

専門科目(午後)

生体分子機能工学

「解答始め」の合図があるまでこの問題冊子を開いてはいけません。

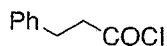
注意事項

1. 本冊子は13ページからなり、2ページ目に下書き用紙、3～12ページ目に問題、13ページ目に下書き用紙がある。
2. 問題1～6の全問に解答せよ。
3. 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3行を空け、4行目から記入すること。解答が答案用紙の裏面におよぶ場合は、表面最下部に「裏面に続く」と記入し、裏面の上部(表面の上部と同じ側)より4分の1は使用しないこと。
4. 答案用紙には1枚ごとに問題の番号および受験番号を記入せよ。
5. 空欄を埋める形式の問題を解答する場合には、答案用紙に欄の記号または番号とそれぞれに対応する解答をともに記入せよ。

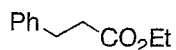
# 1. 以下の間に答えよ。

[1] 以下の (1) - (4) に挙げた試薬を用いて次の化合物 (A) - (C)、(D) - (F)、(G) - (I)、(J) - (L) とそれぞれ反応させた時に得られる生成物の化学構造式を記せ。ここでいう生成物とは後処理をした後で得られる化合物である。反応しない時は「反応しない」と記せ。なお、各試薬はそれぞれの化合物に対して十分な量を用いることにする。

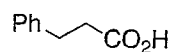
(1) MeLi



(A)

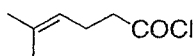


(B)

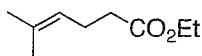


(C)

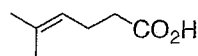
(2) Me<sub>2</sub>CuLi



(D)

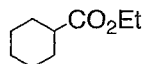


(E)

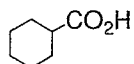


(F)

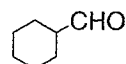
(3) BH<sub>3</sub>



(G)

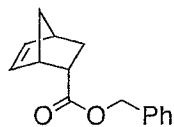


(H)

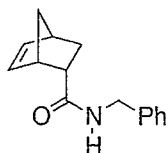


(I)

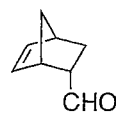
(4) LiAlH<sub>4</sub>



(J)



(K)

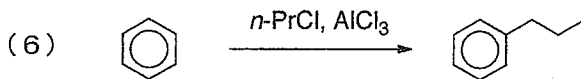
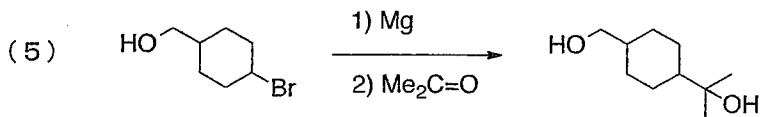
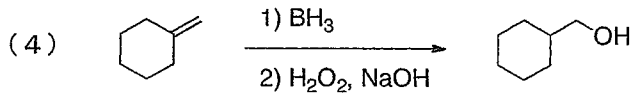
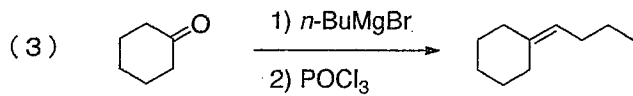
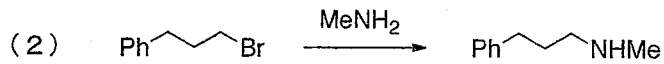
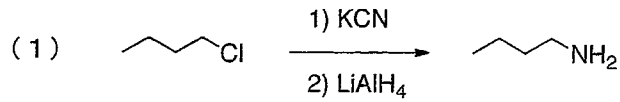


(L)

[2] 芳香族求電子置換反応と芳香族求核置換反応について反応例を1つずつ挙げ、反応の特徴を各々3行程度で説明せよ。

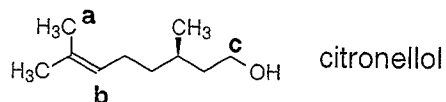
(問題 1 は次のページに続く)

[3] 次に示す (1) - (6) の変換方法に対して、目的物をうまく合成できる場合は「問題なし」と解答せよ。逆にうまく合成できない場合はその理由を 1 行程度で述べ、適当な試薬を使って正しい変換方法を示せ。



