

## RAPPORTI TRA METABOLISMO ERITROCITARIO ED ATTIVITA' FISICA

G. FORNAINI, A. ACCORSI, A. FAZI, V. STOCCHI

Istituto di Chimica Biologica - Centro per lo studio delle Malattie Dismetaboliche e Discinetiche dell'Università di Urbino.

Laboratori di Ricerca dell'Istituto Neurotraumatologico Italiano di Roma.

Negli ultimi anni la sperimentazione biochimica ha portato notevoli contributi alla conoscenza delle interrelazioni tra metabolismo e attività fisica interessando però prevalentemente il tessuto muscolare.

Anche nel campo ematologico vasta è la letteratura relativa alla componente non figurata mentre praticamente ignorato è stato il globulo rosso benché i pochissimi lavori sull'argomento chiaramente evidenzino l'estremo interesse dei rapporti tra metabolismo eritrocitario ed ossigenazione tissutale (1-3), il che equivale a dire tra metabolismo eritrocitario ed attività fisica essendo questa funzione strettamente correlata ai processi di ossido riduzione.

Ogni aumento delle attività fisiologiche di base è noto tradursi in un aumento del fabbisogno energetico che si realizza con un aumentato turnover dei legami ad alto contenuto energetico attraverso i processi di fosforilazione ossidativa a livello dei substrati o a livello della catena respiratoria (Figura 1).

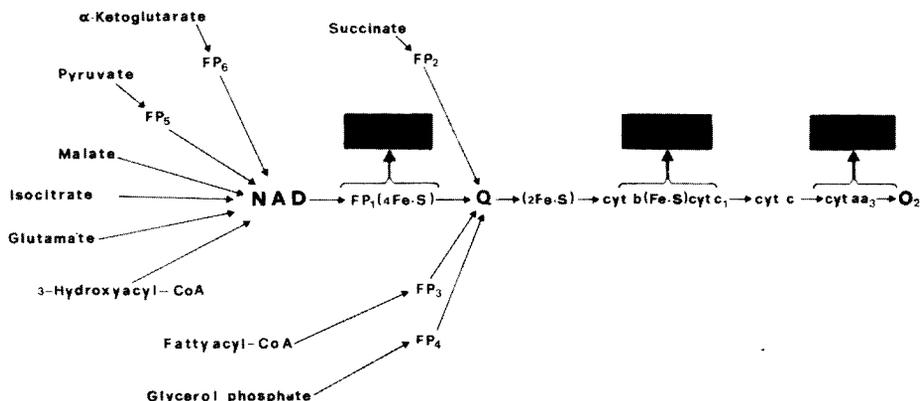


Fig. 1 - Reazioni sequenziali del trasporto degli elettroni.

Substrati organici ed ossigeno sono i termini estremi di questo processo ed entrambi presenti in quantità tali da sopperire, in teoria, anche alle più elevate richieste di fabbisogno energetico derivanti dalle più intense e prolungate attività fisiche.

Analoghe considerazioni valgono per i sistemi enzimatici interessati nella trasformazione delle molecole organiche fino a frammenti tri e bicarboniosi e per gli enzimi mitocondriali del ciclo di Krebs e della catena respiratoria (4-8) il cui turnover eccede di gran lunga, almeno quando valutato in sistemi ricostruiti, l'effettiva richiesta operativa.

Nonostante questa abbondanza di materiali e queste possibilità biochimiche e nonostante gli altri ben noti meccanismi (ventilazione polmonare, gettata cardiaca, parametri ematologici) i livelli compensatori realizzabili fisiologicamente sono di gran lunga inferiori al teorico.

L'ostacolo è noto essere localizzabile a livello dei processi ossido-riduttivi e tradursi in una inadeguata riossidazione dei coenzimi ridotti; e conseguentemente in un accumulo di substrati ridotti tra i quali premezzia l'acido lattico.

Se a questo punto analizziamo i vari meccanismi che concorrono a mantenere un efficace livello di ossigenazione tissutale e che quindi possono operare un compenso vedremo come non si può che prendere atto che la maggior parte di essi ci riconducono all'eritrocita, alle sue possibilità funzionali e quindi al suo metabolismo.

Desideriamo precisare che parlando di metabolismo eritrocitario ci si riferisce al biochimismo della parte non emoglobinica della cellula; un aspetto che solo negli ultimi venti anni si è prepotentemente imposto nella fisiopatologia. L'emoglobina rappresenta il 98% delle sostanze eritrocitarie e forse per questa imponente ponderale ancor oggi tanti riguardano l'eritrocita come lo vedeva quarant'anni fa Sharpey-Shapher in piena era ematologica, e cioè poco più che « una macchia di liquido colorato delimitata da un delicato involucro » (9).

Se questo 98% di componente emoglobinica è quello che assicura la funzione fisiologica della cellula, deve però tenere presente che questa funzione è condizionata da quel 2% di componenti strutturali e funzionali cui ci riferiamo e crediamo che oggi si possa affermare, senza tema di errore, che l'emoglobina deve essere ritenuta una componente passiva della cellula rossa.

Sulla funzione emoglobinica nelle varie condizioni esiste una immensa letteratura ma come già accennato molto poco è stato fatto sulle interrelazioni tra ossigenazione tissutale e metabolismo eritrocitario, e cioè tra funzione dell'emoglobina e metabolismo eritrocitario.

I primi sospetti, però, che l'emoglobina di per sé non sia il fattore assoluto e condizionante il trasporto e il consumo di ossigeno si può desumere dai numerosi lavori relativi al rapporto tra concentrazione dell'emoproteina e massimo consumo di ossigeno. Le ricerche in tal senso condotte, hanno nel complesso evidenziato che non esiste un rapporto tra concentrazione di emoglobina e massimo consumo di ossigeno (10-18).

Nel 1967 si ebbero le prime sicure se pur limitate dimostrazioni di una stretta interrelazione tra metabolismo eritrocitario e funzione

respiratoria dell'emoglobina (1,2). I lavori di Brewer (19), Eaton (20), Benesch (2), Faulkner (21), ecc. evidenziano infatti un diretto rapporto tra concentrazione di fosfato inorganico e 2,3 PGA e dissociazione dell'ossiemoglobina (Figura 2). La curva di dissociazione di soluzioni di emoglobina slitta infatti verso destra, cioè aumenta la dissociazione, in funzione dell'aumentare in concentrazioni del 2,3 PGA verso sinistra in condizioni opposte.

