

Capítulo 7 PARTE 2/3

7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO POR LA SANGRE

Para tratar de entender cómo el oxígeno es transportado, vamos ahora a MEDIR, en una persona, algunos elementos de la fisiología respiratoria. Para ello, por punción de la arteria femoral, obtengamos una muestra de sangre arterial y, por punción de una vena del pliegue del codo, una muestra de sangre venosa. En ambos casos, con un electrodo de O_2 , determinemos la PO_2 . Ahora hacemos que la persona respire en un espirómetro y medimos el consumo de O_2 (Ver las Notas Aparte "COMO SE MIDE EL CONSUMO DE OXIGENO EN UN HOMBRE" y "COMO SE MIDE LA PO_2 EN UNA MUESTRA DE SANGRE O DE AIRE") En un adulto sano, los valores habituales son:

- 1) CONSUMO de O_2 : 250 mL/min.
- 2) PO_2 ARTERIAL (PaO_2): 100 mm Hg
- 3) PO_2 VENOSA (PvO_2): 40 mm Hg

Lo primero que nos llama la atención es la PaO_2 de 100 mm Hg, cuando, en la Fig. 7.8 se mostraba un valor de 104 mm Hg como la PO_2 en el **extremo distal** del capilar pulmonar. ¿Cómo es que salió del pulmón con 104 y llega a una arteria, como la femoral, con 100?. Esto es debido a la existencia de zonas del pulmón donde la sangre venosa (que viene por la arteria pulmonar) pasa directamente a las venas pulmonares, sin pasar por un alvéolo, que es la zona de intercambio gaseoso. Entonces, a la sangre que SI paso por los alveolos, con 104 mm Hg de PO_2 , se le mezcla una cierta proporción de sangre con 40 mm Hg, dando un valor, medido en una arteria periférica, un poco más bajo. Aceptando, entonces, la cifra de 100 mm Hg de PaO_2 y sabiendo que el hombre tiene un VOLUMEN MINUTO cardíaco de alrededor de 5000 mL/min, podemos, muy sencillamente, que la RESPIRACION, en este hombre, le proveyó, en 1 minuto, 250 mL de O_2 que determinaron que la sangre arterial alcanzara una PaO_2 de 100 mm Hg. Al llegar a los capilares periféricos, estos 250 mL de O_2 fueron entregados a los tejidos, por lo que la presión parcial de

INDICE - Parte 2	Pág.
7.4 TRANSPORTE DE OXIGENO POR LA SANGRE	1
7.5 LA HEMOGLOBINA COMO TRANSPORTADOR DEL O_2 EN LOS GLOBULOS ROJOS.	4
- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1	5
- Significado de la PO_2 en presencia y en ausencia de Hb	8

oxígeno cayó hasta una P_{vO_2} de 40 mm Hg.- Como el volumen minuto cardiaco es de 5 litros, es forzoso decir que 5 litros de sangre entregan a los tejidos 250 mL de O_2 . Por lo tanto, CADA LITRO de sangre aporta $250/5 = 50$ mL de O_2 por minuto.

- Contenido de O_2 del plasma y de la sangre

Si ya sabemos que la SANGRE debe aportar, a los tejidos y estando el sujeto en reposo, 50 mL de O_2 / L, veamos ahora si podemos averiguar dónde estaban esos 50 mL. ¿en el plasma, en los glóbulos, en ambos? Para ello, tomamos la muestra de sangre arterial y, sin exponerla al aire, separamos el plasma de los glóbulos. Luego, del **PLASMA** extraemos todo el O_2 que pueda contener. ¿Cómo se puede EXTRAER todo el O_2 ? Simplemente colocándolo en una cámara al vacío: todos los gases DISUELTOS en el plasma se irán al compartimiento donde se hizo el vacío (Ver METODO DE VAN SLAYKE) Midiendo el VOLUMEN de O_2 extraído sabremos cuanto O_2 contenía el plasma. El resultado es sorprendente: sólo obtenemos **unos 3 mL de O_2 por cada litro de plasma**. Este bajo contenido de O_2 en plasma se debe, como ya lo sabemos, a la baja solubilidad de los gases, en general, en agua.

El coeficiente α de solubilidad del O_2 en agua o en plasma debe entenderse como la cantidad máxima de moléculas de O_2 que pueden entrar en solución, por cada litro de agua, cuando la presión es de 1 atmósfera. Esta cantidad cambia con la temperatura, siendo MENOR la solubilidad cuanto MAYOR sea la temperatura. La cosa se complica porque, en vez de usar moles de O_2 , es tradicional usar mililitros de O_2 y eso es un volumen que cambia con la presión y la temperatura. Veamos el caso concreto del O_2 : a 37 °C, la temperatura corporal, y a 1 atmósfera, la presión en el alvéolo, se disuelven (Fig. 7.10) 0,0272 mL de O_2 por cada mL de plasma. ¿Este mismo volumen, a 1 atm, pero a 0 °C, cuántos mililitros son? Si:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{T_1}{T_2}$$

$$V_2 = \frac{V_1 \cdot T_2}{T_1} = \frac{0,0272 \text{ mL} \cdot 273 \text{ }^\circ\text{K}}{310 \text{ }^\circ\text{K}} = 0,024 \text{ mL}$$

