

27 大修

時間 午後1時30分～3時30分

専門分野 II

生体分子機能工学

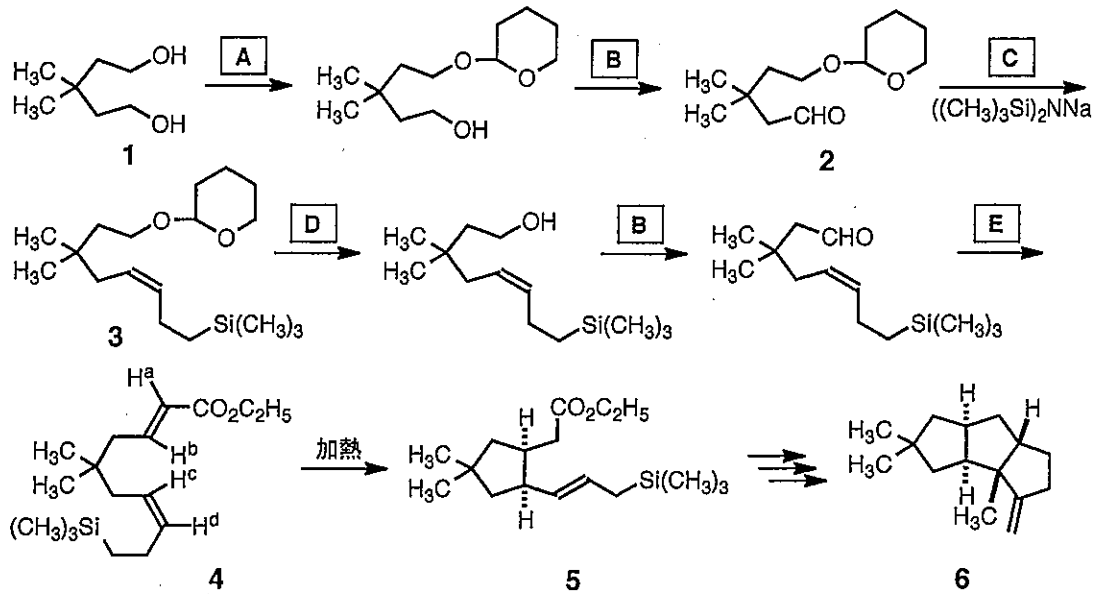
「解答始め」の合図があるまでこの問題冊子を開いてはいけません。

注意事項

1. 本冊子は11ページからなり、2ページ目に下書き用紙、3～10ページ目に問題、11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。

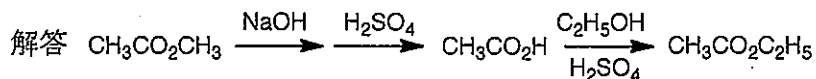
1. 有機化合物の合成に関する以下の問に答えよ。

[1] 下の式はテルペンの一種であるヒルステン **6** のラセミ体の合成経路の一部である。ただし **4** の構造式の一部の水素には、設問の都合上 a~d の記号を付してある。

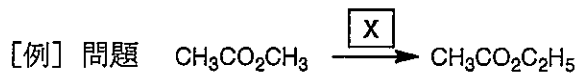


- (1) アルコール **1** の IUPAC 命名法による名称を記せ。日本語でも英語でもよいが、両者を混在させないこと。
 (2) アルコール **1** を、これに取り込まれる出発物質として炭素数 3 以下の化合物を用いて合成する方法を、以下の例にならって式で示せ。

[例] 問題 酢酸メチルから酢酸エチルを合成せよ。



- (3) **A** と **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、以下の例にならってその順に試薬を区切って記せ。また、溶媒や後処理についての記載は不要である。

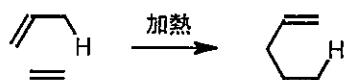


解答 X: (i) NaOH; (ii) H_2SO_4 ; (iii) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, H_2SO_4

- (4) **2** から **3** は、 $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_2\text{NNa}$ を塩基とする Wittig 反応である。**C** に適する化合物を構造式で示せ。
 (5) **D** と **E** に適する試薬を、必要な助剤があればそれとともに問 (3) にならって示せ。
 (6) **4** の H^a 、 H^b 、および H^c 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並べて示せ。また、そうなる理由を 2~3 行で説明せよ。

