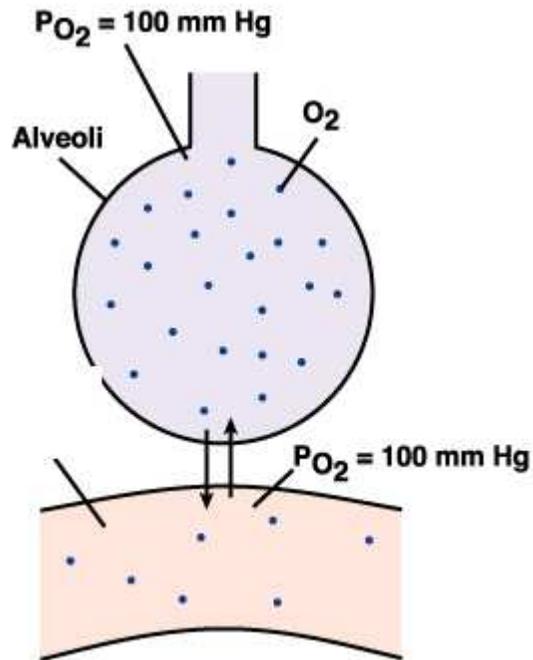


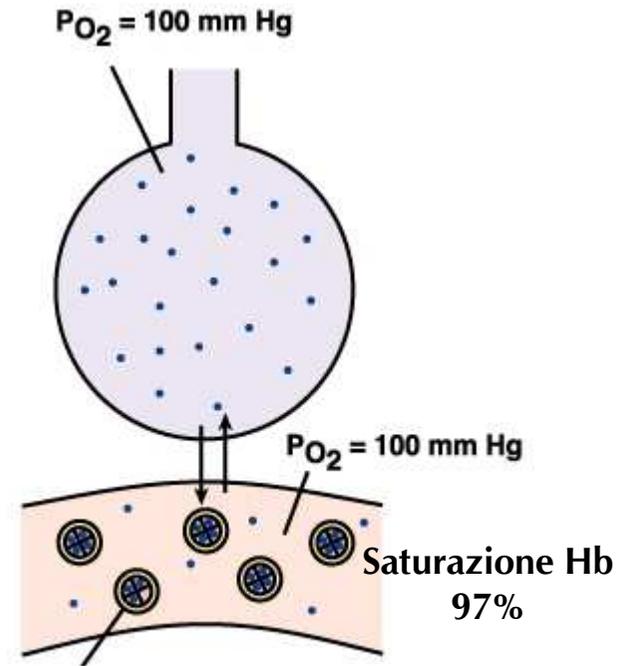
Trasporto O_2 nel sangue

- 97% legato all'Hb nei globuli rossi
- 3% fisicamente disciolto (determina il valore di pO_2)

Trasporto O_2 nel plasma



Trasporto O_2 legato ad Hb



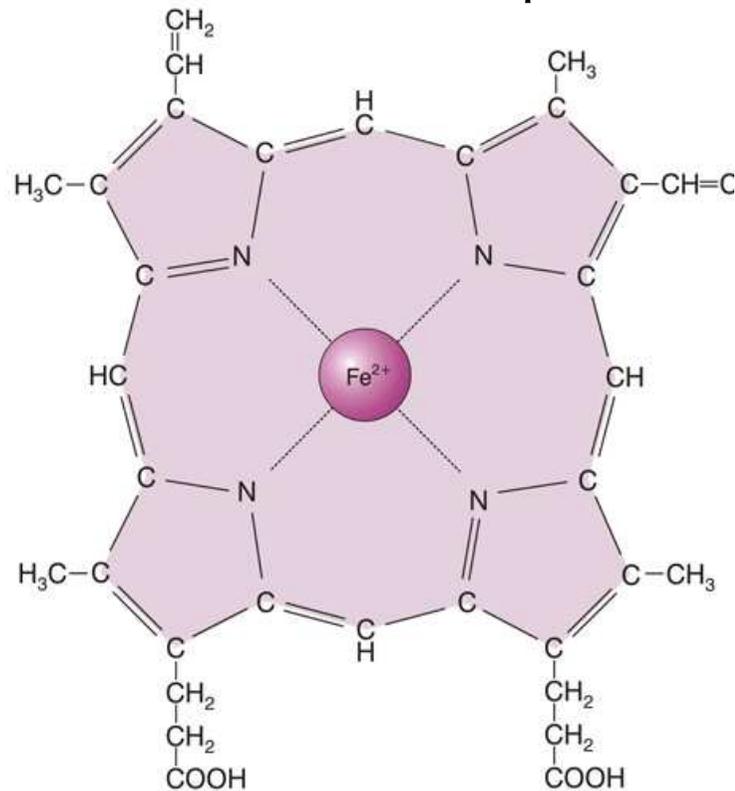
Contenuto totale di O_2
 $0.3 \text{ ml} + 19.4 \text{ ml} = 19.7 \text{ ml}/100 \text{ ml}$

Emoglobina (PM = 64.500)

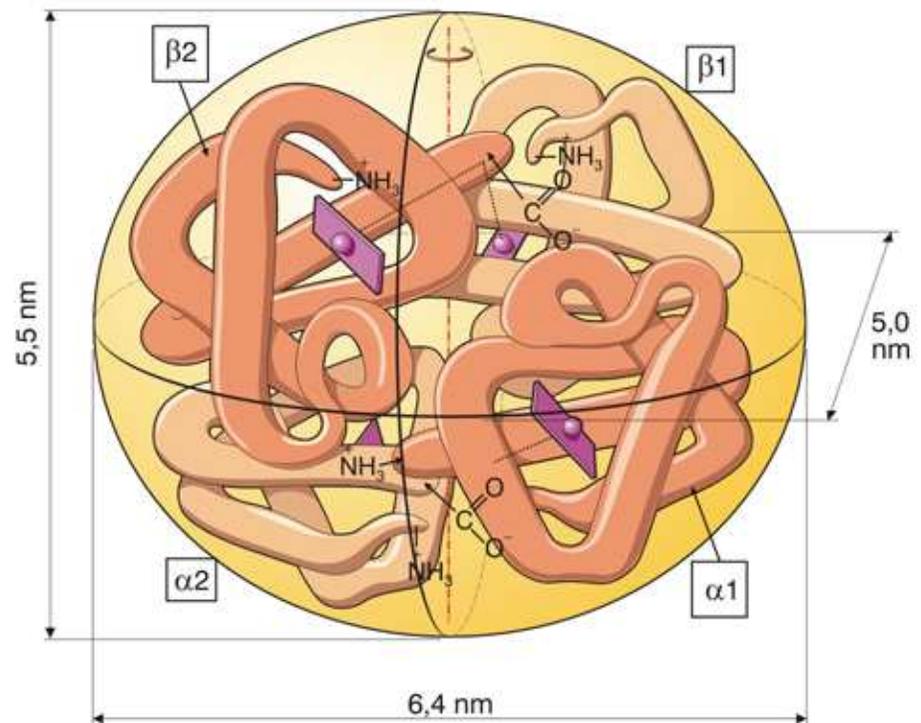
- 4 catene polipeptidiche: 2 α (141 AA) e 2 non- α (β (146 AA), γ , δ)
- 4 gruppi eme: protoporfirine, 4 anelli pirrolici + Fe bivalente centrale

Adulto: 95% HbA $\alpha_2\beta_2$, 2-3% HbA2 $\alpha_2\delta_2$

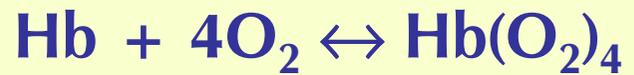
Feto: HbF $\alpha_2\gamma_2$ (catene β sintetizzate a partire dalla sesta settimana prima della nascita complete a 4 mesi di vita)



© 2005 edi.ermes milano



© 2005 edi.ermes milano



O₂ si lega all'eme per ossigenazione (senza cambiamenti della valenza ionica) = **Ossiemoglobina** (HbO₂). Reazione molto veloce (t di dimezzamento 0.01 sec).

La liberazione dell'O₂ avviene per deossigenazione = **Deossiemoglobina**

Concentrazione Hb = 15 gr / 100 ml sangue

Coefficiente di legame (potere ossiforico, parametro di Hüfner):

1 gr Hb lega 1.39 ml O₂ (condizioni ottimali)

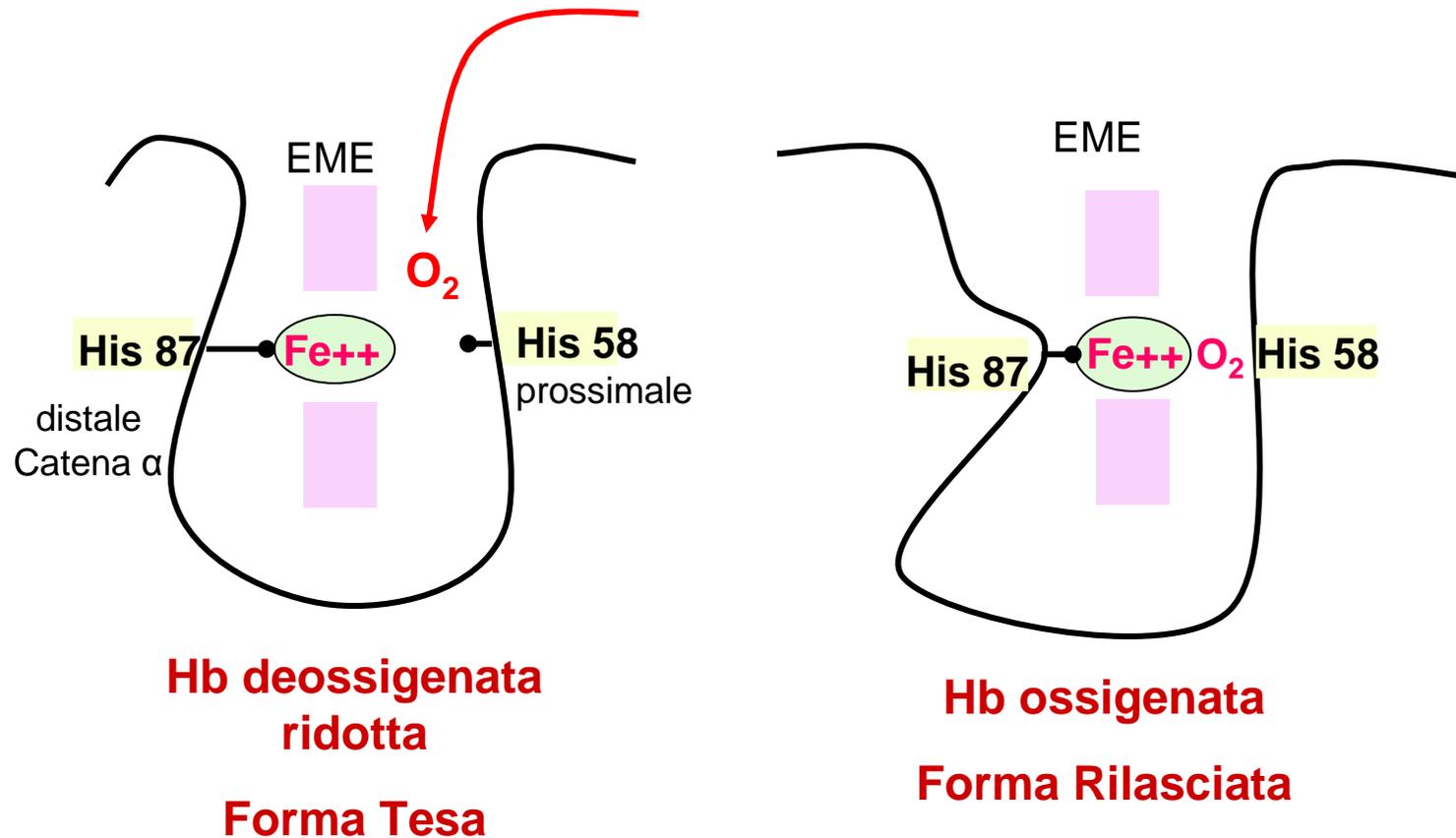
1 gr Hb lega 1.34 ml O₂ (condizioni reali, leggera presenza MetHb):

Massima capacità di O₂ dell'Hb in condizioni reali:

$$1.34 \times 15 = 20.1 \text{ ml/100 ml sangue}$$

Nel sangue arterioso la capacità massima di trasporto di O₂ è **20.4 ml/100 ml** di sangue (**20.1** legati + **0.3** disciolti)

Il legame di O_2 determina una modificazione configurazionale della molecola di Hb

