

H28 年度大学院博士前期課程入試 専門 解答例

【1】

以下の問題文(1)～(17)の文中(ア)～(リ)に当てはまる語句あるいは数字を答えよ。

ア ヌクレオチド、イ ヌクレオシド、ウ 20、エ セリン、オ トレオニン、カ チロシン(エ、オ、カは順不同)、キ $C_6H_{12}O_6$ 、ク 4.5、ケ 両親媒性、コ 脂質二重層、サ NADPH、シ リンカーDNA、ス 8、セ 150、ソ 非翻訳、タ マイクロRNA, miRNA、チ リーディング鎖、ツ ラギング鎖、テ コレステロール、ト 流動性、ナ 共役輸送系、ニ プロトン、ヌ NADH、ネ $FADH_2$ 、ノ ATP合成酵素、ハ プロトン勾配、ヒ 後期促進複合体、APC/C、フ ポリユビキチン化、へ プロテアソーム、ホ 中、マ 配偶子、ミ 相同な染色体、ム 二価染色体、メ 機能獲得変異、モ 優性、優勢、ヤ 一塩基多形、ユ 遺伝子地図、ヨ 細胞外マトリックス、ラ フィブロネクチン、リ インテグリン

(1) 核酸の構成単位である(ヌクレオチド)は、(ヌクレオシド)の糖に一つ以上のリン酸基がエステル結合で結合している化合物の総称である。

(2) タンパク質を構成する(20)種類のアミノ酸のなかで、側鎖が溶液中でイオン化しない極性無電荷側鎖を持つ(セリン)、(トレオニン)、(チロシン)の水酸基は、タンパク質中でリン酸化される場合がある。

(3) 六炭糖のグルコースは、($C_6H_{12}O_6$)という化学式で表す事ができる。0.25 Mのグルコース水溶液を100ml作成するためには、(4.5)グラムのグルコースが必要となる。なお、H, C, Oの原子量は1, 12, 16として良い。

(4) リン脂質は、親水性の頭部に二本の疎水性の脂肪酸が結合した構造であり、このような分子が持つ(両親媒性)の性質により、水性環境中で(脂質二重層)からなるリポソームを形成する。

(5) 細胞内での物質代謝に関わる還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、略号 (NADPH) は、同化反応を触媒する酵素とともに働いている。

(6) 真核生物のほどけたクロマチンをヌクレアーゼで短時間処理するとヌクレオソームの (リンカーDNA) が分解され、ヌクレオソーム・コア粒子が遊離する。コア粒子は、(8) 個のヒストンタンパクに約(150)塩基対の二本鎖 DNA が結合した複合体である。

(7) mRNA とは異なりタンパク質のアミノ酸配列を指定する役割をもたない (非翻訳) RNA は、遺伝子発現の調節にも幅広く関わっている事がわかって来た。なかでも、(マイクロ RNA、miRNA) と呼ばれる短い調節 RNA は、RNA 誘導サイレンシング複合体を形成することで特異的な mRNA の安定性と翻訳を調節する。

(8) 染色体 DNA の複製では、DNA ポリメラーゼの反応に方向性があるので、連続的に合成される側の DNA 鎖を (リーディング鎖)、不連続に合成される DNA 鎖を (ラギング鎖) とよび区別している。

(9) 細胞の膜を構成する脂質分子の一種である (コレステロール) は、動物細胞の膜脂質の 20 パーセント程度を占めており、細胞膜の (流動性) の調節に関わっている。

(10) 動物細胞のナトリウムポンプは、ナトリウムを細胞外にくみ出すことで浸透圧の調節に関わっている。また形成された濃度勾配を利用して膜輸送を行う (共役輸送系) においても重要である。ナトリウムポンプを持たない植物や細菌などでは、(プロトン) ポンプが膜輸送の駆動力として使われている。

(11) クエン酸回路では、アセチル基を二酸化炭素に酸化して、回路が一周すると 3 分子の (NADH) と 1 分子の GTP と (FADH₂, 還元型フラビンアデニンジヌクレオチド) が作られる。

