

Εικόνες-κλειδιά

Επεξήγηση εικόνων



Θεραπευτικό φάρμακο



Το μονοπάτι (μεταβολικός δρόμος) λειτουργεί στον καρδιακό μυ



Ο υποδοχέας της ινσουλίνης ενεργοποιείται με αυτοφωσφορυλίωση των β-υπομονάδων όταν η ινσουλίνη προσδένεται στις α-υπομονάδες.



Νόσημα ή δηλητήριο



Το μονοπάτι (μεταβολικός δρόμος) λειτουργεί στους σκελετικούς μυς



IRS-1 (υπόστρωμα 1 υποδοχέα ινσουλίνης)



Συνδέεται με διαγνωστική εξέταση αίματος



Το μονοπάτι (μεταβολικός δρόμος) λειτουργεί στο ήπαρ



P85. Πρωτεΐνη των 85kDa είναι ρυθμιστική υπομονάδα της PI-3 κινάσης. Συνδέει το IRS-1 με την PI-3 κινάση.



Απέκκριση στα ούρα ή στα κόπρανα. Το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάγνωση



PI-3 κινάση. Φωσφορυλιώνει την 3-υδροξυλομάδα του PIP2 ώστε να σχηματιστεί 3,4,5-τριφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη



SAM (S-αδενουσυλομεθειονίνη). Ένας δότης μεθυλομάδας



Το μονοπάτι (μεταβολικός δρόμος) λειτουργεί στους νεφρούς



AKT (παλιότερα γνωστή ως PKB). Μία πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης. Προσδένεται στο PIP3.



Αυτή την περίοδο αντικείμενο έρευνας, συζήτησης ή κλινικών δοκιμών



Υδρόφοβη ομάδα



PDK-1. Η φωσφοϊνοσιτιδιο-εξαρτώμενη κινάση-1 ενεργοποιείται από την 3,4,5-τριφωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη



Αυτή την περίοδο αντικείμενο έρευνας, συζήτησης ή κλινικών δοκιμών



Υδρόφιλη ομάδα



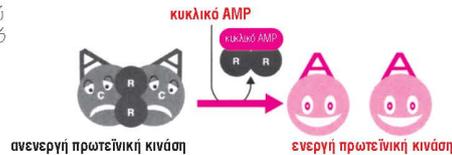
Κατάσταση τροφικού κορεσμού ή μετά από λήψη τροφής



Κινάση-3 της συνθάσης του γλυκογόνου. Ενεργή σε κατάσταση νηστείας, αναστέλλεται όταν φωσφορυλιωθεί από την AKT.