2. 有機化合物の立体化学に関する以下の問に答えよ。

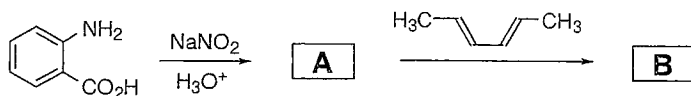
[1] citronellol から (*S*)-6-methyloctanoic acid を合成したい。citronellol の絶対構造を下図に示す。また設問の都合上、炭素に a~c の記号を付けてある。



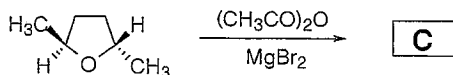
- (1) citronellol から (*S*)-6-methyloctanoic acid への変換方法を問題 1 [3] にならって示せ。
- (2) citronellol の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを CDCl<sub>3</sub> を溶媒として測定したとき、a~c の炭素上の水素の化学シフト (δ ppm) の値は、おのおの次のどの範囲にあるか答えよ。

0~1、1~2、2~3、3~4、4~5、5~6、6~7、7~8、8~9、9~10 (ppm)

[2] 次の反応式の化合物 A (分子式: C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) とオレフィン B の構造式を書け。B についてはその相対的な立体化学を明示し、どうしてその立体化学になるのか 2 行程度で説明せよ。

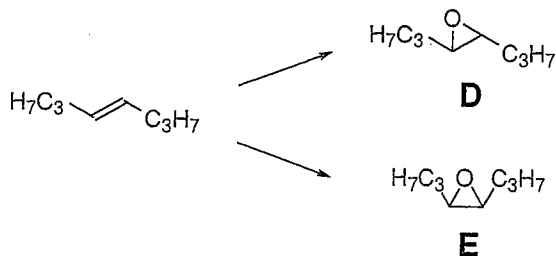


[3] 次の反応により得られる光学活性ブromoエステル C の立体構造式と、C を与える反応機構を示せ。



(問題 2 は次のページに続く)

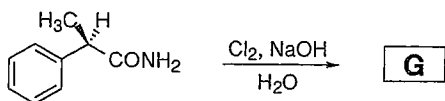
- [4] 下式の左の出発物質から、ラセミ体の D と E をそれぞれ選択的に与える変換方法を問題 1 [3] にならって示せ。



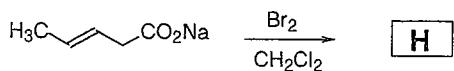
- [5] 次の反応で得られる環状ジエン F の構造式を相対的な立体化学を明示して書き、その立体化学となる理由を 2 行程度で説明せよ。必要ならば図を用いてもよい。



- [6] 次の反応により得られる光学活性化合物 G の立体構造式と、G を与える反応機構を示せ。また、この反応の名称を記せ。



- [7] 次の反応で得られるブロモラクトン H の構造式と、H を与える反応機構を記せ。ただし相対的な立体化学を明示せよ。

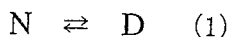


- [8] 上の問 [2] ~ [6] の出発物質 (それぞれの式の一番左の化合物) を立体化学を含めて IUPAC 命名法により命名せよ。

### 3. タンパク質の安定性に関する以下の間に答えよ。

[1] 以下の文章中の空欄 (ア) ~ (オ) にあてはまる式または数値を記せ。

タンパク質の天然構造 (N状態) は高温や変性剤存在下で壊れて変性状態 (D状態) となる。変性条件を取り除いたときにタンパク質が元の天然構造に戻る場合、変性は可逆的となり (1) 式で表せる。



定圧条件下での変性剤による変性実験などから (1) 式が 2 状態転移であるとする、その平衡定数  $K$  はタンパク質の変性のギブズエネルギー変化 ( $\Delta G$ )、気体定数  $R$ 、温度  $T$  と次の関係にある。

$$\boxed{\text{(ア)}} \quad (2)$$

次に、この系で変性のエンタルピー変化  $\Delta H$  を求めたい。一つの方法は  $K$  の温度依存性を測定することである。 $\Delta H$  と  $K$  の関係式は次のように導ける。

(2) 式を変形して  $T$  で微分すると (3) 式となる。

$$\left( \frac{\partial(\Delta G/T)}{\partial T} \right)_p = \boxed{\text{(イ)}} \quad (3)$$

