

大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻
2021年度入学試験問題

生物学・物理学・化学
(2020年9月26日 13:00-15:00)

注意事項

- ◆ この問題冊子には**8問**あります。
- ◆ 開始の合図の後、ページ数を確認し、不足のある場合は監督者に申し出なさい。なお、頁の表記法は、例えば右肩に「【1】1/2」の記載がある問題用紙の場合、「【1】の問題は2頁からなり、そのうちの1頁目」という意味です。
- ◆ **【1】は必須問題で、必ず解答しなければなりません。**さらに、【2】から【8】の**選択問題**から2問を選んで解答しなさい(どの2問でもよい)。
- ◆ 選択問題の2問を【2】から【5】(生物学)から解答した場合には、入学後にB(生物科学)コースとなります。いっぽう、少なくとも1問を【6】から【8】(物理学・化学)から解答した場合には、A(生命理学)コースとなります。
- ◆ 【1】以外に3問以上解答した場合は、採点しません。
- ◆ 解答用紙は、問題毎に1枚ずつ使用しなさい。各解答用紙の上部に「受験番号」と「氏名」を記入し、1行目を空白にして、2行目に【1】のように問題番号を記入し、解答して下さい。
- ◆ この問題用紙は持ち帰っても良い。

【1】 以下の問題文(1)～(18)の文中の(ア)～(ヨ)に当てはまる語句を答えよ。

- (1) 水分子は(ア)性をもつため、多くのイオンや生体高分子化合物を溶解させることができる。
- (2) 単糖は(イ)結合、アミノ酸は(ウ)結合という共有結合によってつながり、巨大分子となる。この結合は(エ)縮合反応によって生じるもので、(オ)分解反応により切断される。
- (3) タンパク質の高次構造を維持する弱い非共有結合性相互作用には、(カ)、(キ)、(ク)などがある。
- (4) 酵素は、反応の活性化エネルギーを下げることにより反応速度を速める働きをするが、反応の(ケ)には影響を与えない。
- (5) 酵素の活性が、活性中心とは異なる部位に結合する物質によって可逆的に調節されることを(コ)調節という。
- (6) 物質溶液の吸収の程度を表す吸光度 A は、モル濃度 C (モル/リットル) と光路長 L (センチメートル) との間に次の関係式が成り立つ。 $A = \varepsilon \times$ (サ)。ここで、 ε は物質に固有の定数で(シ)と呼ばれる。
- (7) クエン酸回路でつくられる中間体の多くは、アミノ酸、ヌクレオチド、脂質などの(ス)化経路に組み入れられる。例えば4炭素のオキサロ酢酸からはアミノ基転移酵素により(セ)が生成する。

- (8) ミトコンドリアは二重の膜で囲まれ、(ソ)膜にはNADHを酸化する電子伝達系が存在する。(ソ)膜で仕切られた二つの区画をそれぞれ(タ)、(チ)と呼び、プロトンは(ソ)膜をはさんで(タ)から(チ)に輸送される。
- (9) 葉緑体は二重の膜で囲まれ、(ツ)膜には光合成電子伝達系が存在する。(テ)には炭酸固定を行う代謝経路が存在し、発見者の名にちなんで(ト)回路と呼ばれている。
- (10) 解糖系におけるATPの生成を(ナ)のリン酸化反応、ミトコンドリアの電子伝達系におけるATPの生成を(ニ)リン酸化反応、葉緑体の電子伝達系におけるATPの生成を(ヌ)リン酸化反応と呼ぶ。
- (11) 酸化還元電位は電子に対する(ネ)性を示している。NADHは電子との(ネ)性は(ノ)いため、(ハ)力が強い。
- (12) コロナウィルスのゲノムは一本鎖(ヒ)で、その外側には宿主細胞に由来する(フ)二重層の膜(エンベロープ)を持つ。
- (13) 細胞質成分が小胞に包みこまれ、(ヘ)と融合することで分解されるしくみを(ホ)という。
- (14) 筋小胞体から細胞質に(マ)イオンが分泌されると筋収縮がおこる。
- (15) 1つのプロモーターによって発現される複数の遺伝子群のまとまりを(ミ)と呼び、1本のmRNAとして転写される。
- (16) 網膜の(ム)細胞にある光受容タンパク質である(メ)に結合している(モ)は、光を受けると異性化する。