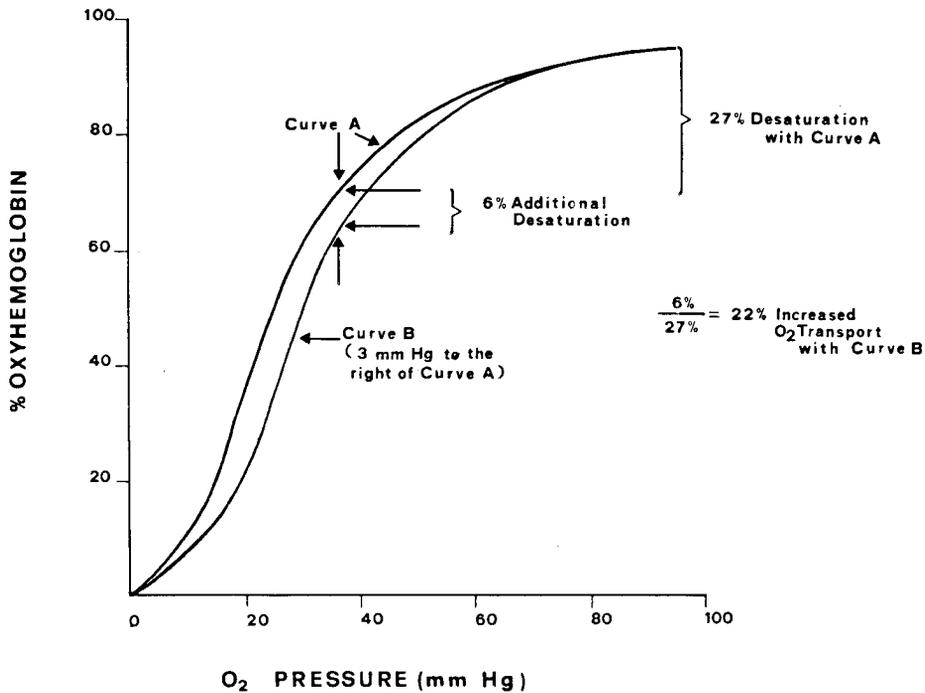


Fig. 2 - Curve di dissociazione dell'ossiemoglobina.

E nel lavoro fisico i globuli rossi sono caratterizzati da un aumento della concentrazione di 2,3 PGA.

Queste esperienze anche se limitate a due soli metaboliti e pertanto non paradigmatiche di un particolare comportamento metabolico del globulo rosso rappresentano però una chiara evidenza di interrelazioni tra metabolismo e funzione respiratoria.

Sui rapporti tra metabolismo eritrocitario, affinità all'O<sub>2</sub> e ossigenazione tessutale interessante riteniamo lo schema proposto da Brewer (19) da esaminare, come dice l'autore, nella prospettiva della definizione dell'esatto ruolo del metabolismo eritrocitario nel processo di ossigenazione tessutale (Figura 3).

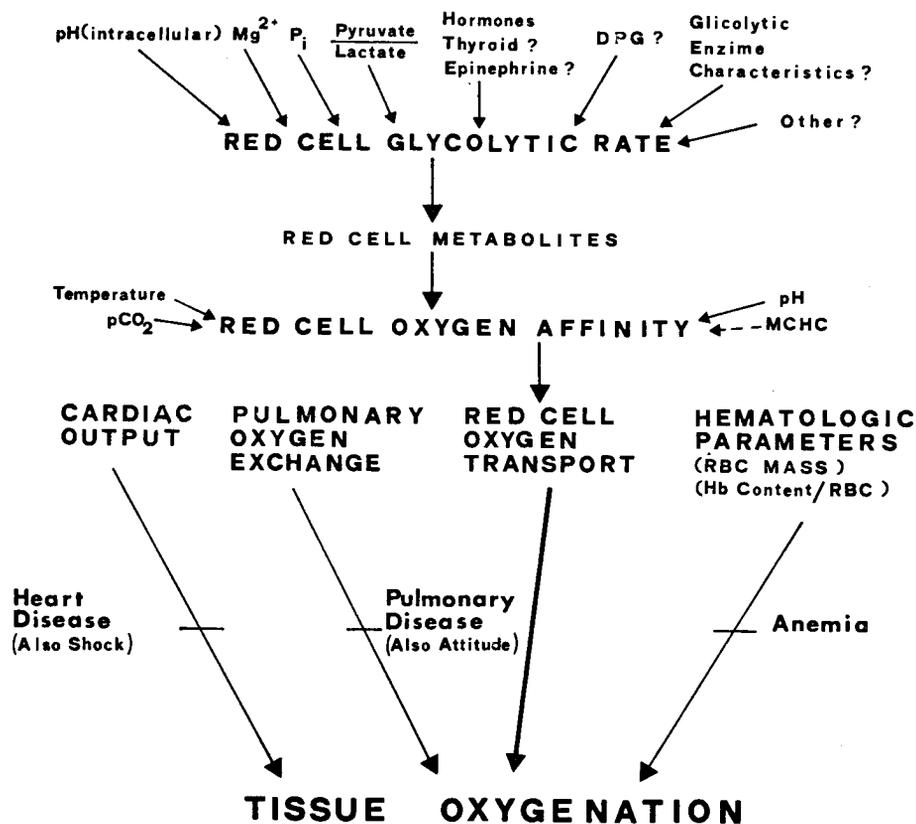


Fig. 3 - Fattori che influenzano l'ossigenazione tissutale.

Il programma di lavoro che io e i miei collaboratori ci siamo prefissi è quello di studiare in soggetti umani dediti ad attività sportive e fisiche in generale il comportamento del metabolismo eritrocitario e dei fattori intra ed extra globulari che lo regolano in condizioni fisiologiche e patologiche. Condizioni patologiche su cui ci soffermeremo brevemente più oltre.

