

2022年度

名古屋大学 大学院創薬科学研究科 博士前期課程
入学試験問題

専 門 科 目

2021年8月18日(水)
13:00~15:00(120分)

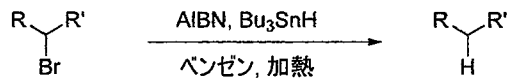
注意事項

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. 全ての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. 解答用紙の所定欄には、選択する問題の記号を記入してください。
有機化学系問題(問C・問D・問E)
生物科学系・分子構造学系問題(問F・問G・問H)
の全6問から計3問を解答してください。
5. 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で解答用紙を1枚使用)
解答用紙1枚には、複数の問題を解答しないでください。
解答用紙の枠内に収まるように記入し、裏面は使用しないでください。
6. 解答には黒の鉛筆かシャープペンシルを使用してはっきりと記入してください。
7. 解答用紙は試験終了後にすべて提出してください。
8. 問題冊子、草稿用紙は試験終了後に持ち帰ってもかまいません。

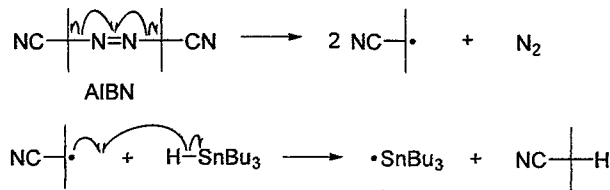
問 C

以下の (1) および (2) の問いに答えよ。

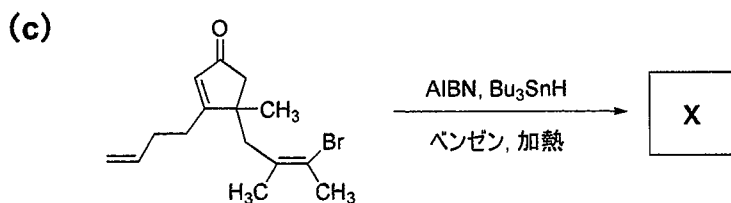
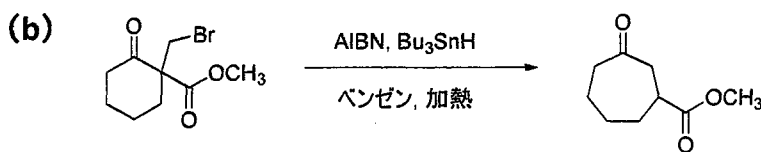
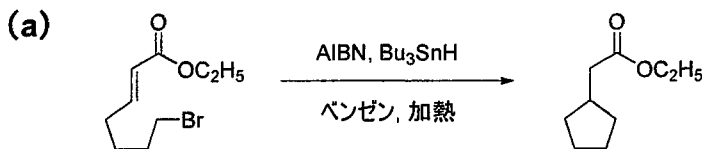
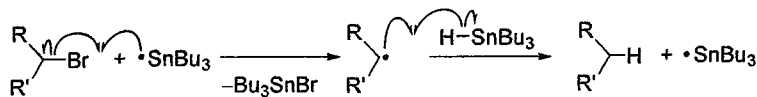
- (1) 臭化アルキルのベンゼン溶液にラジカル開始剤のアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) と水素化トリブチルスズ (Bu_3SnH , $\text{Bu} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) を加え、加熱還流すると、下記の開始、伝搬段階を経るラジカル連鎖機構で脱臭素化反応が進行することが知られている。これを参考にして、(a) および (b) の反応の伝搬段階の機構を示せ。また、(c) の反応では、X が主な生成物として得られた。X は、2 種のジアステレオマーの混合物である。X として適切な 2 種のジアステレオマーをそれぞれ立体化学のわかる構造式で示せ。



