

生命科学専攻 専門科目

第 1 分野 第 1 問

ヘムエリスリン (Hemerythrin、Hr と略記) は、ホシムシ類、シャミセンガイ類などの血球中に存在し、酸素の運搬体として働くタンパク質である。活性中心として鉄原子二核の非ヘム鉄を持つ。活性中心一個当たり O_2 一分子が結合することが知られている。酸素化により 500 nm 付近に吸収帯が現れ、赤紫色を呈する。脱酸素により無色となる。酸素化型 Hr の配位構造として図 1 (A) ~ (D) が考えられる。酸素化型 Hr の配位構造を決定すべく、共鳴ラマンスペクトルを測定した。

酸素化型 Hr を 500 nm 付近の単色光で励起して得た共鳴ラマンスペクトルには、 844 cm^{-1} と 500 cm^{-1} の二本のラマン線が現れた。 ν_{OO} (O-O 伸縮振動) モードの振動数は、 O_2 、 O_2^- 、 O_2^{2-} などの分子種に対し、それぞれ 1555 cm^{-1} 、 1107 cm^{-1} 、 878 cm^{-1} であることが知られている。したがって、酸素化型 Hr の① 844 cm^{-1} のラマン線は O_2^{2-} の ν_{OO} モードに由来すると思われる。また、② 500 cm^{-1} のラマン線は $^{18}O_2$ では 478 cm^{-1} に低波数シフトを示した。次に $^{16}O^{18}O$ を用いて酸素化型 Hr を調製し、その共鳴ラマンスペクトルを測定したところ、 ν_{OO} モードに帰属可能な二本のラマン線が観測された。

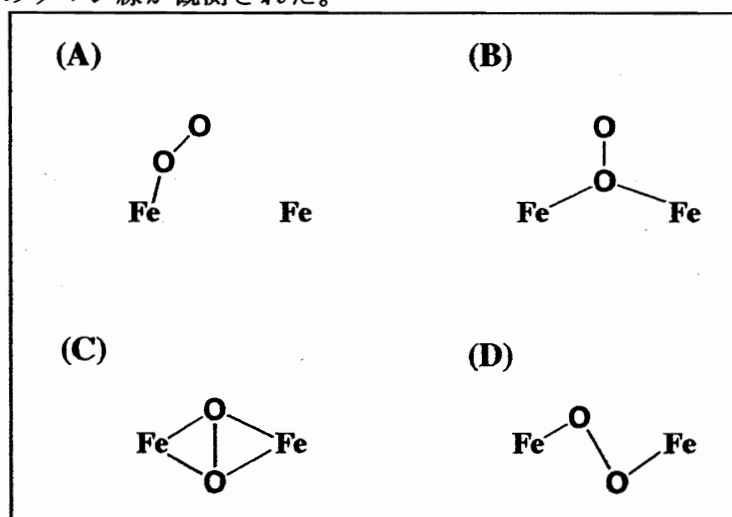


図 1. 酸素化型ヘムエリスリンの活性中心における可能な配位構造

上の結果をもとに次の各問に答えよ。

問 1. 下線部①の考えが正しいことを確かめるために $^{16}O_2$ の代わりに $^{18}O_2$ を用いて酸素化型 Hr を調製したら、振動数は何 cm^{-1} になると推定されるか計算せよ。有効数字は 3 桁とする。

なお、必要に応じて次の値を用いても良い。

$$\sqrt{2} = 1.414, \sqrt{3} = 1.732, \sqrt{5} = 2.236, e = 2.718, \pi = 3.142$$

問 2. 下線部②の 500 cm^{-1} のラマン線はどのような振動モードに由来すると考えられるか。

問 3. 共鳴ラマン分光法の実験結果は、酸素化型 Hr の配位構造として図 1 (A) ~ (D) のどれを支持し、どれを支持しないか、理由とともに述べよ。

生命科学専攻 専門科目

第1分野 第2問

以下の文章を読み、各設問に答えよ。ただし、計算が必要な場合には計算過程も記すこと。

一般に、タンパク質水溶液の温度を生理温度から徐々に上昇させていくと、ある温度を境にその立体構造は壊れ、生理的機能を失う。この現象を熱変性、天然状態と変性状態の境界となる温度を変性温度 T_a と呼ぶ。天然状態と変性状態のギブス自由エネルギーをそれぞれ G_N , G_D で表すと、変性のギブス自由エネルギー変化は $G_D - G_N$ で与えられる。 $G_D - G_N$ の値は温度に依存し、これを $\Delta G_a(T)$ とすると、変性エンタルピー $\Delta H_a(T)$ 、変性エントロピー $\Delta S_a(T)$ によって $\Delta G_a(T) = \Delta H_a(T) - T\Delta S_a(T)$ と表される。 $T = T_a$ の時、 $\Delta G_a(T_a)$ の値は (A) となる。

