

平成25年度
名古屋大学大学院創薬科学研究科
入学試験問題
専門科目

平成24年8月16日(木)
13:00~15:00(120分)

注意事項

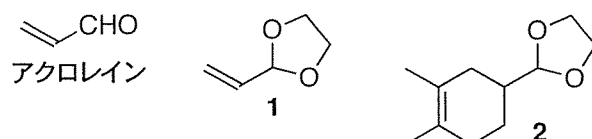
1. 試験開始の合図があるまでは、この問題冊子を開いてはいけません。
2. 試験終了時刻まで退出できません。
3. 解答用紙の所定欄に受験番号を記入してください。
(氏名を記入してはいけません。)
4. 有機化学系科目(問C・問D・問E)、生物科学系・分子構造学系科目(問F・問G・問H)の計6問から3問を選択してください。
5. 選択した問題番号を解答用紙の所定欄に記入してください。
6. 試験問題1問につき、解答用紙1枚のみを使用してください。
(例:問Cで解答用紙1枚を使用)
解答用紙1枚には、複数の試験問題の解答をしないでください。
裏面は使用しないでください。
7. 解答には黒の鉛筆かシャープペンシルを使用してください。
8. 解答用紙は試験終了後にすべて提出してください。
9. 問題冊子、草稿用紙は試験終了後に持ち帰っても構いません。

有機化学系

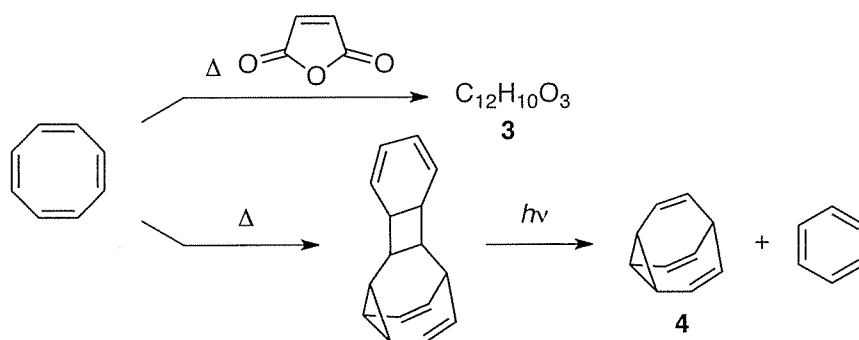
問 C

(1) 以下の問いに答えよ.

- (a) 酸性条件下, アクロレインとエチレングリコールからアセタール **1** を生成する反応の機構を, 電子の流れがわかる巻き矢印を用いて段階的に示せ.
- (b) アセタール **1** と 2,3-dimethyl-1,3-butadiene を 100 °C に加熱しても, Diels-Alder 反応はほとんど進行しない. 一方, 同じ反応系でプロトン酸触媒を加えると, ジクロロメタン中 0 °C でも Diels-Alder 生成物 **2** が得られる. 反応機構を示しこの理由を説明せよ.



(2) 次の反応式に関する以下の問いに答えよ.



(a) 次の反応生成物の構造を, 立体化学がわかるように描け.



