

大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻
2024年度入学試験問題

生物学、化学・数学・物理
(2023年8月5日 13:00-15:00)

注意事項

- ◆ この問題冊子には**6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、ページの表記法は、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ページからなり、そのうちの1ページ目」という意味です。
- ◆ **【1】は必修問題で、必ず解答しなければなりません。**さらに、【2】から【6】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【4】(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【5】あるいは【6】(化学・数学・物理)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】 以下の文中の（1）～（20）に当てはまる語句、（21）に当てはまる構造、（22）と（23）に当てはまる式を答えよ。

細胞内で膜に包まれた構造体のうち、（1）は細胞内消化の場であり、（2）は過酸化水素によって毒性分子を解毒する場である。

真核生物には複数種の RNA ポリメラーゼがある。それらのうち、タンパク質をコードする遺伝子を転写するとき働くのは主に（3）である。

アセチルコリン受容体には複数のタイプがある。骨格筋における受容体は（4）型受容体であり、シグナルにより骨格筋細胞は脱分極する。心筋細胞においては（5）型受容体働き、心臓の収縮ペースを（6）させる。

EGF 受容体、Rb(Retinoblastoma)、RAS 各遺伝子のうち、機能欠損によってがんの原因になることが多いものは（7）、遺伝子発現上昇やタンパク質機能亢進によってがんの原因になることが多いものは（8）である。（当てはまるものを全て選ぶこと）。

植物は、水不足を感じると、（9）と呼ばれる植物ホルモンを合成する。（9）は孔辺細胞に働いて孔辺細胞の水を（10）させて気孔を閉じる。

植物には青色光を情報として受容するための受容体としてクリプトクロムと（11）、赤色光を情報として受容するための受容体として（12）がある。

細胞膜を介した物質の能動輸送の仕組みの一つにシンポートがある。シンポート系の駆動においては動物細胞では主に（13）イオンの電気化学的勾配が用いられるのに対して、植物では主に（14）イオンの電気化学的勾配が用いられる。

光合成の光化学反応において、電子を失った光化学系 II 中のクロロフィルの作用で酸化状態となった(15)クラスターが(16)から電子を奪うことで(17)と(18)が生成する。

ゲノム中を動く因子を(19)と呼ぶ。そのうち、転移の際に RNA に転写され、逆転写酵素によって DNA へと変換される過程を経るものは(20)と呼ばれる。

コエンザイム A の構造を H-S-CoA と記載する場合、アセチルコエンザイム A の構造は(21)と記載される。

$X \rightarrow Y$ という反応において、自由エネルギー変化 ΔG (kJ mol^{-1}) を、関与する分子がすべて 1M である場合の自由エネルギー変化である標準自由エネルギー変化 (ΔG° (kJ mol^{-1}))、X の濃度 $[X]$ (mol/l)、Y の濃度 $[Y]$ (mol/l)、絶対温度 T (K)、気体定数 R ($\text{kJ K}^{-1} \text{mol}^{-1}$) を用いて表わすと次のようになる。

$$\Delta G = (22)$$

また、標準自由エネルギー変化 (ΔG° (kJ mol^{-1})) を、平衡定数 K を用いて表わすと次のようになる。

$$\Delta G^\circ = (23)$$

【2】 細胞周期に関する以下の文章 (A)、(B) を読み、問に答えよ。

文章 (A)

真核細胞はその増殖時に、ゲノム DNA を (ア) し、その後に倍加したゲノム DNA を 2 つの (イ) 細胞に均等に (ウ) する、という順序だったサイクルを繰り返す。これを細胞周期という。細胞周期は基本的に 4 つに区切られる。ゲノム DNA が (ア) される S 期、染色体 (ウ) ・細胞質分裂がおこる M 期、S 期が終わり、M 期が始まるまでの間を (エ) 期、M 期が完了してから S 期が始まるまでの間を (オ) 期と呼ぶ。M 期以外の時期をまとめて (カ) 期と呼ぶこともある。

細胞は周囲の環境に応じて細胞周期に入り増殖を続けるかあるいは細胞周期のサイクルを外れて (キ) 期に入るかの決定を主に (ク) 期に行う。また、(1)細胞周期を適切に制御するためにチェックポイントと呼ばれる機構がある。 (2)これらの制御機構が失われ、無秩序な細胞増殖が起きることが細胞のがん化の原因となりうる。

文章 (B)