- (17) (ヤ) は気体状の植物ホルモンで、落葉を促進し、果実を成熟させる働きがある。
- (18) DNA の塩基配列は一定の頻度で変異する。生存にとって有利でも不利でもない DNA 塩基配列の変異を (ユ) 変異という。塩基置換によってアミノ酸置換が生じないことを (ヨ) 置換という。

【2】 DNA 2本鎖切断の修復に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

染色体 DNA は、内的要因や電離放射線などの外的要因により 2本鎖とも切断されることがある。DNA 2本鎖切断は、大別すると、

(ア) あるいは (イ) と呼ばれる反応により修復される (図 1)。(ア) の場合には、(ウ) が DNA 末端を直接繋ぎ合わせることで DNA を修復する。そのため接続部に (エ) が生じることがある。一方、(イ) の場合には、DNA 分解により 3'末端を持つ単鎖 DNA 領域が形成される (図 1)。Rad51 が単鎖 DNA 領域と相同な (オ) を持つ DNA 2本鎖を探索し、それを鋳型に DNA 2本鎖切断を修復する。(ア) は細胞周期を通じて起きるが、(イ) は細胞周期の (カ) 期には起きないように制御されている。

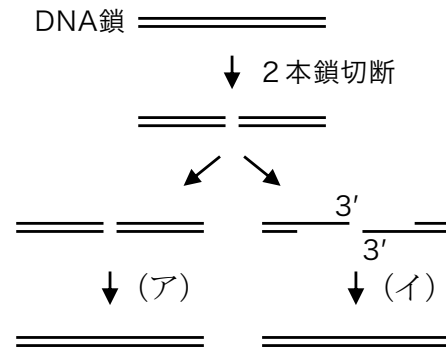


図 1 DNA 2本鎖切断の修復

問 1 文章中の (ア) ~ (カ) に当てはまる語句を答えよ。

問 2 文章中の (イ) では、3'末端を持つ単鎖 DNA 領域が形成される (図 1)。5'末端を持つ単鎖 DNA 領域を形成した場合には、鋳型となる DNA 2本鎖を探索した後に、どのような不都合が生じるのか説明せよ。

問 3 文章中の (イ) では、Mre11 が 3'末端を持つ単鎖 DNA 領域の形成に必要であることが知られている。しかし、精製タンパク質を用いた生化学的解析から、Mre11 は 3'→5'方向のエキソヌクレアーゼ活性を持つことが分かった。このことから、Mre11 単独では 3'末端を持つ単鎖 DNA 領域を形成することはできないと考えられる。その理由を説明せよ。

問 4 上の生化学的解析に、Mre11 と相互作用する因子を加えると、Mre11 は 3'→5'方向のエキソヌクレアーゼ活性に加え、2本鎖切断部位の 5'末端から数十塩基離れた位置に 1本鎖切断 (ニック) を入れるエンドヌク

レアーゼ活性を持つようになり、この2つの活性を段階的に使うことで、3'末端を持つ単鎖 DNA 領域を形成することが明らかとなった。Mre11 複合体が3'末端を持つ単鎖 DNA 領域を形成するしくみを、図を描いて説明せよ。

問5 リンパ球前駆細胞では、Rag1 と Rag2 が発現して DNA 2 本鎖切断を導入する。このときの2本鎖切断は、主に、文章中の (ア) と (イ) のどちらかで修復されるのか、記号で答えよ。また、このようにして、リンパ球前駆細胞で起きる (ア) あるいは (イ) は、生物にとってどのように役立つのか、生理的意義を説明せよ。

