

Hill の式と共同現象

Hill equation and cooperative phenomena

児玉歩, 中瀬智穂, 山下順三, 會川義寛

Ayumi KODAMA, Chiho NAKASE, Junzo YAMASHITA, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学)

1. はじめに

系の状態はいくつかのパラメータによって規定される。これを系の変数という。系の状態が規定されれば、その状態における系の性質を反映する様々な物理量が決定される。これを系の関数という。

一般に、系の変数を変化させると、系の状態、したがって系の関数もそれに伴い変化するが、ときには、変数をいくら変化させても状態が変化せず、変数のある値の前後においてのみ系の状態が変化、それも大きく不連続的に変化するときがある。このときこの不連続変化をおこす変数の値を臨界値という。0°C 前後における氷から水への変化などはその例であるが、この場合、系の変数は温度、臨界値は融点 0°C、系の状態は相、系の関数は密度や導電率などを考えればよいであろう。いわゆる相転移である。

しかしこれは考えてみれば不思議である。なぜ氷は 0°C 以下から全体として徐々に融けて水にならないのか。なぜ 0°C で突然融けるのか？ なぜ氷と水は全然性質が違うのか？ なぜ氷は固く、水は軟らかいのか？ なぜ中間の硬さはないのか？

中国の古典では連続的な変化を「変」といい、不連続的な変化を「化」と名付けて、この両者を総称して「変化」と言っている。

「変」は物の成長衰退過程に対応し、「化」は生成消滅(生死)過程に対応する。氷が段々暖かくなるのは「変」であり、融けて忽ち水になるのは「化」である。「化」による変化は、物があるかないかのいづれかであるから、1 か 0 か、すなわちデジタルな値しか取らない変化である。

もともと系の変数が変われば、それに連れて系の状態も連続的に変るのが自然であろう。すなわち「変」である(「変」と言っても変(奇妙)という意味ではない。連続的、アナログ的变化という意味である)。ところが「化」の方は新しく生み出す過程が必要である。これは単独では出来ない。協同作業が不可欠である。この様に自然な(と思われる)「変」から、変と思われる「化」を作り出すことは出来るのだろうか？

本稿では Hill の式を参考にしつつ、このことを考えてみたい。

2. peak 関数と step (階段) 関数

横軸に x を取り、縦軸にその関数 $f(x)$ を取ってプロットすると、0 の近辺の幅 Δx の範囲内でのみ目立った高さを示し、それ以外の所ではほとんど 0 に近い値を示すものがありうる。これを peak 関数と名付けよう。

peak 関数には色々な種類のものが考えられるであろうが、 $x=0$ における値 $f(0)$ と Δx との積はこのピークの面積 $S = \int f(x) dx$ にほぼ等しいであろう。これから先、一般性を損なわない範囲でなるべく簡単に扱うため、ピーク面積 S を 1 とすることにしよう。それから出来ればこのピークは左右対称であってほしい。したがって $f(x)$ は x に関して偶関数としよう。

ピーク幅 Δx が大きければ、 x が大きくなるにしたがって $f(x)$ は次第に大きくなり、 $x=0$ にて最大値に達し、それから徐々に小さくなる。ピーク幅 Δx が小さくなり 0 の極限に達すれば、ピーク値は無限大となり、 $f(x)$ は Dirac の δ 関数となる。

次に、このピーク函数 $f(x)$ を x が $-\infty$ から x まで積分した函数 $g(x) = \int f(x) dx$ を考えてみよう。これは x とともに次第に 0 から大きくなり、そして $x=0$ にて 1/2 の値を取り、さらに増加して 1 に漸近する。

この函数 $g(x)$ は、ある意味で先ほどの、系の変数とともに連続的に状態が変化する「変」の過程を示したものになっている。この函数 $g(x)$ は 0 から 1 になるまで約 Δx の変数変化を必要とするので、この「変」の過程は Δx だけかけて 0 から 1 に増加した過程と考えてよかろう。するともし、 Δx が 0 になったら、この函数は $x=0$ にて突然 0 から 1 に遷移する函数を表わすことになる。これは Heaviside の階段函数である。

