

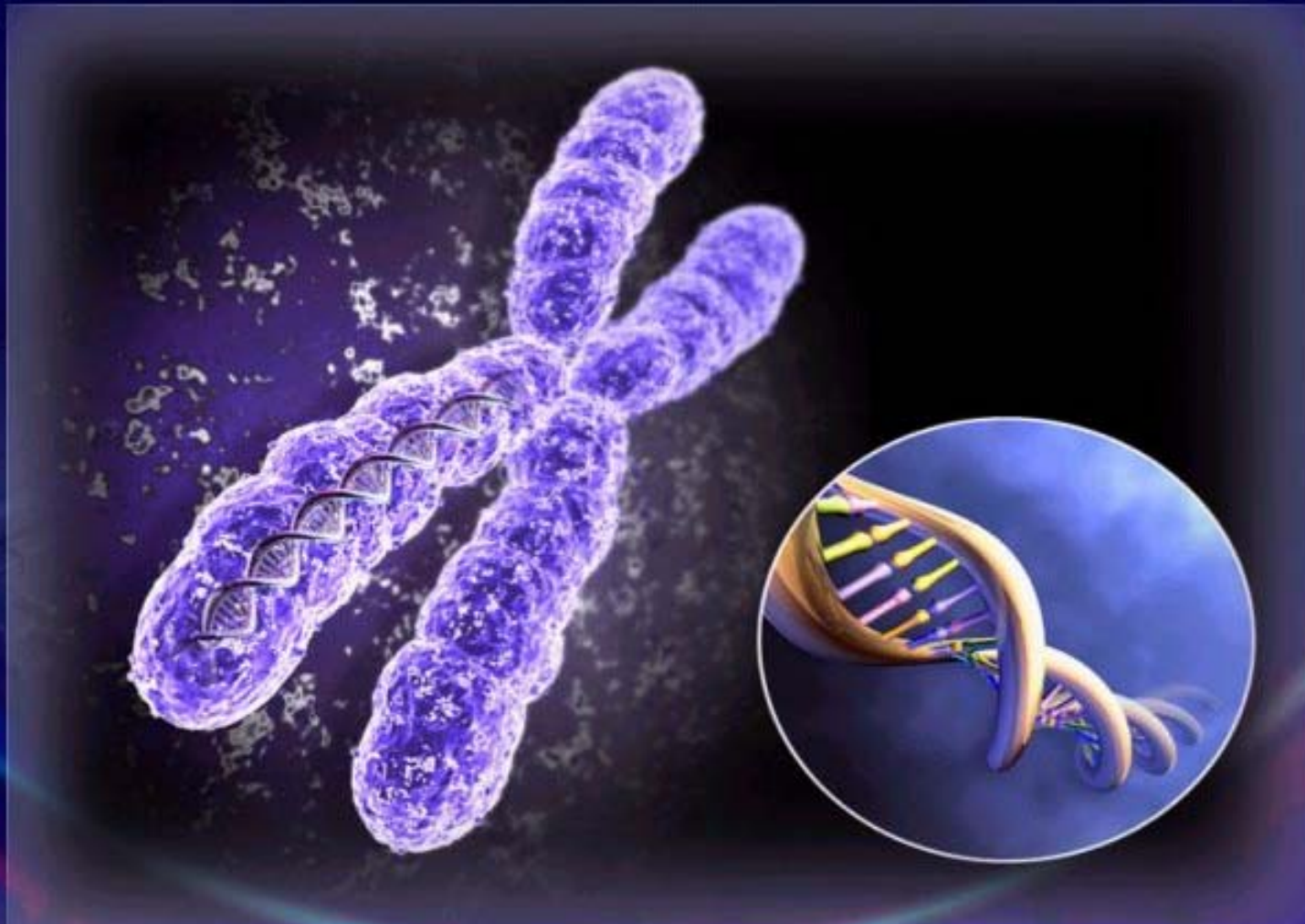
Molecular Biology (二)

DNA 與染色體的關係

基因的轉錄 Transcription

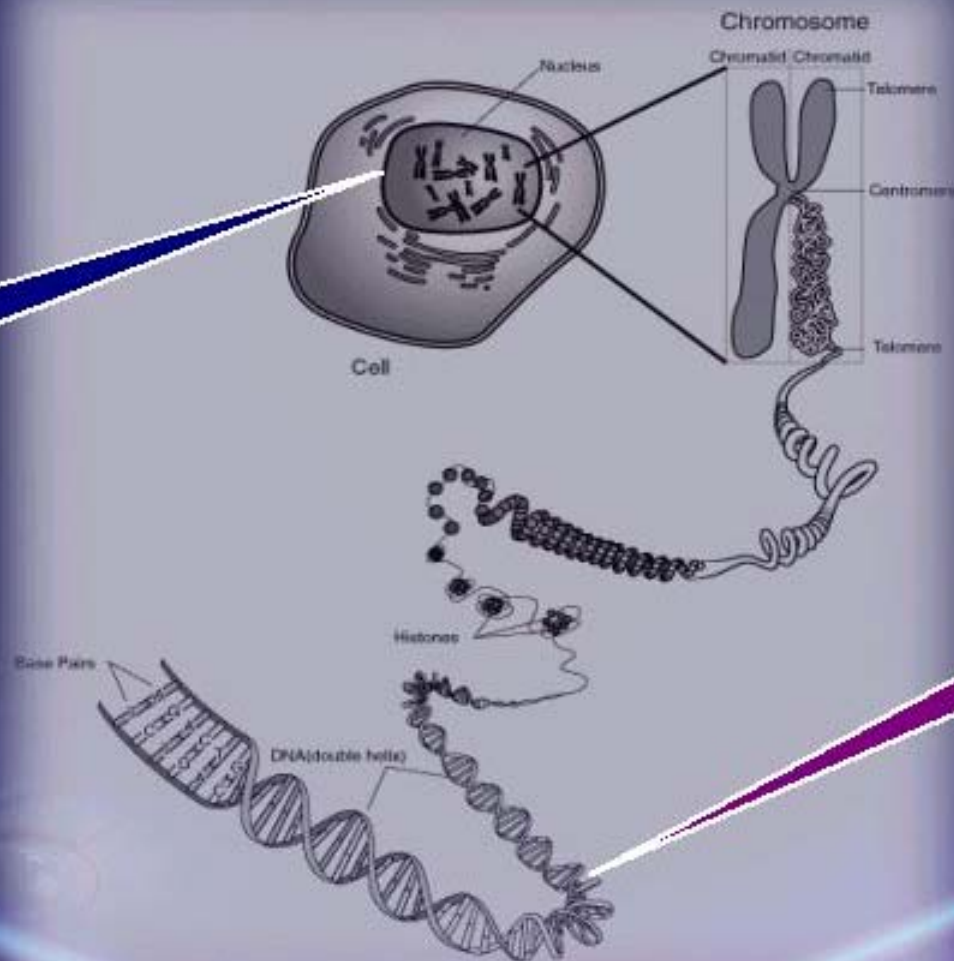
基因的轉譯 Translation

DNA 與染色體的關係



How to make it ?