COMO SE MIDE EL CONSUMO DE OXIGENO EN UN HOMBRE

El volumen de O_2 que una persona consume en un tiempo dado es bastante sencillo de medir usando un aparato como el que muestra la figura

Se trata de una campana de metal que se encuentra suspendida por medio de poleas y un contrapeso, de modo que puede subir o bajar con poca resistencia. Esta campana está colocada en un cilindro de doble pared, donde hay agua para que actúe como sello. En el interior del cilindro se coloca un recipiente con cal sodada, KOH o cualquier otra sustancia capaz de absorber CO_2 y se lo llena con AIRE. A este recipiente están conectadas dos mangueras provistas de válvulas y que se unen en una boquilla. Se instruye al sujeto que respire normalmente, se lo cierra la nariz con una pinza y se le coloca la boquilla en la boca. En cada inspiración tomará aire de la campana y el aire espirado, por el otro tubo, irá también a la campana. Como el contenido de CO_2 en el aire atmosférico es muy bajo, el CO_2 espirado queda en la sustancia absorbente y siendo que no hay consumo de N_2 (es inerte), la campana irá descendiendo a medida que se vaya consumiendo el O_2 . Con un sistema de registro apropiado se puede conocer el O_2 consumido en cada respiración y el total en un cierto período. Con dispositivos tan simples como éste es que se obtuvo el dato de que un hombre consume, si no está haciendo ejercicio, unos 250 mL de O_2 por minuto.

La Tabla 7.IV están los mililitros de O₂, CO₂ y N₂ que se disuelven a 37 °C, pero ya reducidos a 0 °C y que se los conoce con el nombre de **coeficientes de solubilidad**.

En el alvéolo hay una PO₂ de 100 mm Hg, qué expresado en atmósferas

$$\begin{aligned} 760 \text{ mm Hg} &\dots\dots\dots 1 \text{ atm} \\ 100 \text{ mm Hg} &\dots\dots\dots x = 0,132 \text{ atm} \end{aligned}$$

por lo que concentración de O₂ disuelto en plasma se puede calcular como:

$$\text{O}_2 \text{ disuelto} = \text{coef.solub.} \times \text{PO}_2 \text{ (en atm)}$$

$$\text{O}_2 \text{ disuelto} = 0,024 \text{ mL O}_2 / \text{mL plasma} \cdot \frac{\text{PO}_2 \text{ Alv}}{\text{Patm}}$$

$$= 0,024 \cdot 0,132 = 0,003 \text{ mL O}_2 / \text{mL plasma}$$

$$= 0,003 \text{ L O}_2 / \text{L de plasma} = 3 \text{ mL O}_2 / \text{L de plasma}$$

Como en 5 litros de sangre hay 5 (1-Hematocrito) = 5 · 0,55 = 2,75 litros de plasma y como cada litro sólo se puede entregar 3 mL de O₂, el MAXIMO que el plasma podría entregar a los tejidos sería 3 · 2,75 = 8,25 mL de O₂ por minuto. Obviamente, no hay posibilidades que el O₂ sea transportado desde los pulmones a los tejidos sólo en base a su disolución física en el agua plasmática. Piénsese que, si así fuera, para entregar 250 mL de O₂ por minuto, habría que, como lo dijimos al comienzo del capítulo, "vaciar" de O₂, en 1 minuto, 89 litros de plasma. Como esto es imposible, hay que mirar qué pasa con la **SANGRE** arterial entera. Si se la coloca, como al plasma, en un cámara al vacío, se obtiene un volumen de O₂ que, reducido a 0 °C Y 760 mm Hg, es de alrededor de 20 mL por cada 100 mL de SANGRE (20 Volúmenes %) o, lo que es lo mismo, 200 mL de O₂ por cada litro de sangre.

Ahora si es posible: hay que "vaciar", para entregárselo a los tejidos, el O₂ de 1,25 litros de sangre en 1 minuto. ¿Dónde ocurre este "vaciamiento"? En los capilares, claro, cuando el O₂ se va a los tejidos

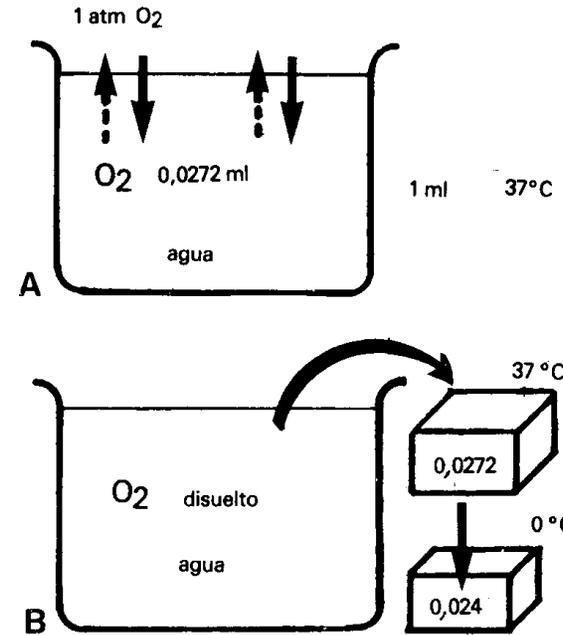


FIG. 7.10 a) EL VOLUMEN DE O₂ DISUELO A 37 °C Y 1 atm ES DE 0,0272 mL/mL DE PLASMA.; B) EL VOLUMEN DISUELO ES DE 0,024 mL DE OXÍGENO POR mL DE PLASMA CUANDO SE LO EXPRESA A 0 °C.

