

専門科目（午後）

28 大修

生命情報

時間 13:30～16:00

注意事項

- (1) 問題 **1～8** 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 行をあけ、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. 反応速度の温度依存性に関する以下の各問に答えよ。温度を  $T$ 、エンタルピーを  $H$ 、気体定数を  $R$  として表すものとし、必要に応じ  $R = 8.3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ 、 $0^\circ\text{C}$ における  $T$  の値  $273.15 \text{ K}$  の数値を使ってよい。

(1) Arrhenius は、反応速度の温度依存性を見出した。Arrhenius の式は、速度定数を  $k$  として次のように書くことができる。

$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (17.1)$$

ここに、 $A$  は頻度因子と呼ばれる Arrhenius パラメータである。もう一つの Arrhenius パラメータである  $E_a$  は何と呼ばれるか。

(2) 反応  $B \rightarrow C$  を考える。反応経路を、横軸に反応進行度、縦軸にエネルギーをとって表すことができる。図 1 には、反応前物質  $B$  と反応後物質  $C$  のエネルギーレベルを記してある。一般的な反応経路を実線で記して、図 1 を反応経路として完成したグラフを、解答用紙に記せ (フリーハンドでよい)。

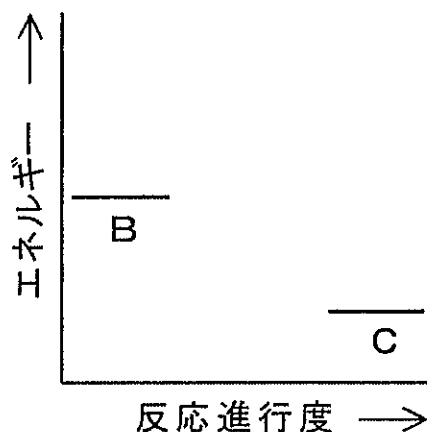


図 1

(3) (2)と同じグラフ中に、 $E_a$  がどこからどこまでを表す量であるか、矢印で明示せよ。

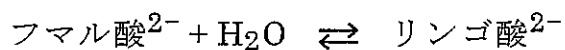
(4) 反応  $B \rightarrow C$  に酵素が働く場合には、反応経路がどのようになるか、(2)と同じグラフ中に破線で記せ。

(5) 酵素がある場合の  $E_a$  を  $E_{a\text{酵素}}$  として、 $E_{a\text{酵素}}$  がどこからどこまでを表す量であるか、(2)と同じグラフ中に矢印で明示せよ。

(6) 逆反応  $B \leftarrow C$  に関する  $E_a$  を  $E_{a\text{逆}}$  とする。同じ条件で、 $E_a$  と  $E_{a\text{逆}}$  の両方を計測して求めた。標準反応エンタルピー  $\Delta_r H^\circ$  は、 $E_a$  と  $E_{a\text{逆}}$  とからどのようにして求めることができるか、 $\Delta_r H^\circ$  を与える式を記せ。

