

専門分野 II

生体分子機能工学

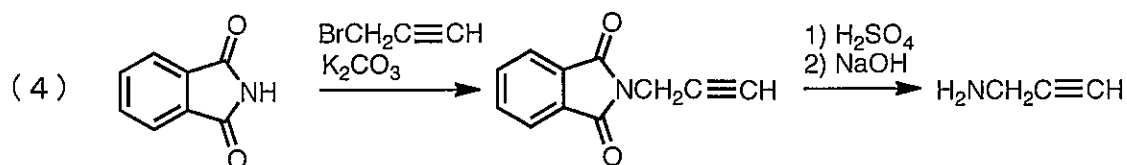
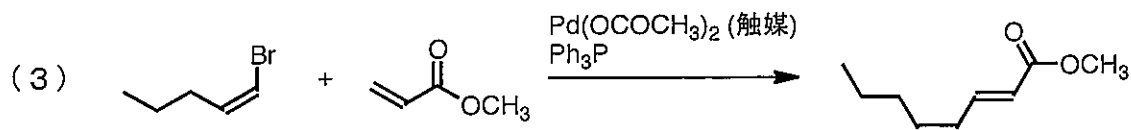
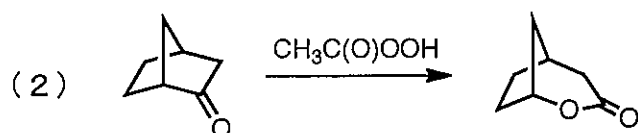
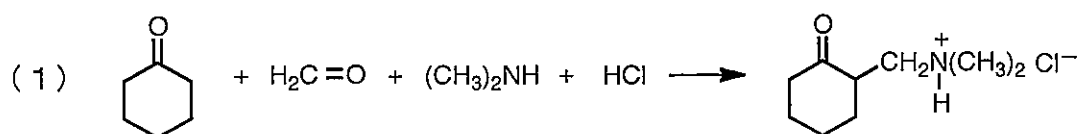
「解答始め」の合図があるまでこの問題冊子を開いてはいけません。

注意事項

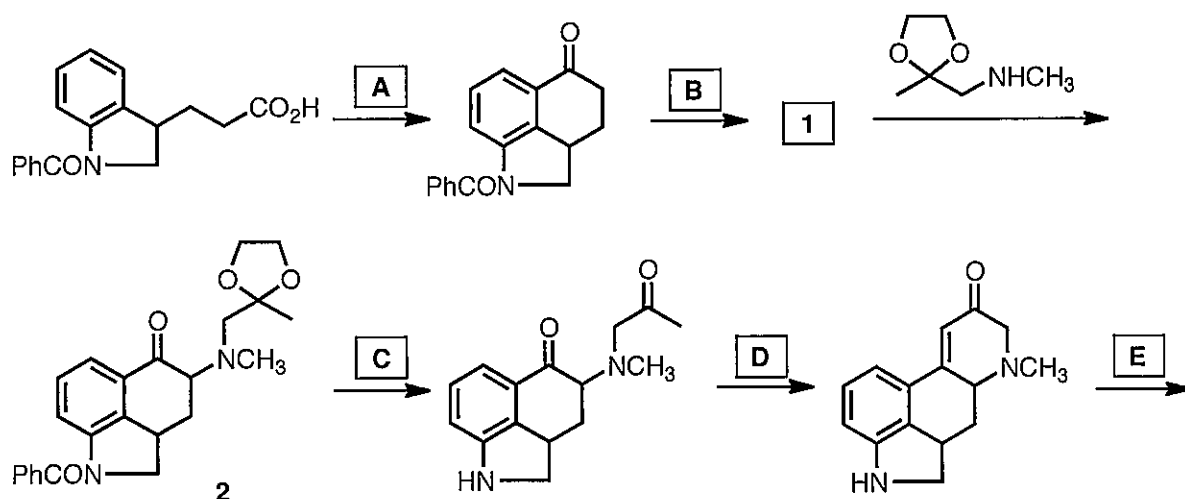
1. 本冊子は12ページからなり、2ページ目に下書き用紙、3～11ページ目に問題、12ページ目に下書き用紙がある。
2. 問題1～3の全問に解答せよ。
3. 解答は1題ごとに別々の答案用紙に記入せよ。答案用紙の最初の3行を空け、4行目から記入すること。解答が答案用紙の裏面におよぶ場合は、表面最下部に「裏面に続く」と記入し、裏面の上部（表面の上部と同じ側）より4分の1は使用しないこと。
4. 答案用紙には1枚ごとに問題の番号および受験番号を記入せよ。
5. 空欄を埋める形式の問題を解答する場合には、答案用紙に欄の記号または番号とそれぞれに対応する解答をともに記入せよ。