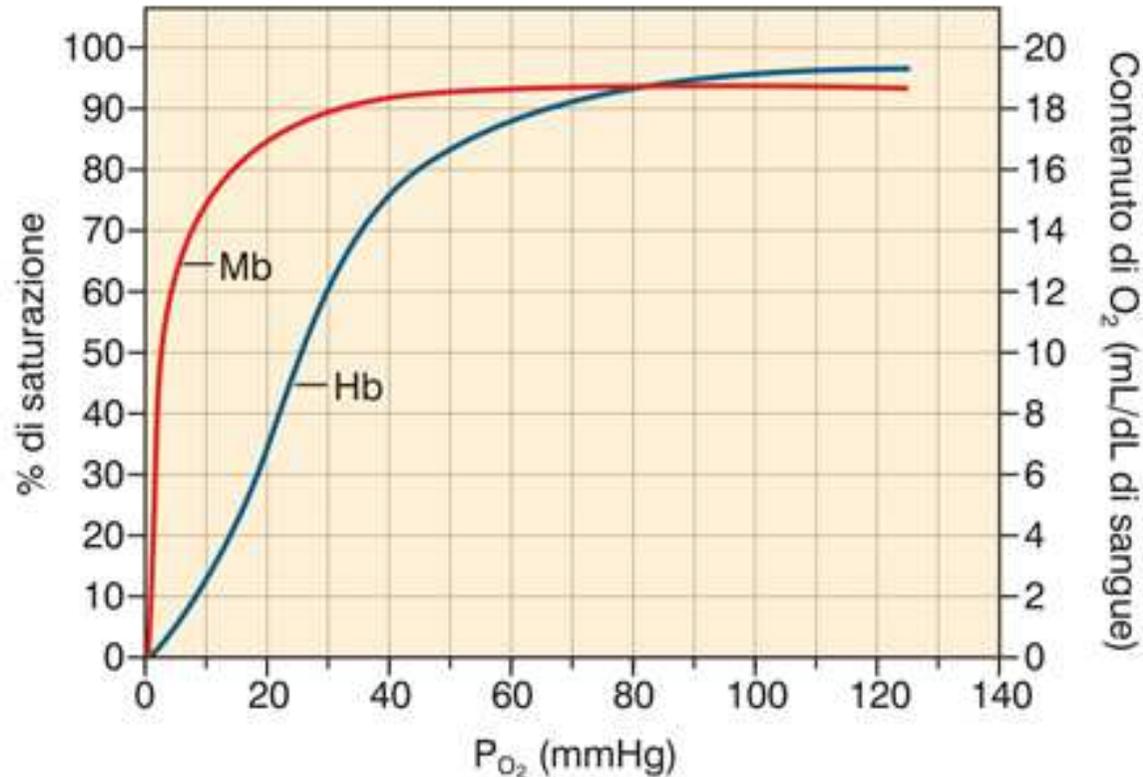


L'atomo di Fe^{++} legandosi all' O_2 mette in comune con l' O_2 un elettrone. Questo comporta una riduzione del suo volume del 13% che lo fa scivolare al centro dei 4 anelli pirrolici tirandosi dietro l'istidina prossimale

Curva di saturazione dell'emoglobina

Saturazione in O₂ (%) =

$$\frac{[\text{HbO}_2]}{\text{Hb totale}} \times 100$$



© 2005 edi.ermes milano

La quantità di O₂ legata all'Hb (contenuto di O₂) aumenta in rapporto alla pO₂ con un andamento sigmoide, che dipende dal fatto che l'Hb è un tetramero.

Le proprietà funzionali dell'Hb richiedono che sia un tetramero con catene diverse. Un tetramero con 4 catene uguali (4β, come in una forma di talassemia) presenta curva di saturazione iperbolica.

$$\text{Saturazione in O}_2 (\%) = \frac{[\text{HbO}_2]}{\text{Hb totale}} \times 100$$

La capacità di trasporto dipende dal contenuto di Hb

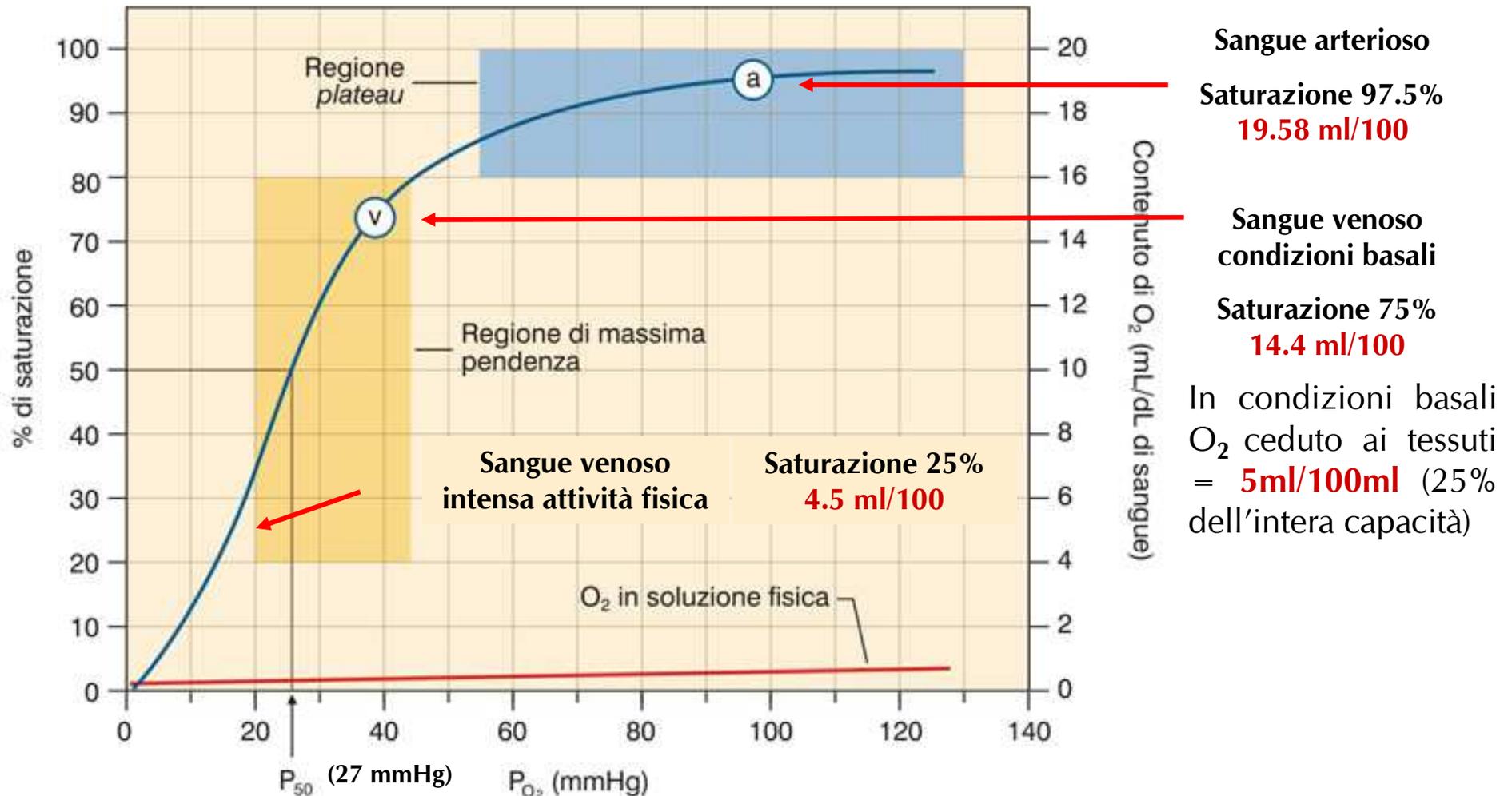
Saturazione non equivale a contenuto di O₂

Si possono avere stessi livelli di saturazione, ma contenuto di O₂ minore, se la concentrazione di Hb diminuisce.

Es. Anemia con Hb 7.5 gr/100, pO₂ 100 mmHg

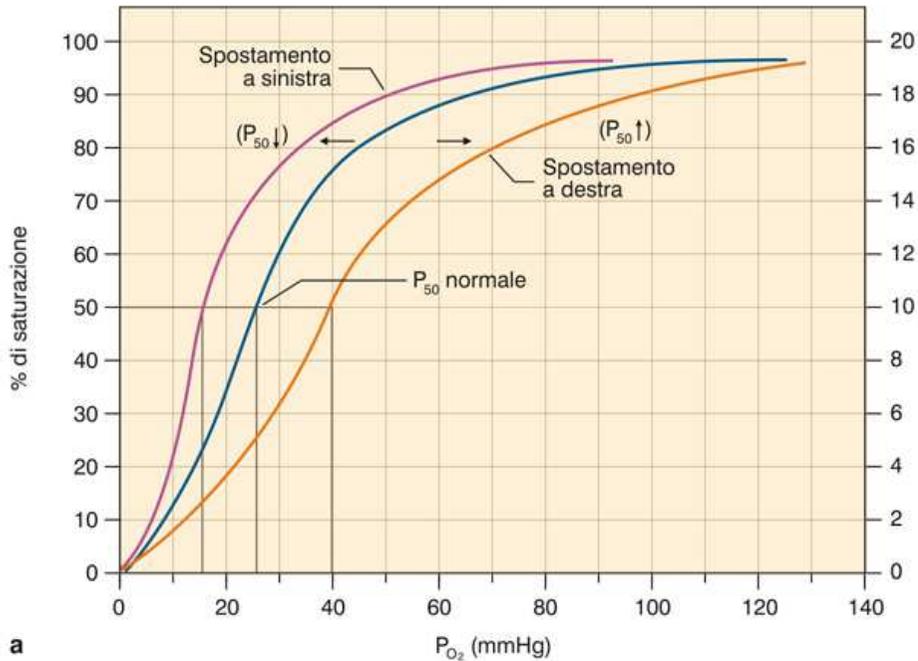
Saturazione 97.5%, O₂ legato 10.4 ml/100

Contenuto O₂: 10.4 ml + 0.3 ml = 10.7 ml/100

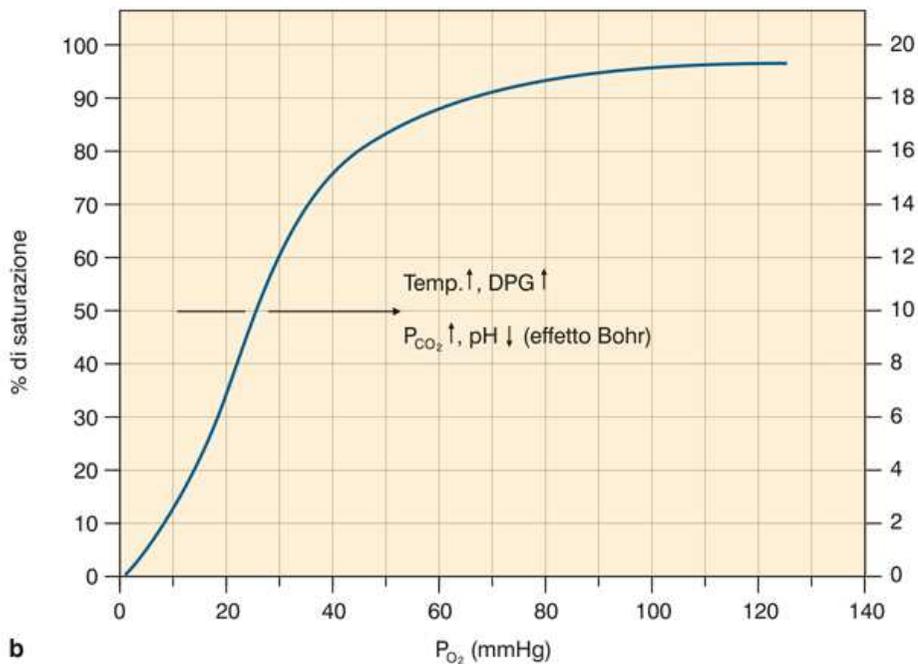


Vantaggi relazione Hb + O₂

- **Zona di plateau:** Garantisce saturazione Hb > 90% per riduzioni di pO_2 alveolare fino a 60mmHg
- **Regione di massima pendenza:** Permette una maggiore cessione di O₂ ai tessuti con piccole variazioni di pO_2



