

# Kyslík v organismu

Oxygenace / transport kyslíku

Hypoxie / poruchy transportu kyslíku

Toxicita kyslíku / oxidační stres



1

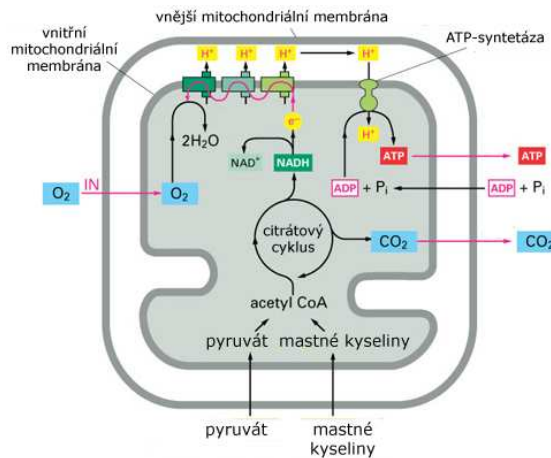
# Kyslík v organismu

- organismus potřebuje kyslík:
  - cca 250ml/min → 350l/den v klidu
  - při zátěži mnohem více
- v těle neexistují větší zásoby kyslíku
  - stačí cca na 5min
  - dýchání a dodávka kyslíku tkáním je proto nepřetržitý děj
  - jeho úplné přerušení znamená
    - ohrožení života (<5min)
      - reverzibilní ztráta zraku za cca 7s, bezvědomí za cca 10s
    - klinickou smrt (~5-7min), event. smrt mozku
    - smrt organismu (>10min)
- patologické situace spojené s chyběním kyslíku
  - hypoxie = nedostatek kyslíku v organismu nebo jeho části
  - anoxie = úplný nedostatek kyslíku
  - hypoxemie = snížený obsah kyslíku v arteriální krvi
  - asfyxie = nedostatek kyslíku společně s hromaděním oxidu uhličitého (při dušení)



2

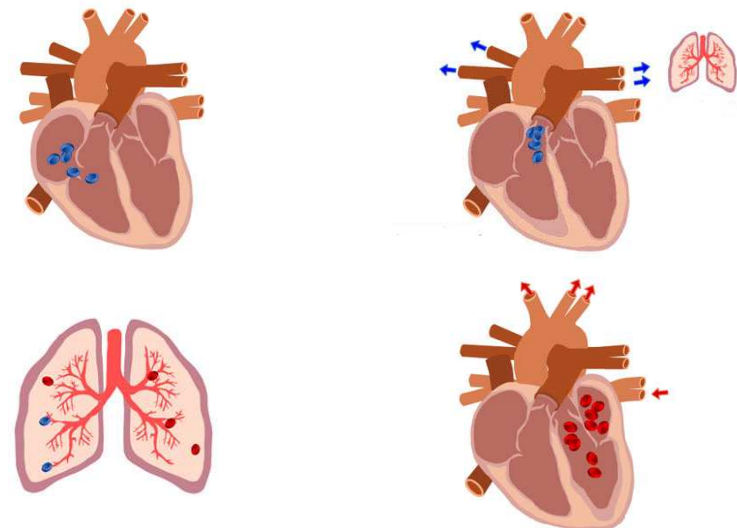
# Význam kyslíku v organismu



- 85-90% využito v aerobním metabolismu při výrobě **ATP** na
  - udržení iontových gradientů
  - svalová kontrakce
  - syntézy
- pro zbytek procesů je pokles  $pO_2$  méně kritický
  - hydroxylace steroidů
  - detoxikace (hydroxylace) cizorodých látek v játrech
  - syntéza oxidu dusnatého (→ vazodilatace)
  - degradace hemu hemoxygenázou

