

## 26 大修

時間 13時30分～16時30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15ページからなり、2ページ目に下書き用紙、3～14ページ目に問題、15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. 有機化合物の構造と反応に関する以下の問に答えよ。

[1] 以下の有機化学用語について、例を挙げて2～3行で説明せよ。必要なら図や式を併用してもよい。

(1) 同旋的過程

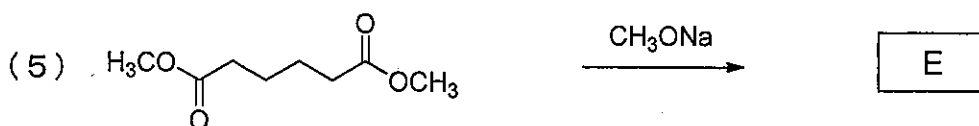
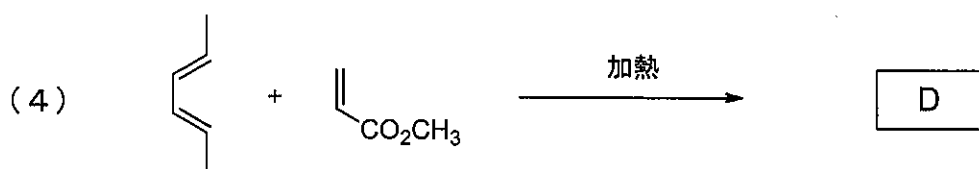
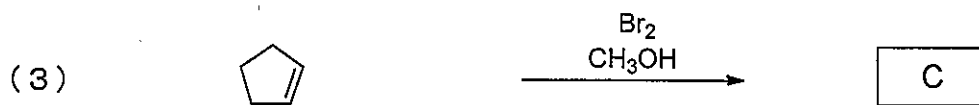
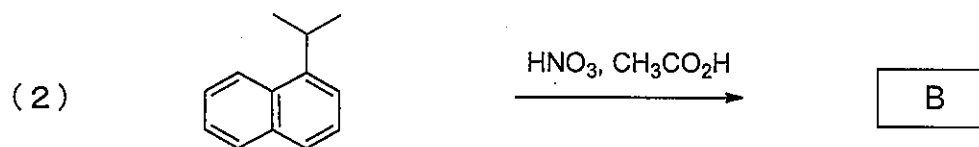
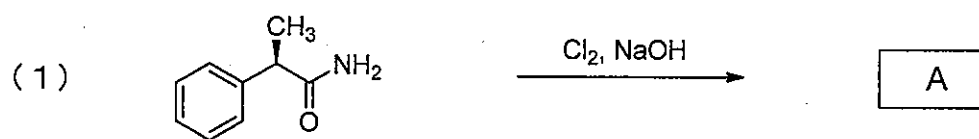
(2) 互変異性

