

25 大修

時間 午後1時30分～4時00分

専門科目（午後）

生体分子機能工学

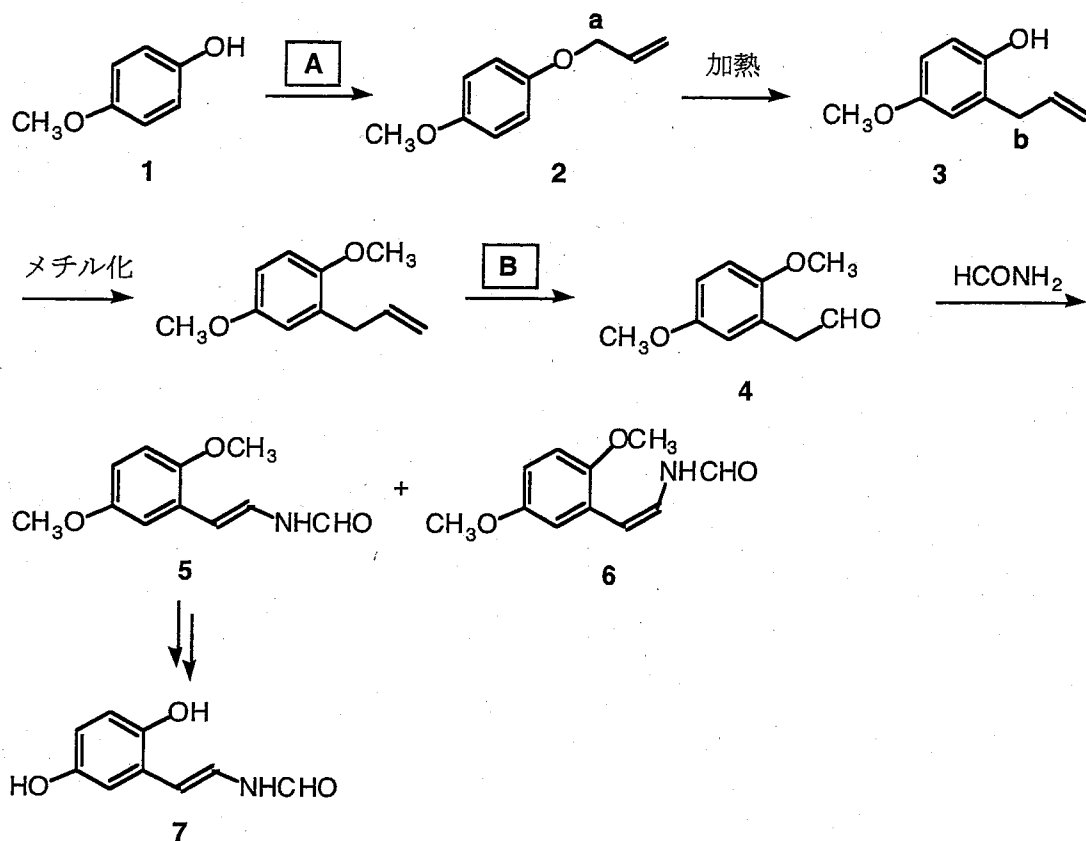
「解答始め」の合図があるまでこの問題冊子を開いてはいけません。

注意事項

1. 本冊子は14ページからなり、2ページ目に下書き用紙、3～13ページ目に問題、14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. 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。



