

НОВАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ, ОПИСЫВАЮЩАЯ ОКСИГЕНАЦИЮ ГЕМОГЛОБИНА

© 2022 г. И.А. Лавриненко*, Г.А. Вашанов*, Ю.Д. Нечипуренко**, ***

* Воронежский государственный университет, 394018, Воронеж, Университетская пл., 1

** Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

*** Севастопольский государственный университет, 299053, Севастополь, ул. Университетская, 33

E-mail: lavrinenko_ia@bio.vsu.ru

Поступила в редакцию 04.04.2022 г.

После доработки 06.04.2022 г.

Принята к публикации 08.04.2022 г.

Предложена модель оксигенации, основанная на уравнении Хилла, где одноименный коэффициент представляет собой функцию от парциального давления кислорода (концентрации лиганда). Показано, что уравнение Хилла с четырьмя параметрами хорошо аппроксимирует экспериментальную кривую диссоциации оксигемоглобина. Данные параметры, а также выводимые из них критерии оценки оксигенации позволяют охарактеризовать положение максимума кооперативности, а также границы минимальных и максимальных значений pO_2 , при котором значение коэффициента Хилла не выходит за установленный предел. Максимумы кооперативности для рассмотренных наборов экспериментальных данных лежат в области больших парциальных давлений кислорода относительно значения p_{50} . Модифицированное уравнение Хилла может быть использовано не только для анализа кислородсвязывающих свойств гемоглобина, но и при решении широкого круга задач, связанных с кооперативностью, в частности, при оценке кинетических кривых ферментативных реакций, различных зависимостях «доза–эффект», а также других приложений.

Ключевые слова: кооперативное связывание лигандов, кривая диссоциации оксигемоглобина, уравнение Хилла, коэффициент Хилла, относительный коэффициент кооперативности.

DOI: 10.31857/S0006302922030036, EDN: AMZWVH

Как известно, функциональная активность белков возникает главным образом с формированием третичной структуры этих биополимеров [1]. Для ферментов, обладающих такой структурой, скорость ферментативной реакции может быть выведена из закона действующих масс и описывается уравнением Михаэлиса–Ментен (1913 г.). Эта скорость характеризуется константой диссоциации фермент-субстратного комплекса (константа Михаэлиса, K_m) [2]. Вместе с тем для миоглобина простетическую группу также можно рассматривать как аналог активного центра фермента, где зависимость степени оксигенации данного гем-белка от парциального давления кислорода (pO_2) определяется уравнением Гюфнера (1890 г.). В этом уравнении величина p_{50} характеризует полунасыщение гембелка кислородом при некотором pO_2 и аналогична K_m [3]. Однако с физиологической точки зрения функционирование ферментов, ограниченных только лишь третичной структурой, не позволяет реализовать более тонкую регуляцию и подстройку с

целью оптимизации согласованного протекания биохимических процессов [4].

Естественный ход эволюции привел к появлению четвертичной структуры ферментов, к которым относится и молекула гемоглобина, обладающая в окисленной форме каталитической активностью [5–11]. Однако уравнения Гюфнера и, в дальнейшем, Михаэлиса–Ментен из-за кооперативного взаимодействия субъединиц не смогли описать оксигенацию или кинетику ферментативной реакции олигомеров. Применительно к гемоглобину Хилл (1910 г.) предложил зависимость, базирующуюся на уравнении Гюфнера, но представляющую оксигенацию как химическую реакцию n -го порядка. Коэффициент Хилла (h), сопряженный с числом субъединиц макромолекулы (n), позволил оценивать степень их кооперативного взаимодействия в составе олигомера [12].

Вместе с тем уравнение Хилла недостаточно хорошо аппроксимирует экспериментальные зависимости, в частности, кривые диссоциации оксигемоглобина, в областях низких и высоких зна-

чений парциального давления кислорода (а в общем случае — концентрации субстрата) [13]. Уравнение Эдера (1925), основанное на идее последовательного присоединения молекул высокой к тетрамеру гемоглобина, обладает высокой аппроксимирующей способностью, в том числе благодаря большому количеству управляющих параметров — четырех равновесных макроскопических констант [14]. Однако это уравнение не дает представление о величине кооперативности, а из его констант неясно, каково при этом значение p_{50} [15]. Полученное Бернардом уравнение оксигенации (1960 г.) [16] основано на представлении об одновременном присоединении двух молекул кислорода и лучше аппроксимирует кривую оксигенации, чем уравнение Хилла. Уравнение имеет два параметра: p_{50} и подгоночный кинетический коэффициент a . Однако и это уравнение не позволяет оценить степень кооперативности молекулы гемоглобина в ходе ее оксигенации.