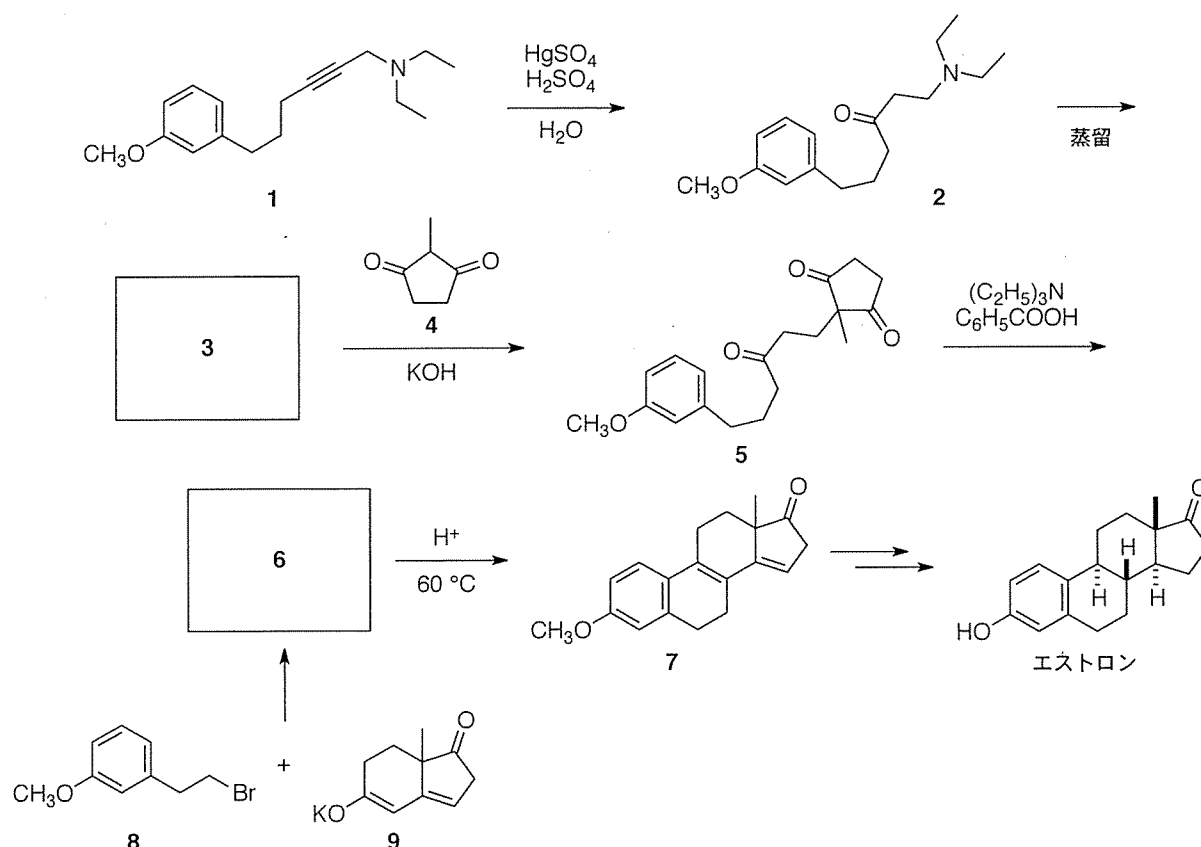
(b) 上式の生成物 **3** の構造を, 立体化学がわかるように描け.

(c) 上式の化合物 **4** の ^1H 核磁気共鳴スペクトルにおいて, 低温では複数本のシグナルが観測されるが, 高温では 1 本の鋭いシグナルのみが観測される. その理由を説明せよ.