問6 減数分裂期の細胞では、Spo11 が発現して DNA 2 本鎖切断を導入する。このときの2本鎖切断は、主に、文章中の (ア) と (イ) のどちらかで修復されるのか、記号で答えよ。また、このようにして、減数分裂期に起きる (ア) あるいは (イ) は、生物にとってどのように役立つのか、生理的意義を2つ説明せよ。

【3】 細胞の情報伝達や接着に関する以下の文章を読み、問に答えよ。
ただし、問1～5については、2つを正しく選んだときのみ正解とする。

問1 タンパク質リン酸化は、細胞内情報伝達の根幹を担う翻訳後修飾である。以下のうち、リン酸化を受けないアミノ酸残基を2つ選べ。

- (1) アラニン (2) トレオニン (3) チロシン (4) セリン (5) メチオニン

問2 以下のうち、リン酸化制御に直接的に関わる酵素を2つ選べ。

- (1) ジアスターゼ (2) キナーゼ (3) ホスファターゼ
(4) アセチルトランスフェラーゼ (5) デアセチラーゼ (6) ホスホリパーゼ

問3 以下の細胞内情報伝達における翻訳後修飾に関する記述のうち、正しいものを2つ選べ。

- (1) タンパク質リン酸化は多くの場合、不可逆的な反応である。
(2) タンパク質リン酸化は多くの場合、可逆的な反応である。
(3) ユビキチン化を受けるアミノ酸残基はリシンである。
(4) ユビキチン化を受けるアミノ酸残基はロイシンである。
(5) ユビキチン化を受けるアミノ酸残基はプロリンである。

問4 以下の細胞接着に関する記述のうち、正しいものを2つ選べ。

- (1) 密着結合（タイトジャンクション）は、隣接細胞どうしを密着させて細胞と細胞のすき間を狭め、物質の通過を制限するバリアとして機能する。
(2) 接着結合（アドヘレンスジャンクション）は、細胞の側面の最も頂端部側にある細胞間結合で、中間径フィラメントに連結されている。
(3) ギャップ結合は、隣接細胞間の分子の行き来を可能にする構造であり、多くの水溶性分子を通過させることができるが、無機イオンはここを通過できない。
(4) ヘミデスモソームは、細胞の頂端部に形成され、アクチンと連結されている。
(5) クローディンとオクルディンは接着結合の主要構成因子である。
(6) ギャップ結合では、コネクソンと呼ばれる膜貫通タンパク質複合体が細胞間の物質通過を可能にする通路を形成する。

問5 以下のカドヘリンに関する記述のうち、正しいものを2つ選べ。

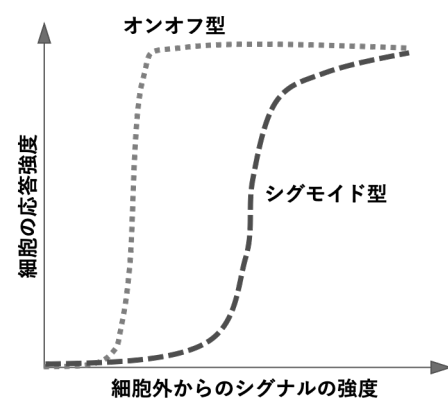
- (1) カドヘリンを介した接着は多くの場合マグネシウムイオン依存的である。
- (2) カドヘリンを介した接着は多くの場合ナトリウムイオン依存的である。
- (3) カドヘリンを介した接着は多くの場合カルシウムイオン依存的である。
- (4) カドヘリンは同種のカドヘリン間では結合できない。
- (5) カドヘリンは同種のカドヘリン間では結合する。

問6 細胞外からのシグナルは、受容体に受容され、細胞内シグナル分子群を介してエフェクタータンパク質に伝達される。そして、シグナルを受け取ったエフェクタータンパク質が、細胞の増殖や分化、運動、形態変化、代謝変化などを誘導する。では、エフェクタータンパク質は、具体的にどのような機能を持つタンパク質であるか？以下の解答例を参考にして、2つ答えよ。

