

Ορισμοί – Ρυθμιστικά συστήματα

Χαράλαμπος Μηλιώνης
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Οξέα/Βάσεις - Ορισμοί

- **Ορισμός #1: Arrhenius (κλασικός, 1887)**

Οξέα – παράγουν ιόντα H^+

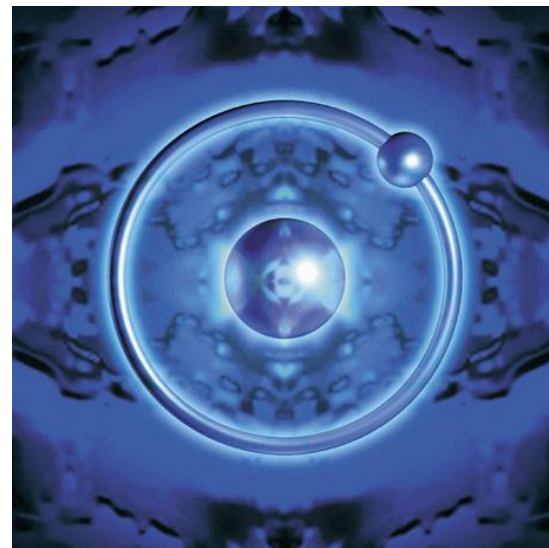
Βάσεις – παράγουν ιόντα OH^-

Οξέα/Βάσεις - Ορισμοί

- **Ορισμός #2: Brønsted – Lowry / 1922**

Οξέα – δότες πρωτονίων

Βάσεις – δέκτες πρωτονίων



Οξέα/Βάσεις - Ορισμοί

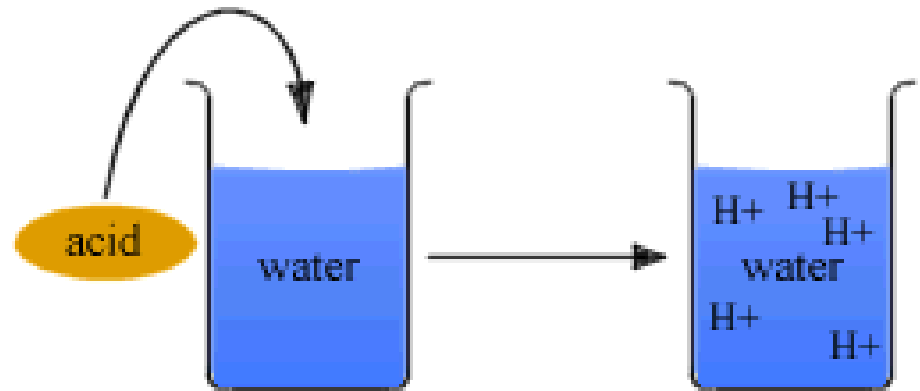
Ορισμός #3 – Lewis

Οξύ – μια ένωση που δέχεται
ένα ζεύγος ηλεκτρονίων

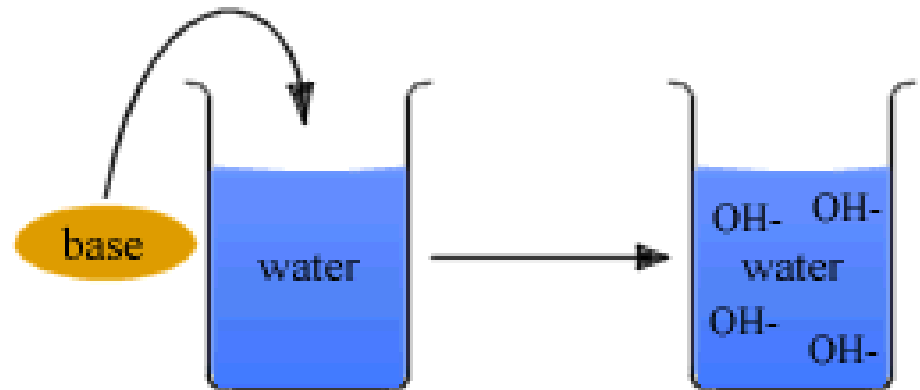
Βάση – μια ένωση που δίνει
ένα ζεύγος ηλεκτρονίων

Ιόντα: Οξέα & Βάσεις

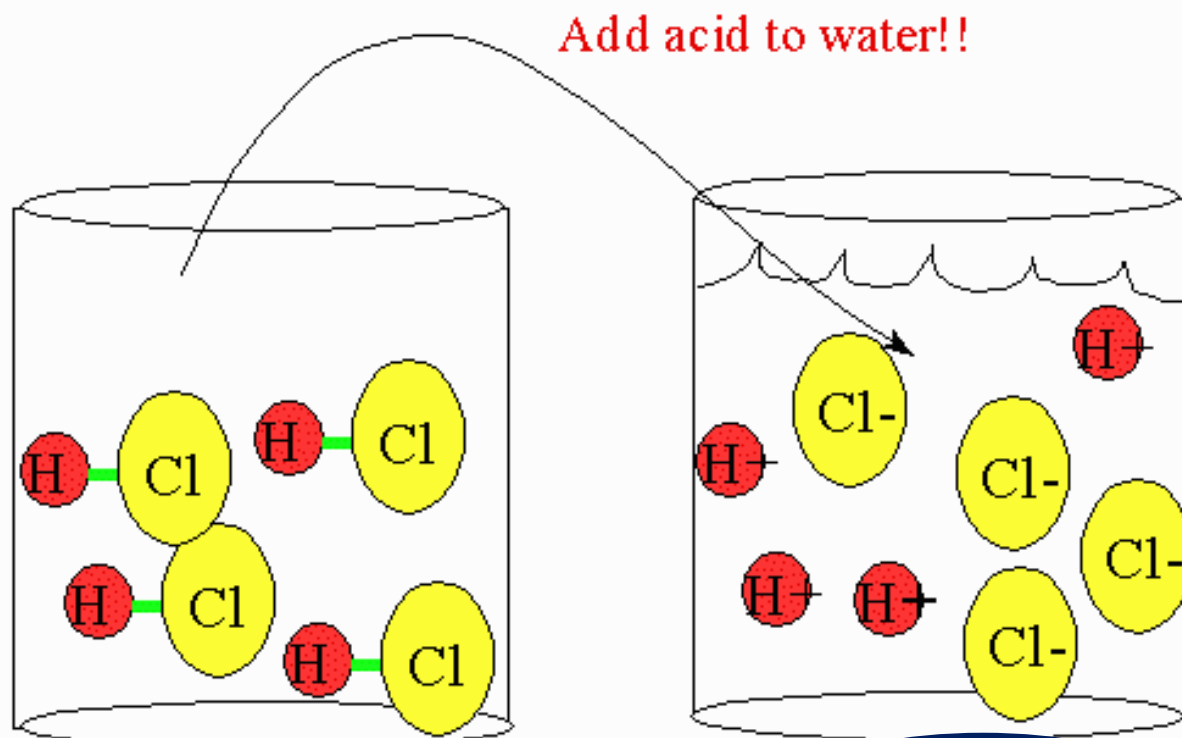
Οξύ είναι ένα ιοντικό σύμπλοκο που απελευθερώνει ιόντα **υδρογόνου (H^+)** σε υδατικό διάλυμα.



Βάση είναι ένα ιοντικό σύμπλοκο που απελευθερώνει ιόντα **υδροξυλίου (OH^-)** σε υδατικό διάλυμα.



