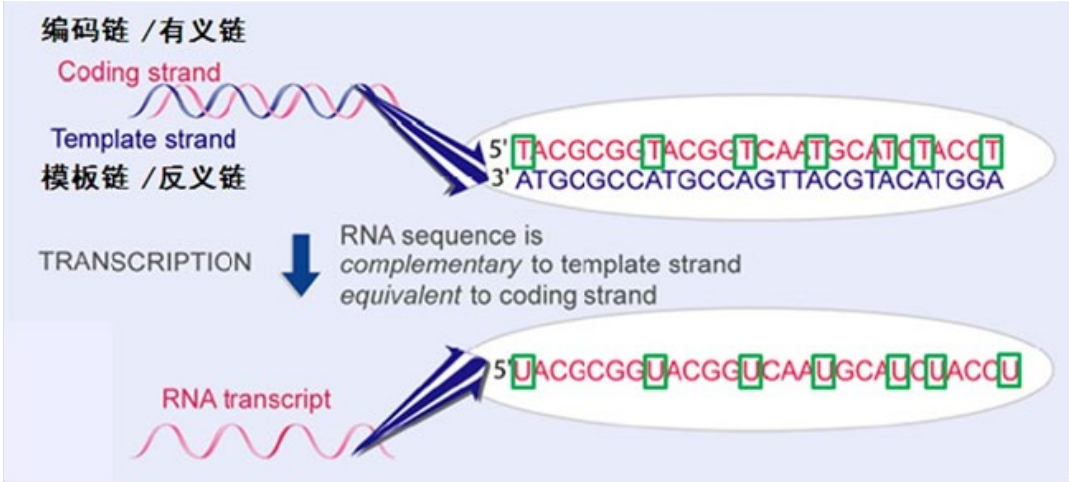
合成方向：5' →3' ；

辅助因子：Mg²⁺ or Mn²⁺；

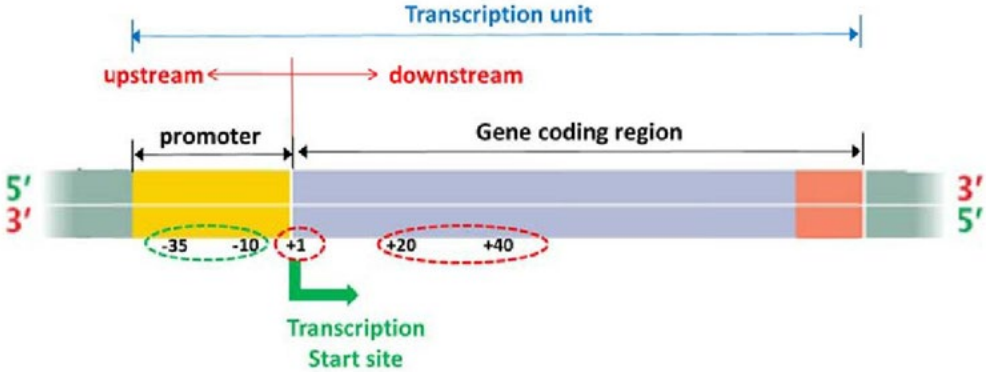
3 转录单元的组成

RNA 聚合酶在合成 RNA 的时候是要依赖于 DNA 模板，它按照碱基配对的方式在新的 RNA 链中添加核苷酸，作为模板使用的那一条 DNA 链，叫做模板链，或者反义链。

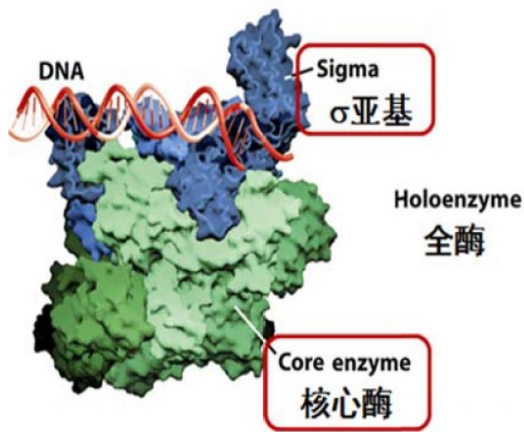
而 DNA 分子中的另一条链，叫做编码链，或者有义链。转录出的 RNA 序列和模板链是互补的，在 DNA 分子中胸腺嘧啶 T 的位置上在 RNA 分子中相应的要变成了尿嘧啶 U。



当特定的基因或者基因群要被表达时，首先 RNA 聚合酶结合到基因上游的一段叫做启动子的特殊序列上，并在这里开始 RNA 的合成。要转录的基因位于启动子的下游，而不转录的那一侧定义为上游，在启动子序列中对应添加第一个核苷酸的位点标记为 +1，也就是转录起始位点，下游的序列以正值标记，而上游的序列以负值来记录。从启动子到终止子之间的这段部分，称作一个转录单元，或者一个转录单位。对原核细胞而言，一个转录单元中可以有多多个编码基因。而对于真核细胞而言，通常一个转录单元中，只有一个编码基因。



4 原核生物的 RNA 聚合酶



E. coli RNA 聚合酶的结构

- 全酶— $\alpha_2\beta\beta'\omega\sigma$ ，负责转录起始；
- 核心酶— $\alpha_2\beta\beta'\omega$ ，负责转录延伸；
 - α --组装核心酶；与调节序列相互作用；
 - β --结合核苷酸，形成磷酸二酯键；
 - β' --结合模板DNA；
 - ω --功能不清；
- σ --负责转录起始；

第二节 原核生物的转录过程

原核细胞的转录过程可分为三步，起始，延伸和终止

1、起始(Initiation)

转录的起始阶段在整个转录过程中是一个限速阶段，起始过程也是调控基因表达的最重要的环节。

转录起始有三个阶段，首先是 RNA 聚合酶与启动子的识别。当 σ 因子与 RNA 聚合酶的核心酶结合形成 RNA 聚合酶全酶后，全酶对一般 DNA 序列的识别结合能力显著降低，而对启动子的识别结合能力显著增强，因为 σ 因子能够特异性的识别并结合启动子的 -10 和 -35 区。 σ 因子在 RNA 聚合酶与启动子的识别与结合过程中发挥了关键作用。

σ 因子 RNA 聚合酶全酶与启动子结合后，可以引起 -11 至 +3 区域 DNA 发生解旋，形成一个转录泡。转录泡的形成标志着转录起始复合体由闭合复合体转换为开放复合体。这是转录起始的第二个阶段。

转录起始的最后一个阶段叫做启动子清除或者启动子逃离。也就是 RNA 聚合酶脱离启动子序列，向下游开始基因的转录，而在 RNA 聚合酶脱离启动子序列之前，

它其实就已经开始 RNA 的合成。合成前 9 个核苷酸时，RNA 聚合酶仍旧位于启动子上。但如果此时 RNA 聚合酶没有成功从启动子上脱离，则这合成的小片段 RNA 分子会被释放下来，RNA 聚合酶重新从头开始合成 RNA，这种现象也就是所谓的流产的起始事件（Abortive initiation）。

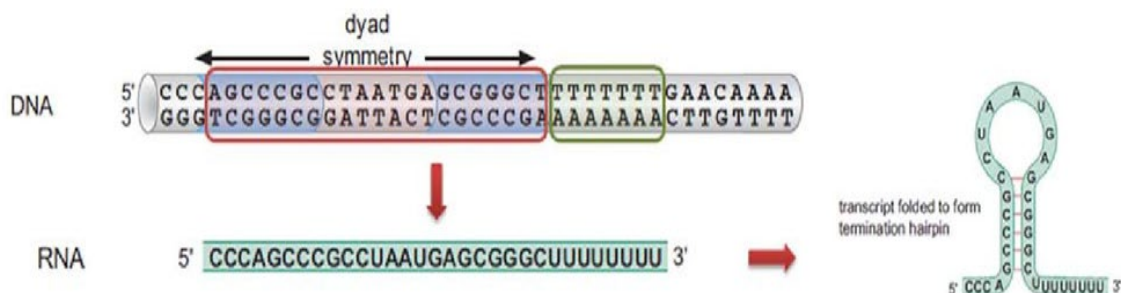
2、延伸阶段(Elongation)

当转录起始完成后，核心酶继续进行 RNA 链的延伸，一个接一个的将新的核苷酸添加到 RNA 新生链的 3'末端，与 DNA 复制类似，转录同样也沿 5' -3' 方向进行，新的核糖核苷酸被不断的添加到延伸链 3'-OH 末端，合成新的 RNA 链。

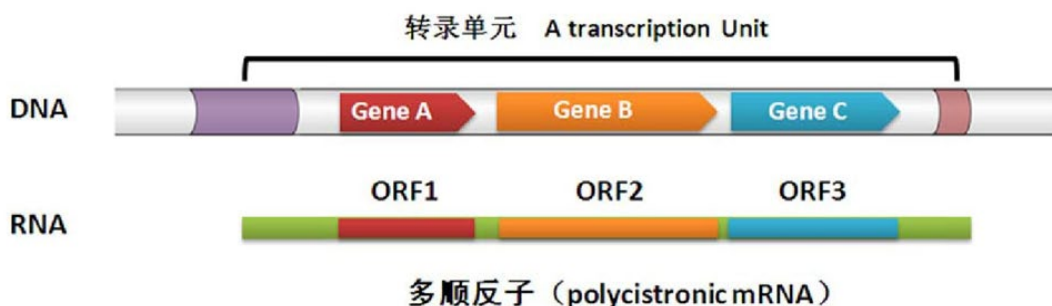
3、终止(Termination)

原核细胞中有两类终止子，分别称为 Rho 因子非依赖性终止子和 Rho 因子依赖性终止子。

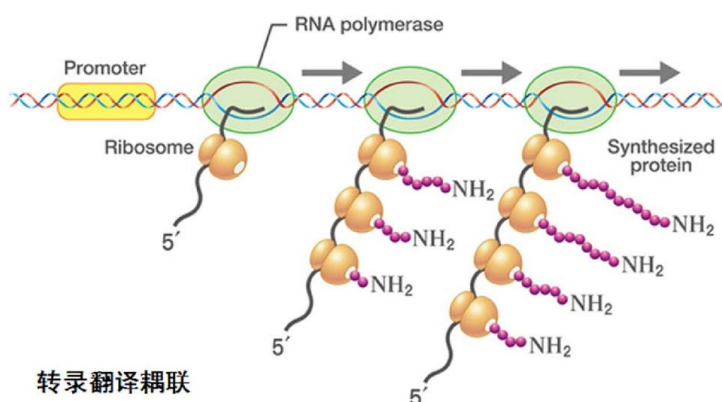
Rho因子非依赖性终止子/内源性终止子 Rho-Independent/Intrinsic Terminator



不管是内源性终止子还是 Rho 因子依赖的终止子，其最终都会使得 RNA 聚合酶、DNA 模板和转录出的 RNA 分子解体，这一轮转录的过程完成。原核细胞的一个转录单元中可以有不止一个基因编码序列，因此，转录出的 RNA 分子中也可以含有多个基因编码框，这种 RNA 分子叫做多顺反子。



此外，原核细胞不存在转录产物向核膜外转运的问题，转录出的 mRNA 分子在转录完成之前就可以被核糖体结合开始蛋白质的翻译过程，这个现象叫做转录翻译耦联。



第三节 真核细胞的转录

真核细胞转录也分为起始、延伸和终止三个阶段，起始阶段同样是转录的限速步骤，而对转录起始的调控也是基因表达调控的重要环节。

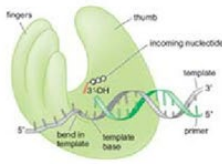
1. 真核转录的起始

启动子的识别。TATA box 可以被 TFIID 通用转录因子所识别，TFIID 是一个多亚基的蛋白复合体，其中与 TATA box 序列结合的蛋白叫做 TATA box 结合蛋白，TBP。

