

専門科目（午後）

25 大修

生命情報

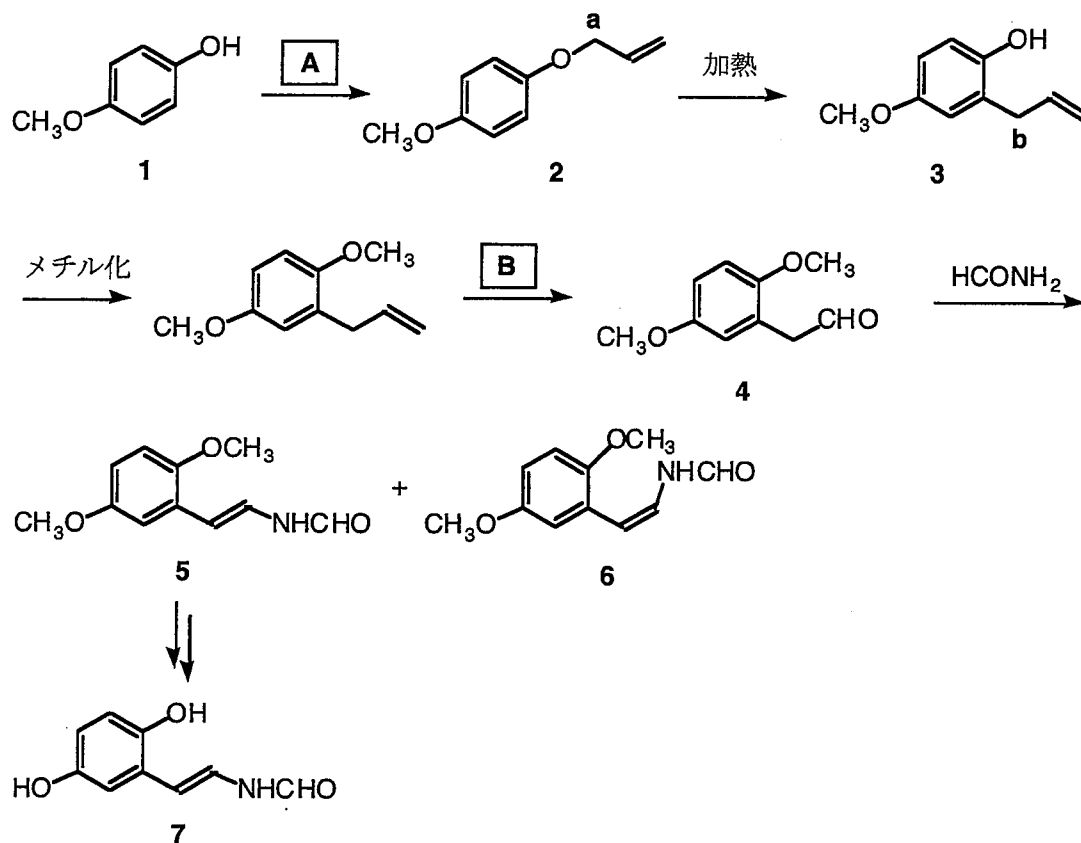
時間 13:30～16:00

注意事項

- (1) 問題 **1～9** の中から 4 題を選んで解答せよ。解答する問題は 4 題をこえてはならない。
- (2) 解答は 1 題ごとに別々の答案用紙に記入せよ。
答案用紙の最初の 2 行をあげ、3 行目から記入すること。
答案用紙の裏面には解答しないこと。
- (3) 答案用紙には、1 枚ごとに必ず受験番号と問題番号を記入せよ。