(3) Newman 投影式

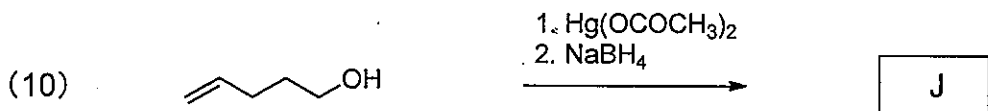
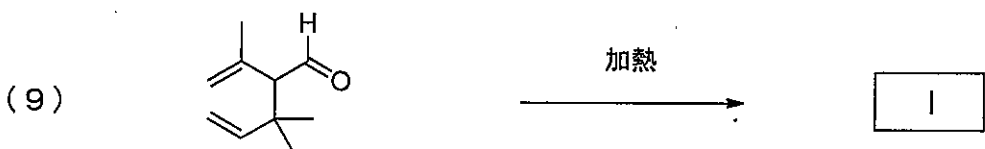
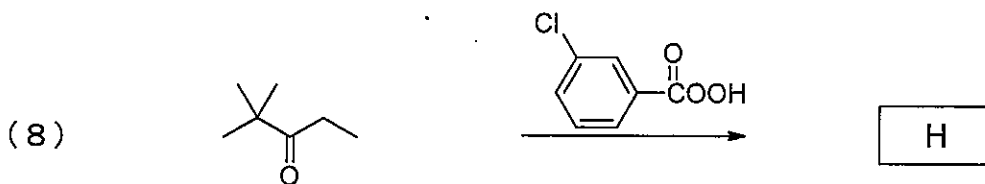
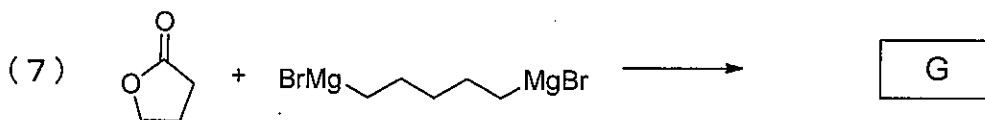
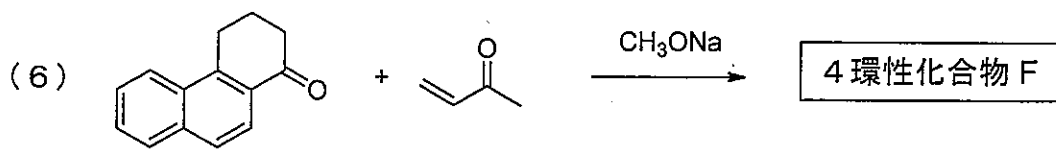
(4) 誘起効果

(5) メソ化合物

[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、(1)、(5)、(6)、(8)、(10)については反応機構も示せ。

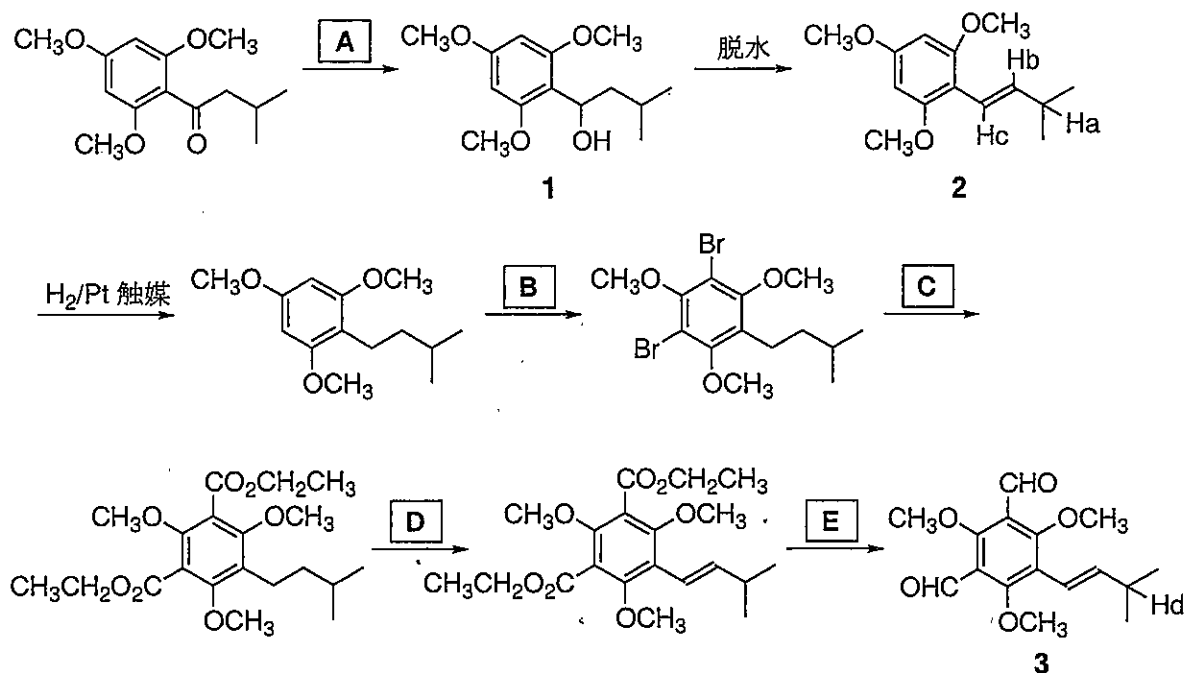


(問題1は次のページに続く)