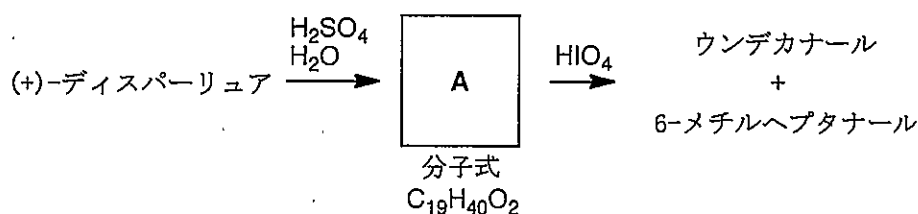
(問題 1 は次のページに続く)

- (7) 4 の 2 つのオレフィンの立体化学 (*trans* および *cis*) は、それに接続する水素 Ha~Hd を $^1\text{H NMR}$ 分光法で観測することにより決定できる。これについて 2~3 行で説明せよ。
- (8) 4 から 5 の変換は、次の反応形式により協奏的に進行する。4 から 5 を生成する過程を、立体化学を明示して図や式でわかりやすく示せ。



[2] (+)-ディスパーリュア ((+)-disparlure、分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}$) は、マイマイガ *Lymantria dispar* の雌が分泌するフェロモンである。当初、その構造が不明であったが、(+)-ディスパーリュアを希硫酸で処理すると、分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_2$ の化合物に変換され、次いで過ヨウ素酸 (HIO_4) を作用させると、ウンデカナールと 6-メチルヘプタナールを与えることがわかった。

- (1) 問題文中でディスパーリュアの前に付いている接頭語 (+) は何を意味するか。1 行で記せ。
- (2) 問題文中の下線部分を化学式で表すと以下ようになる。A に適する構造式を示せ。ただし、立体化学は明示しなくてよい。



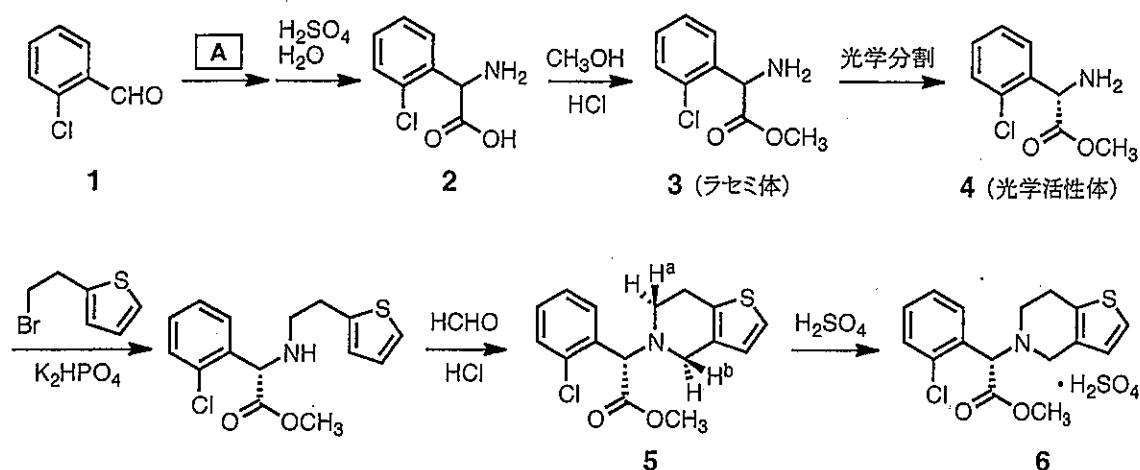
- (3) (+)-ディスパーリュアは、問題 (2) の変換によってウンデカナール側となる炭素に基づく立体化学が *S*、6-メチルヘプタナール側となる炭素に基づく立体化学が *R* である。(+) -ディスパーリュアの構造式を絶対配置がわかるように示せ。なお、(+)-ディスパーリュアを $^1\text{H NMR}$ 分光法 (溶媒: 重クロロホルム) により測定したところ、以下のような化学シフト (δ ppm) を示した。

0.84–0.91 ppm (multiplet, 9 H), 1.15–1.59 ppm (multiplet, 27 H), 2.88–2.93 ppm (multiplet, 2 H).