(3)S 期と M 期の開始は、それぞれ異なるサイクリン依存性タンパク質キナーゼ (略して Cdk と呼ばれる) の活性によって制御されている。また、サイクリンは細胞周期の進行に関与し、時期特異的にその量が増減するタンパク質である。M 期の開始に関わるサイクリンの細胞内の量を調べたところ、サイクリンは M 期終期からその量が急激に減少し、次の細胞周期で再び増加した。この量の減少は、M 期終期以降にサイクリンに低分子量タンパク質である (ケ) が共有結合し、それを標識として (コ) によりサイクリンが (サ) されることによる。この共有結合の形成時には、(ケ) の C 末端グリシン残基の (シ) 基が、標的タンパク質の (ス) 残基のアミノ基と結合することで、(セ) 結合が形成される。

問1 文章 (A)、(B) 中の (ア) ~ (セ) にあてはまる適切な語句を答えよ。なお同じ語を何度使っても良い。

問2 下線(1)について、細胞周期を制御するチェックポイントとはどのようなものか、その基本的な概念を2行程度で答えよ。

問3 哺乳類細胞にノコダゾールやコルヒチンなどを添加し培養を続けると、細胞周期のある時期の細胞の比率が増加していく。以下の問いに答えよ。

- (1) どの細胞周期の時期の細胞が増加するか答えよ。
- (2) これらの薬剤処理時に、チェックポイントがどのように働いているか、2行程度で答えよ。

問4 あるヒト由来の培養細胞を微小な培養皿上で培養し、細胞数を24時間おきに4回続けて計測したところ、それぞれ2493、4986、9972、11925であった。さらにそれぞれの計測時点で顕微鏡を用いて200細胞ずつ細胞周期を観察したところ、1～3回目のいずれの計測時点においてもM期の細胞数は15であった。以下の問に答えよ。

- (1) この培養条件で最も効率的に増殖している細胞の、予想されるM期の長さを算出し、その算出の根拠と合わせて答えよ。
- (2) 4回目の計測時点のM期の細胞数は15より多いか少ないか答えよ。
- (3) 4回目の計測時点でなぜこのような変化がおきたか予想して1行程度で答えよ。

問5 下線(2)で述べられたことに関連して、p53タンパク質はDNA損傷による細胞増殖停止に重要な働きを示すことが知られている。正常細胞で染色体DNAの損傷によって細胞周期が特定の時期に停止する場合に、p53とp21の2つのタンパク質はどのように活性が制御され、また機能するか、5行程度で答えよ。

問6 下線(3)について、哺乳類細胞でM期の開始に関わる主要なCdkとサイクリンの名前をそれぞれ答えよ。また、Cdkの活性制御においてサイクリンはどのように関わるかを1行程度で答えよ。

【3】 DNA 損傷の修復に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

生物の遺伝情報である DNA の塩基配列は、細胞分裂を通して安定に維持されている。一方、DNA の配列はさまざまな内的、外的要因により変化することが知られている。内的要因として、DNA 複製時のエラーがある。これは DNA を合成する DNA ポリメラーゼが誤ったヌクレオチドを稀に取り込むことによって起きる。あるいは、活性化酸素に代表される細胞の代謝産物が DNA の塩基を修飾することにより、DNA 合成時の誤ったヌクレオチドの取り込みを引き起こすことで生じる。外的要因として、紫外線、放射線、タバコに含まれる化学物質などが DNA に損傷を与えることで、DNA の変化を生み出すことが知られている。

DNA 損傷は DNA 塩基や構造情報の変化と言ったゲノム不安定化の原因になるが、細胞は DNA 損傷を修復することでゲノムを安定化する経路を多数有している。例えば、紫外線照射による塩基の損傷は主に 2 つの独立した経路により修復される。また、放射線によって生じる DNA の 2 重鎖切断は 2 つの異なる経路により修復される。一方、DNA 損傷が生じると、細胞はその傷を修復するのみならず、修復に関連する遺伝子の発現を活性化したり、修復に必要な時間を確保するなどのために細胞周期を遅延させたり、停止させたりする機能も有している。このような DNA 損傷に対する細胞応答が欠損すると、細胞内で DNA の変化が蓄積することになり、細胞機能を破綻させる要因になる。ガンはゲノムの不安定化により生じることが知られている。遺伝性（家族性）のガンのいくつかはこのような DNA 損傷修復や応答の異常により生じることが知られている。

一方、細胞の持つ DNA 修復機能を利用することで、生き物で変異体を作ることが可能になっている。近年では細菌や古細菌のウィルスへの防御機構を担う CRISPR-Cas を用いたゲノム編集が注目されている。CRISPR-Cas を用いたゲノム編集を使うことで、遺伝子を欠損させた変異体を、多くの生き物で効率よく作ることができるようになっている。