開始段階



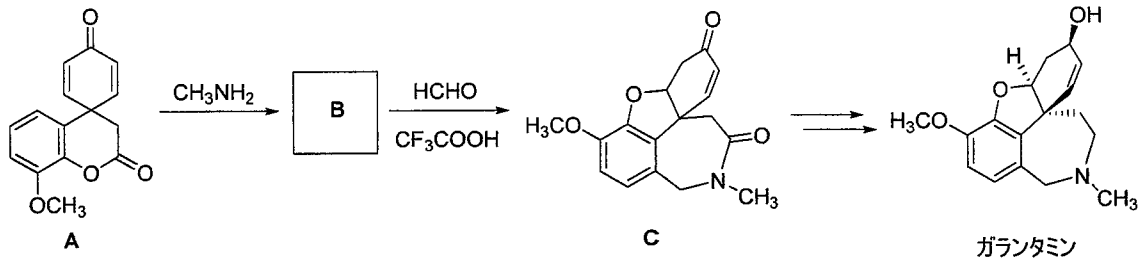
伝搬段階



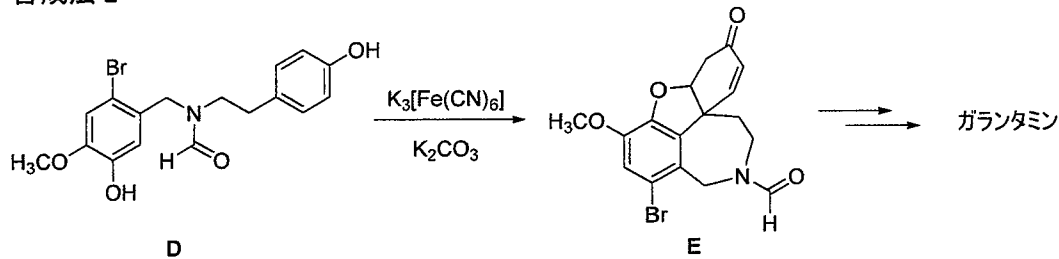
X は、 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ の分子式をもっていた。水素核磁気共鳴スペクトルにおいて、X に由来するすべての水素のシグナルは、化学シフト $\delta = 0 - 3.0$ ppm に観測された。

(2) ガランタミンの合成法 1 および 2 に関する (a) ~ (c) のすべての問いに答えよ。

合成法 1

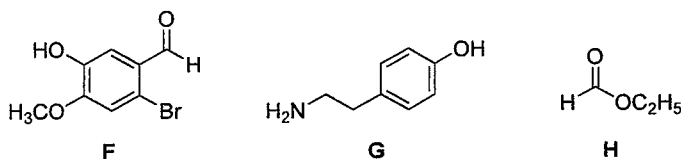


合成法 2

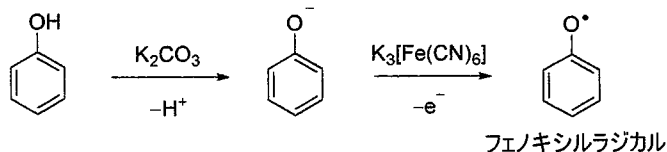


(a) 合成法 1 において、化合物 A をメチルアミンで処理すると、 $C_{16}H_{17}NO_4$ の分子式をもつ化合物 B が得られた。さらに B をホルムアルデヒドとトリフルオロ酢酸で処理すると化合物 C が得られた。A から B を経て C が生成する 2 段階の反応の機構を示せ。

