

酵素の活性調節の Model

京大・理学部 多田宏子

§ 1. はじめに

生命のみごとさの一つは、その合目的な自動調節機構にあるといえる。個体、あるいは、細胞レベルにおいて、生命体は、その生命活動を維持する為の、様々な自動調節機構を備えている。生命体の構成、及び機能物質の代謝における制御、調節は、それらの基礎をなすものであり、代謝を司る、様々な酵素の活性調節は、それ故に、生体の自動調節の一つの基本単位ともいえる重要な役割を果たしている。酵素は、生体内の高分子触媒であり、無生物界における、無機、有機の触媒と比較して、非常に大きな基質特異性、触媒能をもつものであるが、生体内で酵素は、その大きな触媒能を、むやみやたらと発揮しては困るのであって、生命活動の維持の為に、必要な時に、必要な量だけ、反応を進行させるという調節、制御機能をも保存しなければならないのである。酵素レベルにおけるフィードバック制御は、大腸菌のアミノ酸代謝に関する酵素において、10数年前、Novick, Szilard, Umbergerらによって、相前後して発見され、それを契機として、多くの酵素において、活性調節の研究が、精力的に進められてきている。酵素の活性調節機能が、どのような機構によってもたらされるのかを明らかにすることが、生命現象の基礎的理解として重要であることは、言をまたないであろう。

ここでは、いくつかのサブユニットからなるオリゴマー酵素の活性調節の一側面を、Model的思考を含めて紹介し、更につけ加えて、酵素の活性調節におけるModel的思考の有効性と、その限界について述べてみたい。筆者の知見のなさによる勝手な独断も含まれることと思うが、各方面からの御意見、御批判をいただければ幸いである。

§ 2. 酵素の活性調節の一例 - ATCase.

酵素における活性調節の一例として、アスパラギン酸トランスカルバミラー

多田宏子

ゼ (ATCase) の調節制御作用を紹介する。1, 2) ATCase は アスパラギン酸とリン酸カルバミルとに作用して, アスパラギン酸カルバミルとリン酸を生じるが, この反応は, 生体における遺伝情報を担う DNA の構成素材の一つであるピリミジンの生合成系の初発反応であり, アスパラギン酸カルバミルは, つづく6段階の反応を経て, シチジン三リン酸 (CTP) となる。この最終生成物である CTP は, 過剰生産されると ATCase の活性を阻害し, CTP の生産を抑える働きをする。いわゆるフィードバック阻害である。図 1 にこの関係を示す。CTP は, ATCase の基質であるアスパラギン酸, 及びリン酸カルバミルとは全く異なる構造をもっており, ATCase の基質の結合部位への直接の結合による抵抗阻害とは異った機構による阻害作用であると考えられる。