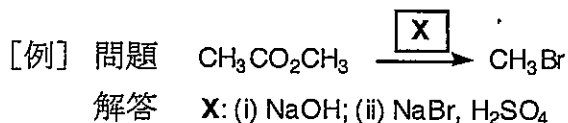


2. 有機化合物の合成に関する以下の問に答えよ。

[1] 下の式は芳香族化合物 **3** の合成経路を示したものである。



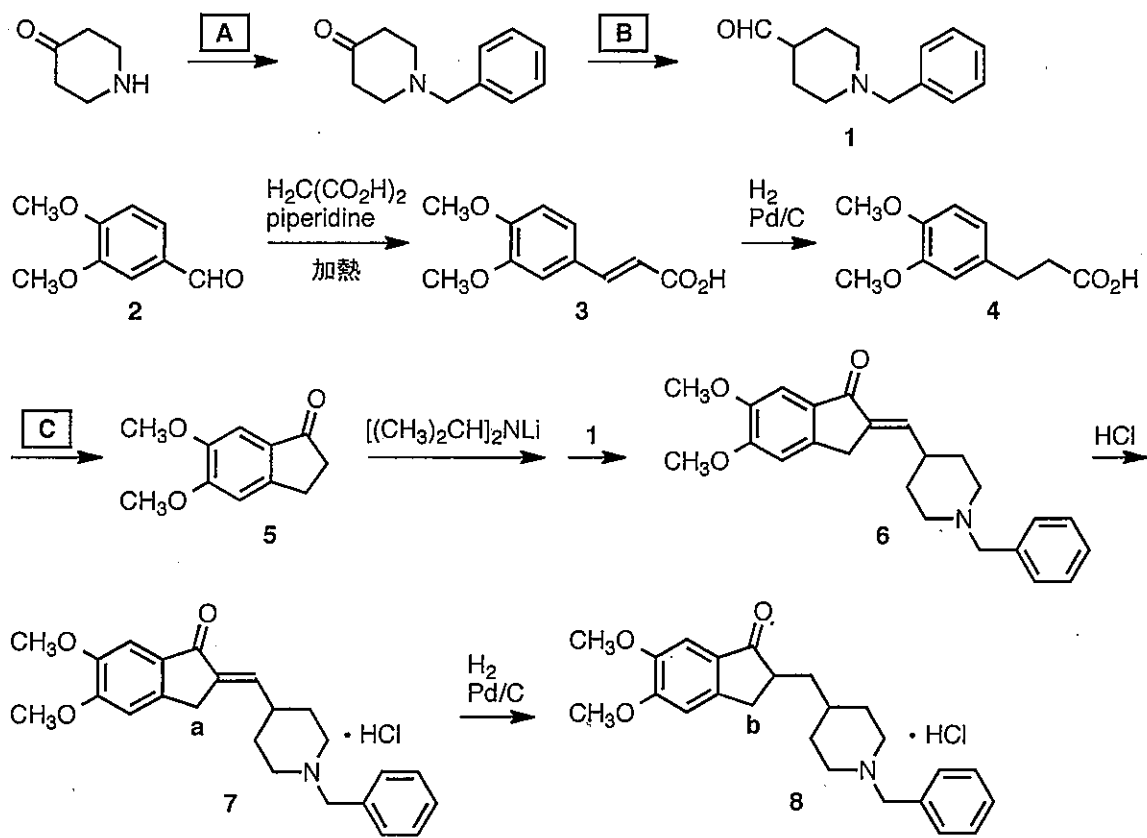
- (1) **A**~**E** に適する試薬を、必要な助剤または反応条件があればそれとともに示せ。ただし、反応が複数の段階にわたる場合は、以下の例にならってその順に試薬を区切って示せ。また、溶媒や後処理についての記載は不要である。