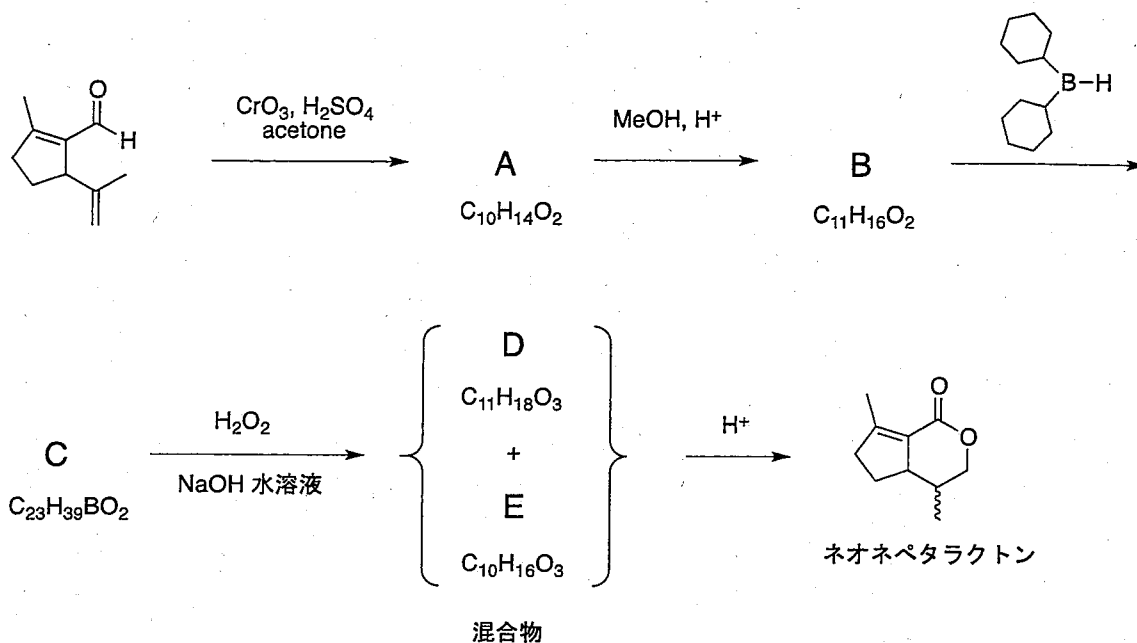
- (1) **A** および **B** に適する試薬を、必要な助剤があればそれとともに示せ。ただし、溶媒や後処理についての記載は不要である。
- (2) **2** から **3** はいわゆる人名反応である。この反応名を記せ。さらに、その反応機構を式で示せ。
- (3) **2** から **3** の反応の進行状況を、a、b位のプロトンのNMR分光法によりモニターしたい。これらプロトンの化学シフト (δ ppm) の値の大小を不等号により示せ。またそうなる理由を2行程度で説明せよ。
- (4) **4** から **5** を与える反応経路を式で説明せよ。
- (5) **4** のIR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)

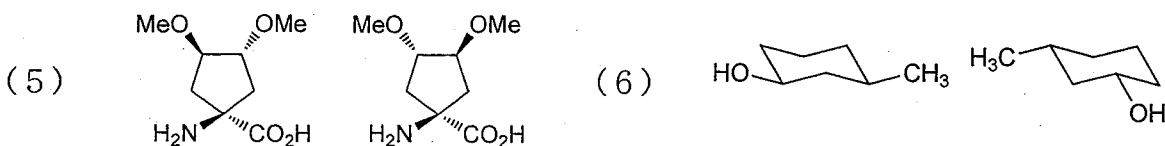
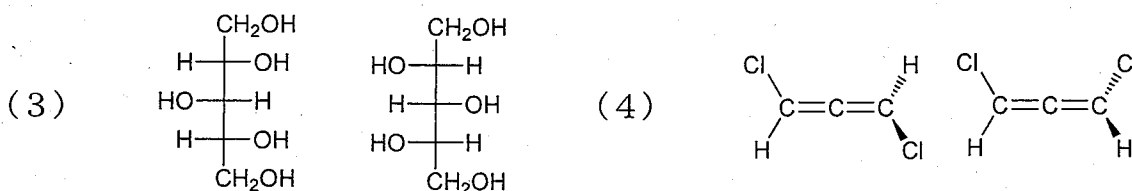
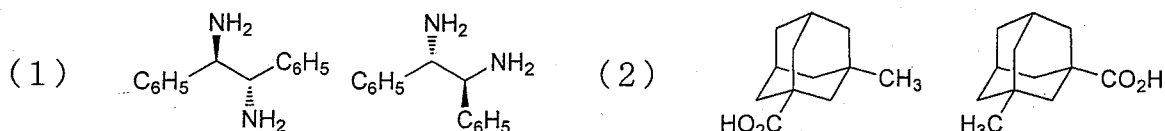
[2] イヌハッカから単離されたテルペノイドの一種であるネオネペタラク톤の合成を、下記の変換反応により行った。