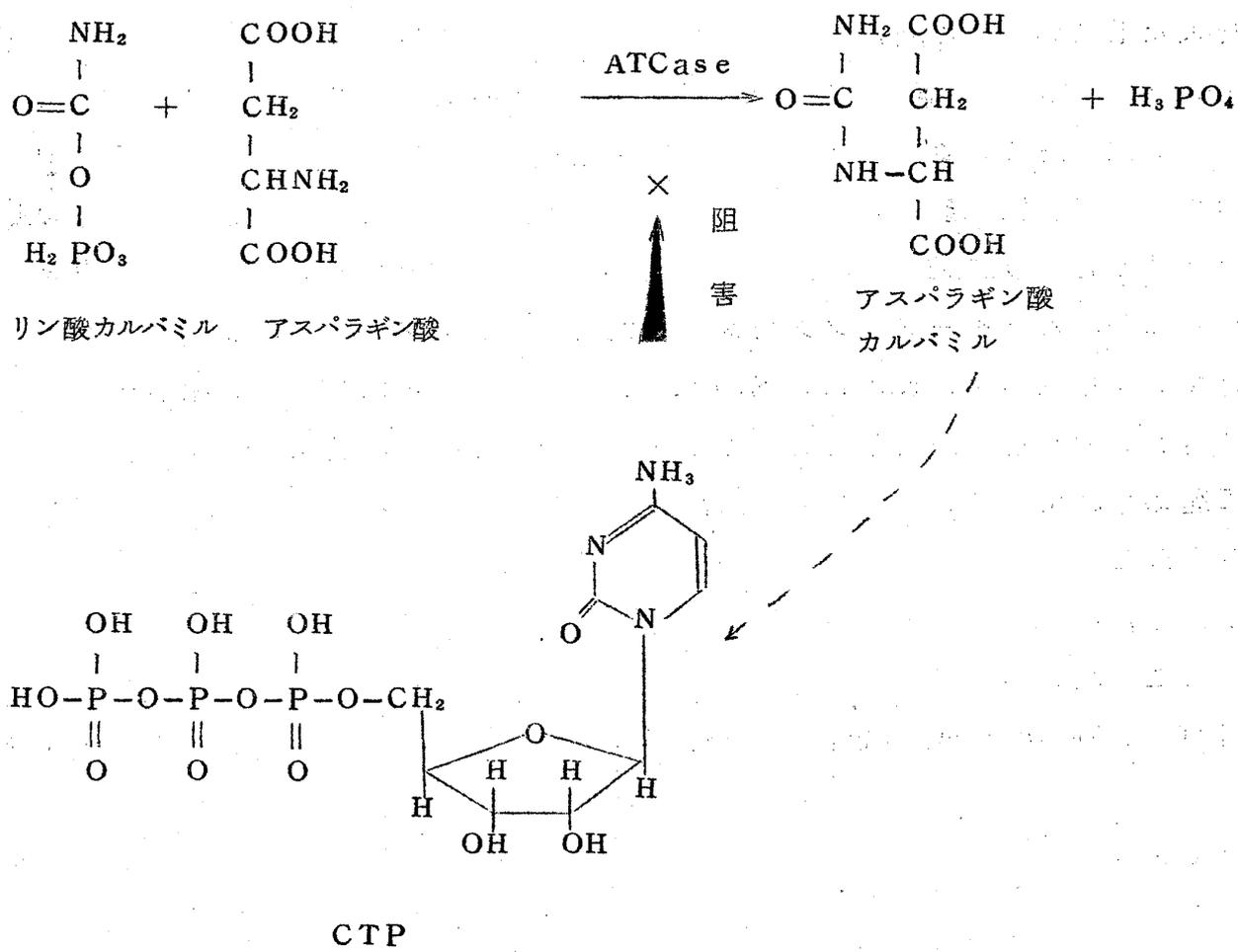


図 1. ATCase の作用と CTP のフィードバック阻害。

酵素の活性調節の Model

A T C a s e は分子量約 3 1 万のオリゴマー酵素であり、水銀処理によって容易に、大小 2 種のサブユニットに解離する。大きい方のサブユニットは分子量 9.6 万で、A T C a s e 1 分子中に 2 個含まれ、単独でも触媒活性を有するが、C T P によるフィードバック阻害は受けない。小さい方のサブユニットは分子量 3 万で、A T C a s e 1 分子中に 4 個含まれ、触媒活性は全くないが、C T P 結合部位をサブユニット 1 個当たり 1 つ有している。前者は触媒サブユニット、後者は制御サブユニットと呼ばれる。2 個の触媒サブユニットを混合しても会合しないが、制御サブユニットを混合しても会合しないが、制御サブユニットが存在すると会合して、触媒能力、制御能力を有する完全な A T C a s e がオリゴマーとして得られる。A T C a s e はオリゴマー酵素に特徴的にみられるシグモイド型の基質飽和曲線を示すが、C T P の添加により、触媒活性が下がると共に、このシグモイド性は更に強調される。触媒サブユニット単独の有する活性は、会合体としての A T C a s e の活性よりも高く、又、基質飽和曲線のシグモイド性は、全く認められない。これらのサブユニットの関係、及び各々の基質飽和曲線を、それぞれ表 1. 及び図 2 に示す。

表 1. A T C a s e のサブユニット

	分子量	S _{20,w}	C T P 結合能	触媒活性	C T P による フィードバック 阻害感受性
触媒サブユニット	9.6×10^4	5.8	-	+	-
制御サブユニット	3×10^4	2.8	+	-	-
完全な A T C a s e	3.1×10^4	1.17	+	+	+

多田宏子

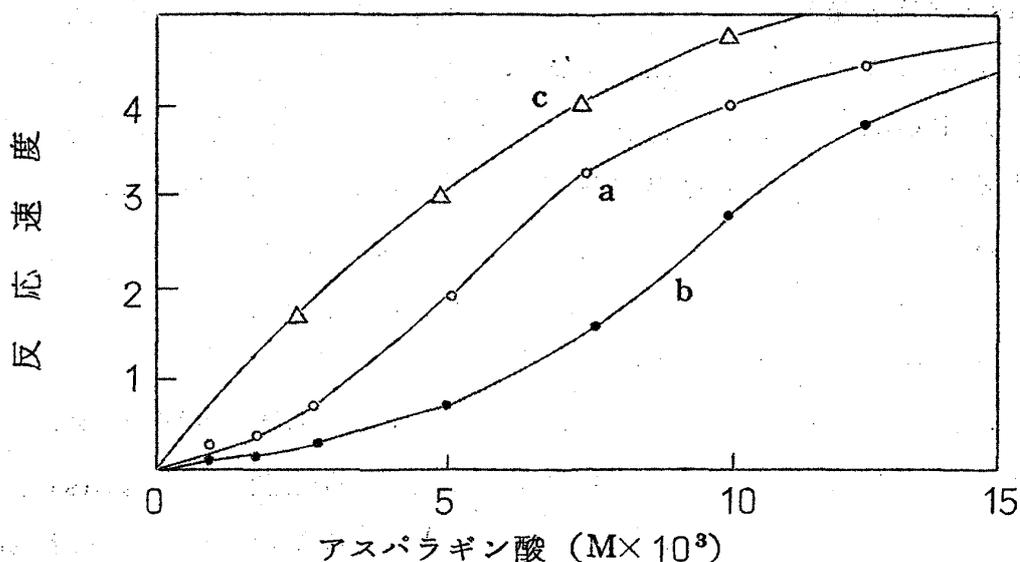


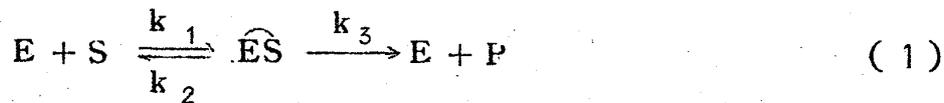
図 2. a 完全なATCase
 b CTPの存在下のATCase
 ($2 \times 10^{-4} \text{MCTP}$)
 c 単独の触媒サブユニット

ATCaseは触媒サブユニットと制御サブユニットの会合により、触媒活性が低下する代償として、制御能力を獲得しているものと考えられる。制御の機構は、今のところ、明らかにされていないが、制御サブユニットにCTPが結合することにより、酵素の何らかの構造変化が誘起され、触媒サブユニットにおける触媒能力が低下するのであろうと考えられる。ATCaseの構造変化は、SH基の反応性の変化、及び超遠心における沈降係数の変化等により観察されている。

