

Chapter 12 Regulation of Metabolism (4h)

【教学目的】

通过本章教学，使学生掌握基因表达的特点；原核生物乳糖操纵子及调节机制。熟悉物质代谢的三级水平调节；真核基因表达调节特点。了解物质代谢的特点和相互联系；代谢调节的生物学意义

【重点难点】

重点：各种代谢途径之间的关系；酶活性的调节。

难点：基因表达调控；操纵子的诱导和阻遏。

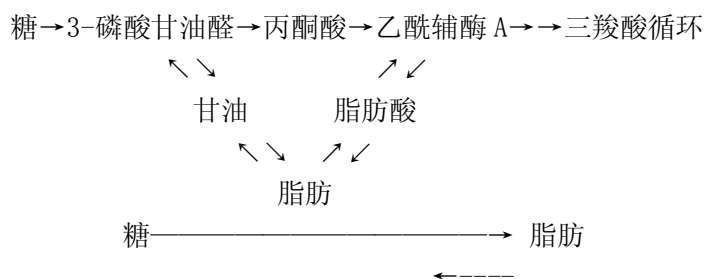
【教学内容】

第一节 物质代谢的相互联系(The Contact of Metabolic Pathways)

糖、脂肪和蛋白质三大物质代谢是动态生化的核心内容，也是整个生物化学课程的重点部分。前面我们已经分门别类地介绍了每一种物质的代谢途径，但是这些途径不是孤立的，而是通过某些中间代谢物使各代谢途径相互沟通，形成一个经济有效、运转良好的代谢网络。

(一) 代谢途径交叉形成网络

1. 糖代谢与脂类代谢的相互关系(The Contact Between Carbohydrate Metabolism and Lipid Metabolism)



2. 糖代谢与蛋白质代谢的相互关系(The Contact Between Carbohydrate Metabolism and Protein Metabolism)

大多数 AA 可经转氨基作用生成相应的 α -酮酸，经糖分解途径氧化或异生为糖，这些 AA 称为生糖 AA；Leu、Lys、Trp、Tyr、Phe 为生酮 AA，其中 Tyr 和 Phe 为生糖兼生酮 AA。

糖代谢生成的 α -酮酸也可经转氨基作用的逆反应转变成相应的 AA（动物体内只能形成非必需 AA）

3. 脂类代谢与蛋白质代谢的相互关系(The Contact Between Lipid Metabolism and Protein Metabolism)

生糖生酮 AA 均可以转变为脂肪，脂肪分解掺入到糖代谢途径后也可以转变为非必需 AA 的碳链骨架。

(二) 代谢紊乱——以糖尿病的生化为例

糖尿病是由于胰岛 B 细胞分泌胰岛素不足或胰岛素受体缺乏所导致的物质代谢紊乱。
胰岛素是体内唯一降低血糖水平的激素。

胰岛素的作用机制——**增加血糖去路** **减少血糖来源**

- ① 促进葡萄糖转运进入肝外细胞；
- ② 加速糖原合成，抑制糖原分解；
- ③ 加快糖的有氧氧化；
- ④ 抑制肝内糖异生；
- ⑤ 减少脂肪动员。

因此，当胰岛素缺乏，可发生

(1) 糖代谢变化

葡萄糖利用降低，糖异生加强 -----高血糖及糖尿，细胞饥饿

(2) 蛋白质代谢变化

分解加强，氨基酸异生成糖 -----负氮平衡、消瘦、易感染、免疫力下降

(3) 脂代谢变化

脂肪动员加强，酮体生成增多 -----高脂血症、酮症

晚期总体表现为三多一少症状：多饮、多食、多尿和消瘦。

(三) 分解代谢和合成代谢的单向性

(四) ATP 是通用的能量载体

(五) NADPH 以还原力形式携带能量（专一用于还原性生物合成）

(六) 代谢的基本要略在于形成 ATP、还原力和构造单元用于生物合成。

第二节 机体内代谢调控的不同水平

一、酶水平调节(Regulation of Enzyme Level)

1. 酶促反应的前馈和反馈（代谢物和产物、正反馈和负反馈）
2. 产能反应与需能反应的调节（ATP、ADP 和磷酸盐）
[ATP]/[ADP][Pi] ——ATP 系统的质量作用比，变构调节信号
3. 酶活性的特异激活剂和抑制剂
4. 蛋白酶解（酶原激活；激素前体的激活）
5. 别构调节作用(通过别构酶的别构效应来实现)
6. 酶的共价修饰与连续激活