(12) ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化や、葉緑体における光リン酸

化において中心的な働きをしている（ATP 合成酵素）は、電気化学的な（プロトン勾配）のエネルギーを化学結合のエネルギーに変換し、またその逆を行う可逆的な共役装置である。

（13）細胞周期の M 期において、姉妹染色分体の分離と有糸分裂完了の引き金を引く（後期促進複合体、APC/C）は、特定のタンパク質を（ポリユビキチン化）することで（プロテアソーム）によるタンパク質分解を誘導する。この活性が阻害されると細胞周期は M 期の(中期)で停止する。

（14）減数分裂では、1 回の DNA 複製により全染色体を倍加した後、2 回の細胞分裂により一倍体の（配偶子）が形成される。最初の分裂では、（相同な染色体）が対合して形成された（二価染色体）が分離される。

（15）遺伝子の変異により、過剰な活性をもったり、本来活性になるべきでない状況で活性になるタンパク質を作る変異を（機能獲得変異）とよび、遺伝的に（優性）なのが通例である。

（16）ゲノムに存在する（一塩基多型）略称 SNP は、（遺伝子地図）を作成する時のマーカーや、特定の疾患に関連する遺伝子変異を探索するときに利用されている。

（17）動物の結合組織では、豊富に存在する（細胞外マトリックス）が組織の強度を与えている。なかでもコラーゲンは、（フィブロネクチン）を足場として、細胞膜貫通型受容体タンパク質である（インテグリン）によって細胞骨格と連結されている。

【 2 】

解答例

- 問 1. がん細胞と正常細胞が融合した細胞のみを選択して培養するため。
- 問 2. 統計学的処理 (ANOVA や t-test など) により差が有意か否か判定する。
- 問 3. がん細胞 A は正常細胞 C との融合によりその腫瘍形成能が著しく抑制されるが、がん細胞 B では正常細胞 C との融合によっても腫瘍形成能は維持される。
- 問 4. 細胞増殖 (腫瘍形成) を抑制する機能を持ち遺伝的に劣性に働く正常遺伝子 (がん抑制遺伝子) が、がん細胞 A では機能欠損変異を生じていると考えられる。
- 問 5. がん細胞 B では遺伝的に優性に働くがん遺伝子によりがん化が誘導されているため、融合した細胞においてもそのがん遺伝子の働きが維持されるから。
- 問 6. 発生の過程で、もう一対の遺伝子が有糸分裂組換えや DNA ポリメラーゼの染色体乗り換えによる遺伝子変換により機能失う細胞が生じるため (ヘテロ接合性の消失 Loss of heterozygosity: LOH)。

【3】

解答例(「エッセンシャル細胞生物学・第3版」第17章にもとづく)

問1

「微小管を構成するタンパク質チューブリンは、微小管の両端で重合と脱重合をくりかえしているが、+端と-端では重合と脱重合の起こりやすさに差がある。+端では重合が脱重合を上回って微小管が伸長する傾向にあり、-端では脱重合が重合を上回って微小管が短縮する傾向にある」「チューブリンは α と β の二量体として既存の微小管に加わる。-端は α チューブリンで終わっており、+端は β チューブリンで終わっている。」「チューブリン二量体は、GTPを結合した形で既存の微小管に加わり、GTPが加水分解されてGDPを結合した形になると脱離しやすくなる。+端はGTP結合型が多く、-端では少ない」これらの指摘について、累加的に配点する。

問2 b

問3

隣接する2本の微小管AとBを想定する。微小管Aに尾部で接着したダイニンは、ATPase活性をもつ頭部で微小管Bと相互作用する(図1-1)。ダイニンが活性化すると、頭部が微小管B上をその-端方向に移動しようとする。微小管A上のすべてのダイニンが一斉に活性化すると、単純には微小管AとBは平行に滑り抜けることになろう(図1-2)が、隣接する微小管は柔らかな構造で連結されていて、滑れる距離が限られているため、微小管どうしは傾くように屈曲する(図1-3)。また、全ダイニンが同時に活性化せず、一部分だけ活性化すると、活性化部分は滑り、非活性化部分は滑り止めとなって、活性化部分の両側に屈曲を生じる(図1-4)。下線の指摘について、累加的に配点する。議論を求めているので、上以外の解答でも論理的に正しければ配点する。