I fattori di regolazione che verranno per primi presi in esame nel contesto stesso delle prime ricerche sono quelli relativi all'età della cellula, all'età del soggetto e dal sesso. In questi casi più che di fattori di regolazione si deve parlare di parametri indispensabili nello studio del metabolismo eritrocitario essendo ormai definito che in funzione di questi si realizzano profonde variazioni qualitative e quantitative del biochimismo eritrocitario.

Riteniamo a questo punto necessario ricordare brevemente le caratteristiche metaboliche della cellula rossa iniziando dalle modificazioni che intervengono durante la maturazione in quanto esse rappresentano

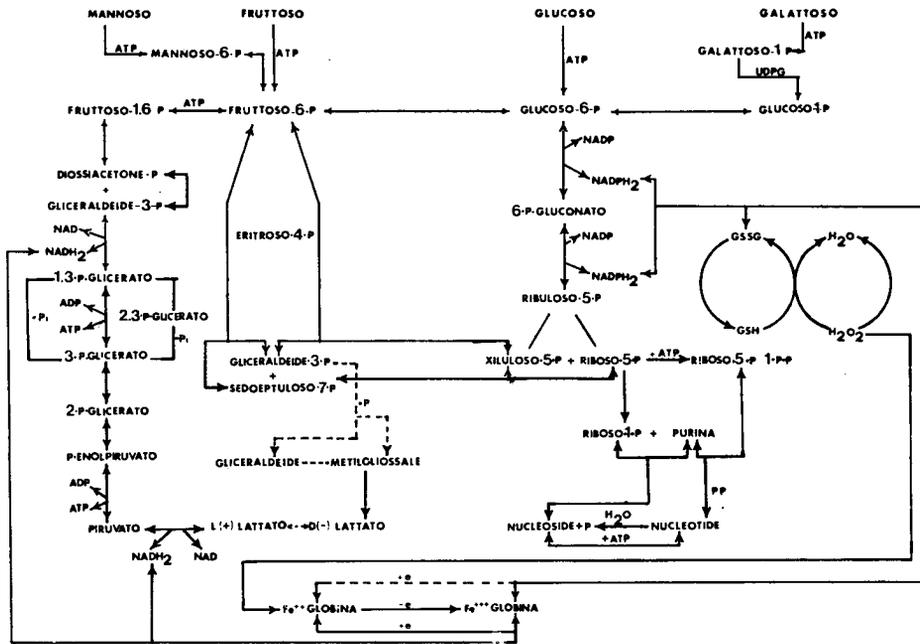


Fig. 4 - Metabolismo intermedio degli eritrociti.

uno dei più caratteristici esempi di modificazione che intercorrono durante lo sviluppo (22) (Figura 4).

Durante la maturazione della cellula eritroide e fino allo stato di normoblasta ritroviamo rappresentate tutte le attività metaboliche. Come appare nella Tabella la cellula midollare sintetizza gli acidi desossiribonucleico e ribonucleico, le proteine, l'eme, i lipidi, metabolizza aerobicamente e anaerobicamente gli zuccheri, ossida attraverso la via degli acidi tricarbossilici e fosforila ossidativamente attraverso il sistema citocromico. Durante questa fase i vari cicli metabolici subiscono probabilmente delle modificazioni ma non ne conosciamo l'entità e questo per l'impossibilità tecnica di realizzare buone separazioni di cellule midollari in vario stadio di sviluppo.

Giunta allo stato normoblastico adulto e da quello di reticolocita, la cellula eritroide inizia a perdere la capacità di sintetizzare l'acido desossiribonucleico (23-24); con la perdita del nucleo e del materiale ribosomiale e la trasformazione in eritrocita il quadro metabolico subisce quindi una profonda modificazione. Nell'eritrocita maturo circolante troviamo scomparire tutte le attività biosintetiche (25-27) ad eccezione del ricambio nucleotidico e coenzimatico a partire dalla base preformata (28-31), del glutatione a partire da cisteina, glicina e glutammina (32-35) e una modesta sintesi lipidica (36-38) a partire da malonil CoA (39); scompare anche il ciclo di Krebs ed il sistema citocromico (40) e le attività metaboliche riguardano pertanto quasi esclusivamente l'utilizzazione dei monosaccaridi.

TABELLA 1 - Metabolic characteristics of mammalian erythroid cells

METABOLIC ACTIVITIES	Erythro- blastes	Normo- blastes	Reticu- locytes	Erythro- cytes
DNA synthesis	+	0	0	0
RNA synthesis	+	+	+	0
Protein synthesis	+	+	+	0
Lipid synthesis	+	+	+	from malonit CoA
Heme synthesis	+	+	+	0
Nucleotides synthesis	+	+	+	only salvage pathway
Embden-Meyerhof glycolytic pathway	+	+	+	+
Hexose monophosphate shunt	+	+	+	+
Tricarboxilic acid-cycle	+	+	+	0
Cytochrome system	+	+	+	0

Nella Tab. 1 è illustrato il profilo metabolico della cellula rossa matura circolante; numerose monografie lo trattano diffusamente (22) e ci soffermeremo solo brevemente sull'utilizzazione di monosaccaridi essendo tale processo quello che condiziona la funzione della cellula. Come appare dallo schema gli eritrociti oltre al glucosio sono in grado di metabolizzare, anche se in quantità molto inferiori fruttosio, galattoso e mannosio; questa è però una possibilità solo teorica perché il glucosio già in concentrazioni venti volte inferiori a quelle fisiologiche ematiche è inibitore competitivo della permeabilità e della fosforilazione di tali zuccheri. Anche l'utilizzazione specifica del galattosio è molto controversa almeno nell'adulto, inibendo il glucosio la galattocinasi specifica. Questo zucchero è invece attivamente metabolizzato nel neonato e nel bambino (41-42), come dimostra anche il fatto che nella galattosemia congenita si ha un notevole accumulo endoeritrocitario di galattosio-1-fosfato (43).

Per quanto concerne il glucosio in vitro con concentrazioni pari al tasso ematico, per h/ml di cellule vengono metabolizzate circa 2,5-3  $\mu$ moli di esoso (44-48); estrapolando tali risultati in un uomo del peso di 70 Kg il consumo ematico di glucosio può essere pertanto calcolato in circa 40 g al giorno. Un tasso di utilizzazione quindi abbastanza elevato; questa valutazione è però probabilmente in difetto perché non tiene conto delle necessità energetiche derivanti dalle funzioni fisiologiche che l'eritrocita espleta.