1. 有機化合物の合成に関する以下の間に答えよ。

[1] 酵素阻害剤であるエルブスタチン7の合成を下式にしたがい行った。



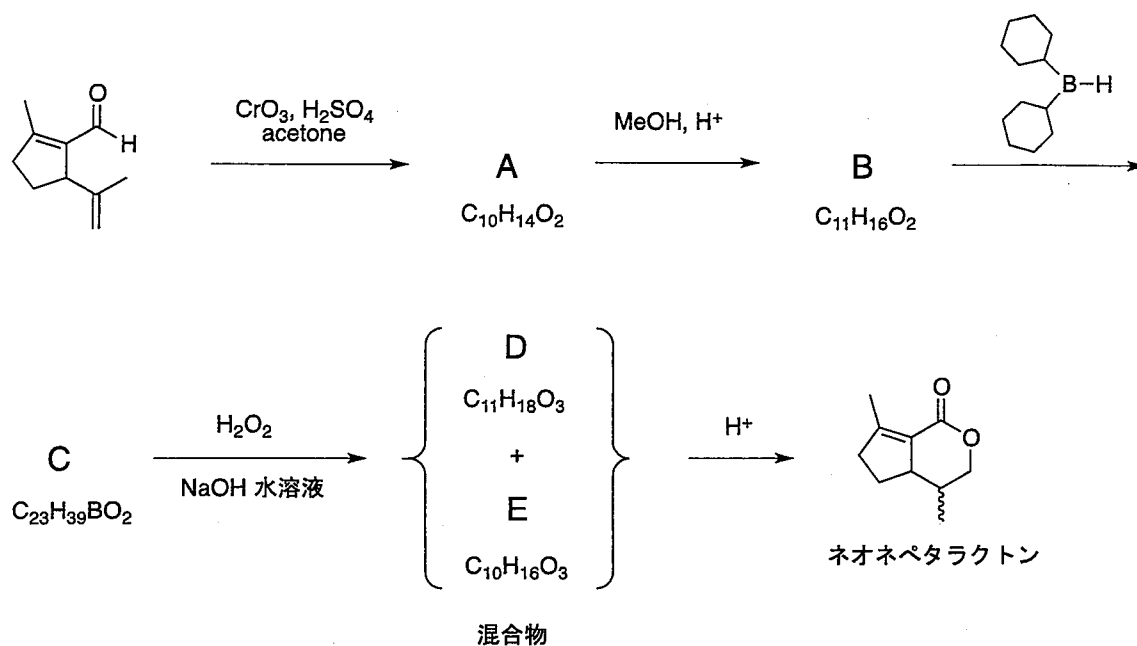
- (1) **A** および **B** に適する試薬を、必要な助剤があればそれとともに示せ。ただし、溶媒や後処理についての記載は不要である。
- (2) **2** から **3** はいわゆる人名反応である。この反応名を記せ。さらに、その反応機構を式で示せ。
- (3) **2** から **3** の反応の進行状況を、**a**、**b** 位のプロトンの NMR 分光法によりモニターしたい。これらプロトンの化学シフト (δ ppm) の値の大小を不等号により示せ。またそうなる理由を 2 行程度で説明せよ。
- (4) **4** から **5** を与える反応経路を式で説明せよ。
- (5) **4** の IR スペクトルにおいて、アルデヒドの C=O 伸縮振動の吸収波数 (cm^{-1}) は次のどの範囲で観測されるか答えよ。

800~1200 ; 1200~1600 ; 1600~2000 ; 2000~2400 ; 2400~2800 ;
 2800~3200 ; 3200~3600

- (6) **3** の IUPAC 命名法による名称を示せ。日本語でも英語でもよい。

(問題 1 は次のページに続く)

[2] イヌハッカから単離されたテルペノイドの一種であるネオネペタラク톤の合成を、下記の変換反応により行った。



- (1) 化合物 **A** と化合物 **B** の分子式に相当する構造式を記せ。
- (2) 最初のステップでは過剰の CrO_3 を用いたため、目的の反応終了後、イソプロパノールを加えた。この操作の目的としてふさわしいと思われる内容を、次の (a) ~ (d) の中から 1 つ選べ。
 - (a) 余分の CrO_3 を不活性化するため。
 - (b) 抽出を容易にするため。
 - (c) H_2SO_4 を中和するため。
 - (d) NMR 分析に必要な溶液を調製するため。
- (3) 化合物 **A** から化合物 **B** への変換は MeOH とジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を使っても行なうことが出来る。この DCC を使った変換の反応機構を記せ。
- (4) 化合物 **C** と化合物 **D** の分子式に相当する構造式を示し、化合物 **C** から化合物 **D** に至る反応機構を記せ。
- (5) 化合物 **E** の分子式に相当する構造式を示し、化合物 **E** からネオネペタラク톤に至る反応機構を記せ。