TABLA 7.11 SOLUBILIDAD DE LOS DIFERENTES GASES EN AGUA

Gas	mL O ₂ / mL plasma
OXIGENO	0,024
DIOXIDO DE CARBONO	0,57
MONOXIDO DE CARBONO	0,078
NITROGENO	0,012

Datos tomados de Guyton A., Tratado de Fisiología Médica. 8a. Ed. 1992, 1992, Madrid

y la sangre arterial se convierte en sangre venosa. Un aporte de 50 mL de O_2 por cada litro de sangre es, ahora, razonable, ya que hay 200 mL de O_2 por litro de sangre. ¿Cuánto O_2 queda en la sangre venosa? Simplemente $200 - 50 = 150$ mL de O_2 /L de sangre venosa (15 volúmenes %).

Todo esto que dijimos se comprueba extrayendo todo el O_2 de una muestra venosa: su CONTENIDO de O_2 es de 15 Volúmenes %. En otras palabras, si la sangre arterial tiene 20 Vol % de O_2 y la sangre venosa tiene 15 Vol %, quiere decir que por cada litro de sangre arterial que pasa por los capilares, se "pierden" 50 mL de O_2 . Como pasan 5 L/min, se pierden 250 mL de O_2 por minuto, que es el consumo medido en el espirómetro. **En conclusión**, podemos decir que 1 litro de sangre arterial TRANSPORTA menos del 1 % del O_2 en forma disuelta en el plasma, mientras que el 99 % lo hace a través de algún factor que está en los glóbulos.

7.5 LA HEMOGLOBINA COMO TRANSPORTADOR DEL O_2 EN LOS GLÓBULOS ROJOS.

El "factor" que está en los glóbulos y que transporta O_2 es la HEMOGLOBINA (**Hb**), una proteína que está en el interior de las eritrocitos.

Para estudiar el comportamiento de la Hb, lo primero que se puede hacer es tomar varias muestras de sangre de UNA PERSONA SANA, con una CONCENTRACIÓN DE Hb en sangre que sea NORMAL (15 g de Hb por 100 mL de sangre) y exponerlas a mezclas de gases con DIFERENTES PO_2 . Luego, medir, en cada una, el CONTENIDO de O_2 (Fig. 7.11). Se puede ver que el contenido de O_2 tiene un máximo alrededor de los 120 mm Hg de PO_2 , con un contenido de O_2 de 20,6 Vol %. Por lo tanto, prácticamente no hay diferencia si se expone la sangre a un ambiente de O_2 puro ($PO_2 = 760$ mm Hg) o a un ambiente con aire ($PO_2 = 150$ mm Hg). Para valores de PO_2 inferiores a los 100 mm Hg el contenido de O_2 comienza a descender casi linealmente. Eso sugiere que hay un equilibrio entre el O_2 ligado a la Hb y la PO_2 ambiente: si la PO_2 aumenta, se fija más O_2 ; si la PO_2 disminuye, el O_2 es liberado. Por eso esta curva se llama de **DISOCIACION DE LA Hb**.

Lo habitual, para construir este tipo de curvas, es tomar el contenido de O_2 cuando la sangre es expuesta al aire o, mejor aún, cuando la muestra está en una atmósfera de O_2 puro y llamar a ese punto "**100% de saturación**". A partir de allí se puede construir la curva de la Fig.

MEDICION DEL CONTENIDO DE O_2 POR ESPECTROFOTOMETRIA

Para medir el contenido de O_2 de una muestra de sangre hay que extraer, por vacío, todos los gases, absorber, con sustancias apropiadas, cada uno de ellos y determinar los volúmenes (Ver MÉTODO DE VAN SLYKE) . Este es un proceso engorroso de realizar en la práctica, por lo que se buscó utilizar algo más sencillo. Todos sabemos que la SANGRE ARTERIAL, con ALTO CONTENIDO de O_2 y ALTO PO_2 , tiene un color ROJO ESCARLATA, mientras que la SANGRE VENOSA, con BAJO CONTENIDO y BAJO PO_2 , tiene un color ROJO VINOSO, más azulado. Eso que nos dice el ojo, lo podemos cuantificar con un espectrofotómetro. La idea es medir la absorbancia de DOS muestras de sangre: una con 0 de oxígeno (0% de saturación) y la otra expuesta al aire durante un tiempo (100% de saturación). Como se- mostró en la Fig. 7.13 hay un cambio notable entre uno y otro estado. Si ahora colocamos en el espectrofotómetro una muestra cuyo porcentaje de saturación desconocemos, podemos medir la absorbancia y saber la saturación.