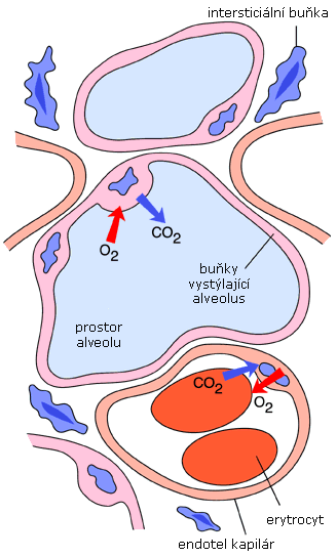
3

# Oxygenace krve



4

# Dýchání, transport, využití

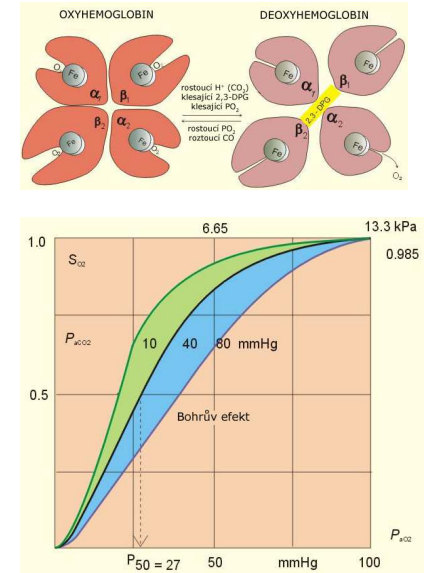


5

- **parciální tlak** = tlak, který by plyn měl pokud by byl ve směsi sám
- parc. tlak v alveolu je o něco nižší než v atmosféře kvůli většímu zastoupení  $\text{CO}_2$  v alveolu (vydechovaný vzduch)
- prostou difuzí přes stěnu alveolu, plicní intersticiu a stěnu kapilár  $\text{O}_2$  z alv. prostoru do krve
- krvi (ve vazbě na Hb a fyzikálně rozpuštěný) je kyslík dodáván do všech částí těla, kde difunduje do tkání
- rozhodující je množství v mitochondriích
  - pro dostatečnou produkci ATP je nutné  $p\text{O}_2 > 0.13\text{kPa}$  (1mmHg) = kritická tenze kyslíku

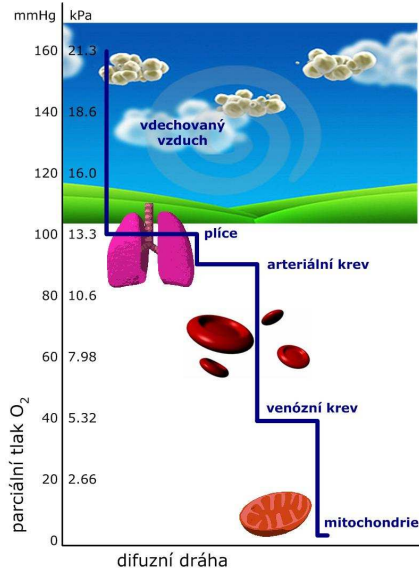
# Transport kyslíku

- hemoglobin (Hb)
  - 1 molekula Hb
    - 4 globinové řetězce (2  $\alpha$  a 2  $\beta$ )
    - 4 hemy (+Fe) – 6 vazebných míst (4 na hem, 1 na globin, 1 pro  $\text{O}_2$  nebo CO)
  - normální koncentrace Hb 140 – 160g/l
    - vazebná kapacita pro kyslík: 1g Hb váže 1.34ml  $\text{O}_2$
  - saturace Hb
    - procento Hb ve formě oxyhemoglobinu (normálně 97 – 99% pro arteriální krev, cca 75% provenózní)
  - disociační křivka kyslíku (vztah mezi  $p\text{O}_2$  a saturací Hb)
    - sigmoideální kvůli efektu samotného  $\text{O}_2$  na afinitu Hb pro  $\text{O}_2$
    - afinita dále ovlivněna pH ( $p\text{CO}_2$  a  $\text{H}^+$ ), teplotou, koncentrací 2,3-DPG (meziprodukt anaerobní glykolýzy)



6

# Koncentrační gradient kyslíku



- $p\text{O}_2$  postupně klesá mezi vdechovaným vzduchem a tkáněmi
  - kompetice s  $\text{CO}_2$  v alveolu
  - ne 100% difuze
  - fyziologický pravo-levý zkrat
    - míchání okysličené a neokysličené krve
  - fyziologicky malá část Hb jako Met-Hb a COHb

