

専 門 科 目 (午 後)

25 大修

生 体 シ ス テ ム

時間 13:30～16:30

注 意 事 項

1. 次の7題から5題を選んで解答すること。解答する問題は5題を超えないこと。
2. 解答は1題ごとに別々の解答用紙に記入すること。
3. 解答用紙には1枚ごとに、必ず問題番号と受験番号を記入すること。
4. 通信機能や計算機能を持つ機器を使用しないこと。

次の文章を読んで、以下の問いに答えよ。

太郎君は、ある真核生物が産生するタンパク質 X について解析をしている。(1) タンパク質 X の cDNA は既にクローニングされていて、そのオープンリーディングフレーム (ORF) は 999 ヌクレオチドからなることがわかっている。太郎君は、大腸菌の組換えタンパク質発現系を用いたタンパク質 X の多量発現系を構築した。この大腸菌の粗抽出液に対して、硫酸沈殿による粗分画を行った。タンパク質 X を含む分画は、(2) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS-PAGE) で追跡した。次に、この分画を (3) 陰イオン交換クロマトグラフィーに供した。引き続き、タンパク質 X を含む分画をゲル濾過クロマトグラフィーに供し、最終的に純度 90%以上のタンパク質 X の標品を得た。また、(4) ゲル濾過クロマトグラフィーでタンパク質 X の分子量を求めたところ、55,000 (有効数字 2 桁) が得られた。タンパク質 X は、あるバクテリアが産生するタンパク質 Y のオルソログであると考えられている。タンパク質 Y は、(5) Michaelis-Menten の速度論に従い物質 C を物質 D に変化させる反応を触媒する酵素である。タンパク質 X も同様な反応を触媒する可能性が考えられるので、太郎君の指導者は、物質 C を基質として、(6) Lineweaver-Burk プロットに必要な測定を行うように指導した。

- 問 1. 下線部 (1) に関連して、タンパク質 X 単量体の分子量を有効数字 2 桁で求めよ。但し、アミノ酸の平均分子量を 110 とする。
- 問 2. 下線部 (2) に関連して、SDS-PAGE によるタンパク質の分離原理を、200 字以内で簡潔に説明せよ。
- 問 3. 下線部 (3) に関連して、陰イオン交換クロマトグラフィーによるタンパク質の分離原理を、100 字以内で簡潔に説明せよ。
- 問 4. 下線部 (4) に関連して、ゲル濾過クロマトグラフィーで得られた値が、cDNA から計算される分子量 (問 1 の値) と大きくかけ離れた値となった。その理由について、考えられる可能性を 100 字程度で簡潔に説明せよ。
- 問 5. 下線部 (5) に関連して、Michaelis 定数 (K_m) が意味するところを、数式を用いず 20 字程度で簡潔に説明せよ。
- 問 6. 下線部 (6) に関連して、X 切片と Y 切片が意味するところを、それぞれ 20 字程度で簡潔に説明せよ。数式を用いても良い。

次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

真核生物のゲノムDNAは染色体として核に収納されている。ヒト女性の体細胞は、(①)本の(②)染色体と(③)本の性染色体を持つ。ヒト性染色体は、(④)染色体と(⑤)染色体の2種類に分類され、(⑤)染色体は女性由来の細胞には存在しない。染色体はDNAとほぼ等量の、(⑥)と呼ばれるタンパク質を含む。(⑥)を構成するアミノ酸は、その5分の1以上が、(⑦)かりシンの(⑧)性アミノ酸である。

染色体は親細胞で複製され、娘細胞に分配される。この一連の反応には、複製起点、テロメア、セントロメア、と呼ばれるDNA領域が必須である。1本の染色体は通常、複数個の複製起点、(⑨)個のテロメア、(⑩)個のセントロメアを持つ。(a)染色体のDNA複製はきわめて正確であり、その変異率は 10^9 ヌクレオチドあたり約1ヌクレオチドである。(b)DNA配列の変異は、生物の生存上有害な影響を及ぼす可能性を持つが、進化レベルでは重要な意味を持つ。

問1. (①) ~ (⑩)に適切な語句を入れ、文章を完成させよ。

問2. (⑥)タンパク質はヌクレオソームの形成に必須であるが、ヌクレオソーム形成に加えてもう一つ重要な機能を持つ。この機能には(⑥)のN末端部が関与するが、この機能を150字程度で説明せよ。

