

| 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 2 1 年度大学院入学試験問題

専門科目 < 選択 >

実施日：平成 2 0 年 8 月 4 日（月）

時間：1 4 : 3 0 ~ 1 6 : 3 0（1 2 0 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 5 8 頁です。
4. 選択問題は、1 2 問あります。修士課程受験者は、選択問題から、3 問を選び解答しなさい。
5. 解答用紙は、選択問題について各 1 枚の計 3 枚配られます。3 枚あるか確認しなさい。
6. 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。
7. 各問題の解答には解答用紙各 1 枚を使用しなさい。
8. 解答用紙の右上には問題番号欄があります。問題番号欄に、問題番号を記入しなさい。
9. 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、罫線の枠の中に収めなさい。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。
10. 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。
11. 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。
12. 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用紙欄を使用しなさい。
13. 問題冊子・解答用紙は持ち帰ってはいけません。
14. 試験時間は 2 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構いません。

〈選択問題〉

選択問題 1

半径 R の円周上に N 個の質点（質量 m ）が等間隔に静止している。これらの質点の間には万有引力（万有引力定数 G ）だけがはたらき、動き始めた質点は時刻 $t = T_c$ で互いに衝突する。各問いに答えなさい。

問 1. $N = 2$ のとき、円周上の質点にはたらく力の大きさを求めなさい。

問 2. N が有限であるとき、任意の質点にはたらく合力の大きさと向きを示しなさい。

問 3. 次の文章で（ア）～（ウ）に記入するのに適当な数式を答えなさい。

N 個の質点のうちのひとつに注目したとき、対称性により、円の中心に質量 $M =$ （ア）の物体が存在する二体問題として扱うことができる。したがって、 N 個の質点は、加速度を増しながら接近し、やがて衝突する。円周上に静止していた質点が衝突するまでの時間 T_c は、短半径が 0 で長半径が（イ）の完全につぶれた形の楕円軌道を考えれば、その周期から計算できる。半径 r の円軌道では、円運動の方程式に基づいて周期 $T_0 =$ （ウ）である。一方、ケプラーの第三法則に従えば、公転周期の二乗と楕円軌道における長半径の三乗が比例することにより、衝突までの時間が算出される。

問 4. 質点が動き始めてから衝突するまでの時間 T_c を算出しなさい。

草稿用紙

選択問題 2

以下の文章を読み、次の問いに答えなさい。ただし解答にいたる導出過程も詳細に記すこと。

イギリスの数学者チューリングは、モルフォゲンという化学物質の反応と拡散によって、生物の体節、体表面の模様といった形態の形成が説明できるとするモデルを提案した。簡単のため一因子の x 軸上 ($0 \leq x \leq L$) ($L > 0$) での一次元の拡散のみを考えると、チューリングモデルでのモルフォゲンの濃度 $M(t, x)$ を支配する拡散方程式は、式 (1) で与えられる。

この微分方程式 (1) について、式 (2) で与えられる境界条件と、式 (3) で与えられる初期条件のもとでの解析解を求めたい。

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} \quad (\alpha > 0) \quad (1)$$

(ただし α は拡散係数)

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{境界条件: } M(t, 0) = M(t, L) = 0 \quad (2) \\ \text{初期条件: } M(0, x) = \delta(x) = \begin{cases} 0 & (x \neq \frac{L}{2}) \\ \infty & (x = \frac{L}{2}) \end{cases}, \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x) dx = 1 \quad (3) \end{array} \right.$$

問 1. 式 (1) を時間に関する成分 $T(t)$ と空間に関する成分 $X(x)$ に変数分離して、 $M(t, x) = T(t)X(x)$ とするとき、 $T(t)$ 、 $X(x)$ に関して満たすべき連立微分方程式を立式しなさい。

問 2. $T(t)$ 、 $X(x)$ の一般解を求めなさい。

問 3. 境界条件式 (2) を用いて、式 (1) の固有値を求めなさい。

<つづく>

- 問 4. 初期条件式 (3) も用いて式 (1) を解け。またある時間 t_1 における $M(t_1, x)$ について、最も長い波長の波動関数のグラフの概形を示しなさい。
- 問 5. このモデルは 1990 年にボルドー大学のグループの実験によって、実際にその妥当性が検証されたという。式 (1) が実際に生物学的に妥当なモデルであることを検証するためには、どのような実験を計画すればよいか、具体的に記しなさい。

草稿用紙

選択問題 3

DNA は互いに相補的な二本の鎖からなるので、たとえば **5'-AA-3'** という配列パターンと **5'-TT-3'** という配列パターンは、それらの相補鎖まで含めて考えると等価である（独立でない）と見なすことができる。

問 1. このように考えたとき、独立な 2 塩基長の配列パターンをすべて列挙すると、**5'-AA-3'**, **5'-AG-3'**, **5'-AC-3'**, **5'-AT-3'**, **5'-TA-3'**, **5'-TG-3'**, **5'-TC-3'**, (a), (b), (c) の 10 通りである。(a), (b), (c) を具体的に書きなさい（順不同）。

問 2. また、独立な 4 塩基長のパターン数を求めよ。導出過程も簡潔に書きなさい。

制限酵素 **SmaI** は、6 塩基長の回文（パリンδροーム）配列 **5'-CCCGGG-3'** を認識し、その中央を切断することが知られている。回文配列とは、その相補鎖の配列が、もとの配列と同一な配列を指す。

問 3. すべての 6 塩基長の配列パターンのうちで、**SmaI** 認識部位のように、回文構造をとる独立なパターンは何通り存在するか、答えなさい。また、そのようなパターンは、すべての独立な 6 塩基長パターンのうちの、何パーセントにあたるかを、有効数字 1 桁で答えなさい。全体の導出過程も簡潔に書きなさい。

十分大きい環状ゲノム DNA を、**SmaI** で完全に切断することによってできる、DNA 断片の長さ（塩基長(bp)単位）の期待値を考える。簡単のため、ゲノム DNA における塩基の出現確率は、各位置で完全に独立であるとする。すなわち、たとえ **SmaI** 認識配列の内部であっても、新たな切断部位が存在する確率は、他の場所と同じとみなす。

問 4. ゲノム DNA において、4 種類の塩基が等確率（0.25）で出現するとしたときの、断片長の平均値（期待値）を求めなさい。導出過程も簡潔に書きなさい。
ヒント：平均して何塩基に一度認識部位が出現するかを考える

<つづく>

問5. もう少し、厳密に考察してみよう。ゲノム上の任意の位置に、認識部位が出現する確率を p ($0 < p < 1$) とすると、与えられた配列断片の長さ L が、値 n をとる確率 $P(L=n)$ は、長さ $n-1$ にわたって連続して、認識部位が出現せず、その次の位置に認識部位が出現する場合にあたる。 $P(L=n)$ を n, p を用いて表しなさい。

問6. 断片長 L の期待値は、 n と $P(L=n)$ の積をすべての n の値に対して足し合わせたものとして計算できる。これを p の関数として求めなさい。導出過程も簡潔に書きなさい。

ヒント：無限等比級数の公式 $\sum_{n=0}^{\infty} r^n = \frac{1}{1-r}$ $0 < r < 1$ 。

問7. ゲノムにおいて塩基 **G, C** の出現確率は常に等しく、**A, T** の出現確率も等しいと仮定したとき、**G+C** の含有率 x ($0 < x < 1$) の関数としての平均断片長 $E(x)$ を求めなさい。導出過程も簡潔に記しなさい。また片対数グラフを用いてその概形を図示しなさい。

草稿用紙

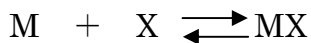
選択問題 4

水系で形成される蛋白質-リガンド相互作用の結合定数

(Association constant, $K_a = 1 / K_d$; K_d :解離定数) に関する以下の問いに答えなさい。

問 1. 次の文章の **ア** ~ **キ** に入る最適な式を答えなさい。

相互作用にともなって発生する蛍光量の変化から結合定数 K_a を求める方法を考えてみよう。1 : 1 の「化学量論比」で、**M** という蛋白質の **X** というリガンドとの相互作用が平衡に達した、と仮定する。このとき、複合体を **MX** と表すと、この平衡は



