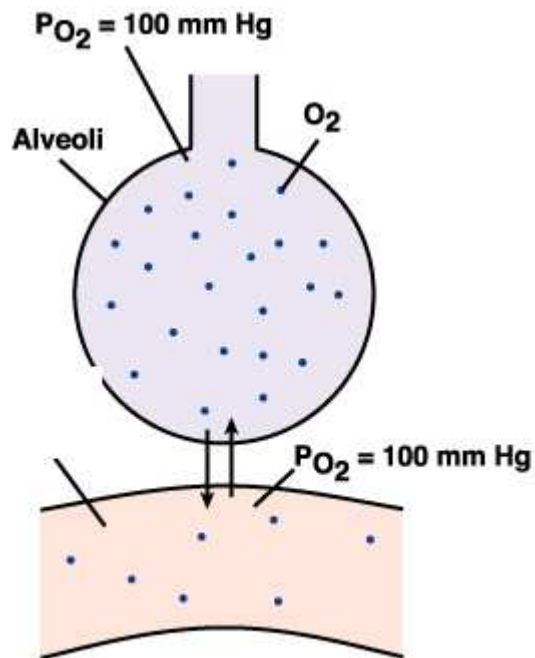


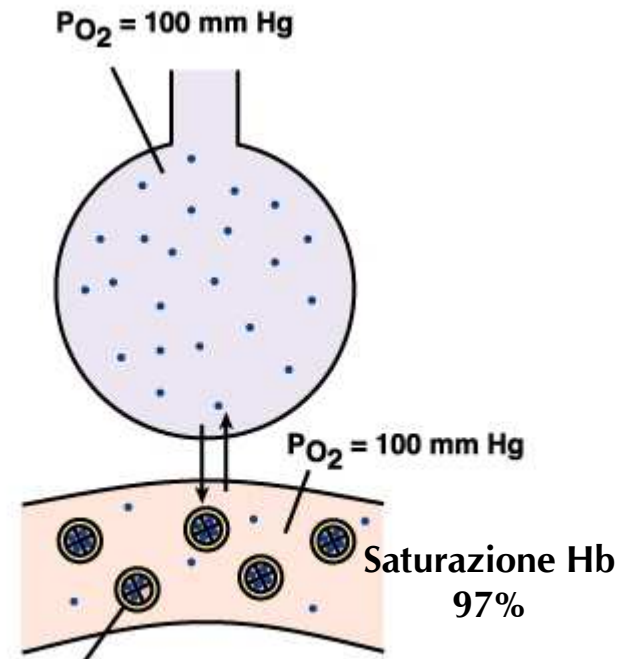
# Trasporto $O_2$ nel sangue

- 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



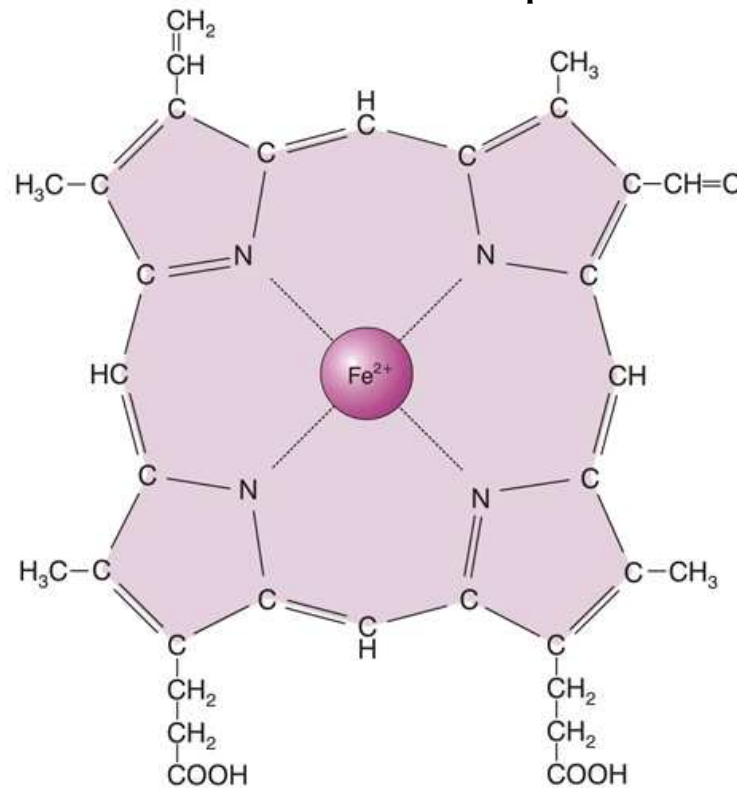
**Contenuto totale di  $O_2$**   
 **$0.3 \text{ ml} + 19.4 \text{ ml} = 19.7 \text{ ml}/100 \text{ ml}$**

## Emoglobina (PM = 64.500)

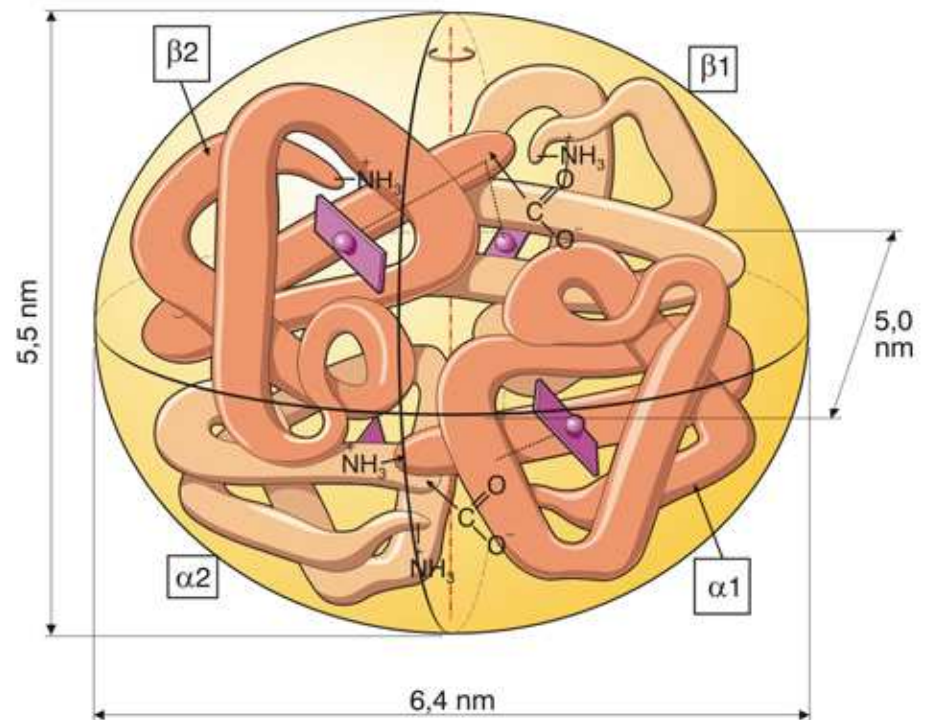
- 4 catene polipeptidiche: 2 $\alpha$  (141 AA) e 2 non- $\alpha$  ( $\beta$  (146 AA),  $\gamma$ ,  $\delta$ )
- 4 gruppi eme: protoporfirine, 4 anelli pirrolici + Fe bivalente centrale

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

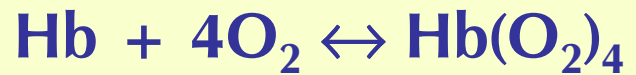
**Feto:** HbF  $\alpha_2\gamma_2$  (catene  $\beta$  sintetizzate a partire dalla sesta settimana prima della nascita complete a 4 mesi di vita)



© 2005 edi.ermes milano



© 2005 edi.ermes milano



**O<sub>2</sub> si lega all'eme** per ossigenazione (senza cambiamenti della valenza ionica) = **Ossiemoglobina** (HbO<sub>2</sub>). Reazione molto veloce (t di dimezzamento 0.01 sec).

La liberazione dell'O<sub>2</sub> 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 O<sub>2</sub> (condizioni ottimali)

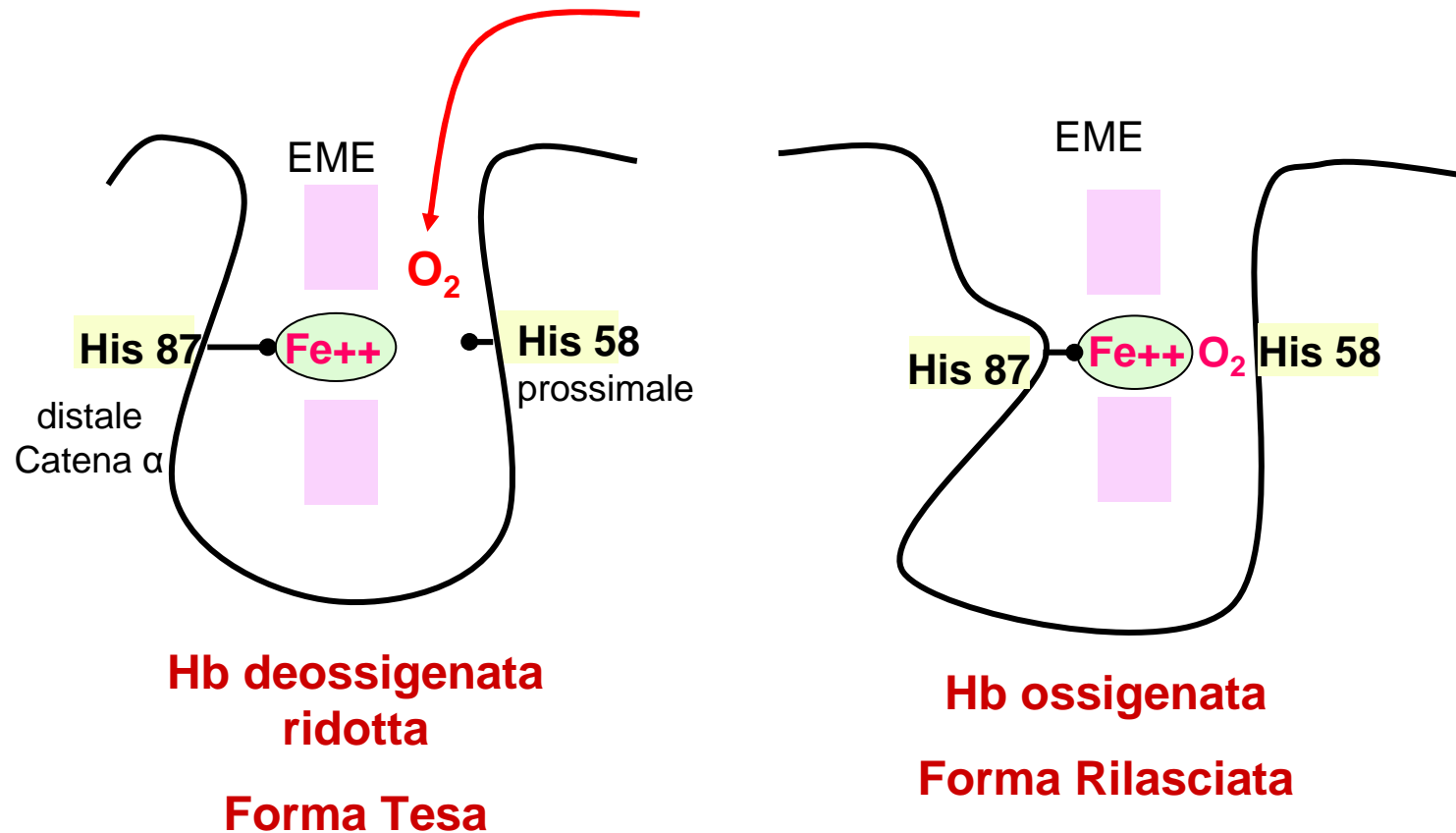
1 gr Hb lega 1.34 ml O<sub>2</sub> (condizioni reali, leggera presenza MetHb):

**Massima capacità di O<sub>2</sub> 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 O<sub>2</sub> 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