$10\mu m$



2 meter

Steps from DNA to chromosome

**DNA
+
Histone**
組織蛋白

核小體
Nucleosome

**Beads-on-a-String
conformation**

染色質纖維
Loops of chromatin fiber

One turn of solenoid



Chromosome



Histone

組織蛋白共有五種

■ **H1** 含~220個氨基酸

與核小體結
合成螺旋圈

■ **H2A**

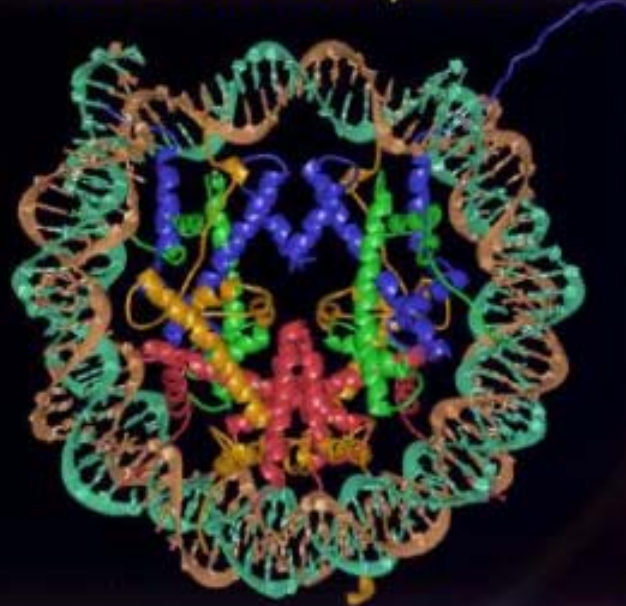
■ **H2B**

■ **H3**

■ **H4**

各含102~135
個氨基酸
與DNA連結
成核小體

nucleosome core particle



■ H2A
■ H2B
■ H3
■ H4

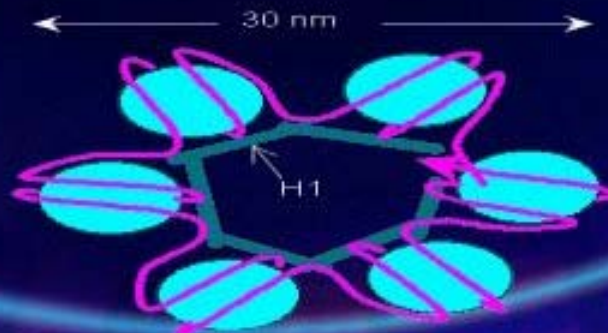
Two conformation of nucleosome

核小體是構成染色質的基本單位。染色質未濃縮時，其形狀如串珠；DNA的重複長度約200bp，其中146bp圍繞著組織蛋白，如圖(a)。濃縮時，每一個核小體與一個H1結合，繞成螺旋圈，每一個的直徑約 30nm，如圖(b)。

