

весьма сходной с картиной для Mb (см. рис. 7.18). Карбоксиметилированный цитохром с миоглобиноподобен [54, 56].

Интерпретация описанных магнитных спектров гемсодержащих белков требует детальных квантовомеханических расчетов

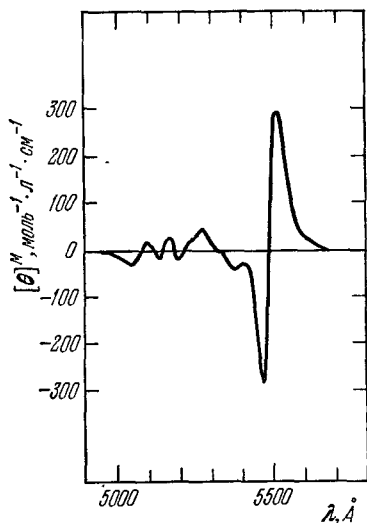


Рис. 7.23. Кривая МКД нативного цитохрома с (10 000 гс).

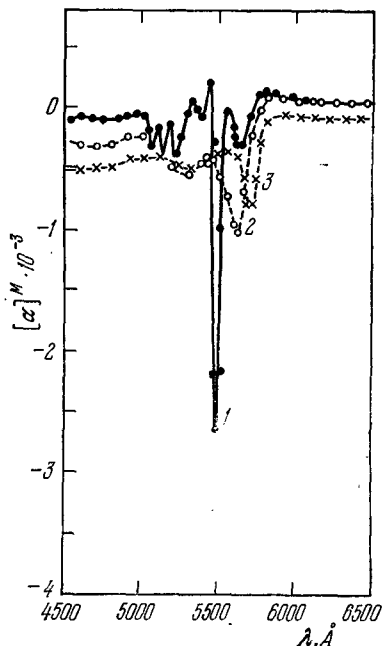


Рис. 7.24. Кривые ДМВ карбоксиметилированного цитохрома с (1) и его комплексов с CO (2) и O₂ (3).

с тем, чтобы воспользоваться результатами теории, приведенными выше. В нескольких работах были выполнены такие расчеты для порфириновых комплексов [61—63]. Однако здесь необходимы не только усовершенствования и уточнения, но и учет роли белка.

§ 7.5. АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ

Каталитическое действие ферментов определяет течение всех биохимических реакций — природу и скорости образования продуктов. Биохимические реакции *in vivo* подлежат точной регуляции и самосогласованию, обеспечивающим оптимальное химическое поведение клетки и организма. Из самых общих

соображений следует, что ферменты должны играть не только организующую, но и регуляторную роль.

Наличие регуляции означает существование каналов прямой и обратной связи, по которым передается надлежащая информация. Передача информации в клетке есть передача химических сигналов, т. е. молекул и ионов. В клетке должны функционировать вещества, реактивность которых определяется воздействием на них молекулярных сигналов. Поскольку источником

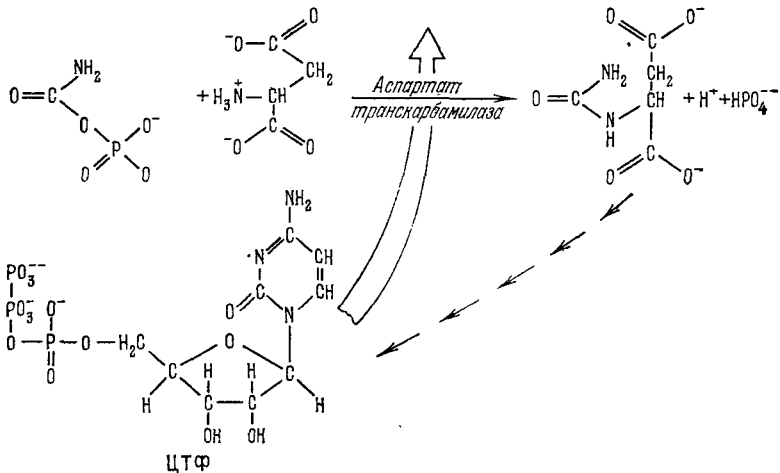


Рис. 7.25. Схема аллостерической обратной связи.