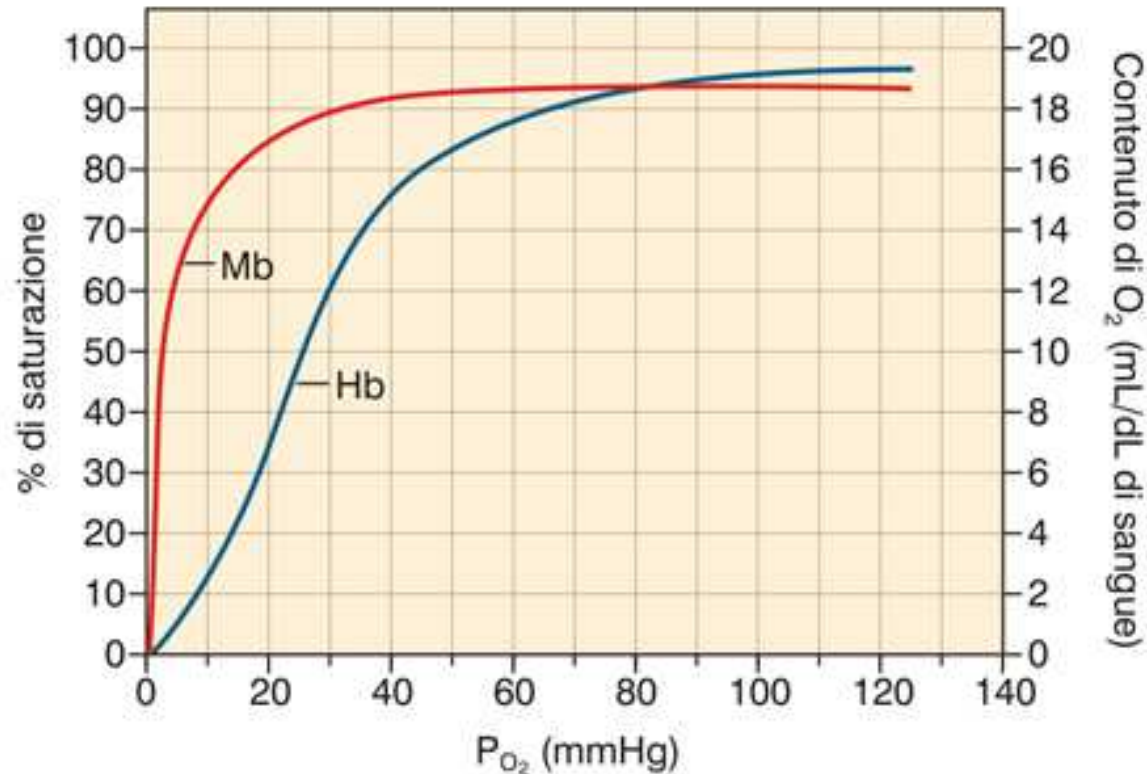


L'atomo di  $Fe^{++}$  legandosi all' $O_2$  mette in comune con l' $O_2$  un elettrone. Questo comporta una riduzione del suo volume del 13% che lo fa scivolare al centro dei 4 anelli pirrolici tirandosi dietro l'istidina prossimale

# Curva di saturazione dell'emoglobina

Saturazione in O<sub>2</sub> (%) =

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



© 2005 edi.ermes milano

La quantità di O<sub>2</sub> legata all'Hb (contenuto di O<sub>2</sub>) aumenta in rapporto alla pO<sub>2</sub> 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

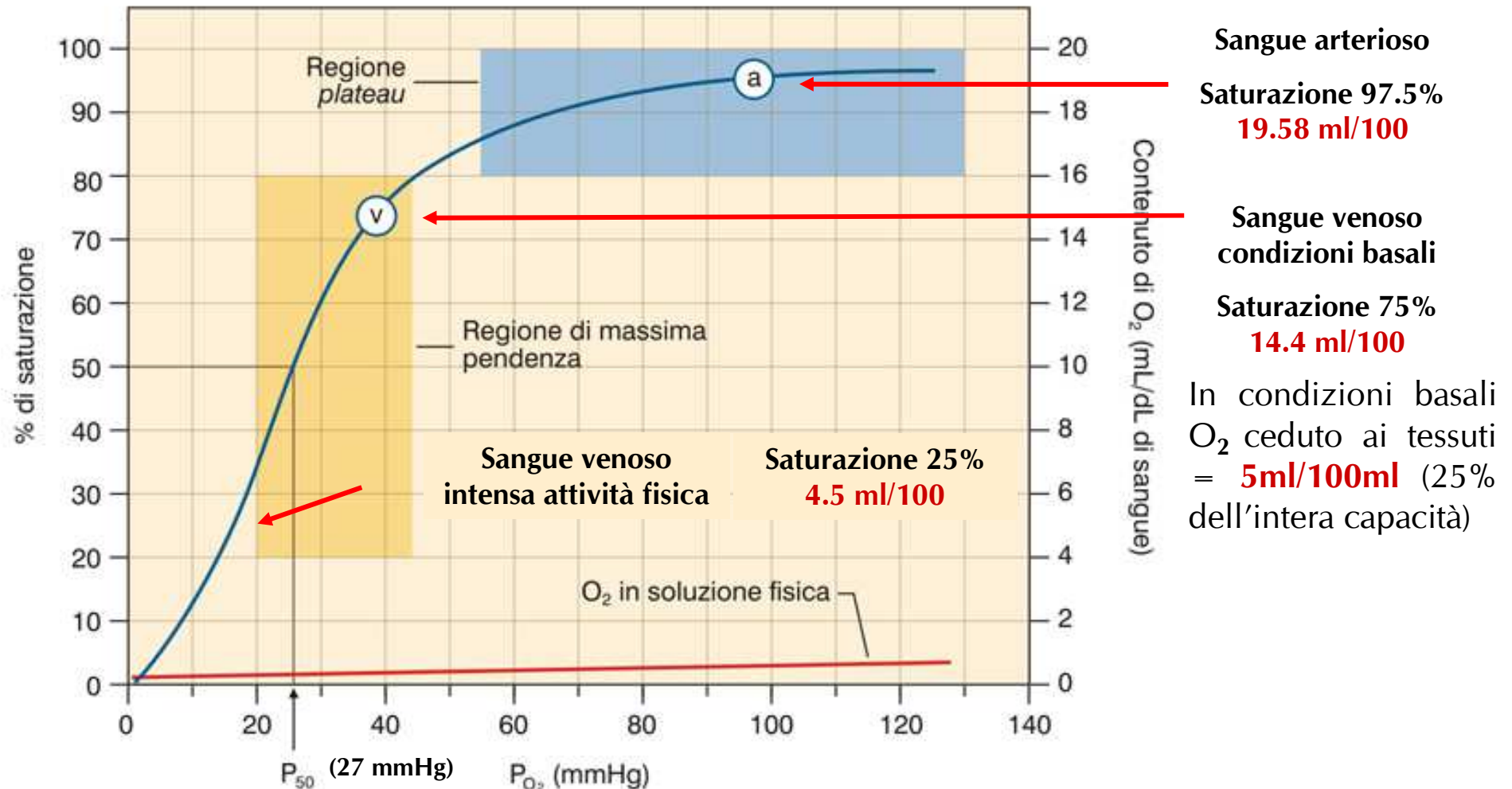
Saturazione non equivale a contenuto di O<sub>2</sub>

Si possono avere stessi livelli di saturazione, ma contenuto di O<sub>2</sub> minore, se la concentrazione di Hb diminuisce.

Es. Anemia con Hb 7.5 gr/100, pO<sub>2</sub> 100 mmHg

Saturazione 97.5%, O<sub>2</sub> legato 10.4 ml/100

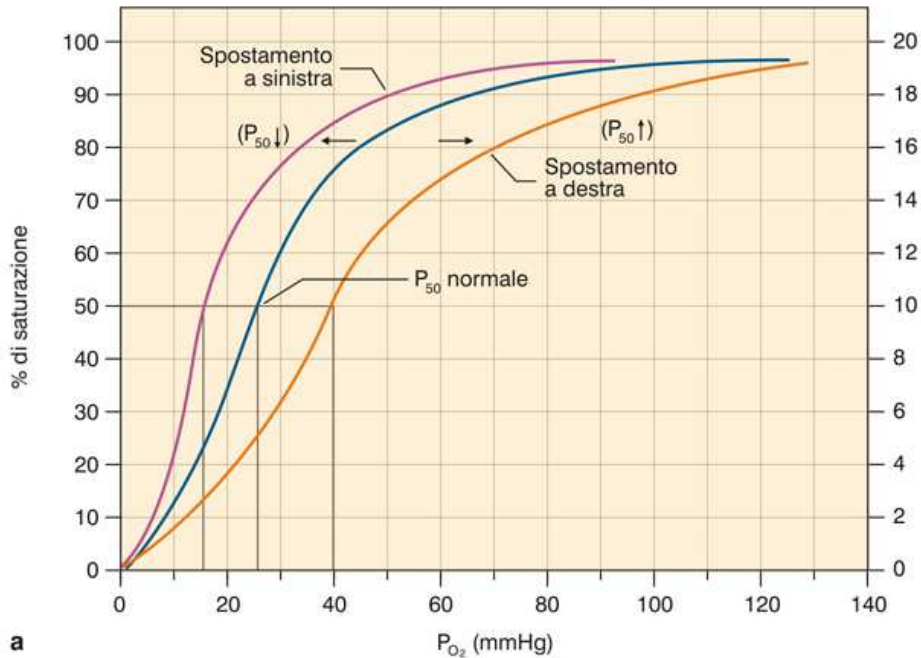
**Contenuto O<sub>2</sub>: 10.4 ml + 0.3 ml = 10.7 ml/100**



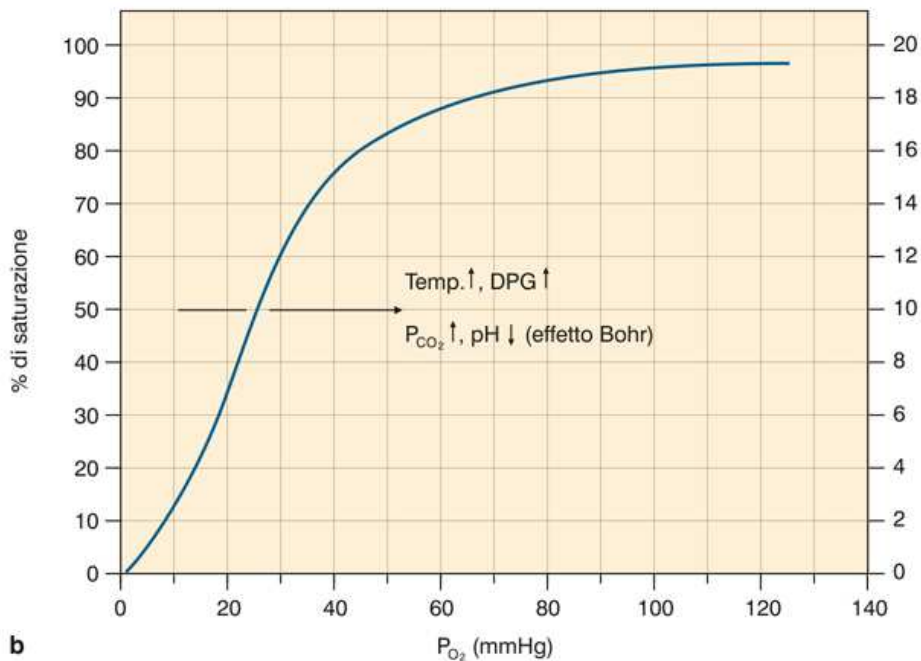
### Vantaggi relazione Hb + $O_2$

- **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  $O_2$  ai tessuti con piccole variazioni di  $pO_2$