- (2) **2** の Ha と **3** の Hd の  $^1\text{H NMR}$  分光法における化学シフト ( $\delta$  ppm) の大小を、不等号により示せ。また、そうなる理由を 2~3 行で説明せよ。
- (3)  $^1\text{H NMR}$  分光法における **2** の Hb と Hc のカップリング定数 (J Hz) は次のどの範囲で観測されるか答えよ。
- 5~11 ; 12~18 ; 19~25 ; 26~32
- (4) **3** の  $^1\text{H NMR}$  スペクトルを、重クロロホルム中で常温測定により取得したとき、3つのメトキシ基のピークは何本となると予想されるか。また、そう考える理由を 2~3 行で説明せよ。
- (5) **1** 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 2 は次のページに続く)

[2] 下の式はアルツハイマー病治療薬 **8** の合成経路を示したものである。



(1) **A**~**C**に適する試薬を、必要な助剤または反応条件があればそれとともに示せ。ただし、反応が複数の段階にわたる場合は、問 [1] (1) の例にならってその順に試薬を区切って示せ。また、溶媒や後処理についての記載は不要である。

(2) **2** から **3** を与える反応機構を示せ。

(3) **4** の IUPAC 命名法による名称を示せ。日本語でも英語でもよい。

(4) **5** の IR スペクトルにおいて、ケトンの C=O 伸縮振動の吸収波数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 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

(5) **1** と **5** から **6** を与える反応機構を示せ。

(6) **7** の **a** の位置の水素と **8** の **b** の位置の水素の  $^1\text{H}$  NMR 分光法における化学シフト ( $\delta$  ppm) について、その大小を不等号により示せ。また、そうなる理由を 2~3 行程度で説明せよ。

3. 物質の輸送に関する以下の問に答えよ。

[1] 以下の文章中の空欄 (ア) ~ (ク) にあてはまる数式を記せ。

物質の拡散に関するフィックの拡散の第一法則は、粒子の単位面積当たりの流束  $J$  を拡散係数  $D$  と位置  $x$  での濃度  $c$  の勾配をもちいて

$$J = \boxed{\text{ア}}$$

とあらわすことができる。

次に、フィックの拡散の第一法則を使って拡散方程式を考えてみる。

面積  $A$  で  $x$  から  $x + \Delta x$  までの厚さの薄板を考える (図1)。

時間幅  $\Delta t$  にこの薄板を通過する粒子数は、粒子の単位面積あたりの流束を  $J$  とあらわし、位置  $x$  における流束を  $J(x)$  とすると、

$$\boxed{\text{イ}}$$

とあらわすことができる。

従って、薄板 (体積  $A \Delta x$ ) の中の正味の粒子数の変化は、

$$\boxed{\text{イ}} - \boxed{\text{ウ}} \text{ となる。}$$

ここで、 $x + \Delta x$  における流束を、 $x$  における流束  $J(x)$  と流束の勾配  $\Delta J / \Delta x$  であらわすと、

$$J(x + \Delta x) = \boxed{\text{エ}} + \boxed{\text{オ}}$$

と書ける。従って、2つの薄板の間の粒子数の正味の変化は、 $\Delta J / \Delta x$  を用い、

$$\text{粒子数の正味の変化} = -\Delta J / \Delta x \times \boxed{\text{カ}} \text{ となる。}$$

これを時間幅  $\Delta t$  と体積で割れば濃度  $c$  の変化の速度となるから

$$\Delta c / \Delta t = - \boxed{\text{キ}}$$

最後に無限小変化を考え、流束をフィックの第一法則であらわすと

$$dc/dt = D \times \boxed{\text{ク}}$$

となり、これがフィックの拡散の第二法則 (拡散方程式) となる。

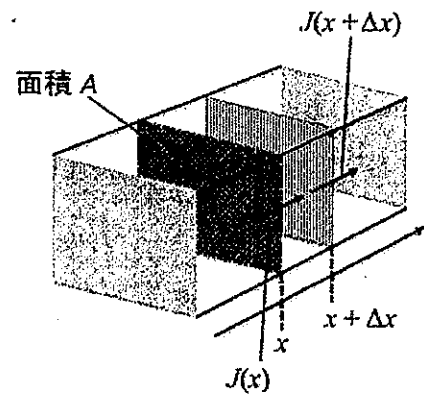


図1

(問題3は次のページに続く)