(a) Beads-on-a-String Conformation

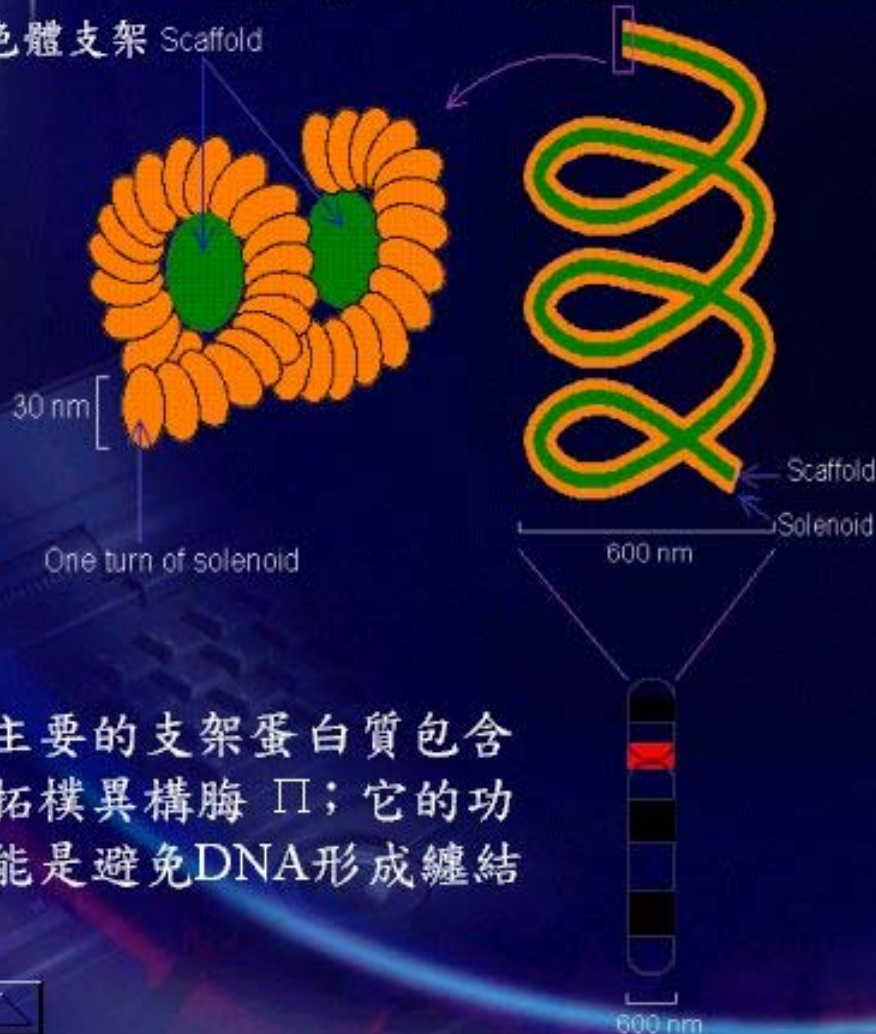


(b) One Turn of Solenoid

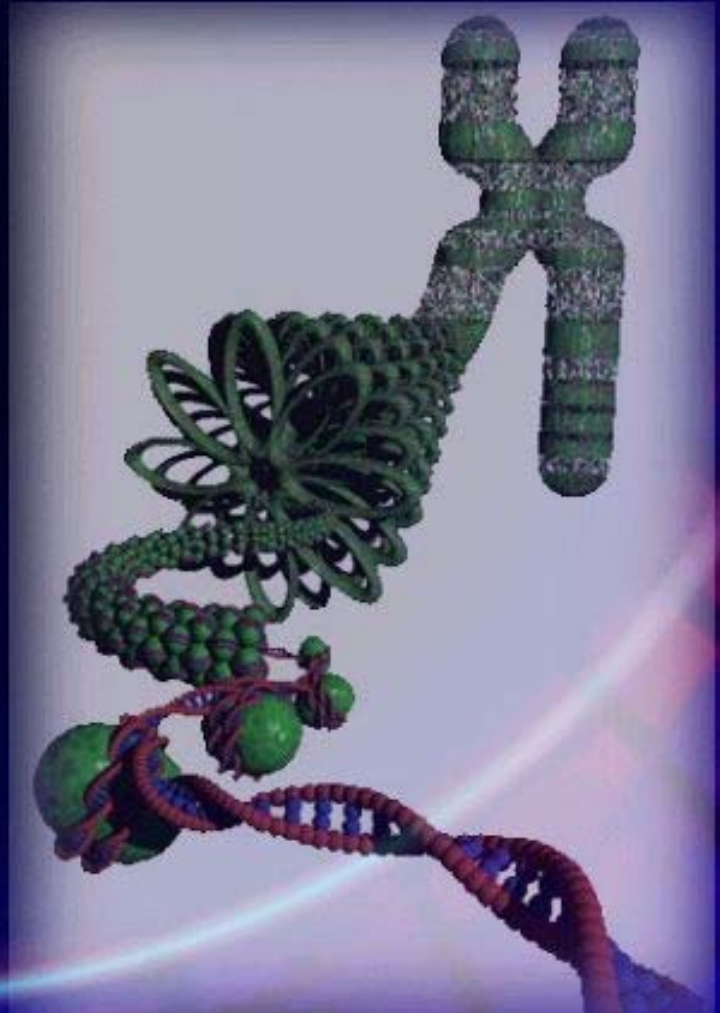


Loops of chromatin fiber to chromosome

染色體支架 Scaffold



主要的支架蛋白質包含
拓撲異構酶 II；它的功
能是避免DNA形成纏結





Relationship between chromosome and diseases

2000.10.31.分析結果



1 號染色體

2億6300萬鹽基對
青光眼（眼壓異常升高）
高雪氏症（引起脂質代謝異常）
攝護腺癌
阿滋海默症

分析完成率 12.4%



2 號染色體

2億5500萬鹽基對
自發性震顫（沒有理由地出現顫抖）
大腸癌
瓦登伯革氏症候群（瞳孔呈藍色）

分析完成率 12.4%



3 號染色體

2億1400萬鹽基對
馮希普爾-林道氏症（主要在視網膜、腦部形成血管瘤）
大腸癌
小細胞型肺癌
自發性震顫

分析完成率 6.3%



4 號染色體

2億300萬鹽基對
亨丁頓舞蹈症（引起舞蹈狀不隨意運動）
帕金森氏症（引起動作緩慢、突發步行等運動障礙）

分析完成率 6.8%



5 號染色體

1億9400萬鹽基對
柯凱因氏症候群（引起伴隨脂肪缺陷的發育障礙）
氣喘
側彎性畸形症（脊椎、腳骨彎曲）

分析完成率 11.6%



6 號染色體

1億8300萬鹽基對
脊髓小腦萎縮症
胰島素依賴型糖尿病
癲癇

分析完成率 30.7%



7 號染色體

1億7100萬鹽基對
糖尿病
威廉斯氏症候群（引起先天性心臟病、智能低下等）
彭德雷德氏症候群
肥胖症

分析完成率 50.8%



8 號染色體

1億5500萬鹽基對
魏納爾氏症候群（即成人早老症，引起兒童早衰症狀）
柏奇特氏淋巴瘤（一種惡性淋巴瘤）

分析完成率 5.9%



9 號染色體

1億4500萬鹽基對
惡性黑色素瘤（色素細胞癌化，形成惡性腫瘤）
坦吉爾島病（引起橙色扁桃體肥大、淋巴結腫大）
慢性骨髓性白血病

分析完成率 5.5%



10 號染色體

1億4400萬鹽基對
雷夫薩姆氏症（10~20歲左右引起小腦性運動失調、視覺障礙）