ここで、ある温度  $T$  における  $\Delta G$ 、 $\Delta H$ 、エンタルピー変化  $\Delta S$  の間には、

$$\Delta G = \boxed{\text{(ウ)}} \quad (4)$$

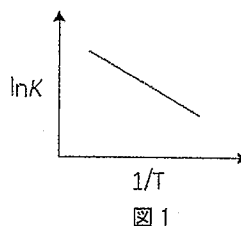
$$\text{の関係がある。さらに、} \Delta S = - \left( \frac{\partial \Delta G}{\partial T} \right)_p \quad (5)$$

が成り立つ。よって、(3) 式の左辺は  $\Delta H$  と  $T$  を使って次のかたちでも表せる。

$$\left( \frac{\partial(\Delta G/T)}{\partial T} \right)_p = \boxed{\text{(エ)}} \quad (6)$$

(3)、(6) 式を整理すると、

$$\left( \frac{\partial \ln K}{\partial (1/T)} \right)_p = \boxed{\text{(オ)}} \quad (7)$$



となる。(7) 式はファンツホッフの式として知られ、各温度での  $K$  を求めることにより、図 1 のように  $\Delta H$  を求めることができる。

(問題 3 は次のページに続く)

$\Delta H$ を求めるもう一つの方法として、示差走査熱量計による直接測定もある。この場合は $K$ を求めなくてもよい。断熱型示差走査熱量計では、定圧条件下、一定速度で温度を上昇させ、タンパク質の構造転移に伴う熱の出入りを直接測定する。図2は熱分析曲線の一例である。

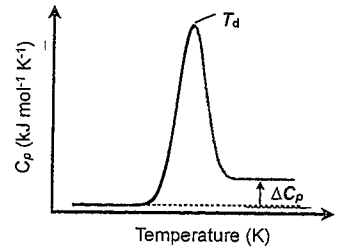


図2

変性中点温度 $T_d$ で変性状態と天然状態のモル数は等しいことから、 $T_d$ での変性のエンタルピー変化、変性のエントロピー変化をそれぞれ $\Delta H_d$ 、 $\Delta S_d$ とすると

$$\Delta S_d = \text{□ (カ)} \quad (8)$$

タンパク質の熱変性に伴う熱容量変化 $\Delta C_p$ は、 $\Delta H$ 、 $T$ と次の関係にある。

$$\Delta C_p = \text{□ (キ)} \quad (9)$$

したがって、 $\Delta C_p$ が測定温度範囲内で一定のとき、ある温度 $T$ における $\Delta H$ は $\Delta H_d$ 、 $\Delta C_p$ 、 $T_d$ を使って次のように表される。

$$\Delta H = \text{□ (ク)} \quad (10)$$

ここで、 $dS = \frac{\Delta C_p}{T} dT$ であることから、ある温度 $T$ における $\Delta S$ を $\Delta H_d$ 、 $\Delta C_p$ 、 $T_d$ で表すと次のようになる。

$$\Delta S = \text{□ (ケ)} \quad (11)$$

以上をまとめると、ある温度 $T$ における $\Delta G$ は $\Delta H_d$ 、 $\Delta C_p$ 、 $T_d$ を使って次のように表せる。

$$\Delta G = \text{□ (コ)} \quad (12)$$

よって、熱測定により $\Delta G$ も求められることがわかる。

[2] (7) 式から求めた $\Delta H$  ( $\Delta H_{\text{vH}}$ ) と熱測定から求めた $\Delta H$  ( $\Delta H_{\text{cal}}$ ) がちがっているときにどのような考察ができるか3行程度で述べよ。

[3] あるタンパク質の熱測定での $\Delta H$ と $T\Delta S$ は図3のようなプロットとなった。

(1)  $\Delta G$ はどのようなプロットとなるか。図を解答用紙に書いて示せ。

(2) 変性中点温度はa~dのどれか。

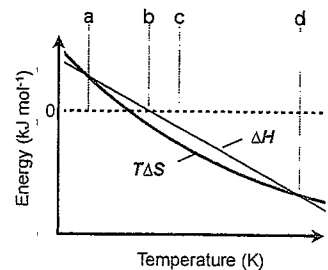


図3

#### 4. 以下の問に答えよ。

[1] 次の文の  (ア)  ~  (ツ)  に適切な語句、数式または数値を入れよ。

ポテンシャルエネルギー  $V$  が 2 個の粒子の間隔にだけ依存する一次元の系を考える。まず、この系の古典力学的取り扱いから始めよう。これら 2 個の粒子の質量をそれぞれ  $m_1, m_2$ 、運動量を  $p_1, p_2$  とすると、全エネルギー  $E_{total}$  は、