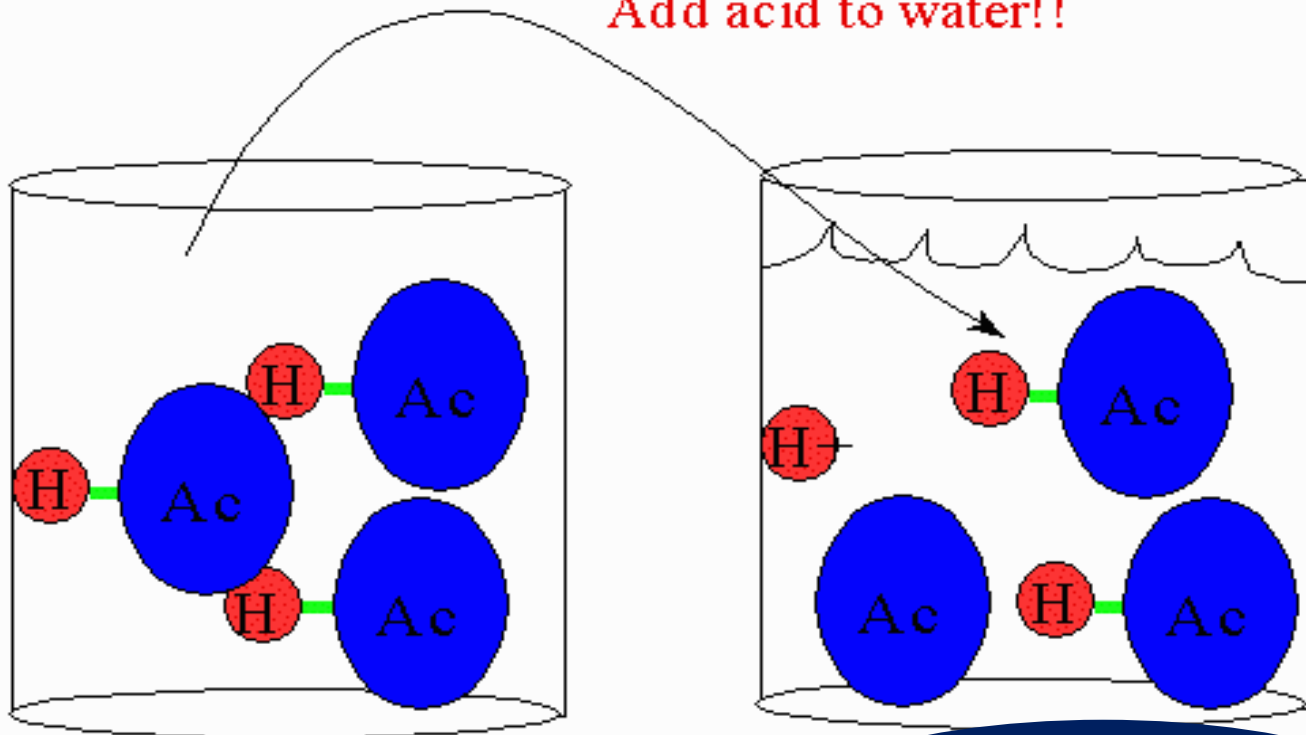
Strong acids completely dissociate in water.



H⁺ and Cl⁻
100% ionization

Weak acids DO NOT completely dissociate in water.

Add acid to water!!

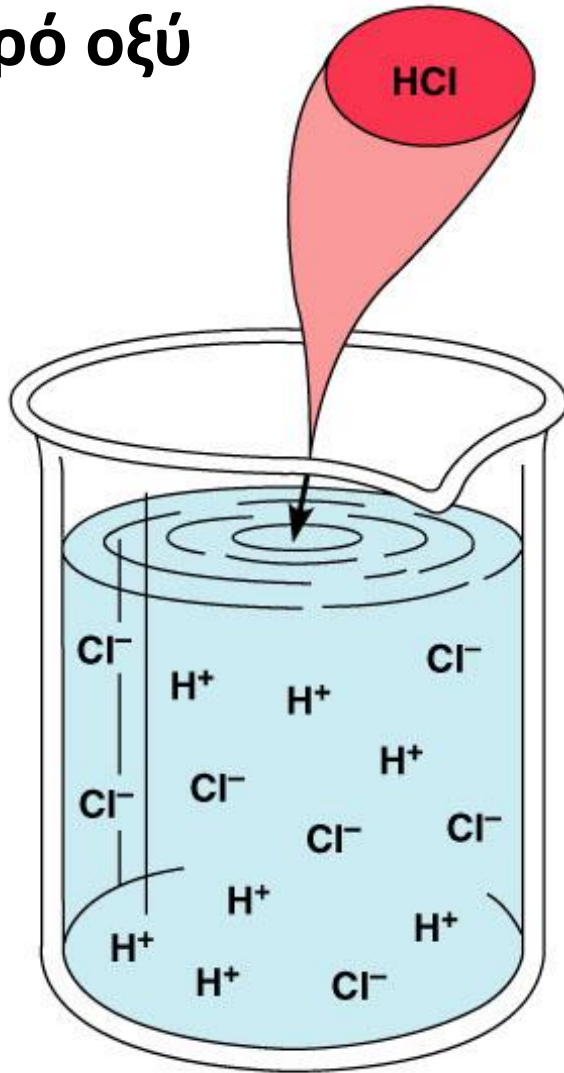


HAc

HAc = acetic acid = $\text{H}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

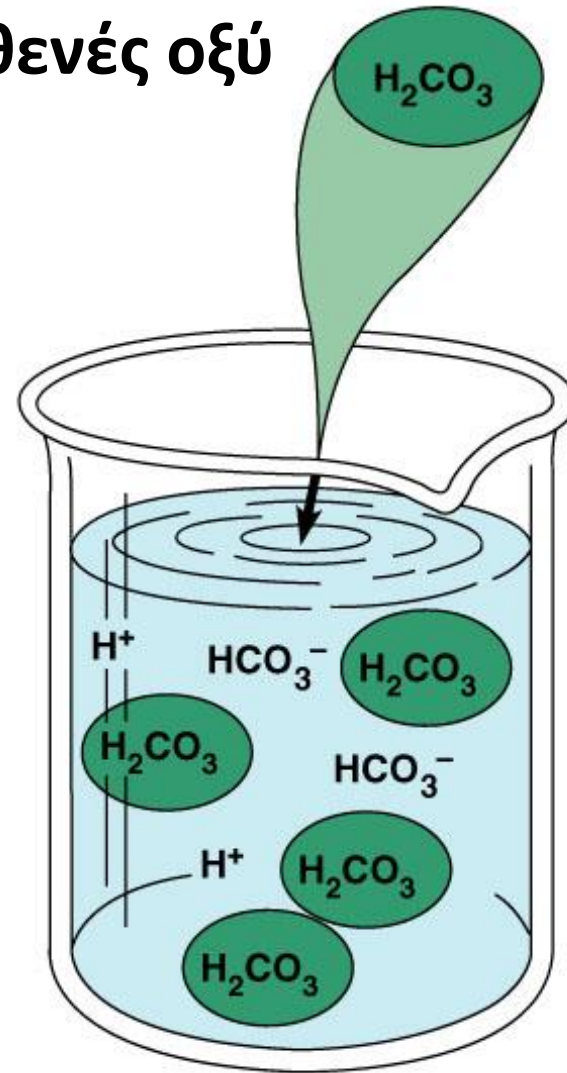
H⁺ and Ac and HAc
partial ionization

Ισχυρό οξύ



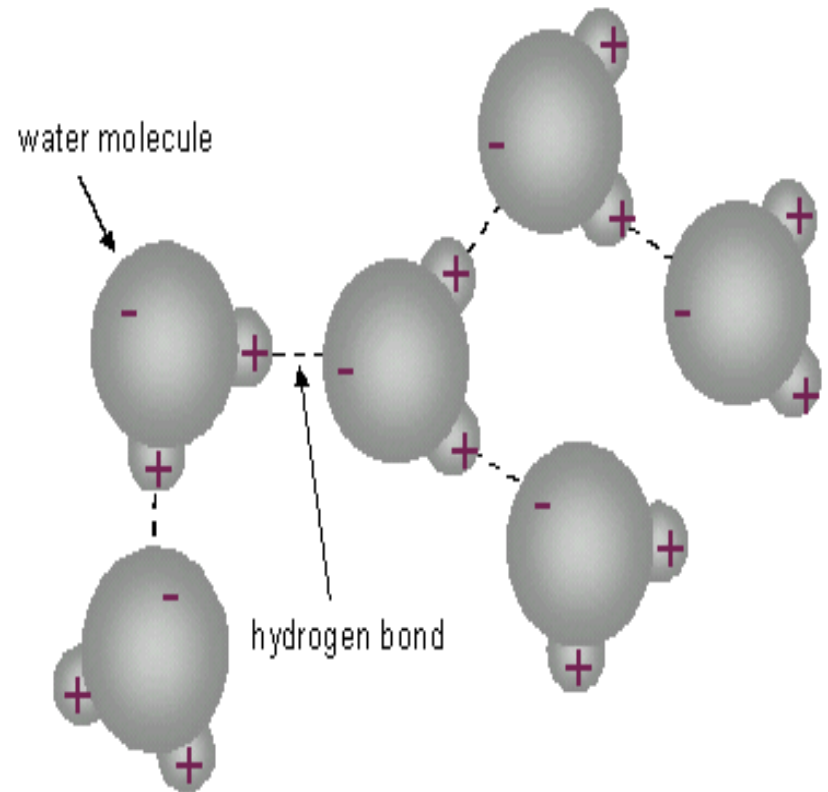
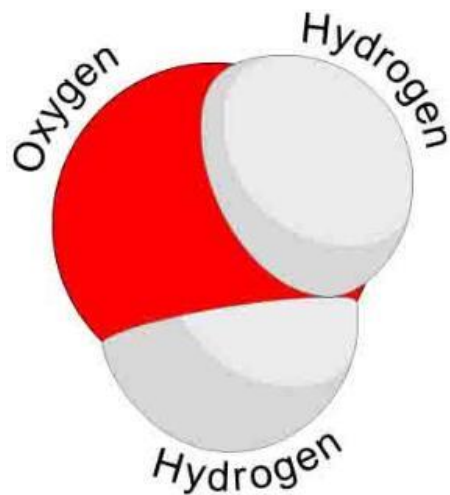
(a)