水溶性タンパク質では、疎水性アミノ酸残基はタンパク質分子内部に存在することが多い。タンパク質分子内部の疎水性アミノ酸残基を、より側鎖の体積が小さな疎水性残基に置換すると、そのタンパク質の熱安定性は低下する傾向にある。疎水性アミノ酸残基をアラニンに変異させることによる熱安定性に対する評価については、T4 フェージリゾチームについて数多くなされてきた。表1は野生型 T4 フェージリゾチームと疎水性アミノ酸残基のアラニン置換体 (L99A 変異体, F153A 変異体, L46A 変異体) の $\text{pH} = 3.01$ における熱力学パラメータを示している。いずれのアラニン置換体においても、野生型に比べて変性温度が著しく低下したが、①L99A 変異体ではベンゼンを添加すると変性温度低下が抑制され、 T_a が回復する現象が見られた。一方、野生型と F153A, L46A 両変異体ではベンゼン添加による変性温度の変化はほとんど無かった。

次に、野生型及び L99A 変異体, F153A 変異体の結晶について X 線回折強度を測定した。また、野生型及び L99A, F153A 両変異体の結晶をベンゼン雰囲気下で 10 日間静置した後、X 線回折強度を測定したところ、それぞれ 1.8 \AA , 1.7 \AA , 2.7 \AA 分解能のデータが得られた。回折強度データを基に構造解析を行った結果、ベンゼン雰囲気下に晒した場合と晒さなかった場合で、T4 フェージリゾチームの立体構造の差はほとんどなかった。しかし、②ベンゼン雰囲気下に晒した L99A 変異体については A99 近傍にベンゼン分子と思われる電子密度が観察された。これは、L99 をアラニンに置換すると、元々 L99 近傍に存在していた空洞が更に拡がることによって、ベンゼン分子が入り込むに十分な大きさや形状の空洞が出来たためと考えられる。③一方、野生型と F153A 変異体ではベンゼン雰囲気下に晒した後でもベンゼン分子に相当する電子密度は観測されなかった。

生命科学専攻 専門科目

第 1 分野 第 2 問

表 1 pH = 3.01 における T4 フェージリゾチームの熱力学パラメータ

T4 フェージ リゾチーム	ベンゼン濃度 (mM)	T_d (°C)*	ΔH_d (kcal mol ⁻¹)	$\Delta\Delta G_d$ (kcal mol ⁻¹)**
野生型	0.0	51.6	119.0	-
	10.4	51.5	113.3	0.0
L99A	0.0	36.2	82.4	-5.0
	2.6	40.7	97.2	-3.6
	5.6	41.6	100.6	-3.4
	7.5	42.2	98.8	-3.1
F153A	0.0	39.5	72.5	-3.5
	3.0	39.5	71.6	-3.5
	7.2	39.4	70.6	-3.5
L46A	0.0	(B)	89.8	-2.7
	10.0		90.0	-2.7

* T_d : 野生型 T4 フェージリゾチーム及びそのアラニン置換体の変性温度

** $\Delta\Delta G_d$: $T_{d,WT}$ における各アラニン置換体と野生型の変性ギブス自由エネルギー変化 (ΔG_d) の差. ただし, $T_{d,WT}$ はベンゼン濃度 0.0 mM における野生型 T4 フェージリゾチームの変性温度を表す.

問 1. 文章中の空欄 (A) にふさわしい語句または数値を回答欄に記入せよ.

問 2. $T = T_{d,WT}$, ベンゼン濃度 0.0 mM における野生型 T4 フェージリゾチームの変性エントロピー $\Delta S_{d,WT}(T_d)$ を求めよ. ただし, $T_{d,WT}$ は pH = 3.01, ベンゼン濃度 0.0 mM における野生型 T4 フェージリゾチームの変性温度を表す.