# Parametry rozhodující o dostatečném zásobení kyslíkem

- funkce plic
  - ventilace
  - difuze
  - perfuze
- funkce srdce a oběhového systému
  - srdeční výdej
  - průchodnost cév
  - mikrovaskulatura (konstrikce/dilatace)
- složení krve
  - množství erytrocytů
  - koncentrace a typ hemoglobinu



8

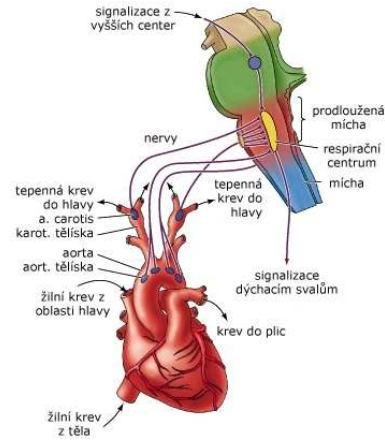
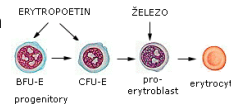
# Regulace dodávky kyslíku

- (1) **respirační centrum** (prodloužená mícha) - intenzita dýchání je regulována:

- centrálními chemoreceptory v prodloužené míše
  - citlivé na změny  $p\text{CO}_2$  resp.  $\text{H}^+$
- periferními chemoreceptory - glomus caroticum a aortální tělíska - citlivými na **hypoxii**
  - pokles  $\text{O}_2$  uzavírá  $\text{K}^+$  kanály → depolarizace → ↑ intracelulární  $\text{Ca}^{++}$  → excitace → resp. centrum
- ale v případě, že hypoxie není provázena hyperkapnií, je aktivace resp. centra až při  $p\text{O}_2 < 7.3$  kPa (55 mmHg)

- (2) **dřeň ledviny**

- produkce erythropoetinu (EPO) peritubulárními bb. dřeně ledviny při poklesu  $p\text{O}_2$  → aktivace hematopoézy
  - při chron. závažných onemocněních ledvin je produkce EPO snížena a pac. trpí anémií (něco málo EPO je tvořeno rovněž v játrech)



9

# Regulace dodávky kyslíku

- (3) **erythrocyty**

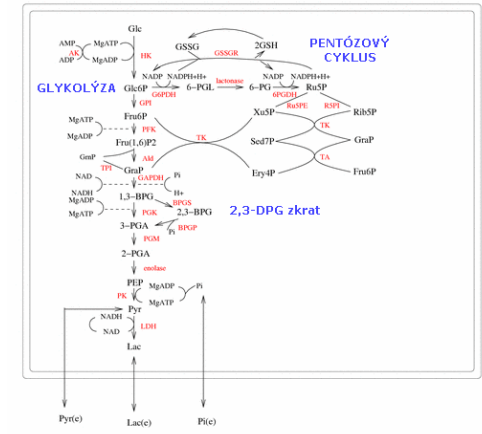
- regulace intenzity metabolismu

- tvorba 2,3-DPG v anaerobní glykolýze → posun disociační křivky Hb

☛ ovšem za cenu nevytvoření 2 ATP, pokud trvá hypoxie dlouho, posun zpět

- **lokální regulace** - např. sval

- myoglobin je jistou zásobárnou  $\text{O}_2$ , uvolňuje jej pohotověji



10

# Hypoxie

- = nedostatek  $\text{O}_2$  v organismu

- **typy:**

- (1) **hypoxická hypoxie** - ↓ arteriální  $\text{PO}_2$
- (2) **anemická hypoxie** - ↓ arteriální  $\text{PO}_2$
- (3) **cirkulační hypoxie** = normální arteriální  $\text{PO}_2$
- (4) **histiotoxická hypoxie** - normální arteriální  $\text{PO}_2$ , ↑ venózní  $\text{PO}_2$ 
  - mitochondrie nemohou využít kyslík
    - ☛ otrava kyanidy, kobaltem

# Hypoxická hypoxie

- ↓ arteriální  $\text{PO}_2$  ( $< 13$  kPa/100 mmHg)

- nízký parc. tlak kyslíku ve vdechovaném vzduchu
  - vyšší nadmořská výška
- hypoventilace při poruše dechového centra
  - např. intoxikace opiáty, kontuze mozku, obrna resp. svalů, ...
- plicní nemoci
  - zejm. poruchy krevního zásobení plic, poruchy difuze, ventilačně-perfuzní nepoměr, zkratky
- srdeční vady s pravo-levým zkratem
  - nitrosrdeční komunikace mezi pravostrannými a lvostrannými oddíly (např. defekty septa, Falotova tetralogie, ...)