(7) 標準反応エンタルピー  $\Delta_r H^\circ$  は、反応経路図でどこからどこまでを表す量であるか、(2)と同じグラフ中に矢印で明示せよ。

酵素フマラーゼは、次の反応を触媒する。



以下では、フマラーゼ存在下のこの反応について考察する。

pH6.35 の条件で反応速度を計測した結果、次の値が得られた。

	正反応		逆反応	
$T$ (°C)	6.85	16.85	6.85	16.85
$\ln k$ ※	3.14	3.80	2.37	3.34

※  $\ln k$  は、 $k$  を 1 単位にあたる量で割り無次元数にしてから求めた値である。

(8) 計測結果をグラフにプロットし、得られる直線の傾きから  $E_a$  が求められる。

このためには、17.1 式を別の形にした式を用いる。その式を記せ。

(9) 正反応の  $E_a$  を求めよ。

(10) 逆反応の  $E_{a逆}$  を求めよ。

(11) 標準反応エンタルピー  $\Delta_r H^\circ$  を求めよ。

2. 混合物に関する以下の各問に答えよ。圧力を  $p$ 、温度を  $T$ 、体積を  $V$ 、内部エネルギーを  $U$ 、エンタルピーを  $H$ 、エントロピーを  $S$ 、ギブズエネルギーを  $G$ 、化学ポテンシャルを  $\mu$ 、気体と液体の化学ポテンシャルをそれぞれ  $\mu(g)$  と  $\mu(l)$ 、物質量 (モル単位) を  $n$ 、モル分率を  $x$ 、純液体の蒸気圧を  $p^*$ 、純液体の化学ポテンシャルを  $\mu^*$  と表す。また、標準状態における値を  $p^\circ$ 、 $\mu^\circ$  のように上付き  $^\circ$  で、1モルあたりの量を  $V_m$ 、 $G_m$  のように下付き  $m$  で表す。

まず、完全気体の純物質に関しモルギブズエネルギー  $G_m$  の圧力依存性を考える。

- (1) 温度一定のまま圧力が  $p$  から  $p+dp$  に微小変化する時、モルギブズエネルギーの微小変化量  $dG_m$  はどのように表されるか、モルギブズエネルギーの定義式をもとに導け。
- (2) 温度一定のまま、圧力を標準状態  $p^\circ$  から  $p$  に変化させる。モルギブズエネルギーが  $G_m^\circ$  から  $G_m$  に変化するとして、 $G_m$  を表す式を導け。

次に、完全気体の混合物に関し、化学ポテンシャル  $\mu$  の圧力依存性を考える。

- (3) 標準化学ポテンシャルが  $\mu_A^\circ(g)$  である成分気体 A の分圧が  $p_A$  の時、A の化学ポテンシャル  $\mu_A(g)$  はどのように表されるか、(2)をもとに、圧力依存性を示す式として記せ。

液体混合物が、蒸気相と平衡にある場合を考える。

- (4) 液体混合物中の成分 A のモル分率を  $x_A$ 、蒸気相における分圧を  $p_A$ 、A が純液体である時に示す蒸気圧を  $p_A^*$  とする。ラウールの法則によれば、分圧  $p_A$  はどのように表されるか。
- (5) 液体混合物中における成分 A の化学ポテンシャル  $\mu_A(l)$  の、モル分率  $x_A$  依存性を表す式を、(3)と(4)をもとに、純液体 A の化学ポテンシャル  $\mu_A^*$  を含む式として導け。

混合のエントロピーを考える。成分 A と B よりなる液体混合物を考え、各々の物質量を  $n_A$ 、 $n_B$  モル、総物質量  $n_A+n_B$  を  $n$ 、モル分率を  $x_A$ 、 $x_B$  とする。以下では、液体の化学ポテンシャル  $\mu(l)$  を単に  $\mu$  と表す。

- (6) 液体 A と液体 B が同じ温度  $T$  で、隔壁を隔てて別々に純液体として容器に入られている場合を考える。各々の純液体の化学ポテンシャルを  $\mu_A^*$ 、 $\mu_B^*$

として、AとBとよりなるこの系のギブズエネルギー $G_i$ は、どのように表されるか。

- (7) 液体Aと液体Bとを、隔壁を取り去って同じ温度のまま混合した。混合後のギブズエネルギー $G_f$ を表す式を記せ。
- (8) 混合によるギブズエネルギーの変化量 $\Delta G = G_f - G_i$ を、物質量に関して $n_A$ と $n_B$ は含めず、 $n$ と $x_A$ 、 $x_B$ とで表す式として導け。
- (9) (8)の答え $\Delta G$ を、エンタルピー変化量 $\Delta H$ とエントロピー変化量 $\Delta S$ とに分け、 $\Delta H$ と $\Delta S$ を表す式を、それぞれ記せ。
- (10)  $0 < x_A$ 、 $0 < x_B$ として、混合のエントロピー $\Delta S$ の正負を調べ、混合によるエントロピーの増減を答えよ。

溶液の相転移を考える。1種類の溶質が1種類の溶媒に溶けており、溶質は不揮発性で蒸気相には現れず、また溶質は固体の溶媒に溶けず固相には現れないものとする。

- (11) 凝固点および沸点は、純粋溶媒と比べ各々温度が上がるか下がるか、現象の名称で答えよ。
- (12) (11)で答えた凝固点および沸点の温度変化の理由を、横軸に温度、縦軸に化学ポテンシャルを表すグラフを用いて、定性的に説明せよ。