問 3. L46A 変異体について, ベンゼン濃度 0.0 mM における $\Delta\Delta G_d$ を求めたところ, $-2.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ であった. $\Delta\Delta G_d \approx \Delta T_d \Delta S_d$ で近似できるものとして, 表 1 の空欄 (B) に相当する L46A の変性温度はいくらであったと考えられるか. ただし, ロイシンからアラニンへの変異による ΔS_d の変化は無視できるほど小さい.

生命科学専攻 専門科目

第1分野 第2問

問4. 下線①に関して, L99A 変異体では, ベンゼン存在下ではベンゼン濃度が 0.0 mM の場合に比べ, T_a が顕著に上昇すると共に, $\Delta\Delta G_a$ の絶対値が小さくなるのはなぜか, その理由を答えよ.

問5. 下線②に関して, ベンゼン雰囲気下における L99A 変異体の結晶構造では, このベンゼン分子は周辺のアミノ酸残基に囲まれており, T4 フェージリゾチーム分子外の溶媒領域とは全く接触していなかった. またベンゼンが結合していない状態の構造でも, 同様に A99 付近の空洞は分子外の溶媒とは全く接触していなかった. このようにベンゼン分子の有無で T4 フェージリゾチームの結晶構造はほとんど変化せず, また, 分子外から分子内へベンゼン分子が侵入する際に必要な通り道が見あたらないにもかかわらず, なぜベンゼン分子は T4 フェージリゾチーム分子内に入り込むことが出来たと考えられるか, タンパク質の性質に基づいて説明せよ.

問6. 下線③に関して, F153A 変異体ではベンゼン分子が観測されなかった理由としてふさわしいものを次の (ア) ~ (オ) の中から選択し, 回答欄に記入せよ. ただし, 正解は1つとは限らない.

- (ア) F153 をアラニンに置換してもベンゼンを取り込むのに十分な空洞が出来なかったため.
- (イ) 生じた空洞にベンゼンを取り込むためには T4 フェージリゾチーム分子の構造にひずみが生じる必要があり, そのようなひずみが安定性を低下させるため.
- (ウ) X線回折強度データの分解能が野生型及び L99A 変異体結晶のデータの分解能よりも悪く, ベンゼン分子を認識できなかったため.
- (エ) ベンゼン非存在下での T_a の値が L99A 変異体よりも高く, ベンゼン添加によって T_a が回復する余地が無かったため.
- (オ) $\Delta\Delta G_a$ の絶対値が L99A 変異体よりも小さく, ベンゼンを添加しても変性エントロピーへの影響が小さかったため.

生命科学専攻 専門科目

第2分野 第1問

第1問 タンパク質に関して述べた次の文章を読み、下の各問に答えよ。

タンパク質は生体機能のほぼすべてを担う生体高分子である。タンパク質の構成アミノ酸残基数、①アミノ酸組成、②アミノ酸配列などは個々に異なり、タンパク質の③多様な機能の基となっている。

タンパク質の構造と機能を研究するためには、まず、対象となるタンパク質を精製しなければならない。タンパク質の精製はタンパク質のもつ種々の性質を利用して行われる。精製段階は、前処理、④粗分画、精密分画に大別されるが、精密分画では、一般に、⑤ゲルろ過、イオン交換クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー（主として HPLC）、アフィニティクロマトグラフィーなどが行われる。次に、精製されたタンパク質の機能解析は、次のような点に注目しながら行われる。タンパク質の多様な機能は、単に、20種類のアミノ酸残基の多様な配列によって形成される高次構造の多様性に起因しているだけでなく、種々の⑥翻訳後修飾によって形成される⑦修飾アミノ酸残基も重要な役割を果たしている。また、一般的に、⑧大きなタンパク質はいくつかのドメインで構成されている。ドメインはタンパク質の構造上の単位であると同時に、機能上の単位でもある。ドメインよりも小さな機能単位として、モジュールがある。よく知られたモジュールに⑨RGD配列や⑩NXS/T配列がある。

