

## Ρυθμιστικά Συστήματα (Buffers)

### Περιεχόμενα

1. Οξέα-Βάσεις
2. Ρυθμιστικά Συστήματα
  - 2.1. Ενδοκυττάρια και Εξωκυττάρια  $H^+$
3. Είδη Ρυθμιστικών Διαλυμάτων
  - 3.1. Ρυθμιστικό Διάλυμα  $CO_2/HCO_3^-$
  - 3.2. Φωσφορικά Ρυθμιστικά Διαλύματα
  - 3.3. Ρυθμιστικά Συστήματα Λευκωμάτων (Πρωτεϊνών)
  - 3.4. Ρυθμιστικά Συστήματα Οστών
4. Ενδοκυττάρια και Εξωκυττάρια Ρυθμιστική Ικανότητα
5. Αλληλεπιδράσεις Ρυθμιστικών Συστημάτων

### Κύρια Σημεία

- Ως ισχυρό χαρακτηρίζεται ένα οξύ που διίσταται πλήρως σε ιόντα και απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες  $H^+$  στο διάλυμα
- Ως  $pK$  ενός οξέος ρυθμιστικού διαλύματος, ορίζεται το  $pH$  στο οποίο το διάλυμα αυτό είναι αποτελεσματικότερο. Αυτό συμβαίνει όταν η συγκέντρωση του μη διασπασμένου οξέος και της διασπασμένης βάσης είναι ίσες ή μ' άλλα λόγια όταν το οξύ αυτό βρίσκεται σε διάσταση κατά 50%
- Τα ρυθμιστικά συστήματα ελαχιστοποιούν τις μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$ , όταν προστίθεται στον οργανισμό οξύ ή βάση
- Η εξουδετέρωση των οξέων με ρυθμιστικά διαλύματα είναι προσωρινή, διότι τελικά τα  $H^+$  πρέπει να αποβληθούν και όχι απλά να εξουδετερώνονται
- Η χαμηλή πυκνότητα των  $HCO_3^-$  στο αίμα αποτελεί κριτήριο συσσώρευσης μη πτητικών οξέων στον οργανισμό
- Το  $CO_2$  αποβάλλεται δια των πνευμόνων ως  $CO_2$  και δια των νεφρών ως  $HCO_3^-$
- Μία σημαντική διαφορά των εξωκυττάρων από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα είναι και το γεγονός ότι τα πρώτα εξουδετερώνουν άμεσα τα  $H^+$
- Το ενδοκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα το αποτελούν το σύστημα των φωσφορικών και των πρωτεϊνών (Hb, λευκώματα) και είναι πολύ μεγάλο (καλύπτει το 75% της ρυθμιστικής ικανότητας του οργανισμού)
- Παρά τον διαχωρισμό των ρυθμιστικών συστημάτων σε διττανθρακικά και μη διττανθρακικά, τα συστήματα αυτά επικοινωνούν μεταξύ τους και η μόνη σημαντική διαφορά τους είναι ότι το σύστημα των διττανθρακικών σχετίζεται, τόσο με τους νεφρούς, όσο και με τους πνεύμονες
- Τα φωσφορικά ρυθμιστικά διαλύματα έχουν πολύ καλή  $pK$  και για το λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, ωστόσο δεν είναι τόσο

σημαντικά, επειδή η συγκέντρωσή τους είναι ίση με το 1/6 αυτής των  $\text{HCO}_3^-$

- Παρότι στο αίμα το ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών είναι ασθενές, στο διήθημα των νεφρικών σωληναρίων είναι πολύ ισχυρό και μάλιστα είναι υπεύθυνο για την αποβολή στα ούρα σημαντικού ποσοστού από την περίσσεια των  $\text{H}^+$  που παράγονται καθημερινά
- Τόσο το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών, όσο και των φωσφορικών είναι τα μόνα ικανά να εξουδετερώσουν αναπνευστικές οξεοβασικές διαταραχές
- Οι πρωτεΐνες ευθύνονται κυρίως για την εξουδετέρωση του 50% των  $\text{H}^+$  των μη πτητικών οξέων και του συνόλου των  $\text{H}^+$  που προέρχονται από το  $\text{CO}_2$
- Τα αμινοξέα (πρωτεΐνες) μπορούν να δεχθούν ή να αποδώσουν  $\text{H}^+$ , γεγονός που τα καθιστά ικανότατο ρυθμιστικό σύστημα.
- Το σημαντικότερο ρυθμιστικό διάλυμα είναι ο ιμιδαζολικός δακτύλιος της ιστοιδίνης στο μόριο της Hb
- Όταν η Hb αποδίδει στους ιστούς το  $\text{O}_2$  καθίσταται ασθενέστερο οξύ και συνδέεται εύκολα με τα  $\text{H}^+$ , γεγονός που σημαίνει ότι η μετατροπή της οξυαιμοσφαιρίνης σε αναχθείσα Hb συνοδεύεται από αύξηση του pH (αλκάλωση)
- Η Hb είναι το σπουδαιότερο ρυθμιστικό σύστημα

του αίματος, επειδή προσλαμβάνει  $\text{H}^+$ , όταν βρίσκεται στην αναχθείσα της μορφή και τα αποδίδει, όταν βρίσκεται στην οξυγονωθείσα μορφή

- Είναι προφανές ότι αν οι πρωτεΐνες, τα  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος και η πυκνότητα της Hb μειωθούν, τότε μειώνεται και η ρυθμιστική τους ικανότητα
- Ως ισοηλεκτρικό σημείο ορίζεται το pH του διαλύματος, στο οποίο ο αμφολύτης συμπεριφέρεται ως διπολικό ιόν
- Εξαιτίας της μεγάλης συγκέντρωσης των πρωτεϊνών, αυτές είναι σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα του οργανισμού
- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαθέτουν τρία ρυθμιστικά συστήματα: α) της Hb, β) των διττανθρακικών και γ) των φωσφορικών
- Η διαφορά του συστήματος της Hb και των διττανθρακικών των ερυθροκυττάρων βρίσκεται στην εξουδετέρωση μη πτητικών οξέων
- Το σύστημα της Hb θεωρείται το δεύτερο σε σημασία μετά το σύστημα των διττανθρακικών στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
- Το  $\text{CO}_2$  βρίσκεται στα οστά ως διττανθρακική ( $\text{HCO}_3^-$ ) και ως ανθρακική ρίζα ( $\text{CO}_3^{2-}$ )
- Τα οστά ανταλλάσσουν τα  $\text{H}^+$  με  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  (ιοντική ανταλλαγή) απελευθερώνοντας  $\text{HCO}_3^-$  ή με διάλυση των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη, οπότε απελευθερώνουν  $\text{CO}_3^{2-}$  ή  $\text{HPO}_4^{2-}$  μαζί με  $\text{Ca}^{2+}$

## 1. Οξέα-Βάσεις

Πριν γίνει οποιαδήποτε αναφορά στο σύστημα ερμηνείας των αερίων αίματος με τη μέθοδο Henderson-Hasselbalch (Βοστόνης) είναι καλό να γίνει αναφορά στα ρυθμιστικά συστήματα (διαλύματα), που έχουν ως στόχο τους την άμεση αδρανοποίηση του οξέος ή της βάσης που προστίθεται στον οργανισμό, έτσι ώστε να μην επιτρέπεται η ταχεία και μεγάλη εκτροπή του pH από τα φυσιολογικά όρια, αλλά και για τα χάσματα.

Η εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσεως που προστίθεται στον οργανισμό γίνεται με τρεις διαφορετικούς τρόπους:

- ◆ με τα ρυθμιστικά διαλύματα ή συστήματα, τα οποία αρχίζουν τη δράση τους μέσα σε

κλάσματα του sec (πρώτη γραμμή προστάσι-ας του οργανισμού), με σκοπό να εμποδίσουν την εμφάνιση σημαντικών μεταβολών στη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ ,

- ◆ μέσα στα επόμενα 1 - 3 min παρεμβαίνει και το αναπνευστικό σύστημα, το οποίο διαμέσου μεταβολής της αποβολής του  $\text{CO}_2$ , μέσα στις επόμενες ώρες ρυθμίζει επίσης τη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  στα υγρά του οργανισμού και τελικά
- ◆ παρεμβαίνουν οι νεφροί που αποτελούν τον ισχυρότερο ρυθμιστή της οξεοβασικής ισορροπίας. Χρειάζονται ωστόσο αρκετές ώρες έως και ημέρες για να ρυθμίσουν τη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ , όταν αυτή υφίσταται κάποιου είδους απορρύθμιση (Εικ. 1).

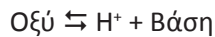
### Τρόπος και Χρόνος Εξουδετέρωσης του Φορτίου των Οξέων που Εισέρχονται στον Οργανισμό

Εξουδετέρωση φορτίου οξέων	Εξωκυττάρια $\text{HCO}_3^-$	Αναπνευστική αντιρρόπηση	Ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα	Αύξηση έκκρισης $\text{H}^+$ δια των νεφρών
Χρόνος δράσης	Άμεσα	min - ώρες	2 - 4 ώρες	Ώρες - ημέρες

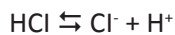
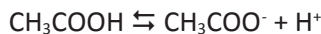
Εικόνα 1: Τρόπος και χρόνος εξουδετέρωσης του φορτίου των οξέων που εισέρχονται στον οργανισμό

Καθημερινά παράγονται περίπου 1 mEq H<sup>+</sup>/kgBΣ (~70 x 10<sup>6</sup> Eq) μη πτητικών οξέων, τα οποία πρέπει να αποβληθούν δια των νεφρών και αντιπροσωπεύουν (70 x 10<sup>6</sup>)/(24 x 60) = 48.611 nEq κάθε min ή 48.611/42 L ≈ 1.000 nEq/min/L H<sub>2</sub>O του οργανισμού. Στην πράξη όμως η ποσότητα αυτή των οξέων (H<sup>+</sup>) δεν μεταβάλλει τη συγκέντρωση των H<sup>+</sup> του οργανισμού (τα 40 nEq/L), αφού αυτά που παράγονται καθημερινά εξουδετερώνονται ταχύτατα από τα ρυθμιστικά συστήματα, μέχρις ότου δώσουν την οριστική λύση οι νεφροί, διαμέσου των οποίων θα αποβληθεί η περίσσεια των H<sup>+</sup> που δημιουργήθηκε. Η πολύ μεγάλη αποτελεσματικότητα των ρυθμιστικών συστημάτων φαίνεται και από το γεγονός ότι η διαφορά του pH μεταξύ φλεβικού αίματος που οδεύει προς τους πνεύμονες και αρτηριακού που τους εγκαταλείπει, σπάνια ξεπερνά τα 0,04 της μονάδας.

Ένα από τα πιο χρήσιμα γενικευμένα συστήματα ορισμού των οξέων και των βάσεων, είναι το σύστημα Brønsted-Lowry. Σ' αυτό οξύ είναι κάθε ουσία που είναι δότης H<sup>+</sup>, ενώ βάση είναι κάθε ουσία που είναι δέκτης πρωτονίων:

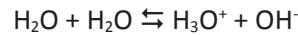
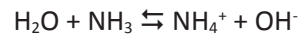
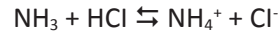
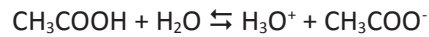


Έτσι, με βάση το σύστημα αυτό στα παρακάτω παραδείγματα, οξέα είναι τα μόρια που βρίσκονται αριστερά:



Τα ανιόντα CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, NH<sub>3</sub> και HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> είναι βάσεις, αφού μπορούν να δεσμεύσουν πρωτόνια και μάλιστα χαρακτηρίζονται ως συζυγείς βάσεις των οξέων CH<sub>3</sub>COOH, HCl, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> αντίστοιχα. Με τον ίδιο τρόπο και οι βάσεις έχουν αντίστοιχα συζυγή οξέα. Μία ολοκληρωμένη αντίδραση περι-

λαμβάνει τη μεταφορά πρωτονίων από ένα οξύ σε μία βάση, με τη δημιουργία αντίστοιχα συζυγούς βάσης και συζυγούς οξέος. Λ.χ.:



Το H<sub>2</sub>O μπορεί να δρα άλλοτε ως οξύ και άλλοτε ως βάση κι αυτό εξαρτάται από την παρουσία άλλων οξέων ή βάσεων.