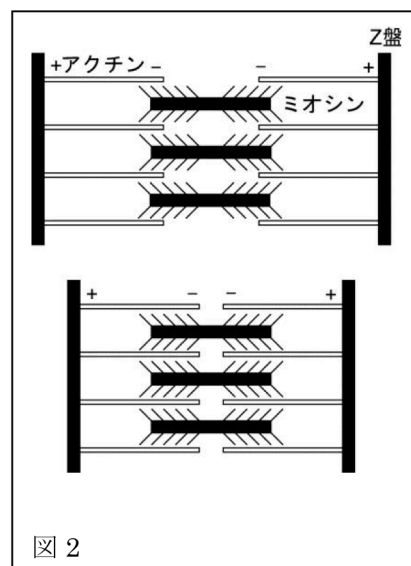
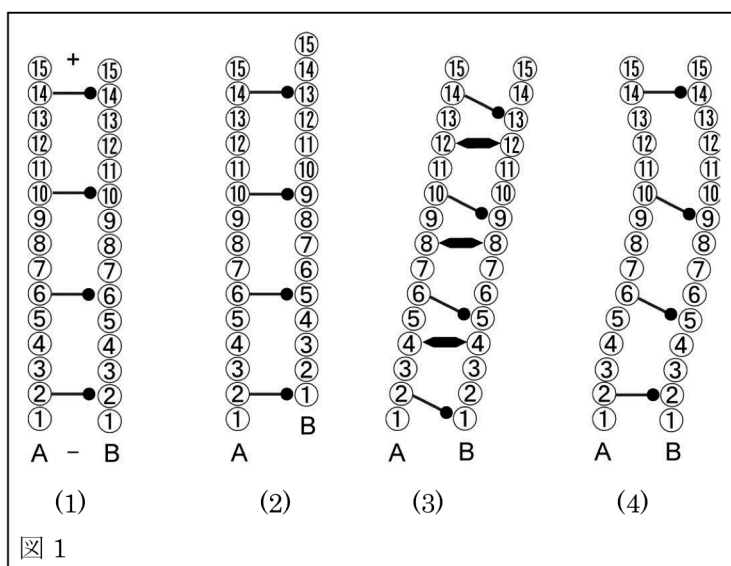
問4

「I型はモノマーで機能し、II型はダイマーで機能する。(ミオシン分子はオタマジャクシ型をしており、尾が1本のタイプがI型、2本のタイプがII型といっても同じ)。「I型は細胞一般に広く存在し、II型は筋細胞など特定の細胞

に局在する。」「小胞輸送など、主に細胞内の運動にかかわるのが I 型、筋収縮や細胞変形など、主に細胞自体の運動にかかわるのが II 型。」これらの指摘について、累加的に配点する。

問 5

骨格筋細胞中の II 型ミオシン は、その尾部で束ねられ、多数の分子が左右対称になるように配置されている。筋細胞内には Z 盤という「仕切り板」が周期的に入っており、アクチン繊維は+端を Z 盤につけ、-端を自由端にする形で配置されている(図 2 上)。さて、活性化した ミオシンは、アクチン繊維上をその+端(Z 盤)方向に移動しようとする。アクチン繊維もミオシン束も、自身の長さは変わらない。ミオシン束は左右対称なので、左半は接するアクチン繊維を右に引き寄せ、右半は接するアクチン繊維を左に引き寄せる。その結果、左右のアクチン繊維は中央に引き寄せられる。この アクチン繊維とミオシン束の滑り合いが筋細胞内で一齐に起こるため、筋細胞は短縮する(図 2 下)。下線の指摘について、累加的に配点する。



【 4 】

問 1

- (ア) 受容体
- (イ) GTP
- (ウ) GDP
- (エ) リン酸
- (オ) 転写因子 (転写調節因子)