2. 次の求核置換反応 i ~ iv に関する以下の各問に答えよ。

- (i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-\text{Na}^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 + \text{X}^-$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中)
 $\text{X} = \text{Br}$ のときの反応速度定数は、 $\text{X} = \text{F}$ のときの約 830 倍であった。
- (ii) $\text{CH}_3\text{I} + \text{Nu}^- \rightarrow \text{NuCH}_3 + \text{I}^-$ (CH_3OH 中)
 $\text{Nu} = \text{Br}$ のときの反応速度定数は、 $\text{Nu} = \text{F}$ のときの約 1240 倍であった。
- (iii) $\text{CR}_3\text{Br} + \text{KI} \rightarrow \text{ICR}_3 + \text{KBr}$ (H_2O 中)
 $\text{R} = \text{CH}_3$ のときの反応速度定数は、 $\text{R} = \text{H}$ のときの約 100 万倍であった。
- (iv) $\text{CR}_3\text{Br} + \text{KI} \rightarrow \text{ICR}_3 + \text{KBr}$ (CH_3OH 中)
 $\text{R} = \text{H}$ のときの反応速度定数は、 $\text{R} = \text{CH}_3$ のときの約 2 万倍であった。

I. 反応 i, ii, iii, iv のそれぞれの反応形式は、次のうちどれか。

$\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{E}1$, $\text{E}2$

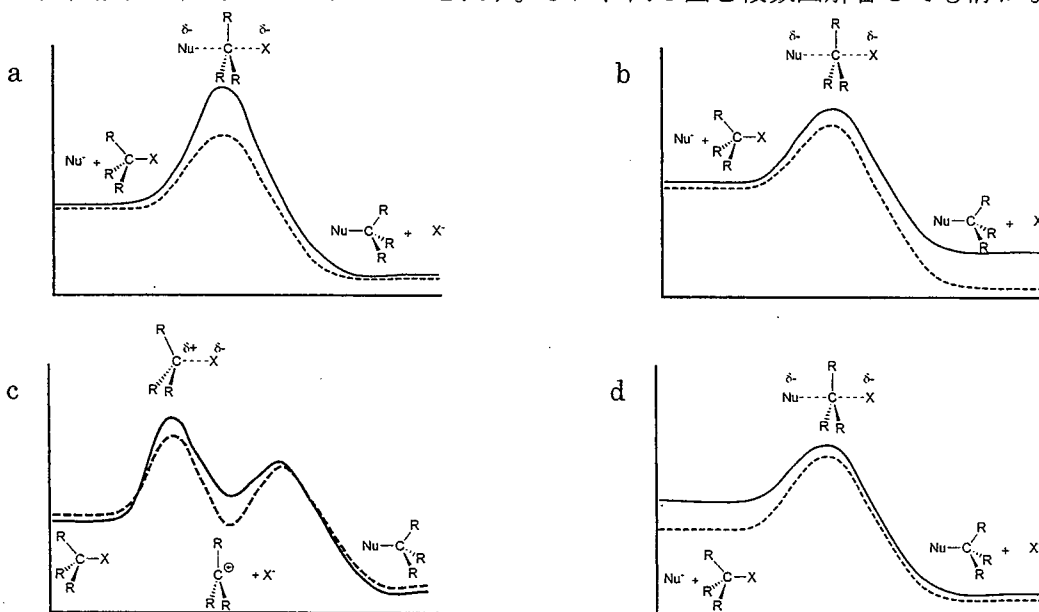
II. 反応 i, ii, iii, iv につきそれぞれの相対反応速度について以下の用語から適切なものを選択し、それぞれ 2~3 行程度で説明せよ。使用する用語は、一つとは限らない。

用語：立体障害、超共役、溶媒和、 $\text{p}K_{\text{a}}$ 、塩基性、分極率、カルボカチオン

参考データ： 分極率 $\alpha(\text{HF}) = 2.5 \times 10^{-24} \text{ cm}^3$, $\alpha(\text{HBr}) = 3.6 \times 10^{-24} \text{ cm}^3$