Хотя уравнение Хилла несколько хуже аппроксимирует экспериментальные данные, чем уравнения Бернарда и Эдера [17], но может характеризовать кооперативность макромолекулы — и потому не утратило своей актуальности. Оно широко используется не только в энзимологии [18], но и в фармакологии [19], задачах моделирования регуляции транскрипции гена [20], а также различных зависимостях типа «доза—эффект» [21].

В настоящей работе предпринята попытка модифицировать уравнение Хилла с целью повышения его аппроксимирующей способности, сохраняя при этом его преимущества в описании кооперативности и простоте вычислений.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве объекта исследования была использована модель Хилла и набор экспериментальных данных, полученных Р. Уинслоу с соавт. [22] и Дж. Северингхаусом [23]. Оптимизация параметров моделей проведена методом наименьших квадратов [24]. Оценка степени соответствия модели экспериментальным данным осуществлена через коэффициент детерминации [25]. Необходимые вычисления выполнены в программе MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Представление коэффициента Хилла как функции парциального давления кислорода. Как следует из уравнения Хилла:

$$y = \frac{p^h}{p_{50}^h + p^h}, \quad (1)$$

величина h для соответствующей кривой оксигенации имеет постоянное значение и не зависит от степени насыщения гембелка кислородом. В приведенном уравнении: y — степень насыщения гемоглобина кислородом, p — парциальное давление O_2 , p_{50} — давление O_2 , при котором половина макромолекул насыщена лигандом (также известное как константа Хилла K_h [26], аналогично константе Михаэлиса K_m) и h — коэффициент Хилла.

В данной работе мы предлагаем рассматривать коэффициент Хилла как функцию от парциального давления кислорода. Такая зависимость была продемонстрирована авторами работ [27, 28]. Однако функциональная зависимость, позволяющая аппроксимировать эмпирическую кривую, не предлагалась. Следует заметить, что в литературе существует ряд работ, в которых константы связывания макромолекулы рассматриваются как функции от заполнения макромолекулы лигандом [29–31].

Для исходного уравнения Хилла величина h представляется как:

$$h_i = \bar{h} = h_{\max} = \text{const}, \quad (2)$$

где h_{\max} — максимально возможное значение коэффициента Хилла в заданном диапазоне pO_2 , h_i — коэффициент Хилла при определенном pO_2 и \bar{h} — среднее значение коэффициента Хилла.

Мы предлагаем моделировать зависимость коэффициента Хилла от парциального давления кислорода при помощи функции Гаусса:

$$h_i = \frac{h_{\max}}{\exp[(p - p_{50})/s]^2}, \quad (3)$$

где s — параметр масштаба по оси абсцисс.

Так как в уравнении Хилла одноименный коэффициент в отсутствие кооперативности равен единице, то уравнение (3) можно привести к следующему виду:

$$h_{i(-1)} = \frac{h_{\max(-1)}}{\exp[(p - p_{50})/s]^2 + 1}, \quad (4)$$

тем самым смещая аппроксимирующую функцию на единицу по оси ординат.

Логарифмирование оси абсцисс (рис. 1) представляет кривую диссоциации оксигемоглобина практически симметричной относительно p_{50} . Поэтому в выражении (5) используется логарифм давления O_2 :

