

受 験 番 号				

問題冊子にも受験番号を記入すること。

東京大学大学院新領域創成科学研究科
メディカルゲノム専攻

平成16年度大学院修士課程入学試験問題 専門科目

実施日：平成16年1月14日（水）

時間：13:00—16:00（180分）

注意事項

1. 試験開始の合図があるまでこの問題冊子を開いてはいけません。
2. 解答には必ず黒色鉛筆（または黒色シャープペンシル）を使用すること。
3. 問題用紙は18頁です。問題は9題あります。3題を選び解答しなさい。
4. 解答用紙は解答する各問題に対して1枚ずつ、計3枚配られます。3枚あるか確認しなさい。
5. 各解答用紙の所定欄に受験番号を必ず記入しなさい。また、問題冊子にも受験番号を記入しなさい。
6. 各問題の解答には解答用紙各1枚を使用しなさい。
7. 答案には答案の右上の問題番号欄があります。選択した問題の番号を、それぞれ記入しなさい。
8. 解答用紙は、裏を使っても構いませんが、図や化学式などを含め、罫線の枠の中に納めなさい。なお、各問題において、字数、図や化学式などの使用についての指示がある場合は、それに従いなさい。
9. 解答用紙に解答に関係のない文字、記号、図、式などを記入してはいけません。
10. 解答できない場合でも、解答用紙すべてに受験番号を記入して提出しなさい。
11. 解答用紙を草稿用に使用してはいけません。草稿用には問題冊子の中の草稿欄を使用しなさい。
12. 問題冊子・解答用紙は持ち帰ってはいけません。
13. 試験時間は3時間です。ただし試験開始後1時間を経過した後は、問題冊子・解答用紙を試験監督に提出した上で退室してもかまいません。ただし試験終了後に口述試験の説明があるので、16:00には必ず試験会場に戻ることに。

問題1 タンパク質遺伝子の情報はmRNAへと転写され、リボソーム上でタンパク質へと翻訳される。この遺伝子発現のシステムについて以下の問いに答えなさい。

問1. 大腸菌において、終止コドンを除くと61種類のコドンが存在する。しかし、対応するtRNAは約40種類しか存在しない。コドンよりも少ないtRNAで翻訳プロセスは問題なく進行する。その理由について述べなさい。

問2. リボソーム上にはtRNAの結合部位が複数存在し、tRNAが移動する。各々の部位の名称を、tRNAが移動する順番に並べて答えなさい。

問3. サプレッサーtRNAとは何か。150字程度で説明しなさい。

問4. 動物のあるタンパク質を原核細胞で発現させようとしている。対応する領域のゲノムDNAをそのまま大腸菌の転写プロモーターDNAの下流に連結し、これを適当なベクターに挿入して大腸菌に導入し、転写を誘導したが、目的のタンパク質の発現は見られなかった。DNAをどのように変えたら、発現が可能になるだろうか。もっとも重要な2点を上げよ。それぞれについて、理由を簡潔に述べなさい。

草稿用紙

問題2 生体内では、DNA（デオキシリボ核酸）と RNA（リボ核酸）と呼ばれる2種類の核酸が遺伝情報の伝達と発現に重要な役割を果たしている。DNA および RNA は、いずれもヌクレオチドと呼ばれる化合物が連なった直鎖上の分子である。核酸に関する以下の問いに答えなさい。

問1. DNA と RNA を構成する糖部分の分子構造上の違いを述べよ。また、その結果生じる DNA と RNA の化学的な性質の相違点を、50 字以内で述べなさい。

問2. DNA 二重らせん中の A と T の塩基対と G と C の塩基対は、どちらの方が熱的に安定であるかを答えなさい。またその理由を、50 字以内で述べなさい。

問3. 粉末状に精製されたある合成一本鎖 DNA の量を測定したい。DNA 試料を水に完全に溶解させ 100 μl とした後に、水を加えて 200 倍希釈した。得られた希釈液の 260 nm における吸光度を測定したところ、0.18 であった。DNA の重量はいくらか。260 nm における一本鎖 DNA の 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 当たりの吸光度（吸光係数）を 25 ($A_{260} \cdot \mu\text{l}/\mu\text{g}$) として計算しなさい。吸光度は、光路長 1 cm のキュベットを用いて測定し、吸光係数も 1 cm 当たりのものです。

問4. この合成一本鎖 DNA は 30 塩基からなるという。100 μl の水に溶解した試料から 100 pM の濃度の溶液を作製するためには、何倍に希釈すればよいか。1ヌクレオチドあたりの分子量を 300 として計算しなさい。