問3. テロメア配列が欠失すると異なる染色体同士が連結してしまう。その理由を150字程度で説明せよ。

問4. 下線部(a)に関連して、DNA複製を行うDNAポリメラーゼは、ヌクレオチド重合活性に加えて別の酵素活性を持つ。この酵素活性は、DNA複製の正確さを上昇させる効果を持つ。この酵素活性とは何か答えよ。また、この活性によってDNA複製の正確さが増す理由を150字程度で説明せよ。

問5. 下線部(b)に関連して、エキソン・イントロン構造を持つ遺伝子をヒトとマウスで比較した場合(相同遺伝子の比較)、一般的により保存されているのはエキソン、イントロンのどちらか答えよ。また、その理由を200字程度で説明せよ。

シグナル伝達に関する下の文章を読み、各問いに答えよ。

生命は進化の過程で、複雑な細胞外、細胞内の情報伝達機構を獲得してきた。このような情報伝達機構は、外界のセンサーや細胞間コミュニケーションの手段として用いられ、細胞や個体の生存にとって重要な存在意義を持つ。特に細胞は、複雑な細胞内のシグナル制御機構を持つことで、(1) 複数のリガンドからのシグナルを1つに統合したり、(2) シグナルの伝達をオンかオフにデジタル化したりする仕組みを備えた。

細胞外からの様々のリガンド分子には、(3) 標的細胞の細胞膜を通過し、細胞内へ入って作用するものもあるが、(4) 分子量の大きい水溶性の分子やタンパク質は細胞膜を通過することができないため、これらは細胞膜上の受容体を介してシグナルを伝える。

- 問1. 下線部(1)に関して、複数のリガンドからのシグナルを1つに統合する仕組みについて、100字程度で記せ。
- 問2. 下線部(2)に関して、シグナル変換のメカニズムの中には、分子自身がスイッチのように働き、オンとオフの状態を行き来するものがある。このような分子のうち、単量体 GTP アーゼ、Ras について、どのようにオンとオフの状態を行き来するか 100字程度で説明せよ。GEF、GAP の2つの単語を文中で用いること。
- 問3. 下線部(3)に関して、細胞膜を通過するリガンド分子は、大きく2種に分類できる。それぞれの特徴を述べ、代表的なリガンドを1つ挙げよ。あわせて100字程度で記せ。
- 問4. 下線部(4)に関して、受容体型チロシンキナーゼを例として、どのようにしてリガンドの結合が細胞質側へシグナルとして伝えられるか、100字程度で説明せよ。

4

次の文章を読んで以下の問いに答えよ。

タンパク質には、シャペロンと呼ばれるタンパク質集合体によって正常に折り畳まれるものがある。この折り畳みが正常でないと、それを感知するメカニズムによって、細胞内で分解され排除される。具体的には、(①) と呼ばれる標識をつけられたタンパク質は、プロテアソームによって分解される。

また、時間が経過したり、細胞内の環境が変化することによって、タンパク質が凝集しやすい形状に変化していくことがある。このようなタンパク質の凝集体が脳内や神経系で起こると、しばしば神経疾患の原因となることがある。このような凝集体はクロス・ベータ繊維と呼ばれる特徴的な構造をとることが多く、プロテアソームによる分解に強い抵抗性を持ち、アミロイドと呼ばれる。

また、ウシの(②)病や、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病の原因となるプリオンと呼ばれるタンパク質は、正常な形から異常な形に変性し、凝集体を作ることが病気の発症の原因とされている。

問1. (①) と (②) に入る用語をそれぞれ答えよ。

問2. プロテアソームとはどのようなものか。100字程度で答えよ。

問3. 下線部のようにタンパク質の凝集が関与するとされている神経疾患の例を一つ挙げ、その症状や病理を150字程度で説明せよ。

問4. プリオンの発見によって、2003年にプルシナー博士にノーベル医学生理学賞が授与された。その受賞理由にノーベル委員会は、「病気の新しい感染形態を明らかにした。」と発表した。この新しい感染形態とは何か。50字から100字程度で説明せよ。