a



b

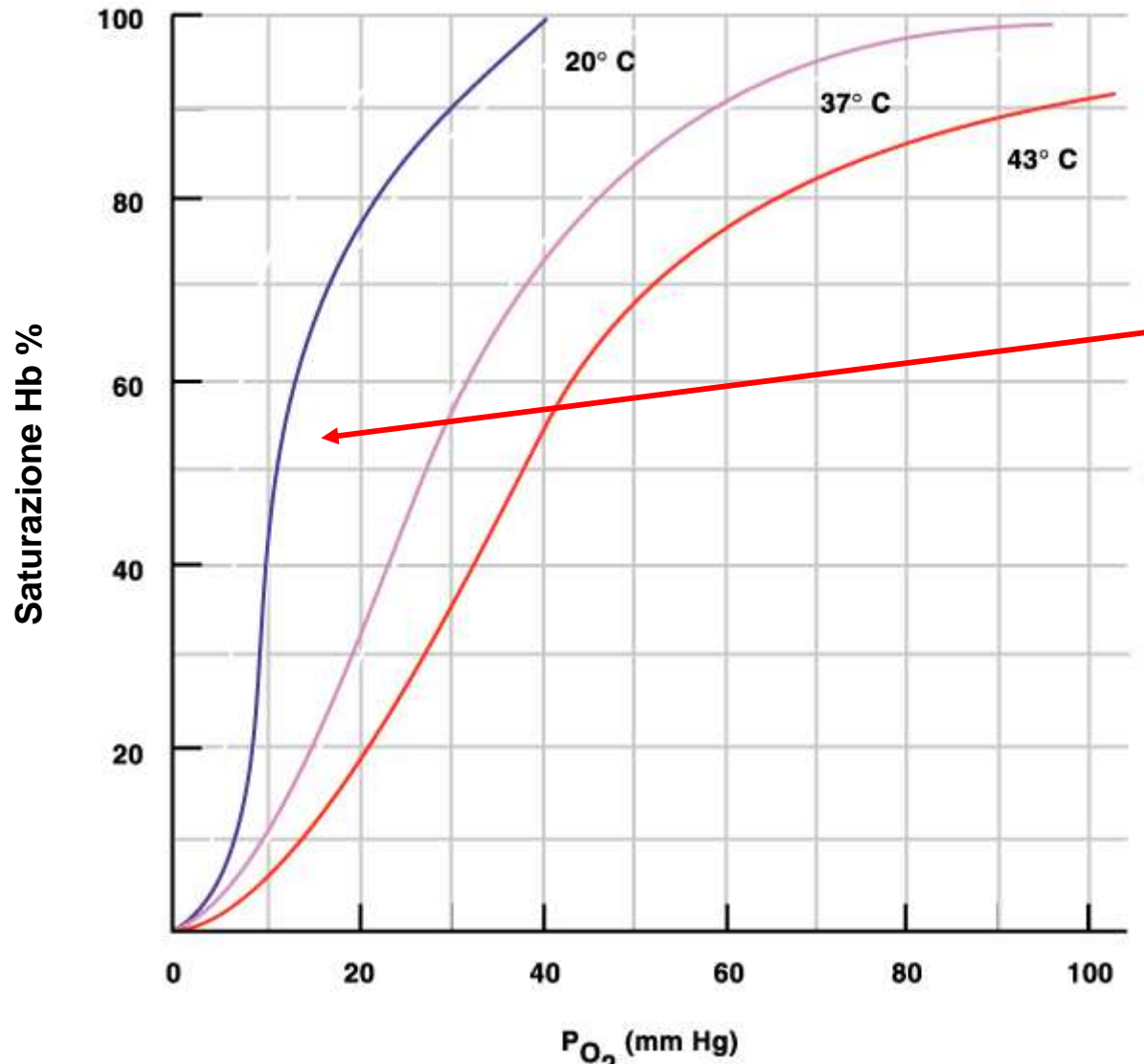
L'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub> può variare e le variazioni sono espresse da spostamenti della curva verso sinistra o destra. Per interpretare gli spostamenti della curva si valuta la **P50** che a 37°C, pCO<sub>2</sub> 40 mmHg e pH 7.4 è 26-27 mmHg.

L'affinità dell'Hb per O<sub>2</sub> è influenzata da:

- **Temperatura**
  - **pH**
  - **pCO<sub>2</sub>**
  - **2,3-DPG**

La curva è maggiormente influenzata nella sua parte iniziale (basse pressioni), quindi è più influenzato il rilascio di O<sub>2</sub> ai tessuti che il legame di O<sub>2</sub> a livello polmonare.

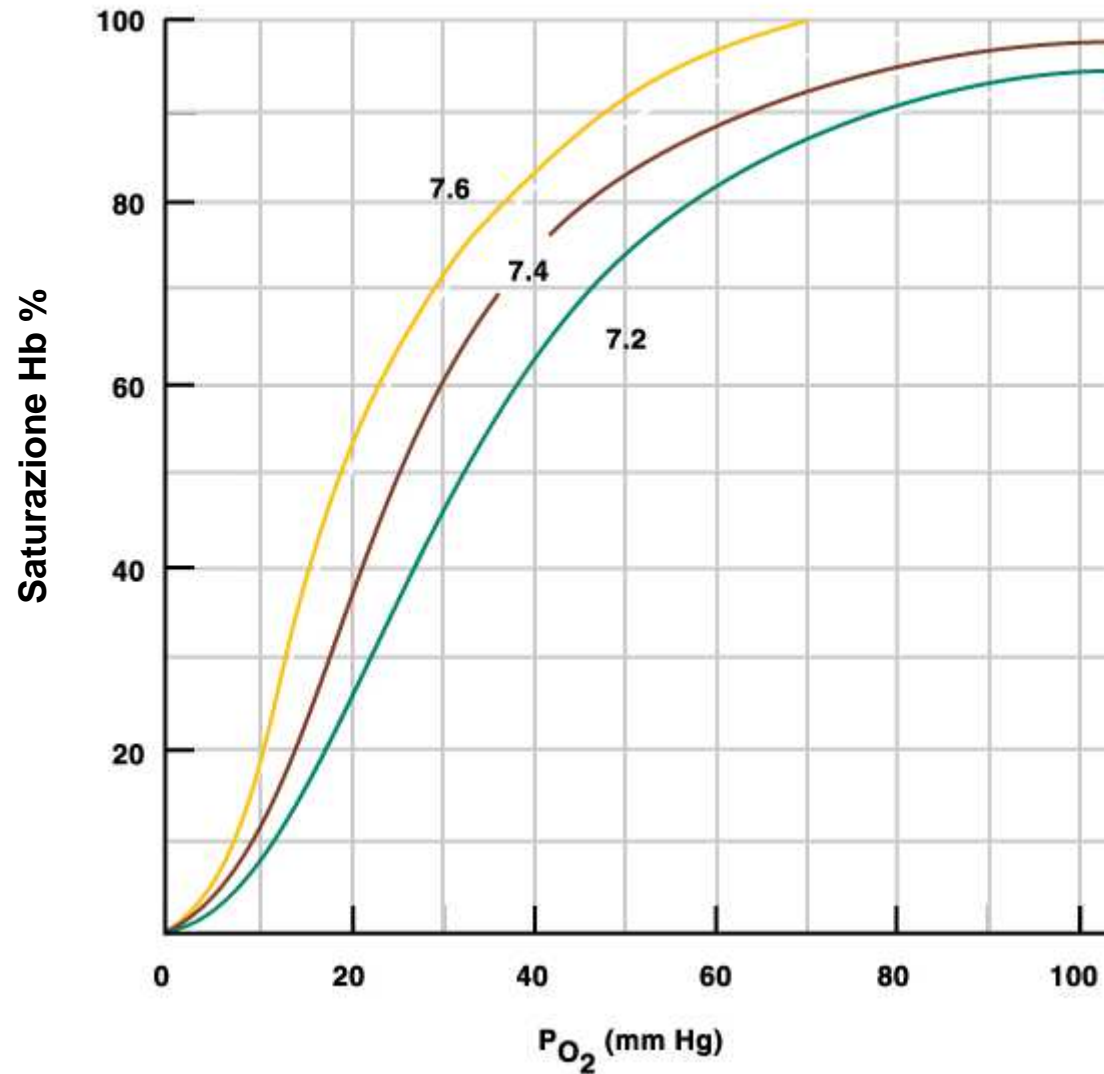
- $\uparrow T \rightarrow$  curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per  $O_2$ )
- $\downarrow T \rightarrow$  curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per  $O_2$ )



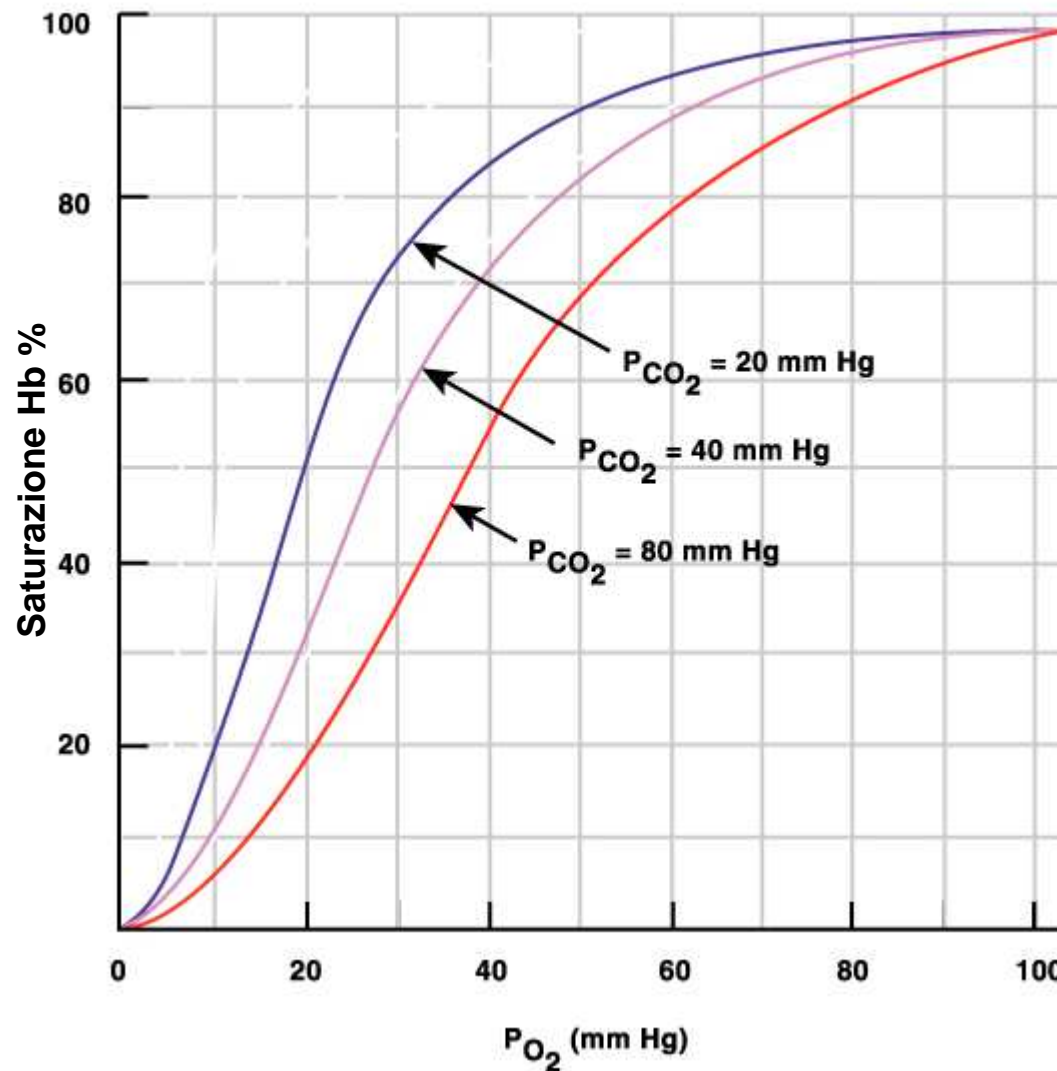
A T molto basse,  $O_2$  viene rilasciato solo a pressioni molto basse anche in presenza di elevate  $pCO_2$

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

- ↓pH → curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per O<sub>2</sub>)
- ↑pH → curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per O<sub>2</sub>)