二、细胞水平调节（酶在细胞内的集中存在与隔离分布）

三、激素水平调节（简介）(Regulation of Hormone Level)

四、神经水平调节（自学）(Regulation of Nerve Level)

第三节 基因表达的调节(Regulation of Gene Expression)

基因：指一段编码蛋白质多肽链和功能 RNA 的 DNA（某些病毒基因为 RNA）。

基因表达：即是遗传信息转录和翻译的过程。

基因表达的调节：转录水平调节和翻译水平调节。

基因表达的特性：时间特异性（时序性）和空间特异性

基因表达调节的生物学意义：适应环境，维持生长和增殖，维持个体发育与分化

基因表达的多级调节：原核生物基因调节主要在转录水平；

真核生物则在不同水平进行。

组成型表达（constitutive gene expression）：指基因在一个个体的几乎所有细胞中持续表达。这些基因常称为管家基因（housekeeping gene）。管家基因无论表达水平高低，较少受到环境因素的影响。在基因表达研究中，常作为对照基因，如 β -actin 基因

调节型表达—诱导表达和阻遏表达：在特定环境信号刺激下，基因被激活，基因表达增强。这种基因称为可诱导基因。这个过程称为诱导（induction）。

在特定环境信号刺激下，基因被抑制，基因表达降低。这种基因称为可阻遏基因。这个过程称为阻遏（repression）。

一、原核生物基因表达的调节—操纵子(Regulation of Prokaryote Gene Expression — Operon)

原核生物基因组特点：功能相关的基因串在一起，一个 mRNA 分子中含有多个结构基因，为多顺反子。有基因重叠现象。

原核生物基因表达过程：

1. 操纵子模型

操纵子：基因表达的协调单位，包括在功能上彼此有关的结构基因和控制部位（启动子和操纵基因）所组成。

1961年，法国科学家莫诺（J·L·Monod, 1910-1976）与雅可布（F·Jacob）发表“蛋白质合成中的遗传调节机制”一文，提出操纵子学说，开创了基因调控的研究。四年后的1965年，莫诺与雅可布即荣获诺贝尔生理学及医学奖。

莫诺与雅可布最初发现的是大肠杆菌的乳糖操纵子。这是一个十分巧妙的自动控制系统，这个自动控制系统负责调控大肠杆菌的乳糖代谢。

乳糖可作为培养大肠杆菌的能源。大肠杆菌能产生一种酶（叫做“半乳糖苷酶”），能够催化乳糖分解为半乳糖和葡萄糖，以便作进一步的代谢利用。编码半乳糖苷酶的基因（简称 z ）是一个结构基因（structural gene）。这个结构基因与操纵基因共同组成操纵子。操纵基因受一种叫作阻遏蛋白的蛋白质的调控。当阻遏蛋白结合到操纵基因之上时，乳糖会起诱导作用，它与阻遏蛋白结合，使之从操纵基因上脱落下来。这时，操纵基因开启，相邻的结构基因也表现活性，细菌就能分解并利用乳糖了，这样，乳糖便成了诱导半乳糖苷酶产生的诱导物。

当培养基中含有充分的乳糖，同时不含葡萄糖时，细菌便会自动产生半乳糖苷酶来分解乳糖，以资利用。当培养基中不含乳糖时，细菌便自动关闭乳糖操纵子，以免浪费物质和能量。

2. 降解物阻遏

调节基因的产物可以是负调节物（如阻遏蛋白），也可以是正调节物，它们与操纵基因作用，关闭或打开结构基因的表达

cAMP 能促进许多原核生物的基因表达

cAMP 可以活化环腺苷酸受体蛋白 (cAMP receptor protein, CRP), CRP 作为一种广谱性的正调节物, 结合于被调控的启动子上, 促进 RNA 聚合酶与启动子的结合, 从而促进转录的进行。