таких сигналов являются ферменты, именно они подлежат влиянию химических обратных связей. Таким образом, можно прийти к умозрительному выводу о существовании регуляторных моно- и полиферментных систем. Как уже говорилось, фермент можно рассматривать как преобразователь сигналов: входной сигнал, т. е. субстрат, преобразуется в выходной сигнал, т. е. продукт. Если выходной сигнал влияет на работу преобразователя, то реализуется обратная связь, положительная или отрицательная в зависимости от того, активирует или ингибирует конечный продукт функцию фермента.

Такого рода системы действительно функционируют в клетке. Умбаргер впервые обнаружил существование последовательных ферментативных реакций, в которых конечный метаболит влияет на активность фермента, катализирующего первую реакцию последовательности [64]. Вначале было установлено ингибирование, кинетика которого сходна с кинетикой конкурентного ингибирования, хотя структура ингибитора, именуемого в данном

случае *аллостерическим* (в буквальном переводе с древнегреческого это слово означает «инопространственный»), отлична от структуры субстрата. Умбаргер нашел, что треониндезаминаза *E. coli*, субстратом которой является треонин, ингибируется изолейцином — продуктом последней стадии цепи реакций. В настоящее время известно множество аллостерических ферментов (АСФ), регулируемых сходным образом по принципу обратной связи. Список 24 таких систем был опубликован еще в 1965 г. [65]; с тех пор их число значительно увеличилось. Подробный обзор более новых данных приводится болгарскими учеными [66] (см. также [67]). На рис. 7.25 показана схема аллостерической

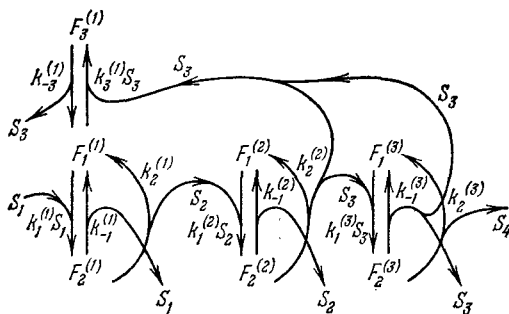


Рис. 7.26. Схема аллостерического ингибирования.

обратной связи в системе синтеза ЦТФ, в которой АСФ — аспараттранскарбамилаза, а аллостерический эффектор (АСЭ), влияющий на работу аллостерического фермента, — ЦТФ [68].

Приведем иллюстративный расчет для стационарной обратной связи в элементарной аллостерической системе, состоящей из трех ферментативных реакций, причем катализатором первой служит АСФ [33, 62, 70]. Схема реакций показана на рис. 7.26. В стационарных условиях скорости реакций $S_1 \rightarrow S_2$, $S_2 \rightarrow S_3$ и $S_3 \rightarrow S_4$ равны соответственно

$$v_1 = \frac{v_{m1}S_1}{S_1 + K_1(1 + K_I S_3)}, \quad v_2 = \frac{v_{m2}S_2}{S_2 + K_2}, \quad v_3 = \frac{v_{m3}S_3}{S_3 + K_3}, \quad (7,53)$$

где S_1, S_2, S_3 — концентрации соответствующих субстратов, v_{m1}, v_{m2}, v_{m3} — максимальные скорости реакций, K_1, K_2, K_3 — константы Михаэлиса, K_I — константа ингибирования (ср. стр. 365). В стационарном режиме $v_1 = v_3$, следовательно,

$$S_3^2 + \frac{1}{K_I} \left[1 + \frac{S_1}{K_1} \left(1 - \frac{v_{m1}}{v_{m3}} \right) \right] S_3 - \frac{v_{m1}K_3S_1}{v_{m3}K_1K_I} = 0. \quad (7,54)$$

Стационарная скорость $v_1 = v_3$ меньше, чем в системе без обратной связи, т. е. при $K_I = 0$. Регуляция, т. е. поддержание S_3

на стационарном уровне, определяется тем, что увеличение S_3 вызывает неограниченное увеличение S_1 (при неизменных значениях констант), так как, согласно (7,54),

$$S_1 = v_{m3} K_1 S_3 \frac{1 + K_f S_3}{v_{m1} K_3 + (v_{m1} - v_{m3}) S_3}.$$

Напротив, в отсутствие обратной связи предельное значение S_1 от S_3 не зависит:

$$(S_1)_{\substack{S_3 \rightarrow \infty \\ K_f \rightarrow 0}} = \frac{v_{m3}}{v_{m1} - v_{m3}} K_1.$$