有機化学系

問 D

ステロイドホルモンの1つであるエストロンの合成に関する以下の問いに答えよ。

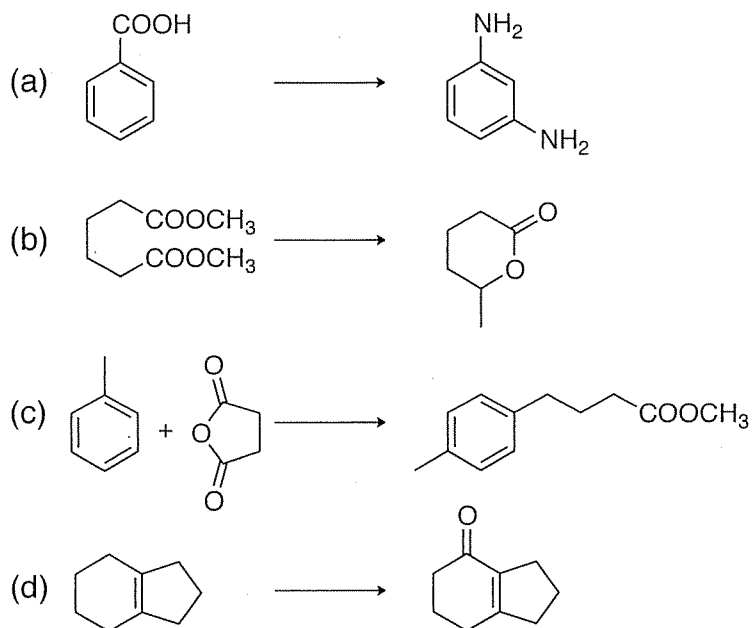


- (1) 化合物 1 から化合物 2 を得る反応の機構を示せ。
- (2) 化合物 2 を加熱（蒸留）すると化合物 3 が生成する。化合物 2 は 1710 cm^{-1} に赤外吸収帯をもつが、化合物 3 は 1680 cm^{-1} に吸収帯をもつ。さらに化合物 3 に対し、スキームの条件で化合物 4 を作用させると化合物 5 が得られる。化合物 3 の構造式を描け。
- (3) 化合物 6 は、化合物 5 からスキームで示した条件で得られるほか、化合物 8 と化合物 9 を反応させることでも合成できる。化合物 6 の構造式を描け。
- (4) 化合物 6 から化合物 7 を得る反応の機構を示せ。
- (5) 本合成で得られるエストロンはラセミ体である。不斉反応を組み込むことで光学活性なエストロンを得たい。どの段階で不斉反応を用いればよいか、例にならって記せ。[例：化合物 10 \rightarrow 化合物 11]

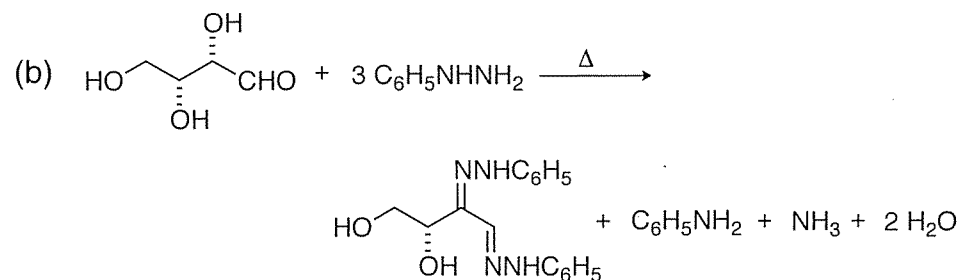
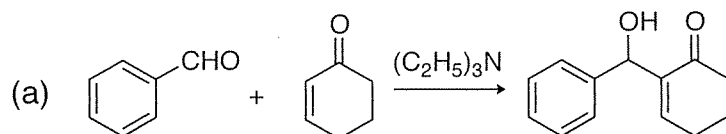
有機化学系

問 E

(1) (a)～(d) の変換を効率的に行う方法を記せ. 1段階とは限らない.



(2) (a) と (b) の反応の考えられる機構を電子の流れがわかるように記せ.



生物科学系・分子構造学系

問 F

問 F は 3 つの小問からなる。小問 F-1, 小問 F-2 を解答し, 小問 F-3 については, a から e の 5 問から 1 つを選択して解答せよ。なお, 問 F は問題数が多いので解答はつめて必ず表面 1 枚に記載せよ。

小問 F-1

アミノ末端 (N-末端) から, グルタミン酸 - アラニン - システインの順に並ぶトリペプチドの化学構造を描け。このペプチドの主鎖を構成する結合のうち, 水溶液中で自由回転が起こりにくい結合すべてに ↑ で印をつけよ。なお, 側鎖については印をつける必要はない。

小問 F-2

以下の文章を読んで, (1) ~ (3) に答えよ。

様々なタンパク質の立体構造を比べてみると, 2 種類の共通した折りたたみ構造がしばしば観察される。第 1 の折りたたみ構造は毛髪や爪, 角などに大量に存在するケラチンから見つかった (ア) と, 絹の主成分, フィブロインから見つかった第 2 の折りたたみ構造 (イ) が, 典型的 (ウ) 構造として知られている。この様に, タンパク質はいくつかの階層に分けて考えられ, アミノ酸の配列を示す 1 次構造から始まり, 1 本のポリペプチド鎖が折りたたまれて立体構造を形成する階層を示す (エ) 構造や, 複数のポリペプチド鎖の組み合わせでできている場合に (オ) 構造とよばれる階層も知られている。

- (1) (ア) ~ (オ) に当てはまる語句または数字を 1 つ記入せよ。
- (2) 膜タンパク質において, 脂質膜の中にある (脂質 2 重層を横断する) 部分は, 基本的に (ア) か (イ) の構造をとる傾向がある。その理由をポリペプチド鎖と細胞膜を構成する脂質分子の化学構造の特徴から 5 行以内で説明せよ。
- (3) 300 残基程度のアミノ酸からなるポリペプチド鎖は理論的には 10^{390} (20^{300}) 種類の異なるペプチド鎖が存在しうる。しかし, 自然界に見られる種類はこれよりはるかに少ない。その理由を 5 行以内で説明せよ。