草稿用紙

問題3 ゲノム進化の素過程についての次の文を読み、問いに答えなさい。

ColE1 は、他の細菌を殺すための「コリシン」をコードするプラスミドである。ほとんどの細胞ではコリシン生産遺伝子は抑制されており、コリシンに対して細胞を保護するタンパク質を生産する遺伝子のスイッチが入っている。コリシンの生産は、紫外線などによって引き起こされる。これが起きると、細胞が殺されてコリシンが放たれる。コリシンは、プラスミドをもっていない他の細菌を殺す。プラスミドをもった細菌は保護されている。

これは血縁淘汰の面白い例である。発現されたコリシン遺伝子は、宿主を殺して自分自身も死ぬが、そうすることで同じ遺伝子をもっていない他の細菌を殺す。明らかに、このことが有利になるのは、細菌間に資源競争がある場合だけである。密度が高いときには、競争者である細菌が死ぬことによって生存者の増殖率が増加する。そのためコリシンを生産する遺伝子は二つの効果をもつ：それは自分自身を破壊するが、一方で自分と同じコピーをもつ細菌の増殖を促すのだ。差し引きした正味の効果がその遺伝子のコピー数を増加させる可能性がある。(ジョン・メイナード＝スミス著、巖佐庸、原田祐子訳、「進化遺伝学」(産業図書)より改変。)

問1. プラスミドとは何か? 100字程度で述べなさい。

問2. 血縁淘汰とは何か? 本文を参考に100字程度で述べなさい。

問3. 大腸菌では、紫外線照射によって、SOS応答と呼ばれる過程が誘発される。この誘発の機構と役割について、150字程度で述べなさい。

問4. L. Chao と B.R. Levin (PNAS, 1981)は、ある大腸菌株とそれに ColE1 プラスミドを持たせた株とを混合して多数の世代にわたって培養し、どちらが集団中で大多数を占めるようになるかを調べた。均一になるように絶えずかき混ぜられている液体での培養では、コリシンプラスミド保持菌は初めの割合がかなり高くないと(1/100)、集団中に広まることができなかった。ところが、固体内でのかき混ぜない培養では、コリシンプラスミド保持菌はきわめて低頻度(1/1,000,000)からでも集団中に広まることができた。(なお、この条件ではプラスミドの細胞間伝達は無視できる。)この違いが生じた原因は何だろうか? 150字程度で述べなさい。

草稿用紙

問題4 下に示すのはヒトとショウジョウバエにおける相同タンパク質の機能部位付近のアラインメントである。これについて、以下の問いに答えなさい。

Query: 1 WYFGKITRRESERLLLNAENPRGTPLVRESE 31

WY+G+ITR ++E+LL N G L+R SE

Sbjct: 60 WYYGRITRADAEKLLSNKH--EGAFLIRISE 88

問1. W-Y-F-G-K という一文字表記を、三文字表記にしなさい。

問2. 二つの配列の間で共通のアミノ酸はその文字が示されているが、”+” で示されている部分は、どのような意味かを 100 字程度で述べなさい。

問3. 上のような、進化的に妥当と思われるアラインメントを求めるアルゴリズムについて、300 字程度で述べなさい。

草稿用紙

草稿用紙

問題6 次の文章を読んで以下の問いに答えなさい。

アドレナリン、(A)、などのカテコールアミンは、7個の膜貫通領域を持つ(B)共役型受容体に結合しそのシグナル伝達経路を活性化する。例えば、アドレナリンが、アドレナリン β 受容体に結合するとそれと共役している(B)により(C)が活性化され、その結果セカンドメッセンジャーである(D)の細胞内濃度が上昇する。次に(D)により活性化された(E)は、種々のタンパク質のセリンや(F)残基をリン酸化することによりそのタンパク質の活性を制御する。肝細胞や筋細胞におけるアドレナリンによる(E)の活性化は、グリコーゲンホスホリラーゼキナーゼのリン酸化を誘導する。その結果細胞内の(G)が分解され、細胞外に(H)が放出される。

問1. (A) から (H) にあてはまる適切な言葉を答えなさい。

問2. ヒトには2種類のアドレナリン β 受容体がある。心筋細胞における β_1 受容体および気管支の平滑筋細胞における β_2 受容体の生理機能について説明し、さらに β_1 受容体選択的アンタゴニスト及び β_2 受容体選択的アゴニストがそれぞれどのような疾患の治療に用いられるか説明しなさい。(120字程度)

問3. (B) による(C)の活性化は持続せず一過性である。その理由を説明しなさい。(120字程度)

草稿用紙

問題7 次の文を読み、以下の問いに答えよ。

A君は、新たに発見された細胞増殖に関与すると思われる分子Xの機能を解析するために、ノックアウトマウスを作製する事を計画した。

まず、Xをコードするゲノム遺伝子をクローニングし、エキソンとイントロン領域を決定した。次に、これら遺伝子を用いてX遺伝子発現のノックアウトに必要なジーンターゲットイングコンストラクトを作製した。その後、胚性幹細胞(ES細胞)にトランスフェクションし、正しくターゲットイングされたES細胞を遺伝子解析によって選択した。樹立されたES細胞をA君は受精卵に導入しキメラマウスを作製後ヘテロノックアウトマウス、ホモノックアウトマウス樹立を試みた。ヘテロノックアウトマウスは正常マウスと同様に生まれその子孫を得る事にも成功したが、これらを5系統以上交配してもホモノックアウトマウスを得る事はできなかった。

