

専門科目（午後）

28 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もつ機器を使用しないこと。

次の文章を読み、以下の各問に答えよ。

細胞は、細胞外からシグナルを受け取り、その振る舞いを変化させる。これは、細胞がシグナル分子を感知し、その情報を細胞内の標的に伝える情報伝達経路を持つからである。細胞外シグナル分子のほとんどは親水性で、細胞膜を通過できない。そのため、細胞表面にはシグナル分子と結合する受容体タンパク質が存在する。哺乳動物細胞においては、細胞表面の受容体タンパク質はイオンチャネル共役型、(ア) 結合タンパク質共役型、酵素共役型の3種類に大別される。酵素共役型受容体の一つ (a) 上皮増殖因子受容体は膜(イ) 貫通型タンパク質であり、細胞質領域に(ウ) キナーゼドメインを持つ。細胞内での情報伝達は、タンパク質の (b) リン酸化カスケードが主要経路の一つである。情報伝達にかかわるキナーゼタンパク質には、(エ) よって活性化されるプロテインキナーゼ A (PKA) や、(オ) などによって活性化される (c) プロテインキナーゼ C (PKC)がある。PKA および PKC は、(カ) キナーゼと呼ばれるグループに属する。

問1. 文章中のア～カの括弧内にあてはまる語句を、以下からそれぞれ一つずつ選べ。

カリウムイオン	カルシウムイオン	亜鉛イオン
セリン	チロシン	トレオニン
セリン・トレオニン	チロシン・セリン	トレオニン・チロシン
1回	3回	7回
グアニンヌクレオチド	シトシンヌクレオチド	
環状グアノシンーリン酸	環状アデノシンーリン酸	

問2. 下線部 (a) に関し、上皮増殖因子受容体が上皮増殖因子と結合すると、その細胞内ドメインがリン酸化される。どのような仕組みでリン酸化されるか、その仕組みを100字程度で述べよ。

問3. 下線部 (b) に関し、リン酸化などの翻訳後修飾によるタンパク質の機能制御には、タンパク質の新規合成を介した制御と比較してどのような利点があるか、100字程度で述べよ。

問4. 下線部 (b) に関し、Notch 受容体はリン酸化カスケードを介さないシグナル伝達を行う。Notch 受容体が標的遺伝子の転写を活性化する仕組みを100字程度で述べよ。

問5. 下線部 (c) に関し、細胞をホルボールエステルで処理すると、PKC の局在が細胞質から細胞膜へ変化する。この現象を確かめるためには、培養細胞を用いてどのような実験を行えばよいか、考えられる方法を100字程度で述べよ。

2

次の文章を読み、以下の各問に答えよ。

多くの動物細胞では、生体膜の総重量の約 50%を脂質分子が占めるが、そのうち最も多く存在する脂質はグリセロリン脂質である。グリセロリン脂質は炭素 3 個からなるグリセロール骨格をもち、このうち 2 個の隣り合った炭素原子 (*sn*-1 位、*sn*-2 位) にはそれぞれ長鎖脂肪酸が (ア) 結合している。第三の炭素原子 (*sn*-3 位) にはリン酸基が結合し、そこに数種類の化合物のうちの 1 つが結合している。哺乳動物の生体膜中で含量が多いグリセロリン脂質は、(イ)、ホルファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンである。(ウ) は、含量は少ないがシグナル伝達において重要な役割を担うことが知られている。なお、植物細胞では、生体膜を構成する主要膜脂質はグリセロリン脂質ではなく(エ) 脂質であり、細胞内膜脂質全体の約 50%、葉緑体膜脂質の約 80%を占める。そのため、植物の(エ) 脂質は地球上で最も多い極性脂質であると言われている。

