

3

扩展阅读



3.1

基因调节：开放启动子区进行灵活的基因表达调节

如果世界真如我们想象中那么简单，那么核小体就只是基因转录的抑制物，当RNA聚合酶行进至此处时，核小体就会被移除。事实却并非如此，一篇研究酵母启动子区核小体结合模式的文章指出，实际上核小体可能起到辅助调节基因表达的作用，可能会决定细胞能否快速地对内部信号和外部信号作出反应。

Tirosh和Barkai最近完成了酿酒酵母全基因组上核小体结合位点的分布图谱。根据这张图谱，研究人员找到了核小体在启动子区域的结合位置与基因在不同情况下表达的强度、与基因表达的调节弹性之间的关系。与预计的一样，在转录起始位点(transcription start site, TSS)上游150bp处核小体的数目越多，基因的表达水平就越低。但出人意料的是，无论基因表达是发生上调还是下调，结合在启动子区的核小体越多，基因表达的调节弹性也就越大。

尽管总的转录水平取决于启动子区核小体的绝对数目，但表达的调节弹性却是由核小体的精确排列形式所决定的。一项研究对核小体在临近或远离TSS的区域的分布进行了分析，发现了两类启动

子：对于表达调节弹性较小的启动子，核小体通常较多地分布在远离TSS的区域，在临近TSS的区域分布较少；而对于表达调节弹性较大的启动子，情况恰好相反，弹性越高的启动子，起始位点附近核小体的密度越大，在其它位点的分布则越平均。在人类的6种细胞系中，启动子结构与转录弹性之间的关系也惊人地相似。另外，在人类和酵母中表达弹性较高的基因都具有一些共同的特征，例如核小体周转率高等，这可能有助于转录因子与启动子的结合。

这种在启动子区发现的、核小体分布的物种间的保守性与早前Mavrich、Jiang等人发表的一篇文章所得出的结论琴瑟相和。Mavrich他们勾勒了黑腹果蝇核小体的高分辨率分布图谱，分析显示黑腹果蝇TSS附近核小体的定位与酵母的一样。

新研究的成果为我们认识基因表达调节又增添了一个新的视角，表明基因的一些基本特性，如决定表达多样性的结构等，都在启动子区通过适应的、保守的表观遗传调控机制根深蒂固地存在。

原文检索：<http://www.nature.com>.

筱玥/编译

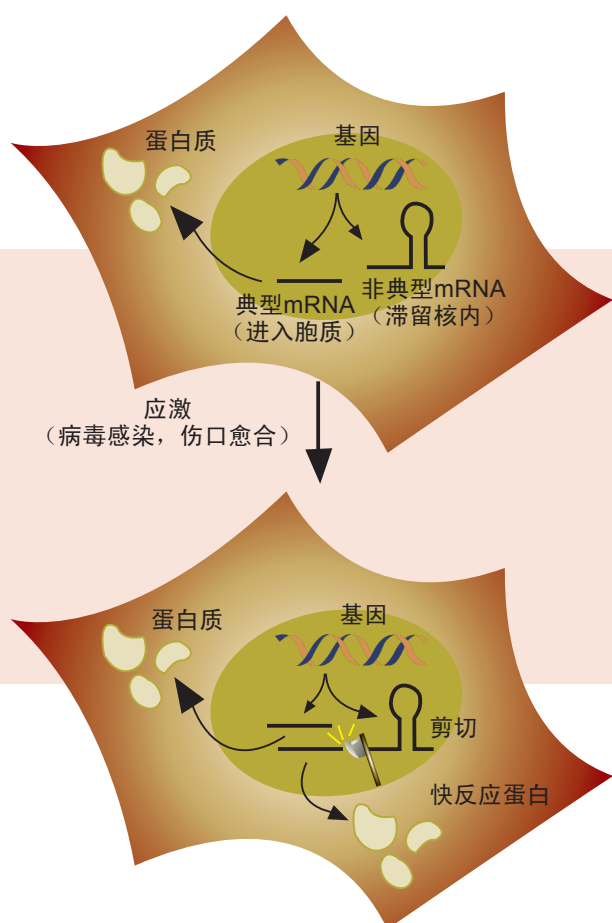
3.2 研究人员发现新型基因调节机制

发现了一种新的信使RNA分子，该mRNA分子是细胞在病毒感染等应激状态下，由非编码RNA转变而来。该成果揭示了一种“剪切后再发挥作用”的作用机制，该机制可能参与人类及多种物种基因表达的调控。据预测，对该机制的深入研究将会对生物学及生物学产生深远的影响。