細胞周期に関する以下の問いに答えよ。

問1. 下記の文中、①～⑩に該当する語を記せ。

歴史的に見れば、細胞周期の位相は、当初は、分裂期（M期）と①の2相から構成されていた。しかし、1950年代に①のうちの特定の時期に②が起こることが判明し、①は、M期直後の③、④、M期直前の⑤の3相に分けられるようになった。こうした細胞周期を制御する分子機構は長らく不明であったが、40年を経た1990年代に、細胞周期エンジンとチェックポイントという基本原理が確立した。細胞周期エンジンの中核は、⑥と⑦の複合体からなるタンパク質リン酸化酵素であり、⑥はその制御サブユニットに、⑦は触媒サブユニットに相当する。他方、チェックポイントは欠陥（あるいは異常事態）対応型の負の⑧であり、⑨チェックポイントと⑩チェックポイントに大別されて、細胞複製の正確さを保証している。

問2. 上記文中の「⑥と⑦の複合体からなるタンパク質リン酸化酵素」について、その活性調節法を3通り挙げよ（短い語句で可）。

問3. 1980年代初頭における酵母の遺伝学的解析は、M期と③の通過（④の開始と同等）はどちらも同じ遺伝子（分裂酵母の*cdc2*、出芽酵母の*CDC28*）産物が制御していることを示していた。しかし、本来、この両期は相いれないはずであり、この事実をどのように理解するべきか、大きな謎であった。ところが、それから8年ほどを経て上記の⑥と⑦が複合体を形成すると判明し、この謎の解釈が可能となり、実際にそうであることがまず出芽酵母で証明された。この解釈とはどのようなものであるのかを、100字以下で記せ。

問4. 哺乳類の培養体細胞をnocodazole（微小管の重合阻害剤）などで処理すると、細胞周期をM期に同調させることができる。この同調はどうして可能になるのか、チェックポイントの概念を用いて、150字以下で説明せよ。その際、どのようなタンパク質の分解が抑えられるのかにも、言及すること。

問5. 体細胞型の細胞周期に対して、減数分裂周期はその亜型といえる。減数分裂の特色を2つ挙げて、それぞれの局面から、両親が同じである兄弟あるいは姉妹が遺伝的には同一でない理由を説明せよ（それぞれ、200字以下で）。

6

原子や分子の構造に関する以下の各問に答えよ。ただし、必要に応じて以下の数値を用いること。

光速 $c = 3.0 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}$ 、アボガドロ数 $N_A = 6.0 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ 、

電子の質量 $m_e = 9.1 \times 10^{-31} \text{ kg}$ 、電気素量 $e = 1.6 \times 10^{-19} \text{ C}$ 、

真空の誘電率 $\epsilon_0 = 8.9 \times 10^{-12} \text{ Fm}^{-1}$ 、プランク定数 $h = 6.6 \times 10^{-34} \text{ Js}$ 、