1. 有機化合物の合成に関する以下の間に答えよ。

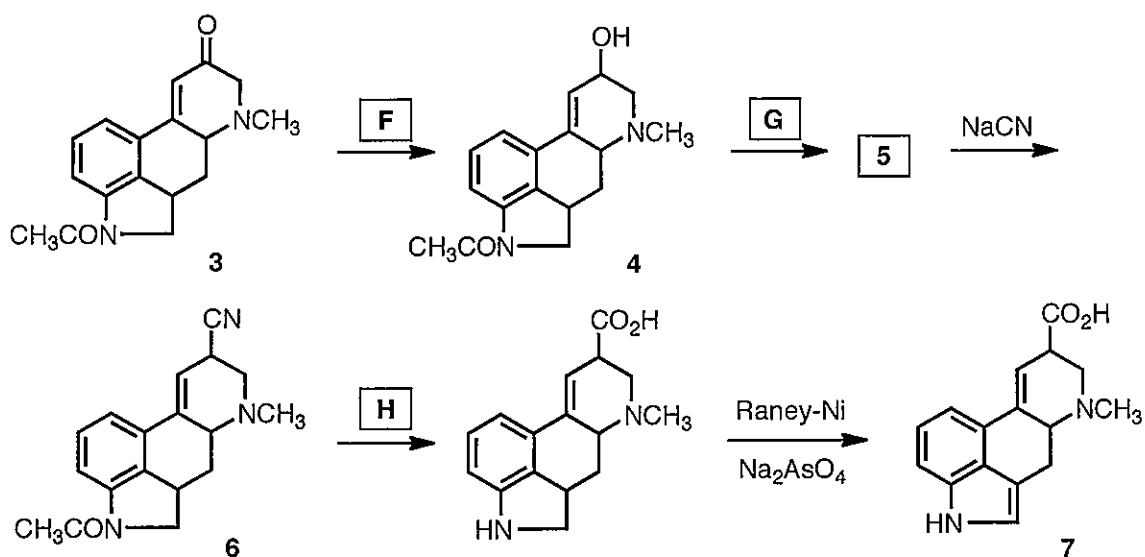
[1] 以下の(1)～(3)の反応および(4)の合成法は人名を冠して呼ばれる。それぞれの反応あるいは合成法の名称を記せ。ただし、日本語でも英語でもよい。また、(1)と(2)については反応機構も示せ。



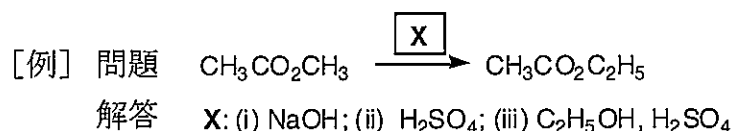
[2] 下の式はアルカロイド7のラセミ体の合成法を示したものである。ただし、1～7およびそれらの中間体の構造式は、立体化学を無視してある。



(問題1は次のページに続く)



- (1) A~H 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、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) 1 と 5 の構造式を記せ。
 (3) 3、4、および 6 の同定では赤外吸収スペクトル(IR スペクトル)の測定が有効である。3 のケトンの C=O 伸縮振動、4 の O-H 伸縮振動、および 6 の C≡N 伸縮振動は、つぎのどの領域(単位 cm^{-1})に吸収ピークを示すか、記号で答えよ。

