

専門科目 (午後)

24 大修

分子生命科学専攻

時間 13:30~16:00

注 意 事 項

1. 次の6題から4題を選んで解答せよ。解答する問題は4題を超えてはならない。
2. 解答は1題ごとに別々の解答用紙に記入せよ。
3. 各解答用紙に必ず問題番号および受験番号を記入せよ。
4. 通信機能や計算機能をもつ機器を使用してはならない。

① タンパク質（カルモジュリン）の分析に関する以下の各問に答えよ。

I. 濃度が 1.0 mg/mL のカルモジュリンの水溶液を光路長 1.0 mm のセルに入れて波長 280 nm の光を当てると、水のみを測った場合に比べて、セルを通過した光の強度は 10% に減少した。カルモジュリンの分子量は 17,400 である。

1) 波長 280 nm におけるこの試料の吸光度、および、カルモジュリンのモル吸収係数を求めよ。

2) この試料を光路長 5.0 mm のセルを用いて分析したときの透過率を求めよ。

II. カルモジュリンはミオシン軽鎖キナーゼ、および、カリウムチャンネルと相互作用する。

1) 遠紫外領域の円偏光二色性スペクトルは生体高分子の機能構造解析に用いられるが、この波長領域の光のエネルギーは、分子のどのような状態遷移のエネルギー変化量に相当するのか述べよ。

2) カルモジュリンにカリウムチャンネルを加えて測定した遠紫外領域の円偏光二色性スペクトルは、両者をそれぞれ個別に測定した円偏光二色性スペクトルを足し合わせたものと同じであった。他方、カルモジュリンにミオシン軽鎖キナーゼを加えて測定した円偏光二色性スペクトルは、両者をそれぞれ個別に測定した円偏光二色性スペクトルを足し合わせたものとは異なった。どちらの場合も分子間には相互作用があるのに、結果が異なるのはなぜか、10 行程度で考察せよ。

III. カルモジュリンとミオシン軽鎖キナーゼの複合体を核磁気共鳴（NMR）法により調べた結果に関する以下の各問に答えよ。

1) L-アラニンのメチル基のプロトンの化学シフトは 1.39 ppm であり、カルモジュリンの 11 番目と 47 番目に位置するアラニン残基のメチル基のプロトンの化学シフトは、それぞれ、1.48 ppm と 1.37 ppm であった。このように、タンパク質分子内のアミノ酸残基の化学シフトは、アミノ酸単独で測定したときの化学シフトと比較して異なる場合がある。その原因を、プロトンのおかれた状態の違いに基づいて、高磁場（低周波数）側にシフトする場合と低磁場（高周波数）側にシフトする場合のそれぞれについて、10 行程度で述べよ。

2) ミオシン軽鎖キナーゼ共存下でカルモジュリンの NMR を測定したときは、カルモジュリンのみで測定したときに比べて、11 番目に位置するアラニン残基のメチル基のプロトンの化学シフトは変化したが、47 番目のアラニン残基のメチル基のプロトンの化学シフトは変化しなかった。考えられる理由を 2 つ、それぞれ 2 行程度で述べよ。