問 1 塩基の酸化損傷の 1 つ、グアニンの誘導体 8-オキシグアニン (8-oxoG) はアデニンと対合することが知られている。この酸化損傷後に DNA 複製が起こった際に生じる塩基変化（変異）を 2 行程度で答えよ。

問2 DNA 損傷修復に関する下記の問題に答えよ。

- (1) DNA ポリメラーゼが間違ったヌクレオチドを合成した DNA に取り込んだ際に機能する修復機構を2つ答えよ。
- (2) 紫外線照射による塩基の損傷を修復する経路を2つ答えよ。
- (3) 放射線によって生じる DNA の2重鎖切断を修復する経路を2つ答えよ。

問3 CRISPR-Cas を用いたゲノム編集について下記の問題に答えよ。

- (1) ゲノム編集でよく用いられる CRISPR-Cas9 と呼ばれる核酸—タンパク質複合体の活性について2行程度で答えよ。
- (2) CRISPR-Cas を用いたゲノム編集では遺伝子の機能欠失（ノックアウト）システムを容易に作成できる。ノックアウトが容易である理由を、DNA 損傷修復という視点で、3行程度で答えよ。
- (3) CRISPR-Cas は細菌や古細菌の獲得免疫に働くことが知られている。どのような仕組みで外敵の情報を獲得し、外敵の再感染をどのように防ぐかを3行程度で答えよ。

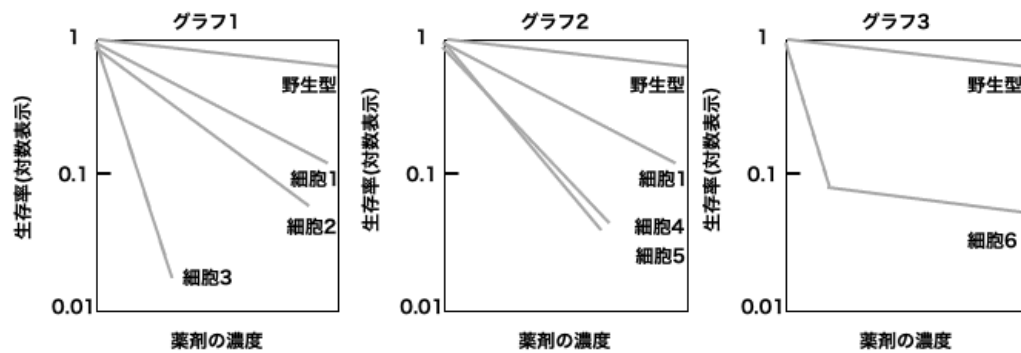
問4 いくつかの遺伝性（家族性）のガンの原因遺伝子はその変異が劣性（潜性）として遺伝する。しかしながら、野生型と変異遺伝子をヘテロの組み合わせで持つ個体でもガンを発症することがあり、遺伝学的には一見優性（顕性）の表現型を示す。ガンを発症するためには、野生型と変異遺伝子のヘテロの組み合わせを持つ細胞内で、野生型の遺伝子の機能を失うこと(LOH, Loss of Heterozygosity)が必要だが、その遺伝子の機能喪失の要因は複数ある。点突然変異や欠失変異以外の遺伝子の機能喪失の要因を1つ答えよ。

問5 ある DNA 損傷に対して抵抗性を与える遺伝子(A から D)に欠失変異を持つ細胞1から細胞6を用いて（下表）、その細胞の性質を比較した。例えば、細胞1は遺伝子 A に変異を持つ単独変異細胞、細胞3は、遺伝子 A と B に変異を持つ2重変異細胞になる。

DNA 損傷を生じる薬剤をさまざまな濃度で加え、各細胞の生存率を調べると下記のグラフが得られた（グラフ3つとも同じ薬剤を用い、同じ濃度範囲で比較している）。これらの生存率のグラフを見て、下記の問題に答えよ。

表 各細胞における変異遺伝子の組み合わせ

細胞の名称	変異遺伝子名
野生型	変異遺伝子なし
細胞 1	遺伝子 A
細胞 2	遺伝子 B
細胞 3	遺伝子 A と遺伝子 B
細胞 4	遺伝子 C
細胞 5	遺伝子 A と遺伝子 C
細胞 6	遺伝子 D