L'utilizzazione del glucosio è pertanto il processo che assicura all'eritrocita il mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale che si realizza attraverso la produzione di legami ad alto contenuto energetico e di composti ridotti. Nella Figura 5 sono evidenziate le tappe che concorrono alla produzione di energia e di composti ridotti e le caratteristiche strutturali e metaboliche che dipendono dal potenziale energetico e da quello riduttivo.

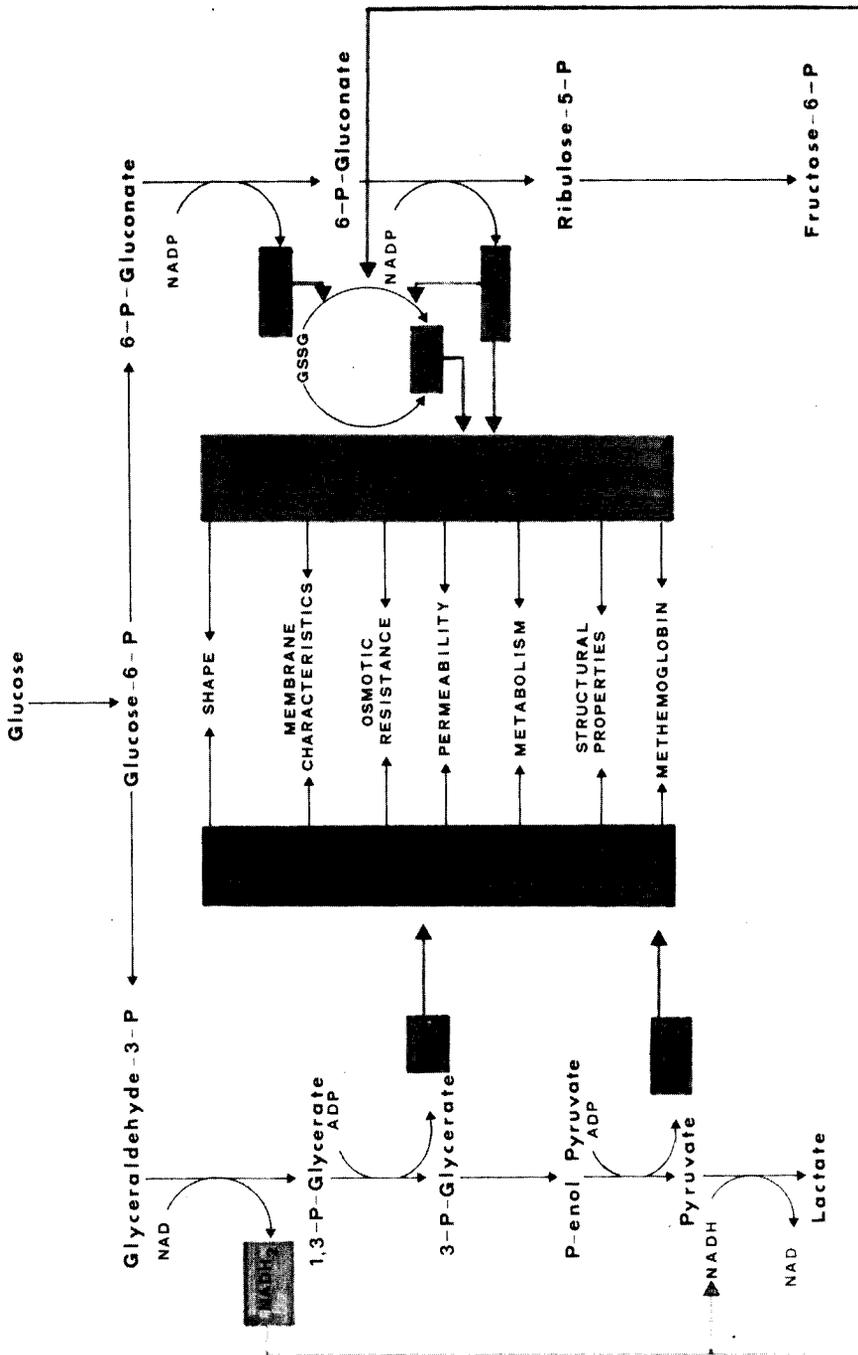


Fig. 5 - Le tappe che concorrono alla formazione di composti energetici e composti ridotti implicati nel mantenimento delle caratteristiche metaboliche e strutturali del globulo rosso.

Tappa che deve essere considerata assolutamente limitante il processo glicolitico è quella esocinasica (22) non solo per le caratteristiche dell'enzima ma in primo luogo per il suo turnover eccezionalmente basso sia paragonato a quello delle esocinasi degli altri tessuti che in rapporto ai livelli di attività degli altri enzimi della catena glicolitica eritrocitaria. I livelli di attività riportati da tutti i ricercatori oscillano infatti tra le 5 e le 7  $\mu\text{moli}$  di substrato fosforilato per h/ml di globuli rossi; se si tiene presente che la quantità di glucosio metabolizzato per h/ml di cellule è di 2,5-3  $\mu\text{moli}$  e che il turnover di un enzima quando valutato in sistemi ricostruiti deve essere ritenuto molto più elevato di quanto esso opera nel contesto della cellula integra causa i numerosi fattori regolatori appaiono subito evidenti i limiti funzionali di questa proteina e la difficoltà con cui essa può sopperire ad eventuali aumentate richieste operative.

Il potenziale energetico è assicurato dalle reazioni di fosforilazione ossidativa a livello dei substrati 1,3-difosfoglicerato e fosfoenolpiruvato. Il potenziale riduttivo è teoricamente collegato alle reazioni di deidrogenazione sia della via aerobica che di quella anaerobica. Poiché il prodotto terminale della glicolisi è rappresentato per circa l'80% dall'acido lattico, lo  $\text{NADH}_2$  formato a livello della reazione GaDPH viene utilizzato per la riduzione del piruvato e solo una piccola aliquota utilizzata dalla glutazione reduttasi e dalla metaemoglobina reduttasi NAD dipendenti. L' $\text{NADPH}_2$  prodotto dalle due deidrogenasi dello shunt ossidativo e quello formato per azione della transidrogenasi dall' $\text{NADH}_2$  direttamente o attraverso il glutatione, è pertanto il preminente composto che condiziona il mantenimento del potenziale di riduzione.