旋轉性萎縮症（視網膜慢慢萎縮，即使在微暗處也看不見）

分析完成率 7.3%



11 號染色體

1億4400萬鹽基對
Hras基因（一種致癌基因）
非胰島素依賴型糖尿病
多發性內分泌腺瘤病（兩個以上的內分泌腺形成腫瘤）

分析完成率 6.7%



12 號染色體

1億4300萬鹽基對
腦肝腎症候群（引起心智發展遲緩、肝硬化等）
苯酮尿症（引起智能障礙、腦波異常、尿臭、濕疹等）

分析完成率 18.1%



13號染色體

9800萬鹽基對
常染色體隱性感覺
神經聽力減症
乳癌
威爾遜氏症（引起肝硬化、神經官能病）
視網膜胚母細胞瘤（視網膜上形成惡性腫瘤）

分析完成率 3.7%



14號染色體

9300萬鹽基對
阿滋海默症

分析完成率 59.8%



15號染色體

8900萬鹽基對
普瑞德-威利氏症候群（出現肌無力、智能障礙、肥胖等症狀）
安格爾曼氏症候群（引起重度智能障礙、笑的發作等）

分析完成率 2.5%



16號染色體

9800萬鹽基對
家族性地中海熱（出現關節炎、骨痛、週期性高燒，腎衰竭致死例頗多）
克隆氏症（引起小腸、大腸等消化道壁發炎）

分析完成率 21.7%



17號染色體

9200萬鹽基對
p53抑癌基因
夏科-馬利-圖斯氏症（引起20歲以下男子腳萎縮、引起步行障礙等）
乳癌

分析完成率 32.0%



18號染色體

8500萬鹽基對
尼曼-匹克氏症（誕生6個月後，引起肝硬化、淋巴腺腫大、中樞神經障礙）
胰臟癌

分析完成率 5.0%



19號染色體

6700萬鹽基對
動脈硬化
營養不良性肌強直（肌纖維容易興奮，一旦興奮將無法回復；肌無力）

分析完成率 28.5%



20號染色體

7200萬鹽基對
重症複合型免疫不全症（白血球中的T細胞與B細胞出現異常，無法發揮正常免疫功能）

分析完成率 58.1%



21號染色體

3400萬鹽基對
肌萎縮性側索硬化症
多腺性自體免疫症候群（主要因副甲狀腺異常，引起腎衰竭、貧血、肝衰竭）

分析完成率 103.5%



22號染色體

3449萬1000鹽基對
慢性骨髓性白血病
狄喬治氏症候群（無法順利形成胸腺、副甲狀腺）
神經纖維瘤病（周圍神經上形成腫瘤）

分析完成率 97.4%



X 染色體

1億6400萬鹽基對
X染色體重複型免疫不全症
脆弱X症候群（引發癌症）