② ギブスエネルギー $G$ に関して、以下の各問に答えよ。

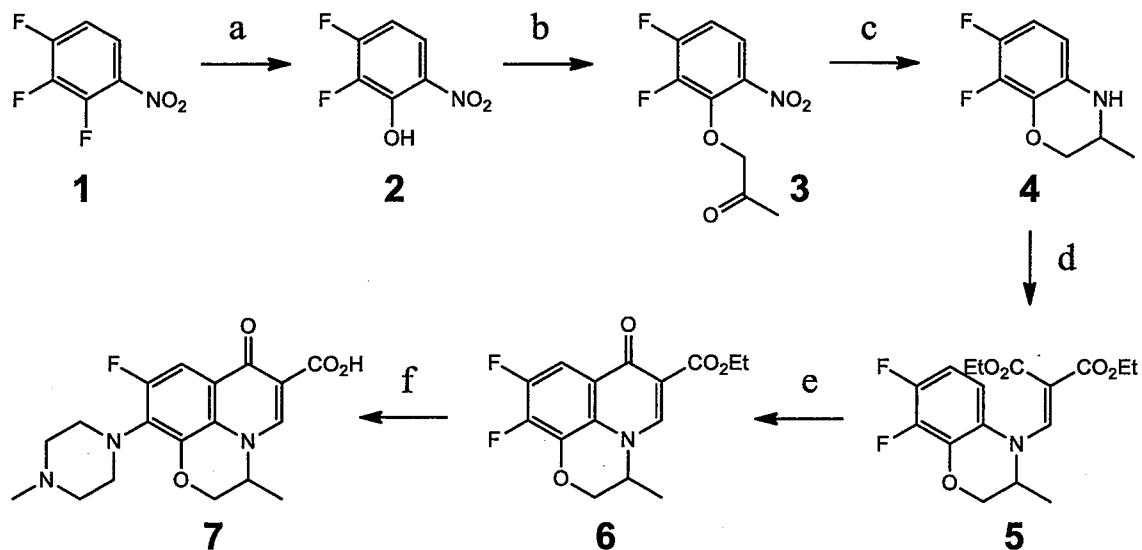
I. ギブスエネルギー $G$ の定義を記せ。ただし、系のエンタルピーを $H$ 、温度を $T$ 、エントロピーを $S$ とする。

II. 温度と圧力が一定のもと、ある過程に伴うギブスエネルギー変化は、その過程が行なえる膨張以外の仕事の最大値に等しいことを示せ。

III. 298 K、1 bar で1 mol のグルコースが酸化反応によって二酸化炭素と水に変化するときのギブスエネルギー変化を求めよ。ただし、この反応によるエンタルピー変化とエントロピー変化をそれぞれ  $-2808 \text{ kJ mol}^{-1}$ 、 $74 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  とする。

IV. 試験問題を30分間で解くのに必要な仕事を、脳がグルコースによりまかなうとすると、消費するグルコースの質量は少なくともどれだけか、問IIIで求めたギブスエネルギー変化を用いて計算せよ。ただし、脳はこの問題を解くのに  $20 \text{ Js}^{-1}$  でエネルギーを消費するとし、グルコースの分子量を180とする。

③ 次の図は、細菌の細胞壁の合成を阻害するオフロキサシン (7) という抗菌剤の合成法を示している。これらの反応に関する以下の各問に答えよ。



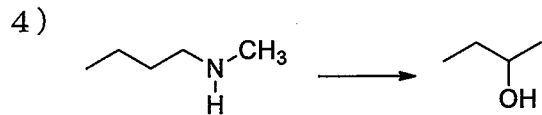
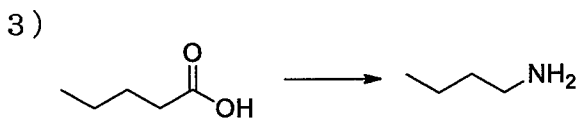
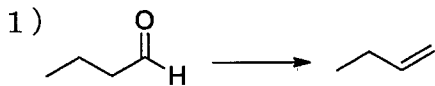
反応条件

a: KOH, b:  $\text{ClCH}_2(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , KI, 加熱, c: ラネーニッケル,  $\text{H}_2$ ,  
 d:  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ , 加熱, e: ルイス酸,  
 f: HCl, 加熱; *N*-メチルピペラジン, 加熱.

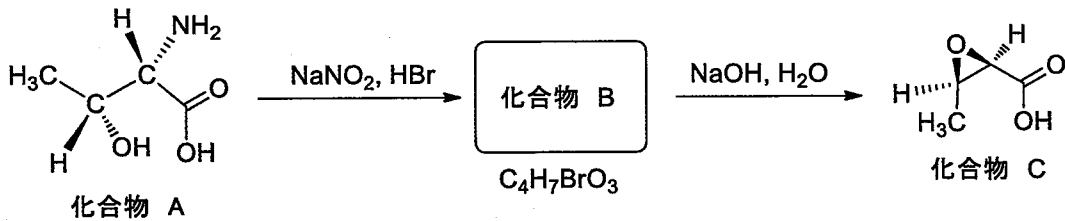
- 反応 a における位置選択性について化学構造式を示しながら説明せよ。
- 反応 b において、化合物 2 にまず  $\text{K}_2\text{CO}_3$  だけを添加すると塩を形成した。しかし、フェノールに  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を添加しても充分量の塩は形成しない。この違いを、フェノールの  $\text{p}K_a=10$ 、炭酸イオン ( $\text{HOCOO}^-$ ) の  $\text{p}K_a=10$  も考慮して化学構造式を示しながら説明せよ。
- 反応 c においてはまずニトロ基がアミノ基に還元される。その後の反応機構を描け。
- 反応 d の反応機構を描け。
- 反応 e の反応機構を描け。
- 反応 f における位置選択性を、化学構造式を示しながら説明せよ。