Sulle esperienze che stiamo conducendo riferiamo ora i primi risultati. Noi abbiamo preso in esame soggetti in prolungato allenamento atletico e le ricerche sono state effettuate prima e dopo uno sforzo da gara. I soggetti studiati erano di sesso maschile, giocatori di pallacanestro, di calcio, mezzofondisti. I risultati che riferiamo per il momento non prendono in esame eventuali differenze che possono attribuirsi al diverso tipo di attività fisica; una distinzione in tal senso potrà essere tentata quando avremo esaminato un più vasto numero di soggetti dediti a molte specialità e di sesso diverso. Si deve premettere che per le specialità fino ad ora esaminate non sono emerse evidenze di attendibili differenze.

La prima caratteristica da noi presa in esame è stata quella della concentrazione dei metaboliti eritrocitari (Tabella 2); le uniche modificazioni rilevate riguardano, come già segnalato, la concentrazione di 2,3 PGA che risulta aumentata, e più sensibilmente prima dello sforzo, e quella del fosfato inorganico che è diminuita ma solo prima dello sforzo. Per questo composto in tutti i soggetti esaminati noi non abbiamo osservato le modificazioni riportate da altri autori che sono molto più sensibili. Un modico aumento si osserva anche per l'eptosofosfato e sul significato di questa variazione ci soffermeremo più oltre.

Siamo quindi passati a valutare il comportamento del consumo di glucosio (Figura 6) sperimentando anche in presenza di bleu di metilene (MB); questo colorante è infatti noto determinare quel fenomeno

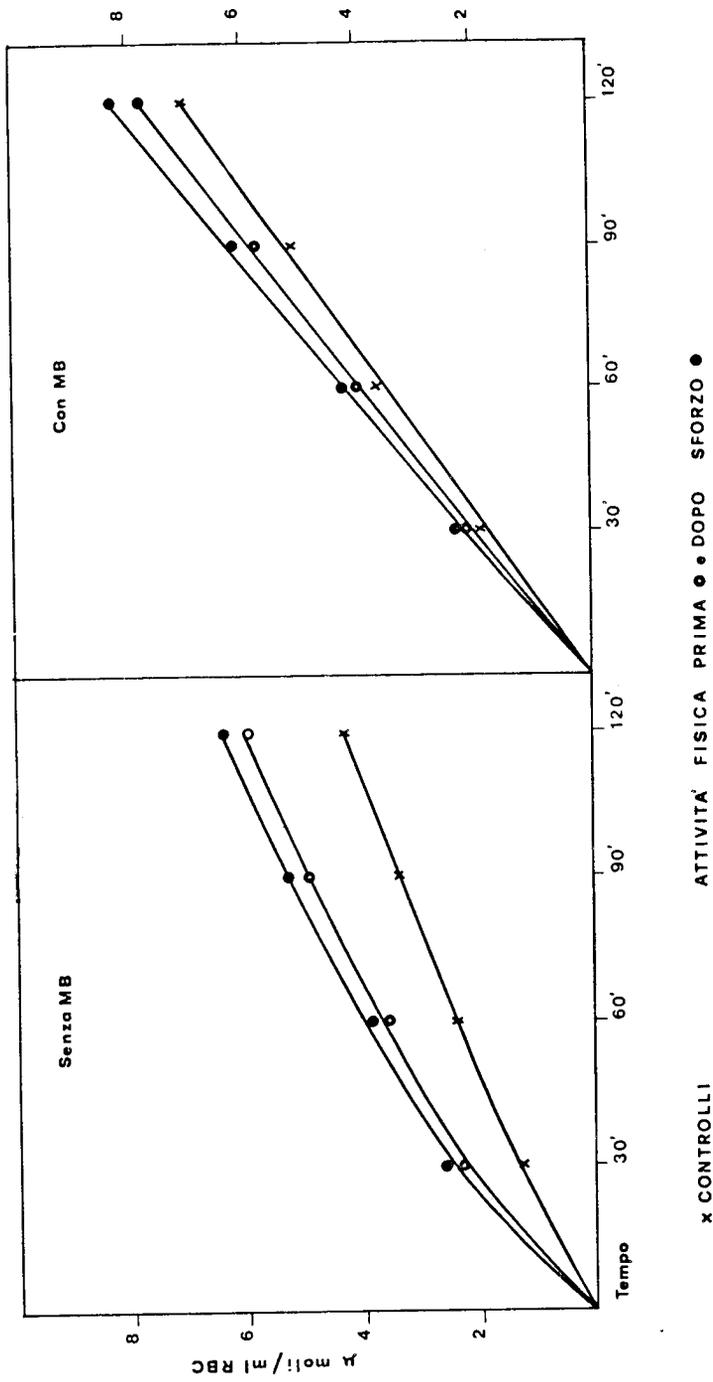


Fig. 6 - Consumo di glucosio in soggetti dediti ad attività fisica e nei controlli.

TABELLA 2 - Concentrazione eritrocitaria di metaboliti in soggetti dediti ad attività fisica e nei controlli.