$$h_{i(-1)} = \frac{h_{\max(-1)}}{\exp[(\ln(p/p_{50})/s)]^2 + 1}. \quad (5)$$

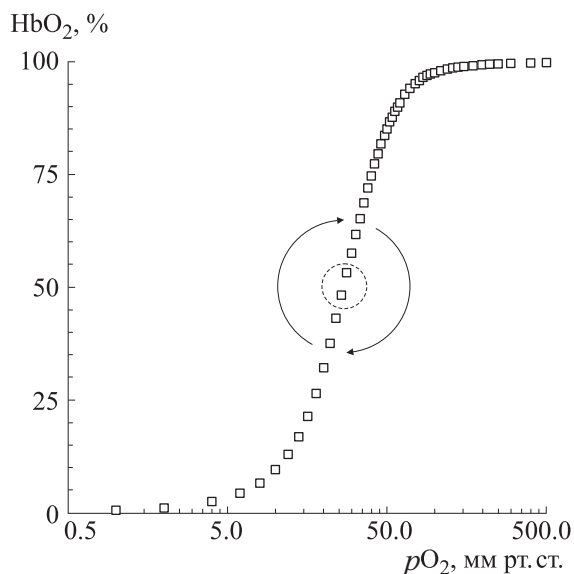


Рис. 1. Экспериментальные точки кривой диссоциации оксигемоглобина по Дж. Северингхаусу [23]: HbO_2 – степень оксигенации гемоглобина, $p\text{O}_2$ – парциальное давление кислорода; стрелками и пунктирным кругом показана точка (p_{50}) центральной симметрии данной кривой.

Таким образом, модифицированное уравнение Хилла имеет три параметра: $h_{\max(-1)}$, $\ln p_{50}$ и s , где $h_{\max} = h_{\max(-1)} + 1$, а $h_i = h_{i(-1)} + 1$.

Принимая во внимание тот факт, что значение давления для h_{\max} не обязательно соответствует величине p_{50} , мы вводим четвертый параметр – $\ln p_{\max}$, парциальное давление кислорода, при котором коэффициент Хилла максимален. При этом выражение (5) трансформируется следующим образом:

$$h_{i(-1)} = \frac{h_{\max(-1)}}{\exp\left[\left(\ln(p/p_{\max})/s\right)^2 + 1\right]}. \quad (6)$$

Оценка эффективности аппроксимации модифицированными уравнениями Хилла. По экспериментальным данным, представленным в работах [22, 23], были получены аппроксимирующие кривые диссоциации оксигемоглобина при помощи уравнений Хилла с двумя (исходное уравнение), тремя и четырьмя параметрами, а также посредством уравнений Бернарда и Эдера.

Для этих уравнений определены коэффициенты детерминации (R^2) (табл. 1 и 2). Ранжирование функций выполнено по степени убывания R^2 . Как следует из представленных данных, уравнение Хилла с четырьмя параметрами ($h_{\max(-1)}$, s , p_{50} и $\ln p_{\max}$) по своим аппроксимирующим свойствам сопоставимо с уравнением Эдера (рис. 2).

Вместе с тем параметры модифицированного уравнения Хилла дают возможность более точно (хотя и формально) описать кооперативность связывания лигандов. Однако и такие общепри-

Таблица 1. Аппроксимирующие кривые диссоциации оксигемоглобина функции, имеющие физический смысл (по экспериментальным данным Р. Уинслоу и др. [22])

№	Уравнение	R^2 , ppm	Число параметров
1	Уравнение Эдера	999953	4
2	Уравнение Хилла (4)	999944	4
3	Уравнение Хилла (3)	999778	3
4	Уравнение Бернарда	999745	2
5	Уравнение Хилла (2)	999603	2

Примечание. Здесь и в табл. 2 значения R^2 приведены в миллионных долях (ppm).

Таблица 2. Аппроксимирующие кривые диссоциации оксигемоглобина функции, имеющие физический смысл (по экспериментальным данным Дж. Северингхауса [23])

№	Уравнение	R^2 , ppm	Число параметров
1	Уравнение Хилла (4)	999943	4
2	Уравнение Эдера	999907	4
3	Уравнение Хилла (2)	999446	2
4	Уравнение Хилла (3)	999377	3
5	Уравнение Бернарда	999376	2