④ 以下の各問に答えよ。

I. 次の1)～4)のそれぞれについて、矢印左側の化合物から矢印右側の化合物を得るための合理的な合成経路を、用いる試薬とともに答えよ。合成経路は複数の反応を組合わせた多段階反応でもよい。

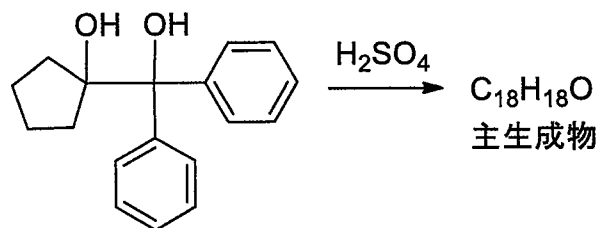


II. 下図は、化合物Aから化合物Bを経由して、化合物Cを立体選択的に得る反応の反応式である。以下の各問に答えよ。



- 1) 化合物Aの不斉炭素のそれぞれについて、立体配置を *R*、*S* 表記で示せ。
- 2) 化合物Aから化合物Bを得る反応の反応機構を、反応中間体および化合物Bの立体配置が明らかになるように描け。ただし、化合物Bは分子式  $C_4H_7BrO_3$  で表わされる化合物である。

III. 次の反応の予想される主生成物と反応機構を描け。ただし、主生成物は分子式  $C_{18}H_{18}O$  で表わされるカルボニル基を有する化合物とする。



⑤ 以下の各問に答えよ。

I. DNA と RNA の生合成は、一般的には鋳型を必要とし、ポリメラーゼによって触媒される。転写反応は、DNA を鋳型として RNA を合成する反応であるが、DNA をコピーする複製反応とは、いくつかの点で特徴的な相違がある。あなたが最も重要な相違点であると考えるところを指摘し、その生物学的意義を述べよ (3 行程度)。

II. 細胞内に多量に存在する、機能の異なる RNA 3 種類の名称をそれぞれ記せ。また、この 3 種類の中で、ノンコーディング RNA を示せ。

III. mRNA の生成過程や構造において、原核生物と真核生物の間で大きく違いが見られる。この相違点を説明せよ。また、真核生物の mRNA の生成過程における snRNA の役割を説明せよ (全部で 7 行程度)。

IV. 転写開始の制御は、遺伝子発現の制御機構と密接に関係している。大腸菌の乳糖オペロン (ラクトースオペロン) を例にして、遺伝子構造を説明しながら、原核生物の遺伝子発現制御機構を述べよ (5 行程度。必要であれば、文章に加えて図を用いても良い)。

V. miRNA と siRNA について、知るところについて述べよ。(3 行程度)。

⑥ 以下の各問に答えよ。必要であれば、説明文に加えて図を描いてもよい。

I. タンパク質分子間の相互作用を支配する非共有結合を2つ挙げるとともに、お互いの相違点を強調しながら、それら2つの非共有結合をそれぞれ3行程度で説明せよ。

II. 以下の翻訳後修飾が担う機能をそれぞれ2行程度で説明せよ。

- 1) ヒストンのメチル化
- 2) ユビキチン化
- 3) パルミトイル化 (アシル化の一種)

III. 細胞内にある2つのタンパク質が結合していることを検証するための実験手順は数多く確立されている。そのうち細胞内での結合を直接調べる実験方法を1種類、7行以内でできるだけ詳細に説明せよ。

IV. 転写因子Aは、細胞増殖を促進させる遺伝子群の転写を活性化させる原ガン遺伝子であり、体細胞ではAの活性は厳密に制御されている。この体細胞内でキナーゼBの発現を人為的にsiRNAで抑制させると、Aは異常活性化される。しかしながら、Aにはリン酸化部位は存在しない。以上の実験事実をもとに、A活性化の分子メカニズムに関する仮説を1つ、論理的に導け。