a



b

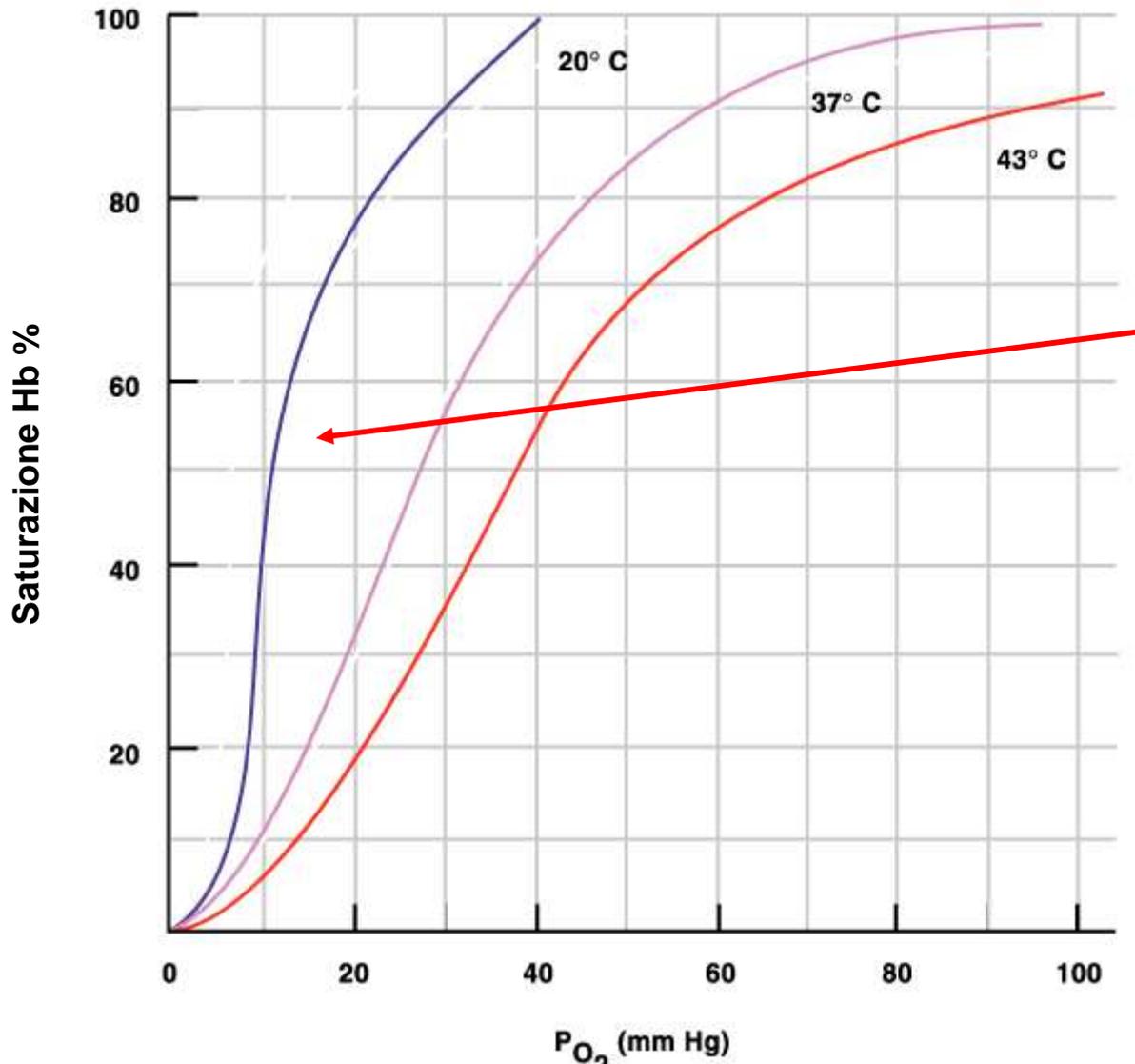
L'affinità dell'Hb per l'O₂ può variare e le variazioni sono espresse da spostamenti della curva verso sinistra o destra. Per interpretare gli spostamenti della curva si valuta la **P50** che a 37°C, pCO₂ 40 mmHg e pH 7.4 è 26-27 mmHg.

L'affinità dell'Hb per O₂ è influenzata da:

- **Temperatura**
- **pH**
- **pCO₂**
- **2,3-DPG**

La curva è maggiormente influenzata nella sua parte iniziale (basse pressioni), quindi è più influenzato il rilascio di O₂ ai tessuti che il legame di O₂ a livello polmonare.

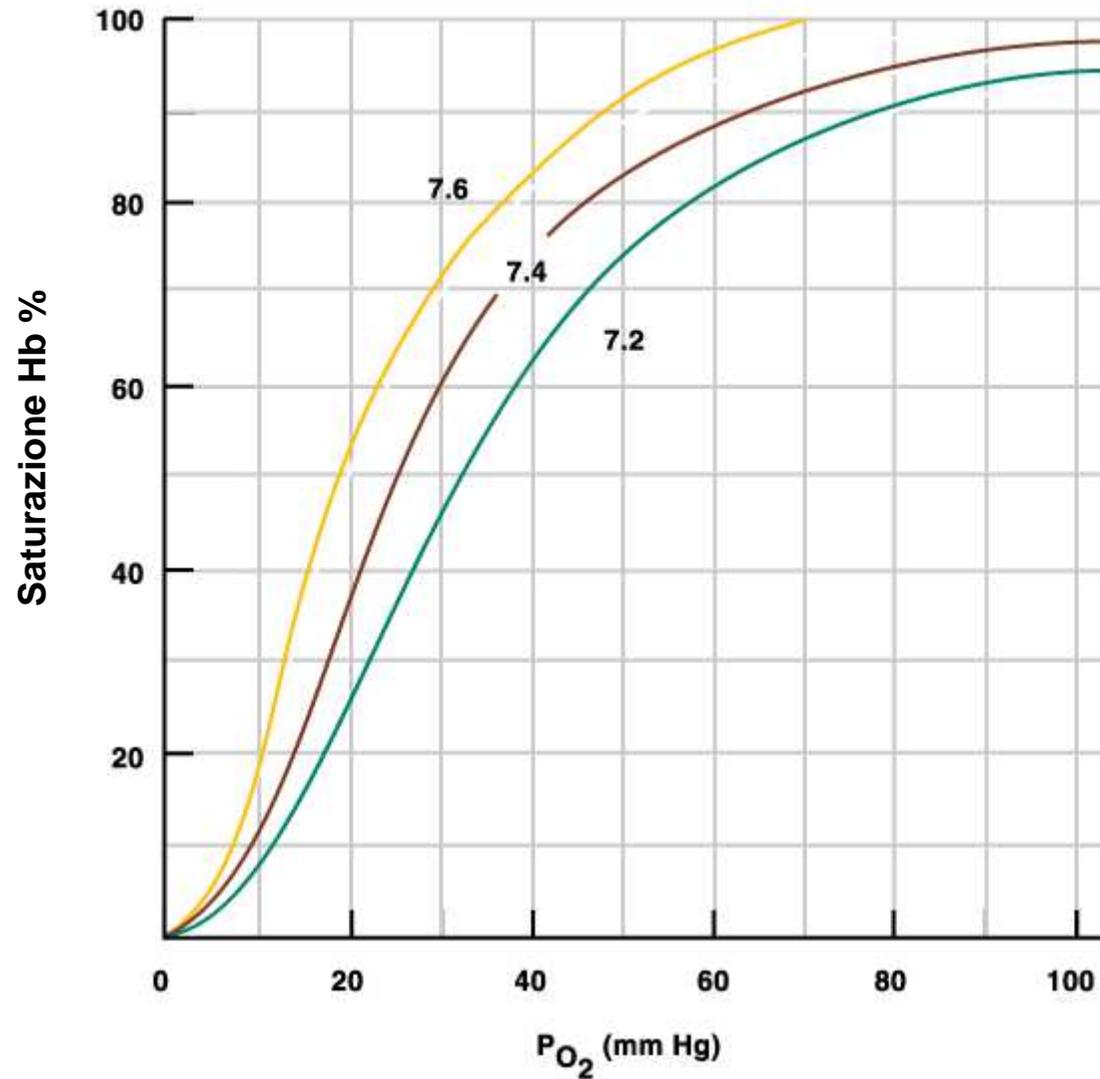
- $\uparrow T \rightarrow$ curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per O_2)
- $\downarrow T \rightarrow$ curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per O_2)



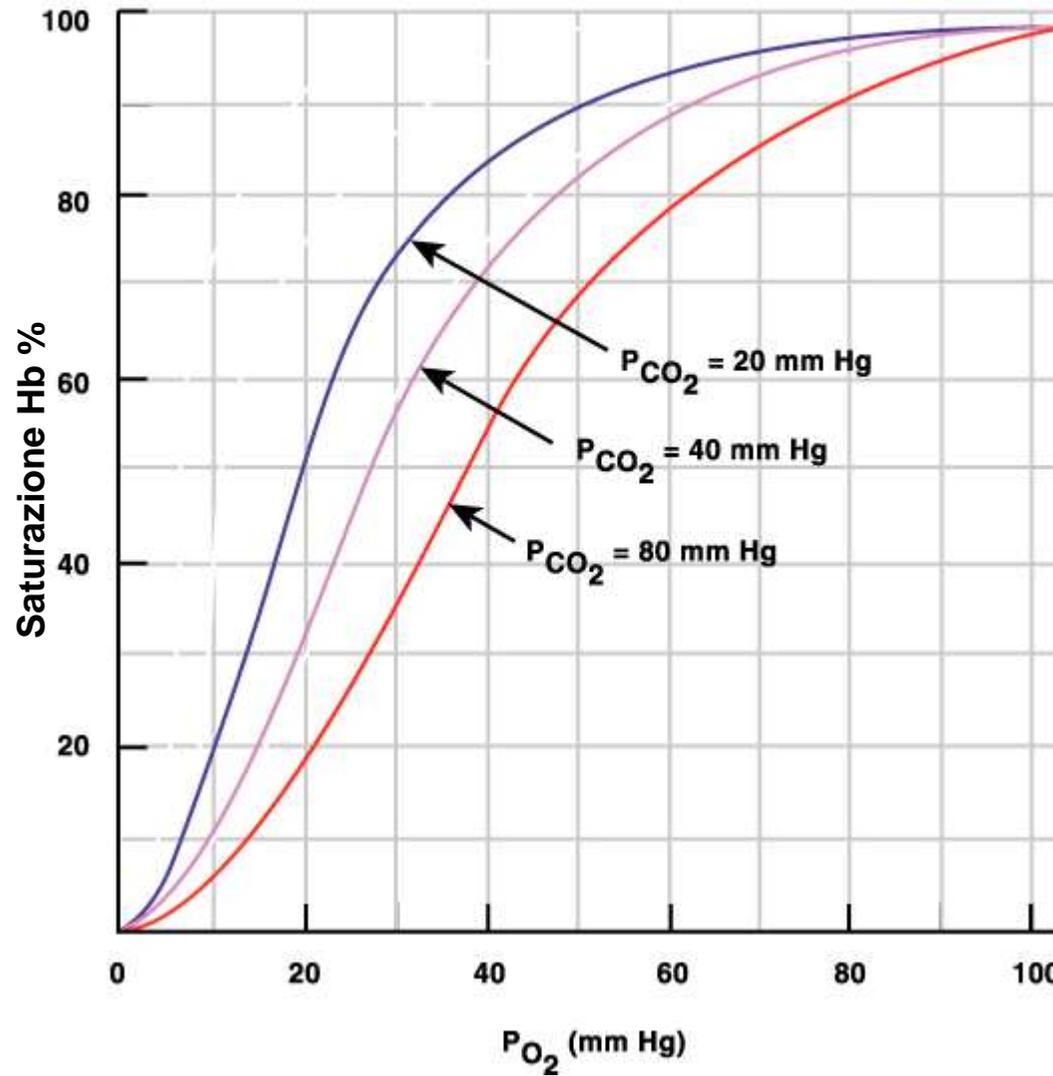
A T molto basse, O_2 viene rilasciato solo a pressioni molto basse anche in presenza di elevate pCO_2

A queste temperature aumenta la quota di O_2 disciolto, perché aumenta la solubilità.