- vede k cyanóze

12

11

## Cyanóza = tmavěmodrý (ř.)

- při vzestupu konc. deoxyhemoglobinu  $>50\text{g/l}$ 
  - promodráání kůže, sliznic, nehtových lůžek, rtů
- příčiny
  - pokles saturace Hb (hypoxická hypoxie)
  - zvýšená extrakce kyslíku při zpomalení toku (cirkulační hypoxie)
  - zvýšené množství erytrocytů (polycytémie) při stejném  $\text{pO}_2$  je více deoxyhemoglobinu
- anemie i při poklesu nevede k cyanóze
  - konc. celk. Hb je nízká a těžko se tedy dosáhne konc. deoxy-Hb  $>50\text{g/l}$



13

## Anemická hypoxie

- ↓ arteriální PO ( $<13\text{kPa}/100\text{mmHg}$ )
  - nedostatek hemoglobinu
    - anemie
    - hematologické nádory (leukemie)
  - hemoglobin s nižší schopností vázat kyslík
    - carboxyhemoglobin (COHb) ("třešňové" zbarvení sliznic)
      - otrava CO – má vyšší afinitu k Hb, možno odstranit jen vysokým  $\text{pO}_2$  (hyperbarická oxygenoterapie)
    - methemoglobinemie (vede k **cyanóze**)
      - $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$  (MetHb) - neváže kyslík!
        - » normálně přítomno je malé množství (důsledek oxidace volnými kyslíkovými radikály) – redukce pomocí NADH-dependentní methemoglobinreduktázy
      - získaná (např. některé léky nebo chemikálie)
        - » deficit Met-Hb reduktázy
        - » abnormální hemoglobin HbM
      - vrozená (dědičná)

14

## Cirkulační hypoxie

- normální arteriální  $\text{PO}_2$
- příčiny:
  - pokles srdečního výdeje
    - srdeční selhání, kardiogenní šok
  - pokles systémového tlaku
    - hypovolemický nebo distribuční šok
  - lokální ischemie tkáně
    - např. myokard, mozek
  - porucha mikrocirkulace, edém
    - např. zánět, trombóza
- vede k periferní **cyanóze**

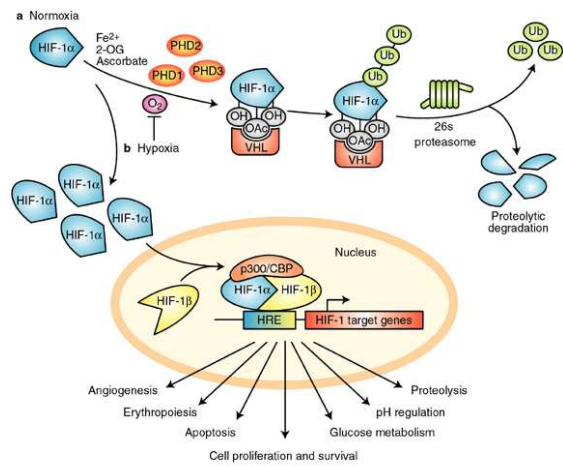
15

## Reakce buněk na hypoxii

- "kyslíkový senzor" buněk
  - při  $\text{pO}_2 < 40\text{mmHg}$  (5%)
    - ↑ transkripční faktor HIF-1 (hypoxia-inducible factor)
      - konstitutivní exprese HIF-1 $\beta$  podjednotky, ale indukovaná exprese HIF-1 $\alpha$  podjednotky
      - po heterodimerizaci se HIF-1 váže na HREs (hypoxia-response elements) cílových genů
    - exprese genů pro
      - enzymy zvyšující intenzitu glykolýzy a produkce ATP anaerobní cestou
      - angiogenní faktory (např. VEGF, angiopoetin-2) – zvýšení vaskularizace tkání
      - erythropoetin – zvýšení počtu erytrocytů
      - pro-apoptotické geny
- pokud hypoxie trvá a je kritická vede k zániku buněk
  - nekrózou
  - apoptózou