問 2 モルフォゲンとは胚の特定の場所で生産されて拡散し、発生源の近くでは高濃度になり、離れた場所では低濃度になり、濃度によって異なる細胞運命を特定化する因子である。

問 3

CTACAAACCATCCACAACGC
CCTTCGATACTTGATTGCCA

問 4

対照胚は実験胚の 8 倍多い

問 5

第二層の割球は FGF を発現している第三層の割球からの FGF により誘導を受け A 遺伝子を発現する。第三層と第四層の割球は FGF タンパク質の存在下であっても A 遺伝子を発現する応答能がない。

問 6

受精直後から割球をばらばらに単離し続けて発生させ、内胚葉に分化しうるかどうか内胚葉分化マーカーの発現を調べる。

【5】

問1

カルボキシラーゼ反応：

リブローズ二リン酸に二酸化炭素を付加する（それが加水分解され最終的に2分子のホスホグリセリン酸を生じる）反応。（すなわち炭酸固定の中核反応。）

オキシゲナーゼ反応：

リブローズ二リン酸に酸素を付加する（さらに水酸化物イオンが反応し、1分子のホスホグリセリン酸と1分子のホスホグリコール酸を生じる）反応。（下流の代謝ステップを経て最終的には炭素が消費され、二酸化炭素の放出に繋がる。すなわち光呼吸の元となる反応）。

問2

ルビスコは、分子量5万2千の大サブユニットと、分子量1万3千の小サブユニットの、構成比1：1のヘテロオリゴマーから成っている。（実際には8分子どうしが合わさって巨大なオリゴマーを形成している。）

（一般に、電気泳動後のクーマシーブリリアントブルー色素による染色度合いは、タンパク質量に依存する。また色素の結合は、単位タンパク質長さ当たりおよそ一定であり、分子量およそ4分の1の大きさの小サブユニットが、大サブユニットの4分の1量存在する事は、1：1のオリゴマーの形成を示唆している。）

問3

いわゆるパルスチェイス実験である。生合成過程を調べるために、まず新たに合成されるルビスコ構成タンパク質の新生鎖に放射性ラベルを入れる。それから新生鎖の時間経過による変化を調べるため、次に過剰量の非放射性アミノ酸を加える事で、その後に新たに合成されるタンパク質には放射性ラベルが効率よく入らないようになる。

問4

分子量5万2千のルビスコの大サブユニットは、葉緑体ゲノムにコードされ葉緑体内の70S型リボソームで合成されるために、シクロヘキシミドの阻害を受けない。また、合成された後、大きなサイズの変化も受けない。一方、ルビス

この小サブユニットは、核ゲノムにコードされており、葉緑体局在化のためのシグナル配列（トランジット配列）を付加された分子量1万8千の前駆体として、サイトゾルで80Sリボソームにより合成され、これが葉緑体へ輸送され、プロセッシングを受けて分子量1万3千の成熟体のサイズとなる。シクロヘキシミドにより合成が阻害される。最終的には、葉緑体へ運ばれ生じた小サブユニットの成熟体と葉緑体内で合成された大サブユニットが、オリゴマーとなりルビスコという酵素を形成する。

問5

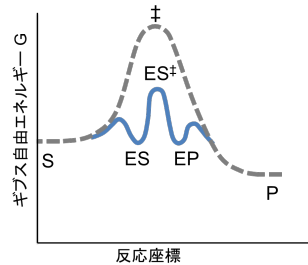
C3植物であるハウレンソウでは、ルビスコは葉肉細胞葉緑体に存在しているが、C4植物であるトウモロコシやサトウキビでは、葉肉細胞ではなく維管束鞘細胞の葉緑体に局在している。

リブロース二リン酸カルボキシラーゼ/オキシゲナーゼ（ルビスコ）は基質であるリブロース二リン酸の酸化も触媒するため、CO₂とO₂の反応、すなわち問1で記したカルボキシラーゼ反応とオキシゲナーゼ反応が競合関係にある。