- ↓pH → curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per O₂)
- ↑pH → curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per O₂)

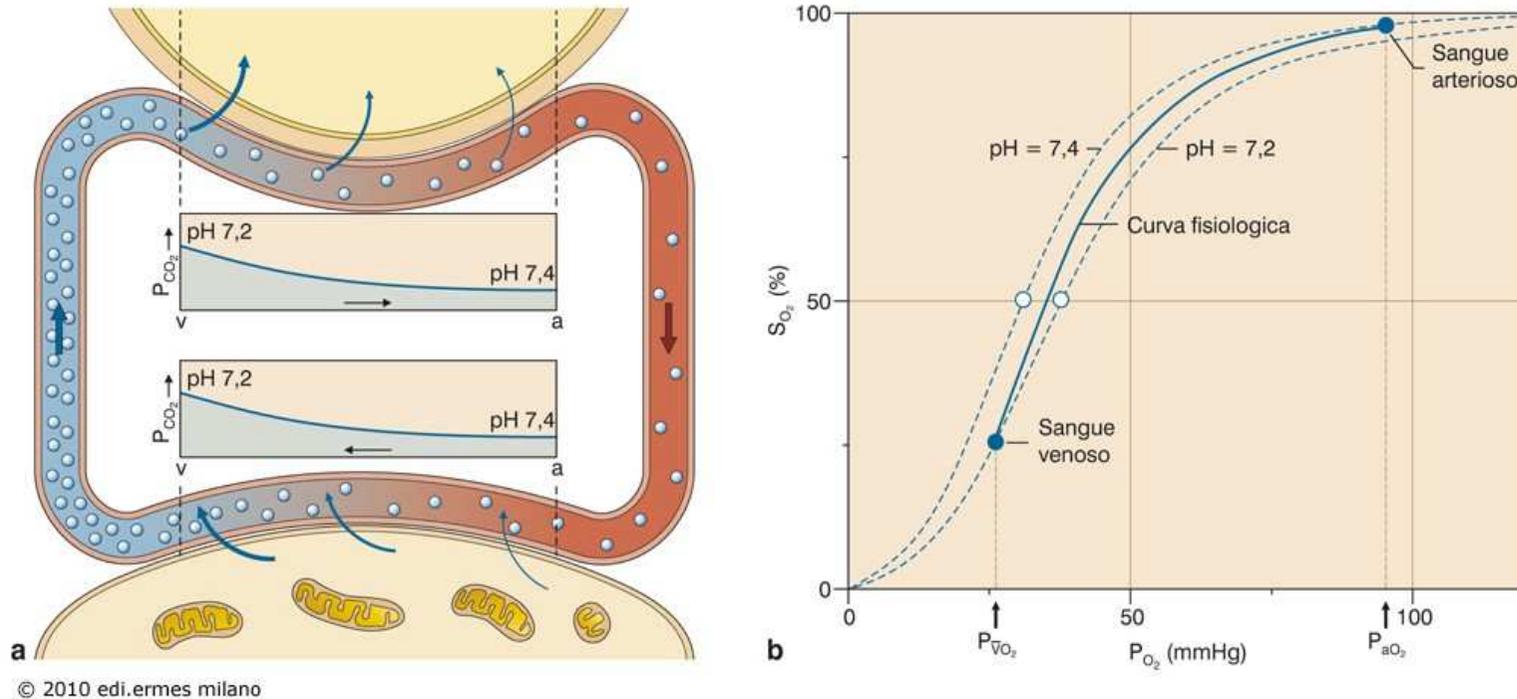


- $\uparrow p\text{CO}_2 \rightarrow$ curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per O_2)
- $\downarrow p\text{CO}_2 \rightarrow$ curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per O_2)



Effetto Bohr

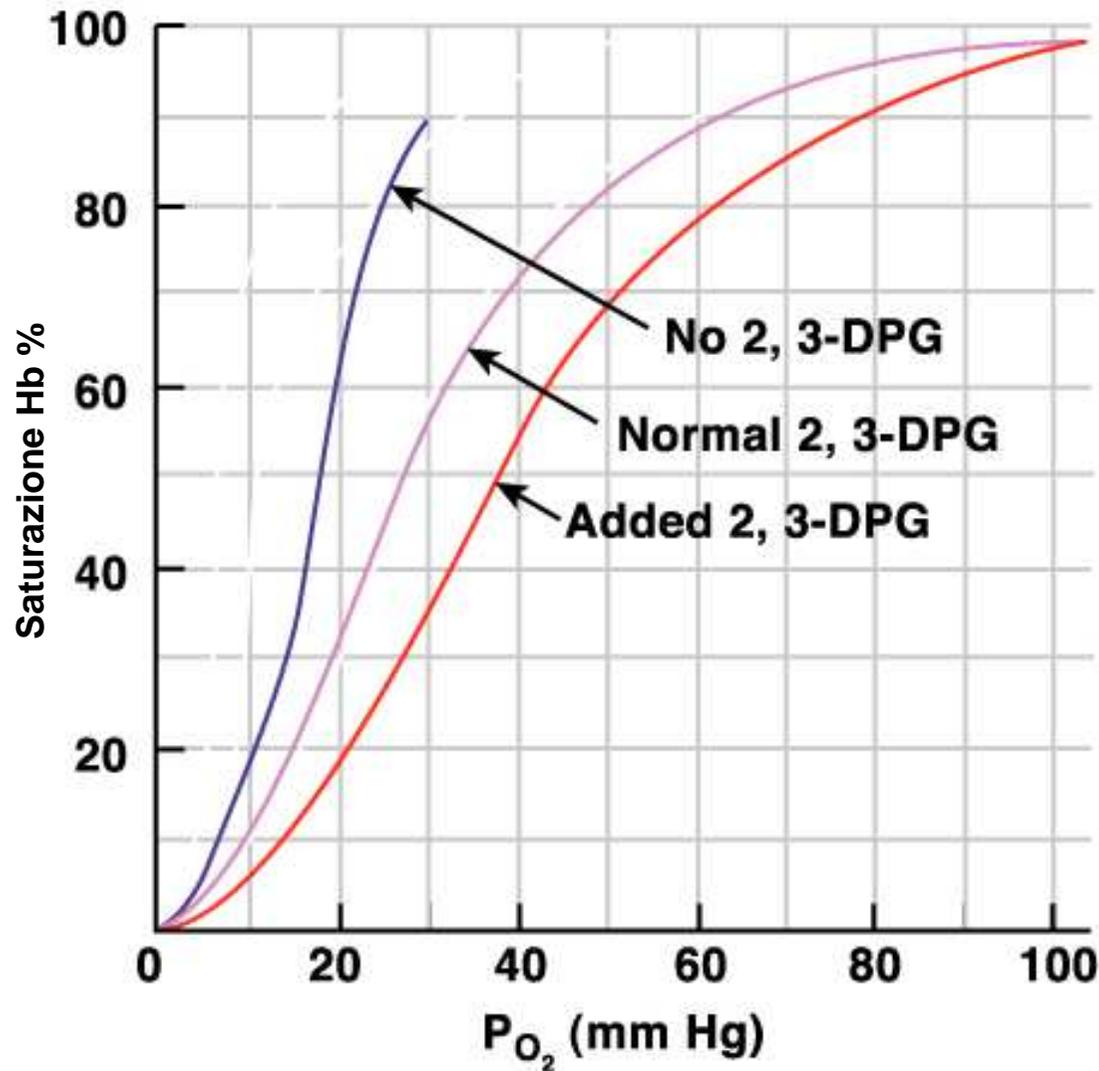
Le variazioni di affinità dell'Hb per l'O₂ determinate da variazioni di pCO₂ e di pH, sono alla base dell'**Effetto Bohr**. L'**Effetto Bohr** ha conseguenze sia sull'assunzione di O₂ a livello polmonare, che sulla sua cessione di O₂ a livello tissutale.



- A livello polmonare, la riduzione di pCO₂ e l'aumento di pH conseguenti all'eliminazione di CO₂ favoriscono l'assunzione di O₂ (curva a Sn).
- A livello tissutale l'aumento di pCO₂ e la riduzione di pH conseguenti all'assunzione di CO₂ favoriscono la cessione di O₂ (curva a Ds).

Vantaggio cessione di 1.2 ml/100 ml di O₂ in più (circa 20% del trasporto)

- \uparrow 2,3-DPG \rightarrow curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per O_2)
- \downarrow 2,3-DPG \rightarrow curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per O_2)

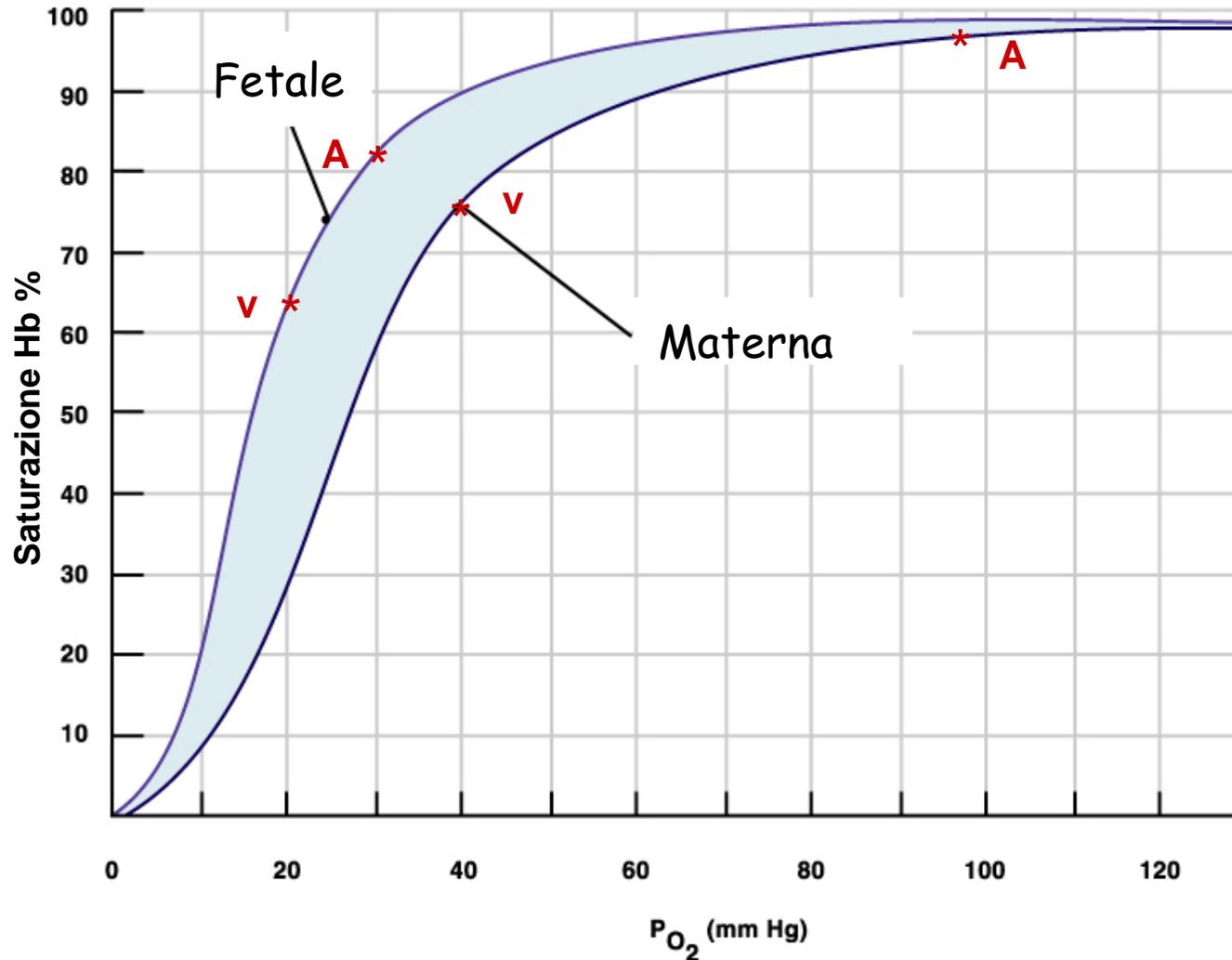


2,3-DPG sintetizzato nei globuli rossi (glicolisi anaerobica), 15 mmol/gr Hb.

Si lega alla catena β dell'Hb e varia la sua affinità per O_2 .

Il suo effetto è legato anche ad un abbassamento del pH (anione indiffusibile con 5 gruppi acidi, contribuisce all'effetto Bohr).