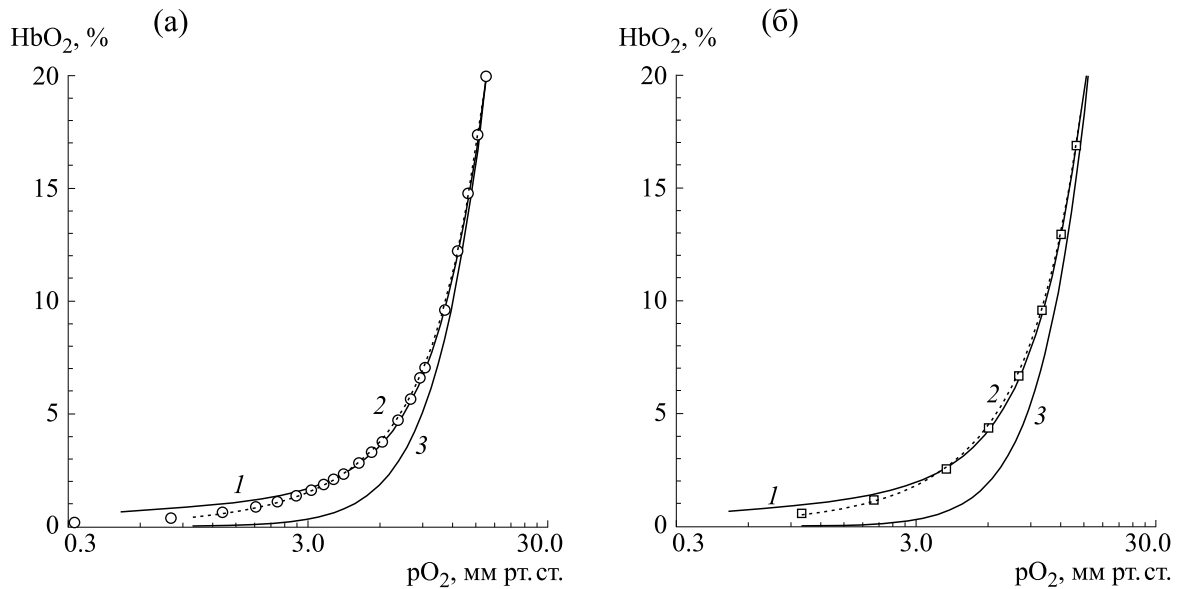


Рис. 2. Аппроксимация экспериментальных точек кривой диссоциации оксигемоглобина: (а) – по Р. Уинслоу и др. [22] уравнением Хилла (4) (кривая 1), уравнением Эдера (кривая 2, пунктирная линия), уравнением Хилла (2) (кривая 3); (б) – по Дж. Северингхаусу [23] уравнением Хилла (4) (кривая 1), уравнением Эдера (кривая 2, пунктирная линия), уравнением Хилла (2) (кривая 3).

нятые константы, как p_{50} (K_h), K_m , EC_{50} [32], IC_{50} [32], являются удобной, но формальной характеристикой оценки полумаксимальной величины соответствующей функции. В принципе, в уравнениях они могут быть заменены на любые константы, выраженные в процентах, например, p_{95} (зарядное напряжение, представленное как константа), или в долях ($1/\exp$, $1/\pi$ и т.д.).

Параметр $h_{\max(-1)}$, переводимый в h_{\max} , позволяет оценить соответственно максимально возможную относительную кооперативность взаимодействия субъединиц, используя уравнение (7) [33]:

$$h_{\max} = \theta(n)(n - 1), \quad (7)$$

где $\theta(n)$ – относительный коэффициент кооперативности, n – число субъединиц олигомера.

Вычисленная разность Δh между h_{\max} и \bar{h} позволяет косвенно охарактеризовать дисперсию кооперативности.

Величина p_{\max} вычисляется экспонированием параметра $\ln p_{\max}$ и отмечает проекцию экстремума на ось абсцисс, для которой по уравнениям (1) и (6) можно найти степень насыщения гемоглобина кислородом. Разность (и ее знак) между p_{\max} и p_{50} указывает на смещение максимума кооперативности и требует физической интерпретации.

При помощи параметра s по формулам (8) и (9) можно оценить минимальное и максимальное

значение диапазона pO_2 (а также его размах ΔpO_2) с заданной долей кооперативности от $h_{\max(-1)}$:

$$pO_{2low} = \exp[\ln p_{\max} - s(-\ln \omega)^{1/2}], \quad (8)$$

$$pO_{2high} = \exp[\ln p_{\max} + s(-\ln \omega)^{1/2}], \quad (9)$$

$$\Delta pO_2 = pO_{2high} - pO_{2low}, \quad (10)$$

где pO_{2low} и pO_{2high} – нижняя и верхняя граница значений парциального давления кислорода, за которыми $h_{i(-1)} < \omega h_{\max}$, ω – доля, выражаемая от 0 до 1 (для 0.5 – более известная, как полуширина на полувысоте, *half width at half maximum*).