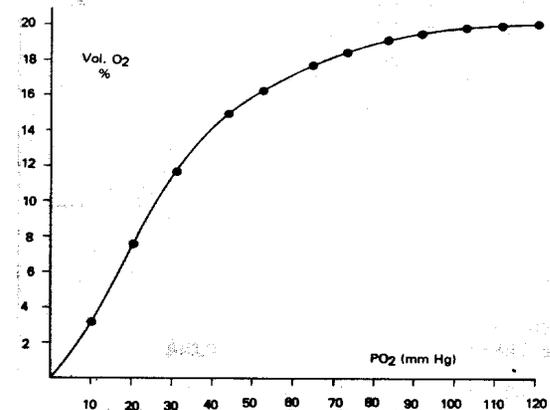


FIG. 7.11 CURVA DEL CONTENIDO DE O_2 DE MUESTRAS DE SANGRE SOMETIDAS A DIFERENTES PRESIONES PARCIALES DE O_2 . SATURACION = 20,6 mL DE O_2 POR CADA 100 mL DE SANGRE

7.13. En ella se ve que cuando la PO₂ es de 100 mm Hg, la presión parcial en sangre arterial, la SATURACION es del 97% - **Cantidad de O₂ transportado por la Hb**

Cuando la curva de Vol % vs. PO₂ se expresa en % de saturación hay que tener en cuenta si el sujeto tiene o no la concentración habitual de Hb. Una persona sana tiene unos 14-15 g de Hb por cada 100 mL de sangre pero, en un ANEMICO, la concentración de Hb puede ser más baja, digamos, 8 g % de Hb. Sin embargo, la **CURVA DE SATURACION** es exactamente la misma, ya que es un porcentaje del total. Ahora bien, con 97% de saturación, si el sujeto tiene sus 15 g % de Hb, su sangre contendrá los 20 Vol % que le corresponden, lo que permite afirmar que:

EN CONDICIONES NORMALES SE TRANSPORTAN 20 VOL% POR CADA 15 g Hb. ES DECIR QUE CADA GRAMO DE HEMOGLOBINA TRANSPORTA 1,33 mL O₂.

En un anémico, la Hb sigue transportando 1,33 mL O₂ /g Hb, pero, si tiene 8 g%, tendrá sólo 10,72 Vol% de O₂.

- La relación entre el oxígeno y la hemoglobina es de 4 a 1

Es bastante fácil asegurar, en base a los datos aportados, que cada gramo de Hb "acepta" 1,33 mL de O₂. Algo más complicado es cuando se quiere dar la relación estequiométrica entre ambos, es decir, qué relación hay entre los moles de Hb y los moles de O₂.

Esto se resuelve sabiendo que el peso molecular de la Hb es de 64450 daltons (g/mol) y que su concentración normal es de 15 g% (150 g/L). Por lo tanto:

$$64450 \text{ g Hb} \dots 1 \text{ mol}$$

$$150 \text{ g Hb} \dots x = 2,327 \cdot 10^{-3} \text{ mol de Hb}$$

y como cuando la PO₂ es de 100 mm Hg esa cantidad de Hb está asociada con 20 Vol % de O₂

$$2,327 \cdot 10^{-3} \text{ mol Hb} \dots 200 \text{ mL O}_2$$

$$1 \text{ mol Hb} \dots x = 85947,5 \text{ mL O}_2$$

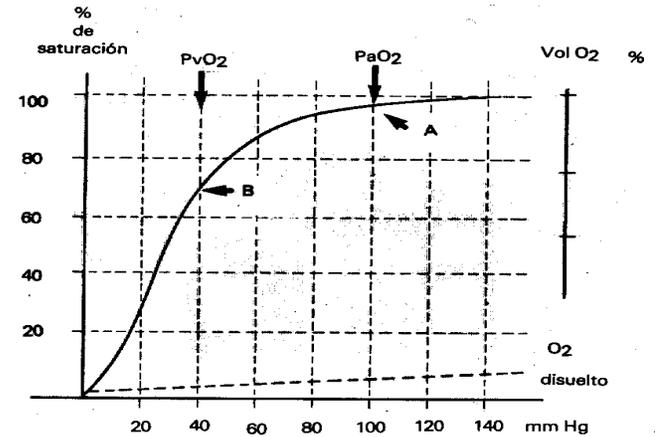


FIG. 7.12 CURVA DEL CONTENIDO DE O₂ EXPRESADA COMO PORCENTAJE DE SATURACION. A) SANGRE ARTERIAL, B) SANGRE VENOSA

IMPORTANCIA DE LA FORMA SIGMOIDEA DE LA CURVA DE DISOCIACION DE LA HEMOGLOBINA

La forma de S de la curva de asociación y disociación de la Hb con el oxígeno tiene mucha importancia, ya que establece dos zonas de seguridad y una zona de "buena descarga". La primera la podemos ubicar desde el punto A de la Fig. 7.12 hacia la derecha, hacia donde la P_{O2} es más elevada. Allí, grandes cambios en la P_{O2} significarán sólo pequeños cambios en la cantidad de O₂ unida a la Hb. De ese modo, un individuo que, por cualquier causa, HIPERVENTILE, por ejemplo, puede tener una P_{O2} alveolar más elevada, ya que su espacio muerto disminuye, pero la cantidad de HbO₂ seguirá siendo aproximadamente la misma. De la misma manera, y este es quizás más importante, si por problemas respiratorios su P_{O2} alveolar disminuye, mientras ese cambio no sea importante, la HbO₂, la saturación y los volúmenes de O₂ se mantendrán constantes. En el otro extremo, por debajo de 40 mm Hg (punto B), la Hb tiene todavía buenas condiciones para seguir liberando O₂. Eso quiere decir que la sangre venosa no vuelve totalmente desprovista de O₂ Y si los requerimientos de O₂ de un órgano, o de todo el cuerpo, aumentan, la Hb sigue en condiciones de entregar oxígeno. La zona de "buena descarga" será toda aquella porción de la curva en la que pequeños cambios en la P_{O2} determinan grandes cambios en la saturación de Hb y comprende toda la zona entre la PaO₂ Y la PvO₂ Y también hasta 20 mm Hg de P_{O2}.