La sua produzione è aumentata in condizioni di alcalosi che stimola la glicolisi (fosfofruttochinasi lavora a pH basico)

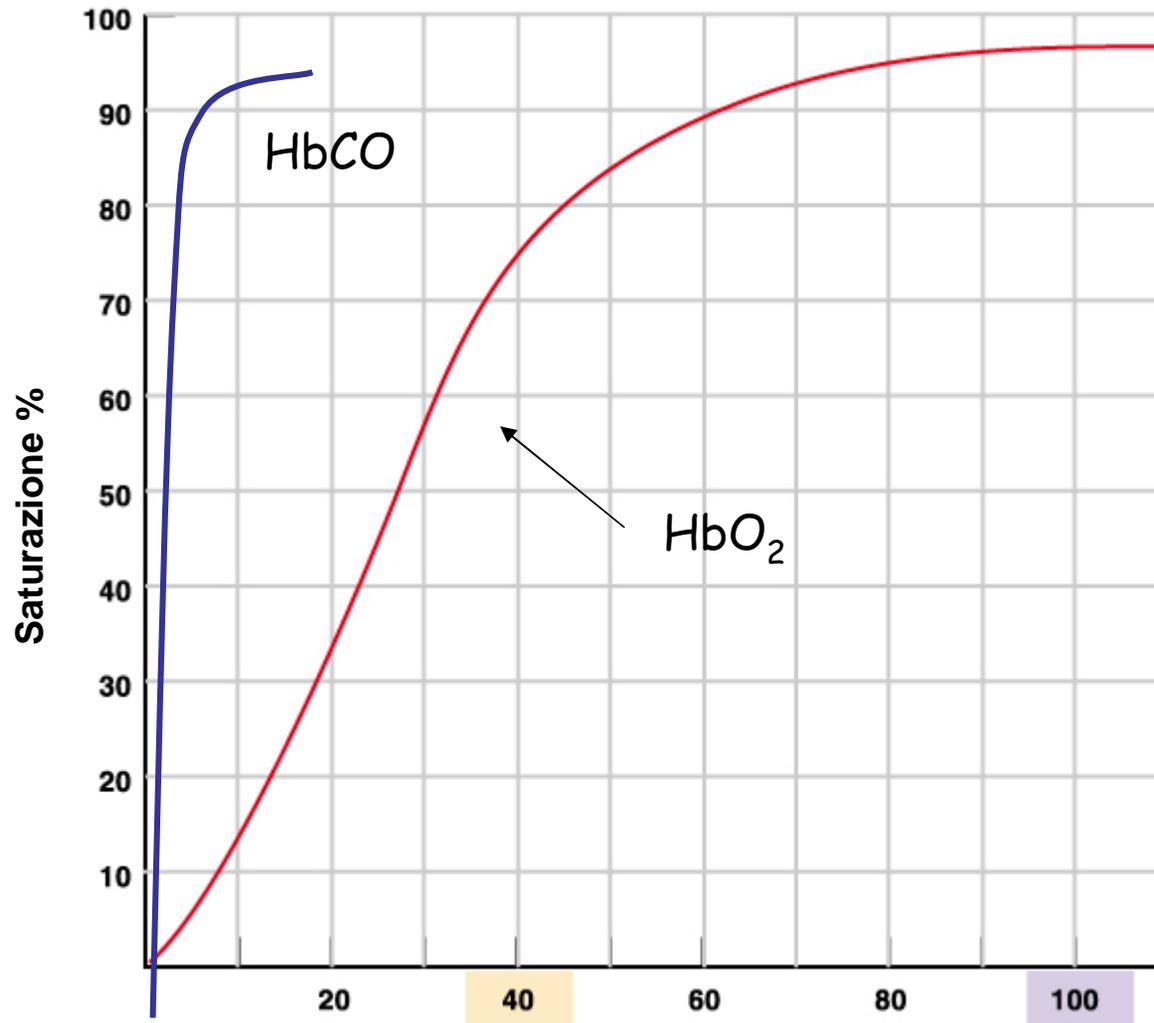


La mancanza di affinità dell'Hb fetale per il **2,3-DPG** è probabilmente la causa dello spostamento verso Sn della curva di saturazione dell'HbF (maggiore affinità per l'O₂).

Funzionalmente efficiente perché il sangue placentare ha una pO₂ bassa.

L'aumento di 2,3-DPG nell'ipossia cronica risulta vantaggioso:

- In condizioni di permanenza ad altitudini moderatamente elevate (2,3-DPG si forma in seguito all'alcalosi respiratoria) **aumenta del 10% la quantità di O₂ ceduto ai tessuti.**
Ad altitudini maggiori, i vantaggi dell'aumento di 2,3-DPG si annullano, perché lo spostamento della curva verso Ds rende più difficile il legame dell'O₂ a livello dei capillari polmonari.
- Nelle malattie polmonari croniche, cardiopatie cianotizzanti e anemie gravi.



Il monossido di carbonio (CO) si lega all'Hb sullo stesso sito per l'O₂ con un legame 250 volte più stabile. La presenza di CO sposta la curva verso Sn.

La P₅₀ della HbCO è 0.4 mmHg.

Contenuto arterioso O₂

O₂ disciolto

O₂ legato Hb

Influenzato da:

% Saturazione Hb

Numero totale legami

Influenzata da:

pH

CO₂

T

2,3-DPG

Hb/GR

n° GR

Composizione
aria inspirata

Ventilazione
alveolare

Diffusione

Perfusione
alveolare

A

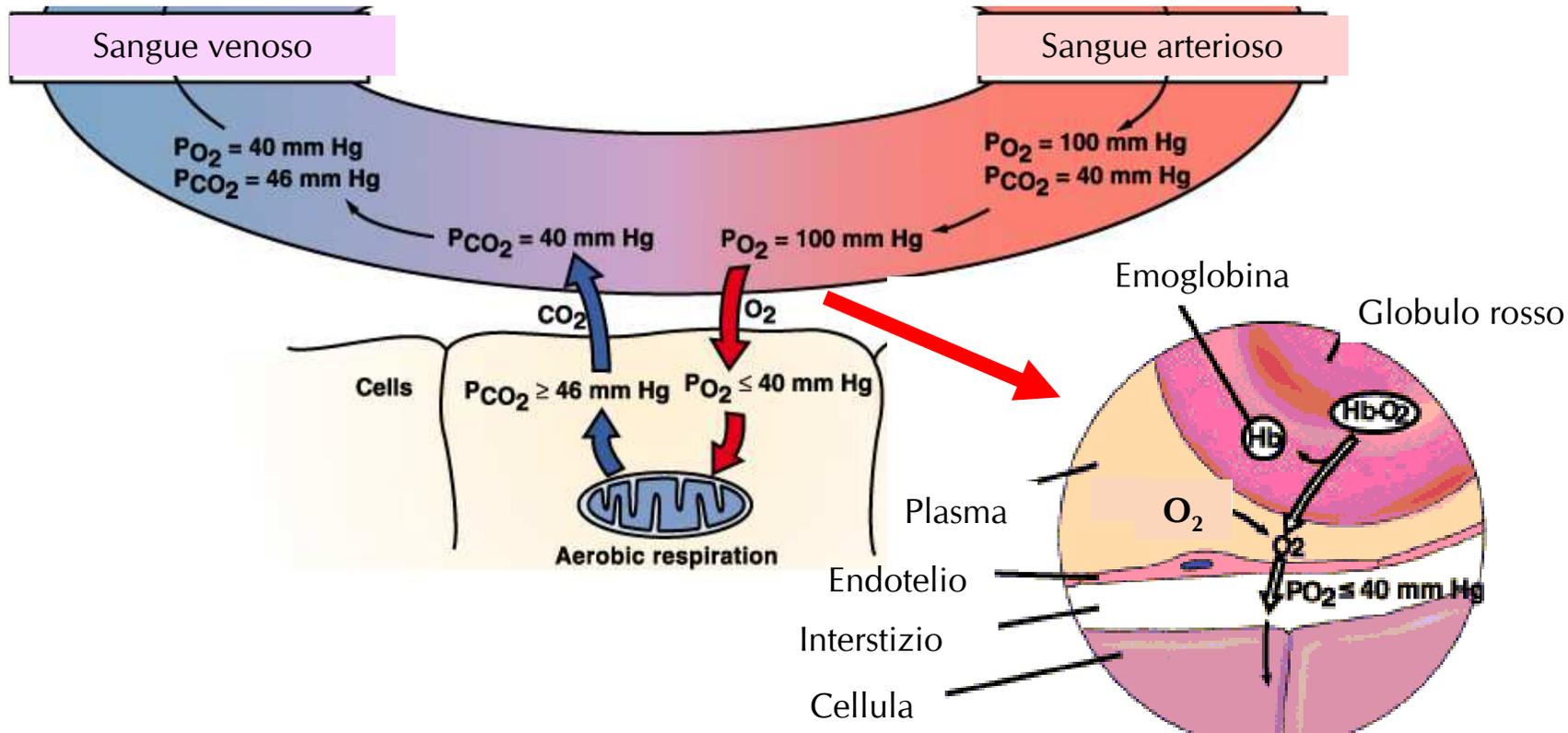
d

Fr e Vc

R vie aeree

Compliance

Scambio a livello tissutale



Anche a livello dei tessuti lo scambio di gas avviene per diffusione:

$$V_{O_2} = \frac{D \cdot A \cdot (pO_2 \text{ capillari} - pO_2 \text{ tessuto})}{d}$$

A = superficie di scambio, **d** = distanza tra capillare e tessuto

Il numero dei capillari perfusi incide su A e d
 d max varia da organo ad organo: miocardio 13 μm, cervello 18 μm, muscolo 40 μm

La disponibilità di O₂ per un tessuto dipende da:

- Contenuto di O₂ nel sangue arterioso
- Flusso ematico nel tessuto (perfusione)

La pO₂ del tessuto dipende dall'equilibrio tra:

- Disponibilità di O₂
- Quantità di O₂ utilizzata dal tessuto

Il rapporto tra consumo e disponibilità di O₂ è detto:

Coefficiente di utilizzazione

$$\frac{CaO_2 - CvO_2}{CaO_2}$$

Normale 25%, può arrivare all'85%

pO₂ intracellulare media = 23 mmHg

Per un normale metabolismo ossidativo è sufficiente pO₂ di 3 mmHg, quindi se **pO₂ > 3 mmHg** il fattore limitante per il metabolismo cellulare non è l'O₂ ma la concentrazione di ADP.

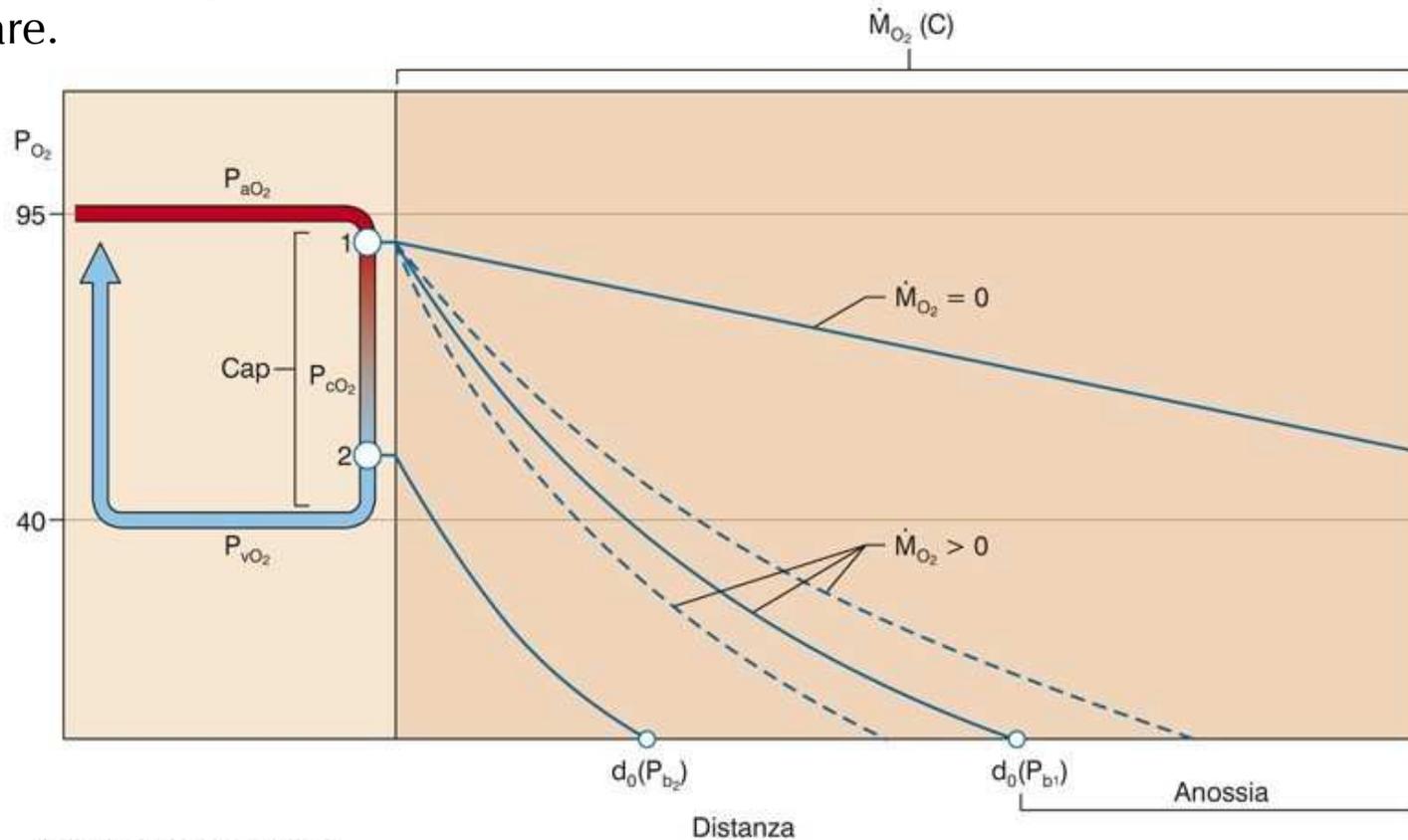
Consumo di ossigeno

L'entità del consumo di O₂ di un organo (ml/min/gr tessuto), è misurata secondo il principio di Fick dalla perfusione (Q) e dalla differenza artero-venosa di contenuto in O₂ secondo l'equazione:

$$V_{O_2} = \Delta_{a-vO_2} \cdot Q$$

Organo	Q (ml/min/g)	V _{O₂} (ml/min/g)
Encefalo	0.4 - 0.6	3 10 ⁻² - 4 10 ⁻²
Miocardio		
<i>A riposo</i>	0.8 - 0.9	7 10 ⁻² - 10 10 ⁻²
<i>Sotto carico pesante</i>	Fino a 4	Fino a 40 10 ⁻²
Reni	4	6.10 ⁻²
Muscolo scheletrico		
<i>A riposo</i>	0.03	0.3 10 ⁻² - 0.5 10 ⁻²
<i>Sotto carico pesante</i>	0.5 - 1.3	0.1 - 0.2

Il flusso di O_2 all'interno delle cellule dipende dalla diffusione e dalla velocità di consumo dell' O_2 da parte dei mitocondri distribuiti a varia distanza dalla membrana cellulare.