C4植物では、ルビスコが維管束鞘細胞に局在していることが重要である。というのは、気孔から入ってきたCO₂は、葉肉細胞でホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼの働きでオキサロ酢酸の形で濃縮され、維管束鞘細胞に輸送され、そこでCO₂として再放出される。このメカニズムのために、維管束鞘細胞ではO₂の濃度に比べてCO₂濃度が高くなり、ルビスコのカルボキシラーゼ反応が優先的に進むことになる。

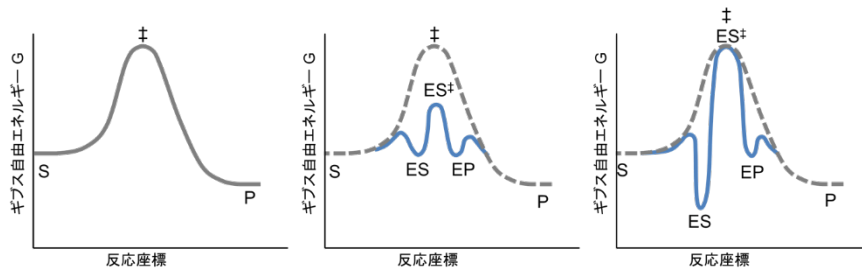
【6】

問1 描画の重要ポイント：



- PのほうがSより自由エネルギーが低いこと
- ‡よりもES‡の自由エネルギーが低いこと
- (‡-S)よりも(ES‡-ES)の自由エネルギー差が小さいこと
- ESとEPが自由エネルギーの谷として描かれていること

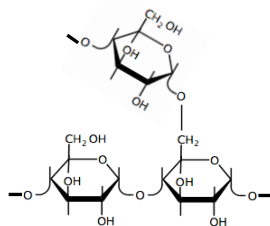
問2 下図に、(1) 酵素なしの場合、(2) 酵素が遷移状態に強固に結合する場合、(3) 酵素が遷移状態よりも基底状態の基質により強固に結合する場合の反応座標図の例を示す。



(3)ではESの自由エネルギーは大幅に減少するが、ES‡の自由エネルギーは(2)に比べて大幅に増大する。反応速度は活性化自由エネルギー(ES‡-ES)で決まるため、(3)では十分な触媒活性は発揮されないと考えられる。

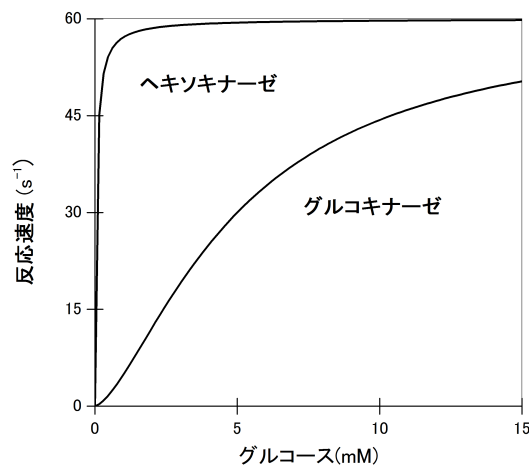
問3

枝分かれを形成する $\alpha(1\rightarrow6)$ 結合と $\alpha(1\rightarrow4)$ 結合の両方を明示したハース構造式を描く。下記に解答例を示す。



問4 誘導適合 (induced fit)

問5 描画の重要ポイント：



- 基質濃度が K_m あるいは $K_{1/2}$ のとき，酵素反応初速度は最大速度の半分であること
- 基質濃度が上がるにつれて，反応初速度は k_{cat} に漸近していること
- ヘキソキナーゼは双曲線型，グルコキナーゼはシグモイド型の曲線が描けていること（大体の形があてれば正答とする）。

【参考】

ヘキソキナーゼは Hill 係数=1 なので，Michaelis-Menten 式を適用して，

$$k_0 = k_{cat} [S] / (K_m + [S]) = 60 \text{ s}^{-1} \cdot (x \text{ mM}) / (0.05 \text{ mM} + x \text{ mM})$$