§ 3. シグモイド性の意味

ここで、オリゴマー酵素における基質飽和曲線のシグモイド性の意味について考えてみたい。単独のモノマーよりなる酵素の基質飽和曲線の多くはMichaelis, Mentenによって定式化された型を示す。この式は、酵素による触媒反応が、まず酵素が基質と結合することによって、過渡的に、酵素と基質の複合体を形成し、これが一部分、分解して、生成物となり、再び酵素が遊離するという反応模式より誘導されたものである。酵素をE, 基質をS, 生成物

をPで表わすと、この模式は次のようにあらわされる。



ここで、 k_1 はEとSからESが出来る反応の、 k_2 はその逆反応の、 k_3 はESからPが生成される反応の、それぞれの速度定数である。今、酵素と基質の複合体ESの定常状態を仮定すれば、生成物Pが出来る速度 v は、基質Sの濃度の函数として、

$$v = \frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]} \quad (2)$$

$$V_{\max} = k_3 [E_0] \quad , \quad K_M = \frac{k_2 + k_3}{k_1} \quad (3)$$

で得られる。 $[]$ は濃度を、 $[E_0]$ は酵素の全量を表わす。(2)式がMichaelis-Menten型の基質飽和曲線である。前節のATCaseから解離された触媒サブユニットが単独で示す基質飽和曲線(図2のc)は、このMichaelis-Menten型であり、多くのモノマー酵素の基質飽和曲線は、この型を示す。いくつかのサブユニットよりなるオリゴマー酵素においても、サブユニット間に何らの相互作用も存在しない時には、基質飽和曲線は、このMichaelis-Menten型を示すはずである。然しながら、オリゴマー酵素の中には、前節のATCaseにみられるように(図2のa)シグモイド型の基質飽和曲線を示すものが多い。このことは、オリゴマー酵素の触媒過程においては、その各々のサブユニットが、単独には、原則的に、(1)式であらわされる反応模式に従うと考えるのは妥当ではあるが、オリゴマー酵素全体としての触媒過程においては、これらのサブユニット間に、何らかの相互作用が働いていることを意味するものである。

酵素の基質飽和曲線が、シグモイド型になることは、生理的に重要な意味をもつ。シグモイド型曲線は、基質濃度が低い時には、反応がほとんど進まず、ある閾値を越えると、急激に活性が増大するという協同現象を示しており、代謝調節におけるswitch“on”, “off”の機能を担いうるものである。前節のATCaseに対するCTPのフィードバック阻害作用は、このswitch“on”, “off”の閾値を変化させるものである。すなわち、CTPが過剰に生成され

多田宏子

た時には、この閾値を増大させることにより、同じ基質濃度における A T Case の活性を低下させるのである(図2)。

このような、サブユニット間の協同現象としてのシグモイド型の代表例は、ヘモグロビンの酸素吸着曲線において、古くから観察されている。ヘモグロビンは酵素ではないが、酸素分圧の高い肺内で酸素化され、分圧の低い末端組織で、脱酸素化されることによって、生体内の酸素の運搬を担う蛋白である。ヘモグロビン1分子は4個のサブユニットからなり、4個の酸素分子と結合する。この酸素吸着曲線は、図3にみられるように、酸素分圧に対して、典型的なシグモイド型を示す。一方、ヘモグロビンを形成するサブユニットの類似体と考えてよいミオグロビンの酸素吸着曲線は、図3にみられるように、Michaelis-Menten 型である。ヘモグロビンは、四量体の会合体を形成することにより、シグモイド型の酸素吸着能を持ち、switch “on”, “off” の機能を獲得することにより、生体内における酸素運搬の機能を円滑に行いうるのである。