脂質を構成する脂肪酸は、生体内でアセチル CoA から合成される。脂肪酸合成の最初の反応を触媒する酵素であるアセチル CoA カルボキシラーゼはアセチル CoA を(オ) に変換する酵素であり、これ以降の合成反応は脂肪酸合成酵素によって行われる。動物細胞の場合、炭素鎖長が 18 の脂肪酸のうち、不飽和二重結合を 1 つ持つオレイン酸の合成はできるが、不飽和二重結合を 2 つまたは 3 つ持つ脂肪酸である(カ) や(キ) は合成できず、これらの合成系をもつ植物などから摂取しなければならない。そのため、動物ではこれらの脂肪酸は必須脂肪酸と呼ばれる。

問 1. 文章中のア～キの括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。

問 2. 膜脂質分子の基本構造を“グリセロール骨格”、“極性頭部”、“疎水性尾部”の 3 ヶ所を明示して模式的に描け(極性頭部、疎水性尾部の構造式を書く必要はない)。

問 3. 生体膜の基本構造を模式的に描き、その構造上の特徴について 100 字程度で述べよ。

問 4. 生体膜を構成する脂質の脂肪酸の炭素鎖長や不飽和度は、膜の性質にどのような影響を及ぼすか、“温度”、“流動性”、“相転移”という 3 つの語句を用いて 150 字程度で述べよ。

3

以下の各問に答えよ。

問1. 分化した体細胞を未分化な状態に戻すことをリプログラミング(初期化)と呼び、分子レベルではエピジェネティックな情報の消去や書き換えが起こっている。

- (1) エピジェネティックな情報には体細胞分裂を超えて継承されるという特徴がある。エピジェネティックな情報を担う分子構造として核酸の化学修飾とタンパク質の化学修飾が知られているが、それらがどのような分子のどのような化学修飾かをそれぞれ簡単に述べよ。
- (2) (1) で説明したいずれかの例を取り上げ、エピジェネティックな情報が体細胞分裂を超えて継承されるしくみを100字程度で述べよ。
- (3) 正常な発生・分化過程でエピジェネティックな情報はしばしば大規模または小規模に書き換えられ、遺伝子発現を制御している。こうした発生・分化過程におけるエピジェネティック制御の具体例を1つ挙げ、その詳細を100字程度で述べよ。

問2. 山中らは Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc という4遺伝子をレトロウイルスベクターを用いてマウスやヒトの体細胞に導入することで初期化することに成功し、この方法で作製した幹細胞を iPS 細胞と名付けた。iPS 細胞を再生医療に用いる上で、このオリジナルの「iPS 化」法が抱える問題点を2つ以上挙げよ。

問3. 論文は撤回されたが、マウスの体細胞を弱酸等で処理することで初期化した STAP 幹細胞が昨年、報告された。STAP 幹細胞の存在を検証するポイントとして、作製されたマウス脾臓由来 STAP 幹細胞の T 細胞受容体(TCR)再編成の有無が注目されたが、TCR 再編成は確認されなかった。

- (1) TCR を説明した以下の文章のア～ウの括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。

TCR は B 細胞に特有な (ア) という分子と構造的・機能的に類似しており、(イ) あるいは γ と δ という2種類の鎖が2分子ずつ集まった4量体構造をしている。TCR は細胞外の可変領域を介して、抗原提示細胞が提示する抗原と (ウ) の複合体を認識する。

- (2) TCR 再編成が「STAP 幹細胞が存在する証拠」と見なせる理由を100字程度で述べよ。

4

次の文章を読み、以下の各問に答えよ。

真核細胞が正常に増殖するためには、染色体を正確に複製し、均等に分配することが必須である。染色体は一度の細胞周期に一度だけ、すべての部分が複製されなくてはならない。このことを保証するために、M期の終わりからG1期の初めの時期において、DNA複製の複製起点で複製前複合体(pre-RC)が形成される。このpre-RCの形成はライセンス化と呼ばれる。DNA複製はpre-RCが結合したところからしか始まらず、一度DNA複製が開始すると、そこからpre-RCは解離して、その細胞周期の完了まで再びライセンス化されない。こうして一度の細胞周期に一度だけDNA複製が起こるように制御されているのである。染色体は細胞周期のS期に複製されるが、このときにただ単にDNAが複製されて2倍になるだけでなく、染色体を構成するタンパク質にも重要な変化がある。複製後の染色体には、クロマチン構造に必須のタンパク質をはじめ、染色体分配に関わるタンパク質などが加わる。G2期の後期からM期にかけて、さらに染色体凝縮に必要なタンパク質なども加わり、染色体の分配に向けての準備がなされる。