グルコース 1 mM のとき 57 s^{-1}

グルコース 5 mM のとき 59 s^{-1}

グルコース 25 mM のとき 60 s^{-1}

グルコキナーゼは Hill 係数=1.5 なので，Hill 式を適用して ($K_{1/2}=5 \text{ mM}$, $n=1.5$)

$$k_0 = k_{cat} [S]^n / (K_{1/2}^n + [S]^n) = 60 \text{ s}^{-1} \cdot (x \text{ mM})^{1.5} / \{(5 \text{ mM})^{1.5} + (x \text{ mM})^{1.5}\}$$

グルコース 1 mM のとき： $k_0 = 60 \text{ s}^{-1} \cdot (1 \text{ mM})^{1.5} / \{(5 \text{ mM})^{1.5} + (1 \text{ mM})^{1.5}\} = 5 \text{ s}^{-1}$

グルコース 5 mM のとき： $k_0 = 60 \text{ s}^{-1} \cdot (5 \text{ mM})^{1.5} / \{(5 \text{ mM})^{1.5} + (5 \text{ mM})^{1.5}\} = 30 \text{ s}^{-1}$

グルコース 25 mM のとき： $k_0 = 60 \text{ s}^{-1} \cdot (25 \text{ mM})^{1.5} / \{(5 \text{ mM})^{1.5} + (25 \text{ mM})^{1.5}\} = 55 \text{ s}^{-1}$

問6

- (1) 解離定数 K_d を求める計算式は次のとおり

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 = -RT \ln(1/K_d) \text{ より, } K_d = e^{(\Delta H^0 - T\Delta S^0)/RT}$$

$$(2) \frac{K_d^{F1P}}{K_d^{NONE}} = \frac{e^{(21.70-28.70) \times 1000 / (2.0 \times 298)}}{e^{(23.30-31.45) \times 1000 / (2.0 \times 298)}} = e^{(-11.74 - (-13.67))} = e^{1.93} \doteq e^2 =$$

$$2.7 \times 2.7 = 7.3$$

【 7 】

問1 部位1では8/10, 部位2では6/10

問2

$$\theta_1 = \frac{6}{10}$$

$$\theta_2 = \frac{2}{10}$$

$$\theta_3 = \frac{0}{10}$$

$$\theta_4 = \frac{2}{10}$$

問3

ベイズの定理より事後確率は

$$P(\theta|n, x) = \frac{P(x|\theta, n)\pi(\theta)}{P(n, x)}$$

となるが、与えられた分布を代入すると、

$$P(\theta|n, x) = \frac{\theta^x(1-\theta)^{n-x}}{B(n, x)}$$

を得る。ただし

$$B(n, x) = \int_0^1 \theta^x(1-\theta)^{n-x} d\theta$$

θ の期待値 $E(\theta)$ は

$$E(\theta) = \int_0^1 \theta P(\theta|n, x) d\theta = \frac{\int_0^1 \theta^{x+1}(1-\theta)^{n-x} d\theta}{B(n, x)}$$

$$\begin{aligned}
E(\theta)B(n, x) &= \int_0^1 \theta^{x+1}(1-\theta)^{n-x} d\theta \\
&= [-\theta^{x+1}(1-\theta)^{n-x+1}/(n-x+1)]_0^1 + \frac{\int_0^1 (x+1)\theta^x(1-\theta)^{n-x+1} d\theta}{n-x+1} \\
&= \int_0^1 \frac{(x+1)\theta^x(1-\theta)^{n-x} d\theta}{n-x+1} - \int_0^1 \frac{(x+1)\theta^{x+1}(1-\theta)^{n-x} d\theta}{n-x+1} \\
&= \frac{(x+1)B(n, x) - (x+1)E(\theta)B(n, x)}{n-x+1}
\end{aligned}$$

これより、

$$E(\theta) = \frac{x+1}{n+2}$$

図の例では $n=10$, 部位 1、部位 2 で $x=8, 6$ を代入して、期待値はそれぞれ $9/12 (= 3/4 = 0.75)$ 、 $7/12$ となる。