(b) 合成法 2 において、化合物 D を合成する方法を記せ。化合物 F~H は、必ず用いるものとする。

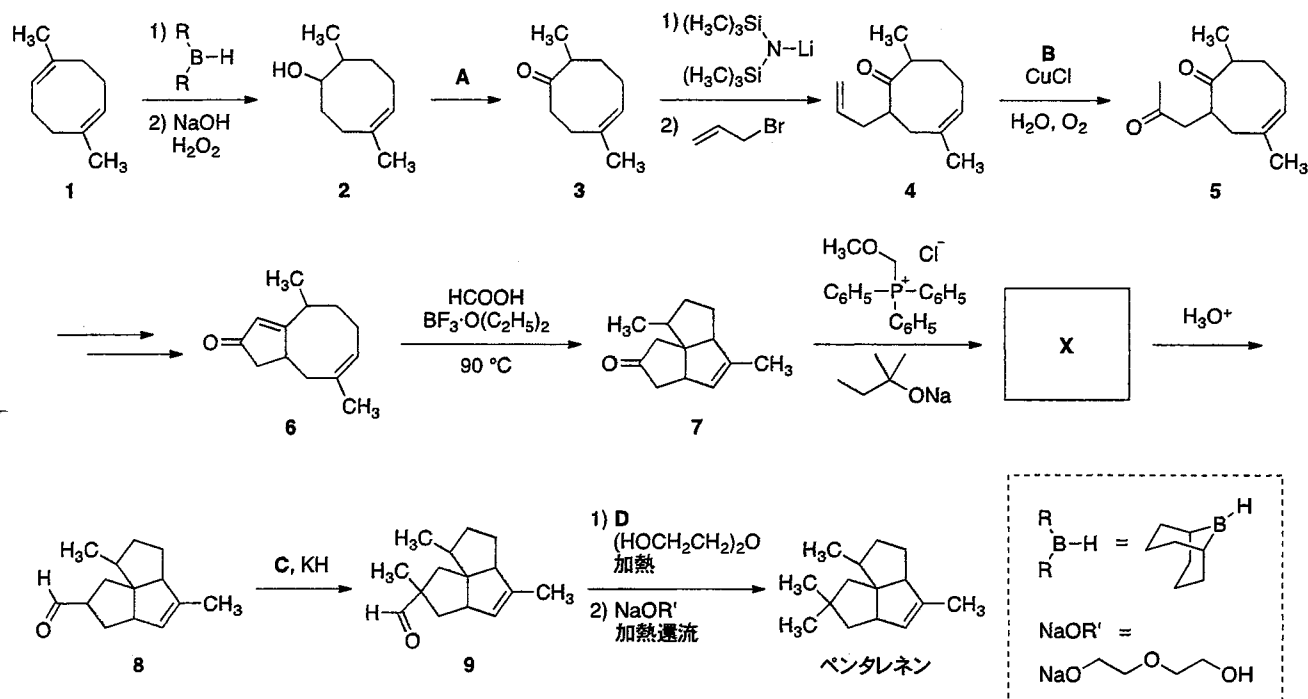


(c) 合成法 2 において、化合物 D を塩基存在下で過剰量の酸化剤フェリシアン化カリウム ($K_3[Fe(CN)_6]$) で処理すると化合物 E が得られた。フェノールを同様の条件に付すと、下記のように一電子酸化が進行しフェノキシラジカルが生成することが知られている。これを参考に、D から E が生成する反応の機構を示せ。