Ασθενές οξύ

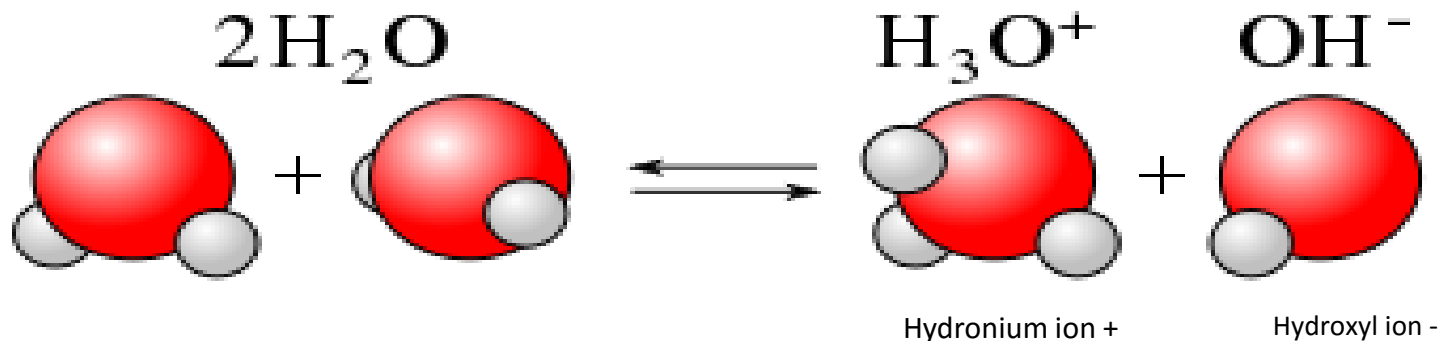


(b)

Χαρακτηριστικό του ύδατος... μπορεί να σχηματίσει οξέα & βάσεις



Διάσταση του ύδατος



Το απεσταγμένο νερό έχει ίσες συγκεντρώσεις H^+ και OH^-

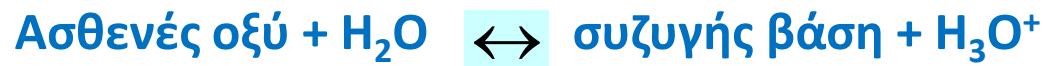
Οξέα: Περίσσεια H^+ σε υδατικό διάλυμα

Βάσεις: Περίσσεια OH^- σε υδατικό διάλυμα

Οξέα & βάσεις αλληλοεξουδετερώνονται

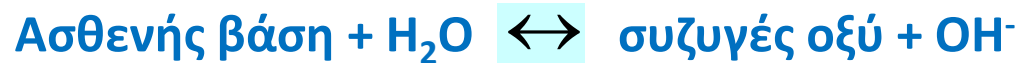
Ιοντισμός ασθενών οξέων και βάσεων

- **Ασθενές οξύ:** το οξύ που ιοντίζεται μερικώς στο νερό



Ρυθμιστικό διάλυμα

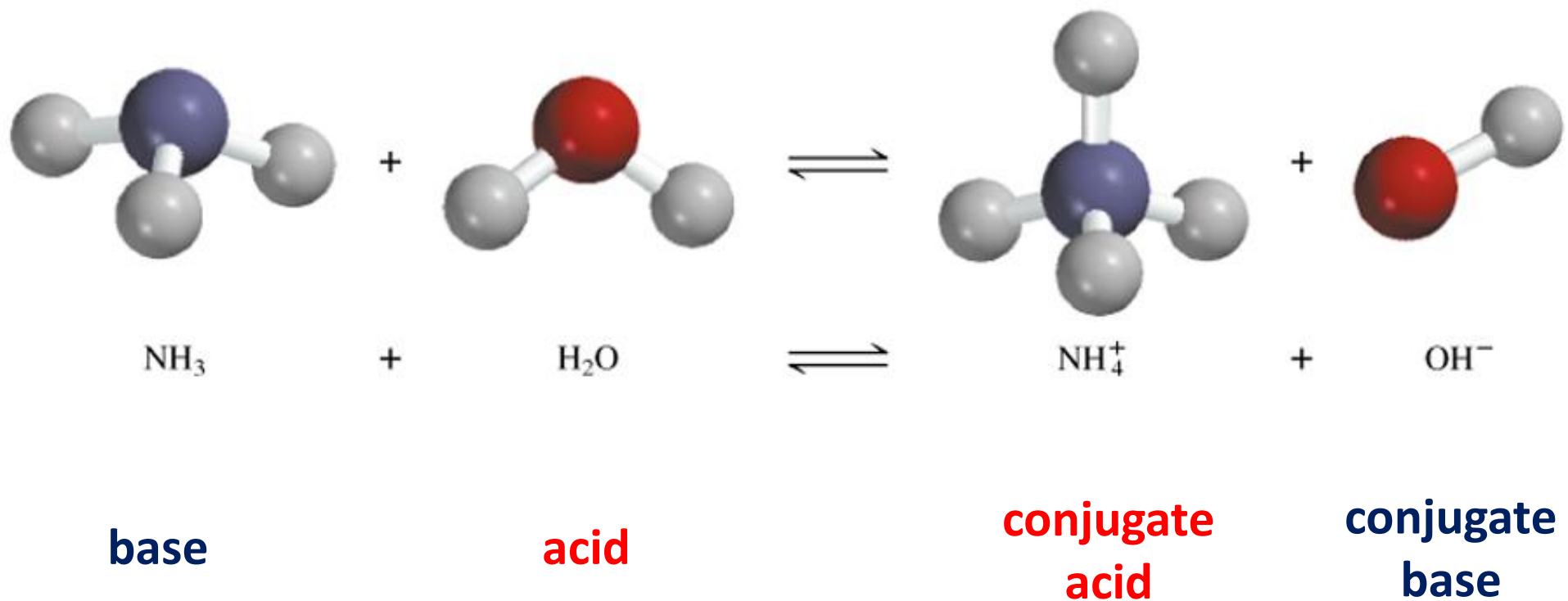
- **Ασθενής βάση:** η βάση που ιοντίζεται μερικώς στο νερό

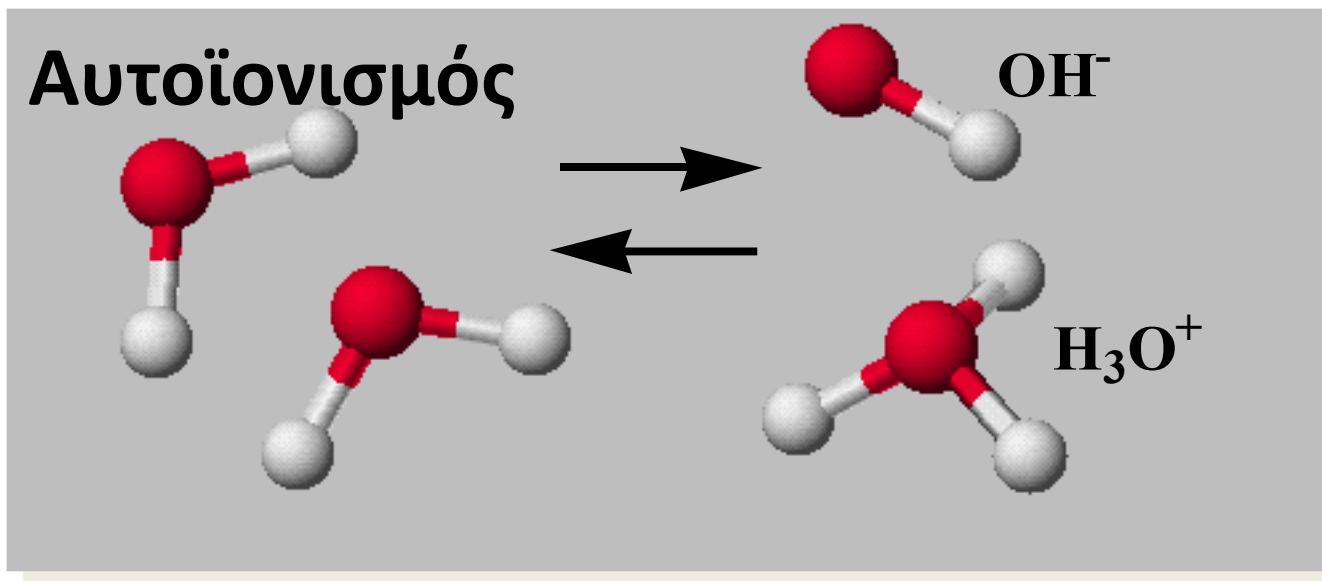


Ρυθμιστικό διάλυμα

A Brønsted-Lowry **acid** is a proton donor

A Brønsted-Lowry **base** is a proton acceptor





$$K_w = [\text{H}^+] [\text{OH}^-] = 1.00 \times 10^{-14} \text{ στους } 25 \text{ }^\circ\text{C}$$