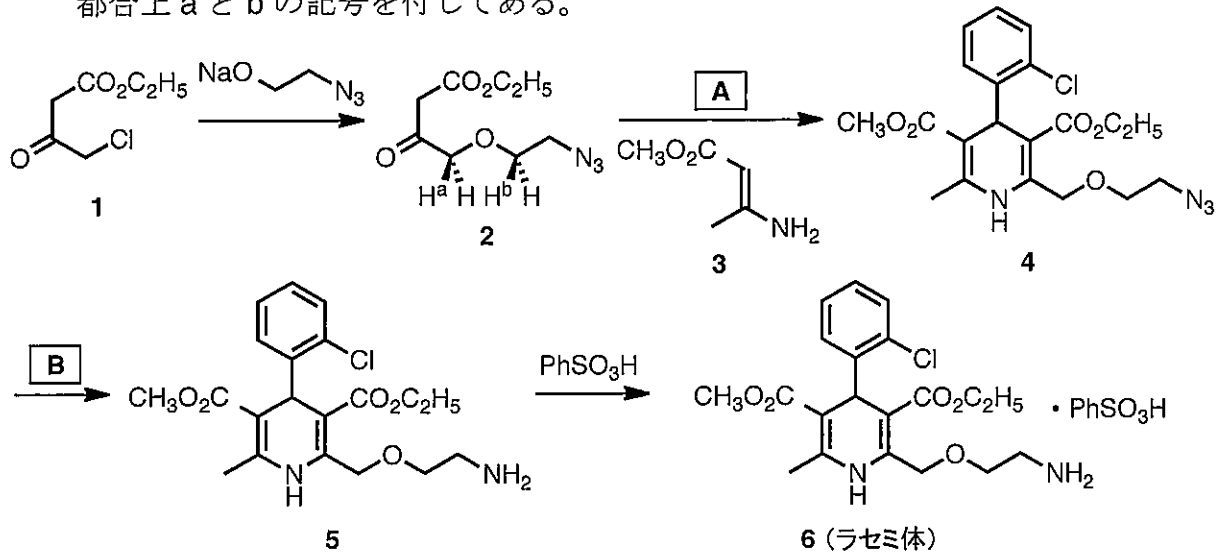
(a) 800-1200; (b) 1200-1600; (c) 1600-2000; (d) 2000-2400; (e) 2400-2800;
 (f) 2800-3600

- (4) 7 には 2 つのジアステレオマーがある。これらのうち、熱力学的に最も安定なものを下図のシクロヘキセン 8 にならって立体的に描き、それが最も安定である理由を数行で説明せよ。ただし、ここではカルボキシル基とアミンの間の相互作用は無視する。

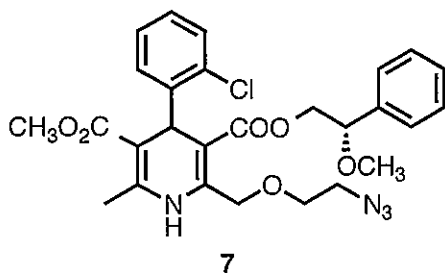


(問題 1 は次のページに続く)

[3] 下の式はラセミ体で利用している血圧降下薬 **6** (**5** のベンゼンスルホン酸塩) の合成経路を示したものである。ただし **2** の構造式の一部の水素には、設問の都合上 a と b の記号を付してある。



