

Kyslík v organismu

Oxygenace / transport kyslíku
 Hypoxie / poruchy transportu kyslíku
 Toxicita kyslíku / oxidační stres



1

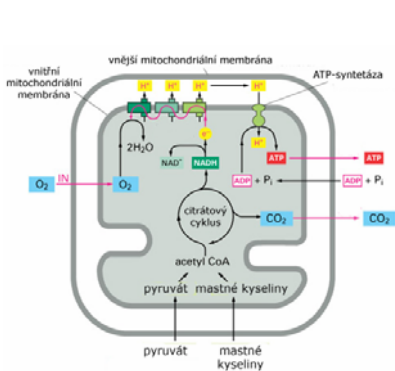
Kyslík v organismu

- 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

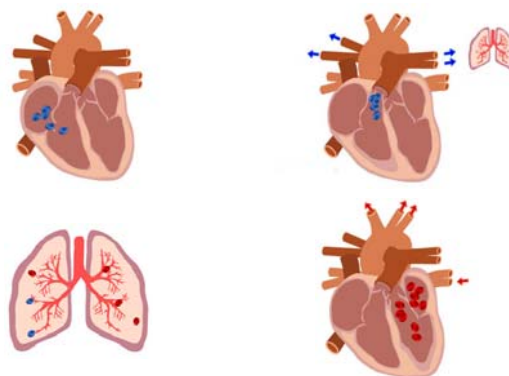
Význam kyslíku v organismu



- 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

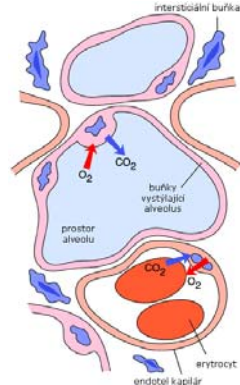
3

Oxygenace krve



4

Dýchání, transport, využití

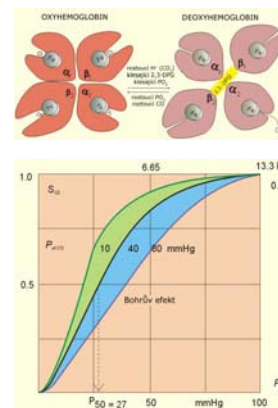


- parciální tlak** = tlak, který by plyn měl pokud by byl ve směsi sám
- parc. tlak v alveolu je o něco nižší než v atmosféře kvůli většímu zastoupení CO_2 v alveolu (vydechovaný vzduch)
- prostou difuzí přes stěnu alveolu, plicní intersticiu a stěnu kapilár O_2 z alv. prostoru do krve
- krví (ve vazbě na Hb a fyzikálně rozpouštěný) je kyslík dodáván do všech částí těla, kde difunduje do tkání
- rozhodující je množství v mitochondriích
 - pro dostatečnou produkci ATP je nutné $pO_2 > 0.13kPa$ (1mmHg) = kritická tenze kyslíku

5

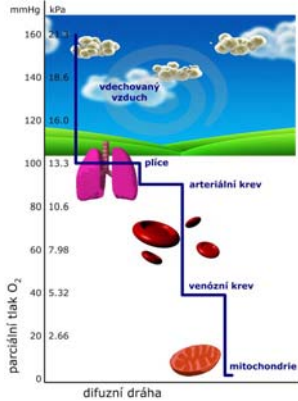
Transport kyslíku

- hemoglobin (Hb)
 - 1 molekula Hb
 - 4 globinové řetězce (2 α a 2 β)
 - 4 hemy (+Fe) – 6 vazebných míst (4 na hem, 1 na globin, 1 pro O_2 nebo CO)
 - normální koncentrace Hb 140 – 160g/l
 - vazebná kapacita pro kyslík: 1g Hb váže 1.34ml O_2
 - saturování Hb
 - procento Hb ve formě oxyhemoglobinu (normálně 97 – 99% pro arteriální krev, cca 75% pro venózní)
 - disociační křivka kyslíku (vztah mezi pO_2 a saturací Hb)
 - sigmoideální kvůli efektu samotného O_2 na afinitu Hb pro O_2
 - afinita dále ovlivněna pH (pCO_2 a H^+), teplotou, koncentrací 2,3-DPG (meziprodukt anaerobní glykolyzy)



6

Koncentrační gradient kyslíku



- pO_2 postupně klesá mezi vdechovaným vzduchem a tkáněmi
 - kompetice s 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

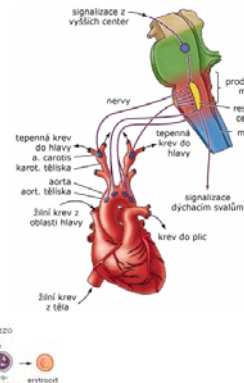
- funkce plic
 - ventilace
 - difuze
 - perfuze
- funkce srdce a oběhového systému
 - srdeční výdej
 - průchodnost cév
 - mikrovaskulatura (konstrikce/dilatace)
- složení krve
 - množství eryocytů
 - koncentrace a typ hemoglobinu