Ως ισχυρό οξύ χαρακτηρίζεται εκείνο που διίσταται πλήρως σε ιόντα και απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες H<sup>+</sup> στο διάλυμα. Παράδειγμα τέτοιου οξέος είναι το HCl (όπως φαίνεται τα ισχυρά οξέα, όπως το HCl, δεν είναι δυνατό να λειτουργήσουν ως ρυθμιστικά διαλύματα, αφού στο pH των υγρών του οργανισμού, βρίσκονται σχεδόν πλήρως στην ιονισμένη τους μορφή και δεν μπορούν να συνδεθούν με H<sup>+</sup>). Τα αδύνατα οξέα έχουν την τάση να διίστανται ελάχιστα στα ιόντα τους, με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται μικρότερη ποσότητα H<sup>+</sup> στο διάλυμα. Παράδειγμα τέτοιου οξέος είναι το H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Και βέβαια είναι αξιοσημείωτο ότι ένα οξύ μπορεί να έχει θετικό, αρνητικό ή ουδέτερο φορτίο (Εικ. 2).

Ως ισχυρή χαρακτηρίζεται μία βάση που αντιδρά γρήγορα και έντονα με H<sup>+</sup> και ως εκ τούτου τα απομακρύνει άμεσα από το διάλυμα. Τυπικό παράδειγμα ισχυρής βάσης είναι η OH<sup>-</sup>, η οποία αντιδρά με H<sup>+</sup> για να σχηματιστεί H<sub>2</sub>O, ενώ παράδειγμα ασθενούς βάσης είναι η HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, η οποία συνδέεται λιγότερο με H<sup>+</sup> σε σύγκριση με την OH<sup>-</sup>.

Στο αίμα η συγκέντρωση των H<sup>+</sup> κυμαίνεται φυσιολογικά μέσα σε στενά όρια, σε επίπεδα περίπου 0,00004 mEq/L (40 nEq/L). Φυσιολογικές διακυμάνσεις υπάρχουν μόνο μεταξύ 3 - 5

Παραδείγματα Οξέων και Βάσεων		
Οξύ	Βάση	pK
CH <sub>3</sub> COOH	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> ή CH <sub>3</sub> COONa	3,7 - 5,6
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ή Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	6,7
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ή NaHCO <sub>3</sub>	6,12
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	NH <sub>3</sub>	9,25
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	Καλιούχος Hb (KHb)	5,4 - 9,4
Οξυαιμοσφαιρίνη (HbO <sub>2</sub> )	Καλιούχος οξυαιμοσφαιρίνη (KHbO <sub>2</sub> )	5,4 - 9,4
Λευκώματα πλάσματος (Pr)	NaPr	5,4 - 9,4

Εικόνα 2: Παραδείγματα οξέων και βάσεων

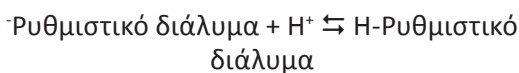
nEq/L, αλλά σε ακραίες καταστάσεις συμβατές με τη ζωή, η συγκέντρωση των  $H^+$  μπορεί να κυμαίνεται από 10 - 160 nEq/L.

Στον ανθρώπινο οργανισμό με τη δίαιτα που ακολουθείται, παράγονται οξέα ως αποτέλεσμα των μεταβολικών αντιδράσεων (και κάπως μικρότερες ποσότητες βάσης). Τα οξέα παράγονται κυρίως από τον μεταβολισμό των θειούχων (μεθειονίνη, κυστεΐνη και κυστίνη) και των θετικά φορτισμένων αμινοξέων (αργινίνη και λυσίνη).

## 2. Ρυθμιστικά Συστήματα

Τα ρυθμιστικά συστήματα ελαχιστοποιούν τις μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$ , όταν προστίθενται στον οργανισμό. Αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι κάποιας επιθετικής επίδρασης πάνω στο σύστημα της οξεοβασικής ισορροπίας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η προστασία που προσφέρουν τα ρυθμιστικά συστήματα είναι προσωρινή και αν το αίτιο επιμείνει, το ρυθμιστικό σύστημα εξαντλείται.

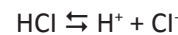
Το ρυθμιστικό σύστημα επομένως εμποδίζει τη δημιουργία έντονων μεταβολών στη συγκέντρωση των  $H^+$  όταν προστίθεται σ' αυτό οξύ ( $H^+$ ) ή βάση ( $OH^-$ ), διότι παγιδεύει τα  $H^+$  ή  $OH^-$  στα μόριά του και δεν τα επιτρέπει πλέον να υπάρχουν σε ιοντική μορφή. Αυτό συμβαίνει διότι όταν ένα  $H^+$  εγκλωβίζεται στο μόριο ενός ασθενούς οξέος δεν είναι πλέον δραστικό, αφού η δυνατότητα διάστασης του νέου οξέος είναι μηδαμινή. Η γενική αντίδραση των ρυθμιστικών διαλυμάτων με τα  $H^+$  είναι η εξής:



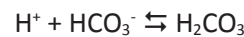
Στο παραπάνω παράδειγμα το ελεύθερο  $H^+$  συνδέεται με τη βάση του ρυθμιστικού διαλύματος και σχηματίζει ένα ασθενές οξύ, το οποίο, είτε παραμένει ως έχει, είτε διασπάται ελάχιστα σε ιόντα (σ' αυτά από τα οποία προήλθε). Όταν αυξηθεί η συγκέντρωση των  $H^+$ , η αντίδραση βαινει προς τα δεξιά, δηλαδή συνδέονται περισσότερα  $H^+$  με το ρυθμιστικό διάλυμα (όταν υπάρχει διαθέσιμο). Και αντίθετα, όταν η συγκέντρωση των  $H^+$  μειωθεί, η αντίδραση βαινει προς τ' αριστερά, ελευθερώνοντας  $H^+$  (προφανώς από το ρυθμιστικό διάλυμα). Με τον τρόπο αυτό οι μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$  ελαχιστοποιούνται.

Στον οργανισμό λοιπόν μόλις παραχθεί ένα  $H^+$ , εξουδετερώνεται από τα κυκλοφορούντα ρυθμιστικά συστήματα, τα οποία όπως αναφέρθηκε έχουν ως προτεραιότητα την ελαχιστοποίηση των μεταβολών του pH (αλλάζοντας η συγκέντρωση οποιουδήποτε μέλους, οποιουδήποτε ρυθμιστικού ζεύγους, υπάρχει αντανάκλαση στο pH και άρα σε κάθε ρυθμιστικό διάλυμα του οργανισμού). Αυτά μπορούν και ενεργοποιούνται μέσα σε sec και θεωρούνται η πρώτη γραμμή προστασίας ενάντια σε κάθε μεταβολή του pH. Και βέβαια αυτό που προκαλεί την οξεοβασική διαταραχή δεν είναι η μεταβολή των επιπέδων της συζυγούς βάσης, αλλά η μεταβολή της συγκέντρωσης των  $H^+$ . Έτσι σε γαλακτική οξέωση η αύξηση των  $H^+$  και όχι του γαλακτικού (lactate) είναι που παίζει ρόλο στην κυτταρική λειτουργία.

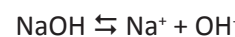
Με απλά λόγια όταν προστίθεται σε υδατικό διάλυμα ένα ισχυρό οξύ (HCl), αυτό διασπάται πλήρως σε ιόντα κατά την αντίδραση:



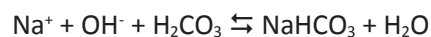
δηλαδή η συγκέντρωση των  $H^+$  θα αυξηθεί και το pH θα μειωθεί, εκτός αν συνυπάρχει στο διάλυμα ρυθμιστικό σύστημα (λ.χ. των διττανθρακικών), το οποίο θα εξουδετερώσει τα  $H^+$  κατά την αντίδραση:



Αντίστοιχα αν σε υδατικό διάλυμα προστεθεί ισχυρή βάση, θα διασπαστεί σε ιόντα πλήρως, κατά την αντίδραση:



τα  $OH^-$  θα αυξηθούν, όπως και το pH και θα εξουδετερωθούν επί υπάρξεως ρυθμιστικού συστήματος (λ.χ. των διττανθρακικών) κατά την αντίδραση:



οπότε θα μειωθούν τα επίπεδα του  $H_2CO_3$  (δηλαδή τα  $H^+$ ) και θα αυξηθούν αυτά της  $HCO_3^-$  ρίζας.

Ως *pK* ενός οξέος ρυθμιστικού διαλύματος, ορίζεται το pH στο οποίο το διάλυμα αυτό είναι αποτελεσματικότερο. Αυτό συμβαίνει όταν η συγκέντρωση του μη διασπασμένου οξέος και της διασπασμένης βάσης είναι ίσες ή μ' άλλα λόγια όταν το οξύ αυτό βρίσκεται σε διάσταση κατά 50% (στο σημείο αυτό η ικανότητα πρόσληψης ή απόδοσης  $H^+$  είναι η μέγιστη δυνατή). Όμως από την εξίσωση Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK + \log\left[\frac{[A^-]}{[HA]}\right],$$

όταν  $A = HA$ , τότε

$$pH = pK + \log 1,$$

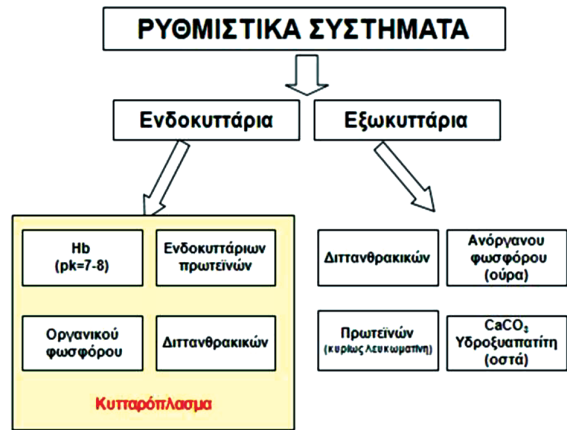
επειδή όμως  $\log 1 = 0$ , η εξίσωση γίνεται ως εξής:

$$pH = pK + 0 \Rightarrow pH = pK$$

Φαίνεται λοιπόν ότι η μέγιστη ρυθμιστική ικανότητα ενός διαλύματος συμβαίνει όταν το pH του ισούται με την pK του οξέος που το αποτελεί. Ειδικότερα όσο αφορά τα υγρά του οργανισμού, αποτελεσματικότερα ρυθμιστικά διαλύματα είναι εκείνα που έχουν pK που κυμαίνεται μεταξύ 6,4 και 8,4 (ή όταν  $pK \pm 1 = pH$ ).