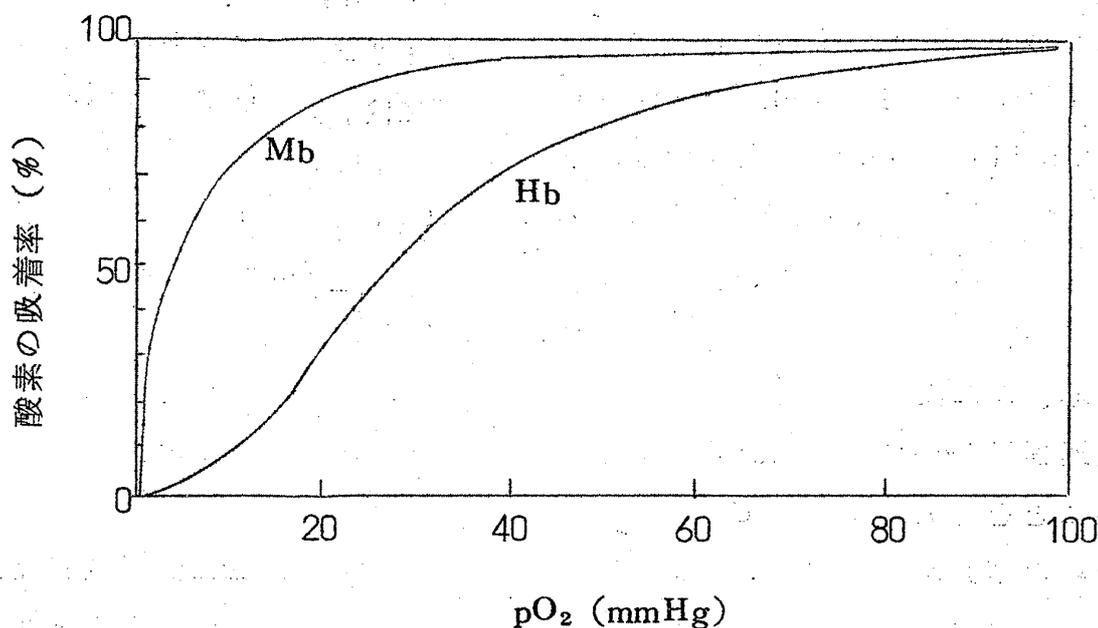


図3. ヒトのヘモグロビン(Hb)とウマのミオグロビン(Mb)の酸素吸着曲線。

酵素の活性調節の Model

このように、オリゴマー-酵素の活性調節において、シグモイド性は重要な役割を果たし、inhibitor は、このシグモイド型を強調し、activator は、このシグモイド型を Michaelis-Menten 型に変化させる。従って、このシグモイド性が、サブユニット間のどのような相互作用によって実現されるのか、又、effector による型の変化が、どのような機構により実現されるのか、をつきとめることは、酵素の調節制御作用の機構を知る上で、1つの基本的問題であると考えられ、いくつかの作業仮説が立てられてきた。

§ 4. オリゴマー-酵素の Model

シグモイド型の基質飽和曲線を示すオリゴマー-酵素に対して、Monod らは、アロステリック酵素の Model を提出した。^{4,5)} 現在、アロステリックという概念は、多様な意味に用いられている。これは、この概念の提唱者である Monod ら自身の定義が変化してきた為であるが、その推移については総説があるので、⁶⁾ 省略して、三種の定義を、次に述べる。

- i) 基質と全く構造を異にする化合物 (アロステリック effector) が、酵素の基質結合部位と異なる部位 (アロステリックサイト) に結合することによる酵素活性の制御 (フィードバック制御)。
- ii) 酵素の基質結合部位以外への、基質以外の化合物の結合によってひきおこされる酵素分子と活性中心の立体構造の変化による酵素活性の制御 (コンホメーション変化)。
- iii) サブユニットの会合体であるオリゴマー-酵素における、サブユニット間の相互作用の仕方が、effector により変化することによる酵素活性の制御 (シグモイド性)。

これらの三種の定義は、互いに全く独立のものではなく、アロステリック効果と呼ばれる現象の各側面を捉えたものである。実際に多くのアロステリックと呼ばれる酵素は、これらを重複した性質を持っている。

Monod らは、シグモイド型を説明するものとして、(iii) の定義のサブユニット (Monod らは、これをプロトマーと呼んでいる。) の会合体としてのオリゴマー-酵素を大前提とし、(ii) の構造変化をとり入れた Model を提出した。⁵⁾ 以下、Monod らの Model を紹介する。

多田宏子

酵素はいくつかのプロトマーの会合体であり、各々のプロトマーは1個の基質結合部位を有し、結合能の異なる2つの立体構造、R状態とT状態をとりうるとする。更にもう1つの大きな仮定は、基質吸着過程、立体構造の変化過程を通じての酵素の立体構造に関する対称性の保存である。つまり、1つの酵素内において、プロトマーは、その全てがR状態であるか、又はその全てがT状態であるかの何れかしか許されず、R状態のプロトマーと、T状態のプロトマーが混合した酵素は許されない。この立体構造に関する対称性の仮定は、プロトマー間の構造変化に対する、強力な相互作用を要請するものであり、これが、オリゴマー酵素の基質飽和曲線が、シグモイド型になる最大の原因である。

プロトマーにおける基質を結合していない時のR状態をT状態のエネルギーの差をEとし、各状態での基質吸着によるエネルギー変化を、それぞれ、 ϵ_R 、 ϵ_T とすると、プロトマーのエネルギー準位は、模式的に、図4で表わされる。R₀、T₀は、基質を結合しないR、T状態を、R_s、T_sは、基質を結合したR、T状態をあらわす。n個のプロトマーからなる酵素の基質吸着の度合い \bar{Y}_s は、基質の濃度Sの函数として、

$$\bar{Y}_s = \frac{L C \alpha (1 + C \alpha)^{n-1} + \alpha (1 + \alpha)^{n-1}}{L (1 + C \alpha)^n + (1 + \alpha)^n} \quad (4)$$

で得られる。ここで

$$\left. \begin{aligned} L &= \exp(nE/kT) \\ \alpha &= S \exp(\epsilon_R/kT) \\ C &= \exp\{(\epsilon_T - \epsilon_R)/kT\} \end{aligned} \right\} \quad (5)$$