Si ahora calculamos los MOLES que debe haber para que, a 0 °C y 760 mm Hg, el O₂ ocupe ese VOLUMEN

$$P \cdot V = R \cdot T \cdot n$$

$$n = \frac{P \cdot V}{R \cdot T}$$

$$n = \frac{1 \text{ atm} \cdot 85,9475 \text{ L}}{0,082 \text{ L} \cdot \text{atm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \cdot 273 \text{ }^\circ\text{K}} = 3,84 \text{ mol}$$

Como a la PO₂ de 100 mm Hg la saturación es del 97%, para una saturación del 100 % la relación será, aproximadamente, de:



- La estructura de la Hb explica porqué puede asociarse con 4 O₂

La HEMOGLOBINA es una molécula proteína de un peso molecular de 64450. Una idea de su estructura y cómo ella se liga al O₂ la podemos tener si seguimos, de una manera MUY simplificada, su síntesis:

- 1) A partir de 2 moléculas de acetato (C₂H₃O₂⁻) se forma 1 molécula de ácido α-cetoglutarico
- 2) 2 moléculas de α-cetoglutarico se unen con 1 de glicina para dar un grupo PIRROL (Fig.7.13)
- 3) 4 grupos pirrólicos se unen para dar 1 molécula de PROTOPORFIRINA III.
- 4) La Protoporfirina se une con un átomo de Hierro que tiene 6 valencias, de las cuales los grupos pirrólicos ocupan 4, por lo que queda como Fe⁺⁺ (ferroso). El grupo formado por la Protoporfirina III y el hierro se llama grupo HEM (que significa sangre), que queda con 2 valencias libres (Fig. 7.14)
- 5) 4 grupos hem se unen, a través de 1 de estas valencias, con una GLOBINA, un tipo de proteína, para dar HEMOGLOBINA. La otra valencia de cada uno de los grupos hem PUEDE, si existe oxígeno en el medio, unirse en forma reversible con una molécula de O₂

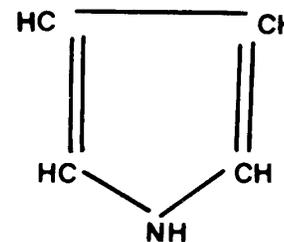


FIG. 7.13 ESTRUCTURA DE UN GRUPO PIRROL

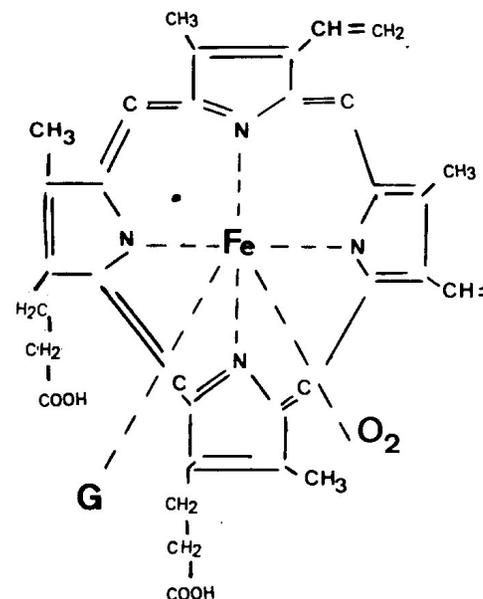
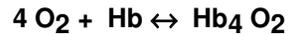


FIG. 7.14 ESTRUCTURA DEL GRUPO HEM, CON 4 GRUPOS PIRROIL UNIDOS A UN ATOMO DE HIERRO QUE SE UNE A SU VEZ CON O₂ Y A UNA PROTEINA (GLOBINA)

(oxigenación), dando lo que se conoce como OXIHEMO - GLOBINA (HbO₂). Una representación de todas estas combinaciones de grupos químicos se puede ver en la Fig. 7.14 y 7.15

EN RESUMEN, QUE CADA MOLECULA DE HEMOGLOBINA SE PUEDE UNIR EN FORMA REVERSIBLE CON 4 MOLECULAS DE O₂ DE ACUERDO A:



- Análisis de la curva de disociación de la Hb.

La relación entre PO₂ y contenido de O₂ o entre PO₂ y % saturación, que se ha mostrado en la Fig 7.13, tiene algunas características muy importantes que deben ser analizadas "leyendo" cuidadosamente la curva:

1) Si se levanta una vertical en 100 mm Hg de PO₂, la PaO₂, se ve, como ya se dijo, que el contenido de O₂ es de 20 Vol % y la saturación del 97%.

2) Si se levanta una vertical en 40 mm Hg de PO₂, la PvO₂ o presión parcial de O₂ en la sangre venosa, se ve que el contenido de O₂ es de 15 Vol % y la saturación es de un 75%.