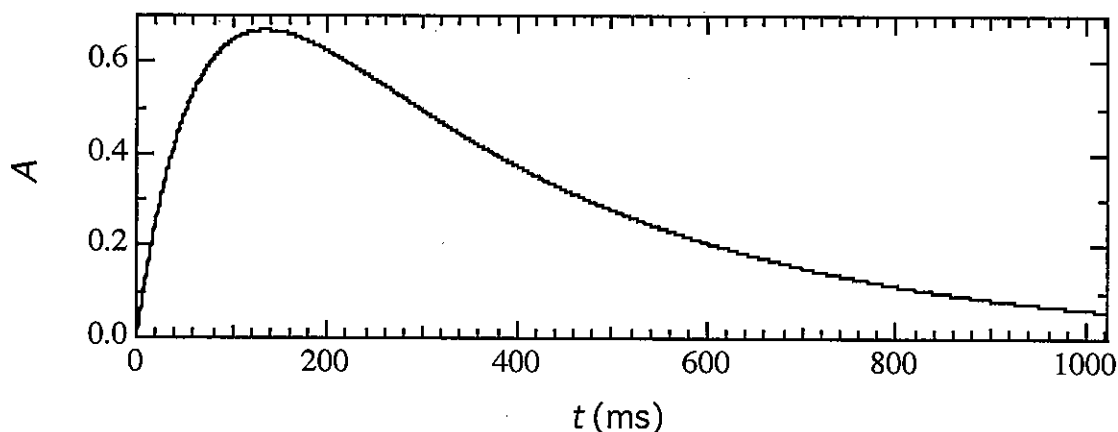
- (1) 出発物質 **1** の IUPAC 命名法による名称を記せ。日本語でも英語でもよいが、両者を混在させないこと。
- (2) **2** の H^a と H^b のそれぞれの水素の 1H NMR 分光法における化学シフト (δ ppm) について、その大小を不等号により示せ。また、そうなる理由を 1 ~ 2 行で説明せよ。
- (3) **2** から **4** は、**2**、**3**、および **A** の 3 成分からジヒドロピリジン合成する Hantzsch 法である。**A** を構造式で示せ。
- (4) **2** から **4** を与える反応機構を示せ。
- (5) **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、反応が複数の段階にわたる場合は、問 [2] (1) の例にならって式で示せ。また、溶媒や後処理についての記載は不要である。
- (6) **6** はラセミ体で利用されているが、実際は *S* 体の薬理作用が *R* 体に比べて約 1000 倍高活性である。この *S* 体の構造式を絶対構造がわかるように示せ。
- (7) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる **4** の光学分割はできない。ところが、光学活性アルコールとのエステル **7** では分離が可能であり、エステル部分を再度変換して、光学活性な **4** を得ることができた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が **4** ではできないのに対し、**7** では可能であった理由について 2 ~ 3 行で記せ。



2. 以下の問に答えよ。

[1] 逐次反応 $A \rightarrow B \rightarrow C$ に関する以下の問に答えよ。ただし、 $A \rightarrow B$ の反応速度定数を k_A 、 $B \rightarrow C$ の反応速度定数を k_B とし、任意の時刻 t における化学種 A、B、C のモル濃度をそれぞれ $[A]$ 、 $[B]$ 、 $[C]$ とする。また、初期条件(時刻 $t=0$)において化学種 A、B、C のモル濃度をそれぞれ $[A]=c^*$ 、 $[B]=0$ 、 $[C]=0$ とする。

- (1) 速度定数 k_A の単位を SI 単位系で記せ。
- (2) モル濃度 $[A]$ 、 $[B]$ 、 $[C]$ が満たすべき微分方程式を全て記せ。
- (3) $[A]$ の時間依存性 ($t > 0$) を求めよ。
- (4) $[B]$ が満たすべき微分方程式の解が $\exp(-k_A t)$ と $\exp(-k_B t)$ の線形結合であることを用い、 $[B]$ の時間依存性 ($t > 0$) を求めよ。
- (5) この逐次反応における化学種 B のみを選択的に検出できる吸収波長において吸光度 A の時間変化 (t 依存性) を追跡すると、以下の結果が得られた。



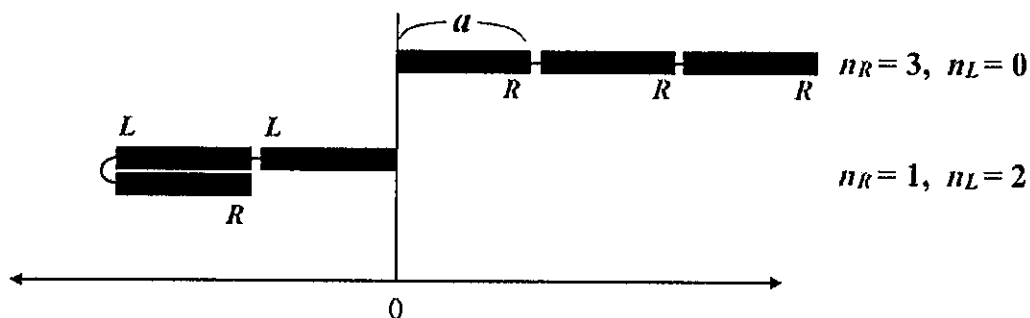
この結果は $a[-\exp(-k_1 t) + \exp(-k_2 t)]$ 型の関数であらわすことができ、フィッティングから得られた二つの速度定数 k_1 と k_2 の間には $k_1 = 5k_2$ の関係があった。反応開始直後の速い吸光度の増加および B の濃度が極大を示す時刻 t_{\max} の後の遅い吸光度の減少に対応する速度定数は、それぞれ k_1 と k_2 のどちらに対応するか答えよ。