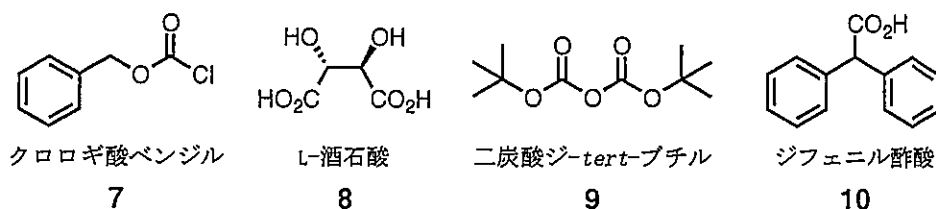
- (4) ラセミ体のディスパーリュアを合成する方法を、問 [1] (2) の例にならって式で示せ。ただし、ディスパーリュアに取り込まれる出発物質として、酸素およびハロゲン原子を含まない炭素数 12 以下の化合物を使用すること。なお、溶媒や後処理についての記載は不要である。

(問題 1 は次のページに続く)

[3] 下の式は抗血小板薬 **6** の合成経路を示したものである。ただし **5** 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) **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が、両者を混在させないこと。
- (2) **1** から **2** は、ストレッカー法によるアミノ酸合成である。**A** に適する試薬を示せ。
- (3) **1** から **2** において、**A** および希硫酸を作用させる段階の反応機構をそれぞれ示せ。
- (4) **3** から **4** は、**3** の光学分割である。以下の操作 (i)~(iv) で最も適切と思われるものを 1 つ選んで記号で示せ。なお、それぞれの操作で使用する試薬 **7**~**10** は下記に示してある。
 - (i) **7** を作用させてアミドに誘導し、シリカゲルによるクロマトグラフィーを行なった後に脱保護を行い、アミンを遊離させる。
 - (ii) **8** を作用させて塩を形成し、再結晶を行った後、アミンを遊離させる。
 - (iii) **9** を作用させてアミドに誘導し、再結晶を行なった後に脱保護を行い、アミンを遊離させる。
 - (iv) **10** を作用させて塩を形成し、再結晶を行った後、アミンを遊離させる。



- (5) **5** 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。

2. 以下の問に答えよ。

[1] 赤外分光に関する以下の問に答えよ。

(1) 赤外吸収スペクトルで用いる電磁波の波長域として最も適切なものを下の選択肢ア～オから選べ。

ア. $10^{-1}\text{m} \sim 1\text{m}$, イ. $10^{-3}\text{m} \sim 10^{-1}\text{m}$, ウ. $10^{-6}\text{m} \sim 10^{-5}\text{m}$,
エ. $10^{-7}\text{m} \sim 10^{-6}\text{m}$, オ. $10^{-12}\text{m} \sim 10^{-9}\text{m}$

(2) フーリエ変換赤外吸収スペクトルの測定装置では、インターフェログラムをフーリエ変換してエネルギーを横軸にとったスペクトルを得る。インターフェログラムとは何か。

(3) 赤外吸収分光では振動エネルギー準位間の遷移を観測する。ここでは、振動が力の定数 k をもった一次元の調和振動で近似できると仮定する。この近似の下では、振動エネルギー準位 E_v は、放物線型ポテンシャル上を動く粒子のシュレーディンガー方程式を解くことによって求められ、

$$E_v = \left(v + \frac{1}{2} \right) \hbar \omega \quad \text{①}$$

$$\omega = \left(\frac{k}{m} \right)^{1/2} \quad \text{②}$$

で与えられる。ここで、 v は量子数で $v=0, 1, 2, \dots$ の値をとる。また、 m は粒子の実効質量、 \hbar は $h/2\pi$ (h はプランク定数) である。以下の問に答えよ。

- (i) 赤外吸収スペクトルでは、どのような条件を満たす振動準位間の遷移が許容となるか。許容遷移に対する量子数の条件を記せ。
- (ii) エタノール $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ の OH 伸縮振動のピークとこの OH 基の水素を重水素に交換した OD 伸縮振動のピークでは、どちらが低波数側に現れるか。式①と式②に基づいて答えよ。
- (iii) エタノール $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ の OH 伸縮振動のピークは、液体状態では気相状態に比べ低波数側に観測される。その理由を式①と式②に基づいて答えよ。

(問題 2 は次のページに続く)