で表され、この相互作用の結合定数 K_a は

$$K_a = \text{ア} \quad (1)$$

で表される。ただし、**M**、**X**、**MX** のモル濃度をそれぞれ $[M]$ 、 $[X]$ 、 $[MX]$ (それぞれ単位は mol/L) と表すものとする。**X** の総濃度 $[X_t]$ と **M** の総濃度 $[M_t]$ は、それぞれ

$$[M_t] = [M] + [MX], \quad (2)$$

$$[X_t] = \text{イ} \quad (3)$$

で表され、(1) 式を (2) 式に代入すると、

$$[M_t] = \text{ウ} \quad (4)$$

が得られる。(3)、(4) から $[M]$ 、 $[X]$ を消去すると、 $[MX]$ に関する 2 次方程式

$$\text{エ} \quad (5)$$

が得られ、これを解くと、

$$[MX] = \text{オ} \quad (6)$$

となる。

<つづく>

(6) 式を[Xt]で微分して、整理し、

$$R=1/(K_a[Mt]), X_r=[Xt]/[Mt]$$

と表すと、

$$d[Mt]/d[Xt] = \boxed{\text{カ}} \quad (7)$$

が得られる。

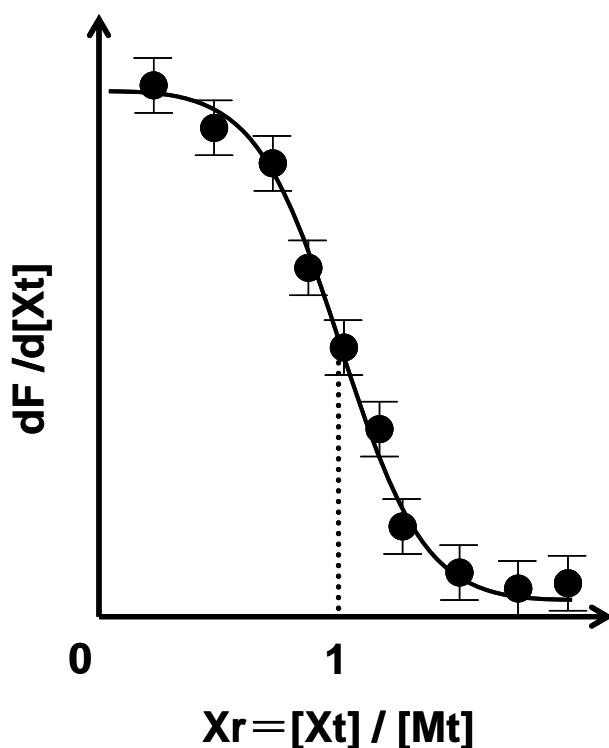
この相互作用におけるリガンド 1 mol あたり発生する蛍光の総変化量を ΔF^0 としたとき、MX の濃度変化は、一定量のリガンド添加の相互作用によって起こる蛍光変化 dF と、

$$dF = \Delta F^0 \cdot V_0 \cdot d[MX] \quad (8)$$

で関係付けることができる。ここで、 V_0 は実測している系の体積を表す。

(8) 式を (7) 式に代入することで、

$$1/V_0(dF/d[Xt]) = \boxed{\text{キ}} \quad (9)$$



が得られる。そこで、 $dF/d[Xt]$ を X_r に対してプロットし、(9) 式をフィッティングすることで、上に示した図のようなプロファイルが得られ、 K_a を求めることができる。

<つづく>

問2. 上図では、ある実験条件で得られた、結合定数が $10^6 (\text{mol/L})^{-1}$ の場合を、示してある。この相互作用において、リガンドの化学構造を変化させることによって、結合定数が

- a) 10倍上昇した場合と、
- b) 10倍低下した場合が、あった。

上図のカーブはどのように変化するか、a)、b) それぞれの場合について、もとの図を点線で示した上で、得られるカーブを実線で図示しなさい。

問3. 一般に、相互作用によって形成される非共有結合の数が多いほど、その相互作用の結合定数の値は大きくなることが知られている。しかしながら、求められる結合定数の値は、界面に形成される非共有結合の数に比例する値にはならないことが多い。このことについて、以下の問いに答えなさい。

- 1) 熱力学の第二法則について、50字以内で簡単に説明しなさい。
- 2) 熱量移動によるエンタルピー変化量(ΔH)と乱雑さの増減によるエントロピー変化 (ΔS) が、結合定数 K_a とどう関係付けられるかを示しなさい。
- 3) 非共有結合の形成は一般に発熱を伴うことが知られている。このことも合わせて、結合定数が比例値にならないと考えられる原因として、 ΔH ならびに ΔS に関連するものを1点ずつ、50字以内で述べなさい。

草稿用紙

草稿用紙

20

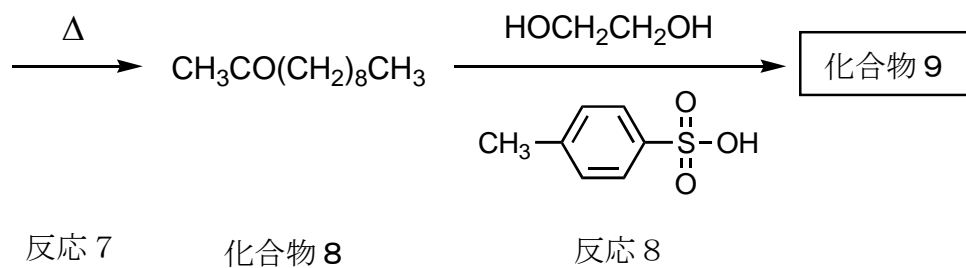
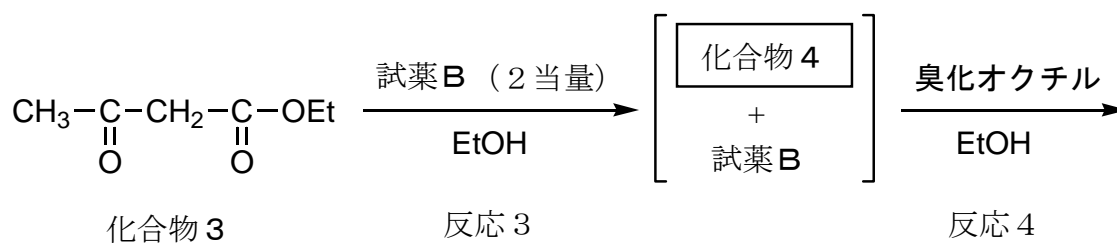
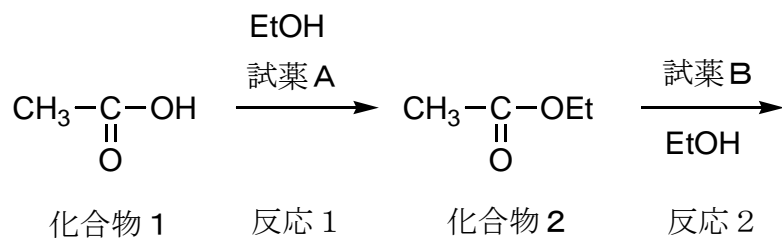
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

選択問題 5

有機化合物の性質と反応に関する以下の設問に答えなさい。



<つづく>

問 1. 化合物 1 についての以下の記述が正しいものには○, 間違っているものには×を付けなさい。尚, 解答は, 例えば (1) が○ならば「(1) ○」のように記しなさい。

- (1) 1 は, 1 気圧, 0 °C で液体である。
- (2) 1 は, Brønsted 酸である。
- (3) 1 は, Lewis 酸である。
- (4) 1 の p*K*_a 値 (水中) は, FCH₂COOH の p*K*_a 値 (水中) よりも大きい。
- (5) 1 から生じるアニオンは, 共鳴によって安定化している。

問 2. 化合物 3 および化合物 7 を命名しなさい (IUPAC 命名法, CAS 命名法による名, 慣用名いずれでも良い)。

問 3. 試薬 A および試薬 B として適切なものをそれぞれ一つずつ構造式で示しなさい。

問 4. 化合物 4, 化合物 5, 化合物 6 および化合物 9 を構造式で示しなさい。

問 5. 反応 3 をメタノール中で行うと副生成物がかなりの量で生じる。副生成物を構造式で示し, それが生成する理由を簡潔に記しなさい。

問 6. 反応 7 の反応機構について, 電子の動きを矢印 (→) で示して説明しなさい。

問 7. 化合物 8 に Grignard 試薬を作用させると, キラル化合物が生成する場合とアキラル化合物が生成する場合とがある。アキラル化合物を与える Grignard 試薬 2 種類を構造式で示しなさい。

<つづく>

問 8. 化合物 6 を塩基性条件下で反応させて化合物 7 を合成し、その粗生成物を単離したい。反応に用いる試薬と溶媒を示しなさい。

問 9. 問 8 の反応を行った後、以下の操作を行った。操作 A) B) について記したように、操作 C) ~ F) それぞれを行うときに、解答例を参考に、「注意すべきこと」を簡潔に記しなさい。