Приведены параметры уравнений Хилла, характеризующих процесс оксигенации для экспериментальных кривых по данным Р. Уинслоу [22] (табл. 3) и Дж. Северингхауса [23] (табл. 4).

Как следует из табл. 3 и 4, вычисленные параметры и их производные величины дают возможность более детально проводить анализ кислородсвязывающих свойств гембелка. В частности, следует отметить, что положение максимумов кооперативности смещено в сторону более высоких значений парциального давления кислорода. Возможно, это связано с определенной физиологической ролью макромолекулы гемоглобина (это гетеротетрамер, субъединицы которого, несмотря на свою структурную симметрию, обладают функциональной асимметрией). Это предположение подтверждается различием в равновес-

Таблица 3. Значения параметров и их производных, получаемых из уравнений Хилла в различных модификациях (по экспериментальным данным Р. Уинслоу и др. [22])

№	Параметры уравнения	Уравнение Хилла (2)	Уравнение Хилла (3)	Уравнение Хилла (4)
1	p_{50} , мм рт. ст.	28.82*	28.85*	29.08*
2	h (для уравнения Хилла (3) и уравнения Хилла (4): \bar{h})	2.52*	2.26	2.30
3	$h_{\max(-1)}$	—	1.60*	1.66*
4	$h_{\max} (h_{\max(-1)} + 1)$	—	2.60	2.66
5	$\Delta h (h_{\max} - \bar{h})$	—	0.34	0.36
6	p_{\max} , мм рт. ст.	—	—	52.92*
7	s	—	3.11*	3.33*
8	pO_{2low} (для $\omega = 0.99$), мм рт. ст.	—	21.08	37.95
9	pO_{2high} (для $\omega = 0.99$), мм рт. ст.	—	39.32	73.98
10	$\Delta pO_2 (pO_{2high} - pO_{2low})$, мм рт. ст.	—	18.24	36.03
11	HbO ₂ (при p_{\max}), %	—	—	83.10

Примечание. Знаком «*» отмечены подгоночные параметры в соответствующих уравнениях.

Таблица 4. Значения параметров и их производных, получаемых из уравнений Хилла в различных модификациях (по экспериментальным данным Дж. Северингхауса [23])

№	Параметры уравнения	Уравнение Хилла (2)	Уравнение Хилла (3)	Уравнение Хилла (4)
1	p_{50} , мм рт. ст.	26.38*	26.40*	26.82*
2	h (для уравнения Хилла (3) и уравнения Хилла (4): \bar{h})	2.65*	2.60	2.62
3	$h_{\max(-1)}$	—	1.67*	1.82*
4	$h_{\max} (h_{\max(-1)} + 1)$	—	2.67	2.82
5	$\Delta h (h_{\max} - \bar{h})$	—	0.08	0.20
6	p_{\max} , мм рт. ст.	—	—	80.84*
7	s	—	5.94*	3.59*
8	pO_{2low} (для $\omega = 0.99$), мм рт. ст.	—	14.51	56.27
9	pO_{2high} (для $\omega = 0.99$), мм рт. ст.	—	47.73	115.57
10	$\Delta pO_2 (pO_{2high} - pO_{2low})$, мм рт. ст.	—	33.22	59.30
11	HbO ₂ (при p_{\max}), %	—	—	88.16

Примечание. Знаком «*» отмечены подгоночные параметры в соответствующих уравнениях.

ных константах связывания кислорода для этих субъединиц [34].

Видимо, функциональная асимметричность этой макромолекулы не может быть эффективно реализована в случае одинаковых субъединиц (например, в случае гемоглобина H, состоящего только из четырех β -субъединиц) [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена модель оксигенации, основанная на уравнении Хилла, где одноименный коэффициент представляет собой функцию от логарифма парциального давления кислорода (концентрации лиганда). Несмотря на то, что эта функция имеет осевую симметрию относительно миниму-

ма кооперативности, она позволяет улучшить аппроксимирующие свойства базового уравнения Хилла.

