
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

RODOLFO MARGARIA, GIORGIO TORELLI, ADOLFO PINI

Considerazioni sulle caratteristiche funzionali dell'Hb dedotte dalla curva di dissociazione per l'O₂

Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 32 (1962), n.6, p. 831–834.

Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1962_8_32_6_831_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Fisiologia. — *Considerazioni sulle caratteristiche funzionali dell'Hb dedotte dalla curva di dissociazione per l'O₂* (*). Nota di RODOLFO MARGARIA, GIORGIO TORELLI e ADOLFO PINI, presentata (**) dal Socio R. MARGARIA.

Si è visto nella precedente Nota (Margaria e coll., 1962) [1] come sia possibile esprimere la curva di dissociazione dell'ossiemoglobina mediante l'equazione:

$$(1) \quad S = \frac{\left(\frac{KP_{O_2} + 1}{KP_{O_2}}\right)^3 + m - 1}{\left(\frac{KP_{O_2} + 1}{KP_{O_2}}\right)^4 + m - 1}$$

dedotta dall'equazione di Adair (1925) [2] sulla base del presupposto che non si abbia interferenza nei processi di ossigenazione dei primi tre emi e che l'ossigenazione del quarto eme avvenga con una affinità m volte maggiore di quella dei primi tre emi. Dando a K il valore di 0,0133 che è la media generale dei differenti valori di K (per i dati di Lambertsen [4], Dill [5] e Milla [6] riportati rispettivamente nei grafici 4, 5, 6 della Nota precedente) e a m il valore medio di 125, si ottiene una curva che descrive con buona approssimazione tutte le curve di dissociazione del sangue e dell'Hb per l'O₂ prese in considerazione. Infatti i valori di P_{O_2} a $S = 0,5$ di ognuna delle tre curve sperimentali risultano scostarsi di non più di $\pm 0,5$ mm Hg da quello desunto dalla curva calcolata dai valori medi di K e di m .

Le costanti ottenute da Roughton (1954) [3] a $pH = 9,1$ sulle soluzioni dell'Hb di pecora non soddisfano la condizione di mancanza di interazione tra i primi tre emi: anche soluzioni dell'Hb dell'uomo, hanno questo comportamento a pH molto alcalini, come risulta dalle ricerche di Rossi-Fanelli e coll. (1962) [7]: questi Autori però hanno messo in luce come a quel valore di pH , l'emoglobina sia scissa in due molecole, ciò che rende inapplicabile l'equazione di Adair [2].

Se nella formula precedente si pone $m = 125$, un valore che pare valere per le condizioni di forza ionica e concentrazione di Hb e di pH alle quali si può trovare il sangue, il valore di K è definito se si conosce P_{O_2} a un qualsiasi valore di saturazione. Il nomogramma della fig. 1 è stato calcolato per poter conoscere direttamente il valore di K quando si conosca il valore di P_{O_2} a mezza saturazione. È possibile così conoscendo questo singolo punto della curva, definire la curva intera. Gli effetti di varie circostanze ($^{\circ}C$, pH , P_{CO_2})

(*) Dall'Istituto di Fisiologia Umana dell'Università di Milano.

(**) Nella seduta del 12 maggio 1962.

sulla curva di dissociazione per l'ossigeno possono quindi essere espressi in una variazione di K e così definiti quantitativamente.

L'effetto dell'aumento della affinità per la quarta ossigenazione della molecola dell'Hb sulla curva di dissociazione per l'O₂ è dimostrata dalle