酸性度： $\text{p}K_{\text{a}}(\text{HF}) = 3.5$, $\text{p}K_{\text{a}}(\text{HBr}) = -7.7$

III. 反応 i, ii, iii, iv を説明するのに最も適切と思われるポテンシャルエネルギー図を次の a~d から選び、一行程度の理由とともに答えよ。ただし、エネルギー図の横軸は反応の進行、縦軸は相対的なエネルギーを表す。また、同じ図を複数回解答しても構わない。



3. 完全気体のみからなる系と、それを囲む外界とから、全系が構成されている。外界の温度を T_0 とする。また、系の温度を T 、モル数を n 、圧力を p 、体積を V 、内部エネルギーを U 、エントロピーを S 、気体定数を R 、アボガドロ数を N_A とする。以下の各問に答えよ。
- (1) 系が体積変化 ΔV によって外界に仕事をなす時の、系の内部エネルギーの変化を ΔU 、系が外界から受け取る熱を q とする。熱 q と他の量との関係を表す式を示せ。また、その根拠は何と呼ばれる法則か。
 - (2) 系の体積 V が V_1 から V_2 まで温度 T で等温可逆的に変化するとき、系が外界になす仕事を、完全気体の性質を使って求めよ。
 - (3) (2)の場合に、系のエントロピー変化 ΔS はどのようなようになるか。
 - (4) 統計力学では、状態数 W を使ってエントロピー S を定義する。統計力学での S の定義式を示せ。問題文に記述の無い定数を用いる場合は、その名称と、問題文記載の定数との関係を明示した上で用いること。
 - (5) 系の体積 V が V_1 、 V_2 の時の状態数をそれぞれ W_1 、 W_2 とする。気体 1 分子の状態数は、体積 V を用いて簡潔に議論できる。系の分子数を N として、系の状態数の比 W_2/W_1 を求めよ。
 - (6) (5)の結果を用いて、系の体積が V_1 から V_2 まで変化する場合の、エントロピー変化 ΔS を求めよ。
 - (7) エントロピー変化 ΔS に関して、熱力学から求めた(3)の結果と、統計力学から求めた(6)の結果とを比較し定量的に議論せよ。
 - (8) 全系は、それ以外とのやりとりが一切無い孤立系である。全系のエントロピー変化 ΔS_{total} から、変化の自発的方向についてどのようなことが言えるか。簡潔な不等式 1 行を用いて、説明せよ。
 - (9) 簡単のため、系が外界へなす仕事は無く、外界から系へ熱の流れ q があるのみの場合を考える。全系のエントロピー変化 ΔS_{total} は、系のエントロピー変化 ΔS ばかりでなく、外界のエントロピー変化 ΔS_{sur} にも依存する。外界のエ

ントロピー変化 ΔS_{sur} はどのように表せられるか。なお、内部エネルギー変化 ΔU に関する考察は行わなくても良い。

(10) (8)と(9)とから、系の変化が起こる方向を示す不等式を示せ。

(11) 平衡状態に関して、(10)の結果式から何が導けるか。

(12) 非平衡状態すなわち自発的な変化が起こる場合に関して、(10)の結果式から何が導けるか。温度の観点から2つの場合に分け、何が起こり、それはどのようなようになるまで続くかを答えよ。

4. 原子や分子の構造に関する以下の各問に答えよ。ただし、必要に応じて以下の数値を用いること。

光速 $c = 3.0 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}$ 、アボガドロ数 $N_A = 6.0 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ 、

電子の質量 $m_e = 9.1 \times 10^{-31} \text{ kg}$ 、電気素量 $e = 1.6 \times 10^{-19} \text{ C}$ 、

真空の誘電率 $\epsilon_0 = 8.9 \times 10^{-12} \text{ Fm}^{-1}$ 、プランク定数 $h = 6.6 \times 10^{-34} \text{ Js}$ 、