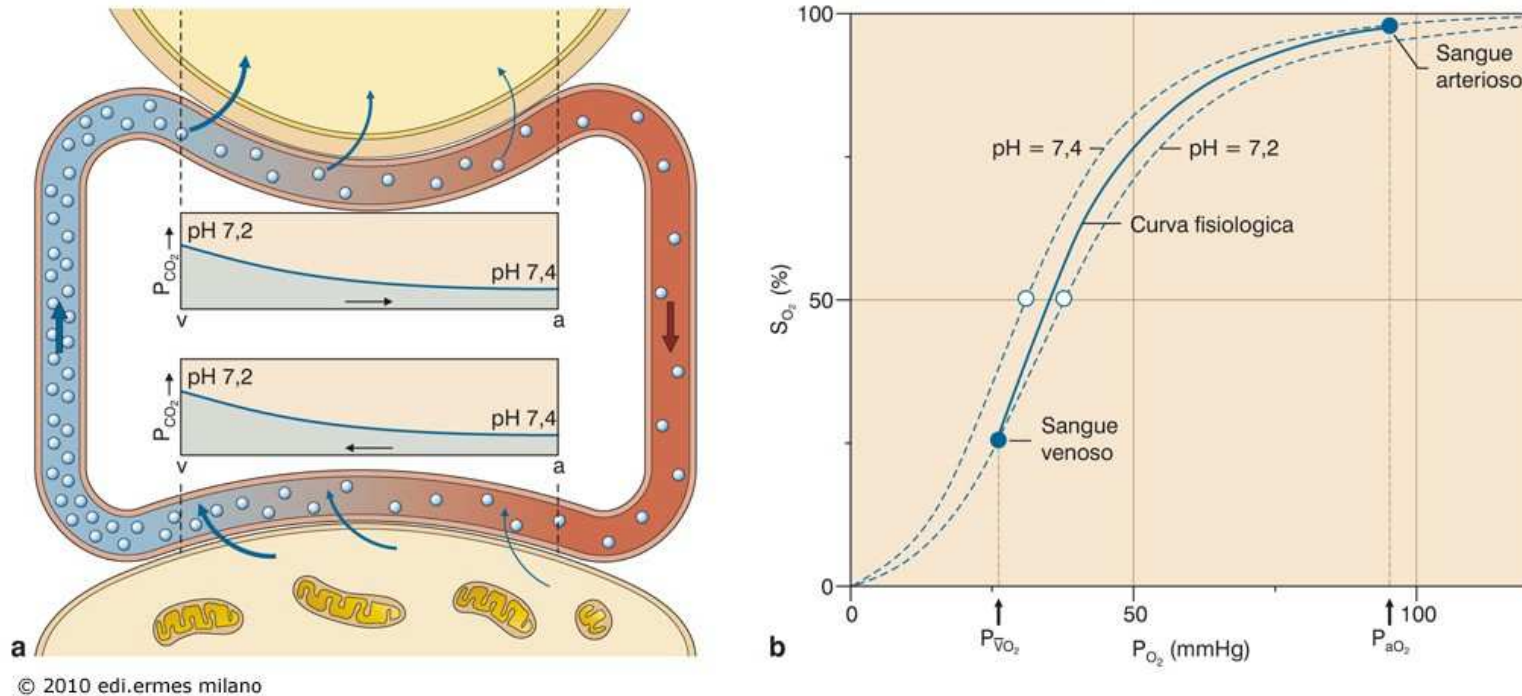


- $\uparrow p\text{CO}_2 \rightarrow$  curva verso Ds (minore affinità dell'Hb per  $\text{O}_2$ )
- $\downarrow p\text{CO}_2 \rightarrow$  curva verso Sn (maggiore affinità di Hb per  $\text{O}_2$ )



# Effetto Bohr

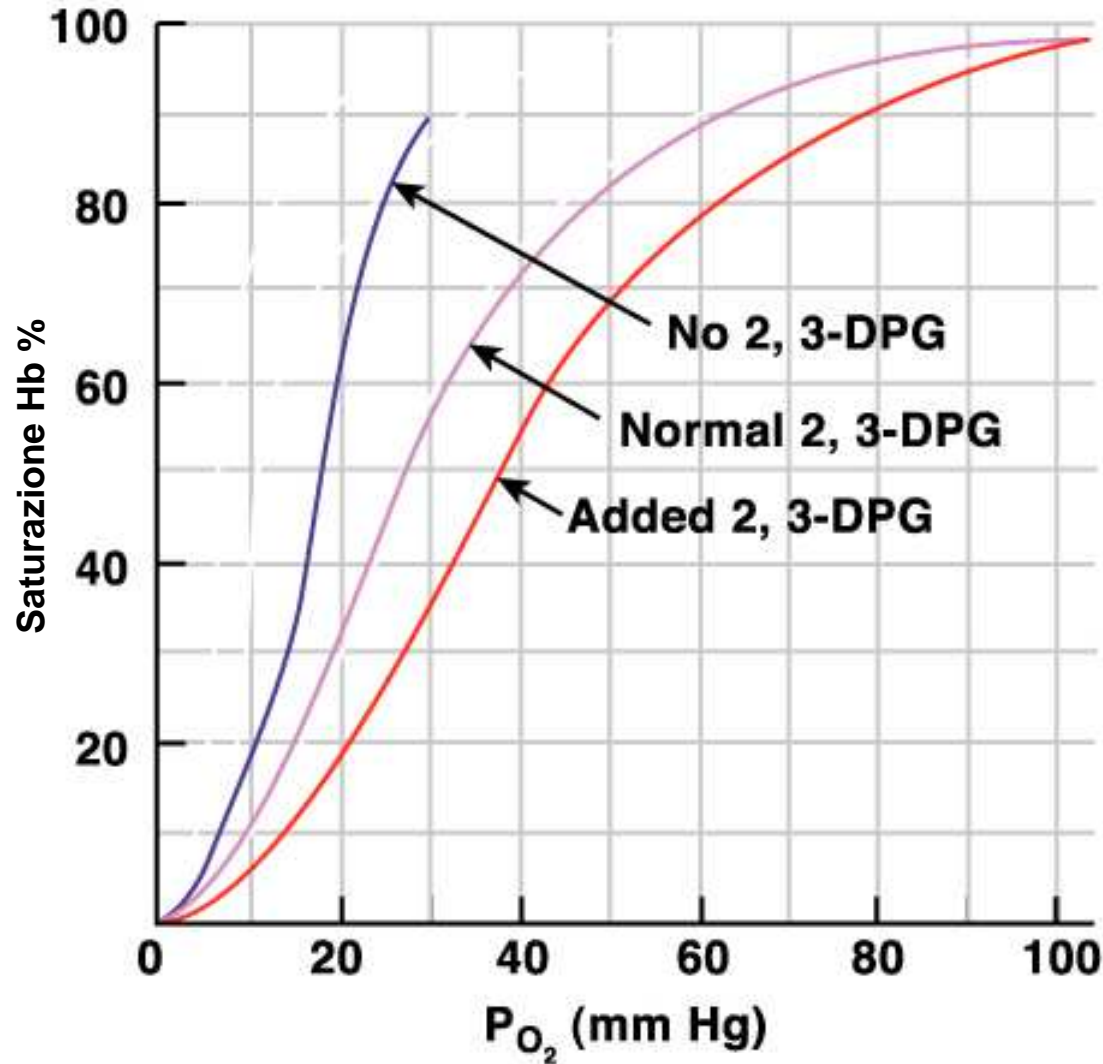
Le variazioni di affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub> determinate da variazioni di pCO<sub>2</sub> e di pH, sono alla base dell'**Effetto Bohr**. L'**Effetto Bohr** ha conseguenze sia sull'assunzione di O<sub>2</sub> a livello polmonare, che sulla sua cessione di O<sub>2</sub> a livello tissutale.



- A livello polmonare, la riduzione di pCO<sub>2</sub> e l'aumento di pH conseguenti all'eliminazione di CO<sub>2</sub> favoriscono l'assunzione di O<sub>2</sub> (curva a Sn).
- A livello tissutale l'aumento di pCO<sub>2</sub> e la riduzione di pH conseguenti all'assunzione di CO<sub>2</sub> favoriscono la cessione di O<sub>2</sub> (curva a Ds).

**Vantaggio cessione di 1.2 ml/100 ml di O<sub>2</sub> 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  $O_2$ )

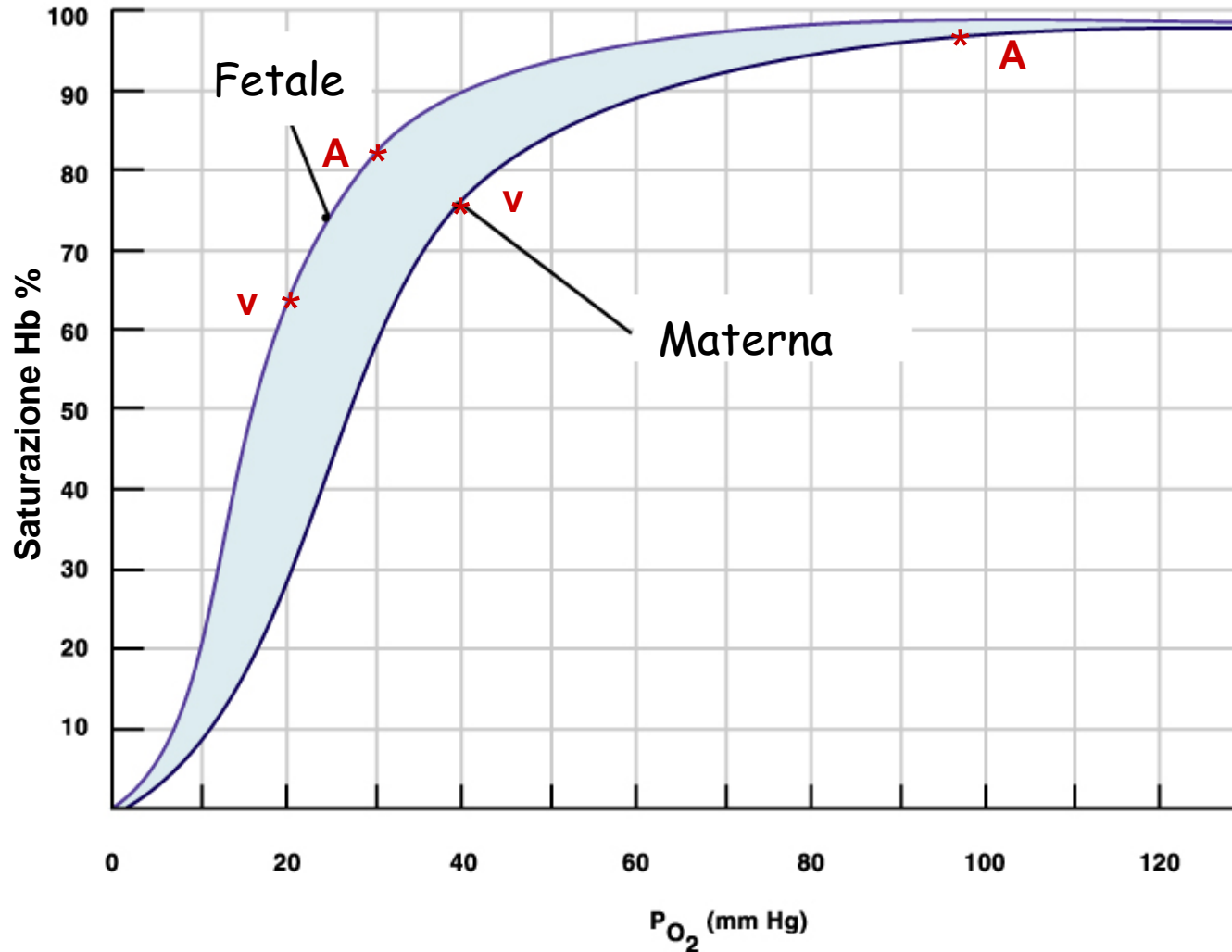


**2,3-DPG** sintetizzato nei globuli rossi (glicolisi anaerobica), 15 mmol/gr Hb.

Si lega alla catena  $\beta$  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)