問 4

事後確率は

$$P(\theta|x) = \frac{\theta_1^{x_1} \theta_2^{x_2} \theta_3^{x_3} \theta_4^{x_4}}{D(\{x\})}$$

$D(\{x\})$ は規格化定数。 θ_1 の期待値を求めると、問 1 と同様の部分積分により、 $\sum_{i=1}^4 \theta_i = 1$ に注意して、

$$E(\theta_1) = \frac{x_1 + 1}{x_2 + 1} (1 - E(\theta_1) - E(\theta_3) - E(\theta_4)) = \frac{x_1 + 1}{x_2 + 1} E(\theta_2)$$

を得る。ただし $\sum_{i=1}^4 E(\theta_i) = 1$ を用いた。対称性から、

$$E(\theta_i) = \frac{x_i + 1}{\sum_{j=1}^4 x_j + 4}$$

を得る。よって、

$$\theta_1 = \frac{7}{14} = 0.5$$

$$\theta_2 = \frac{3}{14}$$

$$\theta_3 = \frac{1}{14}$$

$$\theta_4 = \frac{3}{14}$$

問5 (例えば...) n 本の配列中で x 個の H が見出された場合、 θ の頻度による推定値は

$$\theta = \frac{x}{n} \dots (1)$$

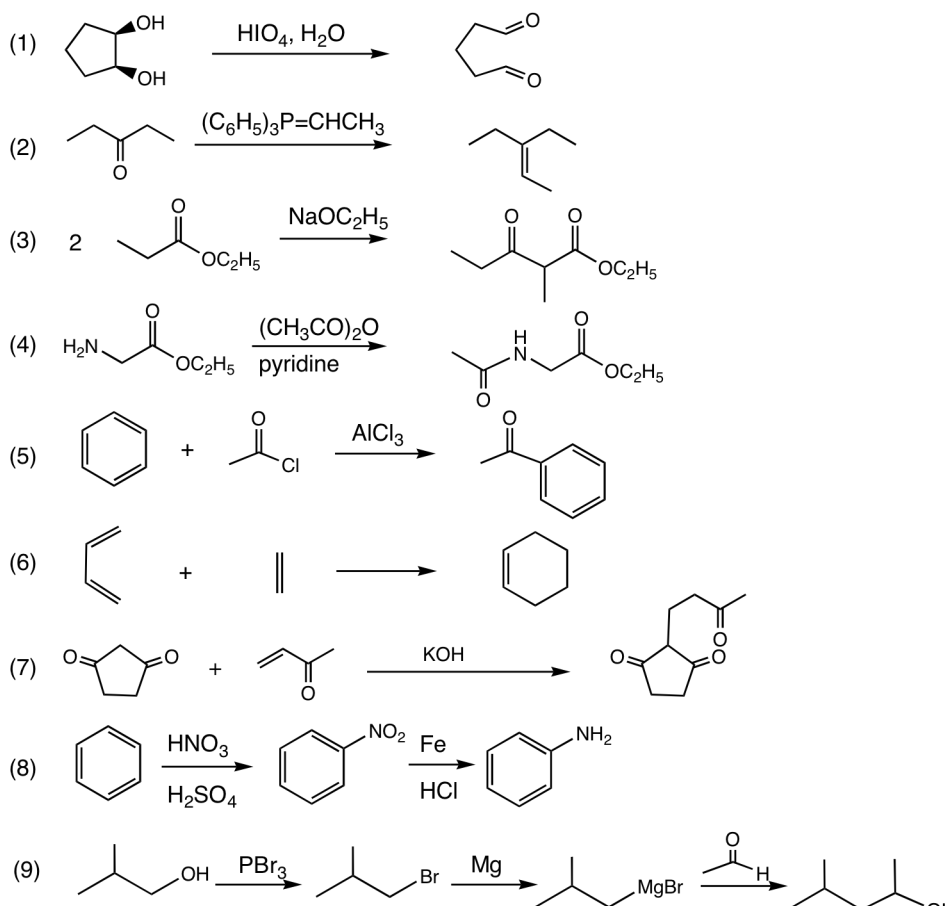
ベイズ推定による期待値は

$$\theta = \frac{x+1}{n+2} \dots (2)$$

である。 x/n の比を一定に保ちつつ n を大きくした場合、両者の値はほぼ同じになる。しかし、 n または x のいずれか、または両方が小さい場合には差が大きくなる。とくに $x=0$ の場合、(1)による推定値は0だが、(2)による推定値は $1/(n+2)$ となっており、小さいが、0ではない確率が与えられる。これはデータ数が少ない状況下ではより合理的な推定値だと考えられる。