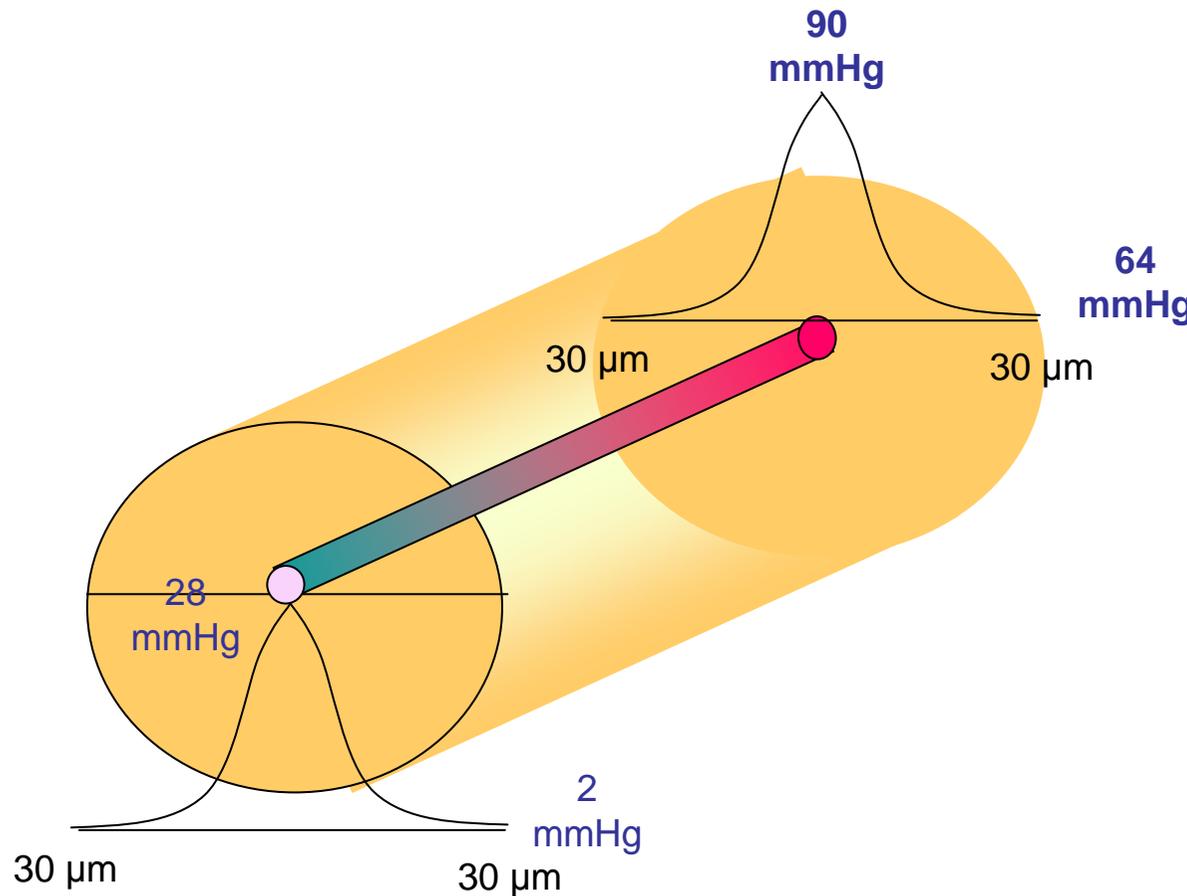


© 2010 edi.ermes milano

Modello cellula irrorata da un capillare. In assenza di metabolismo ($M_{O_2} = 0$) la pO_2 diminuisce linearmente con la distanza, con pendenza che dipende solo dalla conduttanza Kp . Se $M_{O_2} > 0$ e costante, il calo di pO_2 segue una funzione parabolica con pendenza tanto più ripida quanto maggiore è M_{O_2} . **Esiste all'interno della cellula una distanza d_0 dal capillare a cui pO_2 si riduce a 0. La distanza è tanto minore quanto maggiore è M_{O_2} e maggiore quanto più elevate sono Kp e la p_{O_2} all'inizio del capillare.**

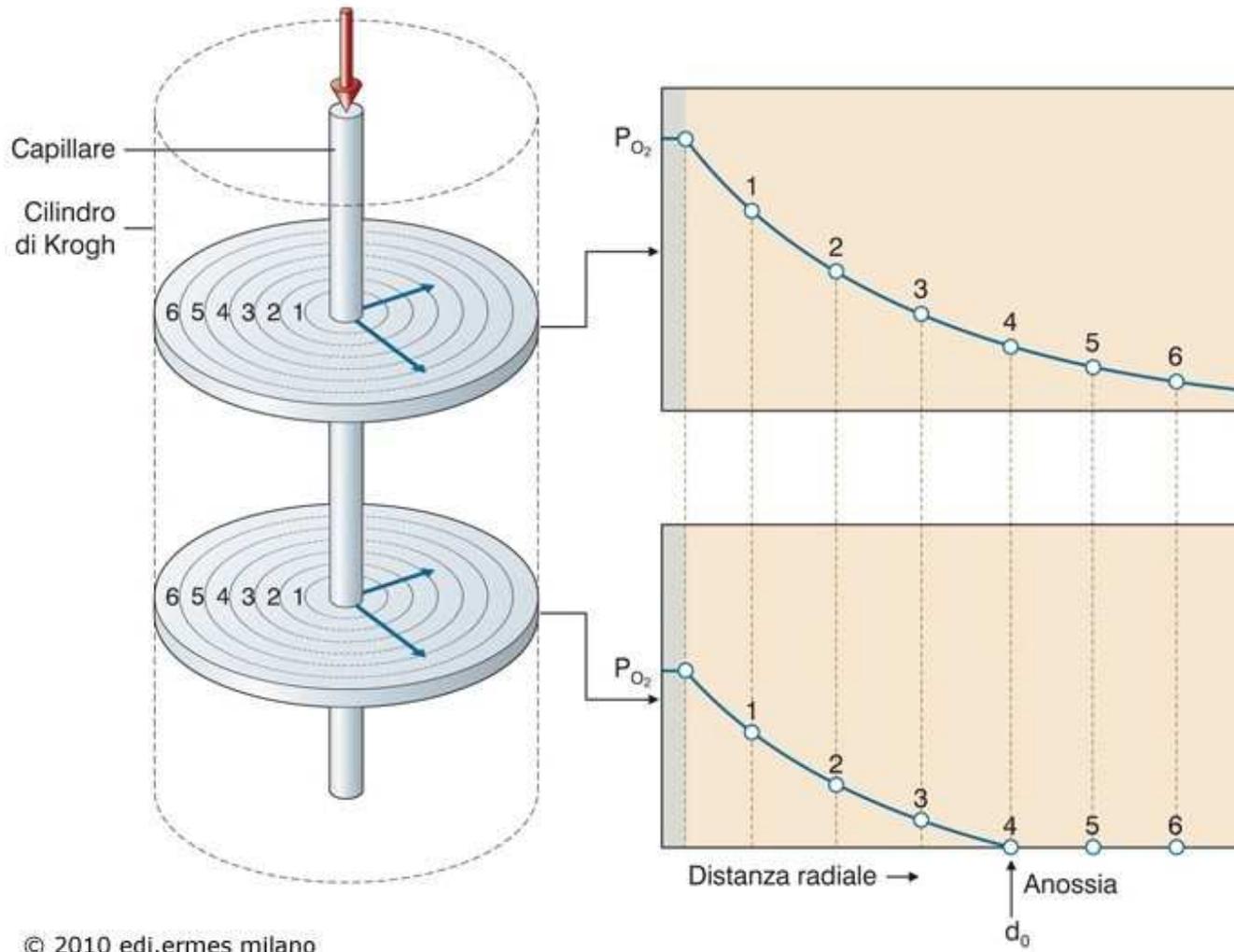
La superficie di scambio e il percorso diffusionale sono direttamente dipendenti dal numero di capillari perfusi, dalla loro lunghezza e distanza. La capillarizzazione del tessuto è diversa da organo ad organo e, spesso anche all'interno di un organo.

Distanza max tra capillari e cellule: Miocardio, 13 μm ; Rene, 40 μm ; Cervello, 18 μm ; Muscolo scheletrico, 40 μm



Cilindro di tessuto di Krogh (la regione servita da un capillare può essere descritta come un cilindro, il cui asse è l'asse del capillare)

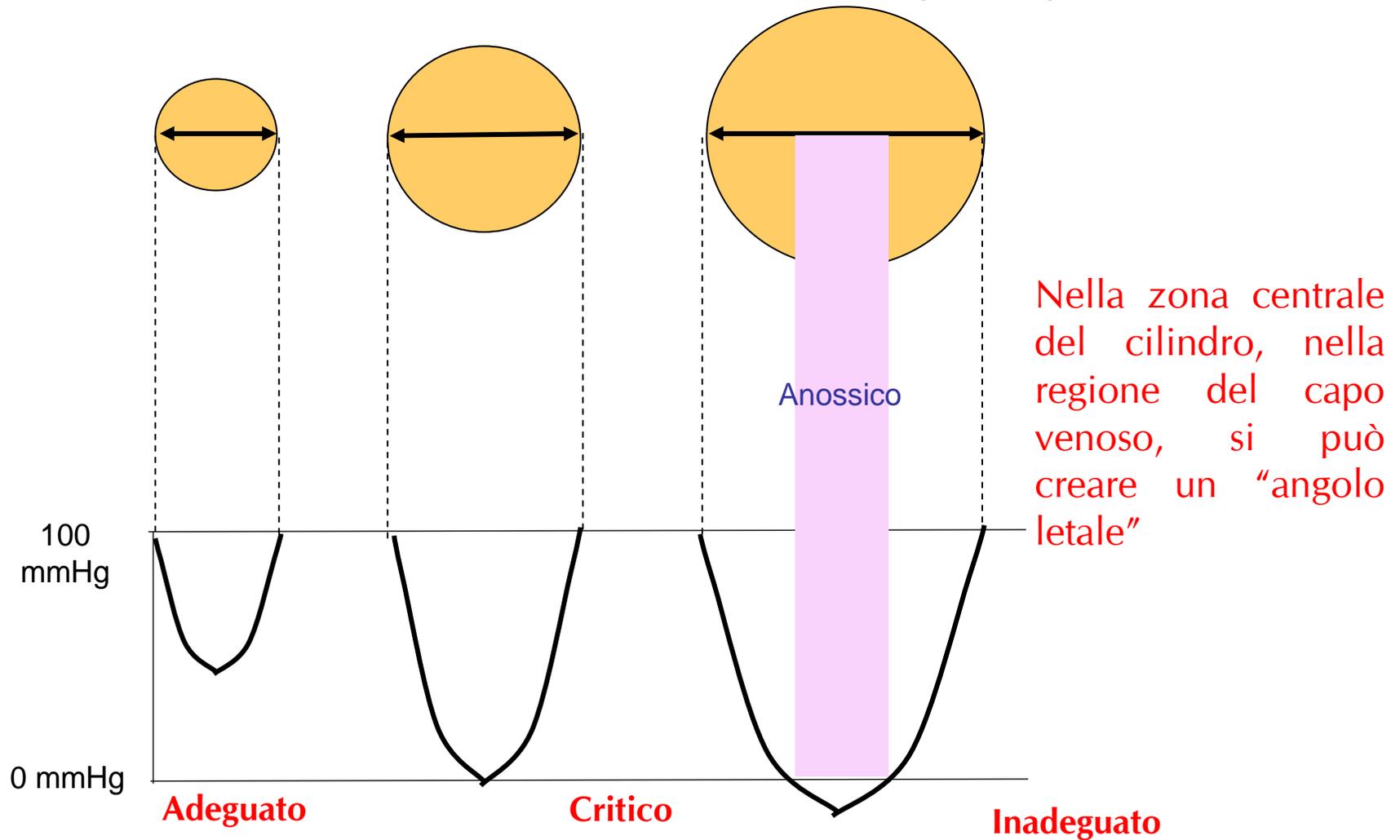
La caduta di $p\text{O}_2$ dal capillare alla periferia di un cilindro di tessuto di corteccia cerebrale, (consumo di O_2 $9 \cdot 10^{-2}$ ml/min/g con perfusione 0.8 ml/min/g) è di circa **26 mmHg**.