問1. 複製前複合体(pre-RC)について、その分子の実体を50~100字程度で述べ、DNA複製開始時に、この複合体がどのような酵素活性を示すか10~15字で述べよ。

問2. 以下のア~カの括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。ただし、エ~カには生物名が入る。

図のM期における染色体において矢印(↓)で示した2つの構造それぞれを(ア)と呼ぶ。2つの(ア)を接着するタンパク質複合体(図の●)を(イ)と呼ぶ。この複合体と非常に類似した分子構造をもつ、染色体の凝縮に必要とされるタンパク質複合体を(ウ)と呼ぶ。これらの染色体の接着や凝縮の分子機構は、主に二種類の酵母、すなわち(エ)と(オ)を用いた遺伝学的研究や、(カ)の卵由来の無細胞系を用いた研究により飛躍的に解明が進んだ。

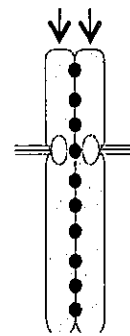


図 M期染色体の模式図

問3. DNAが再複製したりDNA複製の完了前にM期が開始すると、染色体の増加や減少などの異常を引き起こされる。このような染色体異常などに対して、多細胞生物は防御の機構をもっている。p53タンパク質は、これらの異常の程度に応じて2つの経路を使い分けて生物個体を防御している。それらについて、合わせて200字程度で述べよ。

5

次の文章を読み、以下の各問に答えよ。

生物種間のゲノム配列は、その種分岐から経過した時間の長さに比例して少しずつ異なっている。例えば約 600 万年前に分岐したヒトとチンパンジーの全ゲノム DNA 配列には 1.5% 程度の違いがある。この種間における DNA 配列の違いは、DNA 複製や修復時のミスに起因する (a) 突然変異がそれぞれの種内に蓄積していくことで生じる。もっともシンプルな突然変異の例として 1 塩基置換が挙げられるが、これがタンパク質をコードする領域に生じた場合は、さらに (b) (ア) 置換と非(ア)置換の 2 種類に分けられる。突然変異には、それ以外にも数塩基の欠失や挿入、レトロポゾンの挿入、(c) 遺伝子重複がある。ある個体に生じたこれら分子レベルでの突然変異の多くは、その生存にとって有利でも不利でもなく (イ) であり、(d) 遺伝的浮動とよばれる過程を経て種内に固定もしくは消失すると考えられている。これは分子進化の (イ) 説と呼ばれている。

問 1. 下線部 (a) を 1 語で英訳せよ。

問 2. (ア) に入る漢字 2 文字を答えよ。また、下線部 (b) に示した 2 種類の塩基置換は生体にどのような影響を及ぼすか、それぞれ 50 字程度で述べよ。

問 3. 下線部 (c) に示した遺伝子重複によって 1 つの遺伝子が 2 つに増えた場合、その 2 つの遺伝子はその後どのような運命をたどると予想されるか。一般的に知られている 2 つの過程について、それぞれ 100 字程度で述べよ。

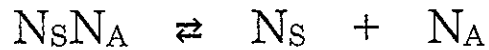
問 4. (イ) に当てはまる語句を漢字 2 文字で答えよ。またこの分子レベルの突然変異に関する進化仮説を提唱した日本人研究者の名前を答えよ。