3) El O₂ físicamente disuelto en plasma tiene una pendiente muy baja y, en todo el rango fisiológico, no hay prácticamente diferencia entre el O₂ total (plasma + glóbulos) y el O₂ unido a la Hb de los glóbulos. Por eso se puede hablar, directamente, de SATURACIÓN de la Hb (en vez de saturación de la sangre) cuando se construye esta curva con sangre entera.

4) La curva es SIGMOIDEA (en forma de S), por lo que, a bajas PO₂, la Hb toma proporcionalmente MENOS O₂ que en el rango fisiológico, entre la PvO₂ y la PaO₂. Por supuesto, también toma proporcionalmente menos por encima de 100 mm Hg.

Ahora podemos usar esta curva para seguir el "viaje" del O₂ desde los pulmones a los tejidos y vuelta. Podemos comenzar en el punto A de la curva de la Fig.7.16. Allí la PO₂ es de 100 mm Hg, la de la sangre arterial y la Hb tiene una cantidad de O₂ que esta en EQUILIBRIO con esa presión. ¿Qué significa, en este caso, que está en equilibrio? Que si la PO₂ disminuye, la Hb "soltara" oxígeno hacia el

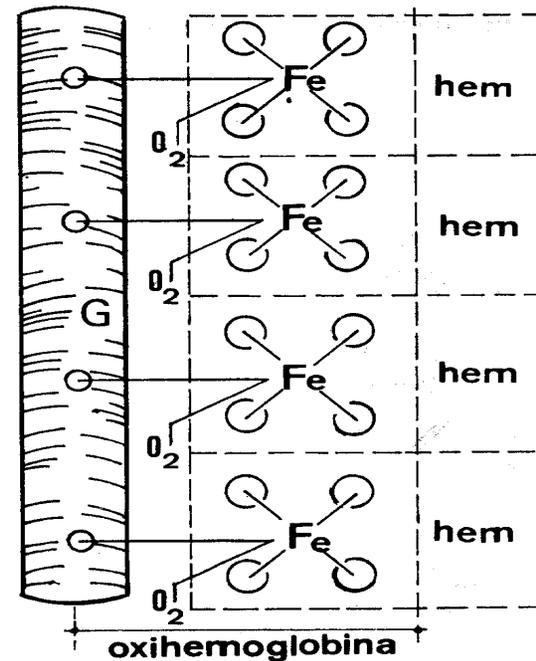


FIG. 7.15 ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA: 4 GRUPOS PIRROL SE ENCUENTRAN UNIDOS A LA GLOBINA Y CADA UNO, A SU VEZ, SE UNE A UN O₂

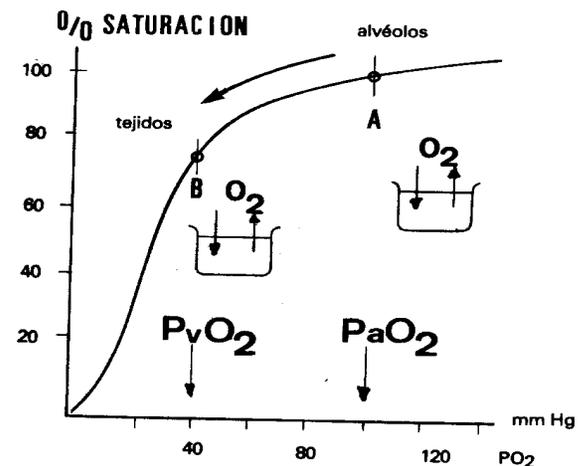


FIG. 7.16 ASOCIACION Y DISOCIACION DE LA Hb A DIFERENTES PO₂

plasma y su saturación disminuirá. Eso es lo que ocurre cuando la sangre arterial llega a los capilares: allí hay una PO_2 más cercana a los 40 mm Hg que a 100 mm Hg y, si caminamos sobre la curva hasta el punto B, nos encontramos con una saturación del 75 % y, claro, la Hb ha liberado 5 vol % de O_2 . Con esa PO_2 y esa saturación, la Hb vuelve a los pulmones, donde el ciclo recomienza.

- Significado de la PO_2 en presencia y en ausencia de Hb

A veces no queda claro qué es lo que mide la PO_2 cuando hay Hb en el medio y cuando no la hay. EN AMBOS CASOS MIDE LA CONCENTRACIÓN DE O_2 DISUELTO EN EL AGUA PLASMÁTICA. La diferencia está en que la Hb actúa como un reservorio de O_2 y lo va soltando a medida que la PO_2 baja. El siguiente es un experimento clásico, muy ilustrativo (Fig. 7.17) En A hay un recipiente con agua y, sobre ella, una atmósfera de aire a 760 mm Hg, por lo que la PO_2 en el aire y en el agua es de 150 mm Hg. La concentración de O_2 en el agua es baja, sólo unos 3 mL por litro. Ahora se agrega (recipiente B) Hb al agua. Rápidamente la Hb tomara O_2 del que está disuelto en el agua y la PO_2 del agua TENDRÁ a bajar. Sin embargo, rápidamente entra más O_2 desde el aire y la PO_2 se sigue manteniendo en 150 mm Hg. La **cantidad total de O_2** en esta mezcla es ahora mucho **mayor**, y, si se pusieron 150 g de Hb por litro de agua, habrá 200 mL de O_2 . Sin embargo, con Hb o sin Hb, la **PO_2 sigue siendo de 150 mm Hg**.