小問 F-3

a

次の文章を読み、下記の問いに答えよ。

遺伝子の発現量は、各種の外界刺激に応答して調節される。この調節をつかさどるためには、プロモーターの他に調節 DNA 領域が必要で、ここには転写調節因子が結合する。大腸菌のラクトースオペロンはラクトースの取り込みと代謝に必要なタンパク質をコードしており、その発現は、培地のグルコースとラクトースの量によって制御される。

- (1) 上記の発現調節にかかわる正の転写因子と負の転写因子の名称をそれぞれ記せ。
- (2) 培地中のグルコースとラクトースについて、それぞれが、あり・なしの場合を考えると、グルコースとラクトースの有無によって4通りの組み合わせができる。4通りの組み合わせごとに、ラクトースオペロンの発現がどうなるかを記せ。その際、(1)で答えた正と負の転写因子がどのような具体的な働き方をするのかがわかるように記述すること。必要なら図示してもよい。

小問 F-3

b

次の文章を読み、下線部についての問いに答えよ。

マウスの肝臓細胞に含まれる酵素 X は、(1) 特定のアスパラギン酸残基が活性部位と考えられている。その遺伝子 (cDNA) を入手したので、遺伝子工学的な手法により、大腸菌で(2) 組換えタンパク質として発現させて精製した。今後はこれを抗原として(3) 抗体を得ようとしている。

- (1) アスパラギン酸の略号を 1 文字表記および 3 文字表記で記せ。
- (2) cDNA を用いて発現させた組換えタンパク質としての酵素 X は、活性を有することがわかった。特定のアスパラギン酸残基が活性部位であることを証明するために考えられる実験方法を、5 行以内で具体的に記述せよ。
- (3) 抗体を用いて、マウスの肝臓やそれ以外の組織に酵素 X が存在するかどうかを調べるための実験方法を 5 行以内で具体的に記述せよ。

小問 F-3

C

- (1) 細胞外マトリックスとして知られるコラーゲンについて次の(ア)～(カ)の中に入る適切な語句または数字を1つ記せ。
- (a) 典型的なコラーゲン分子は単一の(ア)が、(イ)本鎖らせん構造をとる。
 - (b) 結合組織においてコラーゲンを多く生産する細胞は(ウ)細胞である。
 - (c) コラーゲンは、(エ)、腱、皮膚、などの主要タンパク質である。
 - (d) コラーゲンと細胞の結合は、フィブロネクチンと(オ)との結合が仲介している。
 - (e) コラーゲンのうち、上皮細胞に極性を与えるのはコラーゲン(カ)型である。
- (2) 生体組織における細胞外マトリックスを可視化する際、数 nm～数十 nm までの分解能でタンパク質線維等の立体的な状態を観察するための顕微鏡にはどのようなものがあるか。その種類と観察原理について2行以内で述べよ。
- (3) ES 細胞とは何か。その正式名称(日本語でも英語でもかまわない)を記述するとともに、その作製法について3行以内で述べよ。

小問 F-3

d

タンパク質は生体内で機能するうえで、特定の立体構造に折りたたまれる必要がある。タンパク質を折りたたむのに使われる原子間の物理化学的な相互作用には、3種類の非共有結合性相互作用と、仮想的な力として「疎水力」（疎水性相互作用）がある。以下の問いに答えよ。

- (1) この3種類の非共有結合性相互作用について名前をすべてあげ、それぞれの性質について簡潔に説明せよ。
- (2) 疎水力とは何か、それがどうして仮想的な力なのかについて説明せよ。
- (3) タンパク質の折りたたみ構造をほどこく化学物質が知られている。例を1つあげ、その物質名（化学名）と化学構造を描き、それがなぜタンパク質の折りたたみ構造をほどくのかについて5行以内で説明せよ。

小問 F-3

e

以下の問いに答えよ。

- (1) タンパク質の結晶構造解析を行うためには、目的タンパク質が高純度に精製されている必要がある。これを確認するために、精製したタンパク質の SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) とゲル濾過クロマトグラフィーを行うことが多い。この 2 つの実験手法の原理をそれぞれ 5 行以内で説明せよ。
- (2) 細胞膜の片側から反対側へ無機イオンを透過させる機能をもつイオンチャンネルが、膜の単なる小孔とは異なる点を 2 点あげて簡単に説明せよ。
- (3) 神経細胞の軸索内を活動電位が伝わり、静止状態に戻るまでのメカニズムを以下の用語を用いて 5 行以内で説明せよ。なお、記述中に使用した各用語には最初に使用した箇所に下線を施せ。