- (6) 「速度定数 k_1 は速度定数 k_A を与え、 k_2 は k_B を与える」と結論してはいけない。その理由を 3 行程度で説明せよ。

(問題 2 は次のページに続く)

[2] 長さ a の単量体が連なり、一端が原点に固定されて一次元上に拘束された自由連結鎖（鎖）を考える。この単量体間には相互作用はなく、単量体が一次元上で左右どちらを向くかはランダムとする。なお、連結部分の長さは無視できるものとする。

(1) まず単量体が 3 つ連なった場合を考えてみる。この鎖の配置は右向きの単量体 (R) の数 (n_R) と左向きの単量体 (L) の数 (n_L) を使って表すことができる。以下の図は鎖の配置の一部の例示である。この鎖が取り得る全ての配置を描け。

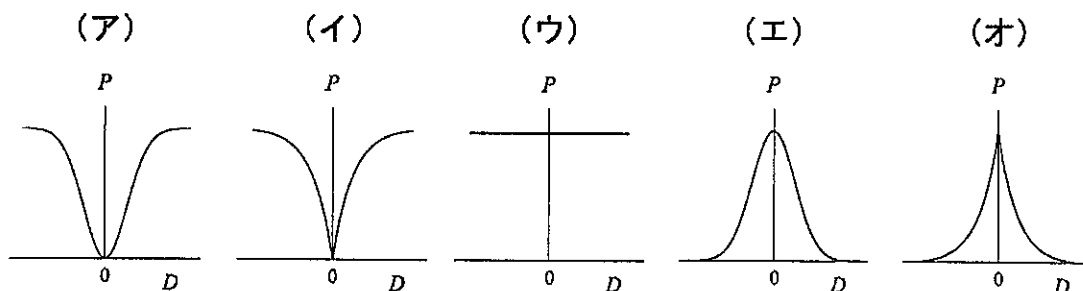


(2) $n = n_R - n_L$ とすると鎖の末端の原点からの位置 D は na で表せる。結合の総数を $N = n_R + n_L$ とするとき、ある与えられた D をもつ鎖を作る並べ方の総数 W を N と n を用いて書け。

(3) N が十分大きいとき、 D の確率密度分布関数 P を求めると次の式となる。

$$P = \frac{1}{\sqrt{2\pi Na^2}} e^{-D^2/2Na^2}$$

この関数は次の (ア) ~ (オ) のどのグラフとなるか答えよ。



(問題 2 は次のページに続く)

- (4) この分布の標準偏差は根平均二乗距離 D_{rms} と呼ばれる。この鎖の D_{rms} を 10 倍にするためには単量体の数を何倍にすればよいか答えよ。
- (5) エントロピー S を並べ方の総数 W とボルツマン定数 k を用いて記せ。
- (6) N が十分大きいときにこの鎖のエントロピーが最大となるのは D がどのときか。
- (7) ここで示したような鎖の典型としてゴムがある。ゴムを伸ばしてから断熱的に縮めるときゴムの温度が下がる。この理由をエントロピーの観点から 2 行程度で示せ。