問 D

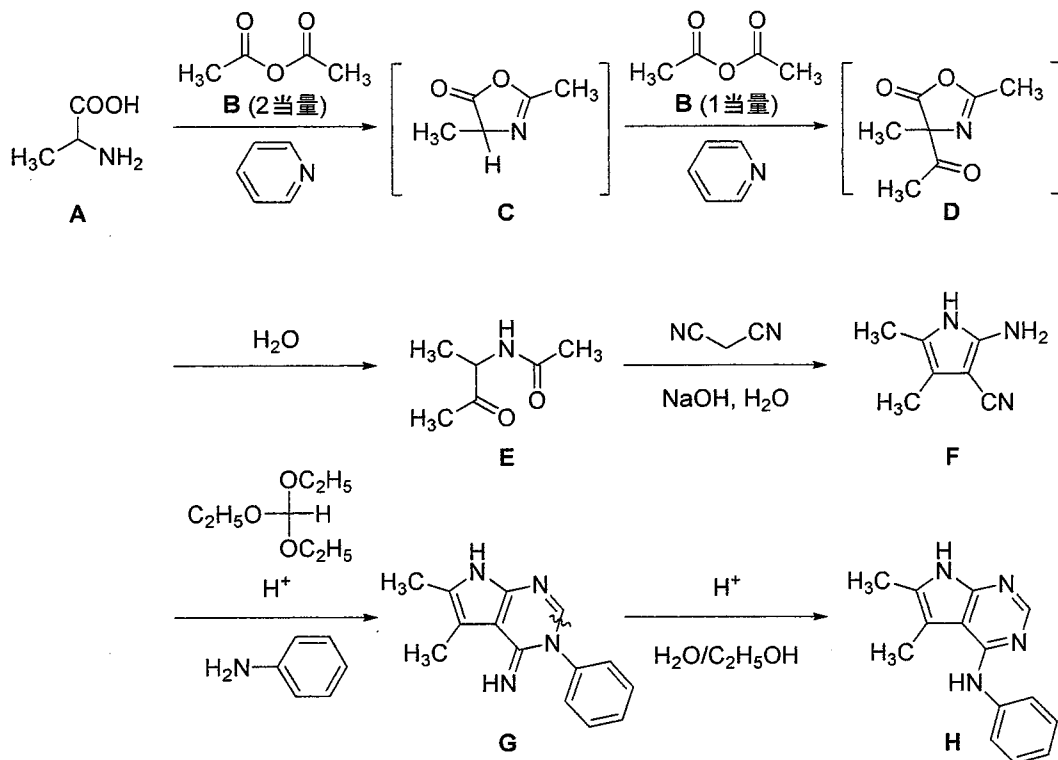
ペンタレネンの合成に関する以下の (1) ~ (9) のすべての問いに答えよ。



- (1) 化合物 1 を IUPAC 命名法に準じて命名せよ。
- (2) 化合物 1 をジアルキルボランと反応させたのち、水酸化ナトリウムと過酸化水素で処理したところ、化合物 2 を単一のジアステレオマーとして得た。化合物 2 の構造式を相対立体化学がわかるように示せ。
- (3) 化合物 2 から化合物 3 への変換に必要な反応剤 A を 1 つ挙げ、構造式で記せ。
- (4) 化合物 3 から化合物 4 への変換において、かさ高い強塩基で処理したのち、臭化アリルを作用させている。かさ高い強塩基を用いる理由を簡潔に述べよ。
- (5) 化合物 4 から化合物 5 への変換に必要な反応剤 B を記せ。
- (6) 化合物 6 から化合物 7 を得る反応の機構を示せ。
- (7) 化合物 7 を図の条件に付したところ化合物 X を得た。化合物 X を酸性水溶液で処理すると化合物 8 を与えた。化合物 X の構造式を記せ。
- (8) 化合物 8 から化合物 9 への変換に必要な反応剤 C の構造式を記せ。
- (9) 化合物 9 からペンタレネンへの変換に必要な反応剤 D の構造式を記せ。

問 E

以下の図はアラニン A からピロロピリミジン H を合成する経路を示している。以下の (1) ~ (6) のすべての問いに答えよ。



- (1) アラニン A に対して過剰量のピリジン存在下で 2 当量の無水酢酸 B を作用させたところ、中間体 C が生成した。この反応の機構を示せ。
- (2) 中間体 C に対して過剰量のピリジン存在下で、さらに 1 当量の無水酢酸 B を作用させたところ、中間体 D が生成した。本反応が進行する理由について、中間体 C の酸性度の高さに着目して説明せよ。なお、「芳香族性」および「 pK_a 」というキーワードを用いること。
- (3) 中間体 D から化合物 E を得る反応の機構を示せ。
- (4) 化合物 F から化合物 G を得る反応の機構を示せ。
- (5) 化合物 G から化合物 H を得る反応は、化合物 G の波線で示した炭素-窒素結合の開裂を経由することが知られている。この反応の機構を示せ。
- (6) 次の (a) ~ (c) の文章の正誤を判断し、正しい場合は「○」を記し、誤っている場合はその理由を述べよ。
 - (a) ピロールの窒素原子は sp^2 に混成し、ピロール平面内の sp^2 混成軌道に 1 組の孤立電子対が入る。このためピロールは強い塩基性を示す。
 - (b) ピロールの芳香族性はフランよりも高く、チオフェンよりも低い。
 - (c) 窒素原子は炭素原子よりも電気陰性度が高いため、ピロールにおいては窒素原子が相対的に電子豊富で、炭素原子が相対的に電子不足であるため、ピロールは求核剤の攻撃を受けやすい。