葡萄糖效应: 培养基中葡萄糖含量较高时, 细菌首先利用葡萄糖, 阻遏利用其它底物的酶类的合成。

原因: 葡萄糖的降解物可以抑制腺苷酸环化酶的活力, 并激活磷酸脂酶, 因而降低 cAMP 的水平, 使这些酶的基因不能转录。

因此, CRP 又称降解物基因活化蛋白 (catabolite gene activator protein, CAP)。受 cAMP-CRP 调节的操纵子 (既代谢降解物敏感的操纵子) 包括许多负责糖类分解代谢的诱导性启动子, 如乳糖操纵子, 半乳糖操纵子, 阿拉伯糖操纵子等, 以及负责氨基酸合成代谢的可阻遏的操纵子, 如 Ile-Val 操纵子 (iLV)。

调节子: 受一种一种调节蛋白所控制的几个操纵子系统, 这些操纵子通常都属于同一个代谢途径或与同一种功能有关。

综合性调节子: 一种调节蛋白控制几个不同代谢途径的操纵子, 如 cAMP-CRP 对各种分解代谢和合成代谢的调控系统。

阻遏和衰减机制: 作用机制完全不同。

操纵序列是阻遏蛋白的结合位点。当阻遏蛋白结合到操纵序列上时, 会阻碍 RNA 聚合酶与启动子的结合, 或是 RNA 聚合酶不能沿 DNA 向前移动, 阻碍转录。这种调节称为负调节。如激活蛋白 (activator) 可结合启动子邻近的 DNA 序列, 促进 RNA 聚合酶与启动子的结合, 增强 RNA 聚合酶的活性。这种调节称为正调节。

不同 mRNA 翻译能力的差异

SD 序列、常用密码子和稀有密码子、操纵子协同表达。

翻译阻遏作用

按其自身需要的速度合成。如核糖体蛋白质, 能和自身的 mRNA 起始控制部位相结合而影响翻译。

反义 RNA 的作用: 可以通过互补序列与特定的 mRNA 相结合 (SD 序列和起始密码子) 从而抑制 mRNA 的翻译。(具有理论意义和实践意义)

二、真核生物基因表达的调节 (Regulation of Eukaryote Gene Expression)

真核生物基因组特点

DNA 分子有多个, 以染色质 (或染色体) 形式存在。

有重复序列

单拷贝: 一次或少数几次, 结构基因。

中度重复: 几十次~几千次, rRNA 和 tRNA 基因。

高度重复: 几百万次 (少于 10bp) 与调控 (调控基因)、染色体结构形成有关。

有断裂基因: 被内含子隔开。

1. 转录前水平调节

(1) 高等生物的细胞具有全能性

细胞质中存在决定分化状态的某些控制因子。

(2) 通过改变 DNA 序列和染色质结构从而影响基因表达

染色质丢失

基因扩增 (如 rDNA、癌基因)

基因重排（失去、转移）

染色体 DNA 的修饰和异染色质化

甲基化后能关闭某些基因活性

异染色质与常染色质：异染色质为凝缩状态的染色质，为非活性转录区。

2. 转录活性的调节

(1) 染色质的活化

调节分子：识别基因的特殊部位并改变染色质的结构使其疏松化，其他调节物进一步影响基因活性。

超敏感位点：转录活性区很少甲基化

染色质改建：组蛋白乙酰基转移酶（A 型和 B 型）使组蛋白 Lys 残基乙酰化。

(2) 启动子和增强子（促进转录的序列）、沉默子、绝缘子

启动子：DNA 分子上结合 RNA 聚合酶并形成转录起始复合物的区域，在许多情况下还包括促进这一过程的调节蛋白质结合位点。

TATA 框、CAAT 框、GC 框均属上游控制元件。

增强子：远距离调节启动子以增强转录速率的 DNA 序列。（特点和作用机制）

沉默子：远距离调节启动子以降低转录速率的 DNA 序列。

绝缘子：可阻止增强子对区域外启动子的影响。

(3) 顺式作用元件和反式作用因子

顺式作用元件：指对基因表达有调节活性的 DNA 序列，其活性只影响与其自身同处一个 DNA 分子上的基因，通常不编码蛋白质，多位于基因侧或内含子中。

反式作用因子：是指能直接或间接地识别或结合在各顺式作用元件 8~12bp 核心序列上，参与调控靶基因转录效率的一组 DNA 结合蛋白。

【思考题】

- 1、哪些化合物是联系糖、脂、蛋白质和核酸代谢的重要物质？为什么？
- 2、举例说明代谢调节的反馈调节。
- 3、真核基因表达调节的特点是什么？
- 4、什么是酶活性的共价修饰调节。
- 5、何谓操纵子？根据操纵子模型说明酶的诱导和阻遏