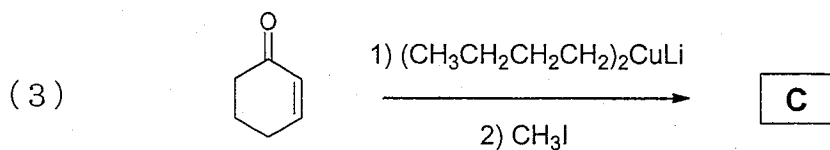
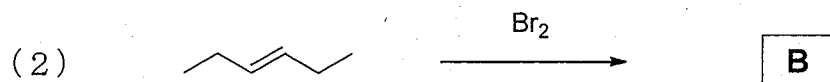
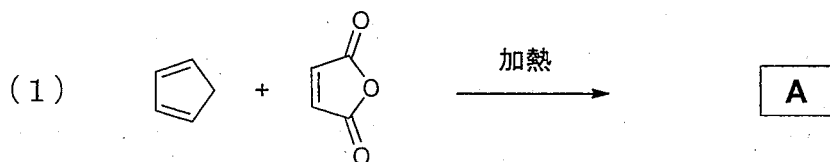
- (1) 化合物 **A** と化合物 **B** の分子式に相当する構造式を記せ。
- (2) 最初のステップでは過剰の CrO_3 を用いたため、目的の反応終了後、イソプロパノールを加えた。この操作の目的としてふさわしいと思われる内容を、次の (a) ~ (d) の中から 1 つ選べ。
 - (a) 余分の CrO_3 を不活性化するため。
 - (b) 抽出を容易にするため。
 - (c) H_2SO_4 を中和するため。
 - (d) NMR 分析に必要な溶液を調製するため。
- (3) 化合物 **A** から化合物 **B** への変換は MeOH とジシクロヘキシルカルボジイミド (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. 有機化合物の構造と反応に関する以下の問に答えよ。

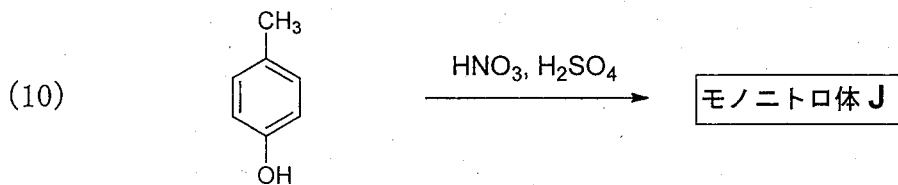
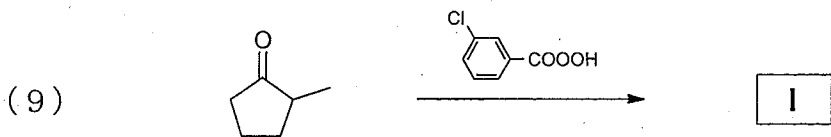
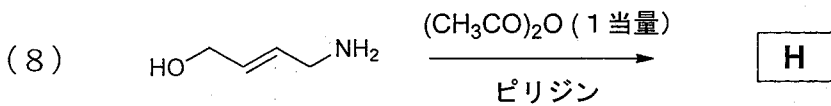
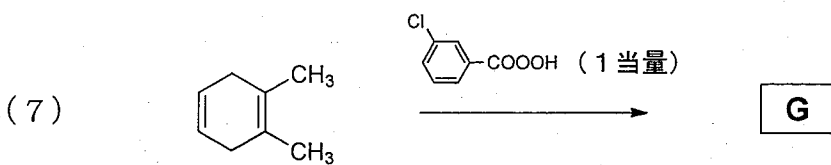
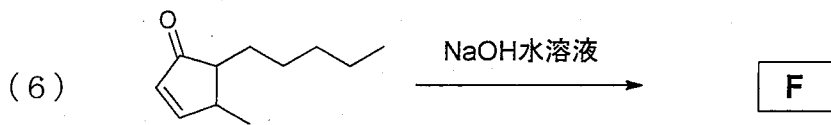
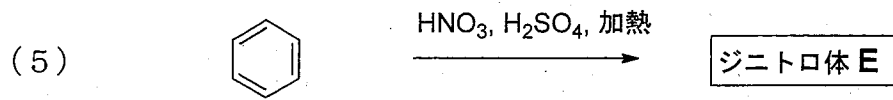
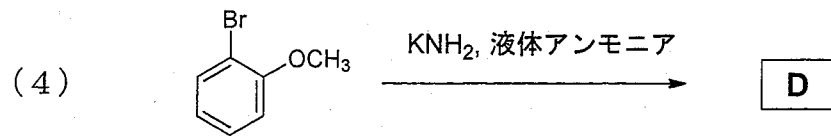
[1] 次の(1)～(6)に示された2つの化合物がエナンチオマーの場合はA、ジアステレオマーの場合はB、同一の場合はCと答えよ。