8

Regulace dodávky kyslíku

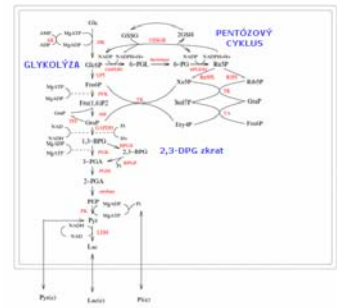
- (1) **respirační centrum** (prodloužená mícha) - intenzita dýchání je regulována:
 - centrálními chemoreceptory v prodloužené míše
 - citlivé na změny pCO_2 resp. H^+
 - periferními chemoreceptory - glomus caroticum a aortální tělíska - citlivými na **hypoxii**
 - pokles O_2 uzavírá K^+ kanály → depolarizace → ↑ intracelulární Ca^{++} → excitace → resp. centrum
 - ale v případě, že hypoxie není provázena hyperkapnií, je aktivace resp. centra až při $pO_2 < 7.3$ kPa (55 mmHg)
- (2) **dřeň ledviny**
 - produkce erythropoetinu (EPO) peritubulárními bb. dřeň ledviny při poklesu pO_2 → aktivace hematopozy
 - 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) **eryocyty**
 - regulace intenzity metabolismu
 - tvorba 2,3-DPG v anaerobní glykolyze → posun disociační křivky Hb
 - ovšem za cenu nevytvoření 2 ATP, pokud trvá hypoxie dlouho, posun zpět
 - lokální regulace – např. sval
 - myoglobin je jistou zásobárnou O_2 , uvolňuje jej pohotověji



10

Hypoxie

- = nedostatek O_2 v organismu
- typy:
 - (1) hypoxická hypoxie - ↓ arteriální PO_2
 - (2) anemická hypoxie - ↓ arteriální PO_2
 - (3) cirkulační hypoxie = normální arteriální PO_2
 - (4) histiotoxická hypoxie – normální arteriální PO_2 , ↑ venózní PO_2
 - mitochondrie nemohou využít kyslík
 - otrava kyanidy, kobaltem

11

Hypoxická hypoxie

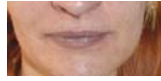
- ↓ arteriální PO_2 (< 13 kPa/100 mmHg)
 - nízký parc. tlak kyslíku ve vdechovaném vzduchu
 - vyšší nadmořská výška
 - hypoventilace při poruše dechového centra
 - např. intoxikace opiáty, kontuze mozku, obrna resp. svalů, ...
 - plicní nemoci
 - zejm. poruchy krevního zásobení plic, poruchy difuze, ventilačně-perfuzní nepochybnost, zkraty
 - srdeční vady s pravo-levým zkratem
 - nitrosrdeční komunikace mezi pravostrannými a lvostrannými oddíly (např. defekty septa, Falotova tetralogie, ...)
- vede k cyanóze



12

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 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 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

14

Cirkulační hypoxie

- normální arteriální 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
 - ↑ transkripční faktor HIF-1 (hypoxia-inducible factor)
 - exprese genů pro
 - enzymy zvyšující intenzitu glykolýzy a produkce ATP anaerobní cestou
 - angiogenní faktory (např. VEGF) – zvýšení vaskularizace tkání
 - erythropoetin – zvýšení počtu erytrocytů
- pokud hypoxie trvá a je kritická vede k zániku buněk
 - nekrózou
 - apoptózou

16

Zásobenění plodu kyslíkem

- fetální hemoglobin
 - HbF (2 α a 2 γ řetězce) - váže O_2 silněji
- fetální oběh
 - krev z placenty pupečnickovými (umbilikálními) cévami do dolní duté žíly
 - cca 50% obchází játra (cestou ductus venosus, který se napojuje až za játry), takže se okysličená krev setí zejm. pro mozek
 - 2/3 okysličené krve z pravé pedsíně jdou otvorem (foramen ovale) rovnou do levé pedsíně
 - pak přes levou korou do vzestupné aorty a do mozkové cirkulace
 - 1/3 do pr. komory
 - jen málo krve přes plicní řetěže (vysoký odpor)
 - většina přes spojku (ductus arteriosus) do aorty
- změny při porodu
 - přerušení toku v pupečniku, uzavření d. venosus
 - rozepětí plicních cév, uzavěr d. arteriosus
 - uzavěr foramen ovale

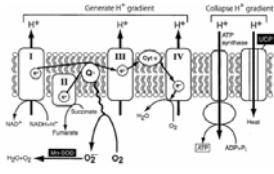
17

Toxicita kyslíku

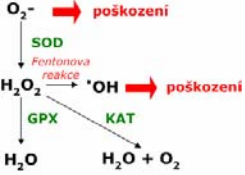
- závisí na parciálním tlaku a délce expozice
- tkáňové a orgánové poškození
 - dlouhodobé dýchání kyslíku do 40% jeho objemu ve směsi je bezpečné
 - déleodobé dýchání směsí s vys. obsahem kyslíku vede k poškození plic, endotelu a mozku
 - u novorozenců poškození zraku
 - retrolentální fibroplazie
-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

18

ROS a oxidační stres



- normálně se cca 1-2% kyslíku nepřemění na vodu ale dá vznik **superoxidu** ($O_2^{\cdot-}$)
- superoxid přechází na méně reaktivní peroxid vodíku (H_2O_2)
 - spontánně
 - v reakci katalyzované superoxidismutázou (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 antioxidační mechanismy
 - enzymy (SOD, KAT, GPX, ...)
 - nienzymatické (vit. E, glutathion, thioredoxin, kys. močová, bilirubin, ...)
- **oxidační stres** je situace, kdy převažuje tvorba ROS v důsledku jejich zvýšené tvorby nebo defektu odstraňování



19

Kyslík v atmosféře



20



21