A) ロータリエバポレータを用いてエタノールを留去する。

B) 残った溶液を塩酸水溶液で酸性にする。

C) 有機溶媒で抽出する。

D) 有機層を乾燥剤で乾燥する。

E) ロータリエバポレータを用いて有機層を濃縮する。

F) 真空乾燥する。

<解答例>

注意すべきこと

A) エタノールは水と混和するので、操作 C) の抽出操作で有機溶媒に対する分配率が低下しないように十分にエタノールを留去する。

B) 中和反応なので、発熱に注意する。

草稿用紙

草稿用紙

選択問題 6

NMR(核磁気共鳴)分光法に関して、問1～8の設問に答えなさい。

問1. 次の文章で、正しいものをすべて選び、AからEの記号で答えなさい。

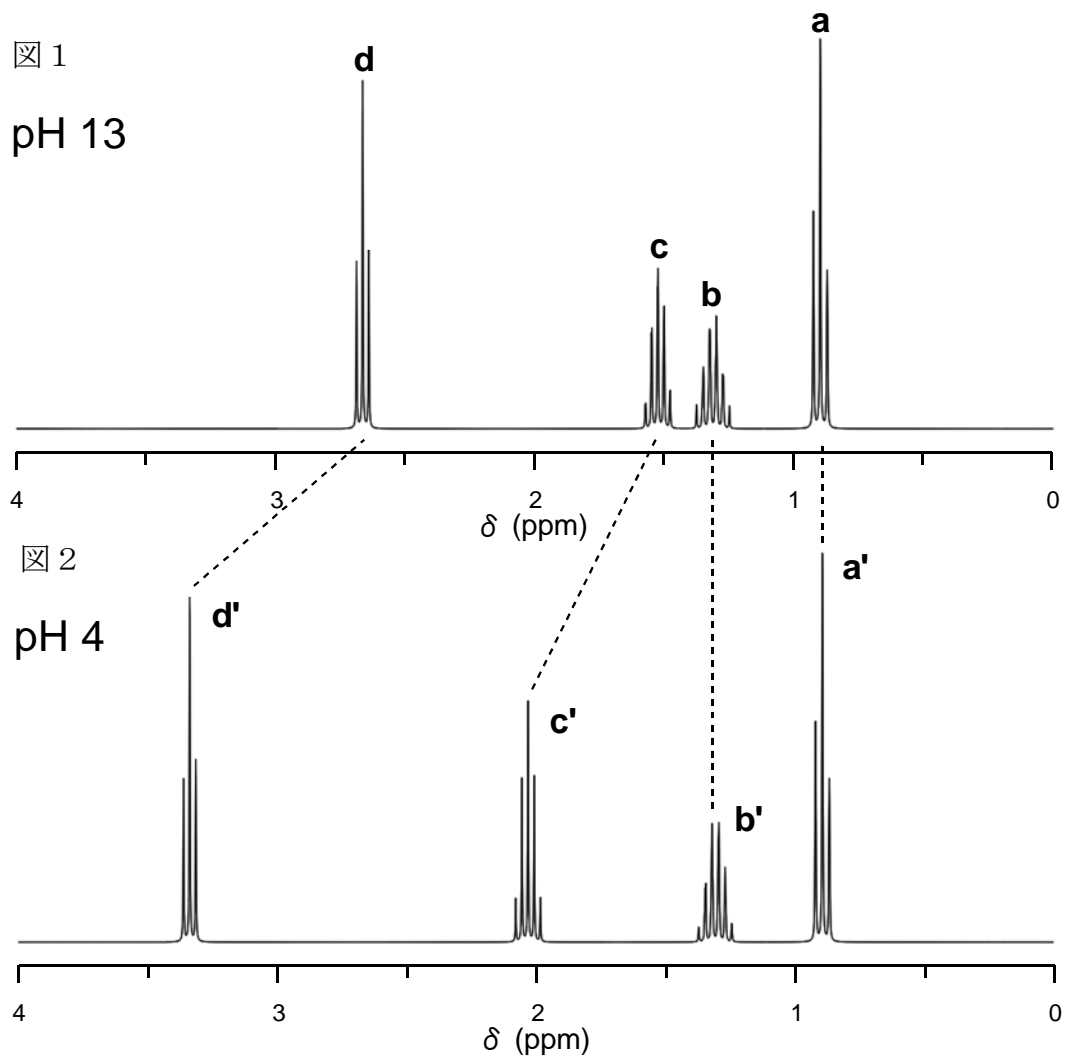
- A. NMR分光法で用いられる電磁波の波長はIR(赤外)分光法で用いられる電磁波の波長より大きい。
- B. 電磁波による ^1H 核の共鳴周波数は、外部磁場の強さによらず一定である。
- C. ^1H NMRを測定するとき、重水素化された溶媒を用いなくてもシグナルを観測することができる。
- D. ある分子中の二つの核の間の磁氣的相互作用(カップリング)は、4つ以上の共有結合を通じて観測されることはない。
- E. ベンゼン環に結合するプロトンは、 π 電子による環電流の効果により外部磁場から遮蔽され、飽和炭化水素の炭素原子に結合するプロトンよりも高磁場(低周波数)領域にシグナルが観測される。

問2. 有機化合物の構造決定で用いられる ^1H NMRスペクトルで、シグナルの(ア)化学シフト値(δ)、(イ)積分値、(ウ)多重度(シグナルの中のピークの数)および(エ)カップリング定数(J)からその化合物の構造に関するどのような情報が得られるか、それぞれについて20字以内で簡潔に説明しなさい。

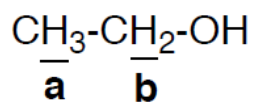
問3. 蛋白質の構造解析にはX線結晶構造解析法とNMR分光法がよく用いられるが、それぞれの手法の長所と短所を、それぞれの手法について200字程度で説明しなさい。

<つづく>

問4. 以下に示す図1は、ある直鎖状脂肪族第一級アミンのpH 13の水溶液（50%の重水を含む）の¹H NMRスペクトルである。このアミンの構造式を示し、図の下の解答例のようにaからdのシグナルを帰属しなさい。



解答例



<つづく>

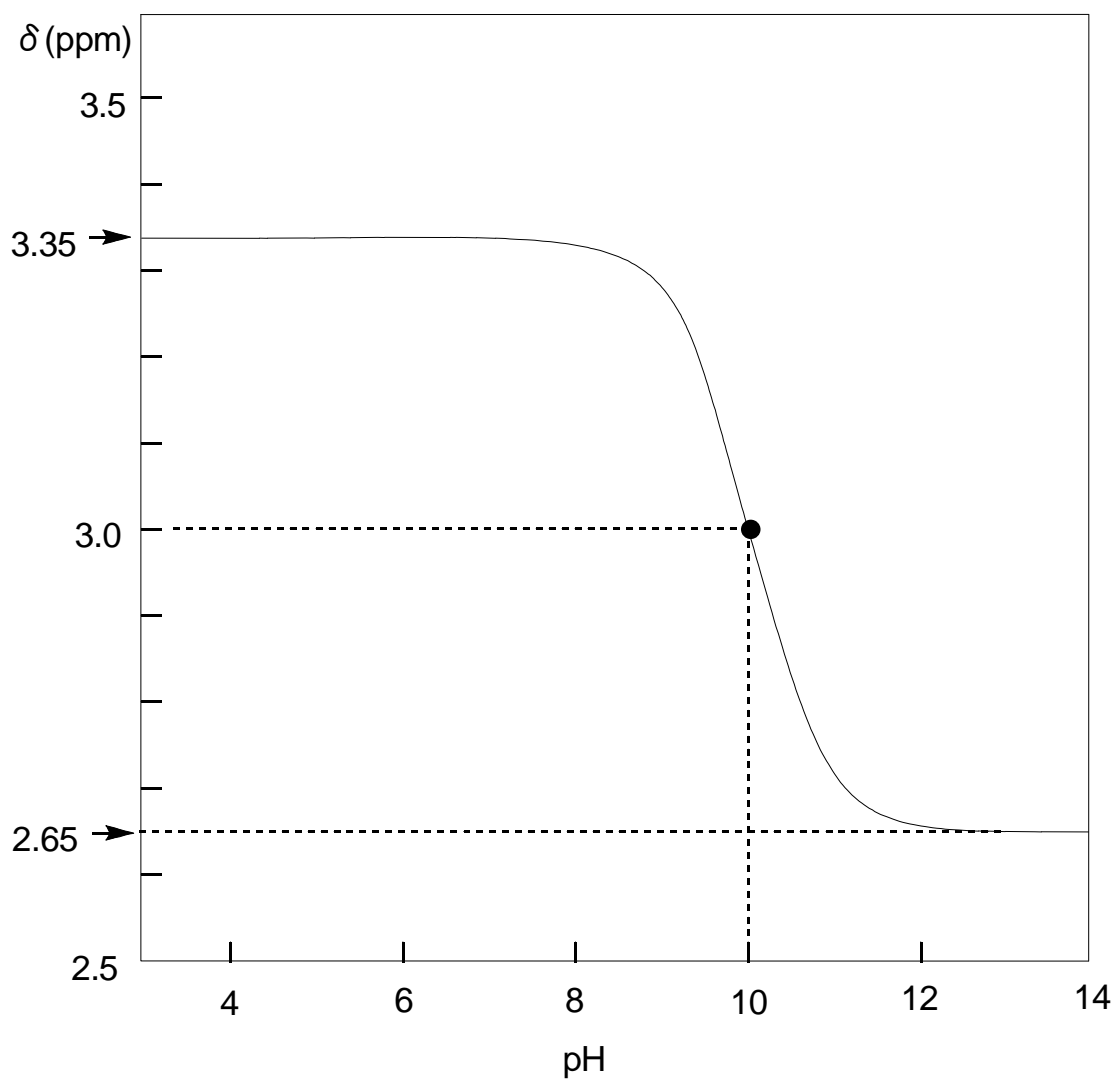
問5. 図2は、図1と同じアルキルアミンのpH4の水溶液(50%の重水を含む)の ^1H NMRスペクトルである。図1に示したスペクトルのaとbのシグナルに相当するプロトンの化学シフトはほとんど変化しないのに対し、cとdのシグナルに相当するプロトンの化学シフトは大きく低磁場(高周波数)側に移動している。これら4種類のプロトンの挙動の違いを簡潔に説明しなさい。