であり、Lはオリゴマー酵素としての、T・R状態の重みの比を、 α はR状態での基質の吸着の重みを、Cは、T・R状態での基質の吸着の重みの比を、それぞれ表わす。

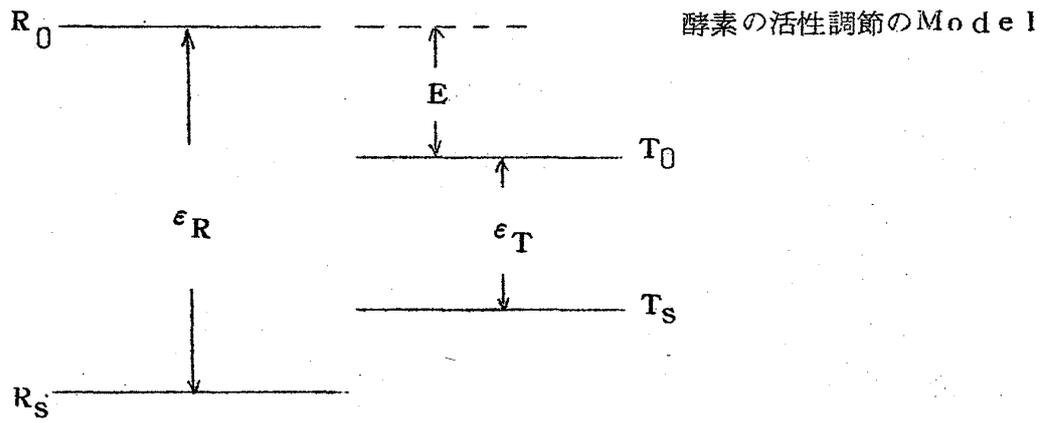


図4. プロトマーのエネルギー準位

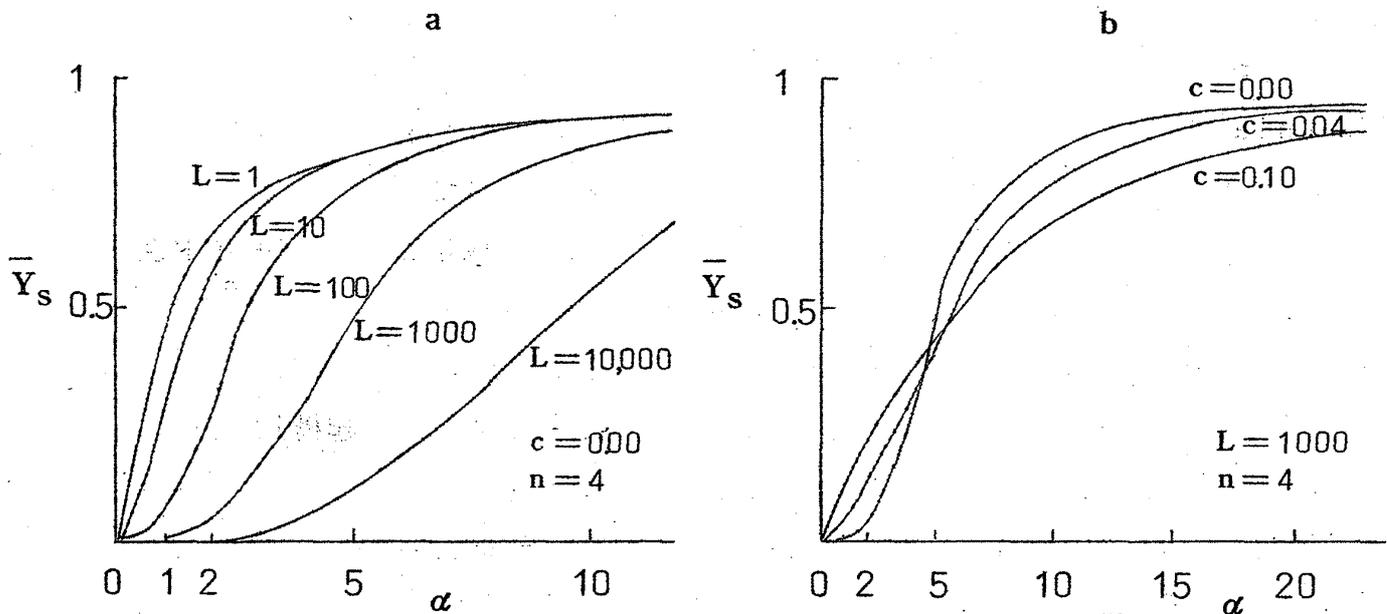


図5. Monod らのModel での基質吸着率 \bar{Y}_s と α の関係, (a) L の変化, (b) C の変化

図5は \bar{Y}_s と α の関係を, $n = 4$ の時, L, C の各々の値の変化に対して示したものである。図から明らかなように, $L \gg 1$ であるほど, 又 $C \rightarrow 0$ であるほど, 曲線はシグモイド性が強調される。このことは基質と結合していない状態において, 二つの立体構造のエネルギー差が大きいほど, 又, 不安定な状態の基質吸着能が高いほど, 安定な状態のそれが低いほど, シグモイド性が強調されることを意味する。従って, シグモイド型を示す酵素においては, 基質濃度の低い時は, そのほとんどが, 安定な基質吸着能の低い状態 (図4では,

多田宏子

T状態)にあるが、基質吸着状態では、R状態の方が安定な為、基質濃度が、ある一定値を越えると、R状態が増加し、立体構造の対称性保存の為の、プロトマー間の相互作用により、R状態が急激に増加し、その結果、基質吸着の度合いは、急速に上昇し、基質飽和曲線が、シグモイド型を示すのである。ここで注意しなければならないのは、 $L \gg 1$, $C \rightarrow 0$ の条件をみたす二つの立体構造状態が存在しても、プロトマー間に相互作用がなければ、基質飽和曲線は、シグモイド型にならず、Michaelis-Menten型を示すことであり、シグモイド型をひきおこす力は、プロトマー間に働く、立体構造の対称性を保存する為の相互作用によるということである。Monodらは、更に、effectorの効果も、このModelにとり入れているが、ここでは省略させていただく。前述の原報をお読みいただきたい。