- La afinidad de la Hb por el O_2 y el desplazamiento de la curva de disociación

La AFINIDAD de la Hb por el O_2 se determina, del mismo modo que entre un agonista y un receptor, midiendo la concentración necesaria para obtener el 50% del efecto máximo. En este caso, la concentración es la P_{O_2} y el efecto es la saturación de la Hb. De la Fig. 7.13 se deduce que esa P_{O_2} (llamada también **P_{50}**) es de 27 mm Hg. Mientras la curva mantenga su forma sigmoidea, podremos hablar de DESPLAZAMIENTO A LA DERECHA (curva 3 en la Fig. 7.18) o de DESPLAZAMIENTO A LA IZQUIERDA (curva 1). En la curva 3 la afinidad ha disminuido con respecto a la curva 2, ya que se necesita más P_{O_2} para lograr el mismo porcentaje de saturación. En la curva 1, por el contrario, la afinidad ha aumentado, ya que se necesita menos P_{O_2} para obtener la misma saturación. ¿Cuáles serían, al menos teóricamente, las propiedades IDEALES de un transportador de O_2 , como lo es la Hb. Pues que su afinidad aumentara cuando tiene que tomar oxígeno, como cuando pasa por los pulmones, y que su afinidad disminuyera cuando tiene que soltarlo, como cuando pasa por los

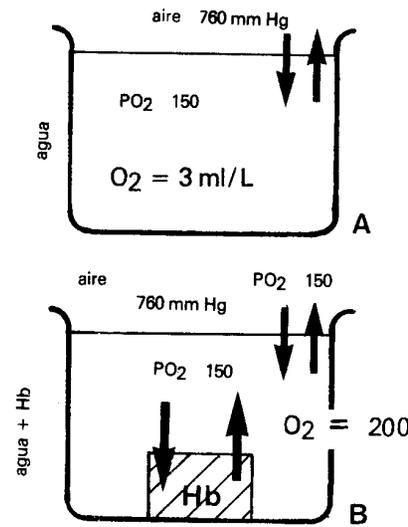


FIG. 7.17 EN a) EL O_2 DEL AGUA Y EL AIRE ESTAN EN EQUILIBRIO (IGUALES PO_2) Y EL CONTENIDO DE O_2 ES BAJO. EN b) EL CONTENIDO AUMENTA DE 3 A 200 mL DE O_2 POR EL AGREGADO DE Hb, PERO LA PO_2 NO CAMBIA

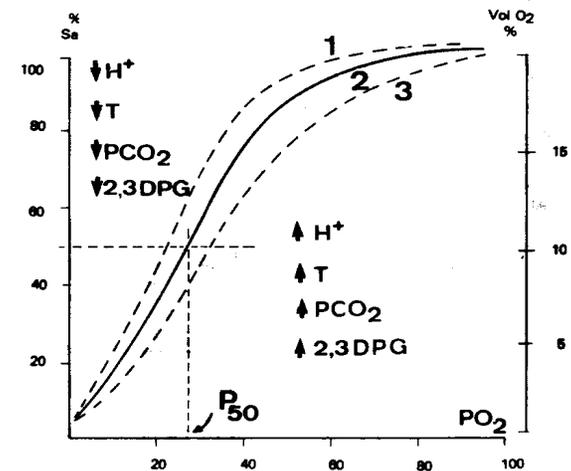


FIG. 7.18 INFLUENCIA DE DIVERSOS FACTORES SOBRE LA AFINIDAD DE LA Hb POR EL OXÍGENO (Explicación en el texto)

tejidos. Para la Hb, la AFINIDAD DISMINUYE, la curva se corre a la derecha y la P50 aumenta cuando:

- a) aumenta la concentración de H⁺ en el medio: se lo conoce con el nombre de **EFECTO BOHR**.
- b) aumenta la PCO₂.
- c) aumenta la temperatura
- d) aumenta la concentración, dentro del glóbulo rojo, del 2,3 - difosfoglicerato

La AFINIDAD AUMENTA, la curva se corre a la izquierda y la P50 disminuye cuando los factores anteriores disminuyen.

a) **Efecto Bohr**: sería debido a que, *de alguna manera*, el H⁺ compite con el O₂ por la molécula de Hb (no es una competición directa sino un **efecto alostérico** - Ver Cap. 8). Un aumento de su concentración, al disminuir la afinidad de la Hb por el O₂, aumenta la liberación de O₂. En los tejidos, el pH es ligeramente más ácido que a nivel pulmonar, debido a la mayor PCO₂.

b) **PCO₂**: El CO₂ que se produce en los tejidos pasa al agua intersticial y al agua plasmática. Allí se hidrata, dando ácido carbónico, acuerdo a:



El efecto del CO₂ sobre la afinidad de la Hb se debe al aumento de la concentración de H⁺.