問6. 図1、2のように、アミン類の ^1H NMRスペクトルを過剰の重水を含む溶媒を用いて測定すると、アミノ基のプロトンのシグナルは観測されない。その理由を簡潔に説明しなさい。

<つづく>

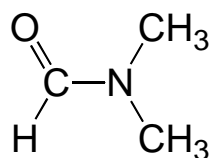
問7. 図3のグラフは、図1のdのシグナルに相当するプロトンの化学シフトと水溶液のpHの関係を示したものである。この図より、pH 10およびpH 11の水溶液中で、このアルキルアミンはそれぞれどのような平衡状態で存在するか簡潔に説明しなさい。

図3



<つづく>

問 8. 以下に示す *N,N*-ジメチルホルムアミドの ^1H NMR スペクトルを 25°C で測定したところ、メチル基に対応する2本のシャープなシグナルが観察された。次に、測定温度を 60°C まで上昇させたところ、メチル基のシグナルは2本のブロードシグナルに変化した。さらに 140°C でスペクトルを測定したところ、メチル基のシグナルは1本のシャープなシグナルとして観測された。温度の違いによってこのようなスペクトルの変化が観測される理由を簡潔に説明しなさい。

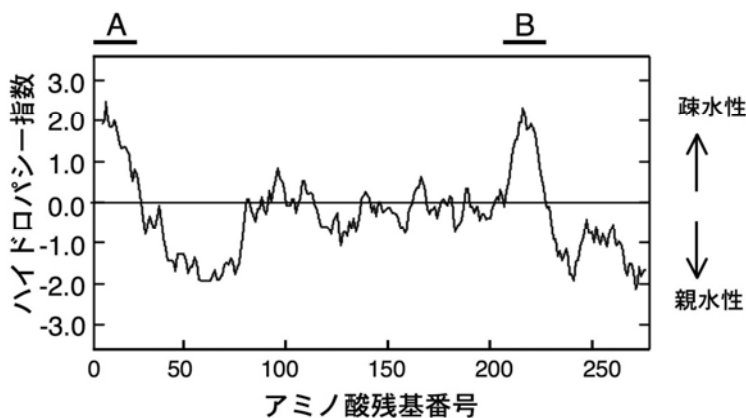


草稿用紙

選択問題 7

次の文章を読んで以下の問いに答えなさい。

愛犬家のメディカル太郎君は、犬の cDNA ライブラリー^(a) からある遺伝子 X のクローニングを行い、塩基配列を決定したところ、遺伝子 X が 280 アミノ酸^(b) からなる未知の蛋白質をコードすることを見出した。予想されるアミノ酸配列をもとにハイドロパシー・プロット (Hydropathy plot) を行ったところ、以下のような結果が得られた。



問 1. 遺伝子解析に関する以下の文章のうち、正しいものを選び A から F の記号で答えなさい (複数解答可)。

- A. cDNA ライブラリーには、ある生物の全ゲノム DNA 配列がランダムに含まれている。
- B. ある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が欠失変異した多様性がみられ、その頻度が集団内で 1 % 以上である時、これを一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) と呼ぶ。
- C. 通常ヒト体細胞中には遺伝子は 2 コピー存在し、一つは父方、もう一つは母方に由来するが、健常者においても 1 細胞あたりの遺伝子コピー数が各個人で異なる場合がある。
- D. マイクロサテライトとは、ゲノム上に散在する数塩基からなる繰り返し配列であり、ゲノム中の他の領域と比べて変異速度が低下しており遺伝的に安定であるため、遺伝マーカーとしてよく利用されている。

<つづく>

- E.** RFLP とは、DNA を制限酵素で切断した時にできる DNA 断片長の多型のことであり、遺伝病の原因遺伝子の同定や診断に利用される。
- F.** エピジェネティクスとは、細胞分裂後も娘細胞に継承される DNA・クロマチンの修飾パターンのものであり、具体的にはゲノム DNA のメチル化、ヒストンの翻訳後修飾、染色体の高次構造変化などを含む。

問 2. 下線部 (a) に関して、cDNA ライブラリーを作成する際、細胞内の全 RNA から mRNA を選択的に回収するにはどのようにしたらよいか。100 字以内で説明しなさい。

問 3. 下線部 (b) に関して、280 アミノ酸残基からなる一本のポリペプチド鎖で構成される蛋白質の分子量を、蛋白質構成アミノ酸の平均分子量を推定することにより概算しなさい。

(有効数字一桁で解答しなさい。)

問 4. ハイドロパシー・プロット図中の領域 A および領域 B のアミノ酸配列として適切と思われるものをそれぞれ一つずつ選び、1 から 4 の番号で答えなさい。

1) 領域 A

| | |
|----|--------------------------|
| 1: | MAAAAAAGEGPEMVRGQVFDV |
| 2: | MPKKKPTPIGLNPAPDGDVAVN |
| 3: | MRVLPRLLLLLLLLLLAFPAAVLL |
| 4: | MTAKMETTFYDDALNASFEPS |

2) 領域 B

| | |
|----|-----------------------|
| 1: | TIFMYMFLAGLGLLVVVGLI |
| 2: | QKSLEEFQDVYIVMELMDAN |
| 3: | LFFVVMIGPNPALLFWPFNQ |
| 4: | VGfVLLPLGKRCHQLVSI PR |

<つづく>

問5. ハイドロパシー・プロットの結果から、この蛋白質は細胞の何処に局在すると予想されるか。以下の語群から最も可能性の高い場所を2つ選び番号で答えなさい。

語群：1. 核質、2. 小胞体、3. 細胞質、4. 細胞膜、5. 核小体

問6. 次の a)~d) のペプチドは、いずれも蛋白質の細胞内局在決定に重要な特徴的アミノ酸配列（シグナルペプチド）を含んでいる。それぞれどのような機能を有するか、対応するものを以下のア)~カ) の選択肢から一つずつ選び記号で答えなさい。

a) PPKKKRKV

b) KDEL-COO⁻

c) LALKLAGLDI

d) SKL-COO⁻

(注：-COO⁻はペプチドのC末端であることを示す)

選択肢：

ア) ペルオキシソーム移行、イ) ミトコンドリア移行、ウ) 核外移行、エ) 核内移行、オ) 小胞体保留、カ) 核小体保留

問7. 蛋白質データベースを検索した結果、遺伝子 X がコードする蛋白質と、部分的に類似したアミノ酸配列を持つ分子が、ヒトやマウスにも見出された。そこで太郎君は、遺伝子 X が脊椎動物全体に保存されているのではないかと考え、遺伝子 X と相同な遺伝子を、鶏からクローニングすることにした。あなたなら、どのような実験を行って相同遺伝子を得るか。*In silico* のホモロジー検索によらない方法を考え、以下の2つの語句を、すべて用いて150字以内で説明しなさい。

語句：相同なアミノ酸配列、RT-PCR

<つづく>

問8. 同じく愛犬家のゲノム花子さんは、犬の胃の壁細胞に、今まで全く知られていなかったオルガネラを発見し、「メディゲノソーム」と命名した。メディゲノソームは、核酸も独自の蛋白質合成装置も持っていないため、その構成蛋白質は外から運ばれてくると考えられる。そこで、花子さんはメディゲノソーム構成蛋白質 A の、アミノ酸配列の中から、メディゲノソーム移行に必要な、シグナル配列を同定することにした。どのような実験を行えば良いか、蛋白質 A の cDNA が既に手元にあるものとして、150 字以内で簡潔に説明しなさい。

