

問題番号 [3] <分子遺伝学>

次の文章を読んで設問に答えなさい。(計 50 点)

真核生物の遺伝子の発現は、クロマチン構造を含む様々な要素により制御されている。クロマチンの基本単位であるヌクレオソームは、コアヒストンと呼ばれるヒストン H2A、H2B、H3、H4 の各 2 分子から成るヒストン八量体に、145-147 bp の DNA が 1.7 回転巻き付いた複合体である。(a)ヌクレオソーム中のヒストンは、アセチル化、リン酸化、メチル化などの化学修飾を受け、これらの化学修飾は遺伝子発現制御に重要であることが分かっている。また、ヒストンにはヌクレオソームの大半を構成する主要型のほかに、主要型とは一次配列が異なる、(A) と呼ばれるものも存在する。また、これらの (A) タンパク質は、しばしば(i)主要型では置き換えできない特異的な機能を持つことも知られている。主要型ヒストン遺伝子については複数の遺伝子コピーがゲノム上に存在し、多くはクラスターを形成する。一方、(A) をコードする遺伝子は、一般的にクラスター外に局在する。これらの遺伝子は発現様式も違っており、主要型ヒストンの転写が細胞周期の S 期に上昇するのに対し、(A) の発現制御は個別に異なる。

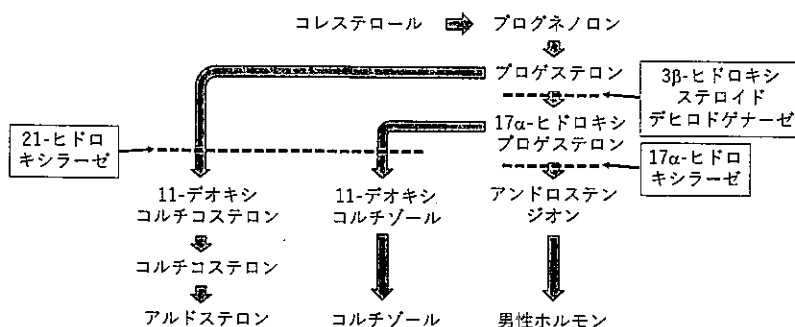
- (1) 下線部 (a) について、ヒストンが化学修飾を受ける主な部位の構造的特徴を、ヌクレオソーム構造と関連させて述べなさい。また、ヒストンのメチル化修飾の具体的な例を一つ挙げ、その修飾と遺伝子発現の関係を説明しなさい。(10 点)
- (2) 空欄 (A) に当てはまる適切な用語を答えなさい。また、下線部 (i) について、特異的な機能を果たす (A) の例を一つ挙げ、その機能を簡潔に説明しなさい。(10 点)
- (3) 脊椎動物の主要型ヒストン遺伝子にはイントロンが存在しない。また、その転写産物にはポリ A テールが付加されず、代わりに、mRNA の 3'末端付近にステムループ構造が存在する。これらの特徴は、主要なヒストン遺伝子がクラスターを形成し、その転写が S 期に大きく上昇することと関連すると考えられている。主要なヒストン遺伝子が上記のような特徴的な制御を受ける意義を推測し、簡潔に述べなさい。(20 点)
- (4) 遺伝子発現を解析する場合、mRNA を逆転写 (RT) により cDNA 合成し、その後の解析に用いることがある。主要型ヒストン遺伝子の mRNA とポリ A テールを持つ mRNA を同時に解析する場合の逆転写の方法を簡潔に述べなさい。(10 点)

問題番号 [4] <分子遺伝学>

下の文章を読んで設問に答えなさい (計 50 点)

コルチゾール、アルドステロン、性ホルモンといったステロイド骨格を持つ生理活性物質をステロイドホルモンと呼ぶ。副腎皮質は、コルチゾール、アルドステロン、男性ホルモンを産生する。血中に分泌されたコルチゾールは標的器官に運ばれると、標的細胞において糖新生の活性化やタンパク質の分解を引き起こす。同様に、アルドステロン、男性ホルモンは標的細胞へと運ばれると、それぞれ血圧上昇、男性の表現型の発現を引き起こす。これらの作用は、ステロイドホルモンが標的細胞においてそれぞれの受容体 (転写調節因子) と結合し、遺伝子の転写調節を行うことで発揮される。

- (1) 下線部について、転写調節因子は DNA 結合ドメイン (DBD) が二本鎖 DNA の主溝に入り込むことで DNA と結合する。副溝ではなく主溝に入り込む理由を答えなさい。また、このような結合様式は、転写調節因子のある重要な特性と関連付けられる。その特性を答えなさい。(16 点)
- (2) 転写活性化因子がその機能を発揮するには、DBD に加え、転写活性化ドメイン (AD) が必要である。しかし、あるタンパク質は、AD しか持たないにも関わらず標的遺伝子の転写活性化を引き起こす。どのような仕組みによりこのようなことが可能となるか答えなさい。(10 点)
- (3) 下図にヒト副腎皮質におけるステロイドホルモン合成経路の概略 (一部省略) を示す。遺伝的女性 (XX) であるにもかかわらず外性器の男性化が認められる患者 (性分化疾患患者) において、図中のどの酵素遺伝子の先天性機能欠失変異が疑われるか答えなさい。また、この遺伝子変異を有する患者では、血糖値と血圧にそれぞれどのような変化が認められることが予測されるか答えなさい。(12 点)



- (4) 健常人では、コルチゾールの血中濃度は、副腎と脳下垂体の間で働くフィードバック制御により一定の範囲内に保たれる。(3) の患者では、下垂体前葉から分泌される ACTH の血中濃度の上昇が認められた。ACTH は副腎皮質におけるコルチゾール合成に対しどのような作用を有するか答えなさい。(12 点)