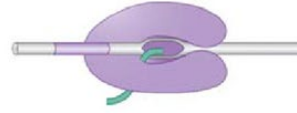
2. 转录延伸阶段

3. 真核细胞转录的终止

在真核细胞中，在转录终止之前首先要进行的是 mRNA 分子的切割和 3' 末端的多聚腺苷酸化。



都需要模板
聚合酶合成的多聚核苷酸



复制：

- ✓ 合成整个基因组
- ✓ 一个细胞周期或细胞分裂一次仅复制一次
- ✓ 产物是双链DNA
- ✓ 出错概率控制在千万分之一以内

转录：

- ✓ 选择性的对部分基因进行转录
- ✓ 一个转录单元可在一个细胞周期内有多个转录产物
- ✓ 产物是单链RNA
- ✓ 出错概率为万分之一

第三节 真核细胞 RNA 聚合酶及转录调控元件

1、真核细胞的 RNA 聚合酶

真核细胞中至少含有三种 RNA 聚合酶，其定位和转录的基因类型各不相同。

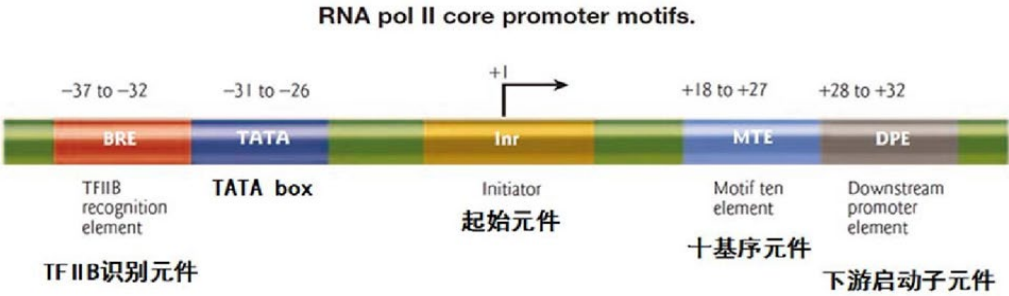
RNA 聚合酶 I 位于核仁区域，是真核细胞中转录活性最强的 RNA 聚合酶，不停的负责转录大核糖体 RNA 前体（47SrRNA 前体）。剪切后产生除 5S rRNA 外其他组成核糖体的各种 rRNA。

RNA 聚合酶 II 是另一种主要的 RNA 聚合酶，它位于核质中，负责转录大多数的编码基因。包括 mRNA 前体分子，小核仁 RNA，小核内 RNA，微小 RNA(microRNA)。在离子强度较高，尤其是 Mn^{2+} 浓度较高时，活性较高。

RNA 聚合酶 III 也位于核浆中，他所负责合成的是 tRNA，5s 核糖体 RNA，和其他一些 snRNA（小核内 RNA）。

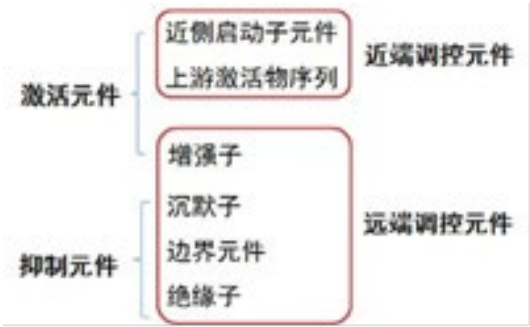
2、真核细胞的启动子

所谓启动子是指转录起始中需要的，或者可以增强转录起始频率的，距离转录起始位点较近的所有转录调节元件的总称。真核细胞的启动子比原核细胞中典型的由转录起始位点及其上游-10 和-35 区组成的启动子更为复杂，在体外研究时 RNA 聚合酶 II 复制复合体能够起始转录所需要的最少的一组序列称为核心启动子。核心启动子是包含转录起始位点在内的大约 40-60bp 的序列，其重要作用是提供 RNA 聚合酶 II 和通用转录因子的结合位点。RNA 聚合酶和基本转录因子所要识别的核心启动子中含有一些重要元件，包括有：TATA box，起始元件 Inr(initiator element)，TFIIB 识别元件，BRE(TFIIB Recognition Element)，下游启动子元件 DPE(Downstream Promoter Element)和十基序元件 MTE(Motif Ten Element)等。不同基因的核心启动子中通常可以含有这四个元件中的 2 个或 3 个。



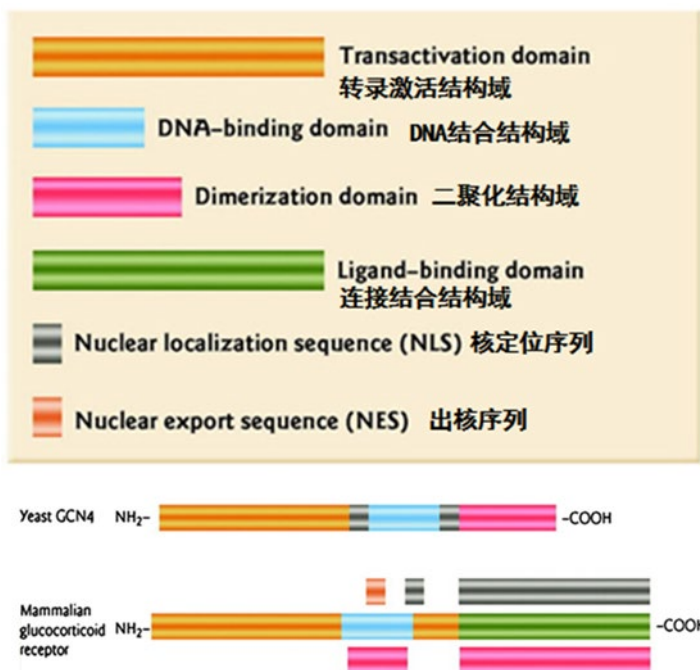
3、转录起始调控元件

除了核心启动子元件之外，真核细胞中还存在着许多对精确有效起始转录所需要的调控序列。根据他们的位置及功能大概可以分为促进转录发生的近侧启动子元件、上游激活物序列、增强子和一系列称为沉默子边界元件和绝缘子的抑制性元件。



第四节 转录相关因子及功能

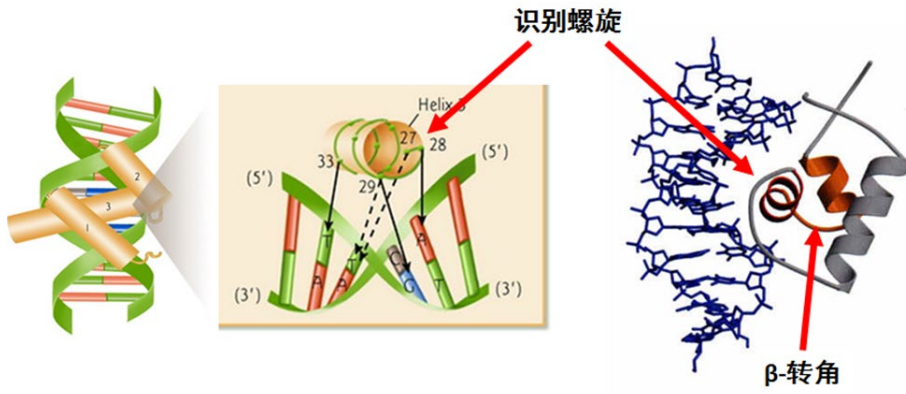
根据转录调节因子对转录起始的作用结果,可分成转录激活因子(activator)和转录抑制因子(repressor)。转录因子是一种多结构域的蛋白。对于一个典型的转录因子来讲,除了具备 DNA 结合结构域之外,一般还具有两个不同功能的结构域,分别是反式激活结构域和二聚化结构域。除此之外,还有些转录因子具有核定位序列和出核序列。也有些转录因子具有调节结构域(如激素结合结构域),用于和配体的结合以调节转录因子自身的活性。



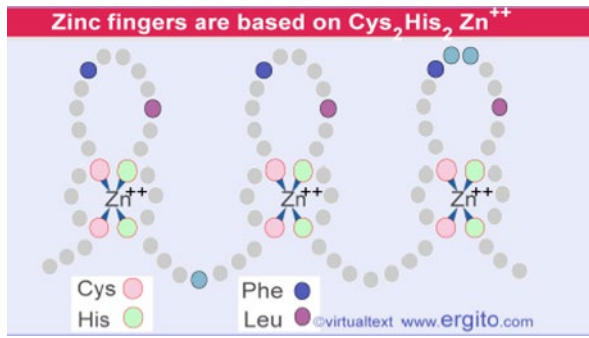
常见的 DNA 结合结构域有

1 螺旋-转角-螺旋的结构域 (helix-turn-helix, HTH)

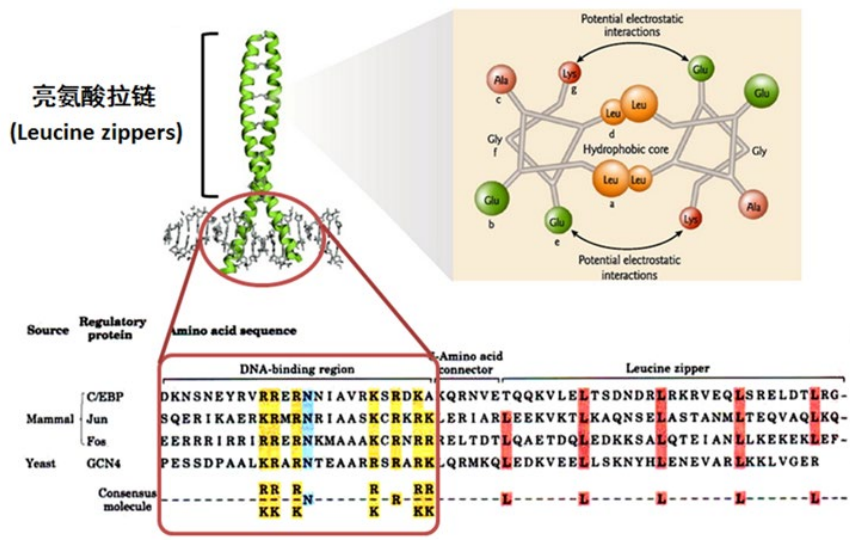
最常见的转录因子与 DNA 结合的方式是转录因子中的 α 螺旋和 DNA 大沟上约 5 个 bp 的碱基的相互作用。通常体内有两个 α 螺旋以 β -转角间隔开来连续排列,就形成了螺旋-转角-螺旋的结构域 (helix-turn-helix, HTH)。



2 锌指结构域 (Zinc finger, Zif)



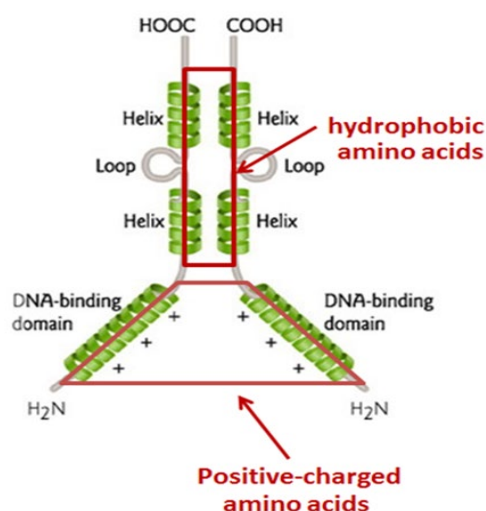
3 亮氨酸拉链结构域 (Leucine zippers)



4 螺旋-环-螺旋结构域 (Basic helix-loop-helix, HLH)

螺旋-环-螺旋结构域与螺旋转角螺旋结构域不同，反之，其作用方式比较像亮氨酸

拉链,它本身并不能与DNA结合,而是通过这一结构域形成一个一端能够有效地与DNA结合的二聚体结构。螺旋-环-螺旋的结构中一侧的螺旋含有疏水性氨基酸残基,两个多肽链可以通过这段螺旋之间的疏水性相互作用结合在一起形成二聚体。而多肽链另一端则富含一些带正电的碱性氨基酸,二聚体结构形成后,他们可以正确的位置结合在DNA上。