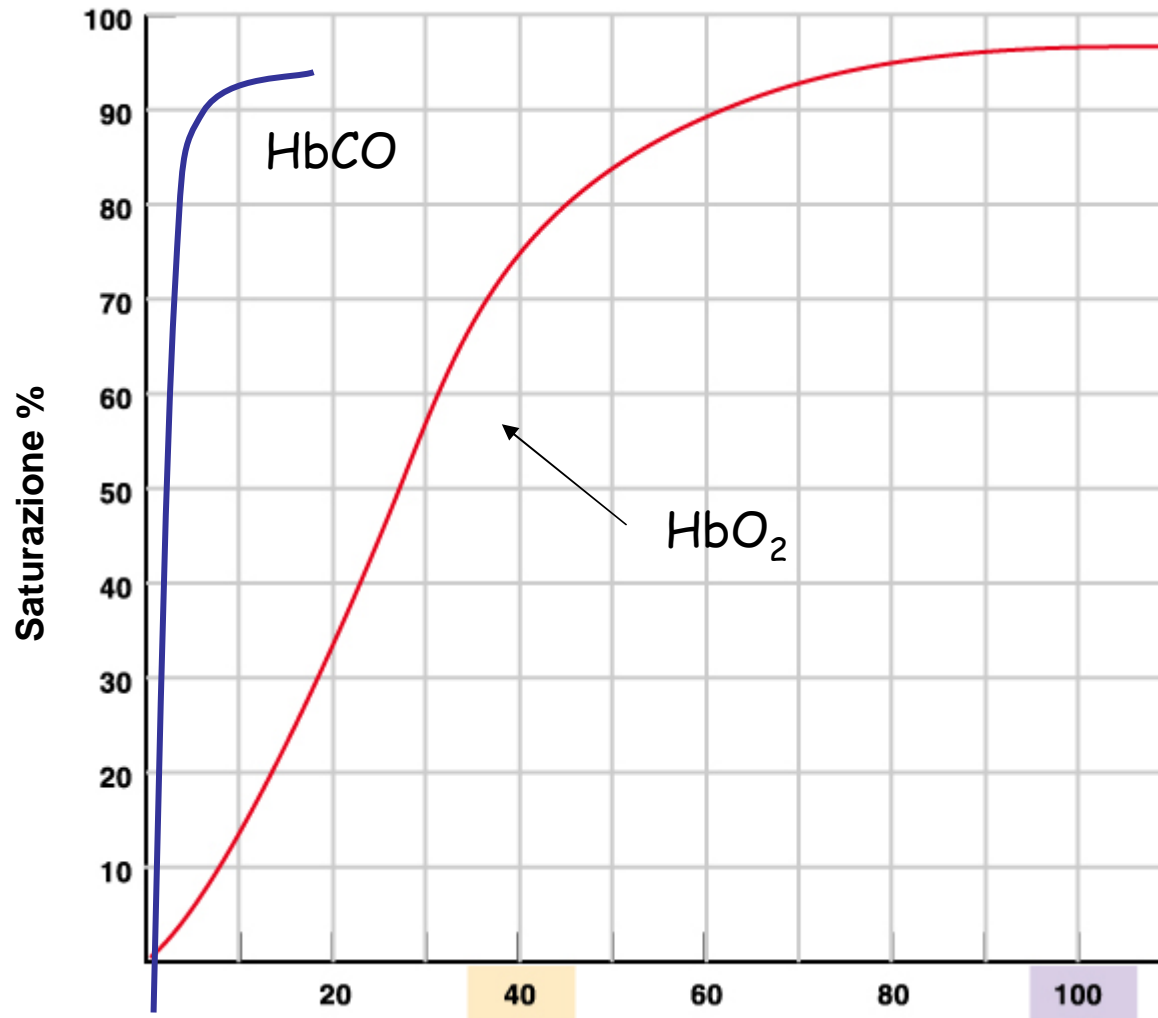
La mancanza di affinità dell'Hb fetale per il **2,3-DPG** è probabilmente la causa dello spostamento verso Sn della curva di saturazione dell'HbF (maggiore affinità per l'O<sub>2</sub>).

Funzionalmente efficiente perché il sangue placentare ha una pO<sub>2</sub> 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 O<sub>2</sub> 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'O<sub>2</sub> 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'O<sub>2</sub> con un legame 250 volte più stabile. La presenza di CO sposta la curva verso Sn.

La P<sub>50</sub> della HbCO è 0.4 mmHg.

# Contenuto arterioso O<sub>2</sub>

O<sub>2</sub> disciolto

O<sub>2</sub> legato Hb

Influenzato da:

% Saturazione Hb

Numero totale legami

Influenzata da:

pH

CO<sub>2</sub>

T

2,3-DPG

Hb/GR

n° GR

Composizione  
aria inspirata

Ventilazione  
alveolare

Diffusione

Perfusione  
alveolare

A

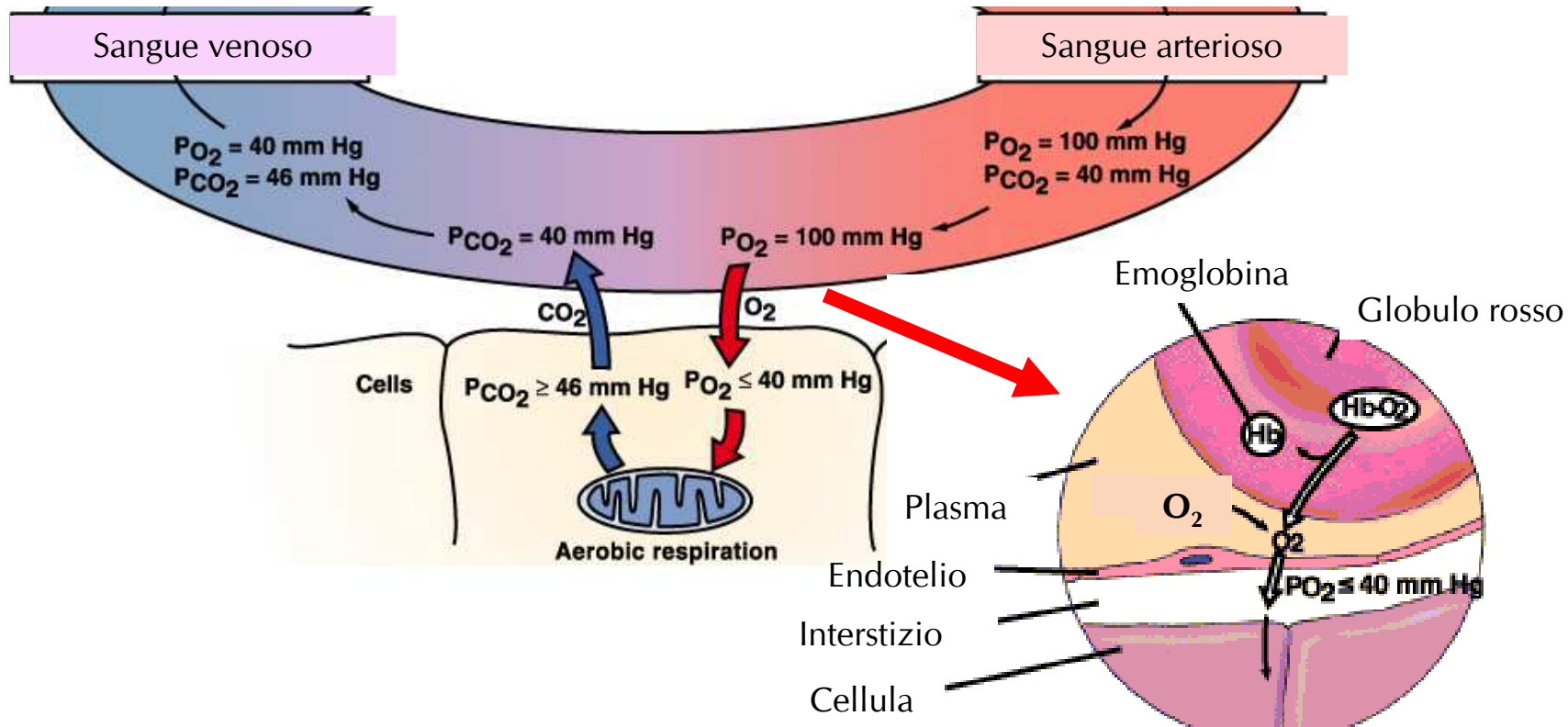
d

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 O<sub>2</sub> per un tessuto dipende da:

- Contenuto di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso
- Flusso ematico nel tessuto (perfusione)

## La pO<sub>2</sub> del tessuto dipende dall'equilibrio tra:

- Disponibilità di O<sub>2</sub>
- Quantità di O<sub>2</sub> utilizzata dal tessuto

Il rapporto tra consumo e disponibilità di O<sub>2</sub> è detto:

## Coefficiente di utilizzazione

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

**Normale 25%, può arrivare all'85%**

**pO<sub>2</sub> intracellulare media = 23 mmHg**

Per un normale metabolismo ossidativo è sufficiente pO<sub>2</sub> di 3 mmHg, quindi se **pO<sub>2</sub> > 3 mmHg** il fattore limitante per il metabolismo cellulare non è l'O<sub>2</sub> ma la concentrazione di ADP.

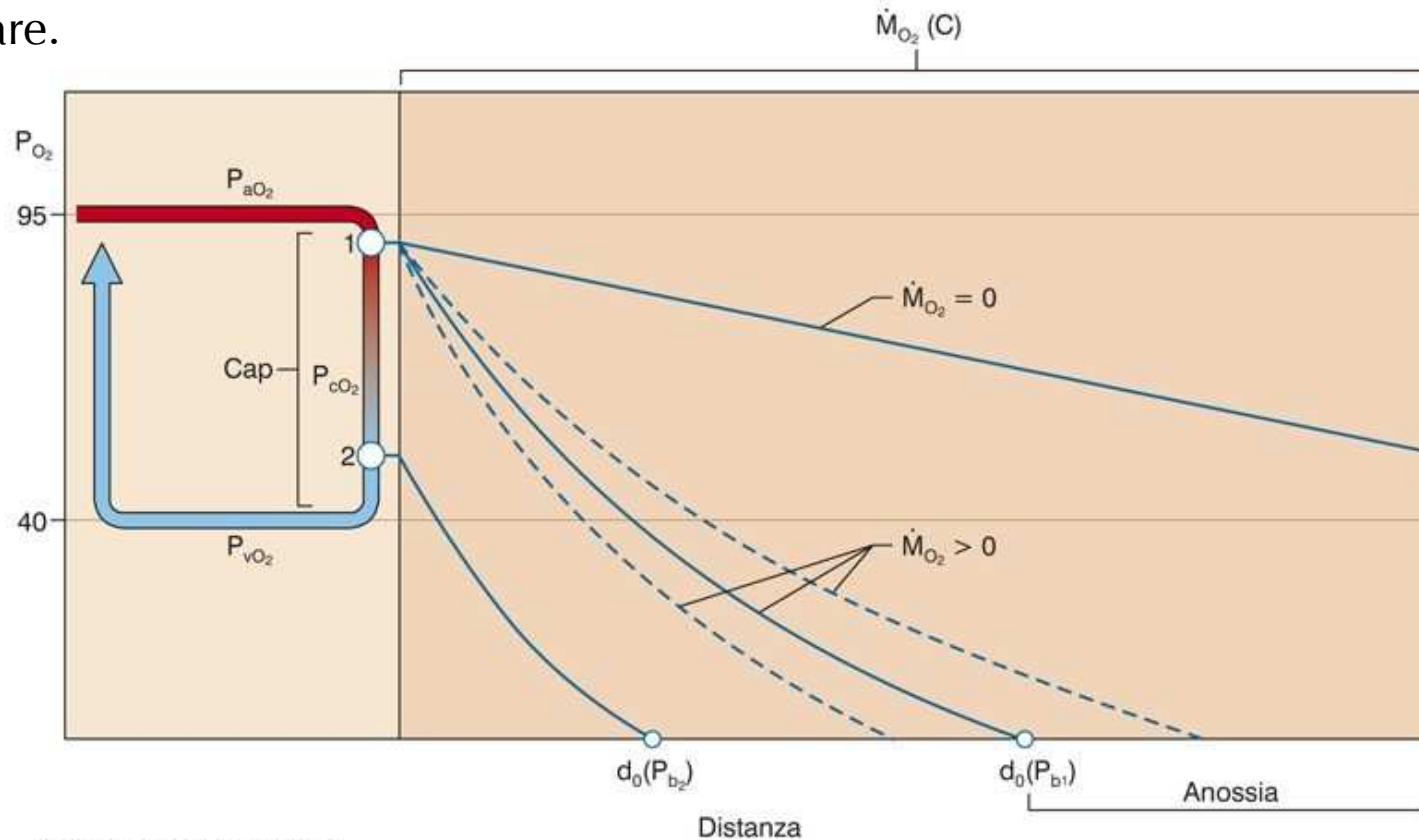
## Consumo di ossigeno

L'entità del consumo di O<sub>2</sub> 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 O<sub>2</sub> secondo l'equazione:

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

Organo	Q (ml/min/g)	V <sub>O<sub>2</sub></sub> (ml/min/g)
Encefalo	0.4 - 0.6	3 10 <sup>-2</sup> - 4 10 <sup>-2</sup>
Miocardio		
<i>A riposo</i>	0.8 - 0.9	7 10 <sup>-2</sup> - 10 10 <sup>-2</sup>
<i>Sotto carico pesante</i>	Fino a 4	Fino a 40 10 <sup>-2</sup>
Reni	4	6.10 <sup>-2</sup>
Muscolo scheletrico		
<i>A riposo</i>	0.03	0.3 10 <sup>-2</sup> - 0.5 10 <sup>-2</sup>
<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.