Υπάρχουν πολλά ρυθμιστικά συστήματα στον οργανισμό, τα οποία συναγωνίζονται για την εξουδετέρωση του ίδιου  $H^+$  (με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων του φυσιολογικών). Τα βασικά ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού είναι των διττανθρακικών, των πρωτεϊνών (Hb, αμινοξέων και λευκωμάτων), του ανόργανου Ρi [εξωκυττάριου και ούρων] και του οργανικού [ενδοκυττάριου]), όπως και των οστών. Κατά απλούστερο τρόπο διακρίνονται σε:

- ενδοκυττάρια (αποτελούνται από το σύστημα των φωσφορικών και των πρωτεϊνών και είναι πολύ μεγάλο, αφού καλύπτει το 75% της ρυθμιστικής ικανότητας του οργανισμού) και
  - εξωκυττάρια (Εικ. 3),
- αλλά και σε:
- διττανθρακικά (από σκοπιάς φυσιολογίας η εξουδετέρωση των  $H^+$  στον οργανισμό είναι προτιμότερο να γίνεται από το σύστημα των

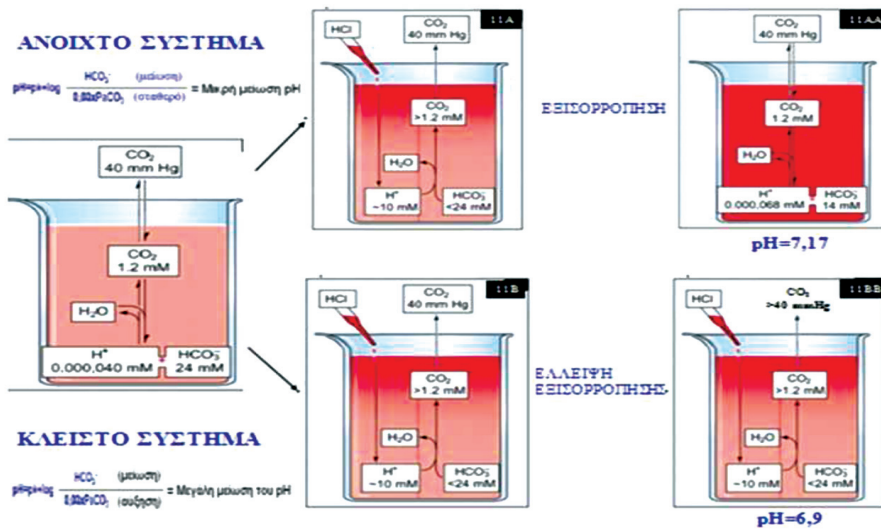


Εικόνα 3: Ρυθμιστικά συστήματα οργανισμού

διττανθρακικών και όχι από εκείνο των πρωτεϊνών, διότι η σύνδεση των  $H^+$  με τις ενδοκυττάρια πρωτεΐνες μπορεί να είναι επιβλαβής για την κυτταρική λειτουργία, επειδή η μεταβολή του φορτίου τους μπορεί να μεταβάλλει την τεταρτοταγή τους δομή που είναι ουσιαστική για τη λειτουργία τους) και

- μη διττανθρακικά συστήματα (περιλαμβάνει όλα τα ρυθμιστικά συστήματα εκτός από αυτό των διττανθρακικών και των οστών).

Παρά τον διαχωρισμό αυτό, τα συστήματα αυτά επικοινωνούν μεταξύ τους και η μόνη σημαντική διαφορά τους είναι ότι το σύστημα των διττανθρακικών σχετίζεται, τόσο με τους νεφρούς, όσο και με τους πνεύμονες. Δηλαδή τα συστήματα των φωσφορικών, των πρωτεϊνών και των οστών είναι κλειστά μέσα στον οργανισμό, ενώ των διττανθρακικών είναι ανοιχτά (Εικ. 4) και επικοινωνεί με το περιβάλλον.



Εικόνα 4: Ανοιχτό και κλειστό ρυθμιστικό σύστημα

Μία σημαντική διαφορά των εξωκυττάρων από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα είναι και το γεγονός ότι τα πρώτα εξουδετερώνουν άμεσα τα  $H^+$ . Διότι η είσοδος  $H^+$  ενδοκυττάρια και η εξουδετέρωσή τους επιτυγχάνεται σχετικά καθυστερημένα, αφού αυτή για να είναι πλήρης απαιτούνται από 2 - 4 ώρες.

Τα υπάρχοντα λοιπόν ρυθμιστικά συστήματα είναι τα εξής:

- ♦ των φωσφορικών (κυρίως ενδοκυττάριο και λιγότερο εξωκυττάριο και ούρων),
- ♦ των λευκωμάτων (Hb, πρωτεΐνες ορού, αμινοξέα),
- ♦ των διττανθρακικών (κυρίως εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο) και
- ♦ των οστών ( $CaCO_3$  του υδροξυαπατίτης και του διαλυμένου  $HCO_3^-$ )

Ειδικότερα τα ρυθμιστικά συστήματα των υγρών του οργανισμού κατά περιοχή δράσης είναι:

- ♦ τα  $HCO_3^-$  του εξωκυττάριου χώρου = 400 mEq,
- ♦ τα  $HCO_3^-$  του ενδοκυττάριου χώρου = 400 mEq,
- ♦ η ιστιδίνη των ενδοκυττάρων λευκωμάτων (Hb), αλλά και των λευκωμάτων του εξωκυττάριου χώρου = 400 mEq,
- ♦ ο ενδοκυττάριος Ρi κι αυτός του διηθήματος των ούρων (40 mEq) και
- ♦ η  $CO_3^{2-}$  και η  $HCO_3^-$  ρίζα των οστών.

Η συνολική ποσότητά τους δεν ξεπερνιέται και ισούται με το 20% του σωματικού βάρους [σύνολο = 1.250 mEq] (εξαιρουμένων των συστημάτων των οστών) (Εικ. 5).

Η αποτελεσματικότητα των ρυθμιστικών

συστημάτων εξαρτάται από:

- ♦ την ποσότητά τους,
- ♦ την ποσότητα του οξέος ή της βάσης που πρόκειται να εξουδετερώσουν και
- ♦ την pK τους.

Για να φανεί η σημασία τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας ας θεωρηθεί ότι χορηγούνται 2 mEq/L ενός οξέος στον οργανισμό. Αυτά θα κατανεμηθούν ελεύθερα στο χώρο κατανομής τους που είναι το συνολικό  $H_2O$  του οργανισμού (δηλαδή περίπου 40 L σε άνδρα βάρους 70 kg). Τότε το σύνολο των  $H^+$  θα γίνουν ίσα με 2.000.040 nEq/L (αφού κάθε mEq =  $10^6$  nEq), δηλαδή σχεδόν 50.000 φορές τα φυσιολογικά επίπεδα. Στην περίπτωση αυτή το pH θα ήταν ~1. Όμως τα 2 mEq/L  $H^+$  εξαιτίας ύπαρξης των ρυθμιστικών διαλυμάτων (λ.χ. σύστημα διττανθρακικών) θα εξουδετερωθούν, μειώνοντας τα επίπεδά τους από 24 στα 22 mEq/L. Βέβαια κατά την εξουδετέρωση αυτή από κάθε mEq  $HCO_3^-$  παράγεται και 1 mmol  $CO_2$ , οπότε η συγκέντρωση του τελευταίου στο αίμα θα αυξηθεί από 1,2 mmol/L ( $0,03 \times 40 = 1,2$ ) σε  $1,2 + 2 = 3,2$  mmol/L, που αντιστοιχεί σε  $PaCO_2 = 3,2:0,03 = 107$  mmHg. Από την εξίσωση δε του Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6,1 + \log \frac{22}{(0,03 \times 107)} = 6,93$$

Ωστόσο και η  $PaCO_2$  ρυθμίζεται και μάλιστα ανεξάρτητα διαμέσου της αναπνοής. Έτσι αν λ.χ. ο αερισμός διεγερθεί και η  $PaCO_2$  παραμείνει σταθερή στα 40 mmHg (και δεν αυξηθεί όπως αναφέρθηκε), τότε:

$$pH = 6,1 + \log \frac{22}{(0,03 \times 40)} = 7,36$$

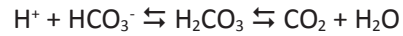
Ρυθμιστικά Συστήματα και Τρόπος Δράσης τους		
Τόπος δράσης	Ρυθμιστικό σύστημα	Σχόλιο
ΕΞΧ	Διττανθρακικών Φωσφορικών Πρωτεϊνών	Εξουδετερώνει μεταβολικά οξέα Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση) Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση)
Αίμα	Διττανθρακικών Αιμοσφαιρίνης Πρωτεϊνών Φωσφορικών	Εξουδετερώνει μεταβολικά οξέα Εξουδετερώνει το $CO_2$ Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση) Μη σημαντικό (πολύ ↓ συγκέντρωση)
ΕΔΧ	Πρωτεϊνών Φωσφορικών Οργανικού φωσφόρου Διττανθρακικών	Σημαντικό Σημαντικό Πολύ σημαντικό Σημαντικό για μη πτητικά οξέα
Ούρα	Φωσφορικών Αμμωνία	Υπεύθυνα για την τιτλοποιήσιμη οξύτητα Σημαντικό (σχηματισμός $NH_4^+$ )
Οστά	$CaCO_3$ Υδροξυαπατίτης	Σημαντικό σε χρόνια μεταβολική οξέωση Σημαντικό σε οξεία μεταβολική οξέωση

Εικόνα 5: Τα ρυθμιστικά συστήματα και τόπος δράσης τους (ΕΞΧ = εξωκυττάριος χώρος, ΕΔΧ = ενδοκυττάριος χώρος)

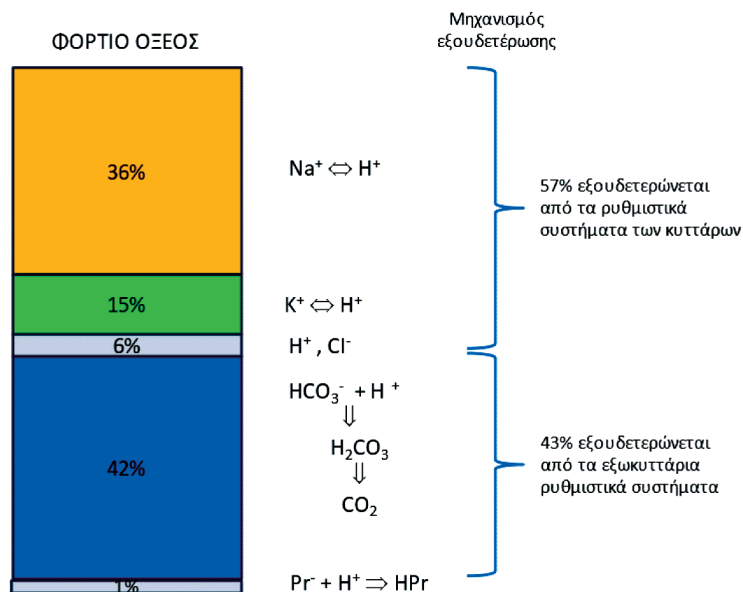
Από το παράδειγμα αυτό φαίνεται η πολύ σημαντική συμβολή, τόσο των ρυθμιστικών διαλυμάτων, όσο και του οργάνου αντιρρόπησης (στη συγκεκριμένη περίπτωση των πνευμόνων).

Τα παραπάνω καταδείχτηκαν από τα ιδιαίτερης σημασίας πειράματα του Pitts και των συνεργατών του, οι οποίοι χορήγησαν σε σκύλους 14 mEq H<sup>+</sup>/L H<sub>2</sub>O του σώματος τους. Αυτό προκάλεσε μία πτώση του pH από τα 7,44 (H<sup>+</sup> = 36 nEq/L) στα 7,14 (H<sup>+</sup> = 72 nEq/L), δηλαδή διαπίστωσαν μία αύξηση των H<sup>+</sup> μόνο κατά 36 nEq/L. Με λίγα λόγια δόθηκαν 14.000.000 nEq H<sup>+</sup>/L και τα 13.999.964 nEq/L εξαφανίστηκαν. Πως συνέβη αυτό; Υπήρχε ένα σύστημα το οποίο περιόρισε τη μεταβολή του pH, δηλαδή υπήρξε ισχυρή αντίσταση στη μεταβολή του pH. Διότι ο οργανισμός του σκύλου είχε *τεράστια ρυθμιστική δυνατότητα*, η οποία απορρόφησε *άμεσα και αποτελεσματικά* τη μεγαλύτερη ποσότητα των H<sup>+</sup>.