$$E_{total} = \text{ (ア) } + V$$

である。また、これらの粒子の座標を  $x_1, x_2$ 、粒子間の距離を  $x (= x_2 - x_1)$ 、質量の和を  $m (= m_1 + m_2)$  とおくと、重心の座標は

$$X = \text{ (イ) } x_1 + \text{ (ウ) } x_2 \text{ である。したがって、}$$

$$x_1 = X + \text{ (エ) } x, \quad x_2 = X + \text{ (オ) } x$$

これらを使えば粒子の直線運動量  $p_1, p_2$  は、重心の運動と内部運動の寄与の和として次のように書くことができる。

$$p_1 = \text{ (カ) } \dot{X} + \text{ (キ) } \dot{x}, \quad p_2 = \text{ (ク) } \dot{X} + \text{ (ケ) } \dot{x}$$

ここで、 $\dot{X}, \dot{x}$  は座標の時間微分を表す。これより、全エネルギーは

$$E_{total} = \frac{1}{2} \text{ (コ) } \dot{X}^2 + \frac{1}{2} \text{ (サ) } \dot{x}^2 + V(x)$$

この式中の  (サ)  は実効質量と呼ばれ、 $\mu$  と記すことが多い。ところで、われわれの興味ある運動は内部座標に関する運動なので、重心に関する項を省略することができる。以上の結果を利用すると、いま問題にしている系の量子力学的ハミルトニアンは、

$$\hat{H} = \text{ (シ) }$$

となる。

ポテンシャルエネルギーが 2 個の粒子の間隔にだけ依存する系の代表例は一次元の調和振動子である。力の定数を  $k$  とすると、この系のシュレーディンガー方程式は

$$\text{ (ス) } = E\Psi$$

である。ここで、 $E$  と  $\Psi$  は、それぞれ全エネルギーと波動関数である。この方程式の解はよく知られており、

(問題 4 は次のページに続く)



$$E = (v + \boxed{\text{(セ)}}) \hbar \omega, \quad \omega = \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

ここで、 $v$ の取り得る値は  $\boxed{\text{(ソ)}}$  である。よって、この系は零点エネルギーをもち、その値は  $\boxed{\text{(タ)}}$  である。対応する波動関数  $\Psi$  は、

$$\Psi = N e^{-x^2/2\alpha^2} \quad (N \text{は規格化定数}, \alpha = \left(\frac{\hbar^2}{\mu k}\right)^{1/4})$$

である。この状態に対し直線運動量の期待値を計算すると  $\langle p_x \rangle = \boxed{\text{(チ)}}$  となり、直観的予測と一致する。

赤外吸収ペクトルを測定すれば隣接したエネルギー準位の間隔や力の定数を求めることができるが、吸収が観測されるのは、CO伸縮振動のような  $\boxed{\text{(ツ)}}$  モーメントが変化する運動のみである。

[2] 気相中の一酸化炭素 CO 及び一酸化窒素 NO に対し赤外吸収スペクトルを測定したところ、それぞれ  $2170 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1904 \text{ cm}^{-1}$  に吸収が観測された。いずれの分子の振動も問[1]で述べた調和振動子近似で記述できると仮定し、力の定数を求めたところ、COに対する値は  $1906 \text{ Nm}^{-1}$ 、NOのそれは  $1660 \text{ Nm}^{-1}$ であった。この力の定数の大小関係を電子配置と共有結合の強さ(結合次数)の比較から説明せよ。

[3] 一酸化炭素は、ヘムタンパク質のヘム基の  $\text{Fe}^{2+}$  に強く配位する。X線回折実験によると、結晶状態では C が  $\text{Fe}^{2+}$  に配位していることが分かっているが、溶液状態での構造を調べるため、赤外吸収スペクトルを測定することにした。実験では、4つの同位体  $^{12}\text{C}^{16}\text{O}$ ,  $^{13}\text{C}^{16}\text{O}$ ,  $^{12}\text{C}^{18}\text{O}$ ,  $^{13}\text{C}^{18}\text{O}$  それぞれをタンパク質に配位させ、 $2170 \text{ cm}^{-1}$  付近の吸収の位置を調べた。結晶状態と同様に、OではなくCが  $\text{Fe}^{2+}$  に配位しているとしたとき、4つの同位体の吸収極大の相対的位置関係について説明せよ。ただし、力の定数は同位体置換による変化を受けず、COは  $\text{Fe}^{2+}$  を介してタンパク質(質量無限大とみなす)に結合し、その他の周囲のアミノ酸残基との相互作用は無視できるものとする。