例) 細胞増殖に関わる遺伝子の発現を促す転写制御因子

ただし、この例でも分かるとおり、単に「増殖を促す因子」では具体的ではないため、不正解である。また、重複した解答（類似の機能を持つタンパク質を重複して記述することや、既に例に挙げた「転写制御」関連の解答）は不可とする。

問7 細胞は、細胞外環境からのシグナルの増減が緩やかであっても、ある一定量を上回る強度の細胞外シグナルを受容すると急激に応答することがある。具体的には、右図のようなオンオフ型あるいはシグモイド型のような応答を示す。このような鋭敏な応答が可能になるのはどんな場合か、2つ挙げよ。細胞内情報伝達のしくみに注目して考察し、それぞれについて2行以上5行以内の文章で記述せよ。



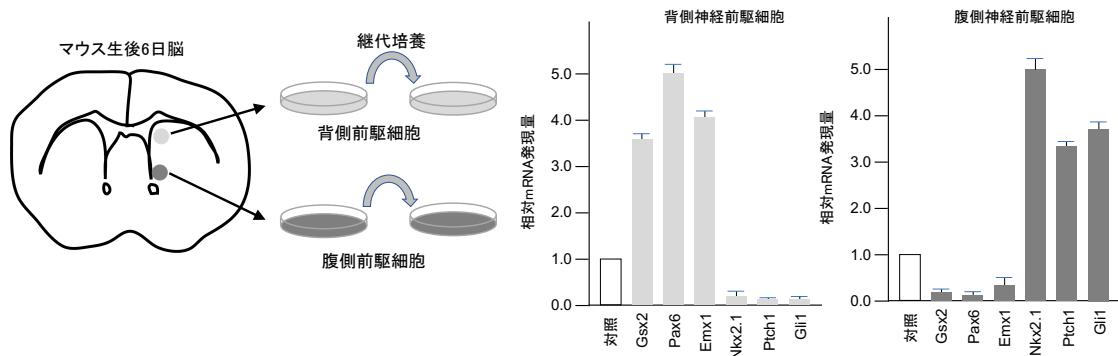
問8 上記問7のような「鋭敏な応答」は、細胞が細胞外情報を適切に処理するにあたって重要と考えられている。では、具体的には、どのような重要性、価値があるのか？1～2行程度の文章で記述せよ。

【4】 神経細胞発生に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

哺乳類の神経細胞は、増殖し続ける神経前駆細胞が細胞周期を出てから分化する。胎生期から生後の脳に存在する神経前駆細胞は、その有する位置情報によって分化する神経細胞の種類が異なることが知られている。マウスの生後脳の腹側神経前駆細胞には転写因子 *Nkx2.1* が高く発現し、背側神経前駆細胞には *Nkx2.1* がほとんど発現していないことが知られている。*Nkx2.1* は腹側神経細胞の正常な神経細胞分化に必須である。また、胎生期の神経管の腹側部の細胞群には分泌蛋白質 *Sonic hedgehog (Shh)* が強く発現し、神経管腹側の位置情報を作っている。*Shh* が細胞膜に存在する受容体 *Patched1 (Ptch1)* に作用すると、*Ptch1* から転写因子 *Gli1* への情報伝達経路が活性化されるとともに、*Ptch1* や *Gli1* の mRNA の発現も上昇する。マウス胎生期の神経管に存在する腹側神経前駆細胞においては、*Shh* によって *Nkx2.1* の転写が誘導されること、ならびに *Shh* ノックアウトマウス胎児の神経管で *Nkx2.1* の発現が減少することが報告されている。