Το παρακάτω κλινικό παράδειγμα αναδεικνύει επίσης τη σημασία των ρυθμιστικών συστημάτων. Έστω ασθενής ΣΒ 70 kg ο οποίος είχε pH = 7,0. Αυτό σημαίνει ότι η συγκέντρωση των H<sup>+</sup> στο αίμα θα ήταν ίση με 100 nEq/L. Γνωρίζοντας ότι ο εξωκυττάριος χώρος είναι ίσος με το 20% του σωματικού του βάρους, δηλαδή 70 x 20/100 = 14 L, είναι προφανές ότι το πλεόνασμα των H<sup>+</sup> θα ήταν: 14 x (100 - 40) = 840 nEq (θεωρώντας ότι η μεταβολή της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup> αφορά μόνο στο χώρο αυτό). Αφού όμως κάθε H<sup>+</sup> εξουδετερώνεται από ένα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά την παρακάτω αντίδραση:



είναι προφανές ότι θα χρειαζόνταν 840 nEq HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> για να εξουδετερωθεί το πλεόνασμα των H<sup>+</sup> και να επανέλθει το pH στο 7,40. Δηλαδή θα έπρεπε να δοθούν 0,00084 mEq HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ή <0,001 ml του συνήθους διαλύματος HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (8,4%), αφού κάθε ml του περιέχει ένα mEq και χρειάζονται λιγότερο από 1/1000 του mEq. Βέβαια όπως είναι γνωστό μία τόσο μικρή ποσότητα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> δεν θα είχε καμία επίπτωση στο pH. Που βρίσκεται λοιπόν το λάθος στους υπολογισμούς μας; Η απάντηση είναι ότι γενικά στα βιολογικά υγρά υπάρχουν τα ρυθμιστικά συστήματα, τα οποία εξουδετερώνουν αποτελεσματικά τα πλεονάζοντα H<sup>+</sup> και φυσικά όσο αυτά έχουν δεσμευμένα τα H<sup>+</sup> (ή του OH<sup>-</sup>) δεν φαίνεται η ποσότητα των τελευταίων και δεν παίζουν κανένα ρόλο. Δηλαδή, όταν προστίθενται στον οργανισμό H<sup>+</sup> συνδέονται και παραμένουν συνδεδεμένα με ρυθμιστικά διαλύματα, έτσι ώστε να μη συμβάλλουν στην οξύτητα του διαλύματος (αίματος) και να μη μετρώνται με το pH-μετρο. Αυτό που θα είχε σημασία στην προκείμενη περίπτωση ήταν να προσδιοριστεί η ποσότητα των H<sup>+</sup> που ήταν συνδεδεμένη με ρυθμιστικά διαλύματα. Εξαιτίας λοιπόν της ύπαρξης των ρυθμιστικών διαλυμάτων, οι συνέπειες της παρουσίας ενός οξέος ή μιας βάσης στην οξεοβασική ισορροπία ενός διαλύματος είναι πάρα πολύ ήπιες. Αυτά διατηρούν το pH του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου μέσα σε στενά όρια μεταβολών (0,3 - 0,4 μονάδων) (Εικ. 6).



Εικόνα 6: Μηχανισμός εξουδετέρωσης οξέος μετά από έγχυση φορτίου του σε σκύλο

Τα ρυθμιστικά συστήματα του εξωκυττάριου χώρου επιδρούν μέσα σε *min* και στοχεύουν στη γρήγορη εξουδετέρωση του οξέος ή της βάσης που προστίθεται, έτσι ώστε να μην είναι έντονη η εκτροπή του pH του διαλύματος (ταχεία εξουδετέρωση).

## 2.1. Ενδοκυττάρια και Εξωκυττάρια $H^+$

Ποια είναι η σχέση ενδοκυττάριου/εξωκυττάριου  $H^+$ ; Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχουν στις κυτταρικές μεμβράνες ανοιχτά κανάλια για τα  $H^+$  και τα  $HCO_3^-$ . Αν συνέβαινε αυτό τότε η ενδοκυττάρια συγκέντρωση των  $H^+$  θα ήταν ίδια με εκείνη του  $K^+$  (για το οποίο διαθέτει η κυτταρική μεμβράνη κανάλια). Ωστόσο υπάρχουν άλλοι ηλεκτρο-ουδέτεροι τρόποι μετακίνησης του  $H^+$  ενδοκυττάρια (Εικ. 7).

**Εξουδετέρωση οξέων ή βάσεων** (σε μεταβολική αλκάλωση το 32% από τις πλεονάζουσες βάσεις εξουδετερώνεται ενδοκυττάρια). Υπάρχουν 4 διαφορετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ταχεία εξουδετέρωση των οξέων ή βάσεων στον οργανισμό (buffering):

- ♦ ο φυσικοχημικός,
- ♦ ο βιοχημικός,
- ♦ η απόδοση ή κατανάλωση από τα ενδοκυττάρια οργανύλλια και
- ♦ η διαμεμβρανική ροή (*plasmalemmal flux*) των οξεοβασικών ισοδυνάμων.

Ο *φυσικοχημικός* τρόπος εξουδετέρωσης των οξέων ή των βάσεων συνίσταται σε εξουδετέρωσή τους από συστήματα ασθενών οξέων/συ-

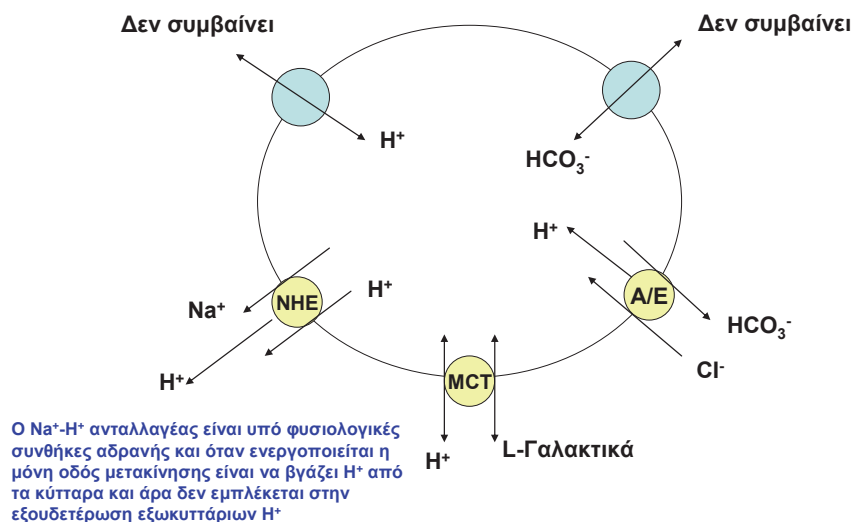
ζυγών βάσεων που υπάρχουν στον οργανισμό, όπως λ.χ. από το σύστημα των διττανθρακικών, των πρωτεϊνών, των φωσφορικών, της αμμωνίας και των οστών.

Ο *βιοχημικός* τρόπος εξουδετέρωσης των  $H^+$  αφορά στην κατανάλωση κατά την διαδικασία βιοχημικών αντιδράσεων (λ.χ. γλυκόλυση, υδρόλυση ATP, φωσφορυλίωση ADP από την κρεατινική φωσφοκινάση κ.ά).

**Η ενδοκυττάρια κατανάλωση ή απόδοση από οργανύλλια** Πολλά κυτταρικά οργανύλλια (μιτοχόνδρια, σαρκοπλασματικό δίκτυο) παίζουν ρόλο στην οξεοβασική ισορροπία, διότι χρησιμοποιούν ή αποδίδουν  $H^+$  για τις μεταβολικές ανάγκες και τη λειτουργία τους.

**Διαμεμβρανική ροή των οξεοβασικών ισοδυνάμων** Αποτελεί σημαντικό μηχανισμό εξουδετέρωσης  $H^+$ , αφού η ηλεκτρολυτική μεταφορά αποτελεί ένα αναπόσπαστο κομμάτι της ρύθμισης του pH. Αυτά περιλαμβάνουν:

- ♦ την διακυτταρική ανταλλαγή  $Na^+-H^+$  (διευκολύνει την ιόν προς ιόν ανταλλαγή εξωκυττάριων  $Na^+$  με ενδοκυττάρια  $H^+$ ),
- ♦ τον  $HCO_3^- - Cl^-$ -ανταλλαγή (διευκολύνει την ένα προς ένα ανταλλαγή ανιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης). Οι δύο αυτοί ανταλλαγείς στα ερυθρά αιμοσφαίρια διευκολύνουν την είσοδο  $HCO_3^-$  κατά τη διαδικασία αποβολής του  $CO_2$  στους πνεύμονες ή την  $HCO_3^- - Na^+$ -συμμεταφορά (είναι ηλεκτρογεννητική συμμεταφορά, κατά την οποία μεταφέρεται  $Na^+$  και  $HCO_3^-$  έξω από τα κύτταρα με αναλογία 3:1),



Εικόνα 7: Δυνατότητες μετακίνησης  $H^+$  και  $HCO_3^-$  διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών

- ♦ εκτός από τα α και β υπάρχει η δράση της H<sup>+</sup>-ATPάσης (χαρακτηρίζεται από ενεργητική μεταφορά H<sup>+</sup> δια της κυτταρικής μεμβράνης) ή του H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ανταλλαγέα (ανταλλάσσει στα βλεννογόνια κύτταρα εξωκυττάρια K<sup>+</sup> με ενδοκυττάρια H<sup>+</sup>) και τέλος
- ♦ η συμμεταφορά H<sup>+</sup>-γαλακτικού (στα καρδιακά, μυικά και παγκρεατικά κύτταρα, στα οποία παράγεται μεγάλη ποσότητα γαλακτικού, το οποίο κατά τον τρόπο αυτό μεταφέρεται εξωκυττάρια).

Ειδικότερα στην εικόνα 7 ο Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> ανταλλαγέας (NHE) είναι σε φυσιολογικές συνθήκες αδρανής (φαίνεται από τις συγκεντρώσεις των Na<sup>+</sup> και H<sup>+</sup> ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια). Όταν ενεργοποιείται, η μόνη οδός μετακίνησης είναι η έξοδος H<sup>+</sup> από τα κύτταρα και άρα δεν εμπλέκεται στην εξουδετέρωση εξωκυττάρια H<sup>+</sup>.

Ο MCT (*monocarboxylic acid transporter*) καταλύει τη μεταφορά L-γαλακτικού ή ανιόντων β-υδροξυβουτυρικού διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Η μεταφορά είναι ηλεκτροουδέτερη και δεν προκαλεί καμία μεταβολή στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης.