## 5. 以下の間に答えよ。

- [1] グルカゴン、エピネフリン等の水溶性ホルモンは、グリコーゲン代謝（血糖値調節）に関わるシグナル伝達をおこなう。そのシグナル伝達の機構について、ホルモンレセプター、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルコーストランスポーター、cAMP、プロテインキナーゼの語句を用いて10行程度（図を加えてもよい）で説明せよ。
- [2] 抗原・抗体反応を用いて、水溶性ホルモンを定量分析するための酵素免疫法（ELISA）を構築したい。その設計原理を10行程度（図を加えてもよい）で説明せよ。
- [3] アミノ酸の代謝分解で生じる窒素は、ほとんどの陸生脊椎動物では尿素として排泄される。次の（1）～（3）の間に答えよ。
- （1）肝細胞のミトコンドリア内で（ A ）シンターゼによりアンモニアはATPと $\text{HCO}_3^-$ と反応し（ A ）を形成する。（ A ）の名称と化学構造式を記せ。
  - （2）オルニチンは特別なトランスポーターにより細胞質内からミトコンドリアへ運ばれる。ミトコンドリア内のオルニチンと（ A ）からシトルリンが産生される。その反応に関わる酵素の名称を記せ。また、オルニチンとシトルリンの化学構造式も記せ。
  - （3）肝臓でアンモニアは尿素に転換されるが、他の組織から産生されたアンモニアが血液中で循環すると、細胞に障害が起きてしまう。その障害を防ぐ生体内のシステムについて3行程度で説明せよ。

6. 次の文章の（ア）～（タ）に当てはまる語句を記せ。さらに、[1]～[5]の間に答えよ。

真核生物における細胞分裂は、（ア）の分裂と（イ）の分裂の2段階に分けられる。（ア）が分裂するときには染色質が糸状の（ウ）となって分裂が進行するので、（エ）という。一方、生殖細胞が作られるときには（ウ）の数が半減するので、このような分裂の過程を（オ）という。

母細胞が自分と同じ2つの娘細胞をつくる体細胞分裂において、DNAの複製が起こる時期を（カ）といい、実際に染色体が現れて（エ）が起こる時期を（キ）という。（キ）と（カ）の間にあるギャップ期間を（ク）、（カ）と（キ）の間を（ケ）という。細胞が数を増やしていく時にくり返すこのような過程を（コ）という。（コ）には、各時期が正常に行われ、次の時期への良好な移行を確認し、異常や不具合がある場合には（コ）の進行を停止させる（サ）とよばれる制御機構がある。また、（コ）から分かれた活動停止状態の時期を（シ）と呼ぶ。

（シ）とは単なる静止状態ではなく、（ス）・老化・（セ）といった細胞の運命決定の分岐点であると考えられている。（ス）は細胞が構造機能的に変化することで、不可逆である事が多い。（ス）した細胞は、特定の機能を有するようになる。（セ）は、その形態学的・生理学的違いから主に（ソ）と（タ）に区別される。（ソ）では細胞が徐々に膨らんで溶解し、内容物が漏出し、炎症を起こす。一方で、（タ）では発生の過程でいらなくなった細胞や遺伝子に回復不能な欠損を生じた細胞が、一定のメカニズムに従って分解・吸収される。

- [1]（コ）を正に制御する（アクセル）因子と負に制御する（ブレーキ）因子をそれぞれ1つずつ記せ。
- [2]（サ）で機能する因子は主にどのような機構で制御されているか。主な機構を2つ記せ。
- [3]増殖中のヒト細胞のDNAを均一に蛍光色素で標識し、フローサイトメトリーで解析した時の結果を、縦軸が細胞数、横軸が蛍光強度を表すグラフで示し、（カ）、（キ）、（ク）、（ケ）をグラフ上に記せ。
- [4]（ス）した細胞を、あらゆる機能を持つ細胞になる事ができる多能性を持った細胞にする方法について2行程度で簡潔に記せ。
- [5]（タ）では、具体的にどのような構造上の変化が起こるか。主な事象を3つ記せ。