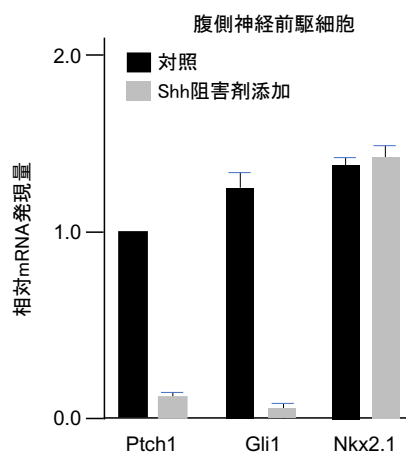
問1 *Shh* は「モルフォジェン(morphogen)」と呼ばれる分子群の一つである。発生において、組織内の細胞はモルフォジェンの働きによって位置情報を獲得することが知られている。一般にモルフォジェンによって、周りの細胞はどのように位置情報を認識するか5行以内で説明せよ。

問2 神経前駆細胞の位置情報形成の分子メカニズムを解析するために、マウス生後6日目の脳から、背側または腹側の神経前駆細胞を含む細胞群を採取した。これらの細胞群は、背側または腹側の神経前駆細胞だけでなく、分化した神経細胞を含んでいた。神経前駆細胞の増殖に適切な培地を用いて、5回継代培養を行ってから神経前駆細胞を単離した。単離したそれぞれの神経前駆細胞から RNA を単離し、次世代シーケンサーを用いた RNA-seq による発現解析を行った。*Gsx2*、*Pax6*、*Emx1*、*Nkx2.1*、*Ptch1*、*Gli1* の6個の遺伝子に関する発現量を、内在性の対照遺伝子の発現量に対する比として標準化し、グラフに示した。



- (1) 神経前駆細胞を単離するために、継代培養を繰り返し行った理由は何であるか、3行以内で説明せよ。
- (2) この実験から、マウス生後6日目脳から採取し培養した背側および腹側の神経前駆細胞と上記6個の遺伝子発現との関係に関してどんなことが分かったか、「マーカー」という単語を用いて5行以内で説明せよ。

問3 マウス生後6日目脳から採取した腹側神経前駆細胞の培養を開始する際に、適当な量の Shh 阻害剤を培養液に添加し、培養液に Shh 阻害剤を加えない対照群とともに5回継代培養を行い、上記と同様の遺伝子発現解析を行った。Nkx2.1、Ptch1、Gli1 mRNA の相対的発現量比をグラフに示した。対照と比較して、Ptch1、Gli1 mRNA の発現は有意に大きく減少し、Nkx2.1 mRNA の発現については有意な違いが観察されなかった。



- (1) この実験において、Shh 阻害剤が機能しているかどうか、その理由とともに3行以内で説明せよ。
- (2) 今回の実験結果から、マウス胎生期の神経管と生後6日の脳から採取した腹側神経前駆細胞における *Nkx2.1* の発現に対する Shh の役割の違いについて3行以内で述べよ。

問4 問2で述べた腹側神経前駆細胞の RNA-seq 解析から、Mll1 という遺伝子発現制御因子に注目した。この Mll1 がマウス生後6日目から単離した腹側神経前駆細胞の *Nkx2.1* の発現に必要なかどうかを検証したい。どのような実験を行えば検証できるか、6行以内で述べよ。

【5】 細胞小器官とタンパク質の輸送に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

タンパク質は2種類のリボソームのいずれか、すなわち、小胞体に送られるタンパク質は（ア）リボソームにより、その他のタンパク質は、（イ）リボソームにより合成される。そして細胞質にとどまるタンパク質以外は、(1)それぞれ必要とされる細胞小器官へと運ばれる。その輸送のためにタンパク質は、15~60個のアミノ酸からなる特徴的な配列をもつことが多く、その配列は（ウ）と呼ばれる。膜で囲まれた細胞小器官へのタンパク質の輸送方法は、大きく3つの機構にわけることができる。すなわち、1. 膜を通る輸送、2. （エ）を通る輸送、3. （オ）による輸送である。