Скорость образования S_3 определяется потребностью в этом веществе в последующих реакциях, т. е. скоростью v_3 превращения $S_3 \rightarrow S_4$. Если v_{m3} велико ($v_{m3} \gg v_{m1}$), то, согласно уравнению (7,54), S_3 мало и нет ингибирования первого фермента. Напротив, если v_{m3} мало, т. е. $v_{m3} \ll v_{m1}$, то S_3 велико. Если $S_3 \gg K_3$, то

$$S_3 \approx \frac{S_1}{K_1 K_f} \frac{v_{m1}}{v_{m3}},$$

$$v_1 \approx \frac{v_{m1} v_{m3} S_1}{(v_{m1} + v_{m3}) S_1 + v_{m3} K_1} \approx v_{m3} \ll \frac{v_{m1} S_1}{S_1 + K_1}.$$

Максимальная скорость первой реакции равна уже не v_{m1} , а v_{m3} , т. е. она много меньше. При $v_{m3} \rightarrow 0$ получим $S_3 \rightarrow \infty$ и $v_1 = v_3 \rightarrow 0$, т. е. полное торможение процесса.

Отличие АСЭ от субстрата АСФ заставляет думать, что АСЭ связывается другим центром фермента, отличным от активного центра, в котором связывается и претерпевает превращение субстрат. Аллостерическое ингибирование можно считать результатом конформационного превращения молекулы АСФ как целостной системы. Это превращение затрагивает и активный центр, возможно расположенный вдали от центра связывания АСЭ, и уничтожает тем самым его каталитические свойства [71]. Такая модель согласуется с теорией Кошланда (см. § 6.5) и, если модель верна, то явление аллостеризма следует считать веским подтверждением этой теории.

На самом же деле ситуация здесь более сложна. Исследование АСФ установило две их основные особенности. Во-первых, все изученные АСФ обладают четвертичной структурой, т. е. их молекулы состоят из нескольких глобулярных субъединиц. Во-вторых, стационарная кинетика соответствующих реакций отлична от кинетики Михаэлиса — Ментен — кривые $v(S)$ имеют особенности, большей частью перегибы. На рис. 7.27 показана S-образная кривая $v(S)$ для аспартаттранскарбамилазы [68]. В присутствии аллостерического ингибитора ЦТФ S-образность исчезает. В свою очередь кинетика ингибирования также отлична от элементарной. Как показал Шанжэ [72], кинетику превра-

шения трениона АСФ — трениндезаминазой можно описать следующим образом:

$$\lg \frac{v}{v_m - v} = n \lg S - \lg K, \quad (7,55)$$

а кинетику ингибирования АСЭ —

$$\lg \frac{v}{v_0 - v} = \lg K' - n' \lg I. \quad (7,56)$$

Здесь v — стационарная скорость, v_m — максимальная скорость, v_0 — скорость при $I = 0$, K и K' — константы. Для элементарной кинетики n и n' должны равняться единице. Шанжэ нашел, что $n = 1,37$ и $n' = 1,86$.

Указанные основные свойства АСФ подобны свойствам гемоглобина. Гемоглобин имеет четвертичную структуру, и кривая

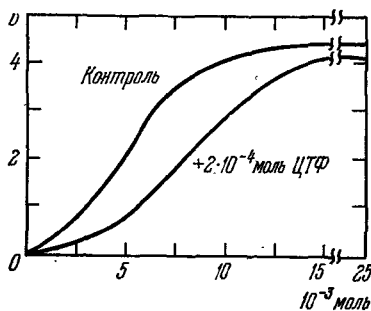


Рис. 7.27. Кривая $v(S)$ для аспартаттранскарамбазы. По оси абсцисс — концентрация аспартата, 10^{-3} моль/л.

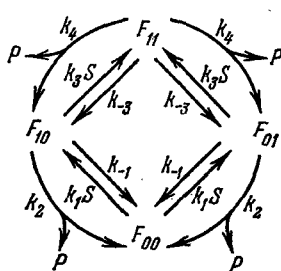


Рис. 7.28. Схема реакции с ферментом, состоящим из двух субъединиц. P — продукт; объяснение остальных символов см. в тексте.