腎上腺腦白質障礙（4~5歲出現運動障礙、視聽覺障礙等）

分析完成率 43.4%



Y 染色體

3500萬鹽基對
睪丸決定因子（決定男性性別）

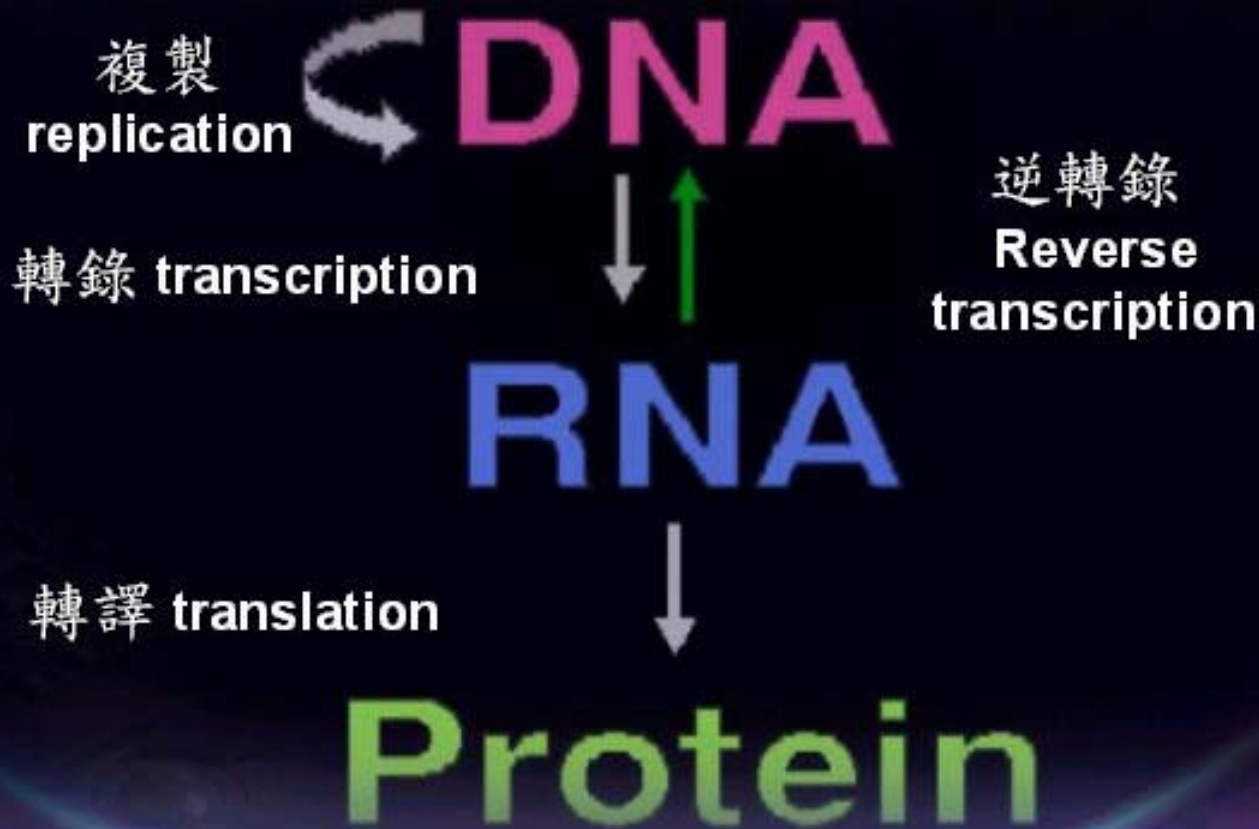
分析完成率 42.5%



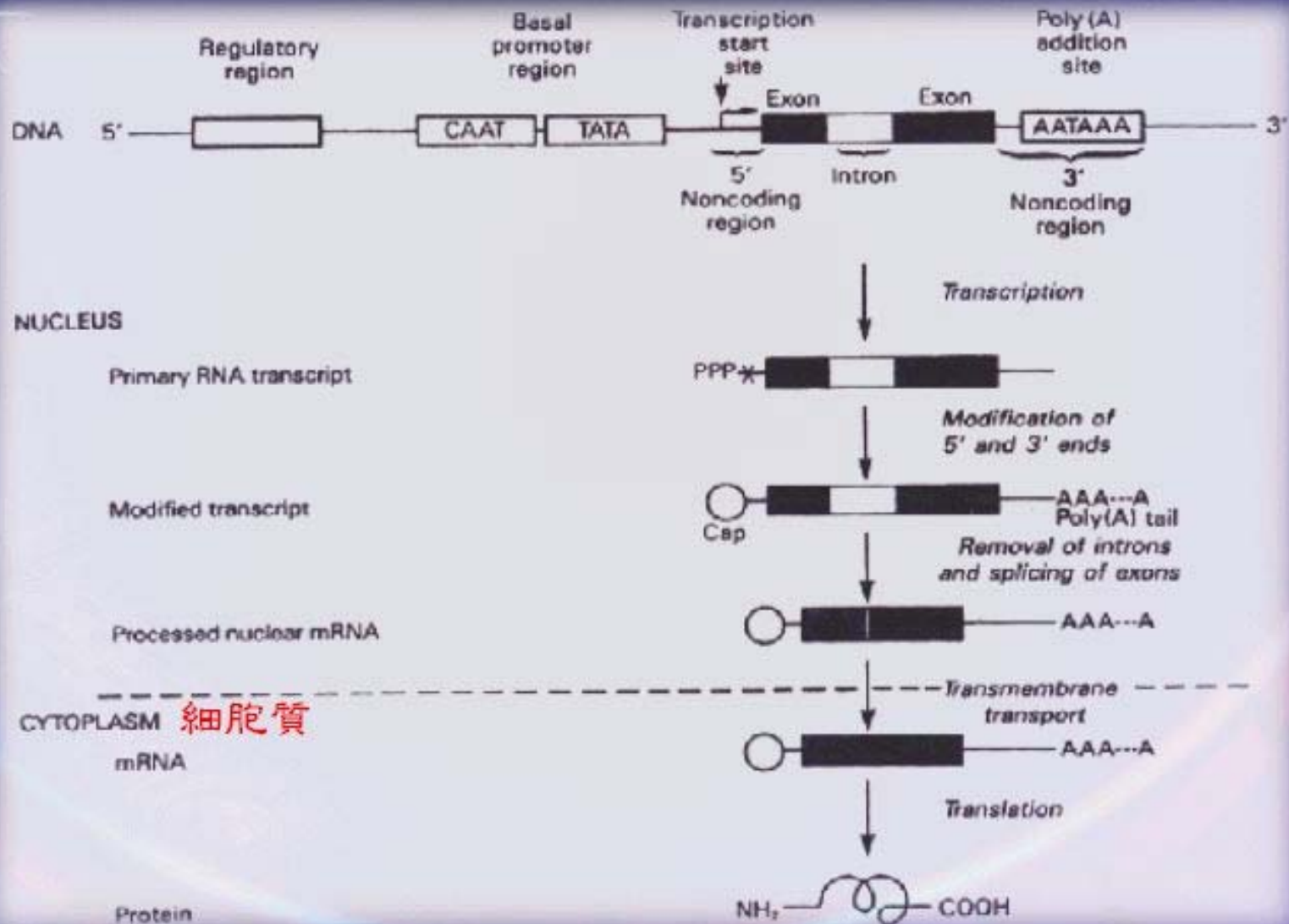
基因的轉錄

Transcription

Central Dogma



DNA – mRNA – Protein



Basic procedure of transcription

5' ACATCGACGCGCAGTTAAT CCC 3' Coding strand (+)
3' TGTAGCTGCGCGTC AATTAGGG 5' Templet strand (-)



基因表現的第一步

遺傳訊息從DNA分子轉移到RNA分子的
轉錄(transcription)過程

- 正確的轉錄起始位點為何
- 如何將密碼股上的訊息轉移至RNA鏈上
- 如何使RNA的聚合反應進行到底
- 正確的轉錄終止位點為何

RNA Polymerases

Type	Location	Transcribe	Function
Pol I	Nucleolus	rRNA	在細胞核產生後，即被輸送到細胞質與數十個特定蛋白質組成核糖體，執行蛋白質的合成
Pol II	Nucleoplasm	mRNA	omit
Pol III	Nucleoplasm	tRNA	omit

構成基因的要素

DNA 序列

轉錄區

(transcription region)

轉錄調控區

(transcription regulatory region)

表現序列

(exon)

插入序列

(intron)

啟動子

(promoter)

增強子

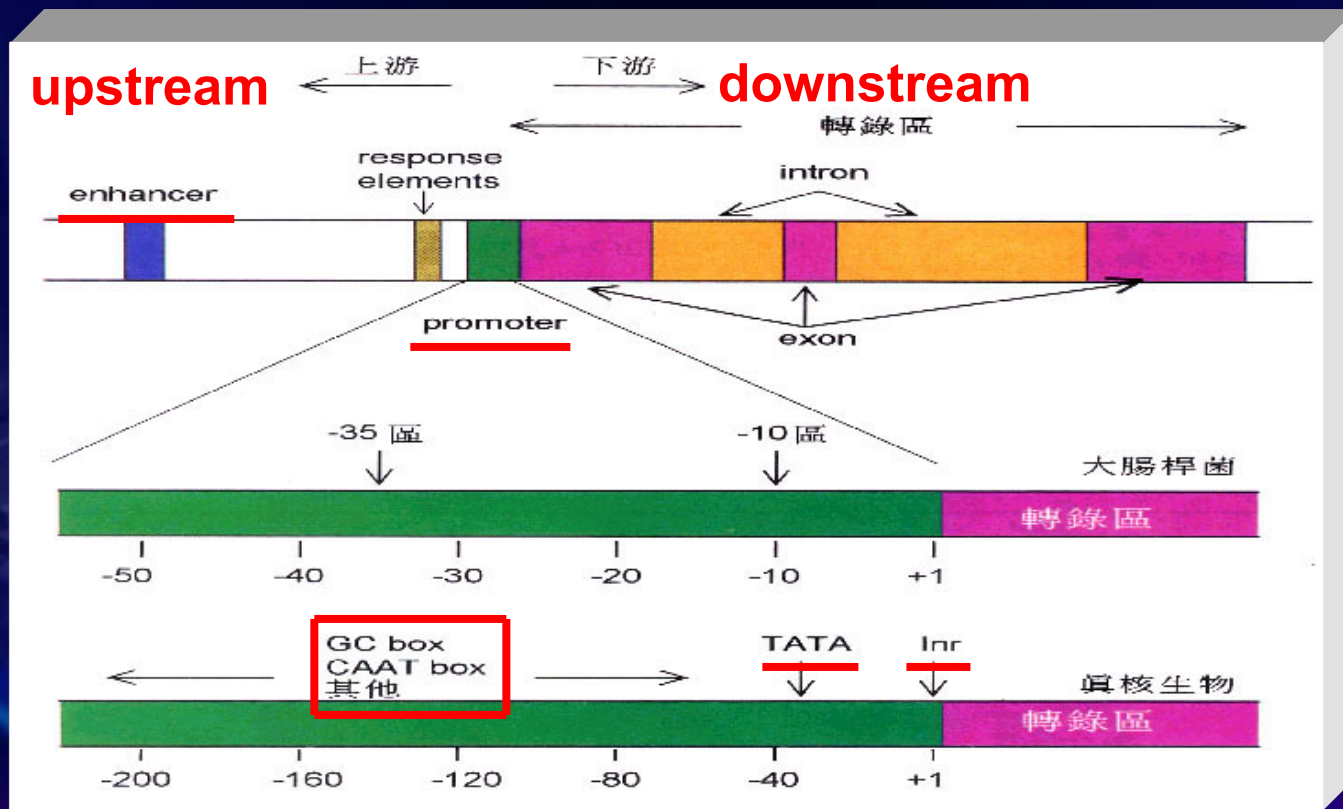
(enhancer)

靜默子

(silencer)

構成基因的要素

在上游方向與轉錄起點相鄰的位置定為 -1 (非 0)，而轉錄起點定為 $+1$



Promoter

A region of DNA involved in binding of RNA polymerase to initiate transcription.