(1) 薬剤により生じる DNA 損傷の修復の経路という点から、遺伝子 A, B, C の機能の関係を簡潔に考察し、3行程度で答えよ。

(2) 細胞 6 の薬剤に対する生存率は他の株と異なる特徴を持つ。このような特徴が現れる原因についての可能性を、3行程度で答えよ。

【4】 時間生物学に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

バクテリアからヒトに至るまで、地球上に生息するほとんどすべての生物は約24時間の周期である（ア）リズムを示す。（ア）リズムを決定している内因性の要素として（イ）遺伝子があり、哺乳類では *Clock*、*Bmal*、*Per*、*Cry* の4種類の（イ）遺伝子が知られている。*Clock* と *Bmal* の遺伝子産物であるタンパク質 CLOCK と BMAL はゲノム上の（ウ）と呼ばれる DNA 配列に結合し、（エ）因子として *Per*、*Cry* の（エ）を促進する。生じたタンパク質 PER、CRY は核内に入り、複合体を形成して CLOCK、BMAL の（エ）促進作用を抑制する。その結果 *Per*、*Cry* の（エ）が抑制される。このオートフィードバック・ループが1回転するのに約24時間を要することで内因性リズムを形成すると考えられている。

内因性の要素で生み出される（ア）リズムは、外因性の要素により影響を受ける。その外因性要素の主なものは（オ）であり、（オ）情報を用いた調節によって（ア）リズムは24時間周期の昼夜変化に一致する。これを（カ）と呼ぶ。哺乳類では、脳の視床下部にある神経核である（キ）が（ア）リズムの中枢であり、脳の他の神経核や肝臓などの末梢組織にリズム信号を送っている。例えば、交感神経系を介して脳の中心に位置する内分泌器官である（ク）にリズム信号が送られ、メラトニンの合成が（ケ）の時間帯に亢進する（ア）リズムを形成する。また、糖質コルチコイド（副腎皮質ホルモン）はヒトでは（コ）の時間帯に多く分泌される。このように（ア）リズムは体内の生理機能の時間的秩序を維持している。

問1 文章中の（ア）～（コ）に当てはまる語句を答えよ。

問2 下線部について、ホルモン分泌以外にどのような生理機能がリズムに支配されているか、日内変化の実例を答えよ。

問3 マウスにおいて *Cry* 遺伝子のリズムへの関与を示すために、*Cry* 遺伝子のノックアウトマウスを作成したい。作成方法は複数あるが、胚性幹(ES)細胞を経由して作製する方法がある。その作成手順を5行程度で答えよ。

問4 時間を知らせる外環境からの要因を取り除くことにより、あるマウス個体の内因性リズムを測定したい。下記の問題に答えよ。

- (1) どのような実験環境が必要か。2行程度で答えよ。
- (2) リズム測定方法を具体的に1つ挙げ、2行程度で答えよ。
- (3) 野生型マウスにおいて、予想される測定結果を2行程度で答えよ。

【5】 タンパク質とアミノ酸に関する以下の文章を読み、問に答えよ。

タンパク質は、基本的に20種類のアミノ酸から構成されているが、細胞内で合成された後も、可逆的あるいは不可逆的に変化したり、様々な分子の付加などの翻訳後修飾を受けたりすることが知られている。

例えば、近年の細胞生物学において頻繁に使われるオワンクラゲ由来の緑色蛍光タンパク質 GFP が励起光を受けて蛍光を発するのは、(1) 分子内に形成された発色団のためであり、これを取り巻くアミノ酸残基を変異させる事で、蛍光強度や蛍光特性が異なった蛍光タンパク質が多数作製されている。また、(2) 様々な様式で金属原子が組み込まれた金属タンパク質は、生体内で行われる多様な反応の触媒や担体として働く。

タンパク質のアミノ酸残基の可逆的な修飾により、そのタンパク質の機能が制御されている例として、側鎖のリン酸化がある。リン酸化を受ける主なアミノ酸残基としては、セリン、トレオニン、およびチロシンが知られている。これらのタンパク質では、キナーゼと呼ばれる酵素によるリン酸化と、フォスファターゼと呼ばれる酵素による脱リン酸化を可逆的に受けることで、タンパク質の立体構造などが変化し、その機能が調節される。このようなリン酸化は、細胞内でシグナル伝達カスケードに関わるタンパク質に多く見受けられる。シグナル伝達に関与するあるタンパク質の特定のアミノ酸残基のリン酸化が果たす役割を調べるため、リン酸化を受けるアミノ酸残基を、例えばアラニンに置換すると、シグナル伝達能を失う事を確認できる。一方で、そのアミノ酸残基をリン酸基が有する電荷に模した、例えば（ア）残基に置換すると、リン酸化状態を模すことができることが多い。