его насыщения кислородом S-образна. Как показано в § 7.1, эта S-образность определяется кооперативными взаимодействиями субъединиц. На тех же основаниях можно заключить, что особенности кинетики АСФ определяются кооперативным взаимодействием субъединиц фермента. В этом смысле Нв является не только «почетным ферментом» (см. стр. 421), но и «почетным аллостерическим ферментом». Гемоглобин обладает свойствами, моделирующими свойства АСФ, и не случайно он включен в их перечень [65]. Рассмотрение приведенных выше результатов на основе представлений о кооперативности позволило успешно истолковать формулы (7,55) и (7,56) [70].

Рассмотрим элементарную модель фермента, молекула которого содержит две взаимодействующие тождественные субъединицы [39, 70]. Каждая субъединица имеет активный центр. Схема стационарного процесса показана на рис. 7.28. Молекула

фермента может существовать в трех состояниях: F_{00} (оба активных центра свободны), $F_{01} = F_{10}$ (один центр занят субстратом, второй — свободен) и F_{11} — оба центра заняты субстратом. Уравнения стационарной кинетики имеют вид

$$\left. \begin{aligned} \dot{F}_{00} &= -2k_1SF_{00} + 2(k_{-1} + k_2)F_{10} &= 0, \\ 2\dot{F}_{10} &= 2k_1SF_{00} - 2(k_{-1} + k_2 + k_3S)F_{10} + 2(k_{-3} + k_4)F_{11} &= 0, \\ \dot{F}_{11} &= 2k_3SF_{10} - 2(k_3 + k_4)F_{11} &= 0. \end{aligned} \right\} (7,57)$$

Общая концентрация фермента есть величина постоянная

$$E = F_{00} + 2F_{01} + F_{11}. \quad (7,58)$$

Скорость образования продукта, согласно схеме на рис. 7.28, равна

$$v = 2k_2F_{10} + 2k_4F_{11}. \quad (7,59)$$

При помощи уравнений (7,57) и (7,58) находим

$$v = 2k_2ES \frac{\beta K + \alpha S}{\beta K^2 + 2\beta KS + S^2}, \quad (7,60)$$

где $\alpha = k_4/k_2$, $\beta = K'K$, $K = (k_{-1} + k_2)/k_1$, $K' = (k_{-3} + k_4)/k_3$.

Кооперативность, т. е. взаимодействие двух активных центров, выражается отклонением α и β от единицы. Действительно, при $\alpha = \beta = 1$

$$v = 2k_2ES \frac{K + S}{(K + S)^2} \equiv \frac{v_m S}{K + S}, \quad (7,61)$$

т. е. кинетика такого процесса совпадает с кинетикой Михаэлиса — Ментен. Напротив, если условие $\alpha = \beta = 1$ не выполнено, то на кривой $v(S)$ возможно появление точки перегиба или даже максимума, или и того и другого. Анализ формулы (7,60) показывает, что точки перегиба могут появиться при следующих условиях:

$$\begin{aligned} &\text{при } \alpha < 0,5 && \text{и любых } \beta, \\ &\text{при } 1 > \alpha > 0,5 && \text{и } \frac{\alpha}{2\alpha - 1} > \beta > \frac{\alpha^2}{2\alpha - 1}, \\ &\text{при } \alpha > 1 && \text{и } \frac{\alpha^2}{2\alpha - 1} > \beta > \frac{\alpha}{2\alpha - 1}. \end{aligned}$$

Максимум возможен лишь при $\alpha < 0,5$ и любых β .

Допустим, что каждая из двух субъединиц имеет одновременно центр, связывающий ингибитор I , т. е. АСЭ. Соответственно мы будем иметь дело уже с девятью состояниями фермента F_{00}^{00} , $F_{10}^{00} = F_{01}^{00}$, F_{11}^{00} , $F_{00}^{20} = F_{00}^{12}$, $F_{01}^{20} = F_{10}^{02}$, F_{00}^{22} , где индекс 0 — при-

писывается свободному центру, 1 — занятому S , 2 — занятому I , индексы, соответствующие центрам для S , указаны внизу, а для I — сверху. Считая для простоты, что состояния F_{01}^{20} и F_{16}^{02} не реализуются и превращение в продукт происходит только из состояния F_{11}^{00} , получаем [70]

$$\frac{v_0}{v_m - v_0} = \frac{zS^2}{x_1 + y_1S},$$

$$\frac{v}{v_0 - v} = \frac{x_1 + y_1S + zS^2}{x_2I + x_3I^2 + y_2SI + y_3SI^2},$$

где x_i, y_i, z — комбинации кинетических констант. Эти формулы согласуются с (7,55), (7,56) при $2 > n, n' > 1$.

