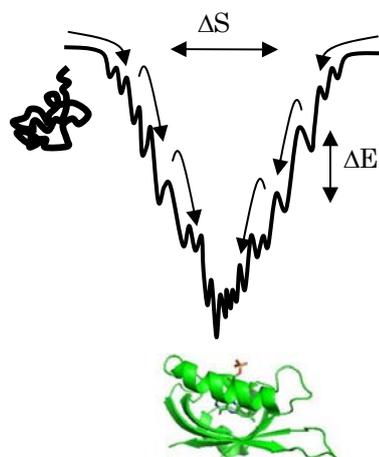


ディビジョン番号	1
ディビジョン名	物理化学

大項目	3. 凝縮系の物性と機能
中項目	3-6. 生物物理化学
小項目	3-6-10. 熱力学と生体分子

#### 概要（200字以内）

示差走査マイクロカロリーを始めとする熱力学量の測定技術の進歩により、タンパク質の構造変化に伴う熱力学量の小さな変化を精確に測定することが可能となり、その変化の符号や大きさと、構造形成の要因や分子間相互作用との相関、さらにはタンパク質-水溶液系の構造について多くの知見を得ることができるようになった。今後、ダイナミクスと熱力学が融合する分野が発展し、理論との融合により分子論的理解が深まるであろう。



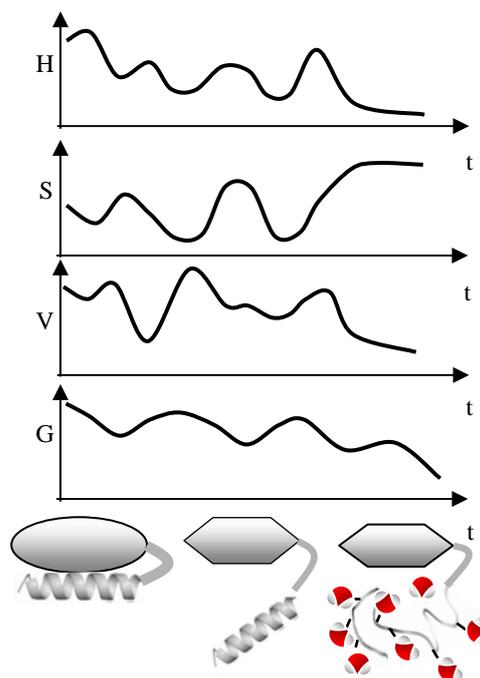
#### 現状と最前線

熱力学は、物理化学分野の成り立ちに大きな貢献を果たしてきたし、現在も化学、物理、工学、生物学にも大きな応用のある学問分野である。生体分子を理解する際にも、熱力学は大きな貢献をしてきた。溶液中のタンパク質は pH や熱など種々の外部条件の変化により構造変化を受ける。示差走査マイクロカロリーを始めとする熱力学諸量の測定技術の進歩により、タンパク質の構造変化に伴う熱力学量の小さな変化を精確に測定することが可能となり、その変化の符号や大きさと分子構造との相関、さらにはタンパク質-水溶液系の分子間相互作用について多くの知見を得ることができるようになった。特に、生体反応に直結する分子間相互作用を高感度に検出できるようになったのは大きな成果といえる。

タンパク質の立体構造を決定している主たる要因は、アミノ酸の配列順序と熱力学の法則であるが、近年、この分子論的解明が進んで、構造形成の理解に対しての進展が見られる。例えば、蛋白質の揺らぎや柔らかさについては、熱膨張係数や圧縮率の測定を通して調べられている。疎水相互作用は熱力学からその概念が出され、当初は水のエントロピー増加がその駆動力と考えられたが、近年は分散力の重要性が指摘されている。熱容量はタンパク質の変性などの過程で大きく変化し、その水分子との相互作用との関連で調べられており、最近でもその分子論的機構をめぐった議論が続いている。

構造形成過程であるフォールディング機構についても、その熱力学特性と関連つけて議論するのが本質的であることを示すモデルが提案され、熱力学的理解が進んでいる(概要図)。

個々のタンパク質構造だけでなく、タンパク質がどのように構造やエネルギーを変え、どのようにしてパートナーとなる分子を認識し、相互作用しあうのかという、分子間相互作用やダイナミクスを明らかにする上でも、熱力学量は重要な役割を果たすことが認識されはじめている。例えば、可逆反応においては、その平衡定数の温度や圧力依存性から、始状態と終状態のエンタルピー変化や体積変化が求められてデータが蓄積されている。こうした古典的手法では多くの不可逆反応での熱力学量測定は困難であったが、現在では、時間分解測定法の発展により、1方向への反応に現れる短寿命中間体についても測定が可能となりつつある。熱力学と分子モデルや統計力学を用いることで、生体内で働いている多くの反応機構の理解が進んでいる(図)。



反応とともに変わる熱力学量を追う事で分子間相互作用を含めたタンパク質反応の理解が可能となる

#### 将来予測と方向性

##### ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

今後もカロリメトリーの進展によって多くの生体分子の熱力学量が測定され、総合的な理解が進んでいくであろう。計算機の発展と共に、実験的に求められた熱力学量を、計算機シミュレーションにより厳密に再現することが可能になり、こうした計算化学と実験の相互的な発展によりタンパク質生物物理化学分野が進展するだろう。それとともに、反応中間体の性質を熱力学の立場から明らかにするための、時間分解能向上の努力が払われ、ダイナミクスと熱力学が融合すると思われる。

##### ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

蛋白質の構造の理解のため自由エネルギーを求めることが重要であるが、その自由エネルギーの見積もりは、多くの要因の足し合わせのため、かなり困難である。こうした制限を打ち破る実験的・理論的手法の進展があるだろう。特に水と自由エネルギーは、全自由エネルギー変化の重要な部分を占めているが、この評価法の研究が進展するであろう。

#### キーワード

タンパク質反応、時間分解熱力学、分子間相互作用、バイオセンサー、カロリメトリー

(執筆者： 寺嶋 正秀 )