Так, уравнение Хилла с четырьмя подгоночными параметрами аппроксимирует экспериментальную кривую диссоциации оксигемоглобина не хуже уравнения Эдера. Данные параметры, а также выводимые из них критерии оценки оксигенации позволяют охарактеризовать положение максимума кооперативности, можно также определить минимальные и максимальные значения pO_2 , для которых значение коэффициента Хилла соответствует заданной доле от его экстремума.

Максимумы кооперативности для рассмотренных наборов экспериментальных данных лежат в области больших парциальных давлений кислорода относительно значения p_{50} . Примечателен тот факт, что степень насыщения гемоглобина кислородом для этих наборов данных сопоставима в максимуме кооперативности.

Таким образом, модифицированное уравнение Хилла может быть использовано не только при анализе кислородсвязывающих свойств гемоглобина, но и при решении широкого круга задач, связанных с кооперативностью [36], в частности, при оценке кинетических кривых ферментативных реакций [37], различных зависимостях «доза—эффект» [38], а также других приложений [39].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы считают своим приятным долгом выразить благодарность рецензентам за критический анализ рукописи и ценные замечания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (тема 121052600299-1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Страйер, *Биохимия* (Мир, М., 1984).
2. L. Michaelis and M. L. Menten, *Biochem. Z.* **49**, 333 (1913).
3. G. Hüfner, *Arch. ges Physiol.* **31**, 28 (1890).
4. П. Хочачка и Д. Сомеро, *Биохимическая адаптация* (Мир, М., 1988).
5. M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, et al., *Nature* **185** (4711), 416 (1960). DOI: 10.1038/185416A0
6. M. F. Perutz, *Nature* **228** (5273), 726 (1970). DOI: 10.1038/228726A0
7. R. W. Carrell, C. C. Winterbourn, and J. K. French, *Hemoglobin* **1** (8), 815 (1977). DOI: 10.3109/03630267709003909
8. M. Perutz, *Annu. Rev. Biochem.* **48** (1), 327 (1979). DOI: 10.1146/ANNUREV.BI.48.070179.001551
9. M. F. Perutz, *Quart. Rev. Biophys.* **22** (2), 139 (1989). DOI: 10.1017/s0033583500003826
10. B. Giardina, I. Messana, R. Scatena, et al., *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **30** (3), 165 (1995). DOI: 10.3109/10409239509085142
11. M. Berenbrink, *Nature* **581** (7809), 388 (2020). DOI: 10.1038/d41586-020-01287-8
12. A. V. Hill, *J. Physiol.* **40**, i (1910).
13. Z. Konkoli, *Theor. Biol. Medical Model.* **8** (1), 10 (2011). DOI: 10.1186/1742-4682-8-10
14. G. S. Adair, A. V. Bock, and H. Jr. Field, *J. Biol. Chem.* **63**, 529 (1925).
15. T. Yonetani, S. I. Park, A. Tsuneshige, et al., *J. Biol. Chem.* **277** (37), 34508 (2002). DOI: 10.1074/jbc.M203135200
16. S. S. R. Bernard, *Bull. Math. Biophys.* **22**, 391 (1960). DOI: 10.1007/BF02476722
17. И. А. Лавриненко, Г. А. Вашанов, В. Ю. Сулин и др., *Биофизика* **66** (6) 1065 (2021). DOI: 10.31857/S000630292106003X
18. A. K. Bordbar, Z. Saadati, and N. Sohrabi, *Acta Biochim. Pol.* **51** (4), 963 (2004). DOI: 10.18388/abp.2004_3529
19. S. Goutelle, M. Maurin, F. Rougier, et al., *Fundam. Clin. Pharmacol.* **22** (6), 633 (2008). DOI: 10.1111/j.1472-8206.2008.00633.x
20. H. Aramaki, H. Kabata, S. Takeda, et al., *Genes Cells* **16** (12), 1200 (2011). DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01563.x
21. S. Srinivasan, F. H. Wagh, S. Idicula-Thomas, et al., *Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes* **1862** (4), 183242 (2020). DOI: 10.1016/j.bbmem.2020.183242
22. R. M. Winslow, M. Swenberg, R. L. Berger, et al., *J. Biol. Chem.* **252**, 2331 (1977). DOI: 10.1016/S0021-9258(17)40559-X
23. J. W. Severinghaus, *J. Appl. Physiol.* **46** (3), 599 (1979). DOI: 10.1152/jappl.1979.46.3.599
24. F. M. Dekking, C. Kraaikamp, H. P. Lopuhaä, et al., *A Modern Introduction to Probability and Statistics: Understanding Why and How* (Springer-Verlag, Lond., 2005). DOI: 10.1007/1-84628-168-7