第五节 RNA 的加工

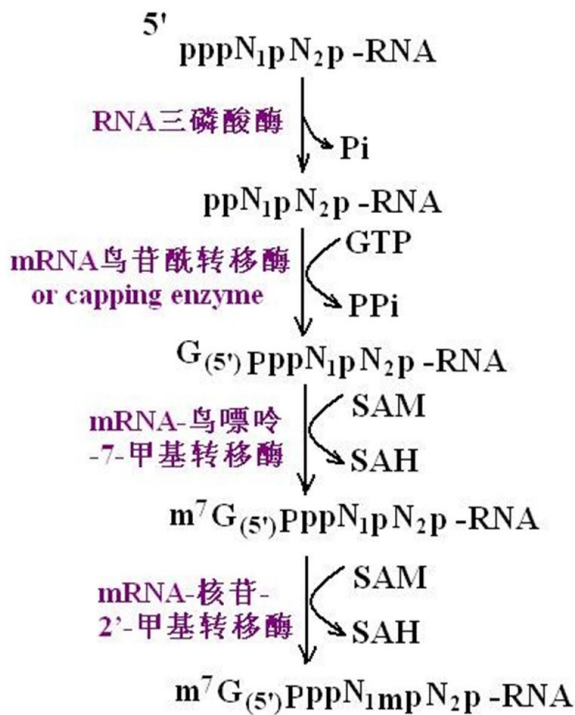
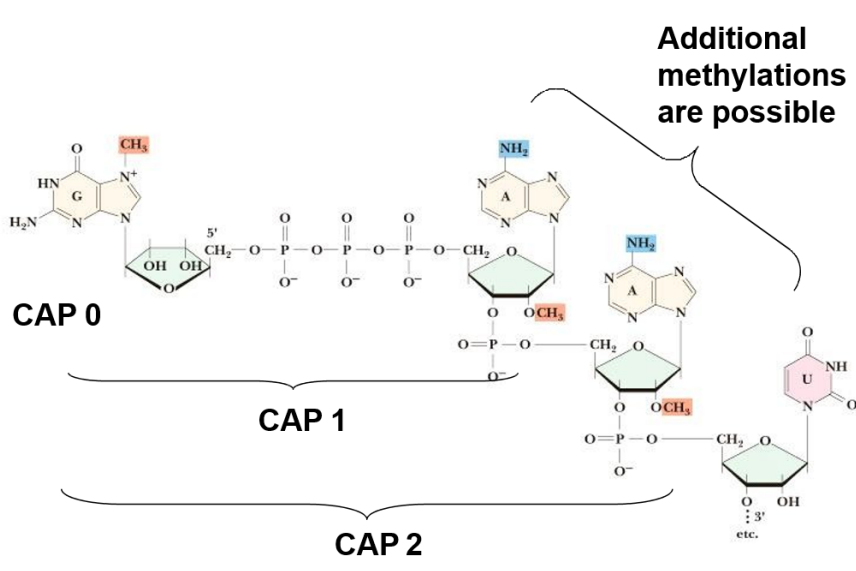
真核生物的前体 mRNA 必须经过加工才能够具备作为模板翻译蛋白质的功能。这些加工包括了 RNA 剪切, 5'末端加帽, 3'末端的多聚腺苷化加尾, 编辑修饰和内部腺嘌呤甲基化等等。

1. mRNA 的 5'端加帽修饰

转录一旦开始, 新生 RNA 的 5'端就在一系列酶的作用下, 被加上一个复杂的帽子结构。这一 5'端帽子是成熟 mRNA 运出核孔所必需的结构, 为翻译起始酶 eIF4e 识别 mRNA 的 5'端提供重要信号; 它还能防止 RNA 的 5'端被 RNA 酶降解, 增加 mRNA 稳定性, 以便与核糖体结合; 对于某些 RNA 病毒, 5'末端帽子还和正链 RNA 的合成相关。非常有趣的是, 有些 RNA 病毒不能在自身基因组中加帽, 却可以从宿主 mRNA 中偷帽

子 这就是抢帽，cap snatching。

绝大多数真核生物的细胞核 mRNA 和某些 snRNA 的 5'端含有帽子结构；帽子有 0 型、1 型、2 型三种。

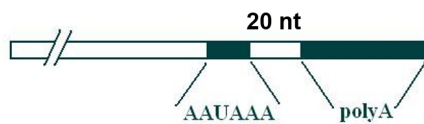


2. mRNA 3'端多聚腺苷酸化

除了组蛋白 mRNA，真核生物成熟 mRNA 的 3'端都带有 200-250 个腺苷酸残基，们称之为多聚腺苷酸尾巴 (Poly (A)⁺)。这个 3'端尾巴并非 DNA 编码，而是在转录后在 mRNA 末端由多聚腺苷酸化酶催化下，以 ATP 为底物添加到 mRNA 的 3'端的。

polyadenylation signal (加尾信号)

- 真核生物（酵母除外）和病毒mRNA的3'端附近有一段保守序列AAUAAA，称为加尾信号，删除后不能加尾。



- 加尾信号指导在下游20nt左右进行多聚腺苷酸化。

3. 拼接 (splicing)

去除内含子，连接外显子成为成熟 mRNA 的过程称为 RNA 拼接。

- 大多数的真核生物基因是断裂基因；
- 其中编码序列称为外显子 (exon)，外显子之间的介入序列称为内含子 (intron)；
- 少数真核生物基因（如组蛋白、干扰素）是连续的；
- 高等真核生物的基因中多数内含子比外显子长得多，而低等真核生物（如酵母）的基因中内含子比较短而且少见；
- 含内含子最多基因：人巨肌蛋白 (titin) 基因，362 个内含子。

三类内含子的拼接。

4. 可变剪接

剪接是精确的，但是一种 mRNA 前体可以通过去除不同的内含子/外显子组合而剪接成两种以上的 mRNA，从而导致一个基因可以编码多种蛋白质。

可变剪接受到调节。

果蝇的性别决定与可变剪接有关

5. 反式剪接

发生在两个 mRNA 分子之间的剪接。涉及的外显子不在同一个基因中，甚至不在同一个染色体中。

1982 年最早在 trypanosomes(锥体虫)中发现，后发现在血吸虫、蛔虫和线虫等生物体中也存在。

6. 其他编辑

7.3.5 教学方法

本单元的教学方法主要采用课堂讲授、举例分析和讨论的形式进行。

7.3.6 作业安排及课后反思

试做课后的复习思考题。

7.3.7 课前准备情况及其他相关特殊要求

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

7.3.8 参考资料（具体到哪一章节或页码）

《现代分子生物学》第 5 版，朱玉贤 等编，第 3 章 生物信息的传递（上）—从 DNA 到 RNA（p69-p113）

7.4 教学单元四 第 4 章 生物信息的传递（下）—从 mRNA 到蛋白质（p115-p166）（6 学时）

7.4.1 教学日期

第 13 周 第八次课 (11/25)

第 14 周 第九次课 (06/18)

第 14 周 第十次课 (06/22)

7.4.2 教学目标

掌握遗传密码的破译和特点，掌握核糖体的结构与功能，掌握 RNA 通过遗传密码翻译成熟蛋白质的过程，了解翻译后的生物活动。

7.4.3 教学内容（含重点、难点）

重点：掌握遗传密码的破译和特点，核糖体的基本结构及各部分的生物学功能，原核生物蛋白质合成的起始，真核生物蛋白质合成过程。

难点：多肽链合成的起始。

主要知识点：遗传密码的破译和特点，原核生物蛋白质合成的起始；真核生物蛋白质合成。

7.4.4 教学过程

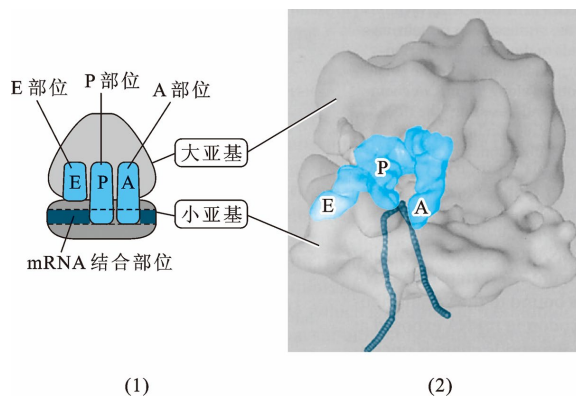
第一节 翻译相关

翻译（translation）：以 mRNA 为模板，合成蛋白质的过程。

一、核糖体 ribosome

rRNA 和蛋白质组成的核糖核酸蛋白质复合物；细胞中大量存在；原核生物核糖体，真核生物细胞质核糖体和细胞器核糖体；大小两个亚基组成；小亚基解码 mRNA 的信息，大亚基将氨基酸通过肽键连接。

核糖体来源	大小	小亚基	大亚基
真核生物细胞质	80S	40S: 34 种蛋白质, 18S rRNA	60S: 50 种蛋白质, 28S, 5.8S, 5S rRNAs
哺乳动物线粒体	55S~60S	30S~35S: 12S rRNA, 与大亚基共有 70~100 种蛋白质	40S~45S: 16S rRNA
植物叶绿体	70S	30S: 20~24 种蛋白质, 16S rRNA	50S: 34~38 种蛋白质, 23S, 5S, 4.5S rRNAs
细菌	70S	30S: 21 种蛋白质, 16S rRNA	50S: 34 种蛋白质, 23S, 5S rRNAs
古菌	70S	30S: 20~30 种蛋白质, 16S rRNA	50S: 30~40 种蛋白质, 23S, 5S rRNAs



A (acceptor) site: aa-tRNAs (起始 aa-tRNA 除外) 进入位点, 肽键形成之后、转位之前, peptidyl-tRNA 结合位点。P (peptidyl-tRNA) site: 肽键形成之前, peptidyl-tRNA 结合位点。E (exit) site: 转位后空载 tRNA 的结合位点。

多个核糖体结合到一个 mRNA 分子上, 形成多聚核糖体 (polysome)。

二、mRNA

开放阅读框 (open reading frame, ORF)。

3'端、5'端非编码序列 (non-coding sequence, NCS)。

非翻译区 (untranslated region, UTR)。

核糖体结合位点 (ribosome binding site, RBS)。

SD 序列。

三、tRNA

tRNA 含有很多修饰核苷酸, 有些是 tRNA 通用的, 有些则是某些 tRNA 特有的。tRNA 中的修饰核苷酸是在转录之后由多种酶系完成的。完全没有修饰的 tRNA 是没有功能的。

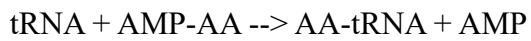
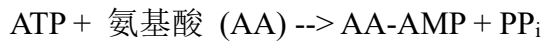
四、密码子与反密码子

mRNA 上的核苷酸排列顺序称为遗传密码。mRNA 上每三个相邻的核苷酸构成密码子。

tRNA 反密码环上的三个相邻的核苷酸构成反密码子。

四、氨酰-tRNA 合成酶 (aaRS)

两步反应机制:



分类: 第一类 aaRS; 第二类 II aaRS

校对机制: 在装载氨基酸水平的质量控制。

五、遗传密码

简并与兼职。

密码子的选定不是随机的。

通用和例外。

不重叠。

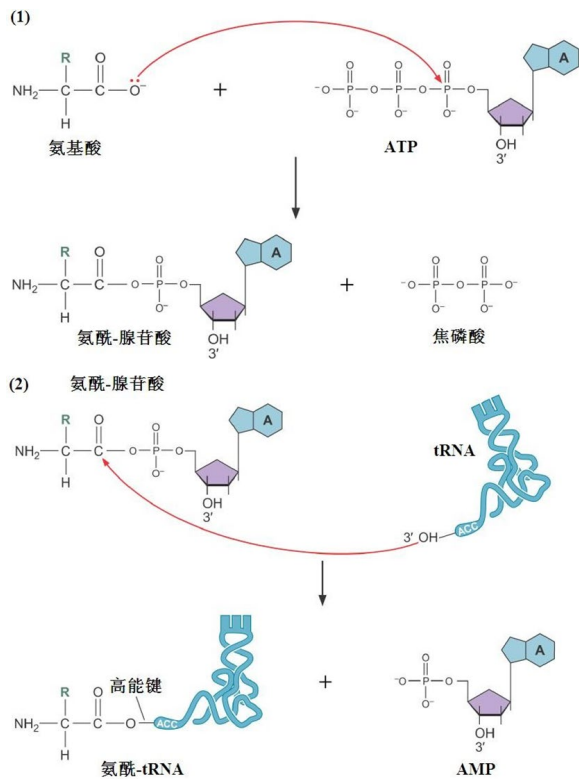
无标点。

同一种氨基酸的不同密码子使用的频率不尽相同。

第二节 蛋白质合成的过程

一、氨基酸活化

每活化一分子 AA, 消耗一分子 ATP 的两个高能磷酸键。



二、肽链起始

原核生物起始氨基酸的活化。

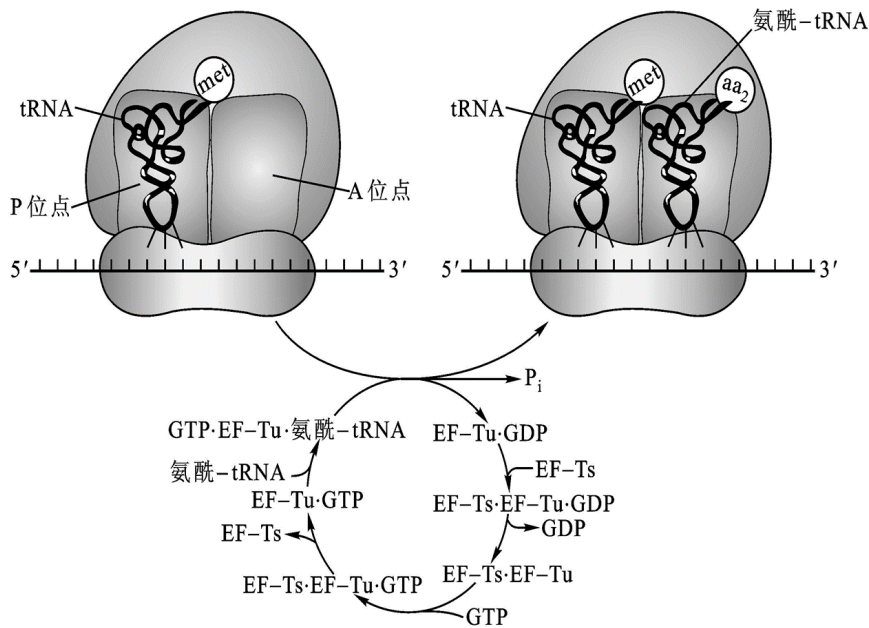
原核生物起始密码子的识别。

原核生物的起始因子。IF1: 协助 IF3。IF2: 与起始 tRNA 结合, 使之正确进入 P 位; 结合 GTP, 具有依赖于 70s 复合物的 GTPase 活性; IF3: 专一性地与 30s 的小亚基结合, 帮助 16srRNA 与 mRNA 作用, 暴露起始位点; 促进 70s 复合物解离, 释放 30s 小亚基。

真核生物的肽链起始。起始氨酰 tRNA 不进行甲酰化; 起始密码子的识别机制不同; 起始复合物形成机制不同; 起始因子不同。

三、肽链延伸

不同生物体系中肽链延伸机制是保守的; 肽链延伸的方向: N 端→C 端; mRNA 的阅读方向: 5'→3'。



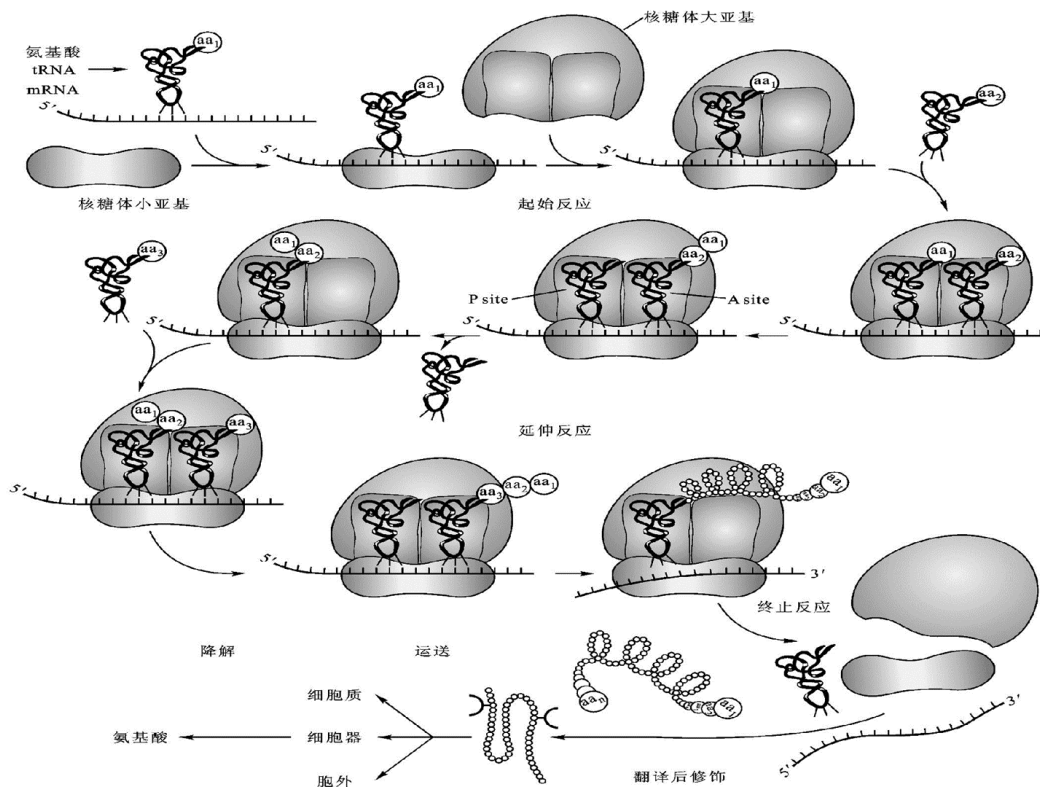
校对作用 (Proofreading)，在 aa-tRNA 将其 aa 转移到多肽链上之前，核糖体可以排斥错误的 aa-tRNA。

肽链合成的准确性 (Accuracy) 和合成的速度 (speed) 之间是负相关的：翻译速度越快、准确性越低。因此在准确性与速度之间一定存在微妙的平衡。EF-Tu 水解 GTP 的速度影响该平衡。实际错误率约为 0.01%/aa。

核糖体的 50S 亚基，不依赖于 30S 小亚基或其他因子的帮助，就可以完成肽酰转移酶活性。大亚基中的 23S rRNA 具有该酶活性。

四、终止与释放

肽链合成终止后，需要核糖体再循环因子 (ribosomal recycling factor, RRF) 使核糖体从 mRNA 上释放；RRF 的晶体结构与 tRNA 及其相似；RRF 与核糖体 A 位点结合，通过未知机制释放核糖体。



7.4.5 教学方法

本单元的教学方法主要采用课堂讲授、举例、讨论的形式进行。

7.4.6 作业安排及课后反思

试做课后的复习思考题

7.4.7 课前准备情况及其他相关特殊要求

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

7.4.8 参考资料（具体到哪一章节或页码）

《现代分子生物学》第5版，朱玉贤 等编，第4章 生物信息的传递（下）—从 mRNA 到蛋白质（p115-p166）

7.5 教学单元五 第 5 章 原核基因表达调控（6 学时）

7.5.1 教学日期

第 15 周 第十一次课 (12/07)

第 15 周 第十二次课 (12/09)

第 16 周 第十三次课 (12/14)

7.5.2 教学目标

熟练掌握一些被细菌用来调控特定基因表达的精细机制

7.5.3 教学内容（含重点、难点）

重点：乳糖操纵子的调控机制，色氨酸操纵子的调控机制，小 RNA 分子调控基因表达的基本原理。

难点：乳糖操纵子的调控机制，色氨酸操纵子的调控机制。

主要知识点：操纵子调控模型，乳糖操纵子，色氨酸操纵子，转录水平的调控，转录后水平的调控。

7.5.4 教学过程

第一节 原核生物基因表达调控的特征

原核生物基因表达调控可以发生在转录或者翻译水平上；以转录水平的调控为主；转录水平的调控主要在起始和终止阶段。

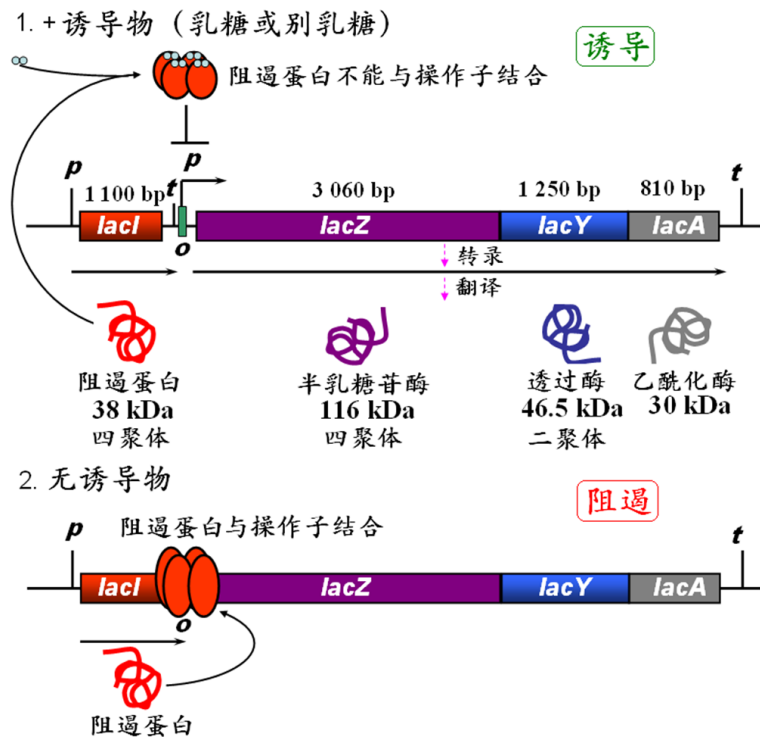
一 转录水平的调控

操纵子：原核生物基因表达和调控的单位；包括结构基因部分和调控部分。

原核生物偏向于使用负调控调节基因；真核生物偏向于使用正调控白(repressor)和激活蛋白；调节蛋白包括阻遏蛋白(repressor)和激活蛋白(activator)；激活蛋白产生正调

控、阻遏蛋白产生负调控；小分子的效应物(effector)可以与调节蛋白作用，影响调节蛋白与操作子的结合；效应物分为诱导物(inducer)和辅阻遏物(corepressor)。

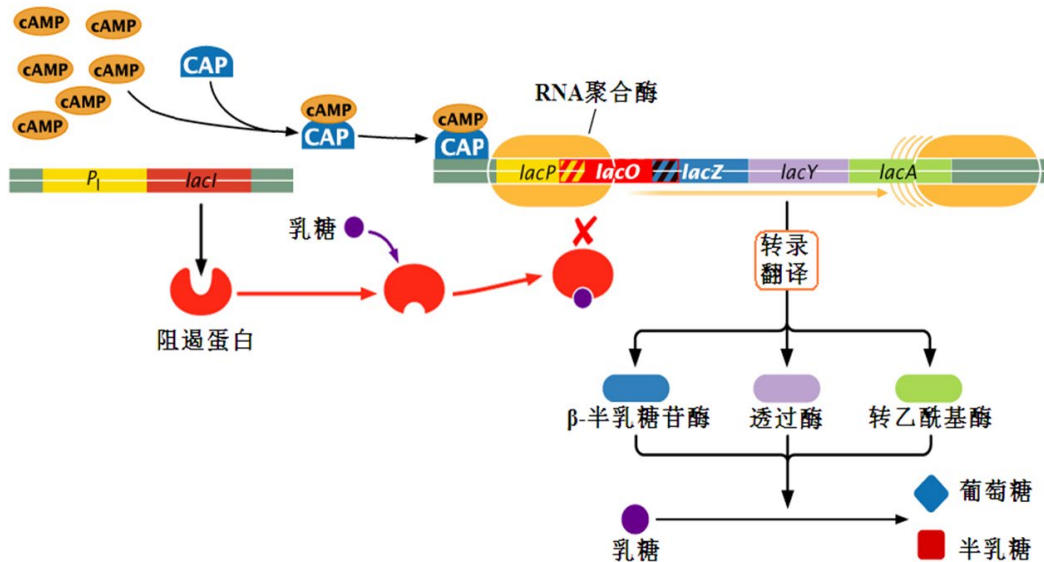
1 乳糖操纵子，既有正调控，又有负调控



葡萄糖效应——在有葡萄糖存在时，细菌优先利用环境中的葡萄糖，即使有诱导物乳糖的存在，乳糖操纵子也处于被抑制的状态，直到葡萄糖被消耗完后才能解除抑制，这时细菌才开始利用乳糖进行生长。这说明乳糖的存在仅仅是乳糖操纵子开放的必要条件，但还不是充要条件。