原子質量単位 $u = 1.6 \times 10^{-27} \text{ kg}$

I. 次の原子について、その基底状態における原子オービタルの電子配置を記せ。

1) H 2) C 3) N 4) O

II. 次に I. の答えに従い原子価結合法により水分子の構造を考える。水素原子と酸素原子の原子間にある 2 本の結合を考えたとき、その結合の種類はそれぞれ何か記せ。また、それらのなす角は何度と考えられるか記せ。

III. 標準状態における水分子の 2 本の水素原子－酸素原子間結合のなす角は、原子価結合法で考えた場合の値とは異なる。その理由を 4 行程度で説明せよ。

IV. 分子軌道法による分子構造について、次の分子の基底状態における分子オービタルの電子配置を記せ。またそれぞれの結合次数を併記せよ。

1) O_2 2) N_2 3) CO 4) NO

V. N_2 と O_2 はそれぞれ等核二原子分子である。分子軌道法に基づき、それぞれの原子間距離はどちらが短い、また解離に必要なエネルギーはどちらが小さいかを記せ。また、その理由を 3 行程度で述べよ。

VI. 分子軌道法に基づいて、 O_2 分子がなぜ三重項状態にあるかを 3 行程度で説明せよ。また、 O_2 分子に電子を 1 個加えた時に酸素原子間の距離がどのように変化するか記せ。また、その理由を 3 行程度で述べよ。

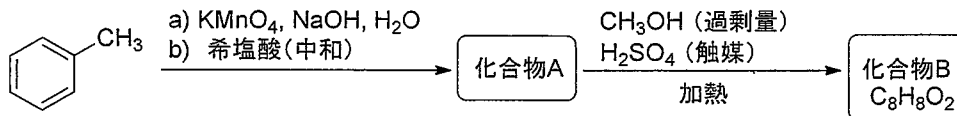
VII. ある状態の O_2 の伸縮振動に基づくラマン線を測定すると 1666 cm^{-1} (50 THz)であった。この伸縮振動の力の定数 k を求めよ。ただし、ここでは調和振動を仮定し、O の質量を $16 \times 10^{-3} \text{ kg mol}^{-1}$ とする。

7

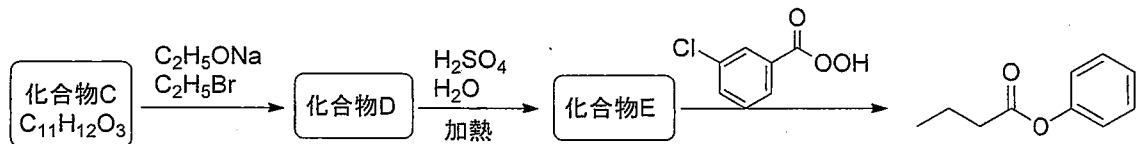
以下の各問に答えよ。

I. 次の1) ~ 3) の各々について化合物A~Gに当てはまる適当な化合物を化学構造式で答えよ。ただし、化合物B、化合物C、化合物Fは各々、枠内に書かれた分子式をもつものとする。

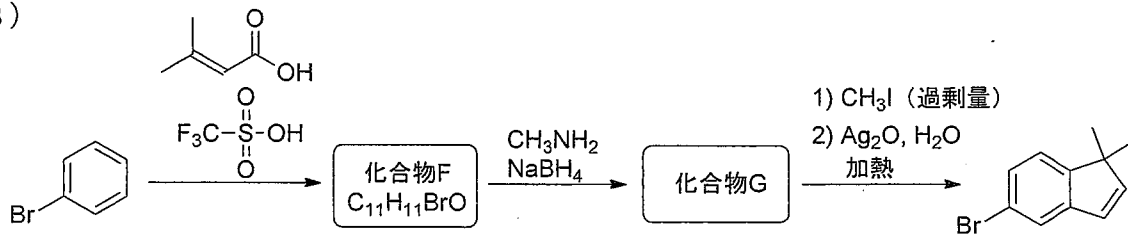
1)



2)

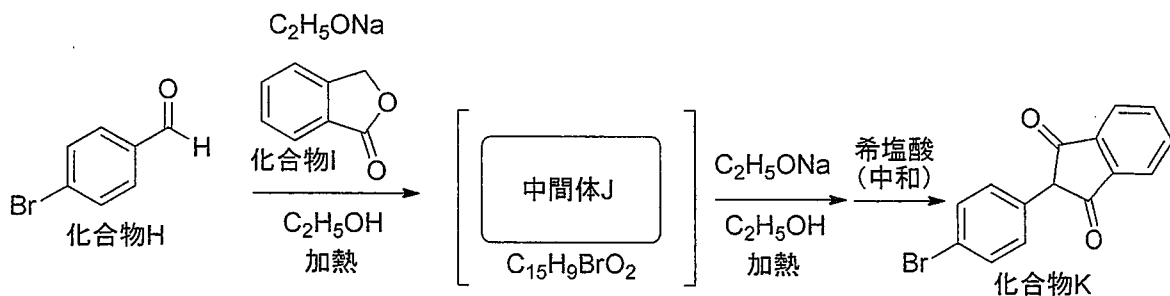


3)



II. ベンゼンから3-ブロモフェノールを合成するための合理的な合成経路を、用いる試薬とともに答えよ。

III. 下図に示すように、化合物Hと化合物IをC₂H₅ONaの存在下で反応させると、中間体Jを経由して化合物Kが生成する。以下の1)、2)に答えよ。



1) 中間体Jとして適当な化合物を化学構造式で答えよ。ただし中間体Jは分子式C₁₅H₉BrO₂で表される化合物である。

2) 中間体Jから化合物Kに到る反応の予想される反応機構を、化学構造式と電子の流れを表す矢印を用いて描け。