[2] 攪拌していない血清アルブミン水溶液のある領域で  $1.00 \times 10^{-4} \text{ m}^2$  の面を時間  $60 \text{ s}$  の間に通過する血清アルブミンの物質量 (mol) を求めよ。ただし、モル濃度勾配  $-10.0 \text{ Mm}^{-1}$  ( $M = 10^3 \text{ molm}^{-3}$ )、血清アルブミンの拡散係数を  $D = 0.0594 \times 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$  とする。

[3] 細胞膜輸送に関して以下の文章中の空欄 (ケ) ~ (ス) にあてはまる語句を下記の語群より選択せよ。ただし (ケ) ~ (ス) には同じ語句は入らない。

分子やイオンが細胞から出入りするとき、膜を通過して移動する際の熱力学的な駆動力を考える。一つは、膜の両側の物質量の差による (ケ) があり、これによって細胞内外の (コ) エネルギーの差が生じる。イオンの場合はさらに (サ) による (コ) エネルギーの差が生じる。このように、物質が (ケ) と (サ) の下流に向かう輸送を (シ) という。一方、その逆方向へ輸送されるとき、その過程を (ス) という。

語群

エントロピー、外部、可逆輸送、自由、受動輸送、選択勾配、電位勾配、内部、能動輸送、濃度勾配、不可逆輸送

4. 二次元正方格子モデルによるタンパク質フォールディングについて以下の間に答えよ。二次元正方格子モデルでは、格子点に置けるアミノ酸は一つとし、ペプチド結合は格子上にのみ存在できるものとする。

[1] 二次元正方格子に4つのアミノ酸からなるペプチドを配置し、その取り得る構造をもとにタンパク質のフォールディングを考える。図1に示すように、フォールディング構造のエネルギーを0、変性構造4種類のエネルギーは全て同じで $\varepsilon$  (ただし、 $\varepsilon > 0$ ) とする。また、ボルツマン定数を $k$ 、絶対温度を $T$ とする。

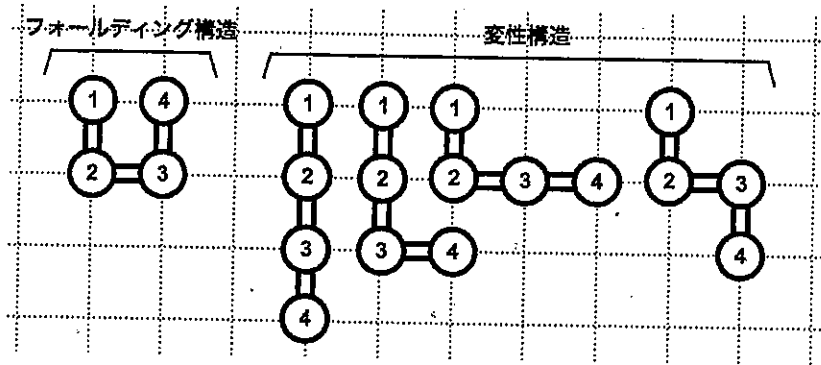


図1

- (1) フォールディング構造に対する変性構造の1つの存在比を求めよ。
- (2) 変性構造を取る確率 $p_u$ とフォールディング構造を取る確率 $p_f$ を求めよ。
- (3) 温度 $T$ が0のときの $p_f$ を求めよ。
- (4) 温度 $T$ が $\infty$ のときの $p_f$ を求めよ。
- (5) 温度 $T$ における平均エネルギー $U$ を求めよ。
- (6) このタンパク質の変性中点の温度を求めよ。