用語：脱分極，電位依存性 Na^+ チャンネル，電位依存性 K^+ チャンネル，
 K^+ 漏洩チャンネル

生物科学系・分子構造学系

問 G

以下の文章を読み、問いに答えよ。

DNA 2重らせんは安定で、2本の DNA 鎖は塩基間にできた多数の (ア) 結合でしっかりと結びついている。DNA 複製開始時に DNA の 2本鎖が開き始める場所は (イ) と呼ばれ特別な塩基配列をもつ。ほとんどの細菌のゲノムは環状の DNA で (イ) は 1個である。これに対し、真核生物の (イ) は複数存在する。DNA 複製の中心的酵素は (ウ) で、これは元の DNA を鋳型にして新しい DNA 鎖を合成する反応を触媒する。具体的には (ウ) は DNA の (エ)' 末端にデオキシリボヌクレオチドの (オ)' リン酸基がホスホジエステル結合でつながる反応を触媒して、DNA 鎖の (エ)' 末端に順次デオキシリボヌクレオチドを付加する。このように (ウ) によるデオキシリボヌクレオチドの重合反応には方向性があるので、複製フォークにおける新規合成 DNA 鎖のうち 1本は連続的に合成され、もう 1本は、不連続に合成される。連続して合成される DNA 鎖を (カ) 鎖と呼び、不連続に合成される側の DNA 鎖を (キ) 鎖と呼ぶ。また、不連続に合成される短い DNA 断片は発見者の名前にちなんで (ク) と呼ばれる。

- (1) 上記文章中の(ア)～(ク)に入る適切な語句または数字を1つ記入せよ。
- (2) 真核生物の染色体が安定に複製され、有糸分裂によって娘細胞に分離分配されるには文章中の(イ)に加え、テロメアとセントロメアが必要である。テロメアとセントロメアの機能についてそれぞれ5行以内で説明せよ。
- (3) DNA 2重らせんの構造上の重要な性質の1つは、厳密な相補性をもつことである。この物理的相補性は転写産物(RNA)にも正確に反映される。遺伝子を解析する様々な技術の中には、この厳密な相補性を利用したものが多い。具体的な技術例を2つあげて、それぞれについて、どのような相補性に基づき何を解析することができる技術なのかを説明せよ。

生物科学系・分子構造学系

問 H

以下の文章を読み、問いに答えよ。

真核細胞には共通するいくつかの細胞小器官が存在する。(ア)は膜で包まれた迷路のような構造で、リボソームが表面に存在するタンパク質合成の場所である。(イ)は膜でできた平たい袋が重なった構造で、ここでは(ア)で作られたタンパク質を受け取り、細胞内の様々な場所や細胞外に送り出す。これらの細胞小器官で、合成されたタンパク質のほとんどは(a) 化学的な修飾を受ける。なお、作られたタンパク質が核や細胞膜、細胞外等、様々な場所へ区別されて輸送される過程では、多くの場合、(b) 合成されたタンパク質に含まれるアミノ酸配列によってその行く先が選別される。

その他、不規則な形で比較的小さな細胞小器官の(ウ)があり、(c) 多くの酵素を含んで細胞内消化の場所として不要な分子を分解する。また、(エ)は高度に特殊化した2重の膜構造で、独自のDNAを有するとともに、(d) 化学エネルギー産生の場である。

- (1) 上記文章中の(ア)～(エ)に入る適切な語句を1つ記入せよ。
- (2) 下線部(a)について、ここでタンパク質を変化(修飾)させる様式としては、どのような変化(修飾)があるか。1つあげて簡単に説明せよ。
- (3) 下線部(b)についてどのようなメカニズムで選別が行われているかを5行以内で記せ。
- (4) 下線部(c)について、この細胞小器官は内部が酸性に保たれている。そのメカニズムおよび存在する酵素の特徴を5行以内で記せ。
- (5) 下線部(d)について、化学エネルギー産生の場で作られる分子、および作られるメカニズムを5行以内で記せ。