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

草稿用紙

選択問題 8

DNA 塩基配列決定法に関する次の文章を読んで、以下の問いに答えなさい。

DNA の塩基配列決定法にはさまざまな原理が用いられてきている。

ヒトゲノムをはじめとする多くの生物のゲノム配列決定には、1970 年代後半に Sanger によって開発された方法 (Sanger 法) が使われた。Sanger 法では、(ア) 2', 3'-ジデオキシリボヌクレオシド 5'-3 リン酸 (ddNTP) を (イ) 効果的に用いること で塩基配列を決定する。

Sanger 法は塩基配列決定の標準的な方法であるが、最近になって次世代型超並列シーケンサーと総称される (ウ) Sanger 法とは違った原理 に基づく塩基配列決定法が次々と実用化されてきている。これらの超並列型シーケンサーでは膨大な塩基配列を短時間で読むことが可能であり、米国ではヒトゲノムの解読を 1000 ドルで可能にすることを目指したプロジェクトが進められている。

問 1. 下線部 (ア) に関して、図 1 はリボヌクレオシド 5'-3 リン酸 (NTP) を表している。この図を元に、(a) 生体内での DNA 合成で使われるデオキシリボヌクレオシド 3 リン酸 (dNTP) と、(b) Sanger 法で使われるジデオキシリボヌクレオシド 3 リン酸 (ddNTP) の図を、図 1 にならって書きなさい。

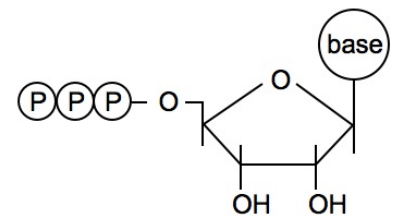
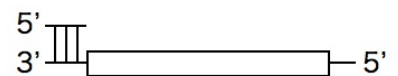


図 1

問 2. 下線部 (イ) に関して、Sanger 法の原理を ddNTP と dNTP との違いを含めて、150 字程度で答えなさい。

問 3. 図 2 は Sanger 法による塩基配列決定の実際を模式的に示したものである。



問 3-1) Sanger 法で用いられる酵素は何と呼ばれる酵素か。一般名称を書きなさい。
(以下の問いで「酵素 a」とする)

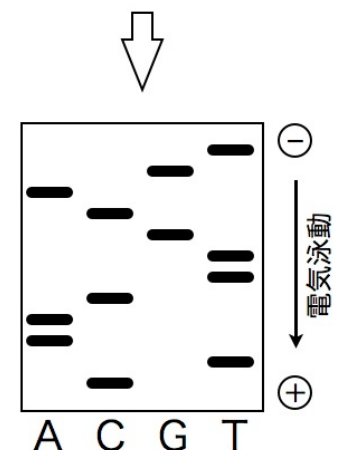


図 2

<つづく>

問3-2) 図2の白枠内のDNAの塩基配列をこの電気泳動で示された結果より導いて、5'→3'の向きにて記しなさい。

問4. 下線部(ウ)に関して、ある方法の化学反応の原理の部分の説明した次の文章(および図3)を読んで以下の問いに答えなさい。

このDNA配列決定法では、DNAに4種類のdNTPのどれが酵素aと反応しても必ず(①)が生成することを利用する(反応1)。反応1で生じた(①)を反応2でATPに変換する。ATPはホタルがもつ化合物(②)とルシフェラーゼによる反応の基質として使われて、発光が起こる。図のように4つのdNTPを順番にDNAに作用させたときの発光のようすを定量することにより、DNA配列を読むことができる。

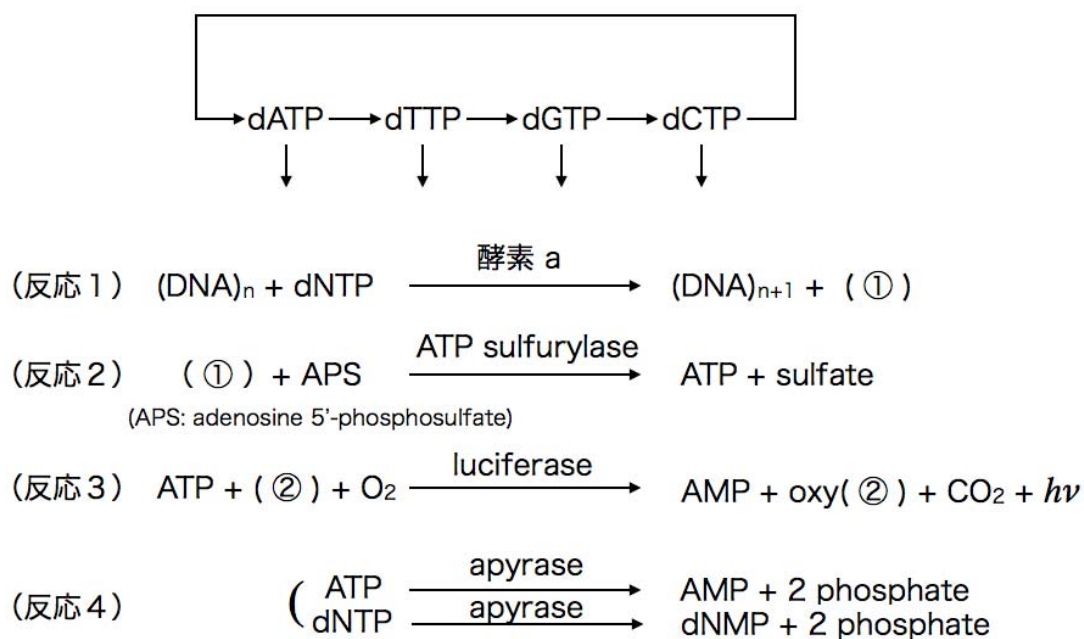


図3

問4-1) 化合物(①)の名称を答えなさい。

問4-2) 化合物(②)の名称を答えなさい。

問4-3) 反応4はどのような理由で必要なのか50字程度で答えなさい。

<つづく>

草稿用紙

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

選択問題 9

志賀潔によって発見された赤痢菌は、発見者の名前にちなんで *Shigella* という属名を与えられた。これは細菌の学名に日本人研究者の名前がついている希な例のひとつである。

問 1. 赤痢菌はゲノム配列から見れば大腸菌とそっくりである。次のうち、大腸菌とヒトの細胞が共通にもつものに○を、そうでないものに×を、A. ○のように書きなさい。

- A. 紫外線による DNA 損傷の修復
- B. 染色体分配
- C. DNA の切断によって促進される相同組み換え
- D. タンパク質のリン酸化によるシグナル伝達
- E. 脂質二重膜
- F. 酸化リン酸化による ATP 形成
- G. エピジェネティックなゲノムのメチル化

赤痢菌の病原性因子は、菌が持つ遺伝情報にコードされている。病原性赤痢菌の中には、ヒト腸管上皮細胞に作用する毒素を分泌するものや、それらの細胞に侵入して病原性を発揮するものがある。また、病原性を持たない突然変異株も単離されており、細胞への侵入性を欠く変異株もその一つである。

赤痢菌に似たある細菌をヒト由来の培養細胞と共培養した場合に、どのようなことが起こるかを調べるため、以下の実験を行った。

[実験 1]

一晚培養して増殖した菌を、ヒト由来細胞の培養液に加え、その後時間を追って生存している細胞数を調べた (①)。この際、顕微鏡観察で正常の細胞と形態が同じ場合に生きていると見なし、生存率を算出した。対照群として、他に②～⑥の群を平行して設けた。各群においてヒト由来培養細胞は 10^4 個、菌は 10^6 個を用いた。ただし、いずれの群においても実験中は細胞や菌は増殖しないものとし、抗生剤は、培養液中およびヒト由来細胞の表面では効果を示すが、膜を通過できないとする。

- ①ヒト由来細胞の培養液中に、野生型病原性細菌を添加した。
- ②増殖させた野生型病原性細菌を含む培養液を、菌を通さないような特殊な膜を用いてろ過し、ろ過液のみをヒト由来細胞の培養液に加えた。