© 2010 edi.ermes milano

Evoluzione della pO_2 all'interno di una cellula in funzione della distanza radiale d dal capo arterioso e venoso di un capillare. Poiché il metabolismo è uguale, la pendenza dei due profili è la stessa ma la pO_2 raggiunge lo 0 a una distanza dal capillare inferiore verso il capo venoso.

Cilindri di tessuto di diverse dimensioni tra due capillari aperti adiacenti



L'equilibrio tra consumo ed apporto di O_2 corrisponde ad un'adeguata pO_2 in tutto il tessuto

La distanza tra capillari o il consumo di O_2 sono aumentati. In un punto del tessuto la pO_2 cade a 0

Esiste una regione anossica dove il metabolismo aerobico è impossibile

- L'apporto di O_2 ad un organo viene adattato al fabbisogno di O_2 principalmente tramite variazioni della **perfusione**.
- Il contenuto di O_2 nel sangue arterioso non può essere aumentato di molto con l'**iperventilazione**, poiché in condizioni normali, la saturazione dell'Hb è già 97%

Gli squilibri fra le necessità e la disponibilità di O_2 vengono definiti **ipossie**.

➤ **Ipossia arteriosa (riduzione pO_2 arteriosa):**

Riduzione pO_2 aria alveolare:

- alta quota
- diminuzione ventilazione

Riduzione diffusione alveolare O_2 :

- riduzione superficie di scambio
- aumentato spessore della membrana respiratoria

Aumento sangue di shunt:

- alterazioni rapporto V/Q

➤ **Ipossia anemica (riduzione contenuto O_2 nel sangue):**

Riduzione contenuto Hb

Formazione metemoglobina

Avvelenamento da CO

➤ **Ipossia ischemica (riduzione flusso ematico)**

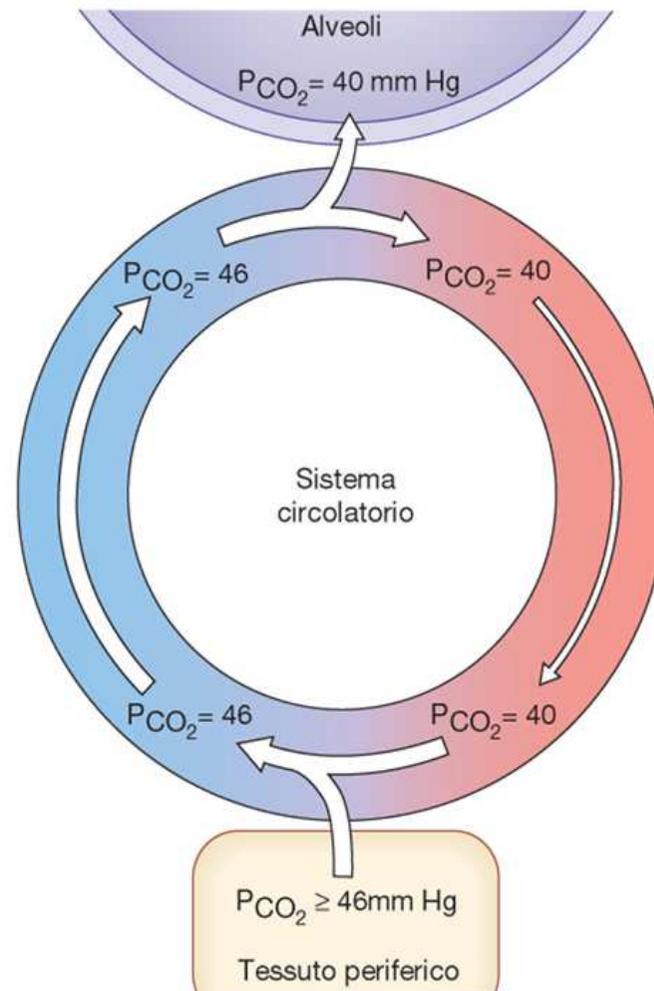
Diminuzione P arteriosa

Aumento P venosa

➤ **Ipossia istotossica (inattivazione sistemi ossidativi cellulari)**

Avvelenamento da cianuro

Trasporto CO₂ nel sangue

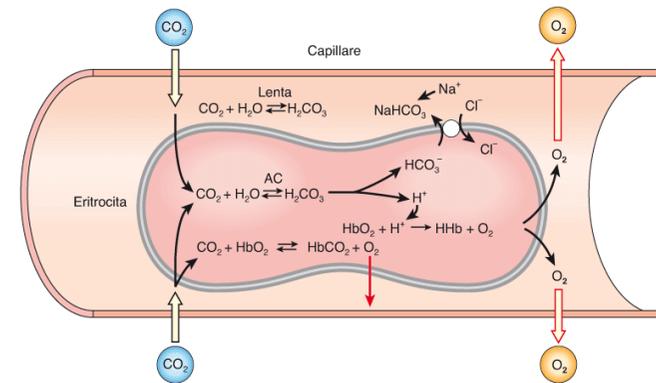
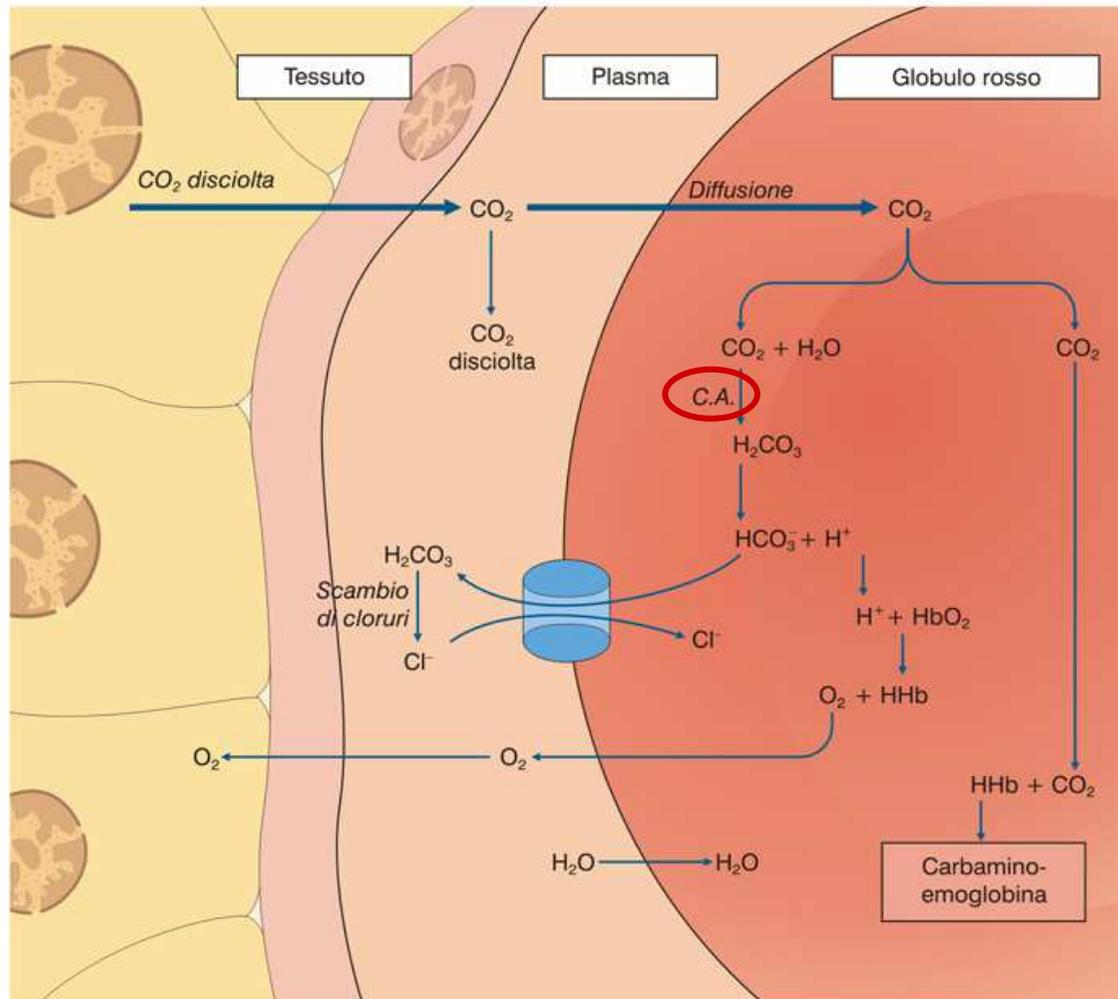


La diffusione della CO₂ a livello dei tessuti dipende dal ΔP interstizio (46 mmHg) - sangue arterioso (40 mmHg).

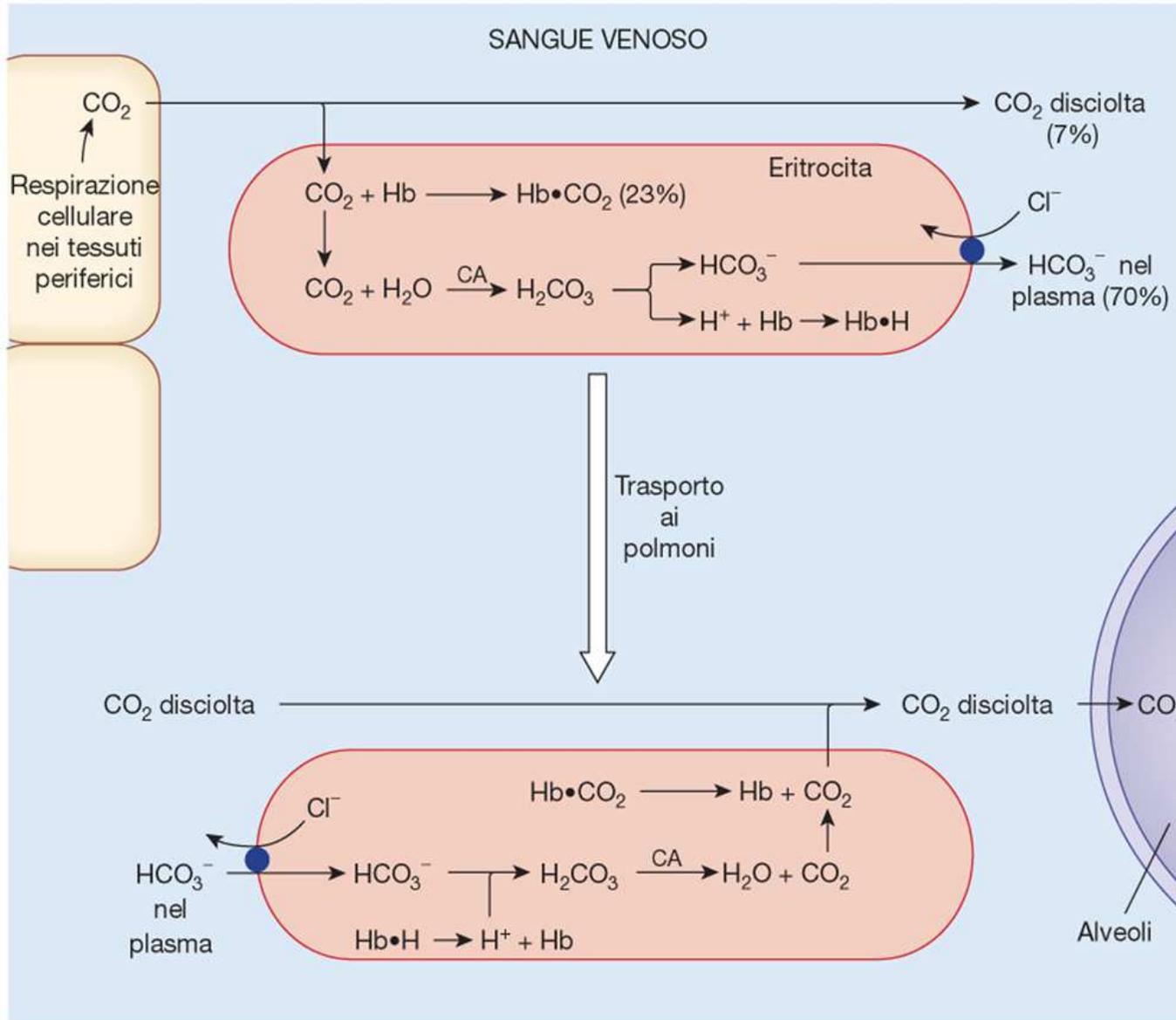
La diffusione della CO₂ a livello polmonare dipende dal ΔP sangue venoso (46 mmHg) - aria alveolare (40 mmHg).