原子質量単位 $u = 1.6 \times 10^{-27} \text{ kg}$

I. 次の原子について、その基底状態における原子オービタルの電子配置を記せ。

1) H 2) C 3) N 4) O

II. 次に I. の答えに従い原子価結合法により水分子の構造を考える。水素原子と酸素原子の原子間にある 2 本の結合を考えたとき、その結合の種類はそれぞれ何か記せ。また、それらのなす角は何度と考えられるか記せ。

III. 標準状態における水分子の 2 本の水素原子－酸素原子間結合のなす角は、原子価結合法で考えた場合の値とは異なる。その理由を 4 行程度で説明せよ。

IV. 分子軌道法による分子構造について、次の分子の基底状態における分子オービタルの電子配置を記せ。またそれぞれの結合次数を併記せよ。

1) O_2 2) N_2 3) CO 4) NO

V. N_2 と O_2 はそれぞれ等核二原子分子である。分子軌道法に基づき、それぞれの原子間距離はどちらが短いか、また解離に必要なエネルギーはどちらが小さいかを記せ。また、その理由を 3 行程度で述べよ。

VI. 分子軌道法に基づいて、 O_2 分子がなぜ三重項状態にあるかを 3 行程度で説明せよ。また、 O_2 分子に電子を 1 個加えた時に酸素原子間の距離がどのように変化するか記せ。また、その理由を 3 行程度で述べよ。

VII. ある状態の O_2 の伸縮振動に基づくラマン線を測定すると 1666 cm^{-1} (50 THz)であった。この伸縮振動の力の定数 k を求めよ。ただし、ここでは調和振動を仮定し、O の質量を $16 \times 10^{-3} \text{ kg mol}^{-1}$ とする。

5. 細胞周期に関する以下の問いに答えよ。

問1. 下記の文中、①～⑩に該当する語を記せ。

歴史的に見れば、細胞周期の位相は、当初は、分裂期（M期）と①の2相から構成されていた。しかし、1950年代に①のうちの特定の時期に②が起こることが判明し、①は、M期直後の③、④、M期直前の⑤の3相に分けられるようになった。こうした細胞周期を制御する分子機構は長らく不明であったが、40年を経た1990年代に、細胞周期エンジンとチェックポイントという基本原理が確立した。細胞周期エンジンの中核は、⑥と⑦の複合体からなるタンパク質リン酸化酵素であり、⑥はその制御サブユニットに、⑦は触媒サブユニットに相当する。他方、チェックポイントは欠陥（あるいは異常事態）対応型の負の⑧であり、⑨チェックポイントと⑩チェックポイントに大別されて、細胞複製の正確さを保証している。

問2. 上記文中の「⑥と⑦の複合体からなるタンパク質リン酸化酵素」について、その活性調節法を3通り挙げよ（短い語句で可）。

問3. 1980年代初頭における酵母の遺伝学的解析は、M期と③の通過（④の開始と同等）はどちらも同じ遺伝子（分裂酵母の*cdc2*、出芽酵母の*CDC28*）産物が制御していることを示していた。しかし、本来、この両期は相いれないはずであり、この事実をどのように理解するべきか、大きな謎であった。ところが、それから8年ほどを経て上記の⑥と⑦が複合体を形成すると判明し、この謎の解釈が可能となり、実際にそうであることがまず出芽酵母で証明された。この解釈とはどのようなものであるのかを、100字以下で記せ。

問4. 哺乳類の培養体細胞をnocodazole（微小管の重合阻害剤）などで処理すると、細胞周期をM期に同調させることができる。この同調はどうして可能になるのか、チェックポイントの概念を用いて、150字以下で説明せよ。その際、どのようなタンパク質の分解が抑えられるのかにも、言及すること。

問5. 体細胞型の細胞周期に対して、減数分裂周期はその亜型といえる。減数分裂の特色を2つ挙げて、それぞれの局面から、両親が同じである兄弟あるいは姉妹が遺伝的には同一でない理由を説明せよ（それぞれ、200字以下で）。

6. シグナル伝達に関する下の文章を読み、各問いに答えよ。

生命は進化の過程で、複雑な細胞外、細胞内の情報伝達機構を獲得してきた。このような情報伝達機構は、外界のセンサーや細胞間コミュニケーションの手段として用いられ、細胞や個体の生存にとって重要な存在意義を持つ。特に細胞は、複雑な細胞内のシグナル制御機構を持つことで、(1) 複数のリガンドからのシグナルを1つに統合したり、(2) シグナルの伝達をオンかオフにデジタル化したりする仕組みを備えた。