[2] 次の反応で得られる主生成物A～Jを、必要な場合は立体化学がわかるように構造式で示せ。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。さらに、A～Eについては考えられる複数の異性体のうち解答のものが主として得られる理由を2行程度で説明せよ。図や式を併用してもよい。



(問題2は次のページに続く)



3. 物質の内部エネルギーとエンタルピーに関する以下の間に答えよ。

[1] 以下の文章中の [ア] ~ [ク] に当てはまる数式を記せ。

一定の組成をもつ閉鎖系の内部エネルギーの無限微小変化について考えてみる。内部エネルギー U を体積 V と温度 T の関数として表すとき、一定温度で内部エネルギー U の時の V が $V + dV$ に変化したとすると、偏導関数 [ア] は温度一定に保った時の V に対する U の勾配と考えることができる。従って、変化後の内部エネルギー U' は、

$$U' = U + \text{[ア]} dV \quad (1)$$

と表すことができる。

同様に、一定体積で T から $T + dT$ に変化したとすると、偏導関数 [イ] は体積一定に保ったときの T に対する U の勾配と考えることができるから、変化後の内部エネルギーは、

$$U' = U + \text{[イ]} dT \quad (2)$$

に変化する。 V と T の両方が無限小変化したとすると内部エネルギーの無限小変化 dU は、

$$dU = \text{[ア]} dV + \text{[イ]} dT \quad (3)$$

として表すことができる。($dV \cdot dT$ に比例する 2 次の無限小は無視する。)

このとき、 [ア] は内圧 π_T 、 [イ] は定容熱容量 C_V とよばれる。
つまり、

$$dU = \pi_T dV + C_V dT \quad (4)$$

と表すことができる。

次に定圧における内部エネルギーの変化について考えてみる。上記の式 (4) の両辺を dT で割ってできる微分に圧力一定の条件を課すと、

$$\text{[ウ]} = \pi_T \text{[エ]} + C_V \quad (5)$$

(問題 3 は次のページに続く)

で表すことができる ([ウ] と [エ] は偏導関数)。

このとき、分子運動論によると、完全気体では $U = U(0) + (3/2)nRT$ と与えられるから (R は気体定数、 $U(0)$ は $T=0$ の時の内部エネルギー、 n はモル数)、 $\pi_T =$ [ア] であることをもちいると、内圧 π_T は、

$$\pi_T = \text{[オ]} \quad (6)$$

となる。

エンタルピーについても同様な操作が可能であり、 H を圧力 p と温度 T の関数とみなすと、

$$dH = \text{[カ]} dp + \text{[キ]} dT \quad (7)$$

と表すことができる ([カ] と [キ] は偏導関数)。

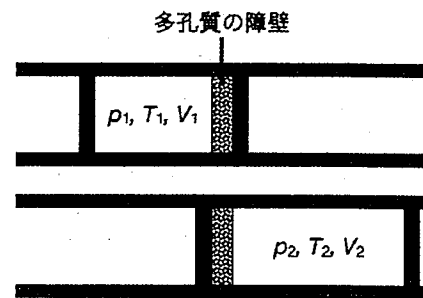
オイラーの連鎖式をもちいると [キ] は、二つの偏導関数によって

$$\text{[カ]} = - \text{[キ]} \cdot \text{[ク]} \quad (8)$$

と表すことができ、[キ] は定圧熱容量 C_p 、[ク] はジュールトムソン係数 μ とよばれる。

[2] 上記より得られた式 (5)、式 (6) と、エンタルピーの定義より、完全気体の C_p と C_v に、 $C_p - C_v = nR$ の関係があることを説明せよ。