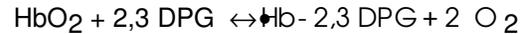
c) **Temperatura**: A una determinada PO₂, un aumento de la temperatura aumenta la disociación. Sin embargo, es un efecto de poca significación fisiológica ya que para observarlo los cambios de temperatura deben ser grandes, más allá de los que se encuentran en condiciones habituales.

d) **2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG)**: ésta es una sustancia que se encuentra en alta concentración en los eritrocitos, mientras que, en otras células, es prácticamente indetectable. Lo primero que llamó la atención acerca de ella fue el hecho de que la hemoglobina desnuda, es decir la que se coloca en solución fuera de los glóbulos, tiene una

LA ACCION DEL 2,3-DPG ES A TRAVES DE UN EFECTO ALOSTERICO

Si dos moléculas se unen, como en los casos de un transportador con su molécula transportada, el de una enzima con su sustrato o, como vimos, el de la Hb con el O₂, siempre hay posibilidades de que exista una sustancia que compita POR EL MISMO SITIO. Ese sería el caso de las inhibiciones competitivas y no competitivas. Una situación distinta es cuando hay un EFECTO ALOSTERICO NEGATIVO: la afinidad, por ejemplo, de la Hb por el O₂, está disminuida en presencia de 2,3- DPG, pero sin éste ocupe sitios que debía ocupar el O₂. Ocupa OTRO SITIO dentro de la molécula de Hb y de allí el nombre de ALOSTERICO para este efecto (alo = diferente, otra). En un efecto alostérico positivo, la afinidad aumenta. ¿Cómo se sabe que un efecto es alostérico? ¿A qué se debe este efecto? Se podría señalar "cambios conformacionales" en la molécula de Hb, pero eso no explica nada. En realidad no es posible hablar de alosterismo sin describir todo lo que se conoce de cinética enzimática, Kemes, Vemes, etc., cosa que escapa a los objetivos de este libro. Por suerte para el estudiante, todo está en los buenos libros de Bioquímica.

afinidad por el O₂ mayor que la Hb que se encuentre dentro de los eritrocitos. La reacción sería:

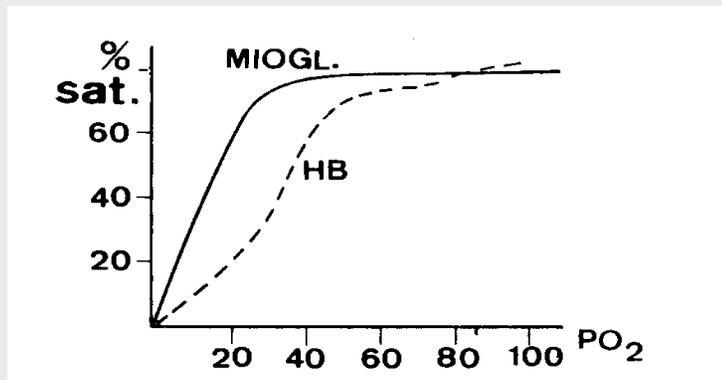


Hay una acción competitiva del 2,3 DPG, que desplaza al O₂, por lo que la afinidad disminuye en presencia de 2,3 DPG.

El 2,3 DPG aumenta en el ejercicio, cuando el sujeto sube a alturas y en las anemias. Su concentración disminuye en las acidosis.

EL FENOMENO DE COOPERATIVIDAD EXPLICA LA FORMA SIGMOIDEA DE LA CURVA DE DISOCIACION DE LA Hb

Lo más llamativo de la curva de disociación de la Hb es que tiene una forma sigmoidea aun cuando los dos ejes (% de saturación Y P_{O2}) sean escalas uniformes (gráfico cartesiano). Recuérdese que cuando hablamos de sitios y de afinidades indicamos que esta forma de curva aparecía cuando se graficaba en escala logarítmica en el eje x. Para la Hb, en base a su curva de saturación, debe aceptarse que la AFINIDAD de la Hb por el O₂ no es la misma en todo el rango de P_{O2}. En la Fig. 7.12 se puede ver que para P_{O2} bajas la afinidad es baja, ya que se necesita una ΔP_{O2} relativamente gran de para obtener un cambio en la saturación. Luego la afinidad aumenta y, en el rango fisiológico, la pendiente es bastante empinada, indicando un afinidad aún mayor. Por último, como es lógico, se satura cuando todos los sitios están ocupados. Sabiendo que la Hb tiene 4 sitios donde se puede unir con el O₂, se puede pensar que todos los sitios NO tienen la misma afinidad: la idea sería que cuando el O₂ ocupa el primer sitio en la molécula de Hb, aumenta la afinidad del segundo sitio, que la ocupación de éste aumenta la del tercero, etc.



Este fenómeno es conocido con el nombre de COOPERATIVIDAD, a indica que cada unidad o grupo hem, encargado de tornar el O₂, no actúa, en la molécula de Hb, en forma independiente. Por eso se puede afirmar que UNA MOLECULA DE HEMOGLOBINA CON 4 GRUPOS HEM NO ES LO MISMO QUE CUATRO MOLECULAS CON UN GRUPO HEM CADA UNA. Este sería el caso de la MIOBLOBINA, una molécula muy parecida a la Hb que se encuentra en las células musculares y tiene 1 solo grupo hem por molécula. Su curva es, como se muestra en la figura, una hipérbola y no una sigmoidea. La alta afinidad de la mioglobina por el oxígeno a bajos valores de P_{O2} es muy útil, cuando, a causa de un ejercicio intenso, el suministro de O₂ al músculo (y su P_{O2}) es bajo. En esas condiciones la mioglobina aún puede tomar O₂, mientras que la Hb ya lo ha liberado totalmente

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAP. 7 CONTINUA PARTE 3