Composto	Controlli	Soggetti in attività fisica	
		Prima	Dopo sforzo
Glucoso-6-fosfato	8,0 — 10,0	8,6 — 10,8	8,2 — 11,4
Glucoso-1,6-fosfato	5,6 — 6,3	5,4 — 6,4	5,5 — 6,5
Fruttosio-6-fosfato	1,0 — 3,6	1,1 — 2,9	1,8 — 4,1
Fruttosio-1,6-difosfato	8,4 — 14,6	8,2 — 13,8	7,8 — 14,2
Eptoso-fosfato	2,4 — 3,2	2,9 — 4,1	3,0 — 4,1
Trioso fosfati	10,2 — 13,6	10,6 — 14,1	11,3 — 13,4
2,3-difosfoglicerato	360 — 500	510 — 620	420 — 525
Adenosina-5-monofosfato	2,6 — 4,2	1,8 — 2,6	1,3 — 1,7
Adenosina-5-difosfato	18,6 — 23,3	17,2 — 21,5	5,4 — 8,2
Adenosina-5-trifosfato	136 — 152	128 — 146	130 — 151
Fosfato inorganico	8,3 — 10,8	7,6 — 9,2	8,1 — 10,3
GSH	234 — 257	218 — 249	226 — 254

µmoli/100ml/eritrociti

definito da Harrop e Barron (49) e da Moruzzi 45 anni fa « catalisi da bleu di metilene » (50) e consiste in un aumento del consumo di glucoso e della produzione di CO<sub>2</sub> per una stimolazione della riossidazione del NADPH<sub>2</sub> e quindi, in ultima analisi, nella stimolazione dello shunt ossidativo.

In tutti i soggetti esaminati in assenza di MB si è osservato, sia prima che dopo sforzo, un aumento del consumo di glucoso di oltre il 50%; la presenza di MB, mentre nei soggetti normali determina un aumento del consumo di monosaccaride di circa il 70%, nei soggetti in attività fisica è circa il 20%. Questo comportamento sembra indicare che la condizione atletica ha portato l'eritrocita ad un'elevata potenzialità metabolica.

Abbiamo a questo punto iniziato ad indagare sui possibili meccanismi cui ricondurre l'aumento di utilizzazione di glucoso. Prima tappa è stata quella di valutare l'incidenza delle due vie di utilizzazione, la aerobica e la anaerobica (Tab. 3). Sperimentando infatti con glucoso variamente marcato con <sup>14</sup>C ed andando ad analizzare la radioattività dei metaboliti e del CO<sub>2</sub> nelle varie condizioni è possibile determinare l'incidenza dei due processi e la possibilità di riciclaggio del pentoso fosfato attraverso le reazioni TK e TA. Anche queste esperienze sono state effettuate in assenza e presenza di MB.

I risultati riferiti nella Tabella evidenziano chiaramente che nei soggetti in attività fisica l'utilizzazione del glucoso via shunt e la sua riciclaggio sono fortemente stimolati. La presenza di MB che in tutti i soggetti induce la massima stimolazione dello shunt, induce inoltre negli atleti un ulteriore aumento del processo di riciclaggio dei pentoso fosfati e a questa più attiva riciclaggio potrebbe colle-

TABELLA 3 - Rapporti tra utilizzazione ossidativa e non ossidativa del glucosio in soggetti dediti ad attività fisica e nei controlli.

SOGGETTI	Condizione sperimentale						
	Senza			Con MB			
	Glucosio totale metabolizzato (1)	% Glucosio metabolizzato shunt	% Glucosio riciclato	Glucosio totale metabolizzato	% Glucosio metabolizzato shunt	% Glucosio riciclato	
Controlli	2,3	4,6	0,3	3,8	46	8,2	
In attività fisica	Prima	3,4	26,8	5,2	4,1	47	14,3
	Dopo sforzo	3,5	28,2	5,4	4,1	52	15,1

(1)  $\mu$ mol substrate trasformato/h/ml eritrociti.

garsi l'aumentata concentrazione di eptoso fosfato da noi osservata (Figura 7).

La nostra sperimentazione è a tutt'oggi praticamente giunta a questo punto, si sta ora tendendo ad indagare sugli intimi meccanismi interessati al processo e questi meccanismi, tenendo presente lo schema di Brewer (Figura 3) precedentemente riportato, sono molteplici, intra ed extra globulari. Le prime ricerche da noi programmate, e già in corso, prendono in esame i fattori intra cellulari iniziando dalla caratterizzazione degli enzimi e dal processo di permeabilità cellulare.

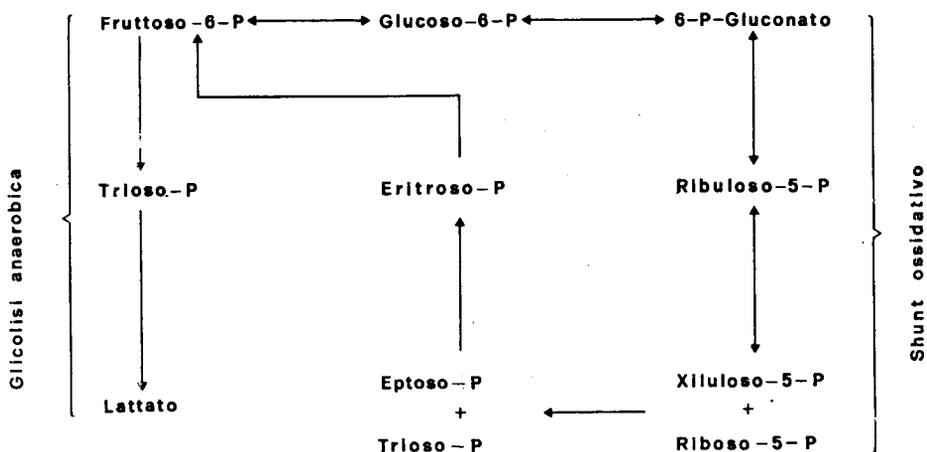


Fig. 7 - Glicolisi anaerobica e shunt ossidativo.

Sulla caratterizzazione degli enzimi la prima tappa diremo obbligatoria è quella della determinazione del livello di attività; le esperienze in tal senso condotte non hanno evidenziato per nessuno degli enzimi glicolitici esaminati alcuna variazione del turnover (Tab. 4). Questo

TABELLA 4 - Attività enzimatiche eritrocitarie in soggetti dediti ad attività fisica e nei controlli

Enzimi	Controlli	Soggetti in attività fisica	
		Prima	Dopo sforzo
Esocinasi	6,2 — 10,4	8,3 — 11,5	6,2 — 10,9
Fosfofruttocinasi	82 — 97	82 — 101	86 — 99
Piruvato-cinasi	158 — 180	152 — 193	161 — 195
Fosfoesosoimerasi	181 — 220	188 — 216	170 — 223
Aldolasi	24 — 39	27 — 37	22 — 31
Gliceraldeide-P-deidrogenasi	425 — 460	410 — 475	430 — 462
Lattato deidrogenasi	930 — 1250	925 — 1120	970 — 1230
Glucoso-6-P-deidrogenasi	56 — 84	58 — 91	54 — 83
6-P-gluconato deidrogenasi	43 — 62	45 — 60	41 — 68
Glutazione reductasi	21 — 28	23 — 30	23 — 32
Transchetolasi	4,2 — 10,6	4,4 — 10,2	4,0 — 9,3
Transaldolasi	3,4 — 8,5	3,1 — 8,0	3,6 — 7,8

µmoli substrato trasformato/h/ml eritrociti a + 25° C.

comportamento non deve meravigliare anzi diremo che era quasi prevedibile per numerose considerazioni.