（ア）リボソームで合成されたタンパク質には（オ）による輸送により、小胞体から(2)ゴルジ体や細胞外へと運ばれるものもある。（オ）による輸送が行われる際に、膜から出芽する（オ）は（カ）と呼ばれる。形成された（オ）は(3)細胞骨格に沿って移動するモータータンパクによって能動的に輸送され、標的細胞小器官にたどり着いた後、その細胞小器官を識別して融合する。

問1（ア）～（カ）に当てはまる語句を答えよ。

問2 以下は（ウ）の例である。(a)-(c)のアミノ酸配列を持つタンパク質がそれぞれ、まず最初にどの細胞小器官に輸送されるかを下の選択肢から選んで答えよ。ただし (a)-(c) の配列の前もしくは後にアミノ酸が続くことがある。

(a) MLSLRQSIRFFKPATRTLCSRTLL

(b) MMGFVILLLVGILFAV

(c) PPKKKRKV

<選択肢>

核	小胞体	中心体	回収エンドソーム
シナプス	ペルオキシソーム		ミトコンドリア

問3 下線 (1) のうち核に運ばれたタンパク質が再び細胞質に向けて輸送されないようにするしくみを、核内搬入受容体と **Ran** をキーワードにして3～5行程度で説明せよ。

問4 下線 (2) のゴルジ体の重要な機能の一つは、小胞体でタンパク質に付加されたオリゴ糖鎖の修飾である。ゴルジ体で修飾を受けたオリゴ糖鎖は、複数の種類の糖が分枝状に結合した複雑な構造をしているが、このような複雑なオリゴ糖鎖の修飾を可能にするためのしくみをゴルジ体内の酵素の局在に関連させて3行程度で説明せよ。

問5 下線 (3) の輸送には、動物細胞では主に微小管が用いられる。キャップタンパクなどによる安定化を受けていない微小管は伸長と退縮を繰り返すが、その性質を何と呼ぶか答えよ。また、伸長している状態の微小管の中で、どの部分が **GTP** をもつチューブリン二量体から構成され、どの部分が **GDP** をもつチューブリン二量体から構成されているかを説明せよ。

【6】 生体分子の拡散と輸送に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

溶液中で溶質濃度が場所により異なると、溶質分子は濃度の高い方から低い方に向かって拡散する。これは溶質分子のブラウン運動によるものである。1905年、アインシュタインは微粒子のブラウン運動による変位に注目して、その二乗平均距離 $\langle x^2 \rangle$ が時間 t に比例することを導いた。粒子の動きが一次元の場合、 $\langle x^2 \rangle = 2Dt$ と記すことにすると、比例定数 D は熱運動のエネルギー RT と

$$D = RT / (6\pi a \eta N_A)$$

の関係があることが導かれた。ここで、定数 D は拡散係数、 N_A はアボガドロ数、 a は微粒子の半径、 η は媒質の粘性係数である。

問1 直径 10 nm のタンパク質が温度 310 (K) で粘性係数 0.02 (P) (ポアズ) の細胞中を受動的に動く際、その拡散係数 D を単位($\mu\text{m}^2 \text{s}^{-1}$) で算出せよ。ただし、 R/N_A すなわちボルツマン定数 $k_B = 1.38 \times 10^{-23} (\text{m}^2 \text{kg s}^{-2} \text{K}^{-1})$ 、粘性係数の単位($\text{P} = \text{g cm}^{-1} \text{s}^{-1}$)を用いよ。算出途中の式や計算結果等も示すこと。

問2 このタンパク質が次の細胞中を細胞の端から端まで拡散で移動するのに要する平均時間をそれぞれ見積もれ。カッコ内は細胞のおおよその直径を示す。細胞内の粘性係数はすべて0.02 (P) とする。算出途中の式や計算結果等も示すこと。