### 3. 次の文章を読み、以下の各問に答えよ。

細胞は、細胞外からシグナルを受け取り、その振る舞いを変化させる。これは、細胞がシグナル分子を感知し、その情報を細胞内の標的に伝える情報伝達経路を持つからである。細胞外シグナル分子のほとんどは親水性で、細胞膜を通過できない。そのため、細胞表面にはシグナル分子と結合する受容体タンパク質が存在する。哺乳動物細胞においては、細胞表面の受容体タンパク質はイオンチャネル共役型、(ア) 結合タンパク質共役型、酵素共役型の3種類に大別される。酵素共役型受容体の一つ (a) 上皮増殖因子受容体は膜(イ) 貫通型タンパク質であり、細胞質領域に(ウ) キナーゼドメインを持つ。細胞内での情報伝達は、タンパク質の (b) リン酸化カスケードが主要経路の一つである。情報伝達にかかわるキナーゼタンパク質には、(エ) よって活性化されるプロテインキナーゼ A (PKA) や、(オ) などによって活性化される (c) プロテインキナーゼ C (PKC)がある。PKA および PKC は、(カ) キナーゼと呼ばれるグループに属する。

問1. 文章中のア～カの括弧内にあてはまる語句を、以下からそれぞれ一つずつ選べ。

カリウムイオン	カルシウムイオン	亜鉛イオン
セリン	チロシン	トレオニン
セリン・トレオニン	チロシン・セリン	トレオニン・チロシン
1回	3回	7回
グアニンヌクレオチド	シトシンヌクレオチド	
環状グアノシンーリン酸	環状アデノシンーリン酸	

問2. 下線部 (a) に関し、上皮増殖因子受容体が上皮増殖因子と結合すると、その細胞内ドメインがリン酸化される。どのような仕組みでリン酸化されるか、その仕組みを100字程度で述べよ。

問3. 下線部 (b) に関し、リン酸化などの翻訳後修飾によるタンパク質の機能制御には、タンパク質の新規合成を介した制御と比較してどのような利点があるか、100字程度で述べよ。

問4. 下線部 (b) に関し、Notch 受容体はリン酸化カスケードを介さないシグナル伝達を行う。Notch 受容体が標的遺伝子の転写を活性化する仕組みを100字程度で述べよ。

問5. 下線部 (c) に関し、細胞をホルボールエステルで処理すると、PKC の局在が細胞質から細胞膜へ変化する。この現象を確かめるためには、培養細胞を用いてどのような実験を行えばよいか、考えられる方法を100字程度で述べよ。

#### 4. 次の文章を読み、以下の各問に答えよ。

多くの動物細胞では、生体膜の総重量の約 50%を脂質分子が占めるが、そのうち最も多く存在する脂質はグリセロリン脂質である。グリセロリン脂質は炭素 3 個からなるグリセロール骨格をもち、このうち 2 個の隣り合った炭素原子 (*sn*-1 位、*sn*-2 位) にはそれぞれ長鎖脂肪酸が (ア) 結合している。第三の炭素原子 (*sn*-3 位) にはリン酸基が結合し、そこに数種類の化合物のうちの 1 つが結合している。哺乳動物の生体膜中で含量が多いグリセロリン脂質は、(イ)、ホルファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンである。(ウ) は、含量は少ないがシグナル伝達において重要な役割を担うことが知られている。なお、植物細胞では、生体膜を構成する主要膜脂質はグリセロリン脂質ではなく (エ) 脂質であり、細胞内膜脂質全体の約 50%、葉緑体膜脂質の約 80%を占める。そのため、植物の (エ) 脂質は地球上で最も多い極性脂質であると言われている。