[3] ジュールトムソン係数 μ の解析には等エンタルピー過程を用いた測定が必要である。ジュールとトムソンは気体を多孔質の障壁を通して、ある一定圧力状態 (p_1, T_1, V_1) から別の一定圧力状態 (p_2, T_2, V_2) へ断熱的に膨張させることにより、等エンタルピー過程を



実現した (右図参照)。この時の変化はジュールトムソン効果といわれる「等エンタルピー膨張 ($H_1 = H_2$)」であることを10行程度で説明せよ。

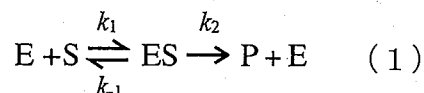
4. 酵素の反応速度論に関する以下の問に答えよ。

[1] 以下の文章中の空欄 (ア) ~ (ウ) にあてはまる数値を記せ。

脱水素酵素 E (分子量 20,000) の酵素活性の測定では、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) が酸化型 NAD^+ に変換される反応を用いる。このとき、NADH は 340 nm に吸収があり、生成物の NAD^+ は吸収をもたない。実際の実験で、2.0 μg の酵素 E を使ったとき、340 nm での吸光度の減少が最初の 1 分間で 0.31 だった。このときの速度 v は (ア) M min^{-1} 、比活性は (イ) $\mu\text{mol min}^{-1} (\text{mg enzyme})^{-1}$ と求まる。したがって、この酵素は 1 分間に (ウ) 回反応することになる。ただし、この測定の反応溶液は 1.0 mL、光路長は 1.0 cm、NADH の 340 nm でのモル吸光係数は $6,200 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 、酵素 E は単量体で酵素活性を有するものとし、有効数字は二桁として答えよ。

[2] 以下の文章中の空欄 (エ) ~ (キ) にあてはまる式を記せ。ただし、同じ式が複数の空欄に入ることはない。

ミカエリスとメンテンは酵素反応の初速度の濃度依存性を説明するために次のような (1) 式を考えた。ここで、酵素は E、基質は S、酵素-基質複合体は ES、生成物は P である。



ここで一番目の段階、すなわち ES の形成が非常に迅速な平衡過程として扱えるように $k_1 \gg k_2$ を仮定した。

このとき、解離定数 K_s を次式で定義する ($[]$ は各々の濃度を示す)。

$$K_s = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{[\text{E}][\text{S}]}{[\text{ES}]} \quad (2)$$

生成物形成の初速度 v は次式によって与えられる。

$$v = \left(\frac{d \boxed{\text{(エ)}}}{dt} \right) = \boxed{\text{(オ)}} \quad (3)$$

反応開始直後の酵素の全濃度 $[\text{E}]_0$ は、

$$[\text{E}]_0 = [\text{E}] + \boxed{\text{(カ)}} \quad (4)$$

(問題 4 は次のページに続く)

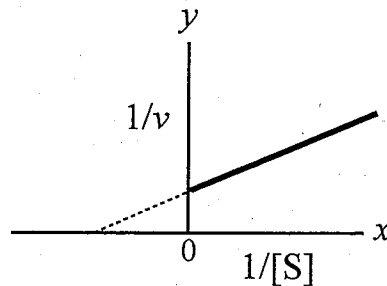
以上より、 v を k_2 、 $[E]_0$ 、 $[S]$ 、 K_s で表すと次式となる。

$$v = \boxed{\text{(キ)}} \quad (5)$$

[3] 上記のように E、S と ES がすばやく平衡に達するという迅速平衡仮定法ではなく、酵素-基質複合体濃度 $[ES]$ が定常であるという定常状態仮定法から (5) 式と同様の式を導くこともできる。

(1) このとき、 v は $v = \frac{a[S]}{b+[S]}$ の形になることを示し、 a 、 b を求めよ。

(2) 速度 v と基質濃度 $[S]$ の両逆数を以下のようにプロットしたときの直線の傾き、 x 切片、 y 切片を求めよ。



(3) (1) で導出した式において、 $[S] \gg b$ のときの v を V_{\max} とする。ある反応において、基質濃度 $3.0 \mu\text{M}$ のときの v が V_{\max} の $3/4$ になった。このときの b を求めよ。