Ο Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ανταλλαγέας είναι επίσης ηλεκτρο-ουδέτερος και διευκολύνει την έξοδο των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, οδηγώντας σε συσσώρευση Cl<sup>-</sup> ενδοκυττάρια. Αφού όμως τα κύτταρα έχουν στη μεμβράνη τους κανάλια Cl<sup>-</sup>, η αύξηση του ενδοκυττάρια Cl<sup>-</sup> σε συνδυασμό με το αρνητικό φορτίο του ενδοκυττάρια χώρου δημιουργούν προϋποθέσεις εξόδου του από τα κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε έξοδο και K<sup>+</sup> απ' αυτά (αν τα κανάλια K<sup>+</sup> είναι ανοιχτά). Το καθαρό αποτέλεσμα από τη δράση του ανταλλαγέα αυτού είναι η έξοδος από τα κύτταρα K<sup>+</sup> και HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

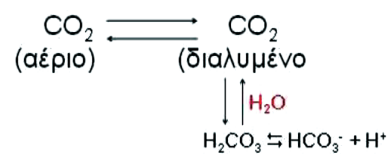
Όσο αφορά τον ανταλλαγέα Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> πρέπει να γνωρίζουμε ότι ορισμένα φάρμακα καθημερινής χρήσης όπως τα σαλικυλικά, η φουροσεμίδα και αναισθητικά αναστέλλουν τη δράση της στα ερυθροκύτταρα, με κλινικές συνέπειες σε ασθενείς με διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας.

### 3. Είδη Ρυθμιστικών Διαλυμάτων

#### 3.1. Ρυθμιστικό Διάλυμα CO<sub>2</sub>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

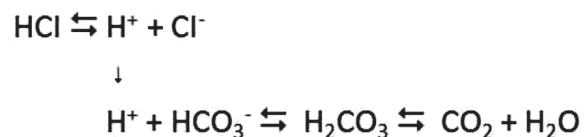
Είναι ένα τυπικό ρυθμιστικό διάλυμα (το σημαντικότερο του εξωκυττάρια χώρου). Το H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> σχηματίζεται στον οργανισμό από το CO<sub>2</sub>, το

οποίο από αέριο γίνεται διαλυμένο (μέσα στα κύτταρα κατά την αναπνευστική τους λειτουργία, από την οποία παράγεται ATP), το οποίο μαζί με H<sub>2</sub>O παρέχει H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> κατά την παρακάτω αντίδραση (λιγότερο από 0,2% του διαλυμένου CO<sub>2</sub> ενυδατώνεται, γεγονός που σημαίνει ότι περίπου 998 από τα 1.000 μόρια που βρίσκονται σ' ένα υδατικό διάλυμα διασπώνται άμεσα σε CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O, με αποτέλεσμα να διαπιστώνεται σ' αυτό υψηλή συγκέντρωση διαλελυμένου CO<sub>2</sub> και πολύ μικρή ποσότητα H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>):



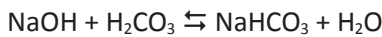
Η αντίδραση αυτή είναι βραδεία, εκτός κι αν υπάρχει η καρβονική ανυδράση (διαπιστώνεται σε αφθονία στο τοίχωμα των πνευμονικών κυψελίδων και στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληνάρια). Έχει στροφή προς τ' αριστερά, αφού η κυρίαρχη μορφή στην οποία υπάρχει είναι το CO<sub>2</sub>, ενώ μία αύξηση της PaCO<sub>2</sub> αυξάνει το διαλυμένο CO<sub>2</sub> και άρα και τη συγκέντρωση του H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (η συγκέντρωση του H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> είναι ανάλογη της μερικής πίεσης του CO<sub>2</sub>). Δηλαδή το CO<sub>2</sub> ενώ δεν είναι οξύ, αυξάνει την οξύτητα διαμέσου δημιουργίας H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Αυτό αποτελεί το νόμο του Henry, ο οποίος θεωρεί ότι όταν αυξάνει η μερική πίεση του CO<sub>2</sub> (και κάθε αερίου) στην αέρια μορφή του, η ποσότητα του διαλυμένου επίσης αυξάνει και όπως φαίνεται στην παραπάνω ισότητα αυξάνει και η συγκέντρωση του H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Εξαιτίας λοιπόν της αδύνατης (ήπιας) διάσπασης του H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (πρόκειται για ασθενές οξύ) η συγκέντρωση των H<sup>+</sup> στο διάλυμα θα είναι πολύ μικρή (τα ασθενή οξέα όπως αναφέρθηκε διίστανται ελάχιστα), οπότε όταν σ' ένα τέτοιο διάλυμα προστεθεί ένα ισχυρό οξύ (HCl) τα H<sup>+</sup> που απελευθερώνονται από τη διάστασή του αδρανοποιούνται από τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του διαλύματος κατά τις αντιδράσεις:



Το  $\text{CO}_2$  που σχηματίζεται μπορεί στη συνέχεια να απομακρυνθεί δια των πνευμόνων, με αποτέλεσμα να απαλλάσσεται ο οργανισμός από ένα ισχυρό οξύ (με δαπάνη βάσης του ρυθμιστικού διαλύματος) (Εικ. 8). Γι' αυτό θεωρείται ότι το σύστημα των διττανθρακικών είναι ανοιχτό σε προσθήκες και απώλειες.

Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή της προσθήκης στο διάλυμα ισχυρής βάσης ( $\text{NaOH}$ ) θα έχουμε την αντίδραση:



Δηλαδή η βάση  $\text{OH}^-$  που προέρχεται από το  $\text{NaOH}$  συνδέεται με το  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , με αποτέλεσμα να σχηματίζεται το  $\text{NaHCO}_3$  (που αποτελεί ασθενή βάση) στη θέση της ισχυρής ( $\text{NaOH}$ ) που προστέθηκε. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής είναι να μειώνονται τα επίπεδα του  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (αφού αντιδρούν με το  $\text{NaOH}$ ), οδηγώντας περισσότερα μόρια  $\text{CO}_2$  να συνδεθούν με  $\text{H}_2\text{O}$  και να αντικαταστήσουν τα  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , τα οποία καταναλώθηκαν. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι να μειώνεται η  $\text{PaCO}_2$  στο αίμα και η μείωση αυτή να δρα κατασταλτικά στην αναπνοή, οπότε μειώνεται ο ρυθμός αποβολής του  $\text{CO}_2$ .



Αυτό που σημαίνει η ισότητα αυτή είναι ότι αν η κύρια διαταραχή είναι η μεταβολική οξέωση, αν αυτή οφείλονταν σε προσθήκη  $\text{H}^+$  (με αποτέλεσμα την κατανάλωση  $\text{HCO}_3^-$ ), η αντίδραση θα έκλινε προς τ' αριστερά. Αντίστοιχα η μεταβολική οξέωση θα μπορούσε να οφείλεται και σε απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  από τον οργανισμό, οπότε θα ήταν αυξημένα τα  $\text{H}^+$  και η αντίδραση θα έκλινε προς τα δεξιά για να αναπληρωθούν τα  $\text{HCO}_3^-$

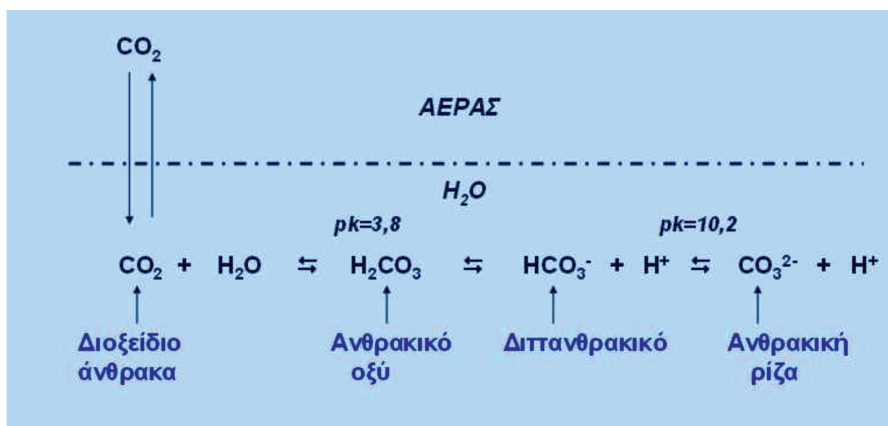
που χάθηκαν.

Δηλαδή στο σύστημα των διττανθρακικών όταν το pH του αίματος απειλείται από μία ισχυρή βάση ενεργοποιείται το αδύνατο οξύ ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) και όταν κινδυνεύει από ένα ισχυρό οξύ ενεργοποιείται η αδύνατη βάση ( $\text{HCO}_3^-$ ). Ότι κι αν συμβεί η συγκέντρωση του ενός από τα δύο μέρη του ζεύγους που συνιστούν το ρυθμιστικό διάλυμα αυξάνεται και του άλλου μειώνεται:

**Πηγές:** Τα  $\text{HCO}_3^-$  του οργανισμού προέρχονται από:

- τους νεφρούς (παράγουν νέα μόρια, αλλά και επανααρροφούν όλα τα μόρια που διηθούνται στο σπείραμα),
- τα ερυθρά αιμοσφαίρια (παράγουν νέα μόρια με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης, όμως η συμβολή αυτή είναι μηδενική, αφού προσθέτουν τόσα μόρια  $\text{HCO}_3^-$ , όσα καταναλώνουν για να αδρανοποιήσουν τις ποσότητες του  $\text{CO}_2$  που παράγονται ενδοκυττάρια) και
- την οξείδωση οξέων οργανικών αλάτων.

Άλλα σημεία σύνθεσης του  $\text{H}_2\text{CO}_3$  από το οποίο κατόπιν παράγονται  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  είναι τα τοιχωματικά κύτταρα του βλεννογόνου του στομάχου, τα σωληναριακά κύτταρα του παγκρέατος και οι αδένες του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Το ανώτερο πεπτικό (στόμαχος) παράγει  $\text{HCO}_3^-$  και μάλιστα σε ικανή ποσότητα, όμως αυτά φυσιολογικά δεν προστίθενται στη δεξαμενή των  $\text{HCO}_3^-$ , επειδή στη συνέχεια  $\text{HCO}_3^-$  εκκρίνονται από το πάγκρεας στο άνω τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, τα οποία εξουδετερώνουν τα  $\text{H}^+$  που εκκρίθηκαν από τα κύτταρα του στομάχου. Αν όμως υπάρχουν έμετοι, κατά τους οποίους χάνονται  $\text{H}^+$ , τότε τα  $\text{HCO}_3^-$  που κερδή-



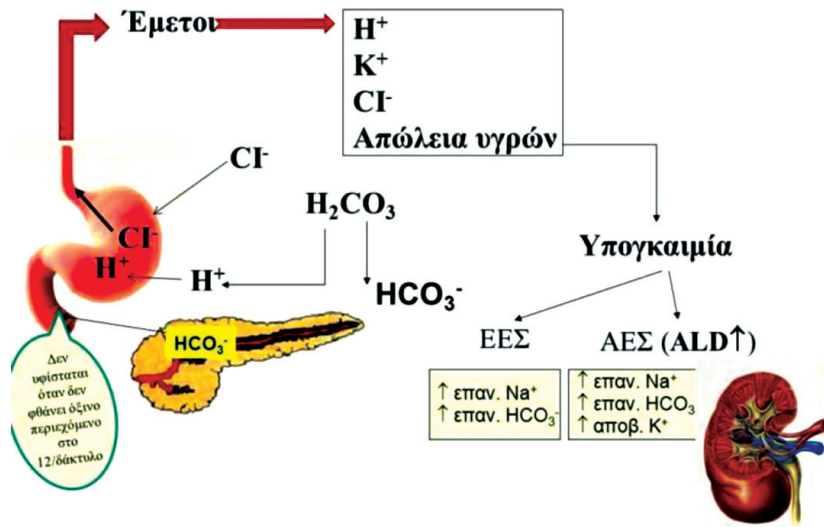
**Εικόνα 8:** Το ρυθμιστικό σύστημα  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  (στους ιστούς τα παραγόμενα  $\text{H}^+$  αδρανοποιούνται από το  $\text{CO}_3^{2-}$  και στη συνέχεια αυτό στους πνεύμονες μετατρέπεται σε  $\text{CO}_2$  και αποβάλλεται στον αέρα)

θηκαν στον στόμαχο κατά την παραγωγή των  $H^+$ , θα δημιουργήσουν θετικό ισοζύγιο, ενώ αντίθετα αν υπάρχει απώλεια  $HCO_3^-$ , όπως για παράδειγμα σε παρουσία παγκρεατικού συριγγίου, θα προκύψει έλλειμμα  $HCO_3^-$  (Εικ. 9).