問 5. 問 4 の進化仮説はダーウィンの提唱した自然選択説と比べて何が違うか、200 字程度で述べよ。

問 6. 下線部 (d) に示した遺伝的浮動とは何か、50 字程度で述べよ。

6

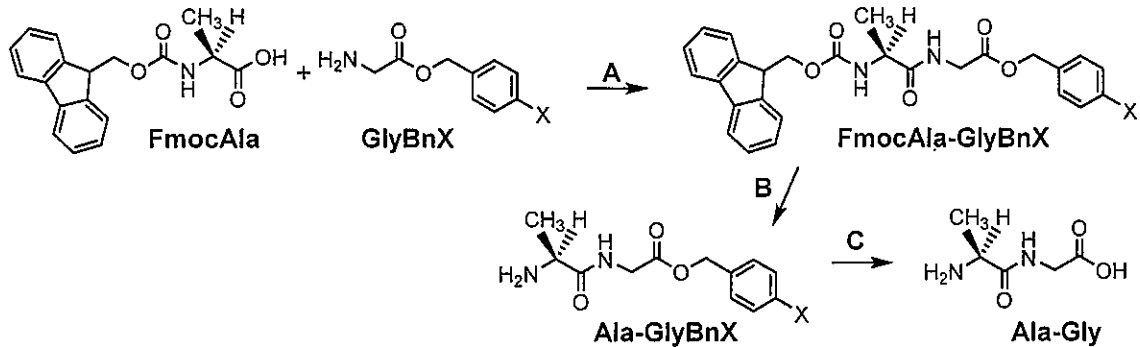
DNA二重鎖 $N_S N_A$ の解離反応に関する以下の各問に答えよ。



- I. 解離定数 K_d をそれぞれの核酸の濃度を使って表せ。
- II. 二重鎖の初期濃度 C と平衡での一重鎖のそれぞれの濃度 α を用いて解離定数 K_d を求めよ。ただし、反応開始時は二重鎖のみが存在しているとする。
- III. 温度が一定の場合の二重鎖解離反応のギブズエネルギー変化 ΔG を二重鎖解離時の標準反応エンタルピー $-\Delta H$ 、標準反応エントロピー $-\Delta S$ 、反応時の絶対温度 T を用いて表せ。
- IV. 二重鎖解離反応のギブズエネルギー変化を気体定数 R 、反応時の絶対温度 T 、解離定数 K_d を用いて表せ。
- V. DNA二重鎖の融解温度 T_m における、一重鎖のそれぞれの濃度 α を C を使って求めよ。
- VI. DNA二重鎖の初期濃度 C を変えて T_m を測定することにより、二重鎖解離反応の ΔH や ΔS がどのように求められるか述べよ。

7

ジペプチド Ala-Gly の化学合成に関する以下の各問に答えよ。



- I. 工程 A では、適切に保護されたアラニン (FmocAla) とグリシン (GlyBnX) を脱水縮合している。電子の動きを示す矢印を用いて反応機構を描け。この際、脱離基を記号 L で表し、L の導入反応の機構は省略してよい。
- II. 上記の縮合反応で、ジペプチドがラセミ化する場合がある。このラセミ化の機構を電子の動きを示す矢印を用いて描け。
- III. 工程 B では、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基を、弱塩基であるピペリジン ($C_5H_{11}N$ の分子式を持つ六員環化合物) を用いて脱保護している。弱塩基を用いるのは、強塩基では生成物のラセミ化が起こるためである。弱塩基での脱保護を可能にしているのは、Fmoc 基特有の性質による。この性質を化学構造式と電子の動きを示す矢印を用いて説明せよ。
- IV. ペプチド結合は強塩基の存在下、加水分解される。この反応機構を電子の動きを示す矢印を用いて描け。
- V. タンパク質の骨格であるペプチド結合は塩基性条件でエステル結合より安定である。その理由を、「脱離能」、「 pK_a 」の 2 語を使って 3 行程度で説明せよ。
- VI. 工程 C では、パラ置換ベンジル (BnX) 基を、比較的マイルドな酸であるトリフルオロ酢酸 ($pK_a = 0.2$) を用いて脱保護している。この際、 $X = H$ の場合は反応が思うように進行しなかったが、 $X = OCH_3$ の場合は室温において 1 時間程度で反応が完結した。この反応性の違いを、化学構造式と電子の動きを示す矢印を用いて説明せよ。