問1 下線部①、②および⑥を英語で記せ。

問2 下線部③について、タンパク質の主な機能を、解答例を参考にして、これ以外に5つ挙げよ。

解答例：生体における種々の化学反応を触媒する「酵素」

問3 下線部④の「粗分画」法の例を1つ挙げ、それがどのような（原理に基づいた）分画方法であるのか、簡単に記せ。

問4 下線部⑤に挙げた精密分画法から1つを選び、その方法の分画原理および他の方法と比較した場合の特徴（長所および短所）について、簡単に記せ。

問5 下線部⑦の具体例（修飾アミノ酸残基名）を挙げ、その構造（示性式または構造式）を示し、その機能（働き）について、簡単に記せ。

問6 下線部⑧について、具体的なタンパク質名を1つ挙げ、そのタンパク質を構成する具体的なドメイン名（1つだけでよい）とその機能（働き）について、簡単に記せ。

問7 下線部⑨および⑩のアミノ酸配列を三文字表記で記し、これらのモジュールの機能について、簡単に記せ。ただし、Xについては、Xaa という表記でよい。

生命科学専攻 専門科目

第2分野 第2問

以下の文章を読み、問1～6に答えよ。

イオウ (S) は、周期表の上で酸素 (O) と同族 (第16族、酸素族) である。酸素と同様、鉄との反応性が高いことも知られている。水分子 (H_2O) に相当する水素化物、硫化水素 (H_2S) は、刺激性の臭いと (a) 毒性が高いことで知られる。イオウの酸化数の異なる亜硫酸イオンも、生命体にとって有害である。このような性質を持つイオウであるが、生命には欠かすことのできない元素のひとつである。それは、(b) 標準アミノ酸の中にイオウが含まれているものがあること、(c) ビタミンなどの補因子にイオウが含まれていること、などによる。

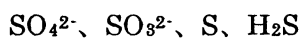
問1. 下線部(a)の毒性は、どのような機構によるものか、簡潔に一例を説明せよ。

問2. 下線部(b)のアミノ酸を含硫アミノ酸と呼ぶが、その名前をすべて挙げよ。

また、それぞれの英語表記、一文字表記、三文字表記、構造式も併せて示せ。

問3. 下線部(c)のビタミンの名前をひとつ挙げよ。

問4. 生命圏での窒素の循環と同様、イオウにも同様の循環が見られる。窒素の循環と対応づけて、イオウの循環について述べよ。関与する生物の種類についても記述すること。ここでいう循環とは、イオウおよび窒素の価数の変化に重要な意味がある。イオウには、その価数の違いにより、以下のようなものがある。これらを使って記述せよ。



問5. 植物プランクトンは、浸透圧調節や耐凍結などのためにイオウ化合物である dimethylsulfoniopropionate (DMSP) を作り、細胞外にも放出する。植物プランクトンと環境との関係を、イオウを中心にして記述せよ。この際、以下の言葉を使うこと。

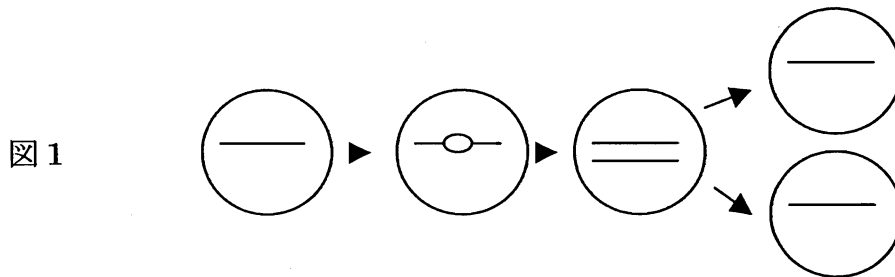
酸化、dimethyl sulfide (DMS)、dimethyl sulfoxide (DMSO)、硫酸イオン、
大気、雲の核、光

なお、DMSP は $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ 、DMS は $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ 、DMSO は $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ である。

問6. イオウの酸化状態の変化を利用したジチオールとジスルフィドの相互変換反応は、生体内の酵素の活性調節に利用される。その相互変換反応に伴い、標的酵素を還元するのである。ジチオールとジスルフィドは、どちらが還元力を持っているか？その根拠も記せ。また、ジチオールとジスルフィドの相互変換反応を単一分子内、あるいは同種分子間で行って生体内における還元力伝達を行う分子（低分子物質あるいはタンパク質）の例をひとつ挙げよ。