Σε ουδέτερο διάλυμα $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$

$$\rightarrow K_w = [\text{H}^+]^2 = [\text{OH}^-]^2$$

$$\rightarrow [\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = 1.00 \times 10^{-7} \text{ M}$$

Η κλίμακα του pH = λογαριθμική

Η μεταβολή κατά
μία μονάδα του
pH
= 10πλάσια
μεταβολή της
[H⁺]

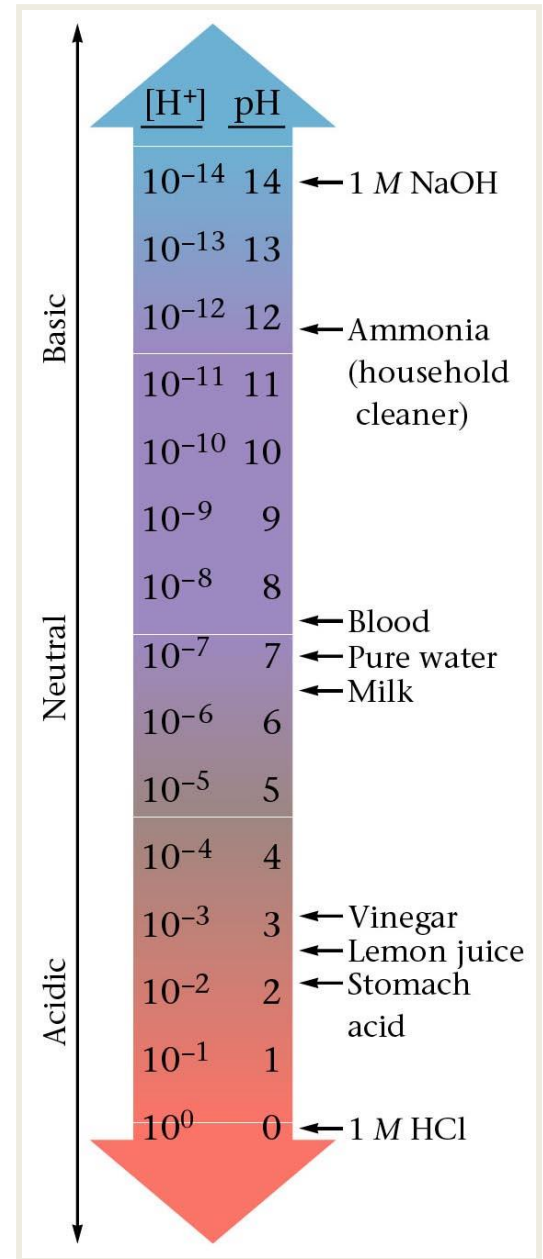
pH	Hydronium ion concentration (moles/L)
1	.1 (1 × 10 ⁻¹)
2	.01 (1 × 10 ⁻²)
3	.001 (1 × 10 ⁻³)
4	.0001 (1 × 10 ⁻⁴)
5	.00001 (1 × 10 ⁻⁵)
6	.000001 (1 × 10 ⁻⁶)
7	.0000001 (1 × 10 ⁻⁷)
8	.00000001 (1 × 10 ⁻⁸)
9	.000000001 (1 × 10 ⁻⁹)
10	.0000000001 (1 × 10 ⁻¹⁰)
11	.00000000001 (1 × 10 ⁻¹¹)
12	.000000000001 (1 × 10 ⁻¹²)
13	.0000000000001 (1 × 10 ⁻¹³)
14	.00000000000001 (1 × 10 ⁻¹⁴)

Η κλίμακα του pH αποτελεί τον τρόπο έκφρασης των συγκεντρώσεων των οξέων και των βάσεων. Αντί πολύ μικρών αριθμών, προκρίνεται η χρήση του αρνητικού δεκαδικού λογάριθμου της συγκέντρωσης του H^+ (ή του OH^-).

< 7 = όξινο

7 = ουδέτερο

> 7 = αλκαλικό



ρΗ ρυθμιστικού διαλύματος ΗΑ/Α⁻



Αρχικά	C _{οξύ}		C _{βάση}	
Ιοντίζονται/ παράγονται	-x		+x	+x
Ιοντική ισορροπία	C _{οξύ} -x		C _{βάση} +x	+x

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[HA]}$$



$$K_a = \frac{(C_{\text{βάση}} + x) \cdot [H^+]}{(C_{\text{οξύ}} - x)}$$

Αν $\alpha \ll 0,1$ πρακτικά:

$$C_{\text{οξύ}} - x \approx C_{\text{οξύ}}$$

$$C_{\text{βάση}} + x \approx C_{\text{βάση}}$$

Και καταλήγουμε:

$$K_a = \frac{C_{\text{βάση}} \cdot [H^+]}{C_{\text{οξύ}}}$$



$$[H^+] = K_a \frac{C_{\text{οξύ}}}{C_{\text{βάση}}}$$

pH ρυθμιστικού διαλύματος

$$[H^+] = K_a \frac{C_{οξύ}}{C_{βάση}}$$



$$-\log[H^+] = -\log K_a - \log \frac{C_{οξύ}}{C_{βάση}}$$



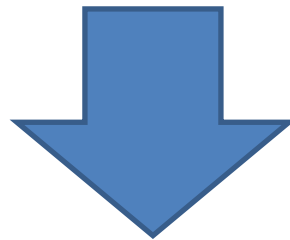
$$pH = pK_a + \log \frac{C_{βάση}}{C_{οξύ}}$$

$$pOH = pK_b + \log \frac{C_{οξύ}}{C_{βάση}}$$

Εξίσωση Henderson- Hasselbalch

Το σύστημα $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$

- αποτελεί την κύρια εφεδρεία βάσης του εξωκυττάριου χώρου



- χρησιμοποιείται ως **σύστημα αναφοράς για τον υπολογισμό του αρτηριακού pH** με τη μορφή της εξίσωσης Henderson-Hasselbach:

Εξίσωση Henderson-Hasselbach

$$\text{pH} = 6.10 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \times \text{PaCO}_2}$$

Έλεγχος συμβατότητας των αποτελεσμάτων της ανάλυσης αερίων αίματος

Εναλλακτική έκφραση της εξίσωσης
Henderson-Hasselbach:

$$[H^+] = 24 \times PaCO_2 / [HCO_3^-]$$

Φυσιολογικές τιμές pH-I

Το pH είναι ένας τρόπος έκφρασης άκρως μικρών συγκεντρώσεων ενός οξέος σ' ένα διάλυμα

	pH	[H ⁺]
Φυσιολογικές τιμές	7,40	40x10 ⁻⁶ mEq/L
Φυσιολογικά όρια	7,37-7,43	43-37x10 ⁻⁶ mEq/L
Όρια συμβατά με ζωή	6,8-7,8	159-15x10 ⁻⁶ mEq/L

Φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων των οξεοβασικής ισορροπίας

	pH	PCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
Αρτηριακό αίμα	7.37-7.43	36-44	22-26
Φλεβικό αίμα	7.32-7.38	42-50	23-27

pH : 7.35-7.45

- Εάν η τιμή του pH < 7.35 = οξυαιμία
- Εάν η τιμή του pH > 7.45 = αλκαλαιμία
- Η διεργασία που οδηγεί στη μεταβολή του pH ονομάζεται οξέωση ή αλκάλωση ανάλογα με τον τρόπο που επηρεάζει το pH

**Στον ανθρώπινο οργανισμό παράγονται
συνεχώς οξέα (H^+) μέσω του
κυτταρικού μεταβολισμού (και σχετικά
μικρότερες ποσότητες βάσης)**

Ποσότητες παραγόμενων οξέων

Μεταβολισμός

```
graph TD; A[Μεταβολισμός] --> B[Πτητικά (CO2)]; A --> C[Μη πτητικά οξέα];
```

Πτητικά (CO₂)

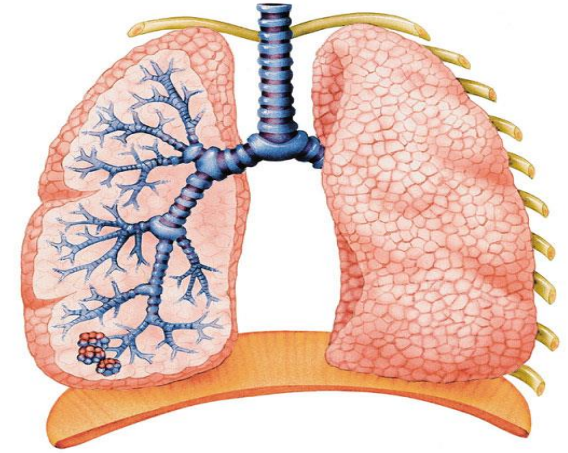
22,4 Eq (22400 mEq/24ωρο)