La prima di queste considerazioni è che a parte alcuni enzimi, quali la esocinasi, la TK, la TA e la GR, il turnover di tutti gli altri sistemi è talmente elevato da sopperire teoricamente ad aumenti di consumo di glucosio anche molto più elevati di quelli da noi esaminati. Diciamo teoricamente perché desideriamo ribadire quanto prima detto e cioè che la funzionalità di un enzima quando valutata in sistemi ricostruiti è tutt'altra cosa che la sua effettiva operatività nella cellula integra dove numerosi sono i fattori che condizionano l'attività enzimatica (la compartimentazione cellulare, il pH, l'equilibrio tra forme attive ed inattive, gli effetti della più varia natura).

La negatività, ed anche la positività, di un reperto relativo ai livelli di attività in un sistema ricostruito, se valutato isolatamente, non può essere pertanto considerato attendibile indice di possibili modificazioni a livello funzionale enzimatico. Su questo aspetto esiste ormai una vasta letteratura probativa ed anche noi molte volte abbiamo potuto constatarne la veridicità. Vogliamo solo accennare ai casi più eclatanti cui siamo incorsi studiando le anemie da difetto di PK' (51). In numerosi soggetti, sia con sindrome emolitica che nei loro consanguinei clinicamente sani la diagnosi di difetto da PK poté essere fatta solo dopo la determinazione delle varie proprietà cinetiche ed elettroforetiche; solo

a questo livello si evidenziavano le alterazioni mentre il turnover enzimatico era normale.

Anche nel caso delle attuali esperienze pertanto solo dopo aver valutato i vari parametri cinetici ed elettroforetici si potranno avere più sicure indicazioni sulla effettiva operatività cellulare dell'enzima.

Desideriamo terminare questa esposizione prendendo brevemente in esame il problema patologico cui precedentemente accennato. Gli stati patologici cui ci riferiamo sono esclusivamente quelli biochimici a base genetica (Tab. 5). Questi difetti genetici del metabolismo eri-

TABELLA 5 - Inherited defects of erythrocyte metabolism

Metabolic defects associated with haemolytic processes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Connected with oxidoreductive mechanisms</li> <li>Connected with energy metabolism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glucose-6-phosphate dehydrogenase</li> <li>Glutathione reductase</li> <li>Glutathione peroxidase</li> <li>Glutathione synthesis</li> <li>6-phosphogluconate dehydrogenase</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pyruvate kinase</li> <li>Hexokinase</li> <li>Phosphoglucose isomerase</li> <li>Diphosphoglycerate-mutase</li> <li>Triosephosphate isomerase</li> <li>Phosphoglycerate kinase</li> <li>Adenosinetriphosphate phosphohydrolase</li> <li>Lecithin content</li> </ul>
Metabolic defects non associated with hemolytic processes		<ul style="list-style-type: none"> <li>Uridyltransferase</li> <li>Methemoglobin reductase</li> <li>Catalase</li> <li>Content of adenosinetriphosphate</li> </ul>

trocitario sono più diffusi di quello che si immagini, i dati statistici oscillano tra il 5 e l'8% nella popolazione italiana, e nella maggior parte dei casi sono clinicamente silenti, ma tali da inficiare le capacità di adattamento della cellula ad aumentate richieste operative. Di queste cellule tarate, o semplicemente diciamo meno dotate, è indispensabile valutare il comportamento per conoscere se il soggetto portatore del difetto possa, e in qual misura, sottoporsi ad attività che comportano un aumento delle funzioni dell'eritrocita.

Questo aspetto, chiamiamolo di medicina preventiva sportiva, o più propriamente di biologia preventiva sportiva, fino ad ora non è stato indagato. Una sola indagine risulta essere stata fatta da Petrakis e collaboratori nel 1974 (52) sui negri americani con difetto genetico a carico della G6PD e i risultati cui gli autori giungono sono quelli di sconsigliare, o per lo meno di limitare in tali mutanti, prestazioni fisiche di elevata intensità. Una indagine preventiva in tal senso è

pertanto non solo auspicabile ma indispensabile non solo per valutare le possibilità atletiche del soggetto ma prevalentemente per prevenire la possibilità di scatenare la sintomatologia patologica la cui insorgenza è ormai appurato essere determinata da fattori scatenanti di natura esogena più che endogena.

Da quanto abbiamo qui esposto riteniamo risulti evidente l'interesse ad una approfondita caratterizzazione dei rapporti tra metabolismo eritrocitario e attività fisica. Il nostro programma di lavoro è di continuare lo studio di tale problema sperando che altri ricercatori si affianchino a noi in questa indagine.