第3分野 第1問

下の図1は、真核生物細胞の細胞周期において、一本の染色体が複製されて分配されていく核内での過程を模式的に示している。以下の問いに答えよ。



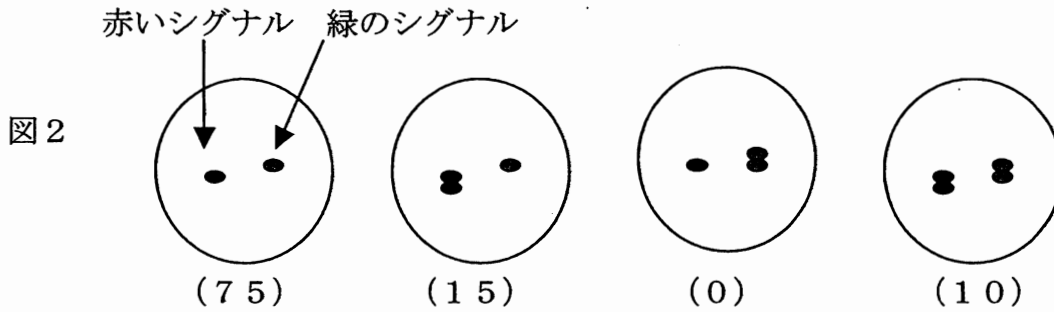
問1. 次の文章の□の中にはいる、適切な語句を答えよ。

DNA を作るヌクレオチドは、窒素を含む [a]、糖である [b]、[c] の3つの単位からなりたっている。DNA が複製される時、二重らせん構造をしたDNA をほどくために働く酵素は [d] と呼ばれている。DNA ポリメラーゼによる複製は [e] の方向に行われる。合成される2本の鎖の一方は連続して合成が進むが、他方の [f] 鎖では、[g] と呼ばれる数百ヌクレオチドぐらいの長さの断片が作られた後、[h] により連結される。複製の際、間違ったヌクレオチドが付加された場合は、DNA ポリメラーゼの持つ [i] 活性により、取り除かれて正しいヌクレオチドが付加される。複製が終了すると [j] が活性化されて分裂期に入る。

問2. 細胞に外来のDNAをマイクロインジェクションした後、導入されたDNAは、細胞分裂の過程で保持されていくことはほとんどない。真核細胞において、遺伝子が存在する染色体が娘細胞に受け継がれていくために、染色体はどのような機能領域・配列を有しているか答えよ。

問3. ある真核生物の細胞の真正(ユー)クロマチン領域に存在するDNA(a)とヘテロクロマチン領域に存在するDNA(b)を用い、それぞれを赤と緑の蛍光を発する色素で標識した一本鎖を作製した。増殖している細胞を固定し、RNAを分解、DNAを変性後、標識した一本鎖をプローブとして、in situ ハイブリダイゼーション(ハイブリッド形成法)と呼ばれる方法により細胞を処理した。蛍光顕微鏡で細胞を観察すると、図2のように核の中に検出される赤と緑のシグナルの様子に違いが見られた。200個の間期の細胞を調べたところ、それ

それぞれの割合%は () に示した通りであった。次の問いに答えよ。ただし、この細胞は1倍体であるとする。

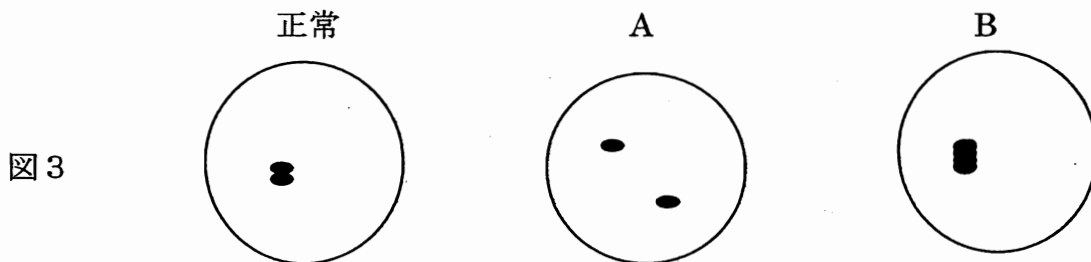


(1) ヘテロクロマチンと真正(ユ-ー)クロマチンの違いを答えよ。

(2) 下線 in situ ハイブリダイゼーション(ハイブリッド形成法)の、in situ は、それが存在する本来の場所でのという意味である。ここでは細胞の中でという意味であるが、ハイブリダイゼーション(ハイブリッド形成法)とはどのようなことか答えよ。

(3) DNA(a)とDNA(b)のシグナルの違いからどのようなことが分かるか?