Μη πτητικά οξέα

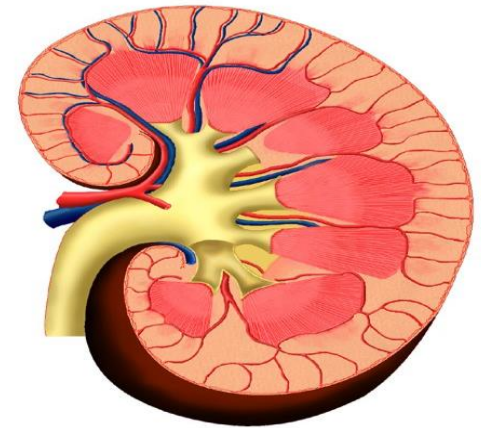
1-1,5 mEq H⁺/kgBΣ/24ωρο

Καθημερινά παράγονται:

- $\sim 200 \text{ ml CO}_2$ ανά λεπτό ή 288 L/24h → αποβάλλονται με την αναπνοή



- $\sim 70 \text{ mEq H}^+$ (μη πτητικά οξέα) → αποβάλλονται από τους νεφρούς



*"Life is a struggle,
not against sin,
not against the Money Power,
not against malicious animal magnetism,
but against hydrogen ions."*



H. L. Mencken (1880-1956)

Σχέση μεταξύ του pH & [H⁺] μέσα σε πλαίσια συμβατά με τη ζωή

pH	[H⁺] (nmol/L)
7.80	16
7.70	20
7.60	26
7.50	32
<hr/>	
7.40	40
<hr/>	
7.30	50
7.20	63
7.10	80
7.00	100
6.90	125
6.80	160

Σημασία διατήρησης του pH

- Δραστηριότητα ενζύμων
 - Κατάσταση ιονισμού ουσιών (όξινων, βασικών)
 - Διαπερατότητα κυτταρικών μεμβρανών
 - Συσταλτικότητα μυοκαρδίου
 - Κατανομή ηλεκτρολυτών (K^+ , Ca^{++})
-

Ρυθμιστικά συστήματα - Έννοιες

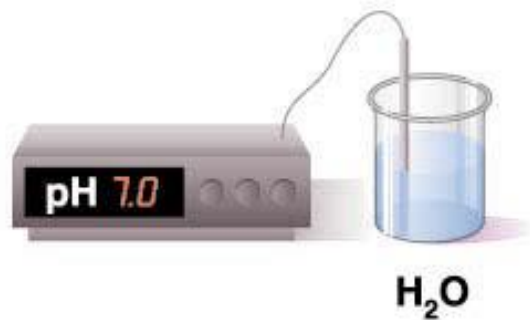
- Ενώ από τον καθημερινό μεταβολισμό παράγονται σημαντικές ποσότητες οξέος, η συγκέντρωση των H^+ στο αίμα είναι πολύ μικρή και παραμένει **σε ιδιαίτερα σταθερά επίπεδα.**
- Η διατήρηση αυτή του pH σε σταθερά επίπεδα **παρά το μεγάλο φορτίο οξέος** που παράγεται καθημερινά οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στη δράση των ρυθμιστικών συστημάτων.

❁ Η παραγωγή οξέων δε μεταβάλλει το pH του οργανισμού

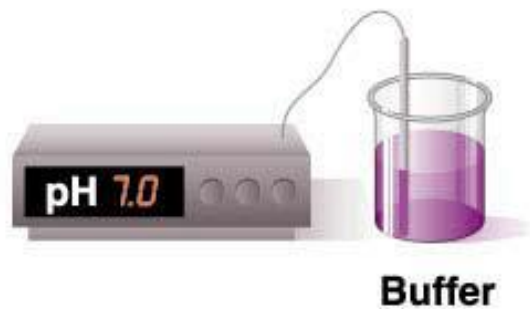
Εξουδετέρωση με 3 διαφορετικούς τρόπους:

- **Τα ρυθμιστικά συστήματα**- δρουν άμεσα = 1^η γραμμή προστασίας του οργανισμού
- **Το αναπνευστικό σύστημα**, - αποβολή του CO₂ → έναρξη δράσης εντός min - h
- **Τους νεφρούς** - δρουν μέσα σε ώρες έως και ημέρες = ο ισχυρότερος ρυθμιστής

- Τα ρυθμιστικά συστήματα (**buffers**) αποτελούν το σύνολο των ανιόντων, τα οποία προσφέρονται για την εξουδετέρωση των οξέων.



H_2O



Buffer



Ρυθμιστικά συστήματα

- Δρουν άμεσα (σε sec) και περιορίζουν τις μεταβολές του pH
- Αποτελούνται από 2 ή περισσότερα συστατικά:
 - ένα ασθενές οξύ και τη συζυγή του βάση [ή το άλας της] ή
 - μία ασθενή βάση και το συζυγές της οξύ [ή το άλας της])

Ρυθμιστικά συστήματα

- pK του ρυθμιστικού συστήματος \rightarrow υποδηλώνει το pH του διαλύματος στο οποίο το σύστημα είναι αποτελεσματικότερο

$$pH = pK + \log[A^-]/[HA]$$

- Μέγιστη ρυθμιστική ικανότητα ενός διαλύματος: όταν $pH = pK$
- Αποτελεσματικότερα συστήματα: $pK = 6,4 - 8,4$ (ή $pH = pK \pm 1$)

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Ενδοκυττάρια

Εξωκυττάρια

Hb
($pK=7-8$)

Ενδοκυττάρια
πρωτεϊνών

Οργανικού
φωσφόρου

Διπτανθρακικών

Κυταρόπλασμα

Διπτανθρακικών

Ανόργανου
φωσφόρου
(ούρα)

Πρωτεϊνών
(κυρίως λευκωματίνη)

CaCO₃
Υδροξυαπατίτη
(οστά)

Ρυθμιστικά συστήματα

- Οι **αναπνευστικές** διαταραχές εξουδετερώνονται κυρίως από τα **ενδοκυττάρια** ρυθμιστικά συστήματα
- Οι **μεταβολικές** διαταραχές εξουδετερώνονται από τα **εξωκυττάρια**

Ρυθμιστικά συστήματα

Η ολική ρυθμιστική ικανότητα των υγρών του οργανισμού είναι περίπου **15 mEq/kgΣΒ** ή **45 mEq/L** ή **1.200 mEq** και είναι αρκετή να αντιρροπήσει την ολική παραγωγή των μη πτητικών οξέων

Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος

H_2CO_3 [οξύ] / NaHCO_3 [βάση]



Καρβονική ανυδράση

Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος

$pK=6,1$

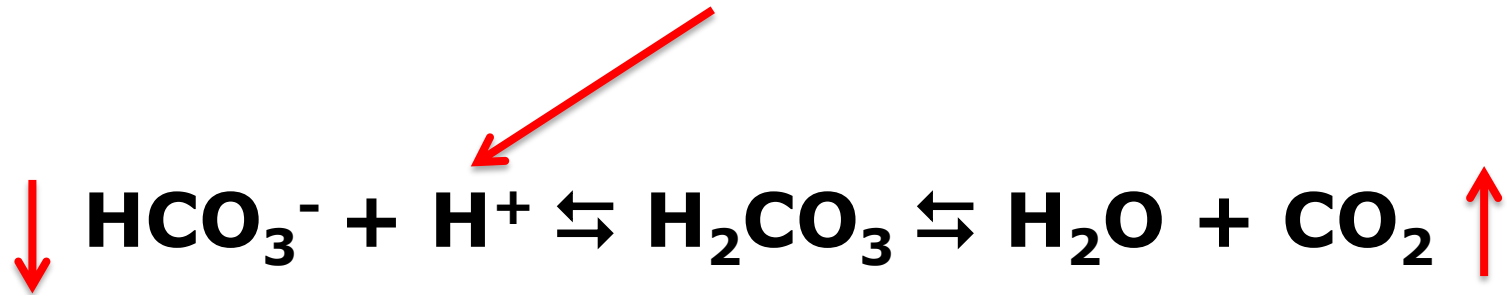
999 μόρια CO_2 στο διάλυμα : 1 μόριο H_2CO_3



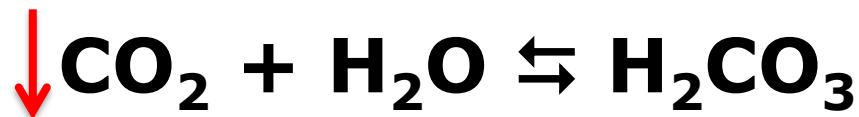
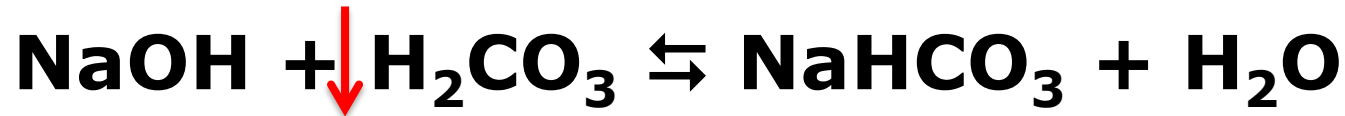
Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος

- Κύρια μορφή **εφεδρείας βάσης** του εξωκυττάριου χώρου
- Διατίθεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις
- Το τελικό προϊόν της εξουδετέρωσης = πτητικό αέριο (CO_2) → **αποβάλλεται** διά των πνευμόνων
→ $\text{PaCO}_2 = \text{σταθερή}$
- **Διαχέεται** διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών
- Σχετίζεται με τους **πνεύμονες** (CO_2) και με τους **νεφρούς** (HCO_3^-)

Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος



Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος



*↓ PaCO₂ στο αίμα → καταστολή της αναπνοής →
↓ ρυθμός αποβολής του CO₂*

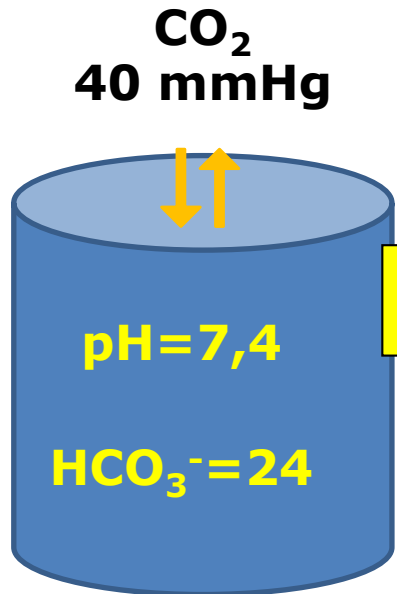
Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος

Το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα

- **Έχει $pK=6,1$**
- **Βρίσκεται σε αφθονία (ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια)**
- **Λειτουργεί ως ανοιχτό σύστημα**

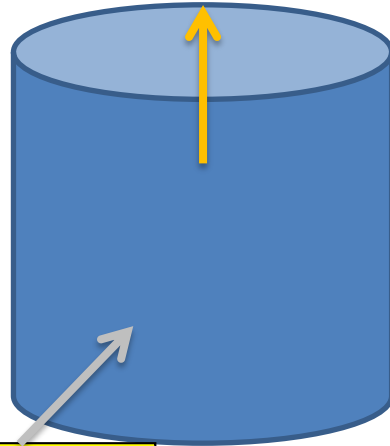
Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος

Ανοικτό σύστημα



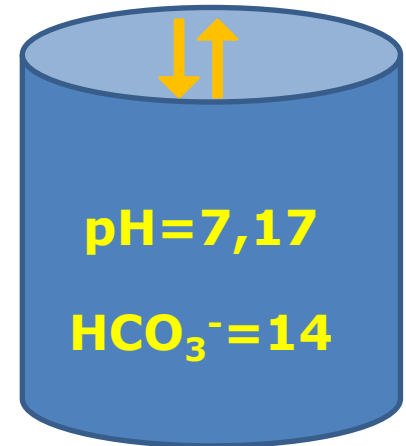
+HCl

CO_2



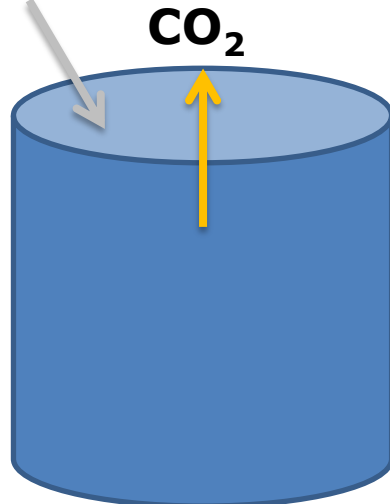
Εξισορρόπηση

PaCO_2
40 mmHg

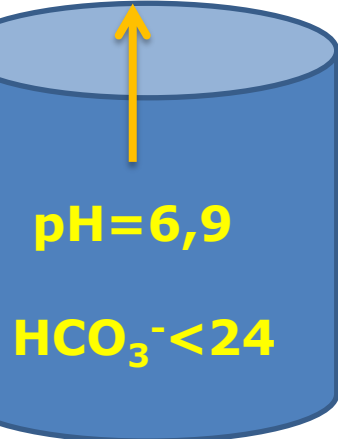


PaCO_2
>40 mmHg

Κλειστό σύστημα



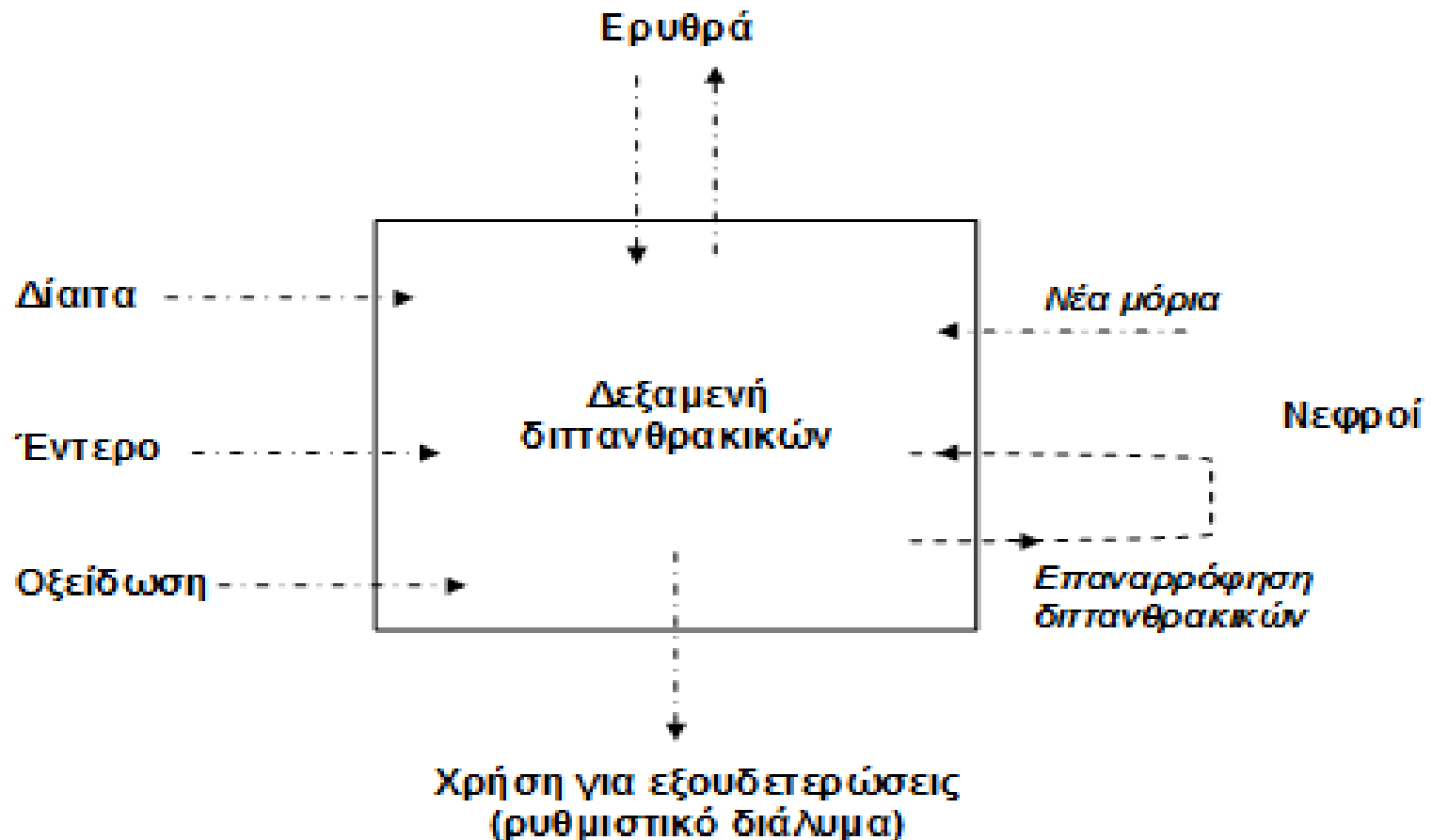
Έλλειψη
εξισορρόπησης



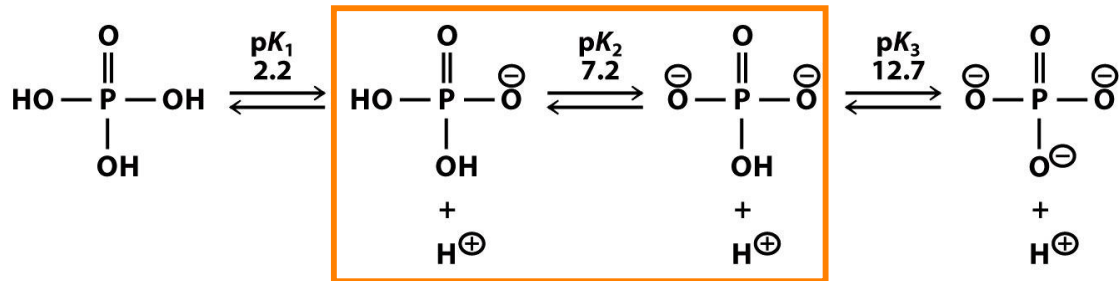
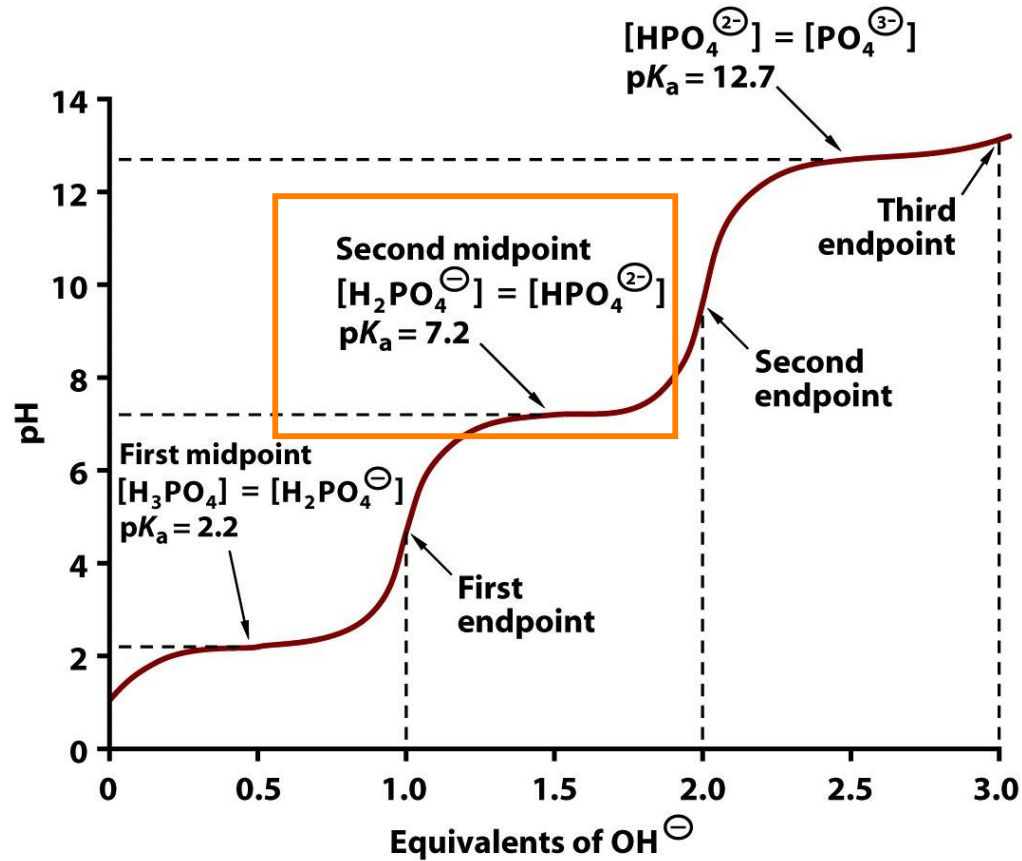
Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος

- Χώρος διττανθρακικών = $24 \times 0,6 \times \Sigma B$
- Άτομο με ΣB 70 kg \rightarrow 1080 mEq
- Κατανάλωση σε $1.080/70$ (mEq H^+ /d) = 14 d
- Αναπλήρωση ?

Ρυθμιστικό σύστημα του ανθρακικού οξέος



Phosphate buffering

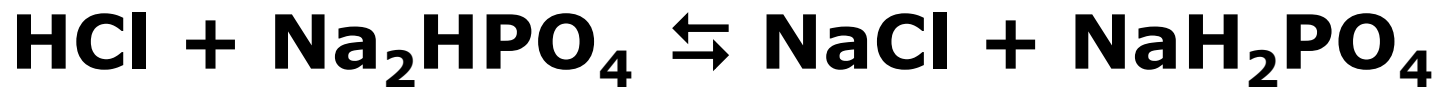


Ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών

- Έχει $pK=6,8$
- Χαμηλή συγκέντρωση στον εξωκυττάριο χώρο (8% της συγκέντρωσης των HCO_3^-)
- Μικρή καθημερινή παραγωγή
- Σημαντικά ρυθμιστικά συστήματα στον ενδοκυττάριο χώρο (2,3-DPG, ATP, ADP, AMP)

Ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών

NaH_2PO_4 [οξύ] / Na_2HPO_4 [βάση]




Ασθενές οξύ



Ασθενής βάση

Ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών

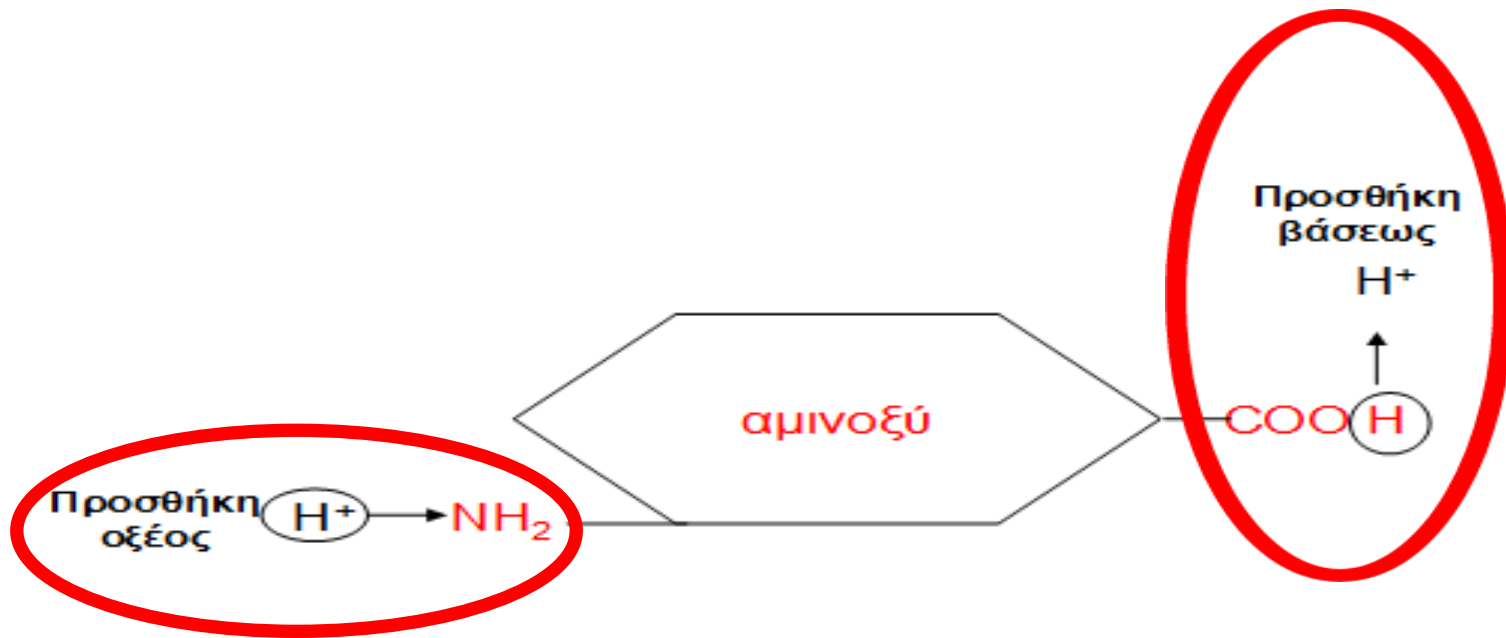
Σπειραματικό διήθημα

- Μεγάλη συγκέντρωση $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ (περίπου 50 Eq/L)
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow \text{NaH}_2\text{PO}_4$ στο πρόουρο  αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας

Ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών

- Συμπεριφέρονται άλλοτε ως βάσεις και άλλοτε ως οξέα (αμφολύτες)
- **Ισοηλεκτρικό σημείο** είναι το pH του διαλύματος, στο οποίο ο αμφολύτης συμπεριφέρεται ως διπολικό ιόν

Ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών



Ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών

- Έχει $pK=5,4$ έως $9,4$
- Καλύπτει τα $\frac{3}{4}$ της ρυθμιστικής ικανότητας του οργανισμού, εξαιτίας της μεγάλης του συγκέντρωσης
- Εντοπίζεται κυρίως **ενδοκυττάρια** (-Hb, ενδοκυττάρια λευκώματα), αλλά και **εξωκυττάρια** (κυρίως η λευκωματίνη)