[2] タンパク質はある特定の立体構造にフォールディングするという特徴をもつ。この「タンパク質らしさ」について格子モデルを使って考えてみる。図2は、6つのアミノ酸からなるペプチドがコンパクトにフォールディングした構造の1つである。

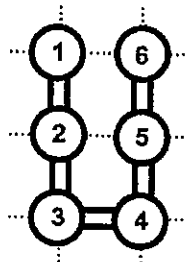


図2

(問題4は次のページに続く)



(1) 図2に示した以外のコンパクトにフォールディングした構造を示せ。

このタンパク質は疎水性アミノ酸 (H) と極性アミノ酸 (P) だけからなり、H を黒丸、P を白丸とする。H は P もしくは溶媒に隣接している一ヶ所あたりエネルギー  $\epsilon$  (ただし、 $\epsilon > 0$ ) のペナルティがあるとする (図では太い点線で示す)。例えば図3に示すように HPHPHP, PHHPHP という配列が図2の構造を取るときには、それぞれ  $7\epsilon$ 、 $4\epsilon$  のペナルティとなる。

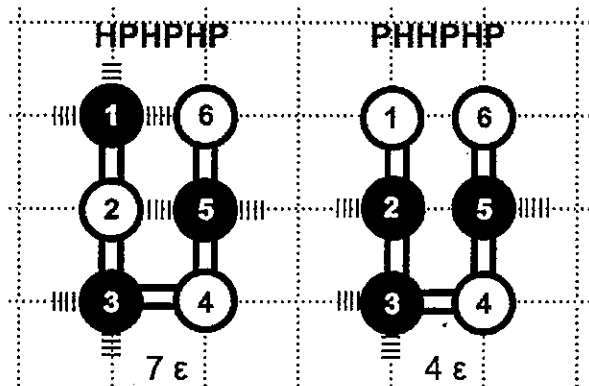


図3

- (2) HPHPHP と PHHPHP タンパク質の両方について (1) で示したそれぞれの構造でのエネルギーを求めよ。
- (3) (2) から考えると、HPHPHP と PHHPHP のどちらが「タンパク質らしさ」を有すると考えられるか。理由とともに2行程度で答えよ。
- (4) (1) で示したそれぞれの構造で H が 2 つ以上のとき、エネルギーが  $3\epsilon$  となる配列とそのときの構造を答えよ。

5. タンパク質と脂質に関する以下の間に答えよ。

【1】以下の設問に答えよ。

- (1)  $\alpha$ -アミノ酸の一般構造式を示せ。
- (2) グリシン、リシン、グルタミン酸の3種類のアミノ酸について、等電点の大小関係を示せ。
- (3) アラニルシステインの構造式を示せ。
- (4) タンパク質は一次構造から四次構造と構造上の階層性をもつ。それぞれについて各1行以内で説明せよ。
- (5) タンパク質は形状によって分類することも可能である。球状タンパク質と線維状タンパク質に分類されるタンパク質名を一つずつ挙げよ。

【2】次の記述のうち、正しい記述には○、誤った記述には×を記せ。

- (1) 脂質二分子膜は疎水性物質に比べてイオンや極性物質をよく通す。
- (2) 脂質二分子膜中で脂質は自発的なフリップ・フロップを頻繁に起こす。
- (3) グリセロリン脂質もスフィンゴリン脂質も、脂肪酸はすべてエステル結合している。
- (4) 寒冷地の動物では、一般に脂肪中に不飽和脂肪酸が多い。
- (5) 細胞膜では、脂質二重膜の表層と裏層で構成する脂質の組成は変わらない。

(問題5は次のページに続く)