Core promoter : Inr and TATA box

TBP : TATA-box binding protein

CBF : CAAT-box binding protein

NF1(CTF) : CAAT-box transcription factor

C/EBP : CAAT/enhancer binding protein

Promoter	Position	Transcription Factor	Consensus Sequence
Inr (Initiator)	+1	TBP	PyPyA ₊₁ N(T/A)PyPy
TATA box	-35 ~ -20	TBP	TATAAA
CAAT box	-200 ~ -70	CBF, NF1, C/EBP	CCAAT
GC box	-200 ~ -70	SP1	GGGCGG

* Most, but not all, CAAT and GC boxes are located between -200 and -70.

† CBF = CAAT binding protein; C/EBP = CAAT/enhancer binding protein.

‡ N = any (A, T, C, or G) ; Py = Pyrimidine (C or T) ♦

Enhancer

- 增強子位於轉錄起點遠處，可能在轉錄起點上游或下游
- 增強子 和啟動子的區別在於距轉錄起點的遠近，而不是所含的 DNA 序列
- 增強子通常含有數個轉錄活化子的辨認序列

轉錄因子	一致序列	轉錄因子	一致序列
Transcription Activator	Consensus Sequence	Transcription Activator	Consensus Sequence
AP-1	TGAGTCA	p53	PuGPuCATGPyCPy
AP-2	CCC(A/C)N(C/G) ₃	NF- κ B	GGGPuNTPyPyCC
Oct-1	ATGCAAAT	NFAT	GGAGAPu
GATA-1	(A/T)GATAPu	NF-E2	TGACTCAG

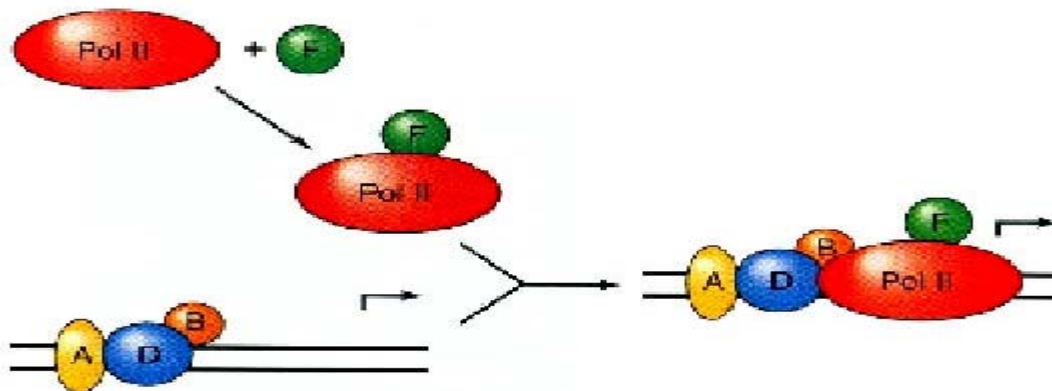
Examples of transcriptional activators in mammals

Initiation & Elongation

轉錄的啟動必需由一般性轉錄因子先與 **RNA Pol II** 聚成一個複合體，稱為啟動前複合體 (preinitiation complex)，簡稱 **PIC**

蛋白質基因的轉錄係由 **RNA Pol II** 執行並與6種轉錄因子結合

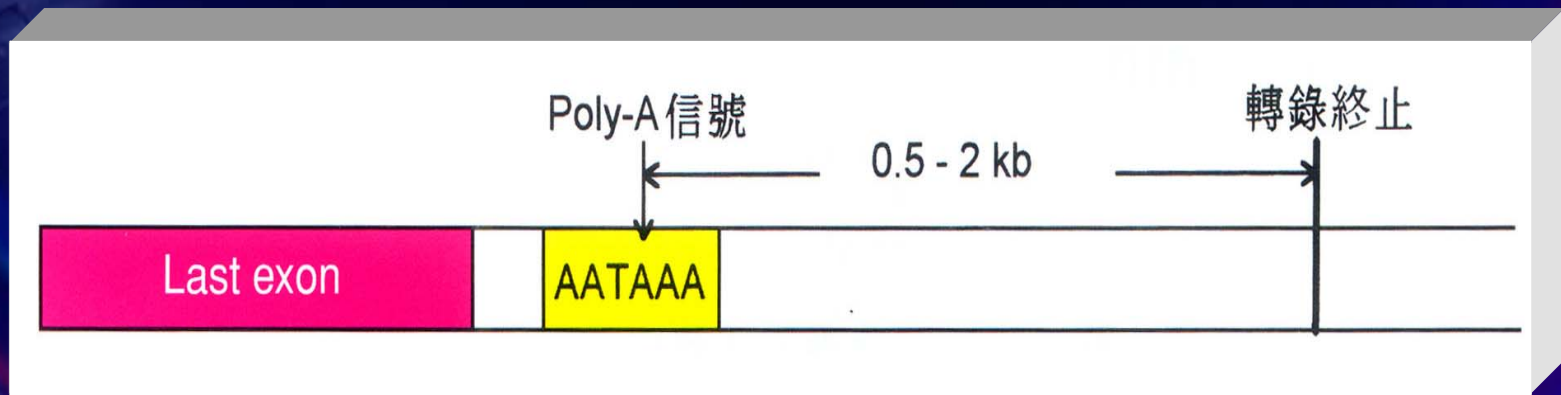
TF IIA ; TF IIB ; TF IID ; TF IIE ; TF IIF ; TF IIH