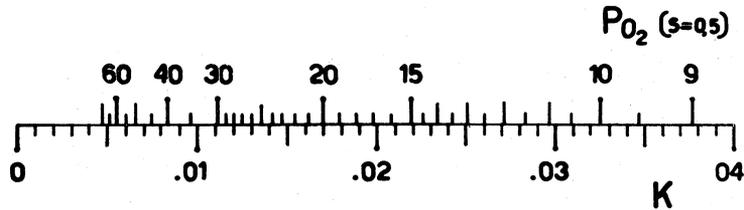


Fig. 1. - Nomogramma per conoscere la costante K , noto P_{O_2} a semisaturazione, costruito sulla base dell'equazione:

$$S = \frac{\left(\frac{KP_{O_2} + 1}{KP_{O_2}}\right)^3 + 124}{\left(\frac{KP_{O_2} + 1}{KP_{O_2}}\right)^4 + 124}$$

curve della fig. 2 che sono l'espressione grafica delle funzioni rispettivamente (8) e (9) della Nota precedente [1], essendo stato dato a K lo stesso valore

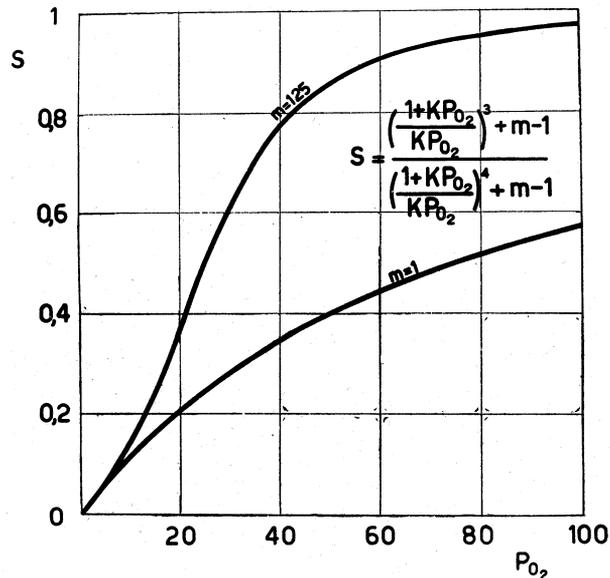


Fig. 2. - Curva di dissociazione dell'HbO₂ dall'equazione (1) ponendo $m = 125$ ed $m = 1$.

per le due espressioni. È evidente come l'aumento della affinità per la quarta ossigenazione rende la curva di dissociazione per l'O₂ molto più ripida a partire già da valori modesti di P_{O_2} , e fa sì che si ottenga un valore di $S = 0,98$

a valori di P_{O_2} uguali al valore ambiente, che altrimenti non si otterrebbe invece che ad un valore di circa 4.000 mm Hg. Mercé tale arrangiamento la dissociazione dell'Hb può avvenire in misura quasi completa nell'ambito dei valori di pressione di O_2 che possono occorrere fisiologicamente.

Wyman (1948) [8] immagina che la molecola della emoglobina possa essere rappresentata semplicemente da un rettangolo ai cui 4 angoli sono posti i 4 emi. Quando un eme è ossigenato, la ossigenazione del secondo può avere luogo a livello dell'eme più vicino o di quello più lontano o di quello intermedio. Se vi è interazione tra i vari emi, questa dovrebbe avere una parte più rilevante quanto più vicino è l'eme: la seconda ossigenazione, cioè, dovrebbe