(4) 遺伝子産物の機能が欠損、あるいは増強すると細胞が持つ正常な機能が損なわれてしまう。図3のAとBは、それぞれ細胞周期に働く遺伝子産物の機能が異常となった細胞において、DNA(a)のシグナルを観察したものであるが、正常な細胞で観察されるDNA(a)のシグナルとは異なっている様子がうかがえる。それぞれどのような異常が起こったと考えられるか?また、正常な細胞周期において、それらの過程あるいは機能はそれぞれどのように制御されているか答えよ。



問4. さまざまな生命現象の過程において、遺伝子産物の機能はいろいろな方法で制御されている。次の分子あるいは物質は、どのようにして蛋白質の機能を調整しているか、あるいは、それ自体がどのように調整されているか、5つ選んで答えよ。

Ras, E2F, SCF, Cdc25, HAT, GlcNAc, CKI(p21 など), Src, SUMO, p53, インポーチン, カスパーゼ, サイクリン

第3分野 第2問

脳、神経系の発生について、次の問いに答えよ。

問1. 脳神経系の発生は、いくつかのステップに分かれて起こる事が知られている。次のステップに関与する重要な分子名をそれぞれ1つ記し、その役割を簡潔に説明せよ。

- a) 神経誘導に関わるシグナル分子
- b) 前後軸に沿った領域化に関する転写因子
- c) 背腹軸に沿った領域化に関するシグナル分子
- d) 神経細胞の数を決める細胞表面分子
- e) 神経細胞の生存を促す分子
- f) 神経細胞間の接着に関わる細胞表面分子
- g) 成長円錐のガイダンス（誘引、反発）にかかわる分子
- h) 感覚受容にかかわる分子
- i) 活動電位生成に関わる膜蛋白質
- j) シナプス伝達あるいは可塑性にかかわる分子

問2. パーキンソン病は、手足の震え、筋肉の硬直などを伴う運動障害である。

- a) この病気と密接に関わっている神経伝達物質は、円滑な運動のために重要な役割をもち、意欲をつかさどる物質としても知られている。その名を記せ。
- b) この神経伝達物質を産生し、パーキンソン病において、障害がみられる脳の領域名を一つ記せ。
- c) パーキンソン病の治療薬のひとつとして神経伝達物質の前駆体が使われるが、神経伝達物質そのものを血中に投与しても効果はない。その理由を考察せよ。

問3. ES (embryonic stem)細胞と iPS (induced pluripotent stem)細胞は、互いによく似た性質を持つ培養細胞である。

- a) ES 細胞と iPS 細胞の共通点を記せ。
- b) 両者の違いを記せ。
- c) ES 細胞や iPS 細胞を培養条件下で、人工的に神経細胞に分化させたのち、パーキンソン病患者の脳に移植することができれば、疾患を克服できるかもしれない。将来的に、iPS のほうが、有利と考えられている理由を考察せよ。

生命科学専攻 専門科目

第4分野 第1問

問1 地球の構造と性質についての下記の問い(1)～(3)に答えよ。

(1) 太陽と地球(全体)の主要構成元素をそれぞれ、2種、及び4種あげよ。加えて、何故に太陽と地球の構成元素がそのように異なるかを説明せよ。

(2) 地球内部のグローバルな地震波不連続面を4種あげ、それぞれがどのような境界であるかを述べよ。加えて、それら4種の不連続面において、密度、地震P波速度、地震S波速度のそれぞれが、深さとともにどのように変化するかを、増減、不連続等が良くわかるように、図などを用いて具体的に記せ。

(3) 地球内部の深さ500kmにおける温度は約何度(K)か。加えて、そう答えた理由を説明せよ。

問2 結晶の構造と性質についての下記の問い(1)～(4)に答えよ。

(1) 六方最密構造(理想型)における格子定数 a と c の関係を求めよ。結果を導く過程も示せ。

(2) ZnS(sphalerite)結晶は面心立方構造をとり、Zn, Sの座標はそれぞれ(0, 0, 0)及び(1/4, 1/4, 1/4)である。Zn, Sイオンの配位数はそれぞれいくらか。加えて、ZnS結晶の格子定数を a Å, Zn, Sの原子量をそれぞれ $M(\text{Zn})$, $M(\text{S})$, アボガドロ数を N としたとき、ZnS結晶の密度を g/cm^3 の単位で求めるための式を書け。