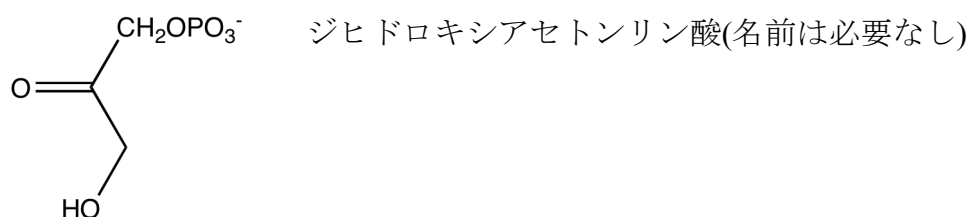
【 8 】

問 1



問 2 ピリジンの孤立電子対は、 sp^2 混成軌道に入っている。一方、ピペリジンの孤立電子対は、 sp^3 混成軌道に入っている。 sp^2 混成軌道の方が sp^3 混成軌道よりも電子がより安定に保持されるためプロトンを受け取る能力が弱い。よって、ピリジンの方が弱い塩基である。

問 3



【9】

問1

(1) 光電効果

(2) 光電効果について、光のエネルギー hc/λ と仕事関数 W については、次の関係がある。 $hc/\lambda = W + m_e v^2/2$ 。

与えられた物理量について eV のエネルギー単位に変換してこれを表すと、

$$hc/\lambda = 4.5 + (9.11 \times 10^{-31} \times (8.4 \times 10^5)^2 / 2) / 1.60 \times 10^{-19} = 4.5 + 2.0 = 6.5 \text{ eV}$$

となる。

(3) $\lambda = hc / 6.5 \text{ eV} = (6.63 \times 10^{-34} \times 3.0 \times 10^8) / (6.5 \times 1.6 \times 10^{-19}) = 191 \times 10^{-9} \text{ m}$ 。よって 200 nm

問2

(1) $625 \text{ GHz} = 625 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ 。よってエネルギーは、 $h\nu N_A = 6.63 \times 10^{-34} \times 6.25 \times 10^{11} \times (6.02 \times 10^{23}) \approx 250 \text{ J/mol}$ と表せて、 $z=2$ が最も適当である。ここで ν は振動数である。

(2) この系のボルツマン因子 $\exp(-h\nu/kT)$ より算出できる。温度 $T=30 \text{ K}$, $\nu=625 \text{ GHz}$ を用いて $\exp(-h\nu/kT) = \exp(-1.0) = 1/2.72 = 0.37$ が、その比である。

問3

(1) 原子記号から Mn^{2+} は 23 個の電子を持つことが分かる。それらは $1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^6, 3d^5$ である。項記号より、角運動量子数 $L=0$ 、全スピン量子数 S は $5/2$ である。これは $3d$ 軌道以外について、電子が全ての軌道を満たすので各電子の角運動量子数とスピン量子数とはいずれも 0 になること、 $3d$ 軌道は (角運動量子数, スピン量子数) が $(-2, -1/2), (-1, -1/2), (0, -1/2), (1, -1/2), (2, -1/2)$ であることから説明できる。つまり、これらの和の絶対値より、角運動量子数 $L=0$ 、全スピン量子数 S は $5/2$ 、 $J=L+S=5/2$ となることより、 ${}^6S_{5/2}$ である。

(2) 常磁性は電子スピンによって生じる。 $S=5/2$ であることは、5 つの対電子スピンがあり、それらが相殺することなく常磁性に寄与していることが分かる。