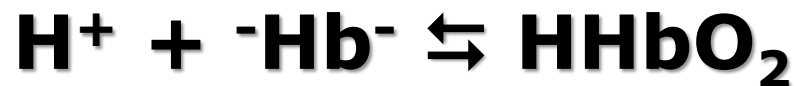
Ρυθμιστικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων

• Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαθέτουν 3 ρυθμιστικά συστήματα

- Αιμοσφαιρίνη (-Hb)
- Διττανθρακικά (HCO_3^-)
- Φωσφορικά

Ρυθμιστικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων

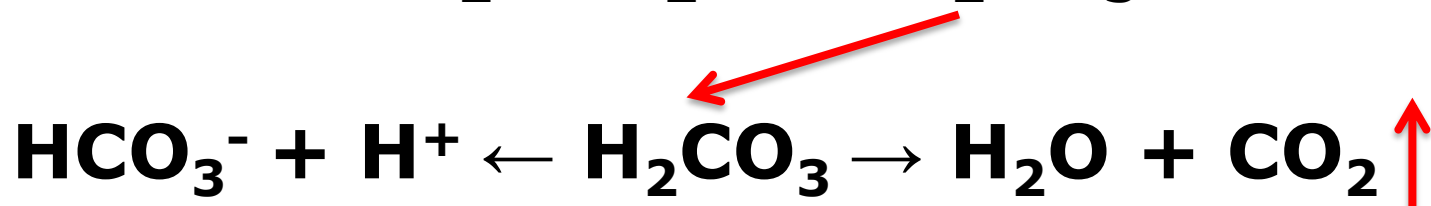
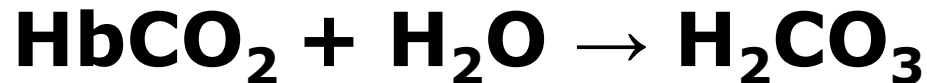
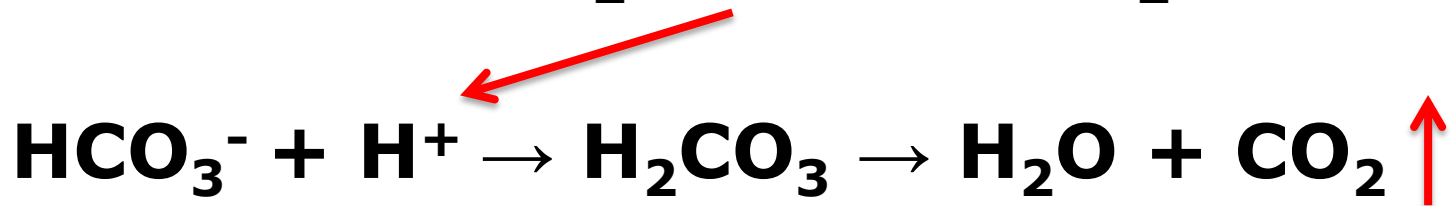
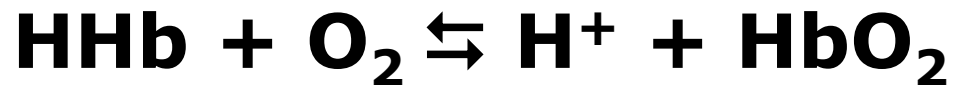
- Το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα: η **αναχθείσα αιμοσφαιρίνη** (-Hb) & η **οξυαιμοσφαιρίνη** (-HbO_2)



- $\text{pK}=5,4 - 9,4$
- 2πλάσια συγκέντρωση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος & 3 φορές μεγαλύτερη ρυθμιστική ικανότητα

Ρυθμιστικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Μεταφορά O_2 από τους πνεύμονες \rightarrow ιστούς



Εξουδετέρωση 15-20 mEq H^+

Ρυθμιστικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Μεταφορά CO₂ από τους ιστούς → Hb

Είσοδος CO₂ στα ερυθρά αιμοσφαίρια



Καρβονική ανυδράση

Διατήρηση ενδοκυττάριου pH ← Cl⁻ (πλάσμα)

↑ PaCO₂ / ↓ pH στο φλεβικό αίμα

Ρυθμιστικό σύστημα των οστών

● Κυτταρικά συστατικά

- Οστεοβλάστες
- Οστεοκλάστες
- Οστεοκύτταρα

● Μη κυτταρικά συστατικά

- Οργανική θεμέλια ουσία (95% κολλαγόνο τύπου 1)
- Ανόργανη θεμέλια ουσία (κυρίως κρύσταλλοι αλκαλικού υδροξυαπατίτη- $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$)



Ρυθμιστικό σύστημα των οστών

- Τα οστά «**καταβολίζονται**» και παρέχουν ρυθμιστικά διαλύματα, ικανά να εξουδετερώσουν οξέα στον εξωκυττάριο χώρο



Ρυθμιστικό σύστημα των οστών

1. **Φυσικο-χημική διαδικασία (ιοντική ανταλλαγή)**- διέγερση των οστεοκλαστών (σε χρόνια ΜΟ προσλαμβάνουν H^+ και αποδίδουν HCO_3^- και Ca_2^+)
2. **Λύση των κρυστάλλων τους (οστεοκλαστική απορρόφηση των οστών)** – Μέσω *PGs* οι οποίες καταστέλλουν την οστεοβλαστική και διεγείρουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα

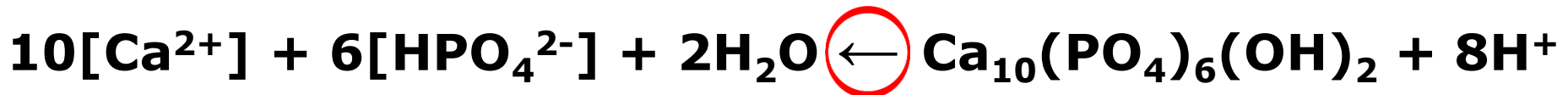


Ρυθμιστικό σύστημα των οστών

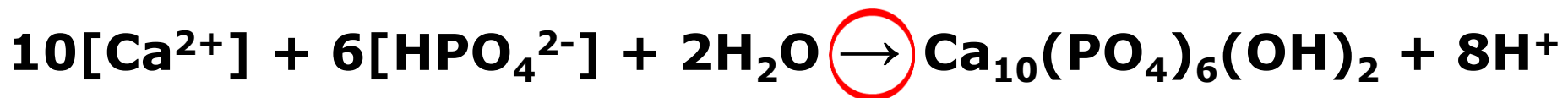
Υδροξυαπατίτης



Οξέωση



Αλκάλωση



Ρυθμιστικά συστήματα στον ανθρώπινο οργανισμό

Η διατήρηση **φυσιολογικής ηλεκτροχημικής κατάστασης** στον ενδοκυττάριο και περικυττάριο χώρο είναι απαραίτητη για τη **βιοχημική ισορροπία** της ζωής.

Ο κυτταρικός μεταβολισμός και η ομοιοστασία του οργανισμού είναι **ΣΥΝΥΦΑΣΜΕΝΑ** με την οξεοβασική ισορροπία

Υγρά	Ελάχιστο	Μέγιστο
Αρτηριακό αίμα	7.35	7.45
Φλεβικό αίμα	7.31	7.41
Γαστρικό υγρό	1.20	3.00
Υγρό παχέος εντέρου	7.90	8.00
Ούρα	4.80	8.00

Ρυθμιστικά συστήματα στον ανθρώπινο οργανισμό

Η διακύμανση του pH, που είναι συμβατή με τη ζωή, **αφορά ένα εύρος τιμών μεταξύ 6.85 και 7.80**. (ανάλογα με την ηλικία και τη διάρκεια της οξεοβασικής διαταραχής).

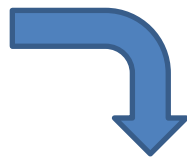
Ο όρος **οξυαιμία** περιγράφει καταστάσεις κατά τις οποίες το pH είναι χαμηλότερο από 7.35.

Με τον όρο **αλκαλαιμία** περιγράφονται καταστάσεις με αύξηση του pH >7.45.

Ρυθμιστικά συστήματα στον ανθρώπινο οργανισμό

Τα ρυθμιστικά συστήματα αποτελούν άμυνα 1^{ης} γραμμής του οργανισμού **για τη διατήρηση του pH και της οξεοβασικής ισορροπίας.**

Η προστατευτική τους δράση συνίσταται στη δέσμευση προσλαμβανόμενων ή των ενδογενώς παραγόμενων οξέων ή βάσεων



η μεταβολή του pH είναι μη σημαντική, ενώ συγχρόνως **παρέχεται ο χρόνος** για την κινητοποίηση και τη δράση του αναπνευστικού και νεφρικού αντισταθμιστικού μηχανισμού.