オリゴマー酵素のシグモイド型の基質飽和曲線を説明するものとして、KoshlandらによるModelがある。^{7, 8, 9)}その詳細は割愛させていただくが、MonodらのModelとの関連、差異を簡単に述べておく。MonodらのModelにおいては、酵素の立体構造の対称性の保存の仮定が、シグモイド性の最大の原因であったのに対し、KoshlandらのModelは、1つのプロトマーへの基質の結合が、そのプロトマーの構造変化をもたらし、更に隣接するプロトマーの、基質吸着能の高い状態への構造変化を誘起する(誘起構造変化)という仮定により、シグモイド性を獲得するものである。すなわち、MonodらのModelにおいては、オリゴマー酵素のプロトマーの全てが、T状態か、又は、R状態であるという、all or none的な構造変化が考えられたのに対し、KoshlandらのModelは、1つのオリゴマー酵素の中で、プロトマーは、連続的に、構造変化を起すと考えるのであり、MonodらのModelにおいて、除外された、オリゴマー酵素におけるT状態とR状態のプロトマーの混合形を許すものである。基質飽和曲線のシグモイド性は、プロトマー間の、立体構造による相互作用の強さによって決定される。いいかえれば、MonodらのModelは、KoshlandらのModelにおいて、プロトマー間の立体構造による相互作用が、同じ構造を安定化させるように働いた結果、混合状態が許されなくなった極限のModelであるとも考えられる。

§ 5. 相互作用の様式の検討

前節では、オリゴマー酵素における基質飽和曲線のシグモイド性に注目した議論を述べたのであるが、オリゴマー酵素の活性調節における協同現象として、別の側面から注目されることを、次に述べてみたい。

例えば、§ 2 で紹介した A T Case においてみられるように、完全な A T Case の触媒能は、シグモイド性を保有するかわりに、触媒サブユニットが単独にもつ触媒能に比べて低い(図 2)。同様のことはヘモグロビンにおいてもみられ、ヘモグロビンを形成するサブユニット 1 個当りの酸素吸着能は、機成サブユニットの類似体と考えられる単独のミオグロビンのそれに比べて低下している(図 3)。オリゴマー蛋白であっても、サブユニット間に何らの相互作用も存在しない時は、サブユニット 1 個当りの基質吸着能は、単独モノマーのそれと一致するはずである。従って、これらのオリゴマー蛋白におけるサブユニット間の相互作用は、単にシグモイド性を獲得するだけのものではなく、各サブユニット当りの基質吸着能をも、低下させるように働くのである。このことは、サブユニット間の相互作用の様式、及び、サブユニット独自の特性に、一定の限定を与えることになる。

立体構造の変化を伴うサブユニットからなるオリゴマー酵素の基質吸着過程での、サブユニット間の相互作用は、次の二種の様式が考えられる。

- i) 基質吸着能の直接の相互作用
- ii) 構造変化を媒介とした基質吸着能への間接の相互作用

i) の様式は、一つのサブユニットへの基質の吸着の情報が、他のサブユニットの基質結合部位へ直接伝わるものであり、例えば、基質又は、サブユニットの結合部位が電荷を帯びている時などに考えられる。(ii) の様式は、例えば、Monod らの Model においてみられるように、サブユニット間は、基質吸着能の異なる立体構造による相互作用のある場合である。Koshland らの Model での相互作用も、(ii) の様式であるが、彼らの Model の範疇で、彼らが最も可能性が大きいとしている、いわゆる“symplest sequential Model”- 基質を吸着しない時は、一方の立体構造をとり、基質を吸着すると必らず、他方の立体構造へと変化する。—は、現実的には、(i) の様式と区別がつかないものとなってしまっている。

多田宏子

この二種の様式相互作用を、イジング模型を用いて検討した結果を記す。¹⁰⁾
 (i)の様式の相互作用においては、図6に示したように、オリゴマー酵素の基質吸着曲線 θ は、サブユニットのエネルギー準位の関係によらず、 $\theta = 1/2$ で、モノマーの、いかえれば、相互作用のない時の基質飽和曲線 θ_0 と必ず交叉する。一方、(ii)の様式の相互作用においては、図7に示したように、サブユニットのエネルギー準位の関係により、 θ と θ_0 は交叉したりしなかったりする。つまり、二つの立体構造のエネルギー準位の関係が、基質の吸着によって逆転する時のみ θ と θ_0 は交叉する。アロステリック effectorの存在下においては、(i)の様式では、 θ と θ_0 の交叉点の位置は変化するが、その消失は起らない。一方、(ii)の様式では、適当なアロステリック effectorにより、交叉点の有無が変化する。従って、例えば、ヘモグロビンのサブユニット間の相互作用の様式は、(ii)の様式の立体構造を通じての基質吸着能への間接の相互作用であり、サブユニットにおいて、二つの立体構造のエネルギー準位の関係は、基質吸着によって逆転しないといえる。

図6と図7には、構造変化曲線も付記したが、図にみられるように、相互作用のある時の構造変化曲線 x と、それのない時の x_0 の交叉は、 θ と θ_0 の交叉と同時に起ることをつけ加えておく。