Trasporto CO₂

- 5 - 7% **fisicamente disciolta** (0.06 ml/100 ml sangue per mmHg)
Sangue arterioso pCO₂ (40 mmHg) 2.4 ml/100 ml
Sangue venoso pCO₂ (46 mmHg) 2.7 ml/100 ml
- 20% **legata alle proteine con legami carbaminici** (Hb: CO₂ + HbNH₂ ↔ HbNHCOOH)
- 70% **come HCO₃⁻**

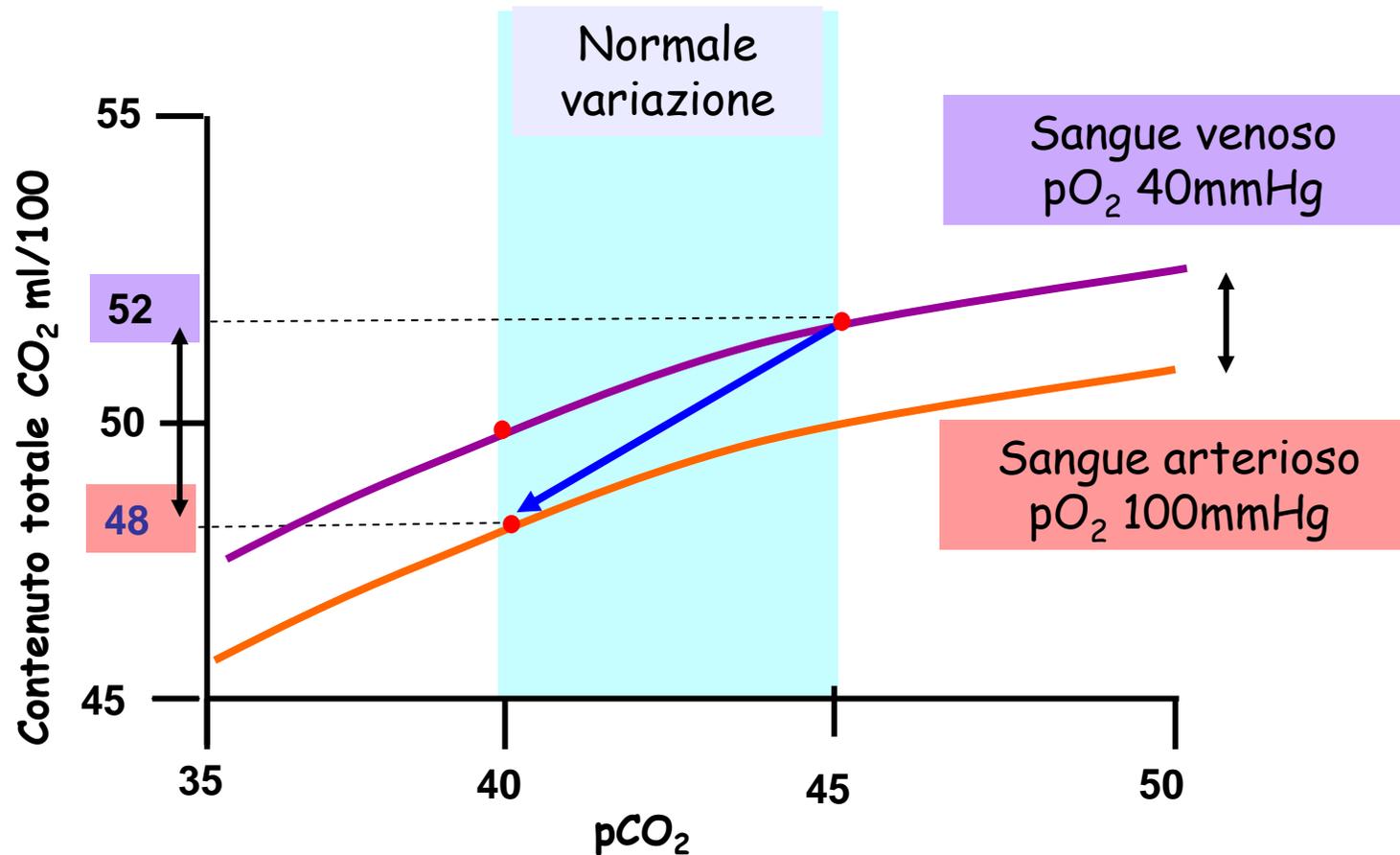


Luciano Zocchi
 Edises PRINCIPALI DI FISILOGIA
 Edises



Effetto Haldane

Il legame dell'O₂ con l'Hb favorisce l'eliminazione della CO₂, la curva di dissociazione della CO₂ è spostata verso il basso



Effetto Haldane più potente dell'effetto Bohr

Effetto Haldane

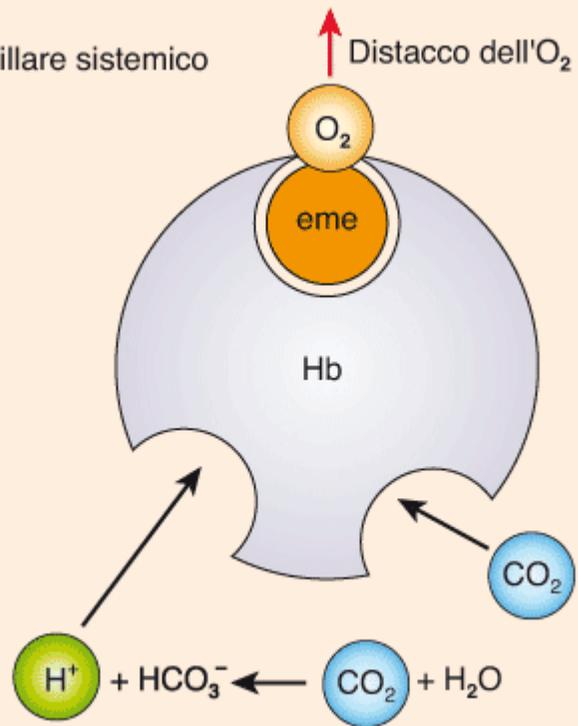
E' conseguenza della maggiore acidità dell'HbO₂.

L'HbO₂ più acida facilita l'eliminazione della CO₂:

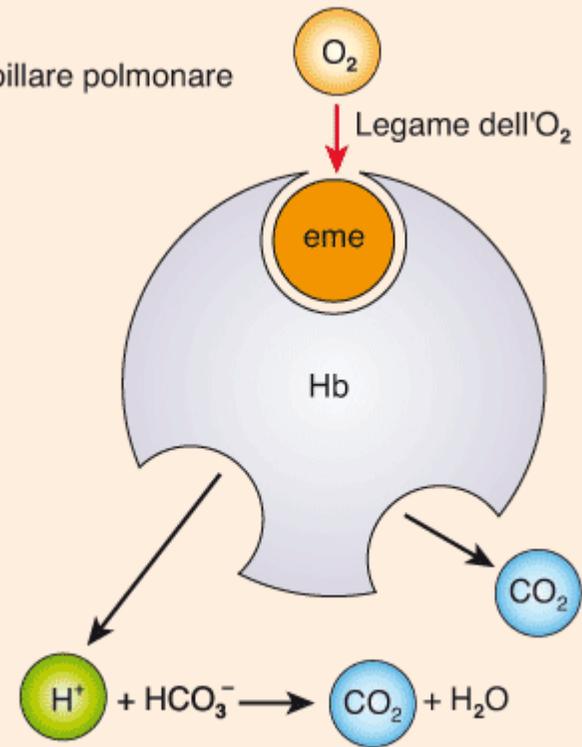
- Ha meno tendenza a legarsi alla CO₂ come carbamino-emoglobina, liberando quindi molta della CO₂ sotto questa forma.
- Rilascia un maggior numero di H⁺, che combinandosi con HCO₃⁻ riformano CO₂ che passa dal sangue agli alveoli.

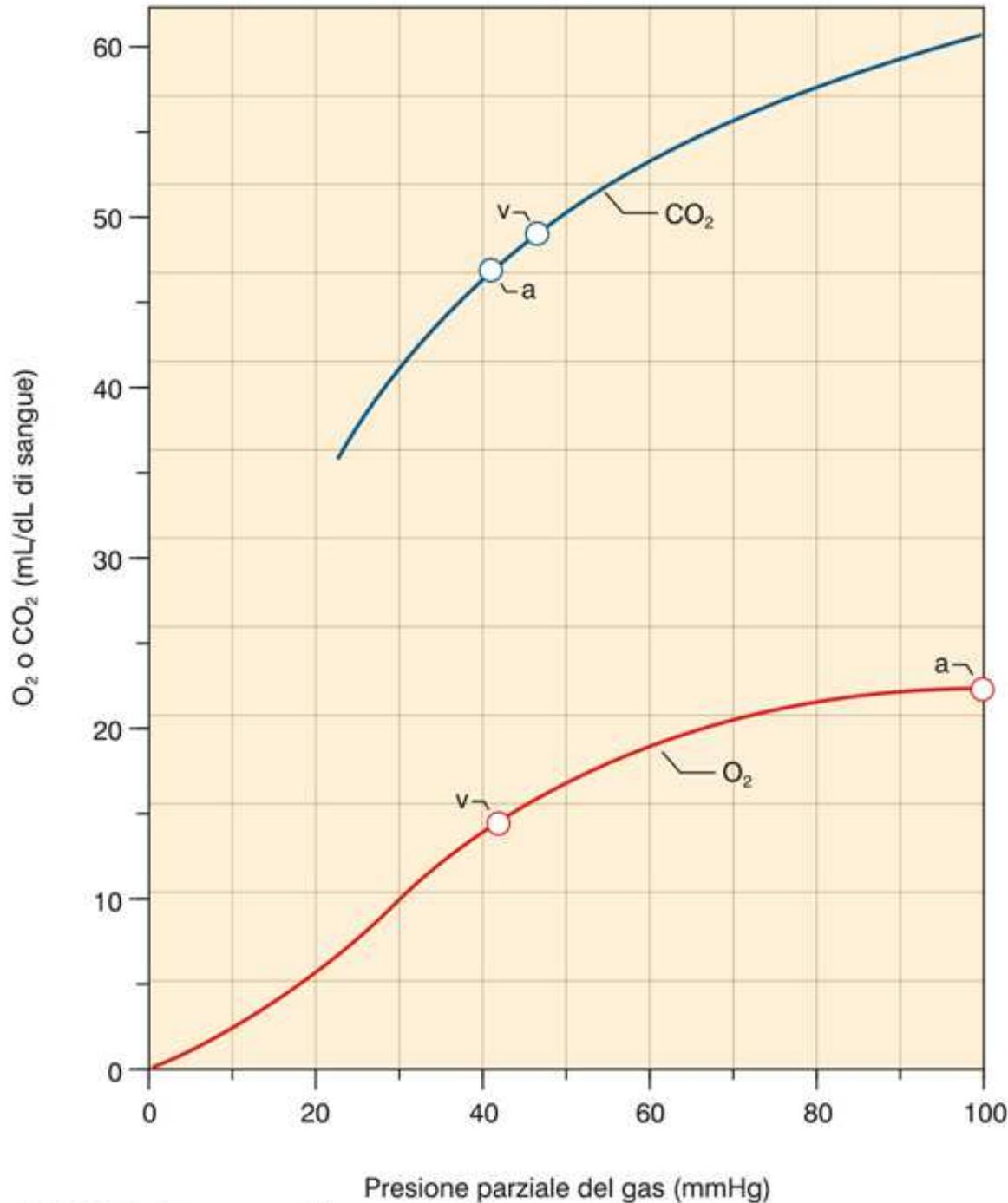
A

Capillare sistemico

**B**

Capillare polmonare





Relazione tra pressione parziale e trasporto nel sangue di O₂ e CO₂

La maggiore pendenza della curva per la CO₂ consente la cessione e l'assunzione da parte del sangue di notevoli quantità di CO₂ in risposta a variazioni relativamente piccole di pCO₂.