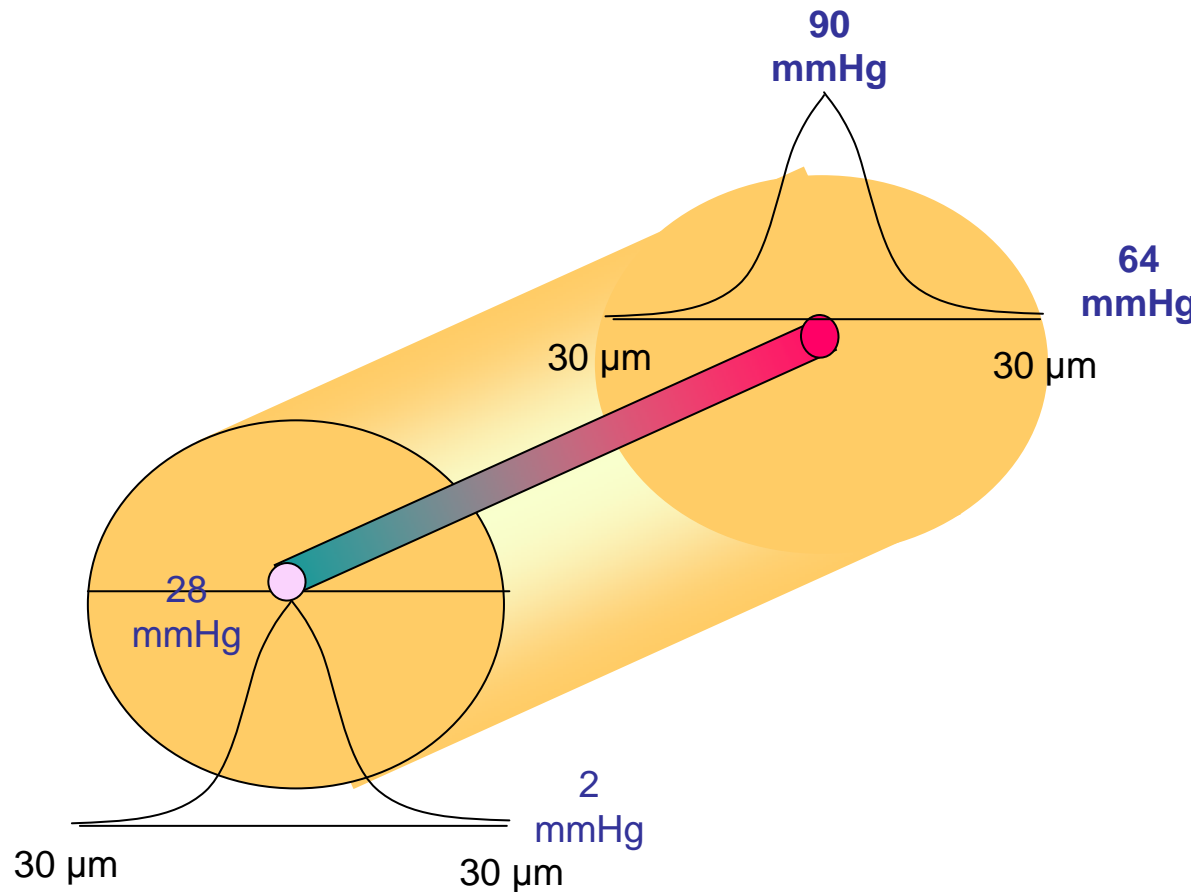


© 2010 edi.ermes milano

**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.

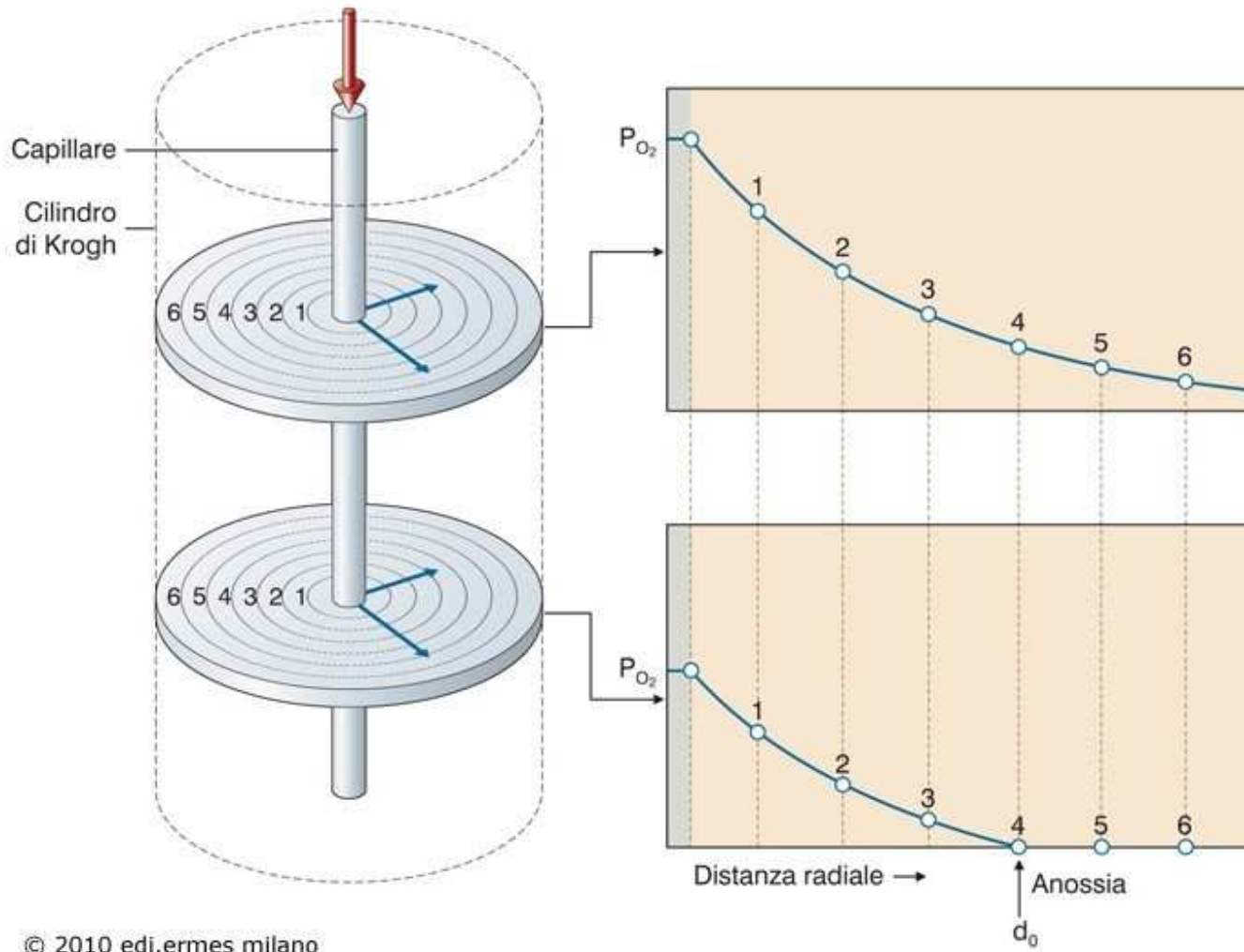
Distanza max tra capillari e cellule: Miocardio, 13  $\mu\text{m}$ ; Rene, 40  $\mu\text{m}$ ; Cervello, 18  $\mu\text{m}$ ; Muscolo scheletrico, 40  $\mu\text{m}$



**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  $\text{O}_2$   $9 \cdot 10^{-2}$  ml/min/g con perfusione 0.8 ml/min/g) è di circa **26 mmHg**.

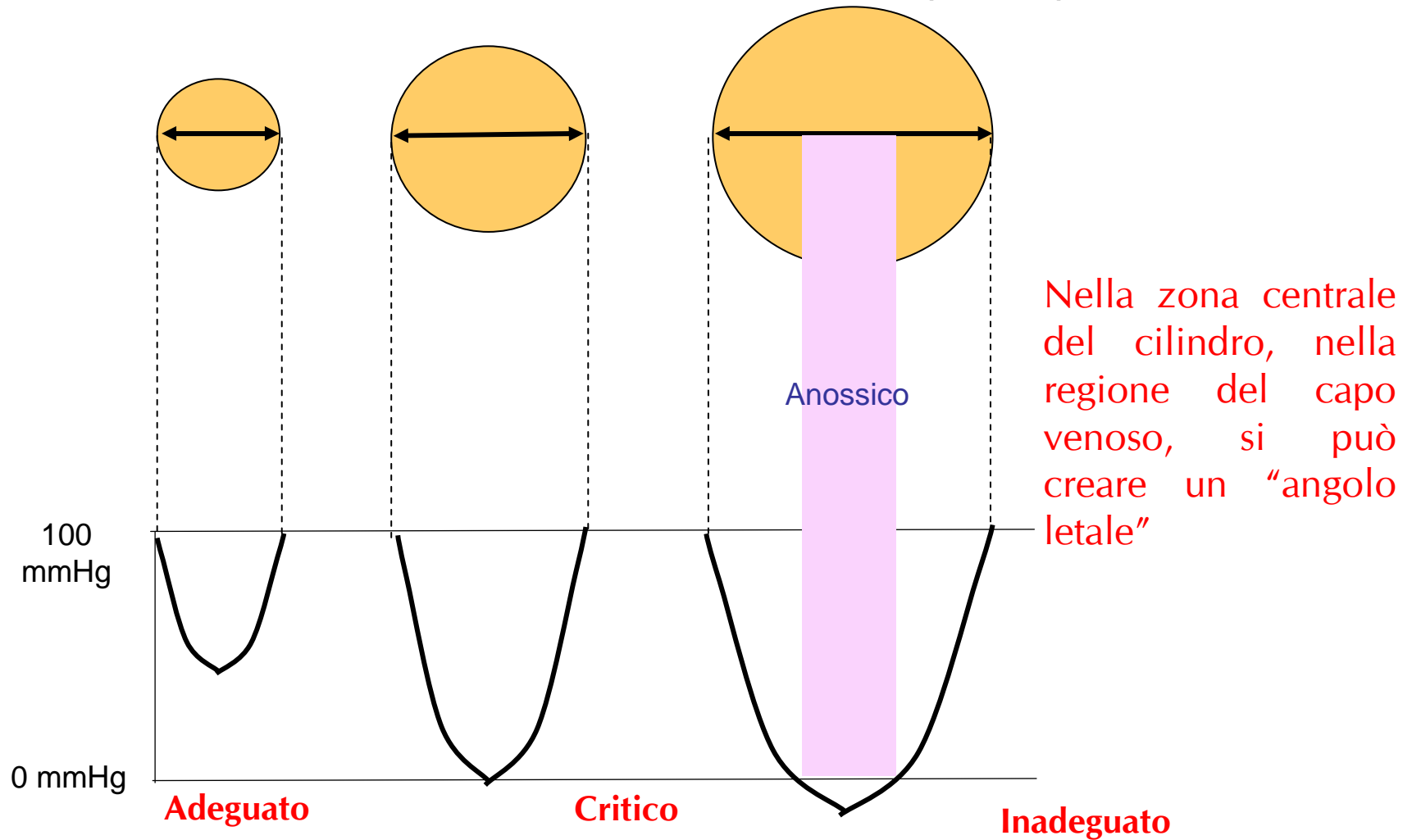




© 2010 edi.ermes milano

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'adequata  $pO_2$  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)**