<つづく>

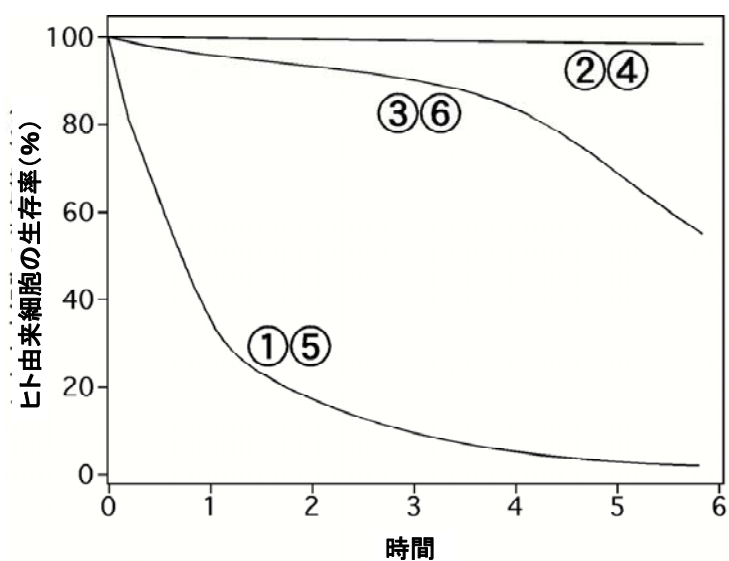
③増殖した野生型病原性細菌に抗生剤ゲンタマイシンを 0.1 mg/ml になるように加え、数時間経った後に菌が死滅したことを確認した。その死菌をヒト由来細胞の培養液中に添加した。

④ゲンタマイシンを 0.1 mg/ml になるようにヒト由来細胞の培養液中に添加した。

⑤ヒト由来細胞の培養液中に野生型病原性細菌を添加し、20 分経った後にさらにゲンタマイシンを 0.1 mg/ml になるように加えた。

⑥ヒト由来細胞の培養液中に細胞侵入性を欠く変異型細菌を添加した。

結果を下のグラフに示す。



[実験 2]

実験開始 1 時間後に、①と⑤の群で用いたヒト由来細胞と培養液を分離した。その後、培養液の一部と、細菌を殺さない穏和な条件下で細胞膜を壊したヒト由来細胞破砕物（細胞 10 個分）をそれぞれ寒天培地入りシャーレに塗布した。それらのシャーレを孵卵器内で一晚培養し、翌日生えてきた菌のコロニーの数を測定した。その結果を以下の表に示す。ただし、1 個の生菌が一晚増殖すると 1 個のコロニーを作るとする。

| | 培養液由来の コロニー数 | 細胞破砕物由来の コロニー数 |
|----|-----------------|-------------------|
| ①群 | > 3000 (n = 5) | 125 ± 17 (n = 5) |
| ⑤群 | 0 (n = 5) | 65 ± 12 (n = 5) |

[実験 3]

実験開始 4 時間後に、③の群で用いた見かけ上生存しているヒト由来細胞を回収し、核を染色して顕微鏡観察した。その結果、ほとんど全ての細胞の核が断片化し粒状になっていた。同様の観察像は⑥の群で用いたヒト由来細胞でも認められたが、①と⑤の群ではどの時間帯を調べても観察されなかった。

<つづく>

このような特徴を示しながら細胞が死ぬ現象は、アポトーシスと呼ばれる。アポトーシスは細胞から構成される生物にとって重要であり、に存在する未成熟T細胞、の造血幹細胞から分化しを産生するB細胞など、様々な細胞がアポトーシスを起こすことが知られている。この実験で用いたヒト由来細胞には、菌などの異物を取り込んで細胞内で処理する食作用と呼ばれる働きがある。正常な体内でこのような働きをする細胞には、マクロファージが知られている。異物はマクロファージに認識され、と呼ばれる細胞小器官内で分解され、速やかに消滅する。

しかし群の実験結果から考察すると、今回実験で用いたヒト由来細胞は細菌を異物として処理しようとしたが、それより以前に菌の持つ病原性によって死滅し、菌が病原性を欠いている場合にはヒト由来細胞はアポトーシスを起こしたと考えられる。

問2. [実験3] の空欄～に入る適切な言葉を書きなさい。

問3. [実験1] の②の群は、どのようなことを調べるために設けた対照群か。100字以内で説明しなさい。

問4.

- 1) [実験2] の結果から、どういう事が考えられるか。100字以内で説明しなさい。
- 2) 1) と、[実験1] の③の群の結果を合わせると、どういう事が考えられるか。100字以内で説明しなさい。
- 3) [実験2] の結果の表の $125 \pm 17 (n=5)$ と $65 \pm 12 (n=5)$ の比較から、どういう事が考えられるか。100字以内で説明しなさい。

問5. [実験3] のに当てはまる実験の組み合わせとして最も適当なものは以下のどれか、番号を書きなさい。

- 1 ②、③、⑤
- 2 ①、②、④
- 3 ②、④、⑤
- 4 ①、③、⑥

<つづく>

問6. この細菌とは異なるある病原細菌は、毒素を生産することによって病原性を示す。この毒素が発現するときには、この細菌は死ぬことがわかった。このような、生き物の自殺をおこす機構が存続できるのはなぜだろうか。生物学的意義という観点から、100字以内で述べなさい。

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

選択問題 10

生物は同一の種に属する場合でも、個体間で様々な性質の違いを示す。そして、これらの性質の中には、単純な法則にしたがって、親から子へと遺伝するものがある。19世紀の中ごろ、メンデルはエンドウ豆を材料に、性質と遺伝に関する研究を行い、現在、メンデルの法則として知られる3つの法則を見出した。しかし、この発見は注目されることなく忘れ去られ、20世紀の初頭になって、ド・フリース、コレンス、チェルマク等によって再発見された。その後、これらの法則は多くの研究者により精密に理解されるようになり、メンデル遺伝学として現代の分子生物学につながる大きな学問の流れの基礎となった。

いったん、メンデルの法則が知られると、生物の示すさまざまな性質が、それらの法則に従って遺伝することが分かってきた。その中には、ある種の疾患を発症するという性質がある。そして、メンデルの法則にしたがって発症が決まる病気を、遺伝性疾患と呼ぶようになった。遺伝性疾患の研究は、遺伝子の機能を理解する上で極めて重要であり、ゲノムレベルでの生命研究の進展と共に、その重要性がますます高まっている。

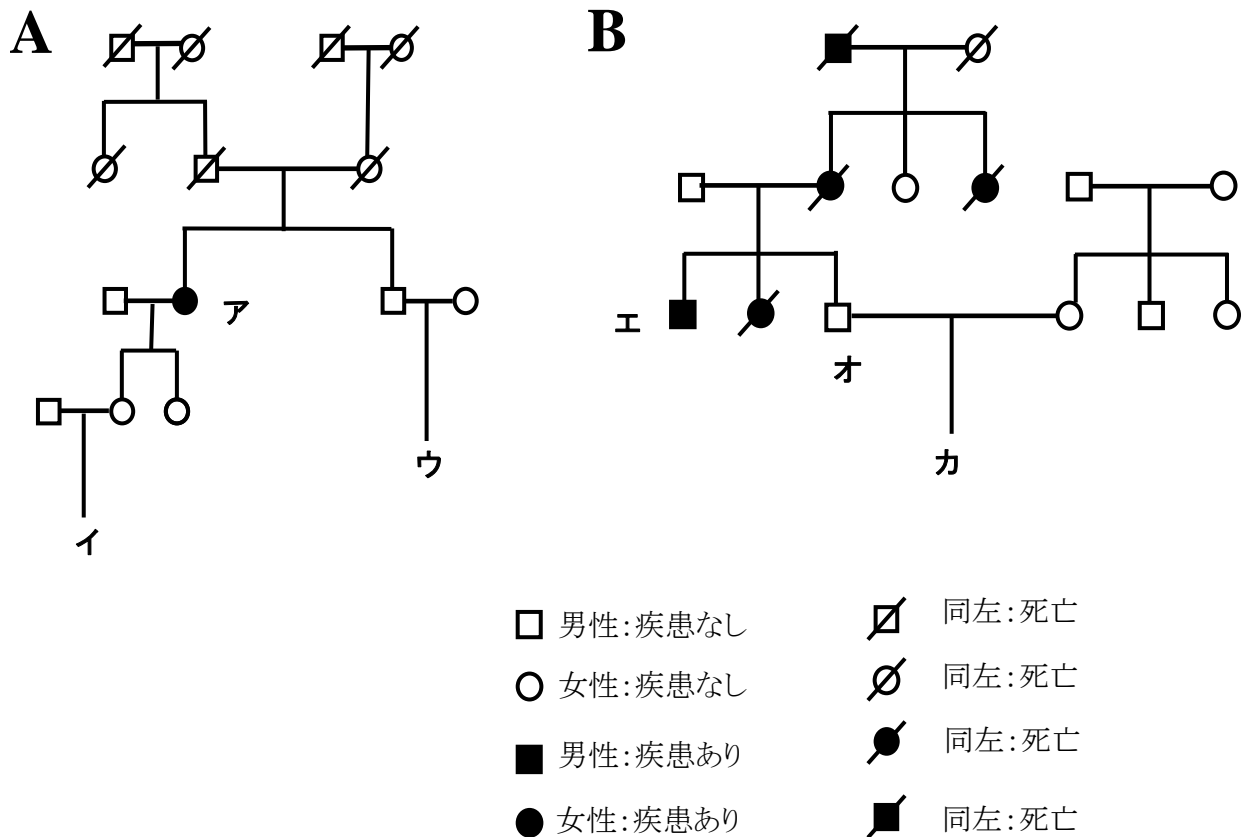
問1. アンダーライン部に関して、メンデルの第三法則の名前を書き、なるべく簡潔に説明しなさい。