同时有乳糖和葡萄糖的情况下，乳糖操纵子也不能正常开放的原因是乳糖操纵子的开放还需要一种称为 cAMP 受体蛋白 (CRP) 的激活蛋白的正调控。只有在负调控不起作用、正调控起作用的条件下，乳糖操纵子才能开放。

当只有乳糖的情况下



为什么乳糖操纵子既要受到负调控，又要受到正调控？一是使细胞能够优先利用葡萄糖，而优先利用葡萄糖对细胞来说是有益的，因为参与葡萄糖分解的基因均是管家基因，这样葡萄糖可以迅速地被分解，为细胞提供能量；二是 *lac* 启动子序列与启动子的一致序列相差较大，是一个弱启动子，而 CAP-cAMP 的激活就弥补了其启动子活性的“先天不足”。

2 色氨酸操纵子

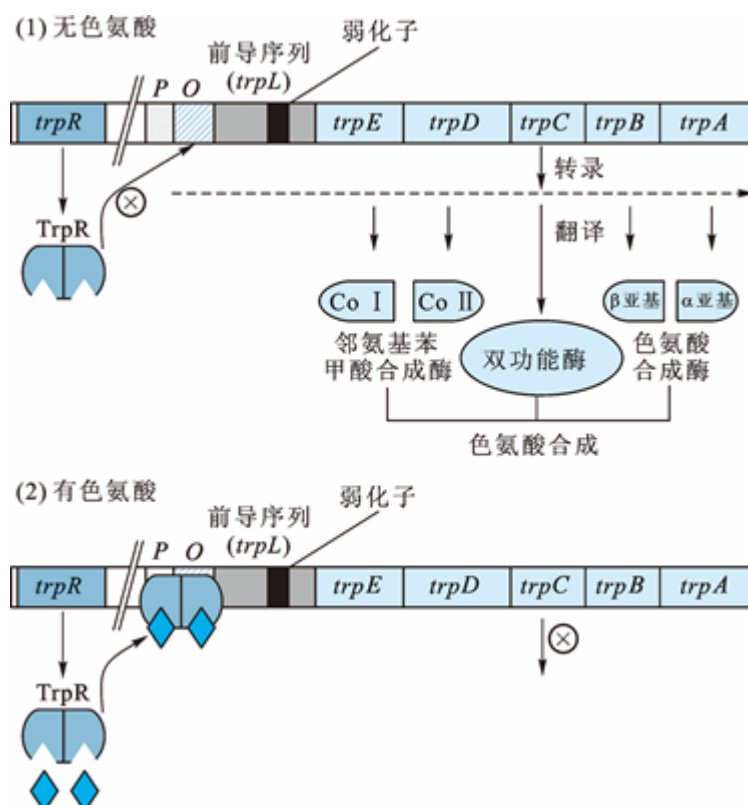
色氨酸操纵子是一种阻遏型的操纵子，它控制 5 种参与色氨酸合成酶基因的表达。

色氨酸作为辅阻遏物与阻遏蛋白结合而阻止色氨酸操纵子的表达。

除了色氨酸操纵子是阻遏型以外，其他与合成代谢有关的操纵子，如组氨酸操纵子，也都属于阻遏型操纵子。一般说来，控制分解代谢的操纵子为诱导型，控制合成代谢的操纵子属于阻遏型。操纵子发生这样的分化使得细胞能够迅速对环境或细胞内部的代谢变化做出反应。

由一个启动子、一个操纵基因、一个前导肽编码基因 (*trpL*) 和 5 个结构基因 (*trpE*、*trpD*、*trpC*、*trpB*、*trpA*) 以及一个调节基因 (*trpR*) 组成。结构基因编码将莽草酸转化

为色氨酸的关键酶。trpR 编码阻遏蛋白，它距结构基因的距离较远。



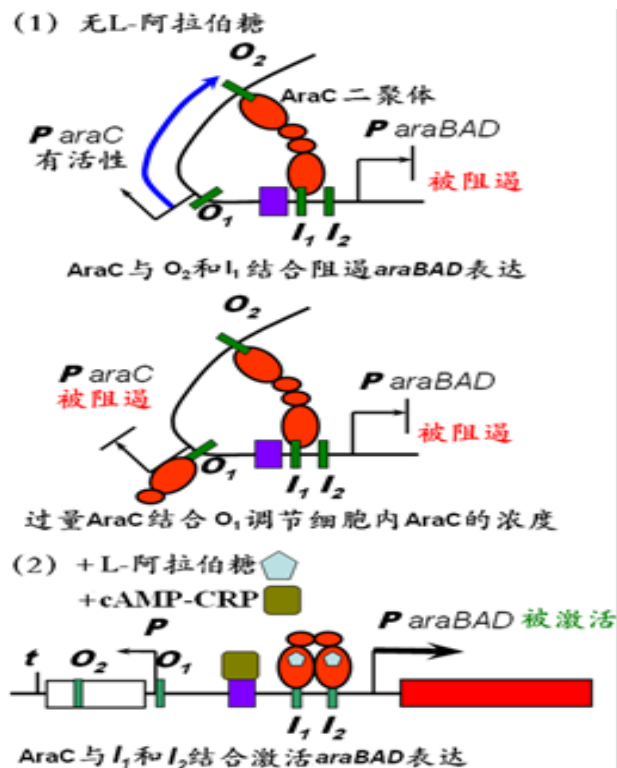
当色氨酸含量低时，阻遏蛋白没有结合 DNA 的活性。这时，操纵基因区域便可以同 RNA pol 结合，转录得以进行，表达参与色氨酸合成的基因，补充细胞内色氨酸的含量；当色氨酸充足时，它作为辅阻遏物同阻遏蛋白结合后，会引起阻遏蛋白构象变化，使其能够同操纵基因结合，阻遏色氨酸合成基因的转录。色氨酸合成途径的终产物会通过阻遏转录的进行抑制该途径酶的合成。

3 阿拉伯糖操纵子

阿拉伯糖操纵子编码 3 个与阿拉伯糖代谢有关的酶：**araA** 基因编码的阿拉伯糖异构酶，催化阿拉伯糖异构成核酮糖；**araB** 基因编码的核酮糖激酶，催化核酮糖的磷酸化；**araD** 基因编码的核酮糖-5-磷酸差向异构酶，催化核酮糖-5-磷酸异构成木酮糖-5-磷酸，使之进入磷酸戊糖途径进行代谢。这 3 个结构基因按照 **araB**、**araA** 和 **araD** 的顺序排列，

简称为 araBAD，共同受 araC 基因的产物 AraC 蛋白和 CAP-cAMP 控制。

与乳糖操纵子不同的是，阿拉伯糖操纵子的调节蛋白既是一种激活蛋白，又是一种阻遏蛋白。

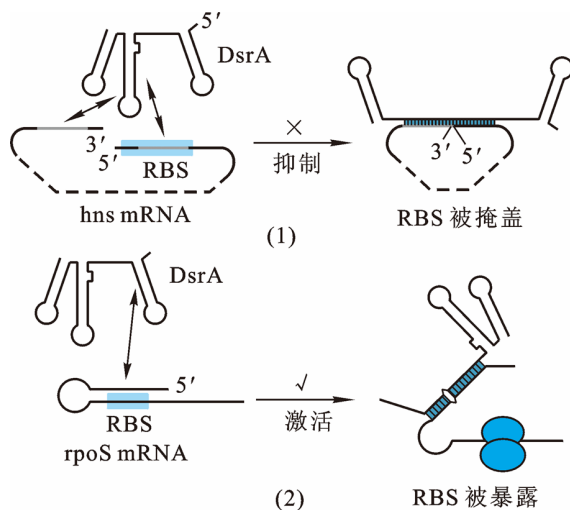


二 翻译水平的调控

转录水平的调控是最主要的调控方式；翻译水平的调控是对转录水平调控的补充。

1、反义 RNA

反义 RNA 是指与特定目标 RNA 分子（通常是 mRNA）因存在互补序列，而发生配对从而调节目标 RNA 功能的 RNA 分子。它通常是以一个基因编码链的部分序列为模板而转录而成，并不编码任何蛋白质。

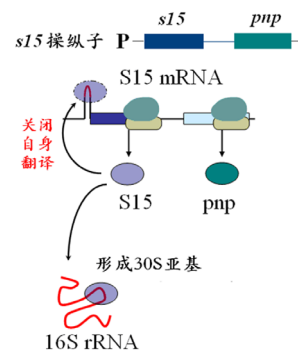


反义 RNA 可参与 DNA 复制和基因转录的调控, 而其对基因转录的调控主要在翻译水平上, 少数在转录水平上, 反义 RNA 可能起负调控, 也可能起正调控的作用。

2、自体调控

是指一个基因产物对自己的基因表达产生激活或抑制的现象。它既可以在转录水平上, 也可以在翻译水平上进行。

T4 噬菌体 p32 蛋白的自体调控。p32 是由 T4 噬菌体基因组编码的一种蛋白质, 它参与 DNA 重组、修复和复制, 它与单链 DNA 结合的亲和力很高, 这种性质与其功能有关。如果细胞内没有单链 DNA 结合位点, 它便与自己的 mRNA 上位于起始密码子周围富含 AT 的序列结合, 阻止自身的翻译。



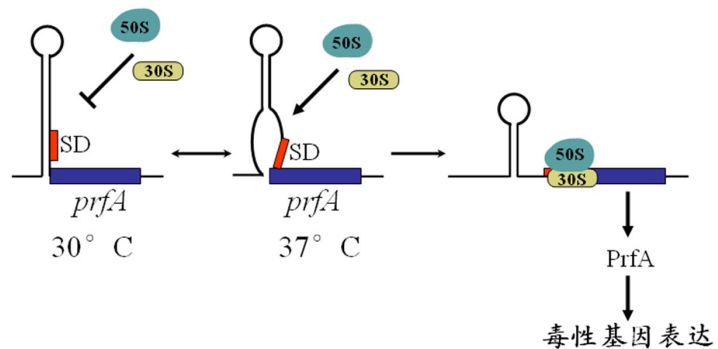
核糖体蛋白的自体调控: 核糖体蛋白的基因组织成多个操纵子, 大多数操纵子含有组成大、小亚基的核糖体蛋白的基因, 某些与翻译有关的蛋白质的基因也包含在内。在每一个核糖体的操纵子上都有一个核糖体蛋白基因兼做调节基因, 其蛋白质产物能够与自己的 mRNA 5' 端结合, 从而抑制自身的翻译。

其蛋白质产物能够与自己的 mRNA 5' 端结合, 从而抑制自身的翻译。

3、mRNA 的二级结构与基因表达的调控

mRNA 的二级结构不仅可以影响到 mRNA 的稳定性, 还会影响到核糖体结合位点的可得性。

单核细胞增生性李斯特菌是一种能够导致食物中毒的人类病原菌, 其毒性基因只有在菌体进入宿主内才会表达。控制毒性基因表达的源头在温度。PrfA 是一种激活蛋白, 它负责激活与毒性有关的基因表达。有



因表达的源头在温度。PrfA 是一种激活蛋白, 它负责激活与毒性有关的基因表达。有

有趣的是 PrfA 在 37° C 表达, 在 30° C 则不表达, 可是它的转录在两种温度下都能进行, 看来控制的位点只能是在翻译的水平上了。原来在 30° C 或者更低的温度下, PrfA mRNA 上的 SD 序列与其他区域配对形成链内双链, 致使核糖体结合位点被掩盖, 翻译因此受到抑制; 在 37° C 下, 配对区域热变性, SD 序列暴露, 核糖体可以结合, 翻译便可以进行了。

4、严谨反应

原核生物在氨基酸饥饿状态下, 自动关闭大部分的代谢活动, 降低蛋白质和 RNA 的合成速度, 称为严谨反应。是细菌抵御不良条件, 保存自己的一种机制。任何一种氨基酸缺乏或者氨酰-tRNA 合成酶失活时都可以引起严谨反应。