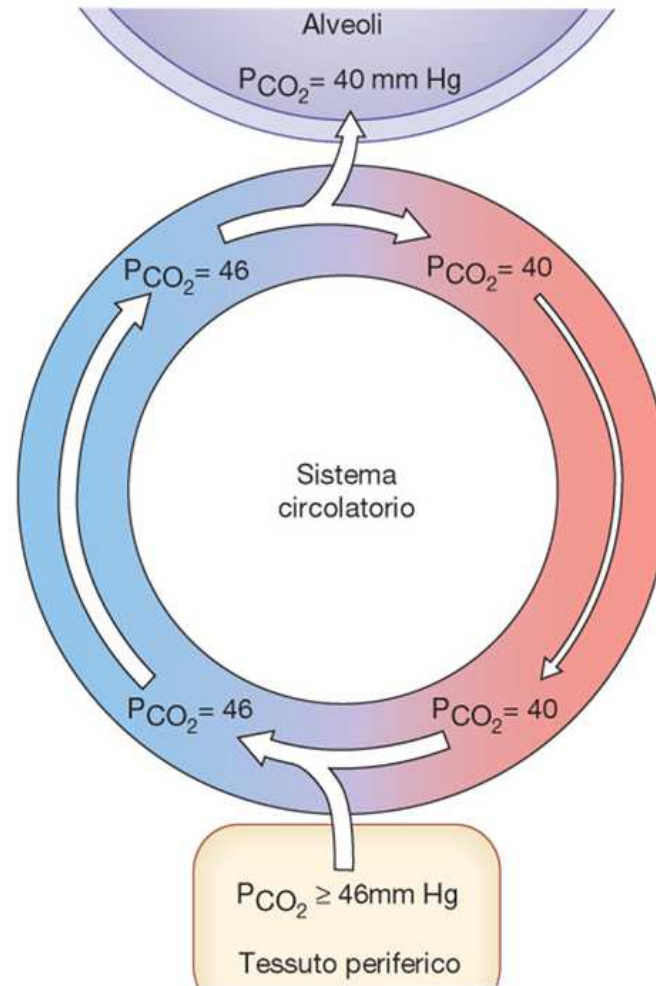
Diminuzione P arteriosa

Aumento P venosa

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

Avvelenamento da cianuro

# Trasporto CO<sub>2</sub> nel sangue

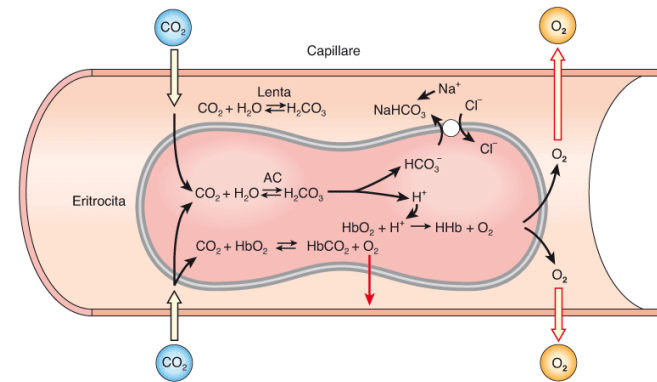
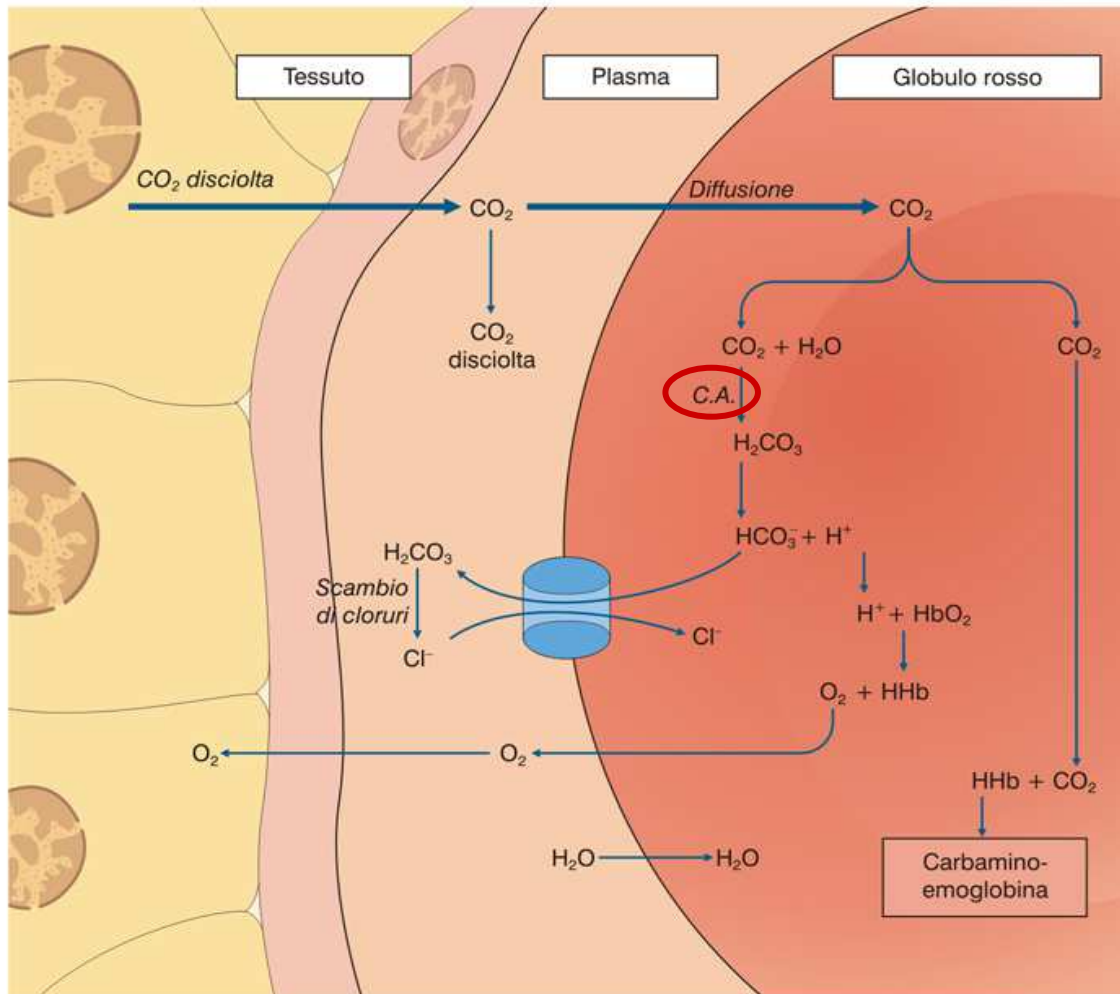


La diffusione della CO<sub>2</sub> a livello dei tessuti dipende dal  $\Delta P$  interstizio (46 mmHg) - sangue arterioso (40 mmHg).

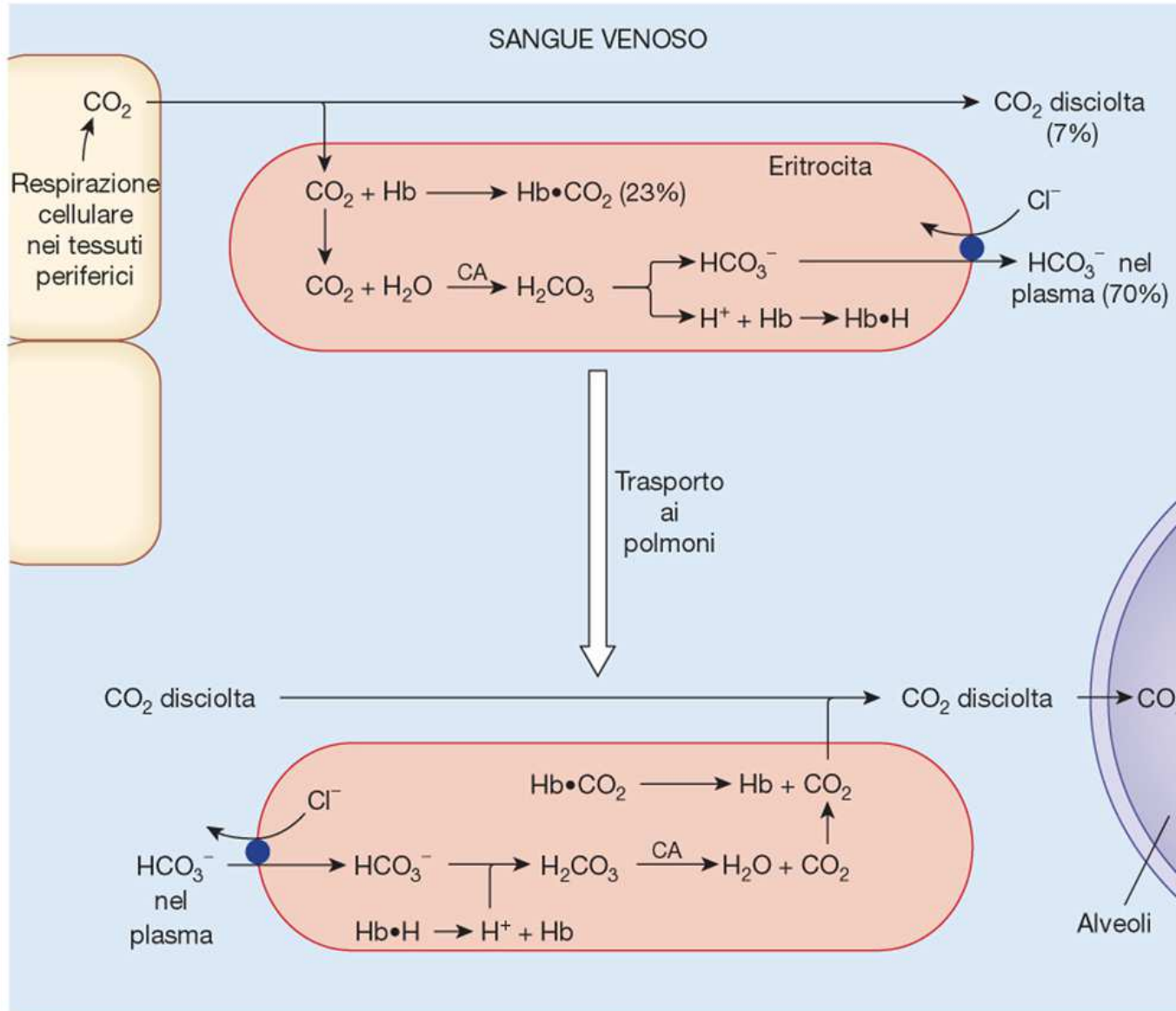
La diffusione della CO<sub>2</sub> a livello polmonare dipende dal  $\Delta P$  sangue venoso (46 mmHg) - aria alveolare (40 mmHg).