Рассмотрение таких ферментативных процессов требует математических алгоритмов, упрощающих решение сложных систем уравнений (см. § 7.6).

Приведенная модель выражает прямую кооперативность — константы скоростей для состояний системы, в которых субстратом заняты один или два центра, различны. Равновесная функция насыщения фермента субстратом для рассмотренной двухцентровой системы выражается соотношением

$$\bar{Y} = \frac{2F_{10} + 2F_{11}}{2(F_{00} + 2F_{10} + F_{11})} = \frac{\beta KS + S^2}{\beta K^2 + 2\beta KS + S^2}, \quad (7,62)$$

обращающимся в формулу изотермы Лэнгмюра при $\beta = 1$. При $\beta \neq 1$ кривая $\bar{Y}(C)$ может иметь перегиб, но не максимум.

Из сказанного вытекает, что наличие особенностей у кривых $v(S), v(I), \bar{Y}(S)$ следует считать свидетельством кооперативности. Напротив, отсутствие таких особенностей еще не означает отсутствия кооперативности.

Другая модель косвенной кооперативности, предназначенная для трактовки свойств АСФ, была предложена Моно, Уайманом и Шанжэ (модель МУШ [65]). Молекула белка представляет собой олигомер, состоящий из двух или большего числа идентичных субъединиц — протомеров, занимающих эквивалентные пространственные положения. Тем самым, молекула обладает элементами симметрии. Она может быть построена изолигично или гетерологично; в последнем случае возможна неограниченная длина олигомера (рис. 7.29). Каждому лиганду (субстрату или АСЭ) отвечает один активный центр протомера.

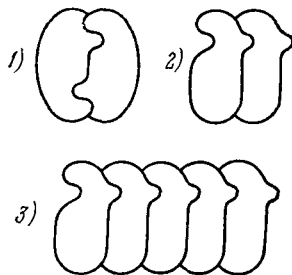


Рис. 7.29. Возможные структуры изолигичного (1), гетерологичного (2) димеров и гетерологичного полимера (3).

Предполагается, что протомер как целое может находиться в двух или нескольких конформационных состояниях, сохраняя при этом свою симметрию. Средство стереоспецифических центров к лиганду изменяется при изменении состояния олигомера. Такая система кооперативна.

Без ограничения общности рассмотрим димер, который может находиться в двух различных состояниях R и T . В каждом из этих состояний димер способен присоединять 0, 1 или 2 молекулы лиганда S . Тогда число состояний димера равно шести: R_{00} , R_{10} (два состояния) R_{11} , T_{00} , T_{10} (два состояния), T_{11} . Условия равновесия имеют вид

$$\begin{aligned} T_{00} &= LR_{00}, \\ R_{10} &= 2R_{00}S/K_R, \quad R_{11} = 1/2 R_{10}S/K_R = R_{00}S^2/K_R^2, \\ T_{10} &= 2T_{00}S/K_T, \quad T_{11} = 1/2 T_{10}S/K_T = T_{00}S^2/K_T^2. \end{aligned}$$

Общая концентрация фермента равна

$$E = R_{00} + R_{10} + R_{11} + T_{00} + T_{10} + T_{11}.$$

Здесь K_R и K_T — константы диссоциации для S в состояниях R и T , L — константа равновесия для перехода $R \rightleftharpoons T$ в отсутствие S . Константы диссоциации в состояниях R_{10} и R_{11} (и соответственно в T_{10} и T_{11}) приняты одинаковыми. Функция насыщения белка субстратом имеет вид

$$\begin{aligned} \bar{Y} &= \frac{R_{10} + 2R_{11} + T_{10} + 2T_{11}}{2(R_{00} + R_{10} + R_{11} + T_{00} + T_{10} + T_{11})} = \\ &= \frac{K_R(1 + Lg)(1 + Lg^2)^{-1}S + S^2}{K_R^2(1 + L)(1 + Lg^2)^{-1} + 2K_R(1 + Lg)(1 + Lg^2)^{-1}S + S^2}, \quad (7.63) \end{aligned}$$