[2] ペプチド結合の π 電子分子軌道に関する次の問に答えよ。

通常、分子軌道計算では、核の位置を固定して電子に対するシュレーディンガー方程式を解く。ペプチド結合の最小モデルであるホルムアミドに対して、すべての原子が xy 平面上に存在すると仮定し、 π 電子を収容する分子軌道を C, N, O 各原子上の $2p_z$ 軌道の線形結合で近似した。その結果、次の3つの規格直交化された分子軌道が得られた。

$$\Psi_a = -0.792\chi_C + 0.516\chi_O + 0.326\chi_N$$

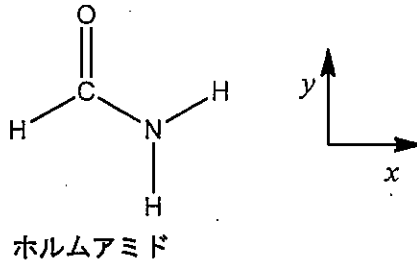
$$\Psi_b = +0.610\chi_C + 0.643\chi_O + 0.464\chi_N$$

$$\Psi_c = -0.566\chi_O + 0.825\chi_N$$

ここで、 χ_m ($m=C, O$ または N)は各原子上の規格化された $2p_z$ 軌道である。また、分子軌道の規格直交性より

$$\int \Psi_i \Psi_j d\tau = \begin{cases} 1 (i=j) \\ 0 (i \neq j) \end{cases}$$

ここで、 $d\tau$ は体積素辺を表し、積分は全空間にわたって行う。



以下の問に答えよ。

- (1) 分子軌道を求めるときに使う下線部の近似を何と呼ぶか。また、この近似が妥当と考える理由を述べよ。
- (2) この系には π 電子は何個あるか。
- (3) 上で示した3つの分子軌道の相対的エネルギーを推定し、それらをエネルギーの低い順に並べよ。そのように考えた理由も記すこと。
- (4) それぞれの分子軌道は何個の π 電子によって占有されているか。
- (5) 上の3つの分子軌道の一つを $\Psi_i = c_1\chi_C + c_2\chi_O + c_3\chi_N$ と書くことにする。ただし、 $c_1 \sim c_3$ は定数係数である。いま仮に、この分子軌道中に1個の電子が収容されているとすると、この電子が各原子上に存在する確率はいくらか。ただし、原子軌道間の重なりは無視できるものとする。すなわち、 $\int \chi_m \chi_n d\tau = 0$ ($m \neq n$)。

(問題2は次のページに続く)

- (6) 基底状態における N 原子上と O 原子上の π 電子密度を計算し、どちらが大きいか述べよ。
- (7) 今着目している系のハミルトニアンを \hat{H} としたとき、(5) の分子軌道 Ψ_i に対するエネルギー期待値の式を書け。ただし、原子軌道に関する積分を含んだ形にまで展開すること。
- (8) (7) で得られた式の中で原子 C と原子 N 間の結合の強さに寄与する項はどれか。この結果に基づいて、 Ψ_1 から Ψ_4 の分子軌道の中でペプチド結合の平面配座の安定性に寄与しているものを選べ。

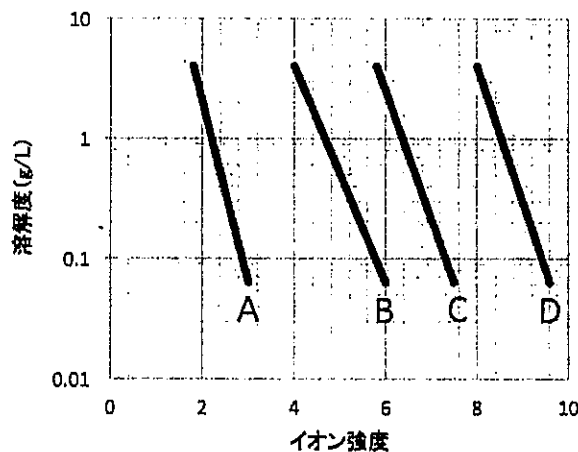
3. 以下の問に答えよ。

[1] タンパク質に関する問(1)～(4)に答えよ。

(1) タンパク質の分離に利用する性質は、(ア) 溶解度、(イ) 電荷、(ウ) 極性、(エ) 分子サイズ、(オ) 他の生体分子に対する結合特異性、などがある。次の①～⑧の精製法は、上記の(ア)～(オ)のどの性質に基づいているか、最も関連深いものを一つ選択して答えよ。