Termination

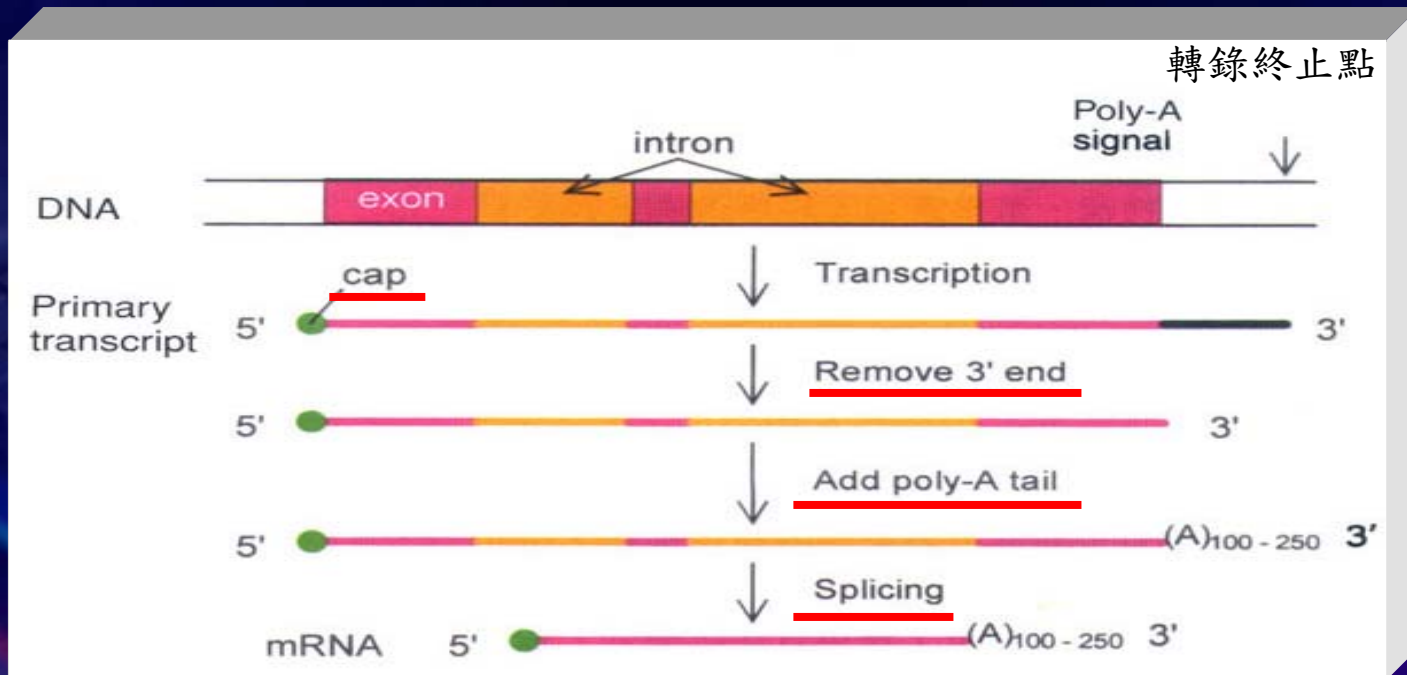
RNA Pol II 所轉錄的蛋白質基因在最後一個表現序列(exon)的下游皆具有一個 Poly-A信號，其序列為AATAAA

RNA Pol II 一般皆在 Poly-A信號的下游 0.5~2 kb停止轉錄



Basic steps to form mRNA

1. 5' capping : 5' terminus add 7-methylguanylate 甲基鳥糞核苷酸
2. Remove 3' end (segment)
3. Polyadenylation : add Pol-A tail
4. Splicing : cut intron