したがって、「変」と「化」との違いは、単に Δx の大きさの問題に過ぎないのではないかと考察されるのである。

3. Langmuir の吸着式

ここで突然ではあるが、Langmuir の吸着式を考えてみたい。

この式は、例えば、気体（圧 p ）または溶液（濃度 c ）の中に置かれたある固体の表面に、気体分子または溶液内化学種が平衡状態においてどのくらい吸着したかを示すものだが、その表面被覆率 θ は

$$\theta = 1 / ((p_L/p) + 1) = 1 / ((c_L/c) + 1)$$

と表わされる。ここで p_L および c_L は Langmuir 圧または Langmuir 濃度であり、この圧または濃度で、被覆率 θ は 1/2 となる。

ところが、圧 p または濃度 c の気体または溶液と平衡にある固体表面に吸着している化学種の化学ポテンシャル μ は

$$\mu = \mu_L + RT \log (p/p_L) = \mu_L + RT \log (c/c_L)$$

で表わされる。ここに μ_L は Langmuir 圧また

は濃度における化学ポテンシャルであるから、これは表面吸着サイトのエネルギー準位を表わしていると考えてよいであろう。

この式を先の Langmuir の式に代入すると

$$\theta = 1 / (\exp((\mu_L - \mu) / RT) + 1)$$

となる。この式は、ある化学種の化学ポテンシャルが μ のとき、ある吸着サイト（エネルギー準位 μ_L ）がその化学種により占有されている確率 θ を表わしており、かつそれは Fermi-Dirac 分布に従うことを意味している。

いま θ を圧 p または濃度 c の函数 $\theta(p)$ または $\theta(c)$ として見れば、 p または c の増加とともに θ は漸増して、0 から 1 に近づく。

もし μ_L の函数 $\theta(\mu_L)$ として見れば、 μ_L の小さいときは θ は 1、 μ_L が μ に一致すると θ は 1/2、そしてさらに大きくなると 0 に漸近する。その変化幅はほぼ RT である。したがって絶対零度に近付くと、この函数は一種の階段函数になることがわかる。

函数 $\theta(p)$ または $\theta(c)$ と、函数 $\theta(\mu_L)$ の一番の違いは、前者が常に上に凸な曲線であるのに対し、後者は $\theta = 1/2$ の点を中心に凹凸が入れ替わっていることである。常に上に凸な曲線が階段函数型になるためには、どうしても $\theta = 0$ の側で下に凸にならなければならない。これが課題である。

4. Michaelis-Menten の式

酵素反応においては Michaelis-Menten の式がよく知られている。この式の基になっている考えは、基質 S が酵素 E と酵素-基質複合体 ES を作り、これが反応して生成物 P を分離し、酵素は元の状態に戻るというものである (Fig. 1)。さらに、図の左側は右側に比べて反応が十分に速く、E と S との間には平衡が成り立っていることになっている。したが

って左側は解離定数 K で (これを Michaelis 定数という), 右側は反応速度係数 k で表わされる.

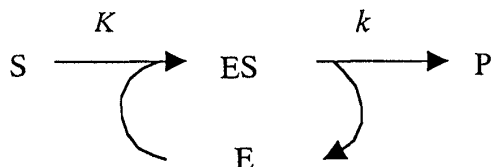


Fig. 1 Michaelis-Menten reaction

いま, 全酵素濃度 E_0 のうち基質 S と結合している割合を θ とすれば, P の生成速度, すなわちこの酵素反応速度 v は

$$v = v_m \theta$$

となることがわかる (Michaelis-Menten の式).

ただし, $v_m = k E_0$ かつ

$$\theta = 1 / ((K/S) + 1)$$

である.

この Michaelis-Menten の式と Langmuir の式とを見比べれば, Michaelis 定数 K は, 酵素への基質結合を吸着と見做したときの Langmuir 濃度に相当していることがわかる.

5. Hill の式

ところが酵素反応は, 必ずしもこの Michaelis-Menten の式には従わない. すなわち基質の酵素への結合は Langmuir 型とは限らない. その最も有名な例がヘモグロビン Hb の酸素解離曲線である.

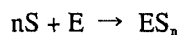
よく知られている様に, ミオグロビン Mb は単量体で酸素結合 (吸着) サイトが 1 個しかないのに比べて, ヘモグロビン Hb は 4 量体で酸素結合サイトは 4 個ある. そしてミオグロビン Mb の酸素解離曲線は Langmuir 型である.