分子生物学的中心法则就是基因DNA转录成信使RNA，信使RNA再翻译为蛋白质。对转录及翻译的调控最终决定了某基因是开放表达出蛋白质还是被关闭失活。大部分信使RNA一旦生成就被转运出细胞核进入细胞质中，在细胞质中作为模板翻译出蛋白质。

然而几年前，冷泉港实验室的David Spector研究小组注意到，在标准生长条件下，有一群信使RNA分子滞留在核内，是绝不会转运到细胞质中去的，这群信使RNA分子在结构上有个名字——“核斑”（nuclear speckle）。

Spector说：“我们一直觉得这些信使RNA分子留在核内一定是起一些作用的，但当时我们还没有办法找出那种作用到底是什么。如果这些RNA分子是没有用处的，那么为什么细胞要制造出它们呢？”



图片说明：冷泉港实验室的研究人员们已经发现了一种新的信使RNA分子，该mRNA分子是细胞在例如病毒感染等应激状态下，由非编码RNA转变而来。该成果揭示了一种“剪切后再发挥作用”的作用机制，该机制可能参与人类及多种物种基因表达的调控。

图片来源：Cold Spring Harbor Laboratory

后来Spector的一位研究生研究出了一种纯化核斑物质的方法，不仅可以确定核斑物种中各种不同的蛋白组分，更加可以确定其中的信使RNA组分，而这些RNA分子就是新研究项目的基础。该纯化方法发表在10月21日的《细胞》（*cell*）杂志上。他们的博士后Kannanganattu Prasanth第一个发现了一个上述那种核斑内的信使RNA分子：一个由小鼠基因转录而来的信使RNA——mCAT2，该mRNA编码一个细胞表面受体。

Spector说：“第一条线索来自于我们发现mCAT2基因编码了两种不同的信使RNA，其中标准的信使RNA分子就像其它的信使RNA分子一样，会转移至胞质中作为模板翻译出蛋白质，而不标准的信使RNA分子则会滞留在细胞核中。但是当我们考虑到mCAT2蛋白受体是如何起作用以及为什么mCAT2基因会编码一条留在胞核中的mRNA的时候，我们才发现了最大的一条线索。”

其他研究人员发现，mCAT2的受体与制造氧化亚氮有关，而细胞又是在包括损伤后修复及病毒感染等各种应激条件下才会制造出氧化亚氮。

“以上研究成果提示，当细胞处于应激状态

下，可能不标准的信使RNA分子就会从核中释放出来，转移到胞浆中，翻译出蛋白质，从而避免耗费时间来制造新的信使RNA分子，进而为细胞应对病毒感染或其它应激状况提供了一条快速反应的渠道。”Spector说道。为了验证该想法，研究人员通过用干扰素刺激细胞模拟了细胞被病毒感染的状态。

他们发现细胞在被干扰素刺激后，mCAT2编码的不标准mRNA分子在核内马上就被剪切，然后编码蛋白质的那部分mRNA分子迅速的转移至胞浆中翻译出蛋白质。“这种“剪切后再发挥作用”的作用机制是一种全新的基因调控机制，所以继续研究下去将会是一件非常辛苦的事情。但是我们估计会有一大类采用这种调控方式的基因存在。”Spector说道。

除了Spector、Prasanth研究组，位于美国加利福尼亚州卡尔斯巴德市（Carlsbad, CA）的ISIS制药公司的研究人员们也在NIH及Louis Morin 基金的资助下开展同类的研究。