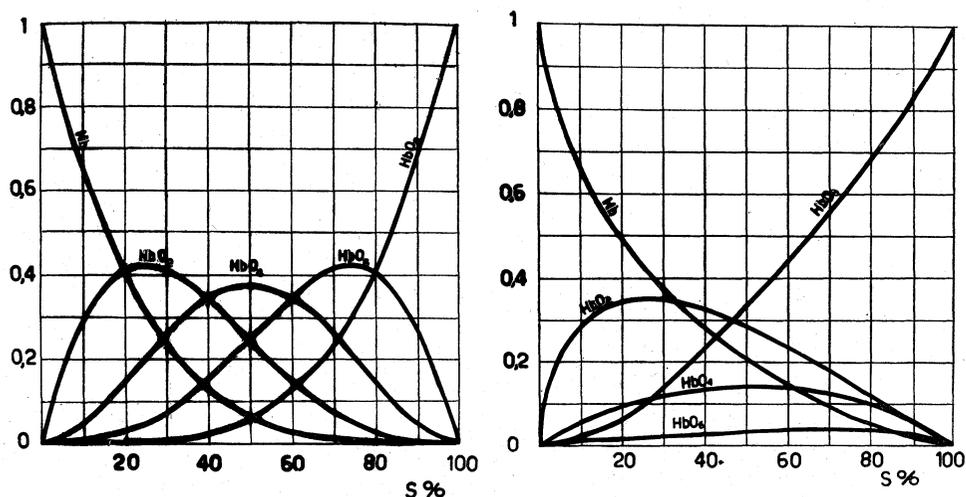


Fig. 3. — Frazioni relative di Hb, HbO₂, HbO₄, HbO₆, HbO₈ in funzione della saturazione, calcolata sui presupposti a) che non vi sia interazione fra i 4 emi (a sinistra) e b) che l'ossigenazione del quarto eme ha luogo con una affinità per l'O₂ 125 volte maggiore di quella dei primi tre (a destra).

essere definita da un valore di K_2 differente a seconda della posizione dell'eme che accetta l'ossigeno rispetto a quella dell'eme già ossigenato. Si avrebbero quindi tre differenti valori di K_2 e cioè K'_2 , K''_2 , K'''_2 di cui il K_2 dell'equazione di Adair (1925) [2] rappresenterebbe la media. Per la stessa ragione vi sarebbero molteplici valori anche di K_3 . Tale ipotesi non può più essere presa in considerazione perché, come si è visto dai valori delle prime tre costanti di ossigenazione calcolati dai dati sperimentali, non vi è interazione nei primi tre processi di ossigenazione dell'Hb. L'ultimo legame con l'O₂, che ha luogo con affinità 125 volte maggiore, è ovviamente indipendente dalla posizione dell'eme reagente rispetto agli altri precedentemente ossigenati, ed anche il valore di K_4 è quindi unico.

Essendo i valori di K_1 , K_2 , K_3 e K_4 ben definiti, è possibile determinare ad ogni valore di saturazione le singole frazioni di Hb, HbO₂, HbO₄, HbO₆, HbO₈.

Infatti dalle formule che esprimono la legge d'azione delle masse per ogni singolo equilibrio, si ottiene, ponendo $Hb = 1$:



E ponendo infine uguale a 1 la somma dei valori di Hb , HbO_2 , HbO_4 , HbO_6 , HbO_8 , si risale, mediante semplice proporzione, alle singole frazioni, quali sono illustrate nel grafico della fig. 3.

È interessante notare la preponderanza dell'emoglobina contenente i quattro emi ossigenati rispetto all'emoglobina con soli tre emi ossigenati. Questo fenomeno è espressione di un notevole aumento di affinità per l'ossigeno del quarto eme della molecola dell'emoglobina quando gli altri tre vengono ossigenati.

BIBLIOGRAFIA.

- [1] R. MARGARIA, G. TORELLI, A. PINI, « Rend. Acc. Naz. Lincei », in corso di pubblicazione.
- [2] G. S. I. ADAIR, « J. Biol. Chem. », 63, 529 (1925).
- [3] F. J. W. ROUGHTON, A. B. OTIS and R. L. J. LYSTER, « Proceedings of the Royal Society of London », 144, 929 (1954).
- [4] C. J. LAMBERTSEN, P. L. BUNCE and D. L. DRABKIN and C. F. SCHMIDT, « Journal Appl. Physiol. », 4, 873 (1952).
- [5] D. B. DILL, *Handbook of Respiratory Data in Aviation*, Washington 1944.
- [6] E. MILLA, Comunicazione personale, 1961.
- [7] A. ROSSI-FANELLI e E. ANTONINI, Comunicazione personale di E. Antonini, 1962.
- [8] J. WYMAN, in M. L. ANSON and J. T. EDSALL, « Advances in Protein Chemistry », vol. 4. Academ. Press, Inc., New York 1948, p. 407.