問2. メンデルの第三法則の例外について、150字以内で説明しなさい。ただし、「連鎖」「連鎖群」「染色体」「組み換え」のそれぞれの語を、少なくとも一回は使い、それらにアンダーラインを付けること。

問3. フェニルケトン尿症は、常染色体にある単一遺伝子座の劣性対立遺伝子による遺伝性疾患である。M国では、4900人に1人の頻度でフェニルケトン尿症の患者が存在する。突然変異は無視でき、M国ではフェニルケトン尿症の原因となる遺伝子座の対立遺伝子はハーディ・ワインバーグ平衡にあるとして、発症の原因となる対立遺伝子を1つ以上持つ人の頻度を導出しなさい。また、導出過程も書きなさい。ここで、「疾患の原因となる遺伝型を持つときそれが実際に疾患という形質をもたらす確率」(浸透率)は、100%とする。

<つづく>

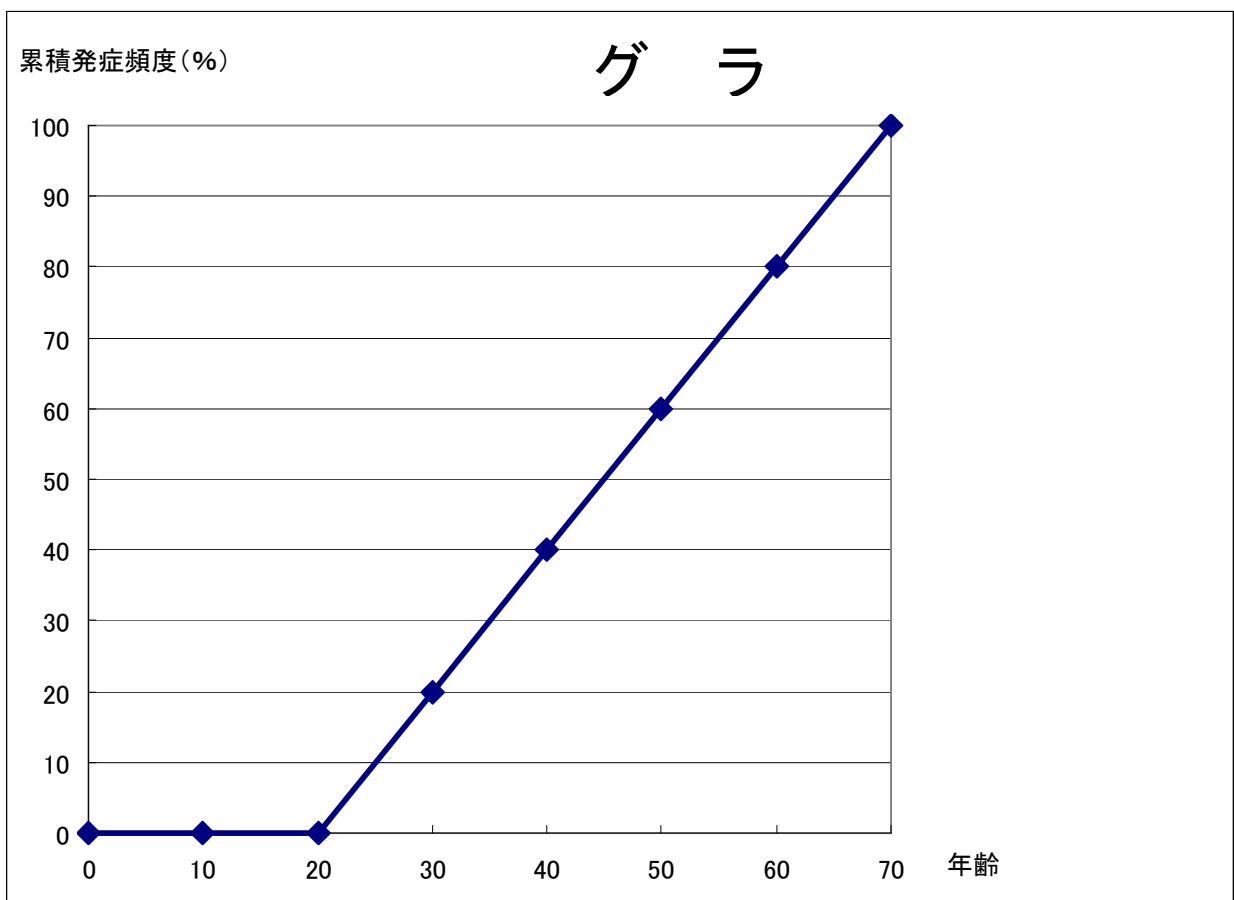
次の図A, Bは、それぞれ、単一民族からなる島国G国における遺伝性疾患 a, b の患者アと患者エの家系図である。疾患 a, b については、その遺伝様式だけが分かっており、原因となる遺伝子は不明なため、メディカルゲノム専攻で研究を進め遺伝子を決めようとしている。



問4. 家系図Aは、常染色体劣性遺伝の疾患aの患者アの家系図である。疾患aは遺伝型から発症が予想される場合に100%発症する疾患であり、G国におけるその疾患を持つ人の頻度は1万人に1人である。図中のイとウが疾患aである確率をそれぞれ求めなさい。また、導出過程も書きなさい。ただし、患者アの家系に属さない方の、イとウの親の家系には、近親婚はなく、疾患aの発症者も分かっている範囲にはおらず、新規突然変異生成の頻度は無視できるものとする。

<つづく>

問5. 家系図Bは常染色体優性遺伝の疾患bの患者エの家系図である。次のグラフのように、疾患bは遺伝型から発症が予想される場合にも、遅発性に発症し、年齢が増えるに従って発症率（その時までの累積発症頻度）が高まる。エの弟のオが40歳で発症していない場合、オ夫婦の子供カにこの疾患が遺伝する確率を求めなさい。導出過程も書きなさい。ただし、オの配偶者の家系にはこの疾患の患者は全くなく、新規突然変異生成の頻度は無視できるものとする。



<つづく>

伴性遺伝をする疾患のほとんどでは、X染色体上に原因遺伝子が存在し、患者は男性が多い。この場合原因となる変異を持った遺伝子は、保因者である母親から遺伝する場合が多いが、新規突然変異生成を無視し得ない場合もある。最近、寒帯に存在する島国S国で、新しい伴性劣性遺伝性疾患cが見出された。この疾患は長らくS国の風土病とされてきたものだが、ゲノム解析から原因遺伝子が決められ、遺伝性であることがわかったものである。X染色体上に原因遺伝子が存在し、患者は男性である。以下の問いに答えなさい。

問6. ゲノム解析から、疾患cは、ある酵素Xをコードする遺伝子の完全欠失による、酵素の欠損によって起こる疾患であることが分かった。酵素Xは蛋白質Pから蛋白質Qを合成するのに必須であり、Qは生存に必須である。Qは酵素Yにより蛋白質Rに分解される。このような病気に対して治療を考える場合、どのような治療法が考えられるか、原理的に異なる3つの可能性を、それぞれ20字以内で述べなさい。

問7. 疾患cの患者は、多くの場合、生後6ヶ月以降に発症する。その理由として考えられる、原理的に異なる可能性を2つ、それぞれ20字以内で述べなさい。

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

選択問題 1 1

蛋白質は、 α アミノ酸がペプチド結合により連結された重合体である。①蛋白質は20種類のアミノ酸から構成されるが、アミノ酸の側鎖には塩基性側鎖、酸性側鎖、電荷を持たない極性側鎖、非極性側鎖が存在する。蛋白質の二次構造としては② α ヘリックスと β シートがあるが、これらの構造が広く分布する理由は、ポリペプチド鎖のN-H基とC=O基で形成される水素結合による構造であり、アミノ酸の側鎖が関与しないためである。 α ヘリックスは、ペプチド結合のC=O基と（ア）アミノ酸先のN-H基が水素結合を形成することで、（イ）アミノ酸残基ごとに一回転する。 β シート構造では、隣接するポリペプチド鎖との間で水素結合が形成される。また隣接するポリペプチド鎖の向きによって、（ウ）、（エ）の2種類の β シートがある。