## Trasporto CO<sub>2</sub>

- 5 - 7% **fisicamente disciolta (0.06 ml/100 ml sangue per mmHg)**  
**Sangue arterioso pCO<sub>2</sub> (40 mmHg) 2.4 ml/100 ml**  
**Sangue venoso pCO<sub>2</sub> (46 mmHg) 2.7 ml/100 ml**
- 20% **legata alle proteine con legami carbaminici (Hb: CO<sub>2</sub> + HbNH<sub>2</sub> ↔ HbNHCOOH)**
- 70% **come HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>**



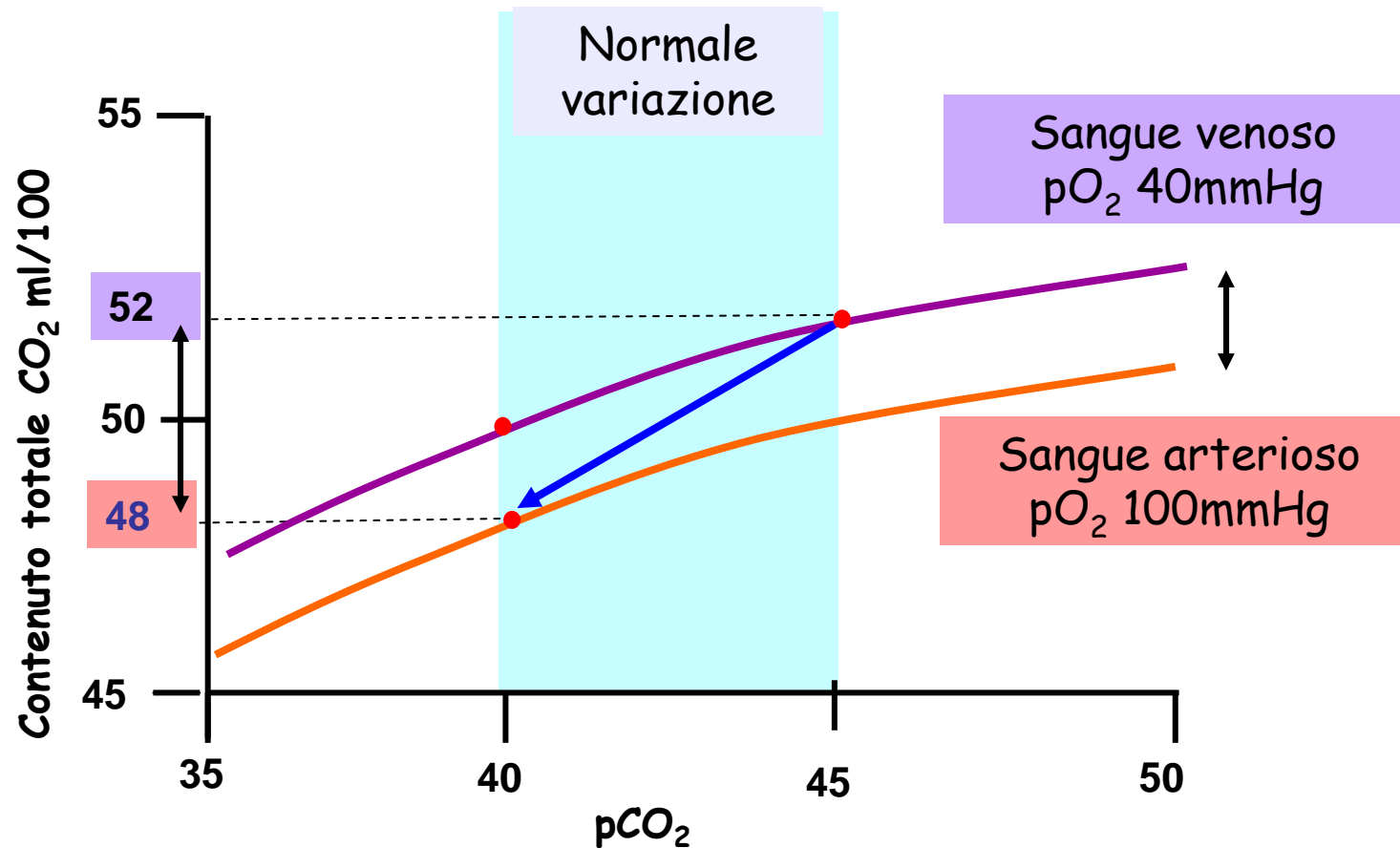
Luciano Zocchi  
 EdiSES PRINCIPALI DI FISILOGIA  
 EdiSES





# Effetto Haldane

Il legame dell'O<sub>2</sub> con l'Hb favorisce l'eliminazione della CO<sub>2</sub>, la curva di dissociazione della CO<sub>2</sub> è spostata verso il basso



Effetto Haldane più potente dell'effetto Bohr

## Effetto Haldane

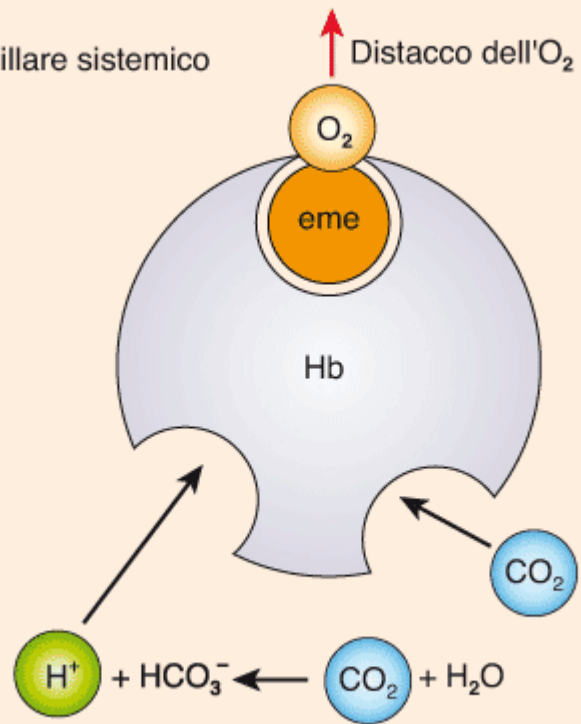
E' conseguenza della maggiore acidità dell'HbO<sub>2</sub>.

L'HbO<sub>2</sub> più acida facilita l'eliminazione della CO<sub>2</sub>:

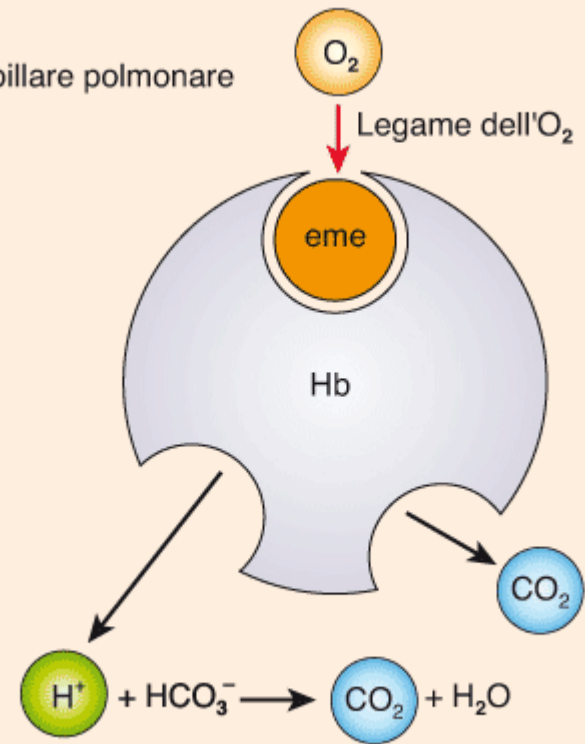
- Ha meno tendenza a legarsi alla CO<sub>2</sub> come carbamino-emoglobina, liberando quindi molta della CO<sub>2</sub> sotto questa forma.
- Rilascia un maggior numero di H<sup>+</sup>, che combinandosi con HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> riformano CO<sub>2</sub> che passa dal sangue agli alveoli.

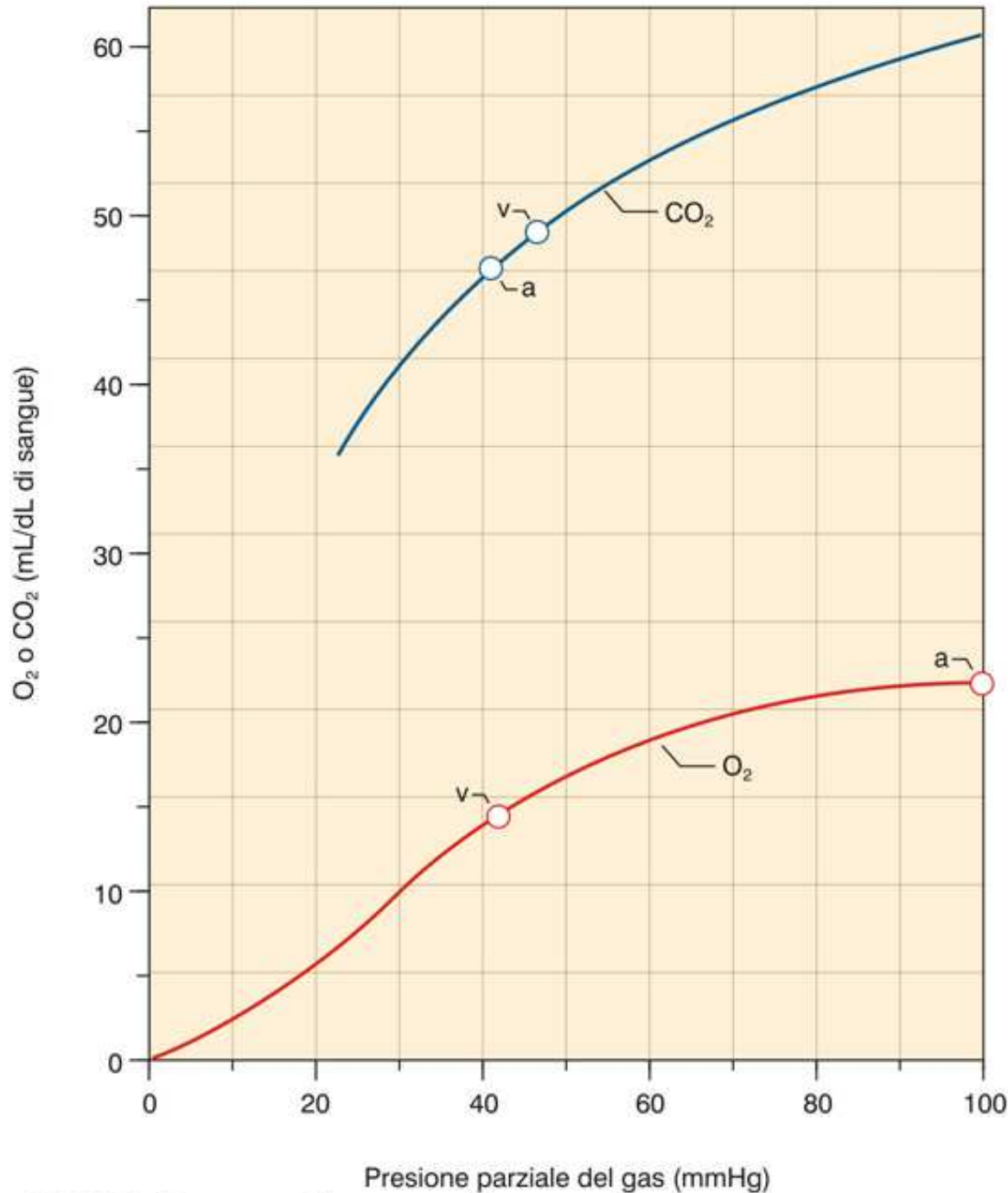
**A**

Capillare sistemico

**B**

Capillare polmonare





## Relazione tra pressione parziale e trasporto nel sangue di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>

La maggiore pendenza della curva per la CO<sub>2</sub> consente la cessione e l'assunzione da parte del sangue di notevoli quantità di CO<sub>2</sub> in risposta a variazioni relativamente piccole di pCO<sub>2</sub>.