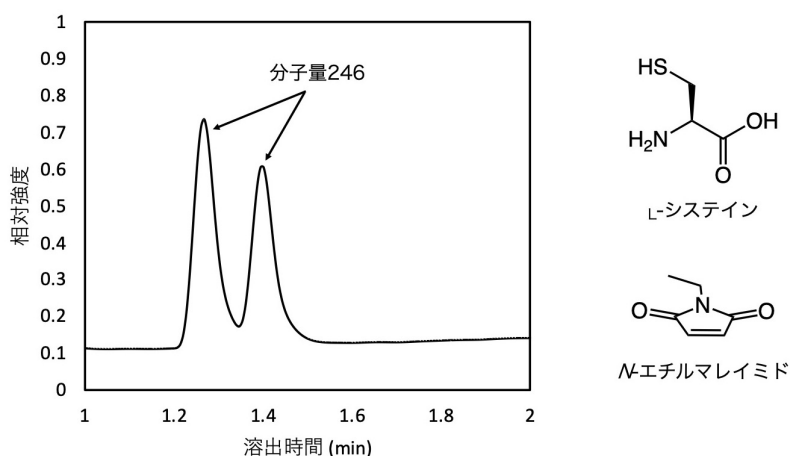
- (1) 大腸菌 (1 μm)
- (2) 動物培養細胞 (10 μm)
- (3) カエルの卵 (1 mm)

問3 上の問2で直径が10倍のタンパク質が同じ細胞中を細胞の端から端まで拡散で移動するのに要する平均時間は何倍になるか答えよ。

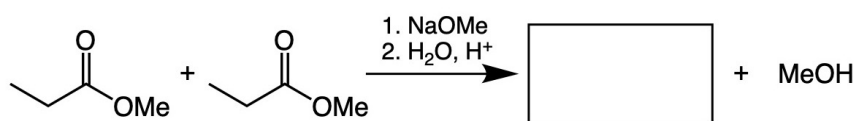
- 問4 生体内には物質の輸送を担うモータータンパク質が存在する。このようなモータータンパク質がなぜ必要なのか、問2、問3の結果から3行程度で考察せよ。
- 問5 モータータンパク質の1つであるキネシンは繊維状の微小管に沿っておよそ $1 \mu\text{m s}^{-1}$ の速度で動く、長さ1 m の神経細胞内を端から端まで動くのに要する時間を計算せよ。

【7】 有機化学に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

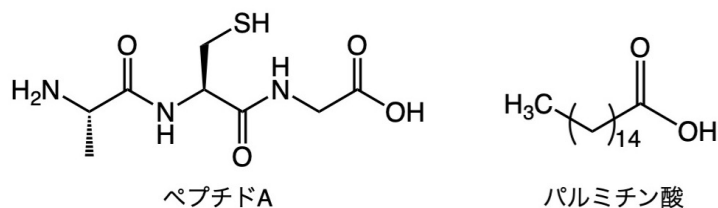
問1 L-システインと *N*-エチルマレイミド (下図) を水に溶かし、室温で反応させ、生成物を液体クロマトグラフィーにより単離すると分子量が全く同じ2つの化合物が得られた。その2つの生成物の構造式を示せ。