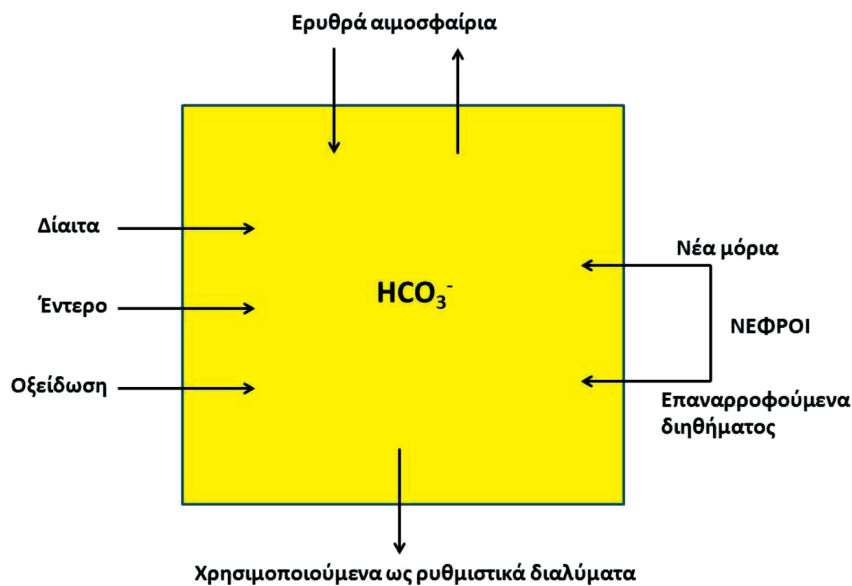
Βεβαίως δεν πρέπει να λησμονείται και η συμβολή της *δίαιτας* στη δεξαμενή αυτή, η οποία όταν συνίσταται από λαχανικά αποτελεί σημαντική πηγή  $HCO_3^-$ , εξαιτίας του ότι περιέχει μεγάλες ποσότητες αλάτων οργανικών οξέων, ενώ παράλληλα περιέχει και λευκώματα, από το μεταβολισμό των οποίων προκύπτουν θειικές και φωσφορικές ρίζες, δηλαδή μη πτητικά

οξέα. Στην περίπτωση αυτή το αλγεβρικό άθροισμα της προσθήκης  $HCO_3^-$  και μη πτητικών οξέων κλίνει σαφώς υπέρ των  $HCO_3^-$ , τα οποία όταν πλεονάζουν αποβάλλονται δια των ούρων. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι υπάρχει μία δεξαμενή  $HCO_3^-$ , από την οποία καταναλώνονται διαρκώς κάποιες ποσότητες καθημερινά και στην οποία προστίθενται νέα μόρια (Εικ. 10).

**Χαρακτηριστικά συστήματος:** Η βασική διαφορά του συστήματος αυτού από τα άλλα είναι ότι ρυθμίζεται, τόσο από τους πνεύμονες, όσο και από τους νεφρούς (ανοιχτό σύστημα). Δηλαδή το σύστημα αυτό είναι ανοιχτό σε προσθή-



Εικόνα 9: Επεξήγηση μεταβολικής αλκάλωσης εμέτων (αποβ. = Αποβαλλόμενο, επαν. = Επαναρρόφηση, ALD = αλδοστερόνη, ΕΕΣ = Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ΑΕΣ = Απω εσπειραμένο σωληνάριο)



Εικόνα 10: Δεξαμενή διττανθρακικών με τις προσθήκες και τις καταναλώσεις τους

κες και απώλειες. Η  $pK$  του συστήματος των διττανθρακικών είναι ίση με 6,1. Έτσι, σύμφωνα με την εξίσωση Henderson-Hasselbalch ( $pH = 6,1 + \log[HCO_3^-]/[0,03 \times PaCO_2]$ ) το  $pH$  είναι ίσο με την  $pK$  όταν  $HCO_3^-$  και  $CO_2$  είναι ίσα ( $pH = 6,1 + \log 1$  και  $\log 1 = 0$ ). Όταν προστίθεται βάση στο σύστημα, ποσότητα του διαλυμένου  $CO_2$  μετατρέπεται σε  $HCO_3^-$ , οδηγώντας σε αύξηση των  $HCO_3^-$  έναντι του  $CO_2$ , αυξάνοντας το  $pH$ . Αντίθετα όταν προστίθεται οξύ, ποσότητα  $HCO_3^-$  μετατρέπεται σε  $CO_2$ , προκαλώντας μία αύξηση του  $CO_2$  έναντι των  $HCO_3^-$  μειώνοντας το  $pH$ .

Τελικά το σύστημα των  $HCO_3^-$  είναι συγκριτικά αδύνατο, ωστόσο η παρουσία της καρβονικής ανυδράσης και η μεγάλη διαλυτότητα του  $CO_2$ , όπως και η ικανότητα των νεφρών να συνθέτουν νέα μόρια  $HCO_3^-$  μαζί με τη δυνατότητα αποβολής του  $CO_2$  δια των πνευμόνων, καθιστούν το σύστημα αυτό το ισχυρότερο. Η σχέση  $CO_2/HCO_3^-$  (μετατροπή δηλαδή του ενός στο άλλο) είναι στο πλάσμα βραδεία και στα ερυθροκύτταρα ταχεία (εξαιτίας της παρουσίας της καρβονικής ανυδράσης σ' αυτά) και ακολουθεί την παρακάτω εξίσωση (την οποία ο οργανισμός προσπαθεί συνεχώς να μετακινήσει προς το μέσο):



Γατί όμως η στροφή της παραπάνω αντίδρασης προς τα δεξιά θεωρείται ότι οδηγεί σε οξέωση; Διότι παράγονται αντίστοιχα από 1 mEq  $H^+$  και 1 mEq  $HCO_3^-$ , που σημαίνει ότι στα 40 nEq/L  $H^+$  προστίθενται 1.000.000 nEq  $H^+$  (και γίνονται 1.000.040 nEq/L) και στα 24 mEq/L (24.000.000 nEq/L) προστίθεται 1 mEq (1.000.000 nEq)  $HCO_3^-$ , οπότε γίνονται 25 mEq/L. Δηλαδή είναι ολοφάνερο ότι αυτό που μεταβάλλεται βασικά είναι τα  $H^+$  και όχι τα  $HCO_3^-$ .

**Που βρίσκεται:** Το σύστημα των διττανθρακικών βρίσκεται κυρίως εξωκυττάρια και είναι αυτό που απαντά ταχύτερα στις μεταβολές του  $pH$ , όμως έχει μικρότερη ρυθμιστική ικανότητα (18%), σε σύγκριση με το ενδοκυττάριο-ερυθρών (35%). Είναι δηλαδή σημαντικό για τον εξωκυττάριο χώρο και η σημαντικότητά του είναι μεγάλη επειδή μπορεί και μεταβάλλεται η συγκέντρωση, τόσο των  $HCO_3^-$  (με μεταβολές που συμβαίνουν, τόσο στο ήπαρ, όσο και στους νεφρούς), όσο και του  $CO_2$  (με μεταβολή του αερισμού των πνευμόνων). Το τελευταίο γεγονός καθιστά το σύστημα όπως αναφέρθηκε ανοιχτό (η αποβολή του μεταβάλλεται διαμέσου των

πνευμόνων μέσα σε 1 - 3 min, ανάλογα με τις ανάγκες), που σημαίνει ότι εξουδετερώνει οξέα (πτητικά), χωρίς να συγκεντρώνονται αυτά στον οργανισμό, αφού απομακρύνονται διαμέσου των πνευμόνων. Αντίστοιχα σε μεταβολικές διαταραχές, μεταβάλλεται η σύνθεση και η αποβολή των  $HCO_3^-$  στους νεφρούς, με αποτέλεσμα να ρυθμίζονται τα επίπεδά του ανάλογα με τις ανάγκες.

### 3.2. Φωσφορικά Ρυθμιστικά Διαλύματα

**Πηγές:** Το εξωκυττάριο φωσφορικό σύστημα προέρχεται ουσιαστικά από τις φωσφορικές ενώσεις των τροφών, αλλά και από τον ενδοκυττάριο χώρο (σε οξέωση η έξοδος  $P_i$  από τα κύτταρα, αυξάνει τη ρυθμιστική ικανότητα του οργανισμού).

Το ενδοκυττάριο αποτελείται από τις οργανικές ενώσεις του  $P_i$ , όπως το 2,3-DPG, το ATP, το ADP και το AMP.

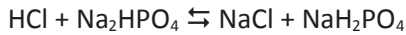
**Χαρακτηριστικά συστήματος:** Τα φωσφορικά υπάρχουν στον οργανισμό ως  $H_3PO_4$  με  $pK = 2,0$ , ως  $H_2PO_4^-$  με  $pK = 6,8$  και ως  $HPO_4^{2-}$  με  $pK = 11,7$ . Στο  $pH$  του αίματος ουσιαστικά όλη η ποσότητα των φωσφορικών βρίσκεται υπό τη μορφή  $H_2PO_4^-$  ( $pK = 6,8$ ).

Τα φωσφορικά ρυθμιστικά διαλύματα έχουν πολύ καλή  $pK$  και για το λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, αφού διασπώνται έντονα σε ιόντα, σε  $pH$  που είναι πολύ κοντά στο φυσιολογικό του αίματος. Ωστόσο δεν είναι τόσο σημαντικά, επειδή η συγκέντρωσή τους είναι ίση με το 1/6 αυτής των  $HCO_3^-$ . Αυτό όμως που πρέπει να τονιστεί είναι ότι το σύστημα των φωσφορικών είναι πολύ σημαντικό στον ενδοκυττάριο χώρο (όπου η συγκέντρωσή τους είναι πολύ υψηλή και το  $pH$  χαμηλότερο από εκείνο του πλάσματος), όπως και στο διήθημα των ούρων.

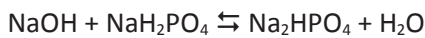
Τόσο το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών, όσο και των φωσφορικών είναι τα μόνα ικανά να εξουδετερώσουν αναπνευστικές οξεοθασικές διαταραχές (διότι σ' αυτές το σύνολο της εξουδετέρωσης των επιπλέον ιόντων γίνεται ενδοκυττάρια, όπου υπάρχουν τα συστήματα αυτά), καθώς το σύστημα των  $HCO_3^-$  αδυνατεί να αντιμετωπίσει μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$  που δημιουργεί το ίδιο.