(3) 体心及び底心格子を図示せよ。加えて、何故に底心正方格子が存在しないかを説明せよ。

(4) 三方晶系, 単斜晶系, 斜方晶系の違いを, (a) 単位格子の形状, (b) 晶系を特徴づける対称要素に基づいて詳しく説明せよ。

生命科学専攻 専門科目

第 4 分野 第 2 問

問 1 地球磁場は地球中心に置いた双極子磁石が作る磁場として近似できる。いま、地球中心に、磁気モーメント M の双極子磁石を自転軸と平行に置いた場合を想定する。この磁石の作る磁場をある地表の観測点 S {(緯度, 経度) = (ϕ_0, λ_0) } で測定したときの磁場の水平成分 H 及び鉛直成分 Z は、以下のように書ける(なお、 $/$ は割り算のことである)。

$$H = -(M/a^3)\sin\theta$$

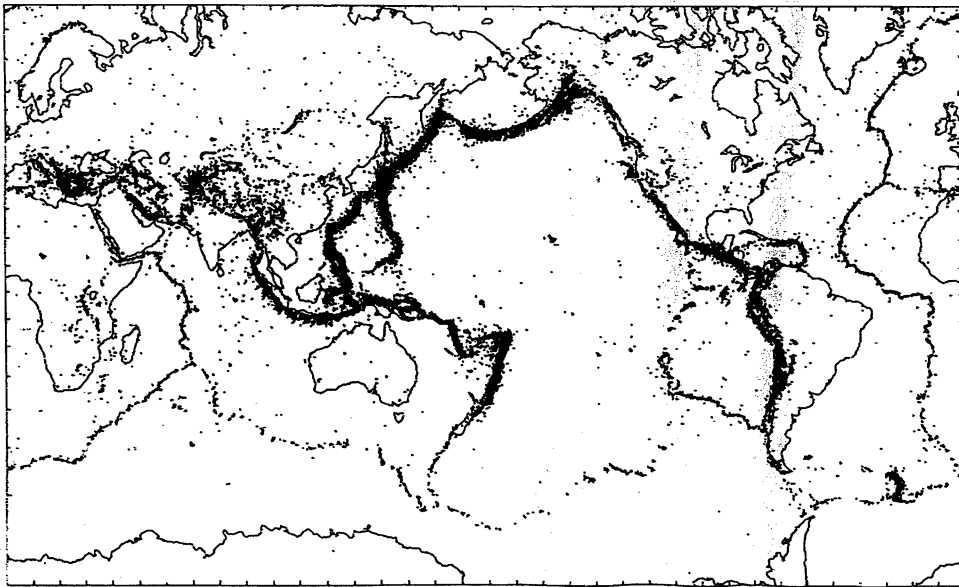
$$Z = -2(M/a^3)\cos\theta$$

ここで、 a は地球半径、 θ は余緯度で、 $\theta = 90 - \phi_0$ ($^\circ$) の関係がある。

これらの式が地球上で成立することを認め、以下の問に答えよ。

- (1) 緯度と地磁気伏角の関係を導け。計算過程をすべて書くこと。
- (2) ハワイ諸島-天皇海山列を構成する火山群が同一のホットスポットでできたことを証明するために、実際に古地磁気学的研究を行おうと思う。その研究手順(研究計画)を箇条書きで述べよ。

問 2 以下は、1964 年-1983 年の、マグニチュード 4.0 以上、深さ 100km 以浅の地震の震源をプロットした図である。



- (1) マグニチュードと震度の違いを述べよ。
- (2) 太平洋を取り囲むように分布する地震は固体地球表面のどのような構造に関連しているか? また、そこではどういった現象が起こっているか述べよ。
- (3) (2) の地震以外のもので、例えば大西洋の中央に線的に並ぶ地震は固体地球表面のどのような構造に関連しているか? また、そこではどういった現象が起こっているか述べよ。
- (4) (2) と (3) で答えた現象が今後も続くと考えたときの、太平洋と大西洋の将来の状態を予測しなさい。