[3] 以下の記述中で ( A ) ~ ( G ) に最も適切な語句を下記の語群より選択して答えよ。

リン脂質のような脂質、トリアシルグリセロールおよび ( A ) などは水に難溶であり、循環系では ( B ) の成分として運ばれる。( B ) は、トリアシルグリセロールなどからなる非極性中心部をタンパク質、リン脂質および ( A ) などが取り囲む球状の ( C ) である。( B ) はその機能と物性から5種類に大別される。LDLはその一つである。LDLは、( A ) を細胞に運び込む。LDLは細胞上の LDL 受容体に結合し、( D ) に集まる。

( D ) は ( E ) で裏打ちされ、細胞膜の内側に陥入して小胞となり、その後 ( F ) に融合し分解される。このような受容体に媒介される ( G ) は、細胞が大きな分子を取り込む一般的な方法である。

#### 語群

アクチン、アポトーシス、ATP、エクソサイトーシス、エンドクライン、  
エンドサイトーシス、クラスリン、クリスタリン、グルコース、コートピット、  
ゴルジ体、コレステロール、細胞核、小胞体、ベシクル、ミエリン、ミセル、  
リソソーム、リポソーム、リポタンパク質

6. 核酸に関する以下の間に答えよ。

[1] 2つのワトソン・クリック塩基対を塩基の部分の化学構造式で記せ。

[2]  $5^{\prime}$ AACCACACGACTTTTGCTGCCAGGATGGGATTTTCCTGTGGCCTAATTTTGCCCTTATTGGGATTAGGCTTTAGATTAGCCTTAATTCTGTCCCCCTAGTGACTGGTTCGAAATTGGCCTGAAGCGTTTGGTAATAAA $3^{\prime}$ は、あるペプチドの Open Reading Frame が含まれた cDNA の塩基配列の一部である。下記のコドン表を用いてこのペプチドの予想されるアミノ酸配列のうちアミノ末端およびカルボキシル末端の3アミノ酸を記せ。ただし、アミノ酸は3文字表記にせよ。

		第2塩基				
		U	C	A	G	
第1塩基	U	Phe	Ser	Tyr	Cys	第3塩基
		Leu		停止	停止 Trp	
	C	Leu	Pro	His	Arg	
				Gln		
	A	Ile	Thr	Asn	Ser	
		Met		Lys	Arg	
	G	Val	Ala	Asp	Gly	
				Glu		

[3] [2]のペプチドを産生できない細胞株の mRNA を調製した後、逆転写して cDNA の塩基配列を解読したところ、以下の配列であった。

$5^{\prime}$ AACCACACGACTTTTGCTGCCAGGATGGGATTTTCCTGTGGCCTAATTTTGCCCCTTATTGGGATTAGGCTTTAGATTAGCCTTAATTCTATCCCCCTAGTGACTGGTTCAAAATTGGCCTGAAGCGTTTGGTAATAAA $3^{\prime}$

この塩基配列から [2] のペプチドが産生されなかった一番重大な原因を 2 行程度で述べよ。

[4] [2] の DNA とともに 2 つのオリゴ DNA (DNA1: $5^{\prime}$ TTAATTCTGTCC $3^{\prime}$ と DNA2: $5^{\prime}$ AAACGCTTCAGG $3^{\prime}$ ) を共存させ、95°C で 5 分、その後、室温になるまで徐冷した。このとき、会合した状態を塩基配列で図示せよ。ただし、会合していない領域の塩基配列は省略してよい。

(問題 6 は次のページに続く)

- [5] [4] の DNA 混合液に高度好熱菌由来 DNA ポリメラーゼ、dNTPs と適当な反応液を加えた。この後、95°Cで 30 秒、55°Cで 1 分、72°Cで 2 分という反応を 40 回繰り返した。このとき主に増幅された 2 本鎖 DNA の鎖長は何塩基対か記せ。
- [6] [2] の DNA と  $5'$ TAATCTAAAGCCTAATCCCAA $3'$ を混ぜ、95°Cで 5 分、その後、37°Cで 5 分静置後、Klenow 断片、dNTPs、蛍光標識した dideoxy CTP と共に適当な反応液中で、37°Cで 15 分反応させた。予想される生成蛍光標識 DNA は何種類か答えよ。