5. 以下の間に答えよ。

[1] 以下の文章はキモトリプシンのペプチド加水分解反応について述べたものである。文章中の空欄に当てはまる語句を以下の語句群から選べ。

キモトリプシンはペプチドの(ア)のアミノ酸残基である(イ)や(ウ)などに隣接するアミド結合を選択的に切断する酵素である。キモトリプシンの触媒活性部位は(エ)のヒドロキシ基と(オ)のイミダゾール基と(カ)のカルボキシル基から構成されている。加水分解反応は(カ)のカルボキシラートアニオンにより活性化された(オ)のイミダゾール基が(エ)のヒドロキシ基からプロトンを引き抜く(キ)触媒作用により(エ)のオキシアニオンがペプチドのアミド結合を求核攻撃して、(ク)化される。このときにペプチドのアミノ基が脱離するときに(オ)のイミダゾール基がプロトンを与えて(ケ)触媒としてはたらく。続いて(ク)化された(エ)に対して(オ)のイミダゾール基の(コ)分子を介した(キ)触媒作用により脱(ク)化されて反応が完結する。

語句群: Gly、Ser、Ala、Met、His、Phe、Asn、Asp、Glu、Gln、Cys、Trp、Lys、Arg、水、メタノール、エタノール、ヒドロキシ基、カルボニル基、特殊酸、一般塩基、特殊塩基、一般酸、親水性、疎水性、塩基性、アシル、メチル、プロトン

(問題5は次のページに続く)

[2] A群は複製・転写・翻訳における阻害物質である。A群の(1)～(10)が阻害する主な生物種をB群のI～III、またその適切と思われる作用をC群のa～eの中から選択し、例にならって記せ。

例：(0) - I - b

A群

- (0) リファマイシンB
- (1) クロラムフェニコール
- (2) アクチノマイシンD
- (3) ドキソルビシン
- (4) テトラサイクリン
- (5) 3'-アジド-3'-デオキシチミジン (AZT)
- (6) ジフテリアトキシン
- (7) α アマンニチン
- (8) 2',3'-ジデオキシヌクレオチド三リン酸
- (9) ジプロフロキサシン
- (10) ストレプトマイシン

B群

- I 真正細菌
- II 真核生物
- III 真正細菌および真核生物

C群

- a DNAの複製を阻害
- b DNAからRNAへの転写を阻害
- c RNAからDNAへの逆転写を阻害
- d DNAの複製とRNAへの転写の両方を阻害
- e RNAからタンパク質への翻訳を阻害

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

グリコーゲン^(ウ)は動物細胞内に蓄えられている貯蔵栄養のひとつで、体の臓器のうち主に (ア) と (イ) の細胞に存在している。グリコーゲンは (ウ) の重合体である。(ア) に存在するグリコーゲンは、血糖値の維持に関わる。血糖値が下がると、膵臓のランゲルハンス島から (エ) が分泌され、(ア) 細胞に作用して、グリコーゲン分解が促進される。その結果産生された (ウ) が肝臓から血液中に放出される。一方、(イ) のグリコーゲンは分解されると (オ) 代謝に入り、エネルギー源となる。(オ) 代謝は細胞内の (カ) で行われ、1分子の (ウ) は2分子の (キ) に代謝され、エネルギーとして最終的に2分子の (ク) が産生される。酸素が十分にあるとき、(キ) は (カ) から (ケ) に移動し、(ケ) において補酵素である (コ) に変換され、(サ) サイクルと (シ) を経て、最終的に1分子の (ウ) は、6分子の (ス) と6分子の (セ) に代謝される。(イ) 細胞において、酸素が不足しているときは、(a) (キ) は (ソ) に変換され血液中に送られる。血糖値が低いときは、(b) 主に (ア) 細胞において下線 (a) および (オ) の逆反応が起こり (ウ) が再生され、再び血液中に放出されて、エネルギーの必要な組織に (ウ) が供給される。

[1] (ウ) の α 型 D 体の構造式を Haworth 表示で記せ。

[2] (キ) の構造式を記せ。

[3] 血糖値が上がったときも膵臓からの分泌物が血糖値を下げるために機能する。その血糖値を下げる機構について数行で簡潔に説明せよ。

[4] 下線 (a) の反応で (キ) と (ソ) の相互変換を触媒する酵素名を記せ。

[5] 運動時に血糖値が低いと、(オ) と下線 (a) および (b) が連動した反応が起こる。この一連の反応の名称を記せ。