細胞外からの様々のリガンド分子には、(3) 標的細胞の細胞膜を通過し、細胞内へ入って作用するものもあるが、(4) 分子量の大きい水溶性の分子やタンパク質は細胞膜を通過することができないため、これらは細胞膜上の受容体を介してシグナルを伝える。

- 問1. 下線部(1)に関して、複数のリガンドからのシグナルを1つに統合する仕組みについて、100字程度で記せ。
- 問2. 下線部(2)に関して、シグナル変換のメカニズムの中には、分子自身がスイッチのように働き、オンとオフの状態を行き来するものがある。このような分子のうち、単量体GTPアーゼ、Rasについて、どのようにオンとオフの状態を行き来するか100字程度で説明せよ。GEF、GAPの2つの単語を文中で用いること。
- 問3. 下線部(3)に関して、細胞膜を通過するリガンド分子は、大きく2種に分類できる。それぞれの特徴を述べ、代表的なリガンドを1つ挙げよ。あわせて100字程度で記せ。
- 問4. 下線部(4)に関して、受容体型チロシンキナーゼを例として、どのようにしてリガンドの結合が細胞質側へシグナルとして伝えられるか、100字程度で説明せよ。

7. 次の文章を読んで、以下の問いに答えよ。

太郎君は、ある真核生物が産生するタンパク質Xについて解析をしている。(1) タンパク質XのcDNAは既にクローニングされていて、そのオープンリーディングフレーム(ORF)は999ヌクレオチドからなることがわかっている。太郎君は、大腸菌の組換えタンパク質発現系を用いたタンパク質Xの多量発現系を構築した。この大腸菌の粗抽出液に対して、硫酸沈殿による粗分画を行った。タンパク質Xを含む分画は、(2) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(SDS-PAGE)で追跡した。次に、この分画を(3) 陰イオン交換クロマトグラフィーに供した。引き続き、タンパク質Xを含む分画をゲル濾過クロマトグラフィーに供し、最終的に純度90%以上のタンパク質Xの標品を得た。また、(4) ゲル濾過クロマトグラフィーでタンパク質Xの分子量を求めたところ、55,000(有効数字2桁)が得られた。タンパク質Xは、あるバクテリアが産生するタンパク質Yのオルソログであると考えられている。タンパク質Yは、(5) Michaelis-Mentenの速度論に従い物質Cを物質Dに変化させる反応を触媒する酵素である。タンパク質Xも同様な反応を触媒する可能性が考えられるので、太郎君の指導者は、物質Cを基質として、(6) Lineweaver-Burkプロットに必要な測定を行うように指導した。

- 問1. 下線部(1)に関連して、タンパク質X単量体の分子量を有効数字2桁で求めよ。但し、アミノ酸の平均分子量を110とする。
- 問2. 下線部(2)に関連して、SDS-PAGEによるタンパク質の分離原理を、200字以内で簡潔に説明せよ。
- 問3. 下線部(3)に関連して、陰イオン交換クロマトグラフィーによるタンパク質の分離原理を、100字以内で簡潔に説明せよ。
- 問4. 下線部(4)に関連して、ゲル濾過クロマトグラフィーで得られた値が、cDNAから計算される分子量(問1の値)と大きくかけ離れた値となった。その理由について、考えられる可能性を100字程度で簡潔に説明せよ。
- 問5. 下線部(5)に関連して、Michaelis定数(K_m)が意味するところを、数式を用いず20字程度で簡潔に説明せよ。
- 問6. 下線部(6)に関連して、X切片とY切片が意味するところを、それぞれ20字程度で簡潔に説明せよ。数式を用いても良い。

8. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

真核生物のゲノムDNAは染色体として核に収納されている。ヒト女性の体細胞は、(①)本の(②)染色体と(③)本の性染色体を持つ。ヒト性染色体は、(④)染色体と(⑤)染色体の2種類に分類され、(⑤)染色体は女性由来の細胞には存在しない。染色体はDNAとほぼ等量の、(⑥)と呼ばれるタンパク質を含む。(⑥)を構成するアミノ酸は、その5分の1以上が、(⑦)カリシンの(⑧)性アミノ酸である。