三 λ 噬菌体基因表达的时序控制

λ 噬菌体的线形 DNA 约含有 50 个基因, 组成 4 个操纵子。它是一种温和噬菌体, 其生活周期有溶原期和裂解期, 其中裂解期是组成型反应, 即它总是以相同的趋势发生, 与生长条件无关, 然而, 溶原反应与生长条件有关。在 λ 噬菌体进入细胞后, 是进入溶原期还是进入裂解期取决于由生长条件决定的溶原反应的强弱: 如果生长条件不佳, 溶原反应占优; 如果生长条件较好, 裂解反应占优。

如果进入溶原期, 噬菌体 DNA 首先环化, 前早期基因表达 Cro 蛋白和 N 蛋白。晚早期基因表达整合酶和 cI 阻遏蛋白, 其中 cI 阻止晚期基因表达, 整合酶催化 λ DNA 通过位点特异性重组整合到宿主 DNA 上原噬菌体的形式存在, 随着宿主 DNA 的复制而复制, 不会对宿主细胞造成什么严重的损害, 这期间只有 cI 蛋白表达。如果在溶原期, 宿主细胞出现饥饿、中毒或 DNA 损伤等生存压力, 原噬菌体会被激活, 从溶原期转变成裂解期。在裂解期, 也是噬菌体 DNA 首先环化, 前早期基因表达, 然后是晚早期基因表达。这时 DNA 发生双向 θ 复制。最后是晚期基因表达, DNA 通过滚环复制大量扩

增，新的病毒颗粒装配，宿主细胞裂解。

λ 噬菌体基因表达调控一共使用了 5 种手段：阻遏负调控、自体调控（正负）、抗终止、反义 RNA 控制和 RNA 的水解控制。

7.5.5 教学方法

本单元的教学方法主要采用课堂讲授、举例和讨论的形式进行。

7.5.6 作业安排及课后反思

试做课后的复习思考题；章节作业，章节测验。

7.5.7 课前准备情况及其他相关特殊要求（教师、学生）

教师认真备课；学生上课前对参考教材进行预习。

7.5.8 参考资料（具体到哪一章节或页码）

《现代分子生物学》第 5 版，朱玉贤 等编，第 7 章 原核基因表达调控（p239-p288）

7.6 教学单元六 第 6 章 真核基因表达调控（6 学时）

7.6.1 教学日期

第 16 周 第十四次课（12/16）

第 17 周 第十五次课（12/21）

第 17 周 第十六次课（12/23）

7.6.2 教学目标

掌握真核基因不同的层次调控。

7.6.3 教学内容（含重点、难点）

重点：真核基因调控的一般规律，真核生物染色质水平上的基因表达调控，真核生

物翻译水平上的基因表达调控，翻译后的基因表达调控。顺式作用元件的类型及其与基因表达的关系；反式作用因子中 DNA 识别域的特点；真核基因转录调控的主要模式。

难点：染色质水平上的基因表达调控，翻译水平上的调控。

主要知识点：真核基因的结构，DNA 水平的调控，染色质水平的调控、转录后水平的调控，翻译水平上的基因表达调控，顺式作用元件的类型，反式作用因子。

7.6.4 教学过程

第一节 真核生物基因表达调控的特征

真核基因组和染色体结构更加复杂。基因组要比原核生物大很多，DNA不是裸露的，和蛋白质形成高度压缩的结构，更复杂结构导致真核生物需要更多的调控信息、更复杂的转录起始机制；真核细胞结构复杂，有细胞核、细胞质的区分，还有细胞器，转录和翻译在时空上分开，真核在转录和翻译水平上的调控都很重要；大多数真核生物都是多细胞多组织的复杂结构，除了应对外界环境外，还需要在不同细胞之间调节平衡，细胞内有各种环境。真核生物发育过程更复杂，需要应对不同生长发育阶段表达不同的基因，细胞有分化过程，让不同的细胞执行不同的功能。

真核生物基因表达调控的多层次性：染色质水平（真核生物特有）；转录水平/转录起始水平；转录后水平；翻译水平；翻译后水平。

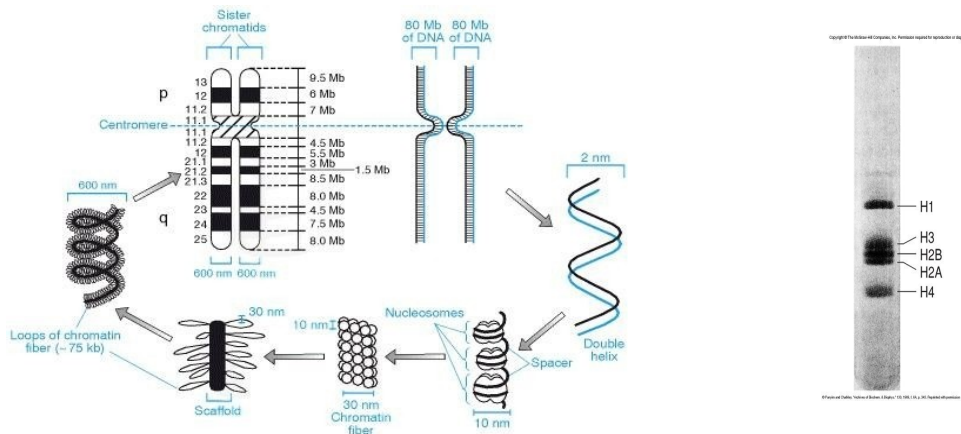
第二节 真核生物染色质结构与基因活性

一、真核生物染色质结构

人体单个细胞内DNA总长度， $3 \times 10^9 \times 0.34 \text{nm} = 1 \text{m}$

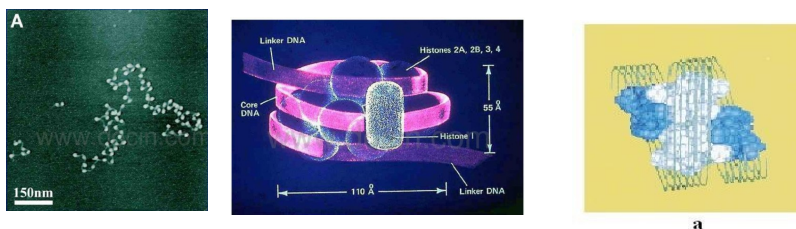
高等动物细胞直径：20-30 μm DNA经历多次折叠、压缩与组蛋白形成核小体（10

nm)；折叠形成30 nm纤维；进一步折叠（600 nm）

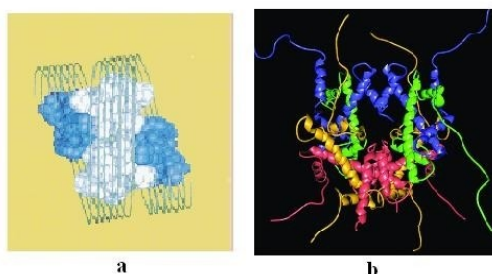


组蛋白 DNA 首先与组蛋白结合，真核生物细胞有 5 种组蛋白：H1、H2A、H2B、H3、H4。组蛋白在细胞内含量丰富，几乎与 DNA 含量相当。组蛋白富含 Arg、Lys 的碱性蛋白质；在中性 pH 条件下带正电荷；是高度保守的蛋白质：H4 最保守、H3 比较保守、H2A、H2B 中度保守、H1 最不保守；是重复基因、连续基因、不加 poly A；可以被修饰：乙酰化、甲基化等。

核小体 胰蛋白酶或高盐处理去除 H1 后，得到念珠状结构，每一个“珠子”称为核小体；直径约 11nm。

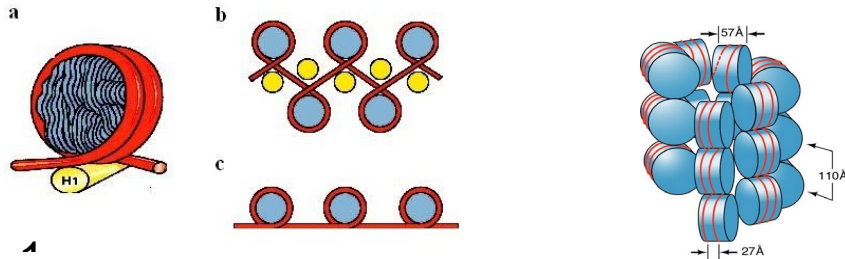


组蛋白核心 H2A,H2B,H3, H4 各 2 分子形成 8 聚体核心；一个中心核： $(H3-H4)_2$ ，两个 H2A-H2B 二聚体。



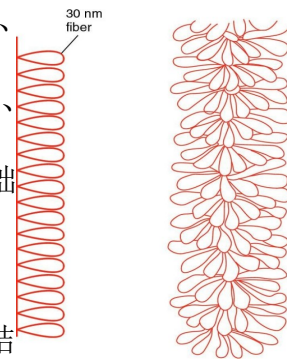
核心组蛋白 3个 α 螺旋、2个环组成；**中心结构域**: 参与组蛋白之间的相互作用、与 DNA 的相互作用；**氨基末端结构域**: 伸展，富含 Lys、是组蛋白的修饰位点；

组蛋白 H1 结合在 DNA 进出核小体的位置附近，使核小体按锯齿形分布，形成染色质纤维，压缩 6-7 倍。



30nm 纤维 由核小体形成的中空的接触螺旋；H1 的作用：没有 H1 时不能形成；6 个核小体一圈螺旋，紧密接触的螺旋。再次压缩 6-7 倍。

染色质的进一步折叠 有丝分裂期的染色质需要进一步折叠、压缩，成为染色体结构；再次压缩 6-7 倍；不同生物、不同染色体、不同状态、不同区域可能有不同的折叠模式；原则是：螺旋的基础上再形成螺旋、高度压缩。



真核生物染色质经过不同层次的折叠形成**高度压缩**的规则结构。真核生物 RNA pol 与启动子的结合受染色质结构的**限制**。真核生物基因转录的活化，首先需要染色质松散，这个过程叫**染色质重塑 (remodeling)**，让 RNA 聚合酶可以接触到启动子区域。真核生物基因调控的第一步，原核生物中无。

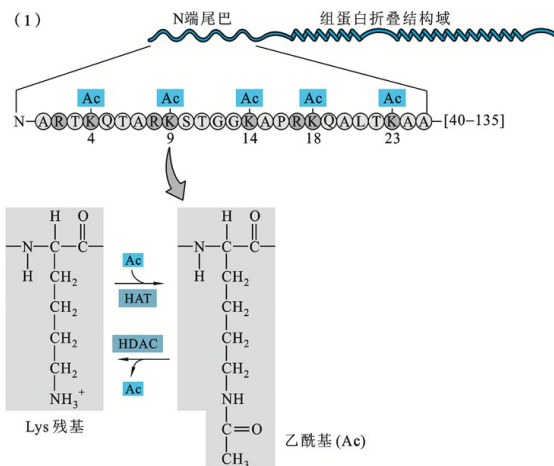
二、组蛋白对基因转录活性的影响

包括：组蛋白本身的影响；组蛋白修饰的影响。

组蛋白与转录因子竞争基因的转录调控区 如果转录因子优先结合，则基因保持活性；如果组蛋白优先结合，则基因活性被抑制。

组蛋白 H1 对基因活性有抑制作用 核心组蛋白与 DNA 形成核小体，导致基因活性的温和抑制；组蛋白 H1 可以大大增强抑制程度，更稳定核小体的结构；可能受到少数转录激活因子(如糖皮质激素受体复合物)的干扰； 活性转录的染色质区域对 DNase 更敏感；活跃基因的控制区域则是 DNase 超敏感的。

组蛋白的乙酰化修饰 (CH₃CO-) 对转录活性的调节：未乙酰化的组蛋白可以抑制转录；乙酰化的组蛋白抑制转录的能力减弱；组蛋白和 DNA 之间作用靠正负电荷静电作用，组蛋白富含 Lys, Arg, 带正电荷。**乙酰化**后，组蛋白电荷减少，会减弱和 DNA 的相互作用，结构稳定性降低，**基因的活性增强**。