蛋白質の重要な機能としては、化学反応を触媒する酵素としての機能がある。酵素の反応機構を知る上で、その反応速度の解析は重要である。多くの酵素反応では、反応速度 v は次の Michaelis-Menten の式(式1)で表すことができる。ここでは K_m は Michaelis 定数、 $[S]$ は基質の濃度、 V_{max} は最大速度である。

$$\text{(式1)}$$

実験での測定値から V_{max} と K_m を求めるためには、以下に示す式2の Lineweaver-Burk プロット（両逆数プロットとも呼ぶ）を用いることが多い。

$$\text{(式2)}$$

酵素反応を阻害する阻害剤には競合（拮抗）阻害剤と反競合（反拮抗）阻害剤があり、競合阻害剤は基質結合部位を基質と競合する。競合阻害剤の存在下での Lineweaver-Burk プロットは、図1のようになる。実線は阻害剤のない場合、破線は阻害剤の存在している場合である。

生命にはさまざまな調節機構があるが、そのなかでもアロステリックな酵素による制御は重要である。アロステリック相互作用は、あるリガンドの結合が他のリガンドの別な部位への結合に影響を及ぼす協同的相互作用である。1番目のリガンドと2番目が同一な場合は（カ）効果、異なる場合を（キ）効果という。協同性を示す係数にはヒル係数（ n ）がある。

問1. 下線①について、蛋白質のアミノ酸組成を知るために、6NのHClの条件で高温加熱処理によってアミノ酸に分解する手法がある。この手法で組成を決定できないアミノ酸を二つ挙げなさい。

<つづく>

問2. 下線部②について、蛋白質の使用する20種類のアミノ酸の中で、 α ヘリックスの形成にもっとも適さないアミノ酸を答えなさい。また、その構造式を答えなさい。

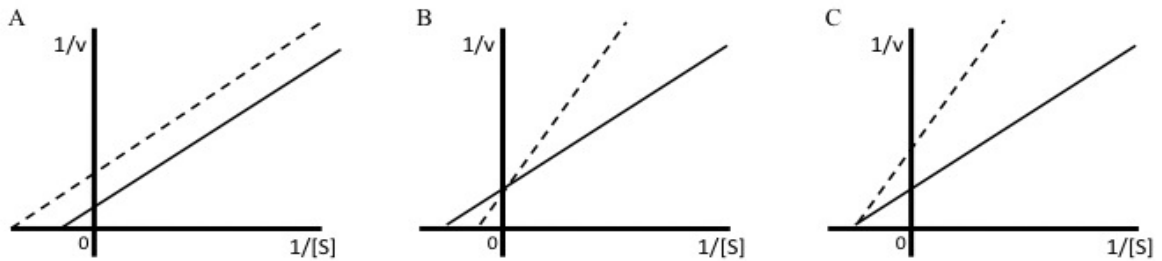
問3. (ア)と(イ)に入る数字を答えなさい。なお、(ア)については整数で、(イ)については小数点以下一桁まで答えなさい。

問4. (ウ)と(エ)に入る語句を答えなさい。

問5. (式1)を答えなさい。

問6. (式2)を答えなさい。

問7. 図1を以下から選びなさい。



問8. (カ)と(キ)に語句を入れなさい。

問9. アロステリック酵素が、正の協同性を示す場合に、ヒル係数(n)はどのようなになるか答えなさい。

草稿用紙

草稿用紙

選択問題 1 2

次の文章を読んで問題に答えなさい。

問 1. 大腸菌と出芽酵母染色体二本鎖 DNA 複製についての下記の記述について、大腸菌のみにあてはまるものを P、出芽酵母のみにあてはまるものを E、両者にあてはまるものを P+E、両者ともにあてはまらないものを N と答えなさい。

- 1) DNA 複製は半保存的に進行する。
- 2) DNA 合成はプライマーRNA の合成により開始される。
- 3) DNA 鎖の合成は 5'から 3'の方向にしか進行しない。
- 4) DNA ポリメラーゼは、他の蛋白質の助けなしで二本鎖 DNA ゲノムの特定の部位から複製を開始できる。
- 5) 通常の場合では、岡崎断片の長さは 1 kb 程度である。
- 6) DNA の複製の進行には ATP の加水分解が要求される。
- 7) DNA 複製と細胞分裂は、同時に進行することはない。

大腸菌では、通常 DNA 複製は環状染色体の単一の場所から開始し、両方向に進行する。複製が開始する場所を複製起点とよび、複製が実際に進行している場所を複製フォークとよぶ。

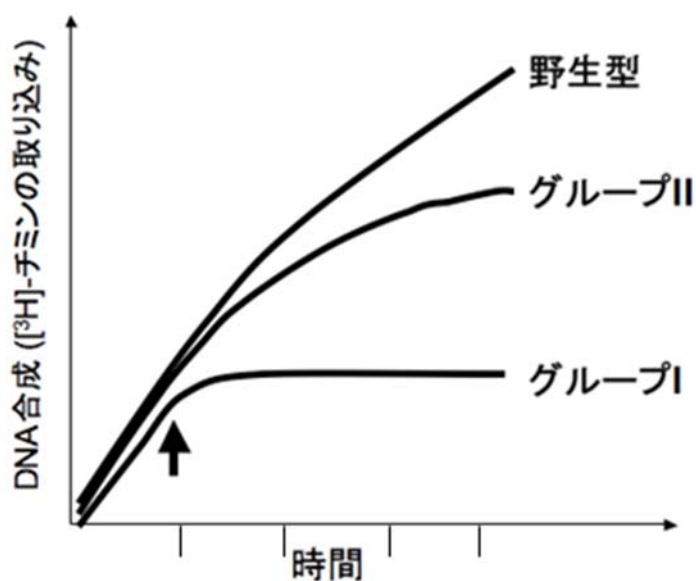
問 2. 大腸菌の染色体 DNA 複製は開始してから終了するまでに 40 分かかるといわれている。複製の速度が一定で途中で停止しないと仮定して、複製フォークの進行速度を計算しなさい。なお、環状の大腸菌染色体の長さは 4800 kb として計算しなさい。答えは〇〇kb/秒(有効数字一桁)で記載すること。なお、導き方も簡潔に記載しなさい。

問 3. 真核細胞の複製フォークの進行は一般に原核細胞の場合よりも遅いことがわかっている。この理由について 50 字以内で説明しなさい。

問 4. DNA 複製の精度を保証するために細胞が備えているシステムの中から原理的に異なる二種類をあげ、それぞれについて 50 字以内で説明しなさい。

<つづく>

大腸菌のチミン要求株を用いて DNA 複製の変異体の取得を行った。30°C では生育できるが、42°C では生育できない温度感受性変異体の中から、DNA 合成が高温で欠損している株を選択した。そのような変異株を、まず最初に許容温度の 30°C で生育させ、ある時点で培養液を非許容温度 42°C に移した。培地にはトリチウム(^3H)で標識したチミンが含まれており、DNA 合成は、標識されたチミンの高分子 DNA への取り込みを調べることにより測定した。その結果、変異体はグループ I (高温に移した後に直ちに DNA 合成を停止する)、あるいはグループ II (高温に移した後にしばらく DNA 合成を継続し、その後停止する)のような取り込み量の変化を示す二群に分かれることが明らかとなった。



(時間は1目盛り2時間)

なお上の図において矢印の時点で 30°C から 42°C に培養液を移した。

問5. グループ I およびグループ II の表現型の違いは、その変異した蛋白質の機能の違いと変異の性質により現れる。グループ I は (ア) に、グループ II は (イ) に関与する蛋白質が変異したものと推測される。(ア) と (イ) に入る適当な語句を下記から選び記号で答えなさい。

- a. DNA 鎖の伸長の過程 ; b. DNA 複製の開始の過程 ; c. DNA 合成の正確さを決定する過程 ; d. DNA 合成の速度を決定する過程

問6. 下記は、複製に関与する蛋白質の一部だが、これらの因子の変異体はグループ I になるかグループ II になるかを予想しなさい。またこれらの蛋白質の複製における具体的な機能を、それぞれ 30 字以内で述べなさい。

<つづく>

- 1) DNA ポリメラーゼ
- 2) イニシエーター蛋白質
- 3) プライマーゼ
- 4) DNA ヘリカーゼ

問 7. ある DNA 複製に関する変異体はミスセンス変異 X のためアミノ酸置換がおこり高温で蛋白質が失活する。そのためその変異を持つ変異体は 42°C で生育できない。しかし、この変異体は、別の遺伝子座の変異 Y により 42°C でも生育できるようになった。このときどのようなメカニズムで変異 Y が変異 X を抑制したのか、原理的に異なる可能性を 2 つあげ、それぞれ 60 字以内で説明しなさい。

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

草稿用紙

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