原文检索：<http://www.sciencedaily.com/>

 筱玥/编译

3.3

哺乳动物基因表达调控新模式



加州大学圣克鲁兹分校（University of California, Santa Cruz, UCSC）的

研究人员在哺乳动物中发现了一种全新的基因表达调控模式——在几种不同的生物中也存在的一种核酶，能够调控一个重要的基因家族。

这些最新的研究成果发表在《自然》(*Nature*)杂志上,揭示了锤头状核酶令人惊奇的新功能。而在此之前,人们仅知道锤头状核酶存在于被称为类病毒的病毒样植物病原体内。UCSC研究人员则发现了小鼠、兔、马和鸭嘴兽等几种哺乳动物的锤头状核酶能够嵌入到特定的基因中,这些基因主要在免疫反应和骨骼代谢方面起作用。

作为这篇研究论文的第一作者,UCSC的博士后研究员Monika Martick介绍说:“这些核酶的独特之处在于它们能够嵌入基因中并调控其表达情况。”

核酶,又被称为“RNA酶”,是一种能够催化化学反应的RNA分子。RNA编码遗传信息的功能为大多数人所熟知,我们也都清楚大多数的生物反应是由蛋白酶催化发生。但科学家们逐渐认识到,酶的职责并不仅仅由蛋白分子承担,RNA的功能也不局限于编码遗传信息,RNA也是一种多功能的分子。

Lucas Horan是UCSC的一名研究生,主修分子、细胞和发育生物学,他认为“RNA的生物学功能远比我们预计的要多。”

当基因被激活即进行表达时,染色体上该基因的DNA序列就会转录为mRNA分子。而后,mRNA分子可以翻译成蛋白分子的氨基酸序列,由此产生的蛋白分子就可以在细胞中行使该基因的功能了。

而对于Martick和Horan所研究的基因,它们的mRNA含有能够装配形成锤头状核酶的序列。锤头状核酶是一种自剪切分子,可以将自己一分为二。mRNA的这种自剪切活性可以有效地阻止蛋白翻译的进行,从而关闭了基因表达的大门。俗语道相生相克,因此人们也推测可能存在另一种基因表达的激活机制,能够抑制核酶的自剪切活性。

Martick解释说:“我们还不清楚关闭核酶自剪切功能的切换器到底是什么,但我们认为这样的机制是必然存在的。”

Martick等人均隶属于Harry Noller教授所带领的UCSC RNA分子生物学研究中心。Martick在研究生阶段师从化学和生物化学教授William Scott,完成了对锤头状核酶三维结构的测定。

Scott及其研究小组在1998年到UCSC工作之



前就致力于研究锤头状核酶的结构与作用机制,他称赞Martick等人的新发现:“这是我自研究核酶以来见过的最出人意外的里程碑式发现。”

Martick最初在小鼠和兔的基因组上找到了锤头状核酶的序列。此后,她和Horan利用UCSC基因组浏览程序及其它的数据库,对其它物种的基因组序列进行了穷举搜索。最终,他们在小鼠、兔、马和鸭嘴兽的相关基因及另外5种哺乳动物的未知基因中找到了同源的核酶分子。

Scott表示:“我们之前认为锤头状核酶仅存在于植物的类病毒中,但现在看来,它在哺乳动物生命体系内具有更显著的特征。”

实验证明,在哺乳动物细胞中,含有嵌入序列的信使RNAs能够形成活性核酶,降低靶基因的表达活性。

Horan解释说:“这种基因表达调节模式在哺乳动物中是第一次发现。它在多种生物体内普遍存在,甚至包括鸭嘴兽这一古老的物种。因此可以推测,早在哺乳动物祖先出现之时它便已存在。”

但是,研究人员在对应的人类基因中并没有找到这一核酶的序列,预示着人类可能通过不同的机制来调节相关基因的表达情况。

Martick认为:“这些基因在免疫反应和骨骼代谢过程中发挥作用,因此它们在两个前沿领域都是研究热点。我们很有必要进一步了解这一系统是如何进行调节的,以及调节过程在啮齿动物和人类中是否有差别等问题。”

原文检索: <http://www.sciencedaily.com/>