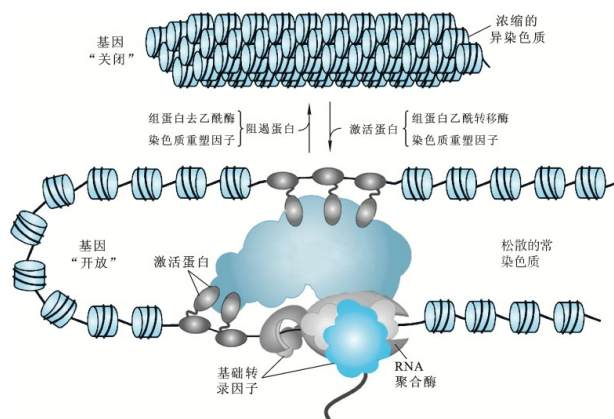


未乙酰化的组蛋白 H4 N 末端碱性区域与 H2A-H2B 的酸性区域以及 DNA 相互作用，稳定核小体结构；乙酰化中和了组蛋白 H4 N 末端碱性区域的正电荷，阻止核小体交联。

组蛋白乙酰转移酶 (HAT) A 型 HAT: 细胞核，调节基因表达；B 型 HAT: 细胞质，乙酰化新合成的组蛋白；B 型 HAT 只能识别新合成的未乙酰化的组蛋白；A 型 HAT 可以识别部分乙酰化的组蛋白。

组蛋白去乙酰化酶 核心组蛋白的乙酰化可以激活转录，去乙酰化产生抑制转录。

效应。



除了去乙酰化以外，还可以形成新的组蛋白共价修饰（如**甲基化**），来**抑制**基因转录活性；去甲基化，**激活**基因转录。

二、DNA 甲基化对基因转录活性的影响

真核生物 DNA 的甲基化位点主要是 CpG 二核苷酸之中的 C，甲基供体为 SAM，由 DNA 甲基化酶催化，C 甲基化后成为 5-甲基胞嘧啶。CpG 序列在基因组中的分布并不均匀，它们通常成簇存在，形成 CpG 岛。CpG 岛通常位于基因的启动子附近或内部。

甲基化程度与基因活性相关：非活性基因启动区的甲基化程度很高，处于活化状态的基因则甲基化程度较低。DNA 的甲基化与组蛋白的脱乙酰化有关，甲基化的 CpG 序列可招募组蛋白脱乙酰酶，去除组蛋白上的乙酰基团，抑制基因表达。DNA 甲基化使基因失活；去甲基化使基因恢复活性。

四、常染色质与异染色质

异染色质比常染色质压缩得更紧密；异染色质区的基因转录被抑制、常染色质区的基因具有转录活性；常染色质区的组蛋白是乙酰化的，异染色质区的组蛋白则乙酰化不足

第三节 转录激活因子对转录的影响

真核生物的基因转录除了需要活化染色质外，还需要活化基因；真核生物 RNA 聚合酶单独不能激活转录，需要其他蛋白的帮助，基因转录的调节蛋白很多，以正调节为主。

转录因子：DNA 转录 RNA 时，所需要的除 RNA 聚合酶以外的所有蛋白质因子。多个转录激活因子参与调节，提高调节的特异性。

在转录水平上的基因表达调控。真核生物的蛋白质基因的转录除了启动子、RNA 聚合酶 II 和基础转录因子以外，还需要其他顺式作用元件和反式作用因子的参与。

参与基因表达调控的主要顺式作用元件有：启动子、增强子、沉默子、绝缘子；参与基因表达调控的反式作用因子也称为转录因子，它们包括激活蛋白、辅激活蛋白、阻遏蛋白和辅阻遏蛋白。

基础转录因子（basal transcription factors）/ 通用转录因子（general transcription factors）：帮助 RNA 聚合酶识别启动子元件，实现一般水平转录。

转录激活因子（transactivators）：识别增强子，实现高水平转录。转录因子与启动子元件相互作用，转录激活因子与增强子相互作用；实际使用时转录因子、转录激活因子叫法上没有明确区别。

辅激活蛋白缺乏 DNA 结合位点，但它们能够通过蛋白质与蛋白质的相互作用而行使功能，作用方式包括：招募其他转录因子和携带修饰酶（如激酶或 HAT）到转录复合物而刺激激活蛋白的活性。

辅阻遏蛋白也缺乏 DNA 结合位点，但同样通过蛋白质与蛋白质的相互作用而起作用，作用机理包括：掩盖激活蛋白的激活位点、作为负别构效应物和携带去修饰酶去中和修

饰酶（如磷酸酶或 HDAC）的活性。

一、转录激活因子的结构

DNA 结合结构域：与 DNA 结合。

转录激活结构域：和其他转录因子、RNA 聚合酶相互作用所有转录因子都含这两个结构域。

二聚化结构域：促进形成二聚体的结构域。

效应分子结合位点： 和小分子结合调节转录激活活性。

1、DNA 结合结构域

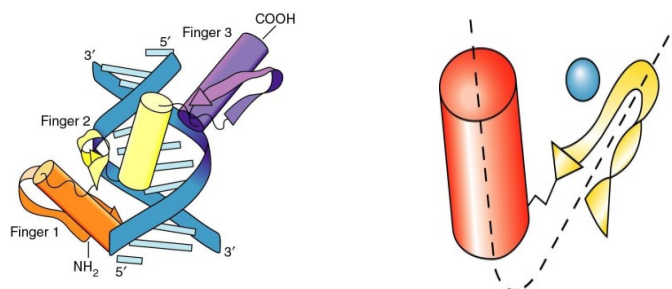
每一个 DNA 结合结构域都含有一个 DNA 结合模体（motif）；模体是结构域的一部分，具有特定的形状以保证和特定的 DNA 序列特异结合；3 类：含锌模块（modules）；同源结构域（homeodomain）；bZIP 和 bHLH 模体

1) 含锌模块

含有1个或几个锌离子，通过 α -螺旋与DNA大沟相互作用；包括：锌指结构（大多数转录激活因子结构域都含有）；GAL4 中的锌模块；核受体中的锌模块等。

a 锌指结构

由一个锌离子、两个Cys和两个His共同形成的指状结构域（ C_2H_2 ）；1985年在转录因子TF III A中发现；30个氨基酸残基组成，包括2个Cys、2个His；形成1个反平行式 β 折

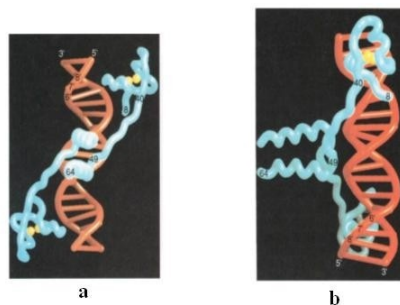


叠、1个 α 螺旋；Cys位于 β 折叠中，His位于 α 螺旋中。Cys、His都可与锌离子形成配位键。一个转录因子中常包含多个锌指结构。

锌指结构与 DNA 结合的特异性依赖于氨基酸与碱基的直接作用；不同的锌指蛋白具有不同的 DNA 结合特异性；锌指结构中的 β -折叠与 DNA 的一条链相互作用，帮助 α 螺旋与 DNA 大沟的相互作用；锌指蛋白具有多个 DNA 结合结构域。

b GAL4的DNA结合模体

GAL4 是酵母中的转录激活蛋白。GAL4 的 DNA 结合模体由 1-65 位氨基酸组成；其中含有 6 个 Cys、2 个锌离子(C_6)；可以形成二聚体、65-94 位为二聚化模体；依靠 α 螺旋与 DNA 相互作用。



c 核受体的DNA结合模体

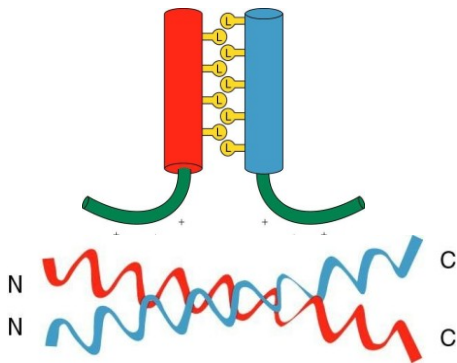
是激素受体；两个含锌模块：1 个负责与 DNA 结合（形成 α 螺旋与 DNA 大沟相互作用）、1 个负责二聚化；每个模块由 4 个 Cys、2 个 His、2 个锌离子组成 (C_4H_2)；含有激素结合结构域；核受体转录激活活性的调节具多样性；

2) **同源结构域** 是同源异型框 (homeobox) 中的 DNA 结合结构域，同源异型框是一类转录激活因子，最早在果蝇中发现；含有 3 个 α 螺旋；通过第 3 个螺旋与 DNA 大沟相互作用。

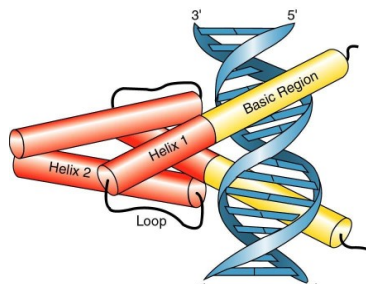
3) **bZIP 和 bHLH 模体** 结构相似的两类。

b: basic domain, 碱性区域, 是 DNA 结合模体 ZIP: leucine zipper, 亮氨酸拉链、是二聚化模体 HLH: helix-loop-helix, 螺旋-环-螺旋、二聚化模体。

bZIP 每个蛋白质单体含有 1 个 α 螺旋; Leu 或其它疏水性氨基酸被 7 个氨基酸残基隔开, 位于螺旋的同一侧; 两个单体靠疏水相互作用二聚化, 象拉链, 叫亮氨酸拉链; 两个碱性区域与 DNA 大沟相互作用;



bHLH, basic helix-loop-helix 两个单体通过螺旋-环-螺旋模体二聚化; 螺旋 1 (长螺旋) 含有碱性结构域, 与 DNA 大沟相互作用;



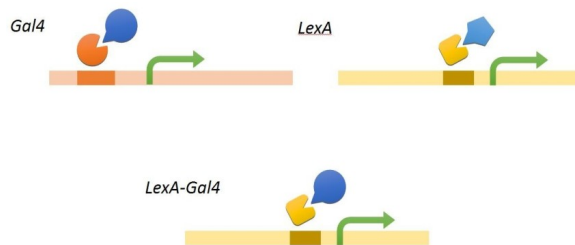
DNA 结合蛋白的作用特点 依靠 α 螺旋中的氨基酸残基与 DNA 大沟中的碱基直接作用。可形成二聚体, 不同的 DNA 结合蛋白还可以形成异二聚体, 异二聚体的形成可以增加转录调控的多样性;

2、转录激活结构域

了解相对较少; 已知的三种常见的激活结构域: 酸性结构域: GAL4 (11/49); 富含

谷氨酰胺的结构域：SP1（约 25%）； 富含脯氨酸的结构域：CTF（19/84）

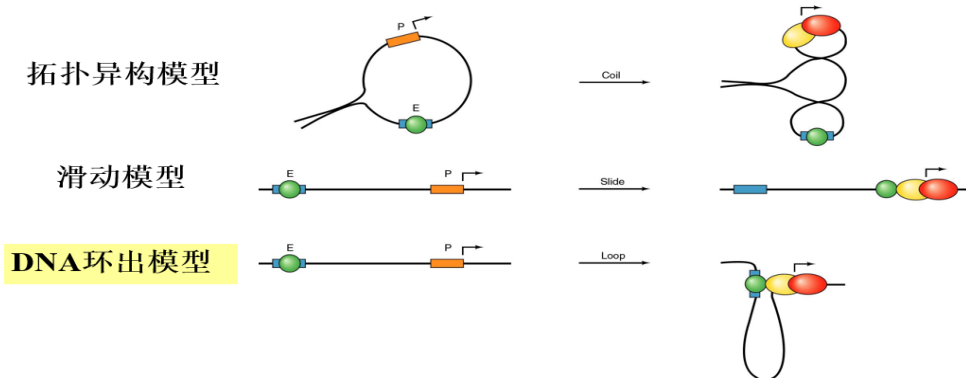
转录激活因子中各结构域彼此独立地发挥作用，不同来源的 DNA 结合结构域、转录激活结构域可相互组合。