脂質を構成する脂肪酸は、生体内でアセチル CoA から合成される。脂肪酸合成の最初の反応を触媒する酵素であるアセチル CoA カルボキシラーゼはアセチル CoA を (オ) に変換する酵素であり、これ以降の合成反応は脂肪酸合成酵素によって行われる。動物細胞の場合、炭素鎖長が 18 の脂肪酸のうち、不飽和二重結合を 1 つ持つオレイン酸の合成はできるが、不飽和二重結合を 2 つまたは 3 つ持つ脂肪酸である (カ) や (キ) は合成できず、これらの合成系をもつ植物などから摂取しなければならない。そのため、動物ではこれらの脂肪酸は必須脂肪酸と呼ばれる。

問 1. 文章中のア～キの括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。

問 2. 膜脂質分子の基本構造を“グリセロール骨格”、“極性頭部”、“疎水性尾部”の 3 ヶ所を明示して模式的に描け (極性頭部、疎水性尾部の構造式を書く必要はない)。

問 3. 生体膜の基本構造を模式的に描き、その構造上の特徴について 100 字程度で述べよ。

問 4. 生体膜を構成する脂質の脂肪酸の炭素鎖長や不飽和度は、膜の性質にどのような影響を及ぼすか、“温度”、“流動性”、“相転移”という 3 つの語句を用いて 150 字程度で述べよ。

## 5. 以下の各問に答えよ。

問1. 分化した体細胞を未分化な状態に戻すことをリプログラミング(初期化)と呼び、分子レベルではエピジェネティックな情報の消去や書き換えが起こっている。

- (1) エピジェネティックな情報には体細胞分裂を超えて継承されるという特徴がある。エピジェネティックな情報を担う分子構造として核酸の化学修飾とタンパク質の化学修飾が知られているが、それらがどのような分子のどのような化学修飾かをそれぞれ簡単に述べよ。
- (2) (1) で説明したいずれかの例を取り上げ、エピジェネティックな情報が体細胞分裂を超えて継承されるしくみを100字程度で述べよ。
- (3) 正常な発生・分化過程でエピジェネティックな情報はしばしば大規模または小規模に書き換えられ、遺伝子発現を制御している。こうした発生・分化過程におけるエピジェネティック制御の具体例を1つ挙げ、その詳細を100字程度で述べよ。

問2. 山中らは Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc という4遺伝子をレトロウイルスベクターを用いてマウスやヒトの体細胞に導入することで初期化することに成功し、この方法で作製した幹細胞を iPS 細胞と名付けた。iPS 細胞を再生医療に用いる上で、このオリジナルの「iPS 化」法が抱える問題点を2つ以上挙げよ。

問3. 論文は撤回されたが、マウスの体細胞を弱酸等で処理することで初期化した STAP 幹細胞が昨年、報告された。STAP 幹細胞の存在を検証するポイントとして、作製されたマウス脾臓由来 STAP 幹細胞の T 細胞受容体(TCR)再編成の有無が注目されたが、TCR 再編成は確認されなかった。

- (1) TCR を説明した以下の文章のア～ウの括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。

TCR は B 細胞に特有な ( ア ) という分子と構造的・機能的に類似しており、( イ ) あるいは  $\gamma$  と  $\delta$  という2種類の鎖が2分子ずつ集まった4量体構造をしている。TCR は細胞外の可変領域を介して、抗原提示細胞が提示する抗原と ( ウ ) の複合体を認識する。

- (2) TCR 再編成が「STAP 幹細胞が存在する証拠」と見なせる理由を100字程度で述べよ。



## 6. 次の文章を読み、以下の各問に答えよ。

真核細胞が正常に増殖するためには、染色体を正確に複製し、均等に分配することが必須である。染色体は一度の細胞周期に一度だけ、すべての部分が複製されなくてはならない。このことを保証するために、M期の終わりからG1期の初めの時期において、DNA複製の複製起点で複製前複合体(pre-RC)が形成される。このpre-RCの形成はライセンス化と呼ばれる。DNA複製はpre-RCが結合したところからしか始まらず、一度DNA複製が開始すると、そこからpre-RCは解離して、その細胞周期の完了まで再びライセンス化されない。こうして一度の細胞周期に一度だけDNA複製が起こるように制御されているのである。染色体は細胞周期のS期に複製されるが、このときにただ単にDNAが複製されて2倍になるだけでなく、染色体を構成するタンパク質にも重要な変化がある。複製後の染色体には、クロマチン構造に必須のタンパク質をはじめ、染色体分配に関わるタンパク質などが加わる。G2期の後期からM期にかけて、さらに染色体凝縮に必要なタンパク質なども加わり、染色体の分配に向けての準備がなされる。