問1. ゲノム遺伝子のエキソン、イントロン領域とは何か、成熟 mRNA 生成過程を含めて200字程度で説明しなさい。

問2. ジーンターゲットイングの原理について200字程度で説明しなさい。

問3. ES細胞について200字程度で説明しなさい。

問4. 新規分子Xの働きについて、予想される事を100字程度で述べなさい。

草稿用紙

問題8 次の文章を読んで、以下の問いに答えよ。

高等哺乳動物細胞の有糸分裂(1)期に出現し、微小管で構成される(2)^(ア)内に観察される塩基性色素に濃く染まる棒状の構造体である染色体は、DNAやヒストンなどの塩基性タンパク質を主体とし、これにRNAや酸性タンパク質が加わって成り立っている。

^(イ) ヒトでは二倍体あたり約(3)億塩基対、2mにも及ぶ染色体DNAがわずかに数 μ mの細胞核内で解きほぐされ、複製されて2倍となり、もう一度折り畳まれて約1時間の細胞分裂期(M期)にダイナミックな挙動を示し、(4)対の染色体が正確に2つの娘細胞に分配される細胞周期を繰り返している。最近の知見によると、クロマチン構造を形成しているDNA上ではエピジェネティックな制御機構によって遺伝子機能の発現の際にダイナミックなクロマチン構造変換を行っている^(ウ)ことが次第に明らかにされてきている。

問1 (1)、(2)に適切な言葉を、(3)、(4)に適切な数字を入れなさい。

問2 下線部(ア)の形成阻害剤を挙げなさい。また阻害することで染色体はどうか、100字程度で説明しなさい。

問3 下線部(イ)に示すクロマチンの基本構造について、以下の言葉を用いて200字程度で説明しなさい。

ヒストン、ヌクレオソーム、DNA二重らせん

問4 下線部(ウ)に関して、以下の問いに答えなさい。

- ① ヒストンの化学修飾について200字程度で説明せよ。
- ② エピジェネティックスを50字程度で定義しなさい。

草稿用紙

問題9 次の(イ)～(ホ)にあてはまる字句や数字を答えなさい(数字は小数第1位を四捨五入し整数で答えよ。 $2^6=64$ 、 $3^6=729$ 、 $4^6=4,096$ 、 $5^6=15,625$ 、 $6^6=46,656$)

問1. これまでに得られた制限酵素の多くはパリンδροーム(回文配列)を認識する。DNAの四種の塩基組成と配列が完全にランダムと仮定すると、4塩基長の回文配列(例えばGATCやGGCC)が存在する確率は $(1/4)^4=1/256$ となり、平均256塩基対に1つ存在することになる。同様に6塩基長なら約(イ) kb(1,000塩基対)に1つ、8塩基対なら約(ロ) kbに1つ存在することになる。

問2. ほ乳類ゲノムではAとTの割合が高いので上記の頻度とは違ってくる。二本鎖ゲノムのG+C含量が40%でその配列は完全にランダムと仮定すると、制限酵素ApaI(GGGCCCを認識、以下同様)の認識配列は(ハ) kbに1つ、DraI(TTTAAA)の認識配列は(ニ) kbに1つ存在することになる。

問3. ほ乳類ゲノムでは配列は完全にランダムではない。例えばCGという二塩基連続配列はそのG+C含量から予想される出現頻度の1/5しかないことが知られている。XhoI(CTCGAG)の認識配列は(ホ) kbに1つ存在することになる。ただしG+C含量は40%とし、この認識配列のCG以外の塩基配列はG+C含量から予想される出現頻度の通りと仮定する。

問4. ほ乳類ゲノムではCG以外の二塩基連続配列にも少しではあるが存在頻度の偏りがみられる。例えばG+C含量から予想される出現頻度に比べて、実際の出現頻度はGT、AC、TAではすこし少なく、TG、CAではすこし多い。下記の5種の酵素の認識配列はすべて同じ塩基組成を持つ。その認識配列の上記の性質から考えての出現頻度の低いものから高いものへと並べて、制限酵素名を記しなさい。ただし上述の頻度の偏りの程度はすべて等しいこと、これ以外の塩基配列はG+C含量から予想される出現頻度の通りと仮定する。

SpeI(ACTAGT)、NsiI(ATGCAT)、EcoRI(GAATTC)、EcoRV(GATATC)、BstZ17I(GTATAC)

草稿用紙