二、转录激活因子的作用机制

转录因子与启动子元件相互作用； 转录激活因子与增强子相互作用；

启动子与增强子 增强子无位置的限制（可近可远）； 无方向性（倒转后仍有效）； 增强子的远距离作用

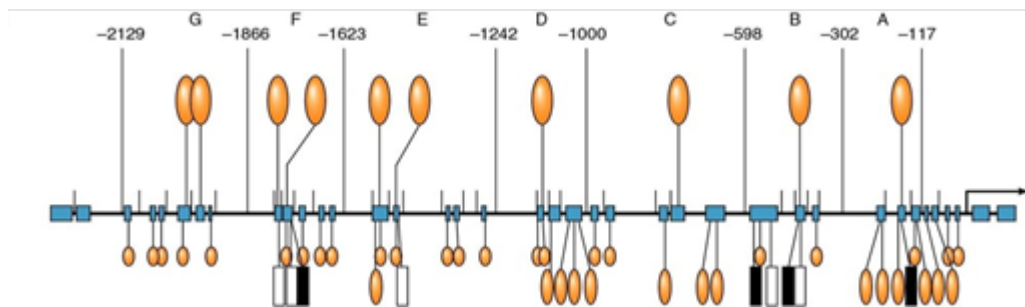


环出模型，让相聚很远，结合在增强子上的转录激活因子和结合在启动子上的 RNA 聚合酶转录因子等形成的转录复合物相互作用。

多个增强子之间的协同作用 许多基因有多个增强子，可以应答多种刺激；DNA 环出机制可以使结合在每个增强子上的转录激活因子靠近启动子，以协同方式刺激转录。

多个增强子的存在可以使基因对激活因子的不同组合做出不同的应答，使细胞对不同组织、不同发育时期的基因表达进行精细的调控，决定基因在不同时间、不同部位表

达。



海胆 *Endo16* 基因

绝缘子 (insulator) 增强子可以远距离作用，那么如何阻止不当激活？在果蝇、



哺乳动物中发现存在绝缘子；成对出现，可以阻断邻近的顺式元件对所界定的基因的调控作用。其作用可能依赖于相应的反式作用因子，具体机制不清。

真核生物转录激活的一般过程 首先，染色质重塑使染色质结构松弛，相关各种蛋白才能和 DNA 结合，包括转录激活因子与增强子结合；激活因子再与其它蛋白质相互作用，如与基础转录因子、与 RNA 聚合酶相互作用；有时，激活因子通过介导因子与 RNA pol 及基础转录因子相互作用；促进转录起始复合物形成。

转录激活因子的活性受到多种方式的调节。与配体结合；在细胞内定位的改变；磷酸化与去磷酸化的调节；与抑制蛋白的结合或解离。

第四节 转录后水平的基因表达调控

mRNA 的选择性拼接；RNA 的编辑；RNA 的转运。见转录章节

第五节 翻译水平的基因表达调控

真核生物转录翻译分开，翻译水平的调控重要性增加；对原核，转录水平调控是主要的

翻译水平的调控对长基因而言更为重要；长基因转录需要的时间长，转录后加工时间长，如果从转录水平调控， 应答太慢。

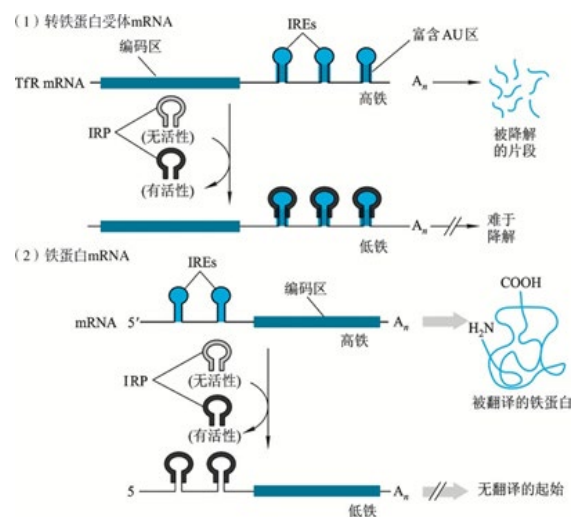
翻译水平的调控对无核细胞而言更为重要。有些细胞分化过程中会丢失细胞核，不能进行转录水平的调控，只能进行翻译水平的调控

真核生物翻译水平的调控。 一、mRNA 的稳定性； 二、翻译的起始调控； 三、mRNA 的选择性翻译； 四、RNA 干扰。

一、mRNA 的稳定性对基因表达的影响

mRNA 转录速度不变但稳定性增加，也可以增加蛋白质的表达量。

催乳素选择性稳定酪蛋白的 mRNA，使酪蛋白含量增加；哺乳动物细胞内铁离子的动态平衡：转铁蛋白受体（铁输入蛋白），铁蛋白（铁贮存蛋白）；调节铁蛋白 mRNA 的翻译速度，调节转铁蛋白受体 mRNA 的稳定性。



细胞内铁浓度变化与铁蛋白或转铁蛋白受体在翻译水平上表达调控的关系 mRNA 上的铁离子应答元件 (IREs)，位于铁蛋白的 5'-UTR，转铁蛋白受体的 3'-UTR；铁蛋白的 IREs 受铁离子调节，促进 mRNA 的翻译；转铁蛋白受体的 IREs 受铁离子调节，

改变 mRNA 的稳定。

二、翻译的起始调控

起始因子的磷酸化调节翻译起始：起始因子 eIF2 的磷酸化调节；起始因子 eIF4E 的磷酸化调节；起始因子 eIF4E 结合蛋白的磷酸化调节

网织红细胞中血红蛋白 mRNA 翻译调节：以保证血红蛋白的量与血红素/铁的含量相当。无细胞核。抑制翻译的起始，蛋白表达量下降



起始因子 eIF4E 的磷酸化调节 起始因子 eIF4E 与帽子结构结合；磷酸化的 eIF4E 与帽子结构的亲和力是非磷酸化的 eIF4E 的 4 倍。

三、mRNA 的选择性翻译对基因表达的调控

原核生物通过操纵子控制相关蛋白的合成比例；真核生物通过选择性翻译控制相关蛋白的合成比。

翻译起始因子与不同 mRNA 的亲和力不同，调节不同 mRNA 的翻译水平：血红蛋白 α 亚基和 β 亚基的合成，有 4 个 α 亚基基因、2 个 β 亚基基因。与 β 亚基基因的亲和性更高，

四、RNA 干扰 (RNA Interference), RNAi

RNA 干扰是指通过**双链 RNA** 使目的 mRNA 降解，从而特异性地抑制目的蛋白表

达的现象。依赖同源性。

98 年报道, [The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006](#)。

RNAi 的**生物学意义**——目前普遍认为, 它相当于一种免疫系统, 起着保卫基因组的作用, 它能够防止外来的有害基因或 病毒基因整合到基因组中, 此外, 它还参与基因表达的调控。

7.6.5 教学方法

本单元的教学方法主要采用课堂讲授、举例和讨论的形式进行。

7.6.6 作业安排及课后反思

试做课后的复习思考题; 章节作业, 章节测验。

7.6.7 课前准备情况及其他相关特殊要求 (教师、学生)

教师认真备课; 学生上课前对参考教材进行预习。

7.6.8 参考资料 (具体到哪一章节或页码)

《现代分子生物学》第 5 版, 朱玉贤 等编, 第 8 章 真核基因表达调控 (p289-p352)

8. 学生课程学习要求

8.1 学生自学的要求

学生上课前, 需对课本进行预习。预习时可参考本大纲的内容进行快速阅读。课后, 学生需对课堂上重点强调的内容进行复习, 以达到熟练掌握理论知识的目的。

8.2 课外阅读的要求

课外, 对于参考教材中的内容, 特别是课堂上进行重点强调、补充的内容可通过查阅相关的书籍, 或者通过网络进行相关知识的延伸阅读和了解, 以达到扩充知识面的目的。

8.3 课堂讨论的要求

对老师提出的讨论题目结合所学知识、自身经验等进行认真思考，积极参与，踊跃发言。在整个讨论过程中，教师不得限制学生的发言，可适当地进行点拨，从而达到最大限度调动学生学习本门课程的积极性，启发学生的思考能力的目的。

8.4 课程实践的要求

按照课程的安排要求，学生需准时参加，不得无故迟到、早退甚至旷课，认真完成课程相关的专题汇报。对于专题汇报，需先进行大组讨论，确定总的中心思想和具体实施途径后，再查阅文献具体实施。

9. 课程考核方式及评分规程

9.1 出勤（迟到、早退等）、作业、报告等的要求

对于教师：不得无故调课、停课、迟到和早退，且至少需在每堂课开始前 15-20 分钟到达上课地点，检查多媒体教学设备及课件播放情况是否正常，若有问题需及时调整。

对于学生：要求提前至少 5 分钟到达教室，每堂课严格考勤。若无故缺课达到本门课程 1/3 学时的，取消其考试资格，该门课成绩为不合格。

课堂专题汇报和讨论以班级大作业的形式布置，鼓励学生积极认真地准备，教师需鼓励大家积极发言、并进行点评。

9.2 成绩的构成与评分规则说明

本门课程成绩构成如下：期末考试卷面成绩占 60%，作业占 30%，考勤占 10%。

课程成绩=卷面总成绩×60%+作业成绩×30%+考勤×10%。

9.3 考试形式及说明（含补考）

考试形式为闭卷形式，相关要求按照四川轻化工大学考试相关要求执行。

10. 学术诚信规定

10.1 考试违规与作弊

考试违规和作弊者，按照四川轻化工大学有关规定进行处理。

10.2 杜撰数据、信息等

分子生物学教学没有开设实验课，杜撰数据和信息情况应该很少会出现。

10.3 学术剽窃等

分子生物学教学不涉及实验，应该不会有学术剽窃问题。

11. 课堂规范

11.1 课堂纪律

按照四川轻化工大学关于课堂纪律的要求执行。

教师认真授课，上课时不得接听或拨打电话，不得讲授与课程无关的内容，在整个教学过程中需维持课堂良好的纪律，以保证教学质量。

学生认真听讲，积极踊跃发言，在教师授课时，对于不懂的或有争议的问题，可以随时举手打断老师，进行讨论式的学习和讲解。不得在上课时打闹，吃零食，玩手机，做任何与课程无关的事。

11.2 课堂礼仪

教师和学生的课堂礼仪按照四川轻化工大学关于课堂礼仪的规定执行。总的要求是教师应衣着规范，干净整洁，普通话标准，给人为人师表的形象，如无特殊情况，不得坐着授课；学生同样应衣着整齐，不奇装异服，应具备大学生应有的青春风貌。

12. 课程资源

12.1 教材与参考书

《现代分子生物学》第5版，朱玉贤 李霞 郑晓峰 郭红卫 编，高等教育出版社

12.2 专业学术专著

《基础分子生物学》第3版，郑用璉 主编，高等教育出版社

《分子生物学》（第三版）中译本，Phil Turner, Alexander Mclellan, Andy Bates & Mike White 编，刘进元，刘文颖 译，科学出版社

分子生物学（原书第五版）[美] Robert F. Weaver 著，郑用璉等译 科学出版社

12.3 专业刊物

中国生物化学与分子生物学报

生物化学与生物物理进展

生物技术通报

微生物学报

12.4 网络课程资源

百度文库（地址：<http://wenku.baidu.com>）

小木虫论坛（地址：<http://emuch.net/bbs>）

丁香园（地址：<http://www.dxy.cn>）

中国大学 MOOC（地址：<https://www.icourse163.org>）

12.5 课外阅读资源

图书馆的相关资源

电子图书馆中的中国知网、万方的相关资源。

13. 教学合约

13.1 教师的师德师风承诺

为了更好地贯彻国家的相关规定，履行教师的职业道德，塑造良好的教师形象，我承诺在整个教学过程中将始终遵守《教师职业道德规范》，教书育人，爱岗敬业；认真执行《中国教育改革和发展纲要》及《教师法》等有关法律法规；积极参加教改实验和科研，探索更好的教育教学方法；关爱学生，尊重学生，理解和亲近学生，不对学生进行体罚，杜绝任何有损学生身心健康的行为；自觉遵守学校各项规章制度和工作纪律，以德立身。

13.2 阅读课程实施大纲，理解其内容

学生应认真阅读课程实施大纲，如有异议或建议，可以向授课教师提出，教师根据实际情况做修改和调整；如无异议，则视为同意遵守课程实施大纲当中所确定的责任与义务。

13.3 同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望

课程实施大纲编写完成后旨在提高教学规范和效率，学生需按照达到本课程实施大纲所要求的标准进行学习。

14. 其他说明

无