問 F

以下の (1) および (2) の問いに答えよ。

(1) 次の (a) ~ (c) の 2 つの用語について、2 行以内でその違いを中心に説明せよ。

- (a) 遺伝子型 (genotype) と表現型 (phenotype)
- (b) ラギング鎖とリーディング鎖
- (c) テロメアとセントロメア

(2) 以下の文章を読んで、(a) ~ (d) のすべての問いに答えよ。

ヒトのある組織由来の細胞株 Z において、選択的スプライシングにより 2 種類の mRNA が産生され、アミノ酸残基数の異なる 2 種類のタンパク質 A1 と A2 へ翻訳されるものとする。この時、A1 はあるシグナル伝達因子としての働きを有するドメインをもつタンパク質として翻訳されるが、A2 はそのドメインを欠いて翻訳される。また A1 と A2 の mRNA の配列の中で、翻訳される領域に相当する遺伝子配列 (coding sequence) の塩基の長さはそれぞれ約 2400 と約 1500 とする。

- (a) 一般にスプライシングで生じた mRNA は、その後リボソームに至るまでに、どこで、どのような修飾を受けるか。3 行以内で述べよ。
- (b) A1 と A2 がアミノ酸だけで構成される場合、およその分子質量はそれぞれいくらか。最も近い値の組み合わせ {A1, A2} を (i) ~ (iii) から選び、その根拠とした計算方法も示せ。

(i) { 80 kDa, 50 kDa } (ii) { 240 kDa, 150 kDa } (iii) { 800 kDa, 500 kDa }

- (c) A1 と A2 の mRNA 配列情報はすべて明らかになっている。細胞株 Z を用いて A1 のみの発現量を抑制しシグナル伝達におよぼす影響を調べたい。どのような実験方法が考えられるか。3 行以内で述べよ。

- (d) 特定の細胞だけで遺伝子が転写される調節機構について、次のキーワードの中から適当なものを用いて、4 行以内で説明せよ。なお選んだキーワードには下線を引くこと。

キーワード

クロマチン、アクチン、ヌクレアーゼ、ポリメラーゼ、トランスポーター、プロモーター、ユビキチン化、アセチル化

問 G

以下の (1) ~ (7) のすべての問いに答えよ。

- (1) 真核細胞ではタンパク質の活性を調節する方法の1つとして、セリン、トレオニン、チロシンなどのアミノ酸の側鎖のリン酸化がある。リン酸化されたトレオニンのアミノ酸側鎖の構造式を描け。
- (2) 環状 AMP (cAMP) は G タンパク共役型受容体 (GPCR) が細胞外シグナル分子により活性化されたときに生じる細胞内メッセンジャー分子である。
 - (a) cAMP の構造式を描け。
 - (b) cAMP の生成と分解に関与する酵素, X1 と X2 の名前を答えよ。ただし各酵素は下記の反応を触媒するものとする。また cAMP が活性化する酵素 X3 の名前を答えよ。



- (3) いくつかの GPCR は刺激に応じて細胞内でホスホリパーゼ C を活性化することが知られている。ホスホリパーゼ C の産物はさらに複数の経路で細胞内の他の酵素を活性化させる。ホスホリパーゼ C の下流で起こる現象を 5 行以内で説明せよ。
- (4) 受容体チロシンキナーゼ (RTK) は、特に細胞外の二量体型のシグナル分子による刺激に応じて、細胞内にシグナルを伝達する。シグナル分子の結合に伴い RTK の分子にどのような変化が起きることによってシグナルが伝達されるのか、3 行以内で説明せよ。
- (5) RTK の多くは単量体 GTP アーゼである Ras を活性化することが知られている。Ras は RTK からのシグナルを受け取り活性型と不活性型を行き来する分子スイッチである。この機構について下記キーワードをすべて用い、5 行以内で説明せよ。なおキーワードは何度用いてもよい。キーワードには下線をつけること。