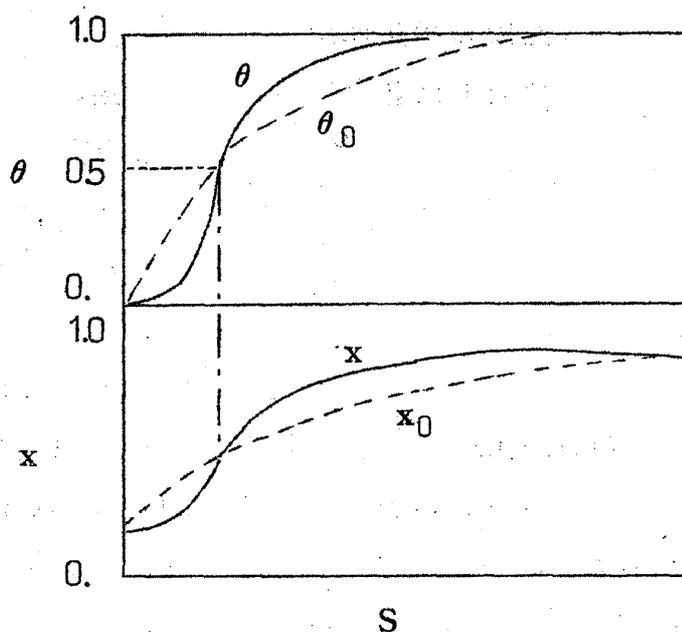


図6 基質吸着能の直接の相互作用

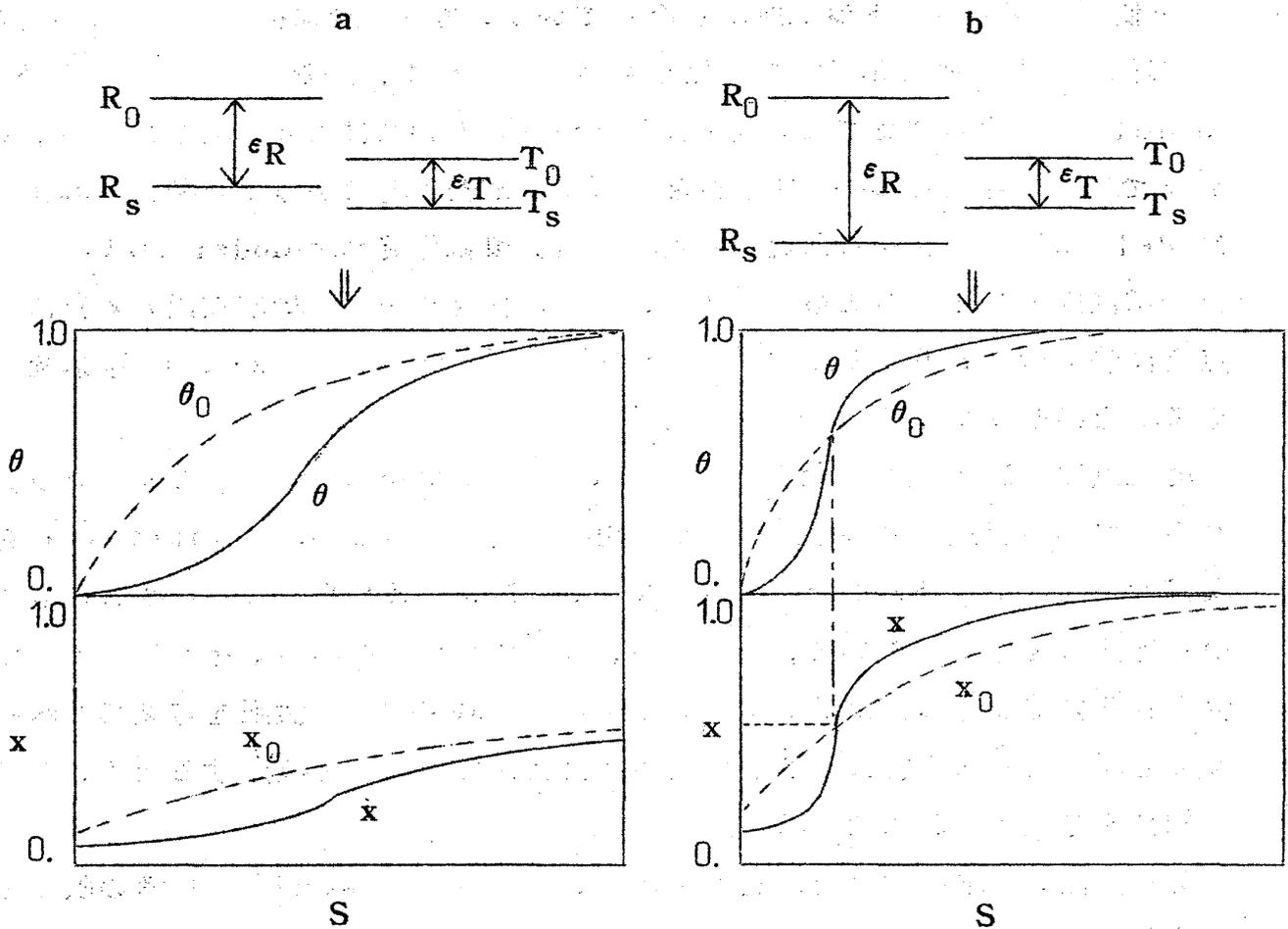


図 7. 構造変化を媒介としての基質吸着能への相互作用

- a は基質吸着によってエネルギー準位が逆転しない時
- b は逆転する時

以上の結論は、オリゴマー-酵素を単純化したModelでの取り扱いの結果であるが、相互作用の様式の違いによるこのような定性的な差異は、実際の系における相互作用の様式を限定する上で意味があることと考えられる。

§ 6. おわりに

以上、オリゴマー-酵素の活性調節におけるModel的思考を、筆者の私見を混えながら、紹介してきたのであるが、実在の酵素と比較する時、様々の問題点が存在する。その第一点は、まず、Modelが簡略化されすぎている点である。事実、§ 2.に述べたAT Caseにおいても、サブユニットは、触媒サブユニッ