- ①イオン交換クロマトグラフィー、②逆相クロマトグラフィー、③疎水相相互作用クロマトグラフィー、④アフィニティークロマトグラフィー、⑤超遠心分離、⑥限外ろ過、⑦等電点電気泳動、⑧透析

(2) 次の図は、4種のタンパク質A(分子量330 kDa)、B(分子量65 kDa)、C(分子量150 kDa)、およびD(分子量18 kDa)の硫酸アンモニウム水溶液に対する溶解度(g/L)を示す。これら4種のタンパク質(各0.1 g)を含む混合物を100 mLの水に溶解後、イオン強度を4、6および8にしたとき、それぞれのイオン強度で主に上清に含まれるタンパク質を記号で記せ。



硫酸アンモニウム水溶液に対するタンパク質の溶解度

(3) (2)の4種の混合物からゲルろ過クロマトグラフィーを用いて各タンパク質を単離するとき、使用するゲルろ過剤の排除限界分子量(kDa)として最も適したものを(i)～(iii)より選択して記号で記せ。また、そのときのタンパク質の溶出順序を早いものから記せ。

- (i) 10、(ii) 100、(iii) 1000

(4) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動におけるSDSの役割を4行程度で述べよ。

(問題3は次のページに続く)

[2] マウスの横紋筋、平滑筋、脳から全 RNA を調製した。これに関連した問 (1) ~ (6) に答えよ。

- (1) 調製した全 RNA を 1% アガロースゲル電気泳動した。そのゲルを臭化エチジウム溶液に浸し、UV 光を照射したところ、すべての試料において*スミアの中に 3つの明確なバンドが観察された。これらのバンドは、tRNA、rRNA、mRNA のうち、どれであるかを記せ。
*スミア：明確なバンドではなく、幅広くなっているさま。
- (2) 一般的な mRNA の 5'末端にある特徴的な構造は、何と呼ばれているか記せ。さらにその化学構造式も記せ。ただし、立体化学を明示しなくてよい。
- (3) (2) の特徴的構造の主な役割を 2つ記せ。
- (4) 一般的な mRNA の 3'末端側の特徴を記せ。さらに、主な役割を 1つ記せ。
- (5) (4) の特徴を利用して、(1) の中から mRNA のみを単離したい。どのような手法があるか 1行程度で記せ。
- (6) 横紋筋、平滑筋、脳における α トロポミオシンの分子量は異なっている。異なる分子量のタンパク質が産生される機構について 2行程度で記せ。

[3] 次の文章を読み、問 (1) ~ (5) に答えよ。

生体膜の基本構造は脂質二重層からなり、それを構成している脂質の主要成分は、リン脂質とコレステロールである。生体膜の脂質二重層には、多くの種類の膜貫通タンパク質や表在性膜タンパク質などが組み込まれている。膜は小さな分子は通すが、大きな分子や極性があるものは通さないなど、通過する分子を制限することで細胞内の恒常性を維持している。そのまま膜を通過することができないイオンおよび分子は、膜を貫いて存在する輸送タンパク質を利用して、膜を通過する。細胞内で作られ、細胞外に分泌されるタンパク質も、自由に膜を通過することはできない。分泌タンパク質は、細胞内に留まるタンパク質とは異なる経路で翻訳・輸送される。

- (1) 以下のイオンおよび分子の中で、下線に当てはまるものを全て記せ。
インスリン、カルシウムイオン、グリシン、グリセロール、グルコース、酸素、水素イオン、ステロイドホルモン、メタン、窒素、尿素
- (2) 水分子が細胞膜を通過する主な機構が 2つある。各々 1~2行で記せ。
- (3) 分泌タンパク質が翻訳されるリボソームが局在するオルガネラの名称を記せ。
- (4) 分泌タンパク質が翻訳され、細胞外に運ばれるまでの過程を 5行程度で記せ。図を用いて説明してもよい。
- (5) 任意の分泌タンパク質 A の cDNA を改変して細胞内で発現させ、細胞外に放出されないようにしたい。その手法について一例を挙げ、① 分泌タンパク質 A の cDNA をどのように改変するか、また、② その改変を行った結果、分泌タンパク質 A は細胞内のどこに局在するようになるか、各々 1~2行で記せ。