問1. 複製前複合体(pre-RC)について、その分子の実体を50~100字程度で述べ、DNA複製開始時に、この複合体がどのような酵素活性を示すか10~15字で述べよ。

問2. 以下のア~カの括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。ただし、エ~カには生物名が入る。

図のM期における染色体において矢印(↓)で示した2つの構造それぞれを(ア)と呼ぶ。2つの(ア)を接着するタンパク質複合体(図の●)を(イ)と呼ぶ。この複合体と非常に類似した分子構造をもつ、染色体の凝縮に必要とされるタンパク質複合体を(ウ)と呼ぶ。これらの染色体の接着や凝縮の分子機構は、主に二種類の酵母、すなわち(エ)と(オ)を用いた遺伝学的研究や、(カ)の卵由来の無細胞系を用いた研究により飛躍的に解明が進んだ。

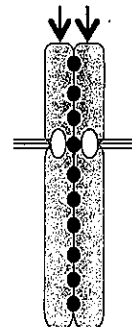


図 M期染色体の模式図

問3. DNAが再複製したりDNA複製の完了前にM期が開始すると、染色体の増加や減少などの異常が引き起こされる。このような染色体異常などに対して、多細胞生物は防御の機構をもっている。p53タンパク質は、これらの異常の程度に応じて2つの経路を使い分けて生物個体を防御している。それらについて、合わせて200字程度で述べよ。

## 7.

塩基配列は進化の過程で長い時間をかけて少しずつ変化し、現在の観察できる遺伝子配列になった。したがって、配列を比べる事で、遺伝子の進化の歴史や、遺伝子の機能など、様々な事を理解する事が可能となる。以下の問いに答えよ。

問1. 2本の塩基配列間の進化距離を測るとき、 $p$ ディスタンス法と呼ばれる基礎的な方法がある。ギャップが無くアライメントされた2本の配列間で異なる塩基の数を $n_d$ 、1本あたりの配列長を $n$ とした時、2本の配列で塩基が異なる割合 $p$ を示せ。

問2. この $p$ ディスタンス法は単純で使いやすいが、 $p$ が大きいときには進化的距離の良い推定値にはならない。その理由を80字以内で記述せよ。

問3. 上記2を克服するためには、以下の仮定に基づいた数学モデルを考える必要がある。

### 【仮定】

- ・ 塩基置換はどのサイトでも等しい確率で起こる
- ・ ある特定のサイトでは塩基が年あたり $\lambda$ の割合で、そのサイトの塩基以外の3種類の塩基の一つに変化する

この仮定に基づくと、 $t$ 年前に共通な祖先配列から分岐した2つの塩基配列 $X$ と $Y$ の進化距離 $d$  (の期待値) は以下の式で表すことができる。

$$d = 2\lambda t = -\frac{3}{4} \log_e \left( 1 - \frac{4}{3} p \right)$$

上式を、横軸を $d$ 、縦軸を $p$ としておおよそのグラフを描け。

問4. 問3で描いたグラフから読み取れる事を150字以内で記述せよ。

## 8.

2本の塩基配列またはアミノ酸配列を比較し、配列間の相同性をマトリクスとして俯瞰することができる解析手法の一つにドットプロット法（ドットマトリクス法、ハープロット法とも言われる）がある。比較する配列のうち、1本を縦軸に、もう1本を横軸にとったマトリクス上で、塩基またはアミノ酸が一致した位置に点（ドット）をプロットする。2本の配列間で相同な領域がある場合、マトリクス上で対角線上に並ぶドット列が出現し、配列間の相同性を簡単に俯瞰することが可能となる。このドットプロット法に関して以下の問いに答えよ。