где $g = K_R/K_T$. Кривая $\bar{Y}(S)$ имеет перегиб. При $g = 1$ или при L , стремящемся к нулю или к бесконечности, кооперативность исчезает и последнее соотношение обращается в изотерму Лэнгмюра

$$\bar{Y} = \frac{S}{K_R + S}. \quad (7.64)$$

Выражение для скорости реакции превращения субстрата, полученное из условий равновесия, имеет вид

$$v = 2Ek \frac{1 + \kappa Lg^2}{1 + Lg^2} \frac{K_R(1 + \kappa Lg)(1 + \kappa Lg^2)^{-1}S + S^2}{K_R(1 + L)(1 + Lg^2)^{-1} + 2K_R(1 + Lg)(1 + Lg^2)^{-1}S + S^2}, \quad (7.65)$$

где k — константа скорости для состояний R_{10} и R_{11} , а κk — для состояний T_{10} и T_{11} .

При обобщении уравнения (7,63) на систему с n протомерами, получаем

$$\bar{Y} = \frac{Lgx(1+gx)^{n-1} + x(1+x)^{n-1}}{L(1+gx)^n + (1+x)^n}, \quad (7,66)$$

где $x = S/K_R$. Это уравнение было использовано при изучении гемоглобина лошади, для которого было принято $n = 4$ [65]. При сравнении формулы (7,66) с экспериментальной кривой оксигенации было найдено, что $L = 9054$ и $g = 0,014$. Однако следует подчеркнуть, что четыре субъединицы Hb тождественны только попарно, $\alpha^2\beta^2$ (см. стр. 231), и поэтому излагаемая теория требует уточнения.

Приведенные расчеты относятся к гомотропному кооперативному эффекту, сводящемуся к смещению равновесия $R \rightleftharpoons T$ под действием одного лиганда S . При $g \ll 1$ и не слишком больших L и x формулы (7,63) и (7,65) для димера принимают вид

$$\bar{Y} \approx x \frac{1+x}{L+(1+x)^2}, \quad (7,67)$$

$$v \approx 2Ekx \frac{1+x}{L+(1+x)^2}. \quad (7,68)$$

Допустим, что, наряду с субстратом S на димер действуют ингибитор I и активатор A и каждый из двух протомеров содержит по три активных центра — по одному для S , I и A . Считая для простоты, что димер имеет сродство к I только в T -состоянии, и к A — только в R -состоянии, получаем при $g \ll 1$ функцию насыщения фермента субстратом

$$\bar{Y} \approx x \frac{1+x}{L'+(1+x)^2}, \quad (7,69)$$

где

$$L' = L \frac{(1+I/K_I)^2}{(1+A/K_A)^2}. \quad (7,70)$$

Тетеротропное взаимодействие АСЭ влияет на $\bar{Y}(S)$. Ингибитор повышает кооперативность, активатор ее уменьшает.

Модель МУШ обобщена в работе Котани [73], рассматривающей непрерывное распределение белка по конформациям и независимое изменение конформации каждой субъединицы (см. также [74]).

В случае положительной кооперативности модели прямой и косвенной кооперативности могут привести к эквивалентным результатам [33]. Однако в отличие от модели МУШ, модель прямой кооперативности может описывать и отрицательную кооперативность, т. е. уменьшение сродства к лиганду по мере насыщения активных центров.

Кошланд, Немети и Филмер [75] рассмотрели прямую кооперативность в тетрамерном белке. Если тетрамер имеет форму тетраэдра, то попарные взаимодействия четырех субъединиц одинаковы. Если тетрамер имеет форму квадрата, то каждая субъединица взаимодействует лишь с двумя соседними, но не по диагонали. Допустим, что каждая субъединица может находиться в двух конформациях A и B , из которых только B связывает лиганд. Функция насыщения для квадратной модели имеет вид

$$\bar{Y} = \frac{K_{AB}^2 x'^2 + (K_{AB}^4 + 2K_{AB}^2 K_{BB}) x'^2 + 3K_{AB}^2 K_{BB}^2 x'^3 + K_{BB}^4 x'^4}{1 + 4K_{AB}^2 x' + (2K_{AB}^4 + 4K_{AB}^2 K_{BB}) x'^2 + 4K_{AB}^2 K_{BB}^2 x'^3 + K_{BB}^4 x'^4}, \quad (7,71)$$

где K_{AB} и K_{BB} — константы взаимодействия между субъединицами в соответствующих конформациях ($K_{AA} = 1$). В значение эффективной концентрации лиганда x' входят как множители константа сродства лиганда к субъединице и константа равновесия двух конформаций субъединицы. $\bar{Y}(x')$ при $K_{BB}/K_{AB} < 1$ имеет вид кривой с промежуточным плато, при $K_{BB}/K_{AB} > 1$ — S -образную форму (см. также [76, 77]).