キーワード

活性型 Ras, 不活性型 Ras, GTP, GDP, Ras-GAP, Ras-GEF

- (6) Ras は 30% 近くのがん細胞で変異が見つかっている。この変異型 Ras (常時活性型 Ras) はシグナル伝達を研究する便利なツールとしても頻繁に利用されている。常時活性型 Ras の利用法を、それがどのような変異をもつのかと併せて、3 行以内で説明せよ。
- (7) 植物ではエチレンが細胞外でシグナルを伝達する分子として働いている。エチレン受容体がエチレン応答遺伝子の発現を制御する際のメカニズムについて、3 行以内で説明せよ。

問 H

以下の (1) ~ (4) のすべての問いに答えよ。

- (1) 糖に対する非生物的な直接燃焼（火で燃やすような反応）と、細胞内における酸化反応とでは、放出される自由エネルギーの総量が等しいにも関わらず、反応の様相が大きく異なる。細胞内における糖の酸化反応は、どうして燃焼と違って有用なエネルギーを得ることができるのか、2つの反応を比較しながら4行以内で記せ。このとき、「活性化エネルギー」「体温」「活性運搬体」の3つのキーワードをすべて用いること。
- (2) 図1はクエン酸回路を簡略化した図である。

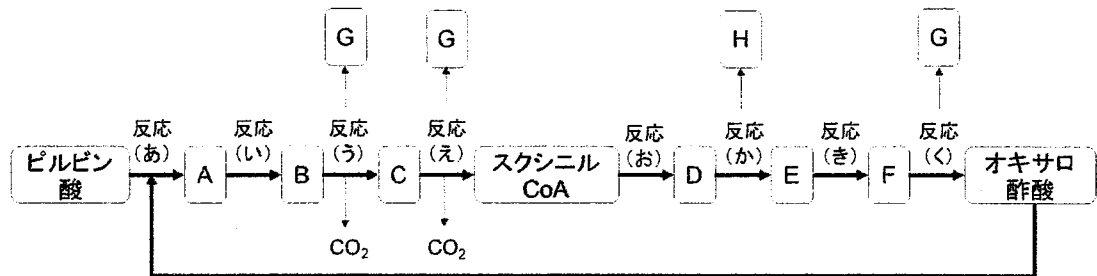


図1: クエン酸回路の簡略化図(A~Hは中間体または生成物を示し、矢印(あ)~(く)は反応を示す)

- (a) 図1のA~Hに該当する中間体または生成物の名前を記せ(Gについては生成物を2つ記せ)。また、酸化反応に該当する記号を反応(あ)~(く)から選びすべて記せ。
- (b) 図1の中で、同化に利用される中間体はどれか。該当するものを回路図内から1つ選び、その中間体がどんな分子の生成に寄与するか知るところを2行以内で記せ。なお、名前が既に記された中間体を選んでかまわない。
- (c) 図1の反応においてA~Fいずれかの中間体を大量に加えたとき、回路全体の反応にはどのような影響が見られるか、その理由と共に2行以内で記せ。
- (d) 図1の反応で得られた活性運搬体は、ミトコンドリア・マトリックスにおいてどのように用いられてATP生成が進むか、そのATP生成機構について「ミトコンドリアの膜」「プロトン駆動力」「ATP合成酵素」の3つのキーワードをすべて含めて4行以内で記せ。
- (3) 糖の酸化では、同じ乾燥重量の脂肪酸を酸化したときの約半分のエネルギーしか得ることができない。この理由を、糖と脂肪酸の構造の違いに基づき3行以内で記せ。
- (4) 発酵は、細胞にとって酸素なしでもエネルギーを生成する手段である。次の2つの発酵反応XおよびYでは、 NAD^+ をどのように再生させてATPの獲得につなげているか、各発酵反応について、ピルビン酸の利用を中心にそれぞれ2行以内で記せ。
- X: 酸素不足の状態に置かれた筋細胞における発酵
- Y: 嫌気的環境に置かれた酵母における発酵