多田宏子

トと制御サブユニットの二種からなっており、基質結合部位、effector 結合部位を、あわせてふくんだ単位をユニットとして、○や△で表現してしまう Model は、そのままでは、実用に耐え得ないものではある。然しながら、これまで述べてきた Model は、複雑な系に、拡張可能であり、簡略化された Model において導かれた定性的な結果は、複雑化された Model においても本質的には残り得るものである。今后、実在の酵素における構成要素の本質的な点を反映しつつ、出来るだけ簡単なサブユニット構成を持つ Model 酵素を考えることが必要であろう。

第二点は、Monodら、及び、Koshland らの Model においても、とり入れられている構造変化の観測である。現在、基質、あるいは、inhibitor を吸着する際の、酵素の構造変化が、X線、NMR、ESR、あるいはSH基の反応性の変化等において、精力的に、観測されつつあるが、それらによって得られる構造変化の結果は、別の側面からの、Model の検証を与えてくれるものと考えられる。特に、§5で述べた相互作用の様式を決定する上で、重要な知見を与えてくれるであろう。

第三点は、非常に大きな問題点であり、又、現在の Model 的思考の限界を示す問題でもあるが、サブユニット間の相互作用の実体が捉えられていない点である。Monod らの Model における立体構造変化過程での対称性の保存の力とは一体、何ものなのか。又、Koshland らの Model における、隣接サブユニット間で、立体構造の変化を誘起する力とは一体何ものなのか。現在のところ、これらの力の実体は、未知のままである。最近、ヘモグロビンにおいて、X線の結果をもとにして、実体としてのサブユニット間の相互作用が、検討されてきており、サブユニットの内部の構造を、明らかにしていくことにより、サブユニット間の相互作用の力の本体も、つきとめられていくであろう。Monod らの Model における対称性保存の力は、Koshland の Model における相互作用の力とは、一見、異なる原現から導かれるものと考えられるが、その実体が明らかにされるにつれ、Koshland らの Model における相互作用の力の延長上に、対称性の原理も位置づけられるのではないかと考えている。

更につけ加えておきたいもう一点がある。それは、Model 的な考え方のみの問題ではなく、酵素活性調節における協同現象の研究全体の問題でもあると考

えられるが、これまで酵素活性調節の協同現象の観測量として得られてきたものの多くは、酵素反応速度、Michaelis-Menten 模式に従うならば、基質吸着率であるという点にある。酵素の協同現象の目的がその活性調節にある為、最も興味あり、又、重要な観測量は、酵素の反応速度であるのは当然であるが、協同現象の機構を解き明かす為には、別の側面への射影により、新しい知見が得られるのではないかと考えられる。前述の第二点で述べた構造変化量の測定は、その意味で、協同現象の機構の解明に、新たな有効な知見を与えてくれるものと期待される。又、基質吸着過程での協同現象においては、各吸着率における吸着エンタルピーの観測は、吸着過程でのサブユニット間の相互作用の新たな情報を与えてくれるのではないだろうか。

個々のオリゴマー-酵素の詳細な研究が進むにつれ、全てのオリゴマー-酵素に共通する統一した Model を立てることは、困難となっていており、ある意味では、個々の酵素毎に、Model 構成、相互作用の様式を考えることが、必要となっていていともいえる。然しながら一方で、相互作用の力の本性が実体として把握されていない現状においては、多くのオリゴマー-酵素に共通する統一した概念を、作業仮説として打ち立てることは、充分、有効なことであると考えられるし、又、そのような統一的概念は、オリゴマー-酵素における代謝調節機構を、系統的に把握する上で重要な役割を果たすものである。更に又、オリゴマー-酵素の代謝調節機構において得られる統一的概念は、生体内の他の調節機構への共通の原理として、拡張され得る可能性をも有するものである。Monod らによって提唱されたアロステリックの概念は、又、蛋白合成系におけるオペロン説として、更に、生体膜の機能の協力現象において、有効な作業仮説としての役割を果たしてきている。

作業仮説は、その時点において得られてきた情報を、出来るだけ統一的に包括すべく立てられた仮説であり、その仮説への検討が加えられていく過程において、新しく塗りかえられ、くみかえられていくことに、作業仮説の生命があると考えられる。生体のみごとさを、個々の基本単位において確実に解き明かしていくべき、更に有効な作業仮説が、打ち立てられていくことを期待して筆を留めさせていただく。

多田宏子

参 考 文 献

1. J. C. Gerhart, H. K. Schachman, *Biochemistry* 4, 1054 (1965)
2. T. C. Gerhart, H. K. Schachman, *Biochemistry* 7, 538 (1968)
3. V. E. Morgan, D. F. Chichester, *J. Biol. Chem.* 110, 285 (1935)
4. J. Monod, J. P. Changeux, F. Jacob, *J. Mol. Biol.* 6, 306 (1966)
5. J. Monod, J. Wyman, J. P. Changeux, *J. Mol. Biol.* 12, 88 (1965)
6. 今堀和友. 「アロステリック効果-蛋白質, 核酸, 酵素, 臨時増刊」
P. 2. 共立出版 (1970).
7. D. E. Koshland, G. Nemethy, D. Filmer, *Biochemistry* 5, 365
(1966)
8. M. E. Kirtley, D. E. Koshland. *J. Biol. Chem.* 242, 4192 (1967)
9. J. E. Haber, D. E. Koshland, *Proc. N. A. S.* 58, 2087 (1967)
10. 多田, 投稿中.