Per le metodiche relative alla parte sperimentale, vedasi bibliografia in: G. Fornaini and Bossù M., The inherited defects of erythrocyte metabolism, *It. Jour. Biochem.*, 1969, XVIII, 187-326.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Chanutin A. and Curnish R.R. - *Arch. Biochem. Biophys.* 121, 96, 1967.
- 2) Benesch R. and Benesch R.E. - *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 26, 162, 1967.
- 3) Brewer G.J. and Eaton J.W. - *Science* 171, 1205, 1971.
- 4) Holloszy J.O. - *J. Biol. Chem.* 242, 2278, 1967.
- 5) Holloszy J.O., Oscai L.B., Molè P.A. and Don I.J. - In *muscle metabolism during exercise* - eds B. Pernow and B. Saltin, Plenum Press New York 1971, 51.
- 6) Benzi G., Panceri P., De Bernardi M., Villa R., Arcelli E., D'Angelo L., Arrigoni E. and Bertè F. - *J. Appl. Fisiol.* 38, 565, 1975.
- 7) Gollnick P.D., Armstrong R.B., Saubert C.W., Piehl K. and Saltin B. - *J. Appl. Fisiol.* 33, 312, 1972.
- 8) Vihko V., Hirsimäki Y., Rusko H., Havu M., Komi P.V. and Arstila A.U. - *Intern. Res. Commun. System.* 2, 1033, 1974.
- 9) Sharpey-Shaper A. - *Essential of Histology* 38, 1934.
- 10) Kjellberg S.R., Rudhe U. and Sjostrand T. - *Acta Physiol. Scand.* 19, 146, 1949.
- 11) Kjellberg S.R., Rudhe U. and Sjostrand J. - *Acta Physiol. Scand.* 19, 152, 1949.
- 12) Balke B., Grillo G.P., Konecni E.B. and Luft U.C. - *J. Appl. Physiol.* 7, 231, 1954.
- 13) Robbe H. - *Acta obst Gynec. Scand.* 37, 312, 1958.
- 14) Sproule B.J., Mitchell J.H. and Miller W.F. - *J. Clin. Invest.* 39, 378, 1960.
- 15) Beutler E., Larsh S. and Tanzi F. - *Americ J. Med. Sci.* 239, 759, 1960.
- 16) Cotes J.E., Dabbs J.M., Elwood P.C., Hall A.M., McDonald A. and Saunders M.J. - *J. Physiol (Lond.)*, 203, 79, 1969.
- 17) Andersen H.T. and Barkve H. - *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 25, suppl. 114, 1970.
- 18) Ericsson P. - *Acta Med. Scand.* 188, 361, 1970.
- 19) Brewer G.J. - *Red cell Metabolism and Function*, ed. by G.J. Brewer; New York Plenum Press, 1970.
- 20) Eaton J.W. and Brewer G.J. - *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.* 61, 756, 1968.
- 21) Eaton J.W., Faulkner J.A. and Brewer G.J. - *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 132, 886, 1969.
- 22) Fornaini G. - *Giornale di Biochimica* XVI, 262, 1967.
- 23) Lajtha L.G. - *The Kinetics of Cellular Proliferation* - Stohlman ed. Grune e Stratton 173, 1959.
- 24) Bond V.P., Fliedner T.M., Cronkite E.P., Rubini J.R. and Robertson J.S. - *The Kinetics of Cellular Proliferation*, Stohlman Ed. Grune e Stratton, 188, 1959.
- 25) London I.M., Shemin D. and Rittemberg D. - *J. Biol. Chem.*, 173, 797, 1948.
- 26) London I.M., Shemin D. and Rittemberg D. - *J. Biol. Chem.*, 183, 749, 1950.
- 27) Borsook H. - *National Acad. Sci. National Res. Council. Wash. D.C.*, 557, 211, 1958.
- 28) Lowy B.A., Ramot B. and London I.M. - *J. Biol. Chem.* 235, 2920, 1960.
- 29) Lowy B.A., Williams M.K. and London I.M. - *J. Biol. Chem.* 236, 1439, 1961.

- 30) Bishop C. - *J. Biol. Chem.*, 235, 582, 1965.
- 31) Tsuboi K.K. - *J. Biol. Chem.*, 240, 582, 1965.
- 32) Dimant E., Lendsberg E. and London I.M. - *J. Biol. Chem.* 213, 769, 1955.
- 33) Mortensen R.A., Haley M.I. and Elder H.A. - *J. Biol. Chem.* 218, 269, 1956.
- 34) Miller A. and Horiuchi M. - *J. Lab. Clin.*, 60, 756, 1962.
- 35) Hochberg A. and Dimant E. - *Biochem. Bioph. Acta*, 104, 53, 1965.
- 36) London I.M. and Schwartz J. *Clin. Invest.*, 32, 1248, 1953.
- 37) O' Donnell V.J., Ottolenghi P., Malkin A., Densteldt O.F. and Heard R.D.H. - *Can. J. Biochem. Physiol.*, 36, 1125, 1958.
- 38) Marks P.A. and Szeinberg A. - *Fed. Proc.*, 19, 193, 1960.
- 39) Pittman J.G. and Markin D.B. - *J. Clin. Invest.* 45, 165, 1966.
- 40) Rubinstein D., Ottolenghi P. and Densteldt O.F. - *Can. J. Biol. Physiol.*, 34, 222, 1954.
- 41) Lachein L., Grube E., Johnigk C. and Matthies H. - *Klin. Wschz.*, 39, 875, 1961.
- 42) NG W.G., Donnel G.N. and Bergren W.R. - *J. Lab. Clin. Med.*, 66, 115, 1965.
- 43) Schwarz V., Holzer A. and Komsower G.M. - *Lancet*, 1, 24, 1958.
- 44) Rapoport S. - *J. Clin. Invest.*, 26, 591, 1947.
- 45) Kashket S., Rubinstein D. and Densteldt O.F. - *Canad. J. Biochem.*, 35, 827, 1957.
- 46) Murphy S.R. - *J. Lab. Clin. Med.*, 55, 286, 1960.
- 47) Chapman R.G., Hennessey M.A., Waltersdorff A.M., Huennekens F.M. and Gabrio B.W. - *J. Clin. Invest.*, 41, 1249, 1962.
- 48) Fornaini G., Bianchini E., Leoncini G. and Fantoni A. - *Brit. J. Haemat.*, 10, 23, 1964.
- 49) Harrop G.A. and Barron E.S.G. - *J. Exp. Med.*, 48, 207, 1928.
- 50) Moruzzi G. - *Arch. Sci. Biol.* - 22, 1, 1936.
- 51) Dachà M., Canestrari F., Bossù M., Rossi Ferrini P.L. and Fornaini G. - *Acta Haematologica*, 57, 37, 1977.
- 52) Petrakis N.L., Petrakis S.J., Wiesenfeld S.L. and Spanidou E. - *Med. and Sci. in Sports*, 6, 191, 1974.