Κατάσταση μετά από νηστεία, πείνα



ανενεργή πρωτεϊνική κινάση

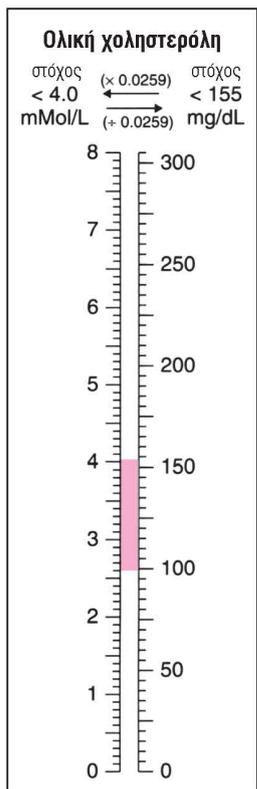
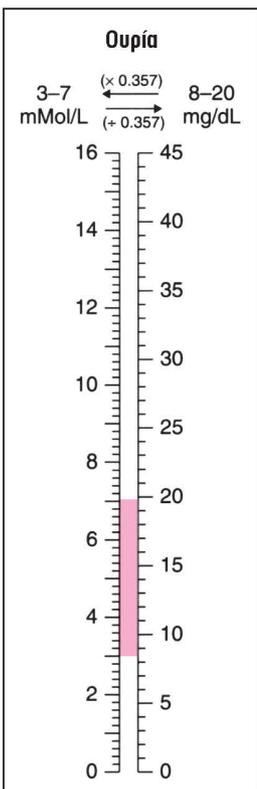
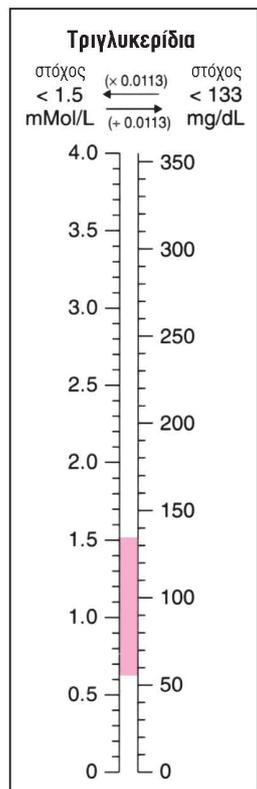
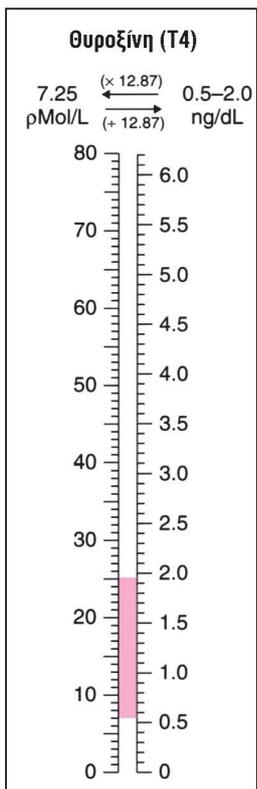
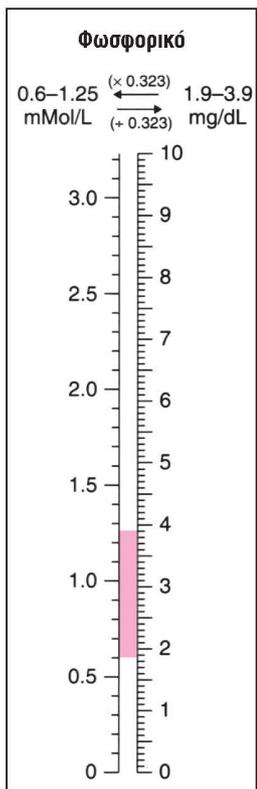
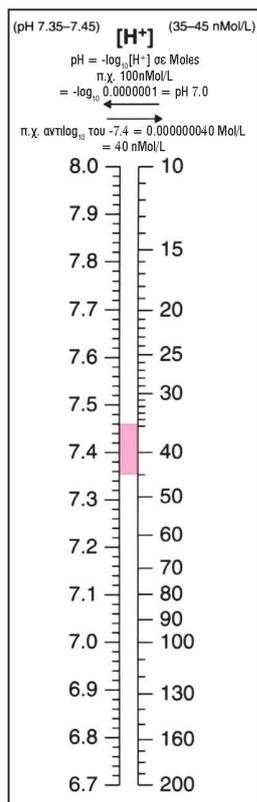
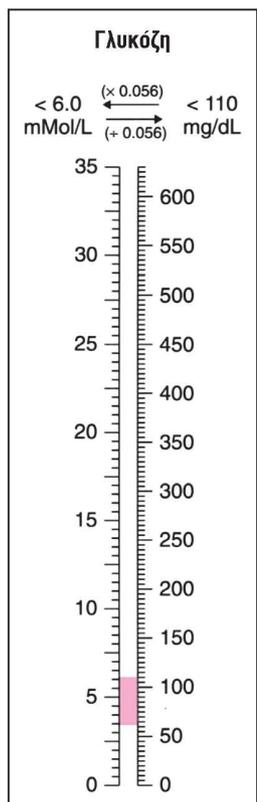
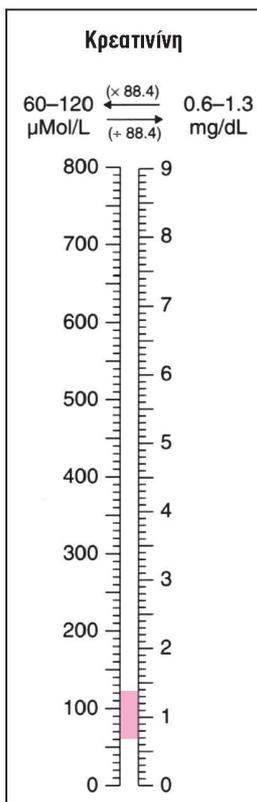
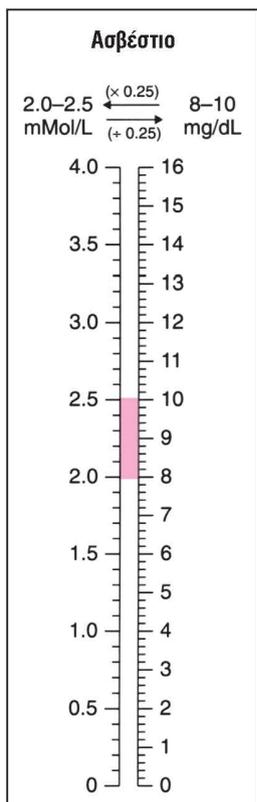
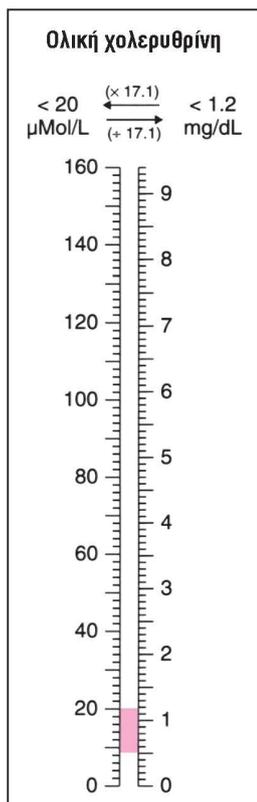
ενεργή πρωτεϊνική κινάση

Η PKA (πρωτεϊνική κινάση Α) ενεργοποιεί το κυκλικό AMP που προσδένεται σ'αυτήν και απομακρύνει τις ρυθμιστικές (ανασταλτικές) υπομονάδες.



Πρωτεϊνική φωσφατάση-1. Ενεργοποιείται από σήματα που προκαλούνται από την ινσουλίνη

Μετατροπές μονάδων μάζας στο σύστημα SI



1 Οξέα, βάσεις και ιόντα υδρογόνου (πρωτόνια)

Ορισμός του pH

Ως pH ορίζεται «ο αρνητικός λογάριθμος με βάση το 10 της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου».

$$\text{pH} = -\log_{10} [\text{H}^+]$$

Για παράδειγμα, σε pH 7.0, η συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου είναι 0.0000001 mMoles/L ή 10^{-7} mMol/L.

Ο \log_{10} του 0.0000001 είναι -7.0

Έτσι, ο αρνητικός \log_{10} είναι -(-7.0), δηλ. +7.0 και κατά συνέπεια το pH είναι 7.0.

$$10,000 \times 100,000 = 1,000,000,000 = 10^9$$

or

$$10^4 \times 10^5 = 10^9$$

(η πρόσθεση δυνάμεων αντιστοιχεί με τον πολλαπλασιασμό των αρχικών αριθμών)

$$\text{Log} \frac{x}{y} = \text{log} x - \text{log} y$$

$$\text{Log} \frac{1}{x} = -\text{log} x$$

Σχήμα 1.1 Επανάληψη λογαρίθμων.

Αριθμός	Ισοδύναμο ως 10 στη δύναμη του «n»	Λογάριθμος ₁₀
1000	10^3	3.0
100	10^2	2.0
10	10^1	1.0
1	10^0	0
0.1	10^{-1}	-1.0
0.01	10^{-2}	-2.0
0.0000001	10^{-7}	-7.0

Σχήμα 1.2 Παραδείγματα αριθμών και των λογαρίθμων τους.

Αριθμός	Λογάριθμος ₁₀
1	0
2	0.301
3	0.477
4	0.602
5	0.699
6	0.788
7	0.845
8	0.903
9	0.954
10	1.0
20	1.301
30	1.477
200	2.301
2000	3.301

Μονάδες	Εναλλακτικοί τρόποι γραφής
1 Mol ανά λίτρο	1 Mol/λίτρο 1M
0.001 Mol ανά λίτρο	1 millimol/λίτρο 1mM
0.000 001 Mol ανά λίτρο	1 microMol/λίτρο 1μM
0.000 000 001 Mol ανά λίτρο	1 nanoMol/λίτρο 1nM

Σχήμα 1.3 Κατανόηση μονάδων.

Τιμές pH	Αντιστοίχιση με άλλες μονάδες συγκέντρωσης
pH 1	0.1 Moles ιόντων υδρογόνου/λίτρο, ή 10^{-1} Moles ιόντων υδρογόνου/λίτρο, ή 10^{-1} g ιόντων υδρογόνου/λίτρο
pH 14	0.000 000 000 001 Moles/λίτρο, ή 10^{-14} Moles ιόντων υδρογόνου/λίτρο, ή 10^{-14} g ιόντων υδρογόνου/λίτρο

Σχήμα 1.5 pH και αντίστοιχες τιμές.

Ορισμός βάσης:
Βάση είναι μία ένωση που δέχεται ένα πρωτόνιο (δηλ. ένα ιόν υδρογόνου, H ⁺), ώστε να σχηματίσει ένα οξύ. Π.χ. το γαλακτικό είναι η συζυγής βάση που δέχεται ένα πρωτόνιο ώστε να σχηματίσει γαλακτικό οξύ.
Ορισμός οξέος:
Οξύ είναι μία ένωση που δίδεται στο νερό ώστε να απελευθερώσει ένα πρωτόνιο (δηλ. ένα ιόν υδρογόνου, H ⁺), π.χ. γαλακτικό οξύ.
Ισχυρό οξύ
(π.χ. υδροχλωρικό οξύ) είναι ένα οξύ το οποίο δίδεται εύκολα στο νερό ώστε να απελευθερώσει ένα πρωτόνιο.
Ασθενές οξύ
(π.χ. ουρικό οξύ) είναι ένα οξύ το οποίο δεν δίδεται εύκολα στο νερό (ώστε π.χ. να σχηματίσει ιόν ουρικού και πρωτόνιο)

Σχήμα 1.4 Ορισμός οξέων και βάσεων κατά Bronsted και Lowry.

Οξεωτικές τιμές pH αρτηριακού αίματος		Κλινικά παραδείγματα
pH 6.8	160 nMol/λίτρο	μεταβολική οξέωση π.χ. διαβητική κετοξέωση, νεφρική σωληναριακή οξέωση
pH 6.9	130 nMol/λίτρο	
pH 7.0	100 nMol/λίτρο	
pH 7.1	80 nMol/λίτρο	
pH 7.2	63 nMol/λίτρο	
pH 7.3	50 nMol/λίτρο	
Φυσιολογικές τιμές pH αρτηριακού αίματος		
pH 7.35	45 nMol/λίτρο	φυσιολογικό pH αρτηριακού αίματος το εύρος pH είναι από 7.35 ως 7.45 (45 ως 35 nMol/L H ⁺ /λίτρο)
pH 7.36	44 nMol/λίτρο	
pH 7.38	42 nMol/λίτρο	
pH 7.40	40 nMol/λίτρο	
pH 7.42	38 nMol/λίτρο	
pH 7.44	36 nMol/λίτρο	
pH 7.45	35 nMol/λίτρο	
Αλκαλωτικές τιμές pH αρτηριακού αίματος		Κλινικά παραδείγματα
pH 7.5	32 nMol/λίτρο	μεταβολική αλκάλωση αναπνευστική αλκάλωση
pH 7.6	26 nMol/λίτρο	
pH 7.7	20 nMol/λίτρο	
pH 7.8	16 nMol/λίτρο	
pH 7.9	13 nMol/λίτρο	
pH 8.0	10 nMol/λίτρο	

Σχήμα 1.6 Παραδείγματα τιμών pH σε σχέση με την κλινική πρακτική.

Τι είναι το pH;

pH είναι «η δύναμη του υδρογόνου» (“the power of Hydrogen”). Αναπαριστά τον αρνητικό λογάριθμο₁₀ της συγκέντρωσης ιόντων υδρογόνου. Γιατί όμως κάνουμε τα πράγματα τόσο περίπλοκα: γιατί δεν χρησιμοποιείται ο απλός όρος «συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου»; Λοιπόν, η έννοια εφευρέθηκε από ένα χημικό για χημικούς και διαθέτει πλεονεκτήματα στα χημικά εργαστήρια. Στην κλινική πρακτική ενδιαφέρον παρουσιάζουν αρτηριακές τιμές pH ανάμεσα σε 6.9 και 7.9. Παρά ταύτα, οι χημικοί χρειάστηκαν να επεκτείνουν την όλη κλίμακα των τιμών pH από το 1 ως το 14. Τιμές με τον όρο pH δίνουν τη δυνατότητα μιας πρακτικής σύμπτυξης αριθμών σε σχέση με την εναλλακτική γραφή που θα ήταν εξαιρετικά εκτεταμένη, όπως φαίνεται και στο σχήμα 1.3. Το σχήμα 1.6 δείχνει το φυσιολογικό εύρος του pH στο αίμα, καθώς και ακραίες τιμές που είναι πιθανό να παρατηρηθούν σε οξειδωτικές και αλκαλωτικές παθήσεις.

Η κλίμακα του pH δεν είναι γραμμική:

«Το pH αίματος του ασθενούς έχει μεταβληθεί κατά 0.3 μονάδες pH» σημαίνει ότι η τιμή του έχει διπλασιασθεί (ή υποδιπλασιασθεί αντίστοιχα).

Μερικές φορές αναφέρεται ότι «Το pH αρτηριακού αίματος του ασθενούς έχει αυξηθεί/μειωθεί κατά, π.χ. 0.2 μονάδες». Παρά ταύτα, πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω της λογαριθμικής κλίμακας, η αναφορά αυτή δεν υποδηλώνει την πραγματική μεταβολή στις παραδοσιακές μονάδες συγκέντρωσης. Π.χ., μία πτώση 0.2 μονάδων από pH 7.2 σε pH 7.0 αντιστοιχεί σε μεταβολή 37 nMol/L, ενώ μείωση από pH 7.0 σε pH 6.8 αντιστοιχεί σε μεταβολή 60 nMol/L.

Παρά ταύτα, πρέπει να σημειωθεί ότι επειδή ο \log_{10} του 2

είναι 0.3 (δηλαδή $2 = 10^{0.3}$), μία μείωση του pH κατά 0.3, π.χ. από pH 7.4 σε pH 7.1, αντιστοιχεί σε διπλάσια αύξηση της συγκέντρωσης H⁺, δηλαδή από 40 nMol/L σε 80 nMol/L. Ανάλογα, αύξηση του pH από pH 7.4 σε pH 7.7 αντιστοιχεί με πτώση της συγκέντρωσης H⁺ από 40 nMol/L σε 20 nMol/L.

Η εξίσωση Henderson-Hasselbach

Ένα ασθενές οξύ διίσταται ως εξής



Ασθενές οξύ πρωτόνιο + συζυγής βάση

όπου **HB** είναι το ασθενές οξύ που διίσταται σε ένα πρωτόνιο H⁺ και τη συζυγή του βάση B⁻. Παραδοσιακά οι συγγραφείς αναφέρονται στη συζυγή βάση ως "A"

Κατά συνέπεια από το νόμο διατήρησης της μάζας, όπου K = σταθερά διάστασης, προκύπτει:

$$K = \frac{[H^+] + [B^-]}{[HB]}$$

$$\log K = \log [H^+] + \log [B^-] - \log [HB]$$

$$\therefore -\log [H^+] = -\log K + \log [B^-] - \log [HB]$$

$$\text{Δηλαδή } pH = pK + \log \frac{[B^-]}{[HB]}$$

Σύμφωνα με τα παραπάνω προκύπτει η εξίσωση Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log \frac{[\text{συζυγής βάση}]}{[\text{οξύ}]}$$

Κλινική σημασία της εξίσωσης Henderson-Hasselbach

Η σημασία της διευκρινίζεται στην αναπνευστική οξείδωση και την αναπνευστική αλκάλωση. **Η εξίσωση δείχνει ότι:**

$$pH = pK + \log \frac{[\text{συζυγής βάση}]}{[\text{οξύ}]}$$

Κατά συνέπεια στην περίπτωση του ρυθμιστικού συστήματος διπτανθρακικού ισχύει:

$$pH \propto \log \frac{[HCO_3^-]}{pCO_2}$$

Ή αντίστοιχα η συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου είναι ίση με

$$[H^+] \propto \frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Με άλλα λόγια, η συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου είναι ανάλογη προς το λόγο της ποσότητας του CO₂ προς τη συγκέντρωση του διπτανθρακικού στο αίμα. Κατά συνέπεια, στην **υπερκαπνία** (υψηλή συγκέντρωση CO₂ στο αίμα), που παρατηρείται στην αναπνευστική οξείδωση, ο λόγος pCO₂ προς HCO₃⁻ είναι αυξημένος και συνεπώς η συγκέντρωση [H⁺] είναι **υψηλή** (δηλαδή το pH είναι **χαμηλό**).

Αντίστοιχα, η **υποκαπνία** που οφείλεται στον υπεραερισμό, καταλήγει στην αναπνευστική αλκάλωση. Σ' αυτήν την περίπτωση, παρατηρείται **χαμηλή** συγκέντρωση CO₂ στο αίμα, έτσι και η συγκέντρωση [H⁺] είναι **χαμηλή** (δηλαδή το είναι pH **υψηλό**).

Η κλινική σημασία του pH και των ρυθμιστικών διαλυμάτων περιγράφεται παρακάτω στα Κεφάλαια 2-5.

2 Κατανοώντας το pH

Γιατί τόσο πολλοί φοιτητές έχουν δυσκολία στην κατανόηση της οξεοβασικής θεωρίας;

Η απόκρυφη επιστημονική γλώσσα που χρησιμοποιείται στην οξεοβασική θεωρία προκαλεί σύγχυση

Η οξεοβασική θεωρία συχνά θεωρείται ένα δύσκολο αντικείμενο. Συμπεριλαμβάνει την κατανόηση των οξέων και την ικανότητά τους να δίστανται ώστε να σχηματίσουν τη συζυγή βάση και ιόντα υδρογόνου H⁺ (τα οποία είναι «πρωτόνια»). Το 1962 οι

Creese και συν έγραψαν στο περιοδικό *The Lancet**: «Υπάρχει μία ποικιλότητα ψευδοεπιστημονικής γλώσσας που προκαλεί σύγχυση κατά το γράψιμο αυτού του αντικειμένου». Οι δυσκολίες προκύπτουν εξαιτίας της αντιφατικής ονοματολογίας που γίνεται φανερή στον παρακάτω διάλογο:

*Creese R, Neil MW, Ledingham JM, Vere DW (1962). The terminology of acid-base regulation. *The Lancet* i, 419

 Σπουδαστής: Ο ασθενής στην εντατική με **γαλακτική οξέωση** pH 7.15 έχει **γαλακτικό** στο αρτηριακό αίμα 5.4 mMol/λίτρο. Ποια είναι η διαφορά ανάμεσα στο γαλακτικό και το γαλακτικό οξύ;

 Καθηγητής: Το γαλακτικό **οξύ** δίσταται σε φυσιολογικό pH αίματος ώστε σχηματίσει τη συζυγή βάση, δηλ. το **γαλακτικό** και ένα **πρωτόνιο H⁺**. (Ο καθηγητής σχεδιάζει τους χημικούς τύπους στο πίσω μέρος του φακέλου).

$$\begin{array}{ccc}
 \text{COOH} & \rightleftharpoons & \text{COO}^- \\
 | & & | \\
 \text{CHOH} & & \text{CHOH} + \text{H}^+ \\
 | & & | \\
 \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\
 \text{γαλακτικό οξύ} & & \text{γαλακτικό} + \text{πρωτόνιο}
 \end{array}$$

 Σπουδαστής: Ααα, λοιπόν αν το γαλακτικό οξύ δίσταται πλήρως, τότε αυτό σημαίνει ότι στη γαλακτική οξέωση υπάρχει πολύ μικρή ποσότητα **γαλακτικού οξέος** στο αίμα;

 Καθηγητής: Λοιπόν ναι. Σε pH 7.15 υπολογίζεται ότι σύμφωνα με την εξίσωση Henderson-Hasselbalch σε κάθε μόριο γαλακτικού οξέος αναλογούν 2000 μόρια γαλακτικού (βείτε παρακάτω τους υπολογισμούς του καθηγητή).

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{B}^-]}{[\text{HB}]}$$

Σε pH 7.15, γνωρίζοντας ότι το pK του γαλακτικού οξέος είναι ίσο με 3.85 ισχύει: $7.15 = 3.85 + \log \frac{\text{γαλακτικό}}{\text{γαλακτικό οξύ}}$

$\log \frac{\text{γαλακτικό}}{\text{γαλακτικό οξύ}} = 7.15 - 3.85 = 3.30$ Αντιλογαριθμώντας, $\frac{\text{γαλακτικό}}{\text{γαλακτικό οξύ}} = 2000$

Αυτό σημαίνει ότι σε pH 7.15 σε κάθε μόριο γαλακτικού οξέος αναλογούν 2000 μόρια γαλακτικού ή η αναλογία του γαλακτικού οξέος είναι ένα ποσοστό 0.05%.

 Σπουδαστής: Επομένως, η συγκέντρωση της συζυγούς βάσης, δηλ. του **γαλακτικού**, είναι αυτή που υπερβαίνει τη φυσιολογική τιμή στο αίμα;

 Καθηγητής: Εεε,ναι.

 Σπουδαστής: Και επομένως είναι η υψηλή συγκέντρωση του γαλακτικού που είναι μοιραία;

 Καθηγητής: Όχι. Στην πραγματικότητα το γαλακτικό είναι ένα «καλό» μόριο. Είναι χρήσιμο σαν πρόδρομη μεταβολική ένωση για τη γλυκονογένεση. Η υψηλή συγκέντρωση των πρωτονίων είναι αυτή που είναι επικίνδυνη.

 Σπουδαστής: Αα, κατάλαβα... και όσο **υψηλότερη** είναι η συγκέντρωση των πρωτονίων, τόσο **καμηλότερο** είναι το pH.

 Καθηγητής: Ακριβώς, εφόσον το pH είναι ο αρνητικός λογάριθμος με βάση το 10 της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου, δηλ. των πρωτονίων.

 Σπουδαστής: Λοιπόν, αυτό σημαίνει ότι όταν λέμε ότι το αρτηριακό pH είναι **όξινο**, παραδόξως υπάρχει **πολύ μικρή ποσότητα οξέος**... Γι' αυτό δεν θα ήταν καλύτερα να αποκαλούσαμε το διάλυμα «**υπερπρωτονικό**»;

 Καθηγητής: Χμμ, ίσως

 Σπουδαστής: Επομένως στην αποκαλούμενη «γαλακτική οξέωση» έχουμε περίσσεια της συζυγούς βάσης, που είναι το **γαλακτικό** και των **πρωτονίων** που προκύπτουν από τη διάσταση, δηλαδή έχουμε **απουσία** του γαλακτικού οξέος... Δεν θα ήταν λοιπόν ακριβέστερο αν αποκαλούσαμε αυτήν την κατάσταση «**γαλακτική υπερπρωτονιαμία**»;

 Καθηγητής: Υποθέτω πως ναι, αλλά ποτέ δεν θα επικρατήσει.