25. M. H. Katz, *Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers* (Cambridge University Press, Cambridge, 2011). DOI: 10.1017/CBO9780511974175
26. A. G. Marangoni, *Enzyme Kinetics: a Modern Approach* (John Wiley & Sons, New York, 2003).
27. Ч. Кантор и П. Шиммел, *Биофизическая химия* (Мир, М., 1984).
28. J. Wyman, S. J. Gill, *Binding and Linkage: Functional Chemistry of Biological Macromolecules* (University Science Books, Mill Valley CA, 1990).
29. Ю. Д. Нечипуренко, *Биофизика* **30**, 231 (1985).
30. А. В. Сиволоб и С. Н. Храпунов, *Биофизика* **34**, 28 (1989).
31. И. А. Лавриненко, Г. А. Вашанов, А. С. Бучельников и Ю. Д. Нечипуренко, *Биофизика* **67** (3), 421. (2022).
32. J. B. Chang, K. M. Quinnes, R. Realubit, et al., *Sci. Rep.* **6** (1), 29387 (2016). DOI: 10.1038/srep29387
33. И. А. Лавриненко, Г. А. Вашанов и Ю. Д. Нечипуренко, *Биофизика* **67** (2), 229 (2022). DOI: 10.31857/S000630292202003X
34. G. Weber, *Nature* **300** (5893), 603 (1982). DOI: 10.1038/300603a0
35. R. Galanello and A. Cao, *Genet. Med.* **13** (2), 83 (2011). DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181fcb468
36. N. Kaihnsa, Y. Ren, M. Safey El Din, et al., *J. Math. Biol.* **81** (4), 1169 (2020). DOI: 10.1007/s00285-020-01540-8
37. J. Ricard and G. Noat, *FEBS J.* **152** (3), 557 (1985). DOI: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb09231.x
38. T.-C. Chou, *Integr. Biol.* **3** (5), 548 (2011). DOI: 10.1039/c0ib00130a
39. J. J. Maguire, R. E. Kuc, and A. P. Davenport, in *Receptor Binding Techniques*, Ed. by A. P. Davenport (Humana Press, Totowa, NJ, 2012), pp. 31–77. DOI: 10.1007/978-1-61779-909-9_3

New Mathematical Model Describing Hemoglobin Oxygenation

I.A. Lavrinenko*, G.A. Vashanov*, and Yu.D. Nechipurenko**, ***

*Voronezh State University, Universitetskaya pl. 1, Voronezh, 394018 Russia

**Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia

***Sevastopol State University, Universitetskaya ul. 33, Sevastopol, 299053 Russia

A model of oxygenation based on the Hill equation is proposed, where the Hill coefficient is a function of the partial pressure of oxygen (ligand binding). It is shown that the Hill equation with four parameters is a reasonable approximation to the experimental curve obtained for oxygen-hemoglobin dissociation. These parameters and the criteria for oxygenation assessment derived from the said parameters make it possible to characterize the maximum cooperativity point, as well as the boundaries of the minimum and maximum pO_2 values at which the values of the Hill coefficient are not outside the limits specified. The maximum cooperativity points for the considered sets of experimental data are in the region of higher oxygen partial pressures relative to the p_{50} value. The modified Hill equation can be used not only for the analysis of the oxygen-binding properties of hemoglobin, but also for carrying out a wide range of tasks that are linked around cooperativity, particularly, for kinetic analysis of enzymatic reactions, various dose-effect relationships, and many others.

Keywords: cooperative ligand binding, oxygen-hemoglobin dissociation curve, Hill equation, Hill coefficient, relative coefficient of cooperativity