**Που βρίσκεται: Σύστημα ανόργανου  $P_i$  αίματος** Το σύστημα των φωσφορικών λοιπόν αποτελείται από το  $NaH_2PO_4$ , το οποίο δρα ως ασθενές

οξύ και παρέχει λίγα  $H^+$  και από το  $Na_2HPO_4$ , το οποίο δρα ως ασθενής βάση και προσλαμβάνει  $H^+$ . Σε φυσιολογικές συνθήκες η  $pK$  του συστήματος αυτού είναι ιδανική για ρυθμιστικό διάλυμα ( $pK = 6,8$ ). Η προσθήκη ισχυρού οξέος ( $HCl$ ) στο διάλυμα με ρυθμιστικό σύστημα φωσφορικών προκαλεί την αντίδραση:



Το  $NaH_2PO_4$  ως ασθενές οξύ προκαλεί μικρή μεταβολή του  $pH$ , παρότι προστέθηκε ισχυρό οξύ. Αντίστοιχα η προσθήκη ισχυρής βάσης ( $NaOH$ ) προκαλεί την αντίδραση:



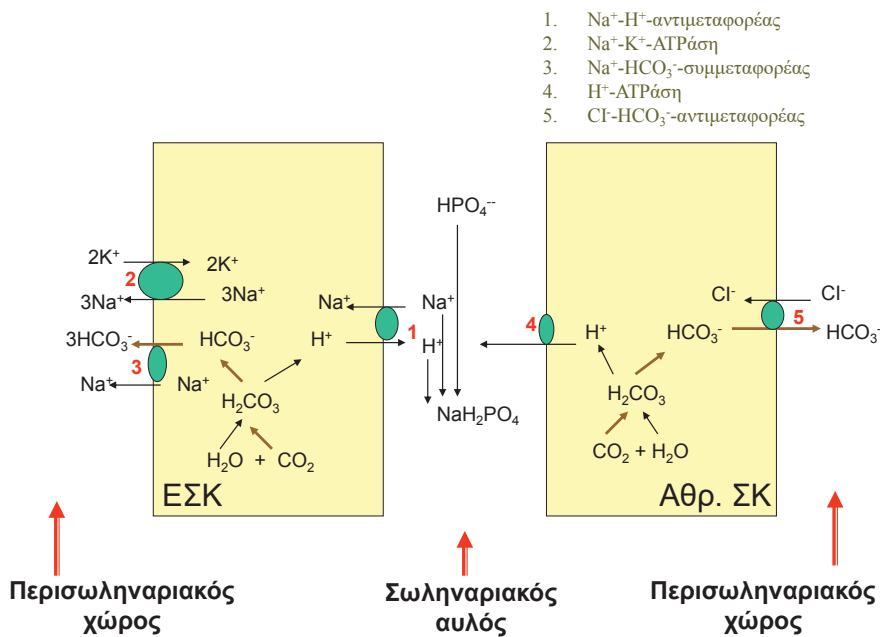
Έτσι, φαίνεται ότι η προσθήκη μιας ισχυρής βάσης επηρεάζει ελάχιστα το  $pH$ , αφού το  $Na_2HPO_4$  είναι ασθενής βάση.

Παρόλα αυτά όμως, τόσο η χαμηλή του συγκέντρωση στον εξωκυττάριο χώρο (8% της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$ ), όσο και η μικρή καθημερινή παραγωγή του περιορίζουν τη σημασία του ως ρυθμιστικού διαλύματος στο χώρο αυτό.

**Σύστημα ανόργανου Ρi ούρων** Σε αντίθεση με τον παραπάνω σχετικά περιορισμένο ρόλο του συστήματος στον εξωκυττάριο χώρο, στο πειραματικό διήθημα το μίγμα  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση (περίπου 50 Eq/L), αφενός εξαιτίας της μικρής επαναρρόφησης τους και αφετέρου λόγω της μεγάλης επα-

ναρρόφησης  $H_2O$ . Επίσης, το  $pH$  των ούρων είναι συνήθως χαμηλότερο από το  $pH$  του εξωκυττάριου χώρου, φέρνοντας το λειτουργικό εύρος του ρυθμιστικού διαλύματος πιο κοντά στην  $pK$  του. Έτσι, παρότι στο αίμα το ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών είναι ασθενές, στο διήθημα των νεφρικών σωληναρίων είναι πολύ ισχυρό και μάλιστα είναι υπεύθυνο για την αποβολή στα ούρα σημαντικού ποσοστού από την περίσσεια των  $H^+$  που παράγονται καθημερινά. Η μεταβολή του  $Na_2HPO_4$  σε  $NaH_2PO_4$  στο πρόουρο, μεταβάλλει ουσιαστικά την αντίδραση των ούρων σε όξινη (αυτή είναι κυρίως η τιτλοποιήσιμη οξύτητα). Στο  $pH$  του εξωκυττάριου υγρού (7,40) η αναλογία  $Na_2HPO_4/NaH_2PO_4$  είναι 5:1, ενώ στα ούρα είναι 4:100. Δηλαδή το 80% του φωσφορικού ανιόντος βρίσκεται στο πλάσμα με τη μορφή  $HPO_4^{2-}$ , ενώ στα ούρα με τη μορφή  $H_2PO_4^-$ .

Τα ρυθμιστικά συστήματα των ούρων ονομάζονται τιτλοποιούμενα οξέα (τιτλοποιήσιμη οξύτητα) (Εικ. 11) και είναι κυρίως τα φωσφορικά (προέρχονται μόνο από τη δίαιτα και η ποσότητά τους στο διήθημα των ούρων ρυθμίζεται από το ισοζύγιο του Ρi και όχι από τις ανάγκες της οξεοβασικής ισορροπίας), η κρεατινίνη, το ουρικό, το γαλακτικό, αλλά και άλλα, όπως σε κετοξέωση το β-υδροξυβουτυρικό και το ακετοξικό κ.ά. Αυτά έχουν ως αποστολή τους να εξουδετερώνουν οξέα που διέρχονται με το διήθημα των ούρων στα σωληνάκια.



Εικόνα 11: Έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας

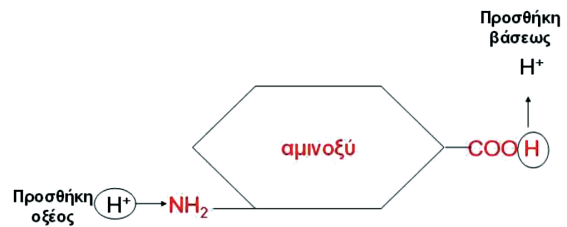
**Σύστημα οργανικού Pi** Το φωσφορικό σύστημα όπως ήδη αναφέρθηκε είναι πολύ σημαντικό και για τον ενδοκυττάριο χώρο (οι οργανικές ενώσεις του Pi, αποτελούν μία ετερογενή ομάδα συστατικών, τα οποία είναι κυρίως το 2,3-DPG, όπως επίσης το ATP, το ADP, το AMP και έχουν  $pK = 6 - 9$ ), επειδή η συγκέντρωση του Pi ενδοκυττάρια είναι πολλές φορές πάνω από εκείνη του εξωκυττάρια χώρου και το pH του ενδοκυττάρια είναι κατώτερο από εκείνο του εξωκυττάρια (σχεδόν κοντά στην  $pK$  του φωσφορικού διαλύματος).

### 3.3. Ρυθμιστικά Συστήματα Λευκωμάτων (Πρωτεϊνών)

Κάθε πρωτεΐνη αποτελείται από αμινοξέα, τα οποία συνδέονται με πεπτιδικούς δεσμούς, ενώ ορισμένα από αυτά έχουν ελεύθερες όξινες ρίζες, που σε διάφορα ρυθμιστικά συστήματα λειτουργούν ως ασθενή οξέα ή βάσεις (ιμιδαζολική ομάδα της ιστιδίνης και αμινοομάδα της λυσίνης, οι οποίες είναι ικανές να αποδεσμεύσουν και να αποδώσουν  $H^+$  τους). Η εξουδετερωτική δηλαδή ικανότητα των αμινοξέων αποδίδεται στο φορτίο των παράπλευρων αλύσεων τους και στις τελικές καρβοξυλικές (όξινες) και αμινικές (βασικές) τους ομάδες (Εικ. 12).

Η καρβοξυλική ομάδα λειτουργεί ως οξύ (αποδίδει  $H^+$ ), ενώ η αμινική ως βάση (δέχεται  $H^+$ ), με αποτέλεσμα το ίδιο το αμινοξύ να είναι τόσο βάση, όσο και οξύ (Εικ. 13). Ειδικότερα στο

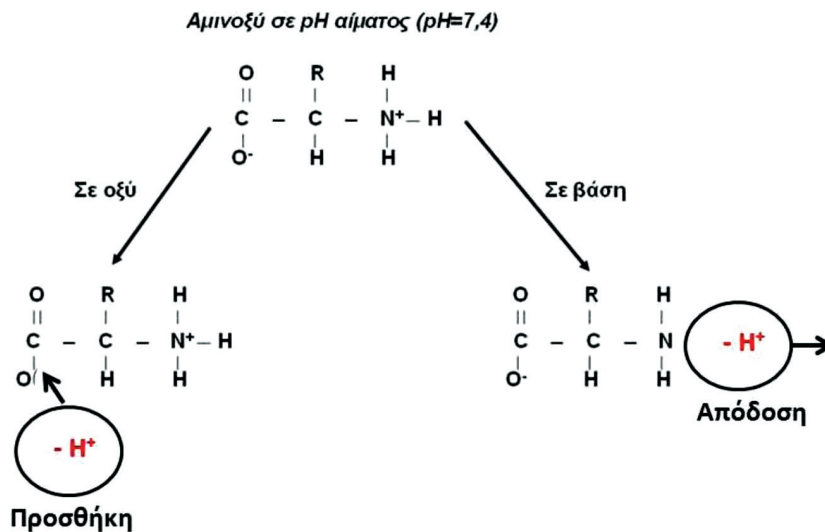
pH του αίματος η καρβοξυλική ομάδα βρίσκεται υπό τη μορφή της  $-COO^-$  ρίζας και όταν βρεθεί σε περιβάλλον οξέος προσλαμβάνει  $H^+$  και μετατρέπεται σε  $-COOH$ . Αντίθετα η αμινική ομάδα στο pH του αίματος βρίσκεται υπό τη μορφή  $-NH_3^+$ , γεγονός που σημαίνει ότι σε περιβάλλον με περίσσεια βάσης μετατρέπεται σε  $-NH_2$  (αποδίδοντας  $H^+$ ). Με λίγα λόγια τα αμινοξέα (πρωτεΐνες) μπορούν να δεχτούν ή να αποδώσουν  $H^+$ , γεγονός που τα καθιστά ικανότατο ρυθμιστικό σύστημα. Αν μάλιστα αναλογιστεί κανείς ότι κάθε πρωτεΐνη έχει εκατοντάδες αμινοξέα, γίνεται φανερό πόσο σημαντικό είναι το σύστημα αυτό (κυρίως στον ενδοκυττάρια χώρο, όπου είναι αυξημένη η πυκνότητά τους).



Εικόνα 13: Τα αμινοξέα ως ρυθμιστικά διαλύματα

**Πηγές:** Τα ρυθμιστικά συστήματα των λευκωμάτων βρίσκονται ενδοκυττάρια (λευκώματα, αμινοξέα, Hb) και εξωκυττάρια (λευκώματα, αμινοξέα). Τα 3/4 των ρυθμιστικών διαλυμάτων του οργανισμού εντοπίζονται ενδοκυττάρια.

**Χαρακτηριστικά συστήματος:** Οι πρωτεΐνες



Εικόνα 12: Λειτουργία αμινοξέων ως ρυθμιστικών διαλυμάτων

αποτελούν μακρομόρια που δημιουργούνται από τη σύνδεση αμινοξέων με πεπτιδικούς δεσμούς. Ορισμένα από αυτά έχουν ελεύθερες ρίζες, που σε διάφορα διαλύματα λειτουργούν, είτε ως ασθενή οξέα, είτε ως ασθενείς βάσεις. Η εξουδετερωτική δηλαδή ικανότητα των αμινοξέων αποδίδεται στο φορτίο των παράπλευρων αλύσων τους και στις τελικές καρβοξυλικές (όξινες) και αμινικές τους ομάδες (βασικές) (Εικ. 13,14). Οι πρωτεΐνες λοιπόν του πλάσματος εξαιτίας του ότι συμπεριφέρονται άλλοτε ως βάσεις και άλλοτε ως οξέα (αμφολύτες), αντιδρούν τόσο με οξέα, όσο και με βάσεις (αποδίδουν ή προσλαμβάνουν  $H^+$ ).