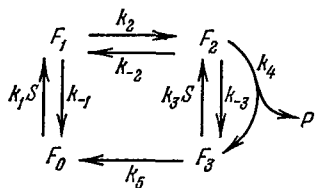


Рис. 7.30. Схема реакции по Рабину.

Наличие четвертичной структуры аллостерических ферментов определяет возможность их диссоциации под действием субстратов и АСЭ. Это действительно было обнаружено для ряда ферментов. Диссоциация обуславливает аллостерические взаимодействия, определяемые смещением равновесия между олигомерными формами АСФ под действием АСЭ. Эти эффекты проявляются в кооперативной кинетике. Их теория была развита в работах Курганова (см. [67, 78—80]).

Четвертичная структура АСФ непосредственно наблюдается с помощью электронной микроскопии [81].

В принципе особенности на кривой $v(S)$ могут возникать не в результате кооперативного взаимодействия субъединиц, но вследствие неравновесных конформационных свойств фермента. Допустим, что молекула фермента, переработавшая субстрат в продукт, выходит из реакции в активном конформационно измененном состоянии. Если время возвращения в исходное невозмущенное состояние превышает время между встречами фермента с субстратом или того же порядка, то кинетика будет имитировать кооперативную. Соответствующая модель была предложена Рабином [82] (см. также более позднюю работу [83]). Схема процесса показана на рис. 7.30. Здесь F_0 — свободная от субстрата молекула фермента в исходной конформации, F_1 —

неактивный комплекс фермент — субстрат, F_2 — активный комплекс, F_3 — свободный фермент в активной конформации. Кинетические уравнения имеют вид

$$\left. \begin{aligned} \dot{F}_0 &= -k_1 S F_0 + k_{-1} F_1 && + k_5 F_3, \\ \dot{F}_1 &= k_1 S F_0 - (k_{-1} + k_2) F_1 + k_{-2} F_2, \\ \dot{F}_2 &= && k_2 F_1 - (k_{-2} + k_{-3} + k_4) F_2 + k_3 S F_3, \\ \dot{F}_3 &= && (k_{-3} + k_4) F_2 - (k_3 S + k_5) F_3. \end{aligned} \right\} \quad (7,72)$$

Скорость реакции $v = k_4 F_2$. Стационарное решение при условии

$$E = F_0 + F_1 + F_2 + F_3 = \text{const}$$

записывается следующим образом:

$$\begin{aligned} v &= k_1 k_2 k_4 S (k_3 S + k_5) E \{ k_1 (k_{-2} + k_2) (k_3 S + k_5) S + \\ &+ [k_{-1} k_{-2} k_3 + (k_{-3} + k_4) k_5] S + \\ &+ (k_{-1} + k_2) (k_{-3} + k_4) k_5 + k_{-1} k_{-2} k_5 \}^{-1}. \end{aligned} \quad (7,73)$$

Эта функция имеет такой же вид, как и (7,60), т. е.

$$v = \frac{AS^2 + BS}{CS^2 + DS + K}, \quad (7,74)$$

и, следовательно, может обладать особенностями. «Кооперативность» исчезает при $k_3 = 0$. В этом случае v не зависит от k_5 . При $k_5 = 0$ кооперативность также отсутствует и скорость реакции не зависит от k_3 . Она, естественно, обращается в нуль и при $k_2 = 0$ и при $k_4 = 0$. S-образная кривая скорости может возникать при этом механизме независимо от наличия четвертичной структуры. Тем не менее значительные изменения четвертичной структуры при оксигенации гемоглобина (см. стр. 430) указывают на непосредственную ее роль в кооперативном поведении белка.

Приведенный расчет имеет лишь иллюстративное значение. Неравновесные ферментативные процессы требуют специального исследования.

С явлением аллостеризма, с кооперативными свойствами олигомерных белков, играющих регуляторную роль, приходится, по-видимому, встречаться во многих биологических процессах. Есть основания думать, что аллостерическими свойствами обладают функциональные белки мембран и сократительные белки. Аллостеризм представляет собой важнейший механизм обратной связи на молекулярном уровне.