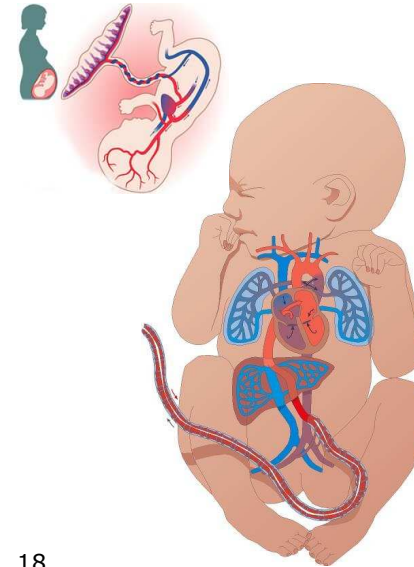
16

# Skutečný "kyslíkový senzor"



HIF-1α regulation by proline hydroxylation

# Zásobení plodu kyslíkem

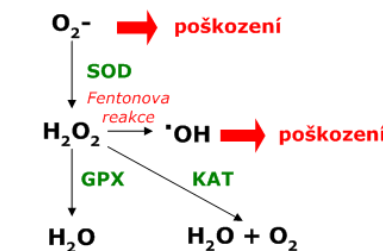
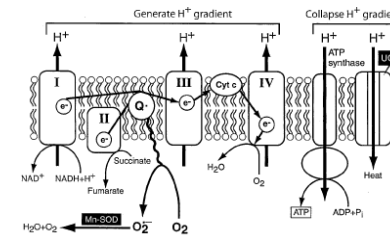


- fetální hemoglobin
  - HbF (2 α a 2 γ řetězce) - váže O<sub>2</sub> silněji
- fetální oběh
  - krev z placenty pupečnickovými (umbilickálními) cévami do dolní duté žíly
    - cca 50% obchází játra (cestou ductus venosus, který se napojuje až za játry), takže se okysličená krev šetří zejm. pro mozek
  - 2/3 okysličené krve z pravé před síně jdou otvorem (foramen ovale) rovnou do levé před síně
    - pak přes levou korou do vzestupné aorty a do mozkové cirkulace
  - 1/3 do pr. komory
    - jen málo krve přes plicní řečiště (vysoký odpor)
    - většina přes spojku (ductus arteriosus) do aorty
- změny při porodu
  - přerušení toku v pupečnicku, uzavření d. venosus
  - rozepětí plicních cév, uzávěr d. arteriosus
  - uzávěr foramen ovale

# Toxicita kyslíku

- závisí na parciální tlaku a délce expozice
- tkáňové a orgánové poškození
  - dlouhodobé dýchání kyslíku do 40% jeho objemu ve směsi je bezpečné
    - déleodobé dýchání směsí s vys. obsahem kyslíku vede k poškození plic, endotelu a mozku
    - u novorozenců poškození zraku
      - retrolentální fibroplazie
- volné kyslíkové radikály (ROS – reactive oxygen species) a oxidační stres

# ROS a oxidační stres



- normálně se cca 1-2% kyslíku nepřemění na vodu ale dá vznik **superoxidu** (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)
- superoxid přechází na méně reaktivní peroxid vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)
  - spontánně
  - v reakci katalyzované superoxididismutázou (SOD)
- peroxid je v reakcích katalyzovaných katalázou (KAT) a glutathionperoxidázou (GPX) "detoxifikován" na vodu a kyslík
- pokud ne, reaguje s dalšími látkami a poškozuje buněčné struktury (oxidace, lipoperoxidace)
- za normálních okolností je tvorba a detoxifikace ROS v rovnováze
  - buňky mají antioxidantní mechanismy
    - enzymy (SOD, KAT, GPX, ...)
    - neenzymatické (vit. E, glutathion, thioredoxin, kys. močová, bilirubin, ...)
- **oxidační stres** je situace, kdy převažuje tvorba ROS v důsledku jejich zvýšené tvorby nebo defektu odstraňování

# Kyslík v atmosféře: fotosyntéza