問1. 以下のX、Yの2本の塩基配列によるドットプロット図を完成させよ。

X: GGGGGACCTTCGGGCC

Y: GGGACTGAGAGGCC

問2. 近縁関係にある2種のバクテリアのゲノム配列（ゲノムA、ゲノムB）を入力配列としてドットプロット法により比較ゲノム解析をした際、図1のようなマトリクス（連続したドット列を線で表現）が得られた。入力するゲノム配列の先頭（5'端）は2種とも複製開始位置とする。このドットプロット法による比較ゲノム解析の結果を考察し、80字以内で記述せよ。

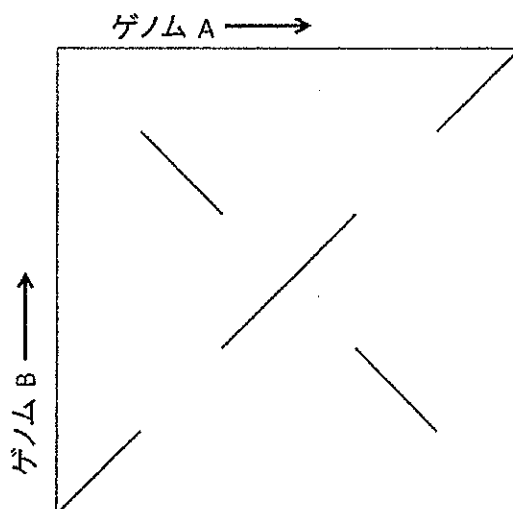


図1

問3. ドットプロット法では、縦軸と横軸に同一の配列を配置し解析することも可能で、得られたマトリクスからはその配列に関する様々な情報を得ることができる。

3-1. ある遺伝子Cの塩基配列を入力した際、図2aのようなマトリクスが得られた。塩基配列がどのような配列の場合、図2aに示すようなパターンが得られるか。塩基配列の例を示せ。

3-2. ある遺伝子Dの塩基配列を入力した際、図2bのようなマトリクスが得られた。この遺伝子Dの特徴として最も適していると考えられるものを以下の①~④の中から選べ。またその理由を50字以内で記述せよ。

- ① トランスポゾンなどの転移因子、②代謝に関わる遺伝子、③細胞接着に関わる遺伝子、④二次構造をもつRNA遺伝子

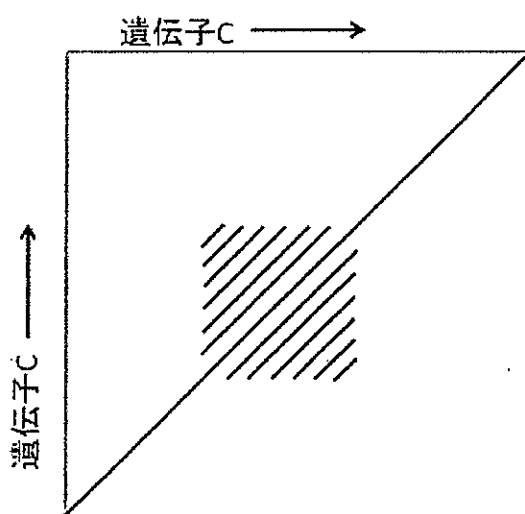


図 2a

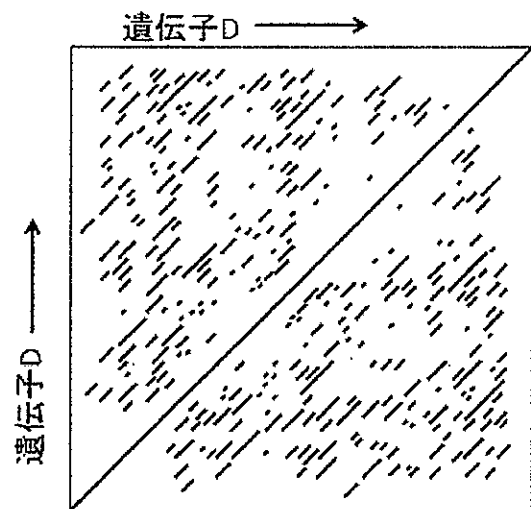


図 2b