ヘモグロビン Hb の場合, 1 個の酸素分子

がヘモグロビン Hb の 4 つのサイトのうちの 1 つのに結合すると, 残りの 3 つの結合サイトはその酸素結合能が 1 個目のときよりも大きくなる. すなわち 2 つ目の酸素分子は, 1 つ目の酸素分子よりもっと結合しやすいというわけである. そして 2 つ目の酸素分子が結合すると, 残りの 2 つのサイトはさらに大きな酸素結合能を示す. すると 1 個目の酸素分子が一番結合しにくいので, 酸素分圧が大きくなってなかなか酸素はヘモグロビン Hb と結合しないが, ある分圧でひとたび酸素が結合すれば, たちまち 2 番目, 3 番目の酸素が結合してしまうということが生じうる.

一般の触媒ではこの様なことは起こらない. なぜなら結合 (吸着) はより安定なサイトから優先して生じ, あとから結合するものには不安定で不利なサイトしか残されていないからである. したがってヘモグロビン Hb への酸素分子結合の様な現象, すなわちあとから結合する酸素の方が前のものよりもヘモグロビン Hb に結合しやすいという逆転した現象が生ずるためには, ヘモグロビン Hb に何らかの状態変化, すなわち第 1 の酸素分子との結合による状態変化がなければならぬ. この酵素自体の構造変化に基づく結合 (ひいては反応) 調節をアロステリック allosteric 調節という.

この様にして, 1 つの酸素分子が結合すれば, 引き続いて n 個の酸素分子が一時に結合するとすれば, これを式に



と表わすことができる. この n を Hill 係数といい, この結合反応の共同性を示す指標となる. ヘモグロビン Hb の例では, $E = \text{Hb}$, $S = \text{O}_2$ であり, $n=3$ であることが知られている.

このときのヘモグロビン Hb の酸素飽和度

θ は、酸素分圧 p を用いて

$$\theta = 1 / ((p_H/p)^n + 1)$$

と表わされる (Hill の式). ここで p_H は Hill 分圧であり, $K = p_H^n$ は解離定数である.

この Hill の式と Langmuir の式との違いは, Hill 係数 n があるかないかだけであり, Hill の式の $n=1$ の場合が Langmuir の式となっている.

横軸を p , 縦軸に θ を取れば, $p = p_H$ において Hill 係数 n の値いづれの場合も $\theta = 1/2$ の値を取るが, n が大きくなるにつれて曲線 $\theta(p)$ は Langmuir 型から階段函数型へと変わっていく. この函数の変曲点は

$$p_c = ((n-1)/(n+1))^{1/n} p_H$$

にあり, $n = 1$ では一貫して上に凸であるが, $n > 1$ になると $p < p_c$ では下に凸, $p > p_c$ で上に凸となり, $n = \infty$ では $p < p_H$ で $\theta = 0$, $p > p_H$ で $\theta = 1$ となる. すなわち階段函数である.

Hill 係数 n 自体も p の函数となり, $\ln p/p_H$ が 0 付近で最大値を, それ以外では 1 を取ることが多い. その様なときは横軸に $\ln p$, 縦軸に $\ln(\theta/(1-\theta))$ と取る Hill plot を行なえば, その傾きが Hill 係数 n を示すのでわかりやすい.

6. おわりに

Langmuir 型かそれとも階段函数型 (sigmoid 型) かについて考えるとき, まず, 両者とも横軸とともに 0 から増加してある一定値 (これを 1 とする) に漸近飽和する曲線であることが前提となっていることに注意しなければならない.

そして, Langmuir 型では一貫して上に凸の曲線であるから, これが 1 に飽和するためにはその凸性は左で大きく, 右に行くほど小さくなる.

このような性質を持つ Langmuir 型曲線を階段函数型 (sigmoid 型) に直すには, 横軸の左側を十分に引き伸ばして, 上に凸であった曲線を下に凸に変えるとともに, 右側においては逆に横軸を圧縮して上への凸性をさらに強化しなければならない. この左側の引き伸ばしと右側の圧縮との境界が臨界点となり, 最も極端な場合, ここで曲線は突然 0 から 1 へと遷移する様になる. 滴定曲線などはこの例である.

とすると, 問題は単に横軸に何を取るか, ということなのだろうか? 物理的な意味はどうなっているのだろうか?

上記の性質, すなわち横軸を左側ほど大きく引き伸ばす性質を持つ函数の代表例は対数函数である. 対数は横軸の 1 を 0 に, 0 をマイナス無限大にまで引き伸ばしてくれる. したがって, Langmuir 型曲線の横軸をその対数に変換すれば, 簡単に曲線は階段 (sigmoid) 型に変えることができる.

もし本当に, 横軸を単に対数目盛にすれば Langmuir 型が階段函数型に変わるのであれば, 本稿の意義は甚だ少ないと言えよう.