3. 以下の問に答えよ。

[1] A 群 (1) ~ (10) の文章に関して B 群から最も関連する語句を一つ選び (ア) ~ (ナ) で記せ。

A 群：

- (1) バクテリアが有するファージ感染防御システムにかかわっている。
- (2) DNA 合成を繰り返すことにより特定の配列の DNA 領域のみを増幅させる。
- (3) ラギング鎖の DNA 合成に短鎖 DNA が見られる。
- (4) 長鎖脂肪酸が酸化を受け、アセチル CoA が生成される。
- (5) 薬剤耐性遺伝子をもつプラスミドが大腸菌に導入され、大腸菌が薬剤耐性になる。
- (6) 大腸菌のゲノム DNA に損傷が起き、RecA が一本鎖 DNA に結合し、DNA 修復に関係する遺伝子発現が始まる。
- (7) タンパク質試料を電気泳動後、メンブレンに移し、抗体と反応させて特定のタンパク質を検出する。
- (8) RNA サンプルを電気泳動後、メンブレンに移し、ラベルされたプローブ DNA とハイブリダイズして特定の mRNA を検出する。
- (9) 相同組換えにより、染色体上の特定遺伝子を欠損させたマウス ES 細胞を作製する。
- (10) 細胞毒性のあるアンモニアを除去する。

B 群：

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| (ア) β -oxidation | (イ) glycolytic pathway |
| (ウ) knockout mouse | (エ) transgenic mouse |
| (オ) clone mouse | (カ) regenerative medicine |
| (キ) Okazaki fragment | (ク) Klenow fragment |
| (ケ) short hairpin | (コ) polymerase chain reaction |
| (サ) restriction enzyme | (シ) reverse-transcriptase |
| (ス) transformation | (セ) SOS response |
| (ソ) proofreading | (タ) urea cycle |
| (チ) Western blot analysis | (ツ) Northern blot analysis |
| (テ) ELISA | (ト) Southern blot analysis |
| (ナ) tricarboxylic acid cycle | |

(問題 3 は次ページにつづく)

[2] グルコースを解糖系で代謝すると、酸素存在下ではピルビン酸からクエン酸回路へ進み、エネルギーが産生される。しかし、(a) 酸素非存在下ではピルビン酸から (A) が生成される。この反応は、(B) が NADH を補酵素として触媒する。この酵素は、(b) 四量体であり、そのサブユニットとしては、心筋型 (H 型) と骨格筋型 (M 型) の 2 種類あることが知られている。サブユニットの構成により、H4、H3M1、H2M2、H1M3、M4 の 5 種類がある。これらのサブユニットはほぼ分子量が同じであるが、等電点は、H4 が 4.5、H3M1 が 5.8、H2M2 が 7.0、H1M3 が 8.2、M4 が 9.5 である。以下の問 (1) ~ (10) に答えよ。

- (1) グルコースは環状になると α -D-グルコピラノースと β -D-グルコピラノースになる。 α 型と β 型がわかるように、ハース式で共に化学構造を記せ。
- (2) ピルビン酸の化学構造式を記せ。
- (3) 解糖系により 1 分子のグルコースがピルビン酸に代謝されるまでに、2 分子の ATP を消費する一方で、何分子の ATP が生成されるか記せ。
- (4) 下線部 (a) のように、酸素非存在下ではクエン酸回路へ進まないのはどうしてか、生化学的な理由を 1 行程度で記せ。
- (5) (A) に適切な物質名とその化学構造式を共に記せ。
- (6) (B) に適切な酵素名を記せ。
- (7) 下線部 (b) のように、同一個体の組織において同じ酵素機能を有する異なるタンパク質の一般的な呼称を記せ。また、そのような (B) 以外の例となる酵素の名称を一つ記せ。
- (8) 正常肝組織から (B) の酵素を単離し、アガロースゲル電気泳動で解析したところ、H4、H3M1、H2M2、H1M3、M4 は異なる泳動度のタンパク質として観察された。これらのタンパク質の順番を陽極から陰極の順で記せ。ただし、陽極側と陰極側を明示せよ。
- (9) ある人から採血した血液中の (B) のアガロースゲル電気泳動で解析したところ、H4 が最も多く、次いで H3M1 が多く、その他は少なかった。この人に疑われる疾患として可能性が一番高いものを (ア) ~ (オ) より選び、それを記せ。また、その理由も 2 行程度で記せ。
(ア) アルツハイマー症候群 (イ) 悪性リンパ腫 (ウ) 胃癌
(エ) 急性肝炎 (オ) 急性心筋梗塞

(問題 3 は次ページにつづく)

- (10) (9) のように血液中の酵素を定量することにより疾患を疑うことが可能な場合がある。アラニンアミノトランスフェラーゼとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが健常人の血中濃度よりも高い場合、疾患が疑われる臓器の名称を記せ。