Ως ισοηλεκτρικό σημείο ορίζεται το pH του διαλύματος, στο οποίο ο αμφολύτης συμπεριφέρεται ως διπολικό ιόν (Εικ. 14). Το διπολικό ιόν κάθε πρωτεΐνης σε περιβάλλον με pH πάνω από το ισοηλεκτρικό της σημείο, συμπεριφέρεται ως οξύ (αποδίδει  $H^+$ ), ενώ σε περιβάλλον με pH κατώτερο από το ισοηλεκτρικό της σημείο συμπεριφέρεται ως βάση (προσλαμβάνει  $H^+$ ). Επίσης, ως αμφολύτες οι πρωτεΐνες, μπορεί μετά την αντίδρασή τους με ιόντα, να υπάρχουν υπό διπολική μορφή (να έχουν δηλαδή θετικό και αρνητικό φορτίο ταυτόχρονα). Τότε συμπεριφέρονται ως ηλεκτρικά μη φορτισμένα μόρια, μορφή με την οποία βρίσκονται οι περισσότερες από αυτές στα υδατικά διαλύματα.

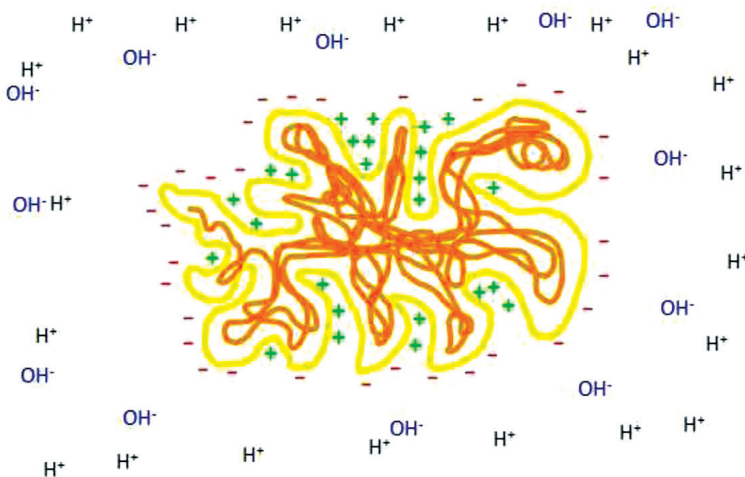
Όσο αφορά την  $pK$  των πρωτεϊνών αυτών εξαρτάται από τον αριθμό των αμινοξέων που υπάρχουν στις παράπλευρες αλύσους του μορίου τους (ο αριθμός αυτός είναι διαφορετι-

κός στις διάφορες πρωτεΐνες). Ευθύνονται κυρίως για την εξουδετέρωση του 50% των  $H^+$  των μη πτητικών οξέων (το υπόλοιπο 50% εξουδετερώνεται από το σύστημα των  $HCO_3^-$ ) και του συνόλου των  $H^+$  που προέρχονται από το  $CO_2$  (αναπνευστικό στοιχείο).

Εξαιτίας λοιπόν της μεγάλης τους συγκέντρωσης, οι πρωτεΐνες είναι σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα του οργανισμού. Βρίσκονται όπως αναφέρθηκε κυρίως ενδοκυττάρια ( $Hb$ , ενδοκυττάρια πρωτεΐνες, αμινοξέα), αλλά και εξωκυττάρια (κυρίως η λευκωματίνη και τα αμινοξέα). Τονίζεται ότι η λευκωματίνη είναι το σημαντικότερο πρωτεϊνικό ρυθμιστικό σύστημα του πλάσματος, αφού περιέχει 16 υπόλοιπα ιστιδίνης/μόριο, ενώ οι σφαιρίνες συμβάλλουν ελάχιστα στην εξουδετέρωση οξέων ή βάσεων (buffering).

Το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών έχει μέση  $pK = 5,4 - 9,4$ , γεγονός που τις επιτρέπει να είναι αποτελεσματικές σε μεγάλο εύρος pH, είναι όμως ένα σύστημα βραδείας αποτελεσματικότητας. Όμως τα αμινοξέα (πρωτεΐνες), όπως ήδη αναφέρθηκε, μπορούν να δεχτούν ή να αποδώσουν  $H^+$ , γεγονός που τα καθιστά ικανότατο ρυθμιστικό σύστημα.

Θεωρητικά τα χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών (υπολευκωματιναιμία, αναιμία) είναι δυνατό να καταστήσουν έναν ασθενή πιο ευαίσθητο σ' ένα φορτίο  $H^+$ . Ωστόσο τέτοιες διαταραχές στα ρυθμιστικά συστήματα δεν προκαλούν προβλήματα ικανά να διαπιστωθούν κλινικά, ούτε μεταβολή στο pH ή στην οξεοβασική ισορροπία,



Εικόνα 14: Αδρανοποίηση  $OH^-$  και  $H^+$  από μόριο λευκώματος (αμφολύτης)

εξαιτίας του ότι οι καταστάσεις με λίγα ή καθόλου ρυθμιστικά συστήματα (φωσφορικά ή πρωτεΐνες) δεν είναι συμβατές με τη ζωή.

**Ρυθμιστικό σύστημα της αιμοσφαιρίνης** Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαθέτουν τρία ρυθμιστικά συστήματα:

- ♦ της Hb,
- ♦ των διττανθρακικών και
- ♦ των φωσφορικών.

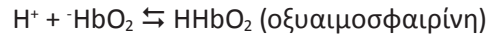
Αν και η Hb βρίσκεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αυτή θεωρείται εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα επειδή αυτό ως σύστημα μελετήθηκε με τιτλοποίηση ολικού αίματος.

Το σημαντικότερο ρυθμιστικό διάλυμα είναι ο ιμιδαζολικός δακτύλιος της ιστιδίνης στο μόριο της Hb (καλύπτει το 35% της ρυθμιστικής ικανότητας του αίματος). Η ποσότητα της Hb στο αίμα είναι ίση με 15 gr%, ενώ των πρωτεϊνών του πλάσματος 7 gr/dl (είναι κι αυτές ρυθμιστικά συστήματα, όμως η απόλυτη ποσότητά τους είναι μικρή σε σύγκριση μ' εκείνη των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών), έτσι ώστε η Hb να είναι 6 φορές πιο σημαντική από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (αφού υπάρχει σε 2πλάσια περίπου ποσότητα και περιέχει 3πλάσια μόρια ιστιδίνης).

Η Hb έχει συνολικά 141 αμινοξέα σε κάθε άλυσσο α και 145 σε κάθε άλυσσο β. Γνωρίζοντας ότι υπάρχουν δύο από κάθε μία από τις αλύσους α και β, τελικά η Hb περιέχει ένα σύνολο 572 αμινοξέων και έχει  $pK \approx 7,0$ . Ο αριθμός των πιθανών περιοχών με ρυθμιστική ικανότητα στο μόριο της Hb είναι για τα οξέα (το γλουταμινικό [26 μόρια], το ασπαρτικό [34 μόρια] και η ιστιδίνη [32 μόρια] (Εικ. 15) και για τις βάσεις (η λυσίνη [48 μόρια], η αργινίνη [14 μόρια], η κυστεΐνη [2 μόρια] και η τυροσίνη [10 μόρια]).

Το σύστημα της Hb χωρίζεται σ' αυτό της αναχθείσας Hb (Hb) και της οξυαιμοσφαιρίνης (HbO<sub>2</sub>) με  $pK = 5,4 - 9,4$ , τα οποία δρουν κατά τις παρακάτω αντιδράσεις και είναι τα σημαντικότερα ρυθμιστικά συστήματα των ερυθρών:

τετρα ρυθμιστικά συστήματα των ερυθρών:

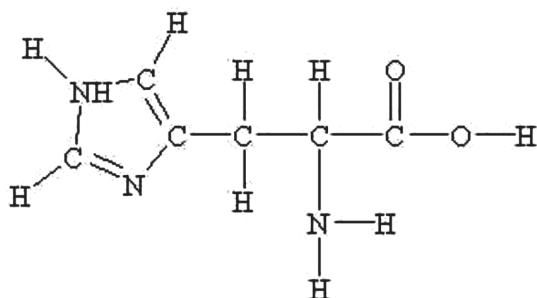


Ένας άλλος παράγοντας που καθιστά την Hb σημαντικό ρυθμιστικό σύστημα είναι και το φαινόμενο της *ισοδρικής ανταλλαγής*. Δηλαδή, το ένα ρυθμιστικό διάλυμα (HHbO<sub>2</sub>-HbO<sub>2</sub><sup>-</sup>) μετατρέπεται σ' ένα άλλο πιο αποτελεσματικό (HHb-Hb<sup>-</sup>), ακριβώς εκεί όπου είναι απαραίτητη αυξημένη ρυθμιστική ικανότητα. Πιο απλά, αυτό σημαίνει ότι η απόδοση του O<sub>2</sub> αυξάνει την ποσότητα της αποξυγονωμένης Hb, η οποία αποτελεί καλύτερο ρυθμιστικό παράγοντα, στο σημείο όπου παράγονται περισσότερα H<sup>+</sup> (ιστοί), εξαιτίας της παραγωγής HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> για τη μεταφορά του CO<sub>2</sub> στα ερυθρά κύτταρα.

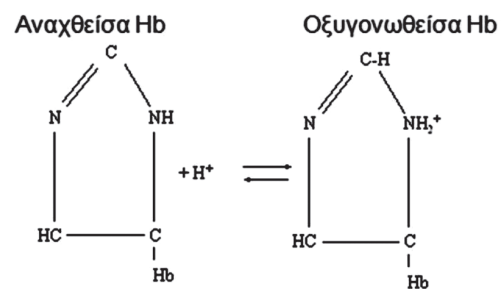
Τελικά και οι δύο αυτές Hb (οξυγονωθείσα και αναχθείσα), στο φυσιολογικό pH του αίματος συμπεριφέρονται ως οξέα, όμως η οξυγονωθείσα είναι ισχυρότερη από την αναχθείσα (η οξυαιμοσφαιρίνη στους πνεύμονες είναι πιο όξινη, από την αναχθείσα και για το λόγο αυτό απελευθερώνει H<sup>+</sup>), με αποτέλεσμα η τελευταία να δεσμεύει περισσότερα H<sup>+</sup>, ενώ στα τριχοειδή η απώλεια του O<sub>2</sub> την καθιστά λιγότερο όξινη (βασική), δηλαδή με αρνητικότερο φορτίο, οπότε δεσμεύει H<sup>+</sup> (Εικ. 16). Σημειώνεται επίσης ότι στο αρτηριακό αίμα το 95% της Hb βρίσκεται υπό την οξυγονωθείσα της μορφή και το 5% υπό την αναχθείσα.

**Πως γίνεται η εξουδετέρωση των οξέων:**

Στην αναχθείσα Hb, η αμινική και η καρβοξυλική ομάδα της ιστιδίνης συμμετέχουν ως ζεύγη ιόντων (Εικ. 15). Στην οξυαιμοσφαιρίνη αυτά τα ζεύγη ιόντων απουσιάζουν και αυξάνονται σε όξινο περιβάλλον. Έτσι στους ιστούς η οξυαιμοσφαιρίνη αποδίδοντας O<sub>2</sub> (αναχθείσα) δεσμεύει πιο εύκολα H<sup>+</sup>, ενώ στους πνεύμονες για κάθε ένα H<sup>+</sup> που απελευθερώνεται δεσμεύονται



Εικόνα 15: Μόριο ιστιδίνης



Εικόνα 16: Αναχθείσα και οξυγονωθείσα Hb