染色体は親細胞で複製され、娘細胞に分配される。この一連の反応には、複製起点、テロメア、セントロメア、と呼ばれるDNA領域が必須である。1本の染色体は通常、複数個の複製起点、(⑨)個のテロメア、(⑩)個のセントロメアを持つ。(a)染色体のDNA複製はきわめて正確であり、その変異率は 10^9 ヌクレオチドあたり約1ヌクレオチドである。(b)DNA配列の変異は、生物の生存上有害な影響を及ぼす可能性を持つが、進化レベルでは重要な意味を持つ。

問1. (①) ~ (⑩) に適切な語句を入れ、文章を完成させよ。

問2. (⑥) タンパク質はヌクレオソームの形成に必須であるが、ヌクレオソーム形成に加えてもう一つ重要な機能を持つ。この機能には(⑥)のN末端部が関与するが、この機能を150字程度で説明せよ。

問3. テロメア配列が欠失すると異なる染色体同士が連結してしまう。その理由を150字程度で説明せよ。

問4. 下線部(a)に関連して、DNA複製を行うDNAポリメラーゼは、ヌクレオチド重合活性に加えて別の酵素活性を持つ。この酵素活性は、DNA複製の正確さを上昇させる効果を持つ。この酵素活性とは何か答えよ。また、この活性によってDNA複製の正確さが増す理由を150字程度で説明せよ。

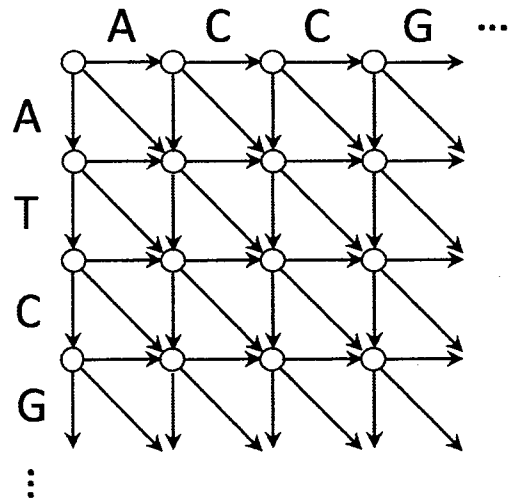
問5. 下線部(b)に関連して、エキソン・イントロン構造を持つ遺伝子をヒトとマウスで比較した場合(相同遺伝子の比較)、一般的により保存されているのはエキソン、イントロンのどちらか答えよ。また、その理由を200字程度で説明せよ。

9. 二本の DNA 塩基配列のグローバルアライメントを動的計画法により作成する事を考える。この際の漸化式は、

$$F(i, j) = \max \begin{cases} F(i, j - 1) - d \\ F(i - 1, j) - d \\ F(i - 1, j - 1) + s(x_i, y_j) \end{cases}$$

で与えられるものとする。ここで、 $s(x_i, y_j)$ は、一本目の配列の*i*番目の塩基が*x* 且つ二本目の配列の*j*番目の塩基が*y*であるときに与えられるスコアである。以下の問いに答えよ。

- (1) 今、二本の配列を **ACCGGAT**, **ATCGATG** とし、 $s(x_i, y_j)$ を塩基が一致した場合に 4 点、不一致の場合に-2 点、*d*を 3 点とする。この場合の最適グローバルアライメントを、右のような図を解答用紙に書いた上で求めよ。



- (2) 漸化式に従って一番右下の要素まで計算されたスコア行列 $F(i, j)$ から、最大のアライメントスコアを与えるグローバルアライメントを求める手順のことをなんと呼ぶか答えよ。
- (3) 上記漸化式中の*d*は何を表す量か簡潔に答えよ。また、上記式における*d*の与え方と比べて、より現実的な進化モデルを考慮した*d*の与え方を一つ数式で書き、その名称も答えよ。
- (4) グローバルアライメントではなく、ローカルアライメント（局所アライメント）を求めるには上記漸化式の最大値計算部分に一行加える必要がある。一行加えた形で局所アライメントを求める漸化式を書け。