Capping

Function of capping

1. Increase mRNA stability

無冠帽之 mRNA很快會被降解

2. Enhance mRNA translation

協助mRNA附著於細胞質的核糖體

3. Easy transport of mRNA out of nucleus

使mRNA較易被輸送出細胞核

Function of processing 3'end

1. Increase mRNA stability

使mRNA不易被降解

2. Enhance mRNA translation

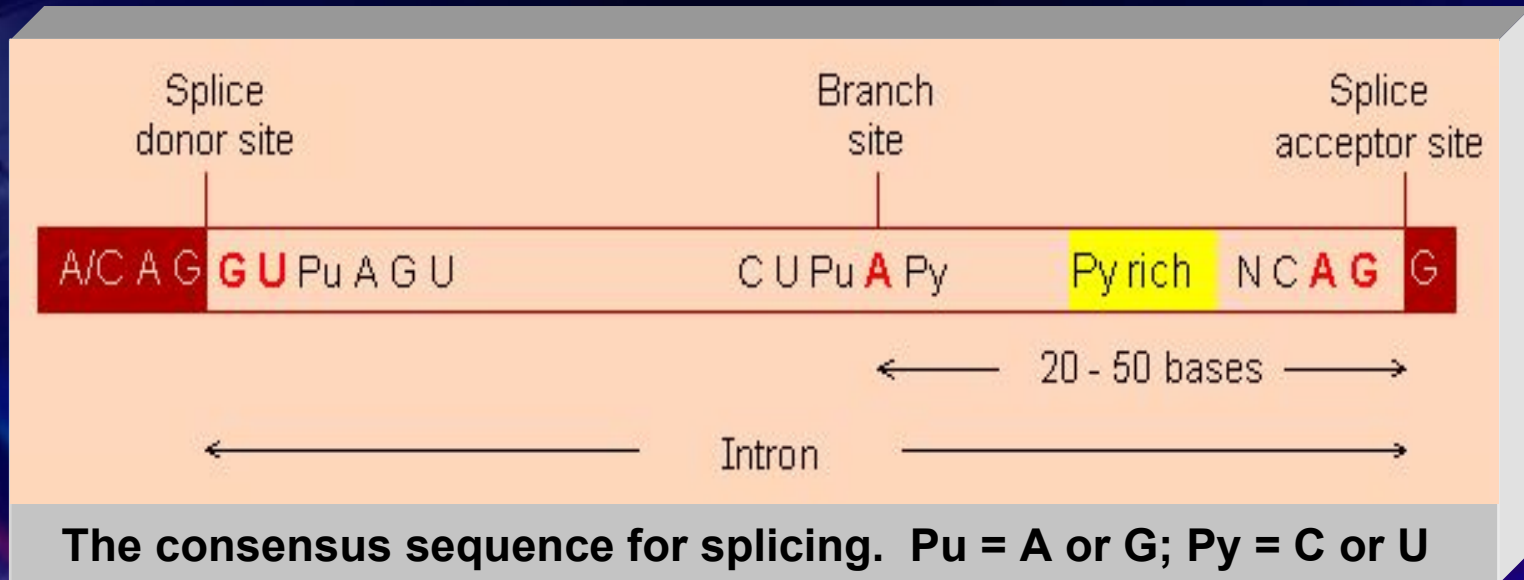
協助mRNA較易被細胞質的核糖體所辨識

3. Easy transport of mRNA out of nucleus

使mRNA較易被輸送出細胞核

Splicing signal

1. 剪接係將 intron 剪掉，並連接 exon
2. 所有的 intron 皆從GU開始，至AG結束





基因的轉譯

Translation

Genetic Code

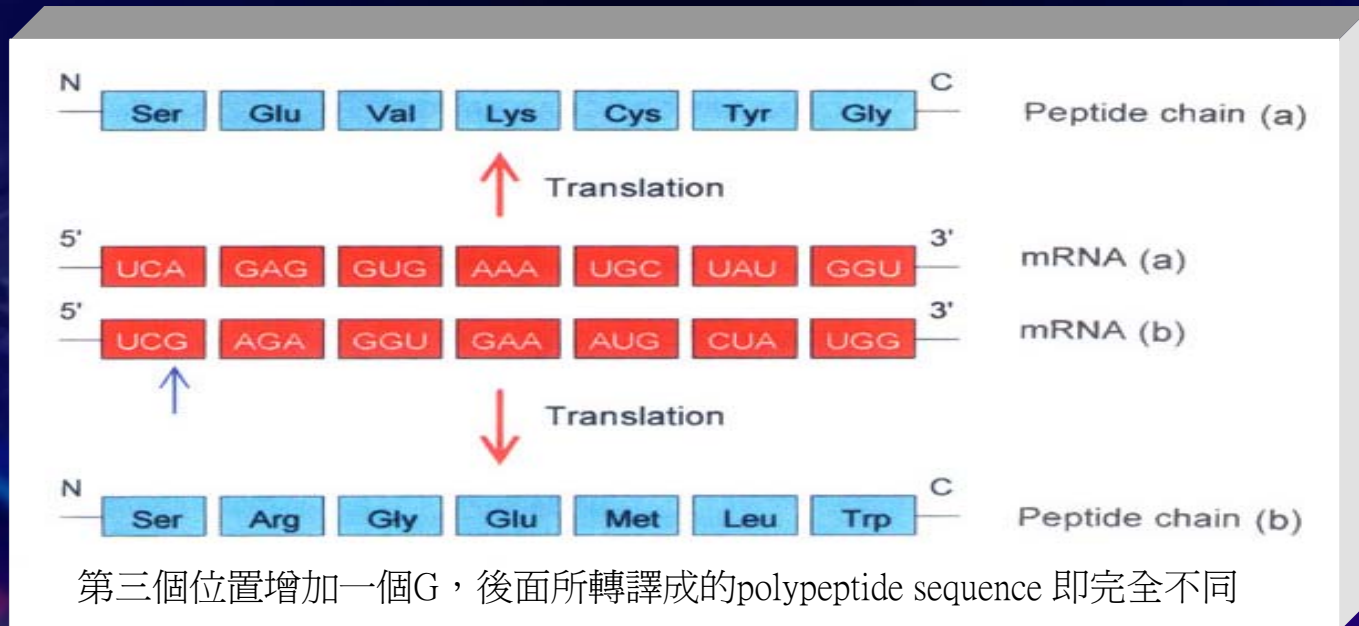
1st position (5' end)	2nd position				3rd position (3' end)
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr Stop Stop	Cys Cys Stop Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

Protein synthesis

- 蛋白質的合成係根據mRNA的序列在核糖體進行
- 所有的 Peptide chain 皆從甲硫氨酸 (methionine , Met) 開始合成。起始的氨基酸密碼子一般是 **AUG**
- 一般認為從5' capping 往3'端合成時，碰到第一個 **AUG**即開始合成
- Marilyn Kozak 發現若AUG的兩旁出現如下的序列時，會增加起始效率 ~ **5'- ACCAUGG -** ~

Translation

1. 轉譯係將mRNA的核苷酸序列轉變成 Peptide chain 的氨基酸序列。核糖體找到起始密碼子後，即照著順序將三個核苷酸轉變成一個氨基酸，直到碰上終止密碼子。這種機制很容易發生「牽一髮而動全身」的現象。
2. 碼框位移（frameshift）：發生於mRNA的核苷酸增加或減少；通常只要在mRNA中間增加或減少一個核苷酸，後面所合成的 Peptide chain 序列就會不同如下圖所示。



Reading Frame

A reading frame refers to one of three possible ways of reading a nucleotide sequence.

Citation :

5' acttagccgggacta.....3'

reading frame :

1 2 3
| | |
a c t t a g c c g g g a c t a.....

1st T Y P G L.....

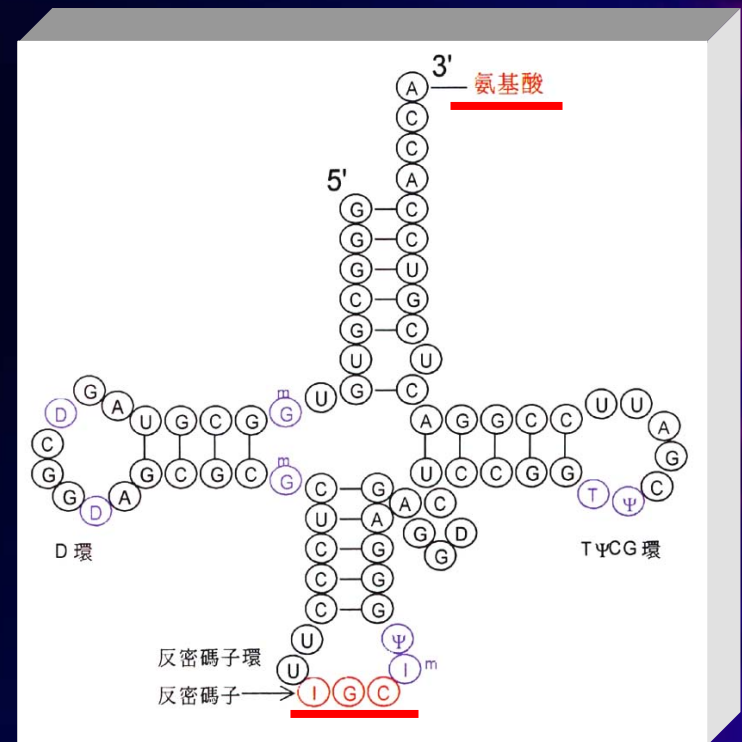
2st L T R D.....

3st L P G T.....

Structure of tRNA

Two major regions of each tRNA molecule are used in the decoding operation :

1. Anticodon region :
form base pairing with mRNA
2. Amino acid attachment site :
specific amino acid covalently linked to this region



Translation of mRNA to protein