タンパク質の側鎖が可逆的に変化して活性が制御を受ける他の例として、分子内あるいは分子間で2つの（イ）残基の側鎖に含まれる（ウ）原子間に共有結合が形成される（エ）結合が知られている。同様に（ウ）原子を側鎖に含むアミノ酸である（オ）残基では、このような共有結合は形成されない。細胞内でタンパク質に形成された（エ）結合の還元・解離に関与するタンパク質として（カ）などが知られている。

問1 （ア）から（カ）に当てはまる適切な語句を答えよ。

問2 文中に出てくるセリン、トレオニン、チロシンおよびアラニンのアミノ酸としての構造式を、フィッシャー投影式を使って、それぞれ答えよ。

問3 下線(1)について、どのように GFP 分子内に発色団が形成されているのか、その構造的特徴を5～6行程度で答えよ。

問4 下線(2)に関して、ミトコンドリア呼吸鎖で働くタンパク質にも金属原子が分子内に組み込まれたものが複数ある。ミトコンドリア呼吸鎖で働くタンパク質において見られる金属の組み込まれ方について、異なる2つの様式を答えよ。また、各様式によって金属が組み込まれた金属タンパク質の例をそれぞれ挙げ、それらの金属タンパク質が呼吸鎖でどのような反応に関与しているのかについて、様式ごとに5～6行程度で説明せよ。

【6】 以下の文章 (A)、(B) を読み、問に答えよ。

文章 (A)

光速を c 、電子の位置を x 、質量を m_e 、Planck 定数を h 、量子数を n とする。

長さ a ($0 \leq x \leq a$) の井戸型ポテンシャルに閉じ込められた電子の波動関数 Ψ_n と固有エネルギー E_n は、

$$\Psi_n = \sqrt{\frac{2}{a}} \sin\left(\frac{n\pi}{a}x\right) \quad n = 1, 2, \dots$$

$$E_n = \frac{n^2 h^2}{8m_e a^2} \quad n = 1, 2, \dots$$

と書ける。

問1 $n=2$ の時、電子の存在確率が最も大きくなる位置 x を文中の記号を用いて表せ。

問2 1,3-ブタジエンのように単結合と2重結合が交互に並んだ直鎖分子の π 電子は、共鳴により長さ a の井戸型ポテンシャル内に閉じ込められた電子のように振る舞う。1,3-ブタジエンを直線であると近似し、末端炭素間の距離を L とする。1,3-ブタジエンの π 電子が $n=2$ から $n=3$ に遷移する時に吸収する電磁波の波長を設問中の記号を用いて求めよ。

問3 1,3-ブタジエンの2倍の長さを持つ1,3,5,7-オクタテトラエンの π 電子の基底エネルギーは1,3-ブタジエンの基底エネルギーの何倍か答えよ。

1,3-ブタジエンの4つの π 軌道は各炭素の $2p_y$ 軌道をそれぞれ $\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4$ とすると以下のようにそれらの線型結合の形で表すことができる。

$$\pi_1 = C_1 (\phi_1 + \phi_2 + \phi_3 + \phi_4), \quad \pi_2 = C_2 (\phi_1 - \phi_2 - \phi_3 + \phi_4)$$

$$\pi_3 = C_3 (\phi_1 + \phi_2 - \phi_3 - \phi_4), \quad \pi_4 = C_4 (\phi_1 - \phi_2 + \phi_3 - \phi_4)$$

問4 1,3-ブタジエンの4つの π 軌道のうち、反結合性軌道はどれか、答えよ。

問5 $\pi_1, \pi_2, \pi_3, \pi_4$ をエネルギーの低い順に並べよ。

問6 各炭素の $2p_y$ 軌道を右のように書き、4つの π 軌道を $2p_y$ 軌道の重なりでそれぞれ図示せよ。



文章 (B)

A の初期濃度を $[A]_0$ 、速度定数を k 、反応開始からの時間を t とする。

この反応が A についての 1 次反応である場合、

問7 時間 t 経過後の A の濃度を示す式を導け。

問8 A の半減期を示す式を導け。

この反応が A についての 2 次反応である場合、

問9 時間 t 経過後の A の濃度を示す式を導け。

問10 A の半減期を示す式を導け。

問11 いま、A の濃度の時間変化を測定したデータが手元にある。この反応が 1 次反応であることを示し、速度定数 k を求めるにはどうすればよいか。また、2 次反応であることを示し、速度定数 k を求めるにはどうすればよいか。その方法を説明せよ。