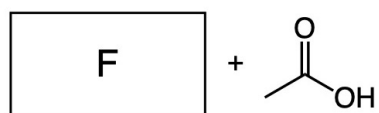
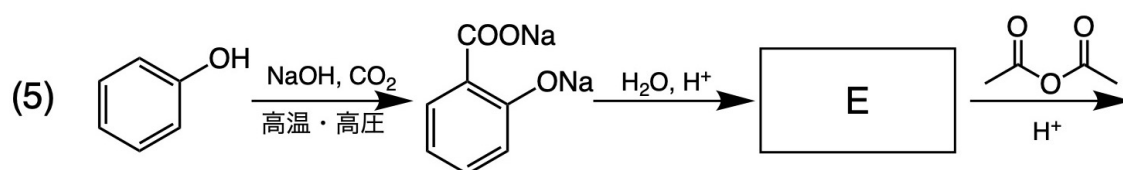
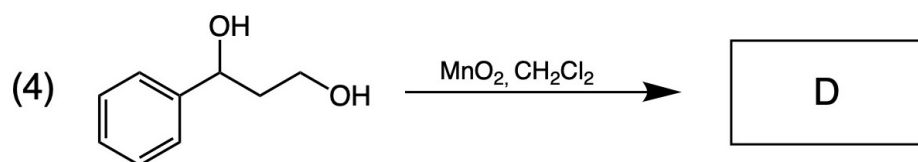
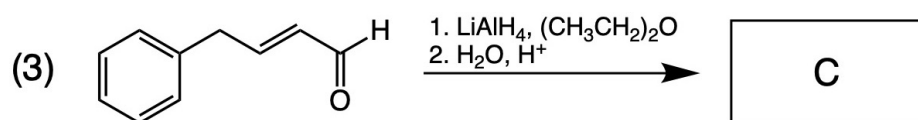
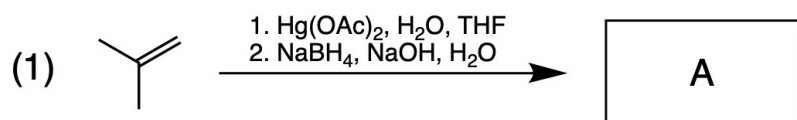
問2 クライゼン縮合は、一般に2分子のエステルが塩基の存在下に縮合しβ-ケトエステルを生成する反応である。下の反応式の空欄に当てはまる化合物の構造式を示せ。



問3 生体内において、脂肪酸の一種であるパルミチン酸は酵素反応によりタンパク質の特定の amino acid 残基に結合する場合がある。ペプチドAにパルミチン酸が結合した場合に可能な全ての生成物の構造を結合様式が分かるように記せ。



問4 次の反応式 (1)~(5) の空欄 A~F に当てはまる化合物の構造式を示せ。



【8】 ボルツマン分布に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

熱浴と接して一定温度 T で熱平衡にある空間的に一様な一次元系で、 N 個の粒子（質量 m の質点）が長さ L の系中を運動している様を考える。ここで粒子同士の相互作用はないものとする。

問1 一般にこの系を、エネルギー E_i の状態に見出す確率 P_i は、規格化条件 $\sum_i P_i = 1$ を満たし、かつその確率分布は Shannon の情報エントロピー $S = -\sum_i P_i \ln P_i$ を最大化すると考えられる。また平均エネルギーが $\langle E \rangle = \sum_i P_i E_i$ であるとすれば、確率分布 P_i は未知数を λ, β として

$$S^+ = -\sum_i P_i \ln P_i - \lambda \left(\sum_i P_i - 1 \right) - \beta \left(\sum_i P_i E_i - \langle E \rangle \right)$$

を最大化するだろう。規格化条件から λ を消去し、確率 P_i をエネルギー E_i と未知数 β の関数として求めよ。

問2 粒子の座標を x_j 、運動量を p_j ($j = 1, 2, \dots, N$) とし、粒子の運動を記述するハミルトニアンを記せ。

問3 $N=1$ の場合について、上で求めたハミルトニアンに則して正準分配関数 (Z_1 とする) を求めよ。未知数 β は未知のまま用いて良い。この際、ガウス積分の公式 $\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\alpha x^2} dx = \sqrt{\pi/\alpha}$ を用いて簡潔に記せ。またハイゼンベルクの不確定性原理より、位相空間には h (プランク定数) ごとに1自由度の状態が置けるものとする。

問4 問3で求めた Z_1 から、 N 粒子系の分配関数 (Z_N とする) を求めよ。未知数 β は未知のまま用いて良い。

問5 問4の Z_N を用いて、 N 粒子の平均エネルギー $\langle E \rangle$ を求めよ。未知数 β は未知のまま用いて良い。

問6 古典統計力学におけるエネルギー等分配の法則から、粒子の各自由度ご

とに平均エネルギー $k_B T/2$ (k_B はボルツマン定数) が分配されると帰結される。これを使って未知数 β